

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Э.М. Кучук, А.Э. Кучук

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОК
И ИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ**

Учебное пособие

Допущено Министерством образования
и науки Кыргызской Республики
в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений

Бишкек 2017

УДК 577
ББК 28.071
К 95

Рецензенты:

Р.Р. Тухватшин, д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой физиологии КГМА,
Е.М. Бебинов, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник

Рекомендовано к изданию Ученым советом ГОУВПО КРСУ.

Кучук Э.М., Кучук А.Э.

К 95 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОК И ИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ: учебн. пособие. Б.: Изд-во КРСУ, 2017. 152 с.

ISBN 978-9967-19-508-0

В основу учебного пособия, написанного в соответствии с программой курса биохимии, положен принцип единства молекулярных основ структурно-молекулярной организации клеток и их регуляторных систем. В сжатой лаконичной форме освещены вопросы химического состава клеток живых систем, отражены особенности строения белков, липидов, нуклеиновых кислот, механизмы трансмембранной передачи сигналов, гормональной регуляции клеточного и межклеточного управления функций организма.

Предназначено для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, интернов.

К 1903010000-17

УДК 577
ББК 28.071

ISBN 978-9967-19-508-0

© ГОУВПО КРСУ, 2017
© Кучук Э.М., Кучук А.Э., 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
Предмет и задачи биохимии	7
Живые системы, их основные признаки	8
ГЛАВА I. БИОМОЛЕКУЛЫ – ОСНОВА	
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОЙ МАТЕРИИ	10
Периодическая система элементов и химический состав организма.	
Биоэлементы – структурные компоненты биомолекул.....	10
Иерархия молекулярной организации клетки.....	12
Вода как организующая субстанция биологических систем, как среда жизненных процессов	14
Неорганические ионы, их свойства и биологические функции.....	20
ГЛАВА II. БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ.....	26
Содержание и распределение белков в органах и тканях организма	27
Физико-химические свойства белков и пептидов	27
Функции белков	32
Структурная организация белков	33
Строение и классификация аминокислот.....	34
Уровни структурной организации белков и пептидов	37
Классификация белков	47
Простые белки	48
Гистоны и протамины	48
Проламины и глютемины	49
Альбумины и глобулины.....	49
Сложные белки и белок-небелковые надмолекулярные комплексы.....	50
Хромопротеины	50
Гемопроитеины	51
Металлопротеины и небелковые металломакромолекулы	56
Фосфопротеины.....	58
Нуклеопротеины.....	59
Нуклеиновые кислоты.....	60
Липопротеины.....	62
Углевод-белковые макромолекулы.....	63
ГЛАВА III. БИОМЕМБРАНЫ	67
Химический состав и строение биомембран	68
Мембранные липиды	69
Фосфолипиды	70
Гликолипиды	73
Холестерол (холестерин)	74

Мембранные белки	75
Трансмембранная асимметрия, роль в биопроцессах клетки	77
Жидкостьность мембран.....	78
Разновидности клеточных мембран	80
Элементы цитоскелета	84
Биологические функции клеточных мембран	84
ГЛАВА IV. ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН	87
Механизмы транспортных процессов	87
Пассивный транспорт	88
Избирательная проницаемость мембран.....	90
Белки-переносчики	91
Способы транспорта веществ через клеточную мембрану	92
Неселективные и селективные ионные каналы	92
Активный транспорт	94
Регуляция активности Na ⁺ -АТФазы	96
Специальные виды активного транспорта	97
ГЛАВА V. КЛЕТОЧНОЕ И МЕЖКЛЕТОЧНОЕ УПРАВЛЕНИЕ	
ФУНКЦИЯМИ ОРГАНИЗМА	98
Биологически активные соединения. Биорегуляторы	99
Истинные гормоны пептидной и белковой природы центральных и периферических эндокринных желез	99
Пептидные гормоны периферических эндокринных желез	101
Гормоны парашитовидных желез и С-клеток щитовидной железы	102
Гормоны поджелудочной железы	104
Гормоны щитовидной железы	106
Гормоны надпочечников	108
Гистогормоны	114
Внутриклеточные биорегуляторы – производные жирорастворимых витаминов и непредельных жирных кислот	119
Производные непредельных жирных кислот. Эйкозаноиды	121
ГЛАВА VI. ТРАНСМЕМБРАННАЯ ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА.....	124
Сигнальные молекулы	124
Рецепторы	125
Гуанилатциклазная система регуляции	129
Регуляция активности G-белков.....	130
Аденилатциклаза	132
Инозитолфосфатная система.....	134
Фосфолипазы	135
Протеинкиназы	136
Фосфодиэстеразы	137

ГЛАВА VII. РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА	138
Ренин-ангиотензиновая система регуляции секреции альдостерона	139
Альдостерон.....	139
Антидиуретический гормон	140
Предсердный натрийуретический фактор	141
ЛИТЕРАТУРА	142
ПРИЛОЖЕНИЯ	144
Приложение 1. Классификация гормонов по химической структуре.....	144
Приложение 2. Гормоны	146

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ca ²⁺ – катион(ы) кальция, ион(ы) кальция; ионизированный (свободный) кальций	ДОФА – диоксифенилаланин
Cl ⁻ – анион(ы) хлора	ДФФ – диизопропилфторфосфат
FAD – флавинадениндинуклеотид	ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
FMN – флаavinмононуклеотид	ИЛ – интерлейкин, интерлейкины
H ⁺ – ион(ы) водорода, протоны	ИМФ – инозинмонофосфат
[H ⁺] – концентрация ионов водорода	ИФЗ – инозинтрифосфат
Hb – гемоглобин	ИФН – интерферон, интерфероны
HbCO – карбоксигемоглобин	КК – креатинкиназа
HbO ₂ – гемоглобин оксигенированный	КоА – кофермент (коэнзим)
Ig – иммуноглобулин, иммуноглобулины	КоQ – кофермент (коэнзим) Q
K ⁺ – катион(ы) калия	ЛГ – лютеинизирующий гормон, лютропин
[K ⁺] – концентрация ионов калия	ЛДГ – лактатдегидрогеназа
LT – leucotrienes, лейкотриены	ЛП – липопротеины
MetHb – метгемоглобин	ЛПВП – липопротеины высокой плотности
Na ⁺ – катион(ы) натрия	ЛП-липаза – липопротеинлипаза
[Na ⁺] – концентрация ионов натрия	ЛПНП – липопротеины низкой плотности
NO – оксид азота	ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
PG – prostaglandins, простагландины	ЛППП – липопротеины промежуточной плотности
T ₃ – трийодтиронин	НАД – никотинамиддинуклеотид
T ₄ – тетраiodтиронин, тироксин	НТФ – нуклеозидтрифосфаты
АДГ – антидиуретический гормон (вазопрессин)	ПТГ – паратиреоидный гормон
АДФ – аденозиндифосфорная кислота, аденозиндифосфаты	СЕ – субъединица
АКТГ – адреноркортicotропный гормон	ПКА – протеинкиназа А
АЛТ – аланинам и нотрансфераза	ПКС – протеинкиназа С
АМФ – аденозинмонофосфат(ы)	ПОЛ – перекисное окисление липидов
цАМФ – циклический аденозин-3', 5'-монофосфат	РНК – рибонуклеиновая кислота
апоЛП – аполипопротеин	мРНК – матричная РНК
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент	рРНК – рибосомная РНК
АСТ – аспаратаминотрансфераза	тРНК – транспортная РНК
АТ – антитело, антитела	ТТГ – тиреотропный гормон
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота	УДФ – уридиндифосфат
АТФаза – аденозинтрифосфатаза'	УМФ – уридинмонофосфат
АЦ – аденилатциклаза	УТФ – уридинтрифосфат
ГАМК – γ-аминомасляная кислота	ФАД – флавинадениндинуклеотид
ГДФ – гуанозиндифосфат	ФАФС – 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат
ГМК – гладкомышечная клетка	ФРДФ – фосфорибозилдифосфат
ГМФ – гуанозинмонофосфат	ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, фоллитропин
ГТ – глутатионтрансфераза	ХГТ – хорионический гонадотропин
ГТФ – гуанозинтрифосфат	ЦТК – цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦТФ – цитидинтрифосфат
	ЭР – эндоплазматический ретикулум

ВВЕДЕНИЕ

Предмет и задачи биохимии

Биологическая химия – наука о молекулярной основе жизнедеятельности живых организмов. Она изучает химический состав, строение и свойства химических веществ, входящих в состав живой материи, превращения, а также связь превращений этих веществ и энергии с деятельностью клеток, органов, тканей и организма в целом.

Одной из главных задач биохимии является установление связи между молекулярной структурой и биологической функцией химических соединений живых организмов.

В этой связи возникает необходимость изучения таких узловых проблем биохимии, как строение макромолекул (белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, липидов и др.), закономерности их функциональной активности, управление их синтезом, молекулярная организация и функционирование клетки – ее органелл и мембран; биоэнергетика, молекулярно-генетические основы различных физиологических процессов, молекулярных механизмов развития патологических процессов и т. д. В связи с этим, в зависимости от подхода к изучению живой материи, биохимия в значительной мере условно делится на следующие разделы:

1. Статическая биохимия.
2. Динамическая биохимия.
3. Функциональная биохимия.

Статическая биохимия занимается исследованием химического состава организмов. При этом в понятие химического состава включается качественный состав и строение соединений, их свойства, а также и количественное их содержание в тех или иных биологических объектах.

Динамическая биохимия занимается изучением химических процессов превращения веществ, происходящих в клетках, субклеточных структурах, органах и тканях организма, взаимодействие веществ, их взаимопревращение, энергообразование, механизмы регуляции функции клеточных структур. Живым организмам свойственна упорядоченность структурной организации, способность сохранять свою индивидуальность при условии поддержания динамического и стационарного состояния организма как открытой системы. Другое условие – наличие механизмов, обеспечивающих извлечение и использование свободной энергии органических соединений, поступивших из окружающей среды, использование этих веществ как строительных материалов для обновления структурных компонентов живой системы.

Функциональная биохимия изучает связи между строением химических соединений и процессами их видоизменений, с одной стороны, функцией тканей и органов, включающих в свой состав упомянутые вещества, – с другой.

Одним из важнейших разделов современной медицины является *клиническая биохимия*, ее задача состоит в изучении молекулярных механизмов развития патологий, установлении диагностически и прогностически значимых нарушений протекания биохимических процессов в организме человека. Являясь разделом медицинской биохимии, клиническая биохимия исследует состав и превращения веществ и энергии в организме человека в норме и патологии.

В 50–60-х годах XX столетия в недрах биохимии зародилась *молекулярная биология* – раздел биохимии, предметом которой является изучение биологических явлений на уровне макромолекул. В настоящее время наиболее важным и приоритетным фундаментальным направлением научных исследований в биохимии и молекулярной биологии является генная инженерия и биотехнологии, задачи которых состоят в следующем: разработка методов генетической и клеточной инженерии, создание на их основе новых подходов для биотехнологических производств, новых методов и средств диагностики, лечения и профилактики наследственных заболеваний, разработка научных основ инженерной энзимологии, исследование структур и функций биомолекул клетки, изучение молекулярных и клеточных основ иммунологии и т. д. В зависимости от объекта или направления исследований современная биохимия подразделяется на несколько самостоятельных разделов.

В природе существует многообразие живых организмов – человек и животные, растения и микроорганизмы и т. д. Биохимические процессы, протекающие в организмах разных видов живых существ, наряду с общими процессами обмена веществ имеют свои особенности. Растения способны к фотосинтезу органических веществ за счет энергии солнечных лучей. Они синтезируют такие вещества, как алкалоиды, смолы, пигменты, каких нет в тканях животных. В процессе фотоллиза воды в растениях освобождаются протоны и электроны, что обуславливает синтез АТФ. В организме животных происходят такие сложные процессы, как секреция пищеварительных соков, нервная деятельность. Микроорганизмы способны усваивать азот из воздуха, окислять серу, образовывать антибиотики и т. д.

Живые системы, их основные признаки

Одно из самых уникальных явлений природы – бесконечно малые объемы, в которые способна укладываться биологическая организация. Величайшая пространственная компактность и энергетическая экономичность работы живых систем достигается, несомненно, за счет организации деталей живого механизма на молекулярном уровне, где универсальное значение приобретают углерод, кислород, водород, азот, сера и другие биоэлементы как материал для скелета биологических молекул; вода – как организующая субстанция биосистем, среда биохимических процессов, макроэргические фосфатные соединения – как медиаторы энергетических превращений, нуклеиновые кислоты – как стабильные хранители и реализаторы наследственной информации, белки – как катализаторы и регуляторы, липиды – как неперенные структурные и регуляторные компоненты мембран и т. д.

Один из важнейших постулатов биологических наук – положение о том, что наименьшей формой жизни, обладающей всеми признаками живого, является клетка. Клетка как одно-, так и многоклеточных организмов построена из биомолекул, состоящих из химических веществ, которые по своим свойствам сходны с аналогичными соединениями неорганического мира. Важная структурная особенность клеток – относительно малые объемы, обусловленные оптимальным содержанием различных функционально взаимосвязанных биомолекул, имеющих фиксированную величину, задаваемую размерами атомов углерода, водорода, кислорода, азота и других элементов. В клетках протекают многочисленные химические реакции. Химический характер процессов в организме обуславливает их подчинение основным химическим закономерностям. Вместе с тем живую материю отличают от неживой качественно новые признаки:

- высокий уровень структурной организации, гетерофазность и функциональная взаимосвязь этих структур;
- способность эффективно извлекать, преобразовывать и использовать энергию органических соединений и воды;

- способность к обмену веществ и энергетических ресурсов с окружающей средой и саморегуляция химических превращений;
- способность живого к точному самовоспроизведению, самоорганизации и самовосстановлению;

Живые организмы никогда не бывают в состоянии равновесия, это касается процессов, идущих в самих организмах, и их взаимодействия с окружающей средой.

Для живых организмов характерно динамическое стационарное состояние. Под динамическим состоянием живых организмов понимается непрерывное самообновление всех составных частей каждой клетки органов и тканей. В клетках тканей довольно быстро распадаются и вновь синтезируются белки, липиды, нуклеиновые кислоты и многие другие вещества. Например, половина всех альбуминов крови распадается и вновь синтезируется за 10–11 дней. В живых системах имеет место единство и противоположность процессов ассимиляции и диссимиляции, имеют место количественные и качественные взаимоотношения и причинно-следственная связь.

Многообразие живых организмов обусловлено структурно-функциональными особенностями их химического состава и строения клеток. Именно клетка живых организмов обладает:

1. Аппаратом (в форме нуклеопротеидных комплексов) для копирования своих основных структур, что обеспечивает размножение и передачу наследственных признаков из поколения в поколение. Вирусы и фаги как нуклеопротеидные комплексы приобретают свойства живого только во взаимодействии с клеткой одно- или многоклеточного организма, становясь составной частью зараженной ими клетки.
2. Аппаратом для получения энергии макроэнергетических соединений за счет процессов окислительного фосфорилирования.
3. Обладает системой мембран, разделяющих и отгораживающих клетку от внешней среды, а также обеспечивающих относительное постоянство внутренней среды клетки и ее «отсеков» за счет обмена веществ и энергии с внешней средой.

Вторым важным положением является вывод о том, что основные биохимические процессы (такие как синтез нуклеиновых кислот, белков, липидов и др., их взаимопревращения и распад), происходящие в клетках самых различных живых организмов, начиная от бактерии и заканчивая человеком, имеют принципиально одинаковый характер. Этот вывод свидетельствует об эволюционном родстве всех живых организмов, что позволяет (с известными оговорками) закономерности, установленные на одном или нескольких видах живых организмов, распространять на весь мир живого.

Третий вывод современной биохимии – положение о том, что в основе эволюции всех живых организмов лежит эволюция нуклеиновых кислот в форме нуклеопротеидных комплексов. Видовые различия обусловлены различием в строении материальных носителей наследственности – нуклеиновых кислот.

Структурные различия в строении ДНК обуславливают видовое разнообразие белков, в том числе и белков-ферментов, структурных белков, поэтому общие для всех живых организмов биохимические процессы имеют частные особенности в каждом типе клеток, у каждого индивидуума, а также вида.

ГЛАВА I. БИОМОЛЕКУЛЫ – ОСНОВА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОЙ МАТЕРИИ

Периодическая система элементов и химический состав организма. Биоэлементы – структурные компоненты биомолекул

В живых системах, составляющих биомассу Земли, обнаружено свыше 70 элементов таблицы Д.И. Менделеева. Почти 99 % элементов, составляющих структуру биомолекул любого организма независимо от систематической принадлежности и уровня организации последнего, приходится на углерод, азот, водород, кислород, серу. На остальные элементы приходится менее 1 %.

В соответствии с количественным содержанием элементов в организме их можно разделить на четыре группы:

1. *Макробиогенные* (основные) элементы, содержание каждого из которых в организме превышает 1 %. К ним относятся углерод, кислород, водород, азот, сера – структурные компоненты органических соединений клетки.

Фосфор (P) – универсальный участник реакций переноса энергии; обязательный компонент ряда ферментов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов, гидроксиапатитов, активных форм моносахаридов.

Кальций (Ca) – кофактор ферментов клеточных мембран, регулятор мембранной мышечной активности, фактор свертывающей системы крови, структурный компонент костей.

2. *Олигобиогенные элементы*, их концентрация составляет от 0,1 до 1 %. Это калий, сера, натрий, хлор, магний, железо.

Натрий (Na) – внеклеточный катион осморегуляции, важнейший противокатион K^+ , ответственный за потенциал действия, кофактор Na^+ -зависимой АТФазы.

Калий (K) – внутриклеточный катион всех клеток, важный противоион, участвующий в нервном проведении, мышечном сокращении, кофактор Na^+ , K^+ -зависимых АТФаз.

Na^+ и K^+ – ионы, играющие важную роль в регуляции водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия, регуляции деятельности сердца, участии в сосудорасширяющем действии.

Магний (Mg) – кофактор многих ферментов киназ, компонент зубов, костной ткани, регулятор проницаемости клеточных мембран, нервно-мышечного возбуждения, активации рибосом в процессе синтеза белка.

Сера (S), входит в состав белков, пептидов и других важных соединений.

Железо (Fe) – кофактор многих окислительных ферментов, переносчик электронов. В составе гемоглобина и миоглобина – переносчика кислорода.

Хлор (Cl) – один из важнейших анионов, донор и акцептор электронов одновременно. Компонент соляной кислоты – активатор пепсина, регулятор электропроводности клеточных мембран.

3. *Микробиогенные элементы*, содержание их в организме ниже 0,1 % – цинк, марганец, кобальт, медь, фтор, бром, йод.

Цинк (Zn) – кофактор более 80 ферментов (алкогольдегидрогеназа, ДНК- и РНК-полимераза, карбоангидраза, карбоксипептидаза и т. д.), снижает транспорт и митохондриальное дыхание.

Марганец (Mn) – кофактор многих ферментов: трансфераз, гидро-, декарбоксилаз, синтетаз, гликопротеинов, протеогликинов.

Кобальт (Co) – компонент витамина В₁₂.

Медь (Cu) – кофактор многих окислительных ферментов оксидаз, составная часть белков – переносчиков кислорода у многих морских организмов.

Фтор (F) – сильнейший окислитель, составная часть фторапатитов.

Йод (I) – входит в состав гормонов тироксина и трийодтиронина.

4. *Ультрамикробиогенные элементы.* Содержание их в организме составляет от 0,0001 до 0,000001 %. К этой группе относятся хром, бор, титан, селен, никель, алюминий, ванадий, кремний, олово, кадмий, мышьяк, литий.

Селен (Se) – кофактор глутатионпероксидазы.

Хром (Cr), никель (Ni), ванадий (V), олово (Sn) – регуляция синтеза соединительной ткани и роста костей.

Хром (Cr⁺³, Cr⁺⁶) – кофактор толерантности к глюкозе – активатор секреции инсулина.

Молибден (Mo) – кофактор ксантино- и альдегидоксидаз.

В живых системах обнаруживаются следы всех элементов, присутствующих в окружающей среде. Однако для разных видов живых объектов набор элементов различен. Некоторые из элементов имеют универсальное значение (C, N, O, H, S, P, Na, Mg, Ca, Cl), другие требуются хотя и не всем, но многим видам живых систем (Fe, Cu, Mn, Zn, I, F). Вопрос о роли многих ультрамикроэлементов в живых организмах пока еще окончательно не решен, и поэтому нельзя быть уверенным, что тот или иной элемент действительно не требуется.

В наборе биогенных элементов в организме нет ничего случайного. Прослеживается строгий принцип в том, что относительно легкие атомы с малыми размерами и небольшим зарядом чаще всего включаются в жизненно важные системы. Включение их в биологические системы нельзя объяснить только распределением этих элементов на Земле. И хотя химический состав крови близок к составу вод океана по содержанию тех или иных элементов, главным для биогенности является особое сочетание свойств, делающих элементы наиболее подходящими для той роли, которую они выполняют в организме.

Относительное содержание C, N, O, S, P в биомолекулах организма гораздо выше, чем в земной коре. Эти элементы легко образуют наиболее прочные ковалентные связи посредством спаривания электронов, легко реагируют друг с другом, поэтому органические молекулы включают значительное число различных функциональных групп (гидроксильных – OH, карбоксильных – COOH, аминогрупп – NH₂, тиоловых – SH, фосфатных – OPO₃H₂ и др.).

Углерод, азот и кислород образуют ординарные и двойные связи, позволяющие создавать самые разнообразные химические соединения. Атомы углерода способны, помимо того, образовывать тройные связи с атомами азота и другими углеродными атомами. Ковалентно связанные атомы углерода могут создавать цепные или циклические каркасы множества органических молекул. Для соединений углерода характерно явление изомерии.

Углерод – уникальный элемент периодической системы, как никакой другой химический элемент может создавать стабильные молекулы разнообразных конфигураций и размеров, с большим числом различных функциональных групп, что обеспечивает течение химических процессов, лежащих в основе функционирования живых систем.

Семь элементов – металлы железа, кобальт, марганец, натрий, калий, кальций, магний – являются кофакторами ферментов, составными частями ряда биологически активных соединений (например, Mg^{2+} в комплексе с АТФ), играющих важнейшую роль в основных процессах жизнедеятельности.

Перечень биогенных элементов можно расширить. Медь, цинк, молибден, никель, ванадий, хлор, бром, йод, селен и другие элементы имеют существенное значение для функционирования жизненно важных систем – ферментов, гормонов и т. д.

Иерархия молекулярной организации клетки

Живые организмы состоят из химических соединений (органических и неорганических), составляющих основу клеточных и внеклеточных биомолекул. Молекулярная организация живого организма начинается с простых молекул-предшественников, поступающих из внешней среды (рисунок 1).

Азот, кислород, водород, диоксид углерода, сера, фосфор, вода и ряд других элементов, являются низкомолекулярными предшественниками промежуточных органических соединений, из которых в ходе жизнедеятельности клеток образуются первичные биомолекулы – аминокислоты, моносахариды, нуклеотиды, жирные кислоты, органические спирты – холин, инозит, глицерин, сфингозин и др. Эти строительные блоки, связываясь ковалентно друг с другом, образуют макромолекулы – полимеры, имеющие большую молекулярную массу и отличающиеся большим разнообразием: простые и сложные белки, нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК), гомо- и гетерополисахариды (гликоген, крахмал, мукополисахариды, клетчатка), триглицериды, фосфолипиды, гликолипиды и др.

В отличие от макромолекул функция нуклеотидов, аминокислот, моносахаридов, жирных кислот в жизнедеятельности организмов более многогранна. Так, аминокислоты являются не только строительными блоками белков и пептидов, но и служат предшественниками многих важных веществ: медиаторов, гормонов, порфиринов, азотистых оснований, пигментов и других соединений. Нуклеотиды не только используются для построения молекул нуклеиновых кислот, но и выполняют роль коферментов, а нуклеотид-полифосфаты (АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ), как макроэргические соединения, служат источниками энергии.

Промежуточное положение между первичными биомолекулами и макромолекулами занимают макроциклические соединения – гем, цианкобаламин (витамин B_{12}), хлорофилл, ряд коферментов – НАД, ФАД, HS-CoA, которые являются составными частями сложных макромолекул.

Макромолекулы при помощи ковалентных и нековалентных связей (ионных взаимодействий, водородных связей, гидрофобных взаимодействий и ван-дер-ваальсовых сил) соединяются в смешанные макромолекулы – липо-, нуклео-, гликопротеиды, гликолипиды и т. д.

Взаимодействие простых и смешанных макромолекул формирует надмолекулярные структуры – мембраны плазматические, митохондриальные, ядерную, лизосомальную, ретикулярную сеть, микротрубочки, сократительные системы, рибосомы, хроматин, мультиферментные комплексы и др.

Надмолекулярные структуры, где важнейшим звеном являются мембраны, образуют морфологически различимые клеточные структуры – органоиды (ядро, митохондрии, лизосомы, аппарат Гольджи, эндоплазматическую сеть), которые отличаются относительной автономностью в выполнении специальных функций. Таким образом формируются усложняющиеся уровни молекулярной организации клетки (рисунок 1).

БИОЭЛЕМЕНТЫ

Неорганические ионы и простые молекулы:
 N_2 , CO_2 , O_2 , H_2O , S , P , NH_3 , CH_4 , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ,
 Cl_2 , H_2PO_4 , S^{2+} , другие ионы и элементы

БИМОЛЕКУЛЫ

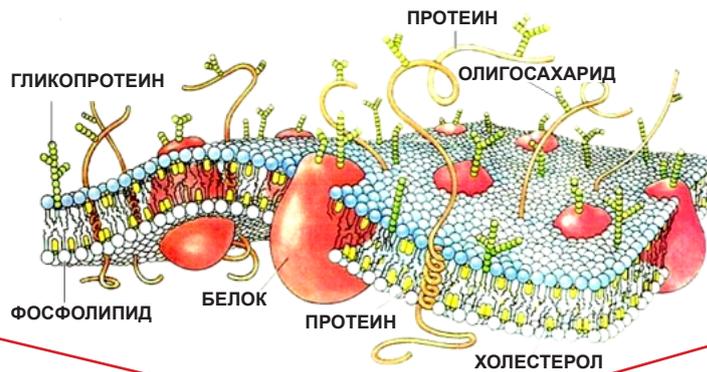
А) Структурные мономеры: аминокислоты, моносахариды, жирные кислоты, спирты → Б) Макроциклические соединения: гем, хлорофилл, цианкобаламин, нуклеотиды, коферменты → В) Макромолекулы-биополимеры: белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды, липиды

Сложные макромолекулы: хромопротеиды, гликопротеиды, гликолипиды, фосфопротеиды

Макромолекулярные комплексы (надмолекулярные структуры): клеточные мембраны плазматическая, ядерная, лизосомальная, митохондриальная, аппарата Гольджи, эндоплазматическая сеть, сократительные системы, рибосомы, ядрышки, хроматин, микротрубочки, мультиферментные системы

Органеллы: ядро, митохондрии, хлоропласты, лизосомы, аппарат Гольджи

Современные представления о строении биомембраны



КЛЕТКА:

ассоциация органелл, эндоцитоплазматической сети, трубочек, канальцев, простых и сложных биомолекулы объединенных в единую структурно-функциональную систему, организующей основой, которой являются биомембраны



Рисунок 1 – Уровни молекулярной организации клеточных структур и их генетическая взаимосвязь

Клетка – открытая упорядоченная, способная к самовоспроизведению, эффективно-му преобразованию и использованию энергии биологическая система с высоким уровнем организации функционально взаимосвязанных структур – органелл, макромолекулярных комплексов, каналцев, трубочек, организующей основой которой являются биомембраны. Биомембраны отграничивают клетку от среды окружения и разделяют ее внутреннее пространство на функционально различающиеся отсеки (компартменты), где осуществляются взаимосвязанные с окружающей средой процессы обмена веществ и энергии.

Несмотря на свои исключительно малые размеры, каждая клетка составляет основу микромира с чрезвычайно сложной внутренней организацией и пространственной разобщенностью ее компартментов, которые, однако, связаны в единое целое благодаря разветвленной системе метаболических процессов.

Вода как организующая субстанция биологических систем, как среда жизненных процессов

Макро-, олиго- и микробиогенные элементы, образующие живую материю, присутствуют в организме в виде разнообразных химических соединений. Эти элементы входят в состав органических и неорганических соединений живого организма.

Пространственная упорядоченность, структурированность внутриклеточных биомолекул осуществляется с участием слабых водородных, гидрофобных, Ваан-дер-Ваальсовых, ионных и ковалентных связей, что создает основу для осуществления специфических функций всех компонентов клетки. Однако важнейшей структурообразующей основой биомолекул, клеточных мембран и других клеточных структур является вода. И если не сказать об исключительной структурообразующей роли воды в создании условий жизнедеятельности, в организации среды протекания физико-химических процессов, обеспечивающих постоянное возобновление белков, нуклеиновых кислот, липидов, энергии макроэргических и других соединений в организме, то о клеточной организации как живой системы вообще не будет сказано ничего.

Около 75 % биомассы Земли составляет вода. Однако ее содержание в живых организмах разных видов, в различных тканях и органах колеблется в значительных пределах. Так, древесные растения содержат 20–45 % воды, зерна злаков – 12–14 %. В организме млекопитающих содержание воды составляет 75 % от массы тела. У бактерий на воду приходится 75–85 % массы клетки, у медузы – до 99 %. Биологические жидкости – плазма крови, лимфа, слюна, спинномозговая жидкость – содержат 88–99 % воды, в костной ткани человека и животных – 20–45 %. Содержание воды в теле человека в зависимости от возраста колеблется в пределах 50–75 % от общей массы тела (таблица 1). Чем моложе организм, тем выше в нем содержание воды. Так, у четырехмесячного эмбриона человека содержание воды составляет 94 %, у новорожденного – 75 %, у взрослого человека – 67 %.

Содержание воды в организме зависит от многих причин и подвержено значительным индивидуальным колебаниям, которые определяются содержанием жира в организме, индивидуальными качествами тканевых белков, а у детей раннего возраста и характером вскармливания, интенсивностью обменных процессов.

Значительные колебания содержания воды наблюдаются в различных органах и тканях (таблица 2).

Таблица 1 – Содержание и распределение воды в организме человека в зависимости от возраста, % от массы тела

Возраст человека, лет	Общая вода	Внутриклеточная вода	Вне клетки	
			межклеточная	плазма
Новорожденные до 1 года	75	35	35	5
От 1 до 10	70	35	30	5
От 10 до 50	60–65	35–40	20–25	5
Более 50	50–55	35–40	10	5

Таблица 2 – Содержание воды в различных органах и тканях взрослого человека, % от массы тела

Ткани или органы	Вода	Ткани или органы	Вода
Жировая ткань	12,0	Мышца	75,6
Костная ткань	22,0	Селезенка	75,8
Печень	68,3	Легкие	79,0
Кожа	72,0	Сердце	79,2
Кишечник	74,5	Почки	82,7
Мозг	74,8	Кровь	83,0
- серое вещество	84,0		
- белое вещество	70,0		

Вода в организме человека и животных распределена между тремя пространствами: внутри клеток, вне клеток и в замкнутых пространствах.

Внутриклеточная вода локализована в структурах клеток и составляет две трети всей массы воды в организме. Внутриклеточная вода создает условия, необходимые для: 1) преобразования, хранения и использования энергии; 2) осуществления гомеостаза; 3) синтеза нуклеиновых кислот белков (репликации и транскрипции); 4) выполнения специфических функций.

Внеклеточная жидкость составляет одну треть всей воды организма и распределена между плазмой, интерстициальной жидкостью и жидкостью замкнутых полостей (синовиальной, плевральной, спинномозговой, суставной, перикардиальной).

Внеклеточная вода обеспечивает межклеточную коммуникацию. С ее помощью к клеткам поступают питательные вещества (аминокислоты, глюкоза, кислород, липопротеины, различные ионы и микроэлементы), а также многочисленные молекулы регуляторов (гормонов, биологически активных соединений), координирующих работу пространственно разобщенных клеток. Внеклеточная вода удаляет отходы метаболизма – токсичные и обезвреженные вещества из непосредственного окружения клеток.

Содержание воды в клетке зависит от ее химического состава. Так, в бактериальной клетке на одну молекулу нуклеиновой кислоты приходится около миллиона молекул воды, на одну белковую молекулу – около десяти тысяч, на каждую молекулу триглицерида – до тысячи, что примерно соответствует 70 %-ному содержанию воды и 30 %-ному содержанию сухого вещества в клетке, где на долю нуклеиновых кислот приходится 15 %, белков – 70 %,

липидов – 10 % и полисахаридов – 5 % сухого остатка. Причину этого соотношения и соответствия следует искать в особых физико-химических свойствах и структуре молекул воды.

Молекула воды представляет собой электрический диполь. Необычные свойства воды в основном обусловлены тремя причинами: полярным характером молекул, наличием неподеленных пар электронов у атомов кислорода и способностью к образованию водородных связей.

Электрофильный атом кислорода притягивает спаренные электроны от атомов водорода и приобретает два относительно отрицательных заряда, а оба атома водорода – положительные заряды. Благодаря полярности молекул воды и способности к диссоциации активируется диссоциация других веществ, которые широко представлены в биологических системах.

Высокая полярность молекул воды объясняет ее высокую диэлектрическую проницаемость (диэлектрическую постоянную) по сравнению с другими веществами. Для воды она равна 80, для этанола 24, вследствие чего силы сцепления в веществе, помещенном в воду, ослабляются в 3,5 раза больше, чем в этаноле. Так, полярность молекул воды обуславливает ее свойства прекрасного растворителя.

Присутствие в молекуле воды двух атомов водорода и двух необобщенных электронных пар у кислорода обуславливает образование четырех пар водородных связей. В водном растворе диполи воды ориентируются вокруг ионов электролитов, располагаясь к катионам отрицательно заряженными полюсами, а к анионам – положительными. Гидратируются также высокомолекулярные соединения, содержащие полярные ионогенные группировки (альдегидные, спиртовые, амино-группы, карбоксильные и др.).

Степень гидратации и мощность гидратной оболочки различных ионов и молекул зависит от размеров частиц и величины зарядов. Чем выше удельная плотность заряда (больше заряд и меньше размеры частиц), тем сильнее гидратация. Так, например, гидратная оболочка вокруг молекул альбумина более мощная, чем вокруг крупных молекул глобулярных белков. Благодаря гидратации ионов и молекул органических веществ большая часть воды в клетках и биологических жидкостях находится в связанном состоянии. Водородные связи макромолекул также удерживают часть молекул воды. Вокруг ионизированных групп молекул белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот диполи воды строго упорядочены сильным электрополем. Слой строго структурированной, прочно связанной воды толщиной 1–2 нм составляет до 30 % массы гидратированной биомолекулы. В следующем слое гидратированной воды толщиной до 10 нм молекулы воды сохраняют некоторую ориентацию, образуют диффузионный слой гидратационных оболочек. Третий слой, далеко отстающий от иона, образуют молекулы свободной воды с обычной структурой. При этом важнейшей особенностью воды является способность ее молекул объединяться в структурированные ассоциации благодаря образованию водородных связей между разноименно заряженными полюсами диполей воды. Вследствие этого молекулы воды соответствующим образом ориентируются по отношению друг к другу, образуя структурированную систему.

Благодаря образованию связей между разноименно заряженными полюсами диполей таким образом, что каждая молекула воды оказывается довольно прочно связанной с четырьмя соседними молекулами воды, образуются ассоциаты, состоящие, как минимум, из пяти молекул воды. В воде все молекулы могут объединяться в одну пространственную сетку, как бы в одну гигантскую макромолекулу, однако водородные связи при движении молекул воды быстро рвутся и также быстро образуются новые. Поэтому смена молекул связанной и свободной воды в ассоциатах обуславливает динамическое равновесие между отдельными молекулами воды и ассоциатами (рисунки 2).

связанной с ДНК, изменяются термодинамические свойства системы «ДНК – связанная вода». Липид-белковые комплексы клеточных мембран гидрофильны и ориентированы относительно дипольного электрического момента молекул внутриклеточной воды. Изменение в результате патологического процесса пространственного положения молекул воды может привести к изменению пространственного положения липидов в клеточных мембранах, их связи с белками, что скажется на изменении функции мембран: проницаемости, активности ферментов, транспортных белков, регуляторных систем и т. д. Только в живых системах присутствует разность потенциалов на мембранах клеток. Незначительное изменение потенциала сопровождается четко выраженными физиологическими изменениями нервных импульсов, транспорта ионов через мембраны, сокращения мышечной клетки и т. д. Длительное нарушение целостности мембраны всегда ведет к патологии, а выравнивание потенциала означает смерть клетки. Таким образом, поддержание разности потенциала представляет собой основу живого организма ввиду постоянного поддержания упорядоченности структуры живой материи, и в то же время постоянное нарушение состояния равновесия является причиной нарушения жизненных функций клетки, проявляющегося на уровне целостного организма. Избирательная проницаемость мембран зависит от состояния воды. Экстраполируя кластерную модель воды на биологические системы, можно показать, что при разрушении кластера на определенном участке мембраны открывается путь для предпочтительного транспорта определенных катионов. Свободная вода препятствует проведению протонов вблизи мембраны, тогда как по структурированному каркасу протоны распространяются быстро. Взаимодействие самостоятельной возбудимости биологической структуры с водной составляющей проявляется при внешнем воздействии электромагнитного поля, приводящего, например, к изменению калий-натриевого градиента в клетке за счет колебаний молекул воды, гидратирующих ионы и белковые молекулы поверхностного слоя мембраны клетки. Электромагнитные поля (ЭМП) способны поляризовать боковые цепи молекул белка, вызывая разрывы водородных связей, изменяя зону гидратации молекул.

Будучи составной частью субклеточных структур, вода в значительной мере влияет на их функциональную активность: от степени гидратации митохондрий зависит интенсивность протекающих в них процессов окислительного фосфорилирования, от гидратированности рибосом – поддержание их структуры и способности осуществлять синтез белка. Только при определенной оводненности органоидов, мембран, белков и нуклеиновых кислот проявляется их высокая биологическая активность.

Содержание воды в клетках коррелирует с интенсивностью протекающих в них биохимических и физиологических процессов. Так, содержание воды в активно делящихся клетках достигает 80 %, а в некоторых случаях – даже 90 %.

Таким образом, с современной точки зрения вода организма не может рассматриваться как инертная среда, заполняющая пространство между макромолекулами, субклеточными структурами и клетками. «Нельзя говорить о белках, нуклеиновых кислотах, нуклепротеидах и воде так, как если бы это были две различные системы. Они образуют одну систему, которую нельзя разделить на компоненты без разрушения ее сущности» (Сент-Дьёрди).

Велика и многообразна роль воды как основной среды протекания жизненных процессов. В этом отношении важны уникальные свойства воды, обуславливающие образование водородных и ионных связей, которые придают воде исключительную растворяющую способность. Благодаря этому вода является универсальной и доминирующей дисперсионной средой в биологических системах. Другое важное свойство воды – полярность молекул, способность к диссоциации. Благодаря этому свойству она активизирует диссоциацию других веществ, особенно слабых электролитов. При растворении

в воде они диссоциируют и становятся реакционно-способными, что является условием их биологической активности.

Молекулы воды обладают слабовыраженной способностью к обратимой ионизации: $\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$.

Однако свободных ионов водорода в воде не существует, поскольку они, как и большинство других ионов, всегда гидратированы и образуют ионы гидроксония – H_3O^+ . В действительности каждый ион H^+ плотно окружен несколькими молекулами воды, число которых зависит от температуры. Хотя вода характеризуется очень слабой ионизацией, образующиеся при этом ионы H^+ и OH^- играют исключительно важную роль в биологических процессах. Свойства кислот и оснований тесно связаны со свойствами воды, оказывают большое влияние на свойства многих важных компонентов. В биологических жидкостях присутствуют продукты обмена в форме органических и неорганических кислот и оснований, которые в водном растворе подвергаются ионизации.

Водные растворы диссоциированных кислот (доноры протонов) и оснований (акцепторы протонов) образуют сопряженную кислотно-основную пару. Способность любой кислоты «НА» отщеплять протон и образовывать сопряженную с основанием «А»-пару, характеризуется константой равновесия обратимой реакции $\text{HA} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-$, которые называют константами ионизации или константами диссоциации.

Концентрация ионов водорода в биологических жидкостях выражается в виде рН, величина которой численно равна отрицательному десятичному логарифму концентрации ионов H^+ ($\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$). Концентрация ионов водорода (H^+) в жидкости является количественной характеристикой кислотности системы и активности ферментативных процессов. Водные растворы слабых кислот и их анионов представляют собой буферные системы, способные препятствовать изменению их рН при изменении содержания в растворе кислот (H^+) или оснований (OH^-).

Наибольшим диссоциирующим свойством обладают молекулы слабосвязанной воды. Прочносвязанная вода, входящая в состав слоя, прилегающего к полярным группам макромолекул, обладает иными свойствами, по сравнению со всей остальной ее массой. Так, связанная вода имеет незначительное давление пара, замерзает при температуре значительно ниже 0°C , не способна растворять сахара, соли и другие обычно растворимые в воде вещества. Эти свойства связанной воды обусловлены воздействием как внутриклеточных, так и внешних факторов. ЭМП, катионы и анионы, молекулы ДНК, как и другие азот- и кислородсодержащие макромолекулы, способны образовывать водородные связи с водой, молекулы которой объединяются в структурированные ассоциации, что способствует стабилизации макромолекул.

Способность связанной воды изменять свои свойства под влиянием растворенных веществ имеет важное биологическое значение. Так, пресноводные рыбы сохраняют активность в воде при температуре ее замерзания, т. к. концентрация растворенных веществ в крови рыб достаточно высока, а температура замерзания крови намного ниже, чем у чистой воды.

Высокая теплопроводность и теплота парообразования, большая теплоемкость воды обеспечивают надежную стабилизацию температуры тела.

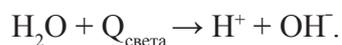
Благодаря наличию в крови растворенных веществ, в том числе и белков, не способных проходить сквозь стенки капилляров, в крови создается более высокое осмотическое давление, чем в межклеточной жидкости. В результате этого вода диффундирует из клеточной жидкости в кровеносные капилляры, что способствует заполнению сосудистой системы и предохранению ее от коллапса.

Обладая низкой вязкостью, высокой подвижностью и способностью растворять большое число органических и неорганических соединений, вода выполняет транспортную функцию, служит средством переноса веществ между клетками, внутри клеток, между органами и тканями.

Необычайный характер взаимодействия между отдельными молекулами и ассоциациями воды обуславливает ее уникальное физико-химическое свойство – большое поверхностное натяжение. Поверхностным натяжением объясняются капиллярные явления, благодаря которым вода с растворенными в ней питательными веществами поднимается в растениях от корня к побегам и листьям, а с метаболитами (продуктами синтеза и распада) в обратном направлении – от листьев к нижним частям растения (транспирация).

Вода в живых системах как субстрат биологического окисления, источник водорода и энергии макроэргических соединений. Являясь основной средой организма, вода непосредственно участвует в ряде химических реакций – гидролизе веществ, гидратации и дегидратации молекул, является продуктом тканевого дыхания и микросомального окисления.

Известна роль воды в образовании энергии АТФ в растениях в процессе фотосинтеза в реакции фотолиза воды под действием энергии света:



Протоны, отщепленные от воды, накапливаются внутри тилакоида в протонном резервуаре, в результате мембрана тилакоида с одной стороны за счет H^+ воды заряжается положительно, с другой – за счет электронов хлорофилла – отрицательно. Когда разность потенциалов между наружной и внутренней сторонами мембраны тилакоида достигает 200 мВ, протоны проталкиваются через каналы АТФсинтетазы, происходит фосфорилирование АДФ до АТФ.

Однако в организме человека и животных вода не подвергается прямому окислению и не может быть непосредственно прямым источником энергии.

В процессе фотосинтеза в растениях вода изначально включается в структуру органических соединений (углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот), является их структурно организующей субстанцией и потенциальным источником энергии.

В организме человека и животных вода участвует в многочисленных реакциях гидратации различных субстратов цикла Кребса и β -окисления жирных кислот, включается в состав цитрата, малата, β -гидрокси ацил-SКоА и других соединений, которые в реакциях окислительного дегидрирования обеспечивают генерирование НАДН₂ – одного из основных субстратов ферментов дыхательной цепи и синтеза энергии АТФ.

Таким образом, будучи структурообразующей субстанцией биологической системы и средой жизненных процессов, вода (по выражению Сент-Дьёрди) в жизни любого организма выполняет роль «матрицы жизни» и источника энергии макроэргических соединений.

Неорганические ионы, их свойства и биологические функции

В клетках организма и во внеклеточной среде многие элементы обычно находятся в виде ионов: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , Cl^- , CO_3^{2-} , NO_3^- . Несмотря на незначительное содержание других катионов и анионов, значимость их неопределима.

Ионный состав внутриклеточной жидкости сильно отличается от состава внеклеточной среды. Согласно физико-химическому закону электронейтральности сумма положительных зарядов катионов и отрицательных зарядов анионов в клетке и вне клетки должна быть равной.

Основным катионом во внеклеточной среде является ион Na^+ (90 %), а из анионов – Cl^- (70 %) и HCO_3^- (18 %). Внутри клетки преобладают катионы K^+ (75 %) и Mg^{2+} (15 %), а из анионов – ионы PO_4^{3-} (50 %) и SO_4^{2-} (10 %).

Более низкий уровень содержания неорганических анионов в клетке компенсируется анионами органических кислот (лимонной, молочной и др.) и кислых белков (таблица 3).

Таблица 3 – Электролитный состав жидкостей организма человека

Вещество	Внеклеточная жидкость				Внутриклеточная жидкость	
	Плазма крови		Межклеточная жидкость		Ммоль/л	Мг/дл
	Ммоль/л	Мг/дл	Ммоль/л	Мг/дл		
Катионы						
Na^+	140	325	140	325	10	22
K^+	4	16	5	16	160	510
Ca^{2+} (свободный)	2,5	10	1,3	5	0,1	–
Mg^{2+}	1,5	2,5	0,8	2	30	27
Анионы						
Cl^-	100	360	110	390	3	7
HCO_3^-	27	200	25	170	8	55
PO_4^{3-}	2	3,5	1,2	3,5	60	–
Органические вещества						
Глюкоза	5,5 мМ		0–1 мМ		–	
Белок	7 г/дл		0,7 г/дл		16 г/дл	
Кислоты	2,0 %		2,0 %		2,5 %	

Абсолютное количество и баланс ионов в клетках и вне клетки поддерживаются в узких границах, что обусловлено особенностями структурной организации клетки, а именно клеточными мембранами, которые ограждают клетку от окружающей среды и обеспечивают разделение клетки на структурно-функциональные отсеки. Градиент концентрации основных неорганических ионов между внутриклеточным пространством и внеклеточной средой характерен только для живых организмов, после их гибели он исчезает. Ионная асимметрия Na^+ и K^+ в клетках, которая поддерживается Na^+ и K^+ -зависимой АТФазой, обуславливает величину мембранного потенциала. Катионы служат противоионами макромолекулярных компонентов клетки – белков и нуклеиновых кислот, которые представляют собой отрицательно заряженные поливалентные ионы. Катионы, влияя на конформацию этих молекул, изменяют их функцию. Градиент концентрации ионов по обе стороны мембраны создает в клетках потенциал порядка 60–80 мВ (милливольт). Любые изменения концентрации ионов и их баланса в клетках и среде их окружения приводят к выраженным изменениям ряда биологических свойств клеток – мембранной проницаемости, раздражимости, сократимости, вязкости протоплазмы, а также нарушению процесса клеточного деления.

Значение ионного баланса в функциональной активности мембранных структур клеток и других клеточных биомолекул можно наблюдать на примере антагонистического действия пары катионов: K^+ и Ca^{2+} . Так, K^+ снижает вязкость протоплазмы клеток и, избирательно взаимодействуя с миозином, вызывает расслабление мышц, тогда как Ca^{2+} обуславливает переход цитоплазмы в состояние геля и инициирует мышечное сокращение.

Минеральные вещества (катионы и анионы), растворенные в тканевой жидкости, плазме крови, лимфе, создают осмотическое давление, являющееся важным фактором распределения в тканях организма воды и растворенных в ней веществ. Значительную роль в создании осмотического давления играет хлорид натрия, составляющий большую часть

минеральных веществ крови. Хлорид натрия плазмы крови определяет почти 90 % осмотического давления жидкой фракции крови. Весьма существенна роль хлорида натрия в обмене воды в организме. Ионный состав минеральных веществ оказывает существенное влияние на физико-химическое состояние белков, изменяя степень их гидратации, растворимости.

Характерной особенностью обмена минеральных элементов являются, с одной стороны, взаимозаменяемость ряда из них, с другой – антагонизм действия. Так, в ферментативных процессах, там, где K^+ , NH_4^+ или Pb^+ выступают как активаторы (например, при действии альдегиддегидрогеназы из дрожжей), Na^+ , Li^+ или Cs^+ являются ингибиторами. В таких же отношениях находятся Mg^{2+} и Ca^{2+} , Mn^{2+} и Zn^{2+} , Ni^{2+} и Cu^{2+} и т. п. Однако для ионов Ni , с одной стороны, и Zn и Fe , с другой стороны, характерен синергизм действия.

Изменение валентности элемента в процессе его обмена сопровождается резкой сменой его физиологической активности. Так, Cr^{3+} стимулирует белковый, углеводный и липидный обмен у человека и животных, а Cr^{6+} блокирует окислительное фосфорилирование в митохондриях.

Наиболее фундаментальный механизм участия минеральных соединений в процессах жизнедеятельности связан, прежде всего, с их способностью соединяться с высокомолекулярными веществами – белками и нуклеиновыми кислотами. В результате указанного взаимодействия ионы металлов наряду с другими факторами обеспечивают поддержание определенной пространственной конфигурации биополимеров. Осуществление белками ферментативной, гормональной и других функций, беспрепятственная реализация информации, заключенной в нуклеиновых кислотах, образование надмолекулярных комплексов, формирование субклеточных частиц – все это обусловлено участием катионов и анионов. Например, в формировании активной формы гормона инсулина исключительная роль принадлежит Zn^{2+} . Деятельность подавляющего большинства ферментов, принимающих участие в свободном и сопряженном с фосфорилированием окислении органических соединений немислима без участия ионов Fe и Cu .

Железо – один из самых распространенных элементов на Земле и один из важнейших микроэлементов в организме. Он является одним из обязательных компонентом ряда белков и ферментов. Железо присутствует в организме в двух формах: геминовой (включено в состав гема) и не геминовой.

Действие более четверти известных в настоящее время ферментов тем или иным образом связано с металлами. В большинстве случаев ионы металлов вступают в непрочную связь с апоферментом, образуя с ним легко распадающийся комплекс. В виде комплекса с металлом фермент проявляет максимальную активность, приобретая соответствующую пространственную конфигурацию. Таким образом, здесь ионы металлов выступают и как организаторы третичной структуры фермента, в частности как организаторы активных центров фермента.

Гораздо реже ионы металлов образуют с белком-ферментом прочное соединение. В этом случае металл не отделяется от фермента при диализе или пропускании через ионообменник, т. е. фермент представляет собой истинный металлопротеин. Так, например, осуществляется соединение ионов Cu и Fe в железосерных белках и оксидазах.

Многие катионы (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} и др.) активно участвуют в ферментативном катализе, связывая на короткое время очень непрочными связями либо субстрат с ферментом (при возникновении фермент-субстратного комплекса), либо кофермент с апоферментом (в двухкомпонентных ферментах).

Таблица 4 – Основные железосодержащие белки в организме и их функции

Железосодержащий субстрат	Основная функция
Гемовое железо	
Гемоглобин	Транспорт кислорода
Миоглобин	Депонирование кислорода в мышцах
Цитохромы	Транспорт электронов (тканевое дыхание, микросомальное окисление)
Каталаза	Расщепление перекиси водорода
Пероксидазы	Окисление веществ с помощью H_2O_2
Не гемовое железо	
Трансферен	Транспорт железа в крови
Ферритин	Депонирование железа в тканях
Гемосидерин	Депонирование железа в тканях
Ксантинооксидазы	Образование мочевой кислоты
Аконитаза	Участие в цикле трикарбоновых кислот
Дегидрогеназы	Катализ окислительно-восстановительных реакций
Железосерные белки (FeS-белки)	Транспорт электронов (тканевое дыхание, микросомальное окисление)

Почти все ферменты, ускоряющие реакции распада и синтеза нуклеиновых кислот, нуклеотидов, нуклеозидов, пуриновых и пиримидиновых оснований активируются ионами металлов. Особенно велика роль Mg^{2+} : он активирует ДНК- и РНК-полимеразу, полинуклеотидфосфорилазу, нуклеотидазу, РНКазу, ДНКазу и ряд других ферментов нуклеотидного обмена. Ионы Ca^{+2} и Ba^{+2} увеличивают, а Zn^{+2} уменьшает активность РНКазы. Zn^{2+} необходим для функционирования ДНК-полимераз и обратной транскриптазы. Распад ДНК под действием ДНКазы повышается в присутствии Mn^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} и Co^{2+} . Ионы Mn^{+2} активируют фосфодиэстеразы, ионы Mo^{+2} – ксантинооксидазу, а ионы меди тормозят действие последней. Se^{4+} избирательно ингибирует транскрипцию рибосомальных РНК; аналогично этому соединения La, Pr, Nd и Sm тормозят биосинтез РНК в ядрах клеток печени.

Роль минеральных элементов в обмене белков, углеводов, липидов. Микроэлементы в большинстве своем вступают во взаимодействие с белками и нуклеиновыми кислотами либо непосредственно, либо предварительно включаясь в состав простатических групп органической природы, что хорошо отражено на примере соединений железа (таблица 4).

Распад и синтез белковых тел в значительной степени зависят от ряда минеральных элементов. Ионы Mn^{+2} , Fe^{+2} , Zn^{+2} , Co^{+2} и Ni^{+2} повышают активность пептидгидролаз и аргиназы, т. е. участвуют в деструкции белков. Биосинтез белков идет при непосредственном участии ионов K^+ , Mg^{+2} и Mn^{+2} , которые необходимы для поддержания рибосом в функционально активном состоянии. Mn^{2+} обеспечивает осуществление пептидилтрансферазной реакции при сборке полипептидной цепи. Ионы Ni^{+2} влияют на высвобождение многих пептидных гормонов по завершении их биосинтеза, а ионам Ca^{+2} принадлежит центральная роль в функционировании сократительных белков. Cu^{2+} -содержащий белок митохондрий – митохондрокупреин – представляет собой депо меди для синтеза цитохромоксидазы.

Таблица 5 – Микроэлементы-кофакторы различных классов ферментов

Класс ферментов	Наименование ферментов	Наименование металлов, активирующих фермент
Оксиредуктазы	Аскорбатоксидазы Полифенолоксидаза Ксантиоксидаза	Cu Cu Mo
Трансферазы	Ацетилтрансфераза Гексокиназа Аминоацилтрансфераза	Mg, K Mg, Mn Mn
Гидролазы	Аргиназа Аденозинтрифосфатаза Фосфатаза	Mg, Co Mn Zn Co
Лиазы	Альдолаза Карбоксилаза	Zn, Co Mn, Cu, Zn, Co
Лигазы	Аминоацил-тРНК-синтетаза Ацил-КоА-синтетаза	Mg, Zn Mg
Изомеразы	Фосфоглюкомутаза	Mn, Co

Различные катионы принимают активное участие в распаде и синтезе как непосредственно углеводов и липидов, так и продуктов их деструкции, претерпевающих окончательное расщепление в цикле три- и дикарбоновых кислот.

Центральным элементом в гликолитическом процессе является Mg^{2+} : он активирует большинство ферментов гликолиза. В ряде случаев (гексокиназная реакция, переход от 1,3-дифосфоглицериновой кислоты к 3-фосфоглицериновой кислоте и от 2-фосфоглицериновой кислоты к фосфоенолпировиноградной кислоте) он может быть заменен Mn^{2+} . Для поддержания структуры α -амилазы большое значение имеет Ca^{2+} .

Распад липидов, как простых, так и сложных, активирует Ca^{2+} , поскольку этот катион положительно влияет на деятельность липазы, фосфолипаз А и С и липопротеинлипазы. В-окисление ацил-КоА идет более энергично в присутствии ионов Cu и Fe. При синтезе ацетил-КоА, фосфохолина и холинфосфатидов необходим Mg^{2+} .

Заключительный этап аэробного распада углеводов и липидов при посредстве цикла три- и дикарбоновых кислот осуществляется при активном участии Mn^{2+} , который активирует почти все ферменты цикла Кребса. Аналогичное действие присуще Mg^{2+} и в отдельных реакциях Co^{2+} и Zn^{2+} .

Таким образом, неорганические ионы в клетке выполняют различные биологические функции:

1. Структурную, обусловленную комплексообразующими свойствами металлов, которые являются компонентами макромолекул – белков, нуклеиновых кислот, гема, хлорофилла и т. д.
2. Биоэлектрическую, связанную с возникновением разности потенциалов на клеточных мембранах, вследствие работы насосов и создания ионной асимметрии, по разные стороны биомембран. Это свойство ионов используется для регуляции функции клеток – вторичного активного транспорта веществ через мембрану, для регуляции функции особенно возбудимых клеток (нервных, мышечных) и для проведения нервных импульсов.

3. Осмотическую, используемую для регуляции осмотического и гидроосмотического давления. Если число ионов в какой-то среде возрастает, то вслед за ним устремляется вода, пока не установится новое равновесие и новый уровень осмотического давления – закон изоосмомолярности.
4. Энергетическую, связанную с использованием неорганических фосфатных анионов в образовании АТФ и АДФ – основных носителей энергии в клетке, в активации субстратов путем их фосфорилирования.
5. Регуляторную – ионы металлов, являясь компонентами активных центров ферментов, регулируют их активность и скорость химических реакций; в составе гормонов ионы металлов и галогены в составе тироксина необходимы для проявления их биологической активности.
6. Транспортную – в составе металлопротеидов участвуют в переносе электронов и простых молекул (например, гемоглобин транспортирует кислород).
7. Механическую, или опорную. Катион кальция и анион фосфора входят в состав гидроксиапатита и фосфата кальция в костях, определяют их механическую прочность.

ГЛАВА II. БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ

В живой природе не существует организмов, в составе клеточных структур которых не было бы белковых веществ.

Белки, или протеины (*от греч. protos* – первый, важнейший), являются важнейшей составной частью клеток любого живого организма.

Белковые вещества (белки и пептиды) построены из α -аминокислот, соединенных друг с другом с помощью пептидных связей в полипептидные цепи. Все полипептиды условно можно разделить на пептиды (содержат от 2 до 10 аминокислот), полипептиды (от 10 до 40 аминокислот) и белки (свыше 40 аминокислот).

Белки – высокомолекулярные полимерные азотсодержащие органические вещества сложной структурной организации, синтезируемые в клетках на основе определенной генетической информации, заложенной в структуре ДНК-клеток. Высшая степень упорядоченности биомолекул в клетках живого организма, уникальная структурная организация и функциональная взаимосвязь белков клеточных структур обеспечивают как их фенотипическую, так и многообразие биологических функций.

Белкам принадлежит исключительная роль во всех процессах жизнедеятельности. Однако следует иметь в виду, что речь идет не только об отдельно взятом изолированном индивидуальном белке, а о живой системе, принципиальной составной частью которой являются разнообразные сложные белковые комплексы – нуклеопротеиды, протеолипиды, глико-, фосфо-, флаво-, металлопротеиды и другие. Составной частью этих сложных биомолекул являются нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК), липиды, углеводы, металлы и другие соединения. Содержание этих веществ в организме различных видов сильно варьирует, что обуславливает особенности структурной организации клеток и многообразие их биологических функций.

В механизме действия белков, в многогранности их функций, следовало бы назвать способность белков строго избирательно, специфически соединяться с широким кругом разнообразных веществ. Наличие специфических центров связывания обуславливает ряд особенностей белков, которые не свойственны никаким другим органическим соединениям. Эти особенности обеспечивают механизмы функционирования индивидуальных белковых тел как носителей жизни. К этим особенностям белков относятся:

1. Бесконечное разнообразие структуры и вместе с тем высокая ее видовая специфичность, обусловленная образованием специфических центров связывания.
2. Многообразие физических и химических превращений.
3. Способность к внутримолекулярным взаимодействиям.
4. Способность отвечать на внешнее воздействие закономерным изменением конфигурации молекулы и восстанавливать исходное состояние по прекращении воздействия.
5. Наличие биокаталитических свойств и ряд других качеств.
6. Склонность к комплементарному взаимодействию с другими химическими соединениями с образованием надмолекулярных комплексов и структур.

Содержание и распределение белков в органах и тканях организма

В тканях и органах животных и человека содержание белков значительно больше, чем в растительных, и составляет до 45–50 % сухой массы организма. В мышцах, легких, селезенке, почках на долю белков приходится более 70–80 % от сухой массы. В печени содержится 57 %, в сердце – 60 %, в мозге и нервной ткани – 45 % белка.

Распределение белков между субклеточными структурами неравномерно, но даже небольшое количество белков в некоторых клеточных структурах не говорит о том, что их роль в жизнедеятельности невелика. Содержание белков в органеллах определяется размерами и количеством органелл клеток (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение белка в субклеточных фракциях клеток печени
(Строев С.А., Биохимия. 1986 г.)

Органеллы	Количество белка, %	Органеллы	Количество белка, %
Ядро	12,0	Плазматическая мембрана	1,5
Митохондрии	20,0		
Лизосомы	2,0	Гиалоплазма	40,0
Пероксисомы	2,5	Прочие частицы	2,0

Элементарный состав белков в перерасчете на сухое вещество представлен 50–55 % углерода, 21–23 % кислорода, 6,5–7,3 % водорода, 15–18 % азота, 0,3–2,5 % серы. В составе ряда белков в небольших количествах присутствуют фосфор, железо, магний, марганец, йод, медь и др. Во всех белках содержание азота в среднем составляет 16 %, что позволяет определить количество белка в биологических объектах по содержанию белкового азота.

Только изучив строение белков и их физико-химические свойства, можно понять их функции и роль в клетках.

Физико-химические свойства белков и пептидов

Важнейшие признаки белков:

1. Большая молекулярная масса (от 4–5 тыс. до нескольких миллионов дальтонов).
2. Наличие постоянных структурных звеньев – α -аминокислот, соединенных друг с другом пептидной связью в полипептидной цепи.
3. Структура, свойства и функция каждого индивидуального белка генетически обусловлены, т. к. количество, состав и последовательность аминокислот в первичной структуре полипептидной цепи белка встроены на основе определенной генетической информации ДНК, что в свою очередь предопределяет вторичную, третичную структуру и образование активного центра белковой молекулы.
4. Для природных белков (в отличие от пептидов и искусственно полученных полипептидов) характерен такой уникальный признак, как способность к денатурации, т. е. потере характерных физико-химических свойств и, главное, биологических функций, что свидетельствует о сложной пространственной организации белковой молекулы, отсутствующей у обычных пептидов и полипептидов.

Молекулярная масса, аминокислотный состав и пространственная организация пептидов и каждой белковой молекулы определяют их физико-химические свойства. Пептиды – низкомолекулярные соединения. Водные растворы пептидов обладают свойствами

истинных растворов: устойчивы, для них характерна низкая вязкость, способны диффундировать через полупроницаемые мембраны, для них характерно явление Тиндаля, не образуют коллоидных растворов, не денатурируют под воздействием химических и физических факторов. Белки обладают кислотно-основными, буферными, коллоидными, осмотическими свойствами.

Амфотерность белков, изоэлектрическая точка. Белки – амфотерные полиэлектролиты. Кислотно-основные свойства белков обусловлены преимущественно наличием аминокарбонильных, гидроксильных, сульфгидрильных групп боковых радикалов аминокислот, входящих в состав белков. Кислые свойства белку придают кислые аминокислоты (аспарагиновая, глутаминовая, серин, тирозин, цистеин), а щелочные свойства – основные аминокислоты (лизин, аргинин, гистидин). Ионизация кислых и основных групп бокового радикала этих аминокислот обуславливает образование заряда белковых молекул.

Диссоциация карбонильных групп дикарбоновых кислот аспарагиновой и глутаминовой, гидроксильных групп серина, треонина и тирозина обуславливает появление отрицательного заряда у белковой молекулы; протонирование амино- и иминогрупп боковых радикалов щелочных аминокислот вызывает появление положительного заряда на поверхности белковой молекулы.

В нативной молекуле белка заряды распределены ассиметрично в зависимости от укладки полипептидной цепи в пространстве. Преобладание в молекуле белка кислых или щелочных аминокислот предопределяет отрицательность или положительность заряда. Если в белке диссоциация кислых аминокислот преобладает над протонированными основными аминокислотами, в целом молекула заряжена электроотрицательно, т. е. является полианионом, и наоборот – преобладание протонированных основных аминокислот обуславливает положительный заряд белка, т. е. белок ведет себя как поликатион. Степень диссоциации кислых и протонирование щелочных аминокислот зависит от рН среды, т. е. от концентрации водородных ионов в среде. В кислой среде (при $\text{pH} < 7$) суммарный заряд белковой молекулы положителен, в щелочной (при $\text{pH} > 7$) – отрицателен.

То значение рН, при котором белок электронейтрален (сумма положительных зарядов равна сумме отрицательных), называется изоэлектрической точкой. Изоэлектрическая точка каждого белка определяется соотношением кислых и основных групп боковых радикалов аминокислот, является константой каждого белка. При значении рН среды ниже его изоэлектрической точки белок несет положительный заряд, а выше – отрицательный. У кислых белков изоэлектрическая точка ($\text{pH} < 7$) $I_p < 7$, у нейтральных ($\text{pH} = 7$) $I_p = 7$, у основных $I_p > 7$. Усредненная изоэлектрическая точка всех белков цитоплазмы клетки лежит в пределах $\text{pH} = 7,0-7,4$. Следовательно, при физиологическом значении рН (7,0–7,4) клеточные белки имеют общий отрицательный заряд. Избыток отрицательных зарядов белков внутри клетки уравнивается неорганическими катионами. Знание изоэлектрической точки важно для понимания стабильности белков в растворах и используется в медицинской практике для выделения и идентификации белков, т. к. в изоэлектрическом состоянии белки наименее устойчивы и выпадают в осадок.

Буферные свойства белков. Белки являются неустойчивыми мобильными веществами, которые легко меняют свое пространственное строение и активность под воздействием изменяющихся концентраций протонов и гидроксильных ионов. Обладая свободными амино- и карбоксильными группами, белки способны связывать как водородные, так и гидроксильные ионы. Следовательно, они обладают буферными свойствами и могут уменьшать как кислотность, так и щелочность среды. В клетке, где на долю белков приходится от 10 до 30 % влажного веса, белки могут нейтрализовать значительное количество как

кислотных, так щелочных валентностей, и вместе с другими регуляторными системами клетки поддерживают постоянство среды. Наиболее мощной белковой буферной системой организма является гемоглобиновая. Вследствие кооперативности буферного действия всех белков клетки каждый отдельный белок в ней не испытывает резких влияний изменения концентрации водородных или гидроксильных ионов и может нормально функционировать.

Гидратация белков и факторы, влияющие на их растворимость. Белки – гидрофильные вещества, хорошо растворяющиеся в водных растворах. Растворение связано с гидратацией белков, т. е. связыванием молекул воды с белками. Гидратированная вода так прочно связана с макромолекулой белка, что отделить ее удастся с большим трудом. Эти свойства структурированной воды обусловлены электростатическим связыванием молекул воды с полярными группами белковых радикалов кислых аминокислот, несущих отрицательный заряд, и основных аминокислот, несущих положительный заряд. Однако часть гидратной воды связывается с пептидными группами, образующими с молекулами воды водородные связи, которые не дают молекулам белка отрываться друг от друга. Однако доступ воды к пептидным группам затруднен из-за стерического препятствия, создаваемого боковыми радикалами аминокислот, поэтому значительный вклад в гидрофильность белков они не вносят.

Факторы, влияющие на растворимость белков. Растворимость разных белков в воде и других растворителях определяется их аминокислотным составом и свойствами растворителя. Глобулярные белки, в состав которых входит много дикарбоновых аминокислот, как правило, лучше растворяются в воде, чем фибриллярные, в состав которых входят преимущественно гидрофобные аминокислоты. Так, растительные белки проламины растворимы в 60–80 % растворах спирта, альбумины – в воде и слабых растворах солей, а коллаген и кератины нерастворимы в большинстве растворителей.

Нейтральные соли в небольших концентрациях повышают растворимость даже тех белков, которые не растворимы в чистой воде (эуглобулины). Это объясняется тем, что ионы солей, взаимодействуя с противоположно заряженными группами молекул белков, разрушают солевые мостики между молекулами белков. Повышение концентрации солей (увеличение ионной силы раствора) оказывает осаждающее действие (высаливание).

Влияние pH среды на заряд белка и величину изоэлектрической точки. В изоэлектрическом состоянии белковые молекулы в растворе менее устойчивы, что используется во фракционном разделении белков.

Влияние температуры. Строгой зависимости между температурой и растворимостью белков нет. С повышением температуры в водных и солевых растворах лучше растворяются глобулин, пепсин, фосфорилаза мышц, хуже растворяются альдолаза мышц, гемоглобин и другие.

Растворы нейтральных солей в низких концентрациях используются для повышения растворимости белков. В больших концентрациях нейтральные соли используются для фракционного выделения белка из растворов. Белки, полученные методом высаливания нейтральными солями, сохраняют свои нативные биологические свойства после диализа. Сильным высаливающим эффектом обладают сульфат натрия и сульфат аммония. Для осаждения белков применяются также органические водоотнимающие средства (этанол, ацетон, метанол и т. д.). Высаливание широко применяется для разделения и очистки белков. Для каждого белка имеется своя зона высаливания, т. к. многие белки различаются по размеру гидратной оболочки и величиной заряда.

Коллоидные и осмотические свойства белков. Водные растворы белков устойчивы и равновесны, они со временем не выпадают в осадок (не коагулируются) и не требуют присутствия стабилизаторов. Белковые растворы гомогенны, их можно отнести к истинным

растворам. Однако высокая молекулярная масса белков придает их растворам многие *свойства коллоидных систем*.

1. Характерные оптические свойства (опалесценция растворов и способность их рассеивать лучи видимого света – эффект Тиндаля).
2. Малая скорость диффузии.
3. Высокая вязкость растворов.
4. Неспособность проникать через полупроницаемые мембраны.
5. Способность образования гелей.

Оптические свойства белков. Растворы белков, особенно концентрированные, обладают характерной опалесценцией. При пропускании луча света через раствор белка виден светящийся конус – эффект Тиндаля. Это результат светорассеивающего эффекта объясняется дифракцией лучей света частицами белка в растворе. Светорассеивающая способность белков и других высокомолекулярных веществ используется для их количественного определения методом нефелометрии.

Малая скорость диффузии. Диффузия – самопроизвольное перемещение молекул растворенного вещества вследствие градиента концентрации. Белки имеют ограниченную скорость диффузии в сравнении с обычными молекулами и ионами, которые перемещаются в сотни и тысячи раз быстрее, чем белки. Скорость диффузии белков больше зависит от формы их молекул, чем от молекулярной массы. Глобулярные белки в водных растворах подвижнее фебрильных. В клетках синтез белков в рибосомах сопровождается внутриклеточным транспортом белков путем диффузии.

Осмотические свойства белков. Белки из-за высокой молекулярной массы не диффундируют через полупроницаемые мембраны. Неспособность белков диффундировать через полупроницаемые мембраны и увеличение их концентрации в определенных компонентах клетки вызывает явление осмоса, т. е. перемещение молекул воды через полупроницаемую мембрану в раствор белка, что приводит к повышению в нем гидростатического давления, которое препятствует дальнейшей диффузии новых молекул воды к белку.

Давление, или сила, которую следует приложить, чтобы остановить осмотический ток воды, называется осмотическим давлением. Осмотическое давление в очень разбавленных растворах белка пропорционально молекулярной концентрации белка и абсолютной температуре. Клеточные мембраны не проницаемы для белка, поэтому осмотическое давление, создаваемое белками, зависит от его концентрации внутри и вне клеток. Осмотическое давление, обусловленное белком, называется также онкотическим.

Высокая вязкость раствора белка. С увеличением концентрации белка в растворе вязкость раствора повышается, поскольку повышаются силы сцепления между молекулами белка. Вязкость белковых растворов зависит также от формы молекул. Растворы фибриллярных белков всегда более вязки, чем растворы глобулярных белков. На вязкость растворов сильно влияют температура и присутствие электролитов. Повышение температуры снижает вязкость, а повышение концентрации солей повышает вязкость. Так, соли Ca^{2+} повышают вязкость, способствуя сцеплению молекул с помощью кальциевых мостиков. При увеличении концентрации солей кальция вязкость белкового раствора увеличивается настолько, что белки теряют текучесть и переходят в гелеобразное состояние.

Способность белков к образованию гелей. Взаимодействие между молекулами белка может привести к образованию структурных сетей в комплексе с водой. Такие структурированные системы называются гелями. Гелеобразование легче всего протекает в растворах фибриллярных белков: их палочковидные формы способствуют лучшему контакту макромолекул. В процессе жизнедеятельности организма гелеобразное состояние белковых

структур имеет высокое физиологическое значение. Коллагеновые белки сухожилий, связок, костей, хрящей и т. д. обладают высокой прочностью, упругостью и эластичностью, потому что находятся в гелеобразном состоянии. Отложение минеральных солей при старении снижает их упругость и эластичность. В гелеобразном виде находится в мышечных клетках актомиозин, выполняющий сократительную функцию. В живой клетке происходят процессы перехода золя в гель и обратно, что обеспечивает регуляцию физиологической активности процессов. Протоплазма клетки представляет собой гелеобразную вязкую жидкость, в которой обнаруживаются островки гелеобразных структур.

Денатурация белков. Под влиянием различных физических и химических факторов, нарушающих высшие уровни организации белковой молекулы (вторичную, третичную, четвертичную) с сохранением первичной структуры, белок теряет свои нативные физико-химические и, главное, биологические свойства. При денатурации разрываются связи, стабилизирующие четвертичную, третичную и даже вторичную структуры. Полипептидная цепь деформируется и находится в растворе в развернутом виде или в виде беспорядочного клубка. При этом теряется гидратная оболочка – и белок выпадает в осадок. Осажденный денатурированный белок отличается от белка, осажденного путем высаливания тем, что денатурированные белки утрачивают нативные свойства, а при высаливании структура и функции белка сохраняются. Это указывает на то, что механизм действия веществ, вызывающих денатурацию и высаливание, разный. При высаливании сохраняются все нативные структуры белковой молекулы и его функции, а денатурация ведет к полному их разрушению и потере биологической роли. Денатурирующие факторы делятся на физические и химические. К физическим факторам относятся: температура, давление, механическое воздействие, ультразвуковое и ионизирующее излучение. К химическим факторам относятся: кислоты и щелочи, органические растворители (спирт, ацетон и т. д.), алкалоиды, детергенты (моющие средства), некоторые амиды (мочевина, соли гуанозина), тяжелые металлы (соли ртути, меди, бария, цинка, кадмия и т. д.).

Таблица 7 – Реагенты и условия, вызывающие денатурацию белков

Денатурирующие агенты	Механизм действия реагентов
1. Температура, высокая – выше 60°, низкая – ниже 0°	Разрушение гидратных (Ван-дер-Ваальсовых) водородных и других связей
2. Кислоты и щелочи	Изменение ионизации ионогенных групп, разрыв водородных и ионных связей
3. Алкалоидные агенты	Образование солеобразных соединений между алкалоидами (основаниями) и белками
4. Соли тяжелых металлов	Образование нерастворимых солей белков и ионов тяжелых металлов
5. Мочевина	Разрушение внутримолекулярных водородных связей в результате образования водородных связей с мочевиной

Свойства денатурированных белков:

1. Уменьшение растворимости, осаждение белков вследствие потери гидратной оболочки, конформационных изменений молекулы белка «обнажением» гидрофобных групп, радикалов и нейтрализацией зарядов полярных групп.
2. Конформационные изменения белка, повышение вязкости белковых растворов, выпадение белка в осадок.

3. Увеличение количества функциональных групп боковых радикалов аминокислот – COOH, NH₂, SH, OH – на поверхности белковых молекул, что ведет к изменению функциональной активности белка.
4. Резкое снижение или полная потеря белком его биологической активности в связи с деструкцией активного центра белковой молекулы.
5. Переход компактной нативной структуры в развернутую рыхлую форму облегчает доступ ферментов к пептидным связям белка, которые они расщепляют.

Функции белков

В сложном структурно-функциональном единстве клеток организма белки играют важнейшую роль. Функции белков чрезвычайно многообразны. При этом каждый данный белок с определенным химическим строением выполняет одну узкоспециализированную функцию, и лишь в отдельных случаях – несколько взаимосвязанных функций.

1. Структурная функция

- Белки в комплексе с липидами являются основным структурным материалом всех клеточных мембран, всех органелл, эндоплазматической сети. Белки образуют основу протоплазмы любой живой клетки.
- Опорно-механическая функция.

Белки, выполняющие структурную функцию, занимают по количеству первое место среди других белков организма человека. Среди них важнейшими являются фибриллярные белки – коллаген в соединительной ткани, кератин в волосах, ногтях, коже, эластин в сосудистой стенке и др. Большое значение имеют комплексы белков с углеводами в составе мукоидов, муцина и т. д.

2. Ферментативная, или каталитическая, функция

Практически все биохимические реакции катализируются простыми и сложными белками-ферментами, которые определяют скорость химических реакций в биологических системах. Так, только белки-ферменты являются теми молекулярными инструментами, которые реализуют генетическую информацию – репликацию ДНК (передачу генетической информации), транскрипцию – синтез м-РНК и белков, а также тысячи других реакций.

3. Гормональная, или регуляторная, функция

Обмен веществ в организме регулируется различными механизмами. Гормоны, синтезируемые не только в клетках внутренней секреции, но и во многих других клетках организма, в этой регуляции занимают важное место. Ряд гормонов являются белками и пептидами – это гормоны гипоталамуса и гипофиза, парашитовидной железы и «С»-клеток щитовидной железы, поджелудочной железы, гормоны АПУД-системы. Некоторые гормоны являются производными аминокислот.

4. Рецепторная функция

Белки-рецепторы (гликопротеины, лептины) на поверхности клеточных мембран осуществляют избирательное связывание различных регуляторов – гормонов, медиаторов, циклических нуклеотидов.

Внутриклеточные рецепторы (цитозольные) – рецепторы стероидных гормонов, тироксина и других, регулируют экспрессию генов.

5. Транспортная функция

- Связывание и транспорт веществ между органами и тканями. Гемоглобин (белок эритроцитов) транспортирует кислород и углекислый газ, альбумины крови – жирные кислоты и ряд гидрофобных веществ, белки сыворотки крови образуют

комплексы с жирами, металлами, тироксином, эстрогенами, витамином А и другими соединениями.

- Мембранные белки-переносчики (пермеазы) обеспечивают трансмембранный перенос глюкозы, аминокислот, жирных кислот и других соединений.

6. Электроосмотическая функция

Белки участвуют в образовании разницы электрических зарядов и градиента концентрации ионов на мембране: Na^+/K^+ -АТФаза, Ca^{2+} -АТФаза, флавопротеиды дыхательной цепи.

7. Защитная функция

- Иммунологическая – антитела и система комплемента (иммуноглобулины А, М, G и др.).
- Свертывающая и противосвертывающая системы крови – фибриноген, тромбин, фибринолизин и др.
- Обезвреживающая – альбумины благодаря наличию функциональных групп активных центров связывают токсические соединения (тяжелые металлы, алкалоиды, молекулы средней массы).

8. Резервная функция

Как источник аминокислот для развивающегося плода (овальбумин яиц, казеин молока, запасные белки семян растений).

9. Двигательная функция

Любые формы движения в живой природе (работа мышц, движение ресничек, жгутиков и простейших, движение протоплазмы в клетке, секреторная функция клеток) осуществляются белковыми структурами клеток.

10. Электротрансформирующая функция

Перечисленные функции белков не исчерпывают все их многообразие. Это, в частности, способность белков-альбуминов поддерживать онкотическое давление в клетках и крови, буферные свойства, поддерживающие значение рН внутренней среды, и многое другое.

Трансформация электрической и осмотической энергии в химическую энергию АТФ (H^+ -АТФаза – АТФ-синтетаза дыхательной цепи).

Структурная организация белков

Аминокислотный состав белков и пептидов. Аминокислоты – структурные мономеры белков и пептидов

Аминокислотами называются карбоновые кислоты, у которых, как минимум, один из атомов водорода углеводной цепи замещен на аминогруппу. В зависимости от расположения аминогруппы по отношению к карбоксилу различают α , β , γ и другие аминокислоты.

В природе существует около 300 аминокислот. В организме человека содержится более 150 аминокислот и их производных, однако в белках содержится только 20 α -аминокислот (протеиногенные аминокислоты). Одни и те же 20 аминокислот присутствуют в белковых молекулах всех форм жизни – микроорганизмов, растений и животных, что обусловлено универсальной природой генетического кода. В ряде белков встречаются производные некоторых аминокислот, образующиеся уже после включения обычных аминокислот в молекулу белка (гидроксипролин, гидроксизин, аминимонная кислота и др.). Остальные аминокислоты, не участвующие в построении белков (непротеиногенные аминокислоты), в клетках находятся в свободном виде (как продукты обмена) либо входят в состав других небелковых соединений и выполняют ряд важнейших функций. Так, орнитин, цитрулин

и аргининоянтарная кислота являются промежуточными продуктами в образовании аминокислоты аргинина и участвуют в цикле синтеза мочевины; из орнитина синтезируются вещества – регуляторы генетического аппарата: путресцин из орнитина и метионина; спермидин и спермин. Аминокислоты глицин и глутаминовая кислота участвуют в передаче нервных импульсов. Из триптофана синтезируется витамин РР (никотинамид); β-аланин входит в состав витамина пантотеновой кислоты, карнозина, ансерина; гомоцистеин – промежуточное соединение в биосинтезе цистеина. Из ряда аминокислот в процессе их декарбоксилирования образуются биогенные амины – гистамин, γ-аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин и другие. Из аминокислот строятся азотистые основания пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, протопорфирины, аминспирты – холин и этаноламин, входящие в состав фосфолипидов, структурных компонентов клеточных мембран и другие соединения. Непротеиногенные аминокислоты в отличие от протеиногенных более разнообразны, особенно те, которые содержатся в высших растениях, грибах, и могут быть даже токсичны для организма другого вида. Например, двенколевая кислота, канаванин и β-цианоаланин ядовиты для человека. В природных объектах обнаружено свыше 20 D-аминокислот. К их числу относятся D-аланин и D-глутамат, входящие в состав клеточных стенок некоторых бактерий, ряд D-аминокислот входит в состав антибиотиков.

Строение и классификация аминокислот

Аминокислоты, входящие в состав белков, относятся к L-аминокислотам, содержащим аминогруппу – NH₂ в α-положении. Эти аминокислоты можно разбить на две большие группы на основе того, какими являются радикалы (R-группы), связанные с атомом α-углерода – полярными или неполярными (см. таблицу 8).

Таблица 8 – Классификация аминокислот

Неполярные	Полярные	
	Кислые	Основные
Аланин Валин Изолейцин Лейцин Метионин Пролин Триптофан Фенилаланин	Аспарагиновая кислота Глутаминовая кислота	1. Аргинин Аспарагин 2. Гистидин Глицин Глутамин 3. Лизин Серин Тирозин Треонин Цистеин

Аминокислоты, в зависимости от физико-химических свойств бокового радикала – по электрохимическим, или кислотно-основным, свойствам, делятся на три группы: кислые, основные и нейтральные.

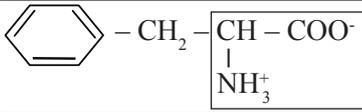
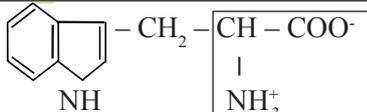
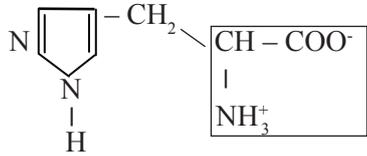
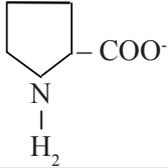
К кислым относятся аминокислоты с дополнительной карбоксильной группой в боковом радикале – аспарагиновая, глутаминовая. Слабовыраженными кислыми свойствами обладают тирозин и цистеин за счет гидроксильной и сульфгидрильной группы в боковом радикале.

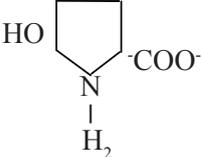
К основным аминокислотам относятся лизин, аргинин и гистидин за счет наличия дополнительных группировок – амино-, гуанидиновой и имидазольной.

Нейтральные аминокислоты – все остальные аминокислоты, у которых боковой радикал не проявляет ни кислых, ни основных свойств (таблица 9).

Таблица 9 – Классификация аминокислот по строению бокового радикала

Наименование	Сокращенное обозначение	Структурная формула
<i>I. Ациклические аминокислоты</i>		
1. Алифатические незамещенные аминокислоты (моноаминомонокарбоновые кислоты)		
Глицин	Гли	$\text{H} - \begin{array}{ c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
Аланин	Ала	$\text{H}_3\text{C} - \begin{array}{ c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
Валин	Вал	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} - \begin{array}{ c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$
Лейцин	Лей	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 - \begin{array}{ c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$
Изолейцин	Иле	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} - \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{CH} - \begin{array}{ c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$
2. Алифатические замещенные аминокислоты		
а) гидроксиаминокислоты		
Серин	Сер	$\text{HO} - \text{CH}_2 - \begin{array}{ c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
Треонин	Тре	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} - \text{CH} - \begin{array}{ c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
б) с боковыми цепями, содержащими атом серы		
Цистеин	Цис	$\begin{array}{l} \text{CH}_2 - \begin{array}{ c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array} \\ \\ \text{SH} \end{array}$
Метионин	Мет	$\begin{array}{l} \text{CH}_2 - \begin{array}{ c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array} \\ \\ \text{H}_3\text{C} - \text{S} \end{array}$
в) карбоксиаминокислоты (с боковыми цепями, содержащими кислые группы или их амиды)		
Аспарагиновая кислота	Асп	$\text{OOC}^- - \text{CH}_2 - \begin{array}{ c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$

Наименование	Сокращенное обозначение	Структурная формула
Глутаминовая кислота	Глу	$\cdot\text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \boxed{\begin{array}{c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}}$
Аспарагин	Асп	$\text{O} = \text{C} - \text{CH}_2 - \boxed{\begin{array}{c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}}$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{NH}_3^+$
Глутамин	Глн	$\text{O} = \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \boxed{\begin{array}{c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}}$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{NH}_3^+$
г) диаминокислоты (с боковыми цепями, содержащими основные группы)		
Аргинин	Арг	$\text{HN} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \boxed{\begin{array}{c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}}$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{C} = \text{NH}_2^+$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{NH}_3^+$
Лизин	Лиз	$\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \boxed{\begin{array}{c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}}$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{NH}_3^+$
<i>II. Циклические аминокислоты</i>		
1. Ароматические аминокислоты		
Фенилаланин	Фен	
Тирозин	Тир	$\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \boxed{\begin{array}{c} \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}}$
2. Гетероциклические аминокислоты		
Триптофан	Трп	
Гистидин	Гис	
3. Циклические иминокислоты		
Пролин	Про	

Наименование	Сокращенное обозначение	Структурная формула
<i>III. Редкие аминокислоты белков</i>		
Гидроксипролин	Опро	
Гидроксилизин	Олиз	$\text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \boxed{\underset{\text{NH}_3}{\text{CH}} - \text{COO}^-}$

Аминокислоты, входящие в структуру белков и пептидов, по биологическому значению подразделяются на незаменимые, полузаменимые (условно заменимые) и заменимые. Незаменимые аминокислоты должны обязательно поступать в организм с пищей, так как они в организме не синтезируются. Абсолютно незаменимых аминокислот для взрослого человека восемь: валин, лейцин, изолейцин, треонин, лизин, метионин, фенилаланин, триптофан. Для детей незаменим гистидин, который в силу незрелости ферментативного аппарата в детском организме не синтезируется.

Аминокислоты тирозин, аргинин, гистидин условно незаменимы, так как могут синтезироваться при достаточном поступлении незаменимых аминокислот фенилаланина, орнитина с пищей.

Отсутствие или недостаток в пище хотя бы одной незаменимой аминокислоты приводит к существенным нарушениям обмена веществ – к болезни и смерти. Для разных видов организмов абсолютная незаменимость восьми аминокислот универсальна. Для некоторых видов организмов список незаменимых аминокислот пополняется гистидином, аргинином, тирозином, что определяется особенностями обмена веществ.

Заменимые аминокислоты в организме синтезируются в достаточном количестве из незаменимых аминокислот или других соединений при условии достаточного поступления их в организм с пищей.

Уровни структурной организации белков и пептидов

Первичная структура белка

Под первичной структурой белка понимают последовательность аминокислот в одной или нескольких полипептидных цепях, составляющих молекулу белка. Первичная структура белков и пептидов формируется в результате последовательного соединения L-α-аминокислот пептидными связями и в случае включения двух смежных молекул цистеина – дисульфидной связи.

В процессе синтеза белка в клетках организма количество, состав и последовательность включения аминокислот в полипептидную цепь осуществляется под прямым генетическим контролем. В каждом случае чередование аминокислотных остатков в полипептидной цепи индивидуального белка совершенно неповторимо и специфично. Высокую стабильность первичной структуре придают ковалентные пептидные связи между α-аминогруппой одной аминокислоты и α-карбоксильной группой другой аминокислоты.

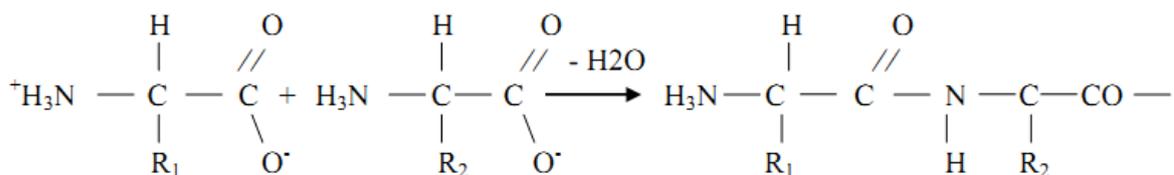


Рисунок 3 – Реакция образования дипептидов

Пептидная связь имеет ряд особенностей, которые влияют не только на форму первичной структуры, но и на высшие уровни организации белковой молекулы – вторичную, третичную и четвертичную структуры:

1. Пептидная связь способна существовать в двух резонансных формах – кето- или енольной форме (рисунок 3).
2. В структурных формулах пептидов связь между карбоксильной группой и атомом α -азота изображается как одинарная, однако на самом деле эта связь между атомами углерода и азота носит характер частично двойной связи. Свободное вращение вокруг нее невозможно, и все четыре атома лежат в одной плоскости (капланарны). Вращение же вокруг остальных связей полипептидного остова, наоборот, достаточно свободно.

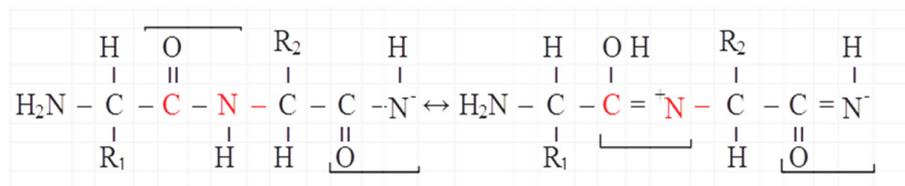


Рисунок 4 – Резонансные формы пептидной связи

Резонансная стабилизация пептидной связи придает ей характер частично двойной связи, этим объясняется жесткость связи $\text{C} = \text{N}$.

3. Пептидная связь определяет трансположение заместителей по отношению к $\text{C} - \text{N}$ связи (рисунок 4).
4. Пептидная связь определяет способность к образованию водородных связей, причем каждая из пептидных групп может образовывать две водородные связи с другими группами, в том числе с пептидными. Исключение составляют пептидные группы, образованные с участием иминогруппы пролина или гидроксипролина, так как они образуют только одну водородную связь. Это нарушает α -спирализацию полипептидной цепи, и на участке, где находится пролин или гидроксипролин, цепь легко изгибается, что способствует образованию новой конформации белковой молекулы. Чередование в остове полипептидной цепи жестких структур с относительно подвижными участками ($-\text{CH}-$), которые способны вращаться вокруг связей, влияют на укладку полипептидной цепи в пространстве, в формировании вторичной и третичной структур белка.

Номенклатура пептидов и полипептидов

Образованные аминокислотами полимеры, в зависимости от количества аминокислот, образующих эти молекулы, условно подразделяются на пептиды, полипептиды и белки. Названия пептидов складываются из названий входящих в них аминокислот. Пептиды, образованные двумя аминокислотами, называются дипептидами, из трех – трипептидами и т. д. Каждый пептид или полипептидная цепь любой длины имеет N-концевую аминокислоту, содержащую аминогруппу, и C-концевую аминокислоту, содержащую карбоксильную группу. Названия пептидов складываются из названия аминокислот, начиная с N-концевой,

изменяя их окончания «ин» на «ил», кроме С-концевой аминокислоты. Например, лизил-аргинил-аланин.

Роль первичной структуры белка в формировании более высоких уровней структурной организации белков

Вторичная и третичная структуры белка формируются самопроизвольно и определяются первичной структурой полипептидной цепи. В процессе посттрансляционного синтеза полипептидной цепи происходит ее локальное свертывание – образование вторичной структуры, которая может быть регулярной (α -спираль, складчатый β -слой) или не обнаруживает никаких признаков регулярности (неупорядоченная конфигурация), затем происходит специфическая агрегация свернутых участков – формирование третичной структуры. Эти процессы детерминируются химическими группами, отходящими от атомов α -углерода. Таким образом, первичная структура, которая синтезируется непосредственно под генетическим контролем, определяет вторичную, третичную и, если имеет место, то и четвертичную структуру белковой молекулы.

Вторичная структура белка

Вторичная структура представляет собой высокоупорядоченную конформацию полипептидной цепи, стабилизированную водородными связями, которые образованы между пептидными группами одной цепи или смежными полипептидными цепями.

Две периодические полипептидные структуры – α -спираль и складчатый β -слой – предложены в 1951 году Л. Полингом и Р. Кори на основе многолетних рентгеноструктурных исследований аминокислот и пептидов.

α -Спираль – разновидность вторичной структуры, имеющая форму регулярной спирали, стабилизированная межпептидными водородными связями в пределах одной полипептидной цепи (рисунок 5). α -Спираль имеет вид стержня, остов которого образован остатком α -аминогруппы, α -углеродным атомом и α -карбонильным углеродом аминокислот полипептидной цепи. В этой структуре R-группы при α -углеродных атомах направлены наружу от основной цепи и не участвуют в образовании α -спирали.

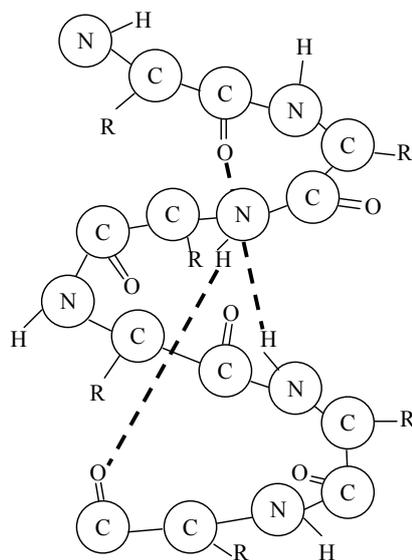


Рисунок 5 – Модель α -спирали Полинга – Кори. Расположение атомов остова полипептидной цепи относительно оси α -спирали и R-боковых цепей, выступающих из спирали. По конформации вторичная структура может быть регулярной (α -спираль, складчатый β -слой) или не обнаруживать никаких признаков регулярности (неупорядоченная конформация)

На полный виток спирали приходится 3,6 аминокислотных остатков, а шаг спирали составляет 0,54 нм. Смещение вдоль оси, приходящееся на каждый аминокислотный остаток, равно 0,15 нм, что позволяет говорить о равнозначности всех аминокислотных остатков в α -спирали.

Основные характеристики α -спирали

1. α -Спираль стабилизирована водородными связями между NH- и CO-группами основной полипептидной цепи. NH-группа каждой аминокислоты соединяется водородной связью с CO-группой аминокислоты, расположенной в линейной последовательности полипептидной цепи, располагаясь одна от другой на четыре аминокислотных остатка (рисунок 6).

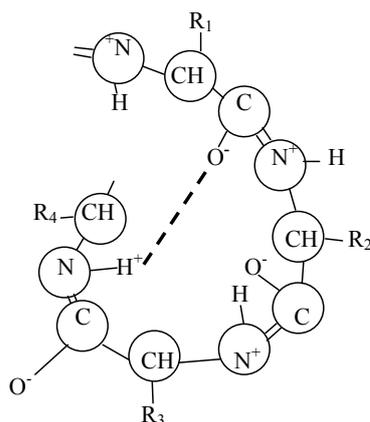


Рисунок 6 – Конфигурация α -спирали

Хотя энергия водородной связи невелика, большое количество их приводит к значительному энергетическому эффекту, в результате чего α -спиральная конфигурация достаточно устойчива и жестка. Считают, что π -электроны $\text{C}=\text{O}$ и $=\text{N}-\text{H}^+$ группировок

полипептидной цепи могут вступать во взаимодействие через водородные связи, осуществляющие соединение соседних витков α -спирали. В результате на спирализованных участках белковой молекулы возникают зоны сопряжения электронов. Они могут служить для передачи энергии возбуждения электронов, что имеет большое значение для осуществления химических реакций и трансформации одного вида энергии в другой. При этом энергия трансформируется в мобильную энергию возбуждения электронов системы сопряженных двойных связей пептидных групп, откуда поступает далее к месту химической реакции, приводя в возбужденное состояние электроны преобразуемого органического соединения. Это обеспечивает органическому соединению повышенную реакционную способность.

2. В образовании водородной связи участвуют атомы азота и кислорода всех пептидных групп. Это обеспечивает максимальную стабильность α -спирали и регулярность витков.
3. α -Спираль образуется самопроизвольно и является наиболее устойчивой конфигурацией полипептидной цепи, отвечающей минимуму свободной энергии.
4. Все аминокислотные остатки в α -спирали равнозначны, независимо от строения их боковых радикалов, которые в образовании α -спирали не участвуют.
5. Спиральная конфигурация полипептидной цепи имеет винтовую симметрию. Все исследованные α -спирали белков организма относятся к правому типу.

Содержание в белках α -спиралей, изученных к настоящему времени, крайне вариабельно. Разные белки имеют неодинаковую степень спирализации (таблица 10). Высокая

частота α -спирализации структур наблюдается в миоглобине, гемоглобине, параамиозине. Напротив, у трипсина, химотрипсина, рибонуклеозы часть полипептидной цепи укладывается в складчатую β -структуру. Таким образом, в белковых молекулах спирализованные участки полипептидной цепи закономерно чередуются с линейными. Период регулярности α -спирали равен пяти виткам 18 аминокислым остаткам, длина периода 2,7 нм.

Таблица 10 – Степень спирализации полипептидных цепей белков (по Девису, 1965 г.)

Парамиозин (мышечный белок)	96–100
Миоглобин	75
Гемоглобин	75
Альбумин сыворотки крови	50
Альбумин куриного яйца	45
Лизоцим куриного яйца	35
Субъединица вируса табачной мозаики	30
Пепсин	28
Рибонуклеаза	17
Химотрипсин	11

Степень α -спирализации полипептидов зависит от содержания некоторых аминокислот в полипептидной цепи (таблица 11). В местах расположения этих аминокислот непрерывность α -спирализации нарушается. К этим аминокислотам относятся пролин (в нем атом азота служит частью жесткой кольцевой структуры, и вращение вокруг связи становится невозможным), а также аминокислоты с заряженными или объемными R-группами, которые электростатически или механически препятствуют формированию α -спирали (рисунок 7).

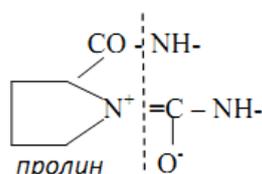


Рисунок 7 – Дестабилизация α -спирали пролином

Таблица 11 – Влияние различных аминокислот на формирование α -спирали

Способствуют	Дестабилизируют	Препятствуют
Аланин	Аргинин	Пролин
Аспаргин	Аспарагиновая кислота	Гидроксилизин
Цистеин	Глутаминовая кислота	
Глутамин	Глицин	
Гистидин	Лизин	
Лейцин	Изолейцин	
Метионин	Серин	
Фенилаланин	Треонин	
Тирозин	Валин	
Триптофан		

β-складчатый слой

Открытая Полингом и Кори другая разновидность вторичной структуры, которую они назвали β-складчатым слоем (обозначение «β» – указывает, что открытая структура является второй после α-спирали), существенно отличается от α-спирали тем, что имеет плоскую, а не стержневую форму.

β-складчатый слой полипептидной цепи имеет слабо изогнутую конфигурацию и формируется с помощью межпептидных водородных связей в пределах одной полипептидной цепи или между смежными параллельными полипептидными цепями.

Имеются разновидности β-структур. Ограниченные слоистые участки, образуемые одной полипептидной цепью белка, называют кросс-β-формой. В кросс-β-форме (короткая β-структура) водородные связи образуются между пептидными группами петель одной полипептидной цепи (рисунок 8).

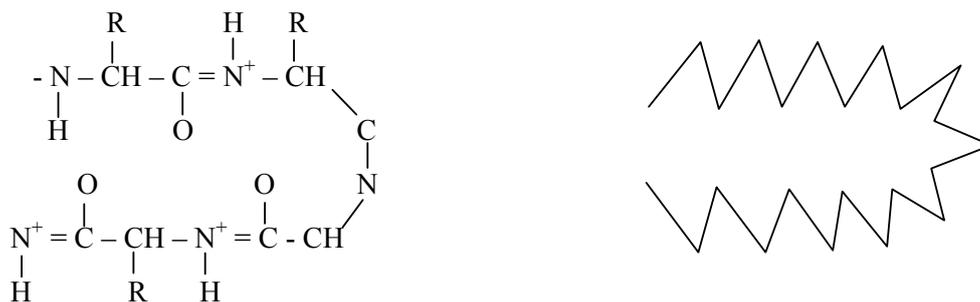
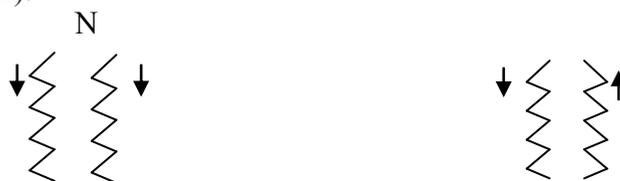


Рисунок 8 – Кросс-β-форма полипептидной цепи

Вторая разновидность β-складчатого слоя – полная β-структура – характерна для полностью вытянутых полипептидных цепей, которые удерживаются друг подле друга межпептидными водородными связями между смежными параллельными полипептидными цепями (рисунок 9). Смежные полипептидные цепи в складчатом β-слое могут идти в одном и том же направлении (параллельный β-слой) или в противоположных направлениях (антипараллельный β-слой).



а – параллельные цепи

б – антипараллельные цепи

Рисунок 9 – Схематическое изображение β-структур

Области складчатой β-структуры имеются во многих белках, причем встречаются и параллельная, и антипараллельная формы. В формировании таких структур могут участвовать от двух до пяти параллельных или антипараллельных β-складок.

В белках, вследствие перестройки водородных связей, возможны структурные переходы от α- к β-структурам и обратно. При этом под воздействием химических и других веществ разрушаются межпептидные водородные связи в α-структуре, происходит раскручивание спирализованных участков, замыкание водородных связей между вытянутыми фрагментами полипептидной цепи. Такой переход имеет место в кератине – белке волос. Под воздействием щелочных моющих средств α-кератин легко разрушается или переходит в β-кератин (вьющиеся волосы легко выпрямляются).

Во многих белках одновременно имеются спирализованные α -участки и β -структуры. Наличие в белковой молекуле различных структурированных участков, различной степени спирализации полипептидных цепей, переходящих от одной структуры к другой, говорит о том, что имеются силы и механизмы, приводящие к формированию определенной третичной структуры. Очевидно, эти механизмы играют определенную роль в регуляции перехода из одной конформации белковой молекулы в другую и изменении ее активности.

Третий тип периодической структуры – коллагеновая спираль и эластиновые волокна. Для коллагеновых волокон характерно образование поперечных альдольных связей, для эластиновых структур – десмозиновые связи, что будет рассмотрено в разделе «Биохимия соединительной ткани».

Неупорядоченная конформация

Как сказано выше, во многих белках одновременно имеются и α -спирали, и складчатая β -структура. В то же время, наряду с высокоупорядоченными периодическими структурами (α -спираль, складчатая β -структура), значительную часть белковой молекулы составляют нерегулярные участки (неупорядоченные). С точки зрения структурной организации и биологической функции белковых молекул неупорядоченные (бесструктурные) нерегулярные участки столь же важны, как и α -спираль, и складчатые β -слои.

Надвторичные структуры и домены

В настоящее время установлено существование двух уровней структурной организации белковых молекул, оказавшихся промежуточными между вторичной и третичной структурами: α -спирали и β -структурные участки в белках, взаимодействуя друг с другом и между собой, образуют ансамбли. Пространственное строение таких ансамблей вторичной структуры называют надвторичной или сверхвторичной структурой белковой молекулы. Короткие участки этой сверхвторичной структуры встречаются в глобулярных белках (гемэритрин, бактериородопсин), в фибриллярных белках. Суперспирализация может образовываться α -спиралями, расположенными как параллельно, так и антипараллельно. Другими возможными элементами сверхвторичной структуры являются β -х β -звенья (состоящие из двух параллельных β -цепей, связанных сегментом «х»), $\beta\alpha\beta$ -элементы представлены двумя сегментами α -спирали, вставленными между тремя параллельными β -цепями, и другие.

Следующим уровнем организации, присущим крупным глобулярным белкам, являются домены – компактные глобулиновые структурные единицы внутри полипептидной цепи. Они представляют собой структурно и функционально обособленные области (субобласти) молекулы, соединенные друг с другом короткими участками полипептидной цепи, называемыми шарнирными участками.

Известно много белков (например, иммуноглобулины), состоящих из разных по структуре и функциям доменов, кодируемых разными генами. Благодаря доменной структуре белков легче формируется их третичная структура. Активные центры многих доменных белков образуются на внутренней поверхности контактирующих доменов. В некоторых белках домены выполняют самостоятельные функции, связываясь с различными лигандами. Эти белки называются полифункциональными. Лигандами, взаимодействующими с трехмерной полипептидной цепью, могут быть не только низкомолекулярные органические и неорганические молекулы, но и ДНК, РНК, полисахариды, белки. В этих случаях белок узнает определенный участок лиганда, соразмерный и комплиментарный центру связывания (рисунок 10).



Рисунок 10 – Модель первичной и доменной структуры прекалликреина плазмы крови человека

Третичная структура белка

Под третичной структурой белка подразумевают компактную пространственную (объемную) конформацию из упорядоченных нерегулярных участков полипептидной цепи, обусловленную взаимодействием аминокислотных остатков, далеко отстоящих друг от друга в линейной последовательности полипептида.

Третичная – объемная – структура белковой молекулы детерминирована аминокислотной последовательностью полипептидной цепи – размером, формой, полярностью аминокислотных остатков и зависит от типа вторичной структуры, которые формируются из линейных полипептидных цепей с уменьшением их размеров в четыре раза, а укладка в третичную структуру делает белковую молекулу в десятки раз более компактной, чем исходная цепь.

Белки в соответствии с формой их молекул и некоторыми физическими свойствами могут быть разбиты на два больших класса: глобулярные (эллипсоидные) и фибриллярные (нитевидные).

Форма белковой молекулы характеризуется таким показателем, как степень асимметрии (отношение длинной оси к короткой). К фибриллярным белкам относятся белки, имеющие степень асимметрии 80 и выше. К ним относятся белки соединительных тканей, волос, кожи, некоторые белки клеточных оболочек растений и некоторые другие белки. Молекулы фибриллярных белков построены чаще всего из нескольких полипептидных нитей, имеющих структуру α -спирали (α -кератин, миозин), β -складчатых слоев (β -кератин, фиброин) или скручены в особую форму спирали (коллаген). При степени асимметрии

менее 80 белки относятся к глобулярным. Большинство глобулярных белков имеет степень асимметрии 3–5. Таким образом, третичная структура глобулярных белков характеризуется достаточно плотной упаковкой полипептидной цепи в виде овальной молекулы, приближающейся по форме к шару. Различные глобулярные белки одновременно имеют участки в виде α -спирали, β -структур и нерегулярных участков. Например, у трипсина, рибонуклеазы и ряда других, наряду с α -спирализованными участками значительная часть полипептидной цепи укладывается в слоистые β -структуры.

Связи, стабилизирующие третичную структуру белка

В стабилизации третичной структуры белков принимают участие различные типы связей: ковалентные, ионные, солевые, водородные и гидрофобные взаимодействия. Эти связи можно разделить на сильные (ковалентные) и слабые (полярные, Ван-дер-Ваальсовы). Преимущественную роль в формировании третичной структуры отводят гидрофобным взаимодействиям, возникающим между неполярными радикалами аминокислот.

К ковалентным связям, участвующим в поддержании третичной структуры белка, относятся дисульфидные и изопептидные. Дисульфидные связи (-S-S-) возникают между двумя SH-группами сближенных радикалов цистеина, находящихся в разных участках полипептидной цепи. Дисульфидные связи стабилизируют конформацию молекулы, но не определяют характер свертывания полипептидной цепи. Дисульфидные связи наиболее часто встречаются в секретируемых белках и пептидах – вазопрессине, окситоцине, инсулине и ферментах – рибонуклеазе, лизоциме и т. д.

Изопептидные, или псевдопептидные, связи образуются за счет аминогрупп – лизина, аргинина, а также карбоксильных групп – аспарагиновой и глутаминовой кислот. Реже встречаются *эфирные связи*, образуемые –COOH-группой дикарбоновых кислот (аспарагиновой и глутаминовой) и OH-группой гидроксиаминокислот (серина, треонина).

Ионные, или электростатические, связи образуются между заряженными группами боковых радикалов $-\text{NH}_3^+$ (лизин, аргинин, гистидин) и COO^- (аспарагиновой и глутаминовой кислот).

Водородные связи возникают между группой $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ или $-\text{SH}$ бокового радикала одной аминокислоты и карбоксильной группой – другой.

Группы, способные к ионизации, и полярные группы аминокислот обычно находятся на поверхности белковой глобулы и реже встречаются внутри. Заряженные группы на поверхности белковой глобулы обычно сольватированы и окружены противоионами, что увеличивает растворимость белков в водной среде. Полярные боковые радикалы аминокислот, находящихся внутри белковой молекулы, обычно образуют водородные связи между собой или с полипептидным остовом. Заряженные группы, локализованные внутри глобулы, образуют солевые мостики.

Неполярные, или Ван-дер-Ваальсовы, связи образуются между углеводородными радикалами аминокислот. Слабые Ван-дер-Ваальсовы связи способствуют формированию гидрофобного ядра внутри белковой глобулы из неполярных радикалов аминокислот аланина, валина, изолейцина, метионина, фенилаланина. Многочисленные связи между боковыми радикалами аминокислот определяют пространственную конфигурацию белковой молекулы. Основной движущей силой в возникновении трехмерной структуры является взаимодействие полярных радикалов аминокислот с молекулами воды. Это определяет образование термодинамически наиболее выгодной стабильной конформации молекулы, правильная пространственная укладка молекулы белка способствует формированию активных центров за счет сближения радикалов определенных аминокислот. Нарушение третичной структуры белковой молекулы и трансформация активного центра приводят к потере биологической активности.

Четвертичная структура белка (олигомерные белки)

Биологическая активность белковой молекулы связана с формированием активного центра, что обусловлено трехмерной структурой организации полипептидной цепи. Белки, состоящие из одной полипептидной цепи, имеют только третичную структуру. К ним относятся такие белки, как миоглобин мышц, ферменты лизоцим, пепсин, трипсин и т. д.

Однако многие белковые молекулы состоят из нескольких полипептидных цепей, каждая из которых имеет третичную структуру. Такие макромолекулярные образования представляют собой единую в структурном и функциональном отношении белковую молекулу. Для таких белков введено понятие «четвертичная структура», или «олигомерные белки». Отдельные полипептидные цепи олигомерного белка называются протомерами, или субъединицами. Протомеры в олигомерном белке соединены множеством слабых нековалентных связей (гидрофобных, ионных, водородных) и в отдельных случаях дисульфидных и координационных связей. Большинство внутриклеточных белков являются олигомерными, внеклеточные белки – мономеры с небольшой молекулярной массой, белки плазмы крови – крупные мономеры.

Олигомерные белки чаще построены из четного числа протомеров (от 2 до 4, реже от 6 до 8), причем цепи могут быть одинаковыми или разными. Четвертичная структура является такой же специфической, уникальной характеристикой данного белка, как и другие уровни структур (гемоглобин, лактатдегидрогеназа, фосфокреатинкиназа и другие). Так, молекула гемоглобина состоит из двух одинаковых α - и двух β -полипептидных цепей, соединенных ковалентными связями. Каждая полипептидная цепь окружает молекулу гема. При четвертичном уровне организации белки сохраняют основную конфигурацию третичной структуры (глобулярную – гемоглобин или фибриллярную – кератин).

Протомеры соединяются друг с другом комплементарными участками в результате образования гидрофобных, ионных, водородных связей. Между каждой парой взаимодействующих контактных участков образуются десятки связей.

Олигомерные белки играют особую роль во внутриклеточной регуляции: их протомеры меняют взаимную ориентацию, что приводит к изменению свойств олигомера.

Процесс взаимосвязи протомеров в олигомерных белках отличается высокой специфичностью, что обусловлено соответственным расположением групп, образующих связи, на одном и другом протомере – кооперативность взаимодействия протомеров.

Структурная организация фибриллярных белков имеет ряд особенностей по сравнению с глобулярными белками. У фибриллярных белков, в отличие от глобулярных, порой трудно строго разграничить разные уровни организации. Так, если для глобулярного белка третичная структура должна образовываться путем укладки в пространстве одной полипептидной цепи, а четвертичная – нескольких цепей, то в фибриллярных белках уже при формировании вторичной структуры участвует несколько полипептидных цепей. Типичным примером фибриллярного белка является коллаген. В коллагене треть аминокислотных остатков приходится на глицин, и более четверти – на пролин или гидроксипролин. Полипептидные цепи коллагена не могут давать типичных α -спиралей, имеющих винтовую симметрию. Этому мешают антиспиральные аминокислоты – пролин, гидроксизин и глицин. Поэтому три α -цепи образуют как бы скрученные спирали подобно трем нитям, обвивающим цилиндр (рисунок 11). Три спиральные α -цепи формируют тропоколлаген – третичную структуру коллагена (по Уарду и Уайту и др.).

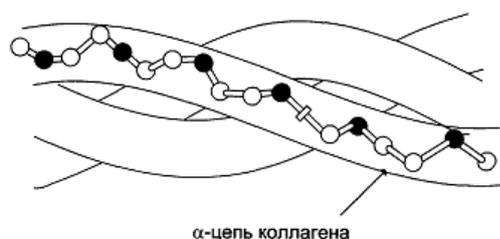


Рисунок 11 – Схема структурной ориентации коллагена (по Уарду и Уайту и др.)

Факторы, обеспечивающие формирование коллагеновых структур: рН, t^0 , ионная сила, степень гидратированности и т. д. Тропоколлаген является субъединицей фибрилл коллагена. Укладка тропоколлагеновых субъединиц в четвертичную структуру коллагена происходит ступенеобразно.

Классификация белков

В настоящее время универсальной классификации белков нет. Большое количество разнообразных природных белков и многообразие их свойств и функций делают задачу их систематизации очень сложной. Существующие классификации белков, основанные на физико-химических свойствах, растворимости, функциональной значимости, уже не полностью отвечают возрастающему уровню знаний об их строении и функциях. Из огромного количества разнообразных природных белков структура и функции расшифрованы для относительно небольшого числа, и только для одной группы белков ферментов (белков-катализаторов) разработана стройная система классификации, в основу которой положены типы катализируемых химических реакций и химическая природа реагирующих веществ. Хотя полностью идентифицированные ферменты составляют незначительную долю белков (немногим более 3000), тем не менее функциональный принцип классификации нашел свое признание.

В соответствии с функциональным принципом различают следующие классы белков:

1. Структурные белки, участвующие в образовании различных органелл (мембран, ядер, митохондрий и др.), внеклеточные белки (коллаген, эластин, кератин и др.).
2. Ферменты – белки-катализаторы.
3. Белки-гормоны.
4. Белки-рецепторы.
5. Белки – регуляторы ключевых мембранных ферментов – трансдукторы.
6. Белки – регуляторы активности генома: репрессоры, дерепрессоры, ДНК- и РНК-полимеразы.
7. Белки-переносчики, обеспечивающие транспорт веществ с биологическими жидкостями (кровью, лимфой): гемоглобин, трансферин, гемосидерин и др.
8. Белки-пермеазы, обеспечивающие избирательный перенос веществ через клеточные мембраны.
9. Защитные белки (иммуноглобулины, А, М, G и др.) белки свертывающей и антисвертывающей систем крови.
10. Сократительные белки – актин, миозин.
11. Электроосмотические – Na^+ , K^+ -АТФаза – фермент, участвующий в создании ионной асимметрии на мембране.
12. Энерготрансформирующие – трансформация электрической и осмотической энергии в химическую (АТФ) – АТФ-синтазы.
13. Обезвреживающие – альбумины (адсорбция тяжелых металлов, алкалоидов, молекул средней массы и др.).

Согласно одной из самых старых классификаций, белки делятся на глобулиновые и фибриллярные. Большинство индивидуальных белков человека относится к глобулярным белкам. Они имеют компактную структуру, и многие из них за счет упаковки гидрофобных радикалов внутри молекулы хорошо растворимы в воде. Глобулярные белки являются составными частями структуры клеточных мембран, компонентами крови – ферменты, гормоны, миоглобин, гемоглобин и многие другие.

Фибриллярные белки имеют вытянутую, нитевидную структуру, в которой соотношение продольной и поперечной осей составляет 1:10. К фибриллярным белкам относятся коллагены, эластин, кератин, выполняющие в организме человека структурную функцию, а также миозин, участвующий в мышечных сокращениях, и фибрин – белок свертывающей системы крови.

Однако в настоящее время практически используется общепринятая старая классификация белков, дополненная краткой характеристикой новых данных о структуре, составе и свойствах отдельных представителей белков. Согласно этой классификации обширный класс белковых веществ в зависимости от химического состава делят на простые и сложные белки.

Простые белки (синоним – протеины) представлены только полипептидной цепью, построенной из остатков аминокислот.

Сложные белки (синоним – протеиды) – двухкомпонентные белки, состоящие из белкового и небелкового компонентов, называемых простетической группой.

К простым белкам, классификация которых основана на их растворимости и некоторых условно выбранных критериях, относятся альбумины и глобулины, протамины и гистоны, склеропротеины (протеиды), а также проламины и глютелины – растительные белки.

Классификация сложных белков основана на химической природе входящего в их состав небелкового компонента. Среди сложных белков различают белки строгого стабильного состава и белок-небелковые комплексы, являющиеся разновидностью смешанных макромолекул – надмолекулярных комплексов – нуклеопротеидов (нуклеосомы, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды низкой и высокой плотности); протеогликаны.

Простые белки

Гистоны и протамины

Гистоны – тканевые белки многоклеточных организмов, сосредоточены в основном в ядрах клеток в составе дезоксирибонуклеопротеидов. В составе рибосом цитоплазмы клеток содержатся гистоподобные белки. Отношение гистоны/ДНК в тканях многоклеточных организмов приближается к единице. Гистоны прочно связаны с ДНК и выделяются в составе нуклеопротеидов.

Связь гистонов и ДНК электростатическая, что обусловлено разностью зарядов положительно заряженных гистонов и отрицательно заряженных цепей ДНК. Гистоны – белки третичной структуры, небольшой молекулярной массы (11000–24000 Д) с резко выраженными основными свойствами, обусловленными протонированными аминогруппами $-NH^{3+}$ (изоэлектрическая точка колеблется в пределах 9,5–12,0).

Выделяют пять главных фракций гистонов: H_1 , H_{2d} , H_{2B} , H_3 , H_4 , которые отличаются рядом признаков и соотношением лизина и аргинина во фракциях. Так, во фракции H_1 на 27–29 мольных долей лизина приходится 1,5 доли аргинина, что соответствует соотношению лизин/аргинин 19:1. Во фракции H_{2d} соотношение равно 2:1, во фракции H_{2B} – 1,1:1, H_3 – 0,7:1, H_4 – 0,7:1,1. Являясь структурным компонентом хромосом, гистоны H_1 , H_{2d} , H_{2B} , H_3 , H_4 составляют основу нуклеосом, стабилизируют пространственную структуру ДНК.

Гистоны H_1 заполняют фрагменты ДНК между нуклеосомами, обеспечивают регуляцию экспрессии генов. В регуляции синтеза ДНК, РНК, белков и пролиферации клеток большую роль играют полиамины – путресцин, кадаверин, агматин, спермин, спермидин – продукты декарбоксилирования основных аминокислот гистонов – лизина и аргинина,

о чем свидетельствуют значительное увеличение концентрации полиаминов в период активного деления клеток и роста тканей.

У одноклеточных организмов некоторые из фракций гистонов отсутствуют, нет типичных гистонов у бактерий, у вирусов имеются гистоподобные белки. Таким образом, функция гистонов и гистоподобных белков заключается в их способности регулировать передачу генетической информации от ДНК к РНК.

Протамины – пептиды и низкомолекулярные белки (М.м. 4000–12000 Д), обладают выраженными основными свойствами, обусловленными наличием в их составе 60–85 % аргинина. Как и гистоны, протамины – поликатионные пептиды и белки: они связываются в ДНК в хроматине спермиев. Наиболее типично присутствие протаминов в составе нуклеопротамина в сперматозоидах рыб (в молоках). Различают протамины: сальмин из молок лосося, клупеин из икры сельди, труттин из молок форели, скумбрин из молок скумбрии. Протамины делают компактной ДНК сперматозоидов, т. е. выполняют, как и гистоны, структурную функцию, не выполняют регуляторных функций в процессах экспрессии генов, что, по-видимому, связано с преобладанием в составе протаминов аргинина и образованием агматина вероятного ингибитора транскрипции. По-видимому, отсутствие гистонов и наличие протаминов в клетках блокирует процессы экспрессии генов и клеточного деления (пролиферации клеток).

Проламины и глютемины

Проламины и глютемины – белки растительного происхождения, содержащиеся в семенах злаковых растений (пшеница, рожь, ячмень и т. д.). Для *проламинов* характерна нерастворимость в воде, солевых растворах, кислотах и щелочах, их выделяют из экстрактов 70 %-ным этанолом. Проламины содержат 20–25 % глутаминовой кислоты и 10–15 % пролина. Наиболее изучены глиадин (из пшеницы и ржи), зеин (из кукурузы), гордеин (из ячменя), оризенин (из риса). *Глютелины* нерастворимы в воде, растворах солей и этаноле, растворимы в слабых щелочах, что, очевидно, связано с большим содержанием аргинина и меньшим, чем в проламинах, пролина.

Альбумины и глобулины

Альбумины и глобулины широко распространены в органах, тканях и биологических жидкостях человека и животных.

Альбумины и глобулины – глобулярные белки, различающиеся по растворимости в дистиллированной воде и полунасыщенном растворе сернокислого аммония $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. При 50 %-ном насыщении раствора соли выпадают в осадок глобулины, а при полном (100 %-ном) насыщении – альбумины.

Альбумины – белки относительно небольшой молекулярной массы (15–17 тыс. Д). Из-за большого содержания дикарбоновых кислот (глутаминовой и аспарагиновой) альбумины имеют избыточный отрицательный заряд и проявляют кислые свойства (изоэлектрическая точка 4,7). Альбумины – сильно гидратированные белки, поэтому они осаждаются только при большой концентрации водоотнимающих веществ. Высокая адсорбционная способность альбуминов обеспечивает физиологически важную транспортную роль, связывание полярных и неполярных молекул – нейтрализацию токсических соединений. Высокая степень гидратации альбуминов – один из механизмов поддержания онкотического давления крови.

Глобулины – белки с молекулярной массой выше 100 000 Д. В отличие от альбуминов они не растворимы в чистой воде, растворимы в слабых солевых растворах. Глобулины –

слабокислые или нейтральные белки (изоэлектрическая точка лежит в интервале рН 6–7,3). Содержат меньше, чем альбумины, кислых аминокислот. Это слабогидратированные белки, поэтому и осаждаются в менее концентрированных растворах сульфата аммония. Глобулины делятся на три электрофоретические фракции – α -, β - и γ -глобулины. Среди α -глобулинов выделяют α_1 - и α_2 -глобулины, среди β -глобулинов – β_1 - и β_2 -глобулины, γ -глобулины представлены смесью пяти различных фракций иммуноглобулинов.

Некоторые из α - и β -глобулинов обладают способностью к специфическому связыванию веществ (специфические переносчики), другие, как и альбумины, – к неспецифическому связыванию липидорастворимых веществ.

Протеиноиды (склеропротеины) – труднорастворимые белки соединительной ткани, для них характерно высокое содержание серосодержащих аминокислот. К протеиноидам относятся фибриллярные белки – коллаген, эластин, кератин волос и ногтей. Эти белки содержат мало незаменимых аминокислот.

Сложные белки и белок-небелковые надмолекулярные комплексы

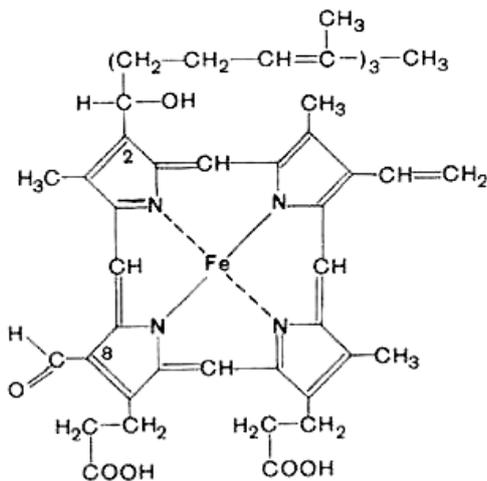
Сложные белки, являясь разновидностью смешанных макромолекул, состоят из двух компонентов – простого белка и небелкового вещества. Эти вещества прочно соединены ковалентными и нековалентными связями, выделяются и функционируют как единое целое, обеспечивая специфические функции в клетках, органах и тканях. Среди них различают сложные белки стабильного состава, в молекулах которых поддерживается соотношение количества полипептидных цепей и небелковых компонентов. Так, молекула гемоглобина состоит из четырех полипептидных цепей и четырех молекул гема. Молекула миоглобулина состоит из одной полипептидной цепи и одного гема, молекула фермента лактатдегидрогеназы – из четырех полипептидных цепей и четырех молекул кофермента НАД⁺. К этой группе сложных белков относятся хромо-, фосфо-, металло-, гликопротеины, структурированные липопротеины клеточных и внутриклеточных биомембран и миелиновых оболочек.

Ядерный хроматин (ДНП), рибосомы, вирусные нуклеопротеины, транспортные липопротеины крови представляют собой надмолекулярные сложные белковые комплексы, в составе которых содержится большое количество простых и сложных белковых и небелковых молекул, наделенных определенной функциональной активностью.

Хромопротеины

Хромопротеины (от греч. chromos – окраска) – сложные белки, состоят из простого белка и связанного с ним окрашенного небелкового компонента. К ним относятся гемопротеины (небелковая часть – гем), хлорофилл-протеины (небелковая часть – хлорофилл-магний порфирина), кобамидпротеины (небелковая часть – кобаламин, витамин В₁₂), ретинальпротеины (небелковая часть – альдегид витамина А), флавопротеины (небелковая часть – флавин-производное витамина В₂, изоаллоксазина).

Хромопротеины играют исключительно важную роль в процессах жизнедеятельности: 1) участвуют в транспорте кислорода и углекислого газа (гемоглобин); 2) в окислительно-восстановительных реакциях, в тканевом (клеточном) дыхании (цитохромы), 3) в реакциях синтеза макроэнергетических соединений [АТФ-цитохромоксидаза с (a_3)]; 4) в реакциях фотосинтеза – магний-порфирина в составе сложного белка обеспечивает фотосинтетическую активность растений; 5) ретинальпротеины обеспечивают свето- и цвето-восприятие; 6) участвуют в регуляции синтеза гликопротеидов; 7) участвуют в процессах клеточной пролиферации и др.



Гем а (формилпорфирин)

Рисунок 12 – Структура гема

Азот имидозольной группы гистидина белковой молекулы гемоглобина и миоглобина

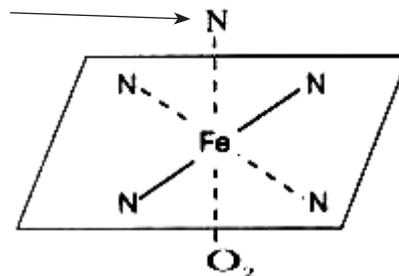


Рисунок 13 – Схема оксигемоглобина

Гемопротейны

По биохимическим функциям гемопротейны делятся на неферментные (гемоглобин, миоглобин) и ферменты (каталаза, пероксидаза, митохондриальная цитохромная система окислительного фосфорилирования и цитозольная цитохромная система микросомального окисления). Небелковая часть гемопротейнов в качестве небелкового компонента содержит железопорфириновый комплекс (гем).

Порфирин имеет много изомеров в зависимости от положения заместителей в макроцикле. В зависимости от химической природы групп, входящих в боковые цепи, порфирины классифицируются на этио-, мезо-, капро- и протопорфины. Один из изомеров протопорфирина IX содержит в макроцикле четыре метильные группы ($-\text{CH}_3$), две винильные группы ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) и два остатка пропионовой кислоты ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$). Протопорфирин IX, соединяясь с двухвалентным железом, превращается в гем. Координационное число для железа равно шести. В геме железо связано двумя ковалентными связями с атомом азота двух пирольных колец и двумя координационными связями с атомами азота остальных пирольных колец. Пятая координационная связь идет на соединение с гистидином белка. Шестая координационная связь – с различными лигандами (физиологическими – кислород, вода и чужеродными – диоксид углерода (CO), цианид и т. д.).

Кроме наиболее распространенного гема IX, имеются и другие разновидности гемов. Так, в цитохромах *a* и *a₃*, входящих в состав интегрального комплекса тканевого дыхания, цитохромоксидаза содержит гем *a*, называемый также формилпорфирин (рисунок 2).

Гем *a* в восьмом положении метильной группы содержит формильный остаток и во втором положении, вместо винильной группы, изопреноидную цепь. Железо своими четырьмя связями образует комплекс с порфиринем, а оставшиеся пятая и шестая координационные связи железа в молекулах гемоглобина и цитохромов связываются с боковыми компонентами по-разному. В частности, в гемо- и миоглобине, благодаря пятой координационной связи, железо соединяется с атомом азота имидозольной группы гистидина белковой молекулы (рисунок 3). Шестая координационная связь железа обеспечивает присоединение кислорода (с образованием оксигемоглобина и оксимиглобина) и других лигандов: CO, цианидов и др.

В цитохромах, напротив, и пятая, и шестая координационные связи железа соединены с остатками гистидина и метионина белковой молекулы, что, вероятно, дестабилизирует

электронную структуру железа в цитохроме, способствуя изменению его валентности, тогда как в гемоглобине железо двухвалентно.

Гемоглобин – сложный эритроцитарный белок четвертичной структуры, одной из функций которого является связывание O_2 и его транспорт от легких к клеткам органов и тканей. Глобин состоит из четырех субъединиц, или полипептидных цепей. В различные периоды развития – от эмбрионального до взрослого – в организме человека образуются различные типы гемоглобинов, которые способны обеспечить транспорт кислорода в условиях внутриутробного развития, младенчества, детства и взрослого периода жизни.

В первые недели развития эмбриона, когда в желточном мешке возникают очаги кроветворения, начинается синтез цепей примитивной формы гемоглобина, содержащего четыре субъединицы E – полипептидные цепи (гемоглобин Говер I). На 4–5-й неделе развития в эмбрионах начинается синтез α -полипептидных цепей и формируется более зрелый тип примитивного гемоглобина (Говер II), состоящий из 2 α - и 2 E-полипептидных цепей.

К третьему месяцу развития эмбриона, когда вокруг него формируется плацента, синтез этих форм гемоглобина сменяется синтезом фетального гемоглобина (HbF), состоящего из 2 α - и 2 γ -полипептидных цепей и способного принимать кислород от эритроцитов крови матери через мембраны плацентарных сосудов. Фетальный гемоглобин (HbF 2 α - и 2 γ -цепей) является основным главным типом гемоглобина плода и составляет к моменту рождения 70 % всего гемоглобина.

На более поздних стадиях развития плода появляются гемоглобины взрослого HbA1 и HbA2 (от лат. *adultus* – взрослый), что связано с экспрессией генов, облегчающих синтез β - и δ -полипептидных цепей. Фетальный гемоглобин (HbF и HbA2) обладает большим сродством к кислороду, чем гемоглобин A1. В течение трех-четырех месяцев после рождения резко снижается содержание фетального гемоглобина (до 1–2 %) и происходит замена его на HbA. Гемоглобин взрослого представляет собой смесь, состоящую из гемоглобина A1 (96–98 %), гемоглобина A2 (2–3,5 %) и гемоглобина F (фетальный гемоглобин (0,2–1 %)). Гемоглобин A1 (HbA1) содержит 2 α -цепи и 2 β -цепи. Они различаются первичной структурой и длиной полипептидной цепи – α -цепи содержат по 141 аминокислотному остатку, β -цепи – 146. Вторичная структура представлена в виде спиральных сегментов различной длины, соединенных не спиральными участками. В α -цепях семь спирализованных сегментов, в β -цепях – восемь. В центре третичной структуры каждой субъединицы формируется пространство (гемовый карман), окруженное гидрофобными аминокислотами, в котором располагается гем. Гем прочно удерживается в центре каждой субъединицы благодаря Ван-дер-Ваальсовым связям между неполярными участками гема и гидрофобными радикалами аминокислот (этих связей около 60). Остатки пропионовой кислоты гема образуют дополнительные ионные связи с белком. Кроме того, белковая субъединица связана с протопорфириновым кольцом гема и с атомом железа. Железо связывается с азотом имидозольного радикала белкового гистидина. Это пятая координационная связь Fe^{2+} с атомом бокового радикала гистидина (четыре связи Fe^{2+} обеспечивают соединение через азот пириольных колец протопорфирина (X)). Шестая координационная связь Fe^{2+} используется для связывания кислорода или других лигандов. В четвертичной структуре гемоглобина субъединицы располагаются попарно. Между разнородными субъединицами α и β много Ван-дер-Ваальсовых связей. Помимо этого, связи между субъединицами одного типа (α_1 и α_2 , β_1 и β_2) имеют ионный, или солевой, характер. Число ионных связей зависит от числа присоединившихся молекул кислорода. В бескислородном гемоглобине (дезоксигемоглобин) имеется четыре ионных связи: две α_1 – α_2 и две β_1 – β_2 . Белковая часть гемоглобина влияет на реакционную активность гема в связывании

и освобождении кислорода. В частности, пространственное расположение валина в гемовом кармане α - и β -цепей глобина неодинаково. В β -цепях валин занимает положение молекулы присоединяющегося кислорода и прикрывает собой железо гема, которое находится в плоскости порфиринового кольца. В α -субъединицах дезоксигемоглобина, где изменено спиновое состояние атома железа, железо выступает из плоскости порфиринового кольца. Поэтому в условиях повышенного парциального давления O_2 (80 мм рт. ст.) присоединение кислорода к железу гема начинается с α -цепей.

В молекуле гемоглобина четыре гема работают согласованно, кооперативно. Труднее всего присоединяется первая молекула кислорода. В дезоксигемоглобине атомы железа α -субъединицы, связав кислород, втягиваются в плоскость порфиринового кольца с гемом α_1 -субъединицы. В результате этих конформационных перемен рвутся две ионные связи между α_1 - и α_2 -субъединицами, субъединицы становятся подвижными, обнажается железо субъединицы α_2 , что облегчает присоединение второй молекулы кислорода к гему α_2 -субъединицы. Разрываются оставшиеся две α_1 - и α_2 -ионные связи, что дает возможность остальным гемам принять выгодное положение для присоединения кислорода. Третья молекула кислорода присоединяется к β_1 -субъединице, разрывается одна из ионных β_1 - и β_2 -связей, что облегчает доступ кислорода к железу β_2 -субъединицы. Загруженный кислородом гемоглобин (оксигемоглобин) в просвете тканевых капилляров, в условиях пониженного парциального давления кислорода (20 мм рт. ст.), под действием аллостерических эффекторов-продуктов тканевого метаболизма (анион угольной кислоты – CO_2H^+ и 2,3-дифосфоглицерат) кислород освобождается, диффундирует в клетки окружающих тканей. Оксигемоглобин освобождается от кислорода на 80 % всего при четырехкратном перепаде парциального давления кислорода (от 10,6 до 2,6 кПа, или от 80 до 20 мм рт. ст.).

Эритроцитарный белок гемоглобин обеспечивает ряд взаимосвязанных функций крови. В капиллярах альвеол легких гемоглобин эритроцитов (в каждом эритроците около 340 000 000 молекул гемоглобина) связывает молекулярный кислород (O_2) и переносит его к клеткам органов и тканей. В тканевых капиллярах, куда из клеток тканей поступают продукты метаболизма в форме угольной кислоты (H_2CO_3), гемоглобин присоединяет диоксид углерода и транспортирует его в легкие в форме анионов угольной кислоты. Участие гемоглобина в транспорте кислорода и углекислого газа тесно связано с регуляцией рН и кислотно-щелочного равновесия крови. Гемоглобиновая буферная система является главной и самой мощной системой организма. На ее долю приходится 75 % от всей буферной емкости крови. Гемоглобиновая буферная система состоит из неионизированного гемоглобина H^+Hb (слабая органическая кислота, донор протонов) и калиевой соли гемоглобина K^+Hb (сопряженные основания акцептор протонов). Кислородные соединения гемоглобина образуют оксигемоглобиновую буферную систему. Система гемоглобина и оксигемоглобина – это взаимопревращающиеся системы, и они существуют как единое целое. Особенно важно, что гемоглобиновый буфер взаимодействует с гидрокарбонатной системой, являющейся главным щелочным резервом крови. В тканевых капиллярах взаимодействие гемоглобина с углекислотой приводит к образованию гидрокарбонатов и сохранению щелочных резервов. Гемоглобин (H^+Hb), присоединив кислород в капиллярах альвеол легких, превращается в оксигемоглобин (H^+HbO_2), что приводит к некоторому подкислению крови, вытеснению части H_2CO_3 из бикарбонатов и понижению щелочного резерва крови. Таким образом, участие гемоглобина в регуляции рН крови связано с его ролью в транспорте кислорода и диоксида углерода. Константа диссоциации кислотных групп гемоглобина меняется в зависимости от его насыщения кислородом.

Физиологические типы гемоглобина. На разных этапах нормального развития организма образуются физиологические типы гемоглобина, которые отличаются друг от друга набором полипептидных цепей. На самых ранних стадиях развития эмбриона появляются примитивные типы гемоглобина. Говер I формируется из 4 ϵ -цепей; затем Говер II, состоящий из 2 α - и 2 ϵ -цепей.

К третьему месяцу развития плода, когда сформирована плацентарная система кровообращения, примитивные формы гемоглобина заменяются на фетальный гемоглобин HbF, состоящий из 2 α -цепей и 2 γ -полипептидных цепей. Фетальный гемоглобин является основным гемоглобином плода. На более поздних стадиях развития плода появляется гемоглобин взрослого человека A₁ и A₂, отличающийся новым набором полипептидных цепей. HbA₁-2 α -2 β цепей, HbA₂-2 α -2 δ цепи, что обусловлено меняющимися условиями, в которых развивается плод, новым уровнем обменных процессов в его организме.

Аномальные типы гемоглобина. В организме человека открыто около 150 типов аномальных гемоглобинов. Болезни гемоглобинов – гемоглобинозы – принято делить на гемоглобинопатии, в основе которых лежит наследственное генетическое изменение аминокислотной структуры какой-либо полипептидной цепи нормального гемоглобина, и талассемии, обусловленные наследственным нарушением синтеза какой-либо нормальной цепи гемоглобина. В крови человека имеются аномальный гемоглобин HbH, содержащий 4 β -цепи, гемоглобин – содержащий 4 γ -цепи Hg Барта. Талассемии не являются гемоглобинопатиями. При нарушении синтеза β -цепей развиваются β -талассемии, в крови наряду с HbA₁ появляется до 15 % HbA₂, резко повышается содержание HbF – до 60 %. Болезнь характеризуется гиперплазией и разрушением костного мозга, пороками печени, селезенки, развивается тяжелая форма гемолитической анемии. Эритроциты при β -талассемии приобретают мишеневидную форму.

При гемоглобинопатиях в крови определяются аномальные типы вещества генетических мутаций гемоглобинов, где в структуре полипептидных цепей нормального гемоглобина имеет место замена отдельных аминокислот. Так, при серповидно-клеточной анемии (HbS) в шестом положении β -цепи гемоглобина глутаминовая кислота, вследствие мутации, заменена на аминокислоту валин. При этой патологии эритроциты в условиях низкого парциального давления кислорода деформируются и принимают форму серпа. Гемоглобин S после отдачи кислорода в тканях превращается в плохо растворимую дезоксиформу, начинают выпадать в осадок в виде веретенообразных кристаллоидов (токтолоиды). Последние деформации эритроцитов приводят к гемолизу. Серповидно-клеточная анемия широко распространена в странах Африки, Южной Америки и Юго-Восточной Азии. Больные серповидно-клеточной анемией не восприимчивы к малярии.

Производные гемоглобина и их свойства. Гемоглобин (Hb) обладает биологически важной особенностью – он легко соединяется с рядом лигандов (CO₂, O₂, NO и т. д.) и образует карбоксигемоглобин, оксигемоглобин, метгемоглобин и др. Всем этим соединениям уделяется большое внимание в медицинской практике, в биохимии, физиологии, в судебной медицине. Гемоглобин и его производные даже в незначительных концентрациях отчетливо дают характерные спектры поглощения, позволяющие безошибочно определить наличие того или иного пигмента в крови и различных биообъектах.

Одна из важнейших качественных реакций на кровь сводится к получению характерных ромбовидной формы кристаллов солянокислого гемина, определяемых под микроскопом (реакция Тейхмана). При отравлении окисью углерода часть гемоглобина крови переходит в карбоксигемоглобин (HbCO), который обычно не встречается в нормальной крови, но может быть обнаружен спектроскопическим путем в крови человека, вдыхавшего окись углерода, по характерному спектру поглощения. Сродство гемоглоби-

на с оксидом углерода в 300 раз превосходит средство с кислородом. Это свидетельствует о высокой токсичности угарного газа, т. к. карбоксигемоглобин теряет способность связывать и транспортировать кислород к клеткам ткани, что приводит к кислородной недостаточности и смерти от удушья. При отравлении окислами азота, парами нитробензола, нитратами и другими окислителями часть гемоглобина крови превращается в метгемоглобин (HbOH), в котором железо находится в трехвалентной форме – оно не связывает кислород, нарушается транспорт O₂. Наилучшим методом распознавания отдельных производных гемоглобина является исследование их спектров поглощения.

Гемоглобин и его производные отчетливо дают характерные спектры поглощения даже в незначительных (следовых) концентрациях. Метгемоглобин способен связывать HCN с образованием малотоксичного цианметгемоглобина. При отравлении синильной кислотой применение окислителей (метиленовой сини, амилнитрита) сводится к превращению части гемоглобина в метгемоглобин – связыванию детоксикации цианидов.

Карбоксигемоглобин – еще одно производное гемоглобина, когда гемоглобин связывается с CO₂, однако CO₂ присоединяется не к гему, а к NH₂-группам белковой части гемоглобина HbNH₂ (CO₂ – Hb → NH – COO⁻ + H⁺). Дезоксигемоглобин связывает больше CO₂, чем оксигемоглобин. Образование карбоксигемоглобина обеспечивает выведение CO₂ из тканей к легким. Этим путем выводится 10–15 % CO₂.

Миоглобин – сложный саркоплазматический белок мышечных клеток с молекулярной массой 16 700, содержащий 153 аминокислотных остатка, представлен одной полипептидной цепью и молекулой гема. Относится к дыхательным пигментам. Основная функция – перенос и резервирование кислорода в мышечных клетках. В миоглобине благодаря 5-й координационной связи железо соединяется с атомом азота имидозольной группы гистидина белковой молекулы. Шестая координационная связь железа обеспечивает присоединение кислорода с образованием оксимиоглобина или других лигандов (рисунок 14).

На долю миоглобина мышц приходится 3–5 % от всего количества железа, содержащегося в организме. В отличие от гемоглобина он в пять раз быстрее связывает кислород. Кривая насыщения его кислородом имеет вид гиперболы. Поскольку миоглобин находится в глубине мышечной ткани (где очень низкое парциальное давление кислорода), высокая активность миоглобина присоединять кислород способствует созданию кислородного резерва, который расходуется по мере необходимости при повышении потребности мышц в кислороде.

Ферменты-гемопротейны.

Большую группу гемсодержащих белков, участвующих в окислительно-восстановительных процессах в клетках, составляют цитохромы дыхательной цепи митохондрий и ферменты цитоплазмы, участвующие в микросомальном окислении. Цитохромы в зависимости от гема, входящего в их молекулу, делятся на несколько типов. Кроме того, цитохромы различаются между собой аминокислотным составом полипептидных цепей и числом белковых субъединиц. Цитохромы дыхательной цепи *b*, *c*, *c*, *a* и *a*₃ представляют собой

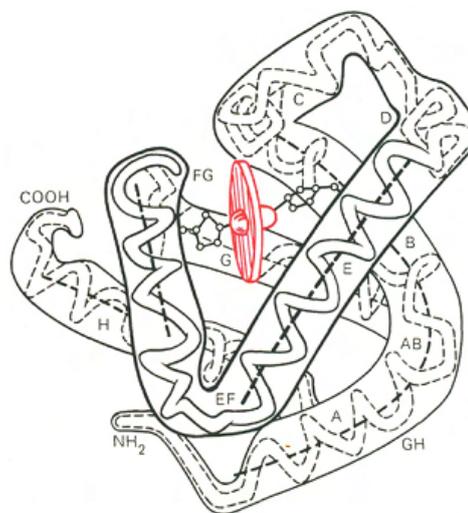


Рисунок 14 – Модель третичной структуры молекулы миоглобина (по Дж. Кендрию). Латинскими буквами обозначены структурные домены, красным цветом – гем

гемопротейны, в которых протетическая геминовая группа близка к гему гемоглобина. Ионы железа в составе гема при получении и отдаче электронов обратимо изменяют свою валентность. В процессе тканевого дыхания наиболее важную роль играют цитохромы-переносчики электронов b , c_1 , c , a и a_3 .

Цитохром a_3 представляет собой терминальный участок дыхательной цепи – Cu-содержащую цитохромоксидазу, которая осуществляет окисление цитохрома c , восстановление молекулярного кислорода в ионизированную форму и образование воды. Разность электрических потенциалов на митохондриальной мембране, создаваемая дыхательной цепью, которая выступает в качестве проводника электронов, является движущей силой для образования АТФ. Свободное (не сопряженное с тканевым дыханием) окисление субстратов (ксенобиотиков) осуществляется ферментами диоксигеназами и монооксигеназами. Окисление протекает при участии специализированных цитохромов, локализованных чаще всего в эндоплазматическом ретикулуме, поэтому иногда этот процесс называют микросомальным окислением.

В реакциях свободного микросомального окисления участвует молекулярный кислород (O_2), восстановленный дыхательный переносчик, чаще всего НАДФ H_2 . Акцептором электронов является цитохром P-450 (цитохром b_2) в комплексе с электронотранспортными белками. Окисление субстрата протекает по схеме $SH + O_2 \rightarrow S - OH$ (реакция гидроксирования). В комплексе с электронотранспортными белками цитохром P-450 участвует в окислительных реакциях биосинтеза кортикостероидов и синтезе эстрогенов. Гемсодержащие ферменты каталаза и пероксидаза участвуют в разложении пероксида водорода. Поскольку гем у этих ферментов и гемоглобина одинаков и укладка его в гемовом кармане сходна, то не удивительно, что гемоглобин также обладает свойством каталазы и пероксидазы разлагать пероксид водорода.

Металлопротеины и небелковые металломакромолекулы

Обширную группу смешанных макромолекул составляют ферментные и неферментные металлопротеины, содержащие ионы одного или нескольких металлов. Типичными представителями неферментных металлопротеинов являются железосодержащие белки: трансферрин, ферритин, гемосидерин, гемэритрин, медьсодержащий гемоцианин, гемованадин.

Трансферрин – водорастворимый железосодержащий гликопротеин (молекулярная масса 90 000), содержится главным образом в составе β -глобулинов сыворотки крови. Молекула трансферрина содержит два атома железа, соединенных с белком координационными связями с участием гидроксильных групп тирозина. Трансферрин служит физиологическим переносчиком железа в организме.

Ферритин – высокомолекулярный водорастворимый белок (молекулярная масса 40 000), в котором содержание железа в среднем составляет 20 %. Сосредоточен главным образом в печени, селезенке, костном мозге, выполняет в организме роль депо железа.

Гемосидерин – водонерастворимый железосодержащий комплекс, состоит на 25 % из нуклеотидов и углеводов. Содержится главным образом в ретикулоэндотелиоцитах печени и селезенке. Биологическая роль изучена недостаточно.

Некоторые металлопротеины выполняют функции гемоглобина, например гемоцианин, гемэритрин, гемованадин.

Гемоцианин придает голубоватый оттенок крови. Встречается у моллюсков. Акцептором кислорода у него является ион меди, соединенный с большим числом субъединиц белковой части. Каждый два иона меди присоединяют одну молекулу кислорода.

Гемованадин – металлопротеин, акцептирующий кислород. Он имеет одну субъединицу; связывающей группой выступают ионы ванадия, присоединяющие одну молекулу O₂.

Гемэритрин – железопропротеин, обнаружен у червей. Состоит из восьми белковых субъединиц, соединенных с железом. Два атома железа гемэритрина связывают одну молекулу кислорода.

Металлоферменты. Свыше 25 % всех ферментов содержат прочно связанные ионы металлов или активны только в их присутствии. По прочности связи металлов с белками их условно разделяют на истинные металлоферменты, содержат прочно связанный металл, не отделяющийся от апофермента при очистке, характеризуются четкой специфичностью по отношению к металлу. В ферментах, активируемых металлами, металл непрочно связан с белком, легко отделяется, специфичность к металлу, как правило, слабо выражена.

Известно не многим более ста ферментов, которые относятся к истинным металлопротеинам. Наиболее часто в состав ферментов, так же как и других металлопротеинов, входят ионы Zn⁺², Co⁺², Fe⁺², Mo⁺², Cu⁺², Mg⁺², Ca⁺².

Ионы металлов, находящиеся в активных центрах ферментативных молекул, могут участвовать в акте катализа, служить связующим мостиком между ферментом и субстратом, участвовать в образовании комплекса «фермент – кофермент», активный центр «фермент – металл – субстрат» (E–M–S, или M–E–S, или E–S–M). Если ион металла находится вне активного центра фермента, то он поддерживает третичную и четвертичную структуру фермента.

Ионы металлов в истинных металлоферментах связаны с определенными группами белка (лигандами) координационными связями, образуя комплексы (таблица 13). Прочные комплексы с азот- и серосодержащими лигандами дают ионы Co⁺², Fe⁺², Cu⁺², Zn⁺², Ni⁺². Ионы Ca⁺² и Mg⁺² связываются с белками преимущественно с такими лигандами, как фосфатные и карбоксильные ионы.

Таблица 13 – Металлы и металлосодержащие небелковые компоненты ферментов и неферментных белков

Металл	Тип биомолекулы	Биологическая функция
Fe ⁺² , Fe ⁺³	Гемоглобин, миоглобин, каталаза, пероксидаза, металлофлавопротеины, цитохромы, трансферрин, ферритин, нитрогеназа, железосерные белки	Транспорт O ₂ , CO ₂ , электронов (окислительно-восстановительные реакции), транспорт и депонирование железа, восстановление N ₂ в NH ₃
Cu ⁺ , Cu ⁺²	Цитохромоксидаза, церулоплазмин	Окисление, депонирование и транспорт меди
Co ⁺²	Витамин B ₁₂ и его коферментные формы	Перенос CH ₃ -группы, синтез метионина
Mn ⁺²	Аргиназа, декарбоксилаза аминокислот, фосфотрансфераза	Декарбоксилирование, перенос фосфатных групп
Mo ⁺²	Нитрогеназа, нитратредуктаза, ксантинооксидаза	Связывание и активирование N ₂ в NH ₃ , окисление пуринов
Zn ⁺² Mg ⁺² , Ca ⁺²	Карбоангидраза, пентидазы, фосфатазы, НАД-ферменты, инсулин	Связывание субстратов, разрыв пептидной связи
Na ⁺ , K ⁺ Mg ⁺² Ca ⁺²	Фосфоенолпируват карбоксикиназа, АТФаза	Транспорт и освобождение фосфатных групп

В белках плазматических мембран имеют место специфические участки для присоединения щелочных металлов K^+ и Na^+ (Na^+/K^+ -АТФаза). Известно несколько селеносодержащих ферментов, участвующих в глутатион-пероксидазных реакциях. Se^{+2} – крайне токсичный элемент, в то же время в определенных концентрациях является необходимым в антиоксидантной защите клеточных мембран.

Металлонуклеотиды. При взаимодействии с фосфатными группами нуклеиновых кислот металлы образуют комплексы, в которых происходит нейтрализация отрицательно заряженных фосфатных групп катионами натрия Na^+ , калия K^+ или двухвалентными катионами (магния Mg^{+2} , марганца Mn^{+2}), что стабилизирует двойную спираль ДНК, препятствуя ее раскручиванию. Такие металлополинуклеотидные комплексы образуются между Mn^{+2} , Co^{+2} и РНК, между Mn^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Fe^{+2} и ДНК. Наибольшее значение в стабилизации р-РНК имеют ионы K^+ .

Металлополисахариды имеют большое значение в организме животных и растений. Особенно типичны подобные комплексы для пектинов, содержащих уроновые кислоты. Возможно, катионы металлов влияют на гелеобразование и гидрофильность полисахаридов и, возможно, изменяют биологическую функцию последних в составе металлополисахаридных комплексов.

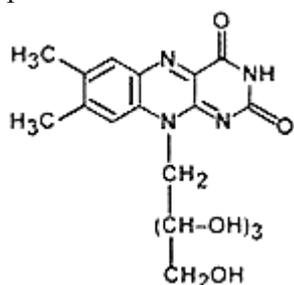


Рисунок 15 – Строение витамина B_2

Флавопротеины содержат прочно связанные с белком простетические группы, представленные изоаллоксазиновыми производными – окисленными флавин-мононуклеотидом (ФМН) и флавинадениндинуклеотидом ФАД). ФМН и ФАД функционируют в составе ряда окислительно-восстановительных ферментов (флавинопротеидов), входящих в состав оксиредуктаз. Известно около 80 флавиновых ферментов. Рабочей частью флавинов является изоаллоксазиновое кольцо, способное в окисленной форме принимать на себя два атома водорода (рисунок 15).

Окисленные флавопротеины имеют три максимума поглощения: при 280, 350–380 и 450 нм. При восстановлении почти полностью исчезает полоса поглощения в видимой области спектра (450 нм), обуславливающая желтую окраску флавопротеидов. Это свойство флавинов используется в методах качественного и количественного определения содержания флавинов в растворах. Флавопротеины катализируют разнообразные окислительно-восстановительные реакции: окисление спиртов в альдегиды, аминов в имины, насыщенных карбонильных соединений в α -, β -ненасыщенные; $[НАДН]^- N^+$ и $[НАДФН]^- N^+$ в $НАД^+$ и $НАДФ^+$ -зависимых окислительно-восстановительных реакциях. Некоторые флавопротеины содержат ионы металлов (металлофлавопротеиды). Типичными представителями флавопротеинов, содержащих негемовое железо, являются ксантиноксидаза, альдегидоксидаза. Ксантиноксидаза является димером ($M \approx 275\ 000$), содержит две молекулы ФАД, два атома Mo^{+2} и восемь атомов Fe^{+2} . Ксантиноксидаза относится к железосерным белкам, в молекулах которых атомы железа связаны с SH-группами цистеина. К флавиносодержащим железосерным белкам относятся сукцинатдегидрогеназа, нитратредуктаза, нитритредуктаза. Митохондриальные флавопротеины в комплексе с железосерными белками и цитохромом *b* играют ключевую роль в флавопротеид I-зависимой $[НАДН]^- N^+$ -дегидрогеназной реакции, дыхательной цепи.

Фосфопротеины

Особое положение и исключительно важное значение в биохимии живых систем занимают фосфосодержащие белковые соединения – фосфопротеины. Это обусловлено свое-

образом их структурной организации, многосторонним участием в энергетических процессах и широтой диапазона функций в метаболических процессах. Фосфопротеины являются структурно-функциональными компонентами всех клеток организма – нервной, мышечной систем, печени и других органов.

Особенно большое количество фосфопротеинов содержится в клетках нервной ткани. К белкам этого класса относятся ферменты протеинкиназы, ферменты, катализирующие фосфорилирование белков, молекул субстратов. Фосфопротеины являются составными частями клеточных мембран, регуляторных систем – аденилатциклазной, гуанилатциклазной, инозитолфосфатных, инсулинрецепторных и других систем. Фосфорилирование гистонов снижает их способность связываться с ДНК и регенерировать матричную активность ДНК. Процессы мышечного сокращения, активации субстратов метаболизма, передачи нервных импульсов, ионного транспорта, работа Ca^{2+} , Na^+/K^+ -зависимых АТФаз обусловлены работой многочисленных ферментов – протеинкиназ и протеинфосфатаз. Роль протеинкиназ в выполнении клеткой ряда биологических функций прослеживается на всех этапах развития организма, начиная с эмбрионального и постнатального роста и развития организма.

Фосфопротеины принимают участие практически во всех энергозависимых процессах клеточных функций – начиная от активации молекул субстратов, их преобразовании, образовании макроэнергетических соединений, их использовании в реакциях фосфорилирования – дефосфорилирования белков и субстратов, в процессах химической модификации макромолекул, участвующих в интегральных процессах метаболизма. Кроме того, фосфопротеины являются ценным источником энергетического и пластического материала в процессах эмбриогенеза, а также постнатального роста и развития организма. К белкам этого класса относятся казеин молока, вителлин, вителлинин и фосвитин, выделенные из желтка куриного яйца; овальбумин яичного белка, ихтуллин, содержащийся в икре рыб.

В фосфопротеинах фосфорная кислота связана с белковой молекулой сложноэфирной связью через гидроксильные группы β -гидроксикислот – серина, треонина, а в некоторых белках, например β -субъединицах инсулиновых рецепторов, – через тирозин. На одну молекулу белка обычно приходится 2–3 остатка фосфата. Синтез фосфопротеинов происходит на этапе посттрансляционной модификации, фосфорилированием серила при участии протеинкиназ (рисунок 16).

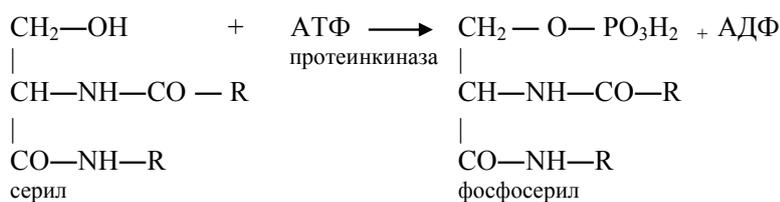


Рисунок 16 – Синтез фосфопротеинов

Нуклеопротеины

Самым уникальным признаком живых организмов является способность к самовоспроизведению. С поразительной точностью живые организмы копируют себе подобных. Все многообразие проявлений жизни непосредственно связано с наследственной программой, заложенной в нуклеопротеинах клеточных структур. Два типа нуклеопротеинов –

дезоксинуклеопротеины и рибонуклеопротеины, отличающиеся друг от друга по строению, составу и физико-химическим свойствам, образуют в клетках единую систему взаимосвязанных процессов клеточного деления, размножения, развития и функционирования живого организма. Нуклеопротеины состоят из белков и нуклеиновых кислот и в клетках представлены дезокси- и рибонуклеопротеинами (ДНП и РНП). Их общее содержание зависит от функциональной активности клеток. В эукариотах (ядерные клетки) ДНП преимущественно локализованы в ядре, где входят в состав хромосом и ядрышка. Около 2 % ДНП содержится в митохондриях. Природа ДНП, точнее генетическая программа, заложенная в ДНК, обеспечивает, во-первых, клеточное деление, во-вторых, определяет структуру и функции синтезируемых в клетках белков – компонентов субклеточных структур (органелл, клеточных мембран), ферментов, гормонов, белков крови и т. д.

Таким образом, первая уникальная особенность состава и строения ДНК определяет потенциальную возможность самокопирования, т. е. передачи наследственных признаков от одного поколения организмов другому; вторая функция ДНК – способность в процессе жизнедеятельности клетки информацию, заложенную в генах ДНК, трансформировать через рибонуклеиновые кислоты в синтез соответствующего белка, наделенного определенной функцией.

Нуклеиновые кислоты

Нуклеиновые кислоты, или полинуклеотиды, – это высокомолекулярные соединения, состоящие из моонуклеотидов, соединенных в цепь 3'5'-фосфодиэфирными связями. Различают дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) и рибонуклеиновые кислоты (РНК). Молекула ДНК представляет собой спираль, образованную двумя полинуклеотидными цепями, закрученными относительно друг друга и вокруг общей оси (рисунок 17). Полинуклеотидные цепи в двухцепочной молекуле ДНК расположены антипараллельно. Цепи удерживаются относительно друг друга за счет водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями $A = T, G \equiv C$.

ДНК содержит пуриновые (аденин, гуанин) и пиримидиновые (тимин, цитозин) основания, 2-дезоксид-рибозу и фосфорную кислоту. ДНК – гигантская двухцепочная нуклеиновая кислота, в которой азотистые основания пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов комплементарно взаимосвязаны водородными связями ($A = T, G \equiv C$).

У большинства клеток эукариот ДНК и белковые молекулы образуют филаменты – нити, имеющие меняющуюся толщину (в среднем 10 нм), что определяется наличием или отсутствием белков, окружающих двухспиральную структуру ДНК и формирующих молекулу ДНП. ДНП входит в состав моонуклеосом, являющихся составной частью хромосом. В состав хроматина входит молекула ДНК (30–45 %), пять типов гистоновых белков (30–50 %) – $H_1; H_{2\alpha}; H_{2\beta}; H_3; H_4$, различающихся величиной заряда и составом основных аминокислот; РНК – 5–10 % негистоновых белков до 500 фракций.

В состав негистоновых белков входят сложные белки, ферменты, регуляторные белки. По своим свойствам негистоновые белки отличаются от гистоновых и представлены кислыми белками. В клетках бактерий, не имеющих ядра (прокариоты), молекула ДНК (в форме ДНП-хромосом) находится в специальной зоне – нуклеотиде. Фрагменты ДНК меньших размеров, локализованные вне хромосомной зоны бактерий, называются плазмидами, или эписомами. Бактериальные клетки способны обмениваться плазмидами, что обеспечивает межклеточную транспортировку генетического материала.

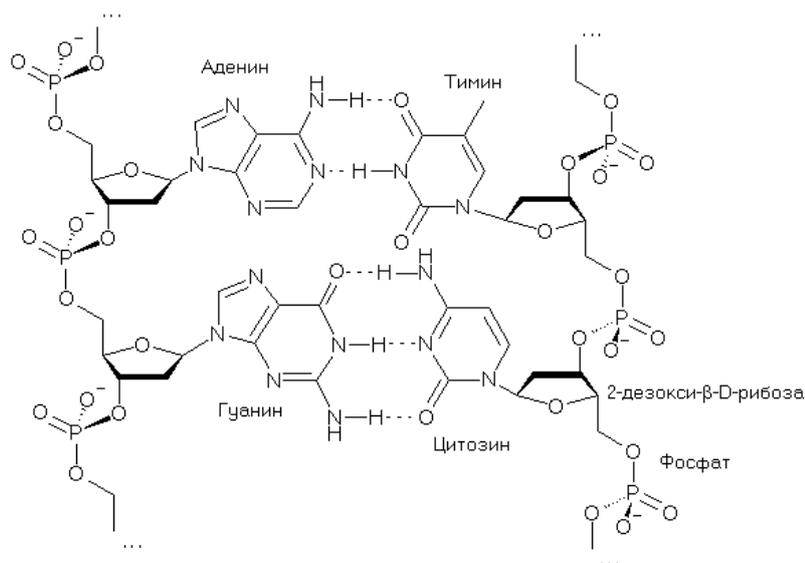


Рисунок 17 – Фрагмент строения ДНК

В эукариотах ДНК распределена между ядром, где она входит в состав хромосом и ядрышка (98 %), и внеядерными органоидами (1–3 % в митохондриях и хлоропластах). Наличие в клетках внеядерной ДНК свидетельствует о том, что наследственные свойства характерны не только для ядра, но и для митохондрий и хлоропластов. Общее содержание ДНК и РНК в клетках зависит от их функций. В сперматозоидах количество ДНК достигает 60 % сухого веса клетки. В большинстве клеток – 1–10 %, а в мышцах – 0,2 %.

РНК – одноцепочная рибонуклеиновая кислота, преимущественно локализована в цитоплазме. Рибонуклеиновые кислоты (РНК) имеют значительно меньшую массу, чем ДНК, в клетке представлены м-РНК (матричные), р-РНК (рибосомальные), т-РНК (транспортные). В их состав, вместо тимидиловой кислоты, входит уридиловая, а вместо дезоксирибозы – рибоза.

Содержание РНК в соматических клетках, как правило, в 5–10 раз больше, чем ДНК. Соотношение РНК/ДНК в печени, поджелудочной железе, эмбриональных тканях и в тканях, активно синтезирующих белки, составляет от 4 до 10. В тканях с умеренным синтезом белка это соотношение колеблется от 0,3 до 2,5. В клетках высших организмов РНК, в отличие от ДНК, распределена более равномерно – около 11 % всей РНК находится в ядре, около 15 % – в митохондриях, 50 % – в рибосомах и 20 % – в гиалоплазме, это свидетельствует о том, что функции РНК более динамичны и многогранны. В зависимости от выполняемой функции, молекулярной массы и состава нуклеотидов, различают следующие типы РНК: информационная, или матричная (м-РНК), транспортная (т-РНК) и рибосомальная (р-РНК).

Матричная РНК является копией участка ДНК, содержащего информацию о структуре полипептидной цепи синтезируемого белка. Переносит информацию от ДНК к месту синтеза белка – к рибосоме.

Транспортная РНК участвует в активировании аминокислот, их транспорте к рибосомам и в комплексе с м-РНК – в сборке из аминокислот полипептидов на рибосомах, каркас которых образуется из р-РНК (18S, 28S, 5S, 16S, 23S) рибосом цитоплазмы (митохондрий), который окутывается белками рибосом. Играет вспомогательную роль при сборке белка на рибосомах. Хромосомная векторная РНК – (3S) узнавание и активирование генов ДНК, формирование белков, переносящих информационную РНК, т-РНК из ядра в цитоплазму.

Большинство типов РНК в клетках связано с различными белками, образуя комплексы рибонуклеопротеинов (РНП).

Лipopотеины

Лipopотеины – класс сложных липид-белковых комплексов, где небелковая (протетическая) группа представлена нейтральными жирами, свободными жирными кислотами, фосфолипидами, жирорастворимыми витаминами, холестерином. Различают структурные протеолипиды и транспортно-резервные лipopотеины. Структурные лipopотеины являются базовой основой всех клеточных биомембран, они входят в состав базальной мембраны, плазматической клеточной мембраны, внутриклеточных мембран – ядра, митохондрий, лизосом, эндоплазматической сети, микросом, участвуют в структурно-комплексной организации миелиновых оболочек нервной ткани, хлоропластов, фоторецепторных и электронно-транспортных систем, палочек, колбочек сетчатки глаза. Химический состав мембранных протеолипидов из различных органов и даже разных участков мембран одной и той же клетки не одинаков. Протеолипиды обеспечивают физиологические функции мембран: участвуют в трансмембранном переносе веществ, активации субстратов, передаче внешних сигналов в клетки, поддержании мембранного потенциала, обеспечение межклеточного контакта, антиоксидантной защите клеточных структур (α -токоферолы, непредельные жирные кислоты).

В организме млекопитающих большинство транспортно-резервных лipopотеинов (ЛПОНП, ЛПВП) синтезируются в печени из промежуточных продуктов углеводного и аминокислотного обменов (таблица 14).

Таблица 14 – Классификация, состав и основные свойства лipopотеинов сыворотки крови человека

Тип лipopотеиновой фракции	Плотность, г/см ³	Белок, %	Триацилглицериды, %	Фосфолипиды, %	Холестерин, эфиры холестерина, %
Хиломикроны	<0,96	1–2	80–90	4	6
β -ЛП-ЛПОНП	0,96–1,006	7	64–80	6–15	8–11
α_2 - β -ЛП-ЛППП	1,006–1,019	11	9	25	40
β -ЛП-ЛПНП	1,019–1,063	21–23	7	25	35
α_1 -ЛП- ЛПВП ₁	1,063–1,200	35–0	7	35	-
α_1 -ЛП-ЛПОВП ₂ (альбумин)	>1,210	65		-	-

В энтероцитах – эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкого кишечника – из всосавшихся продуктов пищевых липидов в процессе синтеза формируются хиломикроны. Хиломикроны – это комплексы триацилглицеридов, холестерина и его эфиров, жирорастворимых витаминов, фосфолипидов, обогащенных растительными непредельными жирными кислотами и окаймленных белковой оболочкой из различных типов, синтезируемых в энтероцитах апобелков: Apo; -A₁; - A₂; - B; -C₁; -C₂; -C₃.

Биологическая роль ресинтеза липидов состоит в том, что в стенке кишечника образуются липиды, более свойственные организму человека, которые резко отличаются по физико-химическим показателям от липидов пищи. Благодаря большим размерам (100–5000 нм) хиломикроны не способны проникать в кровеносные капилляры кишечной стенки и диффундируют в лимфатическую систему кишечника, а из нее – через грудной лимфатический проток в кровеносное русло. Из плазмы крови хиломикроны свободно перемещаются в межклеточное пространство печени. В клетке жировой ткани хиломикроны

не способны проникать, в связи с чем триацилглицериды в хиломикронах гидролизуются липопротеинлипазой крови. Образовавшиеся жирные кислоты связываются альбуминами крови и разносятся в клетки органов и тканей.

Липопротеины плазмы крови в основном представлены липопротеинами очень низкой плотности, которые образуются в печени и обеспечивают транспорт синтезируемых в печени триглицеридов и холестерина в кровь. Липопротеины высокой плотности синтезируются в печени, обеспечивают этерификацию синтезируемого в печени холестерина и его транспорт в клетки органов и тканей. Липопротеины промежуточной плотности образуются из ЛПОНП в кровеносном русле с участием фермента липопротеидлипаза крови, транспортируют холестерин. Липопротеиды низкой плотности формируются в кровеносном русле из ЛППП и ЛПВП, транспортируют эфиры холестерина в специализированные клетки рыхлой соединительной ткани и в клетки высокодифференцированных тканей – нервной, эндокринной, иммунной и других систем.

В образовании липопротеинов участвуют нековалентные связи различной природы, фосфолипиды с белками образуют ионные типы связи, гидрофобное взаимодействие между неполярными группами липидного компонента и белковой молекулы. Нековалентные комбинированные связи способствуют образованию упорядоченной двойной белково-липидной структуры. Благодаря своей растворимости в водной среде липопротеины могут переносить триглицериды, холестерин, эфиры холестерина, жирорастворимые витамины, поступающие в кровь при всасывании из кишечника (в составе хиломикронов) и из печени в составе ЛПОНП и ЛПВП, а также участвуют в распределении липидов между тканями, одни из которых их синтезируют, а другие – используют.

Углевод-белковые макромолекулы

Сложные белки углевод-белкового и углевод-белково-липидного типа в организме человека и животных представлены гликопротеинами и протеогликанами (глюкозамино-протеогликанами). Основные различия между ними заключаются в том, что углеводные группировки истинных гликопротеинов содержат небольшие группы гетерополисахаридов, содержащих до 15–20 моносахаридных компонентов, не образующих повторяющихся олигосахаридных фрагментов, в то время как у протеогликанов они построены из очень большого числа повторяющихся единиц, имеющих своеобразный дисахаридный характер.

Гликопротеины. Гликопротеины есть среди всех классов белков – ферментов гормонов, транспортных белков, структурных белков, белков мембран, рецепторов и белков групп крови. К гликопротеинам относится фибриноген, протромбин и некоторые другие факторы свертывания крови. Гликопротеинами являются иммуноглобулины, гормоны – гонадотропные, фолликулостимулирующий, тиреоглобулин, ферменты холинэстераза и рибонуклеаза β , ингибитор размножения вирусов животных – интерферон. С наличием гликопротеинов в оболочке ряда вирусов связывают гемагглютинирующую активность последних.

Молекулярная масса истинных гликопротеинов варьирует в широких пределах, достигая иногда 1 млн и более, где на долю белка приходится 80–90 % массы макромолекулы. На долю углеводного компонента в гликопротеинах приходится от 1–3 % (овальбумин) до 80–90 % (групповые вещества крови) массы всей молекулы. Число углеводных цепей, приходящихся на одну молекулу, колеблется в значительных пределах. Так, в рибонуклеазе, трансферине их количество не превышает 1–4, а в групповых веществах крови, муцинов слюны достигает 300–800. Олигосахаридные цепочки, линейные или разветвленные,

содержат до 15–20 моносахаридов, формируются из моносахаридов – галактозы (Gal), маннозы (Man), N-ацетилглюкозамина (G1NAc), сиаловой кислоты (N-ацетилнейраминавая кислота – NeuNAc) – и не содержат уроновых кислот и серной кислоты. Углеводная часть гликопротеинов образует с белком ковалентные углеводпептидные связи: гликозиламидная связь – моносахарид связан амидной связью аспарагина белка (в иммуноглобулинах, гликопротеидных ферментах и гормонах); O-гликозидные связи за счет гидроксильных групп серина или треонина (в муцине слюны, групповых веществах крови). Присоединение моносахаридов к гидроксилу серина и треонина осуществляется большой группой ферментов гликозилтрансфераз, с помощью которых образуются разнообразные гетерополисахариды. Олигосахариды, включающие более десятка мономеров, при участии специальной трансферазы целиком переносятся на амидную группу аспарагина в составе пептидной цепи. Углеводный компонент сообщает качественно новые свойства молекуле белка гликопротеинов – повышается термостабильность, устойчивость к денатурации к действию протеолитических ферментов. Углеводная часть придает белку специфичность. Углеводные компоненты – это своего рода векторные группы протеинов, проявляющих высокое сродство к гликопротеинам клеток крови Т-лимфоцитов, эритроцитов, макромолекулярных участков клеточных мембран.

Биологические функции гликопротеинов. Гликопротеины, находясь в биологических жидкостях – крови, лимфе, на клеточной мембране, осуществляют такие важные функции, как трансмембранный перенос гидрофобных веществ и ионов металлов (транскортин, церуллоплазмин, гаптоглобин, трансферрин), свертываемость крови (протромбин, фибриноген), иммунный статус (иммуноглобулины). Гликопротеины рецепторов плазматических мембран обеспечивают специфичность передачи гормональных сигналов, межклеточных контактов, влияют на дифференцировку клеток тканей. Олигосахариды мембран эритроцитов обеспечивают групповую принадлежность крови. Антигенная функция веществ групп крови определяется строением полисахаридных цепей. Замена моносахаридного звена в молекуле гликопротеина существенно влияет на специфичность всей молекулы гликопротеина.

Термостабильность микроорганизмов, обитающих в водах горячих источников, обуславливается наличием в их клеточных мембранах глико- и гликолипопротеинов. У рыб, обитающих в арктических и антарктических водах, гликопротеины играют роль антифризов, препятствуя образованию кристаллов льда во внутренних средах организма.

В наружной мембране эритроцитов некоторые олигосахариды на концах цепи содержат N-ацетил-нейраминавую кислоту. Эритроциты, выделенные из крови, обработанные *in vitro* нейраминидазой и вновь введенные в кровь тому же животному, задерживаются в селезенке и разрушаются вследствие утраты «сродства» к данному организму. В клетках селезенки имеются рецепторы, узнающие углевод, который утратил кольцевые остатки нейраминовой кислоты. Возможно, такой механизм обеспечивает отбор состарившихся эритроцитов и их разрушение, что стимулирует эритропоэз – обновление форменных элементов крови. Гликопротеин плазмы крови – церуллоплазмин – содержит на концах полисахаридных цепей сиаловую кислоту NeuNAc – Gal – G1NAc. Скорость обновления этого белка – несколько часов. При удалении сиаловой кислоты время функционирования этого белка уменьшается до нескольких минут. Такой церуллоплазмин улавливается рецепторами гепатоцитов, комплексными к дисахаридным остаткам Gal – G1NAc и разрушается. Помимо рецепторов, узнающих олигосахарид с галактозным концевым остатком, есть рецепторы, улавливающие гликопротеины с концевой фруктозой, маннозой, N-ацетилглюкозой и др.

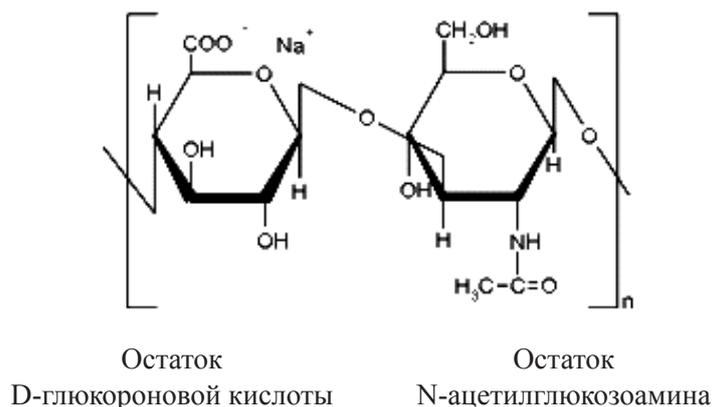


Рисунок 18 – Фрагмент гиалуроновой кислоты

Интерфероны – сравнительно небольшие сложные белки с молекулярной массой от 25 000 до 40 000, образующиеся у разных видов животных и человека в ответ на внедрение вирусной инфекции. Открыто несколько типов интерферонов (α , β и γ). Группа α -интерферонов синтезируется макрофагами, в то время как γ -интерфероны – Т-клетками и стимулируются интерлейкином-2. Интерлейкины обладают антипролиферативной активностью, ингибируя размножение многих типов вирусов в опухолевых клетках.

Иммуноглобулины – гликопротеины с молекулярной массой от 175 000 до 950 000, обезвреживают поступившие в организм чужеродные вещества – антигены любой химической природы. Известно пять классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgD и IgE. Иммуноглобулины синтезируются плазматическими клетками, образовавшимися из лимфоцитов. Наиболее изучена структура и функция IgG. Различные классы иммуноглобулинов отличаются молекулярной массой, концентрацией в крови и биологическими свойствами.

Протеогликаны (гликозаминопротеогликаны) – сложные углевод-белковые соединения, состоящие на 5 % из белка и 95 % из гликозаминогликанов, образуют основную субстанцию межклеточного матрикса соединительной ткани. Углеводный компонент протеогликанов – гликозаминогликаны, которые представлены неразветвленными полимерами, построенными из повторяющихся дисахаридных единиц. Гликозаминогликаны в организме в свободном состоянии не встречаются. Как исключение к группе гликопротеинов, а не протеогликанов, относятся вещества группы крови, у которых полисахарид составляет до 80 % массы макромолекулы и имеет нерегулярное строение, что отличает его от протеогликанов.

В зависимости от структуры цепей кислые гетерополисахариды делятся на семь основных типов.

Шесть из них – гиалуроновая кислота, хондриотин-4-сульфат, хондриотин-6-сульфат, дерматонсульфат, гепарин и гепарансульфат – имеют похожие повторяющиеся звенья дисахаридов. У гиалуроновой кислоты – это D-глюкуроновая кислота и N-ацетил-D-глюкозамин, у остальных пяти – сульфатированные аminosахара и D-глюкуроновая или L-идуруновая кислоты. В седьмом кератансульфате, вместо гексуруновых кислот, содержится D-галактоза.

Гиалуроновая кислота – несulfатированный гетерополисахарид с линейной структурой и самой большой молекулярной массой из всех гетерополисахаридов (рисунок 18). Гиалуроновая кислота, заполняя пространство между клетками, служит связывающей основой клеточной организации. Сетка гиалуроновой кислоты в виде геля является своеобразным биологическим фильтром, задерживая микробные или иные крупные молекулы, попадающие в организм. Разрыв гликозидных связей в цепях гиалуроновой

кислоты под действием фермента гиалуронидазы вызывает ее деполимеризацию. В результате фильтрующая система нарушается, развиваются отеки. Фермент гиалуронидаза – фактор проницаемости (сперматозоиды с помощью гиалуронидазы проникают в яйцеклетку). Содержание гиалуроновой кислоты в разных органах неодинаково – много в коже, стекловидном теле глаз, синовиальной жидкости, хрящах. В тканях и жидкостях гиалуроново́я кислота образует комплекс с белком. Доля белка сильно колеблется: от 2 % в суставной жидкости до 20–30 % в коже.

Хондриотинсульфаты – содержатся в коже, костной ткани, хрящах, ткани трахей, аорты, артерий и т. д. Их содержание – 17–22 % от массы смешанной молекулы.

Дерматан-сульфат – содержится в аорте и, в отличие от других хондриотинсульфатов, обладает антикоагулирующими свойствами.

Кератансульфат вместе с хондриотином, ковалентно связанные с белками, составляют основное вещество роговицы глаза.

Гепарин и гепарансульфат – вырабатываются тучными клетками соединительной ткани, гепарин выделяется в межклеточную среду и затем в кровеносное русло. Гепарин – кофактор липопротеинлипазы крови и ферментов антисвертывающей и антилипемической функций системы крови (ингибитор тромбокиназы).

Биологические функции гетерополисахаридов. Протеогликаны, образующие углевод-белковые комплексы, выполняют структурно-механическую, защитную, связывающую, гидросмотическую, ионрегулирующую, кофакторную и энергетическую функции.

У различных видов живых организмов протеогликаны выполняют структурно-механическую, защитную, регуляторную функции. Они входят в состав межклеточного вещества соединительной ткани. Протеогликаны содержатся в коже, костях, хрящах, синовиальной жидкости, суставных сумках, сухожилиях, стекловидном теле и роговице глаза, клапанах сердца и других тканях. Они придают им эластичность и механическую устойчивость. Хондратионсульфат в костной ткани, целлюлоза в растениях выполняют опорную функцию. Гиалуроново́я кислота выполняет роль биологического смазочного материала, защищающего поверхность клеток – сосудов мочеполовых путей, пищеварительного тракта, трахеи, бронхов, суставов. Благодаря высокой гидрофильности и отрицательному заряду кислые гетерополисахариды способны удерживать воду и катионы, регулируют межклеточное осмотическое давление.

Протеогликаны, содержащие гиалуроново́ю кислоту, образуют очень вязкие растворы и соединительно-тканые капсулы, что повышает стойкость ткани к проникновению инфекций. Гиалуроново́я кислота наряду с хондротинсульфатом «А» выполняет роль смазки в суставах. Кроме того, гликопротеины – основные составные вещества муцинов слюны, желудочного и кишечного соков – выполняют защитную функцию клеток слизистой пищеварительного тракта.

ГЛАВА III. БИОМЕМБРАНЫ

Биологические мембраны – это сложные надмолекулярные структуры, окружающие все живые клетки и образующие в них замкнутые, специализированные компартменты – органеллы. Биологические мембраны занимают более 83–85 % массы клетки.

Мембраны играют ключевую роль в структурной организации всех клеток – прокариотических и эукариотических, растительных и животных. Клеточные мембраны – это активные биохимические системы, ограничивающие клетку от внешнего мира и прилежащих соседних клеток, организуют внутриклеточные компартменты, формируют органеллы: ядра, митохондрии, лизосомы, аппарат Гольджи, пероксисомы, эндоплазматическую сеть, микросомы.

Основными мембранными структурами клетки являются плазматическая мембрана, внутренняя и внешняя ядерная мембрана, внутренняя и внешняя митохондриальные мембраны, мембраны эндоплазматического ретикулума, пластинчатого комплекса (аппарат Гольджи), лизосом, пероксином, различные везикулы также отделены от цитоплазмы мембранами. Каждая из мембран имеет существенные различия в составе внутреннего и внешнего по отношению к цитоплазме слоев и выполняет присущие ей специфические функции. Мембраны разных типов клеток существенно различаются по химическому составу: по относительному содержанию в них белков, гликопротеинов, липидов, а следовательно, и по характеру имеющихся в них рецепторов. Поэтому каждый тип клеток характеризуется индивидуальностью, которая определяется в основном гликопротеинами наружного слоя плазматической мембраны. Разветвленные цепи гликопротеинов, выступающих из клеточной мембраны, участвуют в распознавании факторов внешней среды, а также во взаимном узнавании родственных клеток. Например, яйцеклетка и сперматозоид узнают друг друга по гликопротеинам клеточной поверхности, которые подходят друг к другу как отдельные элементы цельной структуры, такое взаимное узнавание – необходимый этап, предшествующий оплодотворению. Подобное явление наблюдается в процессе дифференцировки ткани. В этом случае сходные по строению клетки с помощью распознающих участков плазмалеммы правильно ориентируются относительно друг друга, обеспечивая тем самым их сцепление и образование ткани. Клетки узнают себе подобных, вступают с ними в контакт, передают разнообразную информацию. Так, свободные клетки измельченных эмбрионов амфибий, помещенные в автоклав, через некоторое время самопроизвольно начинают «сортироваться»: родственные клетки объединяются в пласты, дающие начало тканям, и, в конце концов, вновь образуются структуры, напоминающие эмбрион. Эта поразительная способность клеток, несомненно, зависит от свойств наружных клеточных мембран в связи с наличием в структуре мембран специфических рецепторов гликопротеидной природы, благодаря чему клетки узнают себе подобных и способны создавать ткани, органы и сами организмы.

С распознаванием связана и регуляция транспорта молекул и ионов через мембрану, а также иммунологический ответ, в котором гликопротеины играют роль антигенов. Сахара, таким образом, могут функционировать как информационные молекулы (подобно белкам и нуклеиновым кислотам). В мембранах содержатся специфические рецепторы, переносчики электронов, преобразователи энергии, ферментные белки. Белки участвуют в обеспечении транспорта определенных молекул внутрь клетки или из нее, осуществляют

структурную связь цитоскелета с клеточными мембранами или служат в качестве рецепторов для получения и преобразования химических сигналов из окружающей среды.

Химический состав и строение биомембран

Все биомембраны построены по единому принципу, однако одна их самых характерных особенностей всех биомембран – большое разнообразие, уникальность по химическому составу и по характеру выполняемых функций.

Биомембраны представляют собой сложные белково-липидные структуры толщиной 6–10 нм (рисунок 19). Каждая мембрана имеет свой индивидуальный тип строения.

Основная часть липидов (90 %) в мембранах представлена фосфолипидами, холестерином, а в плазматических мембранах – и гликолипидами. Липидный бимолекулярный слой образован двумя рядами фосфо- и гликолипидов, гидрофобные радикалы которых погружены внутрь бислоя, а гидрофильные группы образуют внутреннюю и наружные поверхности бислоя мембран и контактируют с водной средой.

В мембранах миелиновой оболочки мозга, преобладают липидные компоненты (75–80 %). В наружном слое плазматических мембран клеток содержится до 10 % углеводов, которые составляют углеводную часть гликопротеинов и гликолипидов.

В большинстве мембран содержится 50–75 % белков. Большинство мембранных белков являются интегральными компонентами мембран и жестко закреплены в фосфолипидном слое. Некоторые из интегральных белков пронизывают бислой и называются трансмембранными. Обычно это глобулярные амфифильные структуры, у которых участок, пересекающий сердцевину бислоя, гидрофобен, а концевые фрагменты, обращенные в цитозоль и межклеточное пространство, гидрофильны.

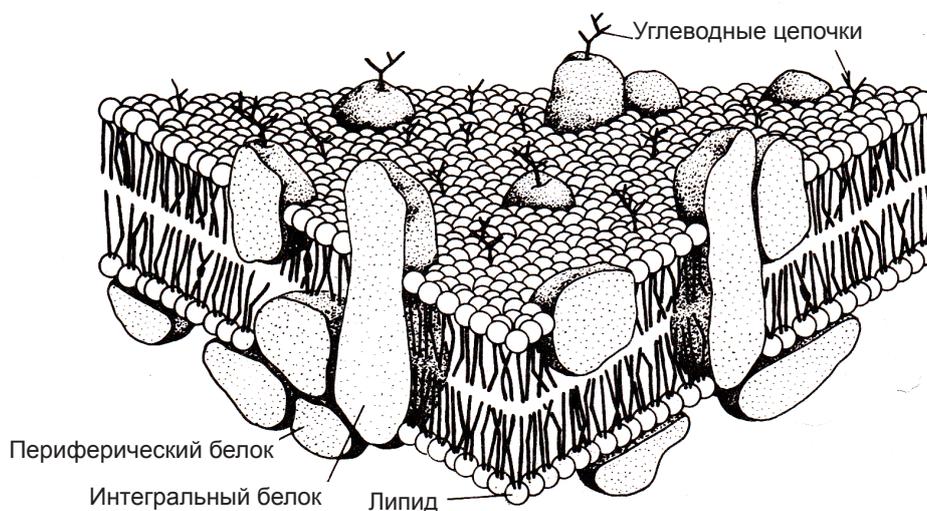


Рисунок 19 – Жидкостно-мозаичная модель мембранной структуры

Группы гидрофильных белков погружены либо в наружный, либо во внутренний слой мембран и относятся к поверхностным. Белки, слабо связанные с внутренней поверхностью мембран, называются периферическими. Периферические белки непосредственно не взаимодействуют с фосфолипидами бислоя – они образуют слабые связи с гидрофильными участками интегральных белков.

Химический состав мембран одного типа в клетках разной специализации неодинаков (таблица 15). Так, плазматическая мембрана эритроцитов отличается от плазматиче-

ской мембраны мышечной клетки как по составу белков и липидов, так и по характеру выполняемых функций. Таким образом, все мембраны имеют общий план построения, но различаются по химическому составу и структуре, а также по выполняемым функциям. Сложная структура мембран позволяет им обеспечивать многие фундаментальные процессы жизнедеятельности, что невозможно для отдельных макромолекул и надмолекулярных комплексов. Согласованность, динамичность – функционирования мембранных систем: рецепторов, регуляторных белков, ферментов, транспортных механизмов – обеспечивает синхронизацию метаболических и физиологических процессов в организме при изменении внешней среды и внутреннего состояния организма. Изменение химического состава и нарушение структуры даже небольших фрагментов мембран может явиться причиной развития ряда патологий.

Таблица 15 – Химический состав некоторых клеточных мембран

Мембраны	Белки	Фосфолипиды	Холестерин	Углеводы
Миелиновые мембраны (мозг человека)	18	60	19	3
Плазматическая мембрана эритроцитов человека	49	32	11	8
Внутренняя мембрана митохондрий печени	76	22	2	-
Эндоплазматический ретикулум клеток печени	55	42	3	-

Соотношение липиды/белки/углеводы является характерным для плазматических мембран, существенно варьирует в зависимости от типа клеток или мембран и различается в деталях химического состава и структуры.

Мембранные липиды

Мембранные липиды – амфифильные молекулы, в молекуле есть как гидрофильные (полярные) группы, так и алифатические (гидрофобные) радикалы, которые в силу комплементарного взаимодействия самопроизвольно формируют бислой (рисунок 20).

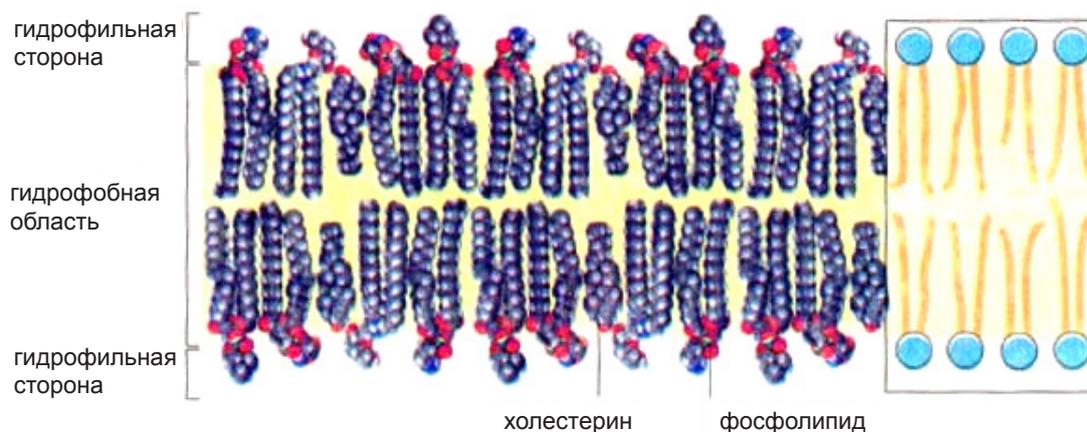


Рисунок 20 – Бислой мембранных липидов

В большинстве эукариотических клеток липиды составляют около 30–70 % массы биомембран. В мембранах присутствуют три основных типа липидов – фосфолипиды (глицерофосфолипиды, сфингофосфолипиды), гликолипиды и холестерин (рисунок 21). В составе мембранных липидов некоторых тканей содержатся жирорастворимые витамины: витамин А (клетки слизистого и железистого эпителия), витамин Е (мышечные клетки), где их производные выполняют роль индукторов синтеза определенных клеточных и внеклеточных белков.

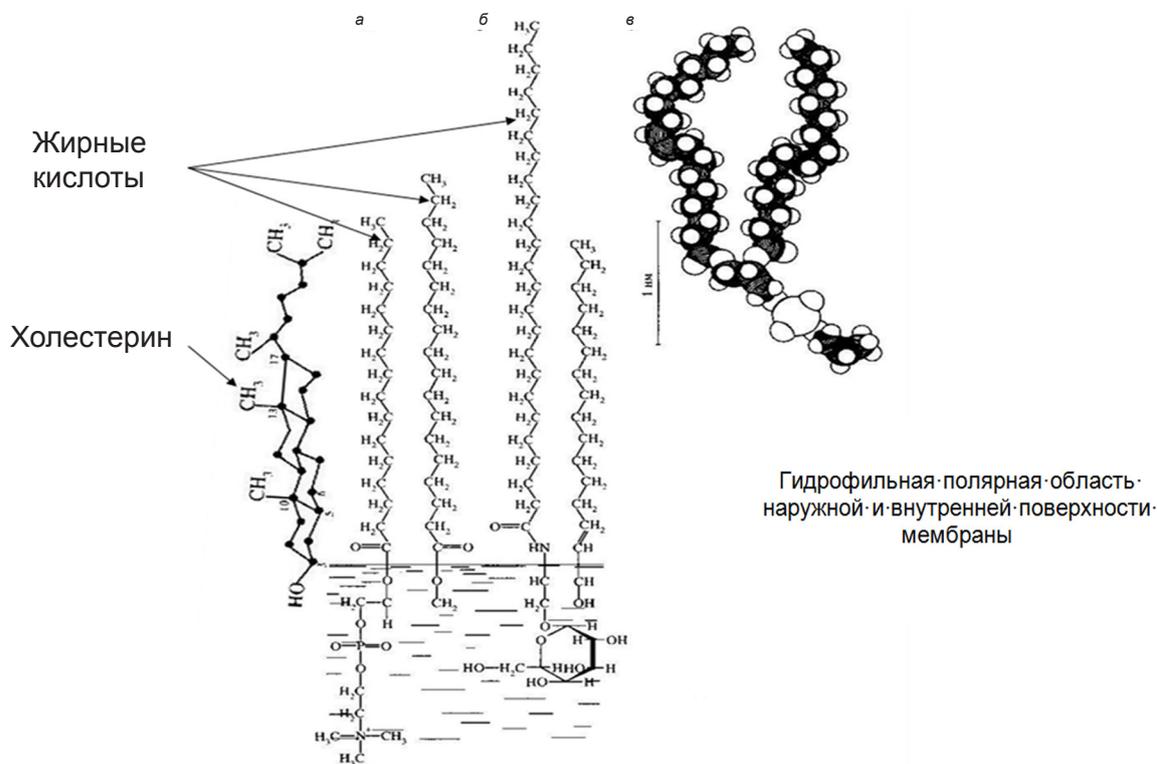


Рисунок 21 – Расположение липидов в монослое мембран

Фосфолипиды

Две группы фосфолипидов – глицеро- и сфингофосфолипиды, а в плазматической мембране и гликолипиды в основном образуют каркас билипидного слоя мембран (рисунки 22–25). В мембранах эукариотических клеток содержится огромное количество разных фосфолипидов, отличающихся жирокислотным составом, содержанием азотистых и безазотистых оснований, которые неравномерно распределены в мембранах различных типов клеток, обуславливая специфику их функций.

Глицеролфосфолипиды

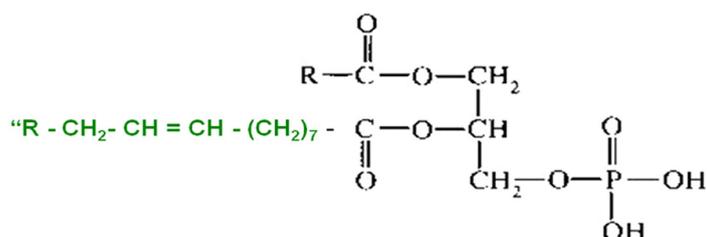


Рисунок 22 – Фосфатидная кислота

Фосфотидилсерин

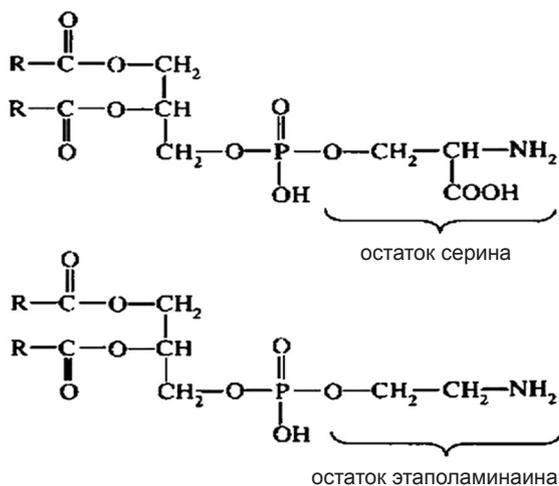


Рисунок 23 – Фосфотидилсерин и фосфотидилэтаноламин

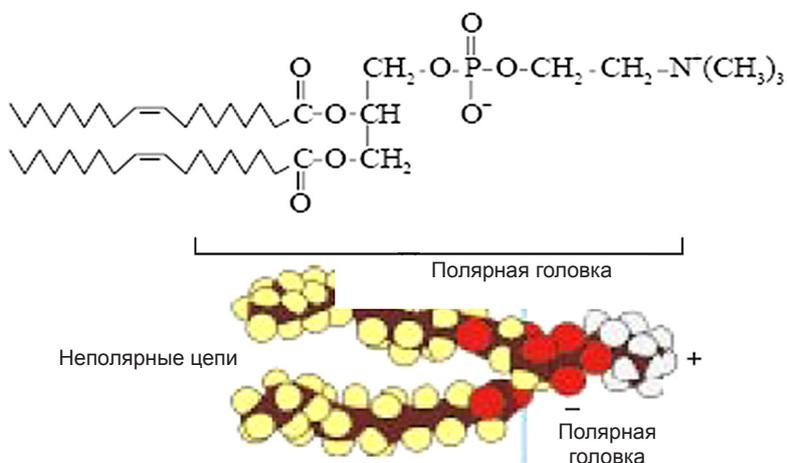


Рисунок 24 – Фосфотидилхолин

В состав фосфолипидов входят ацильные остатки как насыщенных (миристиновая, пальмитиновая, стеариновая), так и ненасыщенных (линолевой, леноленовой, арахидоновой, цервоновой) жирных кислот. Специфические фосфолипиды внутренней мембраны митохондрий – кардиолипиды (дифосфатидилглицеролы), построенные на основе глицерола и двух остатков фосфатидной кислоты, обеспечивают транспорт электронов дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий, где они составляют около 22 % от всех фосфолипидов мембраны.

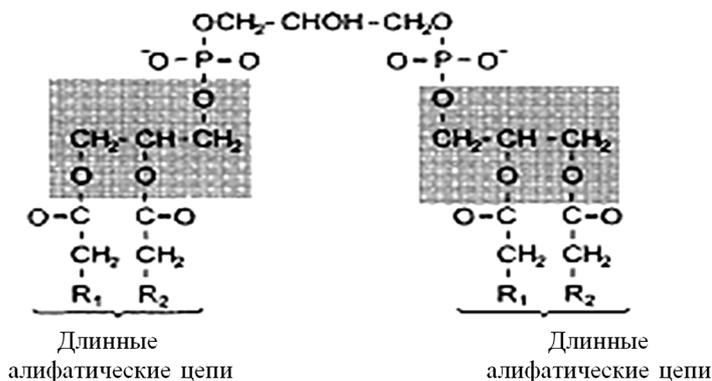


Рисунок 25 – Кардиолипид

Фосфо- и гликолипиды мембран, помимо участия в формировании липидного бислоя, выполняют ряд других важных функций.

Липиды формируют среду для функционирования мембранных белков, принимающих в ней нативную конформацию. Выделенные из мембран ферменты, лишенные липидного окружения, как правило, не проявляют каталитической активности.

Некоторые мембранные липиды являются предшественниками вторичных посредников при передаче гормонального сигнала. Так, фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат (ФИФ₂) под действием фермента фосфолипазы С гидролизуется до диацилглицерола (ДАГ) – активатора протеинкиназы С и инозитол-1,4,5-трифосфата (ИФ₃) – регулятора кальциевого обмена в клетке. ДАГ, ИФ₃, протеинкиназа С и Ca²⁺ – участники инозитолфосфатной системы передачи сигнала.

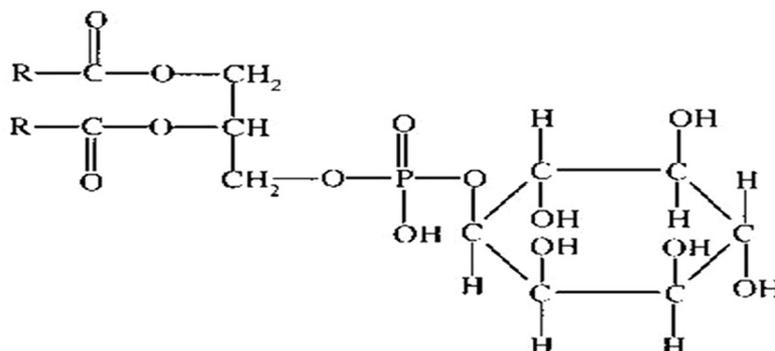


Рисунок 26 – Инозитолфосфатид

Кроме того, некоторые липиды выполняют «якорную» функцию, например к фосфатидилинозиолам через олигосахарид могут присоединяться специфические белки наружной поверхности мембран.

Эссенциальные полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембран – линолевая, линоленовая, арахидоновая – используются как предшественники более сложных полиненасыщенных жирных кислот, которые встраиваются в фосфолипиды мембран и определяют специфические функции высокодифференцированных клеток: сетчатки глаза, нейроцитов, базофилов аденогипофиза, гломерулярной мембраны почек, β-клеток островков Лангерганса, половых клеток, специализированных клеток рыхлой соединительной ткани. Ненасыщенные жирные кислоты, встраиваясь в структуру фосфолипидов мембран, способствуют снижению их вязкости, повышают отрицательный заряд на поверхности мембраны, что приводит к активации мембранных белков высокодифференцированных клеток – мозга, гломерулярной мембраны почек, инсулин-продуцирующих β-клеток поджелудочной железы, базофилов аденогипофиза. В специализированных клетках рыхлой соединительной ткани (фибробласты, нейтрофилы, моноциты, макрофаги) непредельные жирные кислоты используются для синтеза биологически активных веществ – простаноидов: простагландин, тромбоксан, лейкотриены, а в эндотелиальных клетках сосудистой стенки аминокислота аргинин служит источником оксида азота – активатора внутриклеточной гемсодержащей гуанилатциклазы гладкомышечных клеток.

В значительных количествах в плазматических мембранах клеток содержатся сфингомиелины, построенные на основе церамида-ацилированного аминок спирта сфингозина. Полярная группа сфингомиэлина состоит из остатков фосфорной кислоты и холина, этаноламина или серина. Сфингомиэлины – главные липиды миелиновой оболочки нервных волокон.

Гликолипиды

Гликолипиды – смешанные липиды, содержащие углеводные остатки (чаще D-галактоза). Гликолипиды гликозилдиацилглицерины и гликозилсфинголипиды играют важную роль в функционировании биомембран живых систем (рисунок 27).

В мембранах клеток живых тканей гликозилдиацилглицерины не обнаружены, но в мембранах животных тканей в большом количестве содержатся гликоксфинголипиды. Особенно много их в мембранах нервных клеток, эпителиальных клеток. К этим липидам относятся цереброзиды – церамидолигосахариды, ганглиозиды и сульфолпиды. Разнообразны жирные кислоты, входящие в цереброзиды, – нервоновая, гидроксинервоновая, цереброновая и лигноцериновая, содержащие 24 атома углерода.

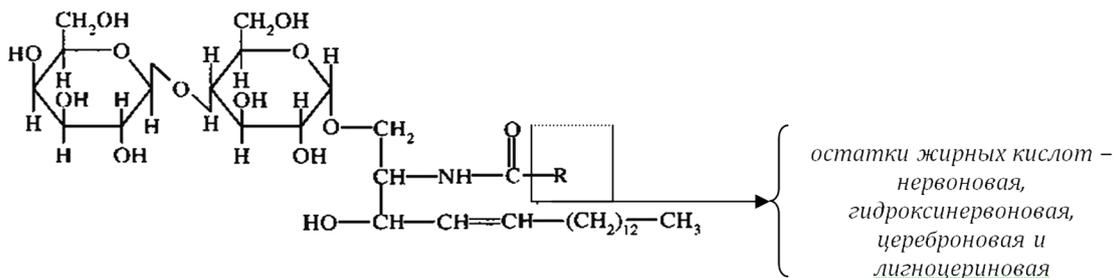


Рисунок 27 – Лактозилцерамид

Цереброзиды при их этерификации сульфатом по третьему углеродному атому (С-3) глюкозы образуют сульфолпиды (аналогичные находящимся в белом веществе мозга). Сульфолпиды обладают резко выраженными кислыми свойствами и легко связывают катионы. Считают, что они участвуют в транспорте катионов через мембраны нервных клеток и волокон, а также в электрической деятельности нервной системы.

Ганглиозиды аналогичны по строению церамидолигосахаридам, однако в их состав обязательно входят остатки D-гликозидов, D-галактозы, N-ацетилглюкозамина и N-ацетилнейраминовой кислоты, которые образуют гидрофильную часть мембранного бислоя клеток мозга, эпителиальных клеток, эритроцитов. В сером веществе мозга ганглиозиды составляют около 6 % мембранных липидов.

В гликолипидах гидрофобная часть представлена церамидом. Гидрофильная группа – углеводный остаток, присоединенный гликозидной связью к гидроксильной группе у первого углеродного атома церамида (рисунок 28). В зависимости от длины и строения углеводной части различают цереброзиды, содержащие моно- или олигосахаридные остатки, и ганглиозиды, к ОН-группе которых присоединен сложный, разветвленный олигосахарид, содержащий N-ацетилнейраминовую кислоту. Полярные группировки гликоксфинголипидов находятся на наружной поверхности плазматических мембран. В значительных количествах гликолипиды содержатся в мембранах клеток мозга, эритроцитов, эпителиальных клеток. Ганглиозиды эритроцитов разных индивидуумов различаются строением олигосахаридных цепей, проявляющих антигенные свойства

Церамидная часть молекулы ганглиозидов внедрена в белки интегральной зоны мембраны, с которыми она образует гидрофобные связи, и потому плотно закреплена в этой части мембраны. Разветвленная, гидрофильная олигосахаридная часть ганглиозидов ориентирована в межклеточное пространство, где она, как щупальцами, тянется к соседней мембране, обеспечивая межклеточную взаимосвязь. Поверхностные гликолипиды, гликопротеины и гликозамингликаны составляют поверхностный матрикс – комплексную, динамичную, интегративную систему, где изменения во взаимодействии между компонентами приводят

к глубоким изменениям матрикса как целого. От состава, организации и расположения этих поверхностных молекул зависит ионный обмен, проницаемость, иммунологические реакции, межклеточная адгезия, эндо- и экзоцитоз. Гликолипиды, особенно ганглиозиды, являются универсальными рецепторами клетки для гормонов, медиаторов, антигенов, токсинов, наркотиков – обеспечивают контроль и регуляцию межклеточных контактов, процесс приема сигналов, поступающих в клетку.

Ганглиозиды обладают высокой тканевой специфичностью, выступают в роли антигенов клеточной поверхности. Структура ганглиозидов и их состав генетически контролируется гликозилтрансферазами.

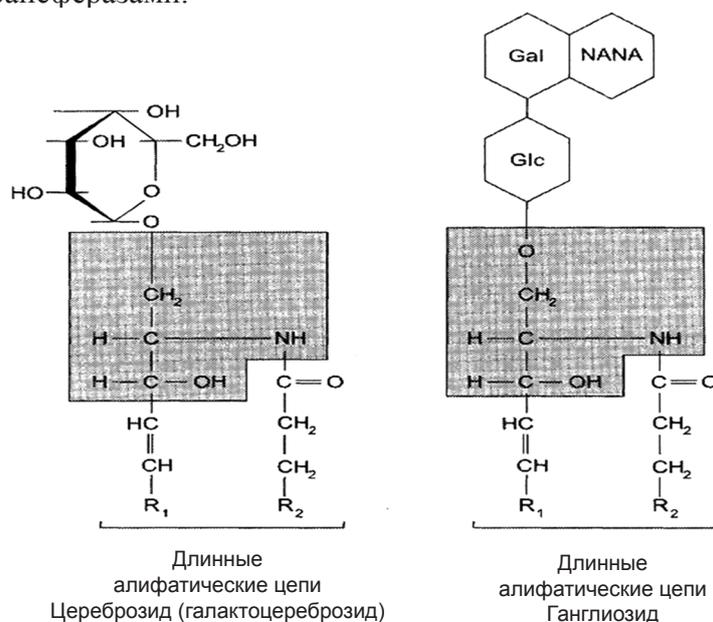


Рисунок 28 – Гликолипиды: Gal – галактоза; Glc – глюкоза; NANA (NeuAc) – N-ацетилнейраминовая или сialовая кислота

Холестерол (холестерин)

Холестерол (холестерин) – циклический непредельный одноатомный спирт – один из важнейших регуляторных компонентов мембран (рисунок 29).

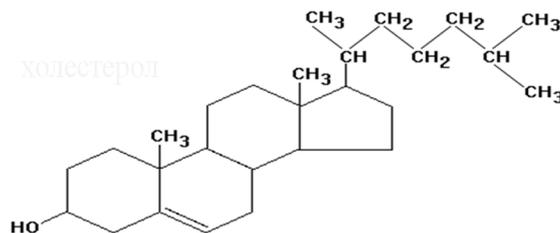


Рисунок 29 – Холестерол

Холестерин входит в состав биомембран клеток; причем больше его в плазматической мембране, чем в мембранах митохондрий, микросом, ядра и т. д. В больших количествах содержится в клетках нервной ткани, надпочечников, печени. Содержание холестерина в фосфолипидах мембранных структур коррелирует с содержанием предельных жирных кислот фосфолипидов мембран, при снижении содержания непредельных жирных кислот уровень холестерина в мембранах увеличивается, что влияет на текучесть мембран. Увеличение

холестерина в мембранах уменьшает подвижность непредельных жирных кислот, снижает латеральную диффузию липидов и белков и поэтому может влиять на функцию мембранных белков (рисунок 30).

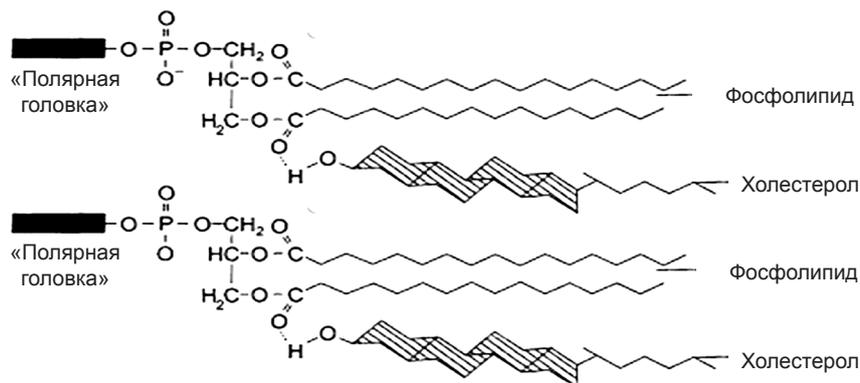


Рисунок 30 – Положение молекулы холестерина в мембране: молекула холестерина располагается в липидном слое мембран параллельно алифатическим цепям молекул фосфо- и гликолипидов; гидроксильная группа холестерина контактирует с гидрофильными «головками» этих липидов

Холестерин является составной частью биологических мембран клеток ряда тканей и органов, служит материалом образования биологически активных соединений в печени – желчных кислот, участвующих в переваривании липидов в кишечнике; в корковом слое надпочечников – стероидных гормонов (глюко-, минералкортикоиды и андрогены); в половых железах – мужских и женских половых гормонов; в клетках мальпигиевого слоя кожи – витамина Д₃.

Мембранные белки

Основу любой клеточной мембраны составляет белково-липидный комплекс, где каркасом является билипидный слой, определяющий стабильность и основные свойства биомембран, а большинство специфических функций мембран обеспечивается белками.

Белки в зависимости от типа клеток составляют 30–70 % массы биомембран и определяют особенности функционирования каждой мембраны. Белки мембран взаимосвязаны с билипидным слоем. В зависимости от их взаиморасположения различают поверхностные белки, расположенные на поверхности полярных головок фосфолипидов с обеих сторон билипидного слоя, периферические белки, которые частично утоплены в липидном слое, образуют комплекс с липидами, удерживаются на мембране с помощью этого комплекса («липидного якоря») и ассоциированы с интегральными мембранными белками. Некоторые белки полностью погружены в липидный слой, составляя вместе с ним внутренний остов мембраны, и образуют с липидами протеолипидный комплекс интегральных гидрофобных белков.

Гидрофобное взаимодействие обеспечивает удержание белков в липидном слое мембраны и их определенную ориентацию: белок с гидрофильной выступающей частью не может повернуться этой частью в гидрофобный слой, что ограничивает некоторые его передвижения в мембране. Некоторые интегральные белки насквозь прошивают мембрану. Средняя часть этой белковой молекулы контактирует с липидами, а ее концы обращены внутрь клетки и во внешнюю среду.

Мембранные белки наружного слоя плазматической мембраны являются гликопротеинами. Углеводную часть этих белков составляют ковалентно присоединенные моносахаридные остатки или олигосахаридные цепи.

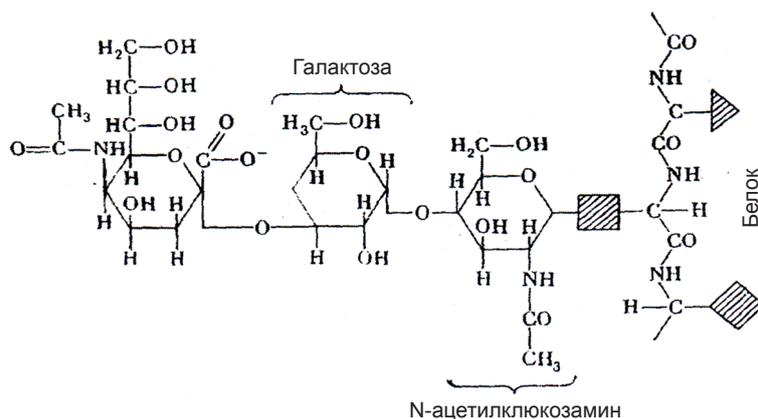


Рисунок 31 – Строение гликопротеина

Молекула гликопротеина состоит из белкового остова, к которому присоединены сахарные цепочки. Длина и состав цепочек могут варьировать. Заштрихованными фигурами обозначены радикалы аминокислот (рисунок 31).

Эти гликопротеины несут специфические группы, узнающие другие клетки и обладающие антигенными свойствами и рецепторным связыванием.

Примером может служить углеводсодержащий белок гликофорин, входящий в состав плазматической мембраны эритроцитов. На его долю в эритроцитарной мембране приходится около 10 % от всех белков. Гликофорин построен из одной полипептидной цепи, содержащей 130–200 аминокислотных остатков, к пептиду присоединено около 20 олигосахаридных цепей, состоящих из 10–12 моносахаридных остатков. Углеводы составляют около половины всей массы гликопротеина. Углеводные цепи сосредоточены на N-концевой части молекулы. Гидрофобный участок цепи (примерно 30 аминокислот), имеющий конформацию α -спирали, прошивает насквозь мембрану. При этом концевая гидрофильная часть с углеводными остатками оказывается на наружной поверхности мембран, а C-концевая часть (гидрофильный отрицательно заряженный аспарагин-глутаминовый фрагмент полипептида) – на внутренней поверхности.

Белки поверхностного слоя присоединяются к полярным головкам фосфолипидов с помощью электростатических сил или через молекулы структурно связанной воды. Белки наружной клеточной поверхности и некоторые липидные молекулы несут ковалентно связанные, углеводные компоненты, экспонированные на наружной стороне мембраны. Эти гликопротеины и гликолипиды вместе со свободными, не связанными гликопротеидами и полисахаридами, образуют клеточную оболочку (гликокаликс). Белковый состав различных мембран не одинаков и определяет особенности их функций.

Являясь структурными компонентами биомембран, белки обеспечивают связывание цитоскелета с внеклеточным матриксом, выполняют рецепторную, регуляторную (трансдукторную) функцию, обеспечивают трансмембранный перенос определенных молекул и ионов, участвуют в ферментативных реакциях.

Рецепторы для гормонов, медиаторов, гистогормонов ассоциированы ГТФ-связывающими белками (G-белки), являющимися универсальными посредниками при передаче сигнала от рецепторов к ферментам клеточных мембран, регулирующих образование вторичных посредников гормонального сигнала.

Белки в мембранах располагаются по поверхности полярных головок фосфолипидов с обеих сторон билипидного слоя (периферические белки), белки частично утоплены

в липидном слое и образуют комплексы с липидами. Такой вариант расположения возможен для белков и наружной, и внутренней поверхности мембраны. Белки полностью погружены в липидный слой, составляя вместе с ним внутренний остов мембраны. Такие белки образуют с липидами протеолипидный комплекс интегральных гидрофобных белков.

Таким образом, белковый состав различных мембран не одинаков и определяет особенности их функций:

- *антигенные белки*, которые определяют специфику поверхности клетки и ее взаимодействие с антителами. Это глико- или гликопротеолипиды;
- *структурные белки*, находящиеся в толще мембраны – неполярные белки вместе с двойным слоем липидов являются информативной основой для сборки остальных частей природных мембран;
- *рецепторные белки*, которые находятся снаружи плазматической мембраны, погружены в липидный слой или находятся на поверхности липидной фазы. Набор этих белков определяет специфичность ответа биохимических процессов клетки на внешние регуляторы (гормоны, медиаторы, гистогормоны). Рецепторы выполняют функцию узнавания (иммуннокомпетентная система), адгезии (обеспечение межклеточных контактов, формирование клеточной структуры ткани). Регуляция активности ионных каналов (электрическая возбудимость, создание мембранного потенциала);
- *ферментные белки* находятся в поверхностных слоях и погружены в липидный слой. Набор ферментов определяет функции как плазматической, так и внутриклеточных мембран органелл. Мембранные ферменты в составе бислоя приобретают большую стабильность и способность к осуществлению реакций, что обеспечивается специфической липидной средой;
- транспортные белки – пермеазы, участвующие в переносе веществ через мембрану (часть из этих белков имеет ферментативную природу). Наружная поверхность мембран имеет отрицательный заряд по отношению к внешней среде. Она окружена слоем противоионов Na^+ . Сложная динамическая структура мембран позволяет обеспечить многие фундаментальные процессы жизнедеятельности.

Трансмембранная асимметрия, роль в биопроцессах клетки

Каждая мембрана клетки непрерывна, имеет переходящие друг в друга внутренние и внешние слои, различающиеся по липидному и белковому составу, создающие трансмембранную асимметрию.

Все мембраны, ограничивая некоторый объем клетки, приближаются к сферическим структурам, что характерно для плазматической и ядерной мембран, а также мембран лизосом. Это справедливо и для мембран со сложной конфигурацией, таких как митохондрии, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи. Внутренняя и внешняя поверхности каждой мембраны различаются по составу липидов, белков, а плазматические мембраны – и по составу углеводов. В наружном монослое плазматических мембран преимущественно локализованы фосфатидилхолины и сфингомиэлины, а фосфатидилэтаноламины и фосфатидилсерин – в основном во внутреннем слое.

Липиды и белки, расположенные на наружной поверхности плазматической мембраны, обычно имеют ковалентно связанные с ними углеводы, образуя сложный покров клетки гликокаликс. На внутренней поверхности плазматических мембран углеводы отсутствуют. Все это в наружном монослое липидов (преимущественно содержащих холестерин) создает условие образования объемных «полярных головок» и возникновение поперечной

ассиметрии липидов и белков клеточных мембран. Между наружной и внутренней поверхностью мембран работой ионных насосов создается ионная ассиметрия, что обуславливает на мембране разность потенциалов, с чем связана функциональная активность биомолекул, трансмембранный перенос веществ и направленность биохимических процессов в клетке.

Жидкость мембран

Двойной липидный слой мембран имеет жидкокристаллическую структуру, где непредельные жирные кислоты в составе фосфолипидов обуславливают жидкость и текучесть – способность липидов и белков к латеральной диффузии. Скорость перемещения молекул зависит от микровязкости мембран, что определяется соотношением содержания насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов мембран. Ненасыщенные жирные кислоты снижают микровязкость и увеличивают текучесть мембран. Молекулы белков, если они не связаны ковалентными связями, также способны к латеральной диффузии: они как бы плавают в липидном слое. Размеры молекул белков ограничивают скорость их диффузии, кроме того, во многих мембранах белки расположены достаточно плотно и занимают до 2/3 всей площади поверхности мембран, и латеральная диффузия возможна в ограниченных пределах.

Для мембран характерна жидкость (текучесть), способность липидов и белков к латеральной диффузии. Ацильные (алифатические) остатки ненасыщенных жирных кислот имеют так называемые «изломы», которые препятствуют слишком плотной упаковке молекул в мембране и делают ее более рыхлой, а следовательно, и более «текучей». На текучесть мембран также влияют размеры углеводородных «хвостов» липидов, с увеличением длины которых мембрана становится более «текучей».

Текучесть мембран зависит от липидного состава и температуры окружающей среды. С увеличением содержания ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах мембран возрастает текучесть мембран – наличие двойной связи способствует образованию дополнительных связей и лабильности мембранной структуры. Подвижными являются мембранные белки, если белки не закреплены в мембране, они «плавают» в липидном бислое как в жидкостях. Многие растворенные в цитозоле белки при определенных условиях могут связываться с поверхностью мембраны, что является необходимым условием изменения ферментативной активности. К таким белкам относятся протеинкиназа С, факторы свертывания крови и другие. Закрепление этих белков с помощью липидного якоря может обеспечиваться через неполярный домен белка, построенный из аминокислот с гидрофобными радикалами, например цитохром b_5 мембраны эндоплазматического ретикулума – переносчик электронов в окислительно-восстановительных реакциях. Роль мембранного «якоря» могут выполнять остатки жирных кислот, ковалентно связанных с белками путем образования амидных, тиоэфирных или сложноэфирных связей, которые по завершении ферментативной реакции распадаются.

Изменение текучести липидов обусловлено жирокислотным составом фосфолипидов, содержанием холестерина и изменением активности окислительно-восстановительных процессов, что сопровождается локальным изменением фосфолипидов и фазовыми переходами билипидного слоя, это влечет за собой изменение проницаемости и транспорта веществ и изменение активности биохимических процессов. Фазовые переходы бислоя – один из ключевых механизмов перестройки и активации биохимических процессов в клетке: синтеза нуклеиновых кислот, белков, клеточного деления.

Наиболее подвижными компонентами мембран являются липиды, которые в некоторых биологических мембранах с довольно большой частотой мигрируют с одной стороны

мембраны на другую, т. е. совершают «флип-флоп» перескоки. Перемещение липидных молекул затрудняют полярные «головки», поэтому липиды, находящиеся на внутренней стороне мембраны, имеют относительно высокую скорость трансмембранной миграции по сравнению с липидами наружной стороны мембраны. Они довольно свободно передвигаются в плоскости билипидного слоя (латеральное перемещение). Для поперечного перемещения липидов необходимы специальные белки-транслокаторы. Исключение составляет холестерин, который легко переходит с одной стороны мембраны на другую. Белки в мембранах образуют участки с различными функциями. Белковые молекулы не абсолютно свободно перемещаются в плоскости мембран, поскольку существует взаимодействие между отдельными белковыми молекулами и, кроме того, между белками мембран и цитоскелетом, со структурными белками, микрофиламентами, липопротеинами, примыкающими к мембране изнутри. В свою очередь, расположение белковых молекул в мембране оказывает влияние на ориентацию и расположение липидных молекул в зависимости от сродства конкретных белков и липидов.

Фазовые переходы и текучесть мембран сильно зависят от жирно-кислотного состава фосфолипидов мембран. В липидном бислое гидрофобные цепочки жирных кислот ориентированы практически параллельно друг к другу, в результате чего образуется достаточно жесткая упорядоченная структура.

С увеличением содержания ненасыщенных жирных кислот фосфолипидного бислоя снижается микровязкость, возрастает текучесть, так как ацильные (алифатические) остатки ненасыщенных жирных кислот имеют так называемые «изломы». «Изломы» препятствуют слишком плотной упаковке молекул в мембране и делают ее более рыхлой, а следовательно, и более «текучей». Изменение температуры окружающей среды вследствие активации окислительно-восстановительных процессов (или других причин) вызывает локальный переход фосфолипидов мембран из упорядоченного состояния в беспорядочное. Температура, при которой вся структура претерпевает переход из упорядоченного состояния в беспорядочное, называется температурой перехода, или фазовым переходом бислоя (рисунок 32).

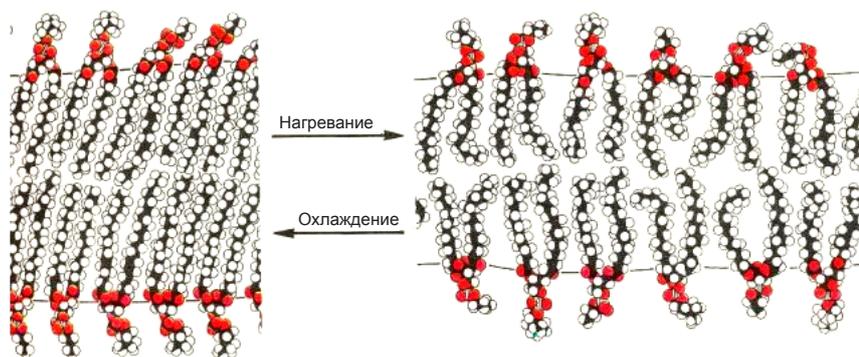


Рисунок 32 – Фазовые переходы бислоя

Более длинные и более насыщенные жирные кислотные остатки обладают более высокой температурой перехода для повышения текучести. Текучесть мембраны сильно влияет на ее функционирование. При увеличении текучести мембрана становится более проницаемой для воды и других малых гидрофильных молекул, растет скорость латеральной диффузии интегральных белков, и если белок выполняет транспортную функцию, то изменение свойств липидной фазы может привести к значительному изменению скорости транспорта веществ и активации биохимических процессов в клетке.

Разновидности клеточных мембран

Мембрану, ограничивающую цитоплазму клетки снаружи, называют цитоплазматической, или плазматической. Название внутриклеточных мембран обычно происходит от названия ограничиваемых или образуемых ими субклеточных структур. Различают ядерную, митохондриальную, лизосомальную мембраны, мембраны комплекса Гольджи, эндоплазматический ретикулум и другие.

Плазматическая мембрана – ограничивает содержимое клетки от внешней среды; осуществляет контакт с другими клетками, получение, обработку и передачу информации внутрь клетки, поддержание постоянства внутренней среды.

Снаружи клетка ограничена плазматической мембраной, образованной двойным непрерывным слоем молекул липидов толщиной 5–6 нм с вкрапленными в нем различными белками. Мембрана определяет величину клетки, обеспечивает перенос веществ из межклеточной среды в клетку и в обратном направлении, поддерживает разницу концентрации ионов по обе стороны мембраны, что определяет мембранный потенциал, электрическую возбудимость и активность белковых молекул. Мембрана участвует в межклеточных контактах, посредством взаимодействия белков рецепторов с гормонами и другими регуляторными молекулами воспринимает, усиливает и передает внутрь клеток сигналы внешней среды. С мембраной связаны многие ферментные системы, участвующие в реакциях обмена веществ.

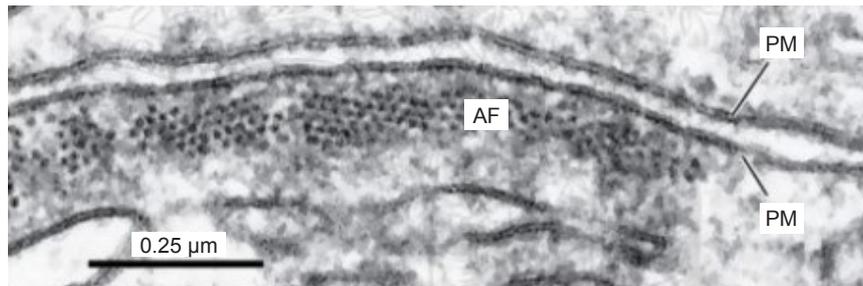


Рисунок 33 – Микрофотография реальной плазматической клеточной мембраны контактирующих клеток, полученная с помощью электронного микроскопа

На поверхности плазматической мембраны имеется внешняя оболочка, или гликокаликс, образованная из олигосахаридов (рисунок 33). Плазматическая мембрана состоит в основном из полярных липидов и белков и непроницаема для многих низкомолекулярных соединений, в том числе и для ионов. Однако некоторые белки-переносчики (каналоформеры) способны избирательно увеличивать проницаемость мембран для веществ, необходимых организму (облегченная диффузия), по градиенту концентрации транспортируемых веществ.

Плазматическая мембрана не только регулирует вход и выход веществ через клеточную мембрану, но и осуществляет обмен информацией и энергией между внешней средой и клеткой. Биомембрана содержит множество рецепторов, активность которых приводит к повышению внутриклеточной концентрации вторичных сигнальных веществ ц.ГМА ц.АМФ, регулирующих клеточный метаболизм. Биомембраны играют важную роль в превращениях осмотической и электрической энергии. Разность концентраций ионов во внешней и внутренней среде создает электрохимический градиент, энергия которого может преобразоваться в другие виды энергии: химическую, механическую и осмотическую. Благодаря наличию специфических мест узнавания, плазматическая мембрана

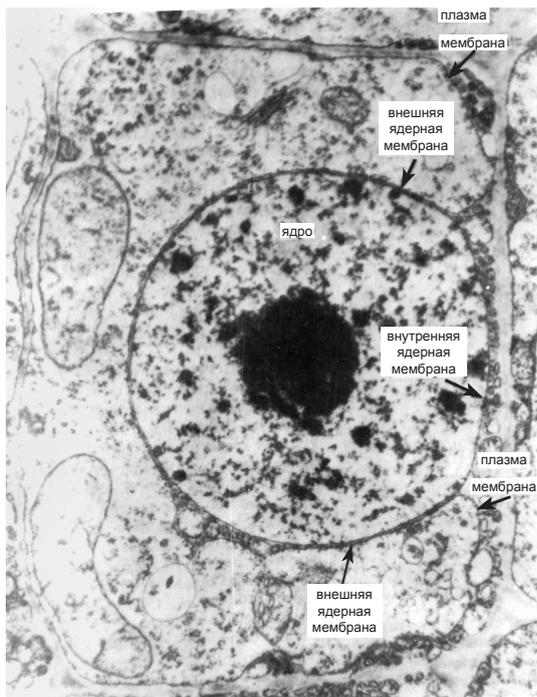


Рисунок 34 – Микрофотография ядерной клеточной мембраны, полученная с помощью электронного микроскопа

многоклеточных организмов играет важную роль в создании межклеточных контактов, характерных для разных типов клеток – плотный контакт, щелевой контакт и контакт с помощью десмосом. В зоне плотного контакта две плазматические клетки полностью смыкаются, но при этом цитоплазматические пространства обеих клеток остаются отделенными друг от друга. Щелевой контакт – ширина щели 18–20 нм.

Область контакта устлана глобулярными белковыми субъединицами (коннексоны), которые образуют каналы, пронизывают мембрану и связаны с аналогичными структурами соседних клеток. Ионы Ca^{2+} играют важную роль в процессах активации, связывания и регуляции переноса ионов и малых молекул через гидрофильные поры, соединяющие цитоплазму соседних клеток.

Ядерная мембрана. В клетках эукариот ядро окружено оболочкой, состоящей из двух мембран – внутренней и внешней, которые разделены перинуклеарным пространством и отделяют хромосомный материал от цитоплазматических органелл.

Ядерную оболочку пронизывают поры диаметром 50–100 нм, которые обеспечивают выход в цитоплазму синтезированных в ядре молекул РНК, а в ядро поступают низкомолекулярные соединения, регуляторные белки, стероидные гормоны и тироксин, передающие информацию непосредственно на ДНК. Внутренняя ядерная мембрана содержит специфические белки, имеющие участки связывания основных полипептидов ядерного матрикса – ламина А, ламина В и ламина С, обеспечивающие дезинтеграцию ядерной оболочки в процессе митоза (рисунок 34).

Мембрана эндоплазматического ретикулаума. Эндоплазматический ретикулум (ЭР) представляет собой обширную сетеподобную систему нерегулярно переплетенного набора мембранных цистерн и трубочек. Мембрана ЭР имеет многочисленные складки и изгибы, образует непрерывную поверхность, ограничивающую внутреннее ее пространство, называемое полостью ЭР. Известны два типа эндоплазматической сети – шероховатый эндоплазматический ретикулум (ШЭР), где к наружной поверхности цистерн прикреплены рибосомальные частицы, и гладкий эндоплазматический ретикулум (ГЭР), не содержащий рибосом. На рибосомах ШЭР происходит синтез белков плазматической мембраны, ЭР, аппарата Гольджи, лизосом, а также секретируемых белков. В ГЭР происходит завершающий этап биосинтеза холестерина и фосфолипидов. С участием многочисленных мембранных ферментов микросомального окисления цитохром P_{450} , цитохром P_{450} редуктазы, цитохром ν_5 ректазы и цитохром ν_5 окисляются чужеродные вещества и собственные метаболиты. Одной из функций гладкого ЭР, называемого в мышечных клетках саркоплазматическим ретикулумом, является резервирование ионов кальция, которые выбрасываются в саркоплазму при сокращении мышечного волокна в ответ на стимуляцию. Гладкий ЭР сильно развит в клетках, которые трансформируют ионы, например в железистых клетках слизистой оболочки желудка.

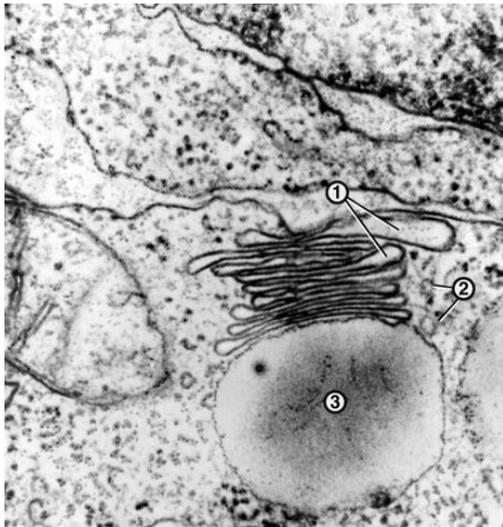


Рисунок 35 – Комплекс Гольджи:
1 – цистерны; 2 – везикулы (пузырьки);
3 – крупная вакуоль

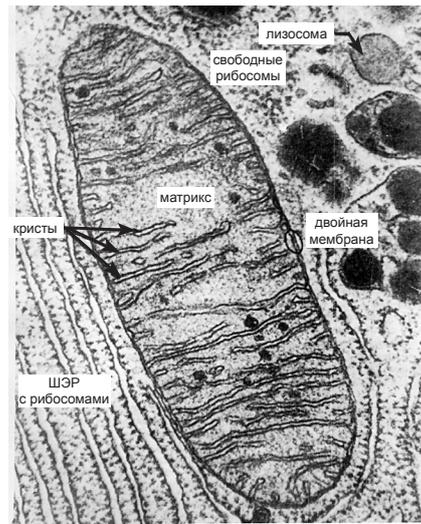


Рисунок 36 – Микрофотография
митохондриальной клеточной
мембраны, полученная с помощью
электронного микроскопа

Аппарат Гольджи. К мембранам эндоплазматической сети примыкает аппарат Гольджи – система внутриклеточных мембран, состоящая из нескольких обособленных комплексов Гольджи (рисунок 35). Аппарат Гольджи принимает участие в упаковке и транспорте из клетки определенных веществ, в частности белков и полисахаридов. Некоторые пищеварительные ферменты после окончания синтеза на мембранах шероховатого ЭР переносятся в комплекс Гольджи, где собираются в пузырьках, транспортируются в секторном пузырьке к плазматической мембране, сливаются с ней, а содержимое пузырька выливается наружу.

Аппарат Гольджи участвует в образовании липопротеинов в клетках печени, секреторных гранул в клетках поджелудочной железы, секреции грудного молока. Специфические ферменты мембран комплекса Гольджи, гликозилтрансферазы, гликолизуют белки по остаткам серина, треонина или амидной группе аспарагина, завершают образование сложных белков – гликопротеинов. В цистернах аппарата Гольджи синтезируется муциновая часть мукопротеинов благодаря наличию таких ферментов, как галаттозилтрансфераза и УДФ-N-ацетилгликозаминилтрансфераза.

Митохондриальные мембраны. Митохондрии – энергетические станции клеток, обеспечивающие генерацию энергии АТФ в процессе реакции биологического окисления. Митохондрии имеют внешнюю и внутреннюю мембраны, которые сильно различаются по составу, свойствам и функциям. Наружная мембрана наполовину состоит из белков и липидов. Она свободно проницаема для молекул с молекулярной массой до 5000 кД (рисунок 36). Для больших белков внешняя мембрана непроницаема, что позволяет митохондриям удерживать белки межмембранного пространства от утечки в цитозоль. Вследствие этого химический состав межмембранного пространства мало отличается от цитозоля. В межмембранном пространстве содержатся такие ферменты – переносчики фосфата, как аденилаткиназа, превращающая две молекулы АДФ в АМФ и АТФ, а также нуклеозиддифосфаткиназы, превращающие нуклеозиддифосфаты в нуклеозидтрифосфаты (ГТФ, УТФ, ЦТФ), кроме АТФ, синтезируемого во внутренней мембране митохондрий. Внешняя мембрана митохондрий не связана непосредственно с синтезом АТФ, а сходна с функциями гладкого ЭР. Внутренняя мембрана на $\frac{3}{4}$ состоит из белков и на $\frac{1}{4}$ из липидов, в основном кардиолипина,

который образует липидную оболочку вокруг ферментов дыхательной цепи, предотвращая утечку электронов. Внутренняя мембрана образует многочисленные складки (кристы). Пространство между кристами заполнено водной фазой – матриксом. На внутренней поверхности крист, обращенных к матриксу, расположены ферменты цикла трикарбоновых кислот, β -окисления жирных кислот, окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты, окислительного дезаминирования аминокислот – генераторы восстановленных эквивалентов – НАДН₂ и ФАДН₂. В фосфолипидной структуре мембраны расположены компоненты ферментов дыхательной цепи (цепь переноса электронов), синтеза АТФ. Ферменты митохондрий осуществляют реакции катаболизма и образования энергии АТФ. В митохондриях активно функционируют ферменты синтеза кетоновых тел, начальных этапов обезвреживания аммиака – синтеза мочевины, начальные этапы глюконеогенеза.

Мембрана лизосом. Лизосомы – клеточные органеллы округлой пузырьковидной формы, окружены элементарной мембраной. Набор гидролаз в лизосомах такой, что они могут деполимеризовать любые полимеры, имеющиеся в организме – белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты, липиды. Лизосомальные мембраны ограничивают гидролитические ферменты от цитоплазмы клетки, препятствуют самоперевариванию (аутолизу) клеток, способствуют поддержанию постоянства рН среды в лизосомах. Лизосомы поглощают и разрушают компоненты, которые поступают в клетку путем эндоцитоза, а также компоненты клетки после ее гибели. Характерной особенностью содержимого лизосом является кислая среда (рН < 5), необходимая для действия гидролитических ферментов (протеаз, липаз). Кислая среда в лизосомах создается за счет действия Н⁺-АТФазы в мембране, перекачивающая протоны внутрь лизосом. Мембрана лизосом выполняет роль «щита» между активными лизосомальными ферментами (их более 50), обеспечивающими реакции распада белков, углеводов, жиров, нуклеиновых кислот, и остальным клеточным содержимым. В то же время ферменты лизосом, будучи белками, сами могут быть подвергнуты разрушительному действию протеолитических ферментов клетки. Защита лизосомальных ферментов достигается тем, что молекулы их в высокой степени гликолизированы и являются плохими субстратами для протеаз. Нормально функционирующая клетка надежно защищена лизосомальной мембраной от действия гидролаз, содержащихся в лизосомах.

Одной из причин некоторых наследственных заболеваний является нехватка в лизосомах какого-либо из ферментов, что приводит к накоплению в клетке излишка субстратов этого фермента. Так, увеличение содержания мукополисахаридов влечет за собой развитие болезни Херлера, ганглеозидов – болезни Тей – Сакса, глюкозилцерамида – болезни Гоше, сфингомиэлина – болезни Нимана – Пика и т. д.

Мембраны пероксисом. Пероксисомы представляют собой микротельца, окруженные однослойной мембраной. Пероксисомы содержат пероксидазу, каталазу, оксидазу Д-аминокислот, ксантиноксидазу и другие окислительные ферменты. Пероксисома локализуется вблизи гладкого эндоплазматического ретикулума, но отсутствует вблизи шероховатого эндоплазматического ретикулума. Ферменты пероксисом осуществляют окислительное расщепление ксантина и мочевой кислоты, участвуют в метаболизме нуклеиновых кислот. Пероксисомы играют важную роль в бактериоцидных реакциях клетки, осуществляют окислительную дегградацию мембран бактерий при их фагоцитозе. Большое количество миэлопероксидазы содержится в полиморфноядерных лейкоцитах. В присутствии Н₂О₂ и ионов галоидов миэлопероксидаза катализирует образование свободного галогена – эффективного бактериального агента. При фагоцитозе в лейкоцитах резко возрастает скорость потребления О₂ и образование Н₂О₂, что обеспечивается мембранно-связанной флавинсодержащей НАДФН-оксидазой.

При дефиците этих ферментов в организме возникает тяжелая наследственная болезнь – миелопероксидазная недостаточность и хронический грануломатоз.

Элементы цитоскелета

Цитоплазма эукариотической клетки пронизана сложной системой микротрубочек, соединяющихся с более тонкими микроворсинками. Эта решетка может также соединяться с другими трубчатыми структурами, которые называются миофиламентами, присоединенными к клеточной мембране. Вся система представляет собой ажурное образование, в котором микротрубочки имеют диаметр 24 нм (при диаметре внутреннего канала 15 нм), средняя толщина микроворсинок 2–3 нм, а в тех местах, где они соприкасаются друг с другом или с микротрубочками, 10 нм: миофиламенты имеют диаметр 6 нм ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$). Вся эта сложная ажурная система построена из молекул белка. Тонкая и малозаметная структура микротрубочек в целом называется цитоскелетной сетью, что отражает мнение о том, что ее функция сводится к формированию молекулярного каркаса, определяющего форму и прочность клетки, фиксацию различных органелл в клетке, связь с внеклеточным матриксом. Эта система, очевидно, участвует и в других клеточных процессах, например движении клеток, их делении, транспорте соединений из одного района клетки в другой и из одной органеллы к другой, а также обеспечении матричных поверхностей, на которых могут протекать некоторые химические реакции.

Биологические функции клеточных мембран

Несмотря на многообразие различных типов клеток, их мембраны выполняют общие и специфические биологические функции:

- ограничение клетки от внешнего мира прилежащих соседних клеток, формирование внутриклеточных отсеков (компарменты), органелл (ядра, митохондрии, лизосомы, аппарат Гольджи, пероксисомы, эндоплазматическую сеть, микросомы), отделяя их от цитоплазмы;
- сохранение в каждом компартменте специфических физико-химических условий, что создает по обе стороны мембраны, как правило, неодинаковые условия среды, такие как кислотность, концентрация растворенных веществ, электрический потенциал;
- обеспечение избирательного транспорта веществ внутрь и наружу клетки, между различными пространствами клетки и внешней средой. Это может проявляться в виде физического переноса ионов или молекул через мембрану или при помощи конформационных изменений мембранных транспортных белков. Таким образом, мембраны контролируют проникновение в клетку и выход из нее метаболитов;
- избирательный транспорт ионов по сравнению с транспортом молекул через плазматическую мембрану создает на мембране ионно-молекулярную асимметрию, так как ионы и молекулы проходят через нее с различной скоростью – чем больше размер молекул, тем меньше скорость прохождения их через мембрану. Максимальной проникающей способностью обладают молекулы воды. Это свойство определяет плазматическую мембрану как осмотический барьер. Диффузия воды через мембрану обусловлена осмотическим давлением;
- осморегуляторная функция по концентрированию ионов Na^+ , K^+ и H^+ воды и других ионов внутри- и внеклеточного пространств, обусловлена работой белков ферментов АТФаз;

- создание условий неравномерного распределения заряженных ионов по обе стороны мембраны, что приводит к возникновению разности электрических потенциалов, генерации и проведения биопотенциалов;
- способность мембраны обеспечивать образование и поддержание разности потенциалов, а также транспортировать мембранный потенциал вдоль по мембранным индукторам, позволяет использовать этот специфический вид энергии в разных частях клетки;
- обеспечение трансформации электрической и осмотической энергии в энергию химических макроэргических связей молекулы АТФ в процессе окисления органических веществ в цитозоле и митохондриях клеток;
- важным свойством мембран является способность создавать специальную среду для защиты гидрофобных белков от водной атаки и обеспечения их функций, с участием мембранных липидов, обеспечивающих контроль за взаимодействием между отдельными белками, погруженными в мембранную толщину. В мембранных структурах ферменты образуют своеобразные мембранные ансамбли, которые осуществляют цепь последовательных превращений, обеспечивающих интеграцию обмена веществ, объединение отдельных разрозненных биохимических процессов в единое структурно-функциональное целое, являясь своеобразными коммуникативными звеньями между разными участками клетки;
- с мембранами связано функционирование многих клеточных ферментов. Мембраны оказывают большое влияние на процессы, протекающие внутри клеток, изменяя их активность. Некоторые ферменты активны тогда, когда они прикреплены к мембране; другие, наоборот, в этом состоянии не проявляют активности и начинают действовать лишь после отщепления их и выхода в цитоплазму;
- одним из важнейших мембранных компонентов всех одно- и многоклеточных организмов является наличие белков-рецепторов на внешней поверхности плазматических мембран, внутриклеточных цитозольных рецепторов и рецепторов ядерных мембран, обеспечивающих восприятие и трансформацию сигналов из окружающей среды внутри клетки;
- с помощью мембранных рецепторов реагируют на внешние сигналы и трансформируют их, то есть способны классифицировать и избирательно модулировать их (усиливать важные и снижать второстепенные), передавая внутрь клетки существенную информацию, что обеспечивает активацию внутриклеточных регуляторных систем, аденилатциклаза, гуанилатциклаза, инозитолфосфатная система, вызывая экспрессию генетического аппарата клетки и последующий синтез белка;
- биомембраны обеспечивают селективный регулируемый, пассивный и активный транспорт веществ внутрь и наружу клетки, между различными компартментами клетки;
- мембранные липиды и аминокислоты белков служат источниками внутриклеточных биорегуляторов (инозитол-3-фосфат, диацилглицерол, простагландины, оксид азота, гистамин, сератонин);
- мембранные ферменты аденилатциклаза и гуанилатциклаза участвуют в образовании внутриклеточных регуляторов обмена веществ ц-3', 5'-АМФ и ц-3', 5'-ГМФ;
- метаболическая функция: ферменты мембран участвуют в различных превращениях как природных, так и чужеродных веществ. Набор ферментов определяет функции как плазматических, так и внутриклеточных мембран. Ряд ферментов, действуя на мембранно связанные субстраты, участвуют таким образом в биосинтезе и функционировании мембран;

- адгезия, или контакт с другими клетками, зависит от наличия узнающих зон мембран, содержащих углеводные компоненты;
- антигенная функция: гликопротеины клеточных мембран определяют их способность вызывать образование специфических антител;
- фосфолипиды мембран создают среду для обеспечения связывания гидрофобных фрагментов мембранных белков.

Таким образом, большинство мембран, кроме общих функций, выполняют и специальные функции. Так, мембраны митохондрий и хлоропластов зеленых растений осуществляют трансформацию энергии окисленных субстратов воды, глюкозы жирных кислот. Мембраны энтероцитов слизистой кишечника участвуют в процессах пристеночного пищеварения. Мембраны нервных клеток генерируют электрические импульсы. Мембраны высокоспециализированных клеток сетчатки глаза (палочки и колбочки) трансформируют отраженную энергию окружающих предметов в зрительное восприятие окружающего мира. Мембраны клеток органов чувств через специализированные рецепторные механизмы преобразуют энергию звука, света, тепла и запаха в электрические импульсы и передают в центральную нервную систему информацию о запахах, изменениях температуры, давления и т. д.

С участием мембранных рецепторов осуществляется гормональная регуляция биохимических, физиологических процессов клеток органов и тканей и функционирование систем гормонального ответа. В основе обеспечения специфики межклеточных контактов и иммунологических ответов лежат свойства мембран участвовать во взаимодействии клеток со средой окружения.

ГЛАВА IV. ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Одной из важных функций клеточных мембран является транспортная функция. Мембрана создает существенные ограничения для проникновения веществ, однако не является полностью непроницаемой: небольшие нейтральные молекулы могут проникать через бислой в области неплотных контактов мембранных компонентов, возникающих под воздействием фазовых переходов липидного бислоя. Гидрофобный липид-белковый остов биомембран представляет собой непроницаемый барьер для большинства полярных молекул, что предотвращает свободные перемещения этих веществ между клеткой и окружающей средой.

Плазматическая мембрана обеспечивает сохранение различий между содержимым клетки и внешней средой. В то же время клетка и разделенные мембраной отдельные компартменты внутриклеточной среды (в частности, органеллы) функционируют как открытые системы.

Благодаря барьерным свойствам липид-белкового бислоя и наличия специализированных мембранных транспортных систем осуществляется регуляция объема клеток, величины рН, ионный состав цитоплазмы, регулируется поступление в клетку веществ, необходимых для обеспечения метаболических процессов и энергетического цикла образования макроэргических соединений, а также вывод из клетки продуктов обмена веществ.

Транспортные системы обеспечивают поддержание ионных градиентов и создают разность потенциалов на мембранах, существенно важных для окислительного фосфорилирования и стимуляции активности мышечных и нервных клеток. Осуществляемый транспортными системами регулируемый перенос веществ обеспечивает связь между различными участками метаболизма внутри клетки, между клетками и является одним из ключевых механизмов взаимосвязи и координации обмена веществ между клеткой и окружающей средой. Клетки высших организмов обладают еще одной важной способностью – они секретируют в среду окружения, синтезируемые в клетке специфические активные соединения, которые могут быть важны для жизнедеятельности клеток других органов и тканей.

Механизмы транспортных процессов

Среди многообразных явлений, протекающих в клетке, важное место занимает механизм трансмембранного переноса веществ: активный и пассивный транспорт, осмос, фильтрация и биоэлектрогенез.

Перенос веществ через клеточные мембраны осуществляется с помощью различных механизмов, причем большое значение имеет физическая проницаемость биомембран, обусловленная физико-химическими свойствами белково-липидного остова мембран (рисунки 37).

Выделяют пять разновидностей мембранного транспорта: 1) пассивная диффузия, 2) облегченная диффузия, 3) первично-активный транспорт, 4) вторично-активный транспорт, 5) механизм, сопровождаемый локальными изменениями структурной организации клеточных мембран.

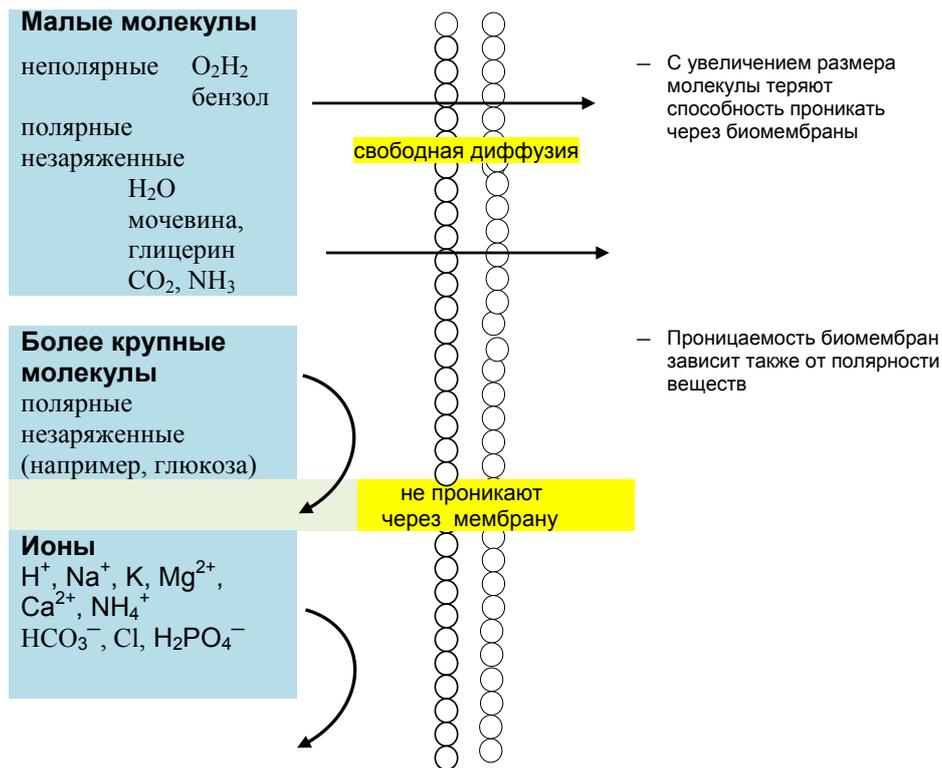


Рисунок 37 – Проницаемость биомембран

Пассивный транспорт

В процессе жизнедеятельности на клеточной мембране периодически возникает (или постоянно существует) трансмембранный градиент концентраций молекул различных веществ. В определенных условиях через мембрану клетки осуществляется перемещение этих соединений в направлении их концентрационного градиента. Процесс, в ходе которого молекулы веществ (или ионов) переходят из области с высокой концентрацией в область с низкой в результате действия осмотических сил и электрохимического градиента, продолжается до тех пор, пока концентрация веществ по обе стороны мембраны не станет одинаковой.

Снижение градиента концентрации веществ на мембране сопровождается уменьшением свободной энергии переносимых молекул, транспорт протекает самопроизвольно и называется пассивным. В механизме пассивного транспорта различают пассивную (простую) и облегченную диффузию (рисунок 38).

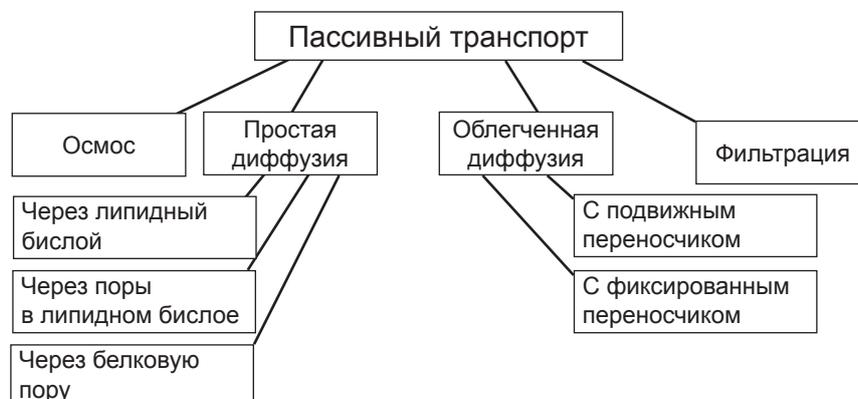


Рисунок 38 – Схема основных типов диффузии через мембрану

Движущими силами для пассивного транспорта веществ через мембрану могут служить следующие градиенты:

- а) концентрационный – для нейтральных молекул,
- б) электрохимический – для ионов,
- в) градиент гидростатического давления и осмотический градиент – для воды.

Простая диффузия. Низкомолекулярные нейтральные вещества, такие как газы (O_2 , CO_2), аммиак, мочевины, молекулы воды, глицерол, ряд неполярных гидрофобных веществ – бензол, этанол, диэтиловый эфир и многие наркотики, способны проникать в клетку в результате диффузии. Такая простая неспецифическая диффузия является процессом, не связанным со специфическими структурами, она осуществляется благодаря физико-химическим свойствам липидного бислоя. Полагают, что малые нейтральные молекулы могут достаточно быстро проникать через бислой в участках неплотного контакта компонентов билипидного слоя вместе с кинками, возникающими в области дефектных зон в структуре бислоя под воздействием изменения температуры, образования активных форм кислорода и других факторов, вызывающих фазовые переходы фосфолипидов мембран.

Облегченная диффузия. Облегченная диффузия относится к процессам, при которых молекулы перемещаются через мембрану из области с высокой концентрацией в область с низкой при участии белков-переносчиков или белков-порообразователей (каналообразующие белки), локализованных в мембране. Для каждого вещества или группы сходных веществ имеются специфические мембранные белки, обеспечивающие избирательность и скорость переноса веществ. Например, поры для воды – аквапорины в наружной клеточной мембране и мембранах митохондрий.

Транспорт путем облегченной диффузии используется для переноса органических кислот, моносахаридов, жирорастворимых витаминов, стероидных гормонов и т. д.

Для облегченной диффузии характерны следующие отличия:

1. Перенос ионов с участием белков-переносчиков происходит значительно быстрее по сравнению со свободной диффузией.
2. Облегченная диффузия обладает свойством насыщения – при увеличении концентрации с одной стороны мембраны плотность потока веществ возрастает лишь до некоторого предела, когда все молекулы переносчика уже заняты.
3. При облегченной диффузии наблюдается конкуренция переносимых веществ в тех случаях, когда одним переносчиком переносятся разные вещества; при этом одни вещества переносятся лучше, чем другие, и добавление их затрудняет транспорт других.
4. Вещества, которые образуют прочный комплекс с молекулами переносчика, препятствуют дальнейшему переносу, блокируют облегченную диффузию.

Известны высокоспецифичные транслоказы – белковые молекулы, переносящие адениловые нуклеотиды через внешнюю мембрану митохондрий; Na^+/Ca^{2+} -обменник – белки плазматических мембран многих клеток, низкомолекулярный пептид валиномицин – специфический переносчик ионов K^+ , иономицин – переносчик ионов Ca^{2+} и ряд других.

Белки-переносчики образуют специфические мембранные транспортеры. Мембранные транспортеры ионофоры – гидрофобные вещества, образующие с катионами жирорастворимые комплексы, способные встраиваться в мембрану. Эти молекулы могут функционировать как подвижные переносчики, а также как каналоформеры. Принцип действия ионофоров заключается в том, что они экранируют заряд транспортируемого иона, что позволяет ему в форме нейтральных молекул пересекать по концентрационному градиенту область липидного бислоя мембраны. Например, валиномицин образует комплекс с калием, на три порядка более активный, чем с натрием. Это специфический калиевый ионофор, челночный переносчик.

В отличие от ионных каналов белки-переносчики образуют специфический комплекс с молекулой субстрата, который обладает способностью легко проникать через мембрану. В этом отношении транспортные белки (пермеазы) по механизму действия похожи на ферменты. Различие состоит в том, что они обеспечивают направленный транспорт, а не ферментативную реакцию. Пермеазы проявляют высокую специфичность, иногда групповую (к субстратам, подлежащим переносу через мембрану). Белки-переносчики характеризуются определенным сродством, выражаемым в виде константы K_m и скоростью транспорта V (рисунок 39).

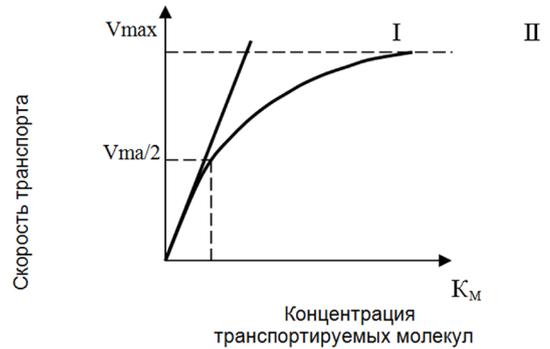


Рисунок 39 – Зависимость скорости транспорта от концентрации транспортируемых молекул при канальном (I) и переносчиковом (II) механизме

Избирательная проницаемость мембран

Важное место в избирательной проницаемости мембран для веществ, транспортируемых в процессе жизнедеятельности как из клетки в среду окружения, так и из среды во внутреннее пространство клетки, занимает активный и пассивный транспорт веществ, осмос, фильтрация и биоэлектrogenез.

В зависимости от потребностей клетки транспорт веществ осуществляется или по концентрационному градиенту, или против него. Способ проникновения через мембрану в значительной степени определяется свойствами вещества. Низкомолекулярные нейтральные вещества, такие как газы, вода, аммиак, глицерин и мочевины, свободно диффундируют через биомембраны. С увеличением размера молекулы теряют способность проникать через биомембраны. Однако необходимо отметить, что скорость диффузии различных нейтральных низкомолекулярных веществ разной химической природы имеет свои особенности.

Транспорт воды. Гидрофобные низкомолекулярные органические вещества диффундируют через мембрану быстрее, чем незаряженные нейтральные молекулы гидрофильной природы. Исключением из этого правила является вода, которая, будучи полярным соединением, должна бы диффундировать значительно медленнее, чем, например, глицерин. Однако в эксперименте скорость диффузии воды через искусственный билипидный слой в семь раз выше, чем у глицерина, а для природной клеточной мембраны это отношение приближается к 100. Наблюдения показывают, что в трансмембранном переносе воды большую роль играют мембранные белки. В 1988 году в лаборатории П. Агре (лауреата Нобелевской премии по химии 2003 г.) были открыты аквапорины – новый класс белков, которые высокоэффективно пропускают молекулы воды, будучи абсолютно непроницаемы ни для каких ионов, включая протоны. В отличие от ионных каналов, аквапорины осуществляют избирательное пропускание воды через мембраны клеток. Аквапорины имеют молекулярную массу ≈ 30 кДа и находятся в мембране в виде тетрамеров. Они встречаются в клетках всех живых организмов и играют особенно важную роль в физиологии почек (у человека через них проходит до 170 л воды в сутки).

Нарушение работы аквапоринов (например, в случае генетических дефектов этих белков) приводит к тяжелым патологиям.

Трансмембранный обмен воды протекает с высокой скоростью. Он является необходимым условием, обеспечивающим осмотическое равновесие клетки со средой. Перемещение воды через биологические мембраны индуцируется изменением гидростатического давления или концентрацией растворенного вещества, для которого мембрана менее проницаема, чем для воды, что обуславливает уравнение осмотического давления.

Осмоз – основная движущая сила при транспорте воды через мембраны живых систем. Осмос – преимущественное движение молекул воды через мембраны, не проницаемые для растворенного вещества и проницаемые для воды из области с меньшей концентрацией растворенного вещества в области большей его концентрации. Осмос играет большую роль во многих биологических явлениях. Явление осмоса обуславливает гемолиз эритроцитов в гипотонических растворах и тургор клеток в тканях.

Проницаемость мембран зависит также от полярности веществ. Так, биомембраны не проницаемы для глюкозы и других сахаров. Некоторые вещества, такие как бензол, этанол, диэтиловый эфир и многие наркотики, способны легко проходить.

Белки-переносчики

Известны высокоспецифичные транслоказы – белковые молекулы, переносящие адениловые нуклеотиды через внешнюю мембрану митохондрий; $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник – белки плазматических мембран многих клеток, низкомолекулярный пептид валиномицин – специфический переносчик ионов K^+ , иономицин – переносчик ионов Ca^{2+} и ряд других (рисунок 40).

Белки-переносчики образуют специфический мембранный комплекс с молекулой субстрата, который обладает способностью свободно проникать через мембрану по градиенту концентрации или градиенту электрического заряда (электрохимический градиент).

Белки-переносчики (транспортные белки, пермеазы) по механизму действия похожи на ферменты, но в отличие от мембранных ферментов «катализируют» не ферментативные процессы (реакции), а направленный транспорт веществ и проявляют высокую специфичность (иногда групповую) к субстратам, подлежащим переносу через мембрану.

Транспорт путем облегченной диффузии с участием белков-переносчиков используется для переноса органических кислот, моносахаридов, жирорастворимых витаминов, стероидных гормонов.

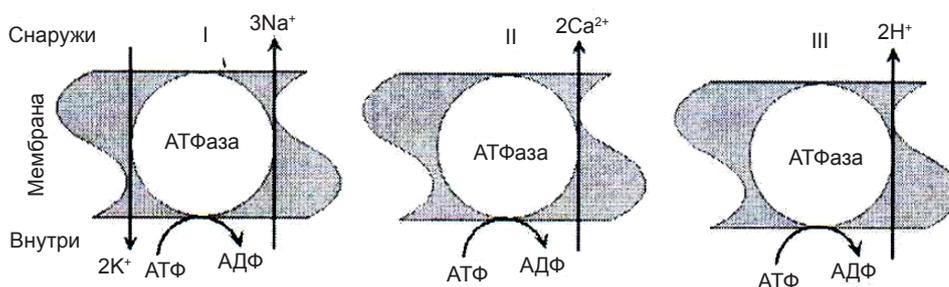


Рисунок 40 – Активный перенос ионов транспортными АТФазами:

- I – схема $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ насоса в клеточной плазматической мембране;
- II – схема кальциевого насоса в мембране саркоплазматического ретикулума;
- III – схема протонного насоса во внутренней мембране митохондрии или мембране растительной клетки

Способы транспорта веществ через клеточную мембрану

Транспорт может идти по механизму унипорта (облегченной диффузии), согласно которому только одно вещество переносится через биомембрану в одном направлении с помощью канальных или транспортных белков (например, транспорт глюкозы в клетках печени). Примером унипорта также является транспорт ионов кальция через внутреннюю мембрану митохондрий (рисунок 41).

Транспортный процесс, который требует сопряженного переноса двух или более ионов (веществ) в одном направлении, называют симпортом (например, активный транспорт аминокислот или глюкозы вместе с ионами натрия в эпителиальных клетках кишечника протекает по механизму симпорта).

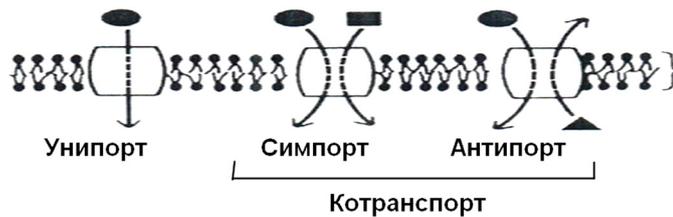


Рисунок 41 – Способы обеспечения транспорта веществ через клеточную мембрану

Транспорт ионов (веществ), сопряженный с переносом других ионов (веществ) в противоположном направлении, называют антипортом (например, обмен ионов HCO_3^- на Cl^- в мембране эритроцитов). Примером такого транспорта может служить $\text{Na}^+ \text{H}^+$ -антипорт во внутренней мембране митохондрий и $\text{K}^+ \text{H}^+$ -антипорт, катализируемый ионофором нигерицином в бислоях. Трансмембранный обмен (антипорт) или однонаправленный транспорт (симпорт) рассматриваемых ионов осуществляют специфические переносчики.

Таким образом, при симпорте и антипорте белки функционируют в режиме, при котором перенос одного растворенного вещества зависит от одновременного или последовательного переноса другого вещества.

Неселективные и селективные ионные каналы

Для ионизируемых атомов и молекул гидрофобный слой мембран трудно преодолить, перенос ионов Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- происходит через ионные каналы, которые построены из сложных олигомерных гликопротеиновых комплексов, пронизывающих мембрану от наружной до внутренней поверхности.

Различают «неселективные» каналы или «поры», которые пропускают все молекулы меньше определенных величин по градиенту концентрации, т. е. служат фильтром. Такие поры есть в наружной мембране митохондрий, где молекулы белка-порина образуют широкие гидрофильные каналы, через них проходят все молекулы с молекулярной массой 10 кД и меньше. Селективные каналы участвуют в переносе определенных ионов. Ионные селективные (избирательные) каналы определяются аминокислотным составом строения внутренней поверхности канала и диаметром канала.

Ионные каналы сформированы из матричных (интегральных) белков, в отличие от белков-переносчиков пронизывают мембрану насквозь и представляют собой сложные гликопротеиновые комплексы, осуществляющие быстрый пассивный транспорт ионов. Канальные белки образуют в мембране заполненные водой поры, проницаемые для определенных ионов. Например, имеются специфические ионные каналы для ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} .

Избирательность каналов и ионов определяется наличием в белках канала специфического центра связывания иона.

Сигналом для изменения состояния канала может быть гормон или иная сигнальная молекула, для которой данный канал имеет центр связывания. Ионы перемещаются через ионный канал по градиенту мембранного электрохимического потенциала, который создается разностью концентраций ионов по разным сторонам мембраны.

Ионные каналы классифицируются по их проницаемости, селективности к различным ионам и по принципу открывания (закрывания) воротного механизма. Каналы способны избирательно взаимодействовать с определенными ионами (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^-) при изменении мембранного потенциала, гормональных, механических и осмотических воздействиях.

Наиболее важными свойствами ионных каналов являются: селективность, способность к инактивации и величине проводимости, а также фармакологическая характеристика, что определяет кинетические свойства конкретного ионного канала.

Ионные селективные (избирательные) каналы, участвующие в переносе определенных ионов, отличаются аминокислотным составом внутренней поверхности канала и его диаметром.

Например, катионные каналы пропускают только катионы, т. е. содержат много отрицательно заряженных аминокислотных остатков. Ионные каналы играют важную роль в функционировании клеток – они обеспечивают передачу нервного импульса и мышечное сокращение, поддержание осмотического давления, локальный ионный гомеостаз и ряд других функций.

Так, калиевый канал, по данным Р. Маккиннона (лауреата Нобелевской премии 2003 г.), состоит из белков, образующих тело канала, и «ионного фильтра», который в каждый момент времени занят двумя ионами калия. Размеры фильтра точно соответствуют размерам ионов калия, вследствие этого происходит достаточно прочное их связывание. Ионы проходят через каналы по эстафетному механизму, когда связывание третьего иона в фильтре приводит к высвобождению первого иона с противоположной стороны канала в ответ на изменения трансмембранной разности электрических потенциалов.

Воздействие регуляторного фактора вызывает конформационное изменение каналов, образующих белков, каналы открываются, и ионы проходят по градиенту концентрации.

Различают потенциал-зависимые и индеферентные ионные каналы. Ионные потенциал-зависимые каналы устроены таким образом, что интегральный белок канальной структуры образует пору в мембране. Кроме нее, имеется селективный фильтр, обеспечивающий селективность канала, а также сенсор градиента электрического потенциала на мембране.

В канале выделяют внутреннее и наружное устье и пору, которая с помощью воротного механизма может открываться и закрываться. Гидрофильные аминокислоты выстилают стенки поры, а гидрофобные контактируют с липидной фазой мембраны.

Открывание и закрывание ионных каналов регулируется мембранным потенциалом, их ионным окружением (особенно ионами Ca^{2+} и pH), фосфорилированием протеинкиназ, вызывающих конформационные изменения канального белка. Открывание ионного канала сопровождается резким возрастанием электрического тока через мембрану.

Движение иона через пору канала сопряжено с преодолением энергетического барьера, величина которого зависит от диаметра, энергии активации иона, величины, pH , ионной силы и других условий, способных изменять энергию активации при прохождении селективного фильтра.

В зависимости от способа управления воротным механизмом канала со стороны сенсора внешнего сигнала каналы делятся на две группы. Первую группу составляют такие

типы каналов, у которых сенсор внешнего стимула непосредственно входит в состав молекулы канала.

Эта группа включает в себя потенциал и лиганд-зависимые каналы. Потенциал-зависимые ионные каналы (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^-) реагируют на изменение мембранного потенциала, лиганд-зависимые открываются и закрываются при связывании с рецептором специфических агонистов, участвующих, например, в процессе быстрой передачи сигналов. У каналов второй группы сенсор внешнего сигнала пространственно отделен от канала. В этом случае сигнал от сенсора передается на канал через систему внутриклеточных посредников. Эта группа включает в себя рецептор-зависимые каналы и каналы, управляемые G-белками.

Ионные насосы обеспечивают перенос ионов через мембрану против электрохимического градиента за счет энергии гидролиза АТФ. В соответствии с этим ионные насосы обладают аденозилтрифосфат-фосфогидролазной активностью, что специфически контролируется переносимыми насосом ионами и требует для своей работы ионов магния. Ионы магния с АТФ образуют комплекс $\text{Mg}^{+2} - \text{АТФ}$, регулирующий сродство фермента к транспортируемым ионам.

Активный транспорт

Перенос веществ или ионов через клеточную мембрану из зоны низкой концентрации в зону их высокого содержания требует дополнительных источников энергии, поскольку транспортировать вещества приходится против действия осмотических (концентрационных) сил. Источником энергии активного транспорта служит АТФ или электрохимический потенциал мембран, обусловленный асимметрией ионов, адсорбированных на мембране (например, ионов натрия, водорода). В отличие от пассивного (диффузионного) активный транспорт является ферментативным процессом. Он осуществляется специфическими ферментативными транспортными системами, способными использовать химическую энергию АТФ или энергию электрохимического потенциала мембран для транспорта веществ. Другая особенность активного транспорта состоит в том, что он возможен только в организованных структурах – биомембранах, через которые не могут свободно диффундировать вещества по градиенту концентрации. Поэтому мембраны поддерживают градиент концентрации ионов, создаваемый ферментной системой первичного активного транспорта.

Четыре типа АТФаз имеют отношение к транспорту ионов: протонная АТФаза (K^+ , H^+ -зависимая), анионная АТФаза (HCO_3^- -зависимая), Ca^{3+} -АТФаза и Na^+/K^+ -АТФаза, которые создают градиент концентрации соответствующих ионов между двумя сторонами мембраны. При этом химическая форма энергии АТФ трансформируется в осмотическую энергию, выражающуюся в разнице концентраций ионов на мембране, и электрическую, если на одной из сторон мембраны содержится избыток электрических зарядов.

Na^+ , K^+ -АТФазы имеются во всех клетках организмов животного и растительного мира, в бактериях. Это говорит об универсальности общебиологической функции ее как транспортной системы. В организме человека наиболее высока ее активность в нервной ткани, почках и секреторных органах, т. е. там, где наиболее выражены процессы активного транспорта веществ. Мембранный градиент концентрации натрия используется для вторичного активного транспорта глюкозы, аминокислот и других низкомолекулярных органических соединений.

Известны два типа натриевых АТФаз:

1. Сопряженный нейтральный натриевый насос – перенос ионов K^+ обязательно сопряжен с откачиванием ионов Na^+ и выход ионов K^+ .

2. Второй тип: «откачивание» ионов Na^+ не сопряжено с компенсирующим поступлением ионов K^+ в клетку, что приводит к возникновению градиента электрохимического потенциала. Такой насос называется электрогенным, и он, вероятно, является тем первичным механизмом, который ответствен за возникновение трансмембранного потенциала, достигающего в мышечных и нервных клетках 100 мВ.

Фермент Ca^{2+} -АТФазы использует энергию гидролиза АТФ для переноса против градиента ионов кальция. Этот фермент находится как в клеточной, так и во внутриклеточной мембранах эндоплазматического ретикулула, митохондрий.

Высокая активность Ca^{2+} -АТФазы, или кальциевого насоса, отмечается в мышечной ткани, особенно в саркоплазматическом ретикулуле, в нервной ткани, почках, т. е. там, где процессы активного транспорта определяют функцию органов и тканей. Ca^{2+} -зависимая АТФаза откачивает ионы Ca^{2+} за счет энергии АТФ в обмен на ионы Na^+ , Mg^{2+} , т. е. происходит антипорт этих катионов. Причем количество обмениваемых катионов одинаково. Поэтому кальциевый насос, в отличие от натриевого, является электронейтральным. За счет градиента ионов кальция на мембранах возможен вторичный активный транспорт других веществ.

Ca^{2+} -АТФазы мембран митохондрий обменивает ионы Ca^{2+} на ионы H^+ , причем Ca^{2+} поступает внутрь митохондрий, а протоны – наружу. С помощью кальций-зависимых АТФ-аз эндоплазматического ретикулула и митохондрий регулируется внутриклеточное содержание Ca^{2+} , а с ним активность многих ферментов, чувствительных к этому иону.

Mg^{2+} -АТФазы – малоизученная транспортная система, находящаяся во внутриклеточной и плазматической мембранах. Эта транспортная система обеспечивает антипорт ионов Mg^{2+} на два иона – Na^+ или H^+ – при гидролизе одной молекулы АТФ, т. е. транспорт электронейтрален.

H^+ -АТФазы участвуют в преобразовании энергии во внутренних мембранах митохондрий и тилактоидов хлоропластов. Градиент ионов H^+ в мембранах тилактоидов и митохондрий используется для вторичного активного транспорта органических кислот через мембрану (векторный характер действия мембранных АТФаз).

В зависимости от использования источника энергии различают первично- и вторично-активный транспорт.

Первично-активный транспорт ионов в большинстве случаев осуществляется специальными транспортными АТФазами (ионными насосами), источником энергии для которых является гидролиз АТФ или пирофосфат. В мембранах митохондрий и хлоропластов при работе систем первично-активного ионного транспорта источником энергии является трансмембранный потенциал, создаваемый работой окислительно-восстановительных цепей. Некоторые транспортные процессы осуществляются за счет гидролиза других макроэргических соединений, например фосфоенолперувата, или же за счет энергии света. Путем первичного активного транспорта переносятся ионы натрия, калия, кальция, магния (возможно и другие) через клеточную мембрану, а ионы водорода – через митохондриальную мембрану.

Энергия, запасаемая клеткой в виде ионных градиентов, созданных первично-активным транспортом веществ через мембрану, может использоваться другими транспортными процессами, которые в таком случае (по отношению к энергетическому обеспечению процесса) называют вторично-активным транспортом. Так, к примеру, происходит при аккумуляции в клетке глюкозы или других метаболитов – они переносятся против концентрационного градиента за счет того, что одновременно с ними в клетку переносятся ионы Na^+ . В клетках низших эукариот градиент Na^+ может быть заменен градиентом протонов. Перенос осуществляется с помощью белков-переносчиков.

Регуляция активности Na^+ -АТФазы

Все природные вещества, лекарства и яды изменяют активность Na^+ , K^+ -АТФазы, влияют на натрий-калиевый градиент на мембране, ее электрический заряд, а следовательно, на функцию возбудимых тканей и транспорт веществ через мембрану с помощью электрохимического градиента ионов Na^+ . Природным регулятором Na^+ , K^+ -АТФазы являются ионы кальция. Внешний Ca^{2+} активирует связывание внешнего K^+ специфическим участком фермента и включает работу Na^+/K^+ -АТФазы по транспорту ионов. Избыток внутриклеточного Ca^{2+} , напротив, блокирует Na^+/K^+ -АТФазу, и только устранение высоких концентраций внутриклеточного Ca^{2+} другими системами позволяет активировать Na^+/K^+ -насос. Классическим ингибитором Na^+/K^+ -АТФаз является убаин (строфантин б) и другие препараты сердечных гликозидов, широко используемые в медицине как стимуляторы сердечных сокращений. Торможение сердечными гликозидами фермента вызывает выравнивание натриевого градиента на мембране, ее деполяризацию и угнетение вторичного транспорта веществ через мембрану. Гликозиды ингибируют, связываясь с участком фермента, обращенным на внешнюю сторону клеточной мембраны, т. е. конкурирует за место связывания с ионами K^+ .

Действие сердечных гликозидов можно снять избытком ионов K^+ путем введения растворов солей калия при отравлении гликозидами.

Ингибиторами фермента являются также ионы меди, железа, тетраэтиламмоний и некоторые гормоны (эстроген, глюкагон, адреналин). Активируют Na^+ , K^+ -АТФазу многие природные аминокислоты, дипептиды – карнозин и ансерин. Активация этого фермента в почках увеличивает количество альдостерона и других кортикостимуляторов.

Под действием Na^+ , K^+ -АТФазы ионы натрия постоянно откачиваются из клетки, а ионы калия поступают в клетки, т. е. наблюдается антипорт этого иона. Для проявления максимальной активности Na^+ , K^+ -АТФазы концентрация ионов Na^+ должна быть около 100 мМ/л, а калия – 20 мМ/л.

При гидролизе одной молекулы АТФ Na^+/K^+ -АТФаза вызывает перенос трех ионов Na^+ из клетки и двух ионов K^+ в клетку.

Неравномерный перенос заряженных частиц через мембрану вызывает поляризацию мембран, появление положительного заряда на внешней и отрицательного заряда на внутренней ее стороне, что характерно для действия второго типа Na^+ -АТФаз. Поэтому натриевый насос называют электронным.

Градиент Na^+ , создаваемый на мембране работой Na^+/K^+ -АТФазы, используется для вторичного активного транспорта различных веществ (глюкозы, аминокислот) против градиента их концентрации.

Во вторично-активном транспорте глюкозы или аммиака и других веществ используется энергия электрохимического градиента, возникающего на мембране в процессе первично-активного транспорта какого-либо вещества (например, иона Na^+ , H^+).

На мембране возникает ионная асимметрия. Неравнозначный перенос частиц через мембрану вызывает поляризацию мембран, т. е. появление положительного заряда на внешней и отрицательного заряда на внутренней его стороне (электрогенный транспорт).

Активный транспорт ионов может быть электронейтральным или электрогенным. Транспортная система электронейтральна, если при ее функционировании происходит обмен внутриклеточных ионов на внеклеточные в эквивалентных (по заряду) количествах. Если транспорт веществ через мембрану не сопровождается накоплением заряда, то такой транспорт называют электронейтральным.

Транспорт может быть электронейтральным при соблюдении следующих условий:

- при переносе незаряженного вещества;
- при симпорте катионов и анионов равной валентности;
- при антипорте двух равнозаряженных ионов.

В том случае, когда количество зарядов, переносимых за единицу времени в одном направлении, не компенсируется суммой зарядов, переносимых в противоположном направлении, транспортный механизм генерирует дополнительную разность потенциалов на мембране и называется электрогенным.

Во время работы электрогенного насоса, например Na^+/K^+ -АТФазы, из клетки выносятся три положительных заряда (три иона Na^+), а входят в клетку два положительных заряда (2 иона K^+), в результате чего в клетке происходит накопление положительных электрических зарядов и на мембране возникает разность потенциалов. При работе электронейтрального насоса система активного транспорта является лишь средством поддержания концентрационных градиентов ионов и непосредственно не участвует в создании мембранного потенциала клетки.

Специальные виды активного транспорта

Кроме перечисленных основных видов транспорта имеются специальные виды переноса веществ через мембрану, выделяемые в особую группу: они сопряжены с изменениями структурной целостности мембран. Сюда относятся процессы высвобождения медиаторов при возбуждении синапсов (происходит слияние синаптических пузырьков с мембраной и высвобождение их содержимого в синаптическую щель), перенос генетического материала через ядерную мембрану, процессы пиноцитоза и экзоцитоза.

Перенос белков от одних органелл к другим происходит с помощью везикул. Везикулы отпочковываются от мембраны одной органеллы, а затем исчезают, сливаясь с мембраной другой органеллы. Белки при этом находятся в полости пузырька или в составе мембран подобно интегральным белкам. Перенос биомембранных белков со значительной молекулярной массой осуществляется специальными транспортными системами. Из цитоплазмы в ядро белки попадают через крупный (125 000 кДа) заполненный водой пориновый комплекс. Транспорт белков через него энергозависим, поэтому может регулироваться.

Ядерные белки специфически связываются с пориновым комплексом и импортируются с сохранением третичной структуры. Импорт белков из цитоплазмы в органеллы через мембраны осуществляется белками-переносчиками, образующими (формирующими) белковые комплексы энергозависимым образом.

ГЛАВА V. КЛЕТОЧНОЕ И МЕЖКЛЕТОЧНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ФУНКЦИЯМИ ОРГАНИЗМА

Ведущая роль в координации и интеграции жизнедеятельности клеток, тканей, органов и целостного организма принадлежит центральной нервной, нейроэндокринной и иммунной системам организма, функции которых сосредоточены в системном управлении на всех уровнях организаций живого. В этом процессе управления ключевая роль принадлежит классу универсальных химических регуляторов – гормонам, медиаторам, гистогормонам (приложение 1). Значимость этих соединений простирается от влияния на функции отдельных групп клеток до управления работой органов, тканей и целых систем, включая сложные акты поведения.

Межклеточное управление на тканевом уровне осуществляется с помощью гистогормонов (тканевых гормонов – паракормонов). Гистогормоны – короткоживущие соединения, их действие реализуется по внутриклеточным контактам аутокринно или паракринно в пределах близлежащих клеток, через рецепторы специфических регуляторных систем. Гистогормоны имеют разнообразную химическую природу: они представлены аминами, производными полиеновых жирных кислот (простаноиды), производными жирорастворимых витаминов, оксидом азота и пептидами, синтезируемыми нервными клетками, клетками эндотелия, клетками иммунной системы и образующиеся из белков крови.

Наиболее широко в организме представлены пептиды, составляющие одну из важнейших систем регуляции гомеостаза, систему поддержания жизненно важного равновесия всех систем организма – гомеокинеза, который определяет функциональный статус всех органов и клеток, осуществляющийся через постоянный синтез и связь регуляторных пептидов в комплексе с гистогормонами иной природы. Все клетки организма постоянно синтезируют и поддерживают определенный функционально необходимый уровень регуляторных пептидов. Все биологически активные пептиды функционально взаимосвязаны и образуют множество интегральных систем, поддерживающих равновесие артериального и осмотического давления, свертывающую и противосвертывающую системы крови и т. д.

Синтез большинства природных пептидов во всех клетках у всех живых организмов осуществляется *de novo* матричным путем и, надо полагать, является генетически запрограммированным на выполнение определенных функций.

В организме человека вырабатывается множество свободных пептидов, участвующих в регуляции различных биологических процессов и обладающих высокой физиологической активностью. Эти пептиды обладают гормоноподобной активностью и образуют группы гормонов и гистагормонов, синтезируемых в клетках органов и тканей, не обладающих эндокринной функцией.

Большая часть природных пептидов содержит от 3 до 50 аминокислотных остатков, и лишь некоторые пептиды построены из большего числа аминокислот, но обязательным условием для проявления биологической активности многих пептидов является наличие в молекуле кольцевой структуры, образующейся за счет дисульфидных связей, например между остатками цистеина (атриопептиды), а также в бициклических пептидах (эндотелины).

В некоторых пептидах содержатся необычные аминокислоты или производные аминокислот, соединенных пептидными связями, не встречающихся в белках. Так, глутатион,

присутствующий во всех видах организмов, состоит из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. Однако N-концевая аминокислота глутамат связана с цистеином не через α -карбоксильную группу, а через γ -карбоксильную группу ее радикала (рисунок 42).

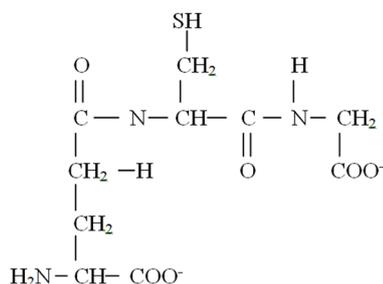


Рисунок 42 – Глутатион
(γ -глутамилцистеинилглицин)

В организме человека и животных глутатион необходим для работы ряда ферментов – глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях, в образовании дисульфидных связей во многих белках и полипептидных гормонах. Глутатион является мощным антиоксидантом, участвует в реакциях восстановления трехвалентного железа в двухвалентное, обеспечивает трансмембранный перенос аминокислот в клетках.

В молекулах природных пептидов-антибиотиков, синтезируемых грибами, содержатся как D, так и L-аминокислоты, не встречающиеся в белках. Так, антибиотик грамицидин (S-циклический декапептид) содержит два остатка D-изомера фенилаланина и два остатка орнитина, производных аргинина. Синтез этих антибиотиков осуществляется вне рибосом с участием специализированных ферментов.

Биологически активные соединения. Биорегуляторы

Сотни разновидностей открытых и изученных биологически активных соединений в зависимости от происхождения, химического состава, характера действия подразделяются на следующие группы биорегуляторов:

I. Гормоны – специфические химические продукты метаболизма эндокринных желез, которые обладают высокой биологической активностью, специфичностью действия, секретируются эндокринными железами в кровь или лимфу, оказывают межклеточное дистантное регулирующее действие на различные процессы жизнедеятельности.

Различают гормоны:

1. Пептидной и белковой природы центральных и периферических эндокринных желез.
2. Производные аминокислот.
3. Стероидной природы.

II. Медиаторы – продуценты синаптической передачи сигналов.

III. Гистогормоны – тканевые гормоны.

Истинные гормоны пептидной и белковой природы центральных и периферических эндокринных желез

Пептиды и белки

Пептиды и белки – истинные гормоны, которые служат химическими медиаторами, вырабатываемыми специализированными секреторными клетками эндокринных желез – гипоталамуса, гипофиза, С-клеток щитовидной железы, паращитовидной железы, α - и β -клетками поджелудочной железы, зубной железы, эпифиза и др.

Гормоны – пептиды, секретируемые клетками эндокринных желез, относятся к группе эндокринно-дистанционного действия. С током крови эти гормоны переносятся в клетки органов и тканей, где связываются со специфическими рецепторами плазматических мембран. Эффект действия пептидов-гормонов реализуется через гормон-рецепторный комплекс одной из регуляторных систем – аденилатциклазной, инозитолфосфатной, гуанилатциклазной и инсулин-рецепторной.

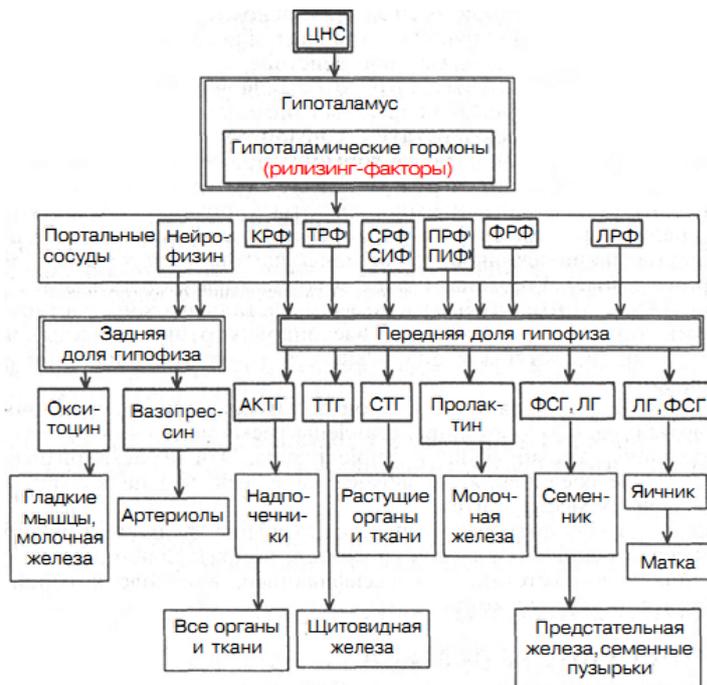


Рисунок 44 – Схема нейроэндокринных взаимодействий

Гонадотропные гормоны (фоликулотропин, лютеотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон) стимулируют интерстициальные клетки половых желез, образование половых клеток (гамет).

Липотропные гормоны. β - и γ -ЛТГ стимулируют распад липидов жировых депо, обладают активностью мелано- и кортикотропина. Липотропины являются предшественниками опиатных пептидов мозга энкефалинов и эндорфинов, γ -липотропин, β -МСГ, мет-энкефалин, α -, γ -, δ -, β -эндорфины.

Гормоны эпифиза. В эпифизе синтезируется мелатонин, источником которого служит триптофан. Промежуточным продуктом синтеза является серотонин, который затем метилируется с участием метилтрансферазы и ацетируется с участием серотонин-N-трансферазы. Синтез мелатонина периодически изменяется в течение суток и зависит от освещенности. В темноте увеличивается синтез метилтрансферазы и образование мелатонина. На свету нервные сигналы, поступающие из зрительного анализатора по симпатическим волокнам в эпифиз, тормозят активность ацетилтрансферазы и синтез мелатонина. Мелатонин тормозит секрецию гонадотропинов в гипофизе или через либерины гипоталамуса, или непосредственно угнетая этим половое созревание. Увеличение светового дня тормозит синтез мелатонина, благодаря чему активно секретируются гонадотропины, вызывающие рост гонад, образование в них половых гормонов и повышение половой активности. Уменьшение светового дня вызывает противоположные изменения.

Пептидные гормоны периферических эндокринных желез

Гормоны вилочковой железы. Вилочковая железа является железой смешанной секреции, т. к. в ней происходит образование лимфоидных клеток, их «расселение» по лимфатическим узлам и селезенке.

В тимусе идет также секреция специфических гормонов, оказывающих влияние на развитие и созревание определенных клеток лимфоидной ткани.

В опытах на животных бесклеточный экстракт вилочковой железы оказывает влияние как на рост целостного организма, так и на развитие и поддержание иммунологической компетентности, обеспечивая нормальное функционирование клеточного и гуморального иммунитетов.

Из тимуса экстрагировано пять полипептидов: тимозин, гомеостатический тимусный гормон, тимопоэтины I и II, тимусный гормональный фактор и стероидоподобное вещество – тимостерин. Всем им приписывают функции гормонов, которые влияют на скорость развития и созревания предшественников лимфоидных клеток. Тимопоэтин II, выделенный из тимуса теленка, является, по-видимому, основным гормоном, стимулирующим образование Т-лимфоцитов.

А. Гольдштейном с сотрудниками из вилочковой железы теленка был выделен тимозин α_1 , (28 аминокислотных остатков) следующего строения:



Предполагают, что тимозин α_1 в организме выполняет регуляторную функцию на поздних стадиях дифференцировки Т-клеток. Показано также, что он оказывает выраженное фармакологическое действие при лечении лейкозов и иммунной недостаточности.

Таким образом, тимус имеет отношение к формированию и деятельности иммунной системы организма. Функция тимуса тесно связана с другими, нетимусными гормонами, влияющими на образование лимфоцитов и секрецию гормонов в железе. Так, йодтиронины, эстрогены, соматотропин и, возможно, инсулин, а также вещества, усиливающие их секрецию, стимулируют образование тимусных гормонов и лимфопоэз. Напротив, глюкокортикоиды, андрогены, прогестерон оказывают обратный эффект и угнетают иммунитет. Участие гормонов тимуса в регуляции обмена веществ, помимо иммунологических функций, окончательно не выяснено.

При врожденном отсутствии тимуса наблюдается комбинированная иммунная недостаточность ввиду отсутствия источника образования лимфоидных клеток и тимусных гормонов, регулирующих развитие и созревание лимфоцитов. Недостаточное развитие тимуса у детей приводит к нарушению синтеза гуморальных антител (агаммаглобулинемия) либо к отсутствию клеточного иммунитета (при нормальном образовании антител).

Гормоны паращитовидных желез и С-клеток щитовидной железы

В паращитовидных железах синтезируется белковый паратгормон с молекулярной массой 9 500, состоящий из 84 аминокислотных остатков.

Кальцитонин – это пептидный гормон С-клеток щитовидной железы, содержит 32 аминокислотных остатка.

Оба гормона синтезируются в клетках желез в виде препрогормонов, имеющих большую молекулярную массу. Препрогормоны после отщепления протеиназами фрагмента полипептидной цепи (блокатора) превращаются в прогормон, а последний после гидролиза переходит в активный гормон, который накапливается в секреторных гранулах аппарата Гольджи. Кальцитонин и паратириин регулируют в организме баланс ионов Ca^{2+} и неорганического фосфата. Секреция кальцитонина и паратирина регулируется ионами Ca^{2+} .

Повышение содержания ионизированного Ca^{2+} в плазме крови является стимулом для секреции кальцитонина, и наоборот, снижение содержания ионов Ca^{2+} в плазме крови стимулирует освобождение паратгормона из желез.

Оба гормона регулируют фосфорно-кальциевый обмен: паратирин повышает уровень кальция и снижает уровень неорганических фосфатов в крови, а кальцитонин снижает содержание в крови и кальция, и фосфатов.

Механизм действия паратирин и кальцитонина. Паратгормон оказывает в значительной степени свое влияние на фосфорно-кальциевый обмен через производное витамина D 1,25-дигидроксикальциферола. В почках паратирин активирует аденилатциклазу. Образующаяся цАМФ стимулирует активность гидроксилазы 1,25-гидроксикальциферола и тем самым образование 1,25-дигидроксикальциферола. Последний усиливает всасывание в кишечнике ионов Ca^{2+} и P_n , мобилизует Ca^{2+} и P_n из костной ткани и увеличивает реабсорбцию Ca^{2+} в почках. Все эти процессы приводят к повышению уровня Ca^{2+} в крови.

Механизм действия на эти процессы производного витамина D 1,25-дигидроксикальциферолы D представляется следующим образом. Всасывание кальция в тонком кишечнике происходит путем облегченной диффузии с участием специального кальций-связывающего белка (CaCB) и активного транспорта с помощью Ca^{2+} -АТФазы. 1,25-дигидроксикальциферолы индуцируют образование CaCB и белковых компонентов Ca^{2+} -АТФазы, возможно, действием на генетический аппарат клеток слизистой тонкого кишечника. Очевидно, подобная стимуляция производным витамином D Ca^{2+} -АТФазы мембран почечных канальцев приводит к реабсорбции в них ионов кальция.

Однако паратирин резко тормозит реабсорбцию фосфатов в канальцах почек и тем самым приводит к потере фосфатов с мочой (фосфатурия). В результате массивной фосфатурии уровень фосфатов в крови под действием паратгормона снижается.

Биологическая активность 1,25-гидроксикальциферолов в 10 раз превышает активность исходных кальциферолов. Витамин D (1,25-диоксикальциферол) регулирует транспорт ионов кальция и фосфора через клеточные мембраны и тем самым их уровень в крови. Эта регуляция основана, по крайней мере, на трех процессах, в которых участвуют производные витамина D:

1) транспорте ионов кальция и фосфата через эпителий слизистой тонкого кишечника при их всасывании;

2) мобилизации кальция из костной ткани;

3) реабсорбции кальция и фосфора в почечных канальцах.

В целом действие 1,25-диоксикальциферола выражается в повышении содержания ионов кальция и фосфатов в крови.

Действие кальцитонина прямо противоположно эффекту паратгормона: он вызывает подавление в костной ткани резорбтивных процессов, соответственно, гипокальциемию и гипофосфатемию. Кальцитонин влияет на метаболизм костной ткани противоположно паратирину, вызывает в отличие от последнего отложение фосфорно-кальциевых солей на коллагеновую матрицу костей. Это приводит к снижению уровня кальция и фосфатов в крови. Гипокальциемия сопровождается уменьшением выделения кальция с мочой, однако кальцитонин вызывает, как и паратирин, повышенную фосфатурию, механизм которой не зависит от влияния кальцитонина на регуляцию обмена кальция.

Таким образом, постоянство уровня кальция в крови человека и животных обеспечивается главным образом паратгормоном, кальцитриолом и кальцитонином, т. е. гормонами щитовидной и паращитовидных желез, а также гормоном, производным витамина D₃. Это следует учитывать при хирургических лечебных мероприятиях на данных железах.

Кальцитонин оказывает гипокальциемический эффект, главным объектом его действия является депо кальция в организме – костная ткань.

Нарушения функции паращитовидных желез. Гипофункция желез, или гипопаратиреоз, проявляется повышенной возбудимостью нервно-мышечной системы (судорожные сокращения мышц). Причиной их является низкое содержание кальция в крови и межклеточной жидкости. Низкое содержание Ca^{2+} во внеклеточной среде облегчает деполяризацию мембран, вызываемую током Na^+ внутрь клетки и увеличивает возбудимость нервных и мышечных клеток. Устранить эти явления можно введением препаратов кальция и паратормона или витамина D.

Гиперфункция, или гиперпаратиреоз, возникает или при повышенном образовании паратиринна в железах, или при неправильном длительном применении препарата паратиринна в клинике. При гиперпаратиреозе происходит массивная мобилизация эндогенных депо кальция из костей вплоть до рассасывания отдельных участков костей. При этом легко возникают самопроизвольные переломы костей. В крови содержание Ca^{2+} резко повышается и снижается содержание фосфора, что ведет к кальцификации сосудов почек, желудочно-кишечного тракта, печени вследствие нарушения коллоидно-осмотического состояния фосфатно-кальциевых солей.

Гормоны поджелудочной железы

Поджелудочная железа относится к железам со смешанной секрецией. Внешнесекреторная функция ее заключается в синтезе ряда ключевых ферментов пищеварения: амилазы, липазы, трипсина, химотрипсина, карбоксипептидазы и других, поступающих в кишечник с соком поджелудочной железы. Внутрисекреторную функцию выполняют клетки островков Соболева – Лангерганса и ацинозной ткани, состоящие из клеток разного типа и вырабатывающие гормоны, как правило, противоположного действия. Так, α - (или А-) клетки продуцируют глюкагон, β - (или В-) клетки синтезируют инсулин, D-клетки вырабатывают соматостатин F-клетки – малоизученный панкреатический полипептид.

Соматостатин, первоначально выделенный из гипоталамуса, угнетает выделение соматотропина гипофизом, а также тормозит секрецию глюкагона, гастринна и, возможно, инсулина поджелудочной железой. Соматостатин, угнетая выделение глюкагона и соматотропина, оказывает положительное влияние на обмен веществ при сахарном диабете.

Панкреатический полипептид, состоящий из 36 аминокислот, действует на желудочно-кишечный тракт, стимулируя выделение ферментов слизистой желудка и панкреатических энзимов. Кроме того, этот полипептид тормозит перистальтику кишечника и расслабляет желчный пузырь.

Секреция и механизм действия глюкагона. Глюкагон является белком с молекулярной массой 3 485, состоящим из 29 аминокислот. В α -клетках образуется проглюкагон, содержащий 37 аминокислот, а затем, после гидролиза его протеазами, активный глюкагон. Секреция глюкагона усиливается при повышении содержания Ca^{2+} и аргинина в крови и тормозится глюкозой и соматостатином.

Глюкагон связывается с мембранными рецепторами тканей-мишеней. Органы-мишени для глюкагона – печень, миокард, жировая ткань и в меньшей степени скелетные мышцы.

По биологическому действию глюкагон относится к гипергликемическим факторам, вызывает увеличение концентрации глюкозы в крови главным образом за счет расщепления триацилглицерата по аденилатциклазному механизму.

Активируя аденилатциклазу и повышая содержание цАМФ, глюкагон вызывает мобилизацию глюкогена в печени и отчасти в скелетных мышцах триацилглицеринов в жировой ткани. Мобилизация этих энергетических ресурсов приводит к повышению уровня

ткань. В тканях обнаружены мембранные рецепторы к инсулину гликопротеидной природы. Их число больше в клетках, где наиболее выражено влияние инсулина на метаболизм.

Комплекс «инсулин – рецептор» обладает способностью резко изменять проницаемость клеточных мембран для глюкозы, аминокислот, ионов Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , а именно: ускорять транспорт внутрь клеток глюкозы, аминокислот, ионов K^+ и Ca^{2+} . Причиной этих изменений служит местное, т. е. мембранное, действие инсулина на системы активного транспорта веществ и влияние гормона на образование внутриклеточных посредников.

Наиболее яркое свойство инсулина – способность усиливать активный транспорт глюкозы в клетки чувствительных к гормону тканей.

Активация Na^+ , K^+ -насоса приводит к повышению Na^+/K^+ -градиента на мембране и ее гиперполяризации. Na^+/K^+ -градиент облегчает вторичный активный транспорт аминокислот в клетку, а в жировой ткани, возможно, и транспорт глюкозы.

Действие инсулина на внутриклеточный метаболизм реализуется через внутриклеточных посредников. Инсулин облегчает проникновение Ca^{2+} в клетки и, очевидно, благодаря ему увеличивает активность растворимой гуанилатоциклазы и синтез цГМФ. Напротив, ионы Ca^{2+} снижают содержание цАМФ, активируя фосфодиэстеразу, которая расщепляет цАМФ.

Низкая концентрация цАМФ приводит к торможению гликогенолиза, глюконеогенеза (за счет использования аминокислот), липолиза и угнетает образование кетоновых тел. В то же время более низкое отношение цАМФ/цГМФ, наблюдаемое при действии инсулина, облегчает синтез гликогена, триацилглицерина (липогенез) и синтез белка (индукция синтеза белка в рибосомах является цГМФ-зависимым процессом, который усиливается инсулином). Кроме того, инсулин, вероятно, через цГМФ и ионы Ca^{2+} ускоряет синтез ДНК (репликацию) и РНК (транскрипцию), благодаря чему усиливает пролиферацию клеток, их рост и дифференцировку.

Отражением регуляторного действия инсулина на ткани-мишени организма являются сдвиги показателей углеводного, липидного, белкового и минерального обмена в крови, по которым судят о действии инсулина на организм в клинике. Инсулин вызывает снижение концентрации глюкозы, аминокислот, жирных кислот, глицерина и ионов K^+ в крови, а также уменьшает потерю с мочой аминокислот и ионов K^+ . В целом действие инсулина на обмен веществ можно характеризовать как анаболическое, сопровождающееся положительным азотистым балансом.

Гормоны щитовидной железы

Гормоны щитовидной железы: L-тироксин (тетрайодтерамин L-3,5,3' трийодтиронин L-3,5,3' и диодтиранин L-3,3'); диодтридиод и трийодтиронины (являются предшественниками тироксина). Включение йода осуществляется на уровне полипептидной цепи тиреоглобулина в процессе его постсинтетической модификации в фолликулярных клетках.

Биологическое действие гормонов щитовидной железы распространяется на множество физиологических функций организма. В частности, гормоны регулируют скорость основного обмена, рост и дифференцировку тканей, обмен белков, углеводов и липидов, водно-электролитный обмен, деятельность ЦНС, пищеварительного тракта, гемопоэз, функцию сердечно-сосудистой системы, потребность в витаминах, сопротивляемость организма инфекциям и др. Точкой приложения действия тиреоидных гормонов, как и всех стероидов, считается генетический аппарат. Специфические рецепторы-белки обеспечивают транспорт тиреоидных гормонов в ядро и взаимодействие со структурными генами, в результате чего

увеличивается синтез ферментов, регулирующих скорость окислительно-восстановительных процессов. Поэтому недостаточная функция щитовидной железы (гипофункция) или, наоборот, повышенная секреция гормонов (гиперфункция) вызывает глубокие расстройства физиологического статуса организма.

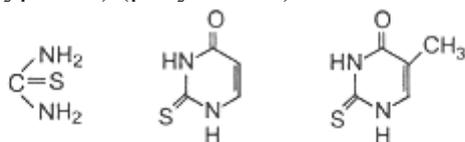
Гипофункция щитовидной железы в раннем детском возрасте приводит к развитию болезни, известной в литературе как *кретинизм*. Помимо остановки роста, специфических изменений кожи, волос, мышц, резкого снижения скорости процессов обмена, при кретинизме отмечаются глубокие нарушения психики; специфическое гормональное лечение в этом случае не дает положительных результатов.

Недостаточная функция щитовидной железы в зрелом возрасте сопровождается развитием *гипотиреоидного отека*, или *микседемы* (от греч. туха – слизь, oedema – отек). Это заболевание чаще встречается у женщин и характеризуется нарушением водно-солевого, основного и жирового обмена. У больных отмечаются слизистый отек, патологическое ожирение, резкое снижение основного обмена, выпадение волос и зубов, общие мозговые нарушения и психические расстройства. Кожа становится сухой, температура тела снижается; в крови повышено содержание глюкозы. Гипотиреозидизм достаточно легко поддается лечению препаратами щитовидной железы.

Следует отметить еще одно поражение щитовидной железы – *эндемический зоб*. Болезнь обычно развивается у лиц, проживающих в горных местностях, где содержание йода в воде и растениях недостаточно. Недостаток йода приводит к компенсаторному увеличению массы ткани щитовидной железы за счет преимущественного разрастания соединительной ткани, однако этот процесс не сопровождается увеличением секреции тиреоидных гормонов. Болезнь не приводит к серьезным нарушениям функций организма, хотя увеличенная в размерах щитовидная железа создает определенные неудобства. Лечение сводится к обогащению продуктов питания, в частности поваренной соли, неорганическим йодом.

Повышенная функция щитовидной железы (гиперфункция) вызывает развитие *гипертиреоза*, известного в литературе под названием «зоб диффузный токсический» (болезнь Грейвса, или базедова болезнь). Резкое повышение обмена веществ сопровождается усиленным распадом тканевых белков, что приводит к развитию отрицательного азотистого баланса. Наиболее характерным проявлением болезни считается триада симптомов: резкое увеличение числа сердечных сокращений (тахикардия), пучеглазие (экзофтальм) и зоб, т. е. увеличенная в размерах щитовидная железа; у больных отмечается общее истощение организма, а также психические расстройства.

При гиперфункции щитовидной железы, в частности токсическом зобе, показано оперативное удаление всей железы или введение йод-131 и антагонистов тироксина, тормозящих синтез тиреоидных гормонов. К подобным веществам относятся, например, тиомочевина, тиоурацил (или метилтиоурацил) (рисунок 48).



Тиомочевина Тиоурацил Метилтиоурацил

Рисунок 48 – Структуры тиомочевины, тиоурацила (и метилтиоурацила)

Снижают функцию щитовидной железы тиоцианат и вещества, содержащие аминокбензольную группу, а также микродозы йода.

Гормоны надпочечников

Надпочечники состоят из двух индивидуальных в морфологическом и функциональном отношении частей – мозгового и коркового вещества. Мозговое вещество относится к хромоаффинной, или адреналовой, системе и вырабатывает гормоны, которые по приведенной ранее классификации считаются производными аминокислот. Корковое вещество состоит из эпителиальной ткани и секретирует гормоны стероидной природы.

Гормоны мозгового вещества надпочечников. В мозговом веществе надпочечников из аминокислоты тирозин синтезируются гормоны адреналин, норадреналин и изопрропиладреналин. Все указанные гормоны имеют сходное строение (рисунок 46).

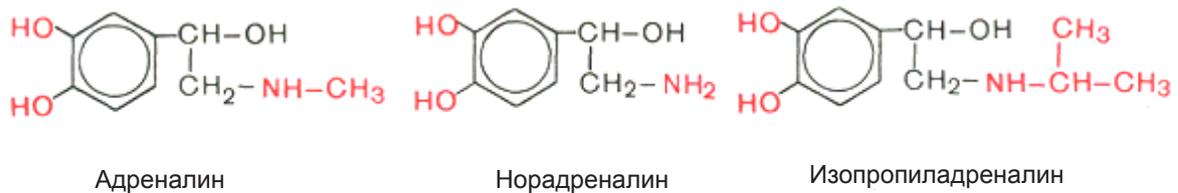
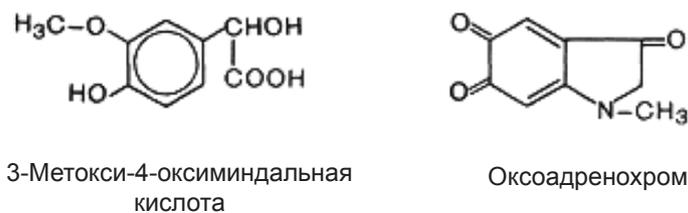


Рисунок 46 – Гормоны мозгового вещества надпочечников

В мозговом веществе надпочечников человека массой 10 г содержится около 5 мг адреналина и 0,5 мг норадреналина. Содержание их в крови составляет соответственно 1,9 и 5,2 нмоль/л. В плазме крови оба гормона присутствуют как в свободном, так и в связанном (в частности, с альбуминами) состоянии. Небольшие количества обоих гормонов откладываются в виде соли с АТФ в нервных окончаниях, освобождаясь в ответ на их раздражение. Адреналин и норадреналин, как и дофамин (см. рисунок 46), относятся к катехоламинам, т. е. к классу органических веществ, оказывающих сильное биологическое действие. Кроме того, все они оказывают мощное сосудосуживающее действие, вызывая повышение артериального давления, и в этом отношении действие их сходно с действием симпатической нервной системы. Известно мощное регулирующее влияние этих гормонов на обмен углеводов в организме. Так, в частности, адреналин вызывает резкое повышение уровня глюкозы в крови, что обусловлено ускорением распада гликогена в печени под действием фермента фосфорилазы. Адреналин, как и глюкагон, активирует фосфорилазу не прямо, а через систему аденилатциклаза-цАМФ-протеинкиназа. Гипергликемический эффект норадреналина значительно ниже – примерно 5 % от действия адреналина. Параллельно отмечается накопление гексозофосфатов в тканях, в частности в мышцах, уменьшение концентрации неорганического фосфата и повышение уровня ненасыщенных жирных кислот в плазме крови. Имеются данные о торможении окисления глюкозы в тканях под влиянием адреналина. Это действие некоторые авторы связывают с уменьшением скорости проникновения (транспорта) глюкозы внутрь клетки. Механизм действия катехоламинов, включают α - и β -адренергические рецепторы, аденилатциклязную систему и др.

Известно, что и адреналин, и норадреналин быстро разрушаются в организме; с мочой выделяются неактивные продукты их обмена, главным образом в виде 3-метокси-4-оксиминдальной кислоты, оксоадренохрома, метоксинорадреналина и метоксиадреналина. Эти метаболиты содержатся в моче преимущественно в связанной с глюкуроновой кислотой форме. Ферменты, катализирующие указанные превращения катехоламинов, выделены из многих тканей и достаточно хорошо изучены, в частности моноаминоксидаза (МАО), определяющая скорость биосинтеза и распада катехоламинов, и катехолметилтрансфераза,



3-Метокси-4-оксимандальная кислота

Оксоадренохром

Рисунок 47 – Структуры двух конечных продуктов распада катехоламинов

катализирующая главный путь превращения адреналина, т. е. О-метилирование за счет S-аденозилметионина (рисунок 47).

Гормоны коркового вещества надпочечников. Химическое строение, биосинтез и биологическое действие кортикостероидов. Из коркового вещества надпочечников человека, свиньи и быка выделено около 50 различных соединений, которым дано общее название «кортикоиды», или «кортикостероиды». Общее число всех стероидов, которые синтезируются в надпочечниках многих животных, приближается к 100, однако биологической активностью наделены не все кортикостероиды.

В зависимости от характера биологического эффекта гормоны коркового вещества надпочечников условно делят на глюкокортикоиды (кортикостероиды, оказывающие влияние на обмен углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот) и минералокортикоиды (кортикостероиды, оказывающие преимущественное влияние на обмен солей и воды). К глюкокортикоидам относятся кортикостерон, кортизон, гидрокортизон (кортизол), 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон, к минералокортикоидам относят дезоксикортикостерон и альдостерон.

В основе их структуры, так же как и в основе строения холестерина, эргостерина, желчных кислот, витаминов группы D, половых гормонов и ряда других веществ, лежит конденсированная кольцевая система циклопентанпергидрофенантрена.

Для гормонов коркового вещества надпочечников, наделенных биологической активностью, общим в строении оказалось наличие 21-углеродного атома; вследствие этого все они являются производными прегнана. Кроме того, для всех биоактивных гормонов коркового вещества надпочечников характерны следующие структурные признаки: наличие двойной связи между 4-м и 5-м углеродными атомами, кетонной группы (C=O) у 3-го углеродного атома, боковая цепь (–CO–CH₂–OH) у 17-го углеродного атома (рисунок 49).

У человека и большинства животных наиболее распространены пять гормонов коркового вещества надпочечников.

В корковом слое надпочечников четко определяется три зоны: клубочковая, прилегающая к капсуле надпочечника зона коры, пучковая и сетчатая, граничащая с мозговым слоем.

Клубочковая зона – самый тонкий слой коры надпочечника, который представлен мелкими эпителиоидными клетками, содержащими небольшое количество слабоокрашиваемой цитоплазмы. Здесь же встречаются крупные, богатые липидами, а также вакуолизованные клетки и синтиций, образующие скопления типа клубочков. При электронно-микроскопическом исследовании в клетках этой зоны выявляются продолговатые митохондрии, в которых имеются пластинчатые кристы, что является отличительным признаком митохондрий клубочковой зоны. Клетки этой зоны ответственны за образование минералокортикоидов и, в частности, альдостерона. Считается, что клетки этого слоя могут быть стволовыми для образования следующих двух зон.

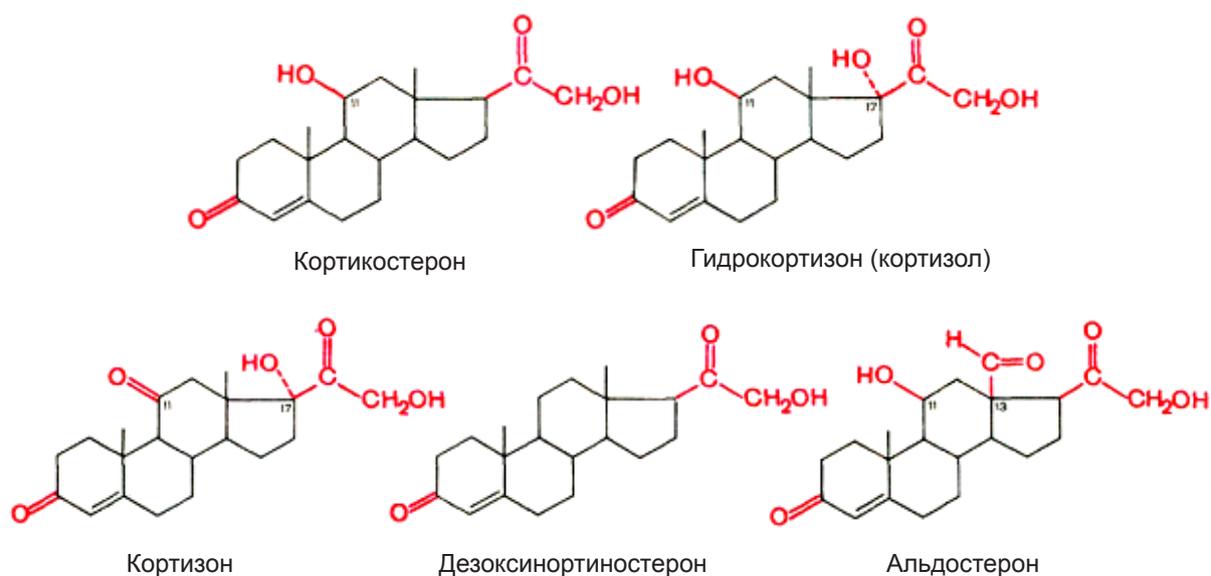


Рисунок 49 – Структура гормонов коркового вещества надпочечников

Большая часть коры надпочечника представлена клетками пучковой зоны. Это крупные кубические и полигональные клетки; некоторые из них имеют по два ядра. Цитоплазма клеток вакуолизирована и содержит большое количество липидов. При электронной микроскопии в клетках этой зоны выявляется агранулярный эндоплазматический ретикулум или агранулярная эндоплазматическая сеть. Митохондрии, хотя и различны по размерам, но крупнее по сравнению с митохондриями клубочковой и сетчатой зон.

При стимуляции кортикотропином гипофиза (АКТГ) холестерин, содержащийся в клетках, расходуется на образование кортикостероидов, в клетках пучковой зоны в основном продуцируются глюкокортикоиды.

Внутренний слой коры, прилегающий к мозговому слою, называется сетчатой, или ретикулярной, зоной, которая состоит из переплетающихся между собой неправильной формы тяжей клеток небольшого размера, содержащих пигмент, небольшое количество капель липидов и хорошо окрашиваемую цитоплазму. Митохондрии клеток этой зоны близки к митохондриям пучковой зоны, хотя и отличаются более удлиненной формой и содержат уплощенные кристы. Эта зона ответственна за образование половых гормонов – андрогенов, эстрогенов и небольшого количества прогестерона.

Транспорт стероидных гормонов и механизм их действия. Стероидные гормоны транспортируются в крови в связанном с белками состоянии, и лишь незначительная их часть находится в свободной форме. Гормон, находящийся в свободной форме, способен взаимодействовать с мембраной клетки и проходить через нее в цитоплазму, где связывается с цитоплазматическим рецептором, который отличается высокой специфичностью. Например, из гепатоцитов выделены рецепторные белки, связывающие только глюкокортикоиды или эстрогены. В настоящее время идентифицированы рецепторы к эстрадиолу, андрогенам, прогестерону, глюко- и минералокортикоидам. Концентрация рецепторов в соответствующих тканях-мишенях составляет от 10 до 5×10^4 на клетку. Структура стероидных рецепторов пока неизвестна, но все они являются белками с молекулярной массой около 70 000.

Считается, что стероидные гормоны образуют с цитоплазматическим рецептором гормон-рецепторный комплекс, который подвергается трансформации и перемещается (транслоцируется) в ядро, где стероид связывается ядерным хроматином.

Наряду с этим имеются данные, что стероиды вначале связываются специфическими белками мембраны клетки, которые транспортируют их или к цитоплазматическому рецептору, или, минуя его, непосредственно к рецепторам ядра. Цитоплазматический рецептор состоит из двух субъединиц. В ядре клетки субъединица А, взаимодействуя с ДНК, триггирует (запускает) процесс транскрипции, а субъединица В связывается с негистоновыми белками. Эффект действия стероидных гормонов проявляется не сразу, а спустя определенное время, которое необходимо для образования РНК и последующего синтеза специфического белка.

Этапы механизма действия стероидных гормонов.

I. Проникновение стероида (С) в клетку.

II. Образование гормон-рецепторного комплекса (СР). Все рецепторы (Р) стероидных гормонов представляют собой глобулярные белки примерно одинакового размера, с очень высоким сродством связывания.

III. Трансформация СР в форму, способную связываться ядерными акцепторами [СР].

Любая клетка содержит всю генетическую информацию. Однако при специализации клетки большая часть ДНК лишается возможности быть матрицей для синтеза иРНК. Это достигается путем сворачивания вокруг белков гистонов, что ведет к препятствию транскрипции. В связи с этим генетический материал клетки можно разделить на ДНК трех видов:

- 1) транскрипционно неактивная,
- 2) постоянно экспрессируемая,
- 3) индуцируемая гормонами или другими сигнальными молекулами.

IV. Связывание [СР] с хроматиновым акцептором.

Комплекс [СР] взаимодействует со специфическими участками ДНК, что дает возможность РНК-полимеразе вступить в контакт к определенным доменам ДНК, что также ведет к увеличению количества иРНК, повышается скорость транскрипции и увеличивается период полужизни иРНК. Увеличение полужизни иРНК объясняется наличием большого числа рибосом в гормон-стимулированной клетке и стабилизацией синтеза иРНК.

V. Избирательная инициация транскрипции специфических иРНК; координированный синтез тРНК и рРНК.

Можно полагать, что основной эффект [СР] состоит в разрыхлении конденсированного хроматина, что ведет к открыванию доступа к нему молекул РНК-полимеразы. Повышение количества иРНК приводит к увеличению синтеза тРНК и рРНК.

VI. Процессинг первичных РНК.

VII. Транспорт мРНК в цитоплазму.

VIII. Синтез белка.

IX. Посттрансляционная модификация белка.

Однако, как показывают исследования, это основной, но не единственно возможный механизм действия гормонов. Например, андрогены и эстрогены вызывают увеличение в некоторых клетках цАМФ, что дает возможность предположить, что для стероидных гормонов имеются также мембранные рецепторы. Это показывает, что стероидные гормоны действуют на некоторые чувствительные клетки как водорастворимые гормоны, что возможно при наличии специфического трансдуктора (переносчика).

Глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды являются важными, необходимыми для жизни гормонами, которые принимают участие в регуляции обмена веществ в организме.

Глюкокортикоиды образуются в гладкой эндоплазматической сети из прегненолона при участии фермента P450c17 через промежуточные продукты – 17 α -гидроксиpregненолон и 17-гидроксиprogестерон. В результате последующей реакции при участии P450c21 происходит гидроксилирование в 21-м положении с образованием 11-дезоксикортизола, который в митохондриях подвергается дополнительному гидроксилированию в 11-м положении при участии P450c11, т. е. в результате двух реакций гидроксилирования образуется кортизол, который, как и дегидроэпиандростерон, представлен в пучковой и частично в сетчатой зонах коры надпочечников.

Индуктором синтеза глюкокортикоидов является кортикотропин (АКТГ). В свою очередь синтез АКТГ в гипофизе, а значит, и кортикостероидов в корковом веществе надпочечников регулируется гипоталамусом, который в ответ на стрессовые ситуации секреторирует кортиколиберин. Имеются неоспоримые доказательства быстрого (кратковременного) и медленного (длительного) действия АКТГ на надпочечники, причем в остром случае ткань железы отвечает кратковременным увеличением синтеза кортикостероидов, в то время как при длительном воздействии АКТГ отмечается его трофический эффект, который сводится к стимулированию всех обменных процессов, обеспечивающих рост и размножение клеток железы, а также продолжительное увеличение секреции стероидных гормонов. Следует отметить, что действие АКТГ также опосредовано через специфический рецептор и систему аденилатциклаза-цАМФ-протеинкиназа.

Характер стероидогенеза определяется ферментными системами, активность которых зависит от АКТГ. Комплексообразование АКТГ с рецептором инициирует серию последовательных реакций и активирование цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая в свою очередь приводит к фосфорилированию белков рибосом, образованию и повышению активности ферментов (холестеринаэстеразы, P 450ssc или десмолазы и др.), определяющих скорость стероидогенеза.

В тканях надпочечника под влиянием АКТГ отмечается повышение синтеза ДНК и РНК, увеличиваются размеры клеток, объем ядер, гипертрофируются ядрышко и пластинчатый комплекс, возрастает число липидных клеток в цитоплазме митохондрий, увеличивается гладкая эндоплазматическая сеть, т. е. структуры, ответственные за синтез кортикостероидов.

Биологически активными глюкокортикоидами в порядке убывания активности являются кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон. В сутки надпочечниками секреторируется 18–20 мг кортизола. Поступающий в кровообращение кортизол связывается α 2-глобулином (кортикостероидсвязывающий глобулин, или транскортин). Более 95 % кортизола крови связано с транскортином и находится в постоянном равновесии со свободной фракцией гормона, осуществляющей биологический эффект. Наряду с этим кортизол связывается также альбуминами, которые обладают к нему низкой аффинностью по сравнению с транскортином. В период беременности, а также при приеме экзогенных эстрогенов количество транскортина увеличивается и, естественно, возрастает количество кортизола, связанного с белками, в связи с чем скорость его разрушения уменьшается.

Доказано индуцирующее действие кортизона и гидрокортизона на синтез в ткани печени некоторых белков-ферментов: триптофанпирролазы, тирозинтрансминазы, серин- и треониндегидратазы и др., свидетельствующее о том, что гормоны действуют на первую стадию передачи генетической информации – стадию транскрипции, способствуя синтезу мРНК.

Секреция кортизола, как и АКТГ, имеет характерный суточный ритм. Максимум секреции приходится на утренние часы (6–8 ч), и концентрация кортизола в сыворотке крови практически здоровых лиц в 8 ч утра составляет около 13–16 мкг/100 мл, что свидетельствует об активации процессов глюконеогенеза.

Глюкокортикоиды повышают концентрацию глюкозы в крови за счет резкого увеличения глюконеогенеза в печени и снижения утилизации глюкозы на периферии (периферический антагонизм действию инсулина). Являясь катаболическими гормонами, глюкокортикоиды увеличивают распад белка и тормозят его синтез. Образовавшиеся в результате катаболизма белка в мышцах и других органах аминокислоты служат основным субстратом для глюконеогенеза.

Действие на жировой обмен проявляется в уменьшении образования жиров, перераспределении подкожной жировой клетчатки, увеличении липолиза в жировой ткани и повышении содержания глицерина, свободных жирных кислот и других липидов в крови (гиперлипидемия и гиперхолестеринемия).

Противовоспалительное влияние глюкокортикоидов проявляется в угнетении всех компонентов воспалительной реакции. При этом наблюдается уменьшение проницаемости капилляров, торможение экссудации и миграции лейкоцитов, снижение фагоцитоза как лейкоцитами, так и клетками ретикулоэндотелиальной системы, уменьшается пролиферация гистиоцитов, фибробластов и образование грануляционной ткани.

В больших дозах глюкокортикоиды вызывают лизис лимфоцитов и плазматических клеток, уровень антител в крови снижается. Изменяется клеточно-опосредованный иммунитет, уменьшается гиперчувствительность и сенсбилизация организма к различным агентам. Они обладают также противошоковыми и антитоксическими свойствами. Их иммунодепрессивный эффект является суммарным результатом подавления разных этапов иммуногенеза: миграции стволовых клеток (костного мозга), миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. По современным данным, кортикостероиды тормозят высвобождение цитокининов (интерлейкинов-1, 2 и интерферона) из лимфоцитов и макрофагов, угнетают высвобождение эозинофилами медиаторов воспаления, снижают метаболизм арахидоновой кислоты. Кортизол стабилизирует мембраны лизосом, содержащих многие протеолитические ферменты.

Глюкокортикоиды совместно с альдостероном, катехоламинами и другими вазоактивными пептидами принимают участие в поддержании нормального артериального давления, потенцируя в основном влияние катехоламинов на стенку сосудов. Кроме того, при этом увеличивается образование ангиотензиногена, который превращается в ангиотензин и стимулирует секрецию альдостерона. Глюкокортикоиды повышают диурез, стимулируя скорость клубочковой фильтрации и уменьшая реабсорбцию воды, что является, вероятно, всего, результатом угнетения образования антидиуретического гормона. Кортизол обладает небольшой минералокортикоидной активностью, но при избыточном его образовании (болезнь Иценко – Кушинга) наблюдается усиление реабсорбции натрия в обмен на ионы калия в дистальных отделах канальцев почек, что приводит к задержке натрия в организме, увеличению объема внеклеточной жидкости и гипокалиемии.

Избыток глюкокортикоидов вызывает снижение количества эозинофилов и лимфоцитов в крови при одновременном увеличении нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов. Развивается атрофия лимфатических узлов и вилочковой железы.

Мышечная слабость связана с усилением катаболизма белков и гипокалиемии. Одновременно происходят изменения в скелете в результате снижения секреции гормона роста, нарушение образования хряща и костной ткани, появляется различной степени остеопороз,

уменьшается абсорбция кальция из желудочно-кишечного тракта и повышается экскреция его с мочой, что приводит к отрицательному балансу кальция в организме.

Таким образом, глюкокортикоиды оказывают разностороннее влияние на обмен веществ в разных тканях. В мышечной, лимфатической, соединительной и жировой тканях глюкокортикоиды, проявляя катаболическое действие, вызывают снижение проницаемости клеточных мембран и, следовательно, торможение поглощения глюкозы и аминокислот; в то же время в печени они оказывают противоположное действие. Конечным итогом воздействия глюкокортикоидов является развитие гипергликемии, обусловленной главным образом глюконеогенезом.

Механизм развития гипергликемии после введения глюкокортикоидов включает, кроме того, снижение синтеза гликогена в мышцах, торможение окисления глюкозы в тканях и усиление распада жиров (соответственно, сохранение запасов глюкозы, так как в качестве источника энергии используются свободные жирные кислоты).

Кортизол является основным кортикостероидом, осуществляющим контроль секреции кортиколиберина (АКТГ).

Пермиссивные эффекты гормонов. Кортикостероиды и тиреоидные гормоны, эстрогены и ряд других жирорастворимых биорегуляторов через генетический аппарат ядра способны оказывать пермиссивное и сенсibiliзирующее действие. В качестве примеров пермиссивного действия гормонов можно привести следующие результаты экспериментов. Так, адреналин стимулирует липолиз в адипоцитах через посредство цАМФ. Вместе с тем этот эффект почти не воспроизводится в клетках животных, лишенных коры надпочечников. Введение подпороговых доз кортизола увеличивает эффект адреналина в адипоцитах в 5–10 раз. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что пермиссивные эффекты кортикостероидов на действие гормонов осуществляются с помощью аденилатциклазного механизма, реализуются на уровне синтеза белков рецепторных белков этих гормонов (Томсон, Липмен, 1974, Боксесте, 1976).

Минералкортикоиды. Минералокортикоиды образуются в клетках клубочковой зоны, функции которых лишь частично находятся под контролем АКТГ. Все три последних этапа синтеза альдостерона, а именно образование кортикостерона из 11-дезоксикортикостерона и альдостерона находятся под контролем фермента P450aldo.

Минералокортикоиды (дезоксикортикостерон и альдостерон) регулируют главным образом обмен натрия, калия, хлора и воды; они способствуют удержанию ионов натрия и хлора в организме и выведению с мочой ионов калия. По-видимому, происходит обратное всасывание ионов натрия и хлора в канальцах почек в обмен на выведение других продуктов обмена (см. раздел «Регуляция водно-солевого обмена»).

Гистогормоны

Гистогормоны – тканевые гормоны, составляют большую группу гормоноподобных веществ, образующихся в неэндокринных клетках органов и тканей и оказывающих местное действие: пептиды, белки, цитокины, эндотелиины, производные непредельных жирных кислот – эйкозаноиды, производные жирорастворимых витаминов: витамин А (ретиноевая кислота, ретинальальдегид). Витамин D, (1,25-диоксикальциферол; 1,24-диоксикальциферол).

Пептиды. Гистогормоны – обширная группа тканевых биологически активных пептидов, обладающих гормональным эффектом действия в клетках, их продуцирующих, на клетки, расположенные рядом, и дистанционно – на отдаленные клетки при попадании их

в кровь. Эта группа физиологически активных пептидов образуется в ряде специализированных клеток органов и тканей, не наделенных эндокринной функцией (печень, нервная, иммунная и кроветворная системы, сердце, мозг, клетки соединительной ткани, эндотелия сосудов, слизистая эпителия пищеварительной системы). Особое место занимает группа пептидов, которые образуются из неактивных белков – предшественников плазмы крови (α 2-глобулиновая фракция – ангиотензиноген, кининоген) под действием специфических протеолитических ферментов, поступивших в кровь из клеток почек, печени, эндотелия сосудов и др.

Гистогормоны (тканевые гормоны) – группа сигнальных пептидов белковой природы, действие которых, как и действие истинных гормонов, опосредовано специфическими высокоаффинными рецепторами на внешней стороне плазматических мембран, чувствительных к гистогормону клеток по одному из механизмов мембранных регуляционных систем.

Гистогормоны распространяются не с кровью, как классические гормоны, а путем диффузии в межклеточную жидкость и действуют:

- 1) аутокринно (т. е. на клетку, которая их продуцирует, они остаются внутри клетки и действуют в качестве посредников, регулируя ее функции);
- 2) паракринно (на клетки, расположенные вблизи. Например, брадикинины образуются в клетках эндотелия – способствуют расслаблению гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и др.);
- 3) эндокринно – дистанционно на клетки любых органов и тканей после попадания гистогормона в циркуляцию крови (при наличии специфических рецепторов на поверхности клеточных мембран).

Образование и высвобождение этих высокоэффективных молекул происходит кратковременно и жестко регулируется. Полупериод действия от 20–30 секунд до 4–8 минут.

Различают следующие подгруппы пептидов-гистогормонов.

Нейропептиды. Из тканей мозга выделено более 50 пептидов, получивших название нейропептидов, которые не только действуют как гормоны, но и выполняют медиаторную функцию. Нейропептиды участвуют в регуляции нервной деятельности, в биологических процессах, связанных с механизмами сна (δ -пептид сна), обучения, памяти (вазопрессин), возникновении чувства страха (γ -эндорфин) и др.

Ряд биологически активных нейропептидов образуется из гормонов гипофиза, β -липотропина, в частности δ -эндорфины и энкефалины, наделенные обезболивающим действием, в сотни и тысячи раз превосходящим анализирующий эффект морфина и других опиатов.

Некоторые из регуляторных гипоталамических пептидов обнаружены не только в нейронах головного мозга, но и в особых клетках других органов, например кишечника: вещество P, нейротензин, соматостатин, холецистокенин и др.

Цитокины. Особую группу биологически активных пептидов представляют цитокины – пептидные информационные молекулы, гормоноподобных пептидов и белков, часто гликолизированных, синтезируемых и секретируемых клетками иммунной системы и другими типами клеток. Цитокины обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной, нервной и кроветворной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия. Цитокины осуществляют контроль за ростом и дифференцировкой клеток крови, принимают участие в регуляции роста, дифференцировке и продолжительности жизни клеток, в управлении апоптозом, а также в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на свертывание крови, кровяное давление, воспалительные процессы, активируя в печени синтез белков острой фазы.

Действие цитокинов опосредовано специфическими высокоаффинными рецепторами на внешней стороне плазматической мембраны, чувствительных к цитокинам клеток по одному из механизмов регуляторных систем ауто- и паракринно, а также эндокринно-дистанционно при их попадании в кровь.

Часть цитокинов обладает плюрипотентным действием, т. е. действует на различные клетки-мишени, другие – оказывают специфическое воздействие на определенные клеточные линии. Влияние цитокинов на пролиферацию и дифференцировку клеток-мишеней подчиняется определенной последовательности, немаловажным также является концентрация и комбинация действующих цитокинов.

К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 индивидуальных полимерных веществ, которые по структурным особенностям и биологическому действию делятся на несколько самостоятельных групп:

Интерфероны α и β (1 тип), интерферон γ (2 тип) – группа противовирусных пептидов

1. Факторы роста гемопоэтических клеток:
2. Фактор роста стволовых клеток
 - Интерлейкин-3
 - Эритропоэтин
 - Тромбопоэтин
3. Семейство интерлейкина-1. Интерлейкины-1 (ИЛ-1) синтезируются клетками соединительной ткани, как связанные с системой кроветворения, так и не имеющие к ней никакого отношения. ИЛ-1 проявляет свойство нейроэндокринного гормона, стимулируя продукцию АКГГ, простагландинов и являясь митогеном для астрацитов, стимулирует продукцию ИЛ-2 Т-лимфоцитами, а также повышает экспрессию рецепторов для ИЛ-2. ИЛ-1 усиливает пролиферацию В-лимфоцитов, секрецию антител и экспрессию мембранного иммуноглобулинового рецептора. ИЛ-1 стимулирует секрецию гепатоцитами сывороточных амилоидов А и Р, С-реактивного белка, гаптоглобина, антитрипсина и церуллоплазмина. ИЛ-1 участвует в регуляции температуры тела, а повышенная его продукция приводит к развитию лихорадки.
4. Семейство фактора некроза опухолей.
5. Хемокины – хемотоксические цитокины, обеспечивающие активацию миграции разных типов лейкоцитов и некоторых других клеток.
6. Факторы роста и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов.
7. Трансформирующие ростовые факторы.
8. Группа интерлейкинов-6, биороль которых представлена в таблице 16.

Гистогормоны пептидной природы, регулирующие тонус сосудов, артериальное давление и электролитный баланс:

1. Эндотелины. В ряду физиологически значимых пептидов эндотелин является одним из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия, морфологически сопряженного с кровью, с одной стороны, и с мышечной стенкой сосудов – с другой. Эндотелий – это уникальное «эндокринное дерево», выстилающее абсолютно все регионы сосудистой системы организма (сердце, мозг, легкие, репродуктивную систему, надпочечники, печень, почки, поджелудочную железу, плаценту). Эндотелины представляют собой бициклические полимеры, составленные из комбинации 21 аминокислоты и известные под названиями ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3, отличающиеся друг от друга некоторыми вариациями в аминокислотной последовательности (рисунок 50).

Таблица 16 – Влияние интерлейкина-6 на различные органы и системы организма

Органы и системы	Оказываемое действие
Кровь	Пролиферация полипотентных кроветворных клеток-предшественников. Рост клеток миеломы и плазмцитомы
Иммунная система	Дифференцировка и созревание β-лимфоцитов (фактор-2, стимулирующий β-лимфоциты). Выработка иммуноглобулинов β-лимфоцитами, пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов
Печень	Стимуляция гепатоцитов, индукция генов различных белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин)
Нервная система	Дифференцировка нервных клеток. Развитие глиоза (у мышей трансгенных линий)
Сердце	Гипертрофия миокарда
Эндокринная система	Стимуляция термогенеза (эндогенный пироген) Стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы Стимуляция секреции антидиуретического гормона (вазопрессина) Стимуляция секреции соматотропного гормона Подавление функции щитовидной железы Снижение уровня липидов в крови Остеопороз (в постменопаузе или при гипогонадизме)

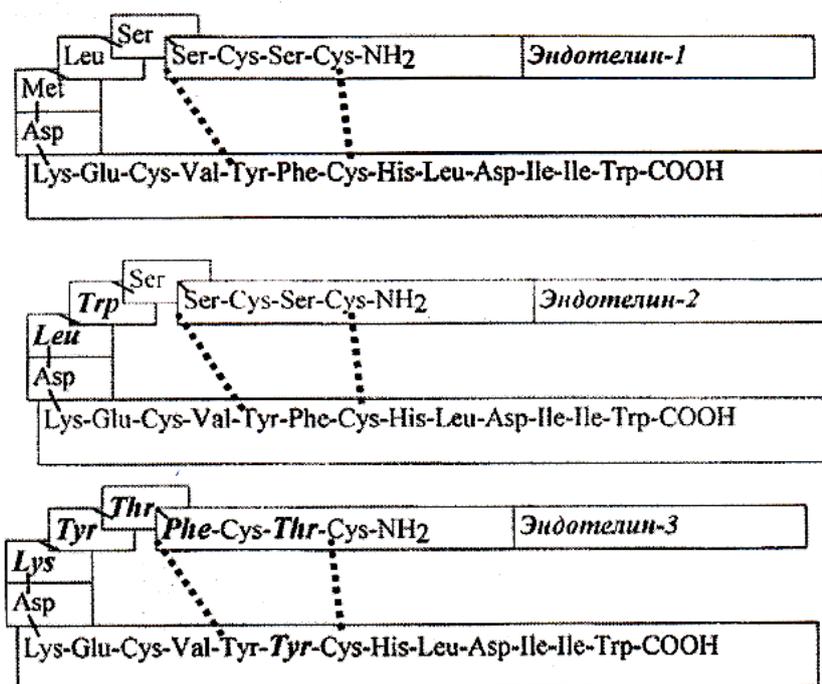


Рисунок 50 – Структура изоформ: эндотелина-1, -2 и -3

ЭТ-1 и ЭТ-3 секретируются разными клетками. Реализация действия эндотелинов осуществляется через рецепторы эндотелинов как на поверхности, так и внутри клеточной мембраны эндотелия, а также на поверхности подлежащих гладкомышечных клеток ЭТ-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, изоформа ЭТ-3 обнаружена в мозге, что позволило рассматривать ее в качестве нового нейропептида.

Реализация действия эндотелина осуществляется через рецепторы эндотелинов (ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3) как на поверхности, так и внутри клеточной мембраны эндотелия, а также на поверхности подлежащих гладкомышечных клеток. ЕТ-1 действует паракринным способом на рецепторы гладких мышц сосудов, реализующих сокращение и рост, а также аутокринно-паракринным способом – на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию вазорелаксантов и рост-стимулирующих факторов, простаглицина, эндотелиального ростового пептида, натрийуретического пептида предсердий.

2. Пептиды ангиотензин I и ангиотензин II оказывают выраженное сосудосуживающее действие, образуются из неактивного белка плазмы крови ангиотензиногена под действием протеолитического фермента ренина – юстагломерулярного аппарата почки. Декапептид ангиотензин I под действием ангиотензин-превращающего фермента преобразуется в октапептид ангиотензин II. Ангиотензин II воздействует на клетки клубочковой зоны коры надпочечников, стимулирует секрецию альдостерона, что вызывает экспрессию генов в клетках канальцев почек и синтез Na^+ , K^+ -зависимых атефаз и как следствие повышение концентрации Na^+ в плазме крови, повышение осмотического давления крови.

3. Из экстрактов ткани предсердия выделены биохимически активные пептиды – атриопептиды, построенные из различного числа аминокислот (от 23 до 100). Атриопептиды обладают сосудорасширяющим действием, усиливают клубочковую фильтрацию и стимулируют выведение Na^+ и хлоридов за счет угнетения реабсорбции в почечных канальцах. Вследствие этого атриопептиды получили название Na -уретический фактор. В механизме действия атриопептидов ключевую роль играет гуанилатциклазный механизм регуляции гладкомышечных клеток сосудов.

4. К группе вазоактивных пептидов относятся брадикинин (нанопептид) N-Арг-Про-Про-Гли-Фен-Про-Фен-Арг-ОН) и коллидин (деканенид), синтезируемые из неактивного плазменного белка кининогена. Брадикинин и коллидин, активируя мембранный фермент гуанилатциклазу, способствуют расслаблению и дилатации сосудов.

Гистогормоны – пептиды, принимающие участие в процессах пищеварения.

Гастрин – гетерогенный пептид, секретруется G-клетками слизистой антральной части желудка и слизистой двенадцатиперстной кишки, стимулирует секрецию соляной кислоты обкладочными клетками, а пепсина – фундаментальными клетками слизистой желудка.

1. Множественные формы холецистокинина секретуются I-клетками 12-перстной и тонкой кишки, которые стимулируют секрецию бикарбонатов поджелудочной железой по ауто- и эндокринному механизму.
2. Секретин (С-27 а.к. секретруется S-клетками 12-перстной и тонкой кишки) стимулирует секрецию бикарбонатов поджелудочной железой по эндокринному механизму.
3. Желудочный ингибиторный полипептид (секретруется K-клетками тонкого кишечника) стимулирует опосредованную глюкозой секрецию инсулина. Ингибирует секрецию соляной кислоты желудком по эндокринному механизму.
4. Бомбезин (секретруется P-клетками желудка, 12-перстной кишкой) стимулирует секрецию гастрина и холецистокинина по эндо- и аутокринному механизму.
5. Панкреатический полипептид (ПП) секретруется D_2F -клетками поджелудочной железы. Ингибирует секрецию бикарбонатов и белков поджелудочной железой по эндо- и паракринному механизмам.
6. Вазоактивный интерстициальный полипептид (ВИП) синтезируется D-клетками поджелудочной железы, стимулирует секрецию бикарбонатов поджелудочной железой, расслабление гладких мышц – по аутокринному механизму.

Внутриклеточные биорегуляторы – производные жирорастворимых витаминов и непредельных жирных кислот

К внутриклеточным биорегуляторам относятся:

- 1) производные жирорастворимых витаминов,
- 2) производные непредельных жирных кислот.

Производные витамина D-1,25-дихолекальциферолы и 24-25-дихолекальциферолы, регулирующие синтез белков – регуляторов фосфорнокальциевого обмена: кальмодулина, кальцийпереносящих белков, кальцийзависимых АТФаз и др.

Производные витамина K являются индукторами биосинтеза в печени белков-ферментов, участвующих в процессе свертывания крови: фактора II (протромбина), фактора VII (проконвертин), фактора IX (фактор Кристмана) и фактора X (фактор Стюарта).

Биохимические функции: витамин K регулирует в организме процесс свертывания крови путем участия в образовании компонентов ее системы: фактора II (протромбина), фактора VII (проконвертина), фактора IX (фактора Кристмаса) и фактора X (фактора Стюарта). Витамин K участвует в превращении предшественника протромбина, называемого препротромбином, в протромбин. Этот процесс происходит в печени. Витамин K стимулирует γ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в молекуле протромбина, активируя микросомальную карбоксилазу. Образовавшийся протромбин связывается с фосфолипидами через ионы Ca^{+2} и подвергается ферментативному расщеплению с образованием тромбина. Последний автоматически запускает систему свертывания крови с образованием фибринового сгустка.

Производные витамина A – ретиналь, ретиноевая кислота и их эфирные производные, регулирующие деление и дифференцировку клеток эмбриона, молодого растущего организма, хрящевой и костной ткани, сперматогенного эпителия и плаценты, эпителия кожи и слизистых оболочек, а также биосинтез гликопротеидов клеточных мембран, слизистых оболочек пищеварительного тракта и мочевыделительной системы, участвующих в фотохимическом акте зрения.

Ретиноевая кислота в акте зрения и функции размножения, т. е. нормальном развитии сперматозоидов в мужском организме и плаценты при беременности, не участвует. Она стимулирует рост костей и мягких тканей. Остальные формы витамина A обеспечивают все основные его биологические функции.

Окончательно механизм регуляции витамином A деления и дифференцировки клеток не выяснен. Возможно, это действие связано с запуском механизма репликации, а выраженное влияние на рост костей – с регуляцией синтеза хондроитинсульфата в клетках хряща. Многие метаболические функции витамина A не ясны. Детально изучено участие его в акте зрения. В этом процессе витамин A участвует в форме 11-цис-ретинала, который входит в состав светочувствительных пигментов сетчатки глаза. У человека сетчатка имеет два типа клеток – палочки и колбочки. Палочки реагируют на слабое освещение (сумеречное, ночное зрение), а колбочки – на хорошее освещение (дневное зрение) и обеспечивают различение цветов (цветовое зрение). Палочки содержат зрительный пигмент родопсин, а колбочки – иодопсин. И тот, и другой являются сложными белками, состоящими из 11-цис-ретинала и белка опсина. Однако по строению белковой части родопсин и иодопсин различаются.

В зрительном акте можно выделить три процесса:

- 1) фотохимическая абсорбция света пигментом, который при этом изменяется;
- 2) образование нервного импульса в ответ на изменение пигмента;
- 3) регенерация исходного пигмента.

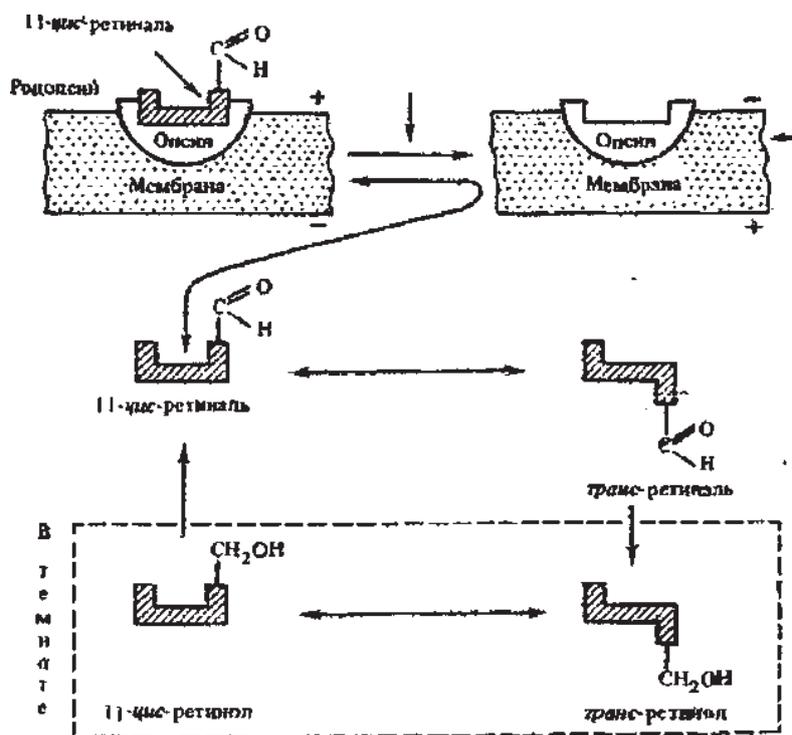


Рисунок 51 – Роль витамина А в зрительном акте

Кванты света, поглощаемые родопсином (или иодопсином), вызывают фотоизомеризацию 11-цис-ретиная в транс-ретиная, после чего происходит диссоциация транс-ретиная и опсина, и пигмент обесцвечивается. Поскольку пигменты встроены в мембраны светочувствительных клеток сетчатки, то фотоизомеризация ретиная приводит к местной деполаризации мембраны и возникновению электрического импульса, распространяющегося по нервному волокну (рисунок 51).

Производные витамина E выполняют роль антиоксидантов, предотвращают автоокисление липидов мембран, а также дегенеративные и дистрофические изменения мышц, поддерживают содержание миозина и других белков на генетическом уровне.

Источником токоферола для человека служат растительные масла: подсолнечное, кукурузное, хлопковое, оливковое. Особенно высоко его содержание в масле, полученном из зародышей пшеницы. Продукты животного происхождения, в том числе молочные, бедны токоферолом. Суточная потребность взрослого человека в токофероле примерно 20–50 мг.

Химическая природа и биологически активные формы витамина E: к витамину E относятся метильные производные токола и токотриенола. Витамины E обозначаются греческими буквами, это α -, β -, γ - и δ -токоферолы и токотриенолы. По строению они очень близки. В их структуре имеется ароматический спирт токол и боковая изопреноидная цепь, которая у токоферолов полностью гидрирована, а у токотриенолов нет. Самым активным является α -токоферол, с которым обычно отождествляют E-витаминную активность.

Метаболизм: для всасывания пищевого токоферола необходимо присутствие, как и для всех жирорастворимых витаминов, липидов в качестве растворителей и желчных кислот в качестве эмульгаторов. Всасывание их происходит в тонком кишечнике путем простой диффузии, затем в составе хиломикронов они транспортируются через лимфатические пути в кровь и с липопротеидами крови – в органы и ткани. В их клетках токоферол включается в состав мембран, где он и концентрируется. Наибольшее количество токоферола организма сосредоточивается в жировой ткани, печени и скелетных мышцах. Невсосавшийся токофе-

рол выводится с калом, а продукты его метаболизма в виде токофероновой кислоты и ее водорастворимых глюкуроноидов – с мочой.

Биохимические функции: токоферол регулирует интенсивность свободнорадикальных реакций в живых клетках, поскольку препятствует развитию цепных неуправляемых реакций пероксидного окисления ненасыщенных липидов в биологических мембранах.

По своему механизму токоферол является биологическим антиоксидантом, благодаря чему обеспечивает стабильность биологических мембран клеток организма. Существует тесная взаимосвязь между токоферолом и селеном в регуляции пероксидного окисления липидов, поскольку селен является кофактором глутатионпероксидазы, инактивирующей гидропероксиды липидов. Токоферол повышает биологическую активность витамина А, защищая его ненасыщенную боковую цепь от пероксидного окисления. Возможно, имеются и другие стороны действия токоферола и его производных, но пока они не раскрыты.

Недостаточность токоферола: гиповитаминоз Е у человека практически не встречается. Лишь у недоношенных детей встречаются признаки гиповитаминоза, приводящие к гемолитической анемии (из-за низкой устойчивости мембран эритроцитов и их распада). У экспериментальных животных недостаточность токоферола проявляется как своеобразная патология мембран: нарушается устойчивость их к пероксидам, повышается проницаемость и потеря внутриклеточных компонентов, например белков, для которых в норме мембрана непроницаема. Патология мембран тканей при гиповитаминозе Е, очевидно, служит причиной разнообразия симптомов заболевания: склонность эритроцитов к пероксидному гемолизу, атрофия семенников (ведущая к бесплодию), рассасывание плода при беременности, мышечная дистрофия и потеря внутриклеточных азотистых компонентов и белков мышц, некроз печени, размягчение участков мозга, особенно мозжечка.

Производные непредельных жирных кислот. Эйкозаноиды

Особое место в регуляции физиологических функций в организме человека и животных занимают эйкозаноиды – производные эйкоза-(20С)-полиеновых жирных кислот (арахидоновой, линолевой, линоленовой). Эйкозаноиды подразделяются на простаноиды и лейкотриены (ЛТ).

Простаноиды включают простагландины (ПГ), простаглицлины (ПГ-1) и тромбоксаны (ТХ) (термин простагландины иногда употребляется в менее строгом смысле и означает все простаноиды). Простагландины синтезируются в мембранах из незаменимых полиненасыщенных жирных кислот через арахидоновую кислоту после освобождения ее из фосфолипидов мембран под действием фосфолипазы A_2 . Синтез простагландинов катализируется ферментом простагландинциклооксигеназой (простагландинсинтаза) путем включения атомов молекулярного кислорода в структуру арахидоновой кислоты и образования циклопентанового кольца (рисунки 52, 53). Специфические оксигеназы, помимо окисления, катализируют и циклизацию с образованием промежуточных продуктов простагландинэндоперекисей, которые под действием простагландинизомераз превращаются в первичные простагландины. Первичные простагландины синтезируются в клетках всех тканей (за исключением эритроцитов), где и проявляется их действие.

Аспирин и ряд других противовоспалительных средств нестероидного происхождения (индометацин) ингибируют простагландинсинтазу, ацетилируя концевую аминогруппу одной из субъединиц фермента, снижают концентрацию простагландинов в очаге воспаления. Кортикостероиды ингибируют активность фосфолипазы A_2 -лимитирующего фермента синтеза простагландинов:

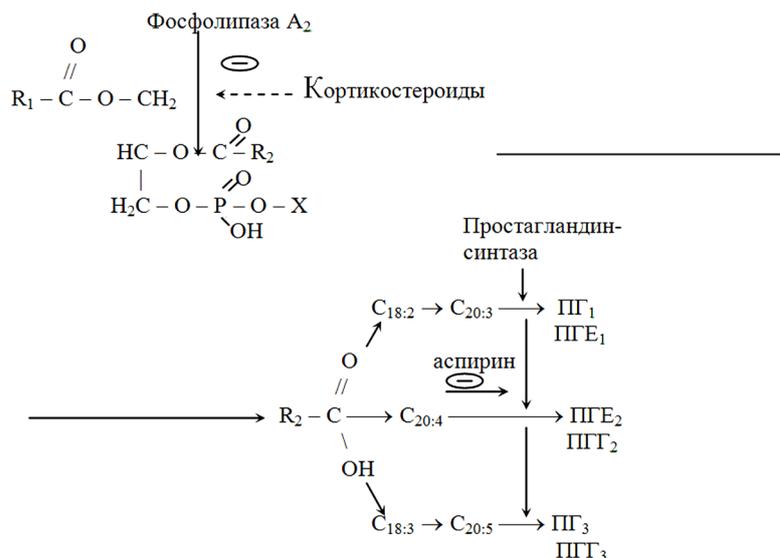


Рисунок 52 – Схема биосинтеза простагландинов в организме человека

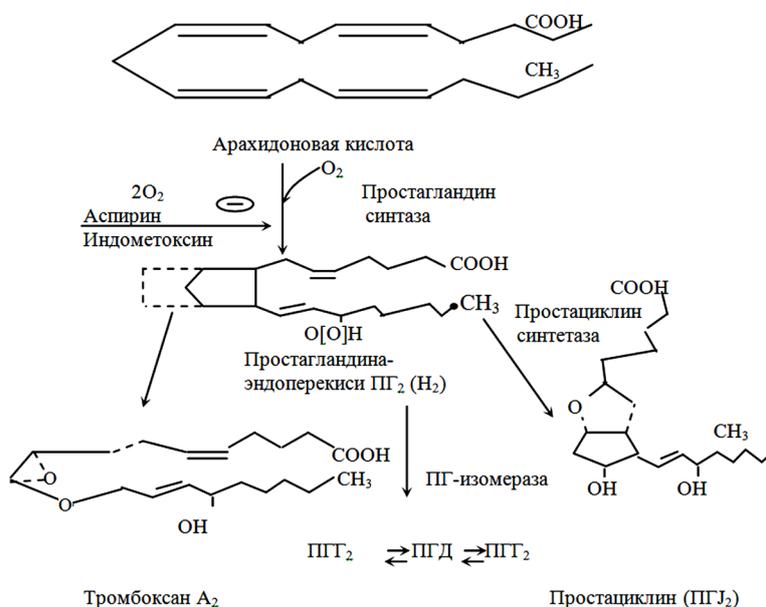


Рисунок 53 – Циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты

Простагландины в организме человека выполняют разнообразные функции:

- действие их опосредовано через цАМФ и цГМФ, таким образом они влияют на обмен веществ, являются проводниками действия многих гормонов;
- регулируют тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, сосудов, репродуктивной и респираторной тканей;
- участвуют в развитии воспалительной реакции;
- участвуют в процессе свертывания крови.

Родственная группа соединений – тромбоксаны (ТхА₁, ТхА₂, ТхВ₂ и др.), они синтезируются преимущественно в тромбоцитах, в клетках ткани мозга, легких, сердца, почек. Тромбоксан А вызывает агрегацию тромбоцитов, оказывает мощное сосудосуживающее действие.

В противоположность тромбоксану простаглицлин (ПГJ₁₂), синтезирующийся в эндотелии сосудов, сердечной мышце, ткани матки и слизистой оболочке желудка, расслабляет гладкую мускулатуру сосудов и вызывает дезагрегацию тромбоцитов.

Лейкотриены являются третьей группой производных эйкозаполиеновых кислот (рисунок 54). Они образуются не путем циклизации жирных кислот, а в результате действия ферментов монооксигеназного пути. Лейкотриены, обладая сосудосуживающим действием, регулируют тонус сосудов, стимулируют сокращение коронарных артерий, способствуют сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. Основные биологические эффекты лейкотриенов связаны с воспалительными процессами, аллергическими и иммунными реакциями. Ингибитором липоксигеназы, ключевого фермента синтеза лейкотриенов, является витамин Е (α-токоферолы).

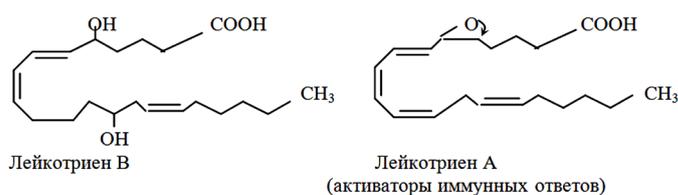


Рисунок 54 – Строение лейкотриена А и В

Благодаря высокой и разносторонней биологической активности простаноиды находят все более широкое применение в медицинской практике.

ГЛАВА VI. ТРАНСМЕМБРАННАЯ ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА

Важное свойство мембран – способность воспринимать и передавать внутрь клетки сигналы из внешней среды. «Узнавание» сигнальных молекул осуществляется с помощью белков-рецепторов, встроенных в клеточную мембрану клеток-мишеней или находящихся в клетке. Клетку-мишень определяют по способности избирательно связывать данную сигнальную молекулу с помощью рецептора.

Несмотря на огромное разнообразие сигнальных молекул, рецепторов и процессов, которые они регулируют, существует всего несколько механизмов трансмембранной передачи информации: с использованием аденилатциклазной и инозитолфосфатной систем, каталитических рецепторов, цитоплазматических или ядерных рецепторов.

Сигнальные молекулы

Сигнальные молекулы – гормоны, медиаторы, гистогормоны: эйкозаноиды, факторы роста оксида азота (NO), цитокины, интерлейкины.

Сигнальными молекулами могут быть неполярные и полярные вещества. Известны два основных типа передачи гормонального сигнала клеткам-мишеням.

Гидрофильные гормоны оказывают действие на уровне клеточной мембраны. Липофильные (неполярные) гормоны проникают в клетку, а затем поступают в ядро. Липофильные гормоны, к которым относятся стероидные гормоны, тироксин и ретиноевая кислота, свободно проникают в клетку и ядро, где взаимодействуют с высоко специфическими рецепторами. Гормон-рецепторный комплекс в форме димера связывается в ядре с хроматином и инициирует транскрипцию определенных генов. Усиление или подавление синтеза м-РНК влечет за собой изменение концентрации специфических белков (ферментов), определяющих ответ клетки на гормональный сигнал.

Гормоны, являющиеся производными аминокислот, а также пептидные и белковые гормоны образуют группу гидрофильных сигнальных веществ. Процесс получения информации начинается с взаимодействия сигнала (химического агента органической или неорганической природы, кванта света, теплового или механического воздействия и т. п.) с рецептором – мембранным белком, являющимся своеобразной антенной, обеспечивающей взаимосвязь с окружающим миром. Полярные сигнальные вещества связываются со специфическими рецепторами на внешней поверхности плазматической мембраны, что обеспечивает связывание гормонов, передает сигнал на внутреннюю поверхность мембраны и тем самым запускает синтез вторичных мессенжеров (посредников). Молекулы-посредники потенцируют клеточный ответ на действие гормонов.

Полярные сигнальные молекулы в клетку не проникают, но связываются специфически рецепторами клеточных мембран. Такое взаимодействие вызывает цепь последовательных событий в самой мембране и внутри клетки. К полярным сигнальным молекулам относят белковые гормоны (например, глюкагон, инсулин, паратгормон), нейромедиаторы (например, ацетилхолин, глицин, гамма-аминомасляная кислота), факторы роста, цитокины, эйкозаноиды.

Рецепторы

Важное свойство клеточных мембран – способность воспринимать, перерабатывать и передавать внутрь клетки сигналы (информацию) из внешней среды. Избирательность связывания сигнальных молекул осуществляется белками – рецепторами плазматических мембран и рецепторами находящимися в структуре цитоплазмы и нуклеоплазмы клеток-мишеней (рисунок 55).

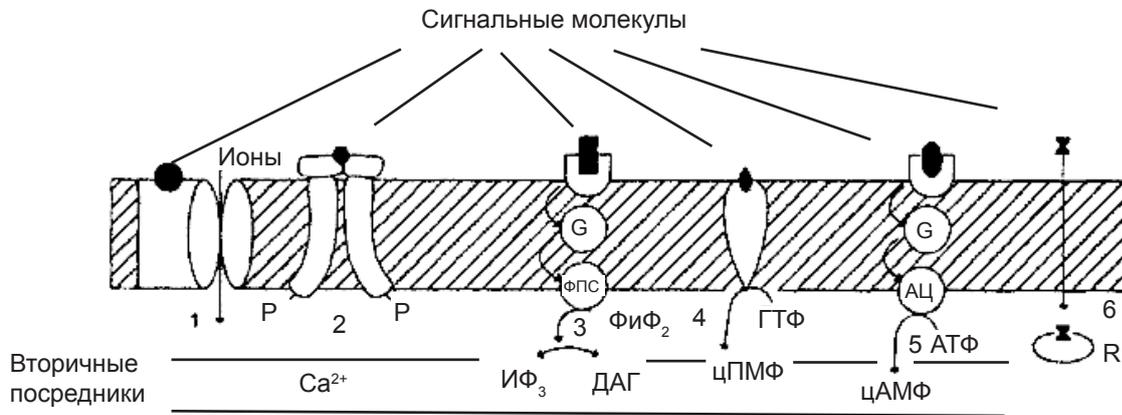


Рисунок 55 – Участие рецепторов в трансмембранной передаче сигнала.

Рецепторы: 1 – связанные с ионными каналами, например рецептор ГАМК; 2 – с каталитической активностью (рецептор инсулина); 3 – передающие сигнал на фосфолипазу C, например α -адренорецептор; 4 – с каталитической активностью (гуанилатциклаза, рецептор ПНФ); 5 – передающие сигнал на аденилатциклазу, например β -адренорецепторы; 6 – связывающие гормон в цитозоле или ядре, например рецептор кортизола

Различные клетки организма в зависимости от выполняемых ими функций имеют определенный набор рецепторов. В мембране одной клетки может быть более десятка разных типов рецепторов. Взаимодействуя с рецептором, внеклеточные химические посредники оказывают влияние на метаболизм и функциональное состояние (пролиферация, секреция и т. д.) клеток-мишеней.

По локализации различают мембранные, цитоплазматические и ядерные рецепторы. Все рецепторы можно разделить на быстроотвечающие (в пределах миллисекунд) и медленноотвечающие (в пределах нескольких минут или часов, что характерно для гормонов, передающих сигнал на внутриклеточные рецепторы) (рисунок 56).

Рецепторные белки делятся на два класса – глобулярные и мембранные.

Глобулярные представляют собой высокоаффинные к определенным типам сигнальных молекул белки – рецепторы ядра и свободно плавающие в цитозоле клеток. Гидрофобная сигнальная молекула (стероидный гормон, йодтиронин, производные жирорастворимых витаминов) легко проникает через клеточную мембрану, находит в цитозоле свой рецептор и образует с ним комплекс, способный проникать в ядро. Там комплекс распадается, высвобожденные рецепторы и сигнальная молекула служат факторами инициации экспрессии соответствующих генов и синтеза определенных белков.

Передача сигнала с помощью внутриклеточных рецепторов

Передача сигнала липорастворимых стероидных гормонов и тироксина возможна только при прохождении этих гормонов через плазматическую мембрану клеток-мишеней.

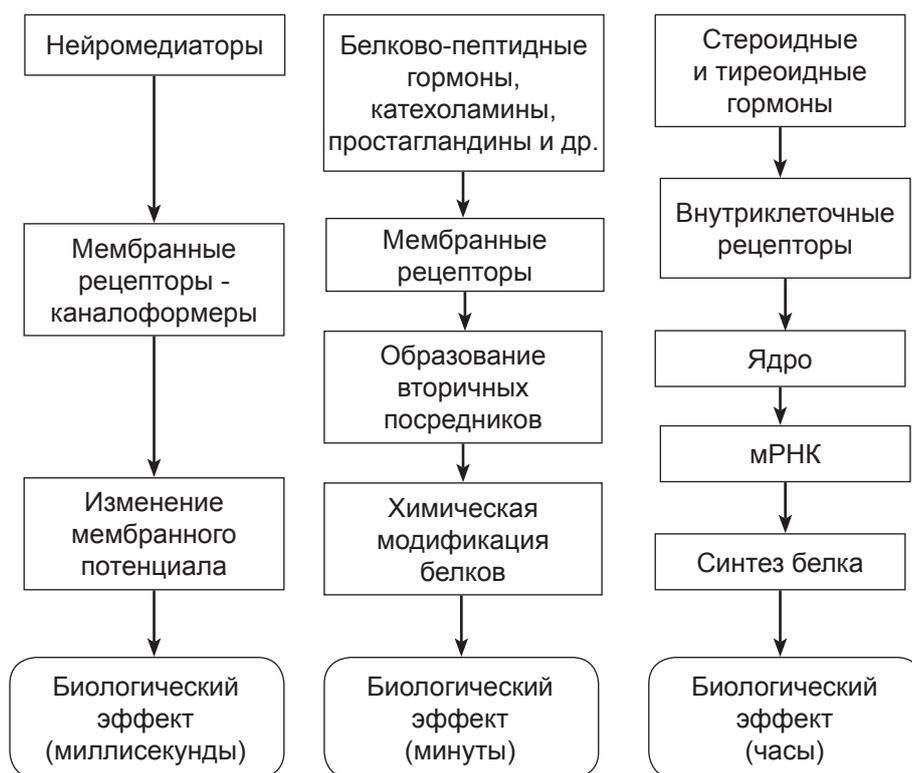


Рисунок 56 – Основные механизмы нейроэндокринной регуляции

Рецепторы гормонов могут находиться в цитозоле или в ядре. Цитозольные рецепторы связаны с белком-шапероном (часто это группа белков-шаперонов). Ядерные и цитозольные рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов содержат ДНК-связывающий домен, характеризующийся наличием двух структур «цинковых пальцев».

Последовательность событий, приводящих к активации транскрипции:

- гормон проходит через двойной липидный слой клеточной мембраны;
- взаимодействие гормона с рецептором (R) приводит к изменению конформации рецептора и снижению сродства к белкам-шалеронам, отделяющимся от комплекса «гормон – рецептор»;
- комплекс «гормон – рецептор» проходит в ядро, взаимодействует с регуляторной нуклеотидной последовательностью в ДНК-энхансером или сайленсером;
- увеличивается (при взаимодействии с энхансером) или уменьшается (при взаимодействии с сайленсером) доступность промотора для РНК-полимеразы;
- соответственно увеличивается или уменьшается скорость транскрипции структурных генов;
- увеличивается или уменьшается скорость трансляции;
- изменяется количество белков, которые могут влиять на метаболизм и функциональное состояние клетки.

Эффекты гормонов, которые передают сигнал через внутриклеточные рецепторы, нельзя наблюдать сразу, т. к. на протекание матричных процессов (транскрипция и трансляция) требуется время.

Мембранный рецептор – гликопротеин, вне зависимости от природы связывающегося с ним эффектора имеет общий план строения: участок, расположенный вне клетки, внутримембранный участок и участок, погруженный в цитоплазму.

Внешний и внутренние участки рецептора являются переменными, его средняя часть – константной, N-конец рецептора (внешний) специфичен к внешнему сигналу, тогда как внутренний C-конец – к ассоциированному с рецептором внутриклеточному белку, модификация и активация которого приводит к образованию (высвобождению) молекул-посредников – вторичных мессенджеров, активирующих внутриклеточные ферменты.

Различают три типа мембранных рецепторов.

Рецепторы первого типа (канальные рецепторы) – интегральные олигомерные белки, содержащие субъединицу, имеющую центр для связывания сигнальной молекулы и центральный ионный канал. Связывание гормона ведет к открытию канала для ионов Na^+ , K^+ , Cl^- . По такому механизму осуществляется действие нейромедиаторов, таких как ацетилхолин (никотиновые рецепторы: Na^+ , K^+ каналы) и γ -аминомасляная кислота (ГАМК А-рецептор, являющиеся Cl^- -каналом). Кроме канальных структур, они одновременно содержат белковые рецепторы, которые способны специфически связываться с внешней стороной мембраны и изменять ионную проницаемость канала. Рецепторы данного типа используют в качестве первичных сигналов некоторые нейротрансмитеры, отвечающие за синаптическую передачу в электрически возбудимых клетках. Классическим примером такого типа являются катионные ацетилхолиновые рецепторы.

Рецепторы второго и третьего типов – локализованные в мембранах и не связанные с каналами.

Рецепторы второго типа – каталитические рецепторы, обладающие собственной тирозинкиназной или гуанилатциклазной активностью. *Рецепторы третьего типа* – это рецепторы, активность которых сопряжена с ГТФ-зависимыми G-белками).

Связывание лиганда (например, гормона) с рецептором на наружной стороне клеточной мембраны приводит к изменению активности цитоплазматического фермента, который в свою очередь инициирует клеточный ответ, т. е. через мембрану переносится информация, а не заряды или какие-либо растворенные молекулы.

При восприятии сигнала мембранными рецепторами схему передачи информации можно представить так:

- взаимодействие рецептора с сигнальной молекулой (первичным посредником);
- активация мембранного фермента, ответственного за образование вторичного посредника;
- образование вторичного посредника цАМФ, цГМФ, IP_3 , ДАТ или Ca^{2+} ;
- активация посредником специфических белков, в основном протеинкиназ, которые в свою очередь, фосфорилируя ферменты, оказывают влияние на активность внутриклеточных процессов.

Рецепторы второго типа являются белками, имеющими одну трансмембранную полипептидную цепь. Это аллостерические ферменты, активный центр которых расположен на внутренней стороне мембраны. Многие из них являются тирозиновыми протеинкиназами. К этому типу принадлежат рецепторы инсулина, ростовых факторов и цитокинов. Связывание сигнального вещества ведет к димеризации рецептора, при этом происходит активация фермента и фосфорилирование остатков тирозина в ряде белков. В первую очередь фосфорилируется молекула рецептора (аутофосфорилирование).

Рецепторы с тирозинкиназной активностью – это ферменты, фосфорилирующие специфические белки по тирозину, подразделяются на два типа – мембранные (рецепторные) и цитоплазматические. Внутриклеточные тирозиновые протеинкиназы принимают участие в процессах передачи сигнала в ядро. Рецепторные тирозиновые протеинкиназы участвуют в трансмембранной передаче сигнала.

Примером рецепторной тирозиновой протеинкиназы может служить рецептор инсулина (рисунок 57). Рецептор инсулина – тирозиновая протеинкиназа, фосфорилирующая белки по ОН-группам тирозина.

Рецептор состоит из двух α - и двух β -субъединиц, связанных дисульфидными связями и нековалентными взаимодействиями, α - и β -субъединицы – гликопротеины с углеводной частью на наружной стороне мембраны. Вне мембраны на ее поверхности находятся α -субъединицы. Центр связывания инсулина образован N-концевыми доменами α -субъединиц.

β -Субъединицы пронизывают мембранный бислой и не участвуют в связывании инсулина. Каталитический центр тирозиновой протеинкиназы находится на внутриклеточных доменах β -субъединиц. В отсутствие гормона инсулиновые рецепторы не проявляют тирозинкиназной активности. Присоединение инсулина к центру связывания на α -субъединицах активирует фермент, причем субстратом служит сама тирозиновая протеинкиназа (β -субъединицы), т. е. происходит фосфорилирование β -субъединицы по нескольким тирозиновым остаткам. Фосфорилирование β -субъединиц происходит по механизму межмолекулярного трансфосфорилирования, т. е. одна β -цепь фосфорилирует другую β -цепь той же молекулы рецептора. Это, в свою очередь, приводит к изменению субстратной специфичности тирозиновой протеинкиназы; теперь она способна фосфорилировать другие внутриклеточные белки. Активация и изменение специфичности обусловлены конформационными изменениями рецептора инсулина после связывания гормона и аутофосфорилирования β -субъединицы, пронизывающей мембранный бислой и не участвующей в связывании инсулина.

Ключевой белок, фосфорилируемый тирозиновой протеинкиназой, – субстрат инсулинового рецептора-1 (от англ. insulin receptor substrate, IRS-1). Фосфорилированный IRS-1 активирует ферменты, гексокиназу и тирозиновую фосфопротеинфосфатазу.

Рецепторы с тирозинкиназной активностью – рецепторы второго типа, локализованные в мембранах и не связанные с каналами, подразделяются на две большие группы: каталитические рецепторы собственной тирозинкиназной или гуанилатциклазной активностью. Тирозиновые протеинкиназы – ферменты, фосфорилирующие специфические белки по тирозину, подразделяют на два типа – мембранные (рецепторные) и цитоплазматические. Внутриклеточные тирозиновые протеинкиназы принимают участие в процессах передачи сигнала в ядро. Мембранные рецепторные тирозиновые протеинкиназы участвуют в трансмембранной передаче сигналов.

Дефосфорилирование рецептора под действием тирозиновой фосфопротеинфосфатазы возвращает его в неактивное состояние. Сродство рецептора к инсулину снижается при его фосфорилировании протеинкиназой А по аминокислотным остаткам серина и треонина.

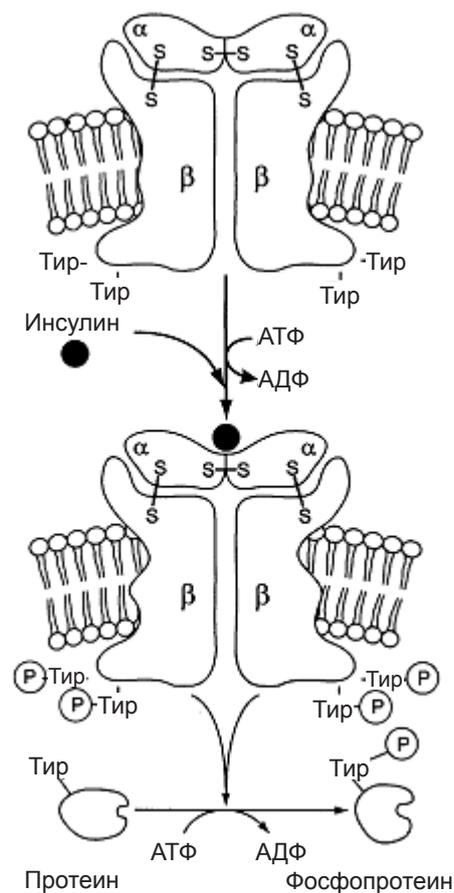


Рисунок 57 – Активация рецептора инсулина – тирозиновой протеинкиназы

Гуанилатциклазная система регуляции

Рецепторы с гуанилатциклазной активностью. Гуанилатциклаза катализирует образование цГМФ из ГТФ, одного из важных посредников внутриклеточной передачи сигнала (рисунок 58). Гуанилатциклаза находится в клетке, как в мембранно-связанном состоянии, так и в цитозольном.

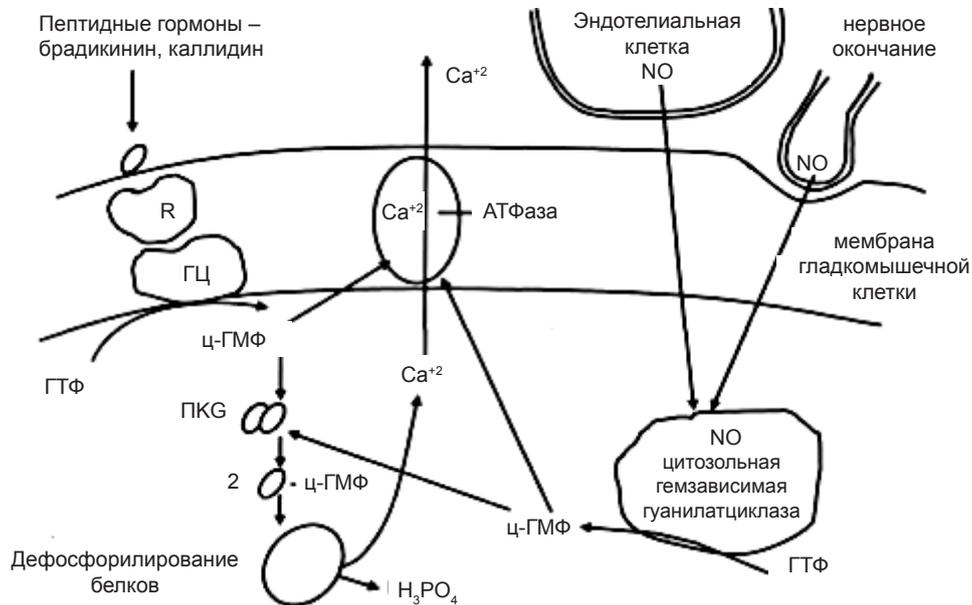


Рисунок 58 – Регуляция активности мембранной (1) и цитозольной (2) гуанилатциклазы

Соотношения этих двух форм фермента в различных тканях разное. Например, в клетках тонкого кишечника 90 % гуанилатциклазы находится в мембранах, а в легких и печени – лишь 20 %. Цитозольная и мембранно-связанная гуанилатциклазы различаются не только по локализации, но и по молекулярной массе, активности, способу регуляции.

Цитозольная форма гуанилатциклазы состоит из двух субъединиц (α и β) и содержит в своем составе простетическую группу – гем. В области гема связывается активатор этой формы гуанилатциклазы – оксид азота (NO), образующийся из аргинина под действием фермента синтазы – оксида азота.

Мембранно-связанная гуанилатциклаза – трансмембранный гликопротеин. Внутриклеточный домен гуанилатциклазы проявляет каталитическую активность, внеклеточный домен служит рецептором. Присоединение активатора к рецептору вызывает изменение конформации в мембранном и цитозольном доменах и, как следствие, активацию гуанилатциклазы. В тканях человека присутствуют три типа мембранно-связанных гуанилатциклаз, в активации которых принимают участие специфические регуляторы – предсердный натрийуретический фактор (ПНФ), натрийуретический пептид из мозга и кишечный пептид гуанилин.

В клетках тканей выявлены три основных типа внутриклеточных рецепторных белков, с которыми взаимодействует цГМФ: цГМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа G), цГМФ-регулируемые ионные каналы и цГМФ-регулируемая фосфодиэстераза, специфичная к цАМФ (катализирует превращение цАМФ в АМФ). цГМФ играет важную роль в регуляции Ca^{2+} -гомеостаза в различных типах клеток.

Повышение концентрации цГМФ приводит к понижению концентрации в результате как активации Ca^{2+} -АТФаз, так и подавления рецептор-зависимого поступления этого иона

в цитоплазму клетки. Эти эффекты опосредованы действием протеинкиназы G на мембранные белки, участвующие в обмене Ca^{2+} .

Рецепторы третьего типа – это рецепторы, активность которых сопряжена с ГТФ-связывающими G-белками.

G-белок (G-protein Coupled receptors, GPCR) передает сигнал от первичного посредника (гормонов, гистогормонов, цитокинов) к внутриклеточным мишеням с помощью GPCR-эффекторного белка. Первичными сигналами для этих рецепторов служат низкомолекулярные гормоны – адреналин, норадреналин, ацетилхолин, серотонин, гистамин, опиоиды, гормоны пептидной и белковой природы (кортикотропин, самостатин, вазопрессин, гонадотропин, эпидермальный фактор роста, нейропептиды). Один и тот же первичный сигнал может передавать информацию через несколько разных посредников. Число внешних сигналов для GPCR составляет несколько десятков, а самих рецепторов известно более двухсот.

G-белки (ГТФ-связывающие белки) – универсальные посредники при передаче сигналов от рецепторов к ферментам клеточной мембраны, катализирующим образование вторичных посредников гормонального сигнала. G-белки – олигомеры, состоящие из α -, β -, γ -субъединиц. Состав димеров β и γ незначительно различается в разных тканях, но в пределах одной клетки все G-белки, как правило, имеют одинаковый комплект β - и γ -субъединиц. Поэтому G-белки принято различать по их α -субъединицам. Выявлено 16 генов, кодирующих различные α -субъединицы G-белков. Некоторые из генов имеют более одного белка, вследствие альтернативного сплайсинга РНК.

Каждая α -субъединица в составе G-белка имеет специфические центры:

- связывания ГТФ или ГДФ;
- взаимодействия с рецептором;
- связывания с β - и γ -субъединицами;
- фосфорилирования под действием протеинкиназы C;
- взаимодействия с ферментом аденилатциклазой или фосфолипазой C.

В структуре G-белков отсутствуют α -спиральные, пронизывающие мембрану домены. G-белки относят к группе «заякоренных» белков.

Регуляция активности G-белков

Различают неактивную форму G-белка – комплекс $\alpha\beta\gamma$ -ГДФ и активированную форму $\alpha\beta\gamma$ -ГТФ. Активация G-белка происходит при взаимодействии с комплексом «активатор – рецептор», изменение конформации G-белка снижает сродство α -субъединицы к молекуле ГДФ и увеличивает к ГТФ. Замена ГДФ на ГТФ в активном центре G-белка нарушает комплементарность между α -ГТФ и β , γ -субъединицами. Рецептор, связанный с сигнальной молекулой, может активировать большое количество молекул G-белка, таким образом обеспечивая усиление внеклеточного сигнала на этом этапе (рисунок 59).

Активированная α -субъединица G-белка (α -ГТФ) взаимодействует со специфическим белком клеточной мембраны и изменяет его активность. Такими белками могут быть ферменты аденилатциклаза, фосфолипаза C, фосфодиэстераза цГМФ, Na^+ -каналы, K^+ -каналы.

Для ассоциации G-белков важно ацилирование α -протомеров алифатическими радикалами жирных кислот, миристиновой кислоты (M) или изопреновой. γ -Субъединица G-белка имеет геранилгеранильную группу (Г), связанную тиоэфирной связью с остатком цистеина C-конца.

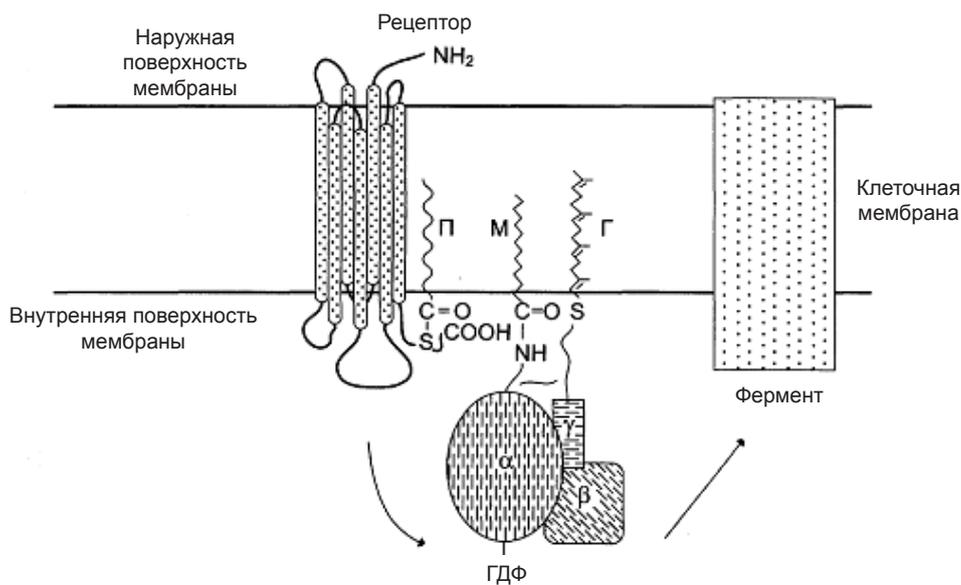


Рисунок 59 – Положение G-белков в мембране (по Е.С. Северину)

Следующий этап цикла функционирования G-белка – дефосфорилирование ГТФ, связанного с α -субъединицей, причем фермент, катализирующий эту реакцию, – сама α -субъединица.

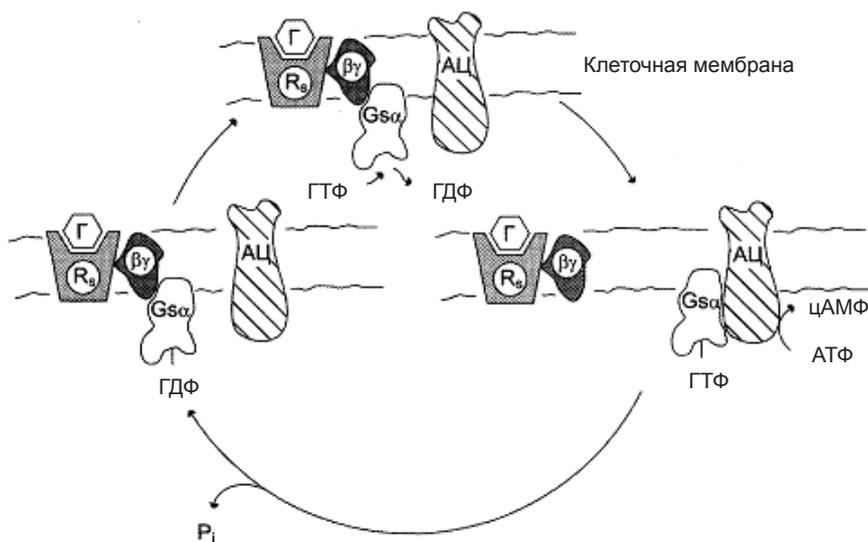


Рисунок 60 – Цикл функционирования G-белка: R – рецептор; Г – гормон; АЦ – аденилатциклаза (по Е.С. Северину)

Дефосфорилирование приводит к образованию комплекса α -ГДФ, который не комплементарен специфическому белку мембраны (например, аденилатциклазе), но имеет высокое сродство к β , γ -протомерам. G-белок возвращается к неактивной форме – $\alpha\beta\gamma$ -ГДФ. При последующей активации рецептора и замене молекулы ГДФ на ГТФ цикл повторяется снова. Таким образом, α -субъединицы G-белков совершают челночное движение, перенося стимулирующий или ингибирующий сигнал от рецептора, который активирован первичным

посредником (например, гормоном), на фермент, катализирующий образование вторичного посредника (рисунок 60).

Некоторые формы протеинкиназ могут фосфорилировать α -субъединицы G-белков. Фосфорилированная α -субъединица не комплементарна специфическому белку мембраны, например аденилатциклазе или фосфолипазе C, поэтому не может участвовать в передаче сигнала.

Альфа- и бета-рецепторы адреналина – адренорецепторы. Адренорецепторы различают по распределению в организме – центральные и периферические. Центральные адренорецепторы, локализованные в различных областях мозга, участвуют в регуляции функций ЦНС, периферические – контролируют работу внутренних органов.

Все адренорецепторы классифицируют на два типа – α - и β -, но каждый тип имеет несколько подтипов, наиболее распространенные из них – α_1 -, α_2 -, β_1 - и β_2 -рецепторы. В зависимости от своего анатомического расположения клетки одного типа, например гладкомышечные клетки сосудов или адипоциты, содержат разные типы рецепторов.

Несмотря на значительное подобие между α - и β -рецепторами и их подтипами, они кодируются разными генами. Адренорецепторы принадлежат к семейству белков, имеющих семь трансмембранных α -спиралей (которые принято называть доменами). Длина N- и C-концов, а также длина 1–4 доменов различается у разных типов и подтипов рецепторов.

Адренорецепторы – гликопротеины, включающие в свой состав различные углеводные фрагменты. Гликозилированию подвергаются расположенные в области N-конца остатки аспарагиновой кислоты.

β -Адренорецепторы встречаются практически во всех тканях организма. Количество β -адренорецепторов, приходящееся на клетку, варьирует от 300 до 4 000.

Центр связывания адреналина образован аминокислотными остатками третьего, пятого и шестого доменов. Другой функционально важный центр – область взаимодействия с G-белками, участвующими в формировании клеточного ответа. Остатки серина и треонина в области третьего внутреннего домена и C-конца адренорецептора могут фосфорилироваться под действием протеинкиназы A или специфической киназой β -адренорецептора. Фосфорилирование приводит к изменению конформации рецептора и снижению сродства к G-белку или препятствует связыванию с G-белком.

α -Адренорецепторы различают по локализации (например, гепатоциты имеют α_1 -рецепторы, адипоциты – α_2 -адренорецепторы) и механизму трансформации биологического сигнала. Эффекторные системы, связанные с α_1 и α_2 -адренорецепторами, включают G-белки разного типа – G_{rlc}-белки (G-белок стимулирующий), G-белки (G-белок ингибирующий) и соответственно ферменты – фосфолипазу C или аденилатциклазу.

Аденилатциклаза

Фермент аденилатциклаза, катализирующий превращение АТФ в цАМФ (рисунок 61), – ключевой фермент аденилатциклазной системы передачи сигнала. Аденилатциклаза обнаружена во всех типах клеток.

Фермент относят к группе интегральных белков клеточной мембраны, он имеет 12 трансмембранных доменов. Внеклеточные фрагменты аденилатциклазы гликозилированы. Цитоплазматические домены аденилатциклазы имеют два каталитических центра, ответственных за образование цАМФ – вторичного посредника, участвующего в регуляции активности фермента протеинкиназы A.

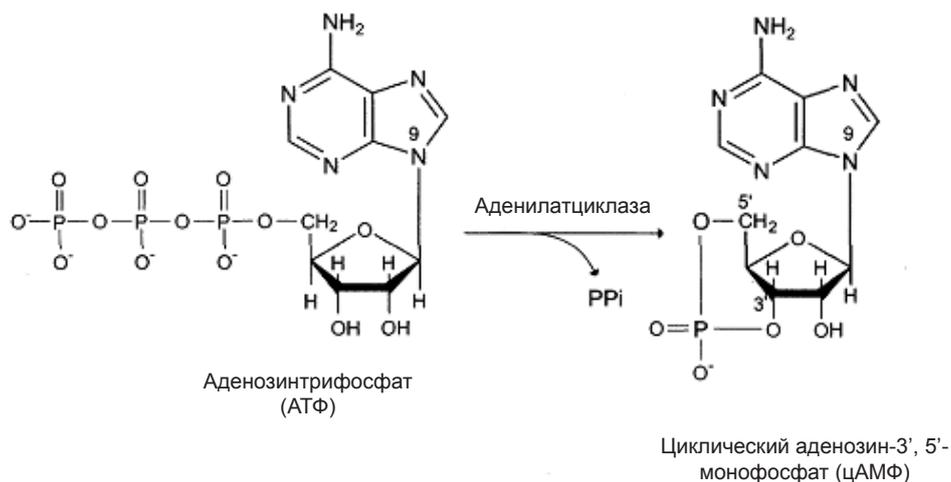


Рисунок 61 – Образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)

На активность аденилатциклазы оказывают влияние как вне-, так и внутриклеточные регуляторы. Внеклеточные регуляторы (гормоны, эйкозаноиды, биогенные амины) осуществляют регуляцию через специфические рецепторы, которые с помощью α -субъединиц G-белков передают сигналы на аденилатциклазу. α_s -Субъединица (стимулирующая) при взаимодействии с аденилатциклазой активирует фермент, α_i -субъединица (ингибирующая) ингибирует фермент. В свою очередь, аденилатциклаза стимулирует проявление ГТФ-фосфатазной активности α -субъединиц. В результате дефосфорилирования ГТФ образуются субъединицы α_3 -ГДФ и ц-ГДФ, не комплементарные аденилатциклазе (рисунок 62).

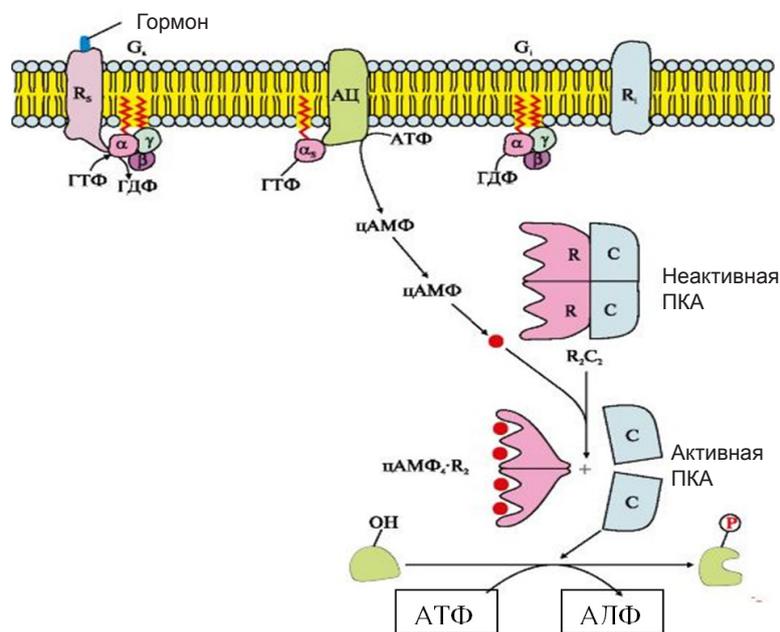


Рисунок 62 – Аденилатциклазный механизм передачи сигнала

Обнаружено восемь изоформ аденилатциклазы, четыре из которых – Ca-зависимые.

Регуляция аденилатциклазы внутриклеточным кальцием позволяет клетке интегрировать активность двух основных вторичных посредников – цАМФ и Ca^{2+} .

Инозитолфосфатная система

Функционирование инозитолфосфатной системы трансмембранной передачи сигнала (рисунок 63) обеспечивают: R-рецептор, фосфолипаза C, G $\beta\gamma$ -белок, активирующий фосфолипазу C, белки и ферменты мембран и цитозоля.

Последовательность событий, приводящих к активации фосфолипазы C:

- связывание сигнальной молекулы, например гормона с рецептором (R), вызывает изменение конформации и увеличение сродства к G $\beta\gamma$ -белку;
- образование комплекса [Г][К][G $\beta\gamma$ -белок] приводит к снижению сродства α -протомера G $\beta\gamma$ -белка к ГДФ и увеличению сродства к ГТФ. ГДФ заменяется на ГТФ;
- это вызывает диссоциацию комплекса; отделившаяся α -субъединица, связанная с молекулой ГТФ, приобретает сродство к фосфолипазе C;
- α -ГТФ взаимодействует с фосфолипазой C и активирует ее. Под действием фосфолипазы-C происходит гидролиз липида мембраны фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (ФИФ₂);
- в ходе гидролиза образуется и выходит в цитозоль гидрофильное вещество инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃). Другой продукт реакции диацилглицерол (ДАГ) остается в мембране и участвует в активации фермента протеинкиназы C (ПКС);
- инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃) связывается специфическими центрами Ca²⁺-канала мембраны ЭР, это приводит к изменению конформации белка и открытию канала – Ca²⁺ поступает в цитозоль. В отсутствие в цитозоле ИФ₃ канал закрыт.

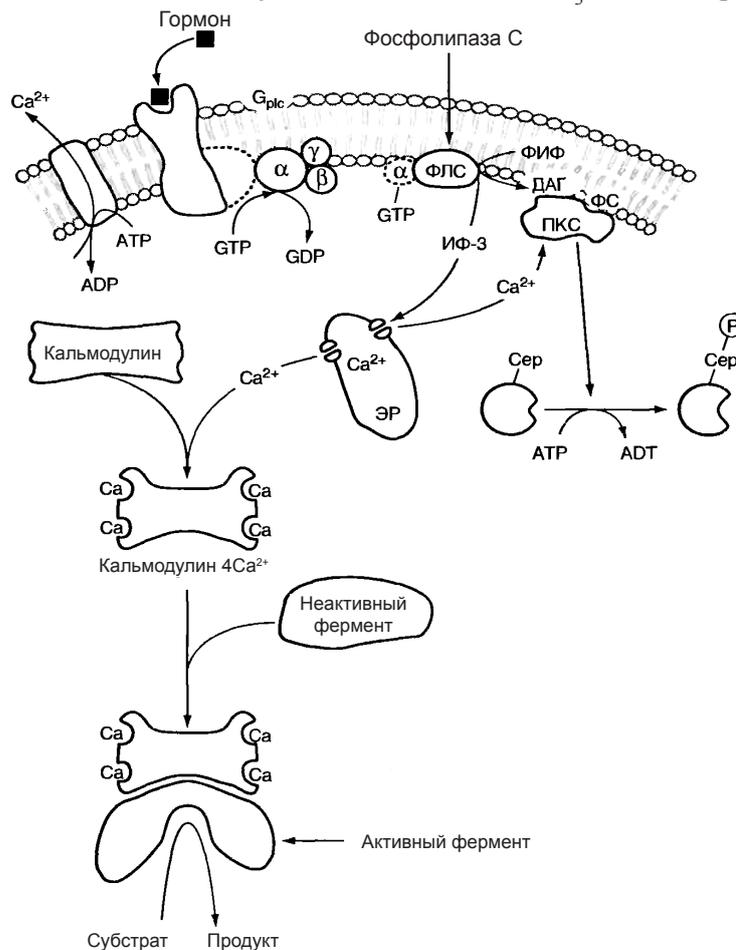


Рисунок 63 – Инозитолфосфатная система (по С.Е. Северину)

Участие белка кальмодулина в инозитолфосфатной передаче сигнала. В клетках многих тканей присутствует белок кальмодулин, который функционирует как внутриклеточный рецептор Ca , он имеет четыре центра для связывания Ca . Комплекс (кальмодулин – 4Ca^{2+}) не обладает ферментативной активностью, но взаимодействие комплекса с различными белками и ферментами приводит к их активации.

Как и большинство систем трансмембранной передачи сигналов, инозитолфосфатная система имеет не только механизм усиления, но и механизм подавления сигнала. Присутствующие в цитозоле инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃) и диацилглицерол (ДАТ) в мембране могут в результате серии реакций опять превращаться в фосфатидинозитол-4,5-бисфосфат (ФИФ₂). Ферменты, катализирующие восстановление фосфолипида, активируются фосфорилированием протеинкиназой С.

Концентрация Ca^{2+} в клетке снижается до исходного уровня при действии Ca^{2+} -АТФаз цитоплазматической мембраны и ЭР, а также $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ -транслоказ (активный антипорт) клеточной и митохондриальной мембран.

Функционирование транслоказ Ca^{2+} и Ca^{2+} -АТФаз может активироваться:

- комплексом [кальмодулин] [4Ca^{2+}];
- протеинкиназой А (фосфорилированием);
- протеинкиназой G (фосфорилированием).

Понижение концентрации Ca в клетке и диацилглицерола в мембране приводит к изменению конформации протеинкиназы С, снижению ее сродства к фосфатидилсерину, фермент диссоциирует в цитозоль (неактивная форма). Фосфорилированные протеинкиназой С ферменты и белки под действием фосфопротеинфосфатазы переходят в дефосфорилированную форму.

Фосфолипазы

Фосфолипазы – ферменты класса гидролаз, катализирующие катаболизм глицерофосфолипидов. Различают фосфолипазы секреторные, входящие в состав панкреатического сока, и клеточные фосфолипазы. Клеточные фосфолипазы A_1 , A_2 , D, С различаются по специфичности к отщепляемой группе. Все фосфолипазы – кальцийзависимые ферменты (рисунок 64).

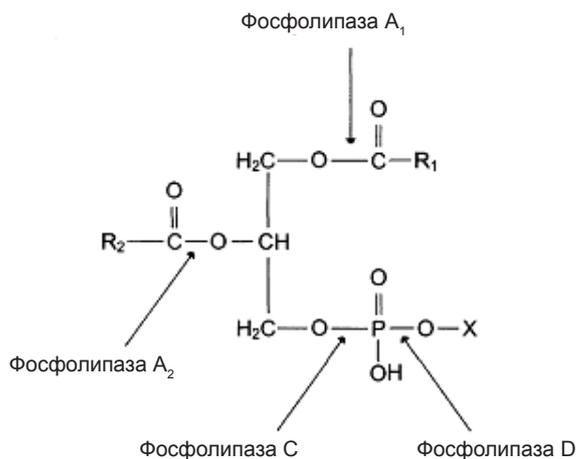


Рисунок 64 – Действие фосфолипаз

Фосфолипаза С – фермент, гидролизующий фосфоэфирную связь в инозитолфосфатидной кислоте.

В клетках человека идентифицировано 10 изоформ фосфолипазы, различающейся по: молекулярной массе, локализации, способу регуляции, субстратной специфичности. В структуре всех изоформ фосфолипазы С отсутствуют гидрофобные домены, которые могли бы обеспечить их взаимодействие с мембраной. Однако некоторые формы фосфолипазы С связаны с мембраной с помощью гидрофобного «якоря» ацильного остатка миристиновой кислоты или за счет взаимодействия с поверхностью бислоя. Каталитическая активность всех изоформ фосфолипазы С зависит от ионов кальция.

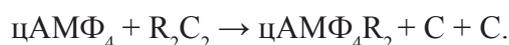
Большинство фосфолипаз С специфично в отношении фосфатидилинозитолов и практически не гидролизует другие типы фосфолипидов. Активный фермент может гидролизовать до 50 % от общего количества фосфатидилинозитолов клеточной мембраны. При гидролизе фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (ФИФ) образуются продукты диацилглицерол (ДАТ) и инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФЗ), служащие вторичными посредниками в трансмембранной передаче сигнала по инозитолфосфатному пути.

Протеинкиназы

Протеинкиназы А (цАМФ-стимулируемые) участвуют в аденилатциклазной системе передачи сигнала. Протеинкиназа А состоит из четырех субъединиц R_2C_2 : двух регуляторных (R_2) и двух каталитических (C_2). Комплекс R_2C_2 не обладает ферментативной активностью.

Комплекс R_2C_2 разными способами прикрепляется к мембране. Некоторые формы протеинкиназы А «заякориваются» с помощью алифатического остатка миристиновой кислоты каталитических субъединиц. Во многих тканях протеинкиназа А связана с «заякоренным» белком АКАРS (от англ. cAMP-dependent protein kinase anchoring proteins). АКАРS имеет центр связывания для регуляторных субъединиц протеинкиназы А. С помощью белка АКАРS протеинкиназа А связывается с мембраной в области локализации ферментов, катализирующих образование цАМФ (аденилатциклаза) или его гидролиз (фосфодиэстераза), а также белков, в регуляции активности которых фермент принимает участие, например потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы.

Регуляторные субъединицы протеинкиназы А имеют специфические центры для связывания цАМФ. Присоединение цАМФ к регуляторным субъединицам приводит к изменению конформации последних и снижению сродства к каталитическим субъединицам С, происходит диссоциация по схеме:



Субъединицы С представляют собой активную форму протеинкиназы А, которая катализирует реакции фосфорилирования белков по серину и треонину. Каталитические субъединицы С у разных типов протеинкиназ А не идентичны, они различаются прежде всего специфичностью в отношении белков-субстратов.

Протеинкиназы С участвуют в инозитолфосфатной системе передачи сигнала. Фермент состоит из двух функционально различных доменов – регуляторного и каталитического. Регуляторный домен содержит две структуры («цинковые пальцы»), образованные фрагментами пептидной цепи, богатыми цистеином, и содержащими два иона цинка. «Цинковые пальцы» участвуют в связывании диацилглицерола. Другой фрагмент регуляторного домена имеет высокое сродство к Са. Повышение концентрации кальция в цитозоле увеличивает сродство протеинкиназы С к фосфатидилсерину мембраны. Транслокация протеинкиназы С к мембране позволяет ферменту связаться с ДАТ, который еще больше повышает

сродство протеинкиназы С к ионам кальция. Наиболее распространенные изоформы протеинкиназы С активируются Ca^{2+} , диацилглицеролом и фосфатидилсерином.

Повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле клетки увеличивает скорость взаимодействия Ca^{2+} с неактивным цитозольным ферментом протеинкиназой С (ПКС) и белком кальмодулином, таким образом сигнал, принятый рецептором клетки, раздваивается.

Связывание протеинкиназы С с ионами кальция позволяет ферменту вступать в кальцийопосредованное взаимодействие с молекулами «кислого» фосфолипида мембраны, фосфатидилсерина (ФС). Диацилглицерол, занимая специфические центры в протеинкиназе С, еще более увеличивает ее сродство к ионам кальция.

На внутренней стороне мембраны образуется ферментативный комплекс – [ПКС] [Ca^{2+}] [ДАГ][ФС] – активная протеинкиназа С, фосфорилирующая специфические ферменты по серину и треонину.

Каталитический домен имеет центр, связывающий АТФ и белок-субстрат. Активная форма фермента протеинкиназы С фосфорилирует белки по остаткам серина и треонина. Снижение концентрации ионов кальция в клетке нарушает связь протеинкиназы С с фосфатидилсерином и диацилглицеролом, фермент переходит в неактивную форму и отделяется от мембраны.

Протеинкиназы G. В отличие от протеинкиназы А, протеинкиназа G присутствует не во всех тканях, ее обнаруживают в легких, мозжечке, гладких мышцах и тромбоцитах. Изоформы протеинкиназы G могут быть связаны с мембраной или находиться в цитоплазме. Растворимая протеинкиназа G состоит из двух идентичных субъединиц, каждая из которых имеет два центра для связывания цГМФ. Присоединение цГМФ к регуляторным центрам вызывает конформационные изменения субъединиц и повышает каталитическую активность фермента. Протеинкиназа G, подобно протеинкиназе А и С, специфична в отношении определенных белковых субстратов, которые она фосфорилирует по остаткам серина и треонина.

Фосфодиэстеразы

Фосфодиэстеразы – ферменты, катализирующие превращение цАМФ или цГМФ в неактивные метаболиты АМФ или ГМФ. Фосфодиэстеразы, снижая концентрации вторичных посредников, разрывают цепь превращений, вызванных активатором рецептора.

Фосфодиэстеразы присутствуют в клетках тканей в двух формах: в форме растворимого белка и мембранно-связанного. Формы фермента, связанные с мембраной, в разных тканях составляют 5–40 %. В одной и той же ткани могут присутствовать разные формы фосфодиэстеразы, различающиеся по сродству к субстратам, молекулярному весу, заряду, регуляторным свойствам и локализации в клетке.

Фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов не обладают абсолютной специфичностью, поэтому, как правило, одна и та же форма фермента способна гидролизовать как цАМФ, так и цГМФ. Однако скорости гидролиза этих двух нуклеотидов под действием одной и той же фосфодиэстеразы могут значительно различаться. Это зависит от того, какая фосфодиэстераза присутствует в клетке – более специфичная в отношении цАМФ или более специфичная к цГМФ, от соотношения концентраций цАМФ и цГМФ в клетке и от действия регуляторов фосфодиэстеразы.

В большинстве тканей присутствует фосфодиэстераза-1, более специфичная к цАМФ, активируемая Ca^{2+} , комплексом 4Ca^{2+} -кальмодулин и цГМФ.

ГЛАВА VII. РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

Для живых систем характерна высшая степень структурно-функциональной организации, способность системы к самоорганизации, размножению, самовосстановлению, взаимосвязи с окружающей внешней средой путем обмена веществ и энергией. Все эти процессы обусловлены благодаря исключительной способности живых систем – извлекать, трансформировать и использовать энергию химических соединений из окружающей среды. Важнейшими критериями функциональной активности клеточных мембран является целостность их структур, синхронность взаимодействия всех звеньев передачи сигналов в клетку за счет электрохимического потенциала, который образуется на их поверхности, за счет ионной асимметрии катионов и анионов и окислительно-восстановительных процессов трансформации протонного градиента в энергию АТФ в мембранах митохондрий.

Ионная асимметрия, создающая мембранный потенциал, обусловлена системой ферментов: Na^+ , K^+ -зависимых АТФаз; Ca^{2+} -АТФаз; Mg^{2+} -АТФаз; H^+ -АТФаз, которые создают градиент концентрации соответствующих ионов между двумя сторонами мембраны Na^+ , K^+ . При этом расходуется АТФ, т. е. фактически химические формы энергии АТФ трансформируются в осмотическую энергию (выражающуюся в разнице концентраций ионов на поверхностях мембран) и электрическую, если на одной из сторон мембран создается избыток электрических зарядов. Работа каждой из ферментных систем ионной асимметрии обеспечивается гормональной системой регуляции.

Так, например, Na^+ , K^+ -АТФаза имеется во всех клетках животного и растительного мира, в бактериях. Это свидетельствует об универсальной общебиологической функции ее как транспортной системы. В организме человека наиболее высока активность Na^+ , K^+ -АТФаз в нервной системе, почках, в секреторных органах, т. е. там, где наиболее выражены процессы активного транспорта веществ. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и другие ионы обеспечивают величину осмотического давления биологических жидкостей в клетках крови и тканей организма, что регулируется гормонами. Величина осмотического давления, создаваемая раствором, зависит от количества растворенных в нем молекул веществ или ионов. Это правило, носящее название закона осмотического давления, выражается формулой

$$\pi = i \times C \times R \times T,$$

где: i – изотонический коэффициент раствора;

C – молярная концентрация раствора, выраженная через комбинацию основных единиц системы СИ, т. е. в моль/м³;

R – универсальная газовая постоянная;

T – термодинамическая температура раствора.

В биологических жидкостях и клетках организма поддерживается постоянное осмотическое давление. Так, $\pi_{осм}$ плазмы крови $\approx 7,7$ атм, что соответствует 0,84–0,9 % раствора NaCl или 130–150 ммоль/л ионов натрия; 0,5 % раствора глюкозы. Снижение содержания ионов Na^+ в крови приводит к снижению осмотического давления, уменьшению артериального давления, что сопровождается падением перфузионного давления в приносящих артериолах клубочка почек, особенно чувствительных к снижению перфузионного давления юкстагломерулярных клеток, расположенных вдоль конечной части и входящих в почечные клубочки афферентных (приносящих) артериол.

Ренин-ангиотензиновая система регуляции секреции альдостерона

Снижение перфузионного давления в приносящих артериолах клубочка стимулирует высвобождение клетками юкстагломерулярного аппарата протеолитического фермента ренина – одного из ведущих факторов активации секреции наиболее активного минералокортикостероида альдостерона, синтезирующегося в клетках клубочковой зоны коры надпочечников из холестерина, под воздействием АКТГ и простагландинов. Однако наиболее важное влияние на секреторию альдостерона оказывает ренин-ангиотензиновая система (рисунок 65).

Ренин гидролизует пептидную связь в молекуле ангиотензиногена (синтезируемого в печени) и отщепляет N-концевой декапептид (ангиотензин I), усиливающий тонус сосудов и активирующий карбоксидипептидилпептидазу.

Под действием карбоксидипептидилпептидазы, или ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), выявленного в эндотелиальных клетках, легких и плазме крови, с C-конца ангиотензина I удаляются две аминокислоты и образуется октапептид – ангиотензин II.

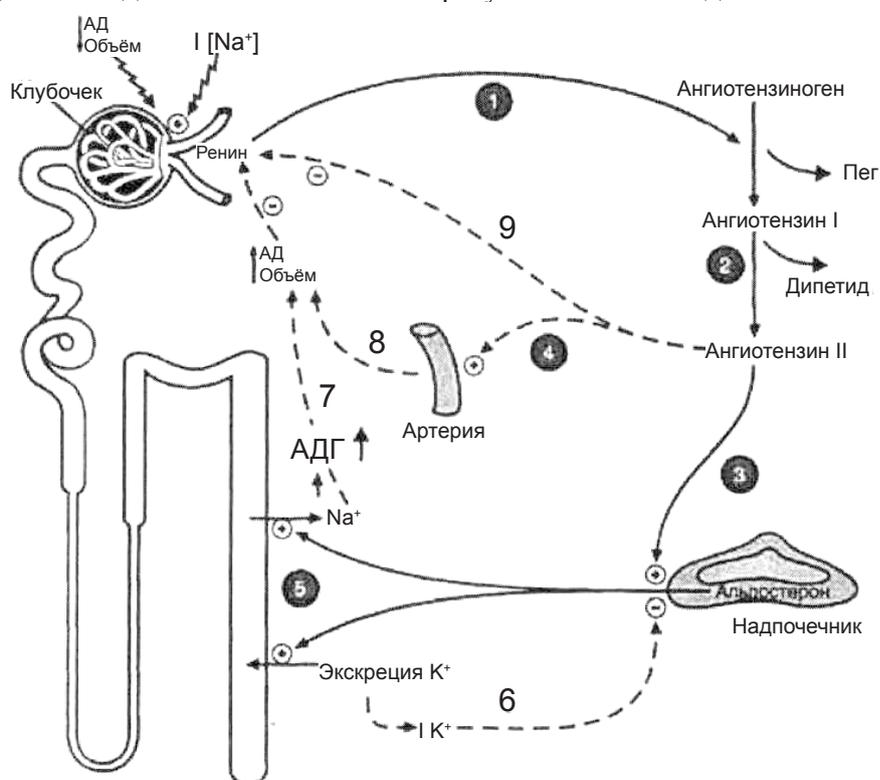


Рисунок 65 – Ренин-ангиотензиновая система регуляции секреции альдостерона

Ангиотензин II, связываясь со специфическими рецепторами, локализованными на поверхности клеток клубочковой зоны коры надпочечников стимулирует секрецию альдостерона и вызывает сужение артериол (не исключено, что это действие опосредуется через симпатическую нервную систему).

Альдостерон

Альдостерон не имеет специфических транспортных белков, но за счет слабых взаимодействий может образовывать комплексы с альбумином (рисунок 66). Гормон очень быстро захватывается печенью, где превращается в тетрагидроальдостерон-3-глюкуронид и экскретируется с мочой.

В клетках-мишенях гормон взаимодействует с рецепторами, которые могут быть локализованы как в ядре, так и в цитозоле клетки. Образовавшийся комплекс гормон-рецептор взаимодействует с определенным участком ДНК и изменяет скорость транскрипции специфических генов. Результат действия альдостерона – индукция синтеза: а) белков-транспортёров Na^+ из просвета канальца в эпителиальную клетку почечного канальца; б) Na^+ -, K^+ -АТФаз, обеспечивающих удаление ионов натрия из клетки почечного канальца в межклеточное пространство и переносящей ионы калия из межклеточного пространства в клетку почечного канальца; в) белков-транспортёров ионов калия из клеток почечного канальца в первичную мочу; г) митохондриальных ферментов ЦТК, в частности цитратсинтазы, стимулирующих образование молекул АТФ, необходимых для активного транспорта ионов.

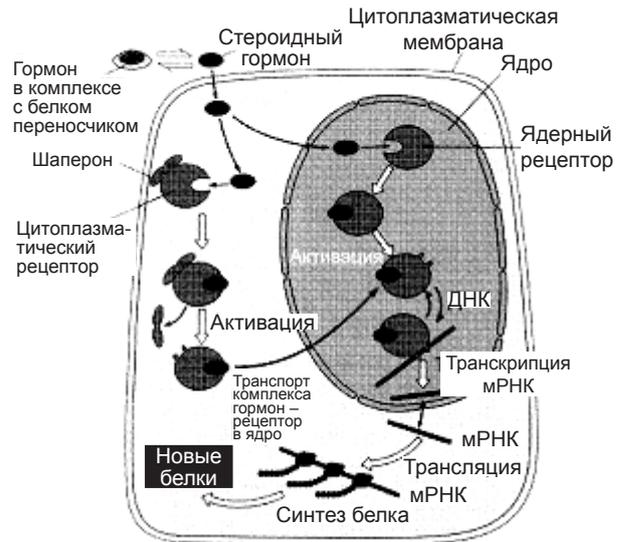


Рисунок 66 – Механизм секреции и действия альдостерона

Суммарным биологическим эффектом индуцируемых альдостероном белков является увеличение реабсорбции ионов натрия в канальцах нефронов, что вызывает задержку NaCl в организме и возрастание экскреции калия.

Антидиуретический гормон

Антидиуретический гормон (АДГ), или вазопрессин, – пептид с молекулярной массой около 1 100 Д, содержащий девять аминокислот, соединенных одним дисульфидным мостиком.

Синтез и секреция антидиуретического гормона

АДГ синтезируется в нейронах гипоталамуса в виде предшественника препрогормона, который поступает в аппарат Гольджи и превращается в прогормон. В составе нейросекреторных гранул прогормон переносится в нервные окончания задней доли гипофиза (нейрогипофиз). Во время транспорта гранул происходит процессинг прогормона, в результате чего он расщепляется на зрелый гормон и транспортный белок – нейрофизин. Гранулы, содержащие зрелый антидиуретический гормон и нейрофизин, хранятся в терминальных расширениях аксонов в задней доле гипофиза, из которых секретируются в кровотоки при соответствующей стимуляции.

Стимулом, вызывающим секрецию АДГ, служит повышение концентрации ионов натрия и увеличение осмотического давления внеклеточной жидкости. При недостаточном потреблении воды, сильном потоотделении или после приема большого количества соли осморорецепторы гипоталамуса, чувствительные к колебаниям осмолярности, регистрируют повышение осмотического давления крови. Возникают нервные импульсы, которые передаются в заднюю долю гипофиза и вызывают высвобождение АДГ. Секреция АДГ происходит также в ответ на сигналы от барорецепторов предсердий. Изменение осмолярности всего на 1 % приводит к заметным изменениям секреции АДГ.

Механизм действия

Для АДГ существуют два типа рецепторов: V_1 и V_2 . Рецепторы V_2 , опосредующие главный физиологический эффект гормона, обнаружены на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек и дистальных канальцев – наиболее важных клеток-мишеней для АДГ, которые относительно непроницаемы для молекул воды. В отсутствие АДГ моча не концентрируется и может выделяться в количествах, превышающих 20 л в сутки (норма 1,0–1,5 л в сутки). Связывание АДГ с V_2 стимулирует аденилатциклазную систему и активацию протеинкиназы А. В свою очередь, протеинкиназа А фосфорилирует белки, стимулирующие экспрессию гена мембранного белка – аквапорина-2, который перемещается к апикальной мембране собирательных канальцев и встраивается в нее, образуя водные каналы. Это обеспечивает избирательную проницаемость мембраны клеток для воды, которые свободно диффундируют в клетки почечных канальцев и затем поступают в интерстициальное пространство. Поскольку в результате происходит реабсорбция воды из почечных канальцев и экскреция малого объема высококонцентрированной мочи (антидиурез), гормон называют антидиуретическим.

Предсердный натрийуретический фактор

Это пептид, содержащий 28 аминокислот с единственным дисульфидным мостиком. Предсердный натрийуретический фактор (ПНФ) синтезируется, главным образом в кардиомиоцитах предсердий и хранится в виде препрогормона, состоящего из 126 аминокислотных остатков.

Основным фактором, регулирующим секрецию предсердного натрийуретического фактора, является увеличение АД. Другие стимулы секреции: увеличение осмолярности плазмы, повышение частоты сердцебиений, повышенный уровень катехоламинов и глюкокортикоидов в крови.

Основные клетки-мишени ПНФ – почки, периферические артерии. В почках ПНФ стимулирует расширение приносящих артериол, усиление почечного кровотока, увеличение скорости фильтрации и экскреции ионов натрия. В периферических артериях ПНФ снижает тонус гладких мышц и соответственно расширяет артериолы. Таким образом, суммарным действием ПНФ является увеличение экскреции Na^+ и понижение АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голиков П.П.* Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.: Медицина, 1988.
2. *Балаболкин М.И.* Эндокринология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Универсум паблишинг, 1998.
3. *Берёзов Т.Т., Коровкин Б.Ф.* Биологическая химия. М.: Медицина, 2007.
4. *Болдырев А.А.* и др. Биомембранология: учеб. пособие / А.А. Болдырев, Е.И. Кяйвярйнен, В.А. Илюха. Петрозаводск: Изд-во Кар НЦ РАН, 2006. 226 с.
5. *Геннис Р.* Биомембраны. Молекулярная структура и функции / пер. с англ. М.: Мир, 1997. 624 с.
6. *Голиков П.П.* Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.: Медицина, 1988.
7. *Дедова И.И., Мельниченко Г.А.* Эндокринология: нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
8. *Искакова С.А.* Регуляция обмена веществ. Биохимия гормонов: учеб.-метод. пособие. Караганда, 2005. 82 с.
9. *Камкин А., Каменский А.* Фундаментальная и клиническая физиология. М.: Изд. центр «Академия», 2004. 1072 с.
10. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* Общая гормонология // Биомедицинская химия. 2004. Т. 50, вып. 4. С. 344–366.
11. *Кучук Э.М.* Обмен веществ в организме. Ч. 3. Обмен липидов. Бишкек, 2012. 68 с.
12. *Кнорре Д.Г., Мызина С.Д.* Биологическая химия: учеб. М.: Высш. шк., 2002.
13. *Комов В.П., Шведова В.Н.* Биохимия: учебник. М.: Дрофа, 2004. 640 с.
14. *Крутецкая З.И.* и др. Механизмы внутриклеточной сигнализации / З.И. Крутецкая, О.Е. Лебедев, Л.С. Курилова. СПб.: Изд-во СПбУ, 2003. 208 с.
15. *Наточина Ю.В., Ткачук В.А.* Рецепция и внутриклеточная сигнализация // Современный курс классической физиологии. М.: Гэотар-Медиа, 2007.
16. *Марри Р. и др.* Биохимия человека: учеб.: в 2 т. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейесс, В. Родуэлл. М.: Мир, 1993.
17. *Микашинович З.И.* и др. Метаболические особенности клеточных мембран и органов с различной функциональной специализацией / З.И. Микашинович, О.Г. Саркисян, Е.С. Белоусова, Т.Д. Коваленко. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2013. 116 с.
18. *Микашинович З.И.* и др. Метаболические особенности клеточных мембран и органов с различной функциональной специализацией / З.И. Микашинович, О.Г. Саркисян, Е.С. Белоусова. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ. 2011. 65 с.
19. *Мусил Я. и др.* Современная биохимия в схемах / Я. Мусил, О. Новикова, К. Кунц; пер. с англ.; 2-е изд., исправл. М.: Мир, 1984. 216 с.
20. Наглядная эндокринология / пер. с англ.; под ред. Г.А. Мельниченко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 120 с.
21. *Николаев А.Я.* Биологическая химия. М.: МТА, 2004. 566 с.
22. *Овчинников Ю.А., Шамин А.Н.* Строение и функции белков. М.: Педагогика, 1983. 128 с.
23. *Рис Э., Стернберг М.* Введение в молекулярную биологию: от клеток к атомам / пер. с англ. М.: Мир, 2002. 142 с.

24. *Розен В.Б.* Основы эндокринологии: учеб. пособие. М.: Высш. шк., 1980. 344 с.
25. Биологическая химия: учебник / под ред. чл.-корр. РАМН С.Е. Северина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 768 с.
26. *Строев Е.А.* Биологическая химия: учеб. М.: Высш. шк., 1986. 476 с.
27. *Ченцов Ю.С.* Введение в клеточную биологию: учеб. для вузов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ИКЦ «Академкнига», 2004. 495 с.: ил.
28. *Шушкевич Н.И.* Биохимия гормонов: учеб. пособие по мед. биохимии. Владимир: Изд-во Владим. гос. ун-та, 2009. 68 с.
29. *Юдаев Н.А.* и др. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М.: Наука, 1976. 380 с.
30. *Яковлев А.В.* и др. Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы внутриклеточных вторичных посредников: учеб. пособие. / А.В. Яковлев, О.В. Яковлева, Г.Ф. Ситдикова. Казань: Изд-во КГУ, 2009. 48 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Классификация гормонов по химической структуре

Класс	Семейство	Ряд	Представители	Тип рецепторов
I. Стероидные	1. C ₂₁ -стероиды (прегиановые)	а. Кортикостероиды а1. Глюкокортикоиды а2. Минералокортикоиды б. Прогестины	Кортикостерон, гидрокортизон Альдостерон Прогестерон	Ядерные
	2. C ₁₉ -стероиды (андростановые)	Андрогены	Тестостерон, 5 α -дигидготестостерон	-//-
	3. C ₁₈ -стероиды (эстрановые)	Эстрогены	Эстрадиол, эстрон, эстриол	-//-
	4. C ₃ 7-стероиды (холестановые)	а. Витамин D ₃ б. Экдизоны (членистоногие)	1 α , 25(OH) ₂ D ₃ Экдизон (насекомые)	-//-
II. Производные полиненасыщенных жирных кислот	1. Ретаноиды (C20:5)	Ретиновые кислоты	Ретиновая кислота	-//-
	2. Ювенильные гормоны (C16-18):2 (насекомые)	Ювенильные гормоны	Ювенильный гормон III	-//-
	3. Эйкозаноиды (C20:3) (чисто гормоны)	а. Тромбоксаны б. Простагландины в. Простаглицлины г. Лейкотриены	TXA ₂ PGF _{2α} PGI ₁ LTA ₄	Сопряженные с G-белками
III. Производные аминокислот	1. Производные тирозина	а. Катехоламины б. Тиреоидные гормоны	Адреналин, дофамин Тироксин, трийодтиронин	-//- Ядерные
	2. Производные триптофана	а. Мелатонин б. Серотонин (гистогормон)	Мелатонин Серотонин	Сопряженные с G-белками
IV. Белковопептидные	1. Нейрогипофизарные пептиды	а. Ряд вазопрессина б. Ряд окситоцина	Аргинин-вазопрессин Окситоцин	-//-
	2. Гипоталамические релизинг-факторы (по функциональному признаку)		Люлиберин, соматостатин	-//-
	3. Ангиотензины		Ангиотензин II	-//-
	4. Олигопептиды АКТГ типа		АКТГ, α -МСГ, β -липотропин	-//-

Класс	Семейство	Ряд	Представители	Тип рецепторов
	5. Олигопептиды желудочно-кишечного тракта	а. Ряд глюкагона б. Ряд гастрина в. Ряд гастрин-релизинг пептида г. Ряд соматостатина д. Ряд панкреатического полипептида	Глюкагон, секретин, ГИП, ВИП гастрин, холецистокинины ГРП, субстанция Р, нейротензин, нейропептид γ	-//-
	6. Семейство инсулина		Инсулин, релаксин, IGF-I, IGF-II	Тетрамерные тирозинкиназы
	7. Гормоны тимуса		Тимозины, тимопоэтины	
	8. Атриопептиды		Натрийуретические факторы ANF, BNF	Гуанилатциклазы
	9. Олигопептидные регуляторы обмена Ca^{2+}	а. Ряд кальцитонина	Кальцитонин, адреномедуллин	Сопряженные с G-белками
		б. Ряд паратгормона	Паратгормон, белок, родственный паратгормону	-//-
	10. Мономерные белки типа СТГ		Соматотропин, пролактин, плацентарный лактоген	Ассоциированные с тирозинкиназами класса Janus
	11. Мономерные белки типа фактора роста фибробластов (гистогормоны)		FGF6, EGF	Мономерные тирозинкиназы
	12. Цитокины (гистогормоны)	а. Интерлейкины б. Интерфероны	IL-1, IL-3, фактор, стимулирующий колонии макрофагов, эритропоэтин, INF α , INF γ	Ассоциированные с тирозинкиназами
	13. Хемокины (гистогормоны)	а. Типа С б. Типа СС в. Типа СХС		Сопряженные с G-белками
	14. Лептин		Лептин	Ассоциированные с тирозинкиназами
	15. Димерные гликопротеиды типа ЛГ		Лютеинизирующий гормон, хорионический гонадотропин, тиреотропин	Сопряженные с G-белками
	16. Димерные гликопротеиды типа трансформирующего фактора бета		Фактор регрессии мюллеровых каналов, активины, ингибины, TGF β	Серинтреонинкиназы
	17. Димерные белки типа фактора роста тромбоцитов (гистогормоны)		PDGF, VEGF	Мономерные тирозинкиназы
	18. Гомотримерные белки типа фактора некроза опухолей альфа		TNF α . фактор, ингибирующий подвижность макрофагов (MIF)	Рецепторы-фосфатазы

Гормоны

ГИПОТАЛАМУС
<p>Нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер переднего гипоталамуса: <i>Нейроэндокринная секреция:</i></p> <p>окситоцин вазопрессин</p> <p>Нейроны мелкоклеточных ядер медиобазального и частично заднего гипоталамуса: <i>рилизинг-факторы (РФ) для гормонов передней и средней долей гипофиза:</i></p> <p>АКТГ-РФ (синоним: кортиколиберин) ТТГ-РФ (синоним: тиролиберин) ЛГ/ФСГ-РФ (синоним: гонадотропин (ГТ)-РФ) СТГ-РФ (синоним: соматолиберин) соматостатин</p> <p style="text-align: center;"><i>группа пролактостатиновых факторов:</i></p> <p>дофамин лейэнкефалин метэнкефалин МСГ-РФ (синоним: меланолиберин) ингибирующий фактор меланоцитстимулирующего гормона (МИФ, синоним: меланостатин)</p>
ГИПОФИЗ
<p style="text-align: center;">ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ <i>Эндокринная секреция:</i></p> <p style="text-align: center;">Базофилы:</p> <p style="text-align: center;">Кортикотрофы: адренкортикотропный гормон (АКТГ) фактор, ингибирующий подвижность макрофагов (МПИФ)</p> <p style="text-align: center;">Тиреотрофы: тиреотропный гормон (ТТГ)</p> <p style="text-align: center;">Гонадотрофы: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) лютеинизирующий гормон (ЛГ)</p> <p style="text-align: center;">Ацидофилы:</p> <p>соматотрофы: соматотропный гормон (СТГ, синоним: гормон роста)</p> <p style="text-align: center;">Ацидофилы:</p> <p style="text-align: center;">Соматотропы: соматотропный гормон (СТГ, синоним: гормон роста)</p> <p style="text-align: center;">Лактотрофы: пролактин (ПРЛ), синоним: лютеотропный гормон (ЛТГ)</p> <p style="text-align: center;">СРЕДНЯЯ ДОЛЯ:</p> <p style="text-align: center;">Эпителиальные клетки: <i>Эндокринная секреция:</i></p> <p>α-меланоцитстимулирующий гормон (α-МСГ) β-меланоцитстимулирующий гормон (β-МСГ) γ-меланоцитстимулирующий гормон (γ-МСГ) β-липотропин β-эндорфин</p> <p style="text-align: center;">ЗАДНЯЯ ДОЛЯ:</p> <p>Аксоны нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер переднего гипоталамуса: <i>Нейроэндокринная секреция:</i></p> <p>окситоцин вазопрессин (синоним: антидиуретический гормон (АДГ))</p>

ЭПИФИЗ:
Пинеалоциты: <i>Эндокринная и паракринная секреция:</i> мелатонин антигонадотропный пептид
Тимоциты: <i>Эндокринная и паракринная секреция:</i> тимозины тимопоэтины лимфокины <i>Паракринная секреция:</i> пролактин кальцитонин
ОСТРОВКИ ЛАНГЕРГАНСА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
β-Клетки: <i>Эндокринная и паракринная секреция:</i> инсулин α-Клетки: <i>Эндокринная и паракринная секреция:</i> глюкагон <i>Эндокринная и паракринная секреция:</i> соматостатин панкреагастрин секретин
НАДПОЧЕЧНИКИ:
а. Кора надпочечников: Клетки клубочковой зоны: <i>Эндокринная секреция:</i> Минералокортикоиды: альдостерон Глюкокортикоиды: кортикостерон Клетки пучковой зоны: <i>Эндокринная секреция:</i> Глюкокортикоиды: кортикостерон кортизол (синоним: гидрокортизон) кортизон Клетки сетчатой зоны: <i>Эндокринная секреция:</i> Глюкокортикоиды: кортизол Неактивные андрогены: андростендион 11-оксиандростендион адреностерон дегидроэпиандростерон (ДГЭА) ДГЭА-сульфат <i>Эстрогены (минорная секреция, некоторые виды)</i>

<p align="center">б. Мозговой слой надпочечников <i>Эндокринная секреция:</i></p> <p>адреналин норадреналин опиаты адреномедулин</p>
<p>ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА:</p>
<p align="center">Клетки фолликулярного эпителия: <i>Эндокринная секреция:</i></p> <p>тироксин (Т4) трийодтиронин (Т3)</p> <p align="center">Парафолликулярные (С-клетки): <i>Эндокринная секреция:</i></p> <p>кальцитонин</p> <p align="center"><i>Паракринная секреция:</i></p> <p>соматостатин</p>
<p>ПАРАЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА:</p>
<p align="center">Главные клетки: <i>Эндокринная секреция:</i></p> <p>паратгормон</p> <p align="center"><i>Паракринная секреция:</i></p> <p>кальцитонин</p>
<p>СЕМЕННИКИ:</p>
<p>Клетки Лейдига (интерстициальные клетки):</p>
<p align="center"><i>Эндокринная и паракринная секреция:</i> активные андрогены:</p> <p>тестостерон</p> <p align="center">неактивные андрогены:</p> <p>андростендион дегидроэпиандростерон (ДГЭА)</p> <p align="center">женские половые гормоны (минорная секреция):</p> <p>прогестерон</p>
<p align="center">Клетки Сертоли: <i>Эндокринная и паракринная секреция:</i></p> <p>ингибин фактор регрессии мюллеровых каналов (ФРМК) женские половые гормоны (минорная секреция): строгены (из андрогенов клеток Лейдига)</p> <p align="center"><i>Паракринная секреция:</i></p> <p>окситоцин</p>
<p>ЯИЧНИКИ:</p>
<p align="center">Фолликулярный аппарат: Клетки внутренней оболочки фолликула: <i>эндокринная и паракринная секреция:</i></p> <p>андростендион дегидроэпиандростерон тестостерон</p>

Клетки гранулезной ткани

Эндокринная и паракринная секреция:

Эстрогены, андрогены клеток внутренней оболочки:

эстрадиол (E2)

эстрон (E1)

эстриол (E3) (в порядке уменьшения секреции)

ингибин В

прогестерон (минорная секреция)

Паракринная секреция:

фактор регрессии мюллеровых каналов (минорная секреция)

Клетки желтого тела (лютеоциты):

Эндокринная и паракринная секреция:

прогестерон

ингибин А

релаксин

окситоцин (желтое тело беременности)

Паракринная секреция:

фактор регрессии мюллеровых каналов (минорная секреция)

Интерстициальные клетки:

Эндокринная секреция:

тестостерон

андростендион

дегидроэпиандростерон

ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ:

Паракринная секреция:

лимфокины

соматостатин

пролактин

проопиомеланокортин

АКТГ

хемокины

фактор, ингибирующий подвижность макрофагов

ПЛАЦЕНТА:

Синцитиотрофобласты:

Эндокринная и паракринная секреция:

Стероиды:

эстриол

эстрадиол

эстрон

прогестерон

тестостерон (минорная секреция)

Белково-пептидные гормоны:

хорионический гонадотропин (ХГТ)

плацентарный лактоген (синоним: хорионический соматомаммотропин (ХСМ))

релаксин

пролактин

СТГ

АКТГ

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ТИПЫ КЛЕТОК:

Гистогормоны (синоним: парагормоны)

Паракринная и аутокринная секреция:

Производные полиненасыщенных жирных кислот:

ретиноевая кислота

Производные эйкозаноидов:

простагландины

тромбоксаны

простациклины

лейкотриены

Амины:

гистамин

серотонин

триптамин

Полисахариды

гепарин

Белково-пептидные гистогормоны:

инсулиноподобный ростовой фактор I (ИФР-1)

инсулиноподобный ростовой фактор II (ИФР-II)

эпидермальный фактор роста (ЭФР)

фактор роста нервов (НФР)

трансформирующий ростовой фактор α (ТРФ α)

трансформирующий ростовой фактор β (ТРФ β)

интерфероны, интерлейкины и другие

ВАРИАНТЫ СЕКРЕЦИИ СОМАТОСТАТИНА:

Нейроэндокринная секреция:

нейроны медиобазального гипоталамуса

Эндокринная и паракринная секреция:

клетки кишечника

Паракринная секреция:

D-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы

C-клетки щитовидной железы

лимфоциты

клетки передней доли гипофиза

ВАРИАНТЫ СЕКРЕЦИИ АКТИВНЫХ И НЕАКТИВНЫХ АНДРОГЕНОВ:

Эндокринная секреция:

Активные андрогены:

клетки Лейдига семенников

интерстициальные клетки яичников

клетки внутренней оболочки фолликулов яичников

Неактивные андрогены:

клетки Лейдига семенников

интерстициальные клетки яичников

клетки сетчатой зоны коры надпочечников

Паракринная секреция:

клетки Лейдига семенников

клетки внутренней оболочки яичников

ПЕЧЕНЬ:
Гепатоциты: <i>Эндокринная секреция:</i> инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-1) гормональные ретиноиды ангиотензиноген (прогормон)
ПОЧКИ:
Клетки юкстагломерулярного аппарата: <i>Эндокринная секреция:</i> эритропоэтин гормональная форма витамина D ₃
ЖИРОВАЯ ТКАНЬ:
Адиipoциты: <i>Эндокринная секреция:</i> лептин
СЕРДЦЕ:
<i>Эндокринная и паракринная секреция:</i> Кардиомиоциты предсердия: атриальный натрийуретический пептид (АНП) Кардиомиоциты желудочка: мозговой натрийуретический пептид (МНП)
ЭНТЕРИНОВАЯ СИСТЕМА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА:
Энтероциты желудка: <i>Эндокринная и паракринная секреция:</i> гастрин Энтероциты тонкого кишечника: <i>Эндокринная и паракринная секреция:</i> гастрин холецистокинин (ХЦК, синоним: панкреозимин) гастроингибирующий пептид (ГИП) секретин глюкагон соматостатин вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) нейротензин вещество Р проопиомеланокортин и его производные тиролиберин Биогенные амины: серотонин дофамин норадреналин

Кучук Энвер Мамудович,
Кучук Александр Энверович

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОК
И ИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ

Учебное пособие

Редактор И.В. Верченко
Компьютерная верстка А.Ш. Мельниковой

Подписано в печать 10.11.2017.
Формат 60×84 ¹/₈. Печать офсетная.
Объем 19,0 п.л. Тираж 100 экз. Заказ 25.

Издательство КРСУ
720000, Бишкек, ул. Киевская, 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, Бишкек, ул. Горького 2