

Ю.К.Василенко

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие

Рекомендовано ГОУ ВПО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М.Сеченова в качестве
учебного пособия для студентов учреждений высшего
профессионального образования, обучающихся
по специальности 060301.65 «Фармация»,
по дисциплине «Биологическая химия»



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2011**

УДК 577
ББК 28.072я73
В19

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Автор:

Ю.К.Василенко – д.м.н., проф. кафедры биол. химии и микробиологии Пятигорской гос. фармацевт. академии Росздрова

Регистрационный № рецензии 147 от 18.05.2011 г. ФГУ «ФИРО».

Василенко Ю.К.

Биологическая химия: учеб. пособие / Ю.К.Василенко. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 432 с.

ISBN 978-5-98322-775-0

В учебном пособии на современном уровне науки рассмотрены основные разделы биохимии – вопросы статической, динамической, функциональной и фармацевтической биохимии. Материал изложен в соответствии с программой по биологической химии и с учетом междисциплинарных связей этого предмета с другими дисциплинами. Особое внимание уделено медико-биологической и фармацевтической направленности материала, необходимой для изучения некоторых разделов практической фармации и медицины.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских и фармацевтических вузов.

УДК 577
ББК 28.072я73

ISBN 978-5-98322-775-0

© Василенко Ю.К., 2011

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	6
Введение	7
Список сокращений	18
1. Химия белков	19
1.1. Общая характеристика белковых веществ	19
1.2. Физико-химические свойства белков	20
1.3. Химический состав белков	25
1.4. Структура белков и их функции.....	37
1.5. Денатурация белка.....	43
1.6. Классификация белковых веществ	45
1.6.1. Протеины	45
1.6.2. Сложные белки	46
2. Химия нуклеиновых кислот	60
2.1. Общая характеристика	60
2.2. Свойства и функции нуклеиновых кислот	70
3. Витамины	73
3.1. Общая характеристика	73
3.2. Классификация витаминов	76
3.3. Нарушение баланса витаминов в организме.....	78
3.4. Характеристика индивидуальных витаминов.....	80
4. Ферменты	98
4.1. Общее понятие о ферментах.....	98
4.2. Выделение ферментов и определение их активности.....	100
4.3. Химическое строение ферментов	102
4.4. Механизм действия ферментов	110
4.5. Свойства ферментов	113
4.6. Номенклатура и классификация ферментов	119
4.7. Ферменты как лекарственные препараты и диагностические средства	130
5. Введение в обмен веществ. Энергетика обмена веществ	132
5.1. Общие понятия об обмене веществ и энергии	132
5.2. Энергетика обмена веществ.....	133
5.3. Общая характеристика промежуточного обмена веществ.....	138

6.	Биологическое окисление	144
6.1.	Общая характеристика	144
6.2.	Лимоннокислый цикл и окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты.....	147
6.3.	Дыхательная цепь ферментов	156
6.4.	Окислительное фосфорилирование	161
6.5.	Оксигеназное и свободнорадикальное окисление.....	169
7.	Обмен углеводов	173
7.1.	Общая характеристика обмена углеводов. Переваривание углеводов	173
7.2.	Катаболизм углеводов в тканях	176
7.3.	Биосинтез углеводов.....	188
7.4.	Нейрогуморальная регуляция углеводного обмена. Роль печени в углеводном обмене.....	191
7.5.	Фотосинтез	194
8.	Обмен липидов	198
8.1.	Общая характеристика. Переваривание жиров. Ресинтез липидов в кишечном эпителии	198
8.2.	Катаболизм липидов в тканях.....	204
8.3.	Окисление жирных кислот	205
8.4.	Синтез жирных кислот	211
8.5.	Синтез липидов.....	215
8.6.	Обмен стеридов и холестерина.....	217
8.7.	Превращение углеводов в жиры.....	220
8.8.	Нейрогуморальная регуляция липидного обмена	221
8.9.	Нарушение обмена липидов	222
9.	Обмен белков	227
9.1.	Общая характеристика. Переваривание белков	227
9.2.	Катаболизм белков и аминокислот в тканях	232
9.3.	Обезвреживание аммиака. Орнитиновый цикл	247
9.4.	Синтез аминокислот	251
9.5.	Аминокислоты как лекарственные вещества.....	254
10.	Обмен сложных белков	257
10.1.	Обмен хромопротеинов.....	257
10.2.	Катаболизм нуклеопротеинов и нуклеиновых кислот	260
11.	Синтез нуклеиновых кислот и их роль в хранении и передаче наследственных свойств организма	266
12.	Синтез белков	276

13. Молекулярные механизмы изменчивости. Молекулярная патология.....	289
14. Полиморфизм белков. Иммуноглобулины.....	291
15. Интеграция и регуляция обмена веществ. Гормоны.....	297
15.1. Интеграция обмена веществ.....	297
15.2. Нейрогуморальная регуляция обмена веществ, роль гормонов... ..	299
15.3. Структура, метаболизм и механизм действия гормонов.....	305
15.4. Классификация и характеристики групп гормонов.....	311
15.4.1. Стероидные гормоны.....	313
15.4.2. Пептидные гормоны.....	318
15.4.3. Гормоны – производные аминокислот.....	325
15.4.4. Простагландины.....	331
15.4.5. Гормоны как лекарственные препараты.....	333
16. Особенности обмена веществ в отдельных органах и тканях.....	336
16.1. Биохимия печени.....	336
16.2. Биохимия почек.....	339
16.3. Биохимия крови.....	341
16.4. Биохимия мышц.....	347
16.5. Биохимия нервной системы.....	353
17. Фармацевтическая биохимия.....	358
17.1. Общая характеристика.....	358
17.2. Лекарства как чужеродные соединения, их судьба в организме... ..	364
17.3. Всасывание лекарственных веществ.....	365
17.4. Распределение и выведение лекарственных веществ.....	368
17.5. Метаболизм лекарственных веществ.....	371
17.6. Факторы, влияющие на метаболизм лекарств.....	395
Задания для контроля усвоения материала курса биологической химии.....	400
1. Химическое строение и функции белков и нуклеиновых кислот. Ферменты.....	400
2. Введение в обмен веществ и энергии. Биологическое окисление.....	407
3. Обмен углеводов. Обмен липидов. Обмен белков и нуклеиновых кислот, передача генетической информации.....	415
4. Интеграция и регуляция обмена веществ. Гормоны. Фармацевтическая биохимия с основами метаболизма лекарственных веществ.....	422
Литература.....	431

ПРЕДИСЛОВИЕ

В предлагаемом издании рассматриваются материалы по основным разделам биохимии – статической и метаболической биохимии, функциональной и фармацевтической биохимии, предусмотренные типовой учебной программой по биохимии, утвержденной в 2001 г. ГОУ ВУНМЦ Минздрава РФ.

Биологическая химия в фармацевтическом вузе является базовой дисциплиной, тесно связанной с проблемами химии, биологии, медицины, фармации. Одним из источников биохимии является физиология. Недалеким вначале в течение длительного времени она называлась физиологической химией. Биохимические сведения лежат в основе познания функций организма: пищеварения, дыхания, мышц, нервной системы, крови, гормональной и др. Важнейший вклад в современную биохимию вносит биоорганическая химия. Биохимия тесно связана с фармакологией. Современная фармакология, изучающая влияние биогенных и чужеродных для организма веществ, по существу является прикладной физиологией и биохимией, направленной на лечебные цели. Наиболее глубокие знания действия лекарств и ядов основываются на исследовании места их вторжения в процессы обмена веществ. Знание структуры, свойств и превращений биологически активных веществ в организме необходимо не только для понимания механизма их действия, но и для оценки назначаемых дозировок, учета возможной несовместимости, зависимости лечебной активности от лекарственной формы, создания новых лекарственных форм, для определения их биологической активности и стандартизации, для возможности их промышленного производства и т.д. В связи с этим биохимия является одной из важнейших теоретических дисциплин в системе фармацевтического образования. Эффективное изучение биохимических закономерностей позволит легко усваивать последующие дисциплины будущему провизору и в процессе профессиональной деятельности ориентироваться в особенностях обмена веществ у здорового и больного человека, понимать механизм действия различных лекарственных веществ и их превращения в организме. Эти знания позволят понять молекулярные механизмы возникновения лекарственной устойчивости микроорганизмов и привыкания к лекарствам больного человека, создадут интерес к поиску новых лекарственных средств и расшифровке механизма их действия.

Автор считает своим долгом выразить глубокую признательность коллективу кафедры биохимии и микробиологии ПятГФА за помощь, поддержку и совместный труд по составлению заданий для контроля знаний студентов по биохимии.

ВВЕДЕНИЕ

Биологическая химия – это наука о химическом составе живой материи и химических процессах, протекающих в живом организме и лежащих в основе его жизнедеятельности.

Как самостоятельная наука современная биохимия сложилась на рубеже XIX и XX вв. на фундаменте двух наук – физиологии и органической химии. Существенными предпосылками для ее формирования послужили работы Реомюра и Спалланцани по физиологии пищеварения, открытие Ю.Либихом белков, жиров и углеводов как основных компонентов животного и растительного организма, открытие природы спиртового брожения в результате исследований Л.Пастера, Ю.Либиха, М.М.Манасеиной, Э.Бухнера, синтез химическим путем веществ, присущих живым организмам – мочевины (работы Ф.Велера), жиров (работы М.Бертло), углеводов (работы А.М.Бутлерова), пептидов (работы А.Я.Данилевского, Э.Фишера), выделение в чистом виде ферментов уреазы и пепсина (Дж.Самнером и Дж.Нортропом), открытие Ф.Мишером нуклеиновых кислот, Н.И.Лукиным и К.Функом – витаминов и др.

XX век ознаменовался крупными открытиями в области биохимии – такими как выяснение способа хранения и передачи генетической информации, расшифровка структуры нуклеиновых кислот и белков, выяснение механизмов биосинтеза этих соединений, установление основных принципов и механизмов трансформации энергии в биологических системах, расшифровка реакций обмена веществ в их взаимодействии, роль каталитических свойств белков и др. Выдающееся место в развитии биохимии заняли исследования О.Варбурга, А.Сент-Дьерди, Ленинджера, Кребса, Митчела по изучению биологического окисления и связи с другими процессами обмена веществ, Л.Полинга, В.Кори, Ф.Сенджера, Дж.Уотсона, Ф.Крика, С.Очоа, А.Корнберга, Э.Чаргаффа по структуре белков и нуклеиновых кислот и их роли в механизме наследственности. Среди творцов науки отечественные ученые всегда занимали достойное место. А.Я.Данилевский, А.Бах, В.И.Палладин, В.А.Энгельгардт, А.Е.Браунштейн, А.Н.Белозерский, С.Е.Северин, А.И.Опарин, В.Н.Орехович, А.С.Спирин, В.П.Скулачев и др. внесли существенный вклад в развитие биохимии и получили мировую известность.

Непреодолимой задачей биохимии является исследование функционального значения всех веществ и продуктов их превращения в организме, исследование закономерностей перехода физико-химических процессов, совершающихся в живых телах, в физиологическую функцию.

В связи с этим усилия ученых сосредотачиваются на дальнейшем изучении таких узловых проблем биохимии, как строение макромолекул (главным образом, белков и нуклеиновых кислот высших организмов), их получение искусственным путем, закономерности их функциональной активности, молекулярная организация и функционирование клетки, ее органелл и биомембран, механизм ферментативной активности, молекулярные механизмы заболеваний и др.

Для решения этих проблем широко используются разнообразные биохимические методы и подходы, позволяющие раскрывать состав и превращения веществ организма как *in vitro*, так и *in vivo*. Следует подчеркнуть, что эти методы постоянно совершенствуются в зависимости от достижений научно-технического прогресса.

В качестве биохимического материала используются целые организмы, изолированные органы, срезы органов и тканей, их гомогенаты и экстракты, субклеточные компоненты, изолированные клетки в виде микроорганизмов (особенно часто – дрожжи и бактерии) и изолированных клеток животных и человека или клеток в культуре и, наконец, очищенные ферменты. Схематично техника простейшего биохимического эксперимента, призванная выяснить пути образования природного химического вещества в клетке, состоит в определении изменения в содержании вещества, судьбу которого хотят выяснить, после внесения его на определенное время в инкубационную среду известного состава при температуре 25–37°C, содержащую живую ткань. Одновременно определяют содержание других веществ, которые появились в инкубационной жидкой среде в результате возможной трансформации исследуемого вещества.

Для разделения и выделения веществ, образующих сложные смеси в живых системах, их последующей идентификации и количественного определения применяют целый ряд физико-химических методов: метод меченых атомов, хроматографические, электрофоретические, спектрофотометрические, колориметрические, полярографические, манометрические и другие методы. Для биохимических исследований субклеточных структур используют гисто- и цитохимические методы и фракционирование субклеточных структур путем центрифугирования.

Для изучения обмена веществ на целых организмах широко применяют метод индикаторов, который сводится к тому, чтобы по известному введенному участнику обмена веществ проследить его судьбу в организме. Важнейшим методом такого рода является метод меченых атомов.

Обычно используются или стабильные изотопы элементов, отличающиеся по массе от обычных элементов, или радиоактивные изотопы. Измерение первых производится по массе с помощью масс-спектрографа, вторых – по степени радиации с помощью счетчика Гейгера–Мюллера и сцинтилляционного счетчика. Из стабильных изотопов в биохимических исследованиях используются изотопы водорода с массой 2 (дейтерий, ^2H), азота с массой 15 (^{15}N) и углерода с массой 13 (^{13}C). Из радиоактивных изотопов применяются изотопы фосфора (^{32}P), углерода (^{14}C), серы (^{35}S), йода (^{131}I), железа (^{59}Fe), натрия (^{24}Na), кальция (^{45}Ca) и др.

Данный метод отличается высокой чувствительностью (определяется 10^{-17} г вещества), намного превышающий весовой (10^{-6} г) и спектроскопический методы (10^{-10} г).

С помощью метода изотопной индикации можно изучать скорость обменных процессов, скорость обновления различных веществ в организме, пути всасывания, распределения, перемещения и выведения тех или иных

(в том числе лекарственных) веществ, пути распада и синтеза веществ и другие вопросы. С этой целью, пометив изотопами молекулы исследуемого вещества и введя его в организм, ищут затем изотопы или содержащие их соединения в органах и тканях организма или в соединениях, полученных из тканей организма.

Одним из наиболее значительных открытий, сделанных с помощью метода изотопных индикаторов, является открытие факта непрерывного обновления в процессе метаболизма компонентов некоторых клеток. В частности, было установлено, что белки печени обновляются на 50% за 7 сут.

Помимо изотопного метода, состояние обмена веществ изучают на целых организмах в условиях нормы, стресса или патологии с помощью нагрузки организма введением определенного вещества, искусственного нарушения реакционных путей обмена, путем перфузии отдельных органов. Так, на животных с экспериментальным диабетом, у которых с мочой выводятся большие количества глюкозы, было установлено, что введение таких аминокислот, как серин, аланин, глутаминовая кислота, вызывает усиление выведения глюкозы с мочой. На этом основании было сделано заключение о том, что эти кислоты могут служить метаболическими предшественниками глюкозы. В аналогичных опытах введение аминокислот тирозина и фенилаланина увеличивает выведение кетоновых тел (β -оксимасляной кислоты, ацетоуксусной кислоты и ацетона). Это послужило основанием для утверждения, что данные кислоты могут быть метаболическими предшественниками ацетоуксусной кислоты.

В опытах с перфузией изолированной печени было установлено, что в основном в клетках печени происходит образование кетоновых тел, мочевины и превращение некоторых аминокислот в глюкозу. Один из наиболее важных экспериментальных подходов, используемых для изучения промежуточного обмена веществ в интактных организмах, основывается на получении генетических мутантов, утративших способность синтезировать тот или иной фермент в активной форме. При таких дефектах субстрат поврежденного фермента накапливается и выделяется в среду, что позволяет давать характеристику отдельным звеньям метаболизма.

Методика тканевых срезов была введена Варбургом. При этом методе тонкие срезы тканей помещают в специальные сосудики с питательным раствором, где дыхание тканей обеспечивается за счет диффузии кислорода. Сосудики, соединенные с манометрами, помещают на водяную баню и для лучшего питания тканей встряхивают. С помощью такой установки можно изучать тканевое дыхание, т.е. потребление кислорода и выделение углекислоты отдельными тканями, клеточными культурами, микробными клетками, а при дополнительных приспособлениях – также течение различных обменных реакций, в том числе ферментных.

Существенным ограничением для изучения метаболизма при применении метода клеточных срезов является существование клеточных мембран, которые действуют как барьеры между содержимым клетки и питательным раствором. Разрушение клеточных мембран делает возмож-

ным рассмотрением процессов внутри клетки, что послужило основанием для разработки биохимических методов с измельчением клеток и тканей, т.е. с гомогенатами и клеточными фракциями. При разрушении клеточных мембран становится возможным непосредственный контакт между веществами клеточного содержимого и добавленными реагентами, что позволяет определить роль ферментов, коферментов и субстратов для исследуемого процесса. Эти методы усовершенствованы в результате применения клеточного фракционирования путем простого центрифугирования, центрифугирования в градиенте сахарозы и др. С помощью такого подхода стало возможным выделение отдельных клеточных органоидов: митохондрий, ядер, рибосом и др. Последнее позволило изучить внутриклеточную локализацию тех или иных процессов обмена веществ. Например, удалось установить, что в митохондриях клеток сосредоточены ферменты, катализирующие процессы окисления органических веществ и связанные с ними процессы фосфорилирования.

Основным ограничением указанного способа явилось нарушение естественных структур, с которыми связано нормальное течение ферментных реакций, а также гетерогенность (неоднородность) исследуемых кашеиц и гомогенатов (наличие различных клеток и их частей), что затрудняет представление о механизме отдельных биохимических реакций. В связи с этим были разработаны методы получения однородных исследуемых систем, например ферментов в растворенной форме. При этом, конечно, терялись последние связи со структурой клетки, но в результате появилась возможность исследовать изолированное вещество химическими и физико-химическими методами (хроматографическими, спектрофотометрическими и др.) и устанавливать его химический состав и структуру, определять молекулярную массу и т.д.

Постоянное совершенствование методов исследования позволило постепенно перейти от изучения проявлений жизненных явлений на организменном, органном, тканевом уровнях к их изучению на клеточном и, наконец, на молекулярно-атомном уровне. Сформировалось новое направление – молекулярная биология, которую можно охарактеризовать как науку, исследующую биологические процессы на молекулярно-атомном уровне. Молекулярная биология изучает структуру, функции и синтез белков и нуклеиновых кислот. Это связано с тем, что функция нуклеиновых кислот – передача генетической информации – есть химический процесс, протекающий на молекулярном уровне, равно как и многие стороны функциональной активности белков (ферментативный катализ, сократительная реакция миозина, образование мембран, обратимое связывание и перенос метаболитов, иммунологическая активность), происходят на молекулярном уровне и являются предметом изучения молекулярной биологии.

Развитие молекулярной биологии в значительной мере определяет в настоящее время достижения биохимии и биологии в целом.

Биохимия и молекулярная биология имеют большое значение для развития науки и практики во многих областях народного хозяйства. Достиже-

ния биохимической науки и биохимических методов нашли широкое применение не только в фармации, медицине и сельском хозяйстве, но и в целом ряде отраслей промышленности и даже в создании новых отраслей промышленности (микробиологическая промышленность) и разработке новой промышленной технологии (биотехнологии).

Большое значение биохимии в различных областях знаний о живом вызвало подразделение биохимии в зависимости от объекта исследований на биохимию человека и биохимию животных, биохимию растений и биохимию микроорганизмов. Существенным обоснованием для такого подразделения послужили значительные различия в структуре и, особенно, в характере обмена веществ в этих живых объектах. В силу особой важности познания не только нормальной, но и нарушенной жизнедеятельности человека, выделяют медицинскую биохимию как самостоятельную область биохимии.

Познание нормальных биохимических процессов, протекающих в здоровом организме человека, позволяет понять в дальнейшем природу различных заболеваний, поскольку они представляют по существу отклонения в биохимических реакциях, протекающих в организме. Не менее существенно знание данных биохимической науки и ее методов для диагностики и лечения заболеваний, для успешного функционирования лабораторной службы в системе здравоохранения.

На понимании биохимических механизмов жизнедеятельности здорового и больного организма зиждутся современные принципы поиска и создания лекарственных средств. Знания особенностей обмена веществ в норме и патологии служат основой для раскрытия механизма действия различных лекарственных веществ и их превращений (метаболизма) в организме. Последнее позволяет уяснить молекулярные механизмы возникновения лекарственной устойчивости микроорганизмов и привыкания к лекарствам больного человека. Фармация в настоящее время располагает большим количеством препаратов животного и растительного происхождения, как, например, витамины, гормоны, их синтетические заменители, ферменты, антибиотики, различные метаболиты (АТФ, глутаминовая кислота и др.), а также антиметаболиты, различные препараты, получаемые из крови и плазмы животных, биогенные стимуляторы и многие другие, которые обладают широким диапазоном действия. Изучение химической природы и физико-химических свойств препаратов животного и растительного происхождения, их превращений в организме необходимо не только для понимания характера их действия, но и для оценки назначаемых дозировок, учета возможной несовместимости лекарств, для сохранения активности отдельных лекарственных форм при их приготовлении, перевозке, хранении.

В этой связи биохимия является одной из важнейших теоретических дисциплин в системе фармацевтического образования. В настоящее время сформировалось самостоятельное направление – фармацевтическая биохимия, основанное на применении биохимических закономерностей и методов исследования применительно к запросам практической фармации.

Биологическую химию, изучающую химическую природу веществ, входящих в состав живых организмов, и превращения этих веществ в организме, подразделяют на две основные части: статическую биохимию, занимающуюся преимущественно анализом химического состава организма, и динамическую биохимию, изучающую всю совокупность превращений веществ в организме. В силу того что биохимия призвана выяснить связь химических превращений в организме с деятельностью органов и тканей, выделяют функциональную биохимию, исследующую химические процессы, лежащие в основе функциональной активности физиологических систем организма. Все эти части биохимии неразрывно связаны между собой и направлены на всестороннее изучение свойств живого организма, отличающих его от неживой материи.

Изучение свойств живого организма показало, что живое качественно отличается от неживого постоянно происходящим обменом веществ и энергии с окружающей средой, расходуемых на построение и поддержание характерной для живого сложной структурной организации. Наряду с обменом веществ и энергии и сложной структурной организацией, наиболее примечательными свойствами живых организмов является их способность к воспроизведению себе подобных (явление наследственности) и самостоятельному реагированию на воздействия окружающей среды изменением своего состояния и свойств (явление изменчивости). При этом каждая составная часть живого организма, вплоть до молекул, имеет специальное назначение и выполняет определенную функцию, что и служит предметом изучения биохимии совместно с рядом других биологических наук.

Живое вещество значительно отличается от неживого по элементарному составу и включает более 70 химических элементов. Основными элементами, из которых построены живые организмы, являются углерод, кислород, азот, водород, фосфор, сера. Некоторые авторы вместо серы в эту группу относят кальций. Другие элементы в организме присутствуют в меньшем количестве (до 1%). Это так называемые олигобиогенные элементы. В эту группу относят ионы натрия, калия, магния, кальция (или серы), хлора.

Иногда в эту группу относят железо. Наконец, ряд элементов обнаруживаются в следовых количествах (в количестве менее 0,01%) и называются микроэлементами, или микробиогенными элементами (Al, Cu, Co, Zn, Mn, Si, I, Mo и др.). Значение элементов заключается в том, что они входят в состав клеток тканей, в состав сложных белков и гормонов, являются активаторами ферментов (коферментами), поддерживают осмотическое давление в организме, создают электрический потенциал на мембранах клеток.

В живых организмах 99% массы большинства клеток состоит из водорода, кислорода, азота, углерода. Относительное содержание этих элементов в молекулах живых организмов выше, чем в земной коре, и, очевидно, эти молекулы наиболее подходят для обеспечения жизнедеятельности организма. Эти элементы легко образуют наиболее прочные ковалентные связи

посредством спаривания электронов, так как имеют малые относительные атомные массы. Они легко реагируют друг с другом, а также с серой и фосфором, поэтому в органические молекулы включаются функциональные группы (гидроксильные $-OH$, карбоксильные $-COOH$, аминогруппы $-NH_2$, тиоловые $-SH$, фосфатные $-OPO_3H_2$ и др.). Углерод, азот и кислород образуют и одинарные, и двойные связи, а атомы углерода и азота – тройные связи, что позволяет создавать самые разнообразные химические соединения. Особое место среди элементов занимает углерод.

Ковалентно связанные атомы углерода могут создавать цепные или циклические каркасы множества органических молекул. В соединениях углерода спаренные электроны вокруг каждого атома углерода способны давать тетраэдрическую конфигурацию, поэтому органические молекулы обладают различной трехмерной структурой. Наконец, для соединений углерода характерно явление изомерии. Таким образом, углерод, как никакой другой химический элемент, может создавать стабильные молекулы различных конфигураций и размеров, с большим числом разнообразных функциональных групп, что обеспечивает течение химических процессов, характерных для живого организма. Это объясняет, почему основу органических соединений, из которых построен организм, составляют атомы углерода.

Основными органическими соединениями, из которых построен организм, являются белки, нуклеиновые кислоты, углеводы и липиды. Кроме того, в состав организма входят неорганические соединения: вода и минеральные вещества.

Огромное значение для состояния органических веществ и их взаимодействий в химических реакциях, протекающих в организме, имеет строение молекул воды, определяющее ряд ее важных свойств. Полярность молекул воды и способность образовывать водородные связи делают ее превосходным растворителем полярных и нейтральных молекул. Вода также диспергирует с образованием мицелл многие соединения, содержащие неполярные (гидрофобные) группы и соединения с сильно гидрофобными и сильно полярными группами (амфипатические вещества), например мыла и липиды. Эти свойства воды имеют большое значение, так как все реакции обмена веществ в живом организме протекают в основном в водных растворах, а многие из них с участием воды как компонента реакций.

Биологические жидкости (плазма крови, лимфа, ликвор и др.) являются многокомпонентными водными дисперсными системами. Белки в них находятся в виде коллоидного раствора, липиды – в виде эмульсий, а углеводы – в виде недиссоциированных молекул. Ряд веществ (минеральные соли, органические кислоты и основания) присутствуют в виде ионов, т.е. находятся в форме истинного раствора.

В структурах живой клетки сосуществуют гидрофильные и гидрофобные соединения. Эти соединения образуют единые структурные и функциональные системы за счет связей между их полярными группами или за счет веществ, входящих в них, с различными функциональными группами. Например, в биологических мембранах молекулы липидов за счет полярных

групп связываются с полярными группами белковых молекул, образуя в итоге единую структурную и функциональную систему – мембрану.

Химические соединения в живом организме крайне сложны и разнообразны. Наряду с молекулами воды и углекислоты, имеющими небольшую молекулярную массу, в нем находятся гигантские молекулы, молекулярная масса которых измеряется сотнями тысяч и миллионами дальтон (например, молекулы белков и нуклеиновых кислот). Так, молекула глобулярного белка глутаматдегидрогеназы имеет длину 13 нм и молекулярную массу 1 000 000, а молекула фибриллярного белка миозина – 160 нм и молекулярную массу 470 000. Они могут быть сфотографированы в электронном микроскопе.

Численность органических молекул даже у одноклеточного организма – бактерии – очень большая. В частности, в бактерии *Escherichia coli* (*E. coli*) обнаружено около 5000 различных органических соединений, из них примерно 3000 различных белков и около 1000 различных нуклеиновых кислот. В организме человека – приблизительно 5 млн различных белков. Каждый вид организмов располагает собственным набором молекул белков и нуклеиновых кислот.

Подсчитано, что все виды живых организмов содержат приблизительно 10^{10} – 10^{12} различных белков и около 10^{10} различных нуклеиновых кислот. Строение большинства из них ввиду сложности неизвестно. К счастью для исследователей, оказалось, что разнообразные высокомолекулярные органические молекулы в живых организмах построены из сочетаний большого числа простых, сравнительно небольших молекул, играющих роль строительных блоков. Связываясь друг с другом ковалентными связями (пептидными, фосфодифириными, дисульфидными и др.) в длинные цепи, эти блоки и образуют высокомолекулярные молекулы (макромолекулы) белков, нуклеиновых кислот, липидов, полисахаридов.

Строительными блоками белков являются аминокислоты, нуклеиновых кислот – мононуклеотиды, полисахаридов – моносахариды и, с известными оговорками, строительными блоками большинства липидов – жирные кислоты. В связи с этим все 3000 белков в клетке *E. coli* построены из сочетания всего лишь 20 различных аминокислот, а 1000 различных нуклеиновых кислот – из сочетания 8 мононуклеотидов. Примечательно, что все строительные блоки – аминокислоты, мононуклеотиды, моносахариды, жирные кислоты – одни и те же у всех видов организмов, и разнообразие макромолекул объясняется различием в сочетании этих строительных блоков в макромолекулах различных организмов. Хотя строение большинства макромолекул еще не расшифровано, выяснение их структуры уже находится в пределах возможностей современной биохимии.

На уровне макромолекул прослеживается довольно четкая функциональная специализация: нуклеиновые кислоты выступают как носители и передатчики генетической информации, обеспечивая воспроизведение себе подобных организмов; белки являются главным образом катализаторами химических реакций (т.е. ферментами), с помощью которых реа-

лизуется генетическая информация и протекает обмен веществ и энергии, часть из них является структурными элементами; полисахариды выполняют, с одной стороны, роль источников энергии, а с другой – строительного материала; наконец, липиды служат, во-первых, структурными элементами биологических мембран, а во-вторых, формой хранения энергии.

В отличие от макромолекул, функция их строительных блоков – нуклеотидов, аминокислот, моносахаридов, жирных кислот – в жизнедеятельности организма более многогранна. Так, нуклеотиды не только используются для строения молекул нуклеиновых кислот, но выступают как кофакторы и макроэргические вещества. Аминокислоты не только служат строительными блоками белков, но и служат предшественниками многих важных для организма веществ: гормонов, пигментов, порфиринов, алкалоидов и др.

Молекулярная организация живого начинается с простых молекул-предшественников: двуокиси углерода, воды, атмосферного азота, поступающих из внешней среды. С помощью ферментативных реакций через ряд промежуточных продуктов метаболизма при нарастающей молекулярной массе они превращаются в биомолекулы аминокислот, моносахаридов, жирных кислот и др., выступающие как строительные блоки и имеющие средние молекулярные массы. Далее эти строительные блоки, связываясь ковалентно друг с другом, образуют макромолекулы, обладающие высокой молекулярной массой: белки, полисахариды, липиды, нуклеиновые кислоты. Макромолекулы, в процессе метаболизма при помощи нековалентных связей (ионных взаимодействий, водородных связей, гидрофобных взаимодействий и ван-дер-ваальсовых сил) соединяются в надмолекулярные комплексы (липопротеины, нуклеопротеины и др.), а затем, в основном при помощи нековалентных взаимодействий, объединяются в органеллы. Таким путем формируются все более высокие уровни молекулярной организации живого, формируется молекулярная организация живой клетки. Клетка – это не просто замкнутый сосуд, в котором попросту перемешаны в растворе все присущие ей биомолекулы, макромолекулы и надмолекулярные комплексы. Она имеет определенную структуру. Клетка имеет множество органелл (ядро, митохондрии, лизосомы, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи), окруженных липопротеиновыми мембранами, наделенными каталитической (ферментативной) активностью и препятствующими свободному проникновению растворенных веществ. Внешняя оболочка клетки также является липопротеиновой мембраной с избирательной проницаемостью. Большинство ферментов в клетке находится внутри тех или иных органелл и лишь часть – в цитоплазме. Поэтому все биохимические процессы, протекающие в клетке, локализованы в определенных ее местах, т.е. компартментарны. В ядре происходит биосинтез нуклеиновых кислот, обеспечивающий явление наследственности; в митохондриях совершаются окислительные процессы, обеспечивающие клетку энергией; для лизосом характерно гидролитическое расщепление поступающих в клетку веществ и т.д.

Формирование сложной организации живого осуществляется благодаря обмену веществ и энергии, т.е. способности живых организмов использовать из внешней среды энергию и вещества в удобной для утилизации форме и затем возвращать в среду эквивалентные количества энергии и веществ в другой форме, менее для них пригодной.

При этом существование живых организмов подчиняется законам термодинамики. С точки зрения термодинамики живые организмы являются неравновесной открытой системой, находящейся в стационарном состоянии, системой, извлекающей из внешней среды утилизируемую в процессе жизнедеятельности свободную энергию, в результате чего происходит возрастание неупорядоченности среды (энтропии) и поддержание, сохранение организма как единой упорядоченной системы. В этом проявляется «антиэнтропийность» живого организма.

Единый процесс обмена веществ и энергии складывается из двух противоположных процессов: ассимиляции (анаболизма, синтеза) и диссимиляции (катаболизма, распада). В результате ассимиляции и диссимиляции происходит постоянное обновление входящих в живой организм структурных образований и в целом организма. Без обновления в процессе обмена веществ живой материи невозможен сам процесс существования и развития организма.

Поглощаемую из внешней среды энергию живые организмы получают в форме либо солнечного света, либо энергии химических связей, которая затем преобразуется для выполнения химической работы по биосинтезу веществ в организме, осмотической работы, по транспорту веществ в клетку, механической работы сокращения и передвижения в пространстве и др.

Как у аутоотрофных (главным образом, растений), так и у гетеротрофных (главным образом, животных) организмов процесс улавливания, сохранения и реализации поступающей из внешней среды энергии связан с функционированием универсальной для всех видов живых существ системой АТФ – АДФ (аденозинтрифосфат – аденозиндифосфат). Благодаря специфическим ферментативным реакциям поступающая из внешней среды энергия, с одной стороны, может аккумулироваться в макроэргических связях АТФ путем фосфорилирования АДФ, а с другой стороны, энергия макроэргических связей АТФ в процессе его расщепления до АДФ может трансформироваться для биосинтеза клеточных компонентов, механической, электрической и других видов работы живого организма.

Все химические реакции обмена веществ и энергии связаны друг с другом общими промежуточными продуктами и протекают в организме при наличии в нем ферментов – высокоспецифических биологических катализаторов белковой природы. Ферменты служат движущей силой обмена веществ. Контроль всех метаболических процессов живой клетки осуществляется посредством тонкого регулирования локализации, количества и каталитической активности различных ферментов. Благодаря специфичности ферментов и их высокой каталитической эффективности в организме

совершается в сложной последовательности множество взаимосвязанных реакций, обеспечивающих направленность биохимических процессов, что, в свою очередь, обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма.

Процесс метаболизма способен саморегулироваться. Регуляция в организме осуществляется на разных уровнях и особенно сложна у высокоорганизованных организмов, имеющих нервную и гормональную систему. Как гормональная, так и нервная регуляция реализуются путем химических реакций с участием ферментов. На молекулярном уровне саморегуляция в простейшем случае осуществляется ингибированием по типу обратной связи. При накоплении метаболитов (промежуточных продуктов обмена) до некоторой критической величины они выступают как сигнал или ведут себя как ингибиторы, обеспечивающие уменьшение синтеза ферментов клеткой или уменьшение скорости ферментативных реакций, приводящих к образованию этих метаболитов.

На активность ферментов воздействуют вещества, поступающие в клетку извне. В связи с этим жизнедеятельность организма тесно связана с условиями окружающей среды и питания и организм может существовать лишь при определенных параметрах внешней среды: давления, температуры, радиации и др. На этом фундаментальном явлении основывается возможность воздействия на процессы жизнедеятельности лекарственными веществами и биологически активными соединениями, что в конечном итоге служит целью фармации и медицины в целом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

δ -АЛК – δ -аминолевулиновая кислота

Hb – гемоглобин

АДФ – аденозиндифосфат

АКТГ – адренкортикотропный гормон

АМФ – аденозинмонофосфат

АПБ – ацилпереносящий белок

АТФ – аденозинтрифосфат

АлТ – аланинаминотрансфераза

АсТ – аспаратаминотрансфераза

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

ГМФ – гуанозинмонофосфат

ГТФ – гуанозинтрифосфат

дАТФ – дезоксиаденозинтрифосфат

ДОФА – диоксифенилаланин

КоА – кофермент А

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НАД – никотинамидадениндинуклеотид

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты

ПП – пиридинпротеины

СТГ – соматотропный гормон

ТПФ – тиаминпирофосфат

УДФГ – уридиндифосфоглюкоза

УДФГК – уридиндифосфоглюкуроновая кислота

УМФ – уридинмонофосфат

УТФ – уридинтрифосфат

Ф – неорганический фосфат H_3PO_4

ФАД – флавинадениндинуклеотид

ФМН – флавинмононуклеотид

ФП – флавопротеин

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФФ – пирофосфат неорганический $H_4P_2O_7$

ЦМФ – цитидинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЦТФ – цитидинтрифосфат

ЩУК – щавелево-уксусная кислота

тРНК – транспортная рибонуклеиновая кислота

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

1. ХИМИЯ БЕЛКОВ

1.1. Общая характеристика белковых веществ

Белками (протеинами – от греч. *protos* – первичный) называются высокомолекулярные природные соединения, построенные из α -аминокислот.

Белки являются количественно самыми важными составными частями всех живых, в особенности высокоорганизованных, организмов. В тканях млекопитающих белки составляют 10–20% от массы свежих тканей, тогда как углеводы и липиды – всего 1–5%. Следовательно, белки образуют основной материал клеток. Белки являются также самой многообразной группой всех составных частей живых систем. Известны многие тысячи белковых веществ, а число возможных разновидностей белка может быть огромным (10^{10} – 10^{12}). Вместе с тем белки крайне специфичны и их строение является характерным для тех живых организмов и видов живых существ, в которых они образуются.

Белковые вещества выполняют многочисленные физиологические функции, из которых наиболее общей и важной является каталитическая. Все процессы обмена веществ идут с помощью каталитических белков, называемых ферментами, или ферментами. Следует заметить, что в живых организмах каталитическими свойствами обладают только белки.

Группа биологов в Колорадском университете (США), изучая процесс созревания РНК (сплайсинг), установила, что рибосомальная РНК тетрахимены (одноклеточный организм) без участия белков (ферментов) способна терять незначительный участок (интрон), к одному из концов РНК присоединять ГТФ, замыкаться в кольцо. Таким образом, РНК выполняет функции каталитического белка – фермента. Это имеет огромное значение для понимания того, как появилась и развивалась первичная жизнь на Земле. По-видимому, РНК сама, без помощи белка, способна перестраивать свою структуру и снимать копии с себя самой.

Белковые вещества выполняют также опорную и защитную функцию, составляя основное вещество хрящей, костей и кожи. Кроме того, белки являются существенными составными частями всех клеточных и внутриклеточных структур, т.е. несут структурную функцию.

Белок мышц (актомиозин) обеспечивает в организме сократительную функцию. Способность к росту и размножению тесно связана с наличием в организме особых сложных белков – нуклеопротеинов.

Растворимые белки поддерживают в организме коллоидно-осмотическое давление и кислотно-основное равновесие.

В виде антител белки являются специфическими защитными веществами против патогенных (болезнетворных) организмов и их продуктов. Белки выполняют также транспортную функцию (например, гемоглобин транспортирует газы крови). Наконец, белки в виде гормонов участвуют в регуляции функций организма.

Таким образом, белки и их производные играют решающую роль во всех процессах и явлениях жизни, вследствие чего их считают главными носителями жизни.

Белки и пептиды, обладающие высокой биологической активностью, получили широкое применение в фармации в качестве лекарственных препаратов. Это главным образом ферменты и такие гормональные препараты, как инсулин, СТГ, АКТГ, окситоцин, вазопрессин, гастрин и другие, т.е. гормоны пептидной и белковой структуры. Ряд из них в настоящее время получают синтетическим путем. В частности, синтезированы гормоноподобные вещества пептидной природы: брадикинин, окситоцин и его аналоги, гастрин и его производные и др., получившие название пептидных биорегуляторов. В последнее время синтетическим путем получены инсулин и интерферон. В нашей стране разработана и осуществлена технология пептидного синтеза, с помощью которой в промышленных масштабах начато получение пептидных биорегуляторов, широко применяемых в медицине, сельском хозяйстве, фармакологических и биохимических исследованиях.

В лечебной практике в медицинских учреждениях широко используются продукты неполного гидролиза белков и свободные аминокислоты. Так, гидролизаты белков вводят в кровоток при заболеваниях, сопровождающихся потерями белка. Аминокислоту метионин используют при заболеваниях печени, почек, при отравлениях тяжелыми металлами, а глутаминовую кислоту – при заболеваниях центральной нервной системы, эпилепсии и заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Уже первые химические анализы элементарного состава белков показали, что независимо от источников получения белковые вещества содержат, кроме углерода, кислорода и водорода, обязательно азот и обычно некоторое количество серы. Белки обычно содержат около 50% углерода, 7% водорода, 23% кислорода, 16% азота и до 3% серы. Кроме того, в некоторых белковых веществах встречается фосфор, а также микроэлементы (Fe, Mn, I, Cu, Zn и др.).

1.2. Физико-химические свойства белков

Белки обладают характерными физико-химическими свойствами. Белки представляют собой высокомолекулярные соединения. Их молекулярные массы охватывают область от нескольких тысяч до многих миллионов дальтон. Нижней границей молекулярной массы белков условно принято

считать величину 6000 (аналогичные по строению соединения с более низкой молекулярной массой называют полипептидами). Молекулярные массы многих широко распространенных белков достигают нескольких десятков и сотен тысяч и даже миллионов (молекулярная масса гемоглобина – 64 500, каталазы – 250 000, синтетазы жирных кислот – 2 300 000).

Обычные методы определения молекулярной массы для белков неприемлемы. Молекулярная масса белков очень велика, поэтому их сравнительно концентрированные (по процентной концентрации) растворы молярно еще слишком разбавленные, что не позволяет с достаточной точностью произвести определение, например, путем измерения точки замерзания.

Для определения молекулярной массы белков используют различные методы, имеющие разную степень точности.

1. Аналитические методы. Определение содержания иона металла (в металлопротеинах) или определение аминокислотного состава белка позволяет вычислить минимальные молекулярные массы белка, используя определенные формулы расчетов.

2. Электронная микроскопия. С помощью электронного микроскопа можно непосредственно наблюдать и фотографировать отдельные молекулы белков, так как их минимальные размеры в большинстве случаев превышают 2,0 нм, а разрешающая способность электронного микроскопа равна приблизительно 2,0 нм, а некоторых моделей – даже 0,2–0,3 нм. Расчет молекулярной массы белка идет по формуле, где учитывается число белковых молекул, объем раствора и сухой вес белка исходного раствора.

3. Измерение осмотического давления белка с последующим расчетом молекулярной массы по концентрации.

4. Электрофоретический метод, а именно гель-электрофорез, часто используемый для определения молекулярной массы белков, основан на определении подвижности заряженных белковых частиц.

5. Измерение скорости седиментации (т.е. оседания) белковых частиц под влиянием центробежной силы, развивающейся в ультрацентрифугах, дающих до 60 000 оборотов в минуту и более, с последующим расчетом их размеров и молекулярной массы белка. Скорость осаждения белковых частиц наблюдается при помощи специального оптического приспособления. Этот метод, предложенный Сведбергом, наиболее точен.

Определение разными методами молекулярной массы многих белков дало, в общем, довольно точно совпадающие результаты.

Молекулы белков вследствие необычайно больших размеров называются макромолекулами. Огромные размеры молекул белковых веществ хорошо объясняют и ясно выраженный коллоидный характер их водных растворов. Это значит, что диаметр белковых частиц в растворе превышает 0,001 мкм (следует напомнить, что коллоидным характером обладают растворы именно таких веществ, диаметр частиц которых находится в пределах 0,1–0,001 мкм).

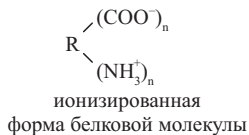
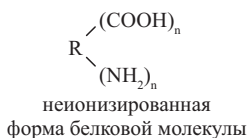
Мощным фактором стабилизации коллоидных систем белка является заряд их частиц. Частицы коллоидного раствора белка имеют электри-

ческие заряды одного знака, благодаря чему они не соединяются в более крупные частицы и не осаждаются.

С коллоидным характером растворов белков связаны их способность рассеивать луч света (явление Тиндаля) и неспособность проходить через поры мембран животных и растительных клеток. Последнее используется для очистки коллоидных растворов белка от находящихся в них низкомолекулярных веществ. Этот метод носит название диализа.

Следует обратить внимание на то, что протоплазма всех видов клеток как животного, так и растительного происхождения представляет собой коллоидную систему, состоящую главным образом из воды и белковых веществ. Белки обладают гидрофильными свойствами, т.е. имеют большое сродство к воде. В присутствии гидрофильного коллоида возможно связывание большого количества воды и образование растворов, представляющих собой все степени перехода от золя до геля. Наличие определенной формы, упругости, вязкости и других свойств у тканей организма в значительной степени связано как с особым строением входящих в состав клеток белковых молекул, так и с их гидрофильным характером.

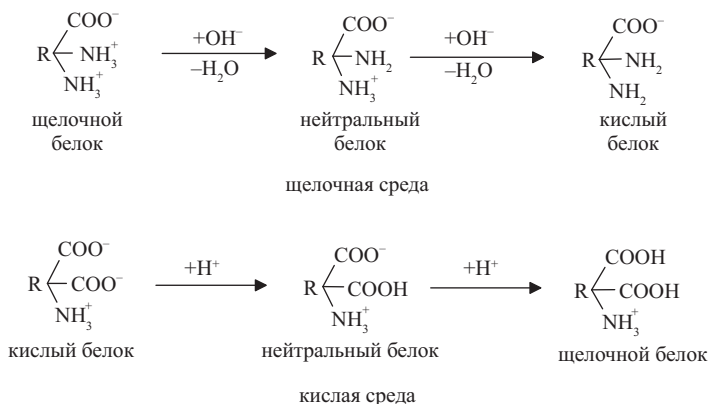
Многие свойства белков объясняются тем, что белки содержат большое число катион- и анионообразующих групп, в результате чего они почти при всех условиях являются полиэлектролитами или амфотерными электролитами. В ионизации участвуют главным образом боковые цепи (так называемые радикалы $-R$) остатков аминокислот, образующих белковую молекулу. В молекуле белка, главным образом за счет этих радикалов, всегда имеется некоторое количество свободных карбоксильных групп и аминогрупп. Карбоксильная группа, способная к диссоциации с образованием H -ионов, придает белку характер слабой органической кислоты и несет отрицательный заряд. Наличие в молекуле белка аминогрупп определяет основные свойства белка, поскольку к аминогруппе может присоединиться протон (H -ион) с образованием $R-NH_3^+$ - ионов, имеющих положительный заряд.



где n – число функциональных групп.

Если частицы белка несут одновременно положительный и отрицательный заряд и практически являются электронейтральными частицами, то суммарный заряд их равен нулю и они называются амфионами, или цвиттер-ионами. В форме амфионов частицы белка лишены одного из основных факторов стабилизации коллоидного раствора – заряда, и поэтому легко выпадают в осадок.

Белковые частицы в растворе могут, однако, менять свой заряд в зависимости от рН среды:

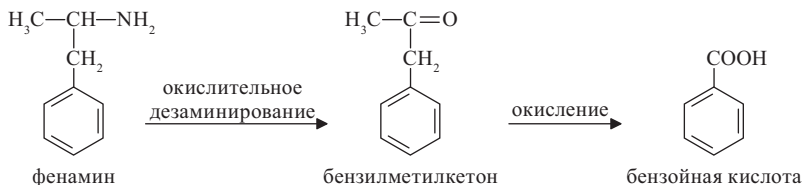


При появлении заряда белковые частицы могут передвигаться в электрическом поле, как все заряженные частицы, к противоположно заряженному полюсу. В кислой среде белок передвигается к катоду (имеющему отрицательный заряд), а в щелочной среде – к аноду (имеющему положительный заряд). Это передвижение называется электрофорезом (дословно – «движение посредством электрического тока»).

В процессе титрования белка от предельно кислой до предельно основной формы существует значение рН раствора, при котором средний заряд белка равен нулю. Это значение рН носит название изоэлектрической точки. При значении рН, равном изоэлектрической точке, данный белок не перемещается в электрическом поле. Ниже изоэлектрической точки каждый белок ведет себя как катион (т.е. как частичка с положительным зарядом), выше изоэлектрической точки – как анион (т.е. как частичка с отрицательным зарядом), и это тем сильнее выражено, чем больше он удален от изоэлектрической точки. Положение изоэлектрической точки специфического белка зависит от рода и числа имеющихся групп, способных к ионизации, т.е. в основном от боковых цепей (радикалов) аминокислотных остатков белка. Изоэлектрические точки большинства белков близки к 7, что обусловлено приблизительно одинаковым содержанием в молекуле белка кислых и основных остатков. Однако существуют и такие белки, у которых изоэлектрические точки существенно отличны от 7. Так, например, пепсин (протеолитический фермент, функционирующий в сильнокислой среде желудка) имеет изоэлектрическую точку, близкую к 1, а изоэлектрические точки протаминов близки к 12.

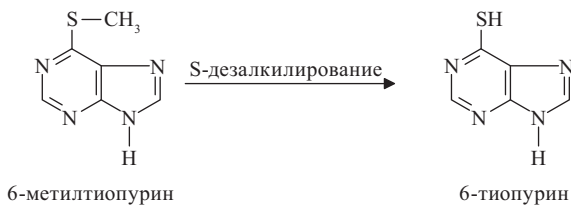
Суммарный заряд молекулы – одна из наиболее специфичных характеристик индивидуального белка. Поскольку электрофоретическая подвижность сильно зависит от заряда, электрофорез оказался превосходным методом для изучения состава сложных белковых смесей и для их разделения. При электрофорезе электрическое поле возбуждается при погружении

В качестве примера окислительного дезаминирования можно привести превращения фенамина:

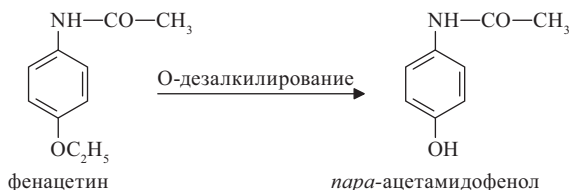


Антидепрессант фенамин (амфетамин, 1-фенил-2-аминопропан) в основном метаболизируется путем гидроксирования ароматического кольца с образованием *para*-оксиамфетамина и окислительного дезаминирования с образованием бензилметилкетона с последующим окислением в бензойную кислоту. У человека основными метаболитами амфетамина служат бензойная кислота (20%), бензилметилкетон (3%) и *para*-оксиамфетамин (3%), а 30% препарата выделяется в неизменном виде. Окислительному дезаминированию в печени подвергаются также серотонин, гистамин, адреналин, эфедрин и др.

S-деалкилированием подвергаются метаболизации метилтиопурин, метилмеркаптан, S-метилцистеин, S-метилтиобензтиазол и др.



O-деалкилированием метаболизируется фенацетин:

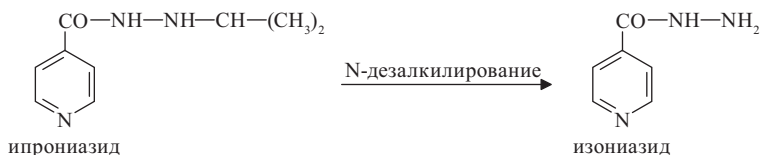


Аналгезирующее и жаропонижающее средство фенацетин (1-этокси-4-ацетаминобензол) метаболизируется главным образом посредством дезалкилирования в *para*-ацетаминофенол, который выделяется в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов, и в меньшей степени преобразуется дезалкилированием в *para*-фенетидин и гидроксированием в 2-оксифенацетин.

Следует заметить, что анальгезирующее и жаропонижающее действие фенацетина определяется его превращением в *para*-ацетаминофенол. Последний в настоящее время применяется как самостоятельный препарат

под названием «парацетамол». О-дезалкилированию подвергаются также папаверин, колхицин, мескалин и др.

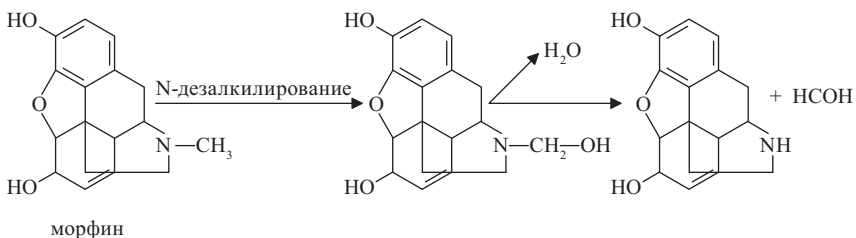
N-дезалкилированием частично превращается ипрониазид:



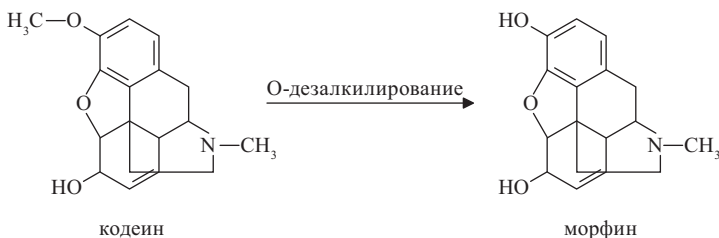
Антидепрессант (т.е. стимулятор центральной нервной системы) ипрониазид (N-изопропилизоникотиновый гидразид) метаболизируется в основном посредством гидролиза в изоникотиновую кислоту и изопропилгидразин, а частично – путем N-дезалкилирования в изониазид и ацетон. Психофармакологический препарат имипрамин также метаболизируется путем N-дезалкилирования и гидроксирования в одном из ароматических колец. В результате N-дезалкилирования образуется дезметилимипрамин, который используется в клинике как самостоятельный препарат, оказывающий выраженное антидепрессантное действие.

N-дезалкилированию подвергаются многие лекарственные средства, в том числе производные морфина, антипирина, фенотиазина, барбитуровой кислоты и др.

O- и N-дезалкилирование наиболее подробно изучено у наркотических веществ. Дезалкилированию могут подвергаться морфин, диацетилморфин (героин), кодеин и другие вещества. Ферментативную реакцию N-дезалкилирования морфина с образованием норпроизводного и формальдегида можно представить следующим образом:



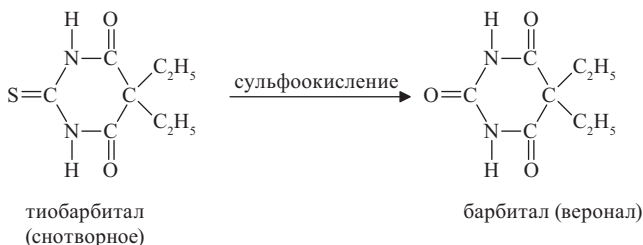
Установлено, что обезболивающее действие кодеина обусловлено его превращением при дезалкилировании в морфин:



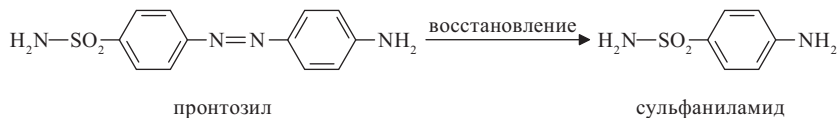
N-окислению подвергается большое количество фармакологически активных веществ, содержащих в своем составе атом азота (хлорпромазин, имипрамин, никотинамид и др.), что сопровождается изменением их эффективности. Основными продуктами N-окисления служат N-окиси и гидросиламины:



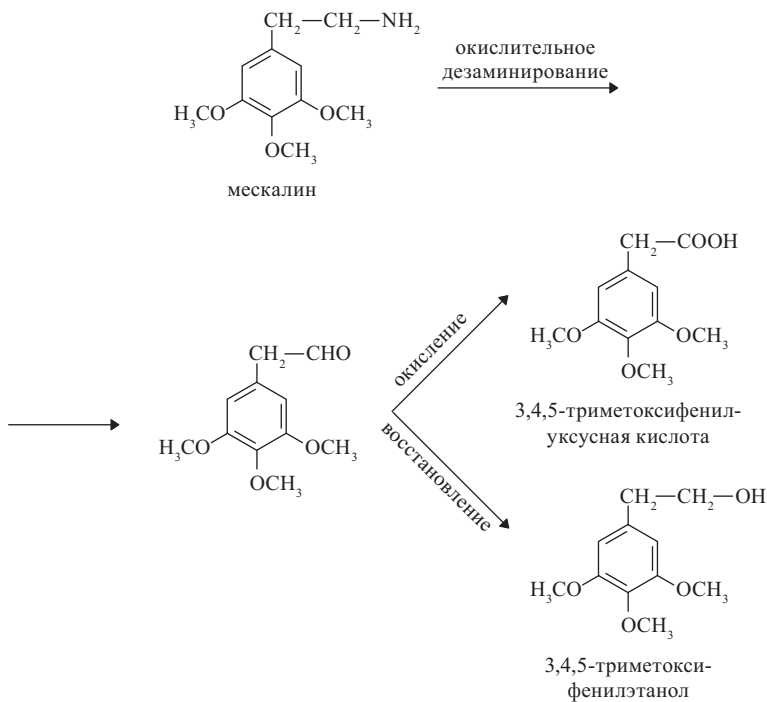
Сульфокисление может быть проиллюстрировано превращениями тиобарбитала и хлорпромазина:



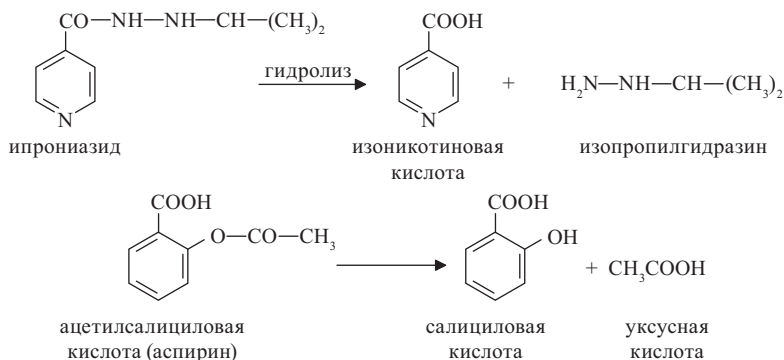
Помимо окислительных ферментных систем эндоплазматический ретикулум печени содержит восстановительные ферменты. Эти ферменты катализируют восстановление ароматических нитро- и азосоединений в амины. По химической природе восстановительные ферменты являются флавопротеинами, у которых простетической группой является ФАД. Предполагается, что в этой системе за счет НАДФ·Н₂ или НАД·Н₂ восстанавливается ФАД в ФАД·Н₂, а последний неферментативным путем восстанавливает чужеродные субстраты. Восстановление – сравнительно редкий путь превращения лекарственных веществ. В качестве примера восстановительных реакций можно привести восстановление протозила в сульфаниламид:



Другим примером этой реакции может служить метаболизм мескалина. Галлюциногенный препарат мескалин (3,4,5-триметоксифенилэтиламин) у человека после дезаминирования частично метаболизируется в 3,4,5-триметоксифенилуксусную кислоту, а в меньшей мере – в 3,4,5-триметоксифенилэтанол как продукт восстановления промежуточного соединения:

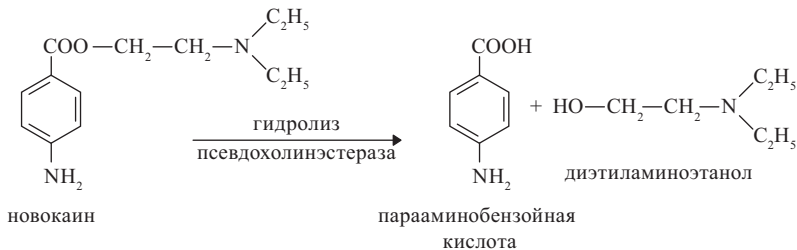


Микросомальные ферменты печени принимают участие также в реакциях гидролиза лекарственных веществ (сложных эфиров и амидов). Гидролиз – очень важный путь инактивации многих препаратов. В частности, кокаин гидролизуется на экгонин, бензойную кислоту и метанол, атропин – на тропин и троповую кислоту, аспирин – на салициловую и уксусную кислоту. При гидролизе происходит расщепление сложноэфирной связи с присоединением воды. Эстеразы, катализирующие этот процесс, имеют более или менее выраженную специфичность. В качестве примера может служить превращение ацетилсалициловой кислоты (сложный эфир) и ипроназида (амид), метаболизирующихся в основном путем гидролиза:



Лекарственные вещества метаболизируются в организме и посредством немикросомальных ферментов. Биотрансформация лекарств может происходить в митохондриях, лизосомах, пероксисомах, цитозоле клеток. Кроме того, метаболизм лекарств может осуществляться и во внеклеточных жидкостях (крови, лимфе, ликворе, межклеточной жидкости), а также в полости желудочно-кишечного тракта. В митохондриях имеются аминоксидазы, которые катализируют превращение аминов в альдегиды, и ферменты, которые превращают ненасыщенные алициклические соединения в ароматические производные. Кроме того, имеются ферменты кантинооксидаза, алкогольдегидрогеназа и альдегидоксидаза, окисляющие спирты и альдегиды. В лизосомах биотрансформация лекарств в основном осуществляется путем гидролиза.

В плазме крови найдены ферменты (аминоксидазы и эстеразы), которые метаболизируют чужеродные соединения. Примером такого рода реакций является гидролиз новокаина псевдохолинэстеразой плазмы:



В большинстве своем немикросомальные ферменты метаболизируют лекарственные вещества, являющиеся нормальными субстратами и метаболитами организма (гормоны, витамины, амины и др.). Ферменты кишечной микрофлоры, а также пищеварительные ферменты способны оказывать метаболизирующее воздействие на поступающие в желудочно-кишечный тракт лекарственные средства.

Следует заметить, что существуют метаболические превращения чужеродных веществ, для которых ферменты и их локализация все еще неизвестны. Ряд гетероциклических соединений может метаболизироваться

путем разрыва кольца. С другой стороны, некоторые соединения подвергаются циклизации и другим превращениям.

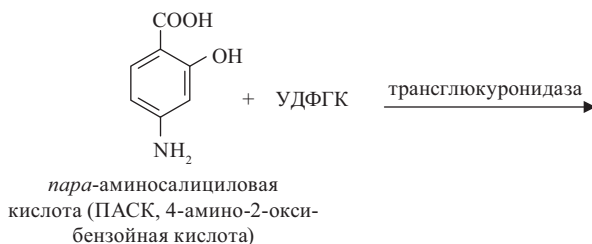
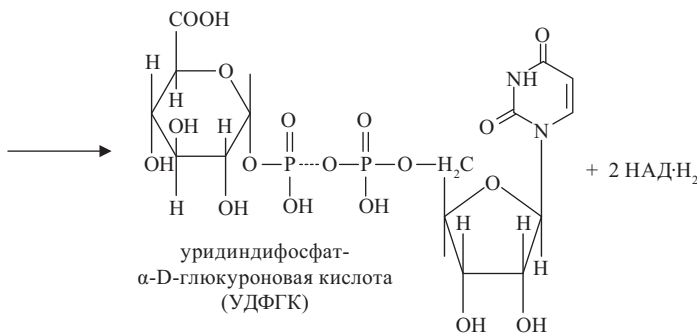
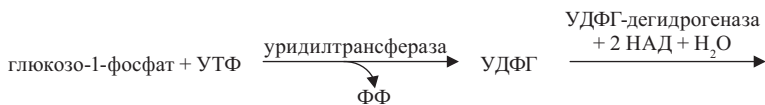
Существенное место в превращениях лекарственных веществ в организме принадлежит конъюгационным механизмам.

Конъюгация, являясь второй фазой биотрансформации лекарств, представляет собой биосинтез, при котором лекарственные вещества и их метаболиты соединяются с эндогенными соединениями, такими как глюкуроновая кислота, сульфат, ацетил, метил, глицин и др. Различные лекарственные вещества конъюгируют с различными соединениями. Так, сульфаниламиды конъюгируют с остатком уксусной кислоты; ароматические спирты кислоты конъюгируют с глюкуроновой кислотой, с глицином, глутамином. Многие ароматические соединения, тяжелые металлы, металлоиды образуют ковалентную связь с сульфгидрильными группами цистеина. Путем конъюгации у человека метаболизируются салицилаты, алкалоиды опия, барбитураты, амидопирин, глюкокортикоиды и другие препараты. Присоединение эндогенных соединений происходит к функциональной группе лекарственного вещества или его метаболита (гидроксильной, аминной, карбоксильной группе, атому галогена и др.), что приводит к повышению его полярности и растворимости в воде и снижению липидорастворимости и токсичности. Все это облегчает выделение конъюгатов из организма. При образовании конъюгатов эндогенные соединения, переносимые с помощью специфических ферментов на лекарственные вещества, значительно реже – сами лекарственные вещества, предварительно активируются за счет взаимодействия с коферментами, участвующими в межклеточном обмене, т.е. активируются за счет макроэргических связей АТФ, УТФ, коэнзимом А и т.д. Иначе говоря, реакции конъюгации идут с затратой энергии, поставляемой с помощью указанных макроэргических связей.

Значительная часть реакций конъюгации протекает на мембранах эндоплазматической сети, непосредственно в месте образования высокореактивных метаболитов при действии монооксигеназ. Это позволяет свести до минимума при определенных условиях токсическое действие продуктов биотрансформации ксенобиотиков. Реакции конъюгации протекают и на других внутриклеточных структурах (митохондриях, лизосомах) и в цитозоле, что позволяет связывать токсические продукты, появляющиеся в клетке вне эндоплазматической сети. Внутриклеточная локализация наиболее важных систем конъюгации может быть представлена следующим образом:

Типы реакции конъюгации	Внутриклеточная локализация реакции конъюгации	Активная форма метаболитов
Глюкуронидная конъюгация	Эндоплазматическая сеть	УДФГК
Сульфатная конъюгация	Цитозоль	ФАФС
Метильная конъюгация (метилирование)	Цитозоль и эндоплазматическая сеть	S-аденозилметионин
Глутатионовая конъюгация	Цитозоль и эндоплазматическая сеть	Ацетил-КоА
Пептидная конъюгация (аминокислотная)	Митохондрии, эндоплазматическая сеть, возможно, лизосомы	КоА
Ацетильная конъюгация (ацетилирование)	Цитозоль	Ацетил-КоА

Наиболее изучены глюкуронидная, сульфатная, метильная, ацетильная, глутатионовая и аминокислотная конъюгация, идущие с участием соответственно уридинфосфатных коферментов (УДФГ и УДФГК), аденозиновых коферментов (ФАФС и S-аденозилметионин), коэнзима А (ацетил-КоА).



Уридиндифосфатные коферменты участвуют в образовании глюкуронидных и гликозидных (редко) конъюгатов.

С помощью уридиндифосфатглюкозы (УДФГ) образуются гликозиды. С помощью уридиндифосфатглюкуроновой кислоты (УДФГК) происходит

Василенко Юрий Киприанович

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*

Ответственный редактор: *О.А.Эктова*

Корректор: *О.В.Воронцова*

Компьютерный набор и верстка: *И.А.Кобзев, Д.В.Давыдов*

ISBN 978-5-98322-775-0



9 785983 227750 >

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.

Подписано в печать 29.06.11. Формат 60×90/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 27,0.

Гарнитура Таймс. Тираж 500 экз. Заказ №P-921

Издательство «МЕДпресс-информ».

119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3

E-mail: office@med-press.ru

www.med-press.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного электронного оригинал-макета в типографии ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».

420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

e-mail: idelpress@mail.ru