

А. В. ПАЛЛАДИН

УЧЕБНИК
БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ХИМИИ

МЕДГИЗ-1946

06
Ж. +

Академик А. В. ПАЛЛАДИН

577.1

У-14

УЧЕБНИК
БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ХИМИИ

*Допущено Всесоюзным комитетом
по делам высшей школы при СНК СССР
в качестве учебника для медицинских
институтов*

ДВЕНАДЦАТОЕ, ПЕРЕСМОТРЕННОЕ
И ДОПОЛНЕННОЕ ИЗДАНИЕ

Віцебскі Педагагічны
ІНСТЫТУТ ім. С. М. КІРАВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ «МЕДГИЗ»
МОСКВА — 1946

Ив. 12.067

6. 11. 1946

07-7 (070)

28.072-73

П14

ПРЕДИСЛОВИЕ К ДВЕНАДЦАТОМУ ИЗДАНИЮ

За четыре года, прошедших со сдачи в печать одиннадцатого издания «Учебника биологической химии», появился ряд работ, которые изменили наши взгляды на некоторые биохимические проблемы. Это побудило меня, подготавливая к печати двенадцатое издание, пересмотреть все главы учебника и многие из них в довольно большой степени переработать и внести в них те новые данные, которые уже настолько твердо установлены и настолько важны, что заслуживают включения в студенческий учебник. В наибольшей степени переработаны, а в ряде случаев и написаны заново разделы, посвященные гликолизу и окислению углеводов, химии фосфатидов и цереброзидов, образованию мочевины, обмену креатина, химической природе и классификации ферментов, витаминам В и витамину А и др. Наряду с этим я старался по возможности не увеличить размера учебника.

Акад. А. В. Палладин

Киев,
август 1945 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ДЕСЯТОМУ ИЗДАНИЮ

В течение 1938 г. по предложению Всесоюзного комитета по делам высшей школы Всесоюзным обществом физиологов, биохимиков и фармакологов и его отделениями, в первую очередь Московским отделением и Украинским обществом физиологов, биохимиков и фармакологов, а также коллективами отдельных кафедр было проведено обсуждение и рецензирование учебников по физиологии, биохимии и фармакологии, в том числе «Учебника биологической химии» (9-го издания). Это дало мне возможность познакомиться подробно с мнениями как профессорско-преподавательского состава кафедр биохимии различных высших учебных заведений СССР, так и студенчества об учебнике и учесть при подготовке к печати десятого издания замечания и пожелания рецензентов.

С другой стороны, за два года, прошедших после сдачи в печать девятого издания, появилось много исследований, по-

священных изучению различных вопросов биохимии, которые во многом изменили наши взгляды на ряд биохимических проблем. Это побудило меня подвергнуть весь учебник более глубокому пересмотру и переработке, чем я это делал, подготавливая предыдущие издания.

Конечно, не все пожелания рецензентов могли быть осуществлены, так как выполнение ряда из них грозило превратить учебник в большое руководство или лишить его цельности и допустить чрезмерное расширение одних глав за счет других, или включить в него еще не проверенные и не приобретенные права гражданства в науке результаты новейших исследований, может быть, и очень интересных, о которых преподаватель может сообщить на лекции, но которые нельзя еще включать в учебник для студентов. Внося в учебник те или другие дополнения или изменения, нужно было всегда помнить, что книга должна остаться прежде всего учебником для студентов и что размер ее не должен превышать 35 листов.

В результате пересмотра и переработки десятое издание сильно отличается от предыдущего девятого издания. Многие отделы, как, например, химия полисахаридов, углеводный обмен, химия стероидов, механизм окислительных процессов, химическая природа ферментов, половые гормоны, химизм мышечной деятельности, написаны почти заново; в другие главы внесены более или менее существенные изменения и дополнения (например, в главы о белках, жировом обмене, витаминах, гормонах, крови и др.). Материал всех глав доведен до уровня современной биохимии; более широко освещены работы советских биохимиков. Только некоторые отделы (как, например, отдел Минеральные вещества), относительно которых высказывались пожелания об их расширении, подверглись для десятого издания только самым необходимым изменениям и должны быть переработаны более глубоко уже в дальнейшем (для следующего издания). Указатели литературы пересмотрены и сокращены.

В заключение я приношу благодарность рецензентам, работа которых оказала мне существенную помощь в подготовке к печати десятого издания.

Заслуженный деятель науки акад. *А. В. Палладин*

Киев,
июнь 1939 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

В основу настоящего учебника положен курс лекций по физиологической химии, который я читаю с 1921 г. на медицинском факультете Харьковского государственного медицинского института.

Как на лекциях, так и в этой книге я уделяю особое внимание биохимической динамике, считая, что из курса физиологической химии учащийся должен вынести знание тех химических процессов, которые происходят во всем нашем теле и в каждом его органе; он должен узнать, каким образом различные вещества, входящие в состав нашего тела, образуются из веществ принимаемой нами пищи; каким превращениям далее подвергаются эти вещества, прежде чем превратиться в какие-нибудь специальные продукты или, распадаясь, дать конечные продукты обмена, подлежащие выведению из организма. Физиологическая химия должна выяснить ему механизм тех химических и физико-химических процессов, которые происходят при переходе веществ из одного органа в другой; она должна познакомить его с механизмом действия ферментов, наличие которых обуславливает тот или иной ход разнообразнейших химических реакций в отдельных органах тела и т. д.

Конечно, изучение биохимии со стороны динамической не может идти без изучения биохимической статики; поэтому, прежде чем описывать судьбу того или иного вещества в нашем теле, всегда описывается его химический состав, структура, его химические свойства; это необходимо потому, что без знания структуры вещества нельзя понять и его судьбы в организме человека. Но, уделяя должное внимание биохимической статике, останавливаясь на выяснении структуры, может быть, даже подробнее, чем это имеет место во многих учебниках, я вместе с тем описываю только те свойства веществ, которые необходимо знать при изучении их роли и судьбы в животном организме, и те способы их получения, которые имеют или могут иметь место в теле человека.

В соответствии с этим всюду изложение химии какого-нибудь вещества сопровождается немедленным описанием его превращений в животном организме, его связи с другими веществами и его роли в теле человека.

Всюду при изложении нормального хода того или иного биохимического процесса указываются все наиболее важные отклонения от нормы, которые характерны для того или иного патологического состояния всего организма или его отдельного органа.

В подстрочных сносках я цитировал только наиболее новые работы, считая, что остальные работы, появившиеся до 1914 г., желающие могут найти по подробным руководствам Hammarsten, Abderhalden и по сводным монографиям, посвященным отдельным вопросам. В конце каждой главы приведен указатель наиболее крупных работ и сводных монографий, по которым желающий мог бы изучить подробнее заинтересовавший его вопрос или найти работу того или иного автора.

Настоящий учебник предназначается главным образом для студентов-медиков, но он может также служить пособием по

физиологической химии и для врачей, и вообще для биологов. В соответствии с этим в книге два шрифта; менее важные, хотя, быть может, и очень интересные подробности, а также и описания методов определений набраны петитом. Они нужны врачу и студенту, ближе заинтересовавшемуся вопросами биохимии, но могут быть при желании опущены без ущерба для цельности курса.

Проф. А. Палладин

Январь 1924 г.

Лаборатория физиологической химии
Харьковского медицинского института.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	<i>Стр.</i>
<i>Предисловие к двенадцатому изданию</i>	3
<i>Предисловие к десятому изданию</i>	3
<i>Предисловие к первому изданию</i>	4

Первая глава

Введение

Вторая глава

Углеводы (глиюиды)

I. Элементарный химический состав организмов	24
II. Общая характеристика углеводов	24
III. Моносахариды	27
1. Общие свойства моносахаридов	27
2. Гексозы	38
3. Пентозы	47
4. Триозы	50
IV. Дисахариды (диглюкозиды)	50
Отдельные представители дисахаридов	55
V. Трисахариды	61
VI. Полисахариды	62
1. Крахмал	65
2. Целлюлоза	68
3. Инулин	69
4. Гликоген	69
VII. Производные углеводов	72
1. Циклозы	72
2. Аминосахары	73
3. Глюкуроновая кислота	74
4. Глюкозиды (гетероглюкозиды)	76
<i>Литература ко второй главе</i>	78

Третья глава

Обмен углеводов

I. Превращения углеводов в органах пищеварения	79
II. Процессы промежуточного обмена углеводов в животном организме	84
1. Гликогенная функция печени	85
2. Гликоген и мышечная работа	88
3. Превращения углеводов при спиртовом брожении и при гликолизе в мышечных клетках	89
4. Фосфорилирование углеводов при гликолизе и брожении	92

	<i>Стр.</i>
5. Анаэробный обмен углеводов в мышцах (гликолиз)	94
6. Анаэробный обмен углеводов при спиртовом брожении	101
7. Ферменты гликолиза и брожения	103
8. Аэробный обмен углеводов	104
III. Регуляция и патология углеводного обмена	110
<i>Литература к третьей главе</i>	116

Четвертая глава

Липиды

Жиры, фосфатиды, стериды

I. Нейтральные жиры	117
II. Воск	124
III. Фосфатиды или фосфолипиды	124
1. Лецитины	126
2. Холин	128
3. Производные холина	129
4. Кефалины	130
5. Фосфатидил-серин	131
6. Сфингомиэлин	132
7. Липозитол	132
8. Ацетальфосфатиды	133
IV. Цереброзиды	134
Роль фосфатидов	135
V. Стериды	137
1. Стериды	137
2. Стерины	137
3. Холестерин	141
4. Желчные кислоты	143
<i>Литература к четвертой главе</i>	145

Пятая глава

Обмен жиров, фосфатидов и стеридов

I. Судьба жиров, фосфатидов и стеридов в органах пищеварения	146
1. Переваривание жиров	146
2. Всасывание жиров	148
3. Переваривание фосфатидов и стеридов	150
II. Судьба жиров после всасывания	151
III. Процессы промежуточного (внутриклеточного) обмена жиров	152
IV. Ацетоновые тела	158
V. Обмен фосфатидов и стеридов	160
<i>Литература к пятой главе</i>	164

Шестая глава

Белковые вещества, или протеины (*протиды*)

I. Аминокислоты	168
1. Моноаминокарбоновые кислоты	170
2. Моноаминодикарбоновые кислоты	174
3. Диаминокислоты	175
4. Ароматические гомоциклические аминокислоты	177
5. Гетероциклические аминокислоты	179
6. Общие свойства аминокислот	181

II. Способ связи аминокислот в молекуле белков; пептоны и полипептиды	183
1. Гидролиз белков и выделение аминокислот	183
2. Альбумозы и пептоны	186
3. Полипептиды	187
4. Пептиды и пептоны	191
5. Строение белков	193
III. Свойства белковых веществ	201
IV. Классификация белковых веществ	206
1. Протеины	207
2. Протеиды	209

Седьмая глава

Обмен белковых веществ

I. Судьба белков в органах пищеварения	212
1. Переваривание белков в желудке	212
2. Переваривание белков в кишечнике	213
II. Всасывание белковых веществ	214
III. Образование аминокислот при распаде белков в животном организме	217
IV. Промежуточные продукты распада аминокислот	219
1. Деаминация путем окисления	219
2. Гомогентизиновая кислота	222
3. Другие способы деаминации	223
V. Синтез аминокислот в теле животных	224
VI. Образование конечных продуктов азотистого обмена	229
1. Образование мочевины в теле млекопитающих животных	229
2. Свойства мочевины	233
3. Аммиак как конечный продукт белкового обмена	235
4. Синтез мочевой кислоты у птиц и рептилий	235
5. Креатин и креатинин	238
6. Другие продукты, образующиеся при обмене аминокислот	247
VII. Гниение белков в кишечнике	250
VIII. Количественная сторона белкового обмена	254
1. Физиологическая ценность пищевых веществ	254
2. Белковый обмен при голодании	254
3. Белковый минимум	255
4. Полноценные и неполноценные белки	256
5. Азотистое равновесие	258
6. Специфически-динамическое действие пищевых веществ	258
<i>Литература к шестой и седьмой главам</i>	<i>259</i>

Восьмая глава

Нуклеопротеиды, нуклеиновые кислоты и продукты их распада

Нуклеиновые кислоты	261
1. Пуриновые основания	261
2. Пиримидиновые основания	263
3. Нуклеотиды и нуклеозиды	264
4. Продукты постепенного гидролиза нуклеиновых кислот	267
5. Структура нуклеиновых кислот	268
<i>Литература к восьмой главе</i>	<i>269</i>

Девятая глава

Обмен нуклеопротеидов

I. Переваривание нуклеопротеидов	270
II. Процессы внутриклеточного обмена нуклеиновых кислот	271
III. Мочевая кислота	275
IV. Подагра	276
<i>Литература к девятой главе</i>	<i>277</i>

Взаимоотношения между углеводами, жирами и белками

<i>Литература к десятой главе</i>	283
---	-----

Одиннадцатая глава

Минеральные вещества

I. Роль минеральных веществ в животном организме	285
II. Судьба минеральных веществ в животном организме	286
1. Судьба минеральных веществ в органах пищеварения	286
2. Выделение минеральных веществ из животного организма	288
III. Роль некоторых отдельных минеральных веществ	289
1. Соли натрия и калия	289
2. Соли кальция и магния	290
3. Хлор, фтор, иод	292
4. Соли фосфора и серы	293
5. Железо, медь, кремний	294
6. Вода	295
<i>Литература к одиннадцатой главе</i>	297

Двенадцатая глава

Ферменты

I. Общая химия ферментов	298
1. Катализ и катализаторы	298
2. Ферменты и энзимы	300
3. Общие свойства ферментов	303
4. Химическая природа ферментов	309
II. Классификация ферментов	320
III. Свойства и роль отдельных ферментов животного организма	323
1. Ферменты, катализирующие разрыв связей между атомами углерода и кислорода	323
2. Ферменты, катализирующие разрыв связей между атомами углерода и азота	325
3. Механизм биологических окислений	327
4. Различные окислительные системы	338
5. Другие представители десмолаз	342
<i>Литература к двенадцатой главе</i>	344

Тринадцатая глава

Витамины

I. Общая характеристика витаминов	345
II. Распространение, свойства и роль отдельных витаминов	347
1. Витамин А	347
2. Витамины В	354
3. Витамин С	369
4. Витамины D	377
5. Витамин Е	384
6. Витамин К	386

Четырнадцатая глава

Биохимия желез внутренней секреции

I. Щитовидная железа	391
1. Физиологическая роль щитовидной железы	391
2. Химическая природа гормонов щитовидной железы	393
II. Околощитовидные железы	394

	<i>Стр.</i>
III. Зобная железа	397
IV. Надпочечники	397
1. Результаты удаления надпочечников	398
2. Адреналин	398
3. Кортикостерон	400
V. Мозговой придаток, или гипофиз	401
VI. Панкреатическая железа	405
VII. Половые железы	407
1. Мужские половые гормоны	408
2. Женские половые гормоны	410
<i>Литература к четырнадцатой главе</i>	<i>413</i>

Пятнадцатая глава

Химия пищеварения

I. Слюна	415
1. Состав и свойства слюны	415
2. Ферменты слюны и их физиологическая роль	416
II. Желудочный сок	417
1. Состав и свойства желудочного сока	417
2. Ферменты желудочного сока	418
III. Панкреатический сок	420
1. Состав панкреатического сока	420
2. Ферменты панкреатического сока	420
IV. Желчь	422
1. Состав желчи	422
2. Желчные кислоты	422
3. Желчные пигменты	422
4. Физиологическая роль желчи	423
5. Желчные камни	424
6. Желтуха	424
V. Кишечный сок	424
Ферменты кишечного сока	424
VI. Всасывание продуктов переваривания пищи	425
VII. Кал	425
<i>Литература к пятнадцатой главе</i>	<i>426</i>

Шестнадцатая глава

Химия крови

I. Физические и физико-химические свойства крови	427
II. Состав кровяной плазмы	429
III. Свертывание крови	433
IV. Химия эритроцитов	436
1. Состав эритроцитов	436
2. Гемоглобин	436
3. Хлорофилл	444
4. Образование и распад гемоглобина	446
V. Перенос O ₂ и CO ₂ кровью и регуляция реакции крови	446
<i>Литература к шестнадцатой главе</i>	<i>449</i>

Семнадцатая глава

Моча

I. Физические и физико-химические свойства мочи	451
II. Нормальные (физиологические) составные части мочи	454
1. Количественный состав мочи	454
2. Мочевина	456

	<i>Стр.</i>
3. Аммиак	457
4. Креатинин и креатин	458
5. Мочевая кислота	458
6. Пуриновые основания	459
7. Аллантоин	459
8. Гиппуровая кислота	459
9. Эфиросерные кислоты	460
10. Пигменты мочи	461
11. Гормоны	462
12. Неорганические составные части мочи	462
III. Патологические составные части мочи	464
1. Белковые вещества	464
2. Кровь и гемоглобин	465
3. Желчные кислоты и желчные пигменты	466
4. Сахар	466
5. Глюкуроновая кислота	467
6. Ацетоновые тела	468
7. Аминокислоты	469
8. Мочевые камни	469
<i>Литература к семнадцатой главе</i>	<i>470</i>

Восемнадцатая глава

Химия молока

I. Свойства молока	471
II. Состав молока	472
III. Отдельные составные части молока	474
1. Лактоза	474
2. Жир	474
3. Казеиноген	475
4. Молочные альбумин и глобулин	475
5. Ферменты молока	476
IV. Свертывание молока	476
1. Свертывание сычужным ферментом	476
2. Свертывание молока при скисании	476
V. Образование молока	477
VI. Молозиво	477
<i>Литература к восемнадцатой главе</i>	<i>477</i>

Девятнадцатая глава

Биохимия мышц

I. Состав поперечнополосатых мышц	478
1. Белковые вещества мышц	478
2. Азотистые экстрактивные вещества мышц	480
3. Безазотистые экстрактивные вещества	484
4. Минеральные вещества мышц	486
II. Состав гладких мышц	486
III. Ооченение мышц	487
1. Трупное оченение	487
2. Тепловое оченение	487
3. Химическое оченение	487
IV. Химическая динамика мышц	488
1. Обмен углеводов в мышцах	488
2. Роль креатинфосфорной кислоты	491
3. Аденозинтрифосфорная кислота	493
4. Анаэробные химические реакции в мышцах и их взаимная связь	493

	<i>Стр.</i>
5. Физико-химические процессы в мышцах	499
6. Влияние тренировки на биохимию мышц	500
7. Влияние характера питания на биохимические процессы в мышцах	502
<i>Литература к девятнадцатой главе</i>	<i>502.</i>

Двадцатая глава

Биохимия нервной системы

I. Вещества, входящие в состав нервной ткани	503
1. Белковые вещества нервной ткани	503
2. Липоиды нервной ткани	503
3. Экстрактивные вещества нервной ткани	504
4. Ферменты мозга	505
II. Химический состав различных частей нервной системы	505
III. Химическая динамика мозга	511
<i>Литература к двадцатой главе</i>	<i>516</i>
<i>Предметный указатель</i>	<i>517</i>

ПЕРВАЯ ГЛАВА

ВВЕДЕНИЕ

Биологическая химия, или биохимия, изучает химическую природу и превращения веществ, входящих в состав организма и поступающих в него из внешней среды. Биохимия принадлежит к числу биологических наук, т. е. наук, задачей которых является изучение жизни. Поскольку биологическая химия изучает химические процессы, совершающиеся в живых организмах, она занимает очень важное место среди всех биологических дисциплин и тесно связана со всеми науками, изучающими жизнь, в первую очередь с физиологией.

— Всякий живой организм является обособленным от окружающей среды, но вместе с тем находится с последней в постоянном взаимодействии.

Основным характерным для живого организма процессом, непрерывно в нем протекающим, является обмен веществ и энергии. Процесс обмена веществ заключается в поступлении в организм различных веществ из внешней среды и в превращении этих веществ в вещества, входящие в состав живого организма, или в конечные продукты обмена, подлежащие выделению из организма. Некоторые составные части живого организма по сравнению с составными частями мертвой природы обладают большим запасом энергии, легко переходящей из потенциального состояния в кинетическое; в связи с этим при процессах обмена веществ непрерывно происходят превращения энергии: потенциальная, иначе говоря, скрытая, химическая энергия сложных химических веществ при их превращении освобождается и переходит в другие виды энергии, например, в тепловую и механическую.

Как мы указали выше, наиболее характерным для живого организма процессом является обмен веществ.

Процессы обмена веществ состоят из процессов ассимиляции — процессов усвоения веществ, поступающих в организм извне, образования в организме более сложных химических соединений из более простых, построения живой материи организма, и диссимиляции — процессов разрушения, распада входящих в состав живого организма веществ. Процессы асси-

миляции и диссимилиации протекают в живом организме одновременно и неразрывно между собой связаны, хотя и являются взаимно противоположными процессами. Ассимиляция сопровождается всегда процессами диссимилиации, а эти последние создают условия для процессов ассимиляции.

Обмен веществ состоит, таким образом, из связанных между собой процессов ассимиляции и диссимилиации, причем в различные периоды жизни и деятельности живого организма может преобладать тот или другой из них.

Организм является живым до тех пор, пока в нем происходит обмен веществ, благодаря которому живой организм воспроизводит свои части по мере их изнашивания и сохраняет свое существование.

Вся совокупность химических и физических процессов, протекающих в живом организме, отличается от процессов в неживой природе.

Органический мир является миром, «в котором химические процессы происходят согласно тем же законам, но при иных условиях, чем в неорганическом мире, для объяснения которого достаточно химии» (Энгельс, «Диалектика природы», стр. 139).

Путем сведения всех явлений жизни к законам физики и химии понять живой организм нельзя, ибо при переходе от неживого к живому возникли новые закономерности, отличающие живой организм от мертвой природы. «Физиология есть, разумеется, физика и в особенности химия живого тела, но вместе с тем она перестает быть специально химией; с одной стороны, сфера ее действия здесь ограничивается, с другой, она поднимается на более высокую ступень» (Энгельс, «Диалектика природы», стр. 139). Биохимические процессы, как и все вообще биологические процессы, специфичны, качественно отличны от процессов, происходящих в мертвой природе.

Биохимия должна изучать химические и физико-химические процессы, происходящие в живом организме, но при этом всегда должна помнить о необходимости выяснения особенностей этих процессов, свойственных живому организму.

Как неправильными, ненаучными являются попытки механистического сведения жизненных явлений к законам физики и химии, так в равной мере неправильными и ненаучными являются взгляды представителей идеалистического направления — витализма — о наличии какой-то особой «жизненной силы», «энтелехии» и т. п., как какого-то особого нематериального фактора, обуславливающего биологические, в частности, биохимические, процессы.

Живой организм представляет собой единое целое. Это единство и целостность организма обуславливаются корреляцией функций, заключающейся во взаимодействии клеток, тканей и органов организма, во взаимной связи всех происходящих в них процессов.

Хотя биохимия имеет целью изучить химические процессы, совершающиеся в живом организме как целом, однако биохимику часто приходится изучать биохимические процессы в отдельных тканях и органах, чтобы выяснить количественные и качественные особенности протекающих в них биохимических процессов. Такие исследования вполне законны и необходимы; однако исследователь должен всегда помнить, что получаемые им данные часто дают только неполные указания о характере процессов, протекающих в живом организме, когда ткани и органы связаны в одно целое — в организм, когда налицо все коррелятивные связи, существующие в целом между его частями. При синтезе этих данных, при намерении изучить биохимию целого организма, что является основной задачей биохимии, как и любой другой биологической науки, в них часто приходится вносить серьезные коррективы.

Представления о связи между живой и мертвой природой, о том, откуда живой организм берет вещества, входящие в его состав, и как они образуются, не сразу приобрели современный вид. Взгляды древних мыслителей на этот счет были чрезвычайно примитивны. Так, Гиппократ, а затем Гален (Galen) считали, что живая и мертвая природа построены из воды, огня, воздуха и земли.

По мнению Галена, четыре основных жидкости животного организма обладали свойством этих четырех основных элементов природы: кровь — влажна и тепла, как воздух, слизь — влажна и холодна, как вода, желтая желчь — суха и тепла, как огонь, черная желчь — суха и холодна, как земля. Если эти жидкости правильно смешаны и распределены в организме, то организм здоров, если же смесь или распределение неправильное, то наступает дискразия, являющаяся, по мнению Галена, причиной болезней.

Этими примитивными представлениями о жизненных явлениях довольствовались до времен Возрождения, когда ученые занялись снова проблемой жизни. К этому времени относится гениальное открытие Леонардо да Винчи (Leonardo da Vinci) (1452—1519), что живой организм может существовать только в атмосфере, в которой может гореть пламя. Через 100 с лишним лет это открытие да Винчи, сперва забытое, было продолжено ван Гельмонтом (van Helmont), описавшим газ, в котором была невозможна жизнь (углекислоту), Бойлем (Boil), показавшим, что и жизнь, и горение невозможны под стеклянным колпаком, откуда выкачан воздух, и, наконец, Мейо (Majo), писавшим, что и живой организм, и огонь потребляют одинаковые составные части воздуха.

Ван Гельмонту принадлежит первый экспериментальный ответ на вопрос, откуда живой организм, а именно живое растение, берет вещества, необходимые для построения его тела.

Эксперимент ван Гельмонта является первым количественным экспериментом в истории биохимии. Посадив ветвь ивы в определенное количество высушенной земли, поливая ее в течение пяти лет дождевой во-

дой и взвесив после этого выросшую иву и высушенную землю, ван Гельмонт пришел к выводу, что вещество растений образуется из воды. Его вывод был правилен в том отношении, что водород и кислород органических веществ растения образуются из воды, но он ничего не знал об углероде, ибо только через 100 лет была выяснена роль углекислоты для питания растений и для образования в них органических веществ.

Пристли (Pristly), открывший кислород, нашел, что зеленое растение делает пригодным для дыхания воздух, ставший негодным для дыхания после пребывания в нем животного. Ингенгус (Ingenhus) показал, что воздух очищается только зелеными частями растения и только на свету, а Сенбье (Senebier) установил, что воздух очищается потому, что зеленое растение поглощает из него CO_2 , кислород которого выделяется затем растением, а углерод усваивается и идет на образование органических веществ растения.

Таким образом был открыт один из важнейших биохимических процессов, а именно процесс ассимиляции углекислоты растениями, лежащий в основе образования органических веществ в живом организме.

В тесной связи с ним стоит обратный процесс — процесс диссимиляции, связанный с разрушением органических веществ в живом организме.

Как мы видели выше, уже Майо и ван Гельмонт проводили аналогию между дыханием животных и горением. Иначе говоря, уже в то время можно было думать, что разрушение веществ в организме, или их диссимиляция, подобно горению.

Недаром приблизительно в то же время Уиллис (Willis) указывал на то, что кровь согревается вследствие того, что она сгорает в процессе дыхания; удушение же происходит потому, что необходимые для горения частицы воздуха перестают поступать в легкие, где они действуют на кровь.

Смысл и значение дыхания были окончательно выяснены в XVIII веке Лавуазье (Lavoisier), основоположником современной химии, которого по праву можно считать и основателем биохимии. Заслуга гениального Лавуазье заключается в том, что, выяснив химизм процессов горения, он перенес свое открытие на живой организм и установил, что дыхание есть не что иное, как медленное сгорание углерода и водорода, входящих в состав веществ животного организма, сходное во всех отношениях с обычным горением.

Лавуазье поместил воробья под стеклянный колокол и обнаружил, что из воздуха под колоколом исчезает кислород и образуется углекислый газ.

После этого Лавуазье и Ла Плас (La Plase) проделали такой опыт: они прежде всего определили количество углекислого газа, выделяемого морской свинкой в течение 10 часов. Другую морскую свинку они поместили на 10 часов в калориметр и определили, какое количество льда растаяло в калориметре за это время. Наконец они определили, какое количество угля при сгорании образует столько же углекислого газа,

сколько образует морская свинка за 10 часов. Это количество угля было сожжено в калориметре и определено, сколько при этом расплавилось льда. В результате было найдено, что в опыте с морской свинкой было образовано 224 грана углекислого газа и расплавлено 13 унций льда; при сжигании угля было образовано также 224 грана углекислого газа и расплавлено 10,3 унций льда. Из этого опыта, который по признанию самого Лавуазье не мог дать совершенно точных результатов, последний сделал вывод, что «два вида тепла — животное тепло и теплота сгорания угля — обладают почти одинаковым эффектом. Мы можем прямо без гипотезы считать, что животная теплота в основном образуется в результате превращения кислорода в угольную кислоту».

Лавуазье принадлежат также первые опыты по газообмену, выполненные им вместе с Сегэном (Seguin), разработавшим методы газового анализа. Лавуазье в этих опытах нашел, что количество кислорода, потребляемого человеком, и количество выделяемой им углекислоты зависят от пищи, работы и окружающей температуры.

Лавуазье, открывший закон сохранения вещества и показавший, что животная теплота образуется в результате превращения кислорода воздуха в угольную кислоту путем его соединения с углеродом в животном организме, считал, что процессы сгорания в организме происходят в легких, где водород и углерод вдыхаемым кислородом сжигаются в угольную кислоту. Этот ошибочный взгляд Лавуазье был опровергнут Либихом (Liebig), показавшим, что в организме сгорают не углерод и водород, а высокомолекулярные органические вещества, содержащие в своем составе эти элементы.

С именем Либиха (XIX век) связана новая страница в истории биохимии, для которой характерной является связь биохимии с химией. Используя современные химические методы, Либих выяснил состав пищевых веществ, разделив их на белки, углеводы, жиры, установил содержание азота в белках и пришел к выводу, что по количеству азота в моче можно судить об обмене белков в животном организме.

После Либиха широко применяли химические методы при изучении биохимических вопросов Фойт (Voit) и Петтенкофер (Pettenkofer), выяснившие основные проблемы обмена веществ и вопросы биохимии и физиологии питания.

Вслед за этими работами, а также работами Рубнера (Rubner), показавшего, что открытый Робертом Майером (Meuer) закон сохранения энергии вполне применим и к обмену веществ в животном организме, стали все больше и больше развиваться исследования над процессами интермедиарного или промежуточного обмена, имевшие целью выяснить все промежуточные этапы, через которые проходит превращение различных органических веществ в живом организме, и связанные прежде всего с именами Гофмейстера (Hofmeister), Косселя (Kossel), Салазкина, Нейбауера (Neubauer) и др., работавших в XIX веке.

Вообще девятнадцатый век, особенно его вторая половина, характеризуется мощным расцветом биологической химии,

развивающейся в контакте с другими отраслями науки и техники.

Как было указано выше, задачей биологической химии является изучение химических процессов, совершающихся в живых организмах. В течение долгого времени, однако, биологическая химия ставила себе основной задачей изучение химического состава живых организмов, т. е. изучение органических веществ, входящих в состав организма. Это отчасти явилось реакцией против воззрений «виталистов», считавших, что органические составные части живых организмов представляют собой особые вещества, которые образуются только в живых организмах, не могут быть искусственно воспроизведены и не могут быть поэтому предметом изучения химии.

В соответствии с этим в биохимии господствовало «химическое» направление, которое почти совершенно не уделяло внимания изучению химических процессов в живом организме.

Однако огромные успехи в области органической химии, достигнутые во второй половине XIX столетия, резко изменили положение дела.

После того как Велер в 1828 г. синтезировал мочевины, считавшуюся до тех пор веществом, образующимся исключительно в живом организме; после того как удалось химическим путем получить различные углеводы (причем нужно отметить, что первый синтез углеводов был осуществлен русским ученым Бутлеровым в 1861 г.); после того как русский биохимик Ненцкий выяснил в основном строение красного кровяного пигмента — гемоглобина и установил генетическую связь между гемоглобином и хлорофиллом растений, получив из того и другого одно и то же вещество — гемопиррол, — стала ясной ошибочность виталистических взглядов на органические составные части клеток живых организмов.

Биологическая химия с тех пор начинает все более и более заниматься изучением превращений веществ в живом организме, а также влияния различных физиологических факторов на эти превращения и изменений в них в связи с изменением функций органов и тканей (физиологическое направление в биохимии).

Современная биохимия, занимаясь изучением химических процессов происходящих в живом организме, изучением того, каким образом различные вещества, входящие в состав тела, образуются из веществ пищи равно как изучением путей образования конечных продуктов обмена или специфических веществ, как, например, ферменты, витамины, гормоны, и их роли в живом организме, вместе с этим продолжает изучать химическую природу составных веществ организма, а в особенности таких веществ, как ферменты, витамины, гормоны и т. п.

Здесь биохимия широко использует методы органической химии, и ученый, занимающийся изучением белков, стероидов, ферментов, гормонов, витаминов, должен быть в равной степени и биохимиком, и химиком-органиком.

Еще более быстрыми темпами стала развиваться биохимия в XX веке, особенно начиная со второго его десятилетия.

Раньше (до второй половины XIX столетия) биохимия не была самостоятельной наукой и представляла собой часть физиологии, которая в течение долгого времени считала биологи-

ческую или физиологическую химию своей подсобной частью, подчиненной физиологии и обслуживающей ее потребности. Однако биологическая химия быстро переросла положение науки, подчиненной физиологии, и стала вначале ведущим отделом физиологии, а затем обособилась в самостоятельную науку со своими задачами и целями, со своими методами исследования, занявшую независимое положение среди биологических наук. Теперь, благодаря мощному развитию различных отделов биохимии, говорят уже об их выделении в самостоятельные дисциплины, как, например, ферментология или энзимология, сравнительная биохимия и т. п.

Значение биологической химии в системе естественных наук очень велико: биохимия выясняет глубокие вопросы химического строения и обмена веществ живого организма. Биохимия быстро движется вперед, принося блестящие открытия, часто опережающие то, что еще совсем недавно казалось несбыточным.

В результате этого теперь воспроизведены, притом в условиях точного химического опыта, многие из сложнейших и важнейших процессов внутриклеточного обмена; изучена химическая природа большей части витаминов и гормонов, а некоторые из них уже получены синтетическим путем; сделаны первые значительные шаги в деле выяснения химической природы ферментов — биологических катализаторов, при участии которых происходит большинство биохимических процессов в живом организме, и связи между витаминами, гормонами и ферментами; намечаются возможности выяснения химических основ формообразования и т. п.

Наряду с важной ролью биохимии в деле разрешения важнейших проблем биологии все больше возрастает ее роль в области медицины и в различных отраслях промышленности.

Биохимия вместе с физиологией является основой всех медицинских наук, в первую очередь патологической физиологии и биохимии, изучающих изменения в нормальном течении биохимических процессов, наступающие в результате того или иного патологического процесса, той или иной болезни. Данные биохимии широко используются клиникой как терапевтической, так и хирургической, равно как психиатрией, неврологией, педиатрией и другими областями медицины.

Достижения в области биохимии мышечной деятельности имеют большое значение для физиологии и гигиены труда, для физической культуры, спорта и т. п.

Учение о питании человека, а также сельскохозяйственных животных не может разрабатываться без использования результатов соответствующих биохимических исследований, например, исследований в области биохимии витаминов, обмена веществ и т. п.

Значение биохимии для промышленности и техники видно из того, что почти все без исключения производства, которые имеют дело с переработкой сырья биологического происхожде-

ния, в известной мере сталкиваются с теми или иными биохимическими процессами. В некоторых видах промышленности эти биохимические процессы составляют основную сущность всего технологического процесса, как, например, в винокуренной, пивоваренной промышленности, в производстве лимонной и молочной кислот, одним словом, во всей бродильной промышленности, которая с полным правом может быть названа «биохимической» промышленностью. В других случаях в технологическом процессе важное значение имеют происходящие в перерабатываемом сырье процессы, идущие после разрушения живых клеток и вызываемые ферментами, содержащимися в клетках данного животного и растительного сырья. Сюда относятся хлебопекарная, чайная, табачная промышленность и ряд других. В иных случаях пользуются добавлением ферментов извне: например, добавляют ферменты в сыроварении, пользуются ими для смягчения кож, при изготовлении шпихты, для облагораживания пряжи и ткани, для обезжиривания или удаления крахмала, для осветления вина и т. д.

Важна роль биохимии и в деле распознавания и оценки сортовых и видовых различий продуктов сельского хозяйства. Здесь перед биохимиками открывается весьма важная задача — выявить те биохимические процессы в растениях, которые характеризуют определенное свойство растения или обуславливают выработку им какого-либо вещества, и использовать эти процессы в качестве критерия для распознавания «перспективности» сорта.

Таким образом, теперь биохимия имеет огромное значение в промышленности, что является вполне естественным и неизбежным, ибо «промышленность является ни чем иным, как сознательным применением естествознания» (К. Маркс).

Хотя в России биологическая химия давно уже была выделена в отдельный предмет на медицинских факультетах (где она первоначально называлась «медицинской химией»), в то время как в большинстве зарубежных университетов, особенно германских, не было отдельных кафедр биологической химии, однако до Великой Октябрьской социалистической революции благоприятных условий для научной работы по биохимии в России не существовало.

После Октябрьской революции не только были созданы широкие возможности для научной работы на кафедрах медицинских факультетов, которые в соответствии с изменившимся содержанием, объемом и задачами дисциплины получили названия кафедр физиологической или биологической химии, но были организованы кафедры биологической химии с лабораториями на биологических факультетах университетов, в сельскохозяйственных и ветеринарных институтах. Кроме того, были созданы специальные научно-исследовательские биохимические институты и биохимические лаборатории в научно-исследо-

вательских институтах: медицинских, сельскохозяйственных и промышленных.

Первый научно-исследовательский биохимический институт в СССР был организован в Москве как Биохимический институт Наркомздрава, получивший затем имя академика А. Н. Баха и впоследствии реорганизованный в биохимический отдел Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ). Затем в 1925 г. в Харькове был организован Украинский биохимический институт, который в 1931 г. был переведен в Киев, вошел в систему институтов Академии наук УССР и является теперь Биохимическим институтом Академии наук УССР. В 1936 г. в Москве был организован Биохимический институт Академии наук СССР.

Наглядным показателем развития биохимической науки в СССР может, например, служить создание специальных биохимических журналов. До революции биохимических научных журналов в России не было; почти не было и книг русских авторов по биохимии. В 1926 г. Украинский биохимический институт начал издавать первый в СССР биохимический журнал, носивший сперва название «Наукові записки Українського біохімічного інституту» и вскоре превращенный в «Біохімічний журнал»; до 1939 г. вышло XIII томов этого журнала, издаваемого теперь в Киеве Институтом биохимии Академии наук УССР. В 1936 г. в Москве был создан журнал «Биохимия». Кроме того, теперь выходят периодические сборники обзоров «Успехи биологической химии».

Большое количество научных работ, напечатанных в этих журналах, равно как большое число учебников биологической химии, практикумов по биохимии, монографий, тематических сборников являются наглядным доказательством того, что биохимия, находящаяся в царской России буквально в зачаточном состоянии, выросла в СССР в самостоятельную крупную научную дисциплину, которая заняла подобающее ей по ее значению место в ряде других биологических наук.

ВТОРАЯ ГЛАВА

УГЛЕВОДЫ (*глюциды*)¹

I. ЭЛЕМЕНТАРНЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЗМОВ

Согласно данным элементарного анализа, в теле человека содержатся 64% кислорода, 18,5% углерода и 9,9% водорода. Большая часть кислорода и водорода содержится в виде воды, на долю которой приходится 65% тела животных. Из остальных 35% большая часть приходится на долю органических веществ, как это видно из следующей таблицы.

Средний элементарный состав сухого вещества
человеческого тела (в % веса тела)

Углерод	18,5	Хлор	0,16
Кислород	6,5	Сера	0,14
Водород	2,7	Натрий	0,10
Азот	2,6	Калий	0,10
Кальций	2,5	Магний	0,07
Фосфор	1,1	Железо	0,01

В очень небольших количествах присутствуют, кроме того, медь, марганец и иод; все эти элементы важны для жизни. Обнаружены в теле животного еще алюминий, мышьяк, бром, фтор, кремний и цинк; однако роль их еще не ясна.

Из всех вышеуказанных элементов построены сложные вещества, входящие в состав клеток и тканей организмов; эти вещества делят на углеводы, белки, жиры или липиды и неорганические вещества.

II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УГЛЕВОДОВ

Углеводы представляют собой вещества, распространенные главным образом в растительном мире. Там встречаются разнообразные представители веществ этого класса. Твердые части растений образованы преимущественно из углеводов, которые, таким образом, в теле растений служат для той же цели, для

¹ Международная комиссия по реформе биолого-химической номенклатуры приняла для всего класса углеводов новое название — глюциды.

которой в теле животных служат другие вещества, главным образом белки.

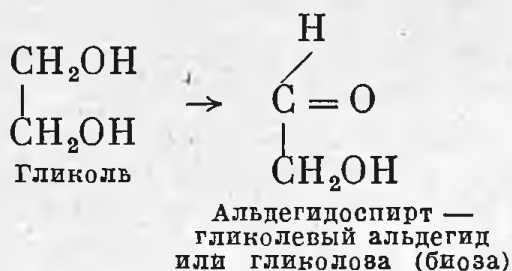
В теле животных встречаются только немногие представители углеводов и притом в очень небольшом по сравнению с другими веществами количестве. Однако и для человека, и для животных углеводы имеют чрезвычайно важное значение в качестве пищевых веществ.

Углеводы состоят из углерода, водорода и кислорода, причем в большинстве из них имеется такое же соотношение между числами атомов водорода и кислорода, как в воде (H_2O), т. е. 2 : 1. Поэтому они издавна и получили название углеводов. Название это является общепринятым и теперь, несмотря на то, что мы знаем, что указанное соотношение между количеством атомов водорода и кислорода, входящих в частицу углеводов, вовсе не является характерным для углеводов: с одной стороны, имеется ряд веществ, содержащих водород и кислород в таких же соотношениях, как, например, уксусная кислота ($C_2H_4O_2$) или молочная кислота ($C_3H_6O_3$), которые не относятся к углеводам, а с другой стороны, существуют вещества, которые и по своему происхождению, и по всем своим химическим и физическим свойствам должны быть причислены к углеводам, но содержат водород и кислород в других соотношениях, как, например, сахар рамноза ($C_6H_{12}O_5$).

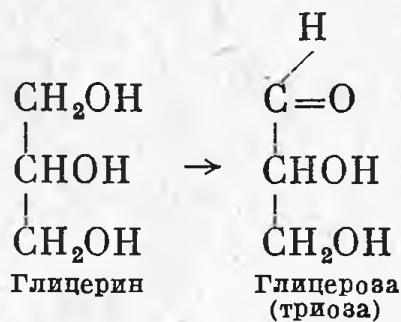
Раньше считали, что характерным для углеводов является то, что в их частице содержится 6 атомов углерода или число атомов, кратное шести (12, 18, 24 и т. д.). Но и от такой характеристики углеводов пришлось отказаться после того, как были открыты, а затем и получены искусственно Э. Фишером (Emil Fischer) сахара с меньшим и большим, чем шесть, числом атомов углерода в их частице, именно: с 4, 5, 7, 8 и 9 атомами.

Для углеводов, однако, является характерным одно — именно то, что в химическом отношении все простые углеводы представляют собой альдегиды или кетоны многоатомных спиртов, из которых углеводы могут быть получены путем окисления первичной или вторичной спиртовой группы. Сложные же углеводы распадаются на частицы простых углеводов при гидролизе. Простые углеводы, как производные многоатомных спиртов, могут содержать различное число углеродных атомов в своей частице; так, например, из двухатомного спирта гликоля может быть получен альдегидоспирт с двумя углеродными атомами.

Из трехатомного спирта (глицерина) может быть получен альдегидоспирт (углевод) с тремя углеродными атомами и т. п.

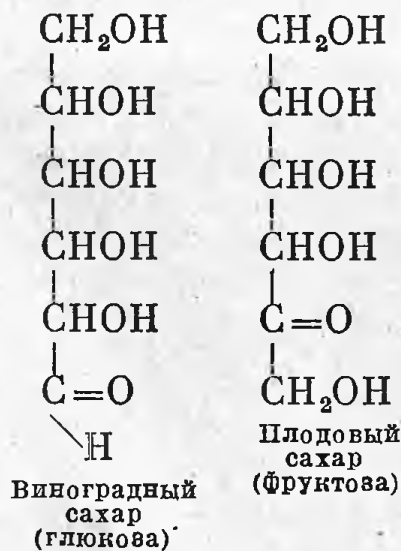


Названия углеводов имеют окончание «оза», корень же слова указывает на происхождение или на то или иное свойство углевода. Если мы желаем указать на число углеродных атомов, входящих в частицу углевода, то корень названия углевода образуется из греческих названий чисел; так, вышеуказанный углевод, производное двухатомного спирта, называется биозой; глицероза как производное трехатомного спирта называется триозой. Из четырехатомного спирта может быть получен углевод с 4 углеродными атомами — тетроза, из пятиатомного — пентоза, из шестиатомного — гексоза и т. д.



Углеводы могут представлять собой или альдегидоспирты, или кетоноспирты.

Триоза — глицероза — есть альдегидоспирт, поэтому он называется альдозой. Если бы окислению подверглась в глицерине вторичная спиртовая группа, то получился бы кетоноспирт — кетоза. Таким образом, мы называем данный углевод альдозой или кетозой в зависимости от того, содержится ли в его частице альдегидная или кетонная группа. Среди гексоз мы встречаем и альдозы, и кетозы; так, например, гексоза виноградный сахар представляет собой альдозу или альдогексозу, так как является альдегидом шестиатомного спирта.



Другая же гексоза — плодовой сахар — является кетозой или кетогексозой, представляя собой кетон того же самого шестиатомного спирта.

Все эти углеводы являются простыми углеводами. Этим мы хотим сказать, что они не могут быть разложены путем гидролиза на какие-либо простые вещества, которые продолжали бы оставаться углеводами, иначе говоря, сохраняли бы свойства, присущие углеводам. Простые углеводы называются также сахарами или моносахаридами.

Кроме этих простых углеводов (сахаридов), существуют еще сложные углеводы, которые при гидролизе распадаются на частицы простых углеводов. Сложные углеводы можно рассматривать как ангидриды простых углеводов, полученные в результате соединения нескольких сахаридов вместе с выделением воды. Если соединяются вместе две частицы сахаридов, то полученному сложному углеводу дают название дисахаридов; если сложный углевод построен из остатков трех частей сахаридов, то мы называем его трисахаридом; из четырех — тетрасахаридом и т. д.

Если сложные углеводы построены из нескольких (многих) частиц простых углеводов, то они называются полисахаридами.

В состав различных полисахаридов могут входить и гексозы, и пентозы, и альдозы, и кетозы. Эти различные простые углеводы — различные сахараиды — являются для полисахаридов как бы кирпичами или структурными элементами. Различные полисахариды отличаются друг от друга тем, из каких сахараидов и из какого числа последних построена их частица.

Однако и из одного числа одних и тех же моносахаридов могут быть построены разные полисахариды, так как эти моносахариды могут соединяться между собой различным образом и в различном порядке. Если даже полисахариды построены из одинаковых «кирпичей», то, в зависимости от способа соединения их, могут получаться полисахариды, обладающие разными химическими и физическими свойствами. Если же в построении полисахарида принимают участие разные «кирпичи», то возможность получения нескольких различных по своим свойствам полисахаридов еще более увеличивается. Изменяя только порядок присоединения одного сахараида к другому, мы будем получать различные изомеры полисахаридов, т. е. полисахариды одинакового состава, но обладающие различными свойствами в силу различной химической структуры.

Чем сложнее данный полисахарид, т. е. чем больше (по числу входящих в него сахараидов) его молекула, тем больше может быть изомеров его. Понятно поэтому, что в растительных и животных клетках из небольшого сравнительно числа сахараидов может быть построено множество различных, имеющих специальные функции продуктов.

Все углеводы можно разделить на три главные группы: 1) простые углеводы, или моносахариды, 2) кристаллизующиеся сложные углеводы, именно дисахариды, трисахариды, и 3) некристаллизующиеся (коллоидальные) сложные углеводы, или полисахариды.

Моносахариды и дисахариды называются также сахарами. Из этих групп для нас при изучении химических процессов, протекающих в животном организме, наибольший интерес представляют моносахариды, дисахариды и полисахариды.

III. МОНОСАХАРИДЫ

1. Общие свойства моносахаридов

Моносахариды, как мы уже видели, представляют собой альдегиды или кетоны многоатомных спиртов. Число всех известных моносахаридов, одни из которых были найдены в животных или растительных организмах, а другие получены лабораторным путем, очень велико.

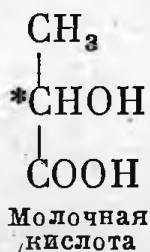
Хотя отдельные представители углеводов были известны давно, однако решающую роль в деле изучения углеводов, их взаимоотношений и структуры сыграли исследования Килиани (Kiliani) и в особенности Фишера¹.

Отдельные моносахариды могут отличаться друг от друга прежде всего своей большей или меньшей сложностью, т. е. числом входящих в частицу углеродных атомов, иначе говоря, длиной углеродной цепи; так, мы различаем среди моносахаридов пентозы, гексозы, гептозы и т. д.

Далее, если мы будем рассматривать только, например, группу гексоз, то и в ней мы встретимся с целым рядом различных моносахаридов, с целым рядом изомеров. Эта изомерия может быть обусловлена двумя причинами: или она будет зависеть от структуры моносахарида, — от того, что одна гексоза является альдозой, а другая — кетозой, или же мы будем иметь дело со стереоизомерами, стереоизомерия которых обусловлена наличием в молекуле гексоз, пентоз и т. д. асимметрического углеродного атома.

Асимметрическим атомом называется такой атом углерода, все четыре сродства (валентности) которого насыщены четырьмя различными атомами или группами атомов. Наличие такого асимметрического атома обуславливает асимметрию молекул данного соединения. Такое соединение может существовать в виде двух изомеров, называемых стереоизомерами, так как их изомерия обуславливается неодинаковым расположением в пространстве атомов (или групп атомов), образующих молекулу этого соединения, вокруг асимметрического углеродного атома.

Согласно теории Ле Беля (Le Bels) и вант Гоффа (van't Hoff), асимметрия молекулы, т. е. наличие в ней асимметрического углеродного атома, является причиной оптической деятельности данного соединения², заключающейся в способности данного соединения отклонять плоскость поляризованного луча.



Все молекулы с асимметрическим атомом углерода оптически деятельны, и, наоборот, все оптически деятельные молекулы имеют хотя бы один асимметрический углеродный атом. Примером такого соединения может служить, например, молочная кислота (α -оксипропионовая кислота).

Углеродный атом, отмеченный звездочкой (средний), является асимметрическим, так как он соединен с четырьмя различными группами атомов (CH_3 , H, OH и COOH). Поэтому данное соеди-

¹ E. Fischer, Untersuchungen über Kohlehydrate und Fermenten (1884—1908), J. Springer, Berlin, 1909.

² Уже Пастер (Pasteur, Recherches sur la dissymetrie moleculaire des produits organiques naturelles, Paris, 1861) объяснял оптическую деятельность винной кислоты асимметрией ее молекулы.

нение может существовать в двух нижеследующих стереоизомерных модификациях:



Состав обоих этих соединений совершенно одинаков, каждый углеродный атом их соединен с одинаковыми группами атомов, разница между ними только в пространственном расположении атомов (групп их) вокруг асимметрического углеродного атома, отмеченного звездочкой.

Пространственные изображения этих двух стереоизомеров относятся друг к другу, как предмет и его изображение в зеркале или как правая и левая перчатки. Ввиду всего этого и химические, и физические, за исключением оптических, свойства этих обеих модификаций (стереоизомеров) совершенно одинаковы. Единственная разница между ними в их оптической деятельности: один стереоизомер вращает плоскость поляризации вправо, а другой — в такой же степени влево. Смесь обоих оптически деятельных изомеров дает нам новую форму, оптически неактивную — рацемическую.

Таким образом, присутствие в молекуле одного асимметрического углеродного атома обуславливает всегда возможность для данного соединения существовать в трех видоизменениях, именно — в виде двух оптически деятельных стереоизомеров (правовращающего и левовращающего) и в виде оптически недейтельного вещества, представляющего собой соединение или смесь двух первых изомеров.

Если в молекуле будет не один, а два асимметрических углеродных атома, то и число возможных для данного вещества стереоизомеров будет не два, а также больше. Вообще с увеличением числа асимметрических атомов углерода увеличивается и число возможных стереоизомеров. Если мы обозначим буквой n число асимметрических углеродных атомов, то по вант Гоффу число возможных стереоизомеров будет равно 2^n . При n , равном одному, возможны два стереоизомера ($2^1 = 2$).

При четырех асимметрических атомах углерода возможны 16 стереоизомеров ($2^4 = 16$).

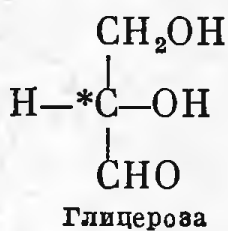
При пяти асимметрических атомах углерода число изомеров определяется по той же формуле: $x = 2^5$.

Мы видим, таким образом, что появление в частице соединения асимметрического углеродного атома обуславливает возможность существования двух оптически деятельных стереоизомеров его.

Моносахариды, начиная с триоз, содержат в своих молекулах асимметрические углеродные атомы; поэтому они должны

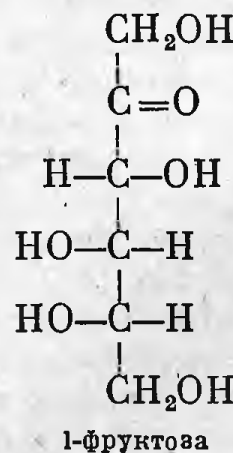
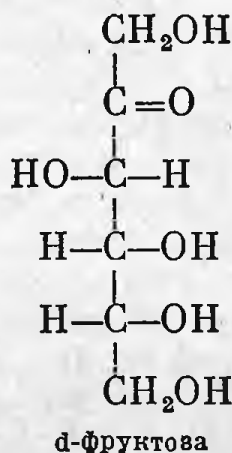
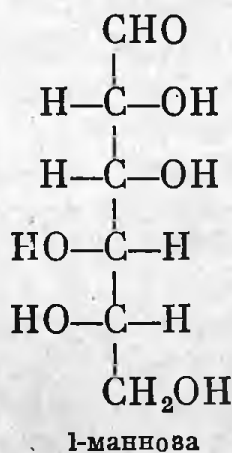
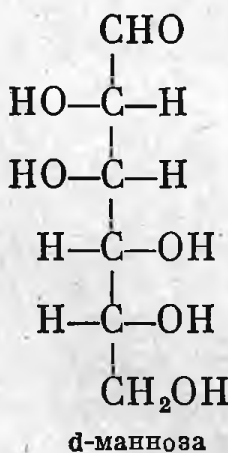
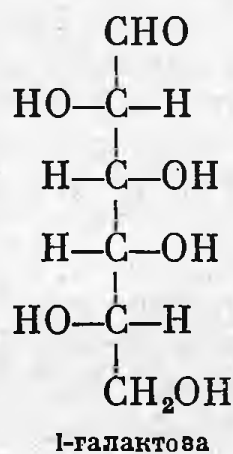
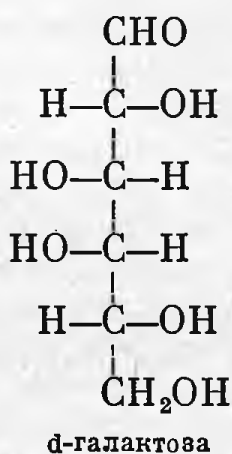
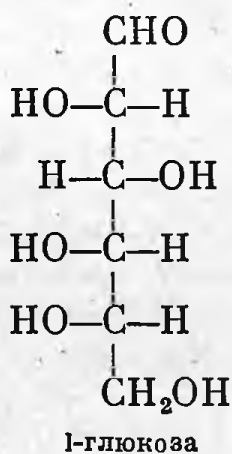
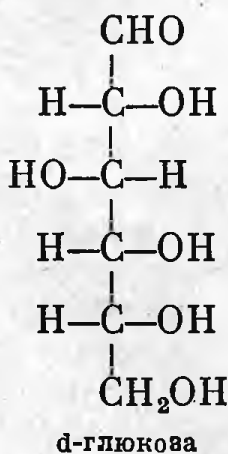
существовать в виде оптически деятельных разновидностей. Действительно, как видно из нижеследующей формулы, в триозе — глицерозе — имеется асимметрический атом углерода, отмеченный звездочкой.

В более сложных моносахаридах, начиная с тетроз, содержится не один, а большее число асимметрических атомов углерода, поэтому и число изомеров для этих моносахаридов является большим, чем два, и зависит от числа этих атомов углерода.



Из моносахаридов в биохимическом отношении наиболее интересны гексозы; они имеют 4 асимметрических атома углерода. По формуле вант Гоффа должно быть 16 изомеров ($2^4 = 16$) альдогексоз, причем все имеют эмпирическую формулу

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ и все представляют собой альдегиды шестиатомных спиртов. Различные стереоизомеры альдогексоз должны, согласно изложенному, отличаться друг от друга только неодинаковым пространственным расположением атомов или групп их около асимметрических углеродов атомов.



Кроме альдоз в группе гексоз имеются и кетозы, которые отличаются от альдоз сильнее, чем отдельные стереоизомеры альдоз друг от друга, а именно тем, что в молекуле кетоз содер-

жится кетонная группа вместо альдегидной группы молекулы альдоз. Кетогексозы содержат в своей молекуле по три асимметрических атома углерода; поэтому кетогексозы могут существовать в виде 8 стереохимически различных соединений.

Ниже приведены для примера формулы некоторых важнейших гексоз как альдоз, так и кетоз.

Асимметрическими углеродными атомами альдоз являются 2, 3, 4 и 5-й по счету, начиная сверху или снизу (см. формулы). Здесь приведены формулы трех пар альдоз и одной пары кетоз.

Два стереоизомера каждой пары (например, d-глюкоза от l-глюкозы) отличаются друг от друга только своей оптической деятельностью, тем, что один является правовращающим, а другой — левовращающим изомером; все же остальные химические и физические свойства их одинаковы.

Изомеры двух разных пар отличаются друг от друга более значительно, а потому и химические и физические свойства их различны.

Молекула фруктозы отличается от молекул гексоз трех первых пар еще больше, так как в ней содержится кетонная группа, а не альдегидная, как в молекулах глюкозы, галактозы и маннозы. Поэтому и по своим химическим и физическим свойствам фруктоза отличается от любой альдозы больше, чем отдельные альдозы друг от друга.

Когда в химии имеют дело с оптически деятельными веществами, то для отличия их изомеров перед названием данного соединения ставится буква d или l в зависимости от того, имеют ли дело с правовращающим изомером (d) или с левовращающим (l). Оптически недеятельный (рацемический) изомер обозначается буквой r или буквой d, l.

По предложению Фишера номенклатура углеводов построена по другому принципу, и только иногда, как, например, в случае d-глюкозы и l-глюкозы, буквы d и l соответствуют оптической деятельности углеводов: d-глюкоза есть правовращающий изомер, а l-глюкоза вращает влево. В других же случаях буквы d и l ставятся не в зависимости от оптических свойств данного соединения, а с целью указать на родство этого соединения с другим, нам хорошо известным; так, d-фруктоза, хотя она и вращает плоскость поляризации влево, обозначается буквой d, чтобы показать, что она по своей пространственной структуре близка к d-глюкозе (сравните приведенные формулы d-глюкозы и d-фруктозы). Поэтому нужно помнить, что в обозначениях углеводов буквы d и l, стоящие перед их названием, только иногда совпадают с их действительной оптической деятельностью.

Пентозы и другие моносахариды в отношении изомерии вполне подобны гексозам.

В животном организме мы встречаемся всегда с оптически деятельными изомерами углеводов; то же нужно сказать и по отношению к другим соединениям. При лабораторном синтезе углеводов обычно получают оптически недеятельные, рацемические соединения, которые затем могут быть разложены на свои деятельные компоненты. Эти недеятельные углеводы пред-

ставляют собой или просто смесь равного числа молекул правого и левого изомера, или более или менее стойкое химическое соединение их.

Впервые сахароподобное вещество было получено Бутлеровым в 1861 г. путем конденсации формальдегида действием известковой воды. Близость полученного Бутлеровым вещества к сахарам была подтверждена Эмилем Фишером, получившим подобное вещество действием баритовой воды на дибромид акролеина и назвавшем его α -акрозой. Дальнейшие исследования показали, что акроза представляет собой недеятельную форму фруктозы (г-фруктоза) и что она может быть разложена на молекулы d- и l-фруктозы.

В дальнейшем Э. Фишер получил α -акрозу (d-, l-фруктозу)

из формальдегида $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ путем соединения шести его частиц.

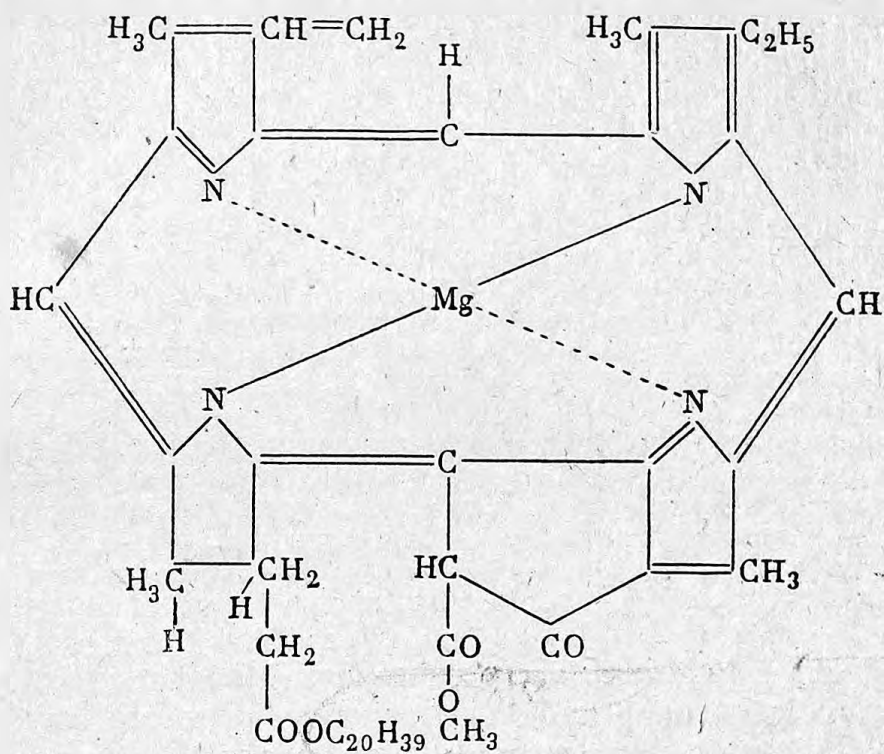
Каким же путем образуются в растениях первые простые углеводы? Растения поглощают углекислоту и воду, и из этих веществ они синтезируют углеводы. Но ни углекислота, ни вода не могут служить для организма источником химической энергии. Откуда же берется необходимая для этого синтеза энергия? Какое, далее, вещество является первым продуктом этого процесса — ассимиляции растительной клеткой углекислоты и воды?

Для объяснения механизма процесса ассимиляции предложено было много гипотез, из которых наиболее вероятной является гипотеза Байера (A. Bayer), нашедшая экспериментальное подтверждение в работах Вилльштеттера (Willstätter) и других ученых.

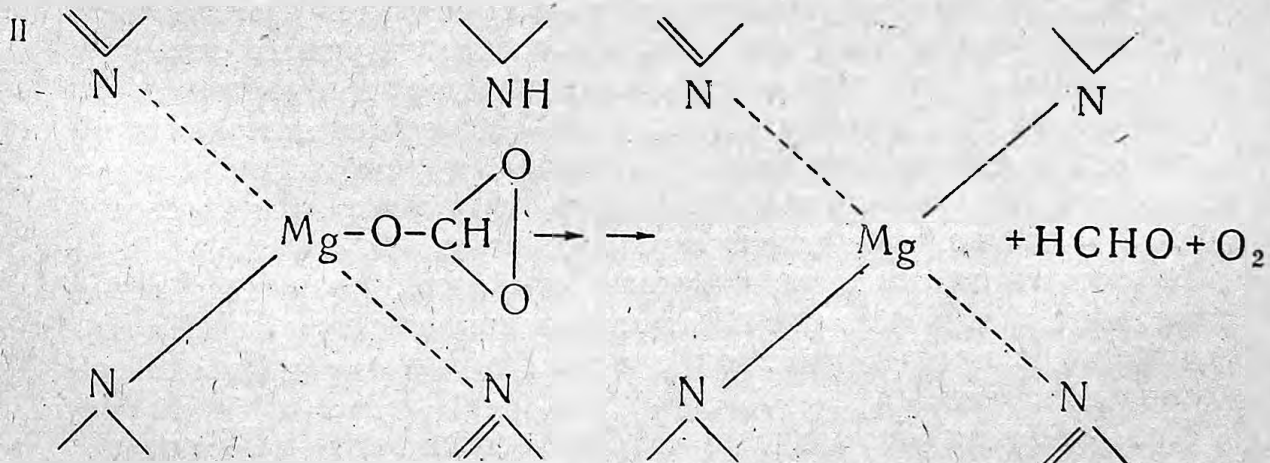
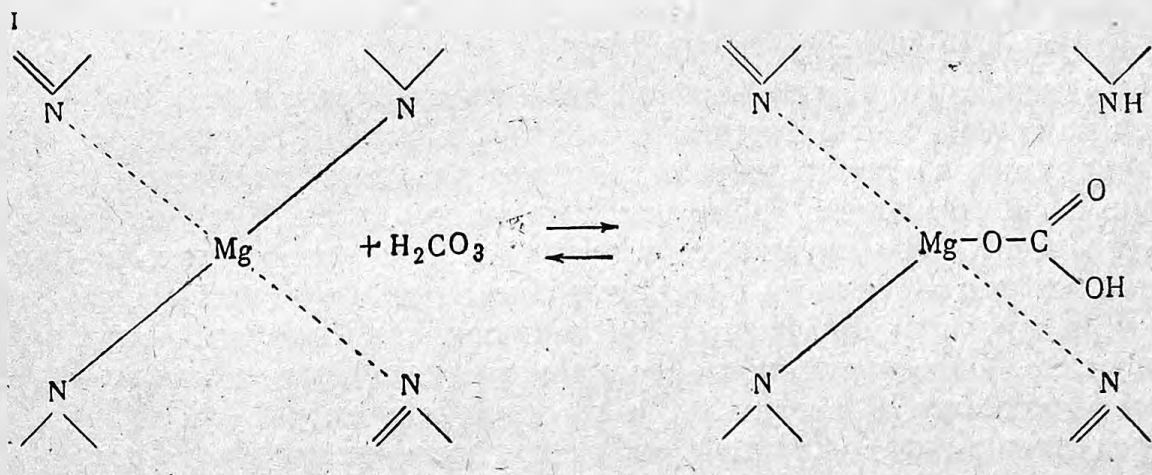
Байер высказал предположение, что первым продуктом ассимиляции углекислоты и воды является формальдегид: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{HCOH} + \text{O}_2$. Источником необходимой для этого синтеза энергии является световая энергия солнечных лучей. Громадную роль в осуществлении этого синтеза играет хлорофилл — пигмент, содержащийся в зеленых частях растений. Хлорофилл обладает способностью, поглощая солнечные лучи, превращать их световую энергию в энергию химическую.

Согласно гипотезе Байера, угольная кислота восстанавливается в зернах хлорофилла за счет энергии поглощенных им солнечных лучей до формальдегида, который полимеризуется затем в сахаристые вещества.

Вилльштеттер, подтвердив гипотезу Байера, что промежуточным продуктом при ассимиляции растениями углекислоты является формальдегид, и выяснив строение хлорофилла, дал одну из схем механизма ассимиляционного процесса и участия в нем хлорофилла.



Хлорофилл



Хлорофилл является соединением, содержащим четыре пятичленных гетероцикла (см. также стр. 33).

Существенную роль при ассимиляции углекислоты играет атом магния, подобно тому как в молекуле гема главную роль играет атом железа. По предположению Вилльштеттера углекислота (CO_2 и H_2O), т. е. (H_2CO_3) присоединяется к магнию хлорофилла (стр. 33, формула I).

Углекислота, соединенная с хлорофиллом, перегруппировывается затем за счет энергии солнечных лучей, поглощенных хлорофиллом, в перекись формальдегида, после чего происходит распад комплексной молекулы с регенерированием хлорофилла и отщеплением формальдегида и кислорода (стр. 33, формула II). Другие авторы высказывали иные предположения относительно механизма CO_2 , которые также окончательно не подтверждены.

Под влиянием ферментов растительных клеток формальдегид сейчас же конденсируется в углеводы. Какой углевод является первым продуктом конденсации, мнения расходятся. Большинство считает, что таким продуктом является глюкоза; другие исследователи считают первым продуктом ассимиляции тростниковый сахар. Конечными продуктами ассимиляции являются коллоидальные полисахариды — крахмал, целлюлоза и др.

Таким образом, растения из углекислоты и воды синтезируют богатые химической энергией углеродистые вещества, содержащие в себе асимметрические атомы углерода. Все углеводы, встречающиеся в теле растений, являются оптически деятельными изомерами, стало быть, молекула их асимметрична. Растения не синтезируют рацемических, т. е. оптически недеятельных, соединений.

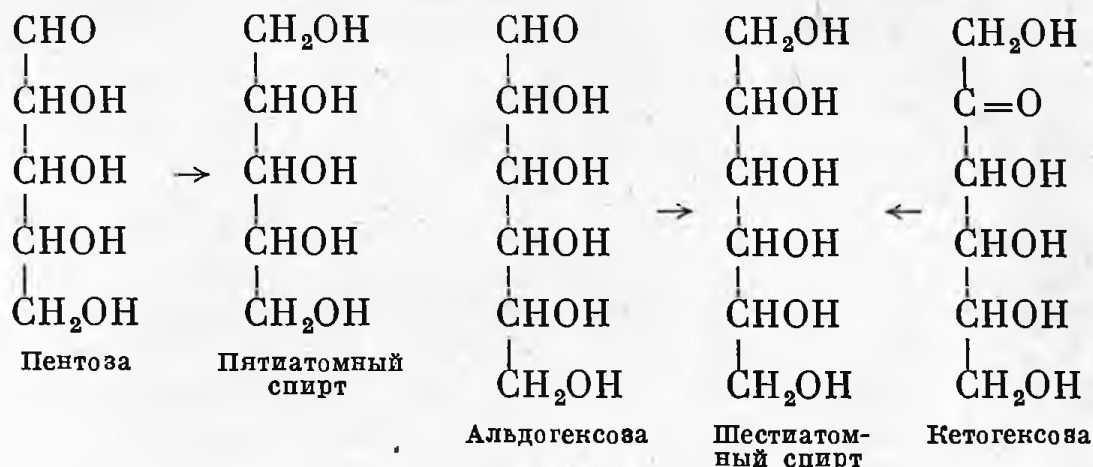
Животный организм не может начинать синтеза с таких простых продуктов, как растения, т. е. с CO_2 и H_2O . Для синтезов, происходящих в клетках тела человека и животных, необходимы органические вещества, образованные растениями. Получая в качестве исходного материала асимметрически построенные вещества, клетки животного организма сохраняют эту асимметрию при всех протекающих в них синтетических и аналитических процессах. Поэтому-то мы и встречаем всегда в животном организме d-глюкозу, d-галактозу, а не другие изомеры их.

Продукты восстановления и окисления моносахаридов. Моносахариды, являясь альдегидами или кетонами многоатомных спиртов, т. е. продуктами их окисления, могут быть восстановлены при действии определенных восстановителей (например, под влиянием натриевой амальгамы) в соответствующие спирты; так, пентоза арабиноза восстанавливается в пятиатомный спирт арабит, а гексоза глюкоза — в шестиатомный спирт сорбит. К восстановлению и альдозы, и кетозы относятся одинаково, и кетогексоза, например, фруктоза, при восстановлении также превращается в шестиатомный спирт.

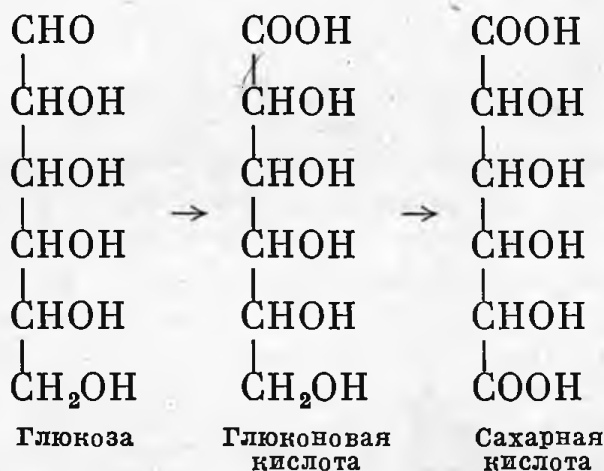
К окислению альдозы и кетозы относятся различно: альдозы дают при окислении соответствующие кислоты, а кетозы распадаются и дают кислоты с меньшим числом углеродных атомов в частице.

При действии на альдозы слабых окислителей окислению подвергается альдегидная группа, и альдозы превращаются

в одноосновные кислоты; так, глюкоза дает глюконовую кислоту (см. ниже).



От действия же более сильных окислителей окислению подвергается и первичная спиртовая группа; в результате получается двуосновная кислота. Из глюкозы в этих условиях получается двуосновная сахарная кислота.



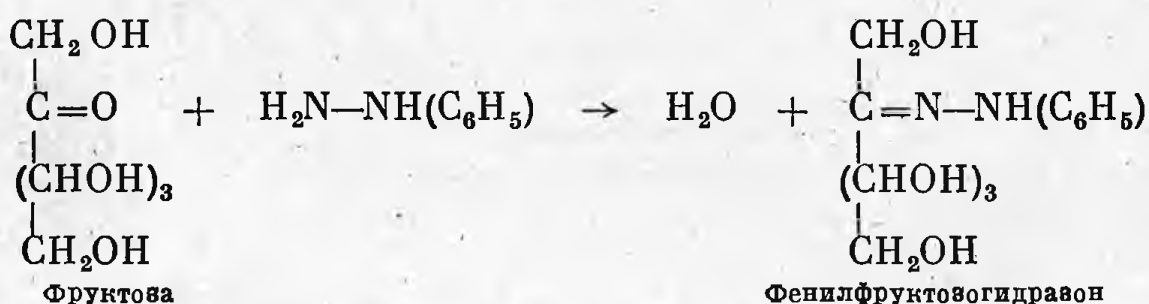
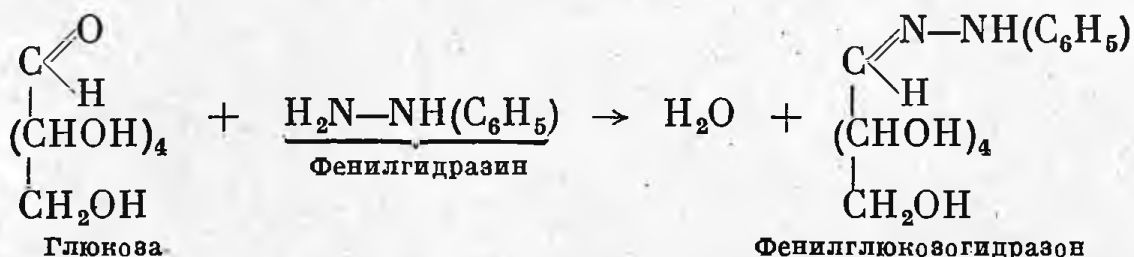
Так как в молекулах моносахаридов содержатся свободные альдегидные и кетонные группы, моносахариды обладают значительной восстанавливающей способностью; так, например, моносахариды в щелочном растворе восстанавливают соли меди, висмута, серебра. При этом моносахариды, окисляясь за счет своих альдегидных групп, превращаются в кислоты, а соли окиси меди восстанавливаются в закись меди, окись висмута — в металлический висмут, соли серебра — в металлическое серебро. На этом свойстве углеводов основаны разнообразные способы качественного и количественного их определения.

Образование гидразонов и озазонов. Характерным свойством моносахаридов является их способность давать с фенилгидразином гидразоны и озазоны.

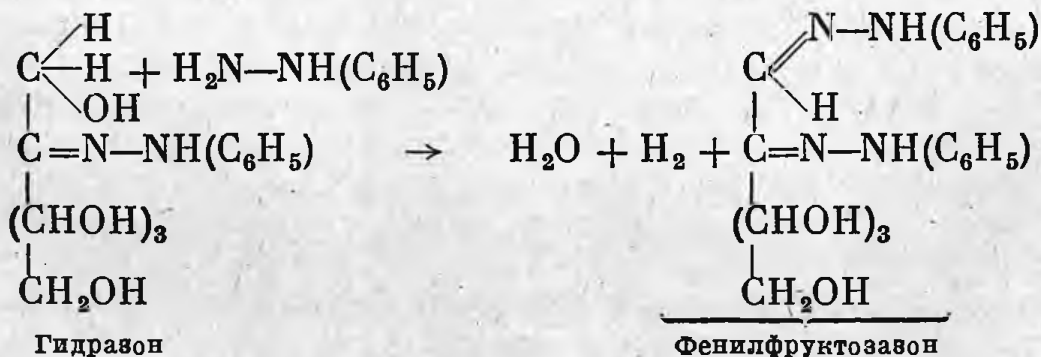
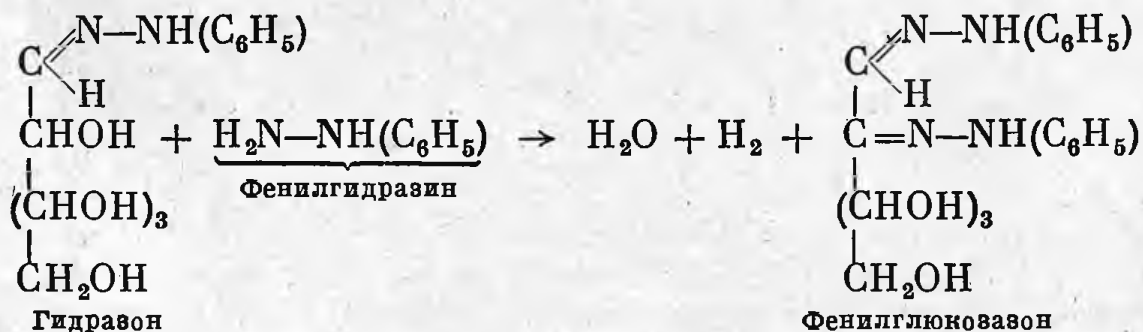
Если действовать на моносахарид фенилгидразином в спиртовом растворе в отсутствии кислоты, то одна молекула сахара

соединяется с одной молекулой фенилгидразина и получается гидразон.

Вследствие того, что гидразоны различных сахаров имеют разные точки плавления и отличаются различной оптической деятельностью, ими пользуются для получения моносахаридов в чистом виде и для их идентифицирования. Альдозы и кетозы дают гидразоны, имеющие различную структуру.



Если же реакция между моносахаридом и фенилгидразином идет в водном растворе в присутствии уксусной кислоты при нагревании, то к гидразонам присоединяется еще частица фенилгидразина и получаются озаны:

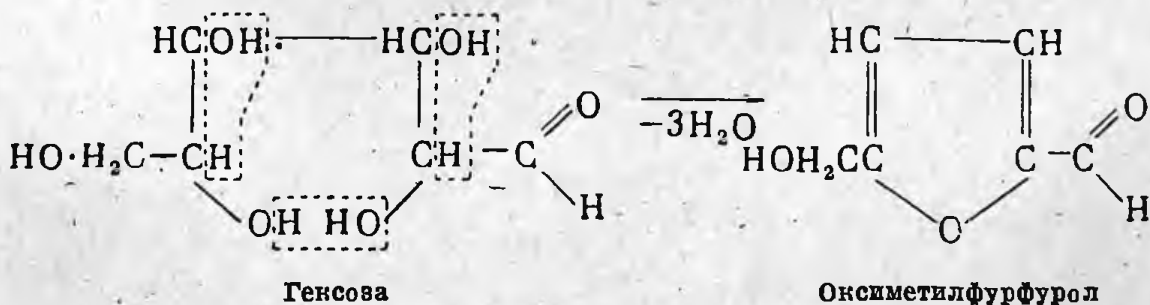
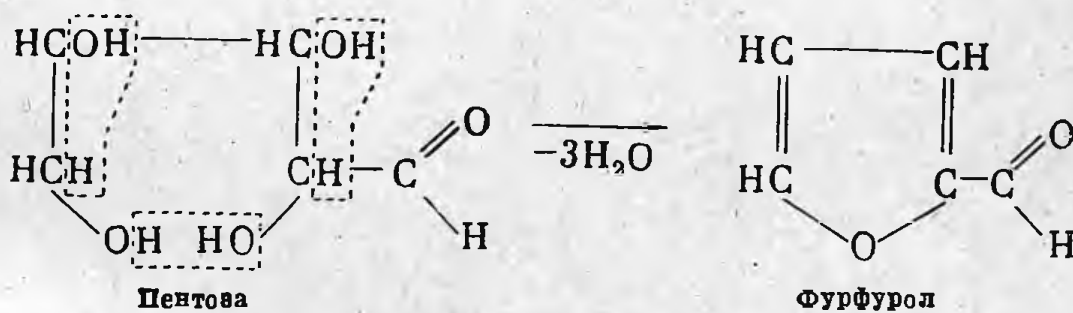


Как видно из этих формул, озон глюкозы и фруктозы имеет одинаковую структуру. Озаны представляют собой кристал-

лические, большей частью окрашенные в желтый цвет вещества; они очень трудно растворимы в воде, а потому еще лучше, чем гидразоны, могут служить для обнаружения моносахаридов.

Брожение моносахаридов. Очень характерным свойством моносахаридов является их способность бродить под влиянием дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), превращаясь, в конце концов, в этиловый (винный) спирт и уголекислоту. Интересно, что фермент спиртового брожения (зимаза), заключающийся в дрожжевых клетках, сбраживает не все моносахариды: бродят триозы, гексозы; моносахариды же с другим числом углеродных атомов в частице не подвергаются спиртовому брожению. Из гексоз бродят только определенные изомеры, так как ферменты в силу своей строгой специфичности (о чем дальше будет сказано подробнее) действуют исключительно на вещества определенного состава и структуры и определенной конфигурации: бродят d-глюкоза, d-манноза, d-фруктоза, которые, как мы уже указывали, близки по своей стерической конфигурации (по пространственному расположению атомов и групп их около асимметрических атомов углерода); d-галактоза сбраживается труднее, а изомеры указанных сахаров, являющиеся их оптическими антиподами, т. е. вращающие плоскость поляризации в противоположную сторону (именно l-глюкоза, l-манноза и l-фруктоза), совсем не подвергаются спиртовому брожению. Если дрожжи действуют на r-глюкозу, то бродят только молекулы d-глюкозы, а частицы l-глюкозы остаются нетронутыми.

Действие кислот. При нагревании моносахаридов с крепкими кислотами от гексоз и пентоз отщепляется по 3 молекулы воды; при этом из пентоз образуется фурфурол, а из гексоз оксиметилфурфурол:

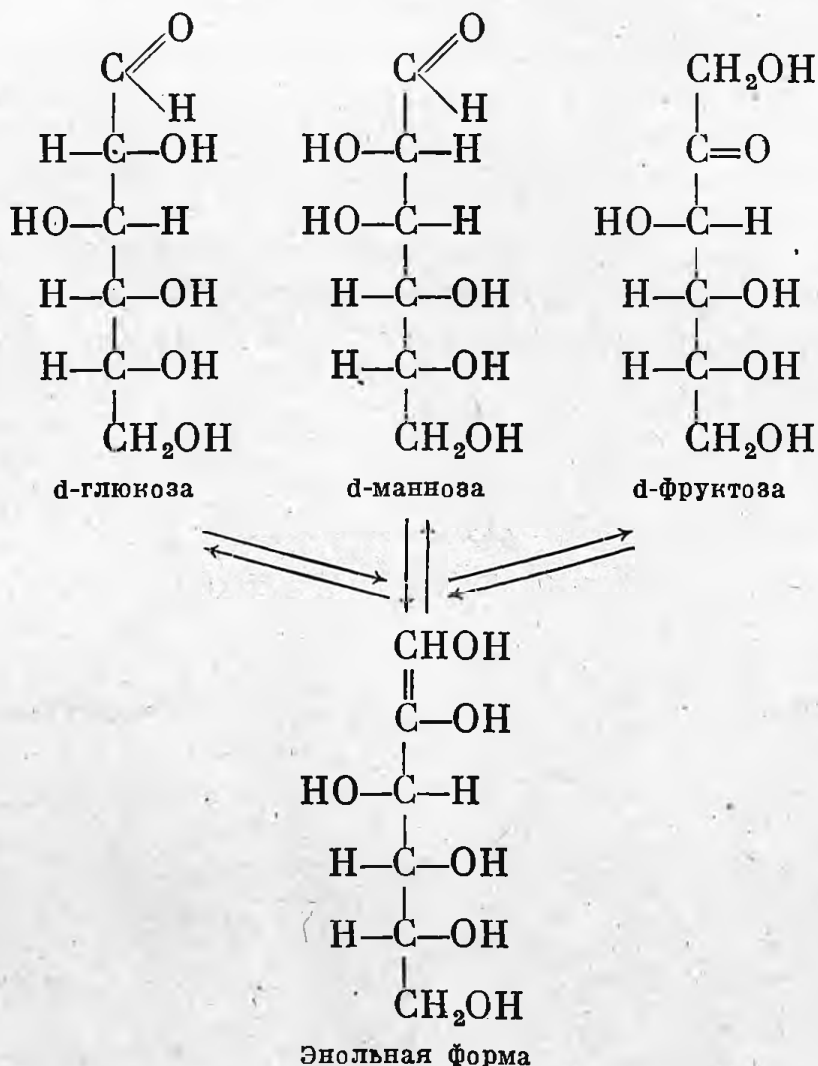


Фурфурол и оксиметилфурфурол легко конденсируются с фенолами, причем образуются окрашенные вещества. На этом основаны реакции, служащие для открытия пентоз [реакция Толленса (Tollens) с флороглюцином и орцином], и реакция на фруктозу (реакция Селиванова с резорцином).

Действие щелочей. При действии слабых щелочей происходит изомеризация гексоз. Если к раствору глюкозы, маннозы или фруктозы прибавить немного щелочи, то в растворе через некоторое время можно обнаружить вместо одного сахара все три. Такой взаимный переход гексоз можно понять, только приняв образование общей для всех вышеуказанных трех гексоз промежуточной энольной формы (см. формулы ниже); образование такой энольной формы возможно в том случае, если гексозы отличаются друг от друга только конфигурацией у первых двух углеродных атомов.

2. Гексозы

Моносахариды или встречаются в природе в свободном виде, или входят в состав более сложных углеводов (ди- и полисахаридов), или бывают связаны с другими веществами.



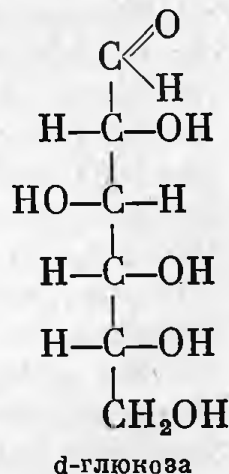
Из всех групп моносахаридов для нас наиболее интересны гексозы и пентозы, так как с ними (особенно с гексозами) приходится встречаться постоянно при изучении химических процессов, протекающих в нашем теле.

К группе гексоз относятся наиболее важные в биохимическом отношении и наиболее хорошо изученные представители моносахаридов. Одни из гексоз встречаются в свободном виде в теле животных или растений; другие (как манноза и галактоза) образуются в растительном и животном организме при распаде других более сложных углеводов (дисахаридов и полисахаридов); третьи, как, например, гулоза, талоза, были получены искусственно и до сих пор не были обнаружены ни в животных, ни в растительных организмах.

Одни из интересующих нас гексоз являются альдогексозами, другие — кетогексозами.

Альдогексозы. К альдогексозам относятся: глюкоза, манноза и галактоза.

d-глюкоза называется также виноградным сахаром и декстрозой. Первое название она получила потому, что содержится в большом количестве в ягодах винограда, второе — за то, что является правовращающим изомером. Глюкоза содержится далее в меде, в сладких фруктах, в корнях и т. д. В теле человека и животных глюкоза во время переваривания пищи всегда содержится в пищеварительном канале. В небольшом количестве (от 0,07 до 0,11%) она содержится постоянно в крови; в виде следов глюкоза присутствует в других жидкостях и тканях нашего тела. В моче здоровых людей имеются только следы глюкозы; при определенных заболеваниях (при диабете, т. е. сахарном мочеизнурении), наоборот, ее может быть в моче очень много.



При окислении глюкоза окисляется сперва в глюконовую кислоту, а затем в двуосновную сахарную кислоту.

При восстановлении глюкоза превращается в шестиатомный спирт — d-сорбит.

Глюкоза легко растворима в воде.

Раствор глюкозы менее сладок на вкус, чем раствор тростникового сахара соответствующей концентрации. Раствор глюкозы вращает плоскость поляризации вправо, причем степень вращения зависит от концентрации раствора. 10% раствор имеет удельное вращение:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 52,5^\circ.$$

Глюкоза плохо растворима в холодном спирту, легче — в кипящем. В эфире глюкоза нерастворима.

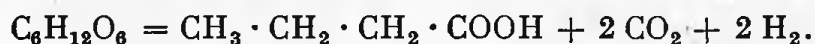
Пивные дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) или их фермент — зимаза — вызывают спиртовое брожение глюкозы, при котором образуется главным образом спирт и CO_2 :



Бактерии молочного брожения (*Bacterium lactis*) сбраживают d-глюкозу в d-, l-(r)-молочную кислоту:



Глюкоза подвержена также и масляному брожению, превращаясь при этом в масляную кислоту, CO_2 и H_2 :



Глюкоза в щелочном растворе восстанавливает окиси многих металлов (окись меди, висмута и серебра); на этом свойстве основаны различные реакции на сахар (на глюкозы)¹.

Циклические формулы углеводов. Большое значение имеет способность моносахаридов вступать в реакцию с другими спиртами, образуя простые эфиры.

При определенных условиях каждая молекула моносахарида реагирует с одной молекулой спирта, причем получается эфироподобное соединение, которое чрезвычайно легко гидролизует-ся разбавленными кислотами. Эти соединения были названы глюкозидами. Как известно, простые эфиры, которые получаются при взаимодействии спиртов, при этих условиях гидролизуются с трудом.

Образование из моносахаридов и спиртов легко гидролизующихся эфироподобных соединений заставило предположить, что один из гидроксильных моносахарида по своим свойствам отличается от остальных гидроксильных, обладающих свойствами обычных спиртовых гидроксильных групп (остальные гидроксилы дают обычные простые эфиры, трудно гидролизующиеся).

Образование глюкозидов трудно понять, исходя из обычной структурной формулы гексоз с альдегидной группой. Точно так же, исходя из этой структурной формулы, нельзя понять явления мутаротации, или мультиротации, которые заключаются в следующем. Если, растворив в воде глюкозу, выкристаллизованную из водного раствора, определить способность раствора глюкозы вращать плоскость поляризации немедленно после растворения и затем спустя некоторое время, то получаются разные величины: немедленно после растворения удельное вращение равно $+111^\circ$, а после стояния удельное вращение $+52,5^\circ$.

Если же растворить в воде глюкозу, выкристаллизованную из пиридина, то этот раствор глюкозы немедленно после растворения обнаруживает удельное вращение $+17,5^\circ$; при стоянии вращение меняется, а именно увеличивается и, в конце концов, устанавливается на величине, равной также $+52,5^\circ$.

Не вяжется, далее, с альдегидной формулой гексоз результат действия на гексозы специфического реактива на альдегиды, а именно фуксина-сернистой кислоты. Этот бесцветный реактив

¹ Реакция на глюкозу — пробы Троммера, Беттгера, Молиша и др. — см. в практикумах по биохимии.

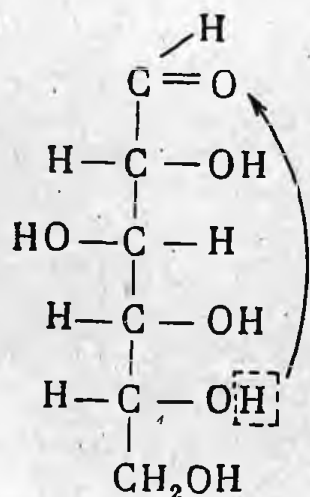
окрашивается в красный цвет от присутствия минимальных количеств любого альдегида. Если этот реактив прибавить к раствору гексозы, например, глюкозы, то раствор длительное время попрежнему остается бесцветным¹, что говорит против наличия в молекуле альдогексоз свободной альдегидной группы.

Далее, при приготовлении различных замещенных альдогексоз было замечено, что эти замещенные часто получаются в двух изомерных формах, обозначаемых обычно буквами α и β ; эти факты говорят за наличие в молекуле альдогексозы еще одного асимметрического углеродного атома, которого нет в альдегидной форме гексоз.

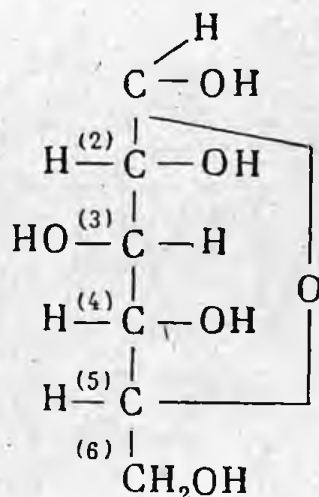
Все эти факты становятся понятными, если принять, что атомы молекулы глюкозы образуют не цепь, а кольцо².

Образование циклической формы сахара можно представить следующим образом: двойная связь карбонильной группы, которая вообще легко вступает в реакции присоединения, разрывается, к освободившейся валентности атома кислорода присоединяется атом водорода одного из гидроксиллов (например, стоящего у 5-го углеродного атома); после этого освободившиеся валентности первого атома углерода и атома кислорода, стоящего у C_5 , замыкаются и таким образом получается кольцо.

Естественно, что гидроксильная группа, образовавшаяся у первого (карбонильного) углеродного атома, обладает иными свойствами, чем остальные гидроксилы. Как выяснилось, при образовании глюкозидов (см. стр. 40) принимает участие именно эта группа. В связи с этим глюкозиды и отличаются по своим свойствам от других эфиров, образованных моносахаридами и спиртами.



Альдегидная форма глюкозы



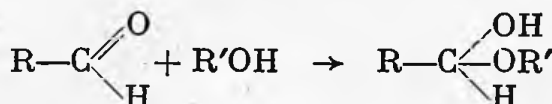
Циклическая форма глюкозы

¹ Окрашивание появляется лишь очень медленно в присутствии концентрированных растворов глюкозы.

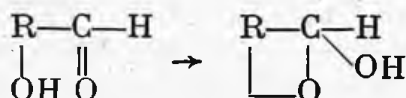
² Кольцевую или циклическую формулу глюкозы впервые предложил Толленс.

Гидроксил, стоящий у первого углеродного атома циклической формулы глюкозы и принимающий участие в реакции образования глюкозидов, получил название глюкозидного или полуацетального.

Как известно, полуацеталем называется продукт присоединения спирта к карбонилу:



В случае моносахаридов реакция присоединения протекает в пределах каждой отдельной молекулы: спиртовая группа реагирует с карбонильной с образованием циклического полуацетала:

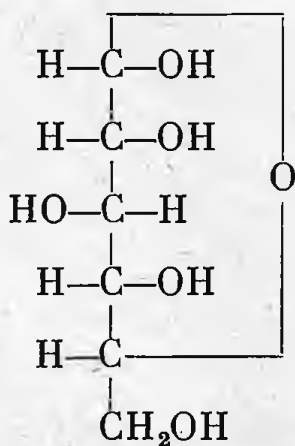


Циклическая форма сахара поэтому часто называется полуацетальной формой.

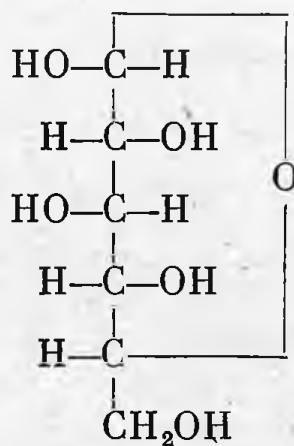
При циклической структуре и первый (сверху) углеродный атом является также асимметрическим, вследствие чего d-глюкоза может быть в виде двух стереоизомеров α и β .

В водных растворах глюкозы содержатся обе ее стереоизомерные формы (α и β) наряду с малым количеством ациклической формы¹.

Явление мутаротации зависит от того, что α -глюкоза (которую можно получить при кристаллизации из водных растворов) обладает более сильным вращением, а β -глюкоза (которую можно получить при кристаллизации из пиридина) обладает



α -d-глюкоза



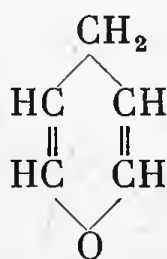
β -d-глюкоза

более слабым вращением. При растворении в воде α -глюкоза постепенно через альдегидную форму начинает превращаться в стереоизомерную β -глюкозу; по истечении некоторого промежутка времени в растворе устанавливается равновесие

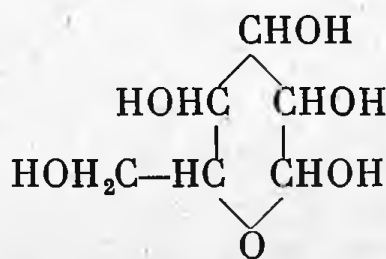
¹ Малым содержанием альдегидной формы глюкозы и обусловлен упомянутый выше факт, что растворы глюкозы вызывают окрашивание фуксинсернистой кислоты лишь спустя продолжительное время и при большей концентрации сахара.

между сильно вращающей α -глюкозой и слабо вращающей β -глюкозой и раствор начинает обнаруживать постоянное удельное вращение ($+52,5^\circ$). Точно так же после растворения слабо вращающей β -глюкозы она начинает в водном растворе превращаться в сильно вращающую α -глюкозу, причем снова через некоторое время устанавливается равновесие между обеими формами, и раствор начинает обнаруживать постоянное удельное вращение, равное $+52,5^\circ$.

Асимметрией первого углеродного атома альдогексозы можно также легко объяснить упомянутый выше (см. стр. 41) факт существования двух изомеров (α и β) различных замещенных гексоз. Обычно молекулы глюкозы как в кристаллах, так и в растворах, имеют 6-членные кольца: кислородным мостиком соединены первый и пятый углеродные атомы (амиленоксидное троеение); иначе говоря, их молекулы содержат пирановые кольца:



Пиран

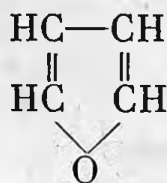


Глюкопираноза

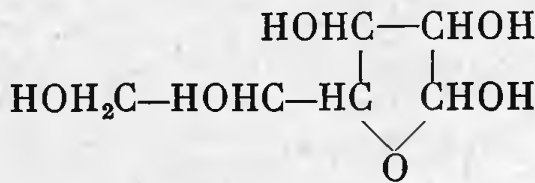
Молекулы сахаров, содержащие пирановые кольца, обладают значительной стойкостью.

Возможно, однако, и существование других форм гексоз более лабильных, в которых первый углеродный атом связан не с пятым, а с четвертым или третьим углеродными атомами. Такие углеводы, более лабильные, называют γ -углеводами или аллойморфными формами.

Среди аллойморфных форм наибольший интерес представляет форма, в которой первый углеродный атом соединен кислородным мостиком с четвертым; в этом случае в молекуле гексозы содержится кольцо фурана:



Фуран

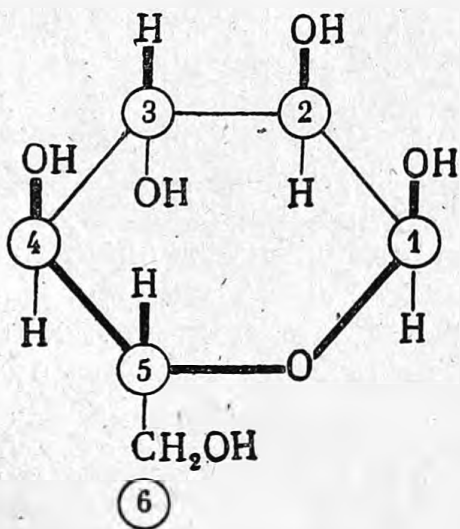


Глюкофураноза

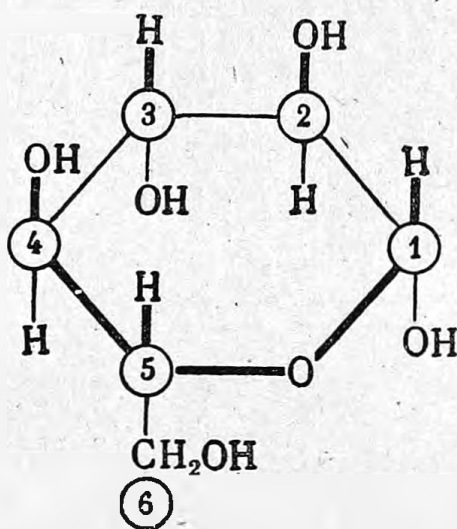
В зависимости от того, имеется ли в молекуле глюкозы или другого углевода пирановое или фурановое кольцо, углеводы делят на группы: пираноз и фураноз.

Как видно из приведенных формул, глюкоза может существовать в виде и пиранозы, и в виде фуранозы; например, глюкоза крови по своему строению является пиранозой.

Особенно наглядное представление о структуре α - β -пираноз и фураноз дают перспективные формулы, предложенные Геуртом (Haworth), в которых кольцо фурана изображается в виде пятиугольника, а кольцо пирана — в виде шестиуголь-

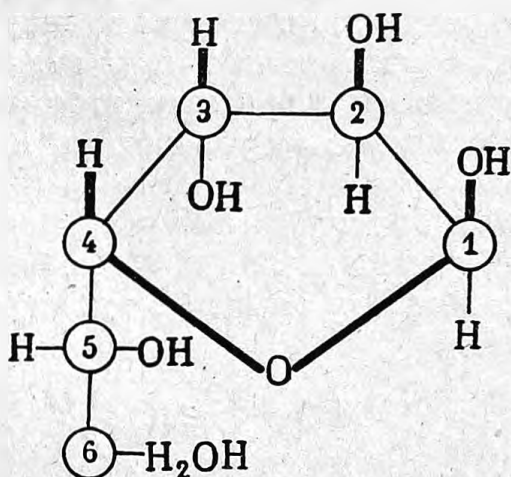


α -глюкопираноза

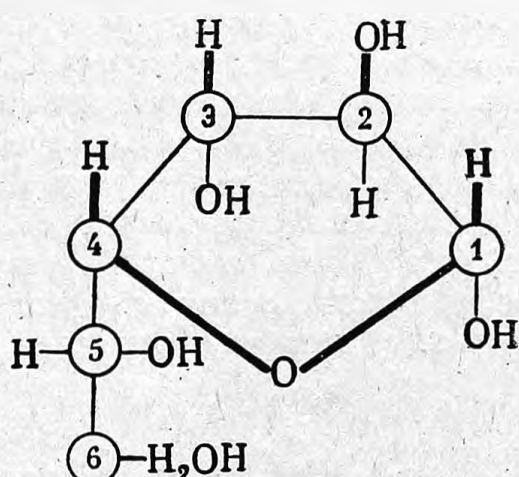


β -глюкопираноза

ника, причем связи (валентности), лежащие спереди или идущие вверх, изображаются более толстыми линиями. Обычно в формулах Геурта для пираноз и фураноз в кольцах вместо С-атомов пишутся их номера.



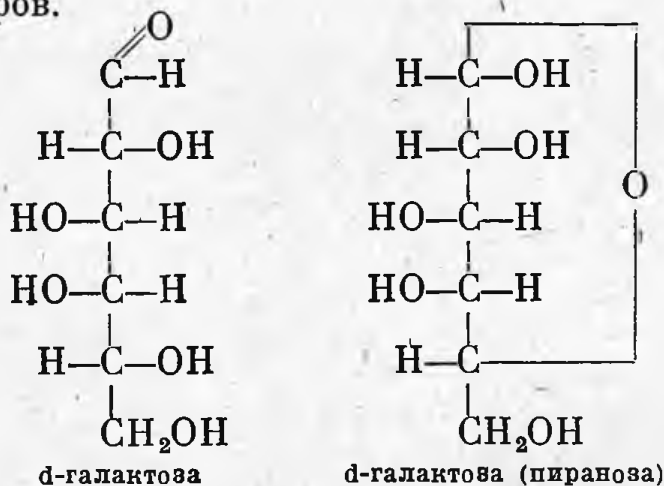
α -глюкофураноза



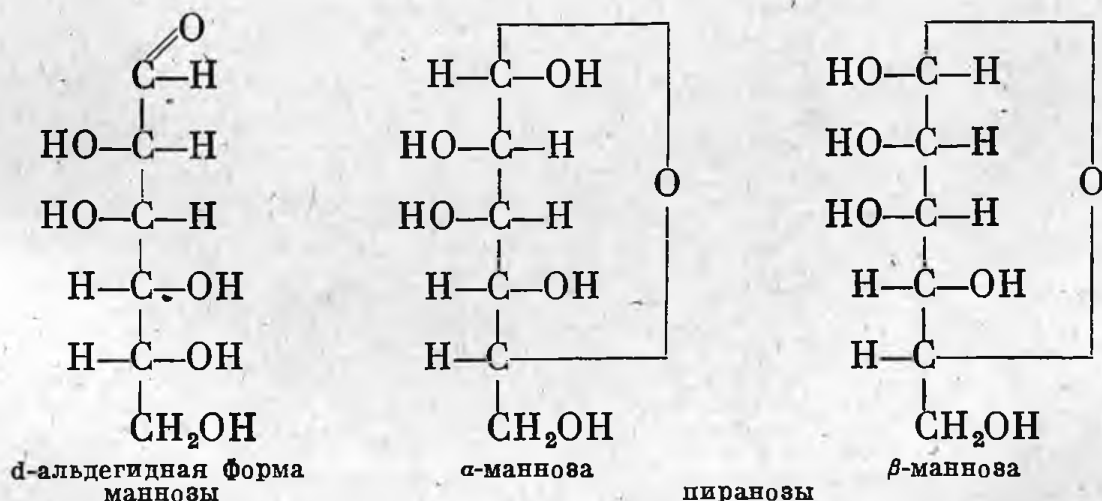
β -глюкофураноза

d-галактоза ($C_6H_{12}O_6$) содержится в мозгу, входя в состав сложных азотистых веществ, так называемых цереброзидов (галактозидов), и в молоке как составная часть дисахарида — молочного сахара. Из галактозы построены полисахариды, галактозаны, встречающиеся в растениях. В растениях содержатся и другие сложные вещества, которые при распаде дают, между прочим, и галактозу.

d-галактоза вращает вправо, $[\alpha]_D = + 81^\circ$. При восстановлении галактоза превращается в шестиатомный спирт — дульцит. При окислении она дает сперва одноосновную d-галактоновую кислоту, а затем — двуосновную слизевую кислоту, трудно растворимую в воде. Дрожжи сбразивают галактозу, хотя и медленно. d-галактоза восстанавливает фелингову жидкость слабее, чем d-глюкоза. Галактоза, приобретая кольцевую структуру, может существовать, как и глюкоза, в виде α - и β -изомеров.



d-манноза ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) встречается только в растениях как составная часть полисахаридов и других органических соединений; в теле человека и животных она не содержится. При восстановлении d-манноза превращается в шестиатомный спирт, маннит. При окислении дает сперва соответствующую одноосновную, а затем двуосновную кислоту. d-манноза вращает вправо. Интересна реакция маннозы с фенилгидразином: получающийся в качестве первого продукта фенилгидразон маннозы в отличие от фенилгидразона глюкозы очень трудно растворим в воде и потому выпадает в осадок.

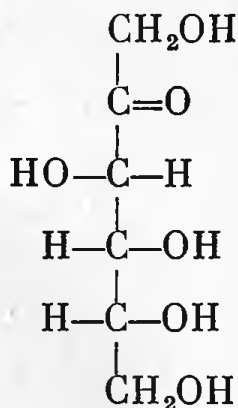


Манноза может, подобно глюкозе, существовать как в виде альдегидной, так и в виде двух циклических форм (пираноз): α -маннозы и β -маннозы.

Эти стереоизомеры имеют различный вкус: α -манноза имеет сладкий вкус, а β -манноза — горьковато-сладкий.

Кетозы. К кетогексозам относятся d-фруктоза и d-сорбоза. Наиболее интересной в биохимическом отношении является d-фруктоза.

d-фруктоза ($C_6H_{12}O_6$) называется также плодовым сахаром, так как она содержится в фруктах и плодах, и левулезой, так как является левовращающим стереоизомером. Выше уже было сказано, что фруктоза, хотя и вращает плоскость поляризации влево, называется, по предложению Эмиля Фишера, d-фруктозой; этим хотят указать на близость ее стереохимической формулы к таковой d-глюкозы.

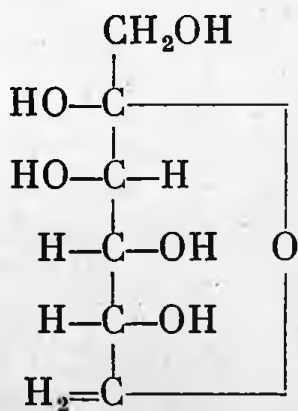


d-фруктоза
(левулеза)

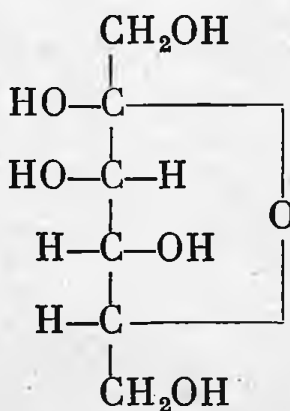
Фруктоза может иметь структуру и пиранозы, и фуранозы (образуя в одном растворе, подобно глюкозе, α - и β -формы); свободная фруктоза имеет пираноидное строение; фруктоза же, входящая в состав полисахаридов (сахарозы, раффинозы, инулина), является фуранозой.

Перспективные формулы Геурорта α - и β -фруктопиранозы и фруктофуранозы изображены на стр. 47.

Фруктоза очень распространена в растительном мире, встречаясь частью в свободном виде (в фруктах), частью входя в состав более сложных углеводов. Из них наибольшее значение имеет сахароза, дисахарид, содержащийся в сахарном тростнике и в сахарной свекле. Этот дисахарид при гидролизе распадается на частицы d-глюкозы и d-фруктозы. Встречается фруктоза и в продуктах животного происхождения; так, например, плодовый сахар наряду с глюкозой, постоянно содержится в меде. После приема в пищу больших количеств фруктов фруктоза может появиться в моче.



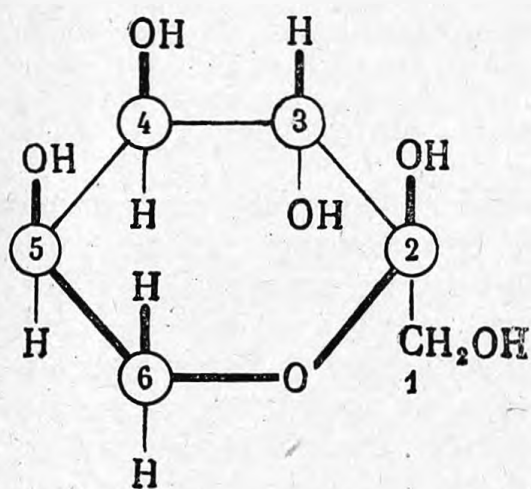
Фруктопираноза



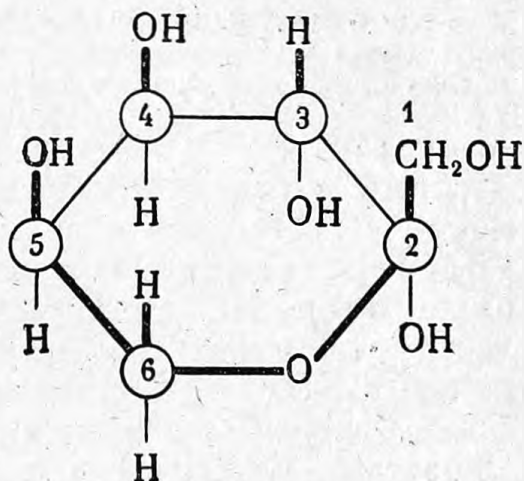
Фруктофураноза

Фруктоза очень легко растворима в воде и легко растворима в горячем спирте; вращает влево, причем в зависимости от концентрации раствора $[\alpha]_D$ бывает равно от 91 до 93°. Фруктоза бродит, и при брожении получают те же самые продукты, что и при брожении глюкозы. С фенолгидра-

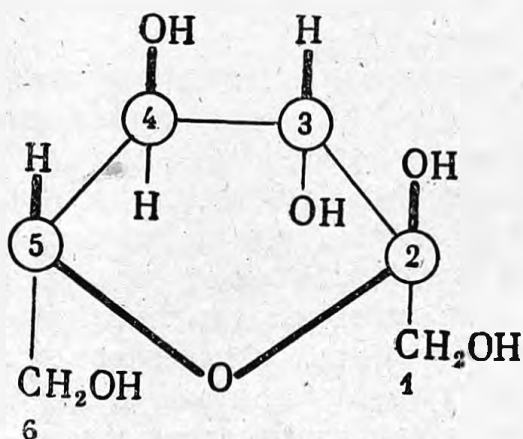
вином дает фенилгидразон и озазон; при этом гидразон фруктозы имеет, как мы видели выше, иную структуру, чем гидразон глюкозы, а озазоны обоих сахаров совершенно одинаковы.



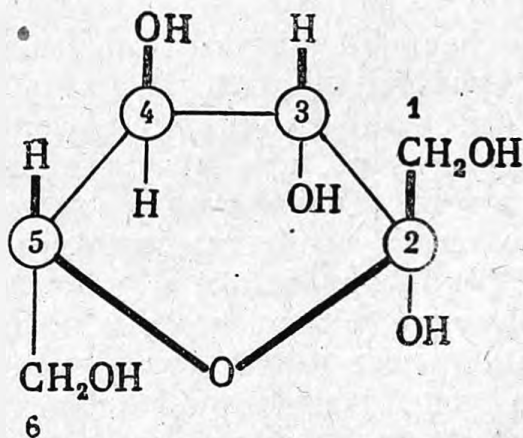
α -фруктопираноза



β -фруктопираноза



α -d-фруктофураноза



β -d-фруктофураноза

Формулы Геурта

Характерной для фруктозы реакцией, служащей для ее распознавания, является реакция Селиванова; она основана на образовании оксиметилфурфурола при нагревании с соляной кислотой. Собственно говоря, эта реакция может идти и с другими гексозами, но с фруктозой она выходит гораздо легче, чем с альдогексозами.

Фруктоза восстанавливает фелингову жидкость слабее, чем глюкоза.

3. Пентозы

Пентозы широко распространены в растительном мире, встречаясь частью в свободном виде, частью являясь теми «кирпичиками», из которых построены особые широко распространенные у растений полисахариды — пентозаны. Эти последние при гидролизе распадаются на молекулы пентоз.

В продуктах животного происхождения пентозы встречаются в меньших количествах и реже. Когда Ястровиц (Jastrowiz) и Зальковский

(Salkowski) обнаружили присутствие пентоз в моче людей, то было высказано предположение, что появление пентоз в моче (пентозурия) обусловливается наличием в пище большого количества пентоз, часть которых, не претерпевая в организме человека никаких изменений, переходит прямо в мочу, но в большинстве случаев пентозурии не удалось установить связи между выделением пентоз и содержанием пентоз в пище, а потому пришлось склониться к мысли, что наряду с пищевой пентозурией бывает пентозурия, представляющая собой особый вид расстройства обмена веществ в теле человека.

Пентозы входят в состав тех веществ, которые принимают участие в построении ядер клеток. Эти вещества называются нуклеопротеидами. При распаде их отщепляются нуклеиновые кислоты, которые в свою очередь при гидролизе среди прочих продуктов распада дают пентозы. Таким образом, пентозы входят как составная часть в молекулы нуклеиновых кислот. Содержание пентоз в различных органах тела человека и животных находится в зависимости от содержания в них этого ядерного вещества, т. е. нуклеопротеидов; так, например, на долю пентоз приходится 2,5% сухого вещества поджелудочной железы и около 0,5% сухого вещества печени, щитовидной железы, селезенки и почек.

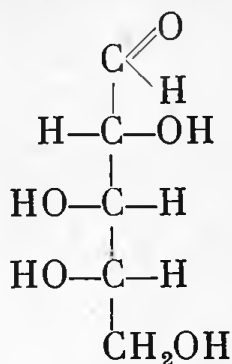
Свойства пентоз. В природе встречаются следующие пентозы: арабиноза, ксилоза и рибоза. Все они являются альдозами, т. е. представляют собой альдегиды пятиатомных спиртов. Дрожжи не вызывают спиртового брожения пентоз. По своим свойствам пентозы во многом похожи на гексозы. С фенилгидразином и уксусной кислотой они дают кристаллические, окрашенные в желтый цвет озазоны; озазоны разных пентоз имеют различные точки плавления и неодинаковы по своей оптической деятельности, почему и применяются для распознавания отдельных пентоз. При кипячении с соляной кислотой пентозы образуют фурфурол (см. стр. 37).

l-арабиноза ($C_5H_{10}O_5$) и **г-арабиноза** ($C_5H_{10}O_5$). Выделенная из мочи Нейбергом (Neuberg) пентоза представляет собой недействительную г-арабинозу. Повидимому, при пентозурии в большинстве случаев в моче находится г-арабиноза и лишь изредка — l-арабиноза.

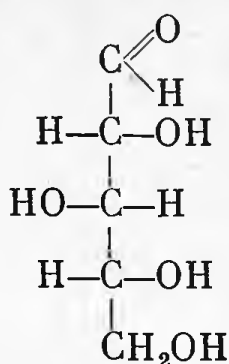
Выделение г-арабинозы при пентозурии тем более интересно, что до сих пор не удалось открыть ее присутствия в тканях нашего тела. l-арабиноза появляется в моче в небольших количествах при так называемой пищевой (алиментарной) пентозурии, т. е. после приема в пищу больших количеств фруктов, богатых этой пентозой, например, слив, вишен; l-арабиноза вращает плоскость поляризации вправо:

$$[\alpha]_D = + 104,5^\circ.$$

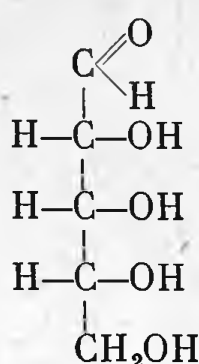
Пентозы, являясь, подобно гексозам, альдозами, при восстановлении превращаются в соответствующие пятиатомные спирты, а при окислении — в кислоты. Арабиноза при восстановлении дает спирт арабит, а при окислении — сперва одноосновную арабановую кислоту, а затем двуосновную — триоксиглютаровую.



l-арабиноза



l-ксилоза



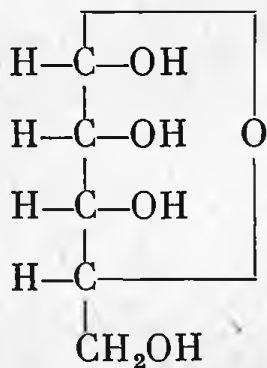
d-рибоза

Точка плавления озаона арабинозы 166°.

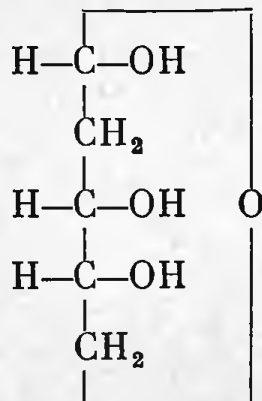
l-ксилоза ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$) очень распространена в растительном мире.

d-рибоза ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$) является пентозой, принимающей участие в построении нуклеопротеидов: она в виде рибо-фуранозы входит в состав адениловой, гуаниловой и инозиновой кислот и нуклеиновой кислоты дрожжей.

В состав нуклеиновой кислоты животного происхождения, в частности, нуклеиновой кислоты зубной железы, входит не сама рибоза, а продукт ее восстановления, называемый дезоксирибозой, или d-рибодезозой; последняя образуется из рибозы при потере ею кислорода у второго углеродного радикала:



Рибоза (фураноза)

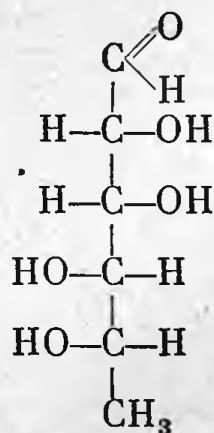


Дезоксирибоза (пираноза)

Дезоксирибоза в нуклеиновых кислотах имеет структуру пиранозы.

Кроме этих пентоз, в растениях были обнаружены еще пентозы, содержащие метильную группу; они были названы метилпентозами. К метилпентозам относится уже упоминавшаяся рамноза, про которую мы говорили, что она является углеводом, хотя и имеет состав $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$, т. е. в ее молекуле отношение между числом атомов водорода и кислорода не равно 2:1. Приводим структурную формулу рамнозы.

Метилпентозы почти всегда являются в растениях составной частью более сложных углеводов или других



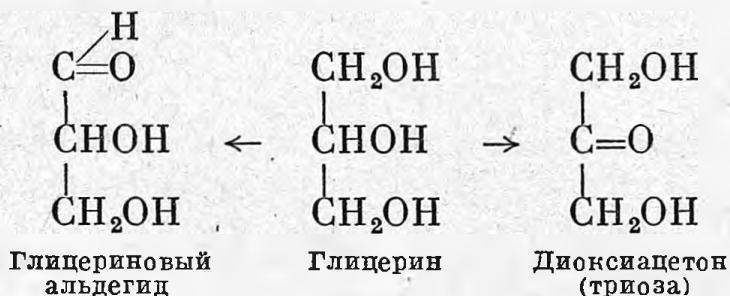
l-рамноза

органических соединений. В животном организме метилпентозы пока не были обнаружены. При кипячении с соляной кислотой метилпентозы дают метилфурфурол.

4. Триозы

Триозы в свободном виде в животном организме не встречаются; однако их фосфорные эфиры играют важную роль в углеводном обмене, ибо они образуются в качестве промежуточных продуктов при превращении углеводов в мышечных клетках и при спиртовом брожении.

К триозам относятся глицериновый альдегид и диоксиацетон:



При окислении глицерина образуется смесь обеих триоз, которую называют общим именем глицерозы.

При действии разбавленных щелочей глицероза превращается (Э. Фишер) в α -акрозу (d-, l-фруктозу). Из чистого рацемического глицеринового альдегида Шмидтц получил чистую кристаллическую α -акрозу (d-, l-фруктозу) и β -акрозу (d-, l-сорбозу).

Из α -акрозы Э. Фишер получил природные гексозы: d-глюкозу, d-фруктозу и d-маннозу.

IV. ДИСАХАРИДЫ (диглюкозиды)

Знакомясь с отдельными представителями моносахаридов, мы видели, что многие из них встречаются в природе не в свободном виде, а входят в состав более сложных углеводов — полисахаридов. Сложные углеводы могут быть построены из разного числа молекул простых углеводов (сахаридов); поэтому среди сложных углеводов могут быть вещества со сравнительно небольшой молекулой и вещества, молекула которых довольно велика.

Сложные углеводы (полисахариды) можно разделить на две группы: на кристаллизующиеся полисахариды и коллоидальные полисахариды. В случае коллоидальных полисахаридов мы имеем дело с углеводами, молекула которых велика и построена из большого числа частиц сахаридов; при этом в большинстве случаев нам еще неизвестно, из скольких именно частиц сахаридов построена частица данного коллоидального полисахарида.

К группе кристаллизующихся полисахаридов мы относим значительно менее сложные углеводы, частица которых построена из меньшего числа сахаридов; здесь мы уже знаем, сколько именно частиц сахаридов соединено вместе в молекуле данного кристаллизующего полисахарида.

Соединение моносахаридов при образовании частиц полисахаридов происходит всегда по типу образования глюкозидов, когда полуацетальный гидроксил одного моносахарида реагирует с одной из гидроксильных групп другого моносахарида с выделением молекулы воды.

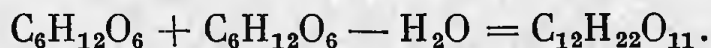
Наиболее важную роль среди углеводов группы кристаллизующихся полисахаридов играют дисахариды, т. е. полисахариды, построенные из двух частиц сахаридов (простых углеводов).

Дисахариды по их строению можно отнести к глюкозидам.

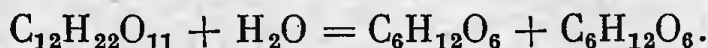
Дисахариды могут быть построены из двух частиц гексоз или двух частиц пентоз, или из одной частицы пентозы и одной частицы гексозы. Поэтому дисахаридов может быть очень много, особенно если принять во внимание, что в построении дисахаридов может принимать участие каждый изомер гексоз или пентоз.

Мы ознакомимся подробнее только с немногими из них, именно с теми, которые играют роль в теле человека и животных или как пищевые вещества, или как вещества, образующиеся в нем при процессах распада еще более сложных углеводов (коллоидальных полисахаридов). Такими дисахаридами являются сахароза, лактоза, мальтоза и целлобиоза; все они построены только из частиц гексоз.

Общие свойства дисахаридов. Все указанные дисахариды, как построенные из двух частиц гексоз, имеют состав $C_{12}H_{22}O_{11}$. Каждый дисахарид образуется соединением двух частиц моносахаридов с выделением одной частицы воды:



Обратно, каждый дисахарид при соответствующих условиях может, присоединяя частицу воды, распасться на две частицы гексоз:



Такой гидролиз дисахаридов может быть вызван действием кислот или соответствующих ферментов.

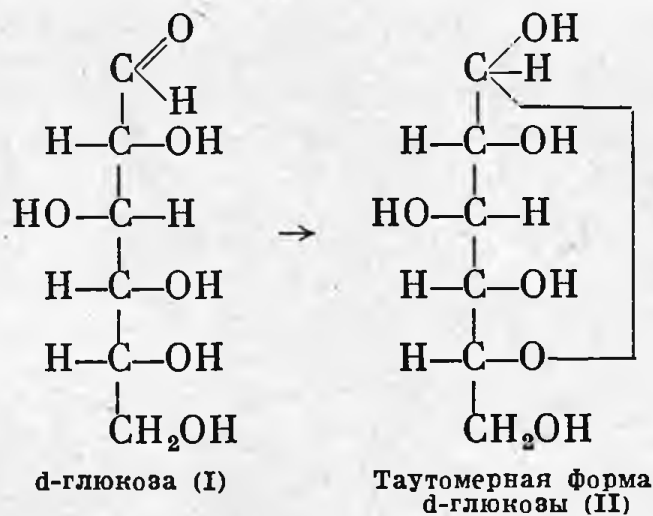
Если при гидролизе двух дисахаридов получаются разные гексозы, то вполне понятно, что эти два дисахариды, как построенные из различных «кирпичей», должны быть различны по своим свойствам. Труднее понять наличие разных свойств у двух дисахаридов, дающих при своем распаде одинаковые гексозы; такими дисахаридами являются мальтоза и целлобиоза; они по своим свойствам представляют собой два совершенно различных дисахариды, а между тем и та, и другая

при гидролизе дают по две частицы глюкозы. Несомненно, что или частицы глюкоз неодинаковым образом соединены между собой в молекуле мальтозы и в молекуле целлобиозы, или в состав мальтозы и целлобиозы входят различные изомеры глюкозы и что вследствие этого молекулы мальтозы и целлобиозы имеют различную структуру. Если бы этого не было, то и мальтоза, и целлобиоза, как построенные из одинаковых гексоз, должны были бы быть совершенно одинаковыми по всем своим химическим и физическим свойствам.

Различные дисахариды неодинаково относятся к окисям металлов в щелочной среде: одни из них обладают такой же восстанавливающей способностью, как и моносахариды, из которых построена их молекула, другие этой способности лишены; первые, стало быть, дают пробу Троммера и другие аналогичные реакции, вторые — нет.

Это различие обуславливается тем, что в молекуле одних дисахаридов сохранился нетронутым (свободным) полуацетальный гидроксил, и, следовательно, очень легко может образоваться альдегидная группа, а в молекуле других свободной полуацетальной группы нет, так как за счет этих групп произошло соединение частиц моносахаридов при образовании дисахаридов.

В частице дисахаридов частицы моносахаридов имеют не ациклическую структуру, а переходят в другую, уже описанную выше таутомерную циклическую форму (формула Толленса); так, глюкоза вместо структуры (I) получает структуру пиранозы (II).

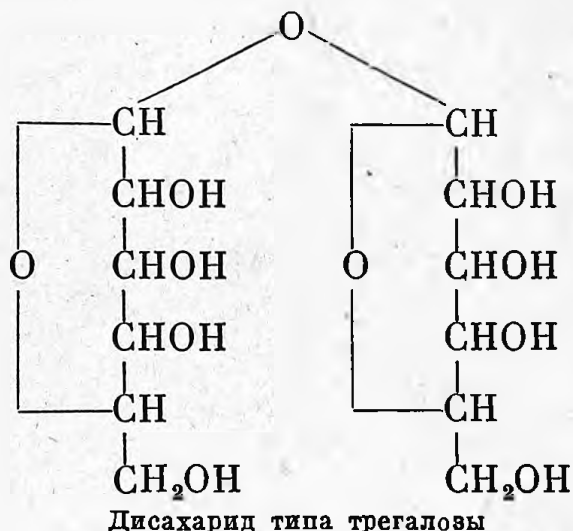


Типы дисахаридов. Частицы моносахаридов могут соединяться между собой различными способами; при одном типе соединений альдегидная группа хотя бы у одного моносахарида остается свободной (в форме циклического полуацетала), при других — альдегидные группы оказываются связанными.

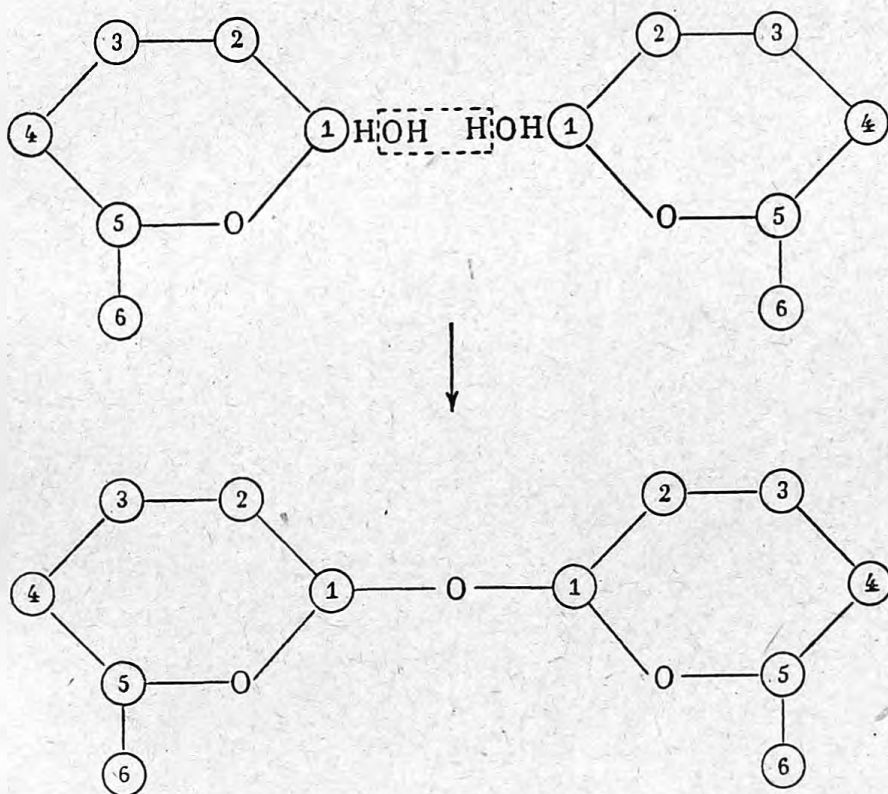
Одним из возможных способов связи является связь по типу растительного дисахаридов — трегалозы; в этом случае две гексозы (будем брать всюду для простоты глюкозу) соединяются

между собой по типу образования глюкозидов за счет своих обоих полуацетальных гидроксиллов.

Вот как, пользуясь формулами Геурта, можно представить образование дисахарида типа трегалозы:



Дисахариды, построенные по типу трегалозы, не обладают восстанавливающими свойствами, так как соединение гексоз произошло за счет полуацетальных гидроксиллов, образовавшихся на месте кислорода альдегидных групп.

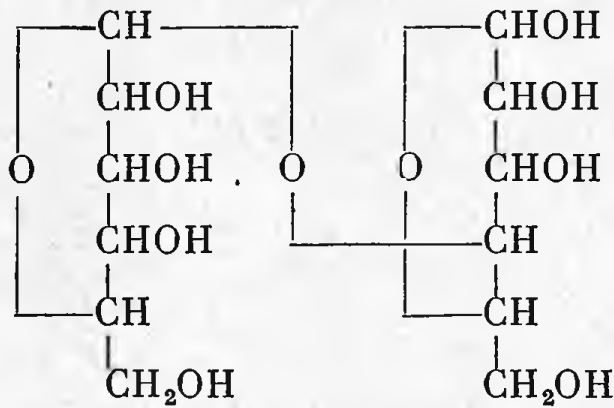


Образование дисахарида типа трегалозы

Второй тип представляет собой мальтоза.

В дисахариде, построенном по типу мальтозы, одна гексоза за счет своего полуацетального гидроксила (образовавшегося на

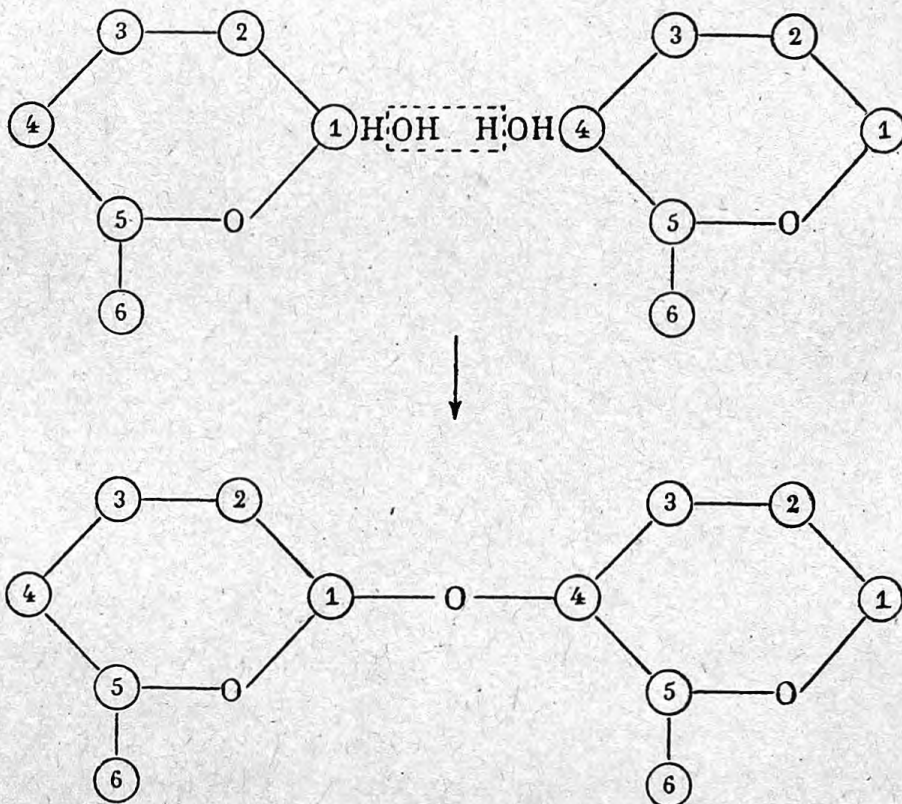
месте кислорода карбонильной группы) соединена по типу глюкозида с гидроксильной группой другой гексозы, у которой альдегидная группа (в форме циклического полуацетала)



Дисахарид типа мальтозы

остаётся свободной; вследствие этого мальтоза обладает восстанавливающими свойствами.

Образование мальтозы, пользуясь структурными формулами Геурта, можно изобразить так:

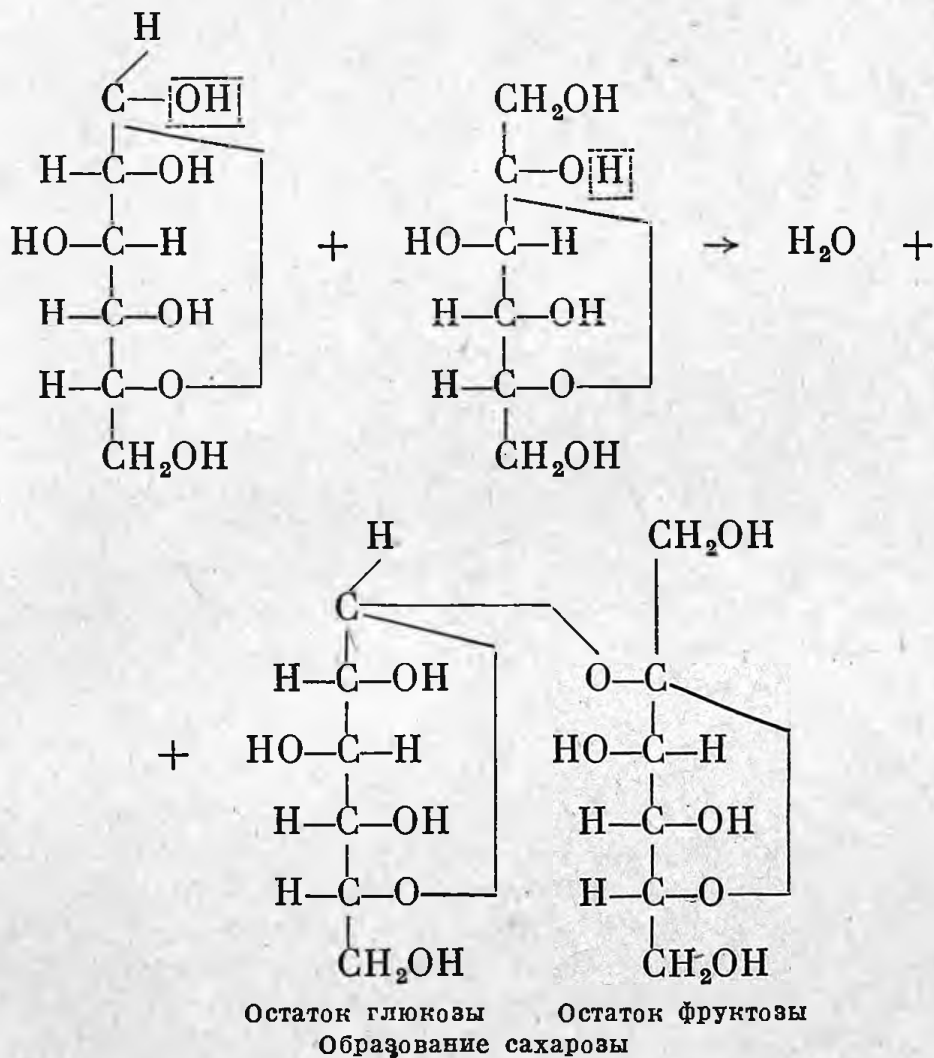


Образование дисахарида типа мальтозы

Дисахариды, построенные до типу трегалозы и мальтозы, имеют состав $(C_6H_{10}O_5)_2 + H_2O$, т. е. $C_{12}H_{22}O_{11}$.

Отдельные представители дисахаридов

Сахароза ($C_{12}H_{22}O_{11}$), или **тростниковый сахар**, или **сахаробиоза**, или **цукроза**, чрезвычайно распространена в растительном мире. В жизни человека сахароза играет громадную роль в качестве пищевого и вкусового вещества. Сахароза содержится в очень больших количествах в стеблях сахарного тростника, почему она и получила название тростникового сахара; богата ею также сахарная свекла, которая вместе с сахарным тростником является главным источником продажного сахара.



Сахароза не обладает восстанавливающими свойствами, т. е. не содержит активных карбонильных групп; значит, сахароза построена по типу трегалозы. При гидролизе сахароза распадается на глюкозу и фруктозу, причем в сахарозе глюкоза является α -глюкозой — пиранозой, а фруктоза является β -фруктозой.

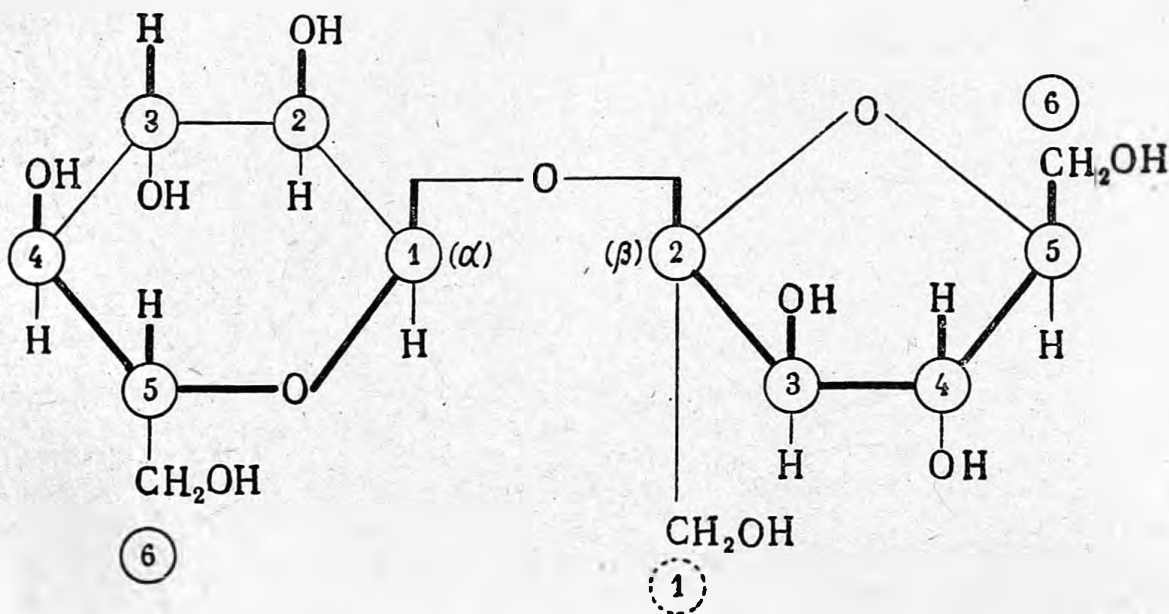
Таким образом, сахароза по ее строению является α -глюкозидо- β -фруктозидом.

Номенклатура полисахаридов строится таким образом, что остатку моносахарида, соединяющегося с другим моносахаридом своим полуацетальным гидроксильным, дается название глюкозида, например, «фрукто-

вид», а моносахарид, сохранивший свою карбонильную группу свободной (в виде циклического полуацетала), сохраняет название моносахарида.

Вследствие этого сахара, в молекуле которой ни глюкоза, ни фруктоза не сохранили свободными своих карбонильных групп (альдегидной и кетонной), называется глюкозидо-фруктозидом.

По Геурту структурная формула сахарозы такова:



Сахароза по Геурту

Сахароза оптически деятельна, вращает вправо; $[\alpha]_D$ равняется $+66,5^\circ$.

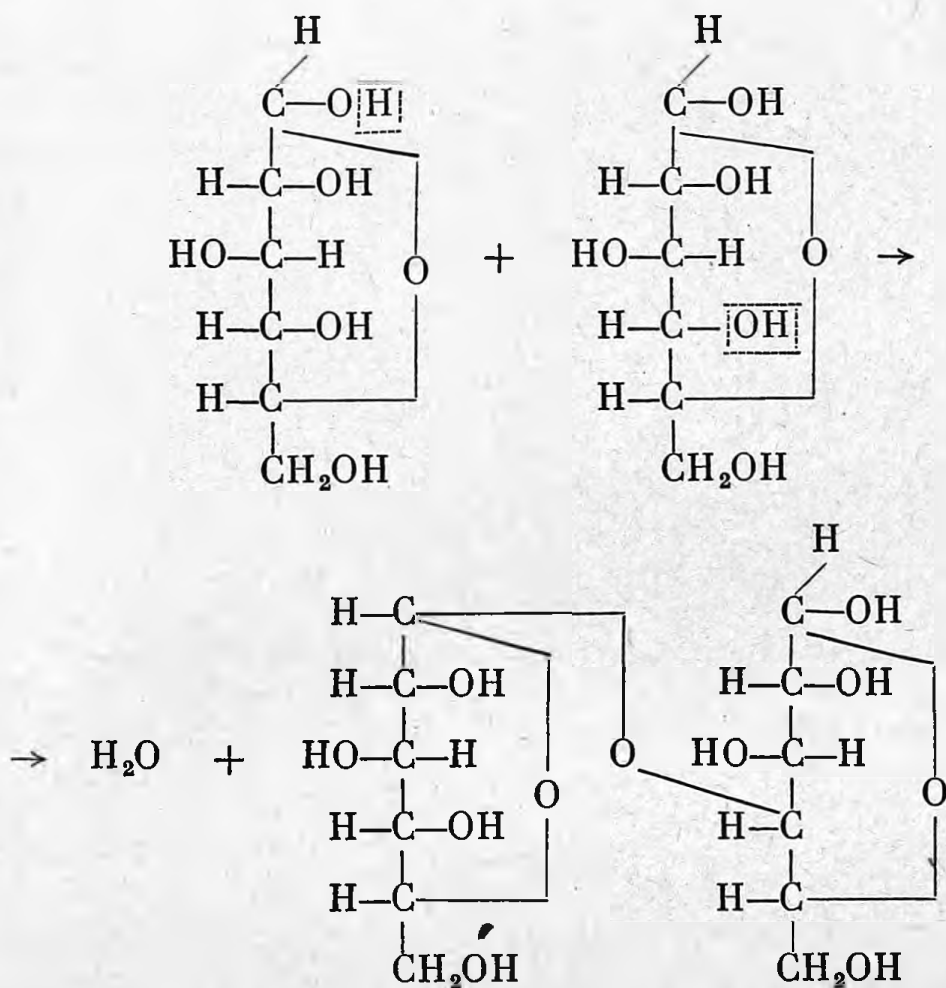
При кипячении со слабыми минеральными кислотами или под влиянием особого фермента инвертазы (или сахаразы) тростниковый сахар, присоединяя воду, распадается на свои компоненты, т. е. на d-глюкозу и d-фруктозу. Так как d-фруктоза вращает влево сильнее, чем d-глюкоза вращает вправо, то смесь равного числа молекул того и другого моносахарида, полученная после гидролиза сахарозы, должна вращать влево. Таким образом, вращающий вправо раствор сахарозы после гидролиза становится левовращающим: следовательно, при гидролизе происходит инверсия его оптической деятельности. Это название переносят на самый процесс гидролиза. Раствор тростникового сахара после его расщепления вследствие происшедшей при этом инверсии называют инвертированным. Фермент, который производит такой гидролиз сахарозы, а, стало быть, и инверсию, называют инвертазой. Смесь глюкозы и фруктозы, полученную после расщепления тростникового сахара, называют инвертным сахаром.

Тростниковый сахар не восстанавливает, как уже было сказано выше, окисей металлов, но достаточно его прокипятить со слабыми минеральными кислотами, чтобы появилась редуцирующая способность, обусловленная распадом сахарозы на глюкозу и фруктозу¹.

¹ При долгом кипячении со щелочным раствором окиси меди сахароза слегка восстанавливает окись меди вследствие происходящего при этом частичного гидролиза.

Дрожжи сбраживают тростниковый сахар, но не непосредственно, а после предварительного расщепления его на молекулы моносахаридов с помощью имеющегося в дрожжах, наряду с зимазой, фермента инвертазы.

Мальтоза ($C_{12}H_{22}O_{11}$), или солодовый сахар (другие названия его: мальтобиоза, птиалоза, цереалоза), образуется в животном и растительном организме в качестве промежуточного продукта при распаде более сложных полисахара-



Образование мальтозы

ридов (гликогена, крахмала), производимом особыми ферментами. Впервые присутствие такого фермента было обнаружено в солодовом экстракте, почему образуемому от действия данного фермента на крахмал сахару было дано название солодового.

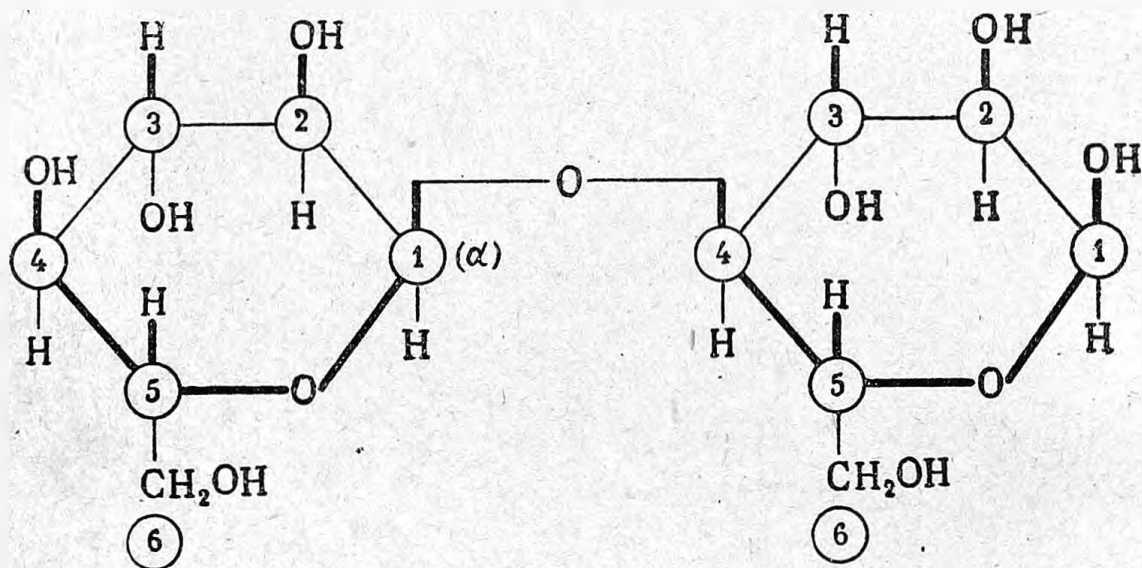
Фермент, расщепляющий крахмал и гликоген на молекулы мальтозы, был назван диастазой, или амилазой; он содержится в прорастающих семенах, в слюне и соке поджелудочной железы человека и животных.

Мальтоза при кипячении со слабыми минеральными кислотами или под влиянием особого фермента — мальтазы — расщепляется (присоединяя частицу воды) на свои компоненты,

а именно на две молекулы d-глюкозы. Фермент этот содержится, между прочим, в соке, выделяемом железами тонкой кишки.

Дисахарид мальтоза обладает редуцирующей способностью, так как одна из глюкоз, входя в состав его молекулы, сохраняет свою альдегидную группу (в виде циклического полуацетала). Реакция образования мальтозы представлена (см. стр. 57).

Мальтоза, таким образом, является α -глюкозидо-глюкозой. Вот ее структурная формула по Геурту:

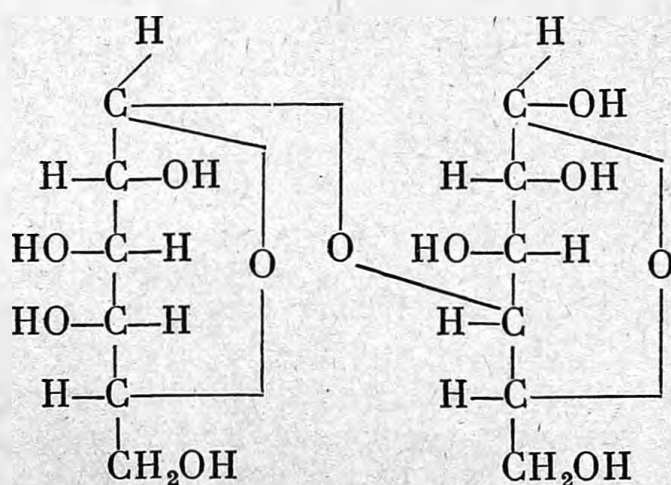


Мальтоза

Мальтоза подвержена спиртовому, молочнокислому и маслянокислому брожению, но, подобно сахарозе, она при этом сперва распадается на свои компоненты. Раствор мальтозы вращает вправо сильнее, чем раствор глюкозы:

$$[\alpha]_d = +138^\circ.$$

Лактоза ($C_{12}H_{22}O_{11}$), или молочный сахар (или лактобиоза), содержится в различных количествах в молоке всех



Остаток галактозы

Лактоза

Остаток глюкозы

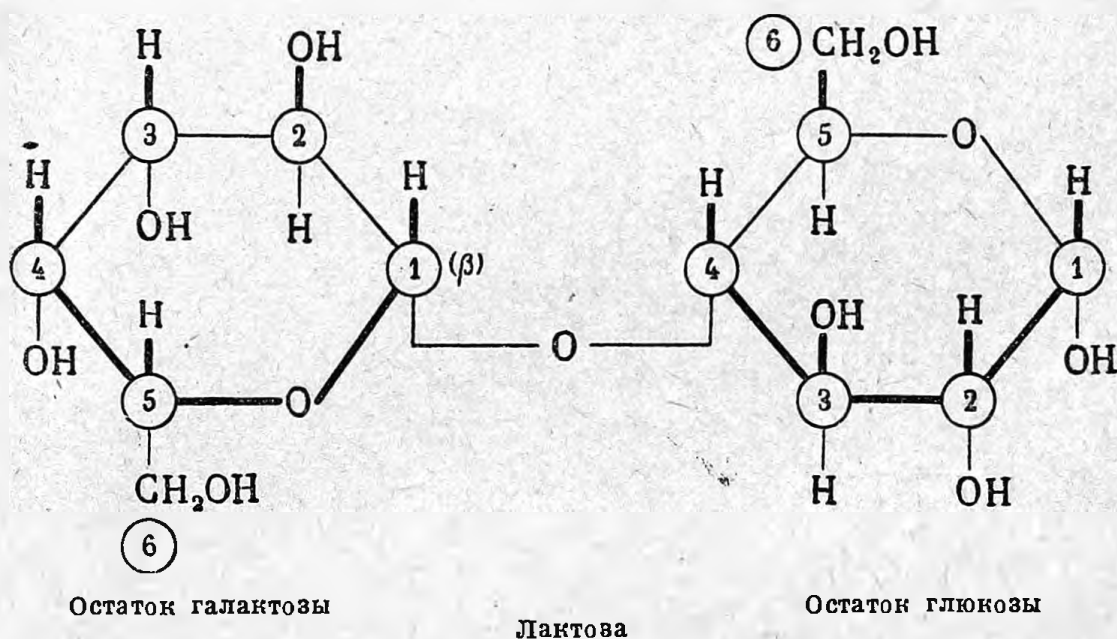
млекопитающих животных. Во время беременности лактоза часто выделяется в небольших количествах в моче. Можно

предположить, что лактоза образуется в молочной железе из глюкозы, приносимой кровью.

Лактоза при кипячении с минеральными кислотами, а также под влиянием фермента лактазы, присоединяя частицу воды, распадается на молекулы d-глюкозы и молекулу d-галактозы.

Глюкоза и β -галактоза, как видно из структурной формулы лактозы, соединены в ее молекуле так, что глюкоза сохранила свою альдегидную группу; вследствие этого лактоза принадлежит к дисахаридам, обладающим редуцирующей способностью; она, подобно мальтозе, дает пробу Троммера и другие аналогичные реакции.

Лактоза по ее строению является β -галактозидо-глюкозой. Ее формула по Геурту дана ниже:



Целлобиоза ($C_{12}H_{22}O_{11}$) является промежуточным продуктом при распаде клетчатки, подобно тому как мальтоза является промежуточным продуктом при распаде крахмала и гликогена.

Целлобиоза при гидролизе распадается на две частицы глюкозы.

Целлобиоза обладает редуцирующей способностью.

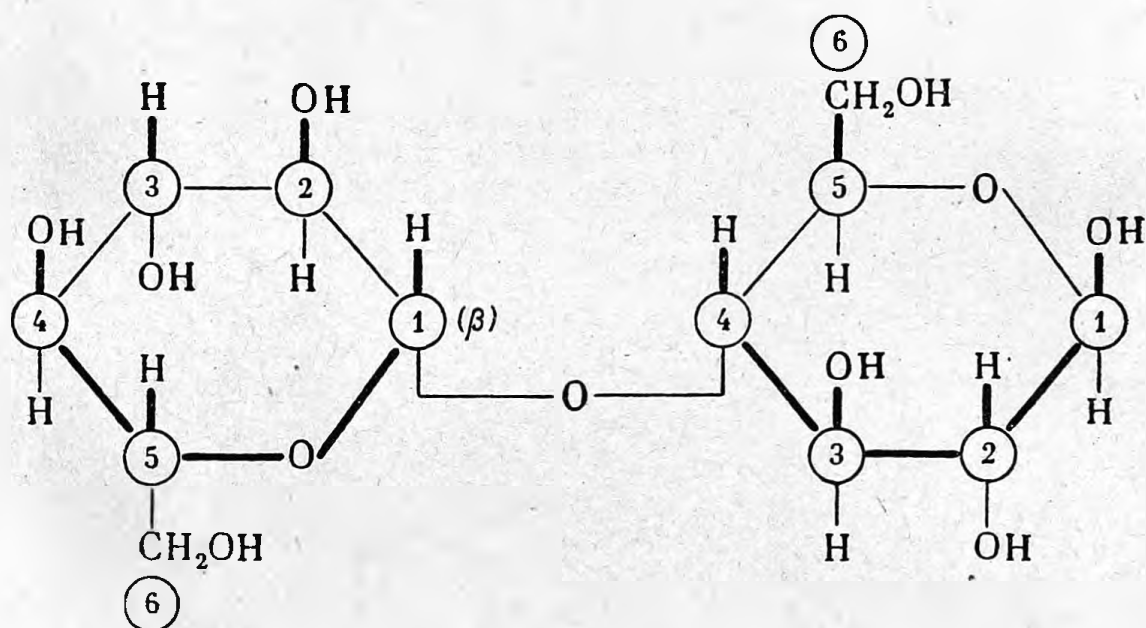
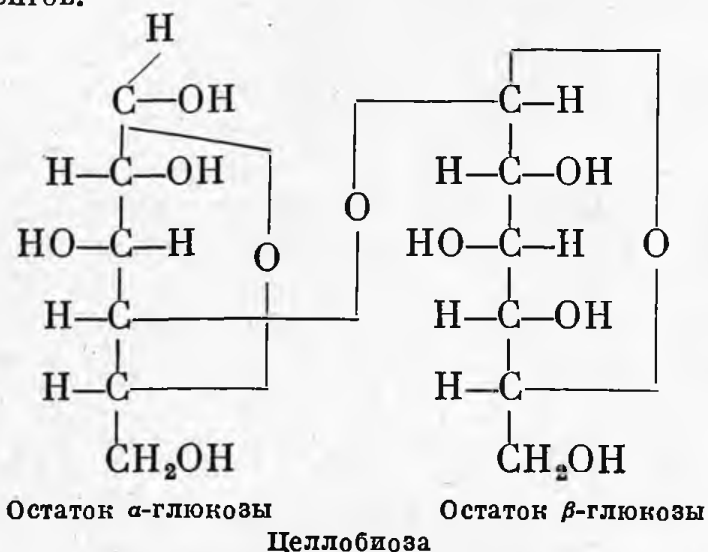
Целлобиоза отличается по структуре от мальтозы тем, что в молекуле целлобиозы глюкоза, потерявшая свою свободную карбонильную группу, является β -глюкозой (см. формулы на стр. 60).

Таким образом, целлобиоза является β -глюкозидо-глюкозой. На 60 стр. приведена ее формула по Геурту.

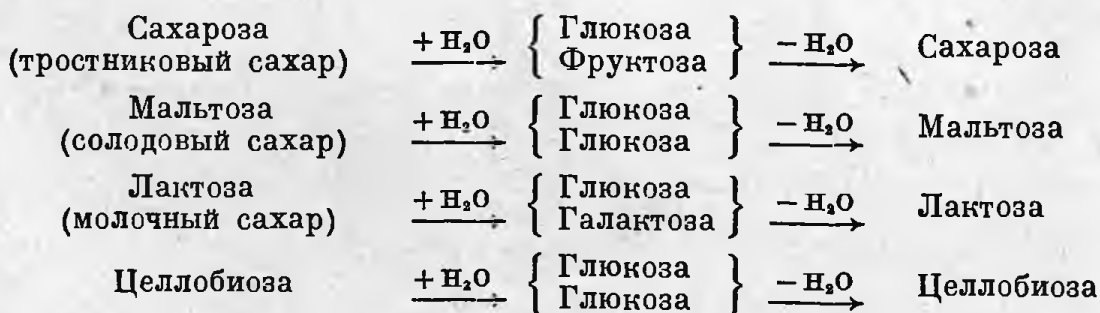
Расщепление целлобиозы на ее компоненты могут производить особые бактерии, которые были найдены в толстых кишках¹. С их помощью из целлобиозы может образоваться в кишках тот же углевод — глюкоза,

¹ Н. Pringsheim, Zschr. f. physiol. Chemie, 105, 173, 1919.

что образуется при распаде других углеводов под влиянием пищеварительных ферментов.



Все рассмотренные нами дисахариды являются наиболее простыми из группы кристаллизующихся полисахаридов. Каждый из них построен из двух частиц соответствующих моносахаридов; на них дисахариды распадаются при гидролизе, присоединяя частицу воды; и, обратно, — два соответствующих моносахарида, теряя одну молекулу воды, могут соединиться и образовать частицу дисахариды:

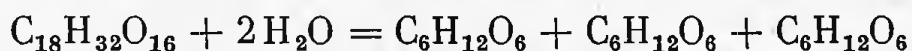


V. ТРИСАХАРИДЫ

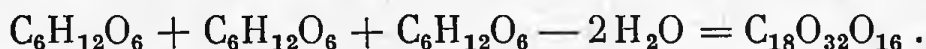
Существуют и более сложные, чем дисахариды, кристаллизующиеся сложные углеводы, которые распадаются при гидролизе не на два, а на большее (точно известное нам) число моносахаридов.

Сюда относятся прежде всего трисахариды, молекула которых построена из трех частиц моносахарида. Этими моносахаридами могут быть или пентозы, или гексозы, или те и другие. Трисахариды, построенные из гексоз, имеют состав $C_{18}H_{32}O_{16}$.

При гидролизе (при кипячении с минеральными кислотами) трисахариды, присоединяя две частицы воды, распадаются на три моносахарида, например, на три частицы гексоз:



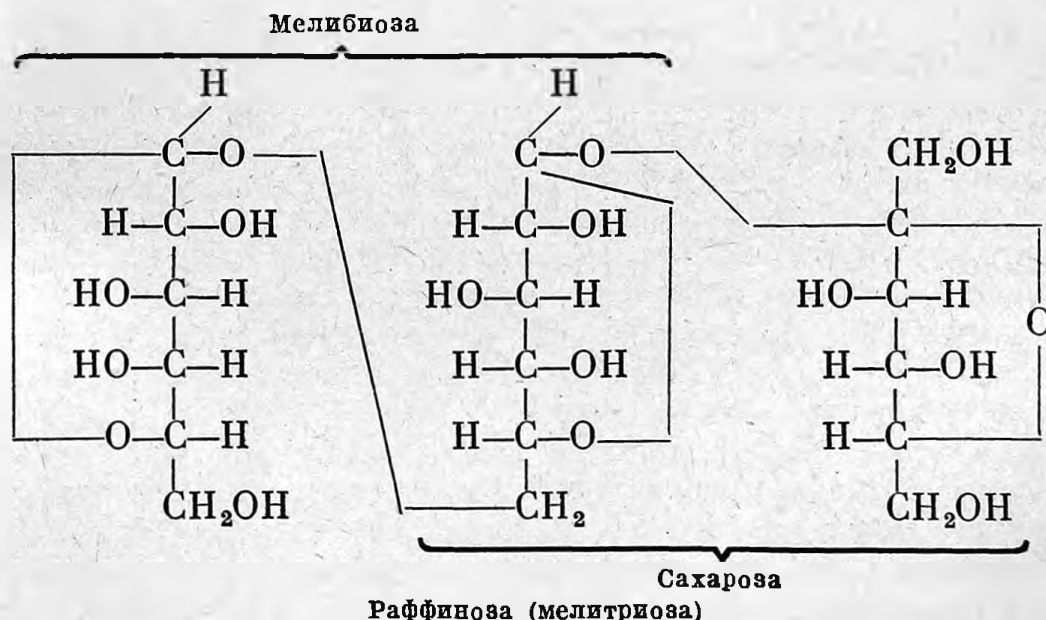
и обратно — три частицы моносахарида могут соединиться вместе, потеряв две частицы воды, и образовать трисахарид:



Трисахариды до сих пор находили только в различных растениях, но возможно, что они могут образоваться в качестве промежуточных продуктов и при распаде коллоидальных полисахаридов в животном организме.

Трисахаридом, построенным из гексоз, является, например, раффиноза ($C_{18}H_{32}O_{16}$), называемая также мелитриозой. Раффиноза является довольно распространенным в растительном мире углеводом; она содержится часто в значительных количествах вместе с сахарозой в сахарной свекле. При гидролизе раффиноза, присоединяя две частицы воды, распадается на молекулу d-глюкозы, молекулу d-фруктозы и молекулу d-галактозы: раффиноза + 2H₂O → d-глюкоза + d-фруктоза + d-галактоза.

Вот структурная формула раффинозы:



Структура раффинозы была выяснена путем постепенного ее гидролиза, который показал, что частица трисахарида не распадается сразу на все свои компоненты, а что моносахариды отрываются от остальной части молекулы трисахарида в определенном порядке.

Так, при слабом нагревании раффинозы с кислотой всегда сперва отщепляется частица фруктозы, а глюкоза и галактоза остаются соединенными вместе, образуя частицу дисахарида — мелибиозы. При дальнейшем (более сильном) нагревании присоединяется еще частица воды, и разрывается связь между глюкозой и галактозой, и тогда трисахарид оказывается расщепленным на все три свои компонента. Так же обстоит дело и при гидролизе с помощью ферментов: один из них гидролизует раффинозу так же, как и кислота, отщепляя фруктозу и оставляя глюкозу и галактозу соединенными в молекулу мелибиозы; другие же отщепляют сперва галактозу, оставляя глюкозу и фруктозу соединенными вместе в молекулу тростникового сахара (см. приведенную на стр. 61 формулу).

Раффиноза, подобно другим трисахаридам, менее сладка на вкус, чем сахароза (тростниковый сахар). Раффиноза не дает реакции восстановления; ее оптическая деятельность $[\alpha]_D = +105,5^\circ$.

VI. ПОЛИСАХАРИДЫ

Полисахариды представляют собой высокомолекулярные (см. ниже) вещества, частица которых построена из большого числа молекул моносахаридов, причем это число для большинства полисахаридов пока нам неизвестно.

Полисахариды широко распространены в растительном и животном мире и имеют громадное физиологическое значение, так как одни из них являются запасными и питательными веществами (крахмал, инулин, гликоген, гемицеллюлозы и др.), из других образуется твердый остов растений (стенки растительных клеток состоят главным образом из целлюлозы), из третьих образованы твердые оболочки тела насекомых, ракообразных и других животных (хитин). Многие полисахариды имеют важное промышленное значение, так как, например, из целлюлозы состоят хлопчатобумажные и льняные ткани, писчая бумага, искусственный шелк; целлюлоза является исходным материалом для приготовления пироксилина, бездымного пороха, целлулоида и др.

В отличие от кристаллизирующихся сложных углеводов полисахариды аморфны и большей частью нерастворимы в воде и других нейтральных жидкостях; некоторые из них растворяются с образованием коллоидальных растворов, причем иногда их молекулы при этом подвергаются различным изменениям, например, частичному гидролизу.

Полисахариды принадлежат, как упоминалось выше, к так называемым высокомолекулярным веществам, т. е. к таким веществам, молекулярный вес которых превышает 1000—5000.

Определение молекулярного веса полисахаридов представляет большие трудности, так как обычные физико-химические методы

(определение по плотности пара, криоскопический метод, осмотический метод) здесь непригодны и дают ошибочные результаты. За последние два десятилетия разработаны методы, которые дали возможность получить ряд ценных результатов в отношении определения молекулярного веса и структуры различных полисахаридов.

К таким методам относится рентгенографический, основанный на изучении явлений интерференции рентгеновских лучей, отраженных от атомов и групп атомов; этот метод дает возможность судить не столько о молекулярном весе, сколько о строении твердого вещества, о том, является ли оно кристаллическим или аморфным. Названным методом была доказана скрытая кристалличность многих коллоидальных полисахаридов, как, например, целлюлозы, крахмала, хитина, а также и то, что молекулы таких полисахаридов, как целлюлоза, ассоциируются в мицеллы.

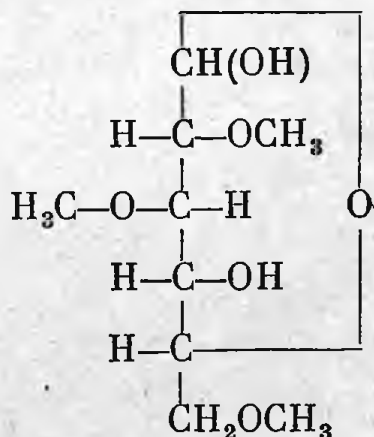
Другой метод, разработанный Сведбергом и основанный на измерении скорости осаждения коллоидальных растворов высокомолекулярных полисахаридов в специально построенной ультрацентрифуге, делающей очень большое число оборотов, дает возможность определять молекулярный вес, а также наличие частиц различной величины и степень отклонения формы частиц от сферической.]

Ценные результаты дает вискозиметрический метод определения молекулярного веса, разработанный для коллоидальных полисахаридов Штаудингером. Довольно точное представление о величине частиц дает и осмотический метод в его новейшей модификации специально для высокомолекулярных веществ.

Определение молекулярного веса высокомолекулярных веществ, к которым относятся полисахариды, осложняется тем, что молекулы высокомолекулярных веществ существуют в виде отдельных молекул лишь в очень разбавленных растворах, а в твердой фазе и в обычных растворах молекулы ассоциированы между собой и образуют мицеллы.

Полисахариды при гидролизе распадаются на молекулы моносахаридов, принимавших участие в построении частиц полисахаридов. Конечными продуктами гидролиза полисахаридов являются d-глюкоза (большой частью), d-фруктоза, d-манноза, d-галактоза, d-арабиноза, d-ксилоза и др. Иногда при гидролизе удается изолировать в качестве промежуточных продуктов дисахариды и трисахариды; так, например, при неполном гидролизе целлюлозы можно получить целлобиозу ($C_{12}H_{22}O_{11}$), целлотриозу ($C_{18}H_{32}O_{16}$) и др. Получение таких промежуточных продуктов указывает на то, что молекула целлюлозы построена из глюкозидоподобно соединенных между собой остатков молекулы глюкозы.

Неспособность коллоидальных полисахаридов восстанавливать фелингову жидкость говорит за то, что при соединении гексоз между собой связываются все их полуацетальные гидро-



2-, 3-, 6-триметилглюкоза

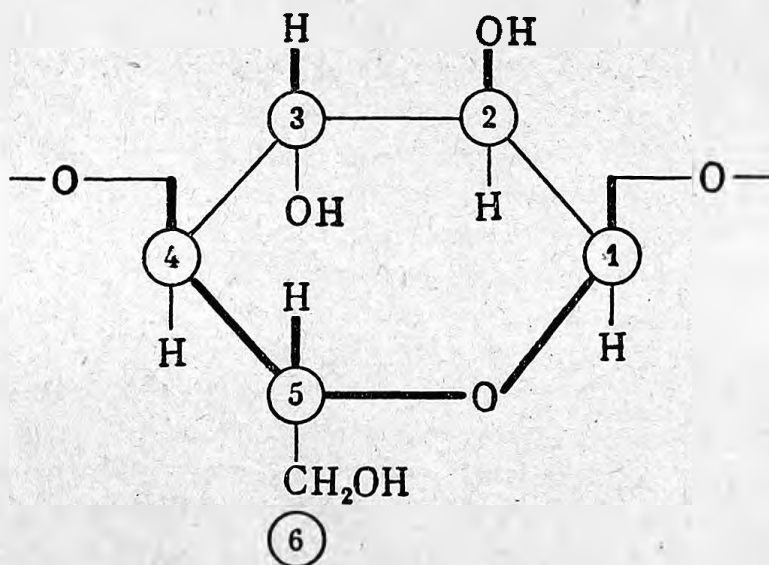
ксилы; с другой стороны, возможность образования соединений полисахаридов с кислотами (ацетилирование, нитрование) говорит о том, что большая часть обычных спиртовых групп в молекулах коллоидальных полисахаридов остаются свободными. Для того чтобы выяснить, каким образом, т. е. за счет каких гидроксиллов, соединяются между собой остатки d-глюкозы в молекулах полисахаридов, например, в молекулах крахмала или целлюлозы, получали замещенные полисахариды, например, триметилкрахмал, триметилцеллюлозу, подвергали их гидролизу и изучали продукты гидролиза. Оказалось, что при гидролизе триметилкрахмала и триметилцеллюлозы в качестве главного продукта гидролиза получается 2-, 3-, 6-триметилглюкоза (см. формулу на стр. 63).

Из этого факта нужно сделать вывод, что в молекулах глюкозы, входящих в состав главных цепей частиц крахмала и целлюлозы, у углеродных атомов второго, третьего и шестого гидроксильные группы являются свободными. Поэтому остаток глюкозы в молекуле крахмала и целлюлозы должен иметь такое строение (см. формулу ниже).

Из полисахаридов одни являются веществами животного происхождения, а другие — растительного; из этих последних одни очень важны для животного организма, являясь для него пищевыми веществами, поступающими в него в больших количествах; другие же представляют интерес главным образом для биохимии растений.

К полисахаридам животного происхождения относится гликоген, или животный крахмал, построенный из альдогексоз.

Полисахаридами растительного происхождения являются:



1. Крахмал, декстрины, целлюлоза, галактаны, маннаны — все они построены из гексоз, именно из альдогексоз.
2. Инулин, частица которого построена из кетогексоз.
3. Пентозаны, построенные из пентоз.

4. Растительный клей, слизевые и пектиновые вещества, в построении частиц которых принимают участие разнообразные моносахариды.

Из углеводов растительного происхождения для биохимии человека наибольший интерес представляют крахмал, декстрин и целлюлоза. Все они, равно как и гликоген, имеют частицы, построенные из большого числа альдогексоз.

Познакомимся теперь ближе с некоторыми представителями полисахаридов.

1. Крахмал

Так как крахмал является конечным продуктом ассимиляции угольной кислоты растениями, то все зеленые растения содержат крахмал, причем он отлагается в виде крахмальных зерен преимущественно в зернах и клубнях растений. Крахмал является обычным запасным веществом растений и служит питательным материалом для человека и животных.

Все мучнистые продукты (мука, рис, пшено и т. п.) и овощи (картофель), наряду с небольшим количеством белков, содержат крахмал, от количества которого и зависит главным образом питательная ценность вышеуказанных продуктов.

В холодной воде крахмал нерастворим, в горячей же крахмальные зерна разбухают, лопаются и получается крахмальный клейстер.

Раствор иода в иодистом калии окрашивает крахмал в темно-синий цвет.

Эта окраска исчезает при нагревании, но возвращается вновь при охлаждении раствора.

Крахмал (каждое крахмальное зерно) состоит из двух веществ: из амилопектина (оболочка зерна) и из амилозы (внутреннее содержимое зерна). Амилоза растворима в горячей воде и дает с иодом синее окрашивание. Амилопектин от раствора иода в иодистом калии окрашивается в фиолетовый цвет. Крахмальный клейстер представляет собой раствор амилозы, сам по себе не обладающий вязкостью и клейкостью, загущенный нерастворимым разбухшим слизистым амилопектином.

Крахмал разного происхождения (из разных растений) содержит различные количества амилозы и амилопектина. По данным Мейера, крахмал из кукурузы содержит от 10 до 20% амилозы и от 80 до 90% амилопектина. По Бейте и Френч, в рисовом крахмале 17% амилозы, в картофельном — 22%, в пшеничном — 24% и в крахмале из саго — 27% амилозы.

При кипячении крахмала¹ с минеральными кислотами он

¹ Употребляемый в качестве индикатора при иодометрии так называемый растворимый крахмал (*Amylum solubile*) представляет собой продукт распада крахмала, дающий, подобно крахмалу, синюю окраску с иодом, но в отличие от крахмала растворимый в воде; этот раствор, слегка опалесцирующий, можно фильтровать. Готовят его или путем нагревания крахмала с 7,5% соляной кислотой в течение 3 дней при 40° и последующего удаления кислоты, или путем нагревания с глицерином при 190°.

подвергается гидролитическому расщеплению, причем молекула крахмала распадается постепенно на все более и более простые продукты, пока, в конце концов, не получатся частицы d-глюкозы.

Гидролиз крахмала может быть вызван также ферментом, именно диастазой, или амилазой, содержащейся у человека в слюне и соке поджелудочной железы. Под ее влиянием крахмал, давая ряд промежуточных продуктов, распадается на молекулы дисахарида мальтозы, которая, как мы уже говорили, может быть разложена на молекулы глюкозы с помощью другого фермента — мальтазы.

Амилазы, расщепляющие крахмал, бывают двух родов: α -амилаза и β -амилаза.

Солод содержит обе амилазы, причем β -амилаза разрушается при нагревании до 70° , а α -амилаза при такой температуре не разрушается. Если приготовить водную вытяжку из солода, содержащую обе амилазы, то с помощью 60% спирта можно осадить главным образом α -амилазу. Непророщенный ячмень содержит почти исключительно β -амилазу. α -амилаза осахаривает крахмал, а β -амилаза расщепляет его преимущественно на декстрины (см. ниже).

Крахмал при гидролизе не сразу распадается на молекулы мальтозы, а всегда при постепенном гидролизе наряду с молекулами мальтозы получают более сложные промежуточные продукты, молекула которых построена проще молекулы крахмала, но сложнее молекул мальтозы. Этим промежуточным продуктам дается название декстринов.

Хотя декстрины построены так же, как и крахмал, из многих молекул глюкозы, но все же они проще, чем крахмал, и по своим свойствам резко от него отличаются: они, например, растворимы в воде. По мере течения гидролиза получают декстрины, все менее и менее сложные и все сильнее и сильнее отличающиеся от крахмала; так, сперва декстрины дают с иодом фиолетовую, затем коричневую, далее красную окраску, и, в конце концов, не дают с иодом никакой цветной реакции.

Строение крахмала. Вопрос о строении крахмала был предметом многочисленных исследований, причем взгляды различных ученых долгое время были различны. Однако в одном все были одного мнения: именно все признавали, что в молекуле крахмала молекулы глюкозы соединены α -1,4-глюкозидными связями.

Как упоминалось, крахмал состоит из двух составных частей, различных по своему химическому строению, а именно из амилозы и амилопектина. Амилоза полностью расщепляется амилазой на молекулы мальтозы. При гидролизе амилопектина амилазой всегда остается остаток декстринов, не поддающихся действию амилозы.

По мнению Мейера и других, молекулы амилозы представляют собой длинные неветвящиеся цепи из соединенных между собой молекул глюкозы. Эти длинные цепи, расположенные параллельно, могут агрегироваться в мицеллу.

Если подействовать ферментом фосфоорилазой, выделенной из картофеля, на глюкозо-1-фосфат, то синтезируется крахмал, представляющий собой амилозу, которая во всем похожа на природную амилозу, входящую в состав крахмальных зерен. И природная амилоза и синтетический крахмал растворимы в воде, дают интенсивную синюю окраску с иодом, полностью расщепляются амилазой на молекулы мальтозы и обнаруживают кристаллическую структуру при исследовании в X-лучах; оба вещества имеют молекулы, построенные в виде неветвящихся длинных цепей.

Амилопектин имеет иное строение; его молекулы построены в виде коротких разветвленных цепей с довольно длинными боковыми ветвями.

Боковые ветви разветвленной цепи молекулы амилопектина состоят из 15—18 остатков глюкозы, а части главной цепи, лежащие между точками ветвления, от которых отходят боковые ветви, состоят в среднем из 8—9 остатков глюкозы.

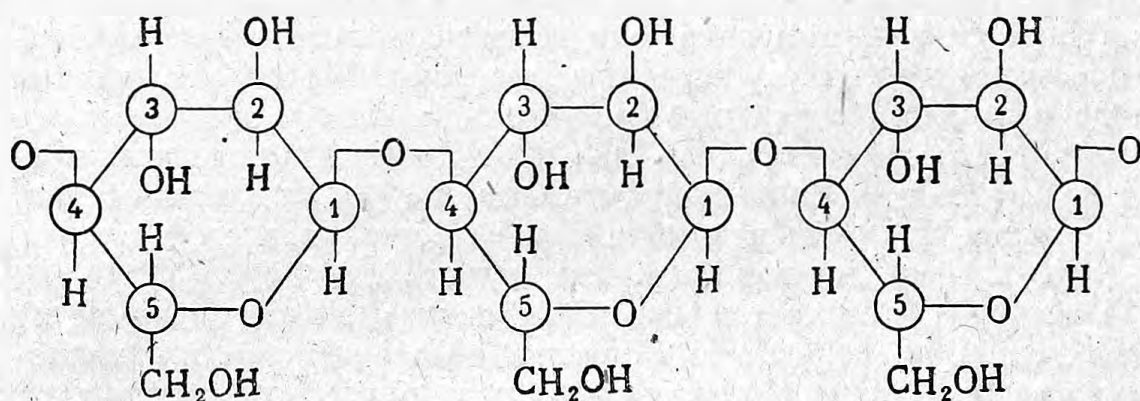


Схема строения неветвящейся молекулы амилозы



Схема ветвления разветвленной молекулы амилопектина

При действии амилазы на амилопектин полного его расщепления на молекулы мальтозы, повидимому, не происходит, потому что ветвления,

образующиеся в результате связей между 1 и 6 углеродными атомами, являются, по мнению Мирбек (Mugbäck), препятствием для действия амилазы, поэтому амилаза отщепляет молекулы мальтозы только от крайних ветвей. Точки ветвления могут быть подвержены действию другого фермента, а именно, если остаток после действия амилазы подвергнуть воздействию фермента фосфорилазы, выделенного из сока мацерированных дрожжей, в присутствии фосфата, то после этого амилаза снова приобретает способность отщеплять молекулы мальтозы, так как точки ветвления оказываются разрушенными фосфорилазой.

Молекулярный вес крахмала. Амилоза и амилопектин имеют различный молекулярный вес: молекулярный вес амилозы колеблется, по данным Мейера и его сотрудников, в пределах от 10000 до 60000, молекулярный вес амилопектина колеблется в пределах от 50000 до 1000000.

2. Целлюлоза

Целлюлоза, или клетчатка, полисахарид растительного происхождения¹, является главным материалом, из которого построены стенки растительных клеток. Целлюлоза никогда не встречается в чистом виде; она всегда сопровождается так называемыми инкрустирующими веществами. В наиболее чистом виде целлюлоза содержится в волокнах хлопка, где ее количество составляет в среднем 85—90%. Древесина содержит целлюлозы значительно меньше (от 39 до 60%). Целлюлоза обычно в большем или меньшем количестве имеется в пище человека и других всеядных и травоядных животных.

Клетчатка отличается своей удивительной стойкостью по отношению ко многим химическим воздействиям: она нерастворима в обычных химических растворителях, растворима только в реактиве Швейцера². Ферменты, которые вырабатываются пищеварительными железами человека, не расщепляют клетчатки. Расщепление ее производится некоторыми бактериями.

При длительном кипячении с минеральными кислотами клетчатка, в конце концов, распадается на молекулы виноградного сахара (глюкозы). При этом распаде образуется сперва ряд промежуточных продуктов разной сложности, из которых выделена только целлобиоза ($C_{12}H_{22}O_{11}$); природа других промежуточных продуктов пока неизвестна. Целлобиоза представляет собой дисахарид, который при дальнейшем гидролизе распадается на две молекулы глюкозы (см. выше стр. 60).

Строение целлюлозы. Молекула целлюлозы построена из остатков молекул глюкозы, на которые целлюлоза распадается при полном гидролизе. Работы Пикте и Каррера показали, что в состав молекулы целлюлозы входит β -глюкоза. Связи между молекулами глюкозы целлобиозного типа, иначе говоря, моле-

¹ В животном мире клетчатка найдена только у Tunicata (Phallaria mammilarius).

² Реактив Швейцера — аммиачный раствор гидрата окиси меди.

молекулы глюкозы, соединены между собой в цепи целлюлозы так же, как в молекулах целлобиозы.

Молекулярный вес целлюлозы. Различные методы определения молекулярного веса высокомолекулярных веществ в отношении целлюлозы дали следующие результаты: рентгенографический метод (К. Мейер) — 50 000, осмотический (Добри) — 60 000, ультрацентрифугальный (Кремер и Ленсинг) — 60 000—300 000, вискозиметрический (Штаудингер) — 200 000—300 000.

3. Инулин

Инулин, содержащийся в корнях и клубнях некоторых растений (из семейства сложноцветных), служит также запасным веществом в растениях, но не имеет такого широкого распространения в растительном мире, как крахмал. Инулин содержится в корнях и клубнях георгинов, нарциссов, гиацинтов, тубероз, цикория и земляной груши.

Инулин интересен тем, что молекула его построена не из альдогексоз, как молекула крахмала или целлюлозы, а из кетогексоз: при гидролизе (с помощью разведенной серной кислоты) инулин распадается на молекулы d-фруктозы. Ферменты, расщепляющие крахмал и гликоген, а также дисахариды, на инулин не действуют; в топинамбуре (земляной груше) и во многих плесневых грибах содержится специфический фермент инулаза, расщепляющий инулин на молекулы фруктозы.

Строение инулина. Раньше считали, что молекула инулина невелика и что коллоидальные свойства его растворов зависят от того, что маленькие его молекулы ассоциированы в большие комплексы.

В настоящее время выяснено, что молекула инулина, подобно молекулам других коллоидальных полисахаридов, представляет собой длинную цепь, состоящую из остатка фруктозы (фуранозы), глюкозидоподобно соединенных друг с другом.

4. Гликоген

Гликоген $[(C_6H_{10}O_5)_x]$, или же животный крахмал, содержится в теле человека и других животных. В виде гликогена отлагаются запасы углеводов в нашем теле.

Главным местом отложения гликогена является печень. Содержание в ней гликогена сильно колеблется и находится в зависимости от общего состояния человека и животных, от условий их питания: при хорошем питании в печени много гликогена, при голодании гликогена в печени мало или даже совсем нет.

На втором месте после печени стоят мышцы; и в них содержание гликогена сильно колеблется: оно велико при хорошем питании и в покое и сильно уменьшается при плохом питании и при усиленной работе, так как, как мы увидим дальше, гликоген потребляется в мышцах при мышечной деятельности.

В меньших количествах гликоген содержится в целом ряде других органов (в поджелудочной железе, легких, почках, половых железах, нервной системе, соединительной ткани и пр.).

Гликоген плохо растворим в холодной воде и легко в горячей. Растворы его опалесцируют и представляют собой коллоидальные растворы; гликоген не способен к диффузии через животные перепонки.

Гликоген при кипячении со слабыми минеральными кислотами распадается на свои структурные элементы, а именно на молекулы глюкозы. Из промежуточных продуктов его распада выделена мальтоза; остальные пока объединяются под общим названием декстринов.

При расщеплении гликогена ферментом амилазой получаются те же продукты, что и при ферментативном расщеплении амилопектина крахмала, т. е. мальтоза и декстрин.

Строение гликогена. В вопросе о строении гликогена наблюдалась такая же эволюция во взглядах, как и в вопросах о строении крахмала. Поскольку при гидролизе гликогена его молекула распадается на молекулы глюкозы, давно уже было ясно, что он построен из соединенных вместе остатков глюкозы; при этом давно было выяснено, что молекулы глюкозы соединены в молекуле гликогена α -1,4-глюкозидными связями. Однако молекула гликогена разветвлена; в ней имеются боковые ветви по 1,6-глюкозидным связям.

Несмотря на сходство гликогена с крахмалом, он во многом отличен от последнего; например, различны их цветные реакции с иодом; гликоген в отличие от крахмала (амилозы) аморфен. Эти отличия обусловлены различием в их строении.

Новейшие исследования, главным образом работы Мейера и Фульта, показали, что строение молекулы гликогена похоже на

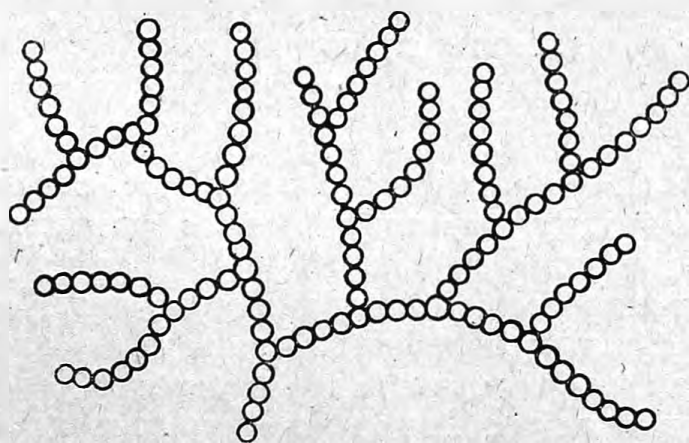


Схема строения молекулы гликогена
(по Мейеру)

○ — остатки глюкозы

строение амилопектина крахмала, но молекула гликогена является более разветвленной, более компактной и имеет больший молекулярный вес.

На рисунке показана схема строения гликогена, которую дает Мейер. Как видно из рисунка, боковые ответвления молекулы гликогена состоят из 6—7 остатков глюкозы; участки главной цепи, между точками ветвления, являются более короткими, чем в молекуле амилопектина, и состоят в среднем из 3 остатков

глюкозы. Следовательно, молекула гликогена очень компактна и имеет сферическую форму.

Молекулярный вес гликогена. Определения молекулярного веса гликогена, произведенные путем измерения осмотического давления, дали цифры, лежащие в пределах от 1000000 до 2000000. Однако Мейер считает, что молекулярный вес гликогена является более высоким и доходит до 4000000.

Пентозаны. К пентозанам относится ксилан, извлекаемый из пшеничной соломы и расщепляющийся при гидролизе на молекулы ксилозы (пиранозы).

Строение ксилана подобно строению целлюлозы.

По мнению Мейера и Марка, ксилан образуется в растениях из целлюлозы.

Гексозаны. К гексозанам принадлежит ряд веществ, как, например, лихенин, амилан, маннаны, агар-агар.

Лихенин содержится во мхах.

Маннаны встречаются в качестве запасного вещества в зернах растений (ячменя и пшеницы), в корнях спаржи, в дрожжах и др. Маннаны имеют строение, аналогичное строению целлюлозы, и состоят из остатков маннозы.

Агар-агар получается из морских водорослей. Он употребляется бактериологами в качестве материала для приготовления питательных сред. При гидролизе агар-агар распадается на молекулы глюкозы, галактозы и пентозы (арабинозы).

Пектиновые вещества представляют собой вещества, содержащиеся в растительных соках, в плодах, в мясистых корнях, осаждающиеся спиртом из водных растворов в виде студня. Хорошим источником для получения пектиновых веществ или пектина может служить выщелоченная свекловичная стружка сахарных заводов.

Пектиновые вещества находятся также в виноградных винах; они влияют на вкус, мягкость и букет вин.

В состав пектиновых веществ входят арабан, галактан и галактуроновые кислоты.

Практическое применение пектиновые вещества получили главным образом в связи с их способностью образовывать желе при кипячении их растворов с сахаром в присутствии органических кислот (на этом основано приготовление различных фруктовых желе).

Камеди. По химическому составу камеди сходны с пектиновыми веществами. Камеди (гумми-арабик, вишневый клей и др.) выделяются из растений в виде прозрачных твердеющих масс.

Камеди являются калийными, магниевыми и кальциевыми солями сложных органических кислот, представляющих комбинации пентоз, метилпентоз и гексоз с собственно кислотами.

Хитин является единственным высшим полисахаридом, содержащим азот. Хитин — главная составная часть панцирей и жестких покровов многих членистоногих животных (раков, насекомых и др.).

При гидролизе хитина образуются молекулы ацетилхитозамина.

По Мейеру и Марку, молекулы хитина, построенные подобно молекулам целлюлозы, имеют вид длинных цепей, которые состоят из кольцевых остатков ацетилированного хитозамина, соединенных между собой по типу образования глюкозидов кислородными мостиками.

При кислотном гидролизе хитина Бергман получил дисахарид хитобиозу, состоящую из двух остатков хитозамина. Получение хитобиозы является подтверждением взглядов Мейера и Марка на строение хитина.

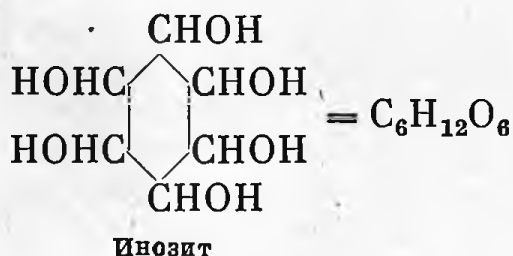
VII. ПРОИЗВОДНЫЕ УГЛЕВОДОВ

1. Циклозы

Близким к углеводам веществом, имеющим такой же состав, как гексозы, является циклическое соединение — инозит.

Инозит представляет собой гексаоксигексагидробензол.

Инозит был сперва обнаружен в мышцах, а затем и в других органах; в конце концов, инозит был найден у всех животных, как у млекопитающих, так и у низших, и во всех исследованных органах; надо считать, таким образом, что инозит присутствует почти в каждой клетке животного организма.



Пока был известен только состав инозита ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$), но не была известна его структура, инозит за его содержание в мышцах и сладкий вкус называли мышечным сахаром; когда же выяснилось, что он представляет собой карбоциклическое соединение, то связь его с углеводами вообще стала сомнительной.

Давно уже были известны факты, как, например, образование из инозита фурфурола¹, которые как будто указывали на сродство инозита с углеводами.

В последнее время появился ряд новых данных в том же направлении.

При полиурии (при различных видах ее) всегда с мочой выделяется инозит. В опытах Нидгема (Needham) у крыс в течение 100-дневной солевой полиурии все время выделялся инозит; при этом, несмотря на такую продолжительную инозитурю, содержание инозита в теле крыс оставалось без изменения. Следовательно, в животном организме непрерывно шел синтез инозита.

На образование инозита в животном организме указывает и тот факт, что во время развития куриного зародыша количество инозита увеличивается, к 9-му дню достигает максимума, затем к 13-му дню падает, а потом вновь повышается.

Образуется инозит, повидимому, из глюкозы, так как впрыскивание в яйцо глюкозы увеличивает образование инозита. О роли инозита как витамина см. стр. 369.

Инозит, введенный *per os*, разрушается в кишечнике микроорганизмами. При введении под кожу он частично (до 50%) выделяется с мочой, частью задерживается в организме. При автолизе печени инозит исчезает, причем это исчезновение инозита не сопровождается образованием молочной кислоты.

Инозит растворим в холодной воде, в спирте он нерастворим.

В растениях инозит присутствует или в свободном виде, или в виде сложных соединений. Среди них большой интерес представляет фитин, который сначала был открыт В. И. Палла-

¹ Получаемого, как мы видели, из гексоз.

диным¹ в семенах растения *Brassica nigra*, а затем был обнаружен и в семенах других растений.

Фитин представляет собой вещество, содержащее инозит и фосфорную кислоту. Фитин находит широкое применение в медицине в качестве лечебного средства.

По своей структуре фитин, повидимому, является сложным эфиром инозита и пяти или шести частиц фосфорной кислоты².

Инозит входит в состав содержащихся в растениях «веществ роста» (гормоны роста растений).

2. Аминосахары

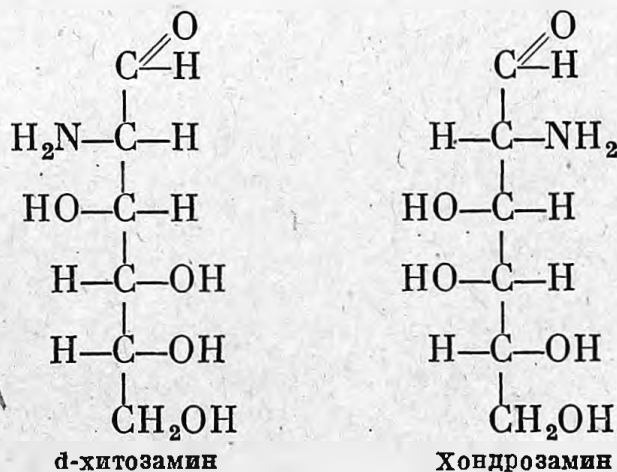
Аминосахары являются азотсодержащими углеводами. Они представляют собой моносахариды, в частице которых гидроксил (ОН) во вторичной спиртовой группе (СНОН) замещен аминогруппой (NH₂).

Эти вещества по своей структуре близки к оксиаминокислотам, соединениям, образующимся, как мы увидим дальше, при превращении белковых веществ в животном организме. Аминосахары, таким образом, являются веществами, переходными от углеводов к белкам.

Наиболее простым аминсахаром является хитозамин; он входит в состав хитина — вещества, участвующего в образовании твердых оболочек ракообразных и насекомых.

Хитозамин является дериватом маннозы, а поэтому его нужно называть маннозаминном.

Хитозамин (маннозамин) входит в состав некоторых белковых веществ, например, муцина, слизистого белкового вещества, содержащегося в нашей слюне. Наконец, он является составной



частью мукоитиносерной кислоты, встречающейся в разных тканях. По своей структуре хитозамин является производным d-маннозы, в молекуле которой гидроксил спиртовой группы, соседней с альдегидной группой, замещен группой NH₂.

¹ W. Palladin, Zschr. f. Biol., N. F. 191, 1895.

² Posternak, C. r. de l'Acad. des Sc., 169, 138, 1919; Rather, Journ. Am. Chem. Soc., 40, 523, 1918.

В хрящевой, а также и в других тканях содержится хондроитинсерная кислота, которая при гидролизе дает аминосахар, изомерный хитозамину. Этот аминосахар называется хондрозамином.

По своему строению хондрозамин как аминодериват d-галактозы является галактозаминном.

3. Глюкуроновая кислота

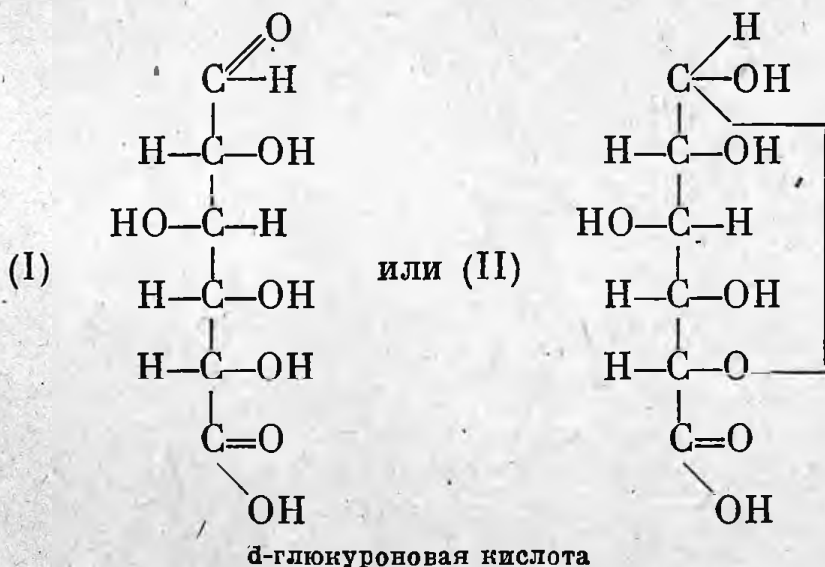
Выше было указано, что глюкоза, окисляясь, превращается в кислоты: сперва в одноосновную глюконовую кислоту (результат окисления альдегидной группы), а затем в двухосновную сахарную (результат окисления и альдегидной, и первичной спиртовой групп).

Кроме этих кислот, имеется еще один продукт окисления глюкозы — глюкуроновая кислота; она представляет собой глюкозу, в молекуле которой окислена первичная спиртовая группа, а альдегидная группа осталась нетронутой. Таким образом, глюкуроновая кислота имеет строение, соответствующее нижеприведенной формуле.

Глюкуроновая кислота — бесцветное, сиропообразное, некристаллизующееся соединение. При стоянии или при кипячении глюкуроновая кислота превращается в свой ангидрид (лактон), называемый глюкуроном, который легко кристаллизуется.

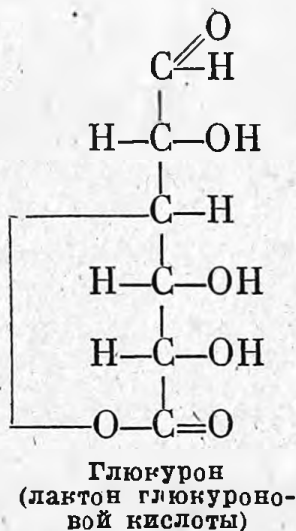
Глюкуроновая кислота оптически деятельна, вращает вправо, но гораздо слабее, чем глюкоза. Для ее глюкурона $[\alpha]_D$ равняется $+19,2^\circ$.

Глюкуроновая кислота, имеющая свободную альдегидную группу, дает многие реакции, характерные для глюкозы: она восстанавливает окиси металлов (проба Троммера и Фелинга), дает пробу Мора, Молиша-Удранского; подобно пентозам, она дает пробу Толленса. В отличие от глюкозы глюкуроновая кислота не бродит.

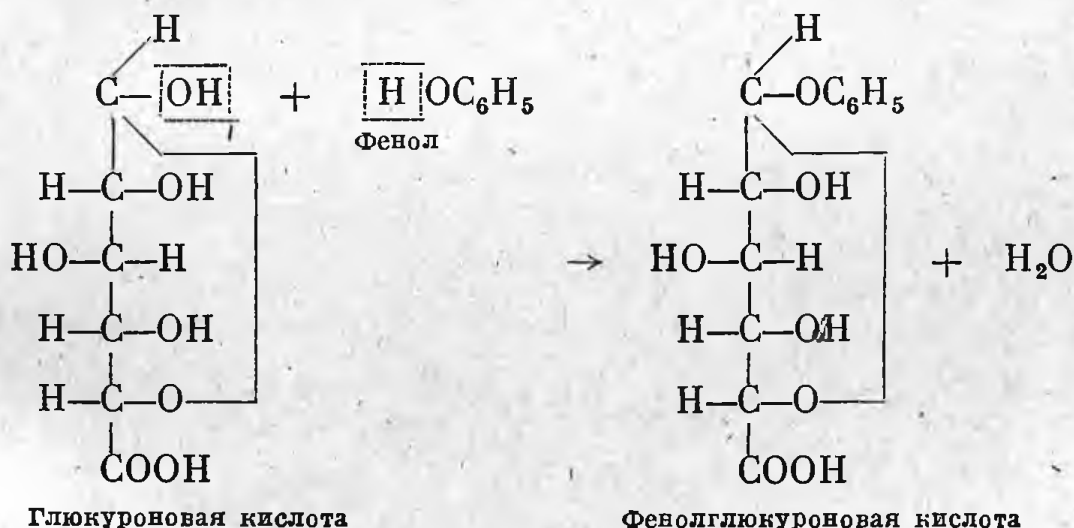


В теле человека и животных глюкуроновая кислота почти не встречается в свободном виде. Обычно она содержится в виде

парных соединений с какими-либо другими веществами, т. е. в виде так называемых парных глюкуроновых кислот. В нормальной человеческой моче содержится обычно в небольших количествах фенол-глюкуроновая кислота и индоксил-глюкуроновая кислота. В молекуле этих соединений глюкуроновая кислота содержится в форме II. Образование этих парных соединений можно представить следующим образом.



Парные глюкуроновые кислоты оптически деятельны и почти все вращают плоскость поляризованного луча влево. Они не обладают редуцирующей способностью. Путем гидролиза парные глюкуроновые кислоты могут быть разложены на свои компоненты.



Парные глюкуроновые кислоты, появляясь в моче в больших количествах после приема целого ряда лекарств, влияют на результаты определения сахара в такой моче с помощью проб на восстановление. Сами эти кислоты редуцирующей способностью не обладают, но многие парные глюкуроновые кислоты расщепляются при нагревании со щелочью, и тогда свободная глюкуроновая кислота будет восстанавливать окиси металлов.

Об исследовании мочи в этих случаях см. практикумы по биохимии.

4. Глюкозиды (гетероглюкозиды)

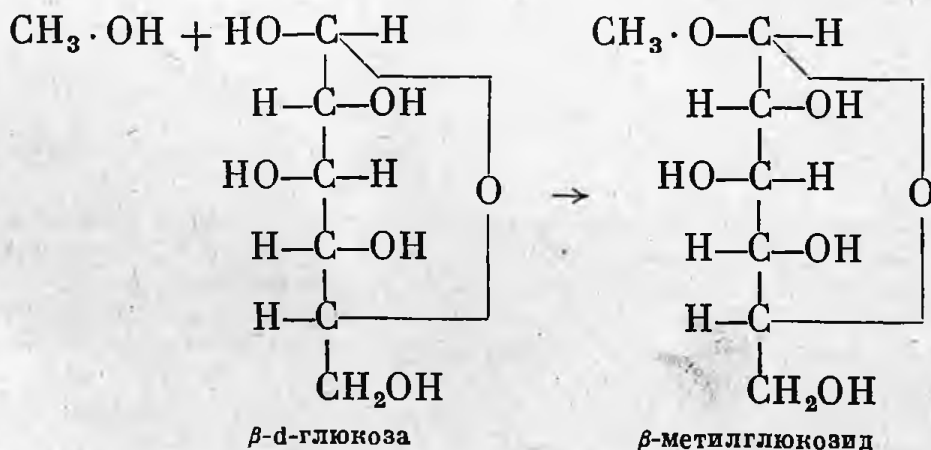
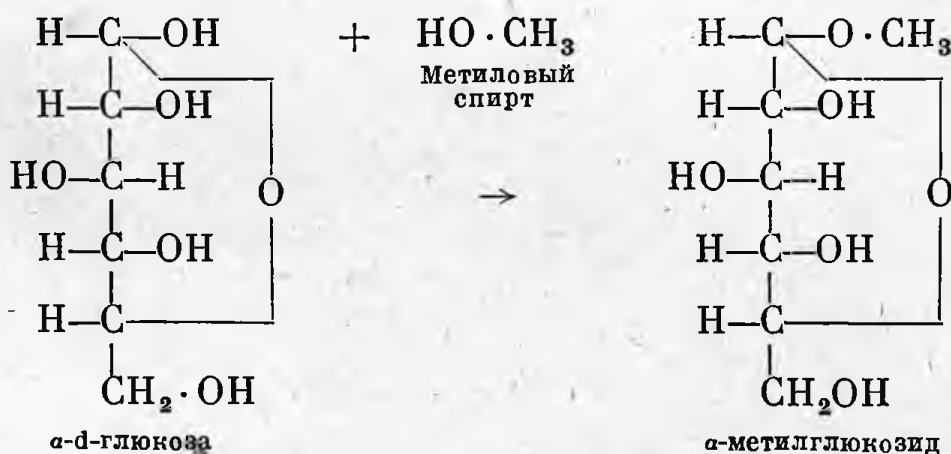
Моносахариды как многоатомные спирты могут вступать в соединения не только между собой, но и с другими веществами. Ряд таких соединений называется глюкозидами. Число различных глюкозидов очень велико; они особенно распространены в растительном мире.

Глюкозиды разлагаются на свои компоненты при кипячении со слабыми минеральными кислотами и под влиянием особых ферментов. По предложению Э. Фишера глюкозиды разделяются на две группы в зависимости от их отношения к ферментам.

Одни глюкозиды расщепляются ферментами пивных дрожжей, но не расщепляются особым ферментом — эмульсином, содержащимся в сладких и горьких миндалях; эти глюкозиды называются α -глюкозидами. Другие глюкозиды, наоборот, не расщепляются пивными дрожжами, зато расщепляются эмульсином; последние называются β -глюкозидами.

Глюкозиды не обладают редуцирующей способностью; находящиеся в их частице моносахариды не содержат свободной альдегидной группы.

Наиболее простым глюкозидом является метилглюкозид, существующий в двух модификациях: α и β . Оба изомера отличаются только тем, что в одном содержится уже упоминавшаяся нами α -глюкоза, в другом β -глюкоза.

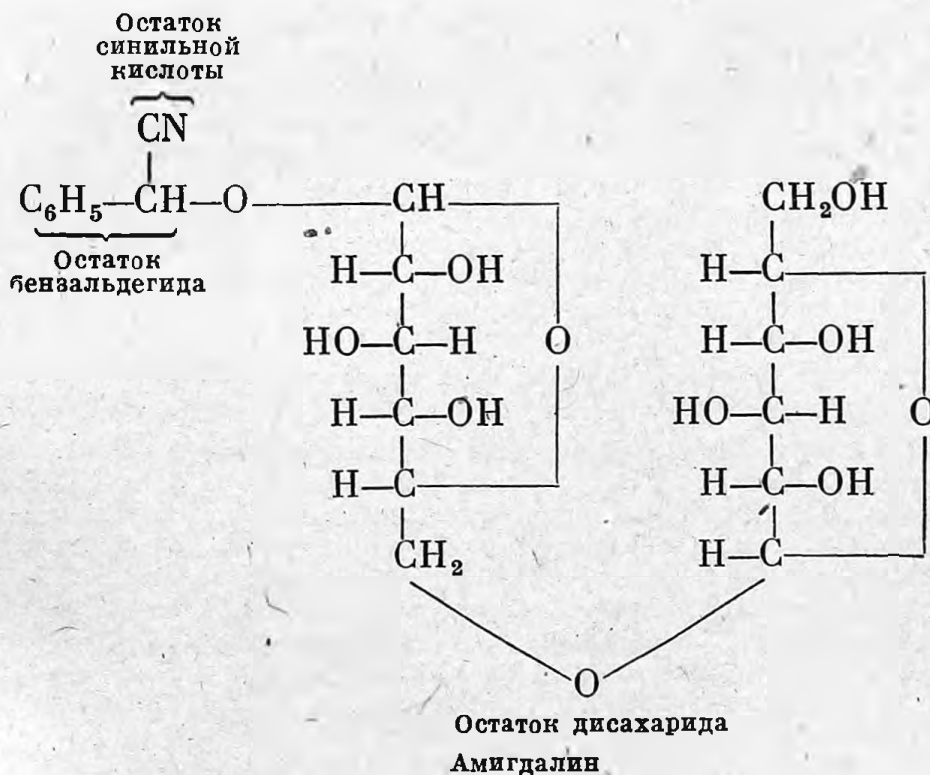


Метилглюкозид по своему строению относится к группе пираноз. Образование обоих метилглюкозидов, отличающихся также и вкусом (α -глюкозид имеет сладкий вкус, а β -метилглюкозид — сильный горький привкус), ясно видно из следующих формул (см. стр. 76).

Существует много глюкозидов гораздо более сложной структуры. Примером может служить глюкозид амигдалин, содержащийся в горьких миндалях. Амигдалин (см. формулу ниже) под влиянием фермента эмульсина, также содержащегося в горьких миндалях, распадается на две молекулы глюкозы, бензойный альдегид и синильную кислоту, которая и вызывает отравление, если съесть горькие миндали.

В растениях содержится много глюкозидов, которые при введении их в животный организм оказывают сильное влияние на те или другие органы, на те или иные процессы; многими из них пользуются в медицине для терапевтических целей.

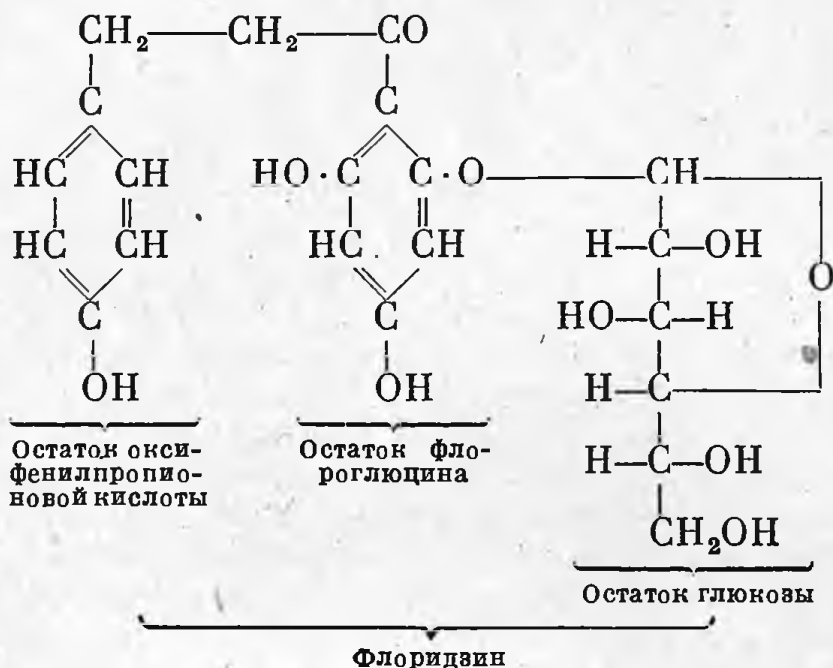
С этой точки зрения интересен глюкозид флоридзин¹ (см. формулу на стр. 78); при введении его в животный организм наступает глюкозурия (выделение сахара с мочой). Эта экспериментальная глюкозурия, вызываемая флоридзином, сыграла большую роль в деле изучения углеводного обмена.



С терапевтическими целями применяются следующие глюкозиды: адонин и адонитин, содержащиеся в растении *Adonis* и действующие на сердце; строфантин, выделяемый из семян *Strophantus Combé* — важное сердечное средство; различные глюкозиды из *Digitalis*, обладающие также в различной степени выраженным действием на сердце: синигрин,

¹ Содержащийся в коре яблонь, груш, вишневых деревьев, особенно в наружном слое корней.

содержащийся в семенах горчицы, разлагающийся на глюкозу, кислый серно-кислый калий и роданистый аллил; такое разложение происходит при накладывании горчичников, и выделяющийся летучий роданистый аллил вызывает сильное раздражение кожи.



В животном организме встречается много соединений, которые при распаде, наряду с другими веществами, дают углеводы. Многие из этих соединений также можно назвать глюкозидами. Из них мы назвали уже нуклеиновые кислоты, которые содержат в своем составе пентозу. Глюкозидом можно считать упомянутую, содержащуюся в хрящах и других тканях хондроитинсерную кислоту, которая при своем распаде дает среди прочих продуктов хондрозамин, изомерный с хитозамином.

Вообще в теле человека и животных углеводы вступают в соединения с самыми разнообразными веществами. Большинство подобных глюкозидов еще нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА КО ВТОРОЙ ГЛАВЕ

- E. Fischer, Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente, 1909: Biochemisches Handlexikon, т. 2 и дополнительные 8, 9 и 13, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, отд. 1, ч. 5 (статьи Zemplen и Nord). —
 E. Абдергальден, Учебник физиологической химии, Биомедгиз, 1934. —
 R. Willstätter u. Stoll, Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure, 1918. — Шорыгин, Химия углеводов, 1938. — Прингсхейм, Химия сахаров, 1932. — Гаворт, Строение углеводов, 1934. — Толленс-Эльснер, Краткий справочник по химии углеводов, 1938. — Пронин, Проблема строения крахмала, Успехи химии, VII, 6, 1938.

ТРЕТЬЯ ГЛАВА

ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

I. ПРЕВРАЩЕНИЯ УГЛЕВОДОВ В ОРГАНАХ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Углеводы, принимаемые нами в виде пищи, прежде чем всосаться (перейти в кровь) и поступить в распоряжение клеток нашего тела, подвергаются химической и механической переработке в органах пищеварения. Химическая переработка заключается главным образом в процессах гидролитического распада, которые вызываются различными ферментами, входящими в состав пищеварительных соков, отделяемых железами пищеварительного аппарата.

Ферменты представляют собой органические катализаторы биологического происхождения.

Ферменты отличаются специфичностью, влияя только на вещества определенного состава и структуры и направляя течение реакции по вполне определенному направлению.

Ферменты по механизму своего действия делятся на несколько групп: те из них, под влиянием которых происходит гидролитический распад более сложного вещества на его компоненты, называются гидролитическими; те, при помощи которых идут реакции окисления, — окислительными и т. д. (см. главу XII).

Пищеварительные ферменты являются ферментами гидролитическими. Гидролитические ферменты делятся также на несколько групп в зависимости от субстрата, который они гидролизуют; так, ферменты, вызывающие гидролиз белков, называются протеазами; вызывающие гидролиз жиров — эстеразами; вызывающие гидролиз углеводов — карбогидразами.

Съедаемая человеком или животным пища поступает прежде всего в рот, где входящие в состав углеводы подвергаются переваривающему действию первого пищеварительного сока — слюны. В слюне содержится фермент — амилаза (диастатический фермент), гидролизующая полисахариды (крахмал, гликоген). Амилаза слюны носит еще специальное название птиалина.

Под влиянием амилазы слюны полисахариды — крахмал и гликоген — подвергаются гидролизу, распадаясь на декстрины разной сложности и, в конце концов, на молекулы дисахарида — мальтозы.

В слюне, кроме амилазы, имеется еще небольшое количество фермента мальтазы, под влиянием которого часть образовавшейся мальтозы распадается на молекулы глюкозы. Пища находится во рту недолго, а потому и фермент слюны недолго действует на углеводы пищи: его действие прекращается, как только проглоченная пища смешается с кислым желудочным соком и приобретет кислую реакцию. Правда, ферменты слюны продолжают свое действие на полисахариды и продукты их распада некоторое время и в желудке, так как пища не вся сразу пропитывается кислым желудочным соком, но все-таки переваривание полисахаридов пищи ферментами слюны приходится считать предварительным.

В составе желудочного сока нет карбогидраз; переваривание углеводов возобновляется, когда пищевая кашица, перейдя в двенадцатиперстную кишку, подвергается действию сока панкреатической, или поджелудочной, железы.

В панкреатическом соке содержится амилаза, которая, подобно пتيالину, гидролизует оставшиеся еще нерасщепленными крахмал и гликоген. Наряду с амилазой содержится и фермент мальтаза, расщепляющий мальтозу на две молекулы глюкозы.

Пока пища находится в тонких кишках, входящие в ее состав углеводы подвергаются еще действию кишечного сока, отделяемого железами слизистой оболочки тонких кишок. В кишечном соке содержатся ферменты — амилаза и мальтаза, которые дополняют аналогичные ферменты панкреатического сока в их гидролизующем действии на полисахариды. Таким образом, под влиянием всех названных ферментов крахмал и гликоген, содержащиеся в съеденной человеком пище, могут быть расщеплены на свои компоненты, т. е. на молекулы моносахарида — глюкозы.

В пище, кроме названных полисахаридов, могут содержаться и дисахариды, как, например, сахароза и лактоза.

Эти углеводы также перевариваются соответствующими ферментами: в кишечном соке находится фермент сахараза, или инвертаза (или инвертин); он гидролизует (инвертирует) сахарозу, которая в результате гидролиза распадается на моносахариды — глюкозу и фруктозу.

Молочный сахар (лактоза) расщепляется ферментом лактазой, содержащимся также в кишечном соке, а по некоторым данным и в панкреатическом соке. В результате этого расщепления молочный сахар превращается в молекулы моносахаридов — глюкозы и галактозы.

В пище человека содержится обычно еще один углевод — клетчатка. Пищеварительные железы не вырабатывают ферментов, которые могли бы расщеплять клетчатку. Она подвергается только действию кишечных бактерий. Разные животные обладают неодинаковой способностью использовать клетчатку. В наилучших условиях в этом отношении находятся травоядные животные, органы пищеварения которых приспособлены к перевариванию грубой, богатой клетчаткой растительной пищи. У плотоядных животных почти вся клетчатка, содержащаяся в пище, переходит в кал. Всеядные животные могут использовать довольно значительную часть клетчатки пищи. Человек, благодаря своей кишечной флоре, также может использовать часть клетчатки пищи. На размеры этого использования большое влияние оказывает измельчение пищи, причем нужно иметь в виду, что при плохом измельчении не только пропадает для организма сама клетчатка, но ускользают от переваривания и другие составные части клеток, если оболочка последних, построенная из клетчатки, остается нетронутой.

Под влиянием кишечных бактерий клетчатка распадается; получается ряд растворимых в воде продуктов, среди них низшие жирные кислоты (уксусная, масляная и валерьяновая кислоты), углекислота и метан. Можно думать, что среди промежуточных продуктов получаются также вещества, подобные декстринам, и целлобиоза. Декстрины могут подвергнуться действию карбогидраз панкреатического и кишечного соков и таким образом превратиться в моносахариды, которые могут быть усвоены животным организмом. Но большая часть этих промежуточных продуктов подвергается дальнейшему действию ферментов бактерий и превращается в продукты (частью газообразные), которые пропадают для животного организма. Целлобиоза подвергается действию особого фермента — целлобиазы, вырабатываемого определенными бактериями, и расщепляется им на две молекулы глюкозы, которая также может всосаться, т. е. быть использованной нашим организмом.

Всасывание углеводов. Мы видим, таким образом, что с помощью указанных ферментов содержащиеся в пище углеводы, как полисахариды, так и дисахариды, могут быть расщеплены на свои компоненты — на молекулы моносахаридов. Это расщепление, т. е. превращение сложных углеводов со специфическим строением в простые индифферентные молекулы моносахаридов, главным образом глюкозы, является необходимым условием всасывания углеводов. Ни полисахариды, ни дисахариды в обычных условиях не переходят из кишечника в кровь: всасываются только моносахариды. Если исследовать состав крови кишечных вен или воротной вены во время переваривания углеводов, то мы не найдем в ней ни крахмала, ни сахарозы, ни лактозы, ни других сложных углеводов, а только моносахариды.

Подтверждением того, что углеводы поступают из пищеварительного аппарата в кровь преимущественно в виде глюкозы, могут служить еще следующие данные. Во-первых, все углеводы нормальной пищи жи-

вотного можно заменить соответствующим количеством глюкозы, и это несколько не отразится на состоянии животного; это говорит в пользу того, что и при употреблении обычной пищи, содержащей в себе различные углеводы, животному организму (в результате переваривания углеводов в органах пищеварения) приходится иметь дело с тем же самым виноградным сахаром. Во-вторых, при введении небольших количеств глюкозы прямо в кровь, в обход органов пищеварения, эта глюкоза организмом используется и не появляется в моче. Если же ввести в кровь дисахариды или еще более сложные полисахариды, то они появятся в моче. А мы знаем, что почками выделяются все те вещества, которые не являются нормальной составной частью крови и не содержатся в ней в нормальных условиях; значит, ни дисахариды, ни тем более полисахариды в крови при нормальном пищеварении не бывают. Если вводить дисахариды в кровь несколько раз подряд, то, в конце концов, в крови появятся ферменты (карбогидразы), способные превращать эти дисахариды в молекулы моносахаридов.

Значение процессов фосфорилирования при всасывании. Изучение скорости всасывания различных моносахаридов — пентоз и гексоз — показало, что различные моносахариды всасываются с неодинаковой скоростью и что глюкоза, галактоза и фруктоза всасываются со скоростью, превышающей скорость обычной физической диффузии. Другие гексозы и пентозы всасываются значительно медленнее, и скорость их всасывания соответствует скорости обычной диффузии. Между тем на основе законов клеточной проницаемости можно было бы ожидать, что пентозы, молекулы которых меньше, будут всасываться скорее, а гексозы медленнее, причем отдельные представители гексоз все должны были бы всасываться с одинаковой скоростью.

Изучая причину этого явления, Верцар¹ и его ученики пришли к заключению, что быстрое всасывание глюкозы и галактозы является результатом их химического превращения в эпителии кишок: Верцар нашел, что глюкоза и галактоза подвергаются в стенках кишок фосфорилированию, т. е. они вступают в реакцию с фосфорной кислотой, в результате чего образуются сложные эфиры (эстеры) гексоз и фосфорной кислоты — гексозо-фосфорные кислоты.

Действительно, было обнаружено, что глицериновый экстракт из слизистой оболочки кишок может фосфорилировать глюкозу, галактозу и фруктозу, на что указывает уменьшение количеств прибавленного неорганического фосфора. Другие гексозы и пентозы под влиянием ферментов слизистой оболочки в соединение с фосфорной кислотой не вступают.

С другой стороны, учениками Верцара был изучен фосфорный обмен в слизистой оболочке кишок крыс при всасывании глюкозы; оказалось, что при введении глюкозы всегда наблюдается увеличение в слизистой оболочке количеств органического кислоторастворимого фосфора, т. е. гексозофосфорной кислоты. При введении галактозы и фруктозы увеличение органического фосфора было менее значительным. Введение других гексоз и пентоз не дало никаких результатов.

Ярким подтверждением того, что глюкоза, а также галактоза и, может быть, и фруктоза в клетках эпителия кишок вступают в соединение

¹ F. Verzar, Absorption from the intestine, 1936.

с фосфорной кислотой, явились опыты с моноiodуксусной кислотой, которая, как известно, тормозит процессы фосфорилирования углеводов при брожении и при гликолизе¹ в мышцах. Исследования школы Верцара показали, что при отравлении моноiodуксусной кислотой скорость всасывания глюкозы и галактозы резко уменьшается, а скорость всасывания пентоз и других гексоз остается без изменения.

Точно так же при прибавлении моноiodуксусной кислоты слизистая оболочка кишок теряет способность фосфорилировать глюкозу, ибо количество прибавленного неорганического фосфора не уменьшается. Не увеличивается также количество органического фосфора в слизистой оболочке кишок при введении глюкозы, если одновременно вводится и моноiodуксусная кислота.

Таким образом, нужно считать, что при всасывании некоторых углеводов, в первую очередь глюкозы и галактозы, наряду с физическим фактором диффузии, важную роль играет их химическое превращение в эпителии слизистой оболочки, а именно их фосфорилирование, т. е. образование сложных эфиров фосфорной кислоты; процесс фосфорилирования тормозится моноiodуксусной кислотой.

На процесс фосфорилирования глюкозы в слизистой оболочке кишок стимулирующее влияние оказывает секрет коры надпочечников. Как показал Вильбрандт (Willbrandt), у крыс после экстирпации надпочечников сильно уменьшается всасывание глюкозы, инъцированной в кишечную петлю; на всасывание ксилозы удаление надпочечников никакого влияния не оказывает.

Это действие надпочечников зависит не от адреналина, ибо его инъекция не меняла картины, вызванной удалением надпочечников. Наоборот, инъекция гормона коры надпочечников (эйкортона) полностью возвращала к норме всасывание глюкозы, не оказывая никакого влияния на всасывание пентоз. Таким образом, эти опыты показывают, что кора надпочечников вырабатывает особый гормон, регулирующий процессы фосфорилирования гексоз в кишках.

Превращение фруктозы в глюкозу в тонких кишках. Как было сказано выше, фруктоза всасывается медленнее глюкозы: если скорость всасывания глюкозы принять² за 100, то скорость всасывания фруктозы будет равна 44, в то время как скорость всасывания маннозы и пентоз выражается еще меньшими цифрами (от 33 до 29). Из этого можно сделать, например, вывод, что всасывание фруктозы не представляет собой простого процесса диффузии и не происходит путем фосфорилирования, как всасывание глюкозы, но что фруктоза, повидимому, во время всасывания превращается в глюкозу, т. е. фруктоза вначале превращается в глюкозу, а последняя фосфорилируется и всасывается. Такого может быть одно из объяснений того факта, что фруктоза всасывается медленнее глюкозы, но скорее маннозы или сорбозы, или пентоз.

Ряд исследователей давно уже указывал на возможность превращения одних гексоз в другие в клетках при помощи особых ферментов — стереокиназ, в частности на возможность превращения фруктозы в глюкозу (Роман, Кумагаи, Болльман и Манн³, Бурге, Мур и Лойд) в слизистой оболочке кишечника.

¹ Гликолизом называется превращение углеводов, ведущее к образованию молочной кислоты (см. стр. 89).

² Verzar, Absorption from the intestine, 141, 1936.

³ Bollmann a. Mann, Amer. Journ. physiol., 96, 683, 1931.

Еще в 1896 г. Брюи и Эженштейн показали, что в щелочных растворах фруктоза постепенно превращается в глюкозу. Нейберг считал, что как раз подобные условия, благоприятные для превращения фруктозы в глюкозу, имеются в кишечнике. Однако Оппель (1929) не смог в опытах *in vitro* обнаружить превращения фруктозы в глюкозу под влиянием различных ферментов, экстрактов из слизистой и т. п.; вопрос, таким образом, оставался открытым, пока к этому вопросу не вернулся Верцар со своими учениками.

Лашт (Laszt)¹ показал, что слизистая оболочка при помощи ферментов, разрушающихся при температуре между 50 и 60°, может превращать фруктозу в глюкозу. Аналогичный результат был получен и в опытах с переживающим кишечником: при введении в полость кишечника раствора фруктозы после диффузии находили глюкозу в количествах, соответствовавших половине или одной четверти введенной фруктозы; значит, переживающая тонкая кишка превращала фруктозу в глюкозу.

Этот процесс протекает не очень быстро, вследствие чего превращается в глюкозу не вся фруктоза. Поэтому если в кишечник поступает много фруктозы, то она выделяется почками, причем почки выделяют не всю введенную фруктозу, а только часть ее, ибо другая часть превращается в слизистой оболочке кишечника в глюкозу и используется животным организмом.

Этот взгляд Верцара на причину более медленного всасывания фруктозы не разделяется некоторыми авторами, дающими другое объяснение этому факту².

II. ПРОЦЕССЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

Проследим теперь дальнейшую судьбу глюкозы, поступающей из органов пищеварения в кровеносную систему. Если мы будем наблюдать за содержанием глюкозы в крови воротной вены, с одной стороны, и в крови печеночной или полый вены, или других сосудов большого круга кровообращения — с другой, то мы заметим одно интересное явление. Содержание глюкозы в воротной вене не будет представлять постоянной величины: во время приема пищи и сейчас же после него сахара в крови воротной вены будет больше; перед приемом пищи — меньше; большее или меньшее содержание углеводов в пище также будет отражаться на содержании сахара в крови воротной вены. Иную картину дают печеночная вена и сосуды большого круга: в них всегда содержится одинаковое количество сахара, колеблющееся в ту или иную сторону в очень небольших пределах. Подъем в содержании сахара в крови воротной вены не сопровождается одинаковым подъемом содержания сахара в крови сосудов большого круга.

Все это наводит на мысль, что с глюкозой что-то происходит, пока она проносится кровью через печень: или большая часть ее в это время подвергается дальнейшему распаду, или она задерживается в клетках печени. Правильным оказывается второе предположение.

¹ Verzar, loc. cit.

² Ср., например, Goda, Biochem. Z., 298, 431, 1938.

1. Гликогенная функция печени

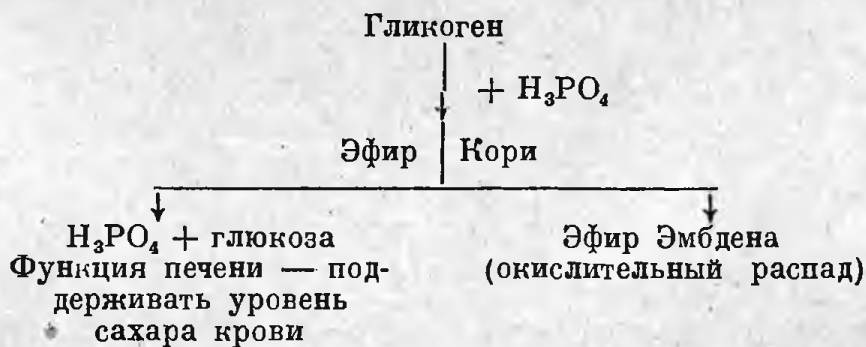
Еще Клод Бернар (Claude Bernard) в пятидесятых годах прошлого столетия обнаружил присутствие в печени особого вещества, которое может превратиться в глюкозу. Это вещество он назвал гликогеном. Содержание гликогена в печени не представляет постоянной величины, а находится в первую очередь в зависимости от количества углеводов в пище и вообще от пищи.

Поступающая из кишечника в кровь глюкоза приносится по воротной вене в печень. Если глюкозы всосалось немного, то эта глюкоза проходит дальше в печеночную вену и в сосуды большого круга. Весь же избыток глюкозы поступает в клетки печени и превращается в них в полисахарид — гликоген. Этот синтез гликогена из молекул глюкозы осуществляется при участии ферментов. Гликоген откладывается в клетках печени в качестве запасного углевода. Этот запас остается в печени нетронутым до тех пор, пока организм не будет испытывать недостатка в глюкозе. Когда такой момент наступит, то содержание сахара в крови понизится, и в ответ на это печень отдаст часть отложенного в ней гликогена, причем он уходит не как таковой, а сперва превратившись в клетках печени снова в глюкозу. Расщепление гликогена в печени на частицы глюкозы производится особыми ферментами, которые действуют подобно карбогидразам кишечного канала: гликоген расщепляется, в конце концов, на молекулы глюкозы.

По новейшим данным Остерна¹, распад гликогена в печени происходит путем фосфоролиза (см. стр. 92), т. е. из гликогена образуется глюкозо-1-фосфорная кислота (эфир Кори). Этот эфир Кори в печени быстро дефосфорилируется, и появляется свободная глюкоза.

Если с помощью фтористого натрия затормозить дефосфорилирование эфира Кори, то эфир Кори превращается в эфир Эмбдена (гексозо-6-фосфорный эфир); через него идет, повидимому, окислительный распад гликогена, так как в анаэробных условиях эфир Эмбдена далее не фосфорилируется.

Таким образом, по данным Остерна, распад гликогена в печени происходит по следующей схеме:



¹ Остерн и сотр., Физиологический журнал СССР, 29, 276, 1940.

Глюкоза переходит в кровь, вследствие чего содержание сахара (глюкозы) в крови доходит снова до пределов нормы. Если какой-нибудь орган попрежнему ощущает недостаток в углеводах, то он снова поглощает глюкозу из крови, и тогда снова в кровь переходит глюкоза из печени, если там есть еще запасы гликогена.

Благодаря отложению гликогена в печени в животном организме не сразу сгорают все те часто большие количества углеводов, которые всасываются из органов пищеварения. Гликоген к тому же является коллоидальным веществом; поэтому отложение больших количеств его в печеночных клетках не влияет на величину осмотического давления в них. Если бы откладывалась про запас кристаллическая глюкоза, то каждая новая порция ее, изменяя физико-химические свойства содержимого клеток, нарушала бы их нормальную работу.

Различными способами можно показать, что клетки печени действительно обладают способностью синтезировать гликоген из других, более простых углеводов.

Если подвергнуть нескольких животных (например, нескольких щенят или кроликов) голоданию или заставить их проделать какую-нибудь физическую работу до усталости, то содержание гликогена в их печени уменьшится и дойдет даже до нуля. Если же затем нескольких из них накормить глюкозой или сахарозой и через шесть часов после этого убить, то в их печени можно найти много гликогена, образовавшегося из всосавшейся глюкозы.

Другой способ — это работа с изолированной печенью: если вырезать печень из тела животного и пропускать через ее сосуды кровь или заменяющую ее питательную жидкость¹, то клетки печени будут продолжать жить (правда, в новых условиях, изолированные от всего организма) и выполнять присущую им работу, в частности, и работу по образованию гликогена.

От только что вырезанной из тела животного печени отрезают небольшой кусок и в нем определяют содержание гликогена. Остальная часть печени подвергается искусственному питанию таким образом, что питательная жидкость впускается в печень через воротную вену, а вытекает через печеночную вену. К этой питательной жидкости прибавляется испытуемый углевод, и она несколько раз пропускается через печень.

После этого определяют содержание взятого углевода в питательной жидкости и содержание гликогена в печени.

Гликогена в печени всегда оказывается гораздо больше, чем было до пропускания, а прибавленный к питательной жидкости углевод обычно не удается обнаружить, так как он поглощается клетками печени и превращается в них в гликоген.

Таким путем мы не только убеждаемся в способности печени синтезировать гликоген, но также можем выяснить, какие вещества могут идти на образование гликогена и из каких, наоборот, гликоген в печени не образуется. Первые называются образователями гликогена.

Истинными гликогенообразователями, которые сами непосредственно превращаются в гликоген, являются моносахара

¹ Жидкость Рингера или Локка, представляющую собой водный раствор минеральных веществ в концентрации, соответствующей концентрации и в крови.

риды: глюкоза, фруктоза, d-манноза и в меньшей степени — d-галактоза.

Ложными образователями гликогена называются вещества, которые сами не превращаются в гликоген, но, легко сгорая, предохраняют от сгорания глюкозу, которая и превращается в гликоген.

К числу таких ложных образователей гликогена относятся пентозы и глюкозамин.

В опытах с искусственным питанием печени дисахариды (сахароза, лактоза) не превращаются в гликоген, хотя частицы их и построены из молекул моносахаридов — гликогенообразователей; печень не может гидролизовать эти полисахариды, поэтому они и не идут на синтез гликогена.

Когда же ди- и полисахариды поступают в органы пищеварения, то там они расщепляются на молекулы моносахаридов, которые после всасывания превращаются в печени в гликоген. Поэтому ди- и полисахариды могут быть названы истинными образователями гликогена. Если же их ввести человеку под кожу или внутривенно, то они, вследствие отсутствия в крови соответствующих карбогидраз, почти целиком выделяются из организма, а не превращаются в гликоген. Исключение составляет мальтоза, так как в крови имеется мальтаза.

Если сахарозу повторно впрыскивать в кровь, то в крови появляется сахараза (инвертаза), и организм получает способность использовать сахарозу и превратить компоненты ее молекулы (глюкозу и фруктозу) в гликоген.

В печени человека может содержаться около 150 г гликогена. Кроме того, гликоген может отлагаться почти в каждой клетке нашего тела; в первую очередь он отлагается в мышцах. Способность мышечных клеток синтезировать гликоген была доказана опытами пропускания через сосуды изолированных мышц питательной жидкости, к которой была прибавлена глюкоза.

Если в печени и в мышцах отложено много гликогена, а в животный организм продолжают поступать углеводы, то они превращаются в жиры и в таком виде отлагаются про запас. Жиры в теле человека могут быть отложено много, и поэтому, превращая углеводы в жиры, наш организм может отложить про запас очень большие количества их¹.

Мы видим, таким образом, что углеводы нашей пищи, подвергаясь расщеплению в органах пищеварения и всасываясь, приносятся кровью в печень и там превращаются в гликоген. Благодаря этому в крови всегда содержится определенное количество сахара (глюкозы). Конечно, так дело обстоит только тогда, когда в пище углеводов не слишком много: ведь способность печени удерживать углеводы и превращать их в гликоген не безгранична. При доставке сразу больших количеств углеводов печень может и не успеть с ними справиться, и тогда

¹ Не нужно думать, что сперва заполняется гликогеном печень, потом мышцы и только после этого начинается превращение углеводов в жиры. Весьма вероятно, что превращение углеводов в жиры имеет место и тогда, когда печень и мышцы еще не насыщены гликогеном.

они пройдут через печень и повысят содержание глюкозы в крови. На такую пищевую гипергликемию (т. е. повышенное содержание сахара в крови) почки ответят глюкозурией (пищевой), т. е. будут выделять избыток сахара с мочой.

С другой стороны, способность печени удерживать углеводы зависит и от природы углеводов; так, например, взрослый здоровый человек может съесть 100 г d-глюкозы или 100 г d-фруктозы, и сахар в моче его не появится. Таким образом, ассимиляционная способность печени для глюкозы равна 100 г. Если же взять вместо d-глюкозы d-галактозу, то печень может усвоить 50 г, т. е. если съесть сразу больше 50 г галактозы, то сахар появится в моче. Глюкозурия наступит и в том случае, если будет съедено больше 100 г глюкозы.

При заболеваниях печени, особенно когда дело идет об общем заболевании печеночной паренхимы, т. е. о функциональном расстройстве всей печени, ассимиляционная способность печени по отношению к сахару является пониженной; поэтому испытанием печени на ее отношение к углеводам можно пользоваться для целей функциональной диагностики печени.

2. Гликоген и мышечная работа

Запасы гликогена в печени исчезают, как мы уже сказали, при голодании и при работе. На связь между гликогеном и мышечной деятельностью указал впервые Клод Бернар, найдя, что у животных, подверженных зимней спячке, во время нее содержится много гликогена как в печени, так и в мышцах; когда же после пробуждения от зимней спячки животные начинали двигаться, то количества гликогена и в печени, и в мышцах сильно уменьшались. Клод Бернар нашел, далее, что у птиц мышцы, находящиеся в покое, вследствие перерезки идущих к ним нервов, гораздо богаче гликогеном, чем мышцы работающие (сокращающиеся).

Аналогичные результаты были получены и другими исследователями; так, Вейсс (Weiss) определял содержание гликогена в задних конечностях лягушки после того, как мышцы одной задней лапки с помощью электрического раздражения он довел до полного истощения (мышцы другой лапки оставались в покое), и нашел, что в работающих мышцах гликогена было на 25—50% меньше, чем в покоившихся.

Шанделон (Chandelon) перерезал у кроликов нервы, идущие к одной лапке, и через 2—5 дней после этого находил в мышцах этой лапки гораздо больше (на 51—72%) гликогена, чем в другой.

Кюльц (Külz) заставил собаку в течение почти 10 часов таскать тяжелую повозку и после этого определил содержание гликогена в ее теле. Анализ дал цифру в 1,14 г на 1 кг веса тела. В теле неработавших собак он находил в среднем около 3,8 г на 1 кг тела.

Все эти данные говорят, что при мышечной работе содержание гликогена и в мышцах, и в печени уменьшается. Мы знаем теперь, что в нормальных условиях (при достаточном питании) мышечная деятельность отражается в первую очередь на углеводном обмене.

Углеводы окисляются в животном организме до углекислоты и воды.

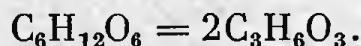
Для окисления определенного количества углеводов нужно определенное количество кислорода, и в результате образуется определенное количество углекислоты. Необходимый кислород берется из вдыхаемого воздуха, а углекислота выделяется в составе выдыхаемого воздуха. Отношение объема выделенной за определенный промежуток времени углекислоты к объему потребленного кислорода $\left(\frac{CO_2}{O_2}\right)$ носит название дыхательного коэффициента. Величина его зависит от того, какие вещества сгорают в организме в данный момент. При сгорании углеводов ($C_6H_{12}O_6$) дыхательный коэффициент равен единице $\left(\frac{CO_2}{O_2} = 1\right)$, так как извне потребленный кислород идет только на окисление С (для окисления H_{12} в воду есть кислород в составе молекулы углевода — O_6); поэтому объемы потребленного кислорода и образовавшейся CO_2 будут одинаковы. И вот оказалось, что при сильной мышечной работе дыхательный коэффициент равен единице, т. е. что при мышечной деятельности происходит сгорание углеводов.

Поэтому-то при мышечной работе запасы гликогена и в мышцах, и в печени уменьшаются и даже совсем исчезают.

3. Превращения углеводов при спиртовом брожении и при гликолизе в мышечных клетках

Из только что изложенного ясно, что в мышечных клетках происходит расщепление и окисление углеводов. Превращения углеводов могут идти и в отсутствие кислорода, т. е. при анаэробных условиях; конечно, в этом случае превращения углеводов не могут дойти до образования конечных продуктов окисления, а должны остановиться на каком-то промежуточном этапе.

Примером анаэробного распада углеводов является превращение углеводов в мышцах, ведущее к образованию молочной кислоты, и превращение углеводов при спиртовом брожении. Образование молочной кислоты ($CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH$), называемое гликолизом, происходит согласно уравнению:



Спиртовое брожение, вызываемое некоторыми дрожжами, происходит по уравнению:



Эти уравнения говорят, что анаэробный распад углеводов, или гликолиз, во всех животных клетках идет в основном до образования молочной кислоты, являющейся нормальным вре-

менным продуктом стабилизации; эта молочная кислота затем в условиях аэробноза подвергается дальнейшим превращениям. При спиртовом брожении конечными продуктами брожения являются спирт и углекислота. Однако эти уравнения ничего не говорят о том, через какие промежуточные этапы идут процессы гликолиза и спиртового брожения. Трудность выяснения отдельных этапов анаэробного (а также аэробного) обмена углеводов заключается в том, что при исследовании приходится нарушать нормальные условия и ту координацию, которая существует в целой нетронутой клетке.

Изучая эти вопросы, часто пользовались мышечным соком, полученным при помощи пресса, экстрактами (экстрагируя охлажденную мускулатуру изотоническим раствором хлористого калия или дистиллированной водой), а также мышечной кашицей. Эти различные методы давали различные результаты, даже когда ими пользовались для решения вопроса о том, из каких углеводов может идти образование молочной кислоты в мышцах.

По мере изучения гликолиза и брожения накапливалось все больше и больше фактов, указывавших на наличие большого сходства между превращением углеводов в мышечных клетках и превращением углеводов при спиртовом брожении; так, например, было установлено, что в обоих случаях превращение углеводов начинается с образования сложных эфиров гексоз и фосфорной кислоты. Это фосфорилирование гексоз является начальным этапом анаэробного превращения углеводов как при образовании молочной кислоты в мышцах, так и при спиртовом брожении.

Что фосфорилирование является необходимым начальным этапом брожения, было показано еще работами Гарден и Йонг (Harden и Young). Они, работая с дрожжевыми экстрактами, открыли, что прибавление фосфорной кислоты активирует брожение и что прибавленный неорганический фосфат при этом превращается в органически связанный фосфат. Они установили, что между активирующим действием неорганического фосфата и его связыванием имеется простая количественная зависимость.

Выделив из такого дрожжевого экстракта продукт связывания неорганического фосфата, Гарден и Йонг нашли, что он представляет собой гексозодифосфорную кислоту. Это соединение, являющееся сложным эфиром гексозы и фосфорной кислоты и представляющее собой по своему химическому строению 1-6-фруктозодифосфат, называют по имени открывших его ученых эфиром Гарден-Йонг.

Для мышечной ткани фосфорилирование гексоз было доказано Эмбденом, установившим образование в мышцах при гликолизе соединения глюкозы с фосфорной кислотой, названного им лактацидогеном (что значит «образователь молоч-

ной кислоты»). Эмбден думал сначала, что лактацидоген, подобно эфиру Гарден-Йонг, является гексозодифосфатом; однако позже он установил, что лактацидоген является гексозомонофосфатом.

Робисон еще раньше показал, что в неповрежденных дрожжевых клетках содержится гексозомонофосфат. Это соединение было выделено им из дрожжей и получило название эфира Робисона.

Позднее Ломан и Мейергоф показали, что эфир Робисона не является химически однородным телом, а состоит на три четверти из фосфорного эфира глюкозы (альдозы) и на одну четверть из фосфорного эфира фруктозы (кетозы), т. е. представляет собой смесь глюкозомонофосфата и фруктозомонофосфата. Ломан далее показал, что и эфир Эмбдена, выделяемый из мышц, представляет собой такую же равновесную смесь двух эфиров, а именно смесь фосфорных эфиров глюкозы и фруктозы. Эта смесь образуется очень быстро и из чистого эфира глюкозы (глюкозомонофосфата), и из чистого эфира фруктозы (фруктозомонофосфата) под влиянием фермента, содержащегося в различных клетках, в частности, в клетках мышечной ткани.

При гидролизе фруктозодифосфата Гарден-Йонга кислотой получается фруктозомонофосфат, называемый эфиром Нейберга; при гидролизе же фруктозодифосфата Гарден-Йонга ферментами разных тканей получается смесь фруктозомонофосфата и глюкозомонофосфата, т. е. получается эфир Робисона-Эмбдена. Фруктозомонофосфат Нейберга под влиянием ферментов мышечной ткани также превращается в смешанный эфир Робисона-Эмбдена, т. е. в смесь фруктозомонофосфата и глюкозомонофосфата. Таким образом, фосфорный эфир глюкозы может в клетках превращаться в фосфорный эфир фруктозы и обратно.

В выяснении механизма спиртового брожения важную роль сыграли исследования Нейберга (Neuberg) и его школы. Долгое время на основе его исследований считали, что центральным промежуточным продуктом при обмене углеводов в мышцах и при спиртовом брожении является метилглиоксаль. По этой теории предполагали, что при расщеплении гексозомонофосфата (т. е. при отщеплении фосфорной кислоты от гексозы) гексоза переходит в особо реактивную форму, которая распадается на две молекулы метилглиоксаля, и что образование дальнейших промежуточных продуктов не требует участия фосфора. Однако оказалось, что фосфорная кислота, присоединившаяся к гексозе при ее фосфорилировании, остается связанной с целым рядом последующих промежуточных продуктов ее превращения. Оказалось, далее, что метилглиоксаль не является нормальным промежуточным продуктом гликолиза или брожения, а что Нейберг получал его вследствие того, что он создавал искусственные условия брожения, при которых и получался необычный промежуточный продукт. Все это заставило отказаться от теории метилглиоксаля и вместе с тем убедило в том, что процесс фосфорилирования гексозы является важнейшим начальным этапом ее обмена, после которого только и становится возможным образование всех дальнейших промежуточных продуктов ее обмена, ибо ферменты, осуществляющие

промежуточные реакции гликолиза и брожения, специфически установлены на фосфорилированные промежуточные продукты.

Бухнер изолировал из дрожжевого сока комплекс ферментов, которые осуществляют брожение, и назвал его зимазой. Изолирование зимазы, давшее возможность изучать брожение и в отсутствие целых дрожжевых клеток, открыло путь для изучения химизма брожения и тех ферментов, которые этот химизм обуславливают.

Уже Бухнер понимал, что выделенная им из дрожжей зимаза не является одним ферментом, а представляет собой комплекс ферментов, которые участвуют в процессе брожения; однако тогда трудно было представить себе, насколько сложным был этот комплекс и насколько большее число ферментов осуществляют брожение.

Изучение химизма и ферментов брожения, с одной стороны, и химизма и ферментов гликолиза, с другой стороны, показало наличие в обоих случаях одинаковых ферментных механизмов, благодаря которым оба процесса до известного этапа протекают одинаково.

4. Фосфорилирование углеводов при гликолизе и брожении

Фосфорилирование гексозы, играющее такую важную роль при обмене углеводов, происходит двумя основными путями: путем фосфорилиза и путем переэстерификации.

Фосфорилиз представляет собой ферментативное расщепление гликогена и крахмала, в котором участвует фосфорная кислота и которое ведет к образованию глюкозомонофосфата. Название «фосфорилиз» указывает на сходство этого процесса с гидролизом, от которого фосфорилиз отличается тем, что при нем роль воды выполняет фосфорная кислота.

Фосфорилиз был открыт Нильсоном (Nilsson, 1933) и затем изучался Парнасом (1935), Остерном (Ostern) и Кори (С. Cori и G. Cori).

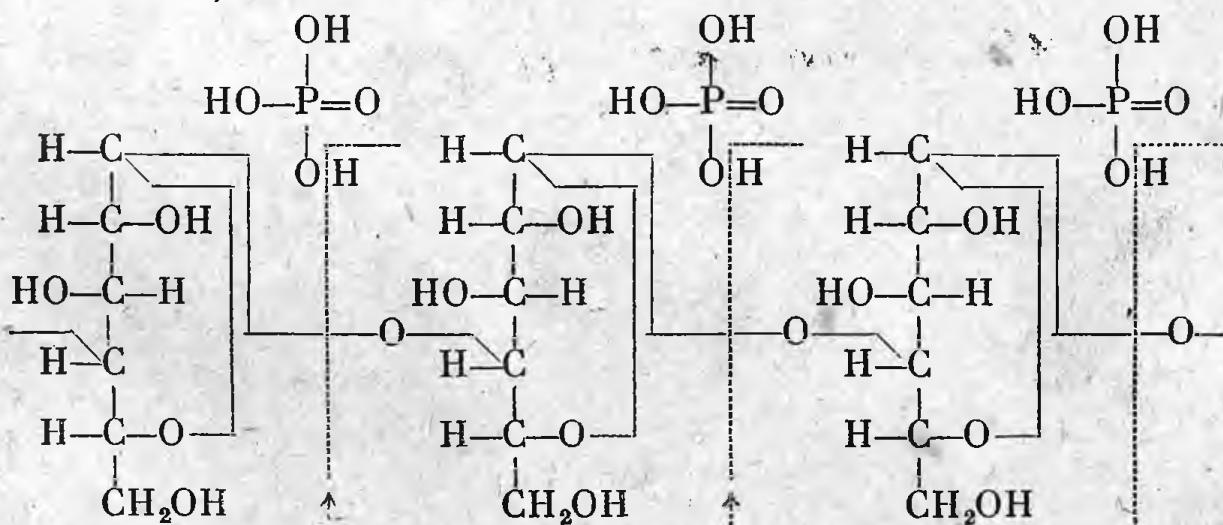
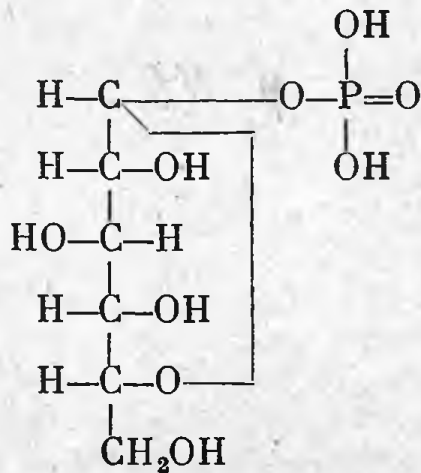


Схема фосфорилиза гликогена

При фосфороллизе гликоген (или крахмал) реагирует с фосфорной кислотой так, что происходит одновременно разрыв кислородных мостиков, связывающих между собой остатки глюкозы в молекуле гликогена, и присоединение фосфорной кислоты к остаткам глюкозы, в результате чего образуются молекулы глюкозофосфорной кислоты.

Этот образующийся при фосфороллизе глюкозомонофосфорный эфир, открытый Кори и Кори и получивший поэтому название эфира Кори и Кори, представляет собой глюкозо-1-фосфорную кислоту:



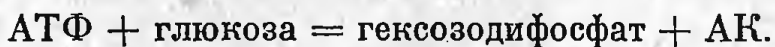
Глюкозо-1-Фосфат

Фосфороллиз гликогена катализируется особым ферментом, содержащимся в мышцах, печени и других тканях, а также в дрожжах и в некоторых высших растениях и носящим название фосфорилазы. Грин и Кори (Green and Cori) изолировали из мышц фосфорилазу в кристаллическом виде и показали, что она является веществом белковой природы.

Фосфорилаза не только расщепляет гликоген, но может и синтезировать его из молекул глюкозофосфата. Для фосфороллиза гликогена фосфорилаза нуждается в присутствии адениловой кислоты (в качестве кофермента).

Фосфорилирование путем переэстерификации осуществляется при наличии глюкозы и аденозинотрифосфорной кислоты (АТФ).

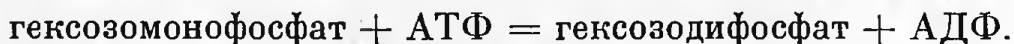
Реакция между глюкозой и АТФ, осуществляемая под влиянием фермента фосфоферазы, протекает согласно уравнению:



При переэстерификации, кроме гексозодифосфата, образуется также гексозомонофосфат.

Путем переэстерификации может подвергнуться фосфорилированию также гексозомонофосфат и превратиться в гексо-

зодифосфат за счет фосфатной группы аденозинотрифосфорной кислоты:



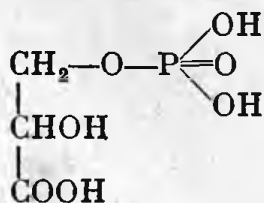
Этот процесс также катализируется ферментом фосфоферазой.

5. Анаэробный обмен углеводов в мышцах (гликолиз)

Все имеющиеся в настоящее время данные о гликолизе хорошо объясняются новой схемой, предложенной Эмбденом для анаэробного распада углеводов в мышцах и затем несколько измененной Мейергофом, Ломаном, Парнасом и др., в которой центральное место занимает пировиноградная кислота (а не метилглиоксаль, как в старой схеме Нейберга).

В выяснении отдельных этапов гликолиза и спиртового брожения важную роль сыграли исследования, в которых при помощи различных ядов нарушали нормальный ход превращения углеводов и задерживали его на том или ином этапе, вызывая таким образом искусственно накопление промежуточных продуктов, которые в нормальных условиях, образуясь, немедленно подвергаются дальнейшим превращениям, а потому и ускользают от наблюдения исследователя.

Так, например, если к мышечной кашнице или к мышечному экстракту прибавить фтористого натрия, то под его влиянием, как показал Эмбден, быстро уменьшаются количества находившейся в мышцах свободной фосфорной кислоты и накапливается гексозодифосфорная кислота, присутствие которой в целой мышце обычно не удается обнаружить. Если оставить мышечный экстракт на более продолжительное время с фтористым натрием, то можно констатировать постепенное превращение гексозодифосфорной кислоты в фосфорилированное соединение с трехуглеродным скелетом, а именно фосфоглицериновую кислоту.



Фосфоглицериновая кислота

На образовании этого продукта гликолиз в присутствии фтористого натрия и останавливается, так как последний тормозит дальнейшее превращение фосфоглицериновой кислоты.

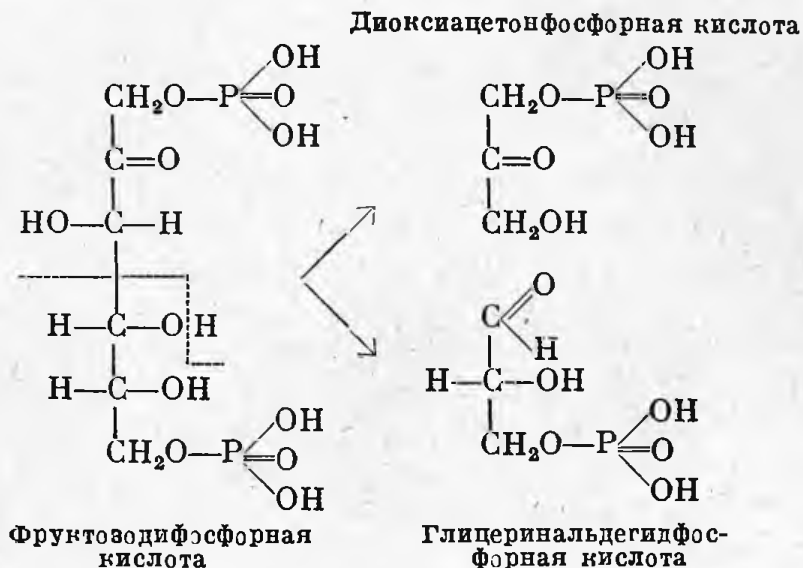
Таким образом, применяя фтористый натрий, можно обнаружить в мышцах образование гексозодифосфорной кислоты, или эфира Гарден-Йонга, и его превращение в фосфоглицериновую кислоту.

Можно думать, что образованию этого соединения предшествует расщепление гексозодифосфорной кислоты на две фосфорилированные триозы, иначе говоря, на две триозофосфорные кислоты или фосфотриозы, а именно на диоксиацетонфосфорную кислоту и на глицеринальдегидфосфорную кислоту, которые затем превращаются в фосфоглицериновую кислоту (см. формулы на стр. 95).

Таким образом, с помощью фтористого натрия удается остановить превращение углеводов на этапе, который в нормальных условиях является промежуточным. Действие фтористого натрия заключается в торможении процесса дальнейшего превращения фосфоглицериновой кислоты в фосфопировиноградную кислоту.

Если к мышечному экстракту прибавить моноiodусной кислоты, то и в этом случае гликолиз не доходит до образования молочной кислоты, как и при отравлении фтористым натрием, а останавливается еще раньше, а именно на образовании двух триозофосфорных кислот, так как моно-

модуксусная кислота тормозит их дальнейшие превращения (оксидоредукцию); при этом наблюдается накопление гексозодифосфорной кислоты.

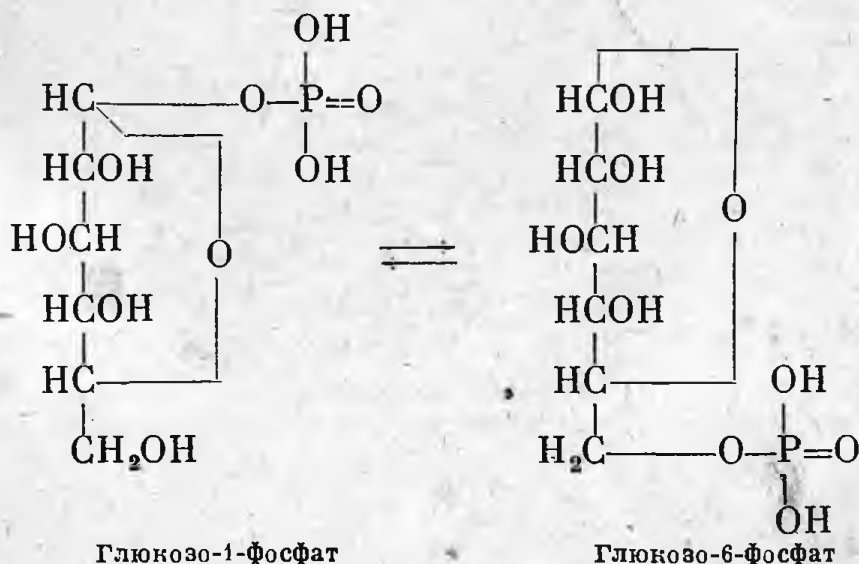


Далее, прибавление фосфоглицериновой кислоты к экстракту из мышц, бедных углеводами, показало, что она превращается в пировиноградную и фосфорную кислоты, причем сперва имеет место изомеризация фосфоглицериновой кислоты и ее превращение в фосфопировиноградную кислоту.

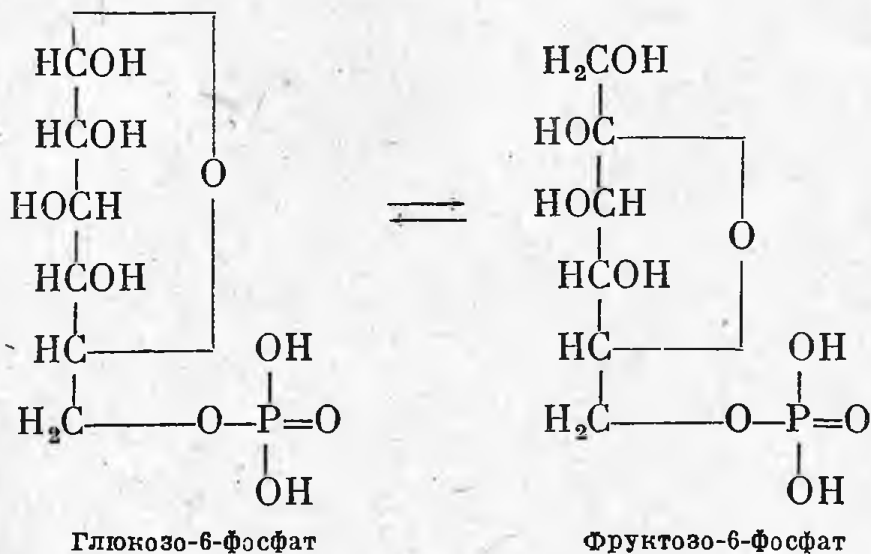
В результате всех подобных исследований удалось доказать, что превращение углеводов в мышцах, или гликолиз (называемый также гликогенолизом, поскольку процесс начинается с фосфоролита гликогена), проходит через такие этапы.

Первым этапом является фосфоролит гликогена, происходящий под влиянием фермента фосфорилазы и приводящий к образованию глюкозо-1-фосфорной кислоты.

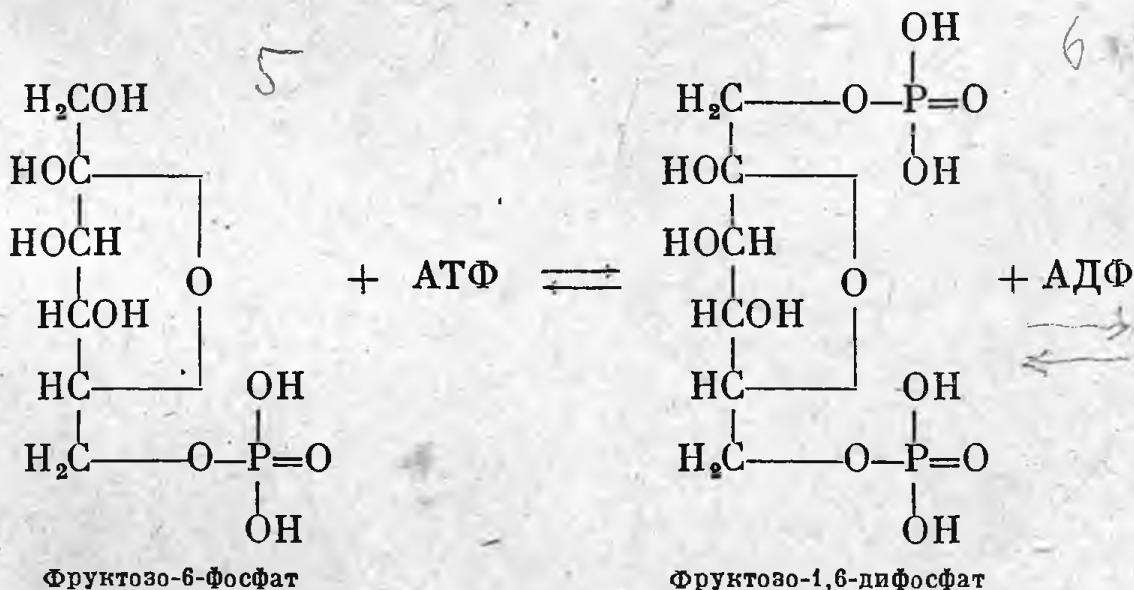
Глюкозо-1-фосфорная кислота под влиянием содержащегося в мышечной ткани фермента фосфоглюкомутазы превращается в глюкозо-6-фосфорную кислоту. Эта реакция заключается в переходе фосфорной кислоты от первого углерода в молекуле эфира Кори к шестому углероду:



Далее, глюкозо-6-фосфорная кислота под влиянием фермента фосфогексоизомеразы превращается (изомеризуется) в фруктозо-6-фосфорную кислоту:

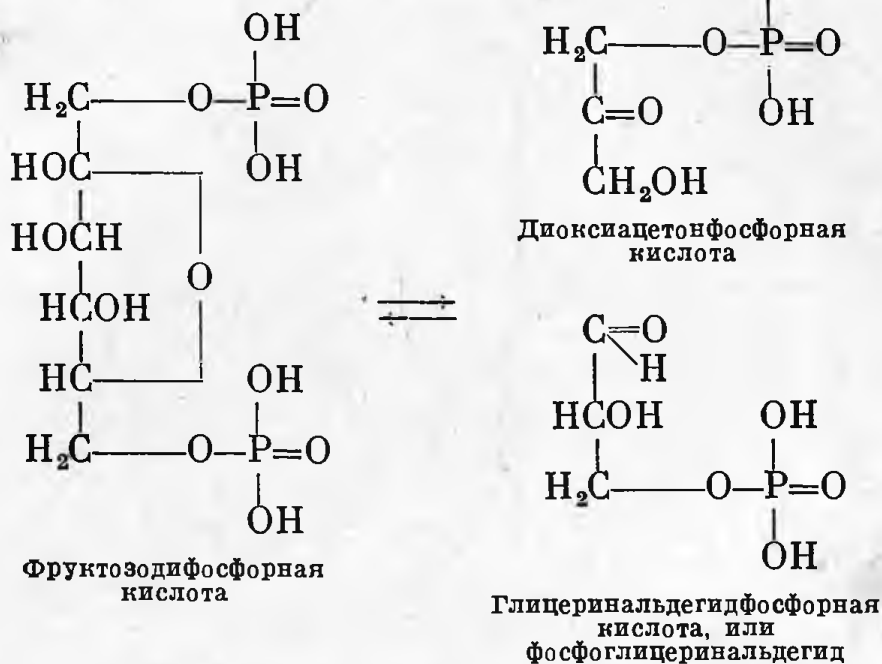


Следующим этапом является образование дифосфорного эфира, которое происходит под влиянием фермента фосфоферазы и при участии аденозинотрифосфорной кислоты в качестве донатора фосфатной группы. Эта реакция, таким образом, представляет собой реакцию фосфорилирования путем переэстерификации, в результате которой фруктозо-6-фосфат превращается (за счет фосфатной группы АТФ) в фруктозо-1,6-дифосфорную кислоту, а АТФ превращается в аденозинодифосфорную кислоту (АДФ):



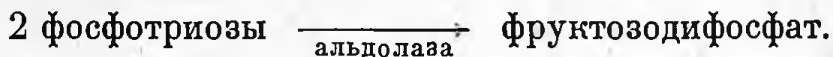
Следующим пятым этапом является распад фруктозо-1,6-дифосфорной кислоты на две триозофосфорные кислоты (или фосфотриозы), а именно: на диоксиацетонфосфорную кислоту (или фосфодиоксиацетон) и на глицериналь-

дегидфосфорную кислоту (или 3-фосфоглицеринальдегид):

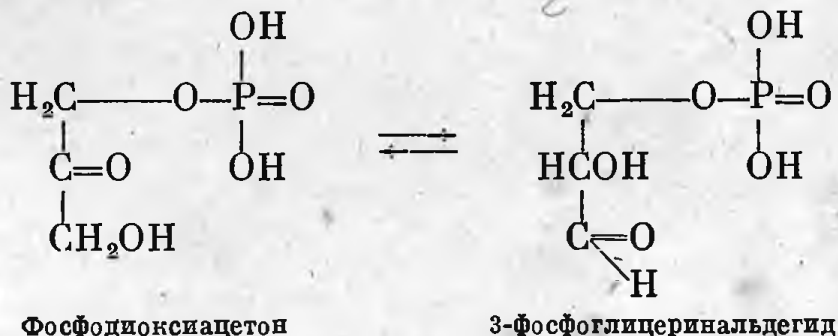


Эта реакция, при которой происходит распад гексозной цепи, осуществляется ферментом альдолазой¹.

Реакция распада гексозодифосфата на две молекулы триозофосфатов интересна тем, что она обратима и альдолаза может катализировать синтез гексозодифосфата из фосфотриоз:



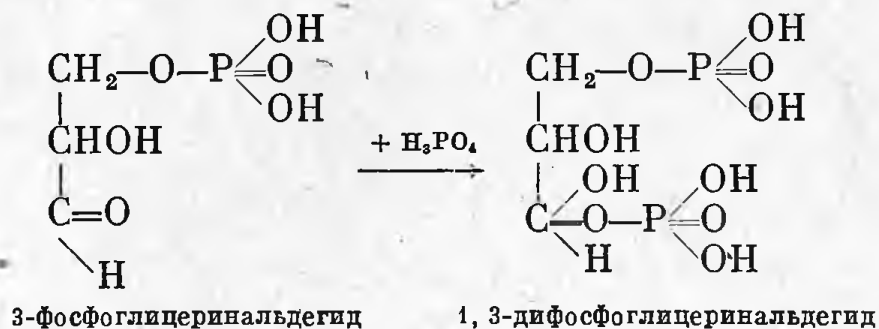
Под влиянием находящегося в мышечной ткани фермента изомеразы фосфодиоксиацетон может превращаться в 3-фосфоглицеринальдегид (и обратно). Благодаря этому, по мере того как фосфоглицеринальдегид подвергается дальнейшим превращениям, образуются новые количества его за счет фосфодиоксиацетона.



Шестой фазой гликогенолиза является превращение 3-фосфоглицеринальдегида в 1,3-дифосфоглицеринальдегид за

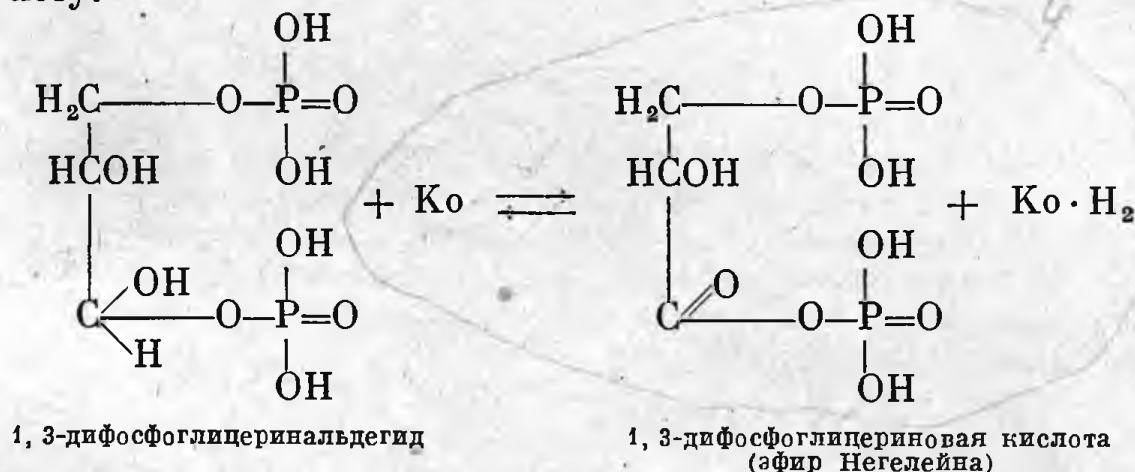
¹ Фермент альдолазу раньше называли зимогексазой.

счет эстерификации одной молекулы неорганической фосфорной кислоты:



1, 3-дифосфоглицеринальдегид окисляется в 1, 3-дифосфоглицериновую кислоту. Это окисление осуществляется коферментной дегидразой, являющейся ферментом протеидом, т. е. ферментом, состоящим из двух компонентов — белкового и небелкового; небелковым компонентом является кодегидраза (козимаза), представляющая собой, по своей химической природе, дифосфопиридиннуклеотид.

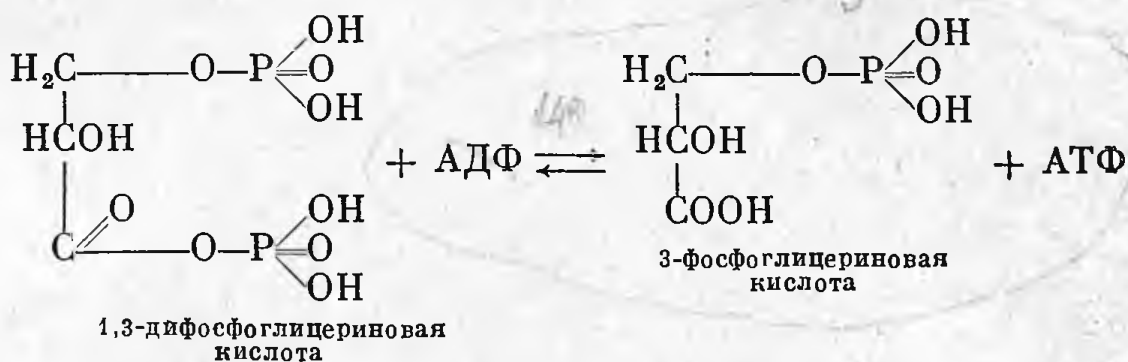
При окислении 1, 3-дифосфоглицеринальдегида кодегидраза (Ко) играет роль акцептора водорода, отщепляющегося от молекулы 1, 3-дифосфоглицеринальдегида под влиянием дегидразы; кодегидраза, присоединяя водород (Ко · Н₂), восстанавливается, а 1, 3-дифосфоглицеринальдегид, теряя два атома водорода, окисляется в 1, 3-дифосфоглицериновую кислоту:



1, 3-дифосфоглицериновая кислота была открыта Негелейном и Бремелем (Negelein и Bremel) и получила название эфира Негелейна и Бремеля.

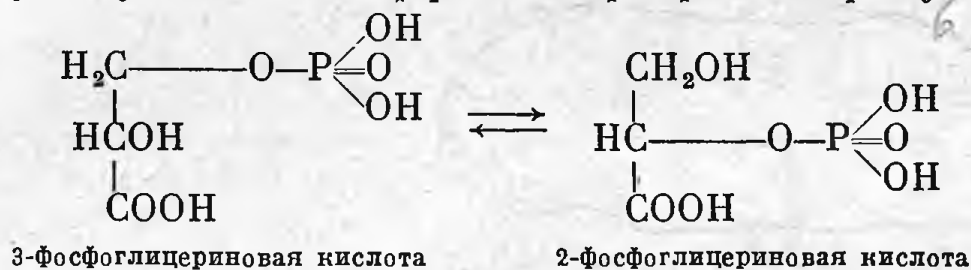
1, 3-дифосфоглицериновая кислота затем превращается в 3-фосфоглицериновую кислоту путем переэстерификации с аденозиндифосфорной кислотой. Эта реакция представляет собой, таким образом, реакцию фосфорилирования аденозиндифосфорной кислоты путем переэстерификации, т. е. путем переноса на нее одной молекулы фосфорной кислоты от 1, 3-дифосфоглицериновой кислоты; в результате аденозин-

дифосфорная кислота превращается в аденозинтрифосфорную кислоту. Этот процесс переэтерификации происходит под влиянием фермента фосфофазы.

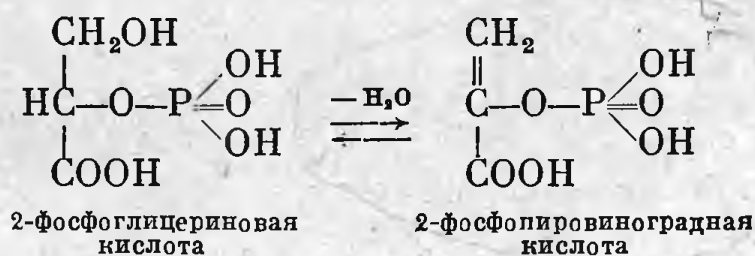


Таким образом, в итоге всех этих процессов шестой фазы 3-фосфоглицериальдегид окисляется в 3-фосфоглицериновую кислоту, причем это окисление сопряжено с этерификацией одной молекулы неорганического фосфата (за счет которого фосфорилируется аденозиндифосфорная кислота) и проходит, как мы видели, через ряд последовательных процессов.

Следующей (седьмой) фазой является превращение 3-фосфоглицериновой кислоты в 2-фосфоглицериновую кислоту, осуществляемое ферментом фосфоглицеромутазой:

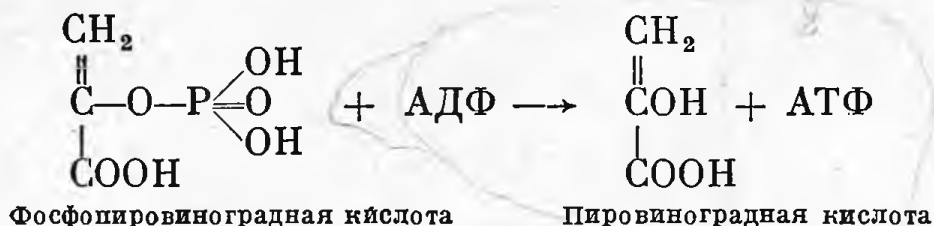


Далее (восьмая фаза), 2-фосфоглицериновая кислота под влиянием фермента энлазы теряет одну молекулу воды и превращается в 2-фосфопировиноградную кислоту:

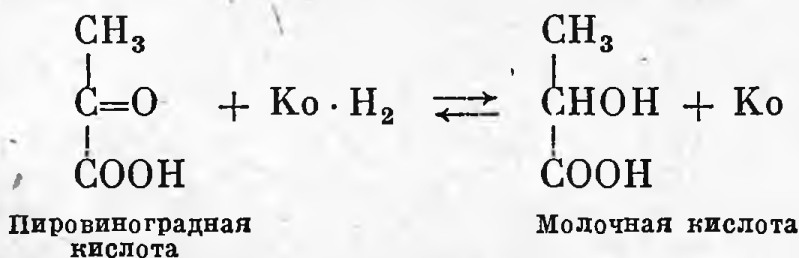


Следующей фазой (девятой) является дефосфорилирование фосфопировиноградной кислоты, происходящее при участии аденозиндифосфорной (или адениловой) кислоты, на которую и переносится фосфатная группа от фосфопировиноградной кислоты. Этот перенос фосфатной группы осуществляется под влиянием фермента фосфофазы. Таким образом, фосфопировиноградная кислота превращается в пировиноград-

ную, а аденозиндифосфорная кислота превращается в аденозинтрифосфорную кислоту; эта последняя может явиться донатором фосфатной группы для фосфорилирования углевода.

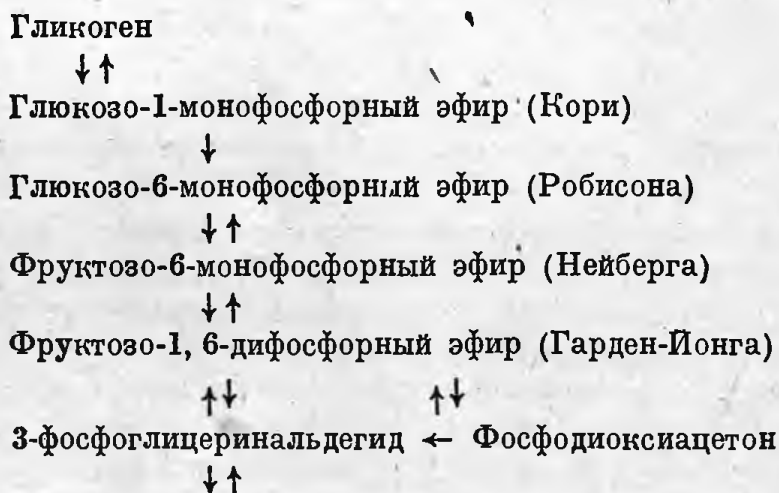


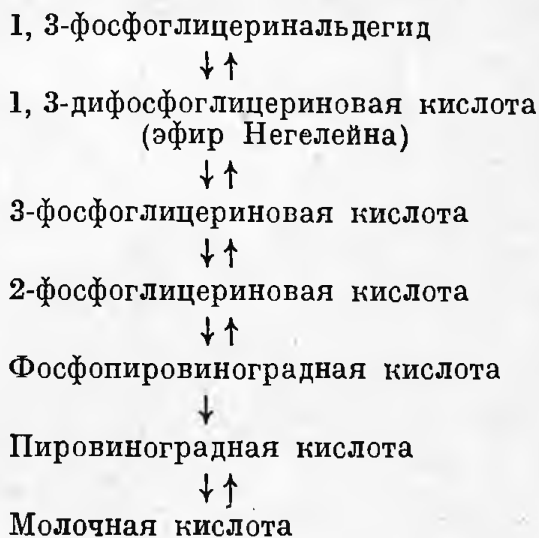
Дальнейшим этапом (десятым) является восстановление пировиноградной кислоты в молочную кислоту, которое осуществляется ферментом дегидразой (лактодегидразой): пировиноградная кислота восстанавливается за счет двух атомов водорода восстановленной кодегидразы (см. шестую фазу); последняя, отдавая два атома водорода, окисляется. Таким образом, пировиноградная кислота превращается в молочную кислоту, которая является конечным продуктом гликолиза в мышцах:



Как видно из вышесказанного, кодегидраза сначала присоединяет к себе два водородных атома, отщепляемых от 1, 3-дифосфоглицеринальдегида, и восстанавливается, а затем отдает эти два водородных атома пировиноградной кислоте, а сама снова окисляется; таким образом, кодегидраза играет роль переносчика водорода от одного промежуточного продукта гликолиза к другому.

В нижеследующей схеме показано, через какие промежуточные этапы проходит превращение углеводов при гликолизе в мышцах:





При выяснении механизма гликогенолиза и участия в нем процессов фосфорилирования и различных фосфорных соединений большую роль сыграли исследования с радиоактивным или, как говорят, меченым фосфором, являющимся искусственным изотопом обыкновенного фосфора. В последнее время применение радиоактивных изотопов для исследования обмена веществ и биохимических превращений находит все большее и большее применение. В основу таких исследований кладется один и тот же принцип, имеющий целью снабдить молекулы радиоактивными атомами (изотопов), что не отражается на их превращениях в организме, но дает возможность проследить их, отыскать среди бесчисленных, подобных им молекул, входящих в состав организма.

При помощи радиоактивного изотопа фосфора мы можем проследить судьбу ничтожных количеств введенного фосфата среди массы различных фосфорных соединений организма, так как ничтожные количества радиоактивного фосфора P_{32} , введенные в молекулы фосфорных соединений, не оказывают влияния на биохимические процессы.

Целый ряд важных моментов вышеописанной схемы гликолиза был выяснен исследованиями Парнаса, Мейергофа и других с радиоактивным фосфором¹.

6. Анаэробный обмен углеводов при спиртовом брожении

Предложенная Эмбденом схема гликолиза в мышцах, каждая новая проверка которой (Нейберг, Мейергоф, Ломан и др.) подтверждала в основном ее правильность и вносила только некоторые дополнения и уточнения, явилась толчком также для пересмотра старых представлений о механизме спиртового

¹ Парнас Я. К., Физиологический журнал СССР, 28, 571, 1940.

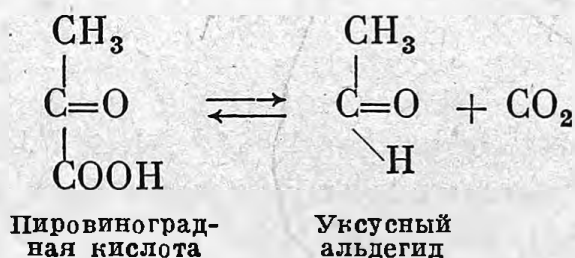
брожения, основанных главным образом на работах Нейберга.

Работы Мейергофа, расчленившего с помощью ядов спиртовое брожение на отдельные реакции и установившего его промежуточные этапы, показали, что схема Эмбдена в целом применима и к спиртовому брожению. Дальнейшие исследования подтвердили, что анаэробный обмен углеводов при спиртовом брожении и при гликолизе в мышцах идет до известного предела одинаково.

Начальным этапом спиртового брожения является фосфорилирование углеводов, проходящее через вышеуказанные этапы и заканчивающееся образованием фруктозо-1, 6-дифосфата. Дальше превращение углеводов при брожении проходит через все те же вышеописанные этапы, как и при гликолизе, вплоть до образования пировиноградной кислоты. Эти превращения осуществляются аналогичными ферментами.

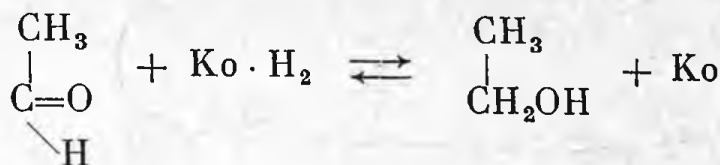
Таким образом, и гликолиз, и брожение протекают одинаково до стадии образования пировиноградной кислоты. Дальше пути расходятся.

При спиртовом брожении пировиноградная кислота подвергается действию фермента карбоксилазы, под влиянием которого пировиноградная кислота расщепляется на уксусный альдегид и угольную кислоту:



Углекислота является одним из конечных продуктов брожения. Уксусный же альдегид подвергается дальнейшим превращениям, а именно он восстанавливается в этиловый спирт. Эта реакция осуществляется ферментом дегидразой, который называют алкогольдегидразой (так как действие его обратимо), или альдегиддегидразой; фермент состоит из специфической белковой части (аподегидразы) и кодегидразы (дифосфопиридиннуклеотида). Этот фермент действует на уксусный альдегид тогда, когда в его молекуле белковый компонент соединен с восстановленной кодегидразой (козимазой), т. е. с кодегидразой, присоединившей к себе два атома водорода от дифосфоглицеринальдегида (при его окислении в дифосфоглицериновую кислоту).

Восстановленная кодегидраза (козимаза) отдает два атома водорода уксусному альдегиду, который таким образом восстанавливается в этиловый спирт, а сама восстановленная козимаза окисляется:

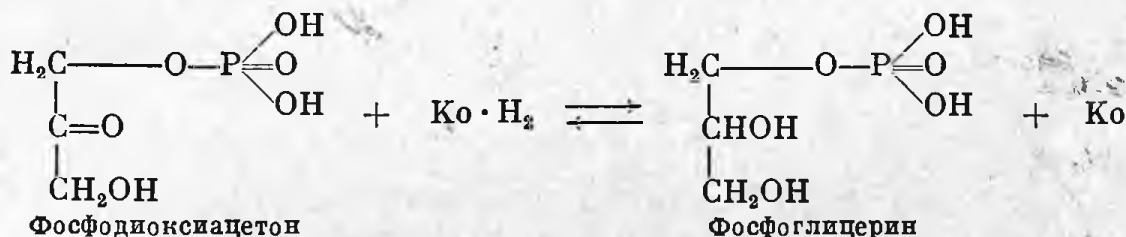


Уксусный альдегид

Этиловый спирт

Таким образом, уксусный альдегид восстанавливается за счет того водорода, который освобождается при окислении дифосфоглицеринальдегида; кодегидраза выполняет роль переносчика водорода, являясь то его акцептором, то его донатором; специфические белки дегидраз катализуют эти процессы.

Таков главный путь спиртового брожения. В начале, в период разбраживания, когда еще не образовался уксусный альдегид, с которым могла бы реагировать дигидрокозимаза (т. е. восстановленная козимаза, образовавшаяся при окислении дифосфоглицеринальдегида), эта последняя вступает в реакцию с фосфодиоксиацетоном и восстанавливает его в фосфоглицерин, а сама окисляется и может снова служить акцептором водорода для дифосфоглицеринальдегида.



Фосфодиоксиацетон

Фосфоглицерин

Когда брожение дойдет до образования уксусного альдегида, то дигидрокозимаза восстанавливает его и пусковой период брожения заканчивается; заканчивается вместе с этим восстановление фосфодиоксиацетона в фосфоглицерин.

7. Ферменты гликолиза брожения

Как видно из всего вышеизложенного, целый ряд ферментов осуществляет различные реакции гликолиза, или брожения. Все эти ферменты можно разделить на две группы: к одной группе можно отнести ферменты, характерные для брожения и осуществляющие перенос фосфорной кислоты и водорода, иначе говоря вместе обуславливающие окислительно-восстановительные процессы, имеющие место при превращении углеводов. Эти ферменты являются двухкомпонентными ферментами, способными диссоциировать; эти ферменты состоят из белковой части и небелкового компонента, которому дают название активной группы, или кофермента. Кофермент простым диализом возможно отделить от белковой части и подвергнуть изучению.

У ферментов, переносящих фосфор (фосфофераз), коферментом является адениловая система, состоящая из трех компонентов: аденозинтрифосфорной кислоты, аденозиндифосфорной кислоты и адениловой кислоты. Присоединяя или отщепляя фосфорную кислоту, эти вещества могут, взаимно переходя друг в друга, служить донаторами и акцепторами фосфорной кислоты и осуществлять, таким образом, ее перенос.

У ферментов, переносящих водород, активной группой является кодегидраза (или козимаза), представляющая собой дифосфопиридиннуклеотид (см. стр. 318). Кодегидраза, соединяясь с белковым компонентом дегидразы дифосфоглицеринальдегида, становится способной принять на себя водород, отщепляемый от этого последнего, и восстановиться, т. е. превратиться в дигидрокодегидразу (дигидрокозимазу); дигидрокодегидраза, освободившись от соединения с вышеуказанным белковым компонентом, соединяется с белковой частью другой дегидразы и приобретает способность восстанавливать другое вещество (например, пировиноградную кислоту при гликогенолизе в мышцах или уксусный альдегид при спиртовом брожении). Эти белковые компоненты дегидраз, или как их называют аподегидразы, были получены Варбургом в кристаллическом виде.

Ферменты другой группы, принимающие участие в процессах гликолиза и брожения, являются в основном однокомпонентными ферментами и представляют собой белковые вещества, часто соединенные с металлом (магний).

8. Аэробный обмен углеводов

Как видно из вышеизложенного, при анаэробном распаде углеводов в мышцах образуется в больших количествах молочная кислота и вместе с тем уменьшается содержание гликогена. Если мышцу, в которой за время анаэробнозиса накопилась молочная кислота, перенести в атмосферу кислорода, т. е. поставить в условия аэробнозиса, то накопившаяся молочная кислота исчезает и одновременно увеличивается содержание углеводов, правда, в количестве меньшем, чем это должно было бы быть, если бы вся исчезнувшая во время аэробнозиса молочная кислота превратилась обратно в углеводы (гликоген). Так происходит потому, что часть молочной кислоты во время аэробнозиса окисляется и тем самым дает энергию для ресинтеза другой ее части в углеводы.

Можно, с одной стороны, определить общее количество исчезнувшей из мышц молочной кислоты, а с другой стороны, по количеству потребленного кислорода вычислить количество окисленной молочной кислоты и в результате найти «коэффициент окисления молочной кислоты» Мейергофа:

$$\frac{\text{Вся исчезнувшая молочная кислота}}{\text{Окисленная молочная кислота}} = 3-6.$$

Исследования Мейергофа показали, что этот «коэффициент окисления молочной кислоты» не представляет собой постоянной величины и что он колеблется между 3 и 6, в среднем равняясь 5; это значит, что во время аэробнозиса в среднем одна пятая часть накопившейся в мышцах молочной кислоты окисляется, а четыре пятых ее ресинтезируются в углевод.

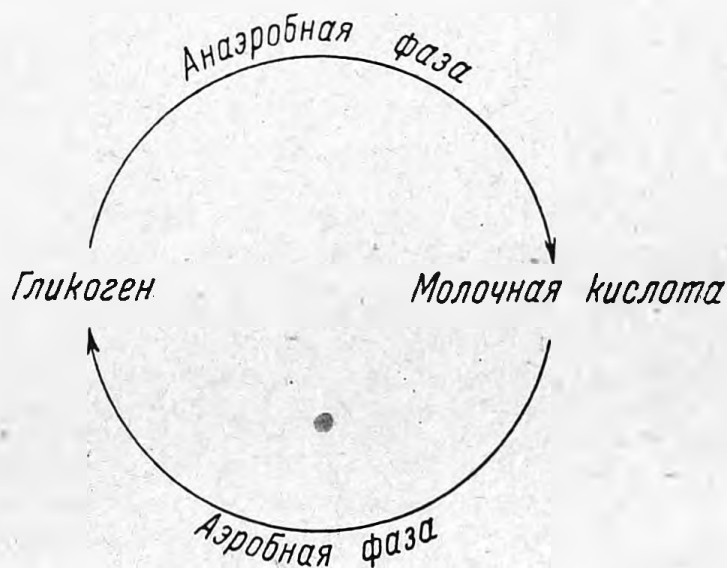
Таким образом, обмен углеводов в мышцах состоит из двух фаз:

1) анаэробной фазы, во время которой углевод превращается в молочную кислоту, и

2) аэробной фазы, во время которой молочная кислота в количествах от $\frac{2}{3}$ до $\frac{5}{6}$ ресинтезируется в углеводы за счет окисления $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{6}$ ее части.

Таким образом, по данным Мейергофа, анаэробный и аэробный обмен углеводов в тканях животных (в мышцах) тесно связаны между собой (см. схему ниже).

Еще задолго до исследований Мейергофа Пастер, исследуя потребление сахара микроорганизмами в анаэробных и аэробных условиях, нашел, что микроорганизмы в анаэробных усло-



виях потребляют больше углеводов, чем в условиях аэробноза. На основании этого Пастер сделал вывод о существовании двух путей получения клетками микроорганизмов энергии за счет расщепления углеводов: окислительного (при аэробных условиях) и брожения (при анаэробных условиях). Когда микроорганизмы переходят от анаэробных условий к аэробным, то процессы анаэробного распада углеводов, т. е. процессы брожения, замедляются или даже совсем прекращаются и в условиях аэробноза расщепление углеводов идет в гораздо меньших размерах, чем при анаэробнозе. Это явление торможения анаэробного превращения углеводов (анаэробного гликолиза или брожения) в условиях аэробноза получило название реакции Пастера.

После исследований Мейергофа, установивших обратимость анаэробного распада углеводов в условиях аэробноза, реакция Пастера, т. е. явление торможения анаэробного гликолиза в условиях аэробноза или обратимости анаэробного распада углеводов в условиях аэробноза, стала называться пастер-мейергофской реакцией. В неповрежденных мышцах, в кото-

рых при работе накапливается молочная кислота, эта реакция проявляется в том, что во время отдыха в условиях аэробноза меньшая часть молочной кислоты окисляется, а большая часть ее ресинтезируется в гликоген.

Биологическое значение пастеровской реакции состоит в том, что она препятствует избыточному распаду углеводов в клетке и этим способствует более экономной работе. Тот факт, что кислород (условия аэробноза) уменьшает потребление углеводов в клетках, можно объяснить двумя принципиально различными путями: или предположением Мейергофа о том, что хотя при аэробнозе образуется столько же молочной кислоты, сколько и при анаэробнозе, однако образовавшаяся молочная кислота при аэробнозе частично окисляется и при помощи освобождающейся при этом энергии большая часть ее ресинтезируется в углеводов; или предположением об истинном торможении расщепления углеводов в смысле Пастера, согласно которому кислород уменьшает «сбраживающую силу».

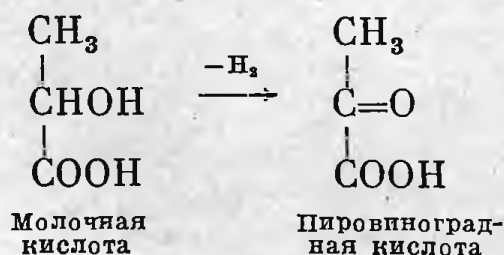
Это последнее объяснение находит свое выражение в большинстве новейших попыток объяснить механизм реакции Пастера. По мнению Диксона, причина лежит в понижении проницаемости клеточных оболочек под влиянием дыхания. По Ленерштранду, реакция Пастера связана с сопряженными процессами фосфорилирования.

Представление об окислительном торможении ферментов брожения, возможность которого Бах доказывал еще в 1906 г., является, повидимому, одним из самых вероятных объяснений реакции Пастера. Неясным является вопрос о том, на какой именно из многочисленных последовательных этапов анаэробного распада углеводной молекулы распространяется окислительное торможение. В настоящее время известен целый ряд ферментов углеводного обмена, действие которых тормозится окислительными агентами (аденозинтрифосфатаза, фосфорилаза, фосфофераза, ферменты оксидоредукции, карбоксилаза и т. д.).

По мнению Энгельгардта, торможение гликолиза обусловливается торможением фосфорилирования гексозомонофосфата, благодаря чему последний не подвергается расщеплению и окисляется.

По новейшим данным Сорени, основной причиной реакции Пастера в мышцах теплокровных является окислительное (связанное с дыханием мышечной ткани) торможение фосфоролиза гликогена. В пользу этого говорит то, что величина окислительного коэффициента фосфоролиза того же порядка, как и величина коэффициента Мейергофа.

Реакцию Пастера, очевидно, нельзя объяснить единственным механизмом. Во время своего развития разные клетки находят, повидимому, различные пути для того, чтобы осуществить эту реакцию, играющую очень важную роль с точки зрения экономной работы клетки.



Каков же путь окисления молочной кислоты во время аэробной фазы углеводного обмена? Прежде всего образовавшаяся в мышцах при гликолизе молочная кислота под влиянием фермента лактикодегидразы окисляется в пировиноградную кислоту.

Вопрос о том, через какие промежуточные этапы проходит аэробное превращение пировиноградной кислоты, был пред-

метом многочисленных исследований; взгляды на пути окисления углеводов менялись и в настоящее время вопрос о механизме окисления углеводов нельзя считать окончательно выясненным.

Долгое время, исходя из данных Тунберга (Thunberg) и Кноопа (Кноор), считали, что пировиноградная кислота в результате окислительного декарбоксилирования превращается в уксусную кислоту, две молекулы которой, окисляясь, конденсируются в янтарную кислоту; последняя последовательно превращается в яблочную, щавелевоуксусную, пировиноградную и уксусную кислоту; в результате этого ряда превращений одна молекула уксусной кислоты оказывается окисленной, а другая, вступая в реакцию с новой молекулой уксусной кислоты, проходит снова вышеуказанный путь превращений.

Эта теория, однако, не выдержала экспериментальной проверки: прежде всего было показано, что уксусная кислота в мышечной ткани и в других тканях не может превратиться в янтарную кислоту. На смену этой теории появилась теория Тёниссена (Toeniessen), заменявшая уксусную кислоту каким-то неизвестным продуктом полимеризации пировиноградной кислоты, затем теория Сцент-Гьорги (Szent-Györgyi) и, наконец, теория лимоннокислого цикла Кребса (Krebs), в дальнейшем на основании критических замечаний видоизмененная им в теорию цикла трикарбоновых кислот.

В настоящее время в наибольшей степени всему имеющемуся экспериментальному материалу отвечает схема окисления углеводов, предложенная Кребс и названная им цикл трикарбоновых кислот (Tricarboxylic Acid Cycle). Эта схема является видоизменением его прежнего лимоннокислого цикла.

По этой схеме пировиноградная кислота вступает в реакцию с щавелевоуксусной кислотой, в результате чего образуется цисаконитовая кислота, превращающаяся затем в изолимонную кислоту:



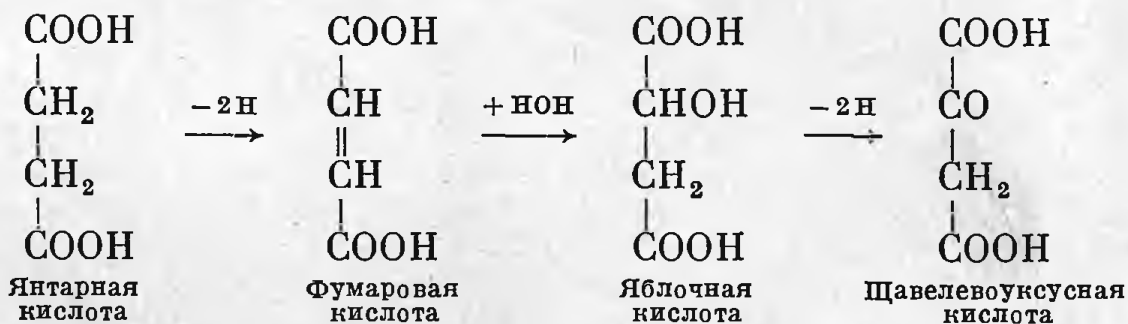
Изолимонная кислота в результате отщепления двух атомов водорода превращается в щавелевоянтарную, а эта последняя расщепляется на α -кетоглутаровую кислоту и угольную кислоту:



Кетоглутаровая кислота, присоединяя молекулу воды и отщепляя два атома водорода, окисляется и расщепляется на янтарную кислоту и угольную:



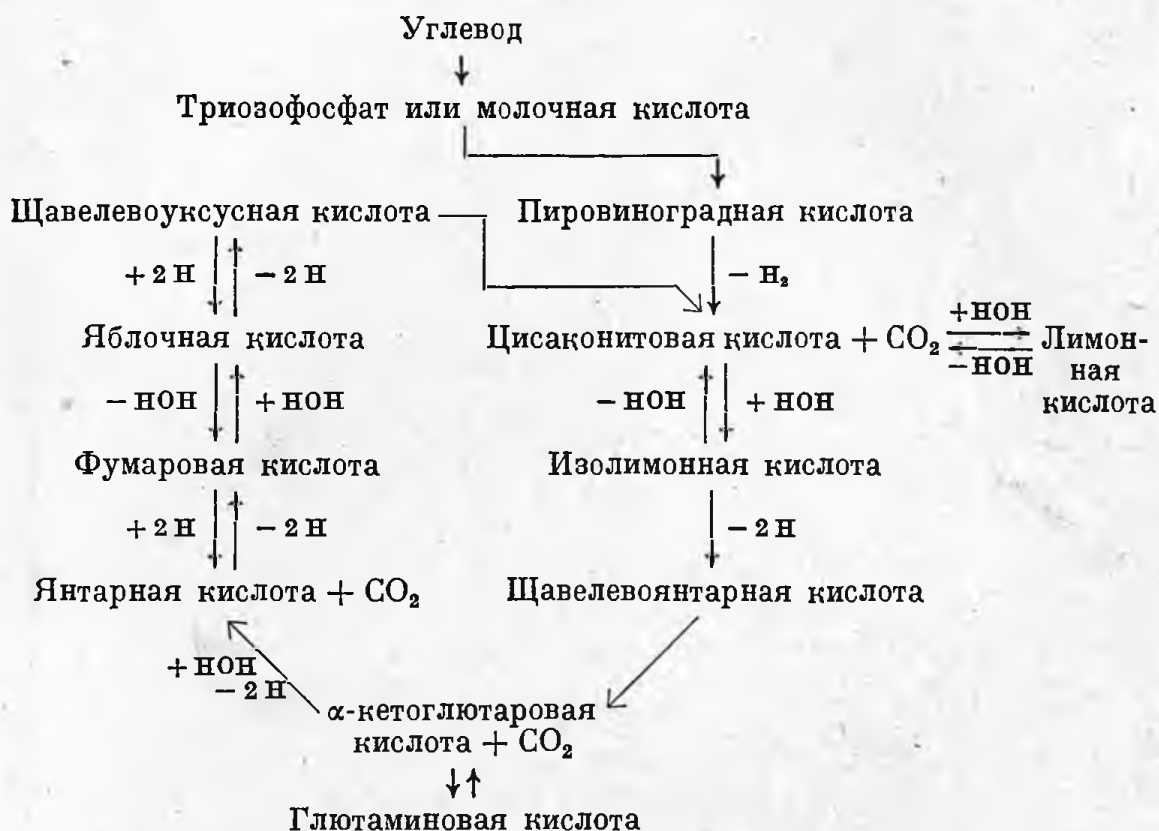
Янтарная кислота окисляется путем отщепления двух атомов водорода в фумаровую кислоту, которая, присоединяя воду, превращается в яблочную, а эта последняя путем отщепления двух атомов водорода превращается в щавелевоуксусную:



Щавелевоуксусная кислота может вступить в реакцию с пировиноградной кислотой и таким образом круг оказывается замкнутым; в результате этого круга превращений пировиноградная кислота окисляется.

Что касается путей аэробного превращения углеводов, то у нас прежде всего нет полной уверенности в том, что углеводы всегда окисляются через молочную кислоту. Не исключена

СХЕМА «ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ» КРЕБСА



возможность окисления углеводов по иному пути, не приводящему к образованию молочной кислоты. Вероятнее всего, что окисление углеводов может идти несколькими путями, приводя в конце концов к образованию пировиноградной кислоты, которая дальше может окисляться согласно циклу трикарбонных кислот Кребса.

Механизм превращения молочной кислоты в гликоген, иначе говоря, механизм дыхательного ресинтеза углевода, еще не выяснен. Можно думать, что образование гликогена из молочной кислоты идет по тому же пути, т. е. с образованием тех же промежуточных продуктов, но в обратной последовательности, что и при гликолизе; в пользу этого говорит тот факт, что большинство промежуточных реакций гликолиза являются реакциями обратимыми. Правда, опыты Мейергофа с радиоактивным фосфором установили необратимость дефосфорилирования фосфопировиноградной кислоты; однако эти опыты проделаны с бесклеточными мышечными экстрактами и, возможно, что в целой мышце процесс идет иначе.

Другой возможный путь превращения молочной кислоты в углевод намечен Степановым и Кузиным; по их предположению, молочная кислота сначала окисляется в пировиноградную, а пировиноградная путем дегидрирования превращается в оксипировиноградную и, далее, в полуальдегид тартроновой кислоты, из которой путем декарбосилирования и конденсации двух ее частиц при участии фермента карболигазы и дальнейшего присоединения к полученному продукту новой частицы полуальдегида тартроновой кислоты образуется гексоза.

III. РЕГУЛЯЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Одни органы в нашем теле являются местом потребления углеводов, другие — местом, где углеводы откладываются про запас; в этих органах содержание запасных углеводов (гликогена) может сильно колебаться. С другой стороны, глюкоза содержится постоянно в крови, причем здесь ее содержание в нормальных условиях отличается удивительным постоянством (от 0,07 до 0,11%).

На основании всего сказанного можно нарисовать следующую картину взаимоотношений между органами, принимающими участие в углеводном обмене. Представим себе, что перед нами животный организм, хорошо питавшийся, у которого и печень, и мышцы переполнены гликогеном, а в крови содержится нормальное количество глюкозы. Если мышцы данного животного (или человека) начнут работать, то они начнут тратить свои запасы гликогена. Гликоген будет подвергаться вышеописанным превращениям, при которых и освобождается энергия, необходимая для работы мышц. Через некоторое время запасы гликогена в мышцах иссякнут и мышцы начнут еще интенсивнее поглощать глюкозу из крови (прямо или через посредство лимфатической системы), вследствие чего содержание сахара в крови должно будет упасть. Если в это время кишечник человека пуст и из него в кровь глюкоза не поступает, то кровь начнет получать глюкозу из тех органов, в которых имеются запасы гликогена, в первую очередь из печени. По мере отдачи кровью глюкозы мышцам эти органы, превращая свой гликоген в глюкозу, будут отдавать ее в кровь. В силу этого содержание сахара в крови будет оставаться в общем на одной и той же высоте (около 0,1%).

В печени и других органах, служащих местом отложения гликогена, происходят два противоположных процесса: образование гликогена из моносахаридов и распад гликогена на частицы глюкозы. Этот второй процесс осуществляется, как думали раньше, при участии диастатического фермента.

Наличие этого фермента в печени доказывали рядом опытов. Еще Виттих (Wittich) в 1873 г. показал, что с помощью глицерина можно извлечь из печени (уплотненной в спирте) особое вещество (фермент), расщепляющее гликоген на молекулы глюкозы. Пави (Pavi) подтвердил это, найдя, что печень, обработанная спиртом, очень долго не теряет своей диастатической способности. Если же печень прокипятить, то из нее нельзя уже больше получить вещества, способного гидролизовать гликоген. Все это опровергало предположение, что в опытах Пави гидролиз гликогена мог быть вызван попавшими в вытяжки микроорганизмами. Это предположение было окончательно опровергнуто опытами Сальковского (Salkowski), показавшего, что печень, измельченная и смешанная с хлороформной водой,

расщепляет гликоген и что она теряет эту способность после кипячения. Хлороформ прекращает жизнедеятельность бактерий. Поэтому опыты Сальковского доказывают, что способность печени гидролизовать гликоген зависит от наличия образующего ее клетками фермента; этот фермент может быть изолирован из печени сохранившим свое действие.

Как было указано выше, по новейшим данным Остерна, распад гликогена в печени и образование глюкозы происходят не путем гидролиза под влиянием фермента карбогидразидастаза, а путем фосфоролиза под влиянием фермента фосфорилазы и последующего дефосфорилирования глюкозофосфата, образующегося при фосфоролизе. Другие органы содержат диастатические ферменты, с помощью которых они могут гидролизовать гликоген.

В деле выяснения механизма регуляции углеводного обмена громадную роль сыграли экспериментальные исследования над животными и изучение различных расстройств углеводного обмена у людей. Только что описанная стройная картина углеводного обмена изменяется, как только мы изменим нормальное питание животного и вместо доставки ему полисахаридов, которые постепенно превращаются в моносахариды, введем в кишечник сразу большое количество глюкозы; тогда ни печень, ни другие органы, принимающие участие в синтезе гликогена, не успеют освободить кровь от избытка глюкозы — наступит гипергликемия, а вслед за ней — глюкозурия. Эта глюкозурия является пищевой, ибо она прекращается, как только питание становится нормальным.

Сахарный укол. Экспериментальная гипергликемия и глюкозурия могут быть вызваны и иным путем. Клод Бернар показал, что сахар появляется в моче кроликов при уколе в продолговатый мозг, в дно четвертого желудочка. Выделение сахара начинается через 1—2 часа после этой операции, получившей название сахарного укола, и продолжается недолго, именно 5—6 часов. Непосредственной причиной глюкозурии, как это выяснил уже сам Клод Бернар, является гипергликемия.

Дальнейшие исследования выяснили, что глюкозурия наступает только в том случае, если в печени имеется запас гликогена. Через некоторое время после сахарного укола печень оказывается совсем свободной от гликогена. Вызываемая сахарным уколом гипергликемия обуславливается превращением всего отложенного в печени гликогена в сахар. Эта гипергликемия не наступает, если путем голодания или каким-либо иным способом печень перед производством сахарного укола была освобождена от гликогена.

Эти опыты указывают на существование в продолговатом мозгу сахарного центра, который под влиянием раздражения вызывает усиленное превращение гликогена печени в глюкозу.

Адреналиновая глюкозурия. Глюкозурия, наступающая после сахарного укола, находится в близком соотношении с адреналиновой глюкозурией, т. е. глюкозурией, вызываемой впрыскиванием адреналина, при которой гликоген, превращаясь в сахар, также исчезает из печени.

Сахарный укол вызывает более слабую гипергликемию, если предварительно удалить оба надпочечника, которые являются железами внутренней секреции, вырабатывающими гормон — адреналин. Если же впрыскивать адреналин, то он и у животных с удаленными надпочечниками вызывает такую же гипергликемию и глюкозурию, как и у нормальных.

Эти явления можно объяснить так, что возбуждение из сахарного центра по *n. sympathicus* доходит до надпочечников и усиливает секрецию адреналина, который, будучи принесен кровью в печень, повышает возбудимость окончаний симпатического нерва в ней, вследствие чего печень сильнее реагирует на раздражения, приходящие к ней из поврежденного уколом сахарного центра. Поэтому в отсутствие надпочечников сахарный укол вызывает более слабую гипергликемию (при которой отсутствует обычно глюкозурия), чем при их целости. Повышенная секреция адреналина вместе с тем делает почки более проницаемыми для сахара, усиливая, таким образом, глюкозурию.

Глюкозурия может наступать также при *dispnœ* и после отравления окисью углерода, кураре, эфиром, хлороформом, морфином, пиперидином и другими веществами. В большинстве этих случаев глюкозурия наступает в результате усиленной отдачи гликогена из печени, и поэтому эти формы глюкозурии считают за глюкозурию, обусловленную усиленной секрецией адреналина или раздражением сахарного центра.

Гипергликемия и глюкозурия могут наступить и в том случае, если организм потеряет способность использовать сахар или превращать его в гликоген. В таком случае сахар должен накапливаться в крови в большем сравнительно с нормой количестве, а это должно было бы вызывать глюкозурию. Этими причинами объясняют возникновение панкреатического диабета и *diabetes mellitus*.

Панкреатический диабет. Если у животных, особенно у собак, удалить всю панкреатическую железу или большую часть ее, то у них, как показали исследования Минковского, Меринга и др., наступает очень сильная глюкозурия или диабет. При панкреатическом диабете у собак, так же как и у людей при наиболее тяжелых формах *diabetes mellitus*, сахар в больших количествах выделяется с мочой даже в том случае, если пища совсем не содержит углеводов. При панкреатическом диабете печень в значительной степени теряет способность синтезировать гликоген из сахара; вместе с тем превращение гликогена в сахар оказывается повышенным. Поэтому при панкреатическом диабете печень всегда бедна гликогеном.

Кроме того, после удаления панкреатической железы уменьшается способность животного организма использовать (окис-

лять) глюкозу, это — вторая причина панкреатической глюкозурии (диабета).

Результаты удаления панкреатической железы показывают, таким образом, что эта железа играет важную роль в углеводном обмене. Каким же образом влияет она на процессы углеводного обмена? Общепринятым мнением является признание за панкреатической железой способности регулировать углеводный обмен путем внутренней секреции (или инкреции), т. е. путем выработки соответствующего гормона.

Роль внутренней секреции панкреатической железы в регулировании углеводного обмена. Если в какое-нибудь место под кожу животному пересадить кусок панкреатической железы, то последующее удаление его собственной панкреатической железы не сопровождается диабетом: пересаженная железа, хотя она и не имеет связи с нервной системой, предохраняет от диабета. Но диабет немедленно наступает, как только этот находящийся где-нибудь под кожей кусок железы удаляется. Этот опыт доказывает, что панкреатическая железа влияет на процессы углеводного обмена путем выработки особых веществ (гормонов), которые она отдает в кровь. Если устроить двум животным (например, собакам) перекрестное кровообращение (парабиоз), то при удалении у одного животного панкреатической железы диабет у него не наступает, так как его организм получает гормоны, выработанные панкреатической железой другого животного.

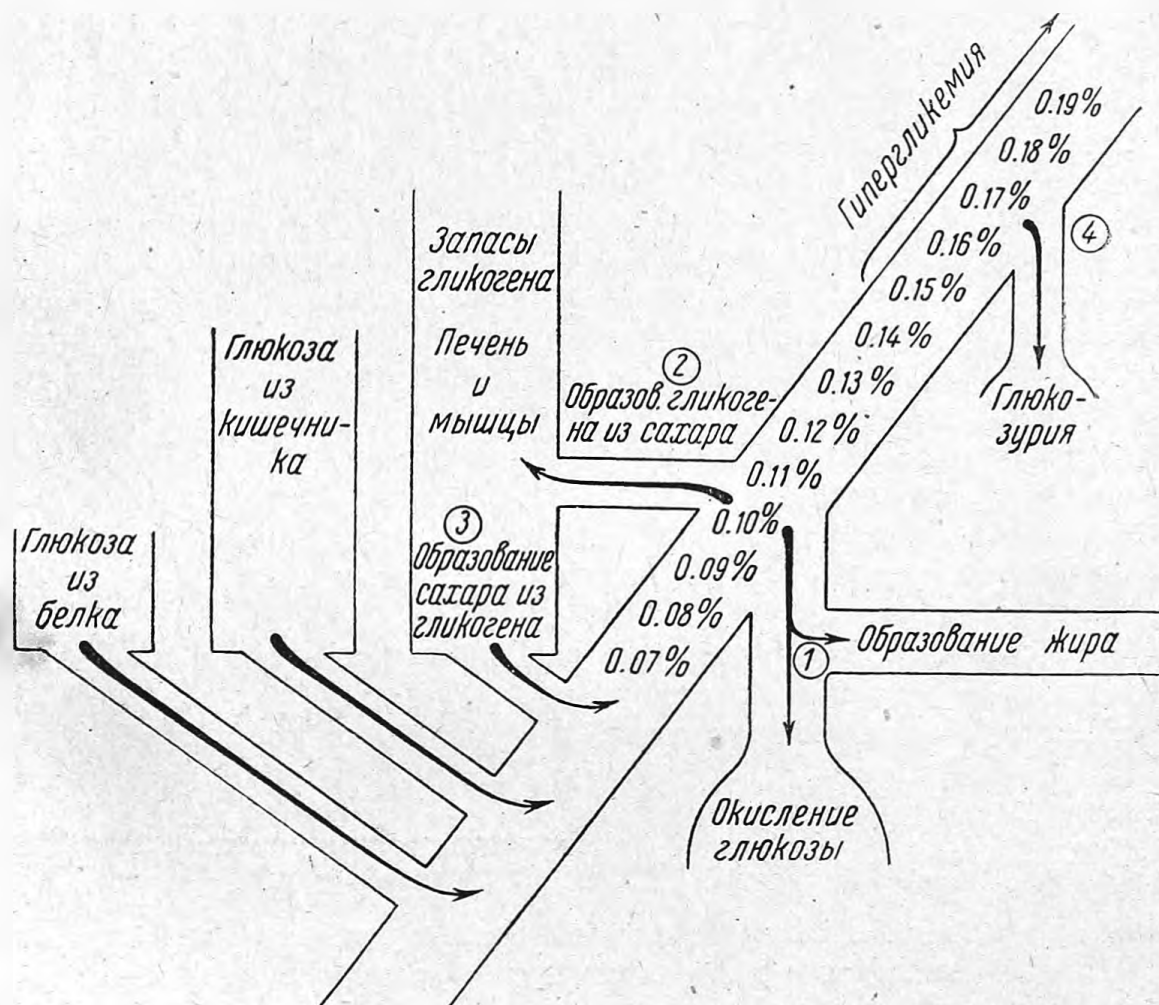
Гормоны вырабатываются не всей панкреатической железой, а клетками островков Лангерганса.

Вопрос о добывании гормонов из панкреатической железы был решен работами Бантинга и Беста (Banting и Best); они выделили из *pancreas* гормон, названный инсулином. Бантинг и Бест, Маклид (Macleod) и др. показали, что инсулин, вводимый (под кожу или внутривенно) собакам при панкреатическом диабете, повышает способность тканей сжигать сахар, усиливает гликогенообразовательную функцию печени и устраняет гипергликемию; инсулин при его введении нормальным животным и у них понижает содержание сахара в крови, являясь в отношении влияния на углеводный обмен антагонистом адреналина. Инсулин, наконец, оказывает на больных, страдающих *diabetes mellitus*, в общем такое же влияние, как и на депанкреатизированных собак.

Из всего этого ясно, что *pancreas* нормального человека и животного регулирует процессы углеводного обмена в его теле с помощью инсулина и что расстройства углеводного обмена, наступающие после удаления панкреатической железы, обуславливаются отсутствием инсулина.

Главнейшие пути регуляции содержания сахара в крови представлены в нижеследующей схеме Рингера и Баумана (см. стр. 109).

Из схемы видно, что в кровь поступает глюкоза из кишечника (т. е. глюкоза, образовавшаяся при переваривании углеводов пищи или содержащаяся в пище), затем глюкоза, образовавшаяся в организме из белка, и, наконец, глюкоза, образовавшаяся в печени из гликогена (3). С другой стороны, глюкоза крови используется на образование гликогена в печени и мышцах (2), при окислении в тканях (1) и на превращение ее в жиры. Благодаря этим противоположным процессам (процессам первой и второй групп) содержание сахара в крови при



нормальных условиях является постоянным, т. е. колеблется в узких пределах (от 0,07 до 0,11%).

Если те или иные процессы будут нарушены (если, например, уменьшится секреция инсулина) и содержание сахара в крови повысится, т. е. наступит гипергликемия, то сахар будет выделяться почками (4) — наступит глюкозурия.

В этой схеме процессы, обозначенные цифрами 1 и 2, находятся под регулирующим влиянием инсулина; обозначенные цифрой 3 — под влиянием адреналина; процесс, обозначенный цифрой 4, зависит от почечного «порога».

Diabetes mellitus. Сахарный диабет, или сахарное мочеизнурение (особенно его тяжелые формы), во многом похож на панкреатический диабет. У людей, больных диабетом, наблюдает-

ся глюкозурия и гипергликемия; печень их бедна гликогеном; их ткани частично или совсем теряют способность использовать (сжигать) глюкозу.

Мы различаем тяжелые и легкие формы сахарного мочеизнурения. Под легкими формами понимают такие заболевания, при которых глюкозурия прекращается немедленно, как только уменьшается доставка углеводов с пищей. В иных случаях глюкозурия исчезает, как только человек начинает заниматься физическим трудом, при котором потребление углеводов в мышцах повышено.

При тяжелых формах диабета глюкозурия продолжается и после полного устранения углеводов из пищи и тогда, когда все запасы углеводов давно являются израсходованными.

Какие же причины лежат в основе расстройств углеводного обмена при диабете? Причина легких форм диабета может заключаться в ослаблении гликогенной функции печени, в том, что понижена ее способность превращать всасывающиеся из органов пищеварения углеводы в гликоген. В таком случае гипергликемия могла бы иметь место при нормальном содержании углеводов в пище и должна была бы исчезать (а вместе с ней исчезла бы глюкозурия) при уменьшении доставки углеводов с пищей. Такая форма диабета напоминала бы нам пищевую глюкозурию. Всякий ослабевший в своей работе орган может при соответствующих условиях через некоторое время оправиться. Печень при соответствующем диететическом лечении также может оправиться, и тогда легкий диабет окажется излеченным.

Причина гипергликемии при сахарном мочеизнурении может, далее, заключаться в нарушении взаимоотношений между сахарным центром и печенью или в нарушении функции надпочечников. В этих случаях одно уменьшение доставки углеводов с пищей может и не устранить гипергликемии и глюкозурии. Наконец, причина диабета может заключаться в потере клетками организма способности сжигать углеводы и синтезировать гликоген.

Действительно, тяжелые формы *diabetes mellitus* во многом напоминают нам панкреатическую глюкозурию. Поэтому с полным основанием предполагают, что в основе тяжелых форм диабета лежит нарушение функций панкреатической железы (связанных с инкрецией инсулина), в результате которого она не может выполнять своей нормальной роли в процессах углеводного обмена. В пользу такого предположения говорят патолого-гистологические изменения в панкреатической железе, которые наблюдались рядом исследователей при тяжелых формах *diabetes mellitus*. Измененными оказывались клетки островков Лангерганса, которые и несут, как мы говорили, инкреторную функцию, т. е. являются частью панкреатической железы, вырабатывающей инсулин.

Флоридзиновая глюкозурия. Все описанные до сих пор формы глюкозурии зависят от гипергликемии. Иное происхождение имеет глюкозурия, наблюдающаяся после впрыскивания флоридзина. Флоридзин (см. стр. 78) действует на ткань почек. Вследствие этого и при нормальном содержании сахара в крови он переходит в мочу. Флоридзиновая глюкозурия представляет собой ренальную (почечную) форму глюкозурии; при ней гипергликемии нет, а бывает даже гипогликемия.

Солевая глюкозурия наступает после впрыскивания больших количеств 1% NaCl. При солевой глюкозурии также нет гипергликемии. Причина ее, вероятно, лежит в том, что под влиянием изменяющегося после впрыскивания поваренной соли состава кровяной плазмы изменяется и проницаемость почечной ткани для сахара крови, и он начинает выделяться с мочой.

Глюкозурия, наблюдаемая у беременных, также не имеет своей непосредственной причиной гипергликемии. Механизм ее еще не выяснен; весьма возможно, что это — также ренальная форма глюкозурии.

Глюкозурия при тяжелых формах сахарного мочеизнурения, равно как и при различных формах экспериментальной глюкозурии (при панкреатической, флоридзиновой), не прекращается и после полного устранения углеводов из пищи. Эта глюкозурия продолжается и тогда, когда все запасы углеводов в теле, несомненно, уже израсходованы. Исследования показали, что в этом случае в организме происходит образование сахара из белков.

При тяжелых формах диабета в моче, наряду с сахаром, появляются так называемые ацетоновые тела (ацетон, ацетоуксусная кислота и оксимасляная кислота). Их появление обуславливается нарушением нормального течения процессов жирового и углеводного обмена. С механизмом образования этих веществ мы встретимся впоследствии (см. главу пятую).

ЛИТЕРАТУРА К ТРЕТЬЕЙ ГЛАВЕ

И. П. Павлов, Лекции о работе пищеварительных желез. — E. Pflüger, Das Glykogen, 2-е изд. — J. Bang, Der Blutzucker, 1913. — Вейль, Внутренняя секреция, 1922. — Grevenstuck u. Laquer, Insulin, 1925. — Таннгаузер, Руководство по обмену веществ, ч. 2, 1933. — Бочкарев, Углеводный обмен, инсулин и диабет, 1929. — Лондон, Обмен веществ в животном организме, 1932. — Винсент, Внутренняя секреция, 1928. — Цондек, Заболевания желез внутренней секреции, 1929. — Штубер, Клиническая физиология, 1929.

ЧЕТВЕРТАЯ ГЛАВА

ЛИПИДЫ

ЖИРЫ, ФОСФАТИДЫ, СТЕРИДЫ

К липидам относится ряд веществ, для которых общим является то, что они представляют собой по своему строению сложные эфиры (в большинстве случаев многоатомных) спиртов и жирных кислот. Липиды в большей или меньшей степени растворимы в эфире и других аналогичных растворителях; этим они отличаются от углеводов и белков, которые практически в этих растворителях не растворимы.

Липиды делят на такие группы веществ:

1) жиры, представляющие собой сложные эфиры глицерина и жирных кислот;

2) воск, относящиеся сюда вещества представляют собой сложные эфиры одноатомных высокомолекулярных спиртов и жирных кислот;

3) фосфолипиды, или фосфатиды, построенные по типу жиров, но содержащие в своей молекуле еще фосфорную кислоту и азотистое основание;

4) цереброзиды, представляющие собой соединения двухатомного аминспирта, жирной кислоты и углевода (галактозы);

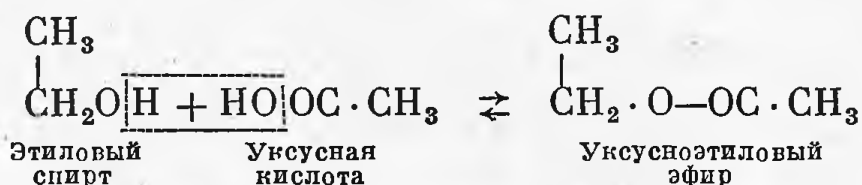
5) стериды, являющиеся сложными эфирами одноатомных гидроароматических спиртов.

I. НЕЙТРАЛЬНЫЕ ЖИРЫ

Жиры чрезвычайно распространены и в животном, и в растительном мире. Нет ни одного органа, ни одной ткани в теле человека и животных, в которых в большем или меньшем количестве не содержались бы жиры. Жиры по своим физическим свойствам резко отличаются от углеводов. Они представляют собой вещества, нерастворимые в воде, с трудом растворимые в холодном спирте, легче — в горячем спирте и легко растворимые в эфире, бензоле, хлороформе, ацетоне, сероуглероде и в эфирных маслах.

Жиры состоят из углерода, водорода и кислорода. По своему строению жиры являются сложными веществами, молекулы которых могут быть разложены на более простые компоненты. Этими компонентами молекулы жиров являются: трехатомный спирт — глицерин и одноосновные кислоты жирного ряда.

Спирты могут вступать в соединения с жирными кислотами, образуя так называемые сложные эфиры. Сложные эфиры образуются таким образом, что за счет водорода спиртовой группы и гидроксила (ОН) кислотной группы образуется частица воды, а остатки спирта и кислоты соединяются между собой. Примером этого может служить образование сложного эфира из этилового спирта и уксусной кислоты:



Таким же образом соединены глицерин и жирные кислоты в молекуле жира; разница только в том, что глицерин — трехатомный спирт; в его частице три спиртовые группы. Каждая спиртовая группа может реагировать с частицей кислоты, и поэтому глицерин может соединяться с тремя частицами жирных кислот. Жиры и представляют собой сложные эфиры глицерина и жирных кислот; их называют еще триглицеридами.

Триглицерид — это нейтральный жир. Обычные, встречающиеся в природе жиры состоят из нейтрального жира и очень небольшого количества свободных жирных кислот.

В образовании жиров, встречающихся в теле животных, принимают участие главным образом три жирные кислоты: пальмитиновая, стеариновая и олеиновая. Первые две относятся к кислотам насыщенным, состава $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{COOH}$, последняя — к ненасыщенным, состава $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}\text{COOH}$.

Пальмитиновая кислота $[\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}]$ и стеариновая кислота $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}]$ являются при обычной температуре твердыми. Обе они нерастворимы в воде; их соли называются мылами. Соли щелочных металлов растворимы, а соли щелочноземельных и тяжелых металлов нерастворимы в воде.

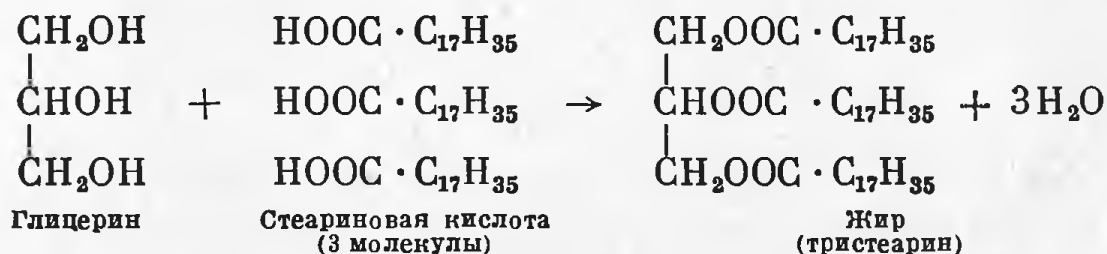
Стеариновая кислота, входя главным образом в состав более твердых сортов жиров (сало), содержится также и в других жирах животного и растительного происхождения. Кроме того, она обнаружена в свободном виде (вместе с пальмитиновой кислотой) в мокроте при легочной гангрене, в казеозно перерожденных туберкулезных бугорках в легких.

Стеариновая кислота растворима труднее других жирных кислот и плавится при $69,2^\circ$.

Пальмитиновая кислота является главной твердой кислотой входящей в состав человеческого жира; много ее также в сливочном масле и в пальмовом масле. Она плавится при 61°.

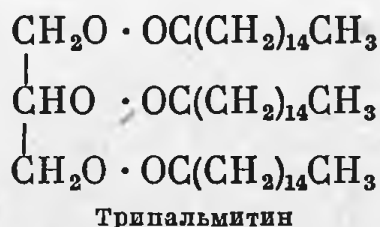
Олеиновая кислота $[\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}]$ при обыкновенной температуре представляет собой бесцветную маслянистую жидкость. Она нерастворима в воде, но легко растворяется в спирте, эфире, хлороформе и петролейном эфире.

Глицерин может вступать в соединение с тремя частицами какой-нибудь одной кислоты, и тогда получается триглицерид, содержащий в себе или три частицы пальмитиновой, или три частицы стеариновой, или олеиновую кислоту. Такие триглицериды называются трипальмитином, тристеарином и триолеином.

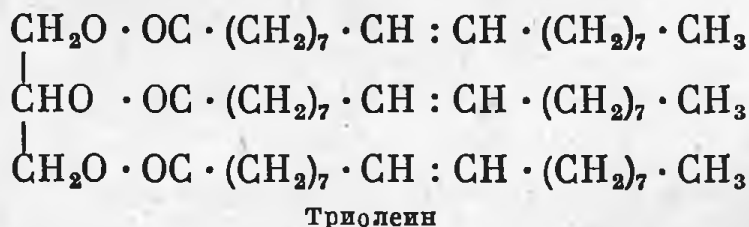


Тристеарин является самым твердым и наиболее трудно растворимым из обычных нейтральных жиров; это объясняется тем, что в состав его входит наиболее твердая кислота — стеариновая, имеющая наиболее высокую точку плавления. Тристеарин совершенно нерастворим в холодном спирте, очень трудно растворим в холодном эфире. Точка плавления его около 71°.

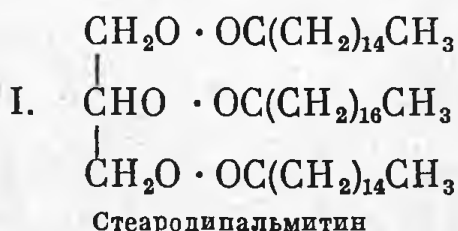
Трипальмитин, содержащий три частицы пальмитиновой кислоты (которая имеет более низкую точку плавления, чем стеариновая), является из нейтральных жиров средним по твердости. Точка плавления его 63—65°.



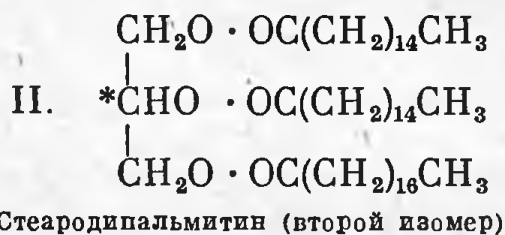
Триолеин представляет собой жидкое при обычной температуре масло, так как содержит в своей частице жидкую олеиновую кислоту:



Но кроме таких жиров, содержащих в своей молекуле только одну кислоту, существуют жиры, содержащие в своей частице две или три кислоты. Эти жиры представляют собой триглицериды, в которых спиртовые группы соединены с разными жирными кислотами: одна, например, со стеариновой, а две другие — с пальмитиновой, или одна со стеариновой, другая с олеиновой, а третья с пальмитиновой; получается, таким образом, жир триглицерид, в частице которого содержатся две или три различные жирные кислоты; так, например, в кожном сале содержится жир стеародипальмитин, построенный из одной частицы глицерина, одной частицы стеариновой кислоты и двух частиц пальмитиновой кислоты:



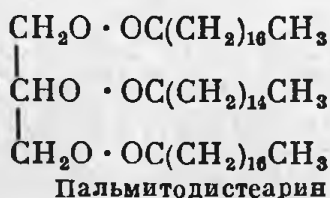
Стеародипальмитин может иметь и другую структуру:



Этот второй изомер является оптически деятельным, так как содержит асимметрический атом углерода (отмеченный в формуле звездочкой).

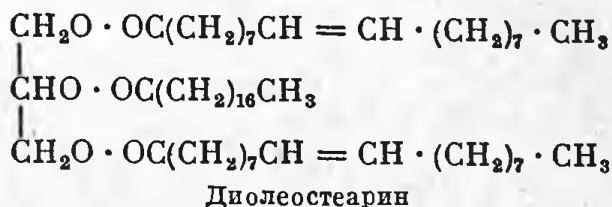
Чтобы решить, какую структуру имеет жир, содержащийся в сале, недостаточно разложить его на компоненты: гидролиз вопроса не решит, так как оба изомера дадут одинаковые продукты распада. Необходимо синтетическим путем приготовить оба изомера, сравнить их свойства с природным жиром, и тогда только можно решить вопрос об его структуре. Повидимому, в природе не встречаются жиры, оптическая деятельность которых обуславливалась бы наличием асимметрического атома углерода в остатке частицы глицерина (как в случае второго изомера стеародипальмитина).

Но в состав жиров могут входить оптически деятельные жирные кислоты; своим симметрическим атомом углерода они могут обуславливать оптическую деятельность триглицерида. Такие оптически деятельные жиры встречаются в природе.

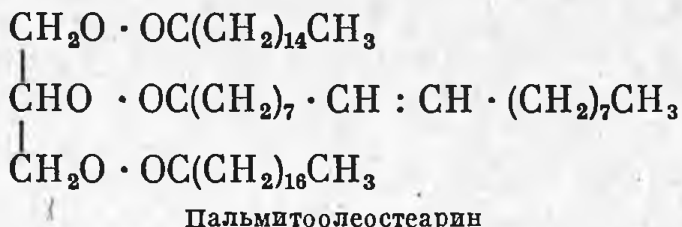


В бараньем сале содержится пальмитодистеарин, который встречается и в свином сале. В свином сале содержится также упомянутый

стеародипальмитин. В человеческом жире содержится жир диолеостеарин.



Кроме того, существуют жиры, в состав которых входят три разные жирные кислоты, например, пальмитоолеостеарин, олеопальмитобутирин.



Как мы видим на примере триолеина и т. д., характер жира зависит от жирных кислот, входящих в состав его молекулы. То же нужно сказать и по отношению к только что описанным триглицеридам. Жиры, построенные только из твердых жирных кислот, имеют высокую точку плавления и являются твердыми при обычной температуре. Жиры с одной олеиновой кислотой имеют низкую точку плавления и являются жидкими жирами. Жидкие жиры называются маслами, например, прованское масло, подсолнечное масло. Жиры, в которые входят и твердые, и жидкие кислоты, могут иметь различные физические свойства в зависимости от рода и количества жирных кислот, входящих в их состав.

Жиры в том виде, как мы их встречаем в теле животных и растений, представляют обычно смесь различных нейтральных жиров, т. е. смесь различных триглицеридов. Жир разных животных состоит из разных триглицеридов, смешанных в разных соотношениях; поэтому жиры разного происхождения различны по своим физическим свойствам.

Жиры в теле человека и животных содержатся в двойном виде: часть жира находится в клетках в свободном виде — это запасный жир; другая часть соединена с другими составными веществами клетки и служит материалом, из которого построена протоплазма клетки. Этот жир нельзя обнаружить обычным способом, его нельзя извлечь из клетки обычными растворителями жиров. Если мы желаем определить содержание жира в какой-нибудь клетке или ткани, то после обработки данного материала каким-либо жировым растворителем, который извлечет из ткани запасный свободный жир, необходимо данную ткань подвергнуть гидролизу, и после него снова жировым растворителем извлечь освободившийся теперь

жир, раньше находившийся в соединении с другими составными частями клеток.

Запасный жир не только может содержаться в небольших количествах в каждой клетке, но отлагаться в больших количествах в жировой ткани. Клетки жировой ткани, жировые клетки, могут быть все заполнены жиром. При хорошем питании клетки жировой ткани переполняются жиром; при плохом питании, при голодании, жир исчезает из жировой ткани. Жиры, которыми мы пользуемся для разных целей, например, употребляя их в пищу, представляют собой именно жиры жировой ткани; так, например, свиное сало — это подкожная жировая ткань свиней.

Температура плавления жиров. Жиры разных животных проще всего отличать друг от друга по температуре плавления их, так как при нормальных условиях жир (представляющий собой в действительности смесь разных жиров) каждого рода животного имеет довольно постоянную точку плавления. Обычно эти жиры при температуре тела животного являются полужидкими; встречаются, однако, в теле животных и жидкие жиры (масло), например, рыбий жир.

Приводим температуру плавления разных жиров¹:

Название животного	Температура плавления жира	Название животного	Температура плавления жира
Человек	35°	Курица	33—40°
Гусь	26—34°	Собака	37—40°
Лошадь	36—46°	Корова	41—49°
Свинья	40°	Баран	44—51°

Таким образом, разные животные имеют жиры, плавящиеся при разной температуре, и на основании этого можно всегда отличить жир одного животного от жира другого.

Нужно, однако, иметь в виду, что жиры, находящиеся в разных местах тела одного и того же животного, имеют разную консистенцию, т. е. разные точки плавления. В общем чем ближе к поверхности тела находится жир, тем выше его точка плавления; чем глубже лежит он внутри тела, тем ниже его точка плавления. Жир подкожной жировой ткани является вообще более твердым, чем жир внутренних органов.

Человеческий жир — один из наименее твердых; он содержит от 65 до 85% олеиновой кислоты. У детей олеиновой кислоты меньше, с возрастом ее количество увеличивается.

Омыление жиров. При кипячении жиров с едким кали или едким натром² они распадаются, присоединяя три молекулы воды, на глицерин и жирные кислоты. Эти последние, отщепляясь, немедленно вступают в реакцию со щелочью, и в результате

¹ Из Ulzer u. Klimont, Allgemeine und physiologische Chemie der Fette, 1906.

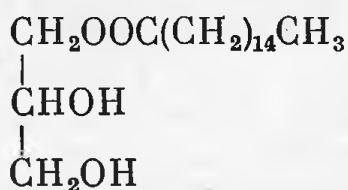
² Лучше всего пользоваться спиртовым раствором едкого кали.

образуются соли жирных кислот, называемые мылами. Поэтому и вся реакция гидролитического расщепления жиров носит название омыления жиров.

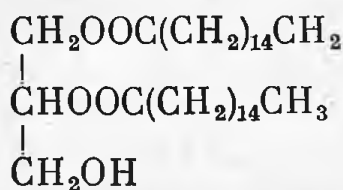
Жиры можно омылять не только путем кипячения их со щелочами, но и с помощью особых ферментов, называемых липолитическими ферментами, или липазами. Если липаза действует на жир в отсутствии каких-либо соединений, с которыми жирные кислоты могли бы вступить в обменную реакцию и образовать мыла, то при расщеплении жиров липазой получается глицерин и свободные жирные кислоты. И в этом случае расщепление жира называют омылением.

Прогоркание жиров. При долгом хранении на воздухе и на свету жиры подвергаются изменению, при котором они сперва частично распадаются на глицерин и жирные кислоты, а затем свободные жирные кислоты окисляются в летучие, неприятно пахнущие вещества (оксикислоты, альдегиды). Такое разложение жиров носит название прогоркания. Особенно легко прогоркают жиры, содержащие в своем составе много ненасыщенных жирных кислот.

Моно- и диглицериды. Обычно жиры представляют собой триглицериды. Возможны, однако, и другие глицериды, в которых одна или две спиртовые группы остаются свободными, не связанными с жирными кислотами. Такие глицериды можно назвать диглицеридами и моноглицеридами; строение их должно быть, например, таково:



Моноглицерид



Диглицерид

Пока нам известны только единичные случаи нахождения таких жиров в природе. Возможно, однако, что такие соединения образуются в качестве промежуточных продуктов как при синтезе жира из глицерина и жирных кислот, так и при распаде жира на его компоненты.

В состав жиров может входить, кроме указанных трех жирных кислот, еще целый ряд других; такие жиры встречаются и в теле человека, и у животных, и в растениях.

Именно в составе жиров были обнаружены масляная кислота, лауриновая кислота ($\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$), миристиновая ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2$), арахиновая ($\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2$), линолевая ($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$), эруковая ($\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_2$); встречаются также оксикислоты, как, например, в касторовом масле рициноловая кислота $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH} \cdot \text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{COOH}]$ и диоксистеариновая кислота.

Гидрогенизация жидких жиров. Жидкие жиры или масла можно уплотнить, т. е. придать им консистенцию сала путем гидрогенизации; гидрогенизация жидких масел заключается в насыщении непредельных (ненасыщенных) кислот жира водородом в присутствии катализаторов,

что и придает гидрогенизированному жиру консистенцию сала. Гидрогенизированные растительные масла называют «саломас».

Маргарин. Маргарином называют продукт, похожий по виду, вкусу и консистенции на коровье масло, изготовленный из более легкоплавких частей животных жиров или из растительных жиров, или из их смеси. Маргарин, впервые изготовленный по указаниям французского химика Меж Мурье в 1872 г., сперва приготавливали обычно путем растапливания и осветления различных животных жиров, главным образом говяжьего. В настоящее время при производстве маргарина широко пользуются растительными жирами.

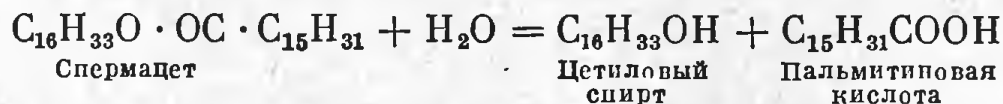
У нас в СССР чаще всего пользуются смешанным маргарином, изготовленным из животных и растительных жиров. В качестве животных жиров употребляют более легкоплавкую часть говяжьего жира, вытопленный при 45° говяжий жир, свиное топленое сало. В качестве растительной, жировой части употребляют очищенные растительные масла — подсолнечное, хлопковое и др., причем их частично гидрогенизируют. В маргарин вводится также дополнительно молоко, поваренная соль, желтки куриных яиц.

II. ВОСК

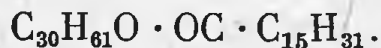
Воск. Типичные жиры представляют собой сложные эфиры глицерина и жирных кислот. Кроме того, существуют соединения, в которых вместо глицерина содержится другой спирт. Эти вещества представляют собой, подобно типичным нейтральным жирам, сложные эфиры, но в молекуле их жирные кислоты связаны не с глицерином, а с другим спиртом.

Веществам такого строения дают название воска. Обычно они представляют собой соединение одной частицы жирной кислоты с одноатомным высокомолекулярным спиртом. Примером такого соединения может служить спермацет, жироподобное вещество, содержащееся в черепе кашалота.

Спермацет представляет собой эфир цетилового спирта и пальмитиновой кислоты, на которые он и распадается при гидролизе:



В пчелином воске содержится вещество подобного же рода — сложный эфир мирицилового спирта и пальмитиновой кислоты:



III. ФОСФАТИДЫ ИЛИ ФОСФОЛИПИДЫ

Близкими к жирам веществами являются фосфатиды или фосфолипиды. Они также представляют собой сложные эфиры спирта (глицерина или другого спирта) и жирных кислот, но в отличие от жиров содержат в своей частице еще фосфорную кислоту и азотистое основание.

Фосфатиды построены таким образом, что спирт (например, глицерин) связан за счет одних своих спиртовых групп с жирными кислотами, а за счет другой спиртовой группы — с фосфорной кислотой, которая в свою очередь связана с азотистым основанием.

Значительная часть всех фосфорных соединений, находящихся в тканях животного организма, приходится на долю фосфатидов. В тканях фосфатиды содержатся в виде нестойких комплексов, состав которых меняется в зависимости от жизнедеятельности клеток.

Классификация фосфатидов. Группа фосфатидов обнимает собой большое число веществ, на что указывал уже Тудихум (Thudichum), работы которого сыграли важную роль в изучении фосфатидов. Название фосфатиды было дано этим соединениям также Тудихумом.

Тудихум предложил классифицировать фосфатиды, исходя из содержания в них фосфора и азота. Он предложил относить к группе моноаминомонофосфатидов те фосфатиды, в молекуле которых отношение фосфора к азоту равняется один к одному ($P:N = 1:1$); к диаминомонофосфатидам по предложению Тудихум относят фосфатиды, в которых азота в два раза больше, чем фосфора, т. е. у которых $P:N = 1:2$, и т. д.

Эта классификация не учитывает разницы в составе отдельных представителей фосфатидов, не учитывает, например, того, что в составе одних фосфатидов содержится глицерин, а в составе других содержится другой спирт.

По классификации Тудихум к моноаминомонофосфатидам относят лецитин и кефалин; к диаминомонофосфатидам относят сфингомиэлин.

К фосфатидам, содержащим в своей молекуле глицерин, т. е. представляющим собой эфиры глицерина, относятся моноаминофосфатиды, т. е. лецитины и кефалины, а также фосфатидилсерины.

К фосфатидам, не содержащим глицерина, относятся сфингомиэлины, а также липозитол.

Кроме этих фосфатидов, которые все по своему строению являются сложными эфирами, в тканях животного организма обнаружена еще группа так называемых ацетальфосфатидов.

Большинство фосфатидов имеет в своем составе олеиновую или другую ненасыщенную кислоту, но имеются и такие фосфатиды, в молекуле которых содержатся насыщенные кислоты. На основе этого предлагали делить фосфатиды на насыщенные и ненасыщенные, относя к насыщенным диаминофосфатиды, а к ненасыщенным моноаминофосфатиды.

Свойства фосфатидов. Фосфатиды причисляются к липоидам по той причине, что каждый фосфатид растворяется хотя бы в одном обычном жировом растворителе (спирте, эфире, бензоле, петролейном эфире).

Для фосфатидов характерно то, что большинство из них осаждается ацетоном. На растворимость фосфатидов в том или другом растворителе большое влияние оказывает одновременное присутствие других фосфатидов, а также продуктов их распада.

Фосфатиды нерастворимы в воде, а разбухают в ней наподобие клейстера. С большим количеством воды они образуют эмульсию или коллоидальные растворы.

Фосфатиды легко вступают в соединение с другими веществами, например, с белками, но пока еще неизвестно в точности, имеет ли место здесь явление адсорбции или настоящее химическое соединение.

До сих пор большинство фосфатидов удавалось получить только в аморфном состоянии, а потому при изучении многих из них нет уверенности в чистоте продукта, в том, что это один фосфатид, а не смесь нескольких из них.

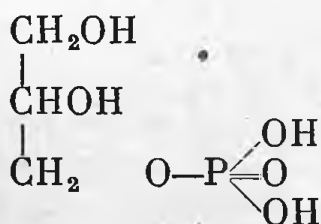
1. Лецитины

Наиболее хорошо изученным представителем фосфатидов является лецитин. Молекула лецитина построена из глицерина, фосфорной кислоты, холина и жирных кислот. Природа этих жирных кислот до сих пор с точностью не установлена. Повидимому, в состав лецитина могут входить разные жирные кислоты, но по крайней мере одна из них должна быть ненасыщенной.

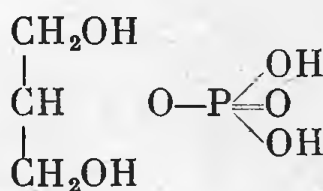
Из насыщенных жирных кислот в составе лецитина может быть пальмитиновая или стеариновая; из ненасыщенных — олеиновая и арахидоновая.

Это заставляет считать, что имеется ряд лецитинов, которые отличаются друг от друга жирными кислотами. Поэтому под лецитином следует понимать группу соединений, построенных по одному типу, а не одно определенное соединение.

Структура лецитина. Так как лецитин оптически активен, то или фосфорная кислота в его молекуле связана с крайней спиртовой группой глицерина, т. е. в молекуле лецитина содержится α -глицеринфосфорная кислота, или оптическая актив-



α -глицеринфосфорная кислота

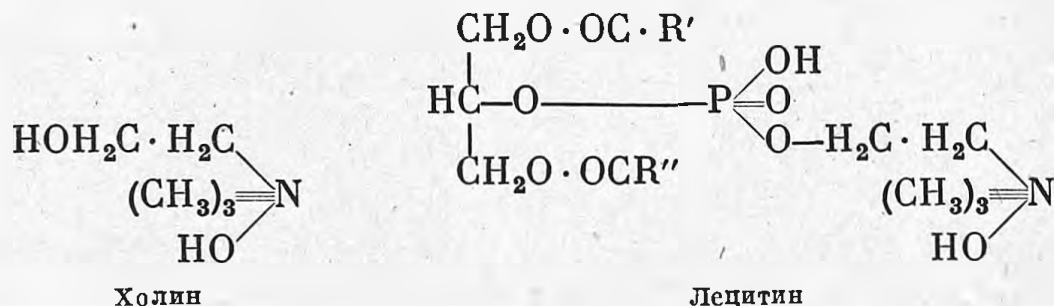


β -глицеринфосфорная кислота

ность лецитина зависит от того, что спиртовые группы глицерина, не связанные с фосфорной кислотой, связаны с различными жирными кислотами. Большинство исследователей считает, что в молекуле лецитина содержится β -глицеринфосфорная кислота. Глицерин в молекуле лецитина двумя

своими первичными спиртовыми группами связывается с двумя различными жирными кислотами, из которых по крайней мере одна ненасыщенная, а вторичной спиртовой группой связан с фосфорной кислотой, которая в свою очередь связана с азотистым основанием — холином.

Лецитин при действии на него щелочи подвергается гидролизу, причем сперва к молекуле лецитина присоединяются три молекулы воды, и лецитин распадается на глицеринфосфорную кислоту, две частицы жирных кислот и холин. В дальнейшем к глицеринфосфорной кислоте присоединяется еще частица воды, и она распадается на глицерин и фосфорную кислоту.



Соединения лецитинов с белками называются лецитальбуминами. Они очень нестойки и распадаются на свои компоненты при нагревании до той температуры, при которой свертываются белки.

Примером лецитальбуминов может служить вителлин, содержащийся в курином яйце.

Распространение лецитинов. Лецитины содержатся в каждой клетке животного и растительного организма и во всех тканевых жидкостях. В наибольшем количестве лецитины содержатся в яичном желтке (около 9%), затем в головном мозгу, нервах, сперме, молоке, костном мозгу, надпочечниках, легких, сердце; в меньших количествах содержатся в мышцах, кровяных тельцах, кровяной плазме, лимфе и желчи. Лецитины находятся в животном организме частью в свободном виде, частью, по мнению ряда исследователей, в форме соединений с белками и углеводами.

Содержатся лецитины также в различных новообразованиях и экссудатах. В большинстве случаев о присутствии лецитинов судили по нахождению органически связанного фосфора, так что, в сущности говоря, эти данные касаются вообще фосфатидов. Той же погрешностью страдают данные о количественном распределении лецитина в разных органах, так как и в этих случаях лецитины не выделялись в чистом виде.

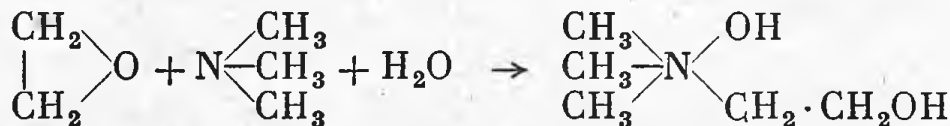
Свойства лецитина. В настоящее время лецитин получается в кристаллическом виде (в виде мелких кристаллов, которые можно очищать повторной перекристаллизацией). Чистый лецитин растворим в спирте и эфире и нерастворим в ацетоне. Лецитин вращает плоскость поляризации вправо.

2. Холин

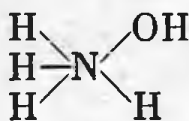
Холин содержится в тканях животного организма не только как составная часть лецитинов, но и в свободном виде. Он очень распространен также в растительном мире.

Структура холина была выяснена путем его синтеза.

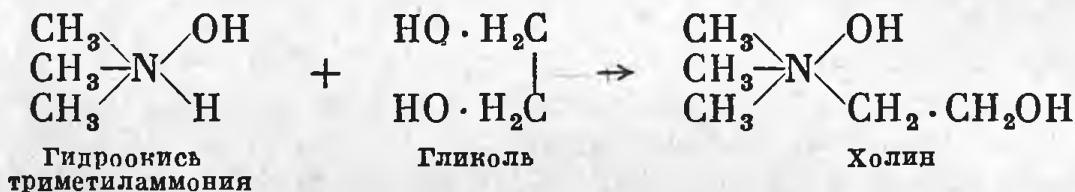
Вюрц (Würtz) получил холин при действии триметиламина на концентрированный водный раствор окиси этилена:



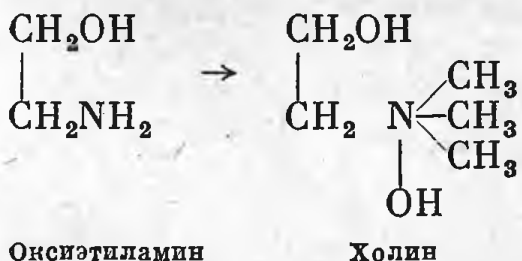
Холин можно представить себе как производное гидроокиси аммония, в котором три атома водорода замещены метильными группами (CH₃) и с которым, далее, соединился гликоль путем выделения частицы воды:



Гидроокись аммония



Холин может быть получен также из оксиэтиламина, который по своей структуре близок к холину.



В более значительном количестве холин содержится в надпочечниках; затем он был найден в желчи, мозговом веществе, в крови и других органах.

Холин не только встречается в животном организме в качестве промежуточного продукта при распаде и образовании фосфатидов, но ему самому принадлежит определенная роль.

Как это показал впервые ле Ге (le Neux), холин является гормоном, вызывающим перистальтику кишок, причем он действует на ауэрбаховское сплетение.

На основании этого Магнус называет холин гормоном движения кишечника.

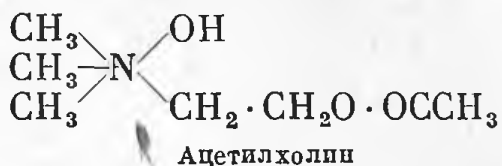
Аналогичным действием обладают также производные холина, в частности, соединение холина с уксусной кислотой, называемое ацетилхолином и являющееся более активным, чем холин.

Ацетилхолин принадлежит еще одна очень важная роль: он освобождается в различных органах, иннервируемых парасимпатическими и двигательными нервами, около нервных окончаний при раздражении этих нервов. Нужно думать, что освобождение ацетилхолина является звеном в процессах передачи нервных возбуждений.

Действие ацетилхолина, освобожденного у нервных окончаний, является скоро проходящим, ибо он быстро расщепляется ферментом холинэстеразой, содержащимся в крови и некоторых тканях, в частности, в мышечной и нервной.

Ацетилхолин считается антагонистом адреналина — гормона (продукта внутренней секреции) надпочечников (см. главу XIII).

Так как ацетилхолин вызывает расширение сосудов, то его освобождение у нервных окончаний при раздражении, приводящем соответствующие органы в состояние работы, одновременно обеспечивает лучшее кровоснабжение работающего органа.

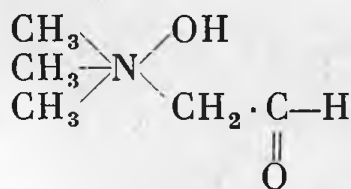


3. Производные холина

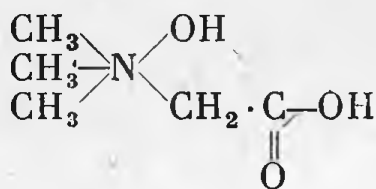
В теле животных, а особенно растений, широко распространены близкие в холину вещества. Все они могут считаться производными гидроокиси аммония.

Продуктом окисления холина можно считать мускарин (альдегид холина), находящийся в мухоморе (*Agaricus muscarius*) и обладающий интересным действием на сердце, а именно мускарин вызывает остановку сердечной деятельности в стадии диастолы.

В животном организме обнаружен бетаин, очень распространенный в растениях. Он получается путем дальнейшего окисления холина, иначе говоря, путем окисления мускарина; структура его следующая:

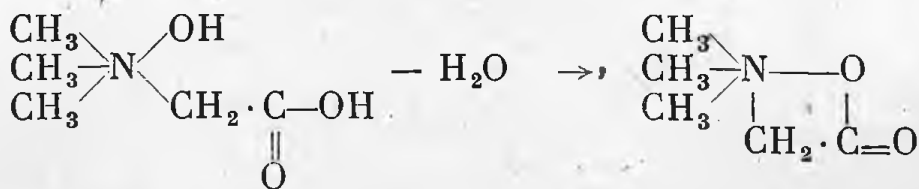


Мускарин

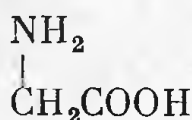


Бетаин

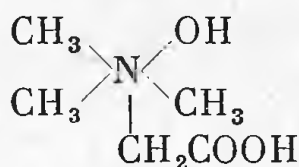
Теряя частицу воды, бетаин превращается в ангидрид:



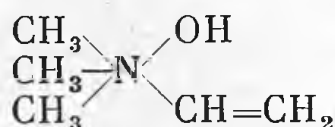
Структурная формула бетаина указывает на его близкую связь с аминокислотой гликоколом (аминоуксусной кислотой):



Гликокол



Бетаин



Нейрин

Если в молекуле гликокола ввести в аминогруппу (NH_2) три метильные группы (CH_3) и гидроксильную, то и получится бетаин.

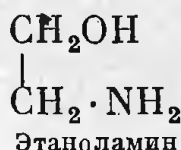
Из других аминокислот путем полного метилирования их аминогрупп могут быть получены разнообразные, подобные бетаину соединения.

Из мозга и крови Либрейх (Libreich) изолировал вещество, близкое к холину, — нейрин; его можно рассматривать как результат отнятия воды из частицы холина. Нейрин, по исследованиям Гулевича, не содержится в мозгу, но присутствует в надпочечниках.

4. Кефалины

Кефалин по своей химической природе близок к лецитину, отличаясь от последнего прежде всего тем, что в нем вместо холина содержится другое азотистое основание, а именно оксиэтиламин, или этаноламин (или холамин).

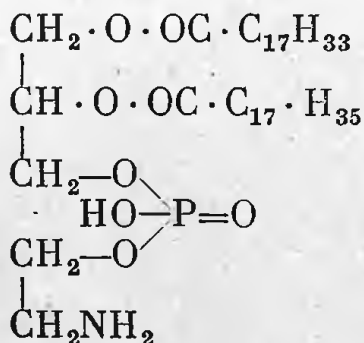
Этаноламин, или оксиэтиламин, является бесцветным маслянистым веществом, которое может смешиваться с водой и спиртом в любых пропорциях:



Из жирных кислот в составе кефалина могут быть стеариновая, олеиновая или арахидоновая.

В связи с этим в тканях животного организма встречаются различные кефалины.

Вот структурная формула кефалина по данным Левина¹:



Кефалин

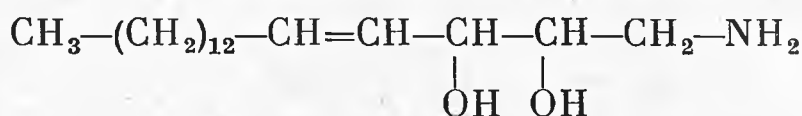
¹ Levene a. West, Journ. of Biol. Chem., 35, 285, 1918.

На основании этих исследований с меченым этаноламином ряд авторов считает (Штеттен, дю-Виньо и др.), что в тканях животного организма холин может синтезироваться из этаноламина, который в таком случае подвергается метилированию, т. е. присоединяет метильные группы.

6. Сфингомиэлин

Сфингомиэлин, выделенный Тудихум из мозговой ткани, при гидролизе распадается на аминоксирт — сфингозин, азотистое основание холин, фосфорную кислоту и лигноцериную кислоту.

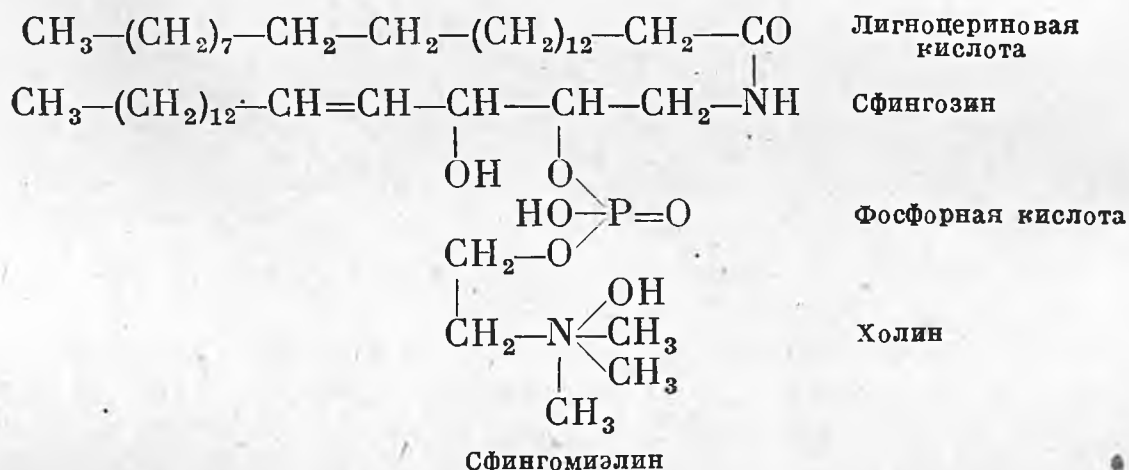
Сфингозин является ненасыщенным аминоксиртом, имеющим две спиртовые группы:



Сфингозин

Строение сфингомиэлина было выяснено главным образом работами Левина (Levene) и Тангейзера¹ (Thannhäuser), применившими различные способы полного и частичного гидролиза сфингомиэлина. Оказалось, что сфингозин связан с лигноцериновой кислотой амидокислотной связью; с фосфорной кислотой он связан за счет своей одной вторичной спиртовой группы; фосфорная кислота в свою очередь связана с холином.

Таким образом, строение сфингомиэлина может быть представлено следующей структурной формулой:



7. Липозитол

Липозитол является фосфатидом, содержащим в своей молекуле в качестве спирта шестиатомный циклический спирт инозит. Липозитол был выделен сперва из бобов сои, а затем его присутствие было обнаружено также в мозгу.

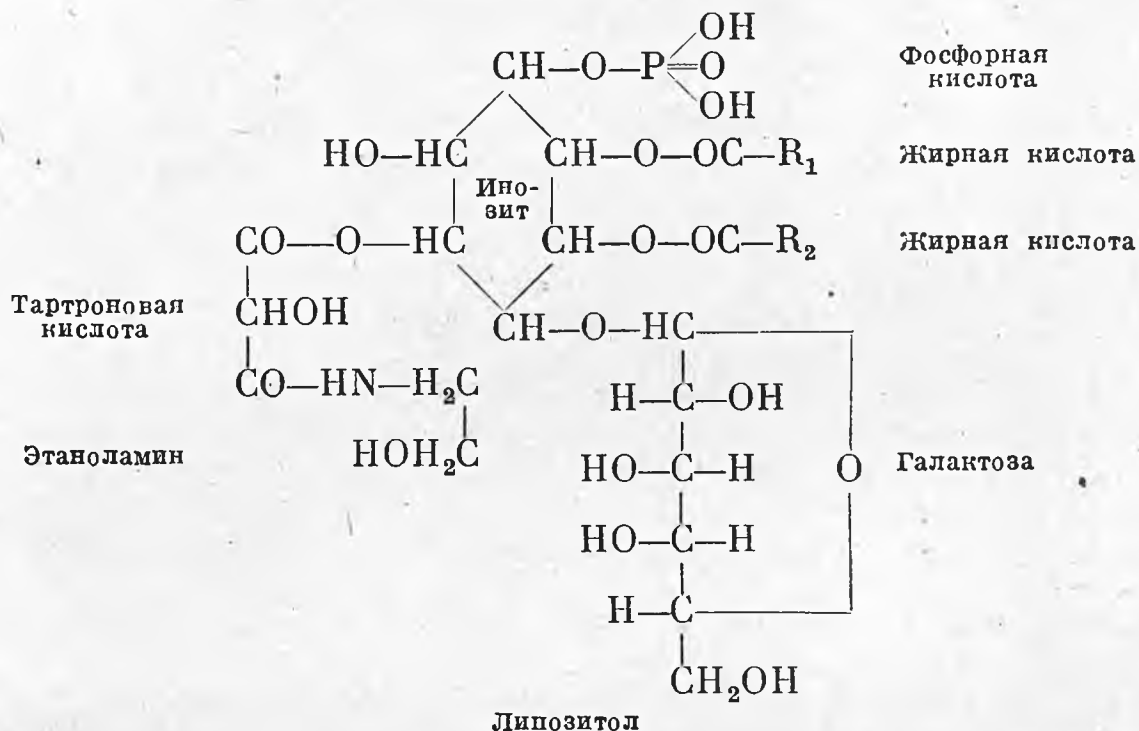
Липозитол при полном гидролизе распадается на инозит, фосфорную кислоту, тартроновую кислоту, галактозу, этанол-

¹ Thannhäuser, Journ. of Biol. Chem., 135, 1, 1940.

амин и жирные кислоты; таким образом, липозитол имеет довольно сложное строение.

Уоллей¹ (Woolley), применив для выяснения строения липозитола различные методы полного и частичного гидролиза, выяснил, что фосфорная кислота связана в его молекуле с инозитом; далее, что тартроновая кислота и жирные кислоты связаны также с инозитом эфирной связью, так как они отщепляются от него как при кислотном, так и при щелочном гидролизе; галактоза связана с инозитом глюкозидной связью, так как она не отщепляется при щелочном гидролизе, а только при кислотном.

На основании исследований Уоллея можно думать, что липозитол имеет такое строение:



8. Ацетальфосфатиды

Ацетальфосфатиды представляют собой новую группу фосфатидов, открытую Феульгеном (Feulgen), который сперва дал этим веществам название плазмалогена.

Феульген² обнаружил сперва наличие в тканях липоидных альдегидов, которые назвал плазмалем; затем установил, что плазмаль находится в клетках в связанном состоянии в виде плазмалогена. Изучение свойств и строения плазмалогена привело к заключению, что плазмалоген является фосфатидом, и, таким образом, была открыта группа ацетальфосфатидов.

Ацетальфосфатиды широко распространены в тканях животного организма.

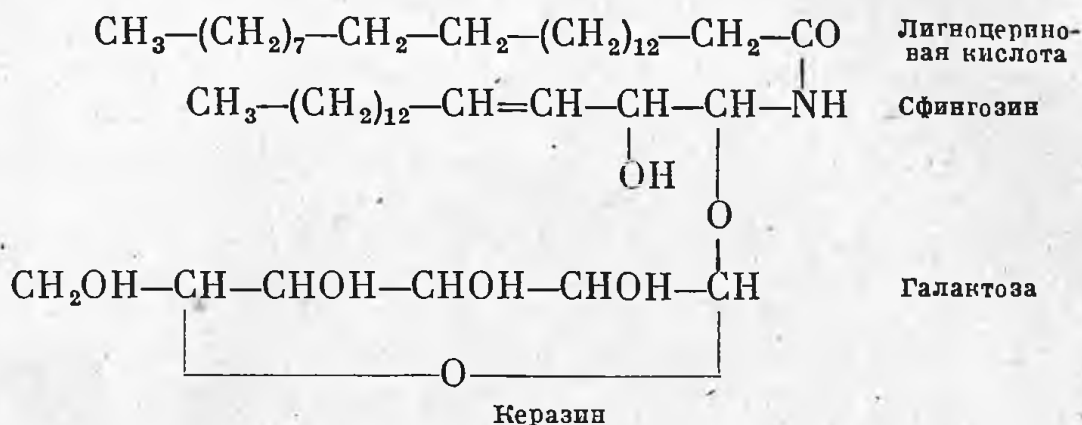
¹ Woolley, Journ. of Biol. Chem., 147, 581, 1943.

² Feulgen u. Bersin, Ztschr. f. physiol. Chemie, 260, 217, 1939.

Керазин содержит лигноцериновую кислоту:



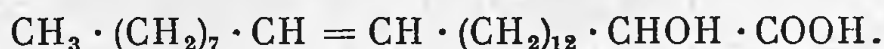
и имеет такое строение:



Нервон содержит нервоновую кислоту, являющуюся ненасыщенной кислотой, образующейся из лигноцериновой кислоты в результате отнятия от последней двух атомов водорода:



Оксинервон характеризуется наличием в его молекуле ненасыщенной оксинервоновой кислоты, образующейся из цереброновой кислоты:



Цереброзиды растворимы в горячем спирте, пиридине и бензоле и совсем почти нерастворимы в эфире (как холодном, так и горячем).

Роль фосфатидов

Фосфатидам принадлежит очень важная роль в жизненных процессах, протекающих в животных и растительных клетках. Они, находясь в большом количестве вместе с другими липоидами и жирами в поверхностном слое клеток, придают ему характер липоидной оболочки и тем самым играют важную роль в осмотических процессах и процессах обмена веществ в клетках. Ненасыщенные, легкоокисляющиеся фосфатиды могут играть важную роль в качестве переносчиков кислорода. Фосфатидам принадлежит определенная роль в процессах, протекающих в эритроцитах: они могут оказывать влияние на их проницаемость и на гемолиз, равно как и на свертываемость крови. Фосфатиды имеют важное значение для правильного роста и развития животного организма. Новорожденные появляются на свет с известным запасом фосфатидов.

Фосфатидам принадлежит важная роль в процессах внутриклеточного обмена жиров; на это указывает зависимость

состава фосфатидов от жиров пищи, наличие в фосфатидах жирных кислот с иодным числом, высшим, чем в нейтральных жирах, и т. п. Мнение, что роль фосфатидов заключается в том, чтобы доставлять клеткам жиры в легко окисляемой форме, подтверждается данными об источнике жира коровьего молока; оказывается, что при секреции молока из крови исчезают фосфатиды при одновременном образовании неорганической фосфорной кислоты; из этого можно сделать вывод, что жир молока образуется из фосфатидов. Так как в жире молока содержатся жирные кислоты с различным, но всегда четным количеством атомов углерода, то при образовании в молочной железе этих жирных кислот из высокомолекулярных жирных кислот должно идти образование менее сложных кислот; этот процесс должен быть связан с окислением жирных кислот. Из этого можно сделать вывод, что окисление жирных кислот проходит через стадию образования фосфатидов.

Об этом же говорят исследования Иоста (Jost), который считает, что жирные кислоты в молекуле фосфатидов особенно легко поддаются окислению и что на определенной стадии они отщепляются от молекулы фосфатидов и подвергаются дальнейшему превращению.

Для ресинтеза фосфатидов употребляются находящиеся в клетках высокомолекулярные жирные кислоты. Следует думать, что фосфатиды активируют окисление жирных кислот и что ферменты, катализирующие окисление жирных кислот, легче окисляют жирные кислоты, входящие в состав фосфатидов, чем свободные жирные кислоты.

Фосфатидам принадлежит также определенная энергетическая роль в организме, на что указывает как то, что фосфатиды содержат в своей молекуле довольно значительное количество потенциальной энергии, так и те работы, которые устанавливают уменьшение содержания фосфатидов в мышцах после утомительной работы (Бидерман, Эмбден и Адлер) и повышение после тренировки (Колдаев), а также указания на увеличенный распад лецитина в организме человека при физической работе (Клее).

Иост и Зорг (Jost и Sorg), изучая содержание жиров и фосфатидов в курином эмбрионе на разных стадиях развития, пришли к выводу, что фосфатиды в куриных эмбрионах играют важную роль при процессах расщепления жирных кислот, а именно, что при развитии куриного зародыша окисление жирных кислот идет через стадию образования фосфатидов.

Фосфатиды играют большую роль не только в процессах промежуточного обмена жиров, но и в процессах их всасывания (стр. 150).

Фосфатиды, несомненно, играют важную роль в явлениях иммунитета. Очень важна их роль как «растворителей» различных веществ, образующихся в клетках при процессах обмена.

У. СТЕРИДЫ

Выше было указано, что существуют такие липиды, в которых вместо глицерина содержится какой-нибудь другой спирт.

Среди соединений подобного рода особенно важны такие сложные эфиры, в которых содержится гидроароматический одноатомный спирт холестерин, принадлежащий вместе с другими близкими к нему спиртами к группе циклических одноатомных спиртов — стеринов. Сложные эфиры стеринов и жирных кислот называют стеридами.

1. Стериды

Эфиры холестерина. Впервые жироподобное вещество такого состава было описано Шульце (Schultze); он нашел в овечьем кожном сале сложный эфир холестерина и стеариновой кислоты. Такие холестериды были найдены затем в различных образованиях эпидермального характера (волосах, ногтях, копытах, рогах и перьях). Гюртль (Hürtle) выделил из крови сложный эфир холестерина и олеиновой кислоты.

Позднее было установлено, что этим соединениям принадлежит гораздо более важная роль, чем думали раньше, и что они очень распространены. Было, между прочим, выяснено, что содержание холестеридов в разных тканях увеличивается при жировом перерождении их.

Холестериды по своей структуре подобны обыкновенным жирам, но отличаются от них тем, что содержат в своей молекуле гидроароматический спирт. Интересным является то, что холестериды омыляются гораздо труднее, чем обычные жиры.

2. Стерины

Кроме холестерина, входящего в состав указанных жироподобных соединений, существует ещё ряд подобных ему веществ. Все эти вещества вместе с холестерином соединяются в группу стеринов.

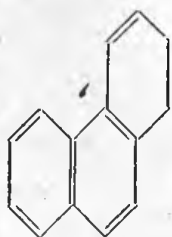
Стерины в свободном виде или в виде соединений (сложных эфиров) с теми или иными жирными кислотами, называемых стеридами, очень распространены и в животном, и в растительном мире и в соответствии с этим делятся на животные стерины, или зоостерины, на растительные стерины, или фитостерины, и стерины грибов, или микостерины.

К зоостеринам относится холестерин, содержащийся в клетках тела человека и вообще млекопитающих животных, и копростерин, содержащийся в кале.

К фитостеринам относятся ситостерин и стигмастерин.

К микостеринам относится эргостерин.

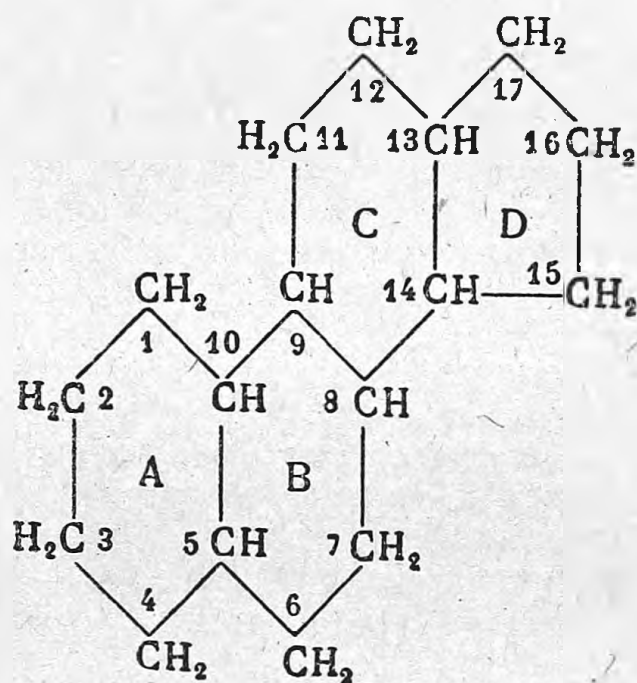
Стерины важны потому, что из них образуются различные вещества, играющие чрезвычайно важную роль в животном организме, как, например, желчные кислоты, витамины D, половые гормоны и некоторые гормоны коры надпочечников.



Ядро
Фенантрена

Все стерины в химическом отношении являются высокомолекулярными вторичными одноосновными спиртами; их строение изучено главным образом Виндаусом и его школой.

Все стерины, а также витамины D, половые гормоны и т. п. могут рассматриваться как производные фенантрена, полностью гидрированного, к одному из трех колец которого в качестве четвертого кольца присоединен циклопентан, — иначе говоря, как производные циклопентано-пергидрофенантрена:



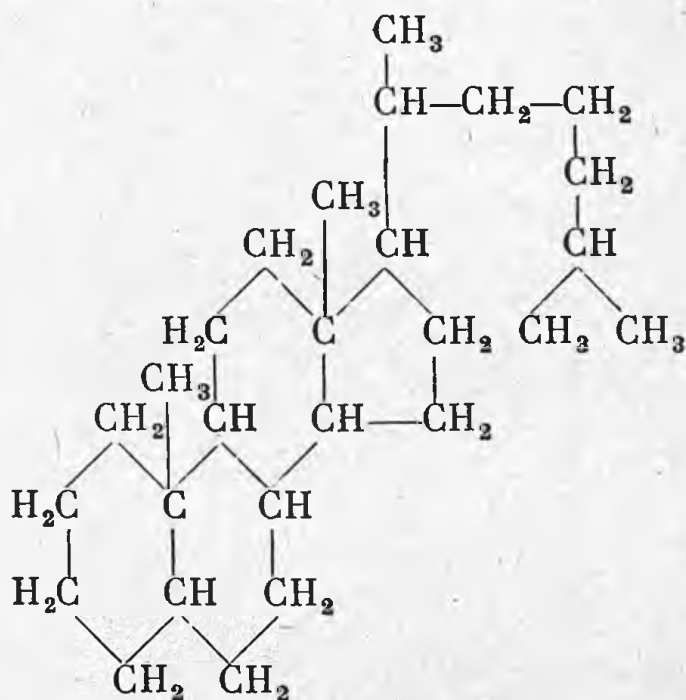
Циклопентано-пергидрофенантрен

В формуле этого углеводорода атомы углерода нумеруют обычно цифрами, а кольца обозначают буквами. Все известные в настоящее время стерины содержат у 3-го углерода гидроксильную группу, а у углеродных атомов 10 и 13 — метильные группы. Кроме того, стерины имеют боковую цепь у 17-го углерода; строением боковой цепи и степенью насыщенности и отличаются друг от друга различные стерины.

Основным углеводородом, из строения которого можно вывести строение холестерина, является холестан.

В молекуле холестана содержится 8 асимметрических углеродных атомов (7 в кольцах и 1 в боковой цепи); вследствие этого холестан может существовать в количестве $2^8 = 256$ стереоизомеров. Если у 3-го углеродного атома находится спиртовая группа, то прибавляется еще 9-й асимметрический углеродный атом. Появление двойных связей в молекуле стерина уменьшает количество изомеров.

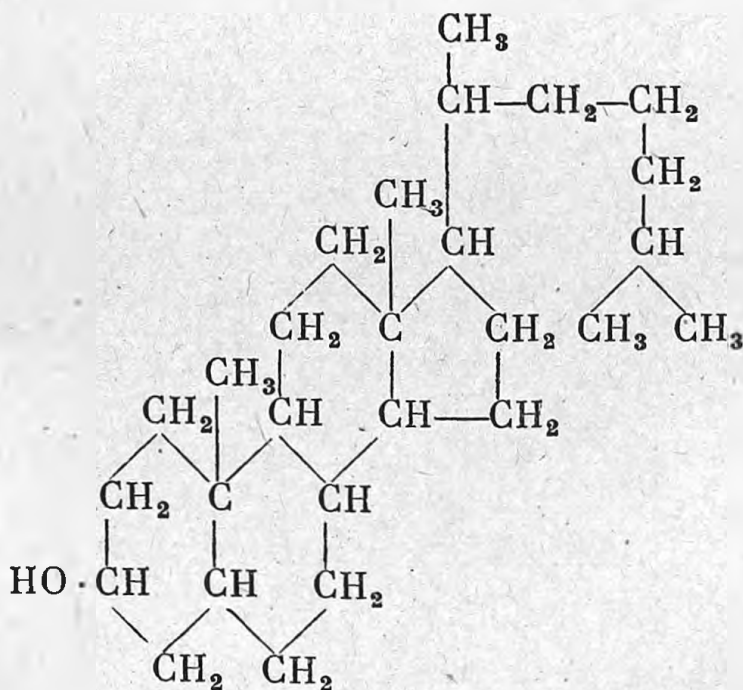
Изомеры являются цис- и транс-изомерами: в формулах цис-изомеров связи обозначают сплошной линией, а в формулах транс-изомеров те или иные связи обозначают пунктирной линией, желая этим показать, что, в то время как у цис-форм соответствующие атомы или их группы



Холестан

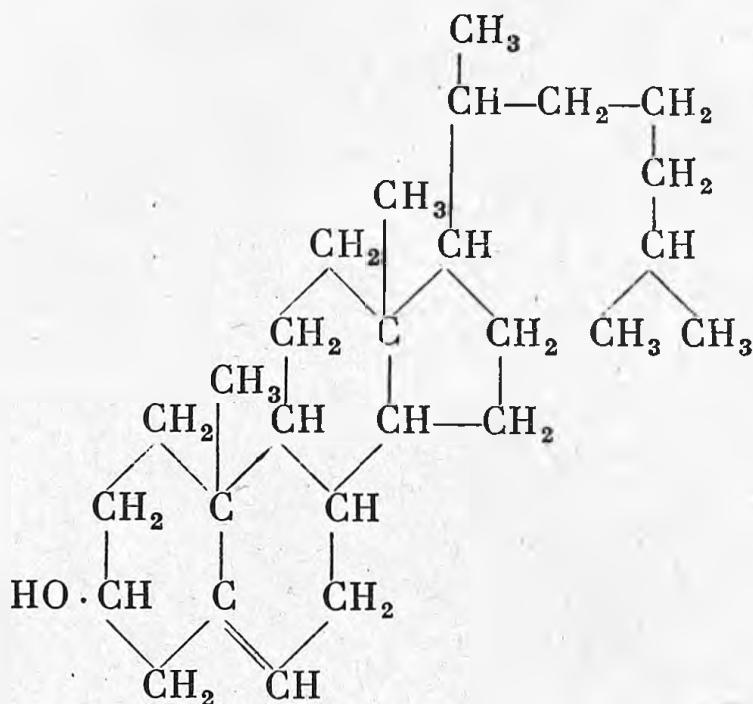
лежат над плоскостью кольца, у транс-форм один радикал расположен над плоскостью кольца, а другой — под плоскостью кольца (связь этого радикала и обозначается пунктиром).

Изомером холестерина является копростан, имеющий одинаковую структуру; различие заключается только в расположении Н у пятого углеродного атома: копростан является цис-формой, а холестерин — транс-формой.

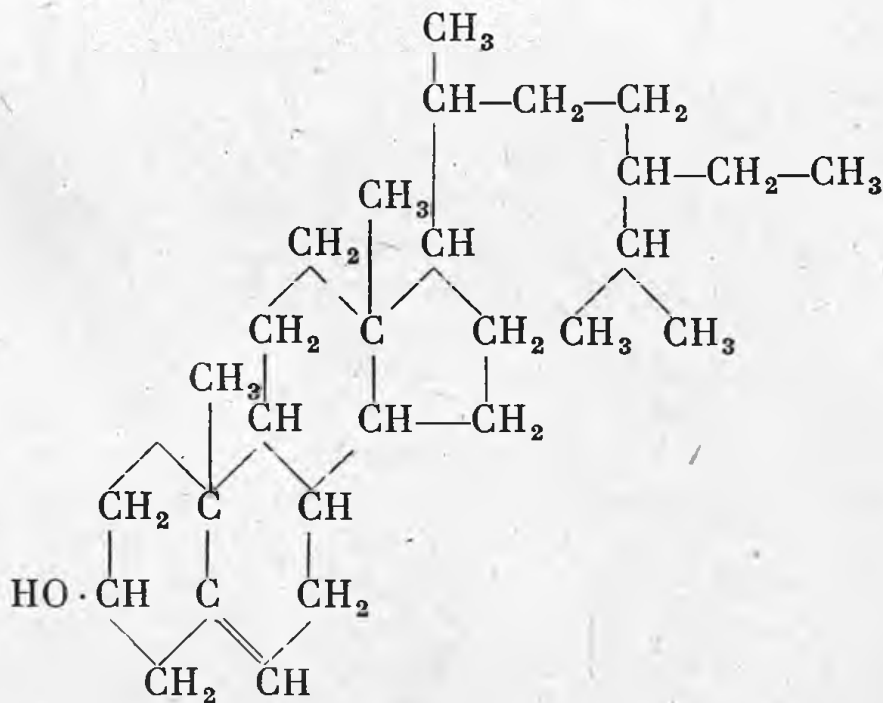


Копростерин

Из холестерина может быть образован спирт холестеранол, изомером которого является копростерин, отличающийся от холестеранола пространственным расположением водородного



Холестерин



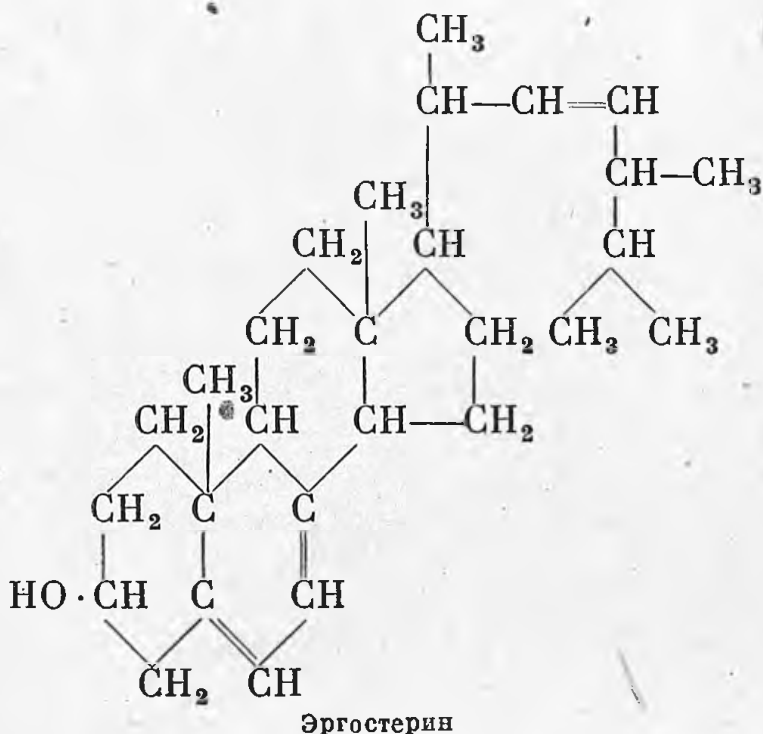
Стигмастерин

атома у пятого углеродного атома (копростерин является цис-изомером, холестеранол — транс-изомером; см. формулу на стр. 139).

Из холестеранола путем дегидрирования и образования вследствие этого двойной связи в кольце В между углеродными

атомами 5 и 6 образуется холестерин, являющийся наиболее важным из животных стерина (стр. 140).

Стигмастерин, один из наиболее важных фитостерина, и эргостерин отличаются от холестерина строением боковой цепи; кроме того, эргостерин отличается от холестерина наличием в его молекуле, а именно в кольце В, лишней двойной связи между 7-м и 8-м углеродными атомами:



Изомерия стерина имеет важное значение потому, что продукты, получаемые из различных изомеров, обладают неодинаковым физиологическим действием (не только количественно, но и качественно) и имеют различное биологическое значение.

Холестерин и эргостерин интересны, кроме всего прочего, тем, что из них образуются витамины D.

3. Холестерин

Наиболее хорошо изученным и наиболее важным в физиологическом отношении стерина является холестерин. Он представляет собой высокомолекулярный насыщенный одноатомный вторичный спирт довольно сложного строения. Состав его — $C_{27}H_{46}O$. Много понадобилось труда, чтобы выяснить строение холестерина. В настоящее время, благодаря главным образом исследованиям Виндауса и Виланда (Windaus и Wieland), строение холестерина окончательно установлено.

Холестерин в кишечном канале путем восстановления и изомеризации (см. выше) превращается в копростерин. В молекуле копростерина нет двойной связи, имеющейся в молекуле холестерина: копростерин содержит в своей частице на два атома водорода больше, чем холестерин.

В овечьем кожном сале содержатся эфиры холестерина. Эти эфиры холестерина обладают способностью поглощать большие количества воды и таким образом набухать. Ланолин, употребляемый в медицине, представляет собой, главным образом, такие набухшие с водой эфиры холестерина.

Холестерин содержится в каждой клетке, в каждой жидкости тела человека. Особенно много его в мозгу и вообще в нервной ткани, в яичном желтке, в сперме, в кожном сале, в экскрементах, в меконии (первородном кале), где он присутствует как в свободном виде, так и в виде холестеридов.

Холестерин содержится, далее, в желчных камнях, в туберкулезных бугорках, старых трансудатах, в жидкости цист и опухолях.

Наилучшим материалом для получения холестерина являются желчные камни, которые могут на 90% состоять из холестерина.

Роль холестерина. Холестерин в виде сложных эфиров различных жирных кислот, т. е. в виде холестеридов, является, как мы уже говорили, составной частью протоплазмы каждой клетки. Но, кроме того, холестерин содержится в клетках и в свободном виде, играя в этом случае какую-то не совсем выясненную роль. Для иллюстрации возможной роли холестерина в животном организме опишем следующие очень интересные опыты.

Под влиянием веществ, называемых гемолизинами, красные кровяные тельца (эритроциты) отдают кровяную краску, т. е. подвергаются гемолизу. Гемолиз можно, например, вызвать ядом змеи кобры; можно его вызвать также веществами, содержащимися в растениях и называемыми сапонинами. Сапонины относятся к глюкозидам. Если к крови прибавить небольшое количество яда кобры, то наступает гемолиз и кровь, бывшая перед тем непрозрачной, становится прозрачной, лаковой. Если же сперва центрифугированием отделить форменные элементы от кровяной плазмы и эритроциты промыть изотоническим раствором поваренной соли, а затем взвесить в этом растворе, то после прибавления к ним яда кобры гемолиза не наступает. Но как только будет прибавлена отцентрифугированная кровяная плазма, немедленно наступит гемолиз. Тот же самый результат получится, как показал Киерс (Kyers), если вместо плазмы прибавить лецитин. Лецитин под влиянием яда кобры превращается в вещество, действующее гемолитически на кровяные тельца. Это действие лецитина парализуется прибавлением холестерина, причем необходимо, чтобы холестерин прибавлялся свободным; если же его гидроксильная группа будет связана, что имеет место, например, в холестериде, то никакого тормозящего влияния на действие лецитина он не окажет.

Такое же тормозящее влияние оказывает холестерин и на гемолиз сапонином — дигитонином, причем Виндаус показал, что при этом образуется соединение холестерина с дигитонином. По мнению Абдергальдена, и в первом случае тормозящее действие холестерина может зависеть от того, что холестерин, вступая в соединение, связывает вещество, вызывающее гемолиз.

Разные кровяные тельца неодинаково относятся к вышеуказанной обработке и к действию яда кобры и лецитина. Повидимому, как думает Абдергальден, в красных кровяных тельцах содержатся холестерин и лецитин и в свободном виде, и в виде соединений с другими веществами. Если в данный момент данные эритроциты содержат много свободного холестерина, то для гемолиза нужно прибавить много лецитина, чтобы нейтрализовать тормозящее действие свободного холестерина. Если же, наоборот, в эритроцитах свободного холестерина мало, то уже малое количество лецитина вызывает гемолиз красных кровяных телец, предварительно промытых и обработанных ядом кобры.

Из этих наблюдений надо сделать вывод, что холестерин и фосфатиды оказывают большое влияние на физико-химические процессы в клетках тела и особенно в кровяных клетках.

Свойства холестерина. Холестерин нерастворим в воде, но зато растворим в эфире, хлороформе, бензоле и горячем спирте. Из раствора легко может быть получен в кристаллах. Интересной является способность холестерина вступать в соединения с различными веществами, особенно с сапонидами. Способностью вступать в соединения с дигитонином (одним из сапонинов) пользуются для количественного определения холестерина.

Для качественного определения холестерина пользуются цветными реакциями (см. практикумы по биологической химии).

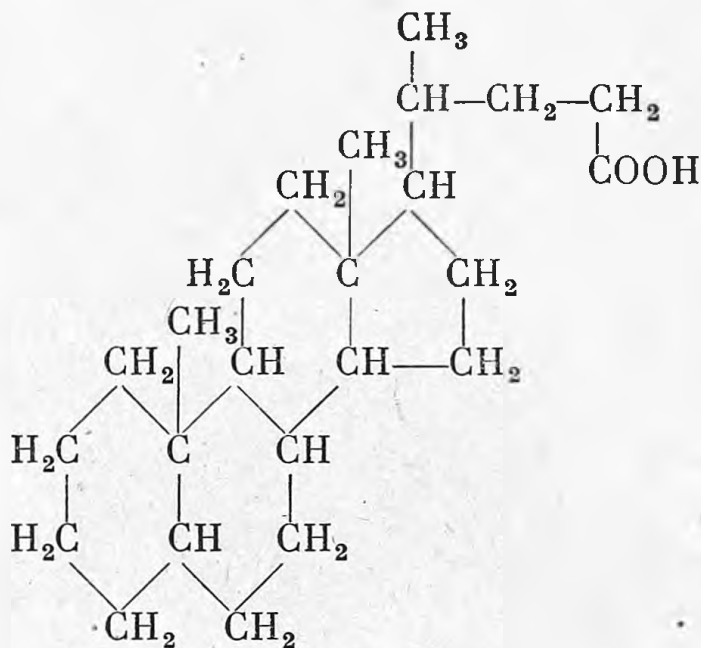
4. Желчные кислоты

В желчи — секрете печени — содержится в виде щелочных солей несколько кислот, называемых желчными кислотами, или, правильнее говоря, парными желчными кислотами, ибо они состоят из двух компонентов: из собственно желчных кислот и из аминокислоты гликохола или таурина, являющегося производным аминокислоты цистеина.

Вследствие этого парные желчные кислоты называют гликохолевой кислотой и таурохолевой кислотой.

Собственно желчные кислоты представляют собой различные высокомолекулярные оксимонокарбоновые кислоты. Все они являются производными холановой кислоты.

Холановая кислота в свою очередь является производным вышеупомянутого углеводорода копростана, из которого она образуется при окислении боковой цепи.



Холановая кислота

Содержащиеся в желчи желчные кислоты, как выше было сказано, все являются производными холановой кислоты и образуются из последней путем замещения водорода в одной или нескольких группах CH_2 вторичными спиртовыми группами.

В человеческой и коровьей желчи содержится преимущественно холевая кислота, являющаяся по своей структуре 3-, 7-, 12-триоксихолановой кислотой (строение ее см. стр. 145).

Кроме холевой кислоты, в человеческой и коровьей желчи содержится также дезоксихолевая кислота, являющаяся по своему строению 3-, 12-диоксихолановой.

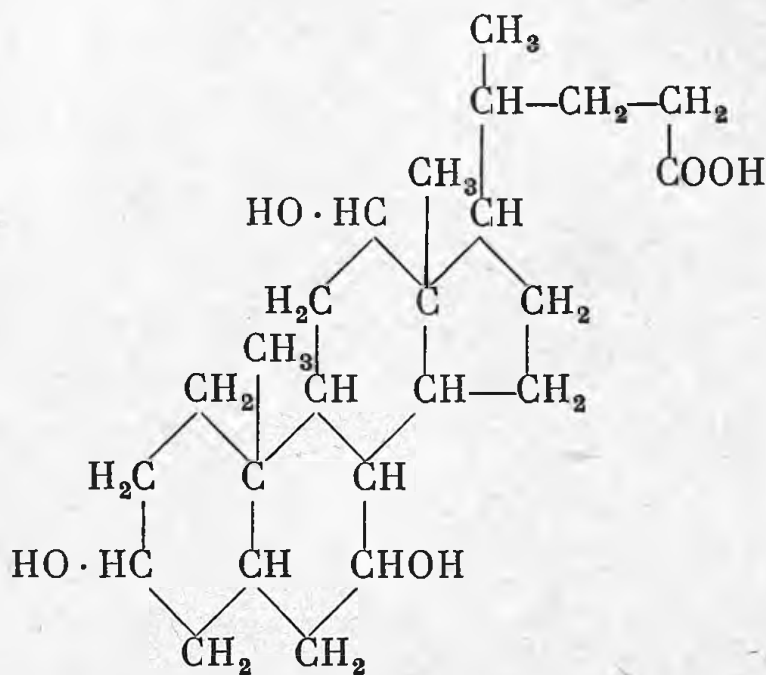
В небольших количествах в желчи, но в больших количествах в желчных камнях содержится литохолевая кислота (3-монооксихолановая кислота).

В свиной желчи содержится гиподезоксихолевая кислота, которая является 3-, 6-диоксихолановой кислотой, а в гусиной желчи — хенодезоксихолевая, являющаяся 3-, 7-диоксихолановой кислотой.

Все эти желчные кислоты в свободном виде в желчи обычно не встречаются, а содержатся в ней в виде парных желчных кислот, иначе говоря, в виде гликохолевой, гликодезоксихолевой и т. д., таурохолевой, тауродезоксихолевой и т. д.

С биологической точки зрения важной является способность желчных кислот вступать в молекулярные соединения с жирными кислотами.

Эти соединения, называемые холеиновыми кислотами, интересны тем, что они растворимы в воде; следовательно, жирные кислоты, вступая в соединение с желчными кислотами,



Холевая кислота

переходят в растворимое состояние, что играет, как мы увидим дальше, важную роль при всасывании продуктов переваривания жиров в кишечнике.

ЛИТЕРАТУРА К ЧЕТВЕРТОЙ ГЛАВЕ

Levene, Structure of phosphatides, *Physiol. Reviews*, I, 327, 1921. — Schwald, *Die tierischen Fette und Wachsen* — Oppenheimer's *Handbuch der Biochemie*, 2-е изд., т. I, 73, 1924. — Schultz, *Phosphatide und Sulfatide*, там же, стр. 213. — Dilmer, *Sterine*, там же, стр. 129. — Lettre u. Inhoffen, *Über Sterine Gallensäuren und verwandte Naturstoffe*, 1936. — Сobotка, *Химия стеридов*. — Тирфельдер и Клепк, *Химия цереброзидов и фосфатидов*.

ПЯТАЯ ГЛАВА

ОБМЕН ЖИРОВ, ФОСФАТИДОВ И СТЕРИДОВ

1. СУДЬБА ЖИРОВ, ФОСФАТИДОВ И СТЕРИДОВ В ОРГАНАХ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Переходя к изучению явлений жирового обмена, мы должны прежде всего рассмотреть, что делается с жирами и близкими к ним веществами в органах пищеварения и в каком виде они всасываются.

1. Переваривание жиров

В составе слюны нет ферментов, которые могли бы производить расщепление жиров, а потому в полости рта жиры никаким изменениям не подвергаются и в том виде, в каком они были съедены, поступают в желудок.

Переваривание жиров в желудке. Имеется ли в составе желудочного сока фермент, гидролизующий жиры, — этот вопрос долгое время был спорным. Жиры расщепляются с помощью ферментов, носящих название липаз или липолитических ферментов. Одно время думали, что липаза в желудке имеется. Однако вскоре было доказано, что в желудок очень легко забрасывается содержимое двенадцатиперстной кишки, где липаза содержится.

Поэтому случаи, когда в желудке находили липазу, стали объяснять забрасыванием в желудок липазы панкреатического сока, и общепринятым явилось мнение, что в чистом желудочном соке липазы не содержится. Однако Лакёр, Давидсон (Laqueur, Davidsohn) и др. показали, что липаза, которую они находили в чистом желудочном соке, отличается по своим свойствам от липазы панкреатического сока. Липаза этого последнего сока активируется желчью. Что же касается желудочной липазы, то ее желчь не активирует. С другой стороны, было найдено, что необходимым условием сколько-нибудь заметного переваривания жиров желудочным соком является эмульгирование жира, поступающего в желудок. Если он поступает в виде эмульсии, то он расщепляется липазой желудочного сока; если же он переходит в желудок неэмульгирован-

ным, то расщепление почти совсем не идет. Высказывалось мнение, что отличие желудочной липазы заключается еще в том, что эта липаза может расщеплять только жир молока.

Во всяком случае на основании всех имеющихся данных мы должны признать наличие в желудочном соке липазы, которая по своим свойствам является отличной от липазы панкреатического и кишечного соков.

С помощью желудочной липазы особенно легко гидролизуется жир молока, который находится в молоке в виде тончайшей эмульсии; поэтому желудочная липаза играет более заметную роль во время грудного периода, чем в более позднем возрасте. Все же и у взрослых, и даже у грудных детей расщепление жиров в желудке не имеет большого значения; в желудке в лучшем случае может расщепиться очень небольшая часть жиров. Главным местом переваривания жиров являются тонкие кишки.

Переваривание жиров в тонких кишках. В тонких кишках жиры подвергаются действию желчи и ферментов панкреатического и кишечного соков. Прежде всего в кишках происходит эмульгирование жиров. В составе жиров нашей пищи имеются всегда в большем или меньшем количестве свободные жирные кислоты. Они могут образоваться и в желудке от действия желудочной липазы. Жирные кислоты, вступая в реакцию со щелочами (главным образом углекислыми солями) панкреатического и кишечного соков и с солями желчных кислот, превращаются в мыла. Жиры, смешиваясь с мылами, дают стойкую тонкую эмульсию. Этому разделению жиров на мельчайшие капельки способствует и тот углекислый газ, который образуется при взаимодействии жирных кислот с карбонатами панкреатического и кишечного соков. В результате превращения жиров в состояние эмульсии их поверхность сильно увеличивается, что чрезвычайно облегчает и ускоряет действие липолитических ферментов.

Липолитические ферменты (липазы) имеются и в панкреатическом, и в кишечном соках. Липазы, выделяемые этими железами, активируются желчными кислотами, входящими в состав желчи. Если поступление желчи по каким-либо причинам задержано, например, вследствие закупорки желчного протока, которая бывает при желтухе (icterus), то переваривание жиров сильно расстраивается, так как в отсутствие желчи липаза не активируется.

Под влиянием липазы нейтральные жиры расщепляются на глицерин и свободные жирные кислоты. Свободные жирные кислоты вступают в реакцию со щелочами панкреатического и кишечного соков и с солями желчных кислот и превращаются в мыла.

2. Всасывание жиров

При кормлении животного жирами в лимфатических сосудах брыжейки всегда находили жир в виде эмульсии; это наводило на мысль, что жиры всасываются в виде эмульсии и что предварительное расщепление жиров на их составные части (глицерин и жирные кислоты) не является необходимым условием их всасывания. Вскоре, однако, было обнаружено, что жир в виде эмульсии содержится в лимфе и тогда, когда в кишечник вводятся не жиры, а свободные жирные кислоты.

Исследования Мунка (Munk) показали, что жирные кислоты при всасывании превращаются путем синтеза в нейтральный жир и в таком виде лимфой приносятся в кровеносную систему. Этот синтез нейтрального жира начинается уже в слизистой оболочке тонких кишок.

Если раньше общепринятый взгляд на всасывание жиров был тот, что жиры всасываются как в виде мыл и глицерина (расщепившись под влиянием липазы), так и в виде эмульгированного жира, причем более важную роль играет этот второй способ всасывания, то затем, после исследований главным образом Мура и Пфлюгера (Moore, Pflüger), этот взгляд изменился.

Эти исследования выяснили важную роль желчи (секрета, отделяемого в двенадцатиперстную кишку печенью) при всасывании жиров.

Входящие в состав желчи желчные кислоты могут вступать в реакцию с нерастворимыми жирными кислотами, освобождаясь при гидролизе жиров в кишках, причем образуются вышеупомянутые холеиновые кислоты, растворимые в воде. Кроме того, желчь, согласно исследованиям Мура и Паркера, сильно увеличивает растворимость в воде различных мыл, среди которых, как известно, могут быть мыла, очень трудно растворимые в воде, как, например, кальциевые или магниевые мыла.

Эти исследования были дополнены Пфлюгером, который и пришел в заключение, что нерасщепленный (нейтральный) жир вообще не всасывается, а что нейтральные жиры в кишках расщепляются на глицерин и жирные кислоты, которые и всасываются в лимфатические сосуды. Глицерин как растворимое в воде вещество всасывается без дальнейших изменений; жирные же кислоты всасываются или превратившись сперва в мыла (т. е. вступив в реакцию со щелочами панкреатического и кишечного соков и с желчнокислыми солями), или образовав с желчными кислотами растворимые молекулярные соединения. Всасываясь, глицерин и мыла (предварительно отщепляя щелочь) или жирные кислоты снова синтезируются в нейтральные жиры, которые всегда представляют собой триглицериды.

В пользу такого взгляда на всасывание жиров говорили следующие опыты.

Если кормить животных не жирами, а смесью жирных кислот и глицерина или одними жирными кислотами, то в лимфе мы обнаружим всегда жир, представляющий собой триглицерид тех жирных кислот, которые были съедены животными.

Если вводить в органы пищеварения животного моноглицерид, то в результате его всасывания в лимфе оказывается не моноглицерид, а триглицерид. Это может быть объяснено только таким образом, что моноглицерид распадается на глицерин и одну молекулу жирной кислоты, во время всасывания которых происходит соединение трех частиц этой жирной кислоты с одной частицей глицерина.

Спермацет, как было указано выше, представляет собой соединение пальмитиновой кислоты с цетиловым спиртом. При кормлении собак спермацетом он всасывается; в результате этого всасывания в лимфе появляется жир, представляющий собой соединение пальмитиновой кислоты с глицерином. Это значит, что в кишечнике спермацет подвергается полному расщеплению на пальмитиновую кислоту и цетиловый спирт и что во время всасывания пальмитиновой кислоты происходит ее соединение с глицерином и образуется триглицерид. Интересно отметить, что спермацет плавится при 53° ; он не может поэтому превратиться в эмульсию в органах пищеварения собаки. Баранье сало, которое плавится при 50° , также не может дать эмульсии в органах пищеварения собаки; однако и баранье сало, как показал Мунк, почти целиком (на 90%) подвергается всасыванию.

С другой стороны, ланолин, дающий при смешивании с водой очень тонкую эмульсию, но с очень большим трудом расщепляемый липазой, при введении его в кишечник собаки почти целиком переходит в кал (до 98%). И это говорит за то, что необходимым условием всасывания жиров является их расщепление на спирт и жирные кислоты, а не превращение в состояние эмульсии.

В настоящее время мнение Пфлюгера о том, что жирные кислоты всасываются, главным образом превратившись сперва в мыла, приходится пересмотреть. Во-первых, работы Верцара и др. показали, что активная реакция в тонких кишках слегка кислая или нейтральная; следовательно, жирные кислоты не могут всасываться в виде щелочных мыл. Во-вторых, как показал Верцар, с жирными кислотами могут реагировать парные желчные кислоты: при этом образуются растворимые в воде и легко диффундирующие комплексы. Верцар нашел, что всасывание всего количества жирных кислот, которое имеет место в кишках, нельзя объяснить прямым образованием таких растворимых комплексов жирных и желчных кислот; желчных кислот выделяется гораздо меньше, чем было бы для этого нужно.

Верцар дает следующую схему всасывания жирных кислот: растворимый комплекс желчных и жирных кислот диффундирует в эпителий кишечника, где происходит распад комплекса; освобождающиеся при этом поверхностно активные желчные кислоты адсорбируются на поверхности эпителия и могут вступать в реакцию с новыми порциями жирных кислот, находящихся в полости кишечника, и образовывать с ними растворимые, легко диффундирующие комплексы, которые

всасываются, т. е. диффундируют в эпителий, где снова происходит распад комплекса.

С другой стороны, освобожденные в эпителии кишечника жирные кислоты ресинтезируются в нейтральный жир; его образование является фактором, ускоряющим всасывание жирных кислот.

После того как Верцар с учениками показал, что всасывание жирных кислот ускоряется при введении фосфорной кислоты и глицерофосфата и что эффект от введения фосфата парализуется впрыскиванием моноиодуксусной кислоты, стало несомненным, что при процессе всасывания жирных кислот важную роль играет фосфорилирование глицерина, ибо, по мнению Верцара, образование глицерофосфата является предпосылкой для синтеза фосфатидов; образование последних, по мнению Синклера, является промежуточным этапом при синтезе нейтральных жиров из жирных кислот и глицерина.

Раньше считали, что жиры в отличие от углеводов при всасывании поступают главным образом в лимфатические сосуды, а затем уже лимфой через грудной проток переносятся в кровь; в пользу этого мнения говорили такие наблюдения: у голодающего животного лимфатические сосуды брыжейки различаются с трудом; если же животное накормить жирной пищей, а потом вскрыть брюшную полость, то лимфатические сосуды брыжейки сразу бросаются в глаза, так как, будучи переполнены жиром, находящимся в состоянии эмульсии, они имеют молочнобелый цвет, почему они и были названы млечными сосудами.

В настоящее время накапливается все больше и больше данных, говорящих о возможности всасывания жира через капилляры воротной вены.

Возможно, что пути всасывания жира зависят от его вида, химических и физико-химических свойств; есть указания на то, что ненасыщенные жиры поступают преимущественно в кровеносные сосуды; то же имеет место при введении больших количеств жира.

3. Переваривание фосфатидов и стерина

Наши сведения относительно судьбы различных фосфатидов в наших органах пищеварения еще очень недостаточны.

Лецитины расщепляются ферментами панкреатического и кишечного соков на жирные кислоты и глицеринофосфорную кислоту, от которой отщепляется холин. Глицеринофосфорная кислота расщепляется на глицерин и фосфорную кислоту.

В иных случаях при распаде лецитинов холин остается связанным с фосфорной кислотой. Какие ферменты производят распад молекул лецитина, на этот счет вполне определенного ответа дать пока нельзя. Весьма вероятно, что отщепление жирных кислот от глицеринофосфорной кислоты производится липазой панкреатического и кишечного соков.

По аналогии с другими веществами можно предполагать, что и фосфатиды подвергаются всасыванию после расщепления на свои составные части.

Еще менее достаточны наши сведения о судьбе в органах пищеварения стериннов. Нужно считать, что эфиры стериннов расщепляются, но что сами стерины всасываются без какого-либо предварительного превращения. По данным Таннгаузера, расщепление сложных эфиров холестерина пищеварительными ферментами происходит только в том случае, если эти сложные эфиры находятся в растворе; при этом лучшим растворителем являются жиры. Для всасывания холестерина, по Таннгаузеру, также необходимо присутствие жира. Часть стериннов подвергается в кишечнике дальнейшим превращениям (может быть, при участии бактерий) и после этого переходит в кал; так, например, холестерин путем восстановления изомеризации превращается в копростерин, выделяющийся в составе кала.

II. СУДЬБА ЖИРОВ ПОСЛЕ ВСАСЫВАНИЯ

Жиры, поступив в кровь, разносятся ею по всему телу и поступают в распоряжение тех или иных его клеток. При избыточном содержании жира в пище он откладывается про запас в жировой ткани. Жир, как мы уже говорили выше, может образоваться в животном организме из углеводов; поэтому в жировой ткани может также откладываться жир, образовавшийся не из жиров пищи, а из углеводов.

Количество жира, отлагающегося про запас, находится в зависимости от качества жира в пище: если в составе жиров пищи содержатся те же жирные кислоты, которые входят в состав жиров данного животного и притом в достаточном количестве, то при обратном синтезе жира (во время всасывания) могут образоваться жиры такого состава, какие обычно содержатся в жировой ткани животного. Если же жиры пищи содержат в большом количестве жирные кислоты, не встречающиеся в жировой ткани животного, то при синтезе жиров образуются триглицериды этих жирных кислот, и если таких триглицеридов образуется много, то они должны будут откладываться в жировой ткани, состав которой, таким образом, может измениться. Чуждый по своему составу жир откладывается особенно легко тогда, когда животное предварительно голодало.

Опыты вполне подтверждают это. Мунк кормил собаку (предварительно голодавшую 19 дней) в течение двух недель жирными кислотами, полученными из бараньего сала. Убив собаку, он выделил 1100 г жира, плавившегося при 50°, т. е. при температуре плавления бараньего сала. Другую собаку он кормил сурепным маслом, и в результате такого кормления в жировой ткани собаки он обнаружил жир, плавившийся при 23° и содержащий 82% олеиновой кислоты и 12% твердых жирных кислот, в то время как нормальный собачий жир содержит 66% олеино-

вой кислоты и 29% твердых кислот. В жире этой собаки он обнаружил далее эруковую кислоту, входящую в состав сурепного масла. Эти опыты показывают, что путем длительного кормления голодавших животных чуждым им по своему составу жиром удастся добиться отложения в их жировой ткани этого чуждого жира. На влияние пищевых жиров на состав запасного жира указывают далее данные о том, что в теле лошадей, питающихся овсом, находится жир иного состава, чем в теле лошадей, питающихся сеном.

Состав жировой ткани изменяется только тогда, когда животное получает большие количества чуждого ему жира, и особенно если предварительным голоданием запасы старого жира были удалены из жировой ткани. Если же кормить собаку небольшими количествами сурепного масла (20 г в день), то обнаружить появление его в жировой ткани не удастся.

Исследования Шенгеймера и Риттенберга, произведенные с мечеными с помощью дейтерия жирами, показали, что пищевые жирные кислоты сначала поступают в жировую ткань, а затем уже подвергаются использованию.

Выше было уже указано, что необходимо отличать жир, входящий в состав клеток тела, от жира жировой ткани (т. е. запасного жира). Эта разница проявляется и в только что описанных случаях, когда под влиянием чуждого пищевого жира изменяется состав запасного жира, т. е. жира, отложенного в жировых клетках; в этих случаях жир, входящий в качестве структурного элемента в состав клеток тела, не меняется.

III. ПРОЦЕССЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО (ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО) ОБМЕНА ЖИРОВ

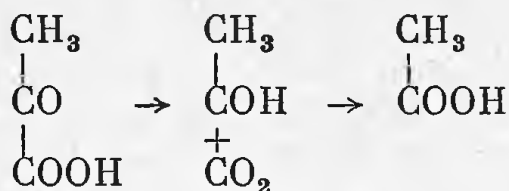
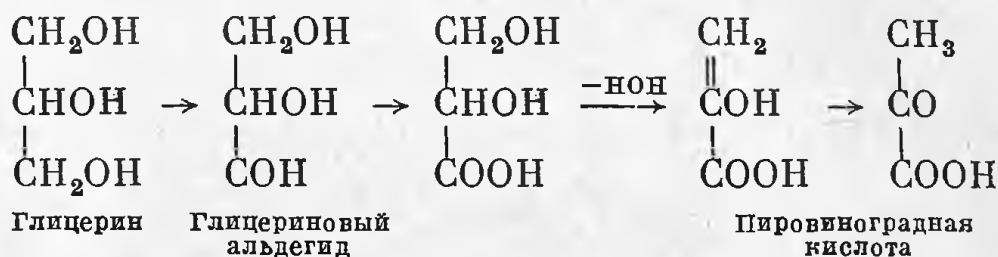
Отдельные клетки нашего тела получают жир или из клеток жировой ткани, или образованный из углеводов. Жир приносится к клеткам кровью, и в них он с помощью ферментов подвергается перестройке: сперва он расщепляется на свои составные части, а затем уже из некоторых из них строится специфический жир данной клетки. Первые продукты расщепления жира могут подвергаться в клетках дальнейшим превращениям и могут быть, например, окислены до конечных продуктов жирового обмена, т. е. до углекислого газа и воды.

Через какие же этапы проходит превращение жиров, вернее, глицерина и жирных кислот, в клетках животного организма?

Глицерин при внутриклеточном обмене может дать глицериновый альдегид, пировиноградную, молочную и уксусную кислоты.

В деле выяснения механизма внутриклеточного обмена жирных кислот очень важную роль сыграли исследования Кноопа (Кноор). Он показал, что превращение насыщенных органических кислот (как жирного, так и ароматического ряда) идет таким образом, что в них окисляется углеродный радикал,

находящийся в β -положении по отношению к карбоксилу, и при этом от их молекулы отщепляются два углеродных радикала (карбоксил и радикал, находящийся рядом с карбоксилем).

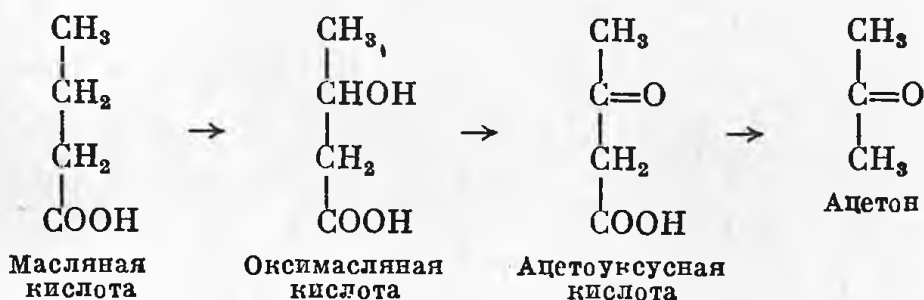
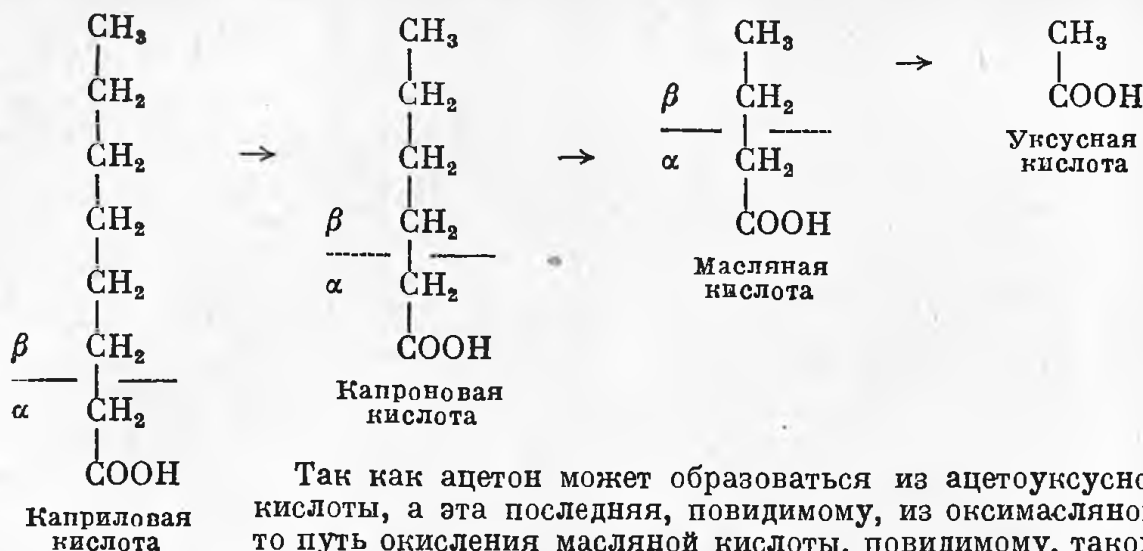


Экспериментальные данные, которые легли в основу теории Кноопа в β -окислении жирных кислот, были получены следующими путями.

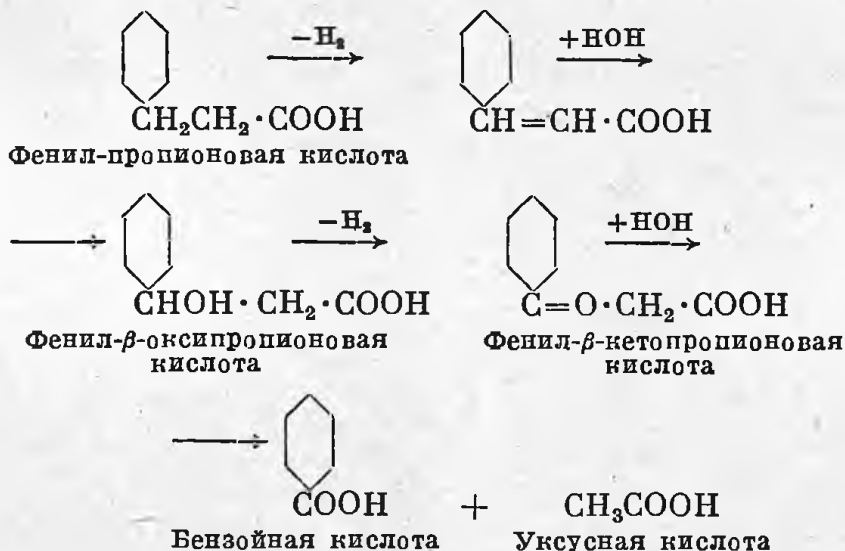
Кнооп скормливал животным различные жирные кислоты, связанные с фенильным остатком, начиная с бензойной кислоты и кончая фенилвалериановой кислотой, и, исследуя мочу, находил в ней гипсуровую кислоту — продукт присоединения гликокола (аминокислоты) к бензойной кислоте, или фенацетуровую кислоту — аналогичное производное фенилуксусной кислоты. При этом дериват фенилуксусной кислоты выделялся при скормливании замещенных жирных кислот с четным числом углеродных атомов в их цепи, например, фенилуксусной, фенилмасляной, а дериват бензойной кислоты — при введении жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов в частице, например, фенилпропионовой, фенилвалериановой. Так как присоединение гликокола нужно было рассматривать как вторичную реакцию, служившую для обезвреживания в организме бензойной и фенилуксусной кислот, то образование этих последних можно было понять только при допущении, что при окислении введенных в организм жирных кислот на каждом этапе окисления происходит укорочение цепи кислоты на два углеродных радикала; при наличии кислот с длинными цепями такое β -окисление (связанное с укорочением молекул кислоты на два атома углерода) происходит несколько раз, пока не остается бензойная или фенилуксусная кислота; отделяемые два углеродных атома, повидимому, освобождаются в виде уксусной кислоты.

При таком превращении каждая новая жирная кислота оказывается на два углеродных радикала короче предыдущей. При этом из кислот с четным числом углеродных атомов в частице образуется всегда в качестве одного из промежуточных продуктов масляная кислота.

Эмбден прибавлял к питательной жидкости, пропускаемой через переживающую печень, различные жирные кислоты, начиная от масляной кислоты, в молекуле которой содержатся 4 углеродных радикала, и кончая каприновой кислотой с 10 углеродными атомами в молекуле; он нашел, что при пропускании кислот с четным числом углеродных атомов (например, масляной, капроновой, каприловой и др.) образуются большие количества ацетона; при пропускании кислот с нечетным числом углеродных атомов (например, валериановой, гептиловой и др.) образуется пропионовая кислота.



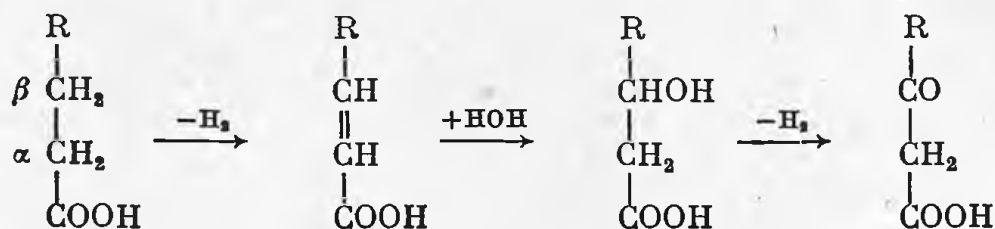
Декин (Dakin) нашел, что при скармливании α - β -ненасыщенной фенилпропионовой кислоты она окисляется до бензойной кислоты и выделяется (соединившись с гликоколом) в виде гиппуровой кислоты, причем в качестве промежуточного продукта при этом β -окислении образуется фенил- β -оксипропионовая кислота. Это заставило думать, что β -окисление фенилпропионовой кислоты, равно как и других фенил-замещенных жирных кислот и вообще жирных кислот, проходит через следующие этапы:



Все эти экспериментальные данные дали возможность построить схему тех отдельных превращений, через которые, вероятно, проходит β -окисление жирных кислот¹.

¹ Dakin, Oxydat. and Reduct. in Animal. Body, 2-е изд., 1923. — Thunberg, Skand. Arch. f. Physiol., 40, I, 1920. — Wieland, Oppenheimer's Handb. d. Bioch., 2-е изд., 11, 252, 1923. — Кноор, Klin. Wschr., 2, 60, 1923.

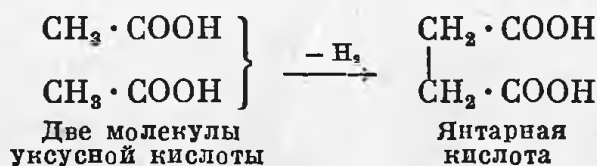
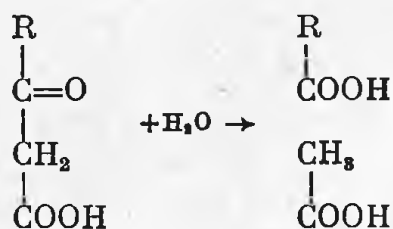
1. Жирная кислота путем окисления β -радикала превращается в оксикислоту, которая затем превращается в кетонокислоту. Согласно современным представлениям о механизме окислительных процессов, по которым в основе окислений лежат процессы дегидрирования (Виланд), окисление β -радикала происходит таким образом, что жирная кислота, подвергаясь дегидрированию (отщеплению двух атомов водорода) за счет α - и β -радикалов, превращается в ненасыщенную кислоту (с двойной связью между радикалами α и β); эта последняя путем присоединения воды (когда H присоединяется к α -радикалу, а OH — к β -радикалу) превращается в оксикислоту; оксикислота опять путем дегидрирования (отщепления H_2 от β -радикала) превращается в кетонокислоту. Таким образом, превращение жирной кислоты в кетонокислоту проходит через такие фазы:



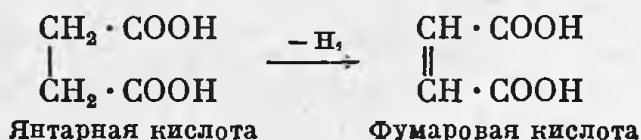
2. Кетонокислота далее путем гидролиза (присоединения частицы воды) расщепляется на частицы двух кислот, из которых одна является уксусной.

3. Кислота R—COOH будет расщепляться далее только что описанным образом, пока не превратится в уксусную кислоту.

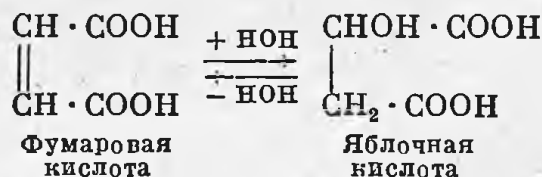
4. Образующаяся в результате указанных процессов уксусная кислота является нестойким промежуточным продуктом обмена, который немедленно подвергается целому ряду дальнейших превращений, в результате которых углерод уксусной кислоты выделяется в виде CO_2 , а водород окисляется до H_2O . Возможно, что прежде всего уксусная кислота подвергается дегидрированию, в результате которого из двух ее частиц образуется янтарная кислота¹:



Янтарная кислота подвергается (согласно теории Виланда) новому дегидрированию и превращается в фумаровую кислоту:



Фумаровая кислота, присоединяя воду, превращается в яблочную кислоту (эта фаза реакции по данным Бателли и Штерн является обратимой):



¹ Gottschalk, H. S., Zschr. f. physiol. Ch., 152, 136, 1926.

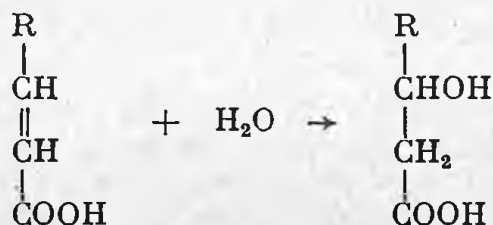


ω -окисление, повидимому, имеет место в организме тогда, когда невозможно β -окисление. Вместе с тем имеются наблюдения, что при введении в организм каприновой кислоты (в виде триглицерина, трикаприна), имеющей 10 углеродных атомов в своей молекуле, выделяются дикарбоновые кислоты с восемью и шестью углеродными атомами: значит иногда окисление жирных кислот может идти таким путем, что сперва происходит ω -окисление, а затем образовавшаяся дикарбоновая кислота подвергается β -окислению.

Жирные кислоты с боковыми цепями, как, например, изовалериановая кислота, окисляются в теле животных, следуя в общем закону Кноопа о β -окислении; при этом сперва происходит отщепление метильной группы боковой цепи и образуется кислота с прямой цепью, содержащая на один углеродный радикал меньше, а затем уже эта последняя подвергается β -окислению:



Что касается ненасыщенных кислот, то они могут, присоединяя воду, превратиться в насыщенные оксикислоты, которые дальше будут распадаться вышеуказанным способом:



Это подтверждается, например, фактом превращения кротоновой кислоты (при автолизе печени) в β -оксимасляную (Фридман и Масс — Friedmann и Masse):



Такую же судьбу испытывают и ароматические ненасыщенные кислоты (Декин), например:



Вообще можно сказать, что ненасыщенные жирные кислоты, окисляясь в животном организме, дают в общем такие же продукты, как соответствующие насыщенные кислоты.

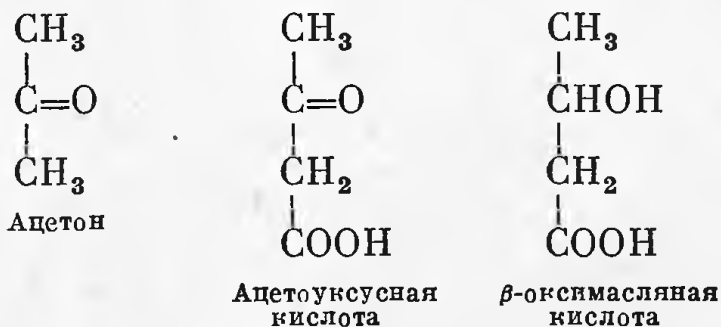
Исследования Шенгеймера и Риттенберга¹, произведенные с

¹ R. Schoenheimer a. D. Rittenberg, Journ. biol. Chem., 111, 175, 1935; 122, 227, 1937; 125, 495, 1938.

помощью дейтерия, введенного в состав насыщенных или ненасыщенных жирных кислот, поступающих в организм, установили возможность взаимного превращения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в теле животных.

IV. АЦЕТОНОВЫЕ ТЕЛА

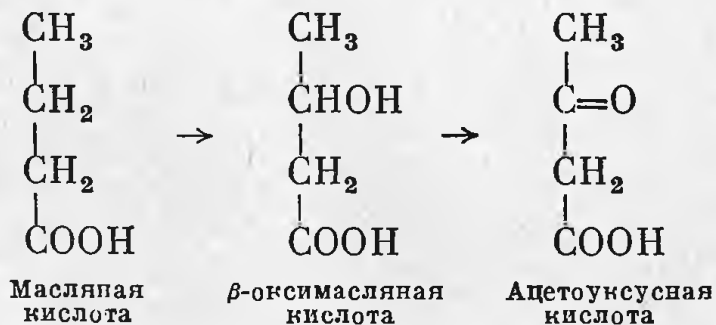
При тяжелых формах сахарного мочеизнурения (diabetes mellitus), как мы уже упоминали выше, в моче часто появляются ацетоновые тела. Под этим именем мы объединяем ацетон, ацетоуксусную и оксимасляную кислоты:



Появление ацетоновых тел в моче, или, как говорят, ацетонурия, наблюдается не только при сахарном диабете, но также и при продолжительном голодании, и при лихорадочных заболеваниях.

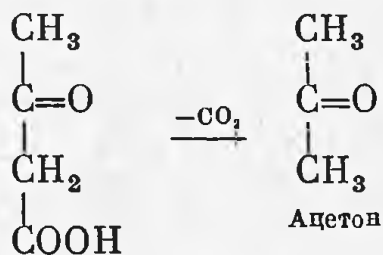
Каким путем образуются эти вещества и из чего они образуются? Давно уже было ясно, что углеводы не являются исходным материалом для образования ацетоновых тел, хотя бы по той причине, что ацетонурия при диабете может быть уменьшена доставкой в организм углеводов и, наоборот, может быть усилена и даже вызвана устранением углеводов из пищи диабетика. Исследования выяснили, что ацетоновые тела могут образоваться из жирных кислот и из аминокислот, но что главным источником ацетоновых тел являются жирные кислоты, т. е. жиры.

Мы только что видели, что при распаде жирных кислот путем окисления β-углеродного атома (по Кноопу) в числе промежуточных продуктов образуется β-оксимасляная кислота. Эта β-оксимасляная кислота, окисляясь, как было выше указано, превращается в ацетоуксусную кислоту:



Таким образом и β -оксимасляная кислота, и ацетоуксусная являются нормальными промежуточными продуктами распада жирных кислот.

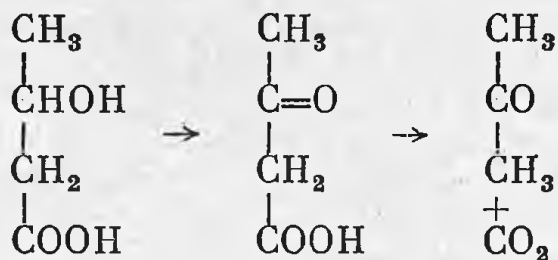
Ацетон может образоваться из ацетоуксусной кислоты путем отщепления от нее CO_2 .



Как было указано выше, Эмбден нашел, что в переживающей печени жирные кислоты с четным числом углеродных атомов, окисляясь, дают ацетон, ацетоуксусную и оксимасляную кислоты. Эти же вещества образуются также и при пропускании через переживающую печень аминокислот. Образование ацетоновых тел переживающей печенью задерживается, если печень богата гликогеном или если к питательной жидкости прибавить глюкозу (а также некоторые промежуточные продукты углеводного обмена): все эти вещества обладают антикетогенным действием. Механизм этого антикетогенного действия еще вполне не выяснен. Однако вышеуказанные факты делают понятным, почему при отсутствии углеводов в связи с диабетом или голоданием образуются и выделяются ацетоновые тела.

В здоровом организме, имеющем в своем распоряжении достаточное количество углеводов, образующихся при распаде жирных кислот, оксимасляная и ацетоуксусная кислоты немедленно при участии углеводов или продуктов их распада окисляются до конца, т. е. до CO_2 и H_2O .

Если же организм испытывает недостаток в углеводах или способность их использовать нарушена (что имеет место в организме диабетика), то оксимасляная кислота окисляется в ацетоуксусную, а эта последняя расщепляется на ацетон и CO_2 :



Таким образом, при диабете (а также и при отсутствии углеводов в организме вследствие, например, углеводного или полного голодания) превращение оксимасляной кислоты идет не по обычному пути; с другой стороны, при диабете, вероятно, распад оксимасляной и ацетоуксусной кислот вообще является

замедленным и потому часть их, не распадаясь до конца и не окисляясь до CO_2 и H_2O , переходит прямо в мочу вместе с ацетоном.

Углеводы, как мы только что сказали, обладают антикетогенным действием, т. е. уменьшают образование и выделение ацетоновых тел. В силу этого при диабете, когда имеет место сильная ацетонурия, угрожающая вызвать *coma diabeticum*, приходится вводить в пищу углеводы, хотя их введение и усиливает глюкозурию.

У. ОБМЕН ФОСФАТИДОВ И СТЕРИНОВ

Обмен фосфатидов. Наши сведения относительно обмена фосфатидов в животном организме (их распада и синтеза) пока еще очень ограничены; к тому же в относящихся сюда работах раньше не делалось различия между лецитинами и остальными фосфатидами и под именем лецитинов понималась обычно смесь фосфатидов в таком виде, в каком они выделяются из разных органов.

В органах пищеварения, как мы уже говорили, лецитин может быть расщеплен на холин, жирные кислоты, глицерин и фосфорную кислоту. Всасывается ли наряду с этими продуктами расщепления и сам лецитин, пока еще не выяснено; не выяснено также, происходит ли во время всасывания обратный синтез лецитинов из составных частей их молекулы наподобие того, что имеет место с нейтральными жирами. Эйхгольц мог обнаружить лишь небольшое повышение содержания лецитинов в крови после кормления животных большими количествами их; причина этого может быть или в задержке лецитинов печенью, или в том, что они поступают в лимфу и ею постепенно передаются в кровь; последняя во всяком случае может быстро освобождаться от лецитина, отдавая его тканям.

Содержание лецитина в крови повышается не только после приема лецитина, но и после приема пищи, богатой нейтральными жирами (Рейхер, Блур). Ряд исследователей указывает на наличие взаимной связи между лецитинами, холестерином и общим количеством жира в крови: повышая, например, содержание холестерина в крови, мы тем самым вызываем повышение содержания лецитинов.

В различных органах обнаружено наличие ферментов¹, расщепляющих фосфатиды на их структурные составные части.

На вопрос о том, может ли животный организм синтезировать фосфатиды, используя для этой цели как органический, так и неорганический фосфор, теперь мы должны, по видимому, ответить утвердительно.

Первым доказательством возможности синтеза фосфатидов в животном организме явились исследования Тихомирова, по-

¹ Лецитаза, глицеринфосфатаза.

казавшего, что в неразвивающихся яичках шелкопряда содержится меньше фосфатидов, чем в развивающихся из них личинках, в которых, стало быть, происходит синтез фосфатидов.

Фингерлинг определял количества лецитина, которые выводились из организма птиц при носке яиц, и количества фосфатидов, поступавших в организм птиц с пищей, бедной органическими соединениями фосфора, и пришел к выводу о наличии синтеза лецитина в организме.

Мак Коллум нашел, что выведение из организма кур при носке яиц лецитина и кефалина не зависит от содержания органических фосфорных соединений в пище и что значительные количества фосфатидов выделяются даже при пище, совсем свободной от лецитина.

В изучении роли и превращений фосфатидов в животном организме большую роль сыграло применение радиоактивного фосфора. Последнее десятилетие характеризуется широким применением меченых или маркированных элементов для целей биохимического исследования, а именно применением тяжелого водорода, тяжелого азота, радиоактивного фосфора, углерода и др. Применение изотопов основано на том, что они, будучи введены в молекулы неорганических и органических веществ, ведут себя в химическом отношении, как обычные атомы. Вместе с тем, находясь в составе той или иной молекулы, изотопы делают ее отличимой от обычной молекулы, так как содержащиеся в ней изотопы могут быть открыты при помощи специальных методов исследования (а именно путем измерения плотности в случае тяжелых изотопов и радиоактивности в случае искусственно радиоактивных изотопов). Изотопный атом как бы метит, маркирует молекулу и тем самым позволяет следить за ее превращением в животном организме.

Так, например, при введении в организм (в кровь) фосфатида, в молекуле которого имеется радиоактивный изотоп фосфора (P^{32}), можно проследить за появлением молекул этого фосфатида в тех или иных органах или тканях, т. е. за передвижением их в организме, а также за разрушением их.

В клетках и тканях живого организма постоянно происходит распад и синтез различных веществ; молекула каждого вещества имеет свой срок пребывания в составе разных частей клетки или, как говорят, имеет свой срок «жизни» в клетке. Применение изотопов позволяет следить за интенсивностью «обновления» состава клеток и тканей, т. е. за интенсивностью обмена отдельных их составных частей.

При введении в организм неорганических фосфатов, содержащих радиоактивный фосфор, последний появляется в различных тканях и там в составе молекул фосфата утилизируется для синтеза различных фосфорных соединений, в том числе и для синтеза фосфатидов. Различные органические соединения фосфора получают таким образом меченые (маркиро-

ванные) молекулы, т. е. молекулы, содержащие атомы радиоактивного фосфора; это позволяет в дальнейшем следить за судьбой как этих меченых молекул, так и вообще того вещества, в составе которого имеются меченые молекулы.

Предположим, что в результате введения в организм неорганического фосфата, содержащего радиоактивный фосфор, определенное количество его пошло на синтез фосфатидов в печени; тогда в печени, наряду с обычными молекулами фосфатидов, появятся и меченые молекулы фосфатидов, т. е. молекулы фосфатидов, которые будут содержать атомы радиоактивного фосфора. В результате в каждом моле фосфатида печени содержится определенное количество меченых молекул. При дальнейших превращениях фосфатидов печени, а именно при их распаде и синтезе, этим превращениям подвергаются как обычные, так и меченые молекулы фосфатидов. По уменьшению количества меченых молекул можно судить об уменьшении количества фосфатидов, бывших в печени. Если обычный химический анализ указывает, что общее количество фосфатидов в печени при этом не уменьшается, то стало быть распавшиеся молекулы немедленно заменяются новыми, вновь синтезируемыми; стало быть определение количества меченых молекул, наряду с одновременным химическим анализом, позволяет судить об интенсивности «обновления» фосфатидного состава клеток печени, иначе говоря, об интенсивности фосфатидного обмена в печени.

Количество меченых (маркированных) молекул данного вещества в какой-либо ткани принято выражать не в единицах веса всех меченых молекул, а определять количество меченых молекул, которое приходится на 1 мг вещества и называют это «специфической активностью». Увеличение специфической активности говорит об образовании новых молекул и, наоборот, уменьшение «специфической активности» — о распаде данного вещества. Применение изотопов дает возможность сравнить интенсивность превращения того или иного вещества в различных органах и тканях. Так, например, по величине специфической активности фосфатидов отдельных органов и тканей после введения в организм радиоактивного фосфата можно судить об интенсивности обмена фосфатидов в этих тканях и органах.

Опыты с введением в организм крыс радиоактивного фосфора и последующим определением специфической активности фосфатидов различных органов показали, что отдельные ткани по степени интенсивности обмена фосфатидов в них можно распределить следующим образом: наиболее интенсивно обмен фосфатидов протекает в печени и в слизистой оболочке тонких кишок; наименее интенсивно в нервной ткани; несколько более интенсивно в мышцах конечностей и в мышцах сердца и в костях; среднее место между ними и печенью занимают почки, селезенка и легкие (Артцом).

Гевези (Hevesy) считает, что в течение 4 часов в слизистой оболочке тонких кишок обновляется 10% содержащихся в ней фосфатидов, в печени — 7,4%, в мышцах — 1,2% и в мозгу — 0,9%.

В обмене фосфатидов важная роль принадлежит печени; она снабжает фосфатидами кровь и другие ткани организма, а не только может получать фосфатиды из крови и удерживать их; синтезированные в печени фосфатиды поступают в кровь, а из нее — в различные органы, как, например, в мышцы (Артом).

Несмотря на то, что нервная ткань особенно богата фосфатидами, обмен фосфатидов в ней наименее интенсивен; она хотя и способна к синтезу фосфатидов, но этот синтез незначителен.

Применение радиоактивного фосфора дало возможность установить место образования фосфатидов (лецитина) яичного желтка; оказалось, что лецитин яичного желтка образуется в печени, а оттуда переходит в кровь, доставляется ею в яичник и поступает затем в желток (Гевези).

Опыты с введением в яйца кур радиоактивного фосфора показали, что фосфатиды яичного желтка, прежде чем быть использованными эмбрионом, подвергаются расщеплению.

Основная часть фосфатидов молока, как показали исследования Гевези с применением радиоактивного фосфора, синтезируется в молочной железе.

Синтез фосфатидов, как показали работы Хайкова (Chaikoff), Тангор (Tangor) и др., связан с процессом аэробного окисления гексоз: при работе со срезами мозга синтез фосфатидов в них увеличивается после прибавления глюкозы и других гексоз и, наоборот, тормозится веществами, замедляющими дыхание.

Обмен холестерина. Холестерин в тканях животного организма содержится как в свободном виде, так и в связанном, в виде сложных эфиров холестерина. В разных тканях содержатся ферменты (холестеразы), способные расщеплять эфиры холестерина. С другой стороны, для ряда органов имеются данные о наличии в них ферментов, катализирующих синтез сложных эфиров холестерина из свободного холестерина и жирных кислот. Прием в пищу холестерина вызывает у людей и всеядных кратковременное повышение содержания холестерина в крови (гиперхолестеринемия); затем он переходит в ткани, превращаясь частью в сложные эфиры. У кроликов продолжительным введением холестерина можно вызвать сильную гиперхолестеринемия и явления атеросклероза. В холестериновом обмене большая роль принадлежит печени, в которой могут отлагаться большие количества холестерина; печень является вместе с тем и органом выделения холестерина. Ряд авторов, например, Абелю (Abelous), большую роль в холестериновом обмене приписывает селезенке, считая, что она принимает участие и в процессах синтеза, и в процессах распада холестерина.

Вопрос о синтезе холестерина в животном организме, бывший долгое время спорным, решается сейчас в положительном смысле. Это было доказано опытами на животных, обнаруживавшими в течение долгого времени отрицательный холестериновый баланс, что свидетельствовало о непрерывно идущем синтезе холестерина в их организме.

С другой стороны, было обнаружено, что при развитии зародышей цыплят содержание холестерина в них увеличивается.

Наконец, Бемер нашел, что при кормлении щенят в течение ряда недель пищей, не содержащей холестерина, их тело, в конце концов, оказывается гораздо более богатым холестерином, чем тело животных того же помета, убитых в начале опыта.

ЛИТЕРАТУРА К ПЯТОЙ ГЛАВЕ

Dakin, Oxidations and reductions in the animal body, 2-е изд., 1922. — A. Grigaut, Le cycle de la cholestérimie, 1913. — J. Bang, Chemie und Biochemie der Lipide, 1911. — Абдергальден, Учебник физиологической химии, Медгиз, 1934. — Leathes, The Fats (Monographs of Biochemistry). — Maclean, Lecithin and allied Substances. The Lipins (Monographs of Biochemistry, 1920). — Kühnau, Die Fette im Stoffwechsel, Oppenheimer's Handbuch der Biochemie, 2-е изд., Erg.-Werk, Bd. 3, 1936. — Schultz, Stoffwechsel der Phosphatide, Bd. VIII, стр. 534. — Schultz, Stoffwechsel des Cholesterins, там же, стр. 545. — Тангаузер, Руководство по обмену веществ, 1933. — Лондон, Обмен веществ в животном организме, 1932. — Штубер, Клиническая физиология, 1929.

ШЕСТАЯ ГЛАВА

БЕЛКОВЫЕ ВЕЩЕСТВА, ИЛИ ПРОТЕИНЫ

(протиды)¹

Белки, или белковые вещества, или протеины, представляют собой сложные вещества с большим молекулярным весом, строение которых сложнее строения углеводов и жиров. Белки содержатся в каждой клетке животного и растительного организма, причем в животных клетках белков содержится больше, чем в растительных клетках. Так, например, в человеческом теле при перерасчете на сухое вещество содержится 46,9% белковых веществ и 15,1% производных белковых веществ, иначе говоря, 62% азотистых веществ, в то время как жиров содержится только 7,7%, углеводов 1,9% и золы 28,4%.

В растениях белков содержится меньше, а именно в семенах злаков содержится при перерасчете на сухое вещество около 12% белков, в семенах бобовых — от 25 до 35%, в клубнях и корнях картофеля — 2%.

Белки являются основным материалом, из которого построена протоплазма живых клеток; различные биохимические процессы, происходящие в живой клетке, связаны с ее белковым субстратом. Среди естественных высокомолекулярных органических соединений, находящихся в природе, преобладающую роль и по количеству играют белковые вещества.

Разнообразие формы и структуры живого организма соответствует разнообразию основного его строительного материала, а именно белков.

Белковые вещества уже с давних пор привлекали к себе внимание ученых, так как белкам издавна придавали большое значение как носителям жизненных функций. Насколько большее значение придавали белкам, видно из того, что Мульдер в 20-х годах прошлого столетия дал им название протеинов

¹ Предложенное Международной комиссией по реформе биолого-химической номенклатуры название протиды является более широким, чем, например, название «белки», так как оно охватывает и аминокислоты, и все те вещества, при гидролизе которых получают аминокислоты (т. е. простые и сложные белки).

(«протос» по-гречески — первый), желая подчеркнуть их первенствующее значение.

Впервые с исчерпывающей ясностью указал на значение белковых тел для понимания жизни Ф. Энгельс.

«Повсюду, — говорил Энгельс, — где имеется жизнь, мы находим, что она связана с белковым телом, и повсюду, где имеется белковое тело, не находящееся в процессе разложения, мы встречаем и явления жизни» (Анти-Дюринг, стр. 258).

«Жизнь есть форма существования белковых тел, и эта форма существования заключается по существу в постоянном обновлении их химических составных частей» (там же, стр. 258).

«...Если когда-нибудь химии удастся искусственно создать белок, ... этот белок должен будет обнаруживать явления жизни, как бы слабы они ни были» (Энгельс, Анти-Дюринг, стр. 258).

Все последующие исследования подтвердили правильность положения Энгельса о значении белка в организме как его важнейшей составной части, об основных свойствах белка, о значении синтеза белка для понимания природы и строения живой материи.

Первые белковые вещества как особые химические тела были выделены из различных материалов в течение 1747—1805 гг. (начиная с выделения Беккари клейковины в 1747 г.). Начало изучения химии белков было положено в 1820 г. Браконно, который впервые подверг белки гидролизу кислотой и выделил из полученной смеси один из продуктов распада белков, названный им *sucré de gelatine*, но впоследствии получивший название гликокола: это была первая аминокислота, выделенная из смеси продуктов распада белков. Далее появилась работа Мульдера, названного протеином то единое тело, которое, по его мнению, лежит в основе каждого белка, и Либиха, совершенно ясно указавшего на роль белков в питании.

Одновременно с этим в начале прошлого столетия зародилось учение о белковом обмене, когда в связи с обнаружением в моче мочевины (Рюэль, 1773) и в соке, выжатом из спаржи, — аспарагина (Вокелен и Робики, 1806), возникло представление, что при сжигании белка в животном организме образуется мочевина, а при распаде белка в растениях образуется аспарагин, из которого в растении снова синтезируется белок. Вслед за этим в 1875 г. появилась (Шюценбергер) уреидная теория строения белка, согласно которой белок представляет собой комплексный уреид (мочевину).

В это время (в 70-х годах прошлого столетия), наряду с аналитическими работами, появились и первые попытки синтеза белковых веществ из мочевины и аспарагина. К тому же времени относятся и представления о существовании так называемого живого (Пфлюгер), или активного (Лев), белка.

С 80-х годов прошлого столетия начался новый период. Благодаря синтетическим исследованиям по химии белков (Курциус, Э. Фишер, Коссель, Осборн), установившим, что белок не является простым телом — полимером мочевины или аспарагина, а представляет собой очень сложное тело, состоящее из различных комбинаций разнообразных группировок, — учение о химии белка стало на прочную почву и сейчас продолжает успешно развиваться на основе разработки и применения новых специальных методов и использования всего арсенала методики и аппаратуры современных химии, физики и биологии.

Белки отличаются от углеводов и жиров тем, что они всегда содержат в своей частице азот, являясь, таким образом, азо-

тистыми веществами. Кроме азота, в молекуле белков содержатся углерод, водород, кислород, сера (почти всегда) и иногда фосфор.

Различные белки в среднем содержат (в процентах):

Углерод	50,6—54,5
Водород	6,5— 7,3
Азот	15,0—17,6
Сера	0,3— 2,5
Кислород	21,5 23,5

Фосфор содержится только в некоторых белках.

Белковые вещества встречаются в различных состояниях: одни из белков являются жидкими, как, например, белки в молоке, в кровяной плазме, но эти жидкости не представляют собой истинных растворов, а являются коллоидальными растворами, так как если налить такой раствор белков в диализатор, то белки не диффундируют через животную или растительную перепонку, из которой состоит диализатор, а целиком остаются в нем; другие белки встречаются в природе в твердом состоянии, третьи являются полужидкими веществами.

Если растворы белков нагревать, то большинство из них при этом свертывается, но другие, наоборот, только при нагревании с водой переходят в раствор (например, желатина).

Трудно найти такие свойства, такие внешние признаки, которые были бы общими всем протеинам. Однако все белки характеризуются тем, что все они при естественном распаде (гидролизе) под влиянием ферментов и при искусственном расщеплении в водной среде дают особые азотистые вещества, называемые аминокислотами; для всех белков, таким образом, аминокислоты являются теми структурными элементами, из которых построены их молекулы. Поэтому протеины химически можно охарактеризовать как сложные вещества, встречающиеся главным образом в коллоидальном состоянии и построенные из соединенных между собой разнообразных аминокислот. Характеризуя белки в биологическом отношении, нужно подчеркнуть, что они составляют главную часть протоплазмы, являются ее основой, т. е. являются носителями жизни.

Так как в образовании белковых веществ может принимать участие до 20 разных аминокислот, то ясно, что может существовать множество различных видов белка, отличающихся друг от друга своим строением, своим аминокислотным составом.

Таким образом, для белковых веществ характерно их многообразие.

Есть, например, белковые вещества, совсем не содержащие серы. В других, как, например, в желатине, серы имеется 0,2%. В третьих, как, например, в белках роговых образований, в кератине, имеется около 5% серы. Есть белки, содержащие фосфор, и т. д.

Так как белки входят в состав клеток живых организмов и притом в больших количествах, то изучение белков имеет чрезвычайно важное и теоретическое, и практическое значение.

Теоретическое значение изучения белковых веществ заключается в том, что оно необходимо для познания сущности жизни.

Практическое значение изучения белков вытекает из того, что белки выполняют в животном организме пластическую, энергетическую и регуляторную роль.

Пластическая роль белков вызывает необходимость изучения вопроса о количестве белков, которое должно доставляться с пищей для покрытия непрерывно происходящих в организме трат белковых веществ, а также вопроса о качестве белков в пище, ибо белки, входящие в состав протоплазмы клеток, имеют определенную структуру, построены из определенных аминокислот, многие из которых не могут быть синтезированы в организме.

Белки, подобно углеводам и жирам, могут служить источниками энергии, причем из общего обмена энергии на долю белков приходится 12—16%.

Как дальше будет видно, белкам принадлежит важная роль и в регуляции разнообразных процессов обмена веществ, ибо белки входят в состав различных ферментов в качестве их коллоидального носителя, или ферона. Из продуктов расщепления белков (аминокислот) образуются гормоны и т. д.

Все это ставит белки на особое место по сравнению с углеводами и жирами.

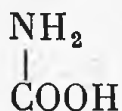
Ввиду того что свойства белковых веществ зависят от свойств и способов соединения входящих в их состав аминокислот, мы и начнем изучение белковых веществ с ознакомления с аминокислотами. Аминокислоты интересны не только тем, что из них построены белки, но и тем, что при превращении протеинов в нашем теле они играют ту же роль, что и глюкоза при углеводном обмене: происходит ли распад белковых веществ, происходит ли их синтез, — всегда в центре стоит образование аминокислот, которые или распадаются дальше до образования конечных продуктов белкового обмена, или, соединяясь вместе, идут на образование новых белковых веществ.

I. АМИНОКИСЛОТЫ

Аминокислоты являются производными кислот жирного или ароматического ряда, в которых водород у углерода, находящегося в α -положении к карбоксильной (кислотной) группе, замещен аминогруппой — NH_2 . Наиболее простой аминокислотой должно быть производное от муравьиной кислоты:

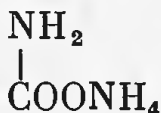


Такая аминоруавьиная кислота должна была бы иметь структуру

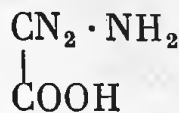


Аминоруавьиная кислота не входит в состав белковой молекулы и вообще не существует в свободном виде, но ее аммиачная соль известна и носит название соли карбаминовой кислоты.

Поэтому самой простой аминокислотой является аминокислота, производное уксусной кислоты.



Карбаминовокислый аммоний



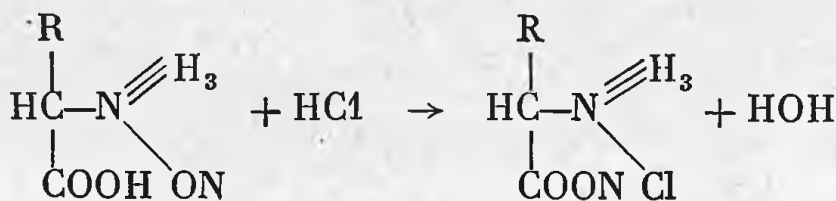
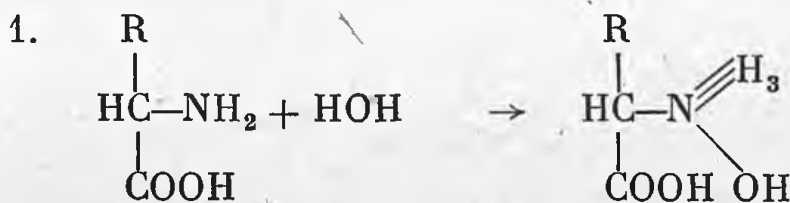
Аминокислота

Аминокислоты, вследствие наличия в их частице группы NH_2 ,

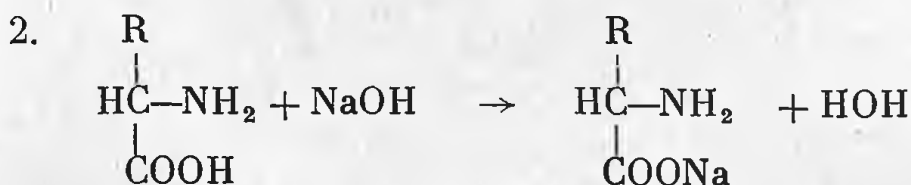
являются основаниями, а вследствие содержания кислотной группы COOH являются кислотами.

Иначе говоря, аминокислоты являются амфолитами. У большинства аминокислот основные и кислые свойства их почти равны, поэтому их водные растворы практически нейтральны; однако аминокислоты как амфолиты могут образовывать соли как с кислотами, так и с основаниями: при кислой реакции аминокислоты ведут себя, как основания, и могут давать соли, реагируя своими аминогруппами; при щелочной реакции, наоборот, они ведут себя, как кислоты, и могут образовать соли, вступая в реакцию своими кислотными группами.

Вот как можно представить образование аминокислотами солей с кислотами (1) и основаниями (2):



Солянокислая соль аминокислоты



Натриевая соль аминокислоты

От амфолитного характера аминокислот зависит их способность, а также способность белков быть буферами, т. е. принимать участие в сохранении определенной реакции среды.

Если аминокислота содержит две группы COOH (является двуосновной), то она имеет ясно выраженный кислотный характер. Если же аминокислота имеет две аминогруппы (NH_2), то она обладает ясно выраженным основным характером.

В молекулах жирных и ароматических кислот аминогруппой может быть замещен один атом водорода (моноаминокислоты) или два (диаминокислоты). С другой стороны, замещению могут подвергаться как одноосновные кислоты (аминомонокарбоновые кислоты), так и двуосновные (аминодикарбоновые кислоты).

Поэтому все аминокислоты делятся на следующие группы.

I. Жирные аминокислоты

1. Моноаминомонокарбоновые кислоты: гликоколи, аланин, аминомасляная кислота, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин. Сюда же относятся серин и аминоксималяная кислота, которые содержат оксигруппу и являются, таким образом, моноаминоксимонокарбоновыми кислотами, а также цистеин и метионин, содержащие серу и являющиеся моноаминомотиомонокарбоновыми кислотами.

2. Моноаминодикарбоновые кислоты: аспарагиновая и глутаминовая кислоты.

3. Диаминомонокарбоновые кислоты: лизин, аргинин, содержащий, кроме одной аминогруппы, еще гуанидиновую группу, в которой также имеется свободная аминогруппа, и цитрулин.

4. Диаминодикарбоновые кислоты: цистин.

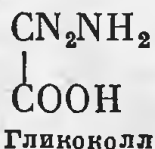
II. Ароматические аминокислоты

1. Кислоты гомоциклические: фенилаланин и тирозин.

2. Кислоты гетероциклические: а) моноаминомонокарбоновые: триптофан, гистидин;

б) моноиминокарбоновые: пролин и оксипролин.

1. Моноаминомонокарбоновые кислоты

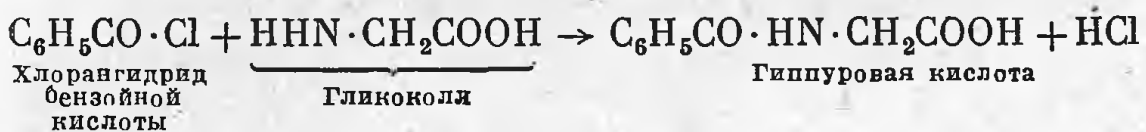


Аминоксусная кислота, или гликоколл, или глицин, является оптически недеятельной аминокислотой, так как не содержит в своей молекуле асимметрического углеродного атома.

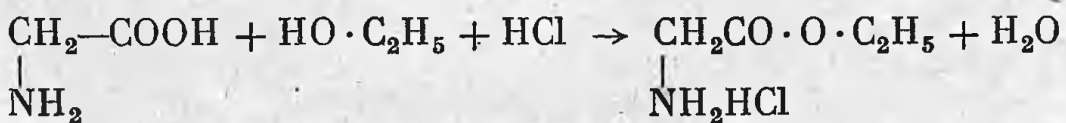
Все остальные аминокислоты, начиная с аланина, содержат в своей молекуле асимметрический углеродный атом, и поэтому все они оптически активны. Все встречающиеся в природе естественные аминокислоты по их строению относятся к I-ряду; вместе с тем одни из них вращают плоскость поляризации вправо, другие — влево. Таким образом, у аминокислот, так же как и у углеводов, обозначение «I-аминокислота» не всегда совпадает с направлением вращения; так, например, встречающийся в природе I-аланин является правовращающим. В дальнейшем знаками + и — мы будем обозначать право- и левовращающие аминокислоты, например, I-(+)-аланин.

Гликоколл содержится в большом количестве в желатине, отсутствует в альбуминах, казеине и гемоглобине. При кипячении водного раствора гликоколла с окисью меди жидкость окрашивается в синий цвет от образования медной соли гликоколла, выпадающей в виде кристаллов в осадок при охлаждении раствора. Такие медные соли дают все аминокислоты. Этими солями, вследствие их различной растворимости, пользуются для разделения аминокислот.

Аминогруппа гликоколла, равно как и других аминокислот, может вступать в соединение с хлорангидридами различных кислот; так, например, гликоколл и хлорангидрид бензойной кислоты дают гиппуровую кислоту:

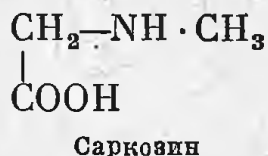


Если облить гликоколл (в порошке) абсолютным спиртом и через эту смесь пропускать высушенный газообразный хлористый водород, то гликоколл растворится, а после охлаждения нагретогося при этой реакции раствора выпадает кристаллический осадок хлористоводородной соли этилового эфира гликоколла:

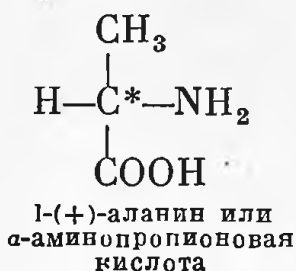


Как мы увидим дальше, Э. Фишер воспользовался этой реакцией для выделения и разделения аминокислот после гидролиза разных протеинов.

Производным гликоколла является саркозин — вещество, входящее в состав мышечной ткани и представляющее собой по строению метил-гликоколл:



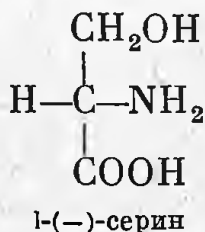
Аланин является производным пропионовой кислоты, т. е. это — аминопропионовая кислота. Аланин содержит в своей частице асимметрический атом углерода; он обладает поэтому оптической деятельностью и может существовать в двух модификациях: левовращающего и правовращающего аланина:



Аланин содержится в большом количестве в белковых веществах шелка.

В составе белковых веществ содержится только правовращающий изомер аланина; путем же синтеза получается всегда неактивный, рацемический аланин. Этот последний может быть различными способами разложен на свои оптически деятельные компоненты.

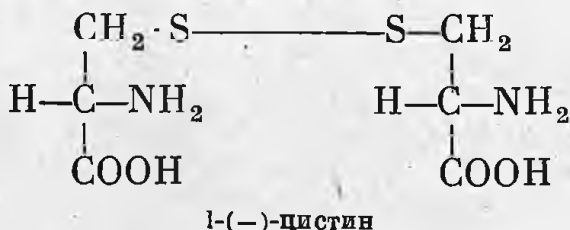
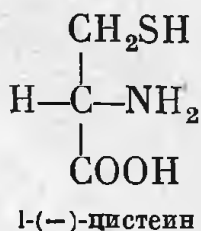
l-серин, или α-амино-β-оксипропионовая кислота, является аланином, в молекуле которого один водород в группе CH₂ замещен гидроксилем (OH). Он оптически деятелен; в белках содержится только левый изомер серина:



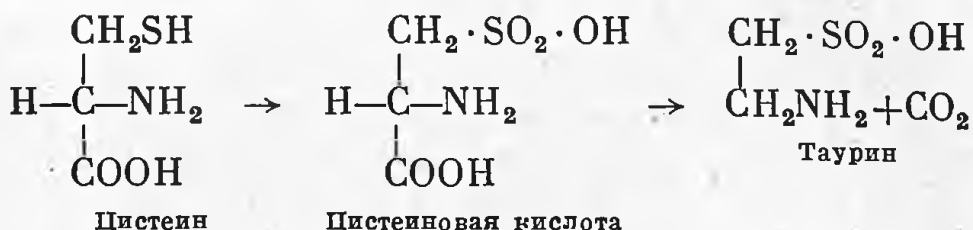
l-цистеин также является аминокислотой, близкой к аланину; он представляет собой α-амино-β-тиопропионовую кислоту.

Цистеин является нестойким соединением и легко превращается в аминокислоту цистин.

Цистин состоит из остатков двух частиц цистеина. Цистин содержится в больших количествах в волосах, ногтях, рогах, перьях и эпидермисе. Цистин появляется также в моче или в виде мелкого кристаллического осадка, или в виде цистиновых камней при особой болезни обмена веществ, называемой цистинурией. Цистин представляет собой, как видно из структурной формулы, диаминодикарбоновую кислоту.



Цистеин при окислении превращается в цистеиновую кислоту, а она, отщепляя CO_2 , дает таурин:



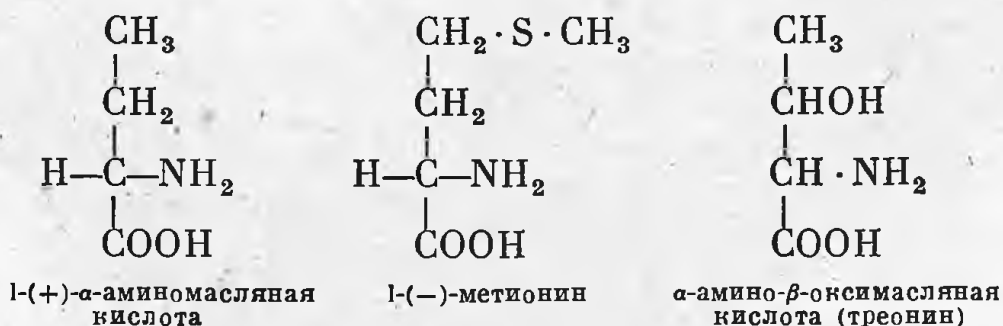
Таурин содержится в желчи в виде таурохолевой кислоты, представляющей собой соединение таурина и холевой кислоты.

α -аминомасляная кислота встречается в белках редко. Значительно более распространена аминокислота метионин, являющаяся α -амино- γ -метилтиомасляной кислотой.

Метионин, наряду с цистеином, является главным источником серы, содержащейся в белковых веществах; некоторые белки содержат метионина больше, чем цистеина.

α -амино- β -оксимасляная кислота, или треонин, является также производным аминокислоты. Она содержится в различных белках, например, в казеине, и является биологически важной аминокислотой, ибо если удалить ее из подвергнутого гидролизу казеина, то такой гидролизат при кормлении животных оказывается неполноценным (на таком рационе молодые животные не растут).

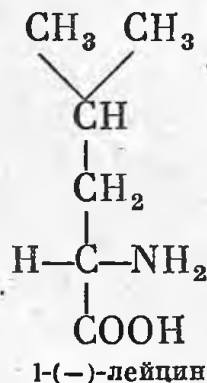
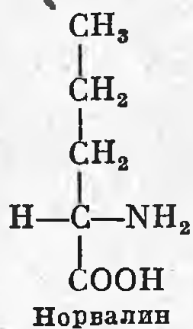
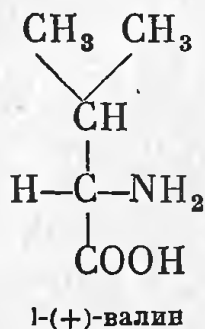
Валин, или α -аминоизовалериановая кислота, является производным изовалериановой кислоты. Валин удается выделить из белков в очень небольших количествах, так как он трудно отделим от лейцина, наиболее близкой к нему по структуре аминокислоты.



Норвалин, являющийся α -аминовалериановой кислотой и имеющий неразветвленную цепь, значительно менее распространен, чем валин.

Лейцин, или аминокaproновая кислота (аминоизобутилуксусная кислота), принадлежит к числу наиболее распространенных аминокислот и содержится во многих белках в больших количествах.

Лейцин был найден в атеромах и в моче больных печенью.

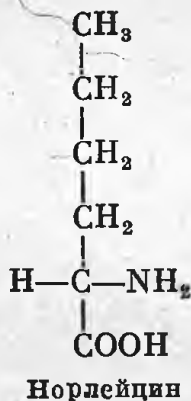
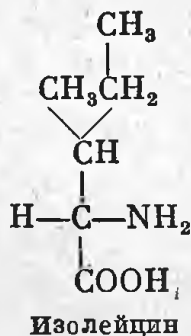


В белках содержится левый изомер лейцина.

Дрожжевые грибки *Penicillium glaucum* расщепляют из рацемического лейцина только правый изомер, оставляя левый нетронутым; 1-лейцин очень трудно растворим в воде.

1-(+)-изолейцин, то же — α -аминокапроновая кислота, или метил-этил- α -аминопропионовая; в воде растворим легче, чем лейцин.

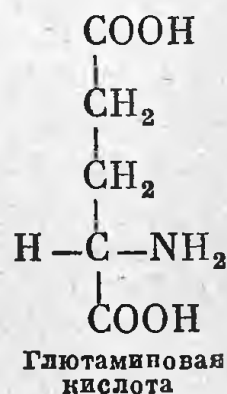
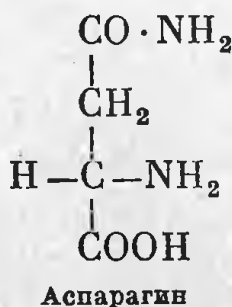
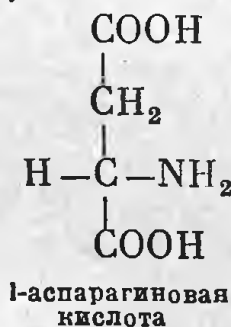
1-(+)-норлейцин — третий изомер α -аминокапроновой кислоты. Содержится в белках нервной ткани:



2. Моноаминодикарбоновые кислоты

1-(-)-аспарагиновая кислота содержится в составе разных белков; особенно распространена в растениях в виде амида аспарагина.

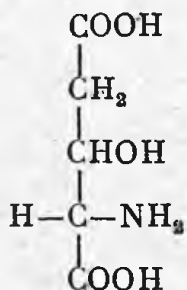
Аспарагиновая кислота обладает ясно выраженным кислотным характером, так как содержит две карбоксильные группы (COOH).



1-(+)-глутаминовая кислота, или α -аминоглутаровая, содержится в больших количествах в казеине (белке молока) и желатине.

Раствор глутаминовой кислоты реагирует кисло, так как она принадлежит и двусловным кислотам.

Оксиглутаминовая кислота является производным глутаминовой кислоты:



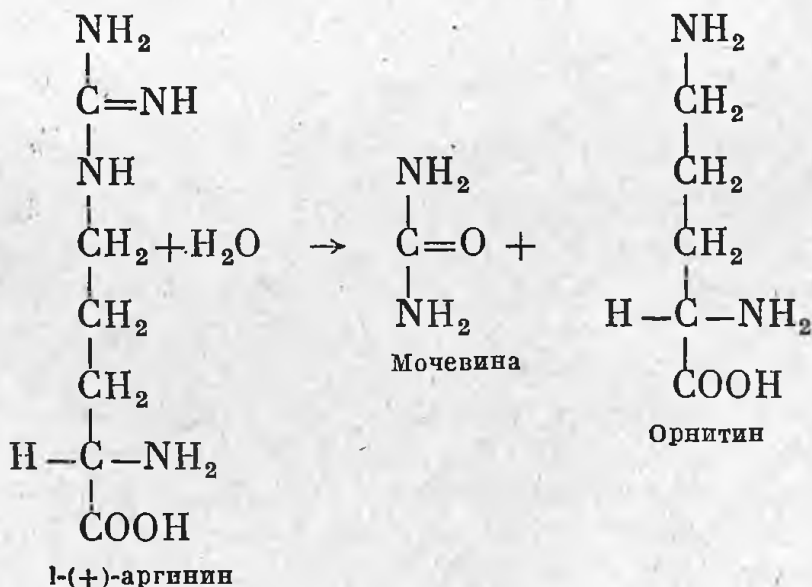
3. Диаминокислоты

Аргинин по своему строению является гуанидин — аминокислотой. Аргинин входит в состав разнообразнейших белковых веществ. Его раствор имеет щелочную реакцию, так как аргинин содержит с своей частице две аминокислоты; другие же рассмотренные нами до сих пор аминокислоты имели или амфотерную реакцию, или кислую.

При гидролизе с помощью барита аргинин распадается на аминокислоту орнитин и мочевину.

Так же расщепляет аргинин открытый Косселем и Дэкином фермент аргиназа¹.

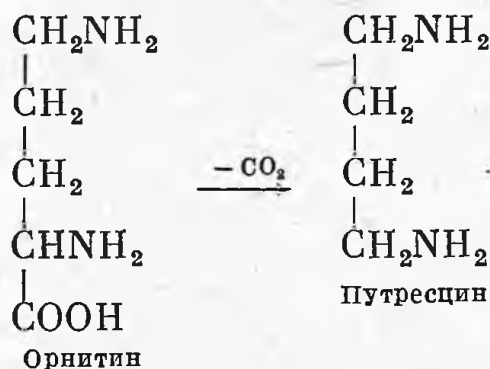
Орнитин, или α -, δ -диамино-валериановая кислота, в свободном виде не является компонентом белковой молекулы и получается только при гидролизе аргинина.



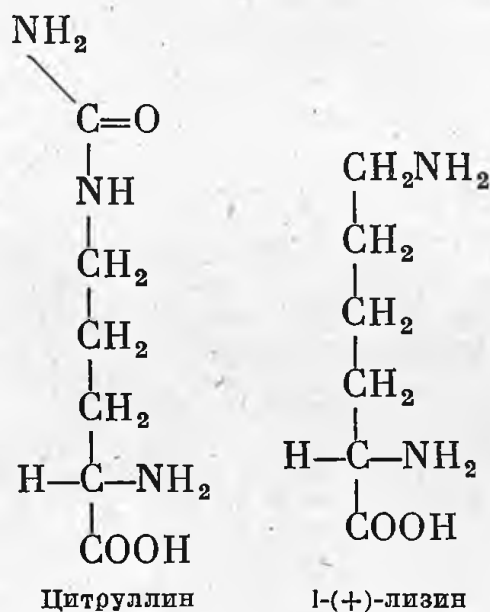
Аэробные гнилостные бактерии переводят орнитин в ядовитый диамин — путресцин:

¹ См. раздел об образовании мочевины.

Путресцин (тетраметилендиамин) относится к протаминам; он называется также трупным ядом, так как образуется при гниении трупов; может образоваться также в кишках при гниении белков и тогда появляется в моче. В небольших количествах содержится в моче при цистинурии.



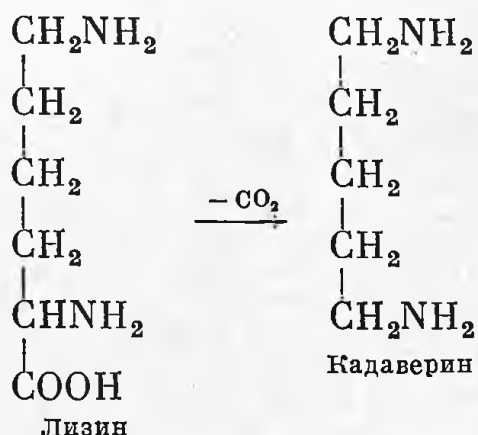
Цитруллин, или **карбаминоорнитин**, образуется в качестве промежуточного продукта при образовании в организме мочевины из аммиака, угольной кислоты и орнитина. Цитруллин найден только в нескольких белках.



d-лизин (α -, ϵ -диаминокапроновая кислота) содержится почти во всех белковых веществах, но в наибольшем количестве в протаминах. Растворы лизина, как диаминокислоты, имеют щелочную реакцию.

При выделении аминокислот из той смеси их, которая получается после гидролиза белков, диаминокислоты — аргинин и лизин — вместе с третьей аминокислотой — гистидином (о ней речь будет дальше) — переходят в одну фракцию; все эти три аминокислоты содержат по шести углеродных атомов и поэтому, когда еще не было изучено их строение, они были соединены в одну группу и названы гексоновыми основаниями. Методика выделения и разделения гексоновых оснований была разработана Косселем и Кучером (Kutscher).

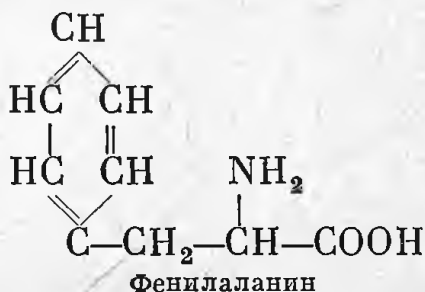
При гниении без доступа воздуха лизин, отщепляя CO_2 , превращается в диамин — кадаверин:



Кадаверин (пентаметилендиамин), подобно путресцину, относится к группе птомаинов, или трупных ядов; он содержится, подобно путресцину, в гниющих трупах; образуется также при гниении белков в кишках и появляется тогда в моче; точно так же содержится в моче при цистинурии.

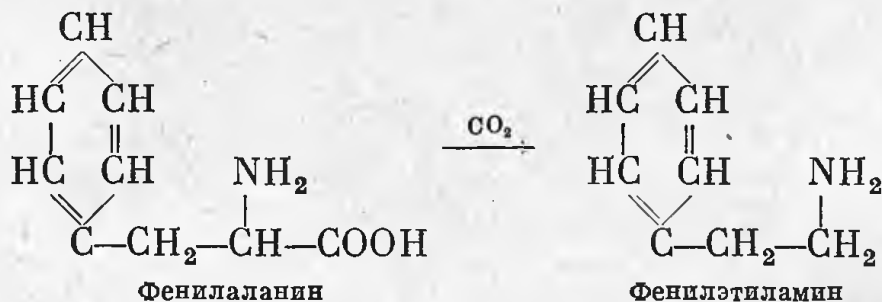
4. Ароматические гомоциклические аминокислоты

1-(+)-Фенилаланин, или α -амино- β -фенилпропионовая кислота, содержится почти во всех белках. При нагревании фенилаланина с крепкой азотной кислотой получается желтое окрашивание; эта реакция носит название ксантопротеиновой реакции; она получается и с белками и является качественной цветной реакцией на белки.



При отщеплении CO_2 фенилаланин превращается в амин — фенилэтиламин, относящийся к протеиногенным аминам, т. е. к аминам, которые могут образоваться из протеинов.

Фенилэтиламин образуется таким же путем из фенилаланина в кишках под влиянием кишечных бактерий:



l-(—)-тирозин по своему строению является пара-окси-фенилаланином, или α -амино- β -пара-оксифенилпропионовой кислотой.

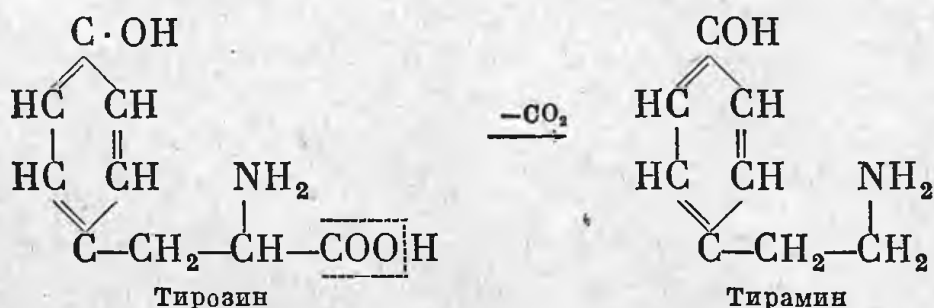


Тирозин является одной из наиболее распространенных аминокислот. Он очень трудно растворим в воде, поэтому при распаде белков выпадает в осадок. Открыть тирозин легко с помощью цветных реакций, одни из которых обуславливаются наличием в его молекуле ароматического кольца, другие — тем, что тирозин является фенолом (ароматическим спиртом). Как ароматическое соединение тирозин дает, подобно фенилаланину, ксантопротеиновую реакцию.

При нагревании тирозина или его раствора с миллоновским реактивом (раствор азотнокислой закиси и окиси ртути) получается красивое красное окрашивание. Эта реакция зависит от фенольного характера тирозина. Миллоновскую реакцию дают также белки¹ в силу наличия в их составе тирозина.

При действии на раствор тирозина водной вытяжки из некоторых грибов, например, из *Russula delica*, раствор окрашивается в красивый красный цвет; в дальнейшем появляется черный пигмент. Эта реакция зависит от действия на тирозин особого фермента — тирозиназы. Тирозиназа содержится не только в грибах, но и в картофельной шелухе, и в теле некоторых животных.

При отщеплении CO_2 тирозин превращается в протеиногенный амин — пара-оксифенилэтиламин, называемый также тирамином:

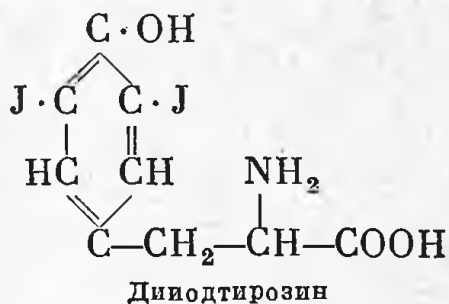


В молекулу тирозина может быть введен иод. При замещении двумя атомами иода атомов водорода получается диодтирозин. Такой диодти-

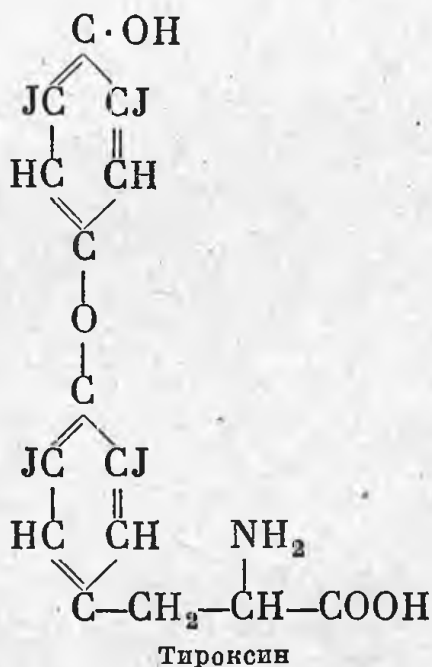
¹ С раствором белка миллоновский реактив дает сперва белый осадок, который при нагревании или при продолжительном стоянии краснеет.

розин был, например, выделен из щитовидной железы; содержится также в некоторых кораллах и губках.

Иод может также присоединяться и к тирамину, который превратится в таком случае в диодтирамин (см. формулу):



Баргер и Гаррингтон (Barger и Harrington) установили, что гормон щитовидной железы — тироксин — является производным тирозина, а именно тироксин построен из остатков двух молекул тирозина, в которых четыре атома водорода замещены иодом и от одной из которых отщепилась аминопропионовая кислота¹.



В свете этого факта становятся понятными наблюдения ряда авторов, что диодтирамин и диодтирозин при введении в животный организм оказывают на процессы обмена веществ во многом такое же влияние, как и гормоны щитовидной железы.

Оксифенилэтиламин (тирамин) может образоваться из тирозина в кишечнике под влиянием бактерий и в ряде органов под действием тканевых ферментов.

5. Гетероциклические аминокислоты

1-(—)-триптофан по своему строению является β -индол- α -аминопропионовой кислотой. Триптофан также принадлежит к числу очень распространенных аминокислот.

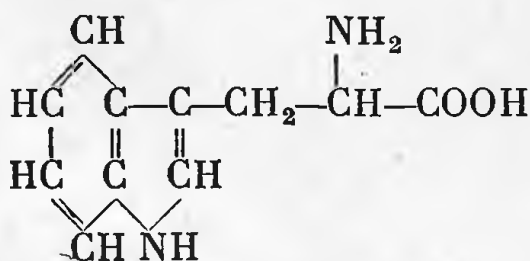
¹ Barger, Erg. d. Physiol., 27, 780, 1928.

Раствор триптофана с бромной или хлорной водой дает красивое розоватое или фиолетовое окрашивание, чем пользуются для открытия триптофана. Так как эту реакцию дает только свободный триптофан, то в начале гидролитического расщепления белков гидролизуемая жидкость этой реакции не дает; затем эта реакция появляется и все усиливается по мере отщепления новых количеств триптофана, пока он весь не станет свободным.

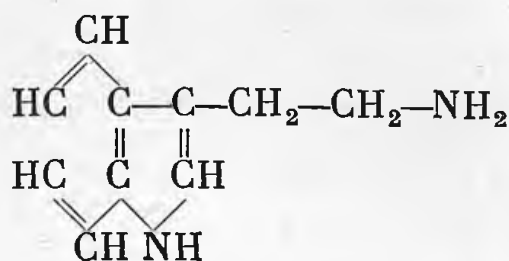
Триптофан, находящийся в составе белковой молекулы, дает цветную реакцию с глиоксиловой кислотой, которая также характерна и для свободного триптофана.

Триптофан дает ксантопротеиновую реакцию.

При гниении белков в кишках триптофан теряет боковую цепь, представляющую собой аланин, и превращается в индол — ядовитый продукт, который, всасываясь, обезвреживается в печени путем соединения с серной или глюкуроновой кислотой и в виде таких парных соединений выделяется с мочой.



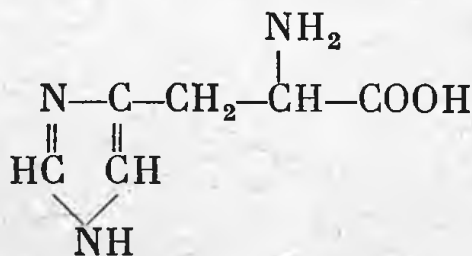
Триптофан



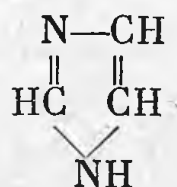
Индолэтиламин

При отщеплении CO_2 триптофан превращается в «протеиногенный амин» — индолэтиламин; это соединение могут образовывать из триптофана кишечные бактерии.

l-(—)-гистидин, или α -амино- β -имидазолпропионовая кислота, принадлежащая, как мы выше сказали, к гексоновым основаниям, содержится в большинстве белков; сравнительно много его в глубине — белке, входящем в состав гемоглобина.



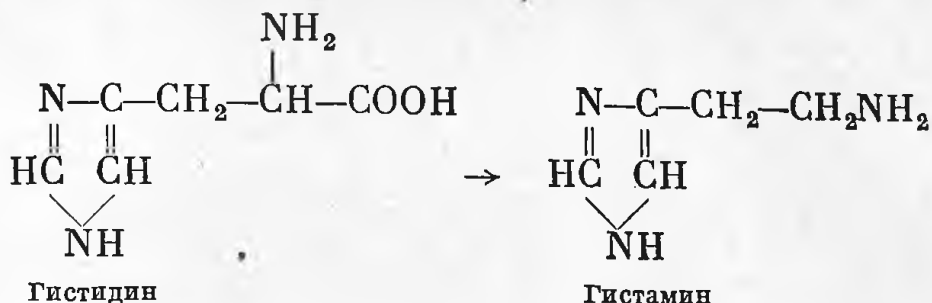
Гистидин



Имидазол

Характерной для гистидина является диазореакция с диазобензолсульфоновой кислотой (см. практикумы по биохимии).

При отщеплении CO_2 гистидин превращается в амин — α -имидазолэтиламин, называемый также гистамином:

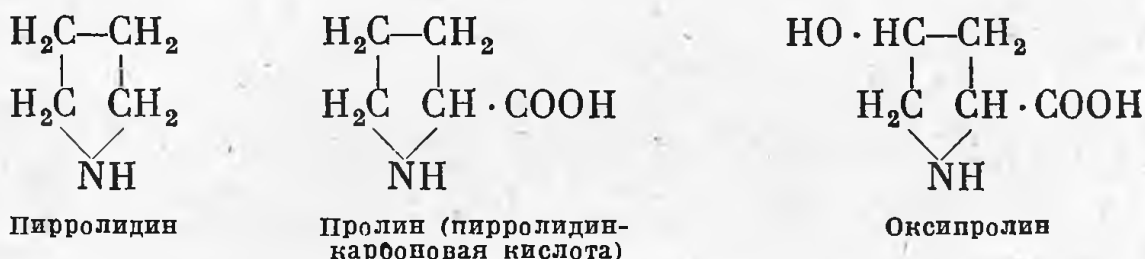


Гистамин является «протеиногенным амином», обладающим сильным физиологическим действием. Гистамин могут образовывать из гистидина кишечные бактерии, а также тканевые ферменты. Гистамин содержится в спорынье.

6. Общие свойства аминокислот

l-пролин, или α -пирролидин-карбоновая кислота, является производным пирролидина. Пролин содержится в казеине, желатине и других белках.

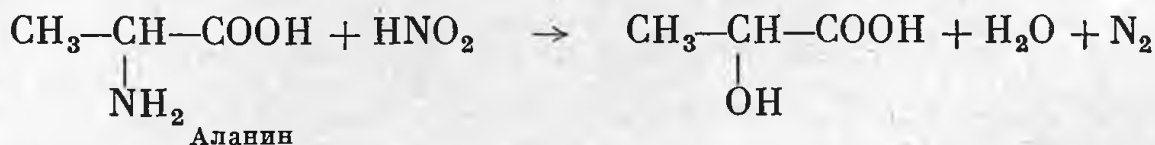
l-оксипролин, или γ -оксипирролидин- α -карбоновая кислота, содержится в желатине и других белках:



Для аминокислот характерны некоторые реакции, одними из которых пользуются как качественными реакциями на аминокислоты, а другие применяют для количественного определения входящего в состав аминокислот азота, т. е. азота их аминогрупп.

1. Все α -аминокислоты при кипячении их водного раствора с нингидрином дают красивую синюю окраску. Для получения этой реакции к 10 см³ жидкости, исследуемой на содержание аминокислот, прибавляют 0,2 см³ 1% раствора нингидрина, нагревают и кипятят в течение полуминуты. Эту реакцию дают также пептоны, полипептиды и белки.

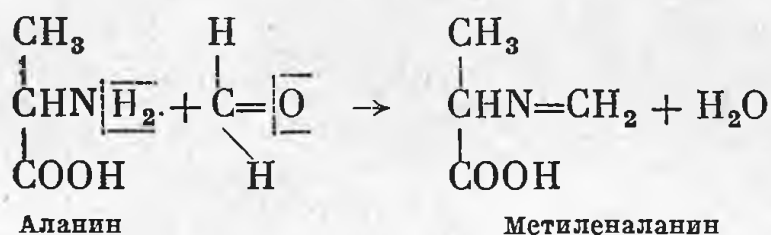
2. Азотистая кислота разлагает аминокислоты таким образом, что азот их аминогрупп выделяется в виде газообразного азота:



Этим свойством аминокислот ван Слайк (van Slyke) воспользовался для количественного определения азота свободных аминогрупп.

Если в растворе имеется несколько аминокислот, то при действии на них азотистой кислоты азот их аминогрупп будет выделяться в виде газообразного азота; при этом, как видно из приведенной формулы, на атом азота каждой аминогруппы будет выделяться азот (один атом) одной молекулы азотистой кислоты. Определяя одновременно содержание всего азота в жидкости (по способу, например, Кьельдаля) и сравнивая найденное количество с количеством азота аминогрупп, определенным по ван Слайку, можно видеть, имеются ли в растворе только свободные аминокислоты или имеются и другие азотистые соединения (например, белки), в которых азот находится не только в составе свободных аминогрупп. Если белок подвергать гидролизу и в разные моменты гидролиза определять в гидролизуемой жидкости азот по ван Слайку, то по мере течения гидролиза, по мере отщепления все новых и новых количеств свободных аминокислот количество азота, определяемого по способу ван Слайка, будет все время увеличиваться, пока не освободятся все аминокислоты, принимавшие участие в построении молекулы данного белка.

3. Формолтитрование по Зёренсену (Sørensen). Аминокислоты обладают способностью вступать за счет своих аминогрупп в соединение с альдегидами, в том числе и с формальдегидом:



В результате такой реакции образуются метиленаминокислоты; они, теряя свободную аминогруппу, теряют и свой основной характер. Карбоксильная же группа сохраняется у них в целости, и поэтому они становятся настоящими одноосновными кислотами. Количество карбоксильных групп в них можно определить титрованием щелочью.

На этом свойстве аминокислот основано их определение по способу формолтитрования по Зёренсену.

К раствору, в котором содержатся аминокислоты, приливается определенное количество формалина, который связывает аминогруппы, затем раствор титруется, и по количеству кислотных групп судят о количестве аминогрупп. Формолтитрование по Зёренсену позволяет судить о том, находятся ли в растворе свободные аминокислоты или они соединены вместе в более или менее крупные обломки: если на титрование трех молекул свободных аминокислот идет определенное количество щелочи, то на титрование вещества, представляющего собой результат соединения вместе трех молекул аминокислот, — соединения такого рода, что аминогруппы одной кислоты соединены с карбоксилами другой, — пойдет щелочи в два раза меньше. Ведь три молекулы свободных аминокислот содержат три свободные карбоксильные группы, а вышеуказанные соединения из трех молекул аминокислот — только одну свободную карбоксильную группу.

Этот метод Зёренсена также применим к тому, чтобы следить за расщеплением белков при их гидролизе.

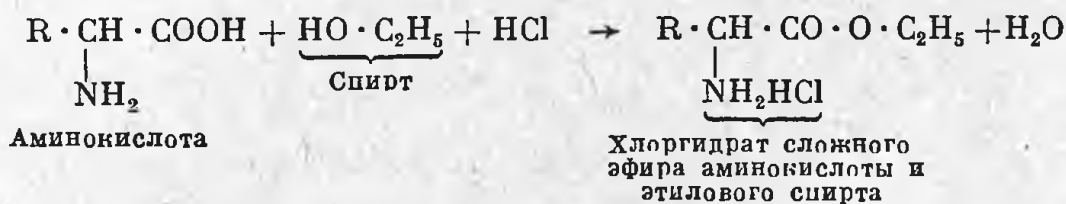
II. СПОСОБ СВЯЗИ АМИНОКИСЛОТ В МОЛЕКУЛЕ БЕЛКОВ; ПЕПТОНЫ И ПОЛИПЕПТИДЫ

Когда было установлено, что при распаде белковых веществ получается смесь различных аминокислот, то перед исследователями встала задача выяснить, какие отличия существуют между отдельными белковыми веществами со стороны качества и количества входящих в их состав аминокислот. Нужно было узнать, отличаются ли белки друг от друга тем, что в одних присутствуют одни аминокислоты, а в других — другие, или тем, что во всех белках содержатся одинаковые количества одних и тех же аминокислот, но эти аминокислоты в молекулах разных белков соединены между собой различным образом. Для решения этого вопроса необходимо было иметь возможность количественно выделить и определить аминокислоты.

1. Гидролиз белков и выделение аминокислот

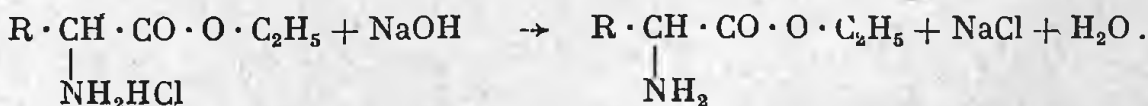
Ввиду того что различные аминокислоты очень близки друг к другу по своим свойствам, разделение их и количественное определение являются делом очень трудным. Громадную роль в решении поставленного выше вопроса сыграл предложенный Э. Фишером метод определения моноаминокислот, который вместе со способом Косселя и Кучера, служащим для определения гексоновых оснований, позволил составить в главных чертах представление о составе разных белковых веществ.

Способ Фишера состоит в следующем: исследуемый белок прежде всего должен быть подвергнут полному гидролизу. Для этой цели белковые вещества кипятят в течение нескольких часов с крепкой соляной или 25% серной кислотой. По окончании гидролиза аминокислоты — аргинин, лизин и гистидин — осаждаются фосфорновольфрамовой кислотой и отфильтровываются. После удаления избытка фосфорновольфрамовой кислоты фильтрат выпаривается при низкой температуре под уменьшенным давлением; после этого аминокислоты переводятся в хлоргидраты сложных эфиров аминокислот и этилового спирта таким образом, что осадок обливается абсолютным спиртом и через смесь пропускается газообразный хлористый водород до насыщения. Хлоргидраты сложных эфиров аминокислот оказываются в растворе, кроме сложного эфира гликоколла, который при достаточной концентрации раствора выкристаллизовывается:



Для разделения остальных аминокислот сперва необходимо перевести хлоргидраты сложных эфиров в свободные эфиры.

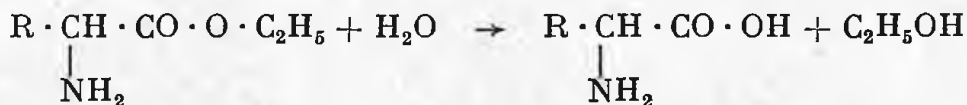
Для этого смесь хлоргидратов сложных эфиров обрабатывают едким натром:



Аминокислотный состав

Аминокислоты	Б е л								
	Сывороточный альбумин лошади	Яичный альбумин курицы (кристалл)	Альбумин молока коровы	Глобулин сывротки лошади	Фибрин	Синтонин из мышц коровы	Казеиноген молока коровы	Глобин из гемоглобина лошади	Гистон зобной железы
Гликоколл . . .	0	0	0	3,25	3,0	0,5	+	0	0,5
Аланин	2,7	8,1	2,5	2,22	3,6	4,0	0,9	4,29	3,5
Валин	—	2,5	2,5	—	1,0	0,9	1,0		
Лейцин	20,48	10,7	19,4	18,70	15,0	7,8	10,5	29,09	11,8
Глютаминová кислота	7,7	9,1	10,18	8,5	10,4	13,6	11,0 (29,0)	1,73	0,5
Аспарагиновая кислота	3,12	2,2	1,0	2,54	2,0	0,5	1,2	4,43	0
Серин	0,6	—	—	—	0,8		0,23	0,6	
Цистин	4,23	0,3	2,95	0,7 (1,51)	1,17		0,065	0,31	
Лизин	13,2	3,76	10,3	(2,25) 8,95	11,1	3,26	5,80	4,28	6,9
Аргинин . . .	4,9	4,91	3,7	3,95	7,4	5,06	4,84	5,42	15,5
Фенилаланин	3,1	5,17	2,4	3,84	2,5	2,5	3,5	4,24	2,2
Тирозин . . .	2,1	1,77	0,85	2,5	3,5	2,2	4,5	1,5	5,2
Пролин	1,04	3,56	4,0	2,8	3,6	3,3	3,1	2,34	1,5
Оксипролин .	—	—	—	—			0,25	1,04	
Триптофан . .	+	+	3,07	+			1,5	+	
Гистидин . . .	3,4	1,71	2,59	2,8	6,4	2,66	2,59	10,96	1,5

Затем обработкой этиловым (серным) эфиром переводят в эфирный раствор сложные эфиры моноаминомонокарбоновых кислот. После выпаривания этилового эфира остается жидкость, состоящая из смеси сложных эфиров разных кислот; они кипят при разной температуре и поэтому подвергаются фракционной отгонке под уменьшенным давлением. В полученных фракциях состоящих из сложных эфиров двух или трех аминокислот, из сложных эфиров получают свободные аминокислоты путем омыления их водой:



Затем аминокислоты в отдельных фракциях разделяются друг от друга путем дробной кристаллизации, образования солей и т. д., причем пролин отделяется прямо путем растворения его в абсолютном спирте.

Способ Э. Фишера, несмотря на все его преимущества и на ту роль, которую он сыграл в химии белков, не является в полном смысле слова количественным методом. В различные моменты обработки аминокислот возможны потери, и в результате при исследовании белков с помощью этого как будто точного способа удастся определить только 50—60% того количества аминокислот, которое можно было ожидать получить из данного белка. Являлось предположение, что большая часть структурных элементов белковой молекулы остается нам неизвестной.

некоторых белков

к и

Фиброин шелка	Эластин	Кератин из рога барана	Глиадин из пшеницы	Глютеин из пшеницы	Хордеин	Целин из кукурузы	Фазеолин из бобов	Легумин из гороха	Вигнин из вики	Глобулин из льняного семени	Белок картофеля (туберин)
40,5	25,75	0,45	0,68	0,89	0	0	0,55	0,38	0	+	—
25,0	6,6	1,6	2,66	4,65	0,43	9,73	1,8	2,08	0,97	1,03	} 4,9
—	1,0	4,5	3,34	0,24	0,13	1,88	1,04	1,0	0,34	12,71	
2,5	21,4	15,3	6,62	5,95	5,67	19,55	9,65	8,0	7,82	3,97	12,2
	0,8	26,2	43,66	23,42	43,20	26,17	14,54	16,97	16,89	11,58	4,6
	—	2,5	1,24	0,91	?	1,73	5,24	5,32	2,97	1,65	
1,8	—	1,1	0,13	0,74	?	1,02	0,38	0,53		+	
—	—	7,5	1,17	0,02	1,18		?	?	?		4,4
0,86	+	0,2	1,21	1,92	0,85	0	4,58	4,89	4,28	1,19	3,3
1,5	0,3	2,7	3,40	4,72	2,82	1,55	4,87	11,71	7,2	6,06	4,2
1,5	3,9	1,9	2,60	1,77	5,03	6,55	3,25	3,75	5,27	4,14	3,9
11,0	0,34	3,6	2,37	4,25	1,67	3,55	2,84	1,55	2,26	0,65	4,3
1,0	1,7	3,7	13,22	4,25	13,73	9,01	2,77	3,22	5,25	2,85	3,0
0,7			1,0	+	+	0	+	+	+	+	
—	—	—	2,19	1,76	2,27	0,82	2,62	2,42	3,08	1,66	2,3
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Оказалось, однако, что если смешать чистые аминокислоты и подвергнуть их всей описанной обработке (превратить в хлориды сложных эфиров, в чистые эфиры, подвергнуть фракционной перегонке, омылить и выделить отдельные аминокислоты), то никогда не удастся получить обратно все аминокислоты полностью, а потери и в этом случае достигают тех же 40%. Из этого можно было сделать вывод, что способ Э. Фишера открывает нам все составные части белков, но не позволяет получить каждую составную часть целиком. Несмотря на это, каждый новый анализ одного и того же белка, проведенный совершенно одинаково, дает одни и те же цифры для содержащихся в нем аминокислот.

Первым исследователем, производившим гидролиз белков путем кипячения с крепкой кислотой, подобно Фишеру, был Браconiо, выделивший при этом, как уже было указано выше, первую аминокислоту — гликоколл. Зеленский и Садиков (в 10-х годах нынешнего столетия) применили для расщепления белков метод нагревания в автоклаве с разведенными минеральными и даже органическими кислотами, имевший некоторые преимущества перед методом кипячения с крепкими минеральными кислотами как более мягкий, не вызывавший дальнейших изменений некоторых аминокислот.

В результате подобных исследований оказалось, что различные белки отличаются друг от друга главным образом количеством отдельных аминокислот в их молекуле и тем, что в некоторых белках отсутствует та или другая аминокислота; в общем же большинство белков построено из одних и тех же аминокислот.

Число аминокислот, найденных в разных белках, свыше двадцати.

В таблице на стр. 184, 185 приведены данные относительно содержания 16 аминокислот в различных белках животного и растительного происхождения¹. Каким же образом соединены между собой аминокислоты в молекуле белка?

О строении сложных коллоидальных полисахаридов мы судим по структуре менее сложных кристаллизирующихся полисахаридов, дисахаридов и трисахаридов. Не получают ли при гидролизе белков аналогичные промежуточные продукты, изучение строения которых дало бы нам возможность сделать заключение о структуре белков? Оказывается, что и гидролиз белков идет постепенно, подобно гидролизу полисахаридов: и здесь получается ряд более или менее сложных промежуточных продуктов, прежде чем получится смесь одних аминокислот. Такой гидролиз белков может быть вызван обработкой их или кислотами, или щелочами, или особыми так называемыми протеолитическими ферментами, или протеазами.

Получаемые при гидролизе белков промежуточные продукты отличаются от белков тем, что они растворимы в воде и не являются коллоидальными веществами, но и они, подобно белкам, построены из нескольких аминокислот. Этим промежуточным продуктам распада белков, изученным главным образом Кюне, Гофмейстером, Неймейстером, Зигфридом (Kühne, Hofmeister, Neumeister, Siegfried) и др., было дано название альбумоз и пептонов.

2. Альбумозы и пептоны

Альбумозы и пептоны отличаются друг от друга неодинаковой осаждаемостью различными солями. Под альбумозами понимают вещества, высаливаемые (осаждаемые) сернокислым аммонием. Пептоны сернокислым аммонием и другими солями не высаливаются.

Альбумозы и пептоны не являются какими-либо определенными продуктами белкового распада — продуктами определенного состава. Этим именем мы называем смесь различных более или менее сложных промежуточных продуктов распада белков, одни из которых, объединяемые под общим именем альбу-

¹ Таблица взята из статьи Strauss u. Collier, *Spezielle Chemie der Proteine* в «Oppenheimer's Handbuch der Biochemie», 2-е изд., т. I, стр. 696—701, 1924.

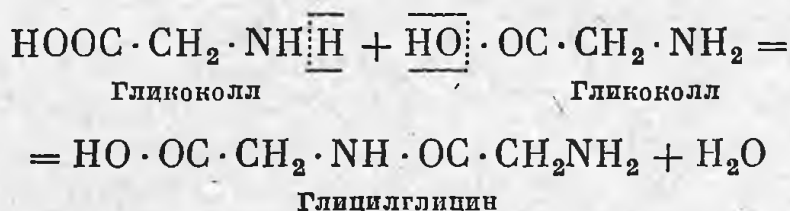
моз, высаливаются (как и белки); другие, объединяемые под именем пептонов, не высаливаются. Названия «альбумоза» и «пептон» являются, стало быть, равнозначащими названию «декстрины», которые включают в себя, как мы видели, все промежуточные продукты распада полисахаридов, структура которых не выяснена.

Абдергальден предложил отбросить название альбумозы, сохранив за промежуточными продуктами распада белков одно название пептонов, так как иначе невольно под альбумозами понимаем продукты, ближе стоящие к белку (чем пептоны), если они осаждаются нейтральными солями; невольно является мысль, что молекула альбумоз больше молекулы пептонов, а на самом деле, как показали исследования, высаливаемость зависит не от величины молекулы, а от присутствия в ней определенных аминокислот. Соединение с большой молекулой, близко стоящее к белкам, может не высаливаться, т. е. обладать свойствами пептонов, а соединение, построенное только из трех-четырех аминокислот, может высаливаться и быть альбумозой, и наоборот. Поэтому, по мнению Абдергальдена, лучше все промежуточные продукты называть пептонами, различая среди них высаливаемые и невысаливаемые пептоны.

Попытки выяснить структуру пептонов и тем самым подойти к выяснению структуры белковой молекулы были безуспешными, пока Фишер не предложил пойти по новому пути. Если нельзя узнать структуры белков путем анализа, то нельзя ли подойти к решению вопроса путем синтеза? Нельзя ли, синтезируя из аминокислот разнообразные более сложные продукты и сравнивая их свойства со свойствами пептонов, получить продукты, идентичные по свойствам с пептонами, и таким образом выяснить структуру пептонов, а дальше и белков? Таков был путь, намеченный Фишером.

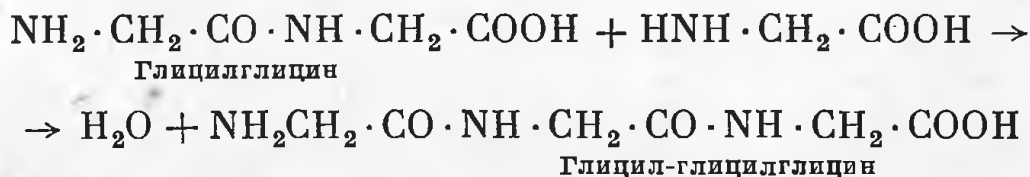
3. Полипептиды

Из возможных способов соединения аминокислот между собой Фишер избрал соединение по типу кислотных амидов; он соединял аминокислоты так, чтобы карбоксил одной кислоты соединялся с аминогруппой другой. В таком случае из двух, например, частиц гликоколлы получится соединение следующего состава:



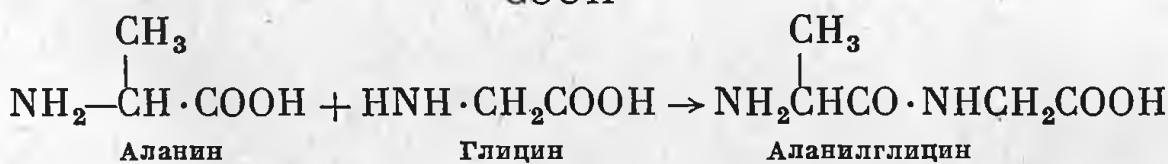
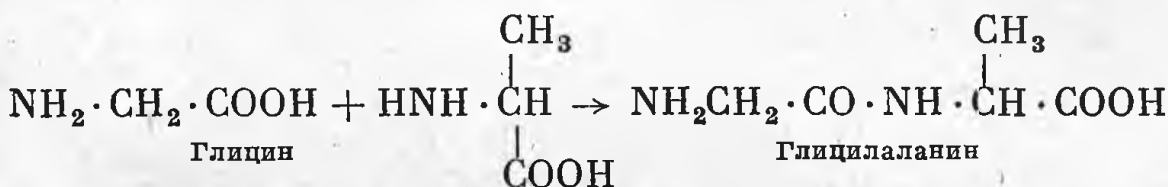
Соединения такого рода, построенные из нескольких аминокислот, соединенных между собой по типу кислотных амидов, Э. Фишер назвал полипептидами. Если полипептид состоит из двух аминокислот, он называется дипептидом, из трех — трипептидом, четырех — тетрапептидом, пяти — пентапептидом и т. д.; если вообще полипептид состоит из не-

скольких аминокислот, его называют полипептидом. По аналогии с номенклатурой углеводов аминокислоты можно называть в таком случае монопептидами. Полипептиды, далее, называют по входящим в их состав аминокислотам, перечисляя их по порядку и заменяя в названиях всех аминокислот, кроме последней, букву *n* в конце названия буквой *л*. Вышеприведенный полипептид, построенный из двух частиц гликоколлы или глицина, является дипептидом и может быть назван глицилглицином. Этот дипептид может соединиться с новой частицей глицина, и тогда получится трипептид глицил-глицилглицин или диглицилглицин:



Из глицина и аланина могут образоваться два дипептида: глицилаланин и аланилглицин.

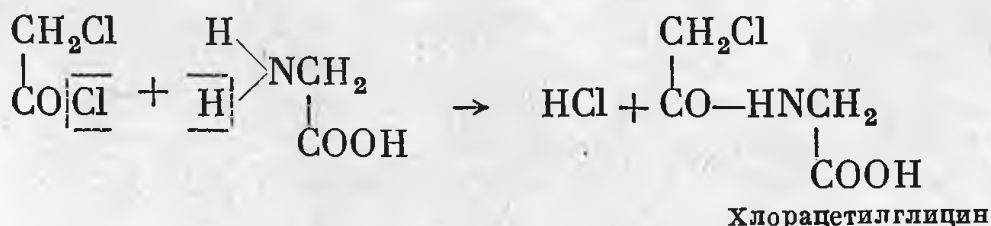
Синтез полипептидов. Синтезировать полипептиды можно различными способами. Наиболее удобным является следующий: берется, с одной стороны, аминокислота (например, гли-



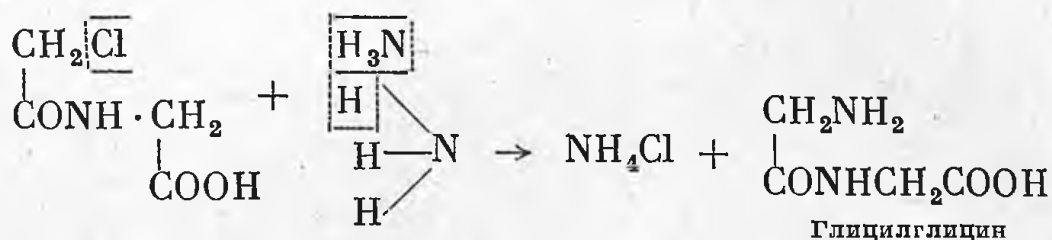
цин), а с другой стороны, жирная кислота, в которой водород в группе CH_3 и гидроксил в карбоксильной группе замещены хлором (например, уксусная кислота превращается в хлорангидрид хлоруксусной кислоты):



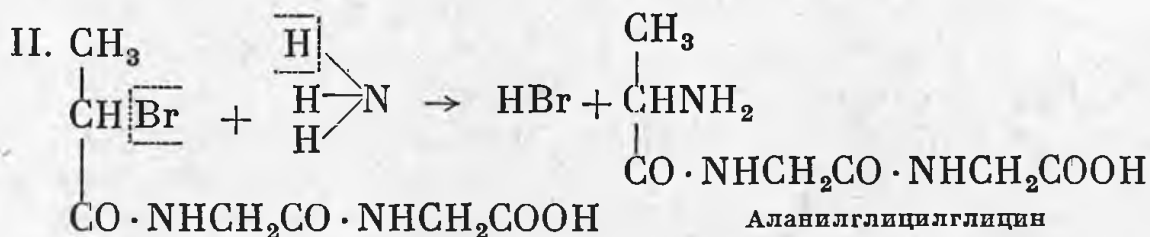
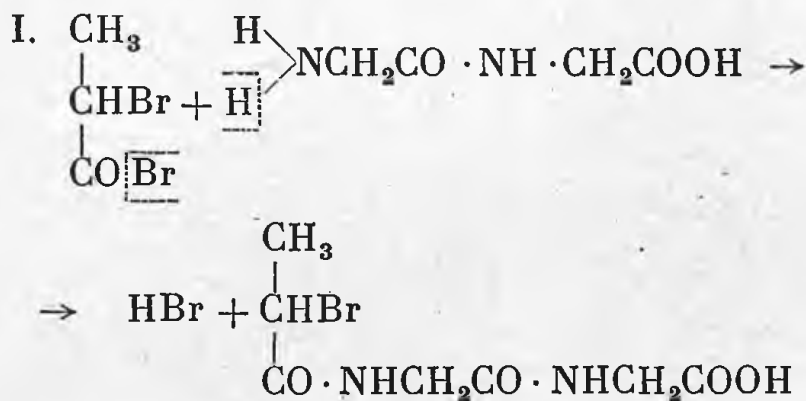
При взаимодействии двух этих соединений в щелочном растворе получается вещество, похожее на дипептид, но в котором вместо NH_2 содержится Cl .



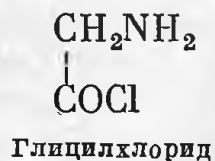
Действуя на этот продукт двумя частицами аммиака, мы заменяем хлор группой NH_2 :



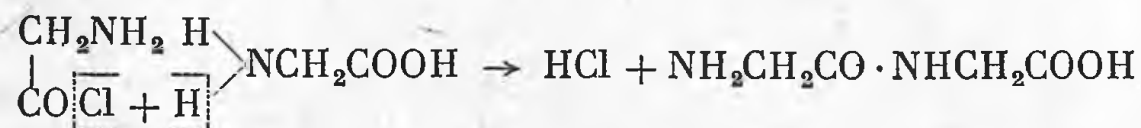
Для получения более сложных полипептидов этот дипептид можно соединить с пропионовой кислотой, в которой водород группы CH_2 и гидроксил карбоксильной группы замещены бромом или хлором (т. е. с бромидом бромпропионовой кислоты), и затем аминировать полученный продукт; получится трипептид:



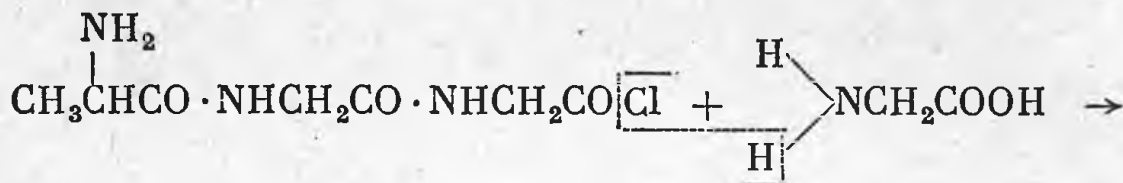
Этим способом мы имеем возможность образовать какие угодно длинные цепи из аминокислот, постоянно присоединяя к аминогруппе полипептида любую жирную кислоту. Если же мы желаем удлинить полипептид с другого конца, т. е. со стороны его карбоксила, то нужно этот полипептид хлорировать, т. е. ввести Cl в его карбоксил, и тогда он легко вступит в соединение с любым другим полипептидом или любой аминокислотой, соединившись своим карбоксилем с их аминогруппой. Как показал Фишер, хлорировать можно любую аминокислоту и, соединяя ее после этого с другой, можно прямо получать полипептид, избегая описанной выше сложной процедуры; так, например, хлорируя глицин, получаем глицилхлорид.



Соединяя его с другой молекулой глицина, получаем сразу дипептид.



Хлорируя вышенаписанный трипептид аланилглицилглицин, можно затем к его карбоксилу таким же путем присоединить любую аминокислоту или любой полипептид:



До настоящего времени получено до двухсот разнообразных полипептидов разного состава и разной сложности. Фишер получил полипептид из 18 аминокислот, а Абдергальден и Фодор¹ получили полипептид, молекула которого была построена из 19 аминокислот, именно: лейцил-триглицил-лейцил-триглицил-лейцил-триглицил-лейцил-пентаглицилглицин.

Свойства полипептидов. Изучение разнообразных полипептидов показало, что полипептиды по своим свойствам очень близки к пептонам: они дают многие реакции, типичные для пептонов и белков, и этим резко отличаются от входящих в их состав аминокислот; так, многие полипептиды высаливаются сернокислым аммонием, являясь в этом отношении похожими на высаливаемые пептоны (альбумозы): при этом способность высаливаться оказалась зависящей как от присутствия в молекуле полипептидов определенных аминокислот (благоприятствует осаждению сернокислым аммонием присутствие тирозина и цистина), так и от порядка сочетания аминокислот в молекуле полипептида.

¹ E. Abderhalden u. A. Fodor, Ber. dtsh. chem. Ges., 49, 461, 1916.

Высокомолекулярные полипептиды при кипячении их растворов обнаруживают явления, напоминающие свертывание белков; затем полипептиды, начиная уже с некоторых трипептидов, дают так называемую биуретовую реакцию, характерную для белков и пептонов и отличающую их от аминокислот; дают полипептиды и другие реакции, одинаково характерные как для некоторых аминокислот, так и для белков, содержащих эти аминокислоты в своей молекуле. Если в молекуле полипептида содержится тирозин, то он дает миллоновскую и ксантопротеиновую реакции. Присутствие фенилаланина обуславливает ксантопротеиновую реакцию и т. д.

4. Пептиды и пептоны

Приведенные выше факты приводили к мысли, что полипептиды очень близки к пептонам и что если один из полученных до сих пор путем синтеза полипептидов не идентичен вполне по своей структуре с пептонами, то во всяком случае можно считать, что пептиды являются составными частями пептонов. Это предположение можно было бы считать бесспорным, если бы удалось из смеси промежуточных продуктов постепенного гидролиза белков выделить вещества, вполне идентичные и по своим свойствам, и по своей структуре с каким-нибудь из синтезированных пептидов. И это удалось.

Из смеси продуктов гидролиза белков (пептонов) был выделен ряд веществ, которые оказались вполне тождественными с пептидами, построенными из такого же количества и таких же аминокислот, как и эти вещества. Это показало, что среди смеси пептонов имеются пептиды, т. е. вещества, в которых аминокислоты соединены по типу амидов кислот.

Прежде всего при гидролизе белков был получен целый ряд дипептидов. Так, например, при гидролизе фиброина шелка с помощью 70% серной кислоты в течение 3 дней при комнатной температуре был выделен дипептид глицил-d-аланин. В дальнейшем был получен еще целый ряд дипептидов, например, при гидролизе эластина: аланил-l-лейцин, глицил-l-лейцин; из глиаина — l-пролил-l-фенилаланин; из казеина — изолейцил-валин; из продуктов переваривания белков в кишках — глицил-l-фенилаланин и т. д. Затем были выделены трипептиды и тетрапептиды.

Таким образом, было установлено, с одной стороны, что при расщеплении (гидролизе) белков образуются различные пептиды (ди-, три-, тетрапептиды и полипептиды), которые при дальнейшем гидролизе распадаются на аминокислоты, и, с другой стороны, что пептоны являются высокомолекулярными полипептидами.

Доказательством того, что пептиды не являются искусственными продуктами, образуемыми при гидролизе белков,

является тот факт, что из различных органов можно получить пептиды различной сложности как естественные продукты, образующиеся в этих органах при процессах белкового обмена. Среди этих пептидов особенно интересны те, которые выполняют в организме специфическую функцию. К числу таких пептидов относится трипептид глутатион (глутаминил-цистеил-глицин), играющий определенную роль в процессах обмена (см. ниже — окислительные процессы) и два дипептида: карнозин (аланил-гистидин) и анзерин (аланил-метилгистидин), являющиеся специфическими составными веществами мышечной ткани.

Выяснение структуры того или иного продукта распада белков и идентификация его с полученным путем синтеза полипептидом требуют много труда, особенно если данный пептон построен из большого числа аминокислот.

Представим себе, что мы выделили вещество, которое при гидролизе дает нам четыре аминокислоты. Мы предполагаем, что это — тетрапептид. Чтобы проверить это, нужно из тех же аминокислот синтезировать полипептид и сравнить все его свойства со свойствами нашего предполагаемого тетрапептида. Но ведь из 4 аминокислот можно синтезировать не 1 тетрапептид, а 24, в зависимости от того, в каком порядке будут соединяться аминокислоты; все эти 24 тетрапептида будут изомерами, все они имеют одинаковый состав, все они при гидролизе дают те же самые четыре аминокислоты и, стало быть, каждый из них может оказаться как раз тем тетрапептидом, который нами выделен из продуктов гидролиза белков. Из этого видно, что нужно синтезировать не 1 полипептид, а 24, и каждый из них сравнивать по его свойствам с нашим исследуемым тетрапептидом. Случайно, правда, уже первый синтез может дать нам нужный тетрапептид, но также возможно, что только 24-й окажется по своей структуре идентичным с выделенным нами продуктом. Но в составе большинства пептонов содержится не четыре, а гораздо больше аминокислот. Выяснение структуры высокомолекулярных пептонов является еще более трудным и требующим долгого времени делом, ибо если из 4 аминокислот можно построить 24 структурно изомерных полипептида¹, то

из 5 аминокислот можно построить	120	изомеров
» 6	720	»
» 7	5040	»
» 8	40320	»
» 9	362880	»
» 10	3628800	»
» 15	1 307 674 368 000	»
» 17	355 687 428 096 000	»
» 19	121 645 100 480 832 000	»
» 20	2432902008 176 640 000	»

Если аминокислоты в составе молекулы полипептидов повторяются, то число возможных изомеров их будет меньше; так, полипептид, состоящий из 15 молекул глицина и 3 молекул аланина, может существовать в виде 816 изомерных форм. С другой стороны, число изомеров сильно возрастает, если принять во внимание возможность стереоизомерии или если в составе полипептида окажутся диаминокислоты или дикарбоновые кислоты, допускающие иную связь, кроме NH—CO.

¹ См. Абдергальден, Учебник физиологической химии, Медгиз 302, 1934.

Есть, однако, способы облегчить выяснение структуры полипептида. Прежде всего можно попытаться путем осторожного гидролиза разложить данный полипептид, например, тетрапептид, не до конца, а на такие соединения, которые построены еще из двух-трех аминокислот. Выяснив, что представляют собой эти обломки молекулы тетрапептида, из каких аминокислот они построены, можно сразу же отбросить несколько изомеров тетрапептида как такие, которые не могут дать полученных обломков.

Так, например, предположим, что тетрапептид, состоящий из двух молекул глицина, молекулы аланина и молекулы тирозина, при осторожном гидролизе распадается на два соединения: одно — глицил-аланин, другое — глицил-тирозин. Это уже говорит нам, что при синтезе различных изомеров данного тетрапептида можно не синтезировать изомеров следующего состава: 1) глицил-глицил-аланил-тирозин, 2) глицил-глицил-тирозил-аланин, 3) аланил-тирозил-глицин, 4) тирозил-аланил-глицил-глицин, так как они при своем распаде не могли бы дать глицил-аланина и глицил-тирозина, и, стало быть, наш тетрапептид не может иметь структуры, подобной одному из этих четырех изомеров.

Другой способ заключается в наблюдениях за изменением оптической деятельности при постепенном гидролизе полипептида.

5. Строение белков

При выяснении структуры какого-либо сложного вещества можно идти путем анализа и путем синтеза. При аналитическом методе производят расщепление данного вещества на такие мелкие «обломки», строение которых точно известно, или на более крупные «обломки» и выясняют их строение; получив представление о продуктах расщепления данного вещества и об их строении, химик должен, далее, воссоздать картину строения данного сложного вещества, т. е. представить, каким образом соединяются «обломки» для образования первоначальной молекулы данного вещества.

Идя путем синтеза, химик, соединяя возможными путями известные по своему строению более простые вещества, на которые распадается исследуемое сложное вещество, пытается синтезировать это вещество и, зная пути синтеза, таким образом, выяснить его строение.

Работы по выяснению строения белковых веществ начаты были путем анализа; первая работа в этом направлении была сделана, как указано выше, Браконьо, произведшим расщепление белковой молекулы путем гидролиза (кипячения с кислотой). В результате таких работ, среди которых особенно важную роль сыграли исследования Э. Фишера, было установлено, что при гидролизе белки распадаются на аминокислоты; было выделено и изучено свыше 20 аминокислот. Но этот путь при громадной величине белковой молекулы не давал надежды на выяснение ее строения. Не обещал ничего и путь расщепления белков на пептоны и выяснения их строения. Поэтому

Э. Фишер избрал другой путь — путь синтеза, оказавшийся очень удачным. Фишер стал синтезировать из аминокислот более сложные вещества с целью получения пептонов и, в конце концов, белков, соединяя аминокислоты через посредство пептидных связей (CO—NH); синтезируя таким путем различные пептиды, он сравнивал их свойства с пептонами и белками; одновременно велись работы по выделению пептидов из продуктов гидролиза белков.

Подобные исследования, как мы только что видели, показали, что те промежуточные продукты распада белков, которые мы называем альбумозами и пептонами, представляют собой по своему строению полипептиды, т. е. соединения, построенные из молекул аминокислот, соединенных между собой по типу кислотных амидов (пептидными связями). Иначе мы не должны были бы находить и изолировать различные полипептиды среди продуктов белкового распада; иначе мы не могли бы констатировать при гидролизе белков постоянного увеличения числа свободных аминогрупп и карбоксильных групп, а это все мы находим, анализируя гидролизуемые белки по вышеописанным способам ван Слайка или Зёренсена.

О том же говорит, наконец, отношение полипептидов к ферментам.

Ферменты, как мы уже говорили, отличаются строгой специфичностью: достаточно небольшого изменения в структуре соединения, чтобы оно уже не подвергалось действию фермента. И вот оказывается, что ферменты, расщепляющие пептоны, расщепляют и многие из полученных синтетическим путем полипептидов. Эти ферменты называются пептолитическими; расщепление полипептидов пептолитическими ферментами происходит только в том случае, если полипептиды построены из тех стереоизомеров аминокислот, которые входят в состав белков животного или растительного происхождения. Если же в составе полипептида имеется стереоизомер аминокислоты, не содержащейся в белке, например, l-аланин, то полипептид этим ферментом не расщепляется.

Расщепление полипептидов пептолитическими ферментами с несомненностью указывает на то, что и в пептонах аминокислоты соединены так же, как в полипептидах.

Можно было думать, что и в молекуле белковых веществ, распадающихся на пептоны, аминокислоты соединены так же, т. е. по типу амидов кислот.

К такому выводу и пришел Э. Фишер, построив теорию пептидного строения белковых веществ, согласно которой молекулы белков построены по типу полипептидов, т. е. состоят из очень длинных цепей аминокислот, связанных друг с другом пептидными связями, иначе говоря, белки представляют собой гигантские полипептиды.

Этот полипептид может и не представлять собой одной длинной цепи, а состоять из цепи с целым рядом боковых ответвлений, что допускают находящиеся в молекуле белка диаминокислоты и дикарбоновые кислоты.

Исследования Косселя над строением белков салмина и стурина, состоящих главным образом из диаминокислот — аргинина и лизина, которые, благодаря своим двум аминогруппам, создают условия, благоприятные для образования боковых цепей, показали, что в молекуле этих белков диаминокислоты сохраняют по одной свободной аминогруппе и что поэтому в этих белках аминокислоты соединены в виде одной цепи, т. е. так же, как в получаемых синтетических полипептидах.

Однако представление Фишера о структуре белков не могло объяснить некоторых их физических и химических свойств; исследования Фишера, лежащие в основу его теории, не исчерпали вопроса до конца и послужили толчком для дальнейших работ, особенно широко развернувшихся за последнее десятилетие; среди этих работ важную роль сыграли исследования советских ученых (Зелинский, Садиков, Кизель, Благовещенский, Гаврилов, Резниченко).

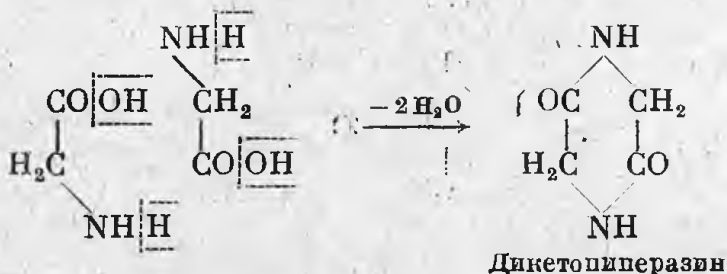
Долгое время аминокислоты и пептиды считались единственными хорошо доказанными продуктами гидролиза белков и структурными элементами их молекулы.

Правда, Фишер и Абдергальден еще в 1906 г. из продуктов гидролиза белков, кроме пептидов, выделили дикетопиперазины, но на это не было обращено внимания. Более определенно указал на возможность наличия в белковой молекуле дикетопиперазиновой группировки в 1914 г. Поварнин. Однако представители фишеровской школы до последнего времени старались привести все новые доказательства образования аминокислот, иначе говоря, освобождения карбоксильных и аминных групп при разрыве пептидных связей, при гидролизе белков (Вальдшмидт, Лейтц, Грассман).

Садиков и Зелинский¹ в 1923 г. при автоклавном гидролизе белков (см. выше) получили дикетопиперазины и их производные и на основе этого выдвинули теорию гетероциклического строения белка, согласно которой главным структурным элементом белковой молекулы нужно считать не полипептид, а дикетопиперазиновое кольцо.

Дикетопиперазины, т. е. дикетодериваты пиперазина, могут образоваться из двух молекул аминокислот путем выделения двух частиц воды.

Предложенная Садиковым и Зелинским схематическая структурная формула белковой молекулы, отвечающая их теории, не отражала полипептидного характера белков, в то время как на основе работ Фишера и других следует считать твердо установленным наличие в молекуле белка пептидных группировок.



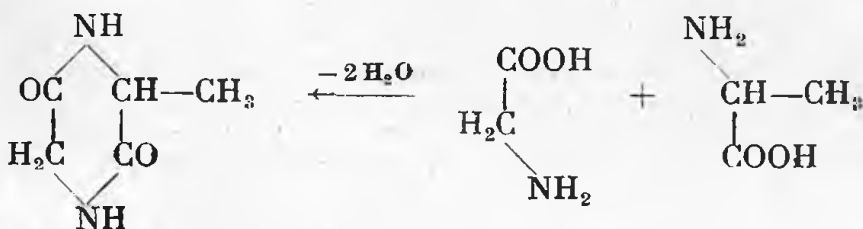
¹ Ssadikow, Bioch. Zschr., 136, 238. 1923; Ssadikow u. Zelinsky. Bioch. Zschr., 136, 241, 1923.

Теория гетероциклического строения белковой молекулы вскоре принимается, правда, с некоторыми поправками, рядом биохимиков и химиков.

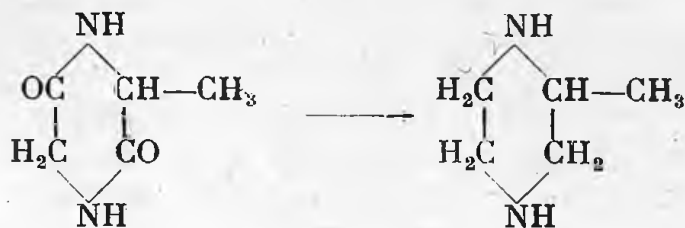
Абдергальден в 1924 г. выступил также с исследованиями, доказывающими наличие в молекуле белка дикетопиперазиновых колец в качестве главного ее структурного элемента (наряду с полипептидными группировками).

Важно было выяснить, находятся ли эти дикетопиперазины в молекуле белка в готовом виде как таковые или они образуются при гидролизе: прямыми опытами было доказано, что дипептиды при нагревании с соляной кислотой до 130° (условия гидролиза, производившегося многими авторами) или при нагревании до более низких температур, даже при нагревании с водой, превращаются в дикетопиперазины.

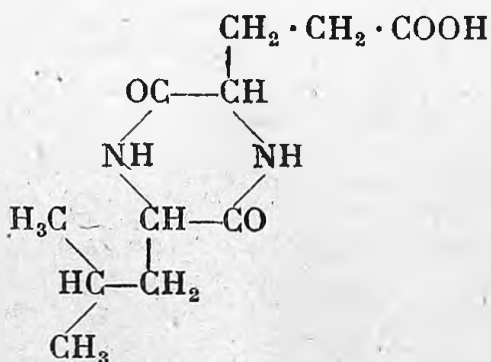
Абдергальден¹ показал, что дикетопиперазины, представляющие собой кольцевые комплексы ангидридного характера, содержатся в молекуле белков в готовом виде; из шелка ему удалось выделить метилдикетопиперазин, который по своей структуре является ангидридным производным аминокислот глицина и аланина, т. е. является аланил-глицин-ангидридом:



Если же Абдергальден подвергал белки шелка восстановлению, то получал не метилдикетопиперазины, а метилпиперазины. Это доказывает, что в молекуле белков шелка действительно есть метилдикетопиперазин (аланил-глицин-ангидрид), ибо только он при восстановлении переходит в метилпиперазин:



Особый интерес представляет полученный при триптическом переваривании глиаина ангидрид лейцина и глютаминовой кислоты:



¹ Abderhalden, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 58, 1821, 1925; Abderhalden u. Schwab H.-S., Zschr. f. physiol. Chem., 148, 254, 1925.

Этот ангидрид, благодаря свободному карбоксилу, может вступать в соединения с аминогруппой другой аминокислоты или полипептида.

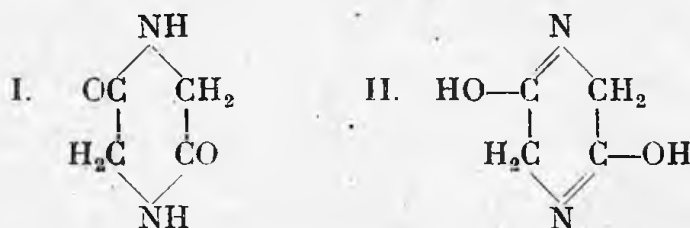
Абдергальдену удалось, далее, найти цветные реакции, которые оказались общими и белкам, и дикетопиперазинам, но не получались ни с аминокислотами, ни с полипептидами. Из всего этого Абдергальден делает вывод, что белки представляют собой ассоциированные ангидридные комплексы, связанные между собой добавочными валентностями. Такое представление о структуре белков объясняет и их лабильность, и их способность к реакциям.

Один факт говорил как будто против наличия в молекуле белка пиперазиновых колец: это то, что не удалось найти в теле животных ферментов, которые катализировали бы разрыв этих колец. Однако теперь мы знаем, что такой разрыв легко производят слабые кислоты и щелочи и как раз в той концентрации, какая имеет место в органах пищеварения; при этом к дикетопиперазину присоединяется одна молекула воды, и он превращается в дипептид.

Затем Абдергальдену удалось показать, что один из дериватов дикетопиперазина расщепляется пищеварительными ферментами (эрепсином).

В настоящее время имеется большой экспериментальный материал, говорящий о том, что гетероциклические дикетопиперазиновые кольца находятся в готовом виде (преформированы) в неизменной белковой молекуле наряду с полипептидными цепями (а не образуются в качестве вторичных продуктов при гидролизе белка).

При решении вопроса о способах связи этих колец с остальными структурными элементами белковой молекулы большинство исследователей пришло к заключению (Абдергальден, Каррер, Садиков и др.), что дикетопиперазин имеет в белках не обычную кетонную форму (I), а энольную форму (II), именно имеет структуру 2, 5-диоксидигидропиперазина:



Энольная структура делает возможным соединение дикетопиперазиновых колец с полипептидными цепями (за счет гидроксильных групп).

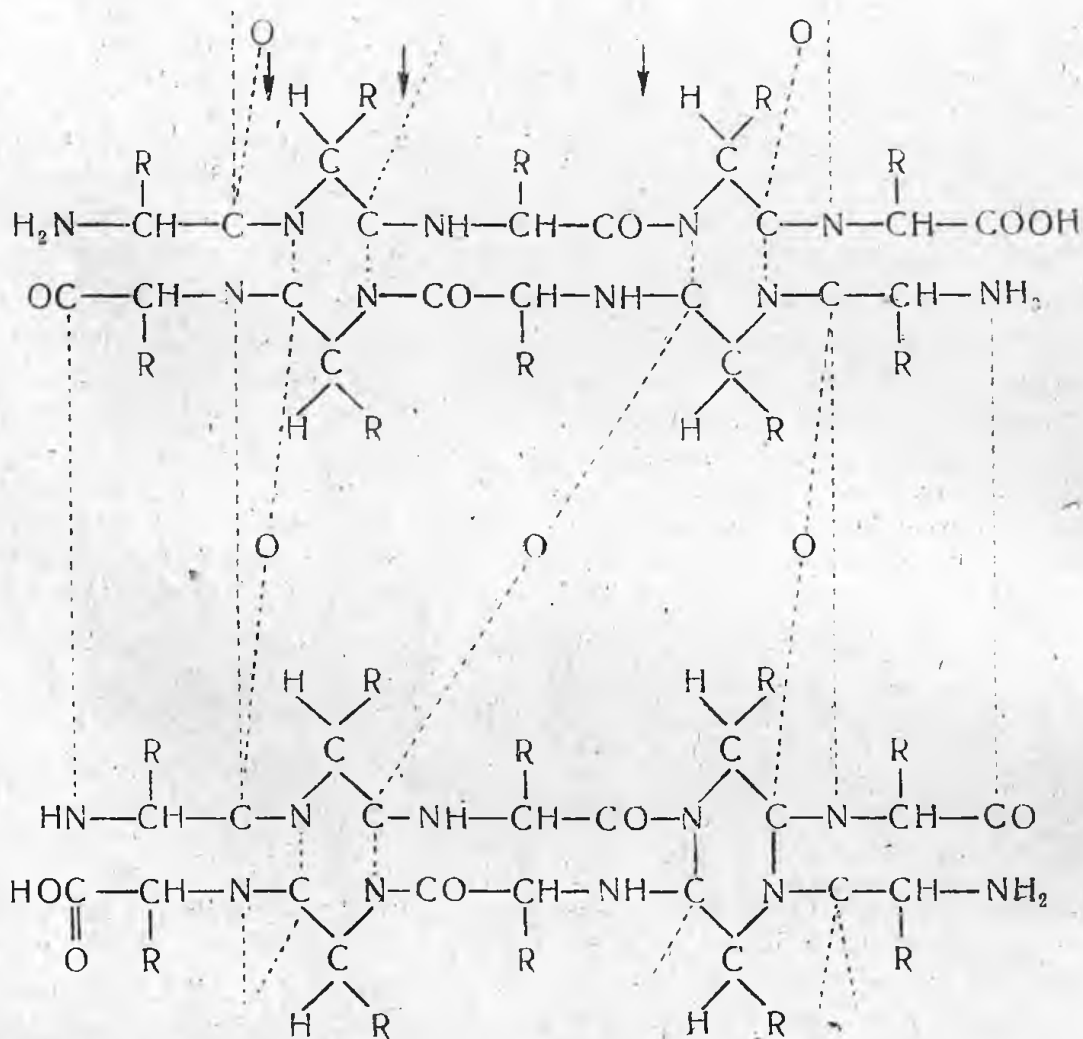
Таким образом, нужно считать, что белковая молекула построена из полипептидных цепей и дикетопиперазиновых колец (правильнее, 2, 5-оксидигидропиперазиновых). Такая структура, включающая в себя циклические и открытые цепи, наиболее соответствует всем данным о свойствах белковых веществ, которыми располагает сейчас белковая химия.

Резниченко¹ в 1935 г. предложил соответствующую гипотетическую структурную формулу белковой молекулы.

По этой формуле белок является веществом, имеющим гетероциклическое и в то же время алифатическое, пептидное строение; обе эти формы находятся в составе белковой частицы, являясь составной частью друг друга. Эта схема удовлетворительно объясняет целый ряд данных, касающихся белков и продуктов их распада, в частности, механизм действия дезагрегирующих (разжижающих белок) ферментов. Эти ферменты, со-

¹ Резниченко, Биохимия, 2, 559, 1937.

гласно исследованиям Фарбера и Цайна, Козьминой, Благовещенского, Резниченко, Розина¹, расщепляют белки по ассоциативным связям без нарушения целостности полипептидных цепей и, стало быть, без образования новых аминных и карбоксильных групп. Под влиянием дезагрегирующего фермента (горизонтальные стрелки) длина полипептидных цепей не уменьшается, молекулярный вес падает, прирост аминного азота отсутствует; под влиянием протеолитических ферментов (вертикальные стрелки) полипептиды уменьшаются в своей длине и образуют новые аминные и карбоксильные группы. Комбинированное действие обоих ферментов приводит к образованию конечных продуктов распада — аминокислот, полипептидов, производных дикетопиперазина.



Схему структуры белковой молекулы, во многом похожую на схему Резниченко, в частности, в отношении признания белковой молекулы системой конденсированных полипептидов, предложил в 1936 г. Фодор; однако его формула отличается от формулы Резниченко рядом существенных моментов, как, например, наличием связей при помощи дополнительных валентностей.

Из других теорий строения белков можно отметить теорию Трэнзегарда, согласно которой в белковой молекуле содержатся пиррольные кольца с гидроксильными группами, из которых при гидролизе белка в качестве вторичных продуктов образуются аминокислоты. Взгляды Трэнзегарда в настоящее время опровергнуты.

¹ Розин, Биохимия, 3, 65, 1938.

Теорию оксазолиновых колец высказал в 1924 г. Бергман. Эту теорию поддержал сперва Каррер. Однако повторение исследований Бергмана и Каррера показало отсутствие доказательств того, что эти кольца действительно существуют в белковой молекуле, а не являются вторичными продуктами изменения аминокислот при ацетоллизе белка.

Интересные данные были получены Бергманом в его последних работах (1935—1937). Разработав новую методику определения аминокислотного состава белков, Бергман получил более точные данные содержания отдельных аминокислот в гидролизатах белков, отличающиеся от прежних данных Фишера и др., и вычислил количество аминокислотных остатков в различных белках. Бергман нашел, что имеются какие-то простые количественные соотношения в содержании отдельных аминокислот в белке.

Так, например, оказалось, что молекула яичного альбумина, состоящая из 288 остатков аминокислот, содержит 36 остатков глютаминовой кислоты, 16 — аспарагиновой, 12 — лизина, 12 — аргинина, 8 — тирозина, 4 — гистидина и 4 — цистеина. Количество остатков аминокислот в других белках либо равно той же величине — 288, либо является кратным 288, что согласуется с представлениями Сведберга о молекулярном весе белков (стр. 203). Бергман, вычислив среднюю арифметическую величину молекулярного веса аминокислот яичного альбумина и приняв ее равной 124, нашел для молекулярного веса яичного альбумина величину, равную 35700 (288×124), хорошо совпадающую с величиной, установленной Сведбергом по методу ультрацентрифугирования (34500).

Таким образом, исследования Бергмана, подтвердив данные Сведберга, позволяют считать величины молекулярных весов разных белков, найденные Сведбергом (см. стр. 203), соответствующими действительности и вопрос о молекулярном весе белка практически разрешенным.

Очень интересно сопоставить данные химического исследования строения белков с результатами рентгенографических исследований белка, которые начались в 1920—1923 гг. с изучения фиброина шелка (Герцог, Бриллюэ, Мейер и Марк и др.). Это изучение установило микрокристалличность его структуры, а также и то, что микрокристаллик фиброина имеет полипептидное строение.

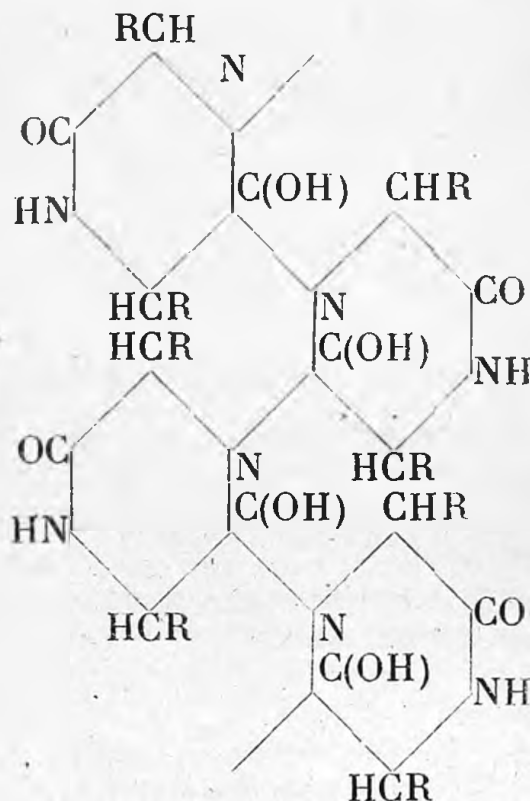
Рентгенографическое исследование нормального волоса (α -кератина) показало, что он построен в виде полипептида, изогнутого S-образно (Эстбюри). Дальнейшие рентгенографические исследования Эстбюри и Вудса над волосками шерсти показали наличие дикетопиперазиновых колец, образуемых полипептидной цепью.

Таким образом, экспериментальные данные, полученные методом рентгенографического анализа, вполне подтверждают циклически пептидное строение протеиноидов.

Что касается рентгенограмм альбуминов и глобулинов, то Эстбюри и Бернал¹ на основании ряда своих работ высказы-

¹ Astbury, Proc. R. Soc., A 150, 533, 1935; Bernal, Nature. 133, 714, 1934.

вают мнение, что и в протеинах, как и в протеиноидах, не существуют длинные пептидные цепи, а что они путем многократных завитков пептидной цепи образуют циклическую и «решетчатую» структуру, возникающую при полимеризации полипептидов:



Подводя итоги химическим и физическим работам по строению белков, можно сказать, что тип строения белковой молекулы в настоящее время выяснен: она состоит из полипептидов и дикетопиперазинов. Последние являются органической составной частью полипептидного агрегата.

Наличие в белковой молекуле других колец, кроме дикетопиперазиновых, не доказано, но присутствие их в белке ничего невероятного не представляет.

Нерешенным является вопрос о том, следует ли рассматривать белок как агрегат, состоящий из отдельных комплексов, или же как единую однородно построенную гигантскую молекулу. Не решены еще и многие другие вопросы строения белковой молекулы.

Зависит это от того, что мы почти всегда исследуем не природные, не измененные белки в том виде, в каком они находятся в живом организме (а эти белки и должен исследовать биохимик), а искусственно выделенные препараты белков, безусловно измененные в отношении их строения по сравнению с природными белками во время процесса выделения и потерявшие вследствие этого те свойства, которые являются наиболее характерными и специфическими для белка, находящегося внутри живой клетки. Даже при природном выделении белка, как, например, при выделении шелковой нити из железы шелкопряда, происходит уплотнение белковой нити; несомненно, при выделении белка из живого организма в нем происходят определенные изменения или структурного, или ассо-

циативного характера. С чисто химической точки зрения возможен целый ряд весьма сложных изменений в строении белков, могущих происходить под влиянием самых незначительных воздействий (например, при изомеризации дикетопиперазина). Кроме того, возможно существование внутри клеток сложных систем из белков и других составных частей клеток, очень нестойких и легко распадающихся как во время жизнедеятельности клетки, так и при изолировании из нее белка.

Одними чисто химическими и физическими методами нельзя выяснить строение природного белка. При изучении строения белка необходимо использовать все данные, полученные химией и биологией относительно свойств белка, и весь арсенал химических, физических, биологических и физиологических методов, которые могут служить для разрешения поставленной задачи.

III. СВОЙСТВА БЕЛКОВЫХ ВЕЩЕСТВ

Белковые вещества, как видно из всего вышеизложенного, представляют собой высокомолекулярные, коллоидальные вещества, построенные из аминокислот. Различные белки отличаются друг от друга количеством и качеством аминокислот, входящих в состав их молекул. Для некоторых белков характерно отсутствие в них той или иной аминокислоты; так, например, в сывороточном альбумине и в казеине (белок, содержащийся в молоке) отсутствует гликоколл; в желатине нет тирозина. Другие белки, наоборот, отличаются большим содержанием какой-нибудь аминокислоты; так, в кератине очень много цистина, а в фиброине — гликоколла (см. таблицу на стр. 184—185).

С помощью различных методов, соблюдая одинаковые условия, мы имеем возможность выделить всегда одни и те же белковые вещества, но пока ни в одном случае мы не можем сказать с уверенностью, что выделенный нами белок представляет собой химический индивидуум. Мы разделяем белковые вещества обычно путем высаливания, которое заключается в следующем: к раствору белковых веществ мы прибавляем постепенно насыщенный раствор какой-нибудь соли, например, сернокислого аммония: при известной концентрации начинает выпадать осадок. Мы находим, таким образом, нижнюю границу осаждения данного белка данной солью. При дальнейшем прибавлении соли осадок увеличивается. Наконец, мы доходим до такой концентрации раствора, при которой образование осадка прекращается; это будет верхняя граница осаждения. Если у нас в растворе была смесь различных белковых веществ, то при дальнейшем прибавлении соли снова наступит момент выпадения нового осадка; это значит, что мы дошли до нижней границы осаждения другого белка.

Вполне возможно, что при таком высаливании осадок, выпадающий в промежутке между нижней и верхней границами, не представляет собой осадка одного белкового вещества; воз-

можно, что в этих пределах находятся нижние и верхние границы (которые заходят друг на друга) высаливания нескольких белковых веществ, а потому полученный осадок представляет собой смесь различных белковых веществ.

Возможно поэтому, что некоторые из выделяемых нами белковых веществ являются химическими индивидуумами, другие представляют смесь небольшого числа белков, а третьи, без сомнения, являются смесью большого числа близко стоящих друг к другу белковых веществ.

Даже в том случае, когда мы получаем белки в кристаллическом виде (что является обычно необходимым условием для получения какого-нибудь вещества в чистом виде), у нас нет уверенности, что это кристаллы чистого, одного белкового вещества.

Кристаллизация белков. Получить белки в кристаллическом виде возможно двумя путями. Гофмейстер из раствора яичного белка, представляющего собой смесь альбуминов и глобулинов, осаждал глобулины сернокислым аммонием¹, осадок отфильтровывал, а фильтрат, содержащий в себе альбумины вместе с сернокислым аммонием, оставлял испаряться. Когда концентрация раствора достигала нижней границы высаливания альбуминов, то последние начинали выпадать в осадок в виде кристаллов. Таким же путем были получены кристаллы сывороточного альбумина, оксигемоглобина и др.

Другой путь кристаллизации белковых веществ заключается в том, что некоторые белковые вещества растворимы в 10% растворе поваренной соли и выпадают в осадок в виде кристаллов при разведении раствора. Таким способом были получены кристаллы разнообразных белковых веществ растительного происхождения.

До недавнего времени считали, что получение кристаллов белковых веществ указанным путем не представляет собой настоящей кристаллизации, так как при ней, например, имеет место осаждение белков сернокислым аммонием, и поэтому казалось, что получаемые кристаллы представляют собой кристаллы белков вместе с минеральными веществами.

Зёренсен, изучая физические, физико-химические и химические свойства очищенного (путем повторной перекристаллизации) кристаллического яичного альбумина, пришел к выводу, что кристаллизация яичного белка аналогична обыкновенной кристаллизации и что кристаллы чистого яичного белка не содержат в себе минеральных веществ, за исключением небольшого количества фосфора.

Кристаллизация белков имеет очень большое значение, так как с ее помощью (подвергая кристаллические белки перекристаллизации) можно очищать белковые вещества от всяких примесей.

¹ При полунасыщении раствора яичного белка сернокислым аммонием.

Молекулярный вес белков с давних пор являлся предметом настойчивых исследований.

Главный метод определения молекулярного веса, которым пользовалась в прежнее время органическая химия, а именно метод определения плотности пара, к белкам был неприменим, так как белок не переходит в пар без разложения. Только когда в 80-х годах прошлого столетия Рауль разработал метод криоскопического определения молекулярного веса, появилась возможность определения молекулярного веса белкового вещества. Сабанеев с его помощью нашел, что молекулярные веса белков лежат в пределах от 14000 до 16000. После этого было произведено много определений молекулярного веса разных белков при помощи разнообразных методов, как, например, криоскопического, осмометрического, по содержащемуся в белке элементу или по продукту распада белка, по соединениям белка с другими веществами, рентгенографическому и др. Так, Осборн по сере (принимая, что белок содержит 1% серы) определил молекулярный вес растительных белков в 20000—36000; Кон и Конайт по продуктам распада нашли молекулярный вес глиадина равным 72000, а казеина — 192000; при помощи осмометрического метода Зёренсен нашел молекулярный вес чистого альбумина равным 34000, а Бёрек — молекулярный вес разных животных и растительных белков равным 33600—74000; для молекулярного веса оксигемоглобина была найдена величина в 68000 и т. д. При этом находили, что молекулярный вес белка часто зависит от растворителя.

В 1924 г. появились исследования Сведберга, привлечение большое внимание, произведенные им с помощью ультрацентрифужного метода (пользуясь ультрацентрифугой, дающей до 40000 оборотов в минуту), основанного или на определении быстроты оседания частиц белка, или на определении состояния равновесия. На основе произведенных им определений молекулярного веса различных белков Сведберг пришел к заключению, что белки можно разделить на два класса. Молекулярный вес белков первого класса равняется или 34500, или величине, кратной 34500, иначе говоря $(34500)n$, причем коэффициент может быть или 1, или 2, или 3, или 6; вот соответствующие цифры, полученные Сведбергом:

Белок	Молекулярный вес
Яичный альбумин	34500
Сывороточный альбумин	67500
Гемоглобин	68000
Желатина	70000
Сывороточный глобулин	103800
Эдестин	208000

Сведберг нашел, что при удалении от изоэлектрической точки данного белка его молекулярный вес уменьшается с $(34500)n$ до

34500, причем это не отражается на физико-химических свойствах белка; если же границу эту перейти и сделать молекулярный вес меньшим, чем 34500, то сразу наступает сильное изменение физико-химических свойств данного белка. Из этого можно сделать вывод, что каждый белок состоит из нескольких основных комплексов или частиц с молекулярным весом 34500, ассоциированных в гигантскую молекулу данного белка при помощи добавочных валентностей. Пока разрываются эти добавочные связи, в физико-химических свойствах белка изменений не происходит; когда же разрываются главные валентности, причем молекулярный вес становится меньше 34500, сейчас же изменяются свойства белка.

К другому классу, по Сведбергу, относятся белки с молекулярным весом, значительно большим, чем $(34500) \cdot 6$, т. е. большим 207000, доходящим до 1—2 миллионов и даже больше; так, например, для гемоцианинов ракообразных, брюхоногих моллюсков и др. были найдены величины в 2000000—5000000.

Все эти данные говорят о том, что молекулы белков, несомненно, велики, что молекулы белков сильно агрегированы и что при разных условиях (в разных растворителях) может соединиться добавочными валентностями различное число основных частиц; все это еще раз указывает на то, что в организме белок не является стабильным телом, а является веществом очень лабильным, легко изменяющимся. Прежнее представление о существовании особого лабильного белка должно быть теперь заменено признанием лабильности белка вообще.

Свойства белковых веществ как коллоидов. Так как молекулы белковых веществ велики (диаметр их обычно больше 0,001 микрона), то белки при растворении в воде, даже в состоянии молекулярной дисперсии, образуют коллоидальные растворы. Растворы коллоидальных веществ носят название золя в отличие от твердого состояния коллоидов — геля. Золи одних белков стабильны и в чистой воде, т. е. в среде, свободной от ионов; золи других белков стабильны только при наличии электролитов, т. е. стабильны только в растворах электролитов.

Белки, как и другие коллоиды, могут быть переведены из состояния золя в состояние геля и обратно. Когда мы хотим очистить белковое вещество, мы его высаливаем (переводим в гель), затем растворяем (золь), снова высаливаем, снова растворяем и т. д. В этом случае мы имеем дело с обратимыми изменениями состояния. Но иной раз, переведя белок в гель, мы уже не сможем получить его в виде золя; это необратимое изменение состояния.

Перевод белковых веществ из их нативного состояния в необратимое твердое состояние носит название денатурирования.

Различные свойства белков зависят от их коллоидального состояния; они, являясь лиофильными коллоидами, обладают главнейшими свойствами, присущими этим коллоидам.

Белки являются амфотерными электролитами; в водном

растворе они образуют и анионы, как кислоты, и катионы, как щелочи. При прибавлении к раствору белка слабой кислоты кислотная диссоциация белка подавляется и, в конце концов, наступает такое состояние (изоэлектрическая точка!), когда количество анионов становится таким же ничтожным, как и количество катионов, иначе говоря, в это время (в изоэлектрической точке) количество заряженных электричеством белковых частиц (белковых ионов) является ничтожным — минимальным, а количество незаряженных (нейтральных) белковых частиц, наоборот, максимальным. Незаряженные белковые частицы обладают иными свойствами, чем белковые ионы, что и определяет биологическое значение изоэлектрической точки белков. Именно ряд белков в изоэлектрической точке не стабилен, а выпадает в осадок — переходит в состояние геля, например, глобулины, казеины; другие белки, например, альбумины, хотя стабильны и в изоэлектрической точке, но осаждаются в ней (когда они, стало быть, в наименьшей степени диссоциированы, почти совсем не заряжены) гораздо легче, чем при любой другой концентрации водородных ионов.

Далее, в изоэлектрической точке белки в наименьшей степени гидратизированы, обладают наименьшей вязкостью и наиболее чувствительны к действию различных дегидратирующих агентов, к осаждению спиртом, к свертыванию кипячением. Приводим изоэлектрические точки белков:

	pH		pH
Глютенин	4,45	Яичный альбумин	4,8
Желатина	4,7	Сывороточный глобулин	5,4
Казеин	4,7	Эдестин	5,7
Сывороточный альбумин	4,7	Оксигемоглобин	6,73

Белки могут связывать и кислоты, и щелочи. По мере увеличения концентрации щелочи белком связывается все большее и большее ее количество. Это можно представить себе так, что по мере увеличения количеств щелочи в белковой молекуле освобождаются для реагирования все новые и новые карбоксильные группы. На этом и основана буферная роль белков, в силу которой белки могут (до известных пределов) обеспечивать постоянство реакции в окружающей их среде.

Ионы разных электролитов действуют на нейтральные белковые частицы и на белковые ионы различно.

Соли щелочных металлов в малых концентрациях стабилизируют нейтральный белок, предохраняют его и от осаждения спиртом, и от свертывающего действия высокой температуры. В больших концентрациях они осаждают его, причем интенсивность действия их солей определяется их положением в рядах Гофмейстера:

- 1) $SO_4 > PO_4 > \text{уксусноокислые соли} > \text{лимонноокислые} > \text{винноокислые} > Cl > NO_3 > ClO_3 > Br > J > CNS;$
- 2) $Li > Na > K > NH_4.$

Электрически заряженный белок (как заряженный положительно с помощью кислот, так и заряженный отрицательно с помощью щелочей) разряжается и дегидратируется даже следами солей щелочных металлов; большие их количества осаждают заряженный белок, причем их действие на отрицательный белок следует рядом Гофмейстера, а на положительный — этим рядам в обратном направлении. Осаждение белков солями щелочных металлов представляет собой обратимое изменение состояния коллоидов.

Соли щелочноземельных металлов осаждают белки в значительно меньших концентрациях, чем щелочные металлы. Осаждение белков щелочноземельными металлами — процесс необратимый.

Соли тяжелых металлов в очень малых концентрациях (от 0,0001 n) осаждают белки; это осаждение при увеличении концентрации тяжелых металлов сперва достигает максимума, а затем при дальнейшем увеличении концентрации гель снова переходит в золь. Осаждение белка объясняется в этом случае уменьшением заряда электроотрицательного белка, обусловившего его стабильность, растворение — зарядением положительным электричеством. При дальнейшем прибавлении солей Fe, Uг, Zn, Pb наступает вторичное осаждение (осаждение положительного белка анионами), которое не обратимо.

Осаждение белков. На вышеописанных свойствах белков основаны различные приемы осаждения белков, которыми пользуются на практике для выделения их из растворов и разделения.

Белки могут быть осаждены из их растворов различными путями:

осаждением спиртом;

высаливанием концентрированными растворами нейтральных солей;

осаждением солями тяжелых металлов, в особенности солями Hg⁺, Cu⁺, Pb⁺⁺, Fe⁺⁺⁺ и т. д. (см. соответствующие главы практикумов по биохимии).

Качественное определение белковых веществ. Белки открывают с помощью цветных реакций и реакций осаждения.

К цветным реакциям на белки относятся биуретовая реакция, ксантопротеиновая реакция, миллоновская реакция и др. (см. практикумы по биохимии).

К реакциям на осаждение относятся проба с кипячением, проба Геллера и др.

IV. КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВЫХ ВЕЩЕСТВ

Белковые вещества мы делим прежде всего на две группы, в зависимости от того, встречаются ли белки в животном и растительном организме как таковые или они находятся в соединении с какими-нибудь другими небелковыми веществами. Белки

первой группы называют простыми белками, или протеинами, белки второй группы — сложными белковыми веществами, или протеидами. Протеиды, стало быть, представляют собой соединения белковых веществ с небелковыми. Простыми белками являются также протеиноиды, или альбумоиды.

Протеины и протеиды, в зависимости от их физических и химических свойств, места нахождения и т. п., мы делим на следующие группы:

I. Протеины:

1. Альбумины.
2. Глобулины.
3. Глютелины.
4. Проламины (глиадины).
5. Пистоны.
6. Протамины.
7. Протеиноиды:
 - а) Протеиноиды беспозвоночных (спонгин и др.).
 - б) Протеиноиды позвоночных (глютин, эластин, кератин).

II. Протеиды:

1. Хромопротеиды (гемоглобин и другие соединения белков с пигментами).
2. Нуклеопротеиды.
3. Глюкопротеиды.
4. Фосфопротеиды.

1. Протеины

Альбумины представляют собой белковые вещества, растворимые в чистой воде; они растворимы также в слабых солевых растворах, кислотах и щелочах. Альбумины высаливаются при насыщении их растворов сернокислым аммонием. Различные альбумины называют обычно по месту их нахождения: так, в яйце содержится яичный альбумин; в кровяной сыворотке — сывороточный альбумин, который содержится также в лимфе и при воспалении почек появляется в моче; в молоке — молочный альбумин и т. д.

В молекуле альбуминов отсутствует гликоколл.

Глобулины обычно всюду сопутствуют альбуминам и являются наиболее распространенными из всех известных нам белковых веществ. Глобулины в чистой воде и в слабых кислотах нерастворимы, но растворяются в слабых растворах нейтральных солей и в слабых щелочах; поэтому если к раствору глобулинов прибавить воды, то появляется муть вследствие выпадения в осадок глобулинов. То же самое произойдет, если раствор глобулинов подвергнуть диализу: соли из этого раствора будут диффундировать в дистиллированную воду и в результате ухода солей глобулины выпадут в осадок. Если вместе с ними в растворе были альбумины, то они и после диализа останутся

в растворе; таким образом, глобулины могут быть отделены от альбуминов.

Глобулины высаливаются серноокислым аммонием при полунасыщении им раствора глобулинов, т. е. когда концентрация раствора $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ достигнет 50% концентрации насыщения. Таким путем глобулины также могут быть отделены от альбуминов.

Подобно альбуминам, среди глобулинов мы различаем сывроточный глобулин, молочный и яичный. К глобулинам, далее, относятся миозин — белок, содержащийся в мышцах, фибриноген — белок, содержащийся в крови, который при ее свертывании дает фибрин.

Из белков растительного происхождения к глобулинам относятся легумин, содержащийся в горохе и чечевице, эдестин — в льняных семенах и др.

Глобулины в противоположность альбуминам содержат в своей частице гликоколл.

Глобулины имеют характер кислоты.

К глютелинам относятся белки растительного происхождения, например, глютеин, содержащийся в зернах пшеницы и кукурузы.

Проламины, или глиадины, представляют собой белковые вещества, растворимые в спирту. Проламины до сих пор были обнаружены только в растениях; они вместе с глютелинами содержатся в зернах злаков.

В молекуле проламинов много пролина и глютаминовой кислоты и совсем отсутствует лизин, чем они отличаются от глютелинов, которые содержат лизин. К проламинам относятся глиадин из зерен пшеницы, цеин из кукурузы и хордеин из ячменя.

Гистоны, равно как и белки следующей группы — протамины, — по своим свойствам и составу отличаются от других белков. Гистоны и протамины изучены Мишером и особенно Косселем. Гистоны состоят на 20—30% из диаминокислот; особенно много в их молекуле аргинина. Поэтому гистоны обладают более или менее ясно выраженным основным характером. К гистонам относятся нуклеогистоны, выделенные сперва из эритроцитов гусиной крови, а затем из лейкоцитов, из клеток зубной железы, из спермы рыб и т. д.

Протамины отличаются еще большим богатством диаминокислотами (лизином, аргинином и гистидином), их молекула на 80% состоит из диаминокислот. Далее, характерным для протаминов является отсутствие в их молекуле цистина и вообще серы, чем они отличаются от других белков. Моноаминокислот в молекуле протаминов очень мало, притом содержатся только некоторые из них. Протамины являются наиболее просто построенными белками. Протамины были выделены из спермы разных рыб (крупейн — из спермы осетра,

сальмин — из спермы лосося, скомбрин — макрелей и т. д.). Основной характер у протаминов выражен еще более ясно, чем у гистонов; они, растворяясь в воде, дают раствор со щелочной реакцией, не свертывающийся при кипячении. Протамины и гистоны содержатся в теле животных обычно не в свободном виде, а в соединении с другими веществами, например, с нуклеиновыми кислотами.

В растениях не встречаются ни протамины, ни гистоны.

К группе протеиноидов относятся белки, исполняющие в теле человека и животных механические функции; они встречаются всегда в твердом виде, состоят почти исключительно из моноаминокислот и очень богаты гликоколом. К протеиноидам относится эластин, из которого состоит основное вещество эластической ткани; кератины, входящие в состав волос, ногтей, перьев, рогов, копыт; коллаген — главная составная часть основного вещества рыхлой соединительной ткани, костей и хрящей; шелк, содержащий нерастворимый в воде фиброин шелка и извлекаемый горячей водой серицин, богатый серином. При кипячении коллагена с водой он превращается в желатину, или глютин.

Коллаген нерастворим ни в воде, ни в слабых кислотах и щелочах. В крепких щелочах и слабых кислотах он набухает. Набухший коллаген под влиянием дубильной кислоты сморщивается (подвергается дублению); после такой обработки он делается очень стойким к гниению.

Кератины очень богаты цистином; трудно растворимы в воде, кислотах и щелочах; не перевариваются белковыми ферментами.

Желатина (глютин) в холодной воде набухает, в горячей растворяется. При охлаждении концентрированного раствора желатины она застывает. В молекуле желатины отсутствуют тирозин, цистин и триптофан. Ферменты пепсин и трипсин расщепляют желатину медленнее и с большим трудом, чем другие белки.

2. Протеиды

Протеиды представляют собой вещества, состоящие из простого белка — протеина и другого вещества, называемого простетической группой; таким веществом небелкового характера, входящим в состав протеидов, являются красящие вещества, углеводы, фосфорная кислота и нуклеиновая кислота. К протеидам поэтому относятся хромопротеиды (гемоглобин), глюкопротеиды, нуклеопротеиды и фосфопротеиды.

Гемоглобин — красящее вещество крови, содержащееся в красных кровяных тельцах, состоит из белка — глобина и красящего вещества — гемина (см. Кровь).

Глюкопротеиды представляют собой белки, в состав молекул которых входят углеводные компоненты. Их относят к группе

протеидов и называют глюкoпротеидами, хотя в молекуле протеидов связь между их белковой и небелковой половиной является непрочной (они построены по типу солей), и их легко можно разложить на белок и небелковый компонент. Отщепление же углеводного компонента от молекулы глюкoпротеида возможно только вместе с полным или частичным гидролизом всей молекулы его, т. е. и белковой его половины. Среди продуктов гидролиза глюкoпротеидов, наряду с аминокислотами, находятся еще аминированные углеводы — маннозамин или хондрозамин. К глюкoпротеидам относятся муцины, мукоиды и хондропротеины; в состав первых двух входит маннозамин, часто в виде мукоитиносерной кислоты; при гидролизе хондропротеинов получают хондроитиносерную кислоту, в состав которой входит хондрозамин.

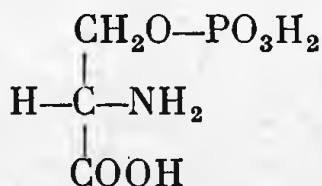
Муцины характеризуются своими физическими свойствами: они являются полужидкими, тягучими веществами. Вязкость, тягучесть различных секретов, например, слюны, обуславливаются присутствием в них муцинов. Муцины осаждаются крепкой уксусной кислотой.

Мукоиды очень близки к муцинам, но отличаются от последних тем, что не осаждаются крепкой уксусной кислотой. К группе мукоидов относятся овомукоид (выделенный из белков куриного яйца), хондромукоид (из хрящей), оссеомукоид (из костей) и т. д.

Нуклеопротеиды являются веществами, построенными из белков (гистонов и протаминов) и нуклеиновой кислоты.

Нуклеопротеиды содержатся в ядрах клеток. Из различных органов был выделен целый ряд нуклеопротеидов. Так как нуклеопротеидам принадлежит важная роль в организме, то в дальнейшем им и, в частности, входящей в их состав нуклеиновой кислоте будет уделено должное внимание.

Фосфопротеиды состоят из белка и фосфорной кислоты. Нерастворимы в воде; легко растворимы в щелочах, выпадая снова в осадок при подкислении. Фосфорная кислота содержится в молекуле фосфопротеидов главным образом в виде серинфосфорной кислоты:



Главным представителем фосфопротеидов является казеин — белок молока (см. главу «Молоко»).

Далее к фосфопротеидам относится ововителлин, содержащийся в яичном желтке.

По мнению Штейделя, протеиды представляют собой соли кислот и основных белков. Нуклеопротеиды, по его мнению, являются солями нуклеиновой кислоты и основных белков; хромопротеиды — соли основного белка (глобина) и пигмента (кислотного гемохромогена).

Приведенная классификация белковых веществ не может быть признана удовлетворительной, но другая невозможна, пока мы не будем знать вполне точно структуры и состава отдельных белковых веществ. Однако и теперь уже делаются попытки классифицировать белки по их составу, т. е. по содержанию в них аминокислот.

На основании имеющихся у нас данных о составе белков мы можем разделить их на четыре группы.

В первую группу можно отнести белки, молекула которых построена исключительно из моноаминокислот; эта группа обнимает собой протеиноиды. В белках этой группы содержится очень много гликоколла; часто также много аланина и тирозина.

Во вторую группу относят белки, в построении которых участвуют и диаминокислоты, но количество их не превышает 10—15%. К этой группе относятся альбумины, глобулины и проламины. Из них альбумины не содержат гликоколла, в глобулинах его содержится не больше 5%, проламины не содержат лизина, но зато богаты глютаминовой кислотой.

Белки третьей группы содержат 30% диаминокислот. В эту группу входят гистоны, они содержат больше аргинина, чем альбумины и глобулины.

Белки четвертой группы содержат около 80% диаминокислот. К этой группе относятся протамины.

СЕДЬМАЯ ГЛАВА

ОБМЕН БЕЛКОВЫХ ВЕЩЕСТВ

I. СУДЬБА БЕЛКОВ В ОРГАНАХ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Переходя к изучению явлений белкового обмена в животном организме, мы должны начать его с выяснения тех превращений, которым подвергаются белки в органах пищеварения. Далее, мы должны будем установить, в каком виде белковые вещества всасываются, а затем приступить к выяснению судьбы всосавшихся продуктов белкового переваривания в нашем организме, вплоть до образования конечных продуктов белкового обмена.

Белки, находящиеся в съедаемой нами пище, в полости рта не подвергаются никаким химическим превращениям, так как в составе слюны нет ферментов, которые могли бы расщеплять белковые вещества. Переваривание белковых веществ начинается в желудке под влиянием желудочного сока.

1. Переваривание белков в желудке

В состав желудочного сока входят фермент пепсин и соляная кислота. Пепсин принадлежит к протеолитическим ферментам, или протеазам, т. е. к ферментам, гидролизующим белковые вещества. Пепсин гидролизует белки только при кислой реакции. Относительно соляной кислоты существует мнение, что ее роль не ограничивается созданием кислой реакции, но что она подготавливает белки для расщепления их пепсином, переводя их в кислотные белки и вызывая их набухание.

Пепсин вызывает гидролиз белковых веществ, причем расщепление их идет до образования пептонов (или альбумоз и пептонов). Аминокислоты в желудке из белков не образуются.

Этим действие пепсина отличается от действия протеазы, входящей в состав панкреатического сока. Пептоны, образующиеся из белков под влиянием пепсина, могут иметь различную сложность: одни из них состоят из большего числа аминокислот, другие — из значительно меньшего; одни дают биуретовую реакцию, другие этой реакции не дают и являются, стало быть, биуретовыми пептонами.

В желудочном соке содержится еще фермент, который вызывает створаживание молока. Этот фермент называется сычужным ферментом, или химозином. Способность желудочного сока свертывать молоко была известна давно, ею пользовались для практических целей (при сыроварении), употребляя обычно для этого слизистую оболочку сычуга жвачных животных. От этого и фермент получил название сычужного фермента.

Под влиянием химозина находящийся в молоке белок (фосфопротеид), казеиноген, превращается в казеин, который немедленно осаждается находящимися в молоке солями кальция. По мнению большинства исследователей, действие химозина на казеиноген состоит в расщеплении казеиногена, и химозин является поэтому гидролизующим ферментом.

Школа И. П. Павлова придерживалась мнения об идентичности химозина и пепсина. Гаммарстен с его учениками, наоборот, считали, что химозин является особым ферментом. После того как было доказано, что в вытяжках из желудочных желез можно изолированно прекращать действие пепсина, не прекращая действия химозина, и, наоборот, с тех пор как выяснилось, что химозин может расщеплять и другие белковые вещества (а не только казеиноген) и притом производить это расщепление при очень слабой кислой реакции, когда еще пепсин не действует, — нам кажется необходимым признать химозин за особый протеолитический фермент, гидролизующий белки при менее кислой реакции (при меньшей концентрации водородных ионов), чем пепсин.

Итак, при расщеплении казеиногена химозином получается продукт его распада (казеин), выпадающий в осадок в виде нерастворимых в воде кальциевых солей. Если удалить из молока кальциевые соли, то под влиянием химозина молоко не свертывается, хотя казеиноген и будет превращен в казеин. Достаточно после этого прибавить солей кальция, чтобы образовавшийся казеин выпал в осадок в виде кальциевых солей казеина. Казеин в желудке подвергается затем действию пепсина, который расщепляет его, превращая в пептоны.

Роль химозина не ограничивается, вероятно, превращением казеиногена в казеин¹; он может превращать в пептоны другие белки (например, легумин, мышечный синтонин), причем это превращение происходит в то время, когда реакция пищевой кашицы, поступающей в желудок, не успевает сделаться настолько кислой, чтобы могло начаться действие пепсина.

2. Переваривание белков в кишечнике

Когда пища из желудка переходит в тонкие кишки, то там на белковые вещества ее действуют ферменты панкреатического

¹ Гаммарстен и др. называют казеиноген казеином, а продукт распада этого казеина, выпадающий в виде нерастворимых кальциевых солей, называют параказеином.

и кишечного сока. В панкреатическом соке содержится фермент трипсин; он отделяется железой в виде недействительного трипсиногена, который активируется (превращается в трипсин) энтерокиназой кишечного сока. Трипсин в отличие от пепсина гидролизует белки при щелочной реакции.

Под влиянием трипсина белковые вещества распадаются не только на пептоны, но и на аминокислоты. Отдельные аминокислоты отщепляются трипсином с различной легкостью: некоторые, например, тирозин, триптофан, отщепляются легко в самом начале гидролиза.

В тонких кишках, далее, на белки действует фермент эрепсин, вырабатываемый кишечными железами. Эрепсин является пептолитическим ферментом, так как он гидролизует пептоны (и альбумозы) разнообразной сложности, расщепляя их на соответствующие аминокислоты.

Таким образом, благодаря последовательному действию пепсина, трипсина и эрепсина белки постепенно распадаются в органах пищеварения на все более и более простые составные части, сперва на разнообразные пептоны, а затем на аминокислоты.

II. ВСАСЫВАНИЕ БЕЛКОВЫХ ВЕЩЕСТВ

Не только аминокислоты, но и пептоны (и альбумозы) являются веществами, растворимыми в воде, поэтому вполне естественно поставить вопрос о том, как происходит всасывание белковых веществ пищи: всасываются ли они после полного расщепления до аминокислот или всасыванию подвергаются и промежуточные продукты распада белков, т. е. пептоны и альбумозы?

Если исследовать содержимое кишечника во время переваривания пищи, то там можно найти все разнообразные аминокислоты, входящие в состав белков; даже те аминокислоты, которые с трудом отщепляются от белковой молекулы, если производить ее гидролиз вне организма при помощи трипсина и эрепсина, всегда могут быть найдены свободными в тонких кишках. Это говорит нам, что распад белковых веществ в органах пищеварения, благодаря наличию в них протеолитических и пептолитических ферментов, не только может идти до аминокислот, но что на самом деле он так и идет, и белки распадаются на аминокислоты, которые и подвергаются всасыванию.

Новым доказательством того, что белковые вещества при нормальных условиях всасываются после расщепления их на аминокислоты, служит следующий опыт, впервые осуществленный Абдергальденом и Рона, а затем с равным успехом проделанный многочисленными исследователями. Они кормили животных (собак) в течение долгого времени белковыми веществами, вполне расщепленными на аминокислоты, и нашли, что при таком кормлении аминокислотами (вместо нерасще-

пленного обычного белка, входящего нормально в пищу) животные находятся в состоянии белкового равновесия.

Иначе говоря, замена белков пищи входящими в их состав аминокислотами нисколько не отражается на способности животного организма использовать белки пищи. Из этого можно сделать вывод, что и обычно в распоряжение животного организма поступают аминокислоты, т. е. что белковые вещества всасываются после расщепления на аминокислоты.

Против всасывания непереваренных белков говорит и тот факт, что при введении белковых веществ прямо в кровеносные сосуды наступает ряд явлений, которых не бывает при поступлении белков в органы пищеварения. Введение белков в кровь влечет за собой образование преципитинов и явления анафилаксии.

С другой стороны, поступление в кровь нерасщепленного белка вызывает появление в крови протеолитических ферментов, с помощью которых этот белок расщепляется на свои структурные составные части, и, таким образом, животный организм получает возможность использовать эти поступившие в кровь белки. Все это указывает с несомненностью, что в нормальных условиях белки в нерасщепленном виде из органов пищеварения в кровь не поступают.

Какова дальнейшая судьба этих аминокислот? Будут ли они, подобно глюкозе, без всякого изменения поступать в кровь кишечных вен или, подобно продуктам распада жиров, проходя через стенку пищеварительного канала, будут подвергаться синтезу и превращаться опять в белки?

До недавнего сравнительно времени господствовал взгляд, что при всасывании продуктов распада белков эти продукты подвергаются в кишечной стенке обратному синтезу и превращаются в белки крови, т. е. в сывороточные альбумин и глобулин. Этот взгляд основывался на том, что при всасывании белковых веществ не удавалось обнаружить в крови кишечных и воротной вен появления каких-либо продуктов распада белковых веществ, т. е. пептонов или аминокислот, а вместе с тем постоянно отмечалось увеличение содержания азотистых веществ в крови; поэтому и думали, что из аминокислот в кишечной стенке синтезируются белки кровяной плазмы, которые и поступают в кровь кишечных вен.

Однако все попытки доказать опытным путем образование белков крови в кишечной стенке были безуспешными.

Оказалось, что упомянутый взгляд был обусловлен несовершенством методики, с помощью которой кровь исследовалась на содержание в ней аминокислот и пептонов и путем применения новых, более точных методов исследования были установлены факты, заставившие отказаться от прежних взглядов на механизм всасывания белков.

Нужно иметь в виду, что в каждый данный момент в каждом участке кишки образуется очень небольшое количество аминокислот; стало быть, в каждый момент в кровь того или другого отдела кишечных капилляров всасываются небольшие коли-

чества аминокислот, которые немедленно уносятся током крови дальше; аминокислоты не могут накапливаться в крови кишечных вен, и поэтому, беря в любой момент для анализа кровь кишечных вен, мы всегда можем обнаружить в ней присутствие только очень небольших количеств аминокислот, если они всасываются как таковые, не подвергнувшись обратному синтезу. Поэтому только очень точные и тонкие микрометоды могут обнаружить появление аминокислот в крови при всасывании белковых веществ.

Первые данные в этом отношении были получены Фолином и Денис¹. Удаляя полностью белковые вещества из крови и определяя в ней после этого содержание азота, они нашли, что при всасывании белковых веществ в крови увеличивается содержание азотистых веществ, не являющихся белками.

Ван Слайк и Мейер, воспользовавшись разработанным ван Слайком способом определения азота аминокислот², нашли, что при всасывании белков в крови кишечных вен увеличивается содержание именно азота аминокислот, т. е. небелкового азота.

Абдергальден и Лампе (Lampe) подтвердили, что увеличенное содержание азотистых веществ в крови во время переваривания белковых веществ обуславливается переходом туда не белков, а веществ, дающих реакцию с нингидрином³ и способных к диализу, — веществ, которые не дают биуретовой реакции и, стало быть, могут быть только абиуретовыми пептонами, простыми полипептидами и аминокислотами. Все приведенные данные говорят за переход в кровь без изменения продуктов белкового переваривания.

И вот Абдергальдену⁴ (а также и Абель) удалось выковать последнее звено для цепи доказательств: ему не только удалось констатировать присутствие в крови аминокислот, но и выделить из крови почти все аминокислоты, образующиеся при распаде белковых веществ.

Вопросом о том, в каком виде всасываются белковые вещества занимался в последнее время Лондон, используя для этой цели разработанный им метод ангиостомии. На основании своих исследований на ангиостомированных собаках, на воротную вену и печеночную артерию которых были наложены канюли (что давало возможность в любой момент брать для анализа кровь из этих сосудов), Лондон пришел к выводу, что во время пищеварения через кишечную стенку, наряду с небольшим количеством аминокислот, проходят главным образом аминокис-

¹ Folin a. Denis, Journ. Biolog. Chem., 12, 141 и 253, 1912; Folin a. Betglund, там же, 51, 395, 1922.

² См. стр. 169.

³ См. там же.

⁴ Ср. Абдергальден, Учебник физиологической химии, Медгиз, 1934.

кислотные комплексы, т. е. пептиды. Далее, он нашел, что свободные аминокислоты, проходя через кишечную стенку, подвергаются отчасти полимеризации и полипептизации, однако этот процесс не достигает больших размеров.

Лондон, исследуя и кровь печеночной вены, нашел, что продукты белкового всасывания, проходя через печень, также усложняют свою комплексность, т. е. синтезируются в молекулы большей величины.

Резюмируя все имеющиеся в настоящее время в нашем распоряжении экспериментальные данные, мы должны сказать, что при всасывании белковых веществ всасываются аминокислоты и пептиды; они не подвергаются во время всасывания обратному синтезу в белки, а поступают в кровь кишечных вен, в воротную вену и далее в сосуды большого круга кровообращения.

Аминокислотам в белковом обмене принадлежит такая же роль, как глюкозе в углеводном. В виде аминокислот белковые вещества всасываются; аминокислоты и аминокислотные комплексы оказываются в крови, оттекающей от кишечника; аминокислоты и простые пептиды поступают из крови в отдельные клетки нашего тела и служат там материалом для образования различных белковых веществ.

Согласно исследованиям Збарского, в транспорте аминокислот от кишечника к различным органам и тканям животного организма важную роль играют эритроциты, которые адсорбируют аминокислоты, поступающие в кровь из кишечника, и разносят их по телу. Лондон также считает, что во время пищеварения эритроциты кишечных сосудов адсорбируют аминокислоты.

III. ОБРАЗОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ ПРИ РАСПАДЕ БЕЛКОВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

Клетки животного организма могут для различных целей пользоваться не только теми аминокислотами, которые поступают в кровь из органов пищеварения и приносятся кровью к ним, но и теми аминокислотами, которые могут образоваться в них самих при распаде белковых веществ. Многочисленные исследования служат доказательством того, что такой распад белков с образованием аминокислот в клетках тела животных действительно имеет место.

Прежде всего в этом убеждают нас наблюдения над аутолизом органов. Если вырезать из тела, животного орган, измельчить его, взболтать с водой и хлороформом и оставить стоять, то находившиеся в клетках этого органа ферменты будут работать, и мы увидим, что под влиянием их белки данного органа будут расщепляться на аминокислоты.

Подобные, а также и другие исследования показали, что в каждой клетке тела животных находятся ферменты,

которые могут расщеплять белки вплоть до аминокислот. Аминокислоты всегда образуются в клетках животного организма при обмене веществ, но обычно они не выделяются как таковые, а, прежде чем перейти в мочу, подвергаются дальнейшим изменениям и превращаются, в конце концов, в конечные продукты белкового обмена, о которых будет речь дальше. Но у животных и людей бывают иной раз такие расстройства белкового обмена, при которых нормальный ход процессов обмена аминокислот оказывается нарушенным, и тогда аминокислоты сами появляются в моче.

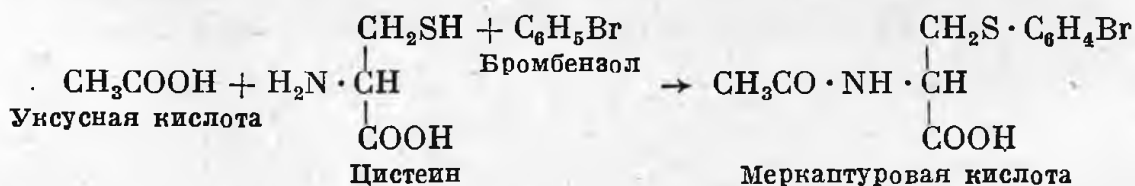
Что касается всасывания нерасщепленного белка, то опыты говорят, что в особых случаях, как, например, при переполнении кишечника белком, при повышенной проницаемости кишечной стенки, некоторое количество неизмененного белка может переходить из кишечника в кровь. Однако в нормальных условиях всасывания нерасщепленного белка в количествах, заслуживающих какого бы то ни было внимания, не происходит.

Так, например, у людей (правда, очень редко) встречается болезнь цистинурия: при ней аминокислота цистин, образующаяся в клетках при распаде белков, не подвергается обычным дальнейшим превращениям (не превращается, например, в таурин — составную часть одной из желчных кислот, именно таурохолевой), а выделяется с мочой.

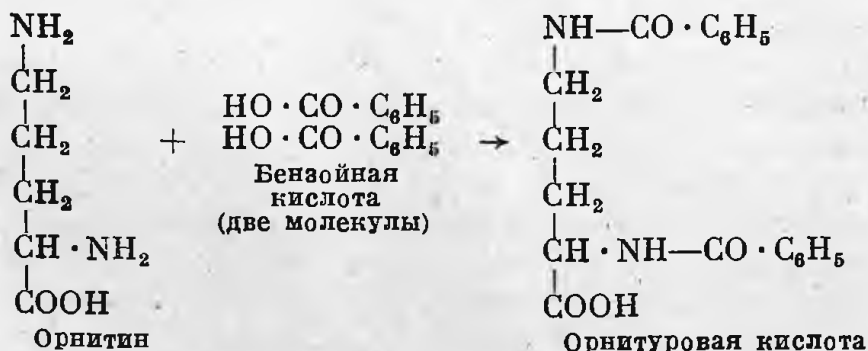
В некоторых случаях цистинурии расстройства белкового обмена бывают более обширными, и с мочой, кроме цистина, выделяются лейцин и тирозин, а также диамины; тогда говорят об аминоацидурии и о диаминурии.

При другой болезни — алкаптонурии — выделяется с мочой гомогентизиновая кислота, образующаяся из тирозина, и т. д.

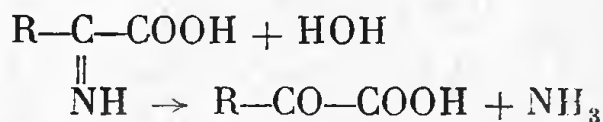
Можно еще и иным путем убедиться в постоянном образовании аминокислот в клетках из белков, именно путем «улавливания» аминокислот, заставляя их вступить в соединение с введенным извне веществом и выделяться в моче в виде парного соединения. Цистеин мы можем «уловить» у собак, вводя им бромбензол: цистеин вступит в соединение с бромбензолом и уксусной кислотой, образуется меркаптуровая кислота, которая будет выделяться с мочой.



Гликоколл улавливается бензойной кислотой и выделяется в виде гиппуровой кислоты. У птиц бензойная кислота вступает в соединение не с гликоколлом, а с орнитином; в результате образуется орнитуровая кислота:

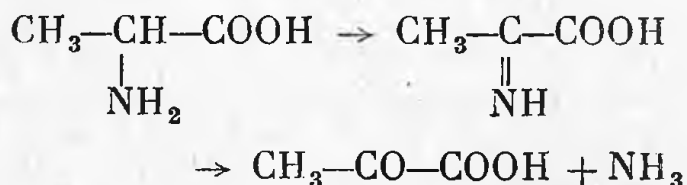


К иминокислоте по месту двойной связи присоединяется вода (O — к C и H₂ — к NH), в результате чего отщепляется NH₃ и образуется кетонокислота:

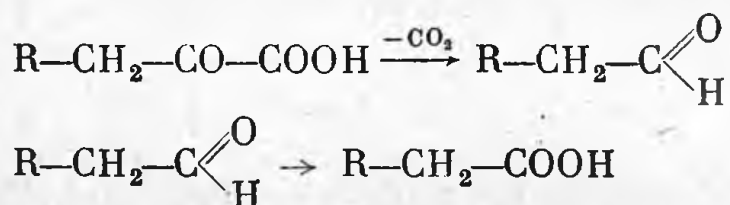


Таким образом, промежуточным продуктом при окислительном дезаминировании является иминокислота.

Аланин, дезаминируясь таким путем, превращается сперва в иминокислоту, а затем в кетонокислоту — пировиноградную:

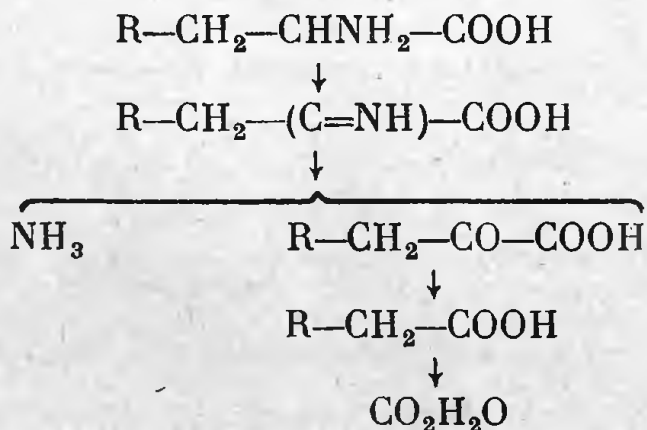


Образующиеся при дезаминировании кетонокислоты, отщепляя CO₂, превращаются в альдегиды, которые, окисляясь, переходят в жирные кислоты, содержащие в своей частице на один атом углерода меньше, чем кетонокислоты:



Образовавшаяся жирная кислота в дальнейших превращениях следует описанному нами выше правилу Кноопа, т. е. испытывает ту же судьбу, что и жирные кислоты, образующиеся при распаде жиров. Частицы их, подвергаясь β-окислению, теряют всякий раз по два углеродных радикала. В результате такого распада они превращаются в конце концов в уксусную кислоту, окисляющуюся в CO₂ и H₂O.

Таким образом, весь ход обмена аминокислот может быть представлен следующей схемой:



Таков механизм обмена не только аминокислот жирного ряда, но и ароматических кислот.

Примером может служить превращение γ -фенил- α -аминомасляной кислоты (см. формулы ниже).

Образующаяся, в конце концов, бензойная кислота выделяется (соединившись с гликоколлом) в виде гипсуровой кислоты, а уксусная кислота подвергается дальнейшим (описанным в главе пятой) превращениям.

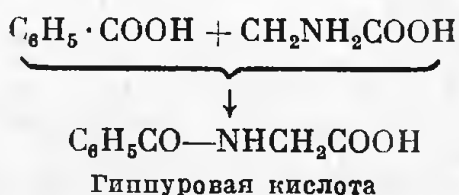
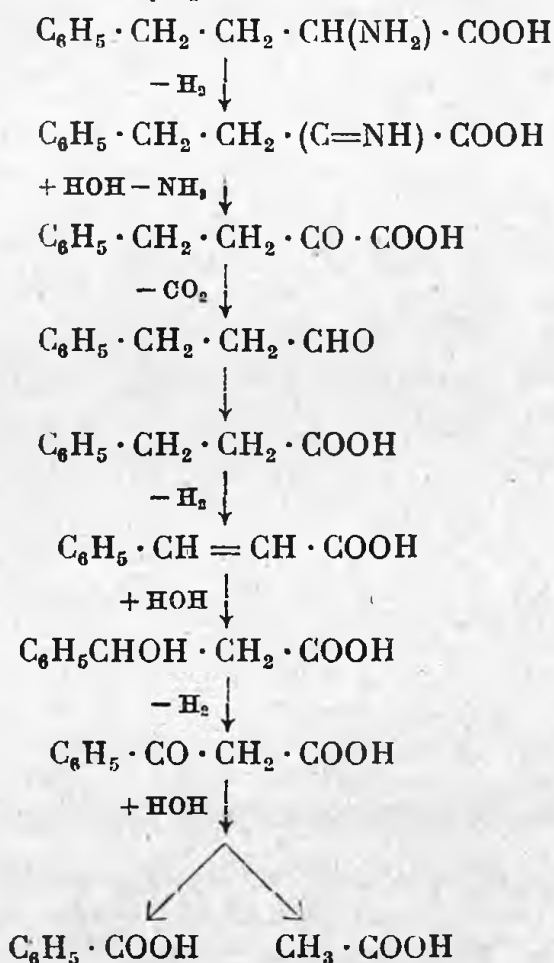
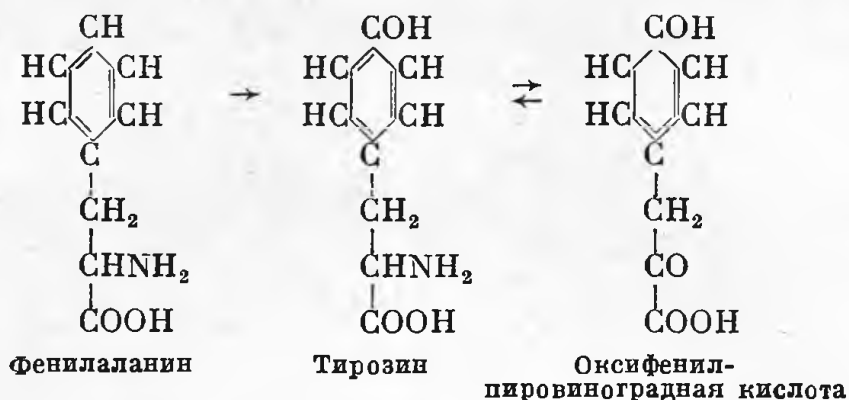


Схема расщепления γ -фенил-амино-масляной кислоты

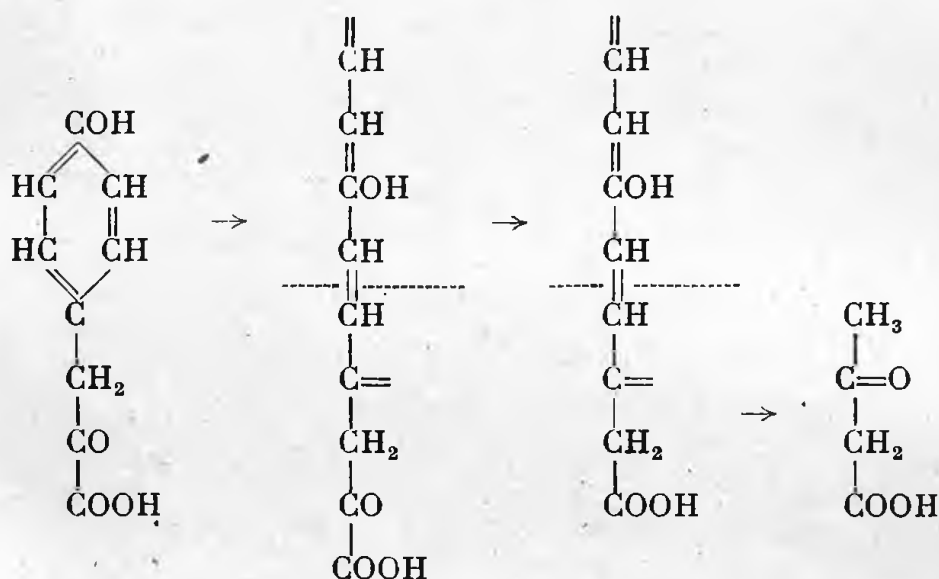


Что касается бензойного ядра ароматических соединений, то нужно сказать, что большинство ароматических соединений не подвергается в животном организме полному окислению и их бензойные ядра остаются нетронутыми. Однако ароматические аминокислоты, являющиеся нормальными составными частями белков и образующиеся в организме при распаде последних, как, например, фенилаланин, тирозин, триптофан, повидимому, окисляются вполне, причем их бензойные кольца разрываются.

Первым этапом окисления фенилаланина является его окисление в тирозин; тирозин же, подвергаясь окислительному дезаминированию, превращается в оксифенилпировиноградную кислоту (см. формулу на стр. 222).



При дальнейшем окислении оксифенилпировиноградной кислоты происходит, по мнению Дэкина, разрыв бензойного кольца, превращение пировиноградной кислоты (боковая цепь) в уксусную (как это обычно происходит при окислении жирных кислот) и образование из углеродных радикалов боковой цепи и двух углеродных радикалов бензойного ядра ацетоуксусной кислоты (остаток бензойного ядра также, повидимому, окисляется в ацетоуксусную кислоту):

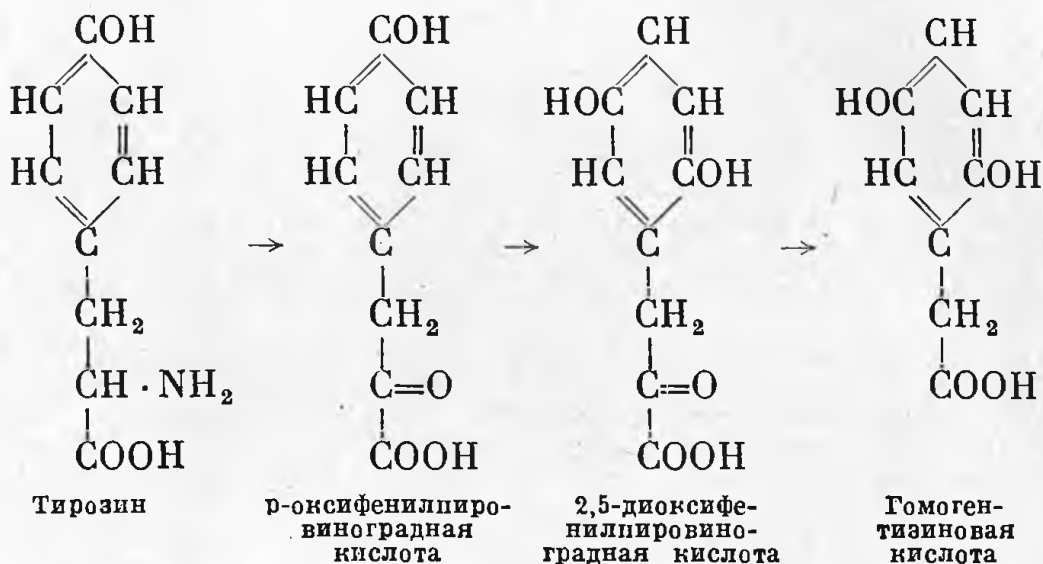


2. Гомогентизиновая кислота

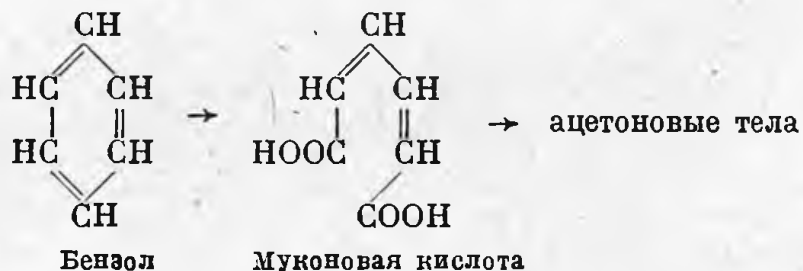
Ряд авторов считает, что окислительное превращение тирозина обычно проходит через гомогентизиновую кислоту, которая, как было указано (стр. 218), выделяется при алкаптонурии. Гомогентизиновая кислота может образоваться из тирозина и фенилаланина и, по мнению этих авторов, является нормальным промежуточным продуктом обмена тирозина, у здорового человека окисляющимся дальше; у алкаптонуриков ее дальнейшее окисление по неизвестным пока причинам задержано и она выделяется в моче.

Образование гомогентизиновой кислоты из тирозина идет таким путем, что сперва тирозин путем окислительного дезаминирования превращается в кетокислоту — р-оксифенилпировиноградную, которая окисляется дальше в 2,5-диоксифенилпиро-

виноградную кислоту, а эта последняя путем декарбоксилирования превращается в гомогентизиновую:



Пути дальнейшего окисления гомогентизиновой кислоты еще не выяснены; вероятно, происходит разрыв кольца, на возможность которого указывает превращение бензола, введенного в организм собаки, в муконовую кислоту, которая дальше превращается в ацетоновые тела:



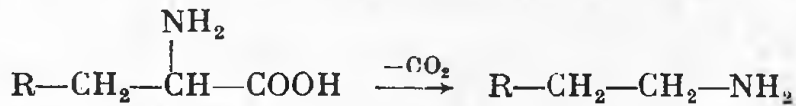
Возможны, однако, и другие пути превращения тирозина, как, например, превращение его в черный пигмент под влиянием фермента тирозиназы, или образование из тирозина гормона щитовидной железы — тироксина.

Имеется много доказательств того, что описанный путь превращения аминокислот (путь окислительного дезаминирования) в животном организме является наиболее обычным; так, например, Кнооп показал, что кетокислоты, являющиеся промежуточными продуктами распада аминокислот, при введении их в животный организм подвергаются таким же превращениям и с такой же легкостью, как и соответствующие аминокислоты. Далее, по исследованиям Котакэ (Kotake), при введении кроликам *per os* больших количеств ароматических аминокислот в моче их появляются соответствующие кетокислоты; так, при введении тирозина выделяется кетокислота — оксифенилпировиноградная.

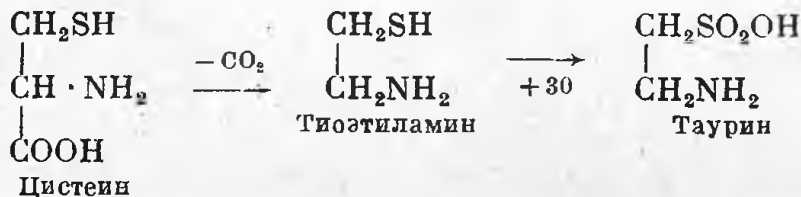
3. Другие способы дезаминирования

Дезаминирование аминокислот может идти и иными путями. Аминокислоты могут отщеплять CO_2 и, теряя, таким

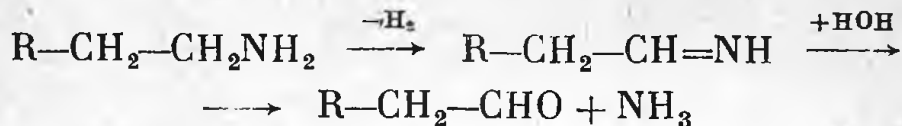
образом, карбоксильную группу, превращаться в соответствующие амины:



Образование таурина из цистеина, происходящее путем отщепления от цистеина CO_2 и последующего окисления тиоэтиламина, равно как и образование других протеиногенных аминов, указывает на то, что этот способ распада аминокислот имеет место в животном организме, но он не является широко распространенным, так как образующиеся в этом случае промежуточные продукты с трудом поддаются дальнейшим превращениям.



Амины подвергаются дезаминированию путем окисления, превращаясь в альдегид и далее в кислоту.



Аминокислоты в отношении их способности превращаться в ацетоновые тела или углеводы можно разделить на три группы:

1. Аминокислоты, идущие на образование сахара: гликоколл, аланин, аминокислотная кислота, серин, цистин, аспарагиновая, оксиглутаминовая кислоты, пролин, аргинин, орнитин и, возможно, также валин и гистидин.

2. Аминокислоты, превращающиеся в ацетоновые тела: лейцин, изолейцин, фенилаланин и тирозин.

3. Аминокислоты, не дающие ни углеводов, ни кетонных тел: триптофан и лизин.

Пути превращения аминокислот в углеводы полностью не выяснены; вероятно, аминокислоты, окисляясь, превращаются в молочную или пировиноградную кислоты, из которых и образуются углеводы, причем, несомненно, при этом имеют место процессы синтеза.

У. СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ В ТЕЛЕ ЖИВОТНЫХ

При дезаминировании аминокислот в клетках тела животных аминокислоты, отщепляя аммиак, превращаются в кетонокислоты (стр. 219). Мы видели, что различные этапы, через которые проходят превращения углеводов и жиров, являются реакциями обратимыми. Не представляет ли собой и процесс дезаминирования аминокислот обратимого процесса: не могут ли в клетках тела человека и животных аминокислоты синтезироваться из кетонокислот и аммиака?

Первое доказательство обратимости процесса окислительного дезаминирования аминокислот дал нам Кноор¹. Придя на осно-

¹ Кноор, Н.-С. Zschr. f. physiol. Chemie, 146, 267, 1925.

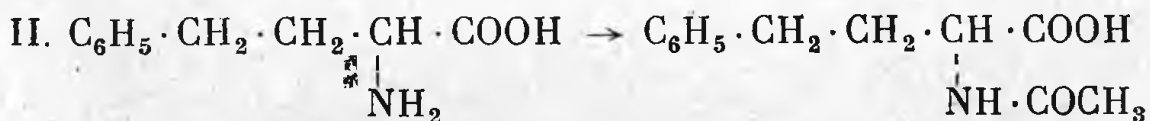
вании изучения судьбы вводимой в организм фениламино-масляной кислоты к заключению, что кетокислоты могут, подвергаясь восстановлению и аминированию, превращаться в аминокислоты, Кнооп подтвердил это заключение прямым опытом, вводя собакам бензилпировиноградную кислоту и открыв в их моче после этого ацетилированную фениламиномасляную кислоту. Этот опыт показал, что, действительно, в животном организме кетокислоты (в данном случае бензилпировиноградная кислота), подвергаясь восстановлению и аминированию, превращаются в аминокислоты (в данном случае в фениламиномасляную, которая вступает в реакцию с уксусной кислотой и выделяется с мочой в виде ацетилфениламиномасляной кислоты):



Бензилпировиноградная кислота



Фениламиномасляная кислота



γ -Фенил- α -ацетиламиномасляная кислота

Эти данные Кноопа, доказавшего впервые, что животный организм (а не только, как думали раньше, растительный) может использовать для целей синтеза неорганические соединения азота и может синтезировать аминокислоты, были затем подтверждены и расширены Эмбденом. Последний с помощью опытов над изолированной переживающей печенью доказал, что целый ряд кетокислот при пропускании их через печень вместе с питательной жидкостью превращается в соответствующие аминокислоты.

Так, например, Эмбден нашел, что пировиноградная кислота превращается в *d*-аланин, оксифенилпировиноградная — в *l*-тирозин, фенилпировиноградная — в фенилаланин, α -кетомасляная — в α -аминомасляную, α -кетокапроновая — в α -аминокапроновую кислоту и др.

Продолжая свои исследования, Кнооп доказал дальше, что при синтезе аминокислот из кетокислот и аммиака в качестве промежуточного продукта образуются иминокислоты¹; они же, по мнению Кноопа, являются всегда промежуточным продуктом при окислительном дезаминировании аминокислот (см. стр. 219). Таким образом, процесс дезаминирования аминокислот мы должны признать процессом обратимым (см. формулы на стр. 226).

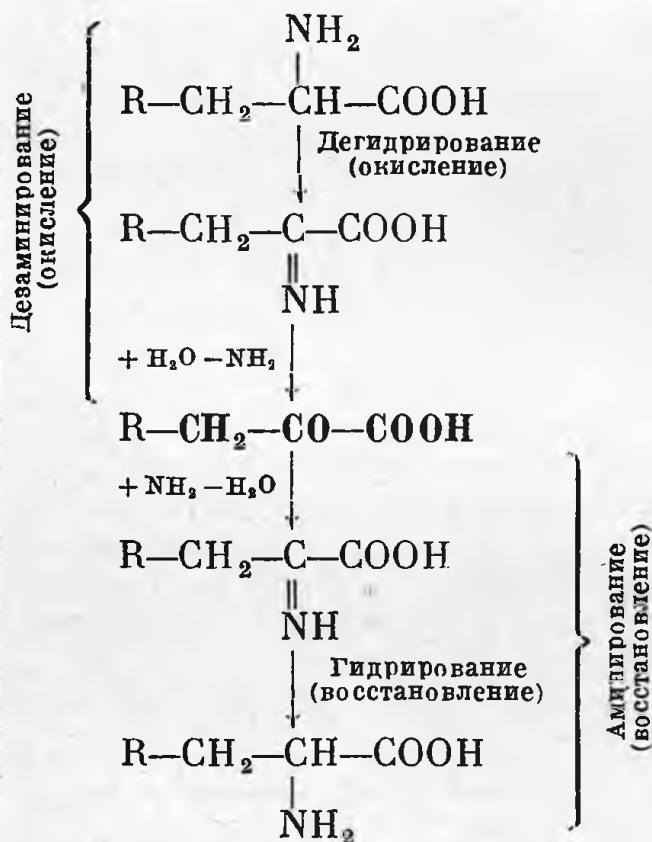
Пока мы не можем еще сказать, в каком масштабе происходит этот синтез аминокислот в организме животных. Во всяком

¹ Кнооп Н.-С., Zschr. f. physiol. Chemie, 148, 294, 1925.

случае следует указать, что, по данным Кноопа¹, синтез аминокислот из аммиака и кетокислот является очень легко осуществимой реакцией.

Этот процесс вне организма идет легко на холоду при наличии молекулярного H_2 и платины. Что же касается физиологических условий, которые могли бы обеспечить этот синтез в теле животных, то Кнооп нашел, что он легко идет при наличии, например, цистеина в качестве восстановителя.

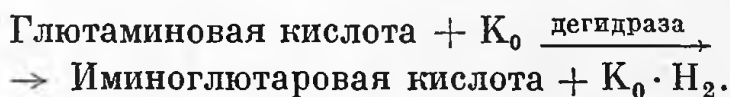
Кроме указанной возможности образования аминокислот путем синтеза, они могут образовываться еще и одна из другой. Так, например, доказана возможность превращения фенилаланина в тирозин; пролин, вероятно, может превратиться в глютаминовую кислоту.



Мнение Кноопа о том, что образование аминокислот в животном организме происходит путем восстановительного аминирования кетокислот (т. е. путем восстановления иминокислот), было подтверждено Эйлером, открывшим синтез глютаминовой кислоты из кетоглютаровой кислоты и выяснившим его механизм. Эйлер нашел, что под влиянием особого фермента (дегидразы глютаминовой кислоты) к кетоглютаровой кислоте присоединяется аммиак и образуется глютаминовая кислота; при этом в качестве промежуточного продукта образуется иминокислота, которая образуется также и при обратном процессе окислительного дезаминирования глютаминовой кислоты под

¹ Кнооп, Skandin. Arch. f. Physiol., 49 90, 1926.

влиянием той же дегидразы, приводящего к образованию кетоглутаровой кислоты и аммиака:



Иминоглутаровая кислота + H₂O → кетоглутаровая кислота + NH₃.

Синтез глютаминовой кислоты из аммиака и кетоглутаровой кислоты приобретает особое значение в свете открытой Браунштейном и Крицман реакции переаминирования, благодаря которой из глютаминовой кислоты и α-кетокислот образуется кетоглутаровая кислота и соответствующая кетокислоте аминокислота. Открытый Эйлером синтез глютаминовой кислоты (за счет аммиака) делает возможным дальнейшее образование из нее различных аминокислот путем переаминирования в зависимости от наличия кетоникислот.

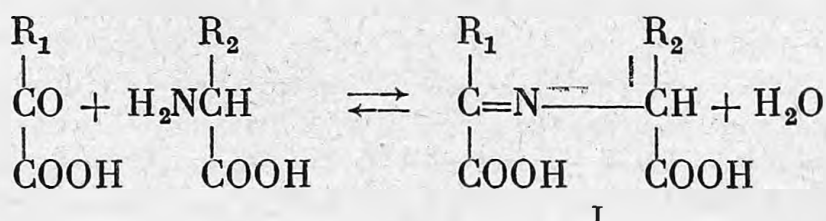
Реакция переаминирования аминокислот была открыта Браунштейном и Крицман при изучении судьбы аминокислот в обмене веществ мышечной ткани, когда они обнаружили в мышцах своеобразный механизм обмена аминокислот, а именно **интермолекулярный** перенос аминогрупп (и водорода) глютаминовой кислоты на образующуюся в мышцах или добавленную извне пировиноградную кислоту, причем последняя превращается в аланин, а глютаминовая кислота переходит в кетоглутаровую.

Дальнейшее изучение этого процесса показало, что реакция переноса аминогруппы является обратимой.

Процесс переноса аминогруппы можно трактовать как сопряженную реакцию, в которой свободная энергия, необходимая для восстановительного аминирования кетокислоты, доставляется дегидрированием и дезаминированием аминокислоты — донатора.

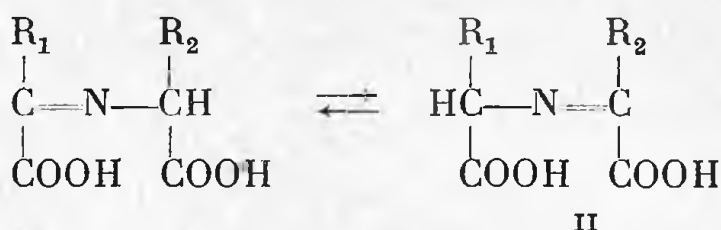
Браунштейн предполагает, что перенос аминогруппы происходит через следующие этапы:

1) глютаминовая кислота и пировиноградная кислота конденсируются в лабильное соединение. Эта реакция обратима и идет, по видимому, спонтанно:

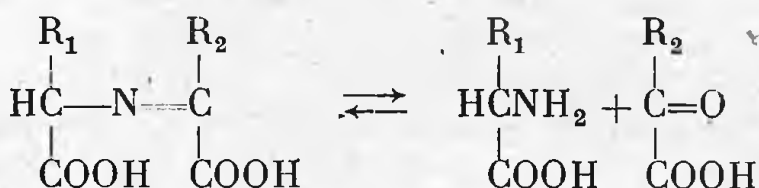


2) соединение первое (I) перегруппировывается в соединение второе (II) путем перемещения двойной связи и водородного ато-

ма. Эта перегруппировка, являющаяся обратимой, представляет собой внутримолекулярный окислительно-восстановительный процесс и составляет центральный момент всего процесса переноса аминокруппы:



3) соединение второе (II) гидролитически распадается на конечные продукты реакции:



Дальнейшие исследования (Браунштейн и Крицман) показали, что процесс переноса аминокруппы имеет место не только в мышцах, но и в других органах и тканях, отличаясь в каждой из них специфическими особенностями. Аминоазотные группы глутаминовой кислоты, помимо пировиноградной кислоты, акцептируют и любые другие α -кетокислоты.

С другой стороны, все α -аминокислоты легко отдают азот своей аминокруппы кетоглутаровой кислоте, образуя глутаминовую кислоту.

Совершенно аналогичному превращению в мышцах и в других тканях подвергается аспарагиновая кислота.

Так как перенос аминокрупп имеет место только в том случае, если аминокислота — донатор или кетокислота — акцептор является дикарбоновой кислотой, то можно думать, что дикарбоновые кислоты в азотистом обмене клетки, как и в тканевом дыхании (см. раздел о механизме окислительных процессов), играют важную специфическую роль.

Синтез глутаминовой кислоты и переаминирование делают возможным широкое использование аммиака для образования разнообразных аминокислот. Кетоглутаровая кислота может образоваться из пировиноградной кислоты в качестве продукта углеводного обмена и из лимонной кислоты; значит, она всегда может присутствовать в тканях животного организма. Из нее и аммиака синтезируется глутаминовая кислота, которая путем переаминирования с различными α -кетокислотами может обеспечить образование различных аминокислот.

VI. ОБРАЗОВАНИЕ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА

Мы видели, что превращение аминокислот начинается с дезаминирования, которое обычно идет окислительным путем. Остающаяся после дезаминирования безазотистая часть аминокислот, проходя через ряд указанных промежуточных этапов, превращается в CO_2 и H_2O , которые являются конечными продуктами обмена безазотистой части аминокислот, а стало быть, и белков.

Что же делается с отщепляющимся при дезаминировании аммиаком? Является ли он конечным продуктом азотистого обмена или азот выделяется в виде какого-либо иного продукта, в который превращается аммиак? Установлено, что аммиак большей частью не выделяется как таковой, а превращается в мочевину или, у некоторых животных, — в мочевую кислоту.

1. Образование мочевины в теле млекопитающих животных

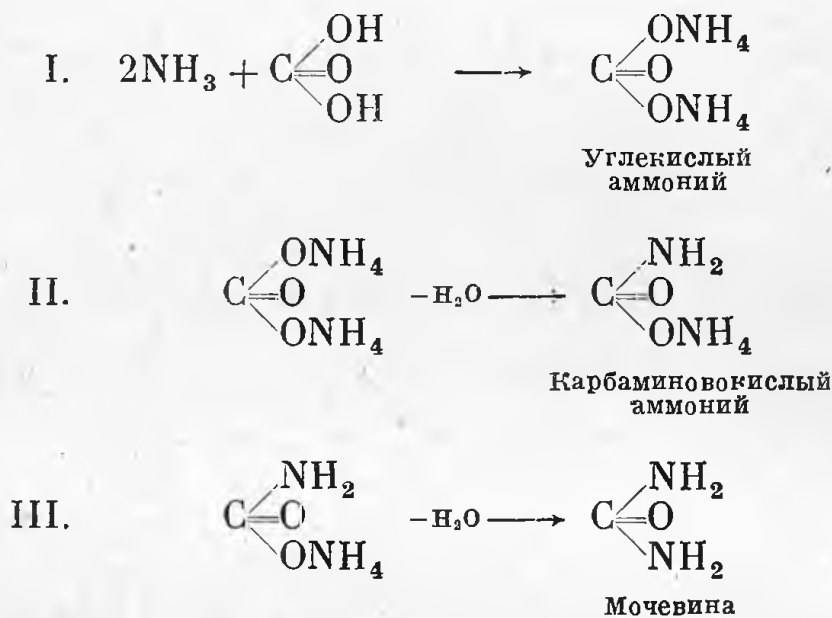
Мочевина представляет собой диамид угольной кислоты или амид аминомуравьиной (карбаминовой) кислоты:



Все исследования, предпринятые для выяснения механизма образования мочевины в животном организме, привели к тому общему выводу, что исходным материалом для образования мочевины в теле человека и других животных (млекопитающих, амфибий, ящериц, а также некоторых рыб) является аммиак, который отщепляется от аминокислот при их дезаминировании, и угольная кислота, образующаяся при окислении безазотистой части аминокислот.

Вместе с тем было установлено, что местом образования мочевины является печень; об этом говорили, например, результаты опытов Больмана, Манна и Магата с удалением печени. Они нашли, что у собак после гепатэктомии, т. е. после оперативного удаления печени, содержание мочевины в крови и моче резко падает.

Долгое время, в согласии с теорией Ненского и Шмидеберга, считали, что при синтезе мочевины из аммиака и угольной кислоты в качестве промежуточных продуктов образуются углекислый аммоний и карбаминовокислый аммоний; а именно полагали, что аммиак, образующийся в животном организме при деаминации аминокислот, вступает в соединение с угольной кислотой и водой, в результате чего получается углекислый аммоний; этот последний, теряя одну частицу воды, превращается в карбаминовокислый аммоний, из которого в результате отщепления еще одной частицы воды образуется мочевина:



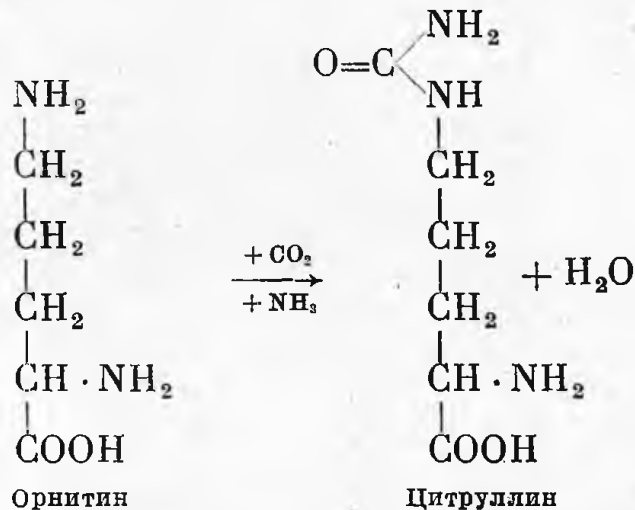
Такое мнение о механизме образования мочевины в животном организме основывалось в основном на результатах опытов с пропусканием через переживающую печень собаки крови, к которой был прибавлен углекислый аммоний или карбаминовокислый аммоний; в этих опытах в крови, пропускавшейся через печень, увеличивалось содержание мочевины, что указывало на способность клеток печени образовывать мочевину из углекислого аммония.

Однако исследования Кребса и Гензелейта показали, что мочевина в животном организме образуется иным путем и притом более сложным.

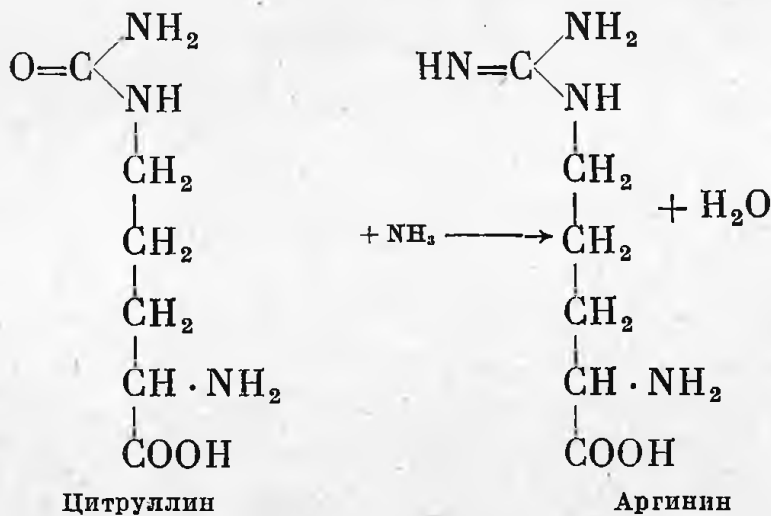
Кребс производил свои исследования со срезами из печени (метод Варбурга), помещенными (в условиях аэробноза) в слабый раствор аммиака, к которому прибавлялись различные аминокислоты с целью выяснения их влияния на образование мочевины и их роли в этом процессе.

В результате этих исследований Кребс и Гензелейт пришли к выводу, что в процессе образования мочевины участвуют три аминокислоты: орнитин, цитруллин и аргинин, а также фермент аргиназа.

По теории Кребса процесс образования мочевины начинается с реакции между аммиаком, образующимся при дезаминировании аминокислот, и угольной кислотой и аминокислотой орнитин: орнитин, присоединяя аммиак и углекислый газ, превращается в аминокислоту цитруллин:



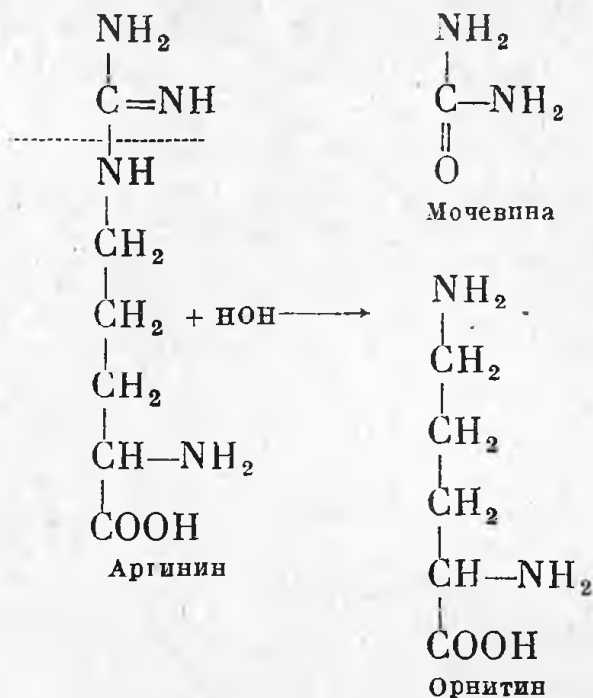
Далее цитруллин вступает в реакцию еще с одной молекулой аммиака, в результате чего образуется аргинин:



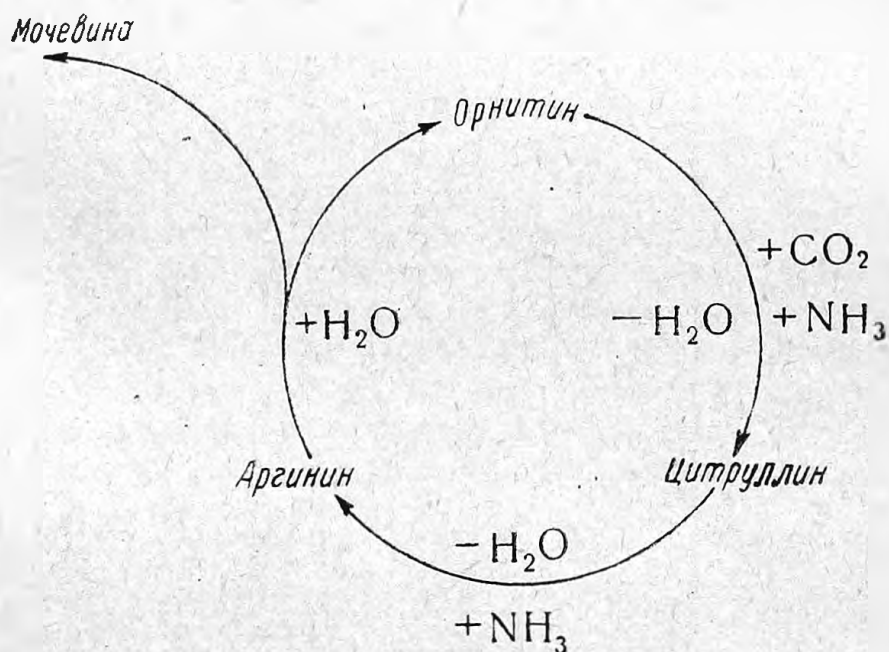
Аргинин под влиянием фермента аргиназы (который содержится в печени) подвергается гидролизу, расщепляясь на орнитин и мочевину.

Мочевина приносится кровью в почки и выделяется, а орнитин может быть использован в печени для образования новых количеств мочевины.

Орнитин в этом процессе образования мочевины играет роль катализатора: он вступает временно в реакцию и затем снова освобождается и может вступить в реакцию с новыми молекулами аммиака и угольной кислоты.



Центральное место орнитина в процессе образования мочевины в животном организме ясно видно из следующего схематического рисунка Кребса, показывающего все этапы этого процесса:



Образование мочевины происходит в печени; одним из условий, необходимых для этого процесса, является наличие фермента аргиназы; аргиназа как раз содержится в значительных количествах только в печени; ее нет, например, в мышцах. При этом аргиназа содержится в печени только тех животных, у которых образуется мочевина в качестве главного конечного продукта азотистого обмена, а именно, аргиназа содержится в печени млекопитающих, амфибий, ящериц (из рептилий), а

также некоторых рыб (селяхий и костистых). Аргиназы нет в печени птиц и рептилий (кроме ящериц), в теле которых мочевина не образуется, а вместо нее конечным продуктом азотистого обмена является мочевая кислота.

Какие данные подтверждают такое представление о механизме образования мочевины? Исследовав срезы 17 различных органов, Кребс нашел, что образование мочевины идет только в срезах печени. Он нашел далее, что образование мочевины требует наличия орнитина или цитруллина или аргинина (который может дать орнитин при наличии аргиназы); никакая другая аминокислота и никакое другое азотистое основание не может заменить вышеуказанных аминокислот. Животный организм может превращать орнитин в аргинин: это доказывают опыты с мышами, которых кормили орнитином, содержавшим дейтерий (тяжелый водород); аргинин, выделенный из белков тела таких мышей, содержал значительное количество тяжелого водорода, т. е. был образован из орнитина, введенного вместе с пищей.

Прибавляя в жидкость, в которой находились срезы печени, угольную кислоту, содержащую в своей молекуле тяжелый изотоп углерода, Ивенс нашел, что этот изотоп углерода оказывается затем содержащимся в мочеvine; значит, углерод мочевины образуется за счет углерода угольной кислоты, что в полной мере соответствует вышеуказанной схеме Кребса.

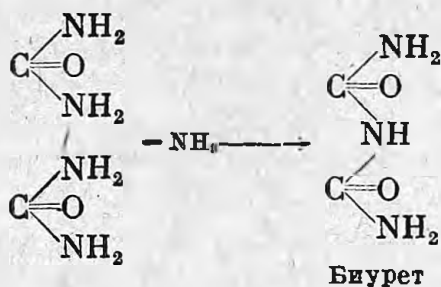
Шенхеймер показал, что при введении в тело животного аммиака, содержащего тяжелый изотоп азота, выделяется мочевина, содержащая также изотоп азота, и что аргинин, изолируемый из тканевых белков такого животного, содержит «меченый» азот (изотоп азота) в той части своей молекулы, которая под влиянием аргиназы отщепляется в виде мочевины.

Таким образом, все говорит за то, что главным путем образования мочевины в животном организме является вышеуказанный путь, идущий при участии орнитина и установленный исследованиями Кребса.

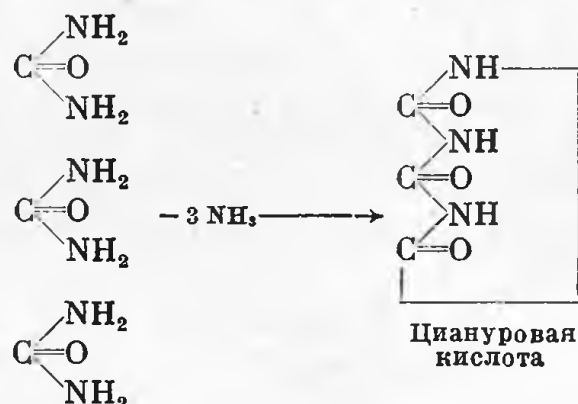
2. Свойства мочевины

Мочевина $\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ кристаллизуется в виде, иголок, или в виде бесцветных, длинных, ромбических призм, плавящихся при 132° . Мочевина растворима в воде и спирте.

При нагревании мочевины в сухой пробирке она сперва плавится, затем из пробирки начинает выделяться аммиак и, в конце концов, расплавленная масса затвердевает. Твердая масса представляет собой биурет и циануровую кислоту. Биурет образуется при отщеплении от двух частиц мочевины одной частицы аммиака и соединении остатков этих двух частиц мочевины:



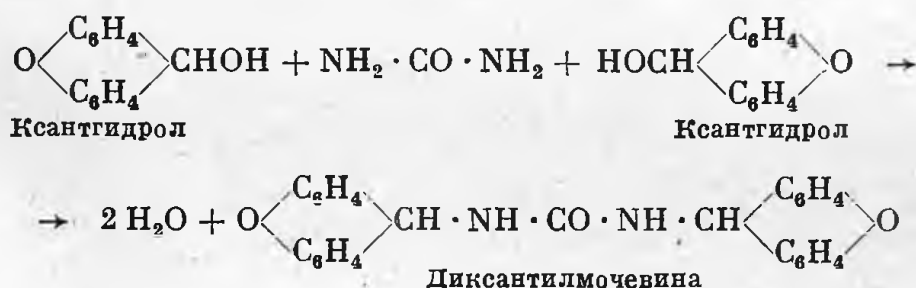
Циануровая кислота представляет собой результат соединения трех частиц мочевины при выделении из них трех частиц аммиака:



Если твердую массу (биурет и циануровую кислоту) растворить в воде, прибавить щелочи и немного CuSO_4 , то получится красивое красно-фиолетовое окрашивание; эта реакция, обусловленная присутствием биурета, носит название биуретовой реакции.

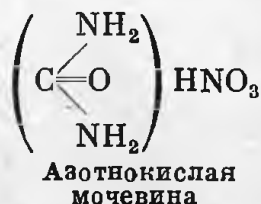
При нагревании с баритом или щелочью мочевина распадается на угольную кислоту и аммиак. Такое же расщепление мочевины на CO_2 и NH_3 производит особый фермент уреазы, выделяемый из бобов сои (*Glucina hispida*). На этой способности уреазы расщеплять мочевину основан наиболее точный способ количественного определения мочевины (способ Маршалля, ван Слайка и Гуллен).

С ксантгидролом мочевина образует нерастворимое соединение — диксантилмочевину:



Эта реакция специфична (ксантгидрол не осаждает ни аминокислот, ни пептидов) и очень чувствительна; поэтому она очень удобна для количественного определения мочевины, что и предложено Фоссе (Fosse).

При прибавлении к концентрированному раствору мочевины крепкой азотной кислоты получается кристаллический осадок азотнокислой мочевины; со щавелевой кислотой в тех же условиях кристаллический осадок щавелевокислой мочевины. Образованием азотнокислой мочевины пользуются обычно для выделения мочевины из мочи.



Мочевина всегда содержится в моче людей, млекопитающих и амфибий в качестве главного конечного продукта

азотистого обмена. В небольших количествах мочеви́на содержится в крови, а также в поте; также в небольших количествах мочеви́на присутствует в различных органах и тканях человека и млекопитающих, причем в некоторых патологических случаях (например, при задержке в ее выделении) содержание ее может увеличиваться.

3. Аммиак как конечный продукт белкового обмена

Не всегда весь аммиак, освобождающийся при дезаминировании аминокислот, превращается в мочеви́ну.

Если в животном организме образуется избыток кислот, которые не могут быть расщеплены, то на нейтрализацию этих кислот идет аммиак, и тогда он, не подвергаясь дальнейшим превращениям, выделяется с мочой, связанный с этими кислотами.

Аммиак, таким образом, служит для нейтрализации кислот, как образующихся в избытке в организме, так и вводимых в него извне. Такую роль он может выполнять в организме и плотоядных, и травоядных¹ животных.

Всякий раз, когда аммиак идет на нейтрализацию кислот и его содержание в моче увеличивается, выделение мочеви́ны уменьшается. Если ввести в тело животного соляную кислоту, то содержание мочеви́ны в моче уменьшится, а содержание аммиака увеличится.

При введении щелочей картина меняется, и в ответ на уменьшение содержания аммиака в моче увеличивается выделение мочеви́ны. Эти наблюдения являются новым доказательством того, что исходным материалом для образования мочеви́ны в теле человека и животных является аммиак.

Ввиду того что печень играет важную роль в синтезе мочеви́ны, при заболеваниях печени, связанных с ослаблением ее функции (например, при интерстициальном гепатите), выделение аммиака может увеличиться, а выделение мочеви́ны — уменьшиться.

4. Синтез мочевой кислоты у птиц и рептилий

В то время как мочеви́на всегда содержится в моче человека, млекопитающих и амфибий, в моче птиц и рептилий ее нет. Вместо мочеви́ны в их моче содержится мочевая кислота. Мочевая кислота содержится также в моче человека и других млекопитающих, но у них, как мы увидим дальше, она образуется окислительным путем из продуктов распада нуклеиновых кислот; у птиц же и рептилий мочевая кислота образуется путем синтеза, являясь главным продуктом белкового обмена и заменяя в этом отношении мочеви́ну.

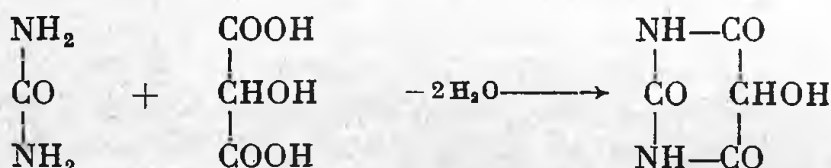
¹ Палладин А. В., Pfl. Arch. 201, 150, 1924.

Следующие факты указывают на это. Выделение мочевой кислоты у птиц увеличивается при введении аммиачных солей, мочевины и аминокислот. Удаление печени у птиц, по исследованию Минковского (Minkowski), уменьшает выделение мочевой кислоты и увеличивает выделение аммиака; вместе с тем увеличивается выделение молочной кислоты.

Эти данные привели к мнению о том, что в организме птиц из отщепляющегося при дезаминировании аминокислот аммиака также сперва образуется мочевины, две молекулы которой, вступая в соединение с кислотами, имеющими трехуглеродную цепь (как молочная кислота), образуют затем мочевую кислоту. Действительно, Винер (Wiener), впрыскивая птицам мочевины и безазотистые вещества, такие, как молочная кислота, тартроновая кислота или малоновая кислота, наблюдал значительное увеличение выделения мочевой кислоты.

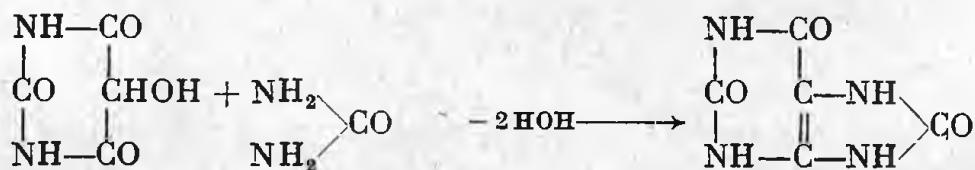
На основании этих данных Винер и построил теорию образования мочевой кислоты у птиц, согласно которой этот процесс происходит в печени, причем вначале из продуктов дезаминирования аминокислот образуется, как и в организме млекопитающих, мочевины, которая затем, вступая в соединение с двуосновными кислотами типа тартроновой кислоты, дает мочевую кислоту.

Тартроновая кислота, согласно теории Винера, должна вступать в реакцию с мочевиной; из них путем отщепления двух частиц воды образуется диалуровая кислота:



Диалуровая кислота

Диалуровая кислота вступает в реакцию еще с одной частицей мочевины, и они, теряя две частицы воды, соединяются, образуя мочевую кислоту:

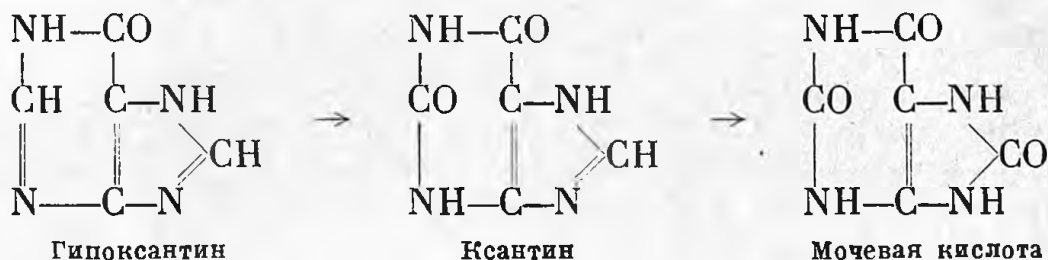


Мочевая кислота

В настоящее время мы знаем, что образование мочевины в печени происходит при участии аргиназы; между тем аргиназы нет в печени птиц; это делает теорию Винера несостоятельной. На смену ей приходит теперь новая теория, построенная на основе исследований Шулера (Schuler) и Рейнделя (Reindel).

По этой теории в образовании мочевой кислоты у птиц принимают участие печень и почки. В печени образуется углеродистое вещество еще не выясненной химической природы, которое служит исходным материалом для синтеза мочевой кислоты. Это

вещество (обозначим его буквой А) приносится кровью в почки. С другой стороны, в почках, а также и в печени в результате дезаминирования аминокислот образуется аммиак; из этого аммиака и вещества А в печени, а также и в почках синтезируется пурин, который, по мнению Кребса, является гипоксантином. Этот пурин, как синтезированный в почках, так и принесенный кровью в почки из печени, в почках окисляется в мочевую кислоту:



Таким образом, синтез мочевой кислоты у птиц, по существу говоря, представляет собой синтез пурина, который затем в почках окисляется в мочевую кислоту под влиянием ферментов.

Нужно здесь же отметить, что и у этих животных, наряду с мочевой кислотой, образовавшейся путем синтеза из продуктов распада белков, в моче содержится также мочевая кислота, образующаяся при окислении продуктов распада нуклеиновой кислоты (пуриновых оснований). Но этой последней мочевой кислоты у этих животных, равно как у млекопитающих, образуется сравнительно немного.

Таким образом, превращение белковых веществ у разных животных, начинаясь одинаково, ведет, в конце концов, к образованию разных конечных азотистых продуктов обмена:



у млекопитающих, амфибий и рыб таковыми являются мочеви-на и аммиак, у птиц и рептилий — мочевая кислота (а также аммиак) (см. схему выше).

5. Креатин и креатинин

Конечными продуктами азотистого обмена являются также креатин и креатинин.

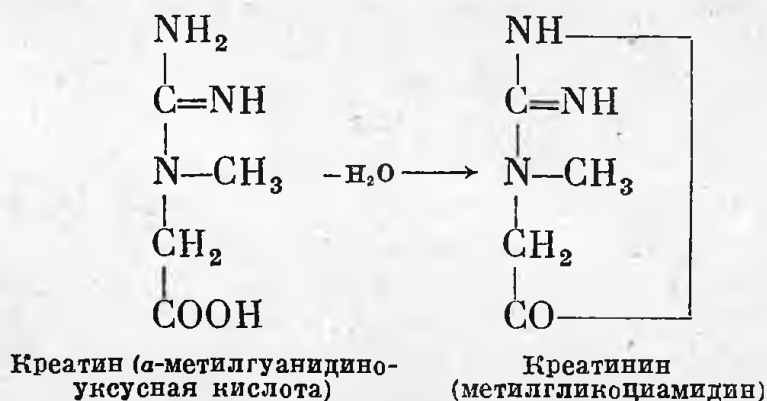
Креатин по своей структуре является метилгуанидиноуксусной кислотой; он был открыт Шеврелем в мясном экстракте и является нормальной составной частью мышц, мозга и крови. Содержание креатина в мышцах различных животных различно, но его содержание в мышцах животного данного вида отличается большим постоянством.

Животное	Креатин в %	Автор
Лягушки	0,31—0,37	Mellanby и Scaffidi
Морские свинки . . .	0,36	А. Палладин
Белые крысы	0,47	А. Палладин
Кролики	0,52	Myers и Fine, Riesser, А. Палладин
Овцы	0,32	Scheffer
Свиньи	0,40	Scheffer
Лошади	0,34	Fürth и Schwarz
Быки	0,36—0,45	Scheffer и Baumann
Человек	0,39	Myers и Fine
Утки	0,41	Cathcart
Гуси	0,41	А. Палладин
Голуби	0,45	А. Палладин

Гуанидиноуксусная кислота называется гликоциамином, почему креатин можно назвать метилгликоциамином.

При кипячении с кислотой креатин легко отдает воду и превращается в свой ангидрид — креатинин.

Креатинин представляет собой метилгликоциамидин:



Креатинин содержится всегда в моче и в крови.

Для количественного определения креатина и креатинина издавна пользуются предложенным Фолином колориметрическим методом, основанным на способности креатинина давать с пикриновокислым натрием желто-красную окраску, для определения содержания креатина его сперва переводят в креатинин путем кипячения с кислотой. Эта цветная реакция, называемая реакцией Яффе, не является строго специфической; ее могут давать также некоторые другие вещества, могущие присутствовать в крови, моче и органах животного.

Большим шагом вперед явилась методика, предложенная Миллером и Дьюбосом: они изолировали из почвы бактерию, способную расти на растворе креатинина в качестве единственного источника углерода и азота. Эта бактерия образует строго специфический фермент, способный разрушать один только креатинин. Определяя с помощью колориметрического метода содержание в растворе креатинина и креатина (после его превращения в креатинин), этот раствор подвергают действию вышеуказанной бактерии и после этого производят снова колориметрическое определение. Если теперь получалась снова окраска, то она зависела от других, кроме креатинина, веществ. Сделав соответствующую поправку, находили цифры истинного содержания креатина и креатинина.

Новый метод Миллера и Дьюбоса дал возможность решить долгое время бывший спорным вопрос о наличии креатинина в мышцах и других органах.

В нижеследующей таблице приведены полученные по методу Миллера данные о содержании креатина и креатинина в различных тканях крысы:

	Креатин в мг%	Креатинин в мг%
Икроножная мышца	534	4,8
Мышца диафрагмы	424	3,2
Мышца сердца	192	3,0
Мозг	129	1,0
Почки	26	0,7
Селезенка	15	0,3
Легкие	14	0,1
Печень	6	0,1

В крови здоровых людей содержится от 1 до 1,5 мг креатинина (в 100 см³ крови).

Креатин содержится в мышцах не только в свободном виде: часть его связана с фосфорной кислотой в виде креатинофосфорной кислоты.

Креатин содержится не только в мышцах конечностей, но и в сердечной мышце, причем в мышце левого желудочка его больше, чем в мышце правого желудочка. Болезни сердца и ослабление сердечной деятельности вызывают уменьшение содержания креатина в сердечной мышце.

Вопрос о связи между креатином мышц и креатинином мочи долгое время был спорным. Фолин, установив, что содержание креатина в моче у здорового человека при нормальных условиях отличается большим постоянством, вместе с тем возражал против мнения, что креатинин мочи происходит из креатина, образующегося в организме или поступающего в него извне, считая, что креатин и креатинин биологически независимы. Однако большинство исследователей считает, что креатин мочи образуется из креатина мышц.

Так, например, Бенедикт и Остерберг показали, что при введении собакам в течение продолжительного времени креатина вместе с пищей у них всегда увеличивается выделение креатинина.

В настоящее время исследования с применением креатина, содержащего в своей молекуле тяжелый изотоп азота, окончательно выяснили вопрос о связи между креатином и креатинином. При скармливании животному креатина с изотопом азота в моче находили креатинин, также содержащий изотоп азота. Если давать животному в течение определенного периода вместе с пищей креатин, содержащий изотоп, а затем кормить его некоторое время диетой, свободной от креатина, то можно обнаружить в его теле креатин с изотопом, а также в моче креатинин с изотопом азота в его молекуле; при этом содержание атомов изотопа в креатинине соответствует содержанию атомов изотопа в креатине, содержащемся в тканях тела животного.

In vitro креатин можно превратить в креатинин и, обратно, креатинин можно превратить в креатин; в противоположность этому в живом организме процесс превращения креатина в креатинин является необратимым.

Если ввести в тело животного креатинин, содержащий изотоп азота в своей молекуле, то этот изотоп нельзя обнаружить в составе креатина тела животного, следовательно, введенный креатинин не превращается в креатин, а выделяется с мочой, ибо в этом случае в моче появляется креатинин с таким же содержанием изотопа азота в молекуле, как и в молекуле креатинина, вводимого в тело животного.

В нормальных условиях у животных существует прямое соотношение между процентным содержанием креатина в мышцах и так называемым креатининовым коэффициентом, т. е. суточным количеством креатининового азота мочи (или азота креатинина и креатина, если таковой имеется в моче), перечисленным на килограмм веса тела животного: чем больше у данного животного креатина в мышцах, тем выше его креатининовый коэффициент.

Мы приводим здесь соответствующие данные:

Животное	Процентное содержание креатина в мышцах	Креатининовый коэффициент в мг	Автор
Кролик	0,52	14,3	Myers и Fine
Белая крыса	0,47	13,5	А. Палладин
Человек	0,39	9,0	Myers и Fine
Собака	0,37	8,4	» »
Морская свинка	0,36	7,8	А. Палладин

У животных одного и того же вида величина креатининового коэффициента находится, как думает Шеффер, в зависимости от развития мускулатуры. У женщин в общем креатининовый коэффициент (равный 9—26 мг) ниже, чем у мужчин (у которых он равен 18—32 мг).

У людей, занимающихся спортом, креатининовый коэффициент оказывается более высоким; это может зависеть, например, от того, что тренированные мышцы более богаты креатином, чем мышцы нетренированные (А. Палладин и Д. Фердман).

У детей креатининовый коэффициент еще ниже, чем у женщин, и с возрастом постепенно увеличивается.

А. Палладин¹ нашел, что при нарушении теплового обмена путем понижения температуры тела кроликов с помощью холодной ванны повышается содержание креатина в мышцах и наступает креатинурия; при этом креатининовый коэффициент повышается параллельно увеличению содержания креатина в мышцах.

Во время беременности содержание креатина в мышцах матки увеличивается (в связи, как думает Беккер, с усилением их тонуса). После родов содержание креатина в матке уменьшается, что влечет за собой резкое усиление креатинурии. У коров беременным бывает обычно один рог матки, и в нем содержание креатина увеличивается в гораздо большей степени, чем в другом роге.

Усиленное образование креатина, повышение его содержания в мышцах и креатинурия наступают при голодании вследствие усиливающегося при этом распада мышечной и других тканей.

Содержание креатина в мышцах в течение трех первых периодов голодания все время увеличивается, а во время последнего, четвертого, периода уменьшается, но все же остается повышенным по сравнению с нормой.

При скорбуте, который является авитаминозной болезнью, т. е. болезнью, вызванной отсутствием в пище витамина (витамина С), усиливаются, как показали исследования А. Палладина², процессы распада белков тканей, связанные с образованием креатина, в силу чего содержание креатина в мышцах повышается, и наступает креатинурия. По мере течения скорбута содержание креатина в мышцах оказывается все более и более высоким и параллельно с этим увеличивается все время креатининовый коэффициент; это является новым доказательством тесной связи между мышечным креатином и мочевым креатином и креатином.

Креатинурия имеет место при всех патологических состояниях, когда или имеются налицо тонические судороги мышц (столбняк, различные формы тетании), или усиливается распад тканевого белка (при различных лихорадочных инфекционных заболеваниях).

Если вызвать экспериментально тетанию путем удаления околотитовидных желез или путем впрыскивания гуанидина, то содержание креатина в мышцах повышается, и наступает креатинурия. Если впрыскиванием солей кальция прекратить судороги, то содержание креатина в мышцах возвращается к норме, равно как исчезает креатин из мочи (А. Палладин и Л. Грилихес³).

¹ А. Палладин и Фердман, Научные записки Украинского биохимического института, т. II, 1927; H.-S. Zschr. f. physiol. Chemie, 174, 284, 1928.

² А. Palladin, Bioch. Zschr., 136, 353, 1923; А. Palladin u. Kudriawzewa, Bioch. Zschr., 133, 89, 1922.

³ А. Palladin, Bioch. Zschr., 161, 139, 1925.

Креатиновый обмен находится в связи с углеводным обменом. При углеводном голодании (Мандель и Розе, А. Палладин) и при различных формах диабета в моче появляется креатин.

Были попытки поставить выделение креатина в зависимость от ацидоза (т. е. от накопления в организме кислот), проявляющегося в выделении ацетоновых тел, но оказалось, что это только два параллельных явления, которые могут быть вызваны одной общей причиной — недостатком углеводов¹.

В то время как у взрослых обычно в моче содержится только креатинин, у детей и растущих животных выделяется и креатин². У взрослых креатин в моче бывает, кроме всех вышеуказанных случаев, связанных с изменениями в креатиновом обмене, также при приеме пищи, содержащей креатин.

Креатин и креатинофосфорная кислота являются веществами, играющими важную роль в химизме мышечной деятельности; об этой роли креатина будет подробно изложено в XIX главе «Биохимия мышц».

Образование креатина. Каким же путем образуется креатин в животном организме? По своей структуре креатин близок к аминокислоте аргинину, которая является γ -гуанидиноаминовалериановой кислотой. Поэтому если считать, что креатин образуется при распаде белков тканей, в частности, белков мышц, то естественнее всего предположить, что он образуется из аргинина. Такое образование креатина теоретически на основании известных нам законов превращения аминокислот в животном организме является вполне возможным.

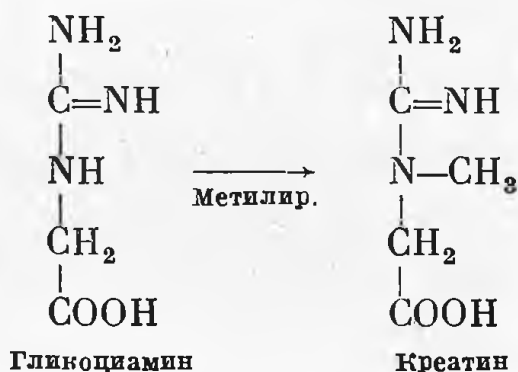
Аргинин, подвергаясь окислительному дезаминированию, может превратиться в гуанидиномасляную кислоту, которая в результате β -окисления (по закону Кноопа) может превратиться в гуанидиноуксусную кислоту, или гликоциамин:



¹ A. Palladin, Bioch. Zschr., 136, 359, 1923.

² Лит. см. A. Palladin u. E. Ssawron, Bioch. Zschr., 1927.

Гуанидиноуксусная кислота отличается от креатина только отсутствием метильной группы, и поэтому для превращения в креатин должна подвергнуться метилированию, что вполне возможно, так как известен целый ряд случаев метилирования различных веществ в животном организме:



Ввиду этого было предпринято много исследований с целью получить экспериментальные доказательства образования креатина в животном организме из аргинина или из возможных промежуточных продуктов превращения аргинина в креатин.

Яффе (Jaffe), Дорнер (Dorner) и А. Палладин¹ нашли, что гуанидиноуксусная кислота (гликоциамин) превращается в креатин как при автолизе мышц, так и при подкожном введении ее в тело животного. А. Палладин² нашел, что в креатин превращается и гуанидиномасляная кислота как при автолизе мышц, так и при подкожном ее введении. Относительно аргинина имеются опыты, доказывающие его превращение в креатин как при автолизе печени, так и при подкожном его введении (Томпсон, А. Палладин). Мышцы переживающего сердца также могут превращать в креатин как гуанидиноуксусную кислоту, так и аргинин (А. Палладин).

В пользу образования креатина из аргинина говорил, далее, тот факт, что у ракообразных (и у других беспозвоночных), у которых процессы обмена веществ замедлены, в мышцах нет креатина, а вместо него содержится в довольно большом количестве аргинин (Кучер). О том же говорят и исследования Мейергофа, который нашел, что в мышцах рака вместо креатинфосфорной кислоты содержится аргининофосфорная кислота. На то же, наконец, указывали и опыты с кормлением крыс эдестином (белком, богатым аргинином) и казеином (белком, бедным аргинином): при кормлении эдестином в мышцах крыс находили больше креатина, чем при кормлении казеином.

В опытах с изолированным сердцем кролика при искусственном питании его жидкостью Рингер-Локка с глюкозой было установлено (Герман, Фишер и Вильгельми), что добавление аргинина к питательной жидкости всегда вызывало увеличение содержания креатина в сердечной мышце,

¹ A. Palladin et Wallenburger, C. r. de la Soc. Biol., 78, 111.

² А. Палладин, Труды Бюро по зоотехнике, 17, 1916.

причем особенно яркие результаты получались в опытах с сердцем взрослых животных, где креатин содержится меньше, чем в сердце молодых животных.

Таким образом, эти и подобные им исследования показывали наличие связи между аргинином и креатином; они говорили также о том, что если действительно креатин образуется в животном организме из аргинина, то этот процесс идет через стадию образования гликоциамин (гуанидиноуксусной кислоты).

С другой стороны, многие исследователи, учитывая сходство в строении креатина и ряда других азотистых веществ, высказывали предположение о возможном участии в процессе образования креатина также таких веществ, как различные аминокислоты (в первую очередь — гликоколл или глицин), мочевины, холин. В частности, многие исследователи наблюдали креатинурию, т. е. выделение креатина с мочой после введения аминокислоты глицина (аминоуксусной кислоты); особенно значительная креатинурия наступала после введения глицина больным мышечной дистрофией.

Вопрос о том, образуется ли креатин только из аргинина или в процессе образования креатина участвуют и другие вещества, а также о том, какую роль в процессе образования креатина играет гликоциамин, был разрешен в последнее время в результате использования для исследований «меченых» атомов.

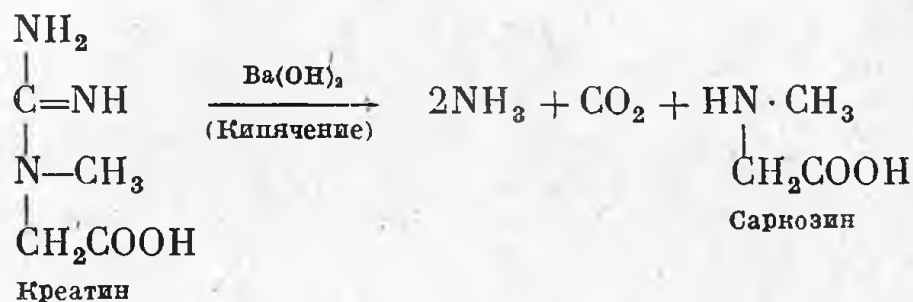
Разработанный Дубновым и Борсуком¹ новый метод определения гликоциамин позволил установить наличие гликоциамин в различных тканях животных (крысы), т. е. установить его образование в теле животного. Далее, работая со срезами из почек (по методу Варбурга), Борсук и Дубнов установили, что в почечной ткани происходит образование гликоциамин из аргинина и глицерина. С другой стороны, они установили выделение гликоциамин с мочой после введения в организм вместе с пищей аргинина и глицина; введение только аргинина или только глицина вызывает небольшое увеличение выделения гликоциамин; большие количества гликоциамин появляются в моче при одновременном введении тех же количеств аргинина и глицина.

Шенхеймер² с сотрудниками, приготовив различные аминокислоты с тяжелым изотопом азота (N^{15}), установили, что из всех аминокислот только аргинин и глицин используются для образования креатина, ибо креатин с тяжелым изотопом азота в его молекуле появляется только после применения аргинина и глицина, а не каких-либо других «меченых» аминокислот.

¹ Dubnoff a. Borsook, Journ. of Biolog. Chem., 138, 381, 1941.

² Bloch a. Schoenheimer, Journ. of Biolog. Chem., 133, 633, 1940; 134, 785, 1940; 135, 99, 1940; 138, 155, 167, 1941; Physiol. Review, 20, 218, 1940

С целью выяснения, какую роль в образовании креатина играет каждая из двух аминокислот (аргинин и глицин), Шенхеймер кормил животных порознь то глицином, содержащим тяжелый изотоп азота в своей молекуле, то аргинином (также с тяжелым изотопом) и исследовал, появится ли тяжелый изотоп N в том и другом случае в молекуле креатина и в какой именно части молекулы. Чтобы ответить на этот вопрос, креатин подвергали гидролизу с помощью барита (при кипячении).



При таком гидролизе креатин распадается на саркозин, угольную кислоту и аммиак, причем весь азот, входивший

в состав амидиновой группы $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{C}=\text{NH} \\ | \end{array}$ креатина, оказывался в составе молекул аммиака, а третий атом азота молекулы креатина оказывался в молекуле саркозина. Исследования Шенхеймера показали, что при введении глицина тяжелый изотоп азота оказывается в той части молекулы креатина, которая при гидролизе отщепляется в виде саркозина. При введении аргинина тяжелый изотоп азота оказывается в амидиновой группе креатина и при его гидролизе весь переходит во фракцию аммиака.

Вопрос о том, откуда берется метильная группа, входящая в состав молекулы креатина, был разрешен исследованиями Борсука и Дубнова и дю Виньо (du Vigneaud). Дю Виньо, работая с метионином, содержащим в метильной группе тяжелый водород (дейтерий), показал, что водород метильной группы образующегося в этих опытах креатина является тяжелым водородом, т. е. что метильная группа креатина образуется путем трансметилирования за счет метильной группы метионина. Борсук и Дубнов показали, что метилированию за счет метионина подвергается гликоциамин и что этот процесс происходит в печени.

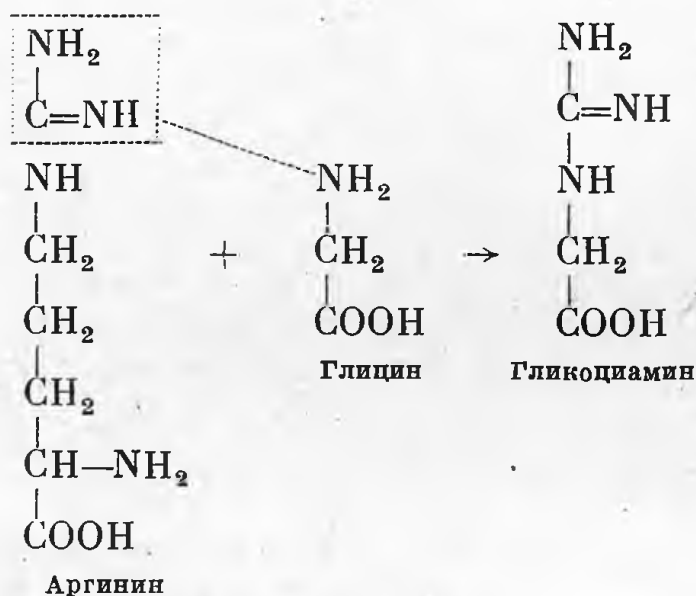
Таким образом, на основании всех вышеописанных исследований процесс образования креатина в животном организме может быть изображен следующей схемой.

Первым этапом процесса образования креатина является образование гликоциаминина из аргинина и глицина, причем амидиновая группа гликоциаминина образуется за счет амидино-

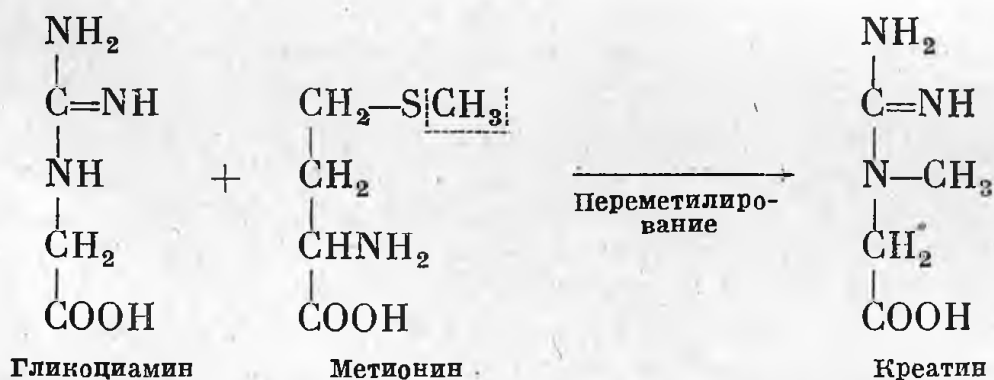
вой группы аргинина, а остальная часть молекулы гликоциамина за счет глицина. Гликоциамин образуется в почках.

Вторым этапом является превращение гликоциамина в креатин, т. е. метилирование гликоциамина, которое происходит путем трансметилирования (переноса метильной группы); это трансметилирование идет при наличии метионина, который, таким образом, является донатором метильной группы, необходимой для образования креатина.

I.



II.

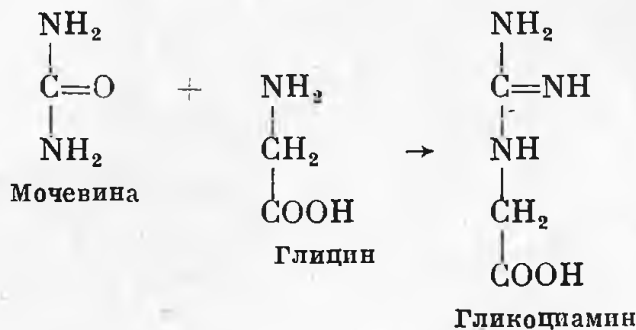


Образование креатина из гликоциамина и метионина происходит в печени. Образующийся креатин поступает в кровь и разносится ею по телу животного; при этом 98% креатина, поступающего в кровь, переходит из нее в мышцы, а остальная часть в другие ткани.

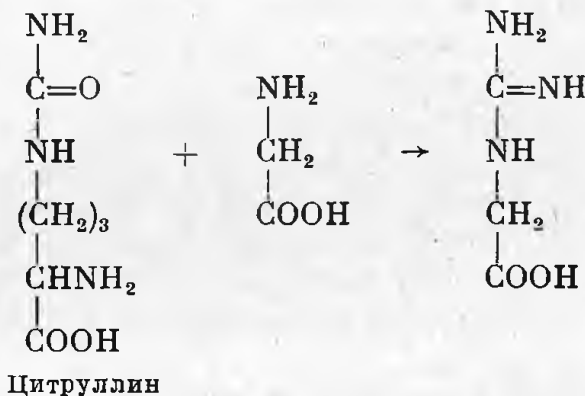
Весьма вероятно, что и другие аминокислоты, освобождающиеся в организме при распаде белковых веществ, а не только один глицин, могут быть использованы для синтеза гликоциамина и, далее, креатина; на это указывают исследования Берда (Beard) и др. С другой стороны, возможно, что донаторами метильной группы для образования креатина служит

также холин, а может быть, и другие подобные вещества, содержащие лабильную метильную группу.

Берд считает, что гликоциамин может образоваться не только в почках, но и в мышцах, причем в этих последних он образуется из глицина и мочевины:



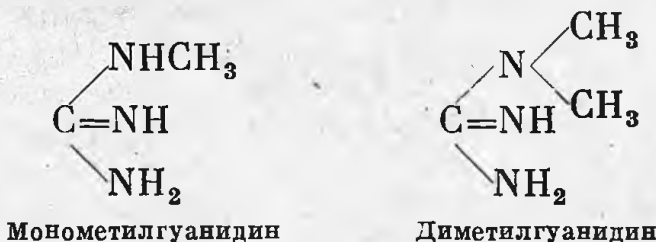
В пользу возможности участия мочевины (или веществ, из которых мочевина образуется) в синтезе креатина говорят, по мнению Берда, исследования Борсука и Дубнова, показавших, что ткань почек крысы *in vitro* может образовать гликоциамин из цитруллина и глицина:



Поскольку, по данным Берда, аминогруппа аминокислоты (глицина) необходима для образования креатина, реакция между мочевиной и глицином является теоретически возможной, тем более что такого же типа реакция имеет место в животном организме при процессе образования мочевины из орнитина, цитруллина и аргинина.

6. Другие продукты, образующиеся при обмене аминокислот

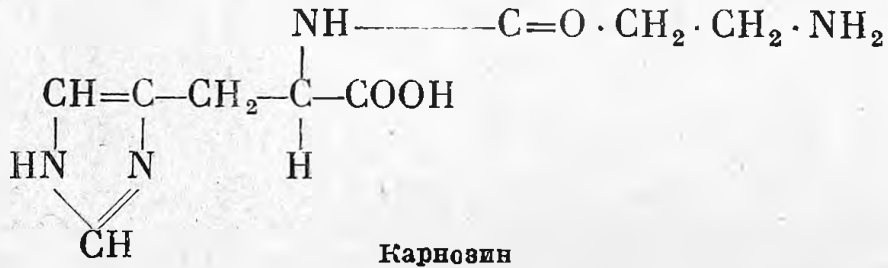
Метилгуанидин. Кроме креатина и креатинина, содержащих в своей молекуле гуанидиновое ядро, в моче могут находиться монометилгуанидин и асимметрический диметилгуанидин, которые по своему строению являются также производными гуанидина:



Метилгуанидин, кроме мочи, содержится еще в мышцах.

Каким путем образуются эти вещества в животном организме, мы пока не знаем; может быть, они находятся в каком-нибудь отношении к аргинину (гуанидино-аминовалериановой кислоте).

Карнозин. В мышцах содержится карнозин, представляющий по своей структуре β -аланилгистидин, что заставляет считать его за вещество, образующееся из аминокислоты гистидина.



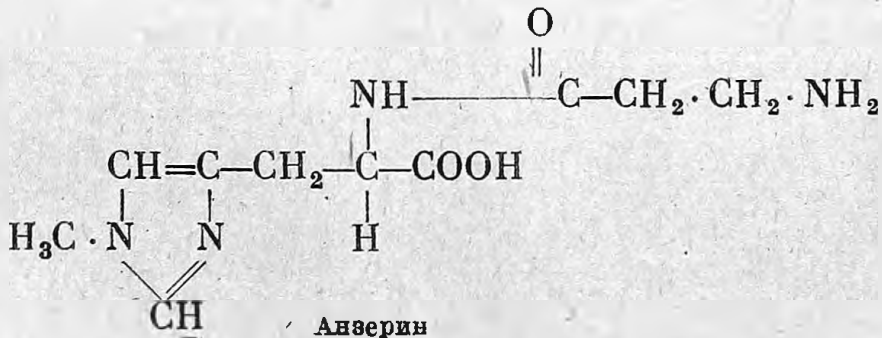
Карнозин при гидролизе расщепляется на гистидин и β -аминопропионовую кислоту. Карнозин был открыт в мясном экстракте Гулевичем и Амираджиби.

Обмен карнозина и его роль в мышцах (и вообще в организме) изучены еще недостаточно; работы в этом направлении ведутся в настоящее время (Гефтер, Северин, Нормарк). Установлено, например, что содержание карнозина в мышцах увеличивается при тренировке их (Нормарк и Савронь, Колдаев).

Анзерин. В мышцах гуся Акерман открыл в 1928 г. анзерин, представляющий по строению метилкарнозин или метилаланилгистидин.

Толкачевская нашла анзерин в мышцах и других птиц, и вначале возникла мысль, что мышцы млекопитающих и птиц отличаются тем, что в первых содержится карнозин, а во вторых — метилированный карнозин, а именно анзерин. Однако впоследствии анзерин был обнаружен также в мышцах крокодила, кошки, кролика и крысы и было установлено, что и карнозин, и анзерин могут встречаться одновременно, хотя и в отличающихся количественных соотношениях (Паршин). Под влиянием некоторых факторов содержание карнозина и анзерина может изменяться в противоположном направлении.

Строение анзерина может быть представлено такой формулой:



Карнитин. Другое вещество, содержащееся в мышцах, так называемый карнитин (Гулевич и Кримберг), также является, повидимому, производным аминокислот. Карнитин является по своей структуре γ -триметил- β -оксибутиробетаином¹.

Карнитин является производным γ -амино- β -оксимасляной кислоты, из которой он и может быть получен путем метилирования ее.



Гиппуровая кислота. Мы видели выше, что при распаде ароматических аминокислот образуется в качестве одного из продуктов распада бензойная кислота ($\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COOH}$). Эта бензойная кислота не выделяется из организма в свободном виде, а соединяется всегда с гликоколом; в результате этого синтеза образуется гиппуровая кислота, которая и выделяется с мочой:



Гиппуровая кислота содержится в большем количестве в моче травоядных животных, чем в моче плотоядных, так как растительная пища содержит всегда много разнообразных ароматических соединений. Образующаяся при их обмене бензойная кислота выделяется в виде гиппуровой кислоты, которая была открыта в моче Либихом. Урег (Ureg), Келлер (Keller) и Вёлер (Wöhler) показали, что бензойная кислота, введенная в животный организм извне, выделяется также в виде гиппуровой кислоты.

Гиппуровая кислота, как показали опыты Бунге и Шмидеберга с изолированными почками собаки, образуется в почках. Новейшие исследования показывают, что по крайней мере у животных травоядных образование гиппуровой кислоты происходит и в других органах, а не только в почках, как у плотоядных (собаки); так, Фридман и Ташау² нашли, что у кроликов гиппуровая кислота образуется и в печени, чем подтвердили старые наблюдения Соломона (Solo-

¹ Tomita u. Sendju, H.-S. Zschr. f. physiol. Chemie, 169, 263, 1927.

² Friedmann u. Tachau, Biochem. Zschr., 35, 88, 1911.

мон), что у кроликов образование гиппуровой кислоты продолжается и после удаления почек.

Способность животного организма синтезировать гиппуровую кислоту из введенной в него бензойной кислоты и гликоколла находится в зависимости от характера пищи. Видмарк¹ нашел, что при отсутствии углеводов в пище синтез гиппуровой кислоты идет плохо и большая часть введенной бензойной кислоты выделяется в свободном виде.

Интересно указать, что и другие синтетические процессы протекают в животном организме различно при разной пище. Абдергальден² нашел, что синтез меркаптуровой кислоты у кроликов происходит только при кормлении их «кислым» (с кислой золой) кормом (овсом) и почти не идет при «щелочном» корме. А. Палладин и Фердман³ нашли, что синтез парных соединений фенола также находится в зависимости от характера пищи: при «кислой» пище значительно большая часть фенола выделяется в связанном виде, чем при «щелочной» пище.

Точно так же после впрыскивания одинаковых количеств ментола при «кислой» пище выделяется больше ментолглюкуроновой кислоты, чем при щелочной (А. Палладин и Персова).

VII. ГНИЕНИЕ БЕЛКОВ В КИШЕЧНИКЕ

Белковые вещества нашей пищи подвергаются в кишечном канале действию не только пищеварительных ферментов, но и находящихся в кишках бактерий. В кишках могут находиться различные бактерии, расщепляющие белковые вещества различным образом. Состав кишечной флоры находится в зависимости от нашей пищи и может меняться при перемене диеты.

Находящиеся в кишках анаэробные гнилостные бактерии производят более глубокое расщепление белков, чем пищеварительные ферменты: они подвергают дальнейшему превращению аминокислоты. Под влиянием этих бактерий аминокислоты превращаются частью в такие соединения, которые после всасывания или прямо переходят в мочу, не будучи использованы клетками нашего тела, или вступают в соединения с другими веществами и после этого выделяются с мочой.

При гниении белков в кишечнике (главным образом в толстых кишках) из аминокислот образуются следующие продукты: жирные оксикислоты, жирные кислоты (частью летучие), фенилпропионовая и фенилуксусная кислоты, параксифенилуксусная кислота, индол, скатол, паракрезол, фенол, водород, меркаптан, метилмеркаптан, сероводород и др.

Оксикислоты после всасывания переходят без изменения в мочу. Фенолы сперва вступают в соединение с серной или глюкуроновой кислотой, а затем в виде парных соединений выделяются с мочой.

Фенолы образуются бактериями из аминокислот окислительным путем обычно наряду с дезаминированием и отще-

¹ Widmark, *Biochem. Zschr.*, 179, 272, 1926.

² Abderhalden, *Pfl. Arch.*, 209, 611, 1925.

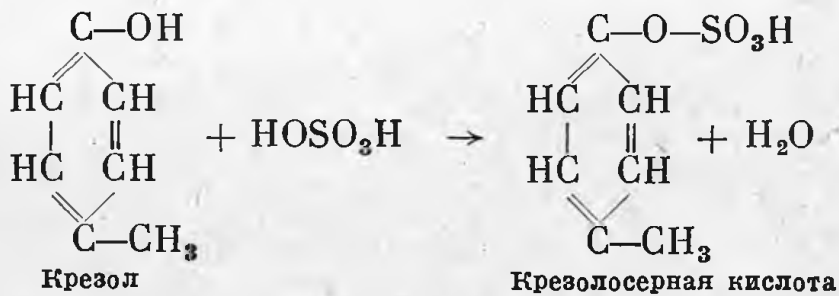
³ А. Палладин и Д. Фердман, *Наукові записки Українськ. біохемічн. інституту*, 1, 5, 1926; *Biochem. Zschr.*, 1927.

плением CO_2 . Из аминокислоты тирозина таким путем образуются крезол и фенол:

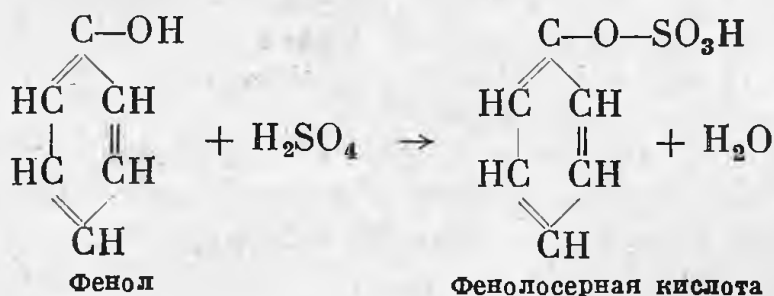


Фенол и крезол представляют собой вещества, далеко не безвредные для нашего организма. Их присутствие в организме нарушает работу ряда его органов. В нормальных условиях эти вещества не циркулируют в нашем теле как таковые, а после всасывания, будучи принесены кровью по воротной вене в печень, там обезвреживаются путем связывания с серной или глюкуроновой кислотой и затем в виде парных серных или парных глюкуроновых кислот приносятся в почки и выделяются с мочой.

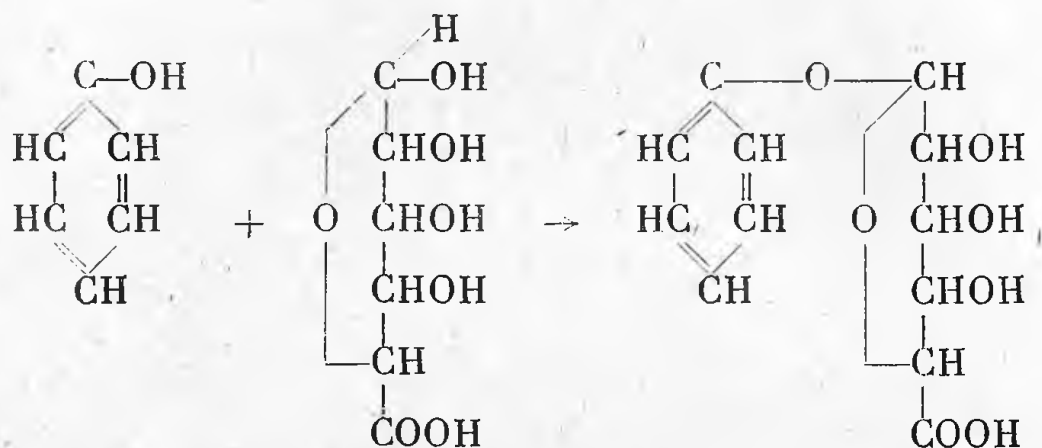
Крезол, соединяясь с серной кислотой, превращается в крезолосерную кислоту:



Фенол, вступая в реакцию с серной кислотой, превращается в фенолосерную кислоту:



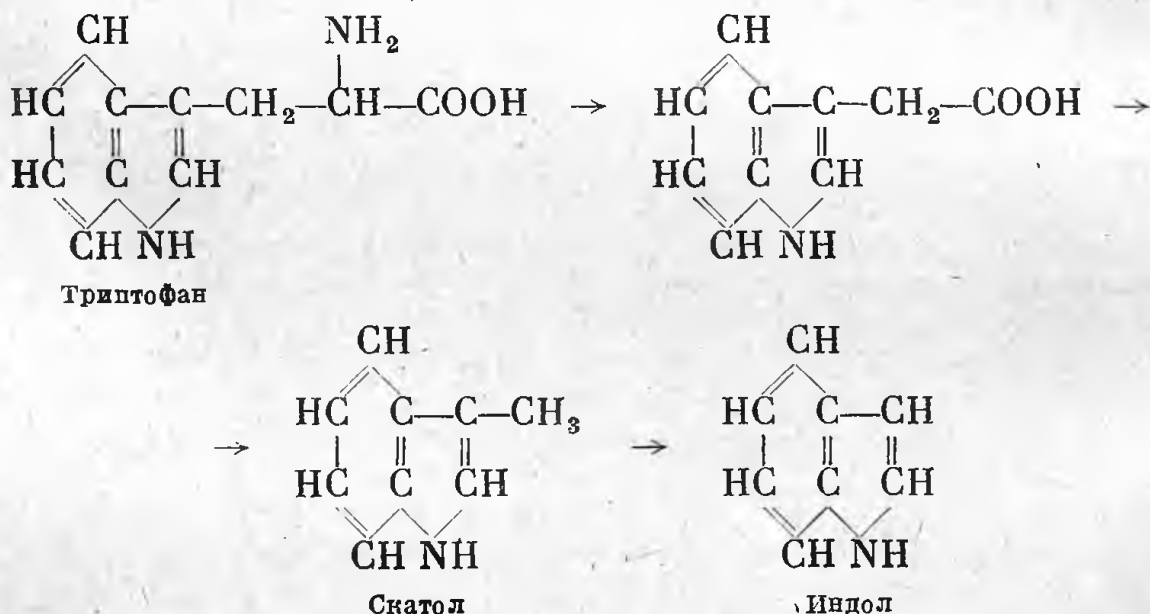
Или, соединяясь с глюконовой кислотой, фенол превращается в фенолглюкуроновую кислоту, а крезол — в крезолглюкуроновую кислоту:



Фенолглюкуроновая кислота

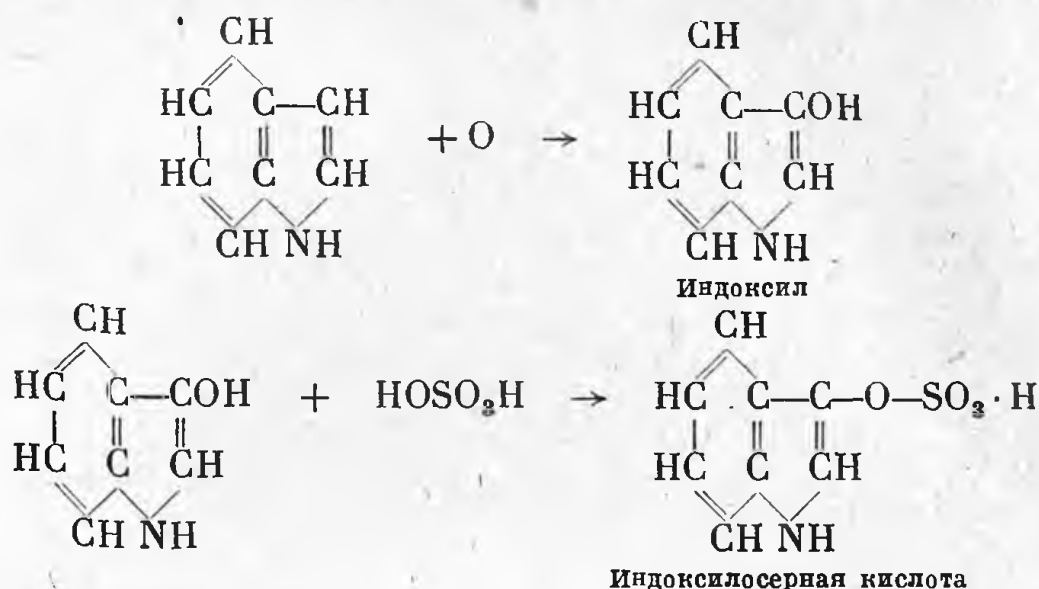
Усиленное образование фенола происходит при задержках пищевой массы в кишках (при непроходимости кишок, при диффузном перитоните с атонией кишок и т. д.), когда процессы гниения достигают очень больших размеров.

Скатол и индол образуются кишечными бактериями из триптофана:



Индол и скатол, подобно фенолу, вступают в соединение с серной или глюконовой кислотой, но прежде чем вступить в соединение с этими кислотами, индол и скатол подвергаются окислению, превращаются в спирты, которые и вступают в реакцию с указанными кислотами.

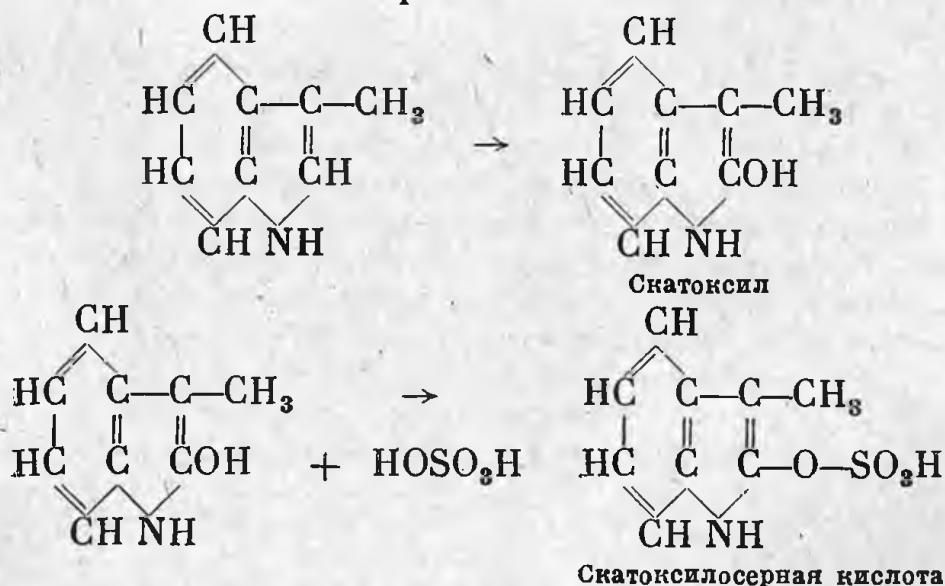
Индол, окисляясь, превращается в индоксил (скатол — в скатоксил), который вступает в соединение с серной кислотой, образуя индоксилосерную кислоту, выделяемую с мочой:



Индоксилосерная кислота (называемая также индиканом) выделяется с мочой не только при задержке кала в кишках, но также при голодании; в этом случае индол образуется в кишках в результате гниения богатых белком секретов и, всасываясь, окисляется в индоксил и соединяется с серной кислотой.

Всякий раз, когда гнилостные процессы в кишках усиливаются, например, при ослаблении перистальтики тонких кишок; увеличивается образование индола в кишках и как следствие увеличивается выделение индикана с мочой. Опыты Эллингера и Пруца показали, что на образование индола в гораздо большей степени влияет задержка пищевых масс в тонких кишках, чем в толстых. Они вырезали у собаки кусочки тонкой кишки и, перевернув эти кусочки передним концом назад, а задним — вперед, снова сшивали их с остальной частью тонких кишок. В этих перевернутых участках кишки перистальтика шла в обратном направлении, и в силу таких антиперистальтических сокращений движение пищевой массы задерживалось. Эти задержки пищевой массы в тонких кишках имели всегда своим следствием усиленное выделение индикана; задержка кала в толстых кишках не влияла в такой степени на образование индола.

Скато́л, образуемый бактериями в кишках из триптофана, сперва, подобно индолу, окисляется в скатоксил, а затем соединяется в печени с серной кислотой:



Скато́л и индо́л образуются в кишках различными бактериями, поэтому выделение их протекает не параллельно. Индо́л образуется *Bacillus coli communis*, который дает только следы скато́ла. Этот последний, наоборот, образуется особыми анаэробными гнилостными бактериями [Гертер (Herter)].

Образование аминов. Кишечные бактерии могут отщеплять от аминокислот CO_2 и превращать их в соответствующие амины. Все амины обладают более или менее сильно выраженным действием на работу тех или иных органов в животном организме. Некоторые из них являются сильными ядами; так, под влиянием кишечных гнилостных бактерий из орнитина образуется ядовитый диа́мин — путресцин, а из аминокислоты лизина — кадаверин, о которых была уже речь выше. Эти амины после всасывания выделяются с мочой.

Содержащие серу вещества — метилмеркаптан (CH_3SH) и сероводород (H_2S) — могут быть образованы гнилостными бактериями из аминокислоты цистина.

VIII. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ СТОРОНА БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

1. Физиологическая ценность пищевых веществ

Белки, углеводы и жиры, содержащиеся в нашей пище, являются для нашего тела источником энергии. Согласно закону сохранения энергии, при сгорании этих веществ в нашем теле должно образоваться столько же тепла, как и при сгорании их в калориметрической бомбе (приборе, служащем для определения теплоты сгорания), при условии, конечно, если там и здесь окисление дойдет до образования одних и тех же конечных продуктов. Углеводы и жиры и в нашем теле, и в калориметрической бомбе сгорают до конца, т. е. до CO_2 и H_2O , поэтому физиологическая ценность (т. е. количество энергии данного продукта, которое в животном организме может быть превращено в тепло) углеводов и жиров равна их валовой тепловой ценности, именно: для 1 г углеводов — 4,2 калории (больших), для 1 г жира — 9,4 калории. Белковые вещества сгорают в теле не до конца: и в моче, и в кале имеются не вполне окисленные азотистые продукты, содержащие в себе определенный запас энергии (например, мочеви́на, мочева́я кислота). Поэтому физиологическая ценность белков равна их тепловой ценности за вычетом тепловой ценности образующихся из них в теле не вполне окисленных продуктов, содержащихся в моче и кале; именно, физиологическая ценность 1 г белка равна 5,6 калории минус 1,5 калории, т. е. равна 4,1 калории.

2. Белковый обмен при голодании

Большая часть конечных продуктов белкового обмена выделяется с мочой и лишь незначительная — с калом и потом.

Поэтому, определяя содержание азотистых веществ в моче (или в моче и кале), мы можем судить о размерах распада белков в организме. При голодании человеку и животным приходится жить за счет веществ, или отложенных раньше в теле про запас, или являющихся составными частями тела; при голодании распадаются белки тканей, и их распад протекает с определенной закономерностью, как об этом можно судить по выделению азотистых веществ с мочой.

В первый день голодания выделение азота тем значительнее, чем богаче белком была предыдущая пища; затем выделение азота падает быстро до известного минимума, на котором и остается на некоторое время. В это время сгорают запасы гликогена, что и предохраняет белки от большого распада. Когда эти запасы иссякнут, то выделение азота несколько увеличивается, и на этой высоте остается в течение почти всего остального периода голодания, лишь постепенно падая в соответствии с уменьшением веса тела, и только перед смертью иногда наступает предсмертный подъем в выделении азота, который может быть объяснен тем, что к этому времени совершенно иссякают запасы жиров и в организме для всех целей тратятся белки.

3. Белковый минимум

Так как белки не могут быть образованы в животном организме ни из каких других веществ (ни из жиров, ни из углеводов), то при отсутствии белков в пище (независимо от того, сколько она будет содержать других пищевых веществ) будут непрерывно расходоваться белки тела, что приведет, в конце концов, животный организм к смерти. Ведь клетки тела непрерывно изнашиваются, что связано с непрерывным распадом содержащихся в них белков и выделением продуктов их распада: непрерывно отделяются различные азотсодержащие секреты, слущиваются верхние слои эпителия, выпадают волосы, отрастают ногти. Чтобы пополнить всю эту трату белков, организм должен получать всегда белки с пищей.

То наименьшее содержание белков в пище, которого хватает на покрытие всех этих расходов, т. е. при котором организм находится в состоянии белкового равновесия, называется белковым минимумом. Величина белкового минимума (относительного) зависит от количества безазотистых веществ в пище. Увеличивая содержание безазотистых веществ в пище, мы можем уменьшить белковый минимум, но, в конце концов, мы дойдем до такого абсолютного белкового минимума, который нельзя уменьшить дальше путем доставки еще больших количеств безазотистых веществ (углеводов). Если в пище белков содержится меньше, чем это нужно для белкового минимума, то их нехватает организму для пополнения всего распадающегося в теле белка; тогда азота будет выделяться

больше, чем поступать; организм не будет находиться в состоянии азотистого равновесия, но, наоборот, будет непрерывно терять белки своего тела.

4. Полноценные и неполноценные белки

Величина белкового минимума зависит, далее, от природы белковых веществ, т. е. от их качества. Разные белки отличаются друг от друга количеством и качеством входящих в их состав аминокислот. Так как различные аминокислоты выполняют в нашем теле разную роль, а белки нашего тела состоят из определенного количества определенных аминокислот; так как, далее, организм человека не в состоянии синтезировать многие аминокислоты (в частности, ароматические), — то многие пищевые белки могут оказаться неспособными удовлетворить потребности нашего тела в определенных аминокислотах. Такие белки будут неполноценными, и, конечно, этих белков организму нужно больше, чем других, в которых все нужные аминокислоты находятся в подходящем соотношении.

Различная биологическая ценность белковых веществ особенно ярко выступает в опытах Осборна и Менделя, выяснивших способность разных очищенных белков (искусственно выделенных из пищевых продуктов) поддерживать нормальный рост животных (крыс). Оказалось, что при содержании в корме одних белков животные росли совершенно нормально, а при других белках рост задерживался и крысы оставались карликовыми.

Так, рост шел нормально при питании следующими белками:

казеином,	выделенным из молока
лактальбумином	» » »
овальбумином	» » куриного яйца
эдестином	» » конопляных семян
глютеином	» » пшеницы
глобулином	» » гороха

Наоборот, роста не было, если в корме весь белок состоял из одного из следующих белков:

вигнина, выделенного из вики	
цеина	» » кукурузы
легумина	» » гороха
хордеина	» » ячменя
глиадина	» » пшеницы

Отсутствие роста при всех этих белках обуславливается их неполноценностью, т. е. отсутствием в них той или иной аминокислоты, необходимой растущему животному и которая не может быть в нем образована; так, в цеине нет аминокислот триптофана и лизина, в глиадине и хордеине — лизина и т. д.

Так как обычно в разных продуктах присутствует по несколько белковых веществ, то недостатки одного белка обычно покрываются другим; так, цеин кукурузы является неполно-

ценным белком, но другие белковые вещества кукурузы покрывают дефицит в аминокислотах, отсутствующих в цеинне.

С целью выяснения значения отдельных аминокислот для животного организма Розе и другими исследователями были поставлены опыты кормления животных взамен белков смесью из очищенных аминокислот; исключая из рациона ту или иную аминокислоту, можно видеть, является ли она безусловно необходимой для животного для сохранения его нормального роста и развития (ибо при ее отсутствии рост прекращается) или, наоборот, животные растут и без нее, так как она может быть синтезирована или образована из другой аминокислоты.

На основании этих исследований Розе¹ считает, что 10 аминокислот (которые не могут быть образованы в организме) являются безусловно необходимыми, незаменимыми, а 12 могут отсутствовать в диете, не вызывая этим задержки роста (см. табл. ниже).

Относительно роли отдельных аминокислот в организме наши сведения также находятся в зачаточном состоянии и касаются пока только некоторых из них; так, например, мы знаем, что аминокислота цистин нужна для образования тех белков, которые входят в состав волос и ногтей; поэтому при введении в организм с пищей избытка цистина быстрее (сравнительно с нормой) растут ногти и волосы; у меринсовых овец при прибавке к корму лишних количеств этой аминокислоты происходит усиленный рост шерсти (Цунц).

Необходимые для роста «незаменимые» аминокислоты	Аминокислоты, в отсутствии которых рост не прекращается
Лизин	Глицин
Триптофан	Аланин
Гистидин	Серин
Фенилаланин	Норлейцин
Лейцин	Аспарагиновая кислота
Метионин	Глютаминовая кислота
Валин	Оксиглютаминовая кислота
Аргинин ²	Пролин
Треонин ³	Оксипролин
Каолейцин	Цитруллин
	Тирозин
	Цистин

Тирозин, который может быть образован из фенилаланина, необходим для синтеза адреналина — продукта внутренней секреции надпочечных желез, выполняющего чрезвычайно важную роль в организме; тирозин также является материалом для образования тироксина — гормона щитовидной железы.

¹ Rose, Успехи химии, 2, 1940.

² Аргинин синтезируется в организме, но так медленно, что в отсутствии аргинина в пище рост задерживается.

³ Треонин — открытая Розе и сотрудниками аминокислота — аминокислота.

Взрослые и растущие животные неодинаково относятся к бедности пищи той или иной аминокислотой; без лизина, например, легче могут обойтись взрослые, чем молодые животные. Особенно быстро наступает гибель при отсутствии триптофана.

5. Азотистое равновесие

При избыточном содержании углеводов и жиров в пище этот избыток, как мы видели выше, откладывается про запас в виде гликогена и жиров. Иначе обстоит дело с белками: если в пище содержится необходимый белковый минимум, то человек (или животное) находится в состоянии азотистого (белкового) равновесия. Если содержание белков в пище увеличить, то сперва будет выделяться азота меньше, чем поступает, но через несколько дней снова наступит азотистое равновесие, когда будет выделяться столько же азота, сколько и поступает.

Если опять увеличить содержание белка в пище, то снова через несколько дней наступит белковое равновесие; если опять уменьшить содержание белков в пище, то скоро снова наступит равновесие. Одним словом, животный организм при разном содержании белков в пище, если только это содержание не ниже белкового минимума, оказывается в состоянии азотистого равновесия.

6. Специфически-динамическое действие пищевых веществ

Доставка животному организму пищевых веществ всегда повышает общий обмен веществ. Особенно сильное повышение оказывают белковые вещества.

Это повышение Рубнер объясняет специфически-динамическим действием белков, вернее сказать, всасывающихся продуктов их распада, т. е. раздражением, оказываемым этими веществами на клетки тела и повышающим в них процессы распада.

В качестве примера специфически динамического действия белков можно привести следующий опыт Рубнера: в этом опыте от 3-го до 8-го дня собаке ежедневно давали такое количество мяса, которое содержало в себе 481,5 кал.; из таблицы видно, что за эти дни общий обмен веществ постепенно повышался в результате специфически-динамического действия белков мяса.

День	Калораж мяса	Общий обмен веществ (калорий)
1-й	0	310,61
2-й	0	278,00
3-й	481,5	311,43
4-й	481,5	333,82
5-й	481,5	368,41
6-й	481,5	361,70
7-й	481,5	375,47
8-й	481,5	395,77
9-й	0	357,20
10-й	0	310,29

Цунц рассматривает это повышение обмена веществ как следствие усиленной работы органов пищеварения в связи с необходимостью переварить поступившую пищу. Тангль (Tangl) считает подъем в общем обмене веществ обусловленным как пищеварительной работой, так и специфически-динамическим действием продуктов распада (аминокислот) в духе Рубнера.

В общем нужно сказать, что значительное повышение обмена вызывается доставкой относительно небольших количеств белка и не может быть объяснено одной работой органов пищеварения. Несомненно, продукты распада белков обладают специфическим раздражающим действием на клетки тела, т. е. специфически-динамическим действием в смысле Рубнера.

ЛИТЕРАТУРА К ШЕСТОЙ И СЕДЬМОЙ ГЛАВАМ

Dakin, Oxidations and Reductions in the animal Body, 2 ed., 1922. — А. В. Палладин, Исследования над образованием и выделением креатина у животных (Труды Бюро по зоотехнии), 1917. — Cathcart, Physiology on Protein Metabolism, 2 ed., 1921. — Embden, Kreatin, Bethe-Embdens Handbuch der normal. und pathol. Physiologie. VIII, 447, 1925. — Осборн, Растительные белки, Биомедгиз, 1935. — Mitschella. Hamilton, The biochemistry of the Aminoacids, 1929. — Леб, Белки и теория коллоидных явлений, 1933. — Вальдшмидт-Лейтц, Белковые вещества, 1933. — Гортнер, Основы биохимии, II, Белки, 1933. — Ллойд, Химия белков и их применение, 1933. — Садиков, Проблема белка, 1933. — Паули, Белки и коллоиды, 1928. — Шерман, Химия пищи и питания. — Мак Коллум и Саймондс, Новое в учении о питании, 1934. — Felix, Der Eiweisstoffwechsel, Handbuch der Biochemie, 2-е изд. Erg. werk, 3, 1936. — Neubauer, Intermediärer Eiweisstoffwechsel, Bethe-Embdens Handbuch d. norm. und pathol. Physiologie, 5, 1936. — Проблемы белка (Труды белковой конференции), 1934.

ВОСЬМАЯ ГЛАВА

НУКЛЕОПРОТЕИДЫ, НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ПРОДУКТЫ ИХ РАСПАДА

Нуклеопротеиды, как мы уже видели, относятся к сложным белкам, или протеидам. Они содержатся главным образом в ядрах клеток и вследствие этого чрезвычайно распространены в животном и растительном мире, отсутствуя, вероятно, только в клетках, не содержащих ядер.

Нуклеопротеиды обладают слабо выраженными кислотными свойствами. Они растворяются в воде в присутствии небольшого количества щелочи и осаждаются из этого раствора уксусной кислотой.

Нуклеопротеиды состоят из белковой части и из нуклеиновых кислот. Белки, входящие в состав нуклеопротеидов, являются белками основного характера — протаминами, а также гистонами.

В отличие от этого представления Белозерский нашел, что в состав нуклеопротеидов могут входить не только протамины и гистоны, но и более обычные белки типа альбуминов и глобулинов кровяной сыворотки. Под влиянием желудочного сока нуклеопротеиды распадаются на белок (протеин) и на так называемый нуклеин, представляющий собой соединение нуклеиновой кислоты с остальной частью белка. Нуклеины пепсином дальше не разлагаются, но под влиянием фермента панкреатического сока — трипсина — нуклеины распадаются дальше на белок (протеин) и на нуклеиновую кислоту. Таким образом, частицы белка, входящие в состав молекулы нуклеопротеидов, неодинаково связаны с нуклеиновой кислотой, ибо одни связи разрываются под влиянием пепсина, а другие — под влиянием трипсина (см. схему на стр. 261).

Сколько молекул протеинов (протаминов и гистонов) входит в состав молекулы нуклеопротеидов, пока еще не известно.

По мнению Штейделя, нуклеопротеиды представляют собой соли нуклеиновой кислоты и основных белков (протаминов и гистонов) (см. схему на стр. 242).

Нуклеин представляет собой белый аморфный порошок, нерастворимый в холодной воде, но легко растворимый в слабых щелочах.



НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

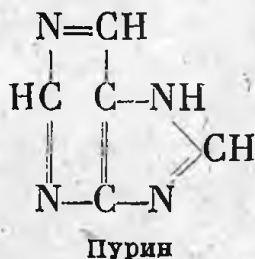
Нуклеиновые кислоты представляют собой сложно построенные вещества, обладающие кислотным характером; они растворимы в воде и щелочах и осаждаются из растворов минеральными кислотами в виде белого аморфного порошка.

При гидролизе нуклеиновые кислоты распадаются на свои структурные составные части: на пуриновые основания, пиримидиновые основания, углевод и фосфорную кислоту.

Из структурных элементов нуклеиновых кислот мы до сих пор не встречались еще ни с пуриновыми, ни с пиримидиновыми основаниями и должны поэтому прежде всего познакомиться с их химической природой, структурой и свойствами.

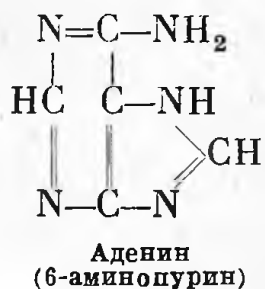
1. Пуриновые основания

Пуриновые основания все содержат в своей частице пуриновое ядро и могут быть рассматриваемы как производные пурина:



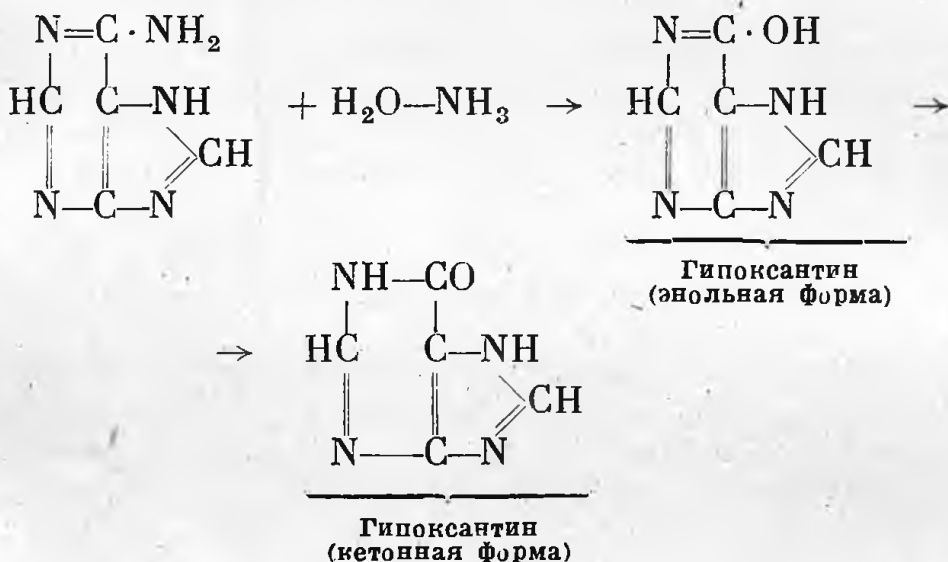
В состав нуклеиновых кислот входят два пуриновых основания — аденин и гуанин, которые могут быть названы аминопуринами, так как являются пуринами, в молекулу которых введены аминогруппы. Присутствие их в составе нуклеиновых кислот было открыто Косселем.

Аденин представляет собой 6-аминопурин. Цифра 6 в этом названии показывает, у какого атома пуринового ядра стоит аминогруппа (см. формулу пуринового ядра).

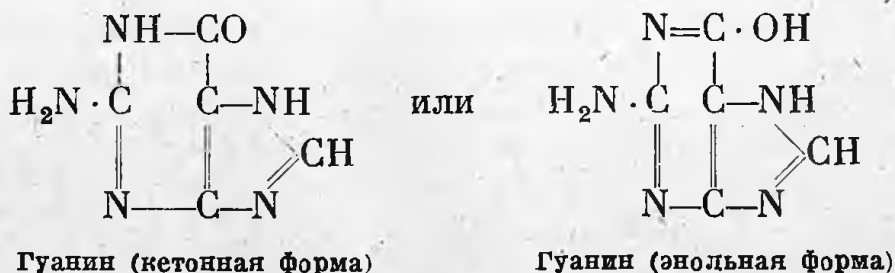


Аденин встречается в теле человека и животных не только как составная часть нуклеиновых кислот, но и в свободном виде как продукт распада нуклеиновых кислот при их превращениях в животном организме; он встречается иногда в свободном виде в моче и кале.

Аденин при дезаминировании превращается в оксипурин — гипоксантин. Этот процесс может происходить под влиянием особых ферментов — пуриндаминаз, встречающихся в разных органах животных и человека, и представляет собой гидролитический процесс, при котором к аденину присоединяется частица воды и отщепляется частица аммиака:

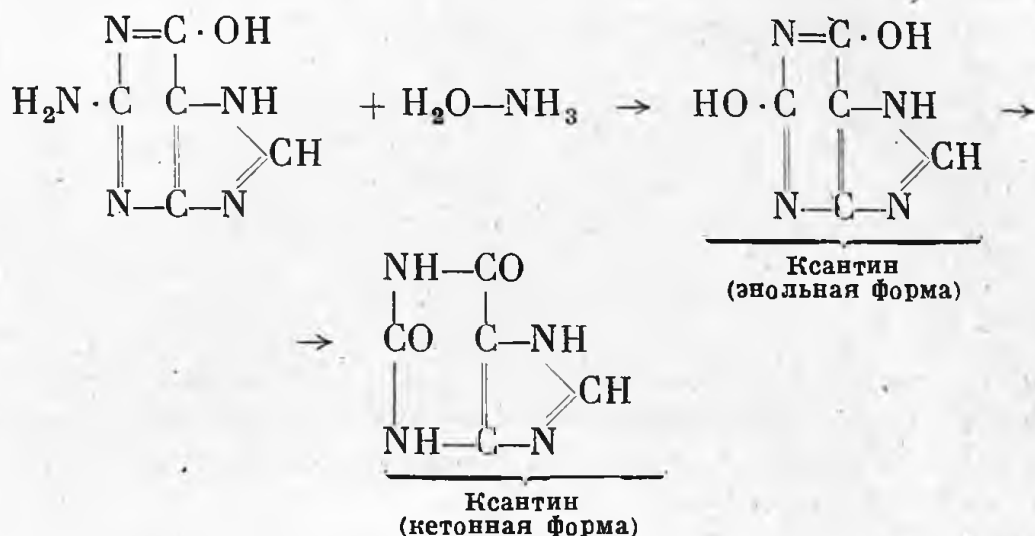


Гуанин — второе пуриновое основание, принимающее участие в построении нуклеиновых кислот, является 2-амино-6-окси-пурином и может существовать в двух таутомерных формах:



Гуанин встречается в разных органах не только в составе нуклеиновых кислот, но и в свободном виде. При дезаминиро-

вании гуанин превращается в диоксипурин, называемый ксантином:

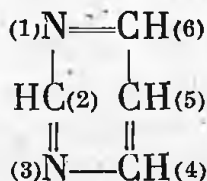


Ксантин и гипоксантин встречаются в моче и кале.

Аминопурины могут превращаться в оксипурины во время расщепления нуклеиновых кислот на составные части и выделения этих составных частей, почему и думали раньше, что в состав нуклеиновых кислот входит и гипоксантин, и ксантин. Но Штейдель показал, что эти оксипурины образуются из аминопуринов при получении последних из нуклеиновых кислот и что структурными элементами нуклеиновых кислот являются только аденин и гуанин.

Кроме пуриновых оснований, в состав нуклеиновых кислот входят еще пиримидиновые основания, открытые Косселем.

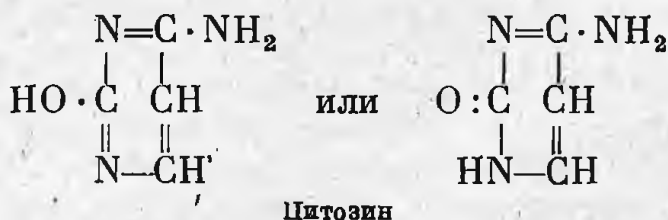
2. Пиримидиновые основания



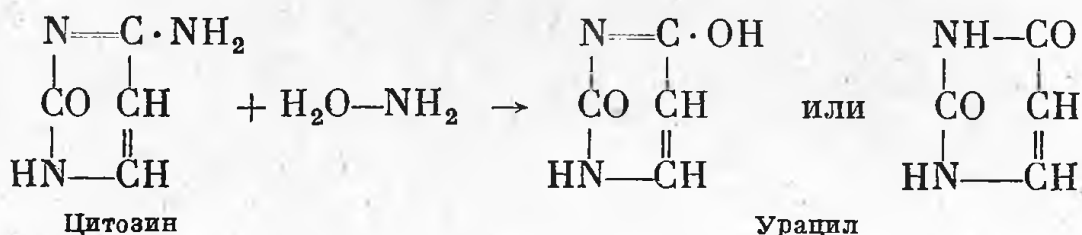
Пиримидиновое ядро

Пиримидиновые основания. Из нуклеиновых кислот были выделены три представителя группы пиримидиновых оснований: тимин, цитозин и урацил. Все они содержат в своей частице пиримидиновое ядро.

Цитозин содержит в своей частице и амино-, и оксигруппу и является по своей структуре 6-амино-2-оксипиримидином. Он был выделен впервые из нуклеиновой кислоты, находящейся в зубной железе:

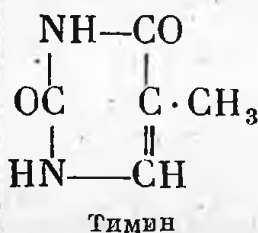


Урацил является 2,6-диоксипиримидином и находится в таком же отношении к цитозину, в каком ксантин находится к гуанину, а именно урацил получается при дезаминировании цитозина:



Тимин является производным урацила. Он получается при замене водорода в радикале CH_5 метильной группой и является поэтому по своей структуре 5-метил-урацилом или 5-метил-2,6-диоксипиримидином.

Кроме пуриновых и пиримидиновых оснований, в состав нуклеиновых кислот входят, как мы уже сказали, фосфорная кислота и углеводы. Относительно того, какие углеводы принимают участие в построении нуклеиновых кислот, вопрос еще окончательно не разрешен. Известно, что в состав нуклеино-



вой кислоты, выделенной из дрожжей и из некоторых тканей животных (панкреатической железы, печени, селезенки и др.), входит d-рибоза; в составе нуклеиновой кислоты из зубной железы содержится d-дезоксирибоза, или рибодезоза.

3. Нуклестиды и нуклеозиды

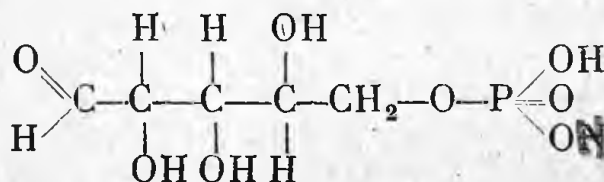
Из различных органов животных, кроме типичных нуклеиновых кислот, имевших в своем составе и пуриновые, и пиримидиновые основания, были выделены также более простые нуклеиновые кислоты, содержавшие или только одно пуриновое основание, или одно пиримидиновое основание. Эти вещества, называвшиеся сперва простыми нуклеиновыми кислотами, оказались стоящими к типичным нуклеиновым кислотам в таком же отношении, в каком пептоны стоят к белкам или моносахариды — к полисахаридам, т. е. оказалось, что молекулы настоящих нуклеиновых кислот построены из нескольких молекул этих более простых соединений. Тогда они по предложению Левина (Levene) были названы мононуклеотидами, или просто нуклеотидами. Нуклеиновые кислоты (настоящие)

представляют собой полинуклеотиды, построенные из нескольких моонуклеотидов.

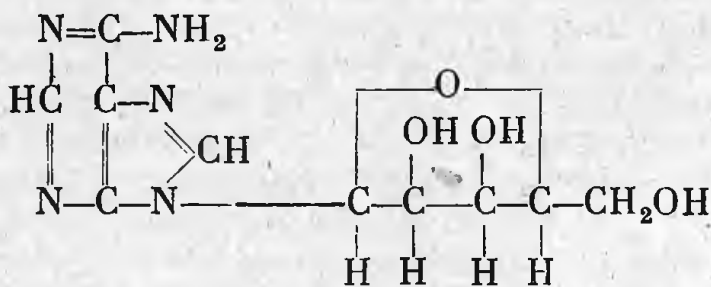
К числу моонуклеотидов относится выделения Либихом из мясного экстракта инозиновая кислота (или гипоксантозинофосфорная кислота), которая образуется, как показал Эмбден, при дезаминировании содержащегося в мышцах нуклеотида — адениловой, или аденозинофосфорной кислоты, и полученная Бангом (Bang) из панкреатической железы гуаниловая, или гуанозинофосфорная кислота.

Для выяснения структуры этих нуклеотидов пытались подвергнуть их осторожному гидролизу так, чтобы разложить их не сразу на их структурные составные части, а получить вначале более крупные обломки их молекул. Оказалось, что адениловая кислота, распадающаяся при полном гидролизе на фосфорную кислоту, углевод (пентозу) и аденин, при осторожном гидролизе, в зависимости от того, ведется ли гидролиз при кислой или нейтральной реакции, может быть расщеплена или на аденин и соединение типа сложного эфира (эстера), состоящее из пентозы и фосфорной кислоты, или на фосфорную кислоту и соединение, построенное из пентозы и аденина. Соединения этого последнего типа, состоящие из пентозы и пурина или пиримидина, можно, исходя из их состава и структуры, отнести к группе глюкозидов, и Левин предложил эти обломки нуклеотидов называть нуклеозидами.

Таким образом, при осторожном гидролизе адениловой кислоты можно получить два соединения. Если гидролиз ведется при помощи слабой кислоты, то образуется пентозофосфорная кислота, имеющая структуру:



Если же гидролиз производится при нейтральной реакции (при повышенном давлении), то образуется нуклеозид пентозо-аденин, построенный таким образом:

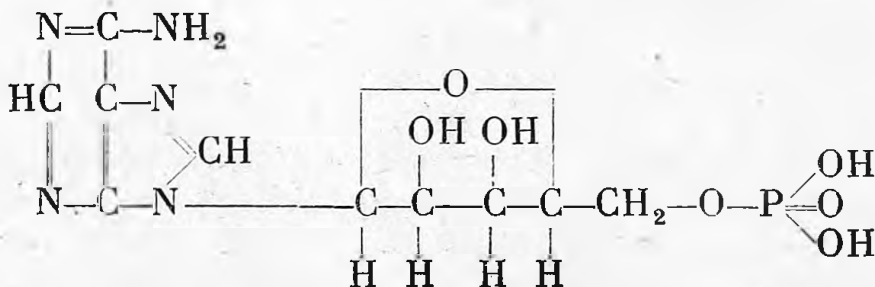


Этот нуклеозид называется аденозином.

Если то или другое соединение подвергнуть дальнейшему гидролизу, то они, присоединяя воду, распадутся: первый — на

пентозу (рибозу) и фосфорную кислоту, второй — на пентозу и аденин.

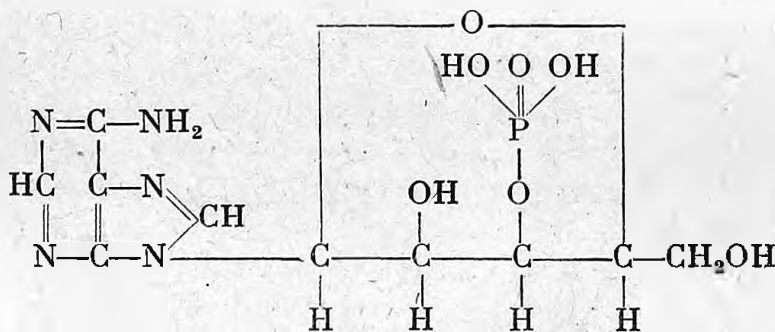
Если при осторожном гидролизе из адениловой кислоты можно получить два указанных соединения, то сама адениловая кислота должна представлять собой соединение аденозина с фосфорной кислотой (аденозинофосфорная кислота) и должна иметь следующую структуру:



Адениловая (аденозинофосфорная кислота)

Только при наличии такой структуры можно при постепенном гидролизе получить из адениловой кислоты (аденозинофосфорной кислоты) два указанных вещества: именно при отщеплении фосфорной кислоты получается нуклеозид аденозин, а при отщеплении аденина — пентозофосфорная кислота.

Строение адениловой кислоты разного происхождения неодинаково. Вышеуказанную структуру имеет адениловая кислота мышц; что же касается адениловой кислоты, содержащейся в дрожжах, то она, согласно исследованиям Климека и Парнаса¹, имеет структуру:



Адениловая кислота дрожжей

Различие заключается в том, с каким углеродным атомом молекулы углевода соединяется фосфорная кислота.

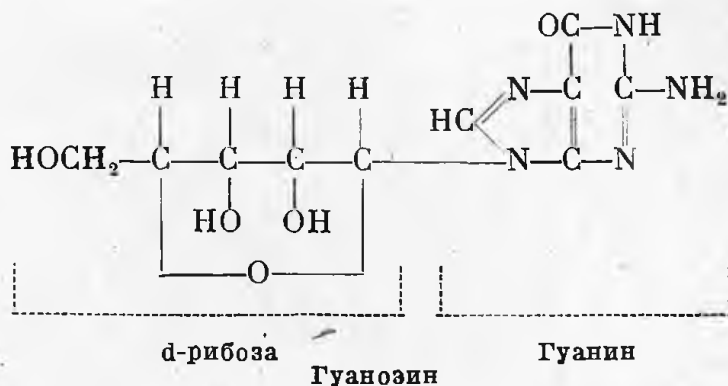
Адениловая (аденозинофосфорная) кислота при дезаминировании превращается в гипоксантинофосфорную кислоту (инозиновую кислоту), которая при постепенном гидролизе в нейтральной среде также распадается на нуклеозид инозин или гипоксантин и фосфорную кислоту.

Гуаниловая кислота, распадающаяся при полном гидролизе на фосфорную кислоту, d-рибозу и гуанин, при постепенном гидролизе также может дать различные вещества: именно при кислотном гидролизе то же соединение, что получается из инозиновой кислоты, т. е. рибозо-

¹ Klimek u. Parnas, Bioch. Zschr., 252, 392, 1932.

фосфорную кислоту и гуанин, а при нейтральном гидролизе — нуклеозид гуанозин, построенный из рибозы и гуанина, и фосфорную кислоту.

Так как гуанозин имеет структуру:



то гуаниловая кислота должна иметь следующее строение:



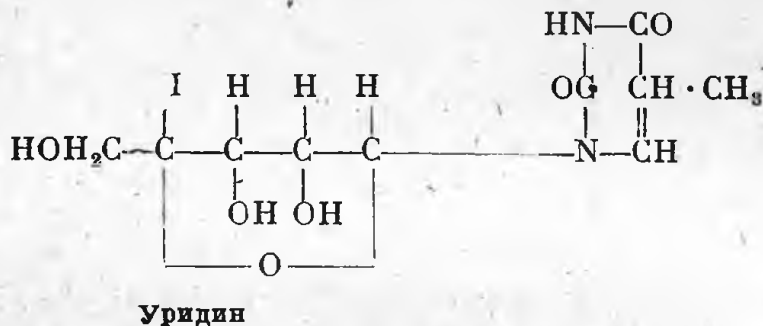
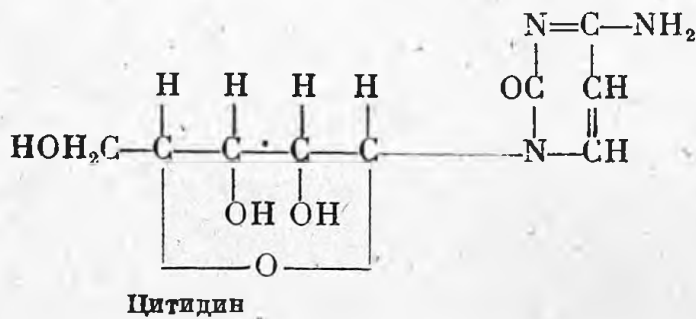
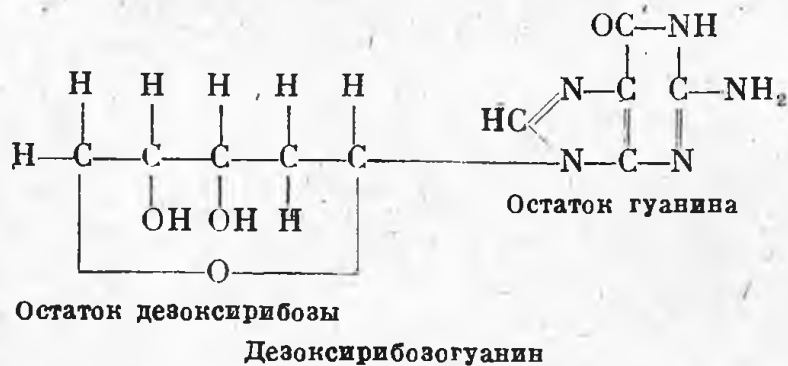
4. Продукты постепенного гидролиза нуклеиновых кислот

Исследования нуклеиновых кислот и продуктов их постепенного гидролиза показали, что при распаде нуклеиновых кислот могут быть получены и нуклеозиды, и нуклеотиды. Среди нуклеозидов получают не только такие, какие были указаны выше, но и содержащие вместо пуринов то или другое пиримидиновое основание; с другой стороны, получались нуклеозиды, в составе которых была не рибоза, а дезоксирибоза. Что касается нуклеотидов, которые могут быть получены при постепенном гидролизе нуклеиновых кислот, то среди них были и построенные по типу гуаниловой кислоты, и такие, которые содержали в своей частице вместо пуриновых оснований пиримидиновые.

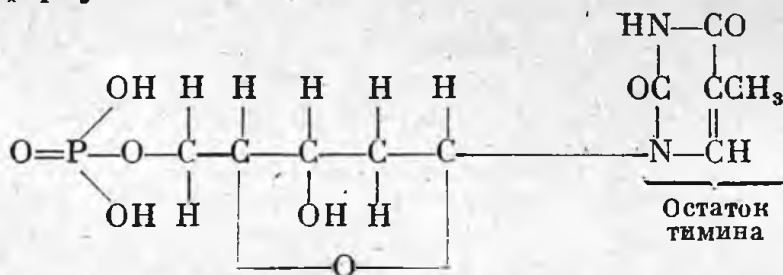
Так, например, из нуклеиновой кислоты, содержащейся в дрожжах, были получены нуклеозиды гуанозин и аденозин, представляющий собой соединение рибозы с аденином. Далее, были выделены соединения, представляющие собой соединения рибозы с фосфорной кислотой. Из других нуклеиновых кислот было получено соединение, построенное по типу гуанозина, но содержащее вместо рибозы дезоксирибозу, т. е. нуклеозид дезоксирибозогуанин (см. стр. 268).

Из той же самой нуклеиновой кислоты (из дрожжей) и из других были получены нуклеозиды, содержавшие в своей частице пиримидиновые основания, а именно цитидин, состоящий из рибозы и цитозина (см. стр. 249), и уридин, построенный из рибозы и урацила (см. стр. 249).

Среди нуклеотидов, выделенных из различных нуклеиновых кислот, можно указать еще, например, на нуклеотид, выделенный из зобной



железы, содержащий в своей частице тимин и дезоксирибозу и представляющий собой, стало быть, соединение тимина, дезоксирибозы и фосфорной кислоты. Структура этого нуклеотида может быть представлена следующей формулой:



5. Структура нуклеиновых кислот

Все эти исследования, показывая, что при гидролизе нуклеиновых кислот получаются нуклеотиды и нуклеозиды, заставляют считать, что молекула нуклеиновых кислот состоит из нескольких нуклеотидов, соединенных вместе, и что, стало быть, нуклеиновые кислоты по своей структуре являются полинуклеотидами. Полинуклеотиды при постепенном гидролизе распадаются вначале на нуклеотиды (моонуклеотиды), а затем эти последние распадаются на нуклеозиды и фосфорную кислоту;

ДЕВЯТАЯ ГЛАВА

ОБМЕН НУКЛЕОПРОТЕИДОВ

1. ПЕРЕВАРИВАНИЕ НУКЛЕОПРОТЕИДОВ

Нуклеопротеиды, подобно другим пищевым веществам, прежде чем всосаться и поступить в распоряжение клеток нашего тела, подвергаются переработке в органах пищеварения.

Во рту никаким химическим изменениям нуклеопротеиды не подвергаются, и их переваривание начинается в полости желудка, где под влиянием пепсина нуклеопротеиды распадаются на нуклеины и белковый остаток. Этот белок расщепляется пепсином на пептоны; пептоны распадаются в кишечнике на аминокислоты, дальнейшая судьба которых нами описана выше.

В кишках нуклеины расщепляются на нуклеиновую кислоту и белок, который переваривается трипсином и эрепсином. Нуклеиновая кислота подвергается дальнейшему распаду под влиянием кишечного сока. Особый фермент, называемый нуклеазой, или нуклеинацидазой, или полинуклеотидазой, расщепляет нуклеиновую кислоту на нуклеотиды. Еще не установлено окончательно, расщепляются ли в кишках нуклеотиды на нуклеозиды. Во всяком случае почти наверное можно сказать, что до отщепления пуриновых или пиримидиновых оснований распад нуклеиновых кислот в кишках не доходит.

Относительно действия на нуклеиновые кислоты кишечных бактерий произведенные до сих пор исследования говорят за то, что в нормальных условиях эти процессы не достигают значительных размеров и не имеют большого значения.

Таким образом, в отличие от других пищевых веществ нуклеиновые кислоты не расщепляются в органах пищеварения на свои структурные элементы, а всасываются в виде нуклеотидов и, может быть, нуклеозидов. Они, всасываясь, поступают в кровь и разносятся ею по телу, поэтому при исследовании крови можно обнаружить в ней присутствие нуклеотидов (Тангейзер).

Эти вещества приносятся кровью в печень и другие части тела и подвергаются в них дальнейшим превращениям, служа мате-

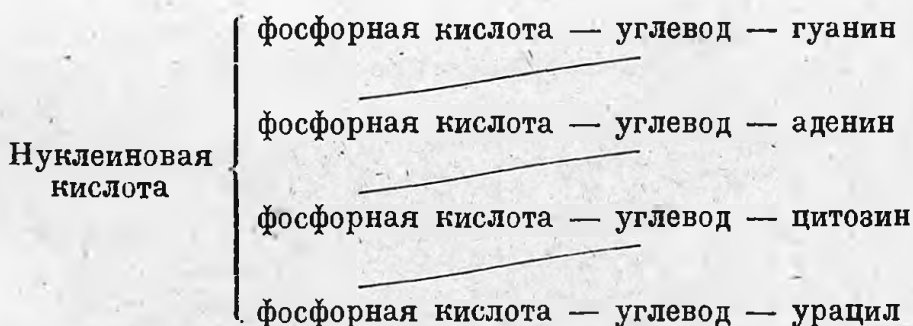
риалом для образования нуклеиновых кислот и нуклеопротеидов или идя на образование каких-либо других веществ, или подвергаясь дальнейшему распаду и покидая, в конце концов, животный организм в виде конечных продуктов пуринового обмена. Этим продуктам дают название экзогенных, желая указать на их экзогенное происхождение, на то, что они доставлены в организм извне в составе пищи. В каждом органе тела животного всегда находятся еще нуклеиновые кислоты и продукты их расщепления, образующиеся при распаде клеток, т. е. клеточных ядер, построенных из нуклеопротеидов, — это вещества эндогенного происхождения. Они подвергаются в дальнейшем таким же превращениям, как и нуклеиновые вещества экзогенного происхождения, поэтому среди конечных продуктов пуринового обмена, выделяющихся с мочой, могут быть и эндогенные продукты, и экзогенные.

II. ПРОЦЕССЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Через какие же промежуточные этапы проходит распад нуклеотидов и нуклеиновых кислот, как поступивших в наше тело с пищей, так и образовавшихся в нашем теле при распаде неуклеопротеидов, принимавших участие в образовании ядер каких-либо клеток тела?

Нуклеиновые кислоты, благодаря наличию в разных клетках животного организма соответствующих ферментов, расщепляются в них на свои составные части: прежде всего фермент нуклеаза расщепляет нуклеиновые кислоты на нуклеотиды.

Если, например, подвергается распаду нуклеиновая кислота, построенная из четырех нуклеотидов, структуру которой схематично можно изобразить так:



то она под влиянием фермента нуклеинацидазы или нуклеазы распадается на четыре нуклеотида: гуаниловую кислоту, адениловую кислоту, цитидинфосфорную и уридинфосфорную кислоты.

I. Гуаниловая кислота: фосфорная кислота—углевод—гуанин.

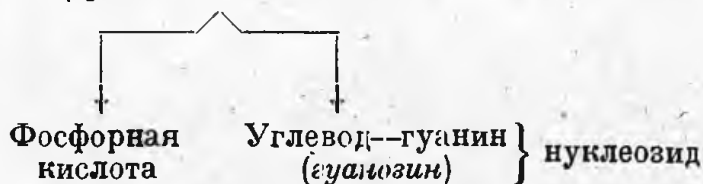
II. Адениловая кислота: фосфорная кислота—углевод—аденин.

III. Цитидинфосфорная кислота: фосфорная кислота—углевод—цитозин.

IV. Уридинфосфорная кислота: фосфорная кислота—углевод—урацил.

Каждый из этих нуклеотидов под влиянием ферментов нуклеотидаз распадается на нуклеозиды, построенные из углевода и соответствующего пуринового или пиримидинового основания, и на фосфорную кислоту: так, гуаниловая кислота распадается на нуклеозид гуанозин и на фосфорную кислоту и т. д.

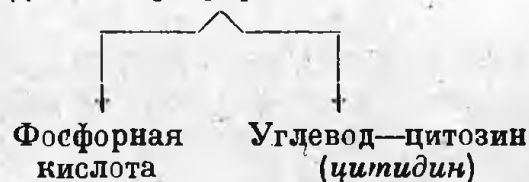
I. Фосфорная кислота—углевод—гуанин
(гуаниловая кислота)



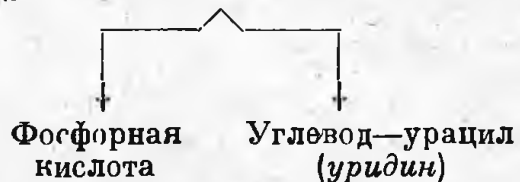
II. Фосфорная кислота—углевод—аденин
(адениловая кислота)



III. Фосфорная кислота—углевод—цитозин
(цитидинфосфорная кислота)



IV. Фосфорная кислота—углевод—урацил
(уридинфосфорная кислота)



Каждый из образовавшихся нуклеозидов (аденозин, гуанозин, цитидин и уридин) под влиянием ферментов нуклеотидаз распадается на углеводы и на пуриновые или пиримидиновые основания¹:

¹ Аденозин и гуанозин могут еще до своего расщепления на составные части подвергнуться дезаминированию, в результате которого гуанозин может превратиться в ксантозин (углевод—ксантин), а аденозин — в гипоксантозин (углевод—гипоксантин).



Углеводы, отщепившиеся при распаде нуклеозидов, подвергаются тем же превращениям, как и другие углеводы, о которых мы говорили выше (стр. 79).

Дальнейшая судьба пиримидиновых оснований нам пока почти совершенно не известна.

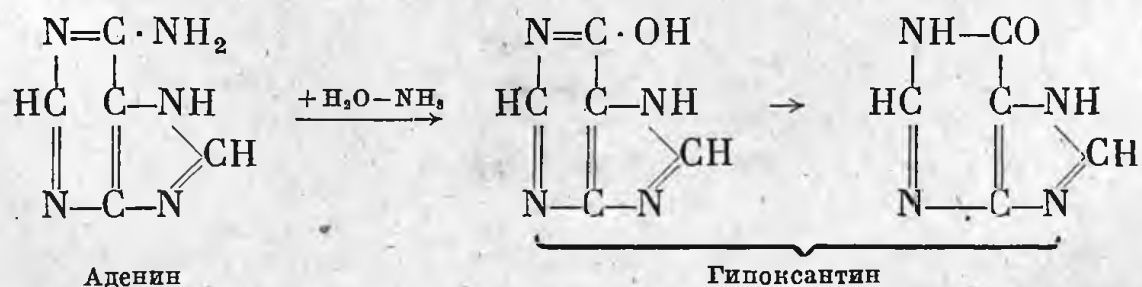
Превращения урацила в животном организме изучал Церседо¹ и пришел к заключению, что превращение урацила проходит через такие этапы:

урацил → изобарбитуровая кислота → изодиагуровая кислота → оксалуговая кислота → мочевина + щавелевая кислота.

Превращения пуриновых оснований, благодаря исследованиям Горбачевского, Шиттенхельма и Джонса (Horbaczewski, A. Schittenhelm и W. Jones), известны нам с достаточной полнотой.

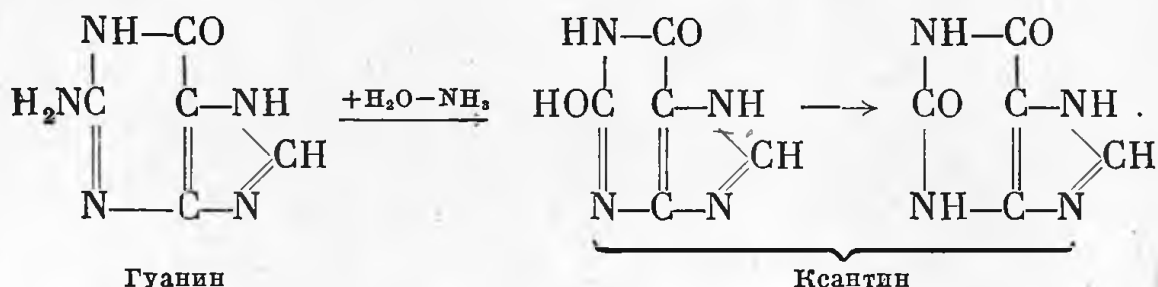
Шиттенхельм и Джонс нашли, что в различных тканях человека и животных содержатся ферменты (которые могут быть выделены из тканей), дезаминирующие аминопурины (аденин и гуанин) и превращающие их в соответствующие оксипурины. Эти ферменты — аденаза и гуаназа — по механизму своего действия являются гидролизующими ферментами, ибо под их влиянием к аденину и гуанину присоединяется вода и при этом отщепляется аммиак.

Из аденина под влиянием аденазы образуется гипоксантин:



¹ Ceresedo, Journ. of biol. Chemie, 93, 269, 1931.

Из гуанина под влиянием гуаназы образуется ксантин:



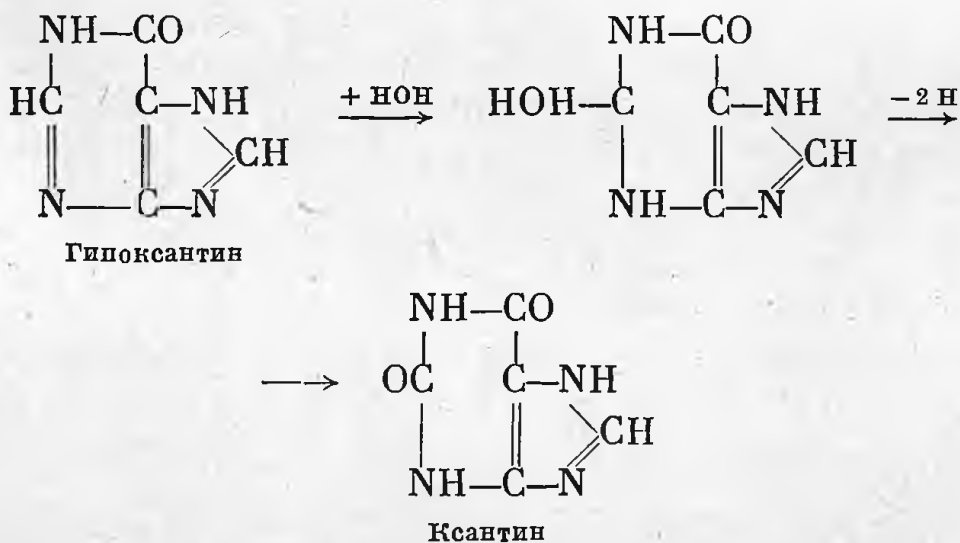
По данным Тангейзера, нуклеозиды одновременно и распадаются на свои составные части, и подвергаются дезаминированию, так что из аденозина сразу получаются углевод и гипоксантин, а из гуанозина — углевод и ксантин.

Кроме указанных дезаминирующих ферментов, в тканях содержится еще окислительный фермент ксантиноксидаза, которая окисляет гипоксантин и ксантин.

Ксантиноксидаза является по механизму своего действия дегидразой (глава XII), и окисление пуринов, по мнению Виланда, происходит таким образом, что сперва к ним присоединяется вода, а затем они подвергаются дегидрированию (отщеплению H_2), иначе говоря — окислению.

Акцептором для водорода, освобождающегося при таком дегидрировании гидратов пуринов, может быть или какое-либо вещество типа метиленовой синьки [Морган, Стюарт, Гопкинс (Morgan, Stewart, Hopkins)], или кислород воздуха [Диксон и Турлов (Dixon и Thurlow)].

При таком окислении гипоксантин превращается в ксантин:



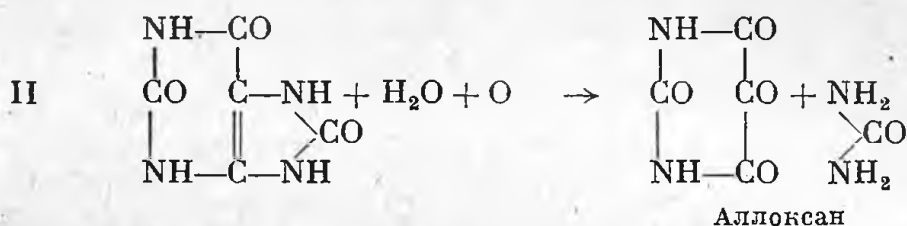
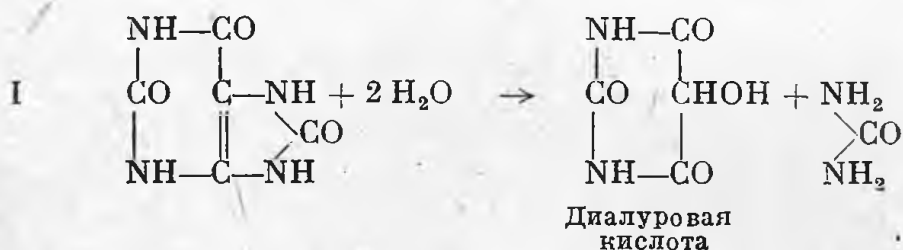
Ксантин же, окисляясь, превращается в мочевую кислоту (стр. 275).

Бах нашел, что окисление пуринов ксантиндегидразой может идти по типу реакции Канницаро без участия постороннего водородного акцептора таким образом, что одна молекула пуринового основания будет окисляться, а другая — восстанавливаться.

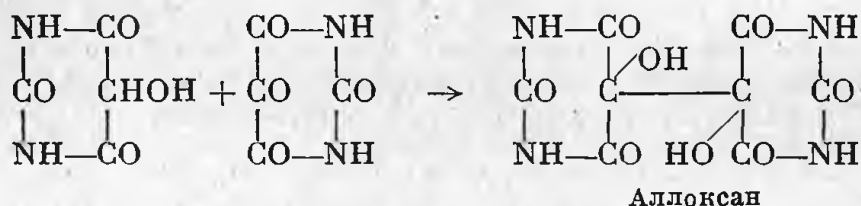
ураты, называемые также моноуратами. Таким образом, могут быть две натриевые соли мочевой кислоты: моноурат ($C_5H_3N_4O_3Na$) и диурат, или вторичный урат ($C_5H_2N_4O_3Na_2$).

Мочевая кислота при нагревании с гидратом окиси меди преводит окись меди в закись, т. е. обладает восстанавливающими (редуцирующими) свойствами. Для открытия мочевой кислоты пользуются цветной мурексидной реакцией.

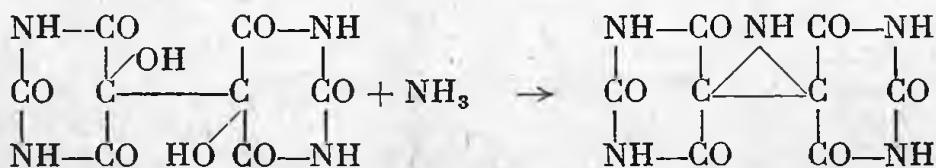
Небольшое количество мочевой кислоты обливают слабой азотной кислотой, которая затем путем нагревания выпаривается. После этого остается желтый или красноватый осадок, который после прибавления аммиака окрашивается в красивый пурпурный цвет от образования мурексида. Эта реакция протекает таким образом, что при выпаривании с азотной кислотой из мочевой кислоты образуется диалуровая кислота (I) и аллоксан (II):



Из диалуровой кислоты и аллоксана образуется затем аллоксантин:



Аллоксантин под действием аммиака превращается в аммиачную соль пурпуровой кислоты, называемую мурексидом и имеющую красивый пурпурный цвет:



IV. ПОДАГРА

У здоровых людей мочевая кислота в других тканях и жидкостях, кроме мочи, содержится только в виде следов. Иная картина бывает при подагре, когда процессы пуринового обмена нарушены. При подагре содержание мочевой кислоты

в крови, особенно перед приступом болезни и во время него, сильно повышено. Вместе с тем при подагре мочевая кислота отлагается в больших количествах в разных тканях тела, особенно в суставных хрящах. Выделение мочевой кислоты при подагре перед приступом уменьшено, иногда очень значительно. В то же самое время моча оказывается богатой пуринами. После приступа выделение мочевой кислоты обычно повышено.

Причина подагры пока неизвестна. Может быть, подагра и обуславливается какими-нибудь расстройствами в процессах нормального превращения пуриновых веществ; может быть, причина лежит в замедленном почему-либо удалении мочевой кислоты из тканей и крови; может быть, имеет место и совсем иная причина, — в настоящее время на этот счет нельзя сказать ничего определенного.

ЛИТЕРАТУРА К ДЕВЯТОЙ ГЛАВЕ

Е. Абдергальден, Учебник физиологической химии, Биомедгиз, 1934. — Minkowski, Die Gicht, 1903. — С. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, 1906. — Ebstein, Natur und Behandlung der Gicht, 1906. — Brugsch u. Schittenhelm, Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen, 1910. — Pincussen, Umsatz der Nucleine, Oppenheimer's Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., I, 529, 1924. — Dakin, Oxydations and Reductions in the Animal Body, 2nd ed., p. 124, 1922 (Oxydation of Purine Derivates). — Schittenhelm u. Harpuder, Nucleinstoffwechsel, Oppenheimer's Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., VIII, 580, 1925. — Таннгаузер, Руководство по обмену веществ, 1933.

ДЕСЯТАЯ ГЛАВА

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ УГЛЕВОДАМИ, ЖИРАМИ И БЕЛКАМИ

При изучении превращения отдельных групп веществ в клетках животного организма мы уже не раз отмечали, что при этих превращениях в качестве промежуточных продуктов обмена образуются одинаковые вещества. В силу этого и возможны превращения одних веществ в другие, например, превращение углеводов в жиры и т. д.

Теперь, когда мы познакомились с процессом внутриклеточного обмена всех групп органических веществ, мы можем составить себе более цельное представление о тех взаимоотношениях, которые могут иметь место в нашем теле между углеводами, жирами и белками.

Взаимоотношения между углеводами и белками. Возможность образования углеводов из белков, иначе говоря, из аминокислот, доказывается целым рядом опытов. Если каким-либо образом (с помощью голодания, тяжелой физической работы, отравления стрихнином) мы добьемся полного исчезновения гликогена из тела животного, а затем будем кормить его только белками или аминокислотами, то и в печени, и в мышцах снова появится гликоген¹.

Оказалось, что углеводы могут образоваться из таких аминокислот: гликоколл, аланин, аминомасляная кислота, цистин, серин, аргинин, орнитин, пролин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты, возможно, также валин и гистидин.

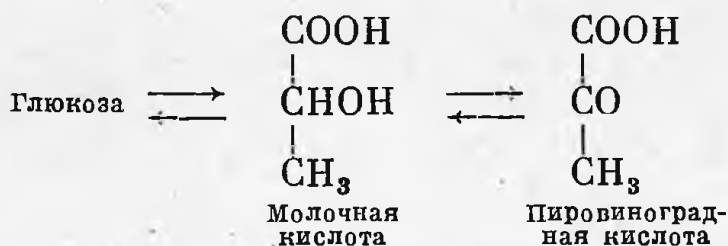
Тот же результат дают нам опыты с животными, у которых имеются расстройства углеводного обмена, например, с животными с экспериментальным диабетом (путем удаления *pancreas* или с помощью флоридзина). Если, установив у них соотно-

¹ Правда, если бы, добившись исчезновения запасов гликогена из тела животного с помощью, например, физической работы, мы оставили его голодать, то и тогда в печени снова появился бы гликоген; это, как бы обесценивая, с одной стороны, доказательность упомянутых опытов, вместе с тем также указывает на возможность образования углеводов из других веществ, в первую очередь из белков.

шение между количеством азота и сахара в моче, мы, не меняя пищи, прибавим к ней указанные аминокислоты, то отметим немедленное увеличение глюкозурии.

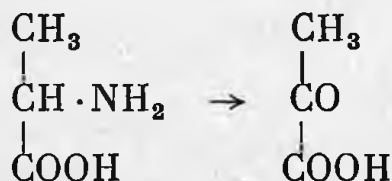
Решать эти вопросы можно еще путем опытов с переживающей печенью. Зная содержание гликогена в печени до опыта, мы, прибавив к питательной жидкости какое-либо вещество, относительно которого желаем выяснить возможность превращения его в глюкозу и гликоген, после опыта снова определяем содержание углеводов в печени. Опыты такого рода показали, что прибавление к питательной жидкости аминокислот не сопровождается заметным увеличением содержания гликогена, но зато прибавление других веществ, как, например, молочной кислоты, которые в организме могут образоваться из аминокислот, всегда влечет за собой образование новых количеств гликогена.

Если раньше, признавая возможность превращения белков, т. е. аминокислот, в углеводы (т. е. в глюкозу), не знали в деталях путей и механизма этого превращения, то теперь и это известно. Превращение глюкозы в тканях животного организма проходит через ряд промежуточных этапов; в качестве промежуточных продуктов обмена образуются, как мы видели, молочная и пировиноградная кислоты:



Эти процессы являются обратимыми: в животном организме и молочная кислота, и пировиноградная кислота могут превратиться в глюкозу.

Вместе с тем мы знаем, что и аминокислоты при своем обмене могут дать нам такие же продукты. Так, например, аланин, подвергаясь типичному окислительному дезаминированию, превращается в пировиноградную кислоту, которая может превратиться в молочную:



Таким образом, превращение аминокислот всегда может остановиться на том или ином из промежуточных продуктов (образующихся и при распаде глюкозы) и, начиная с них, процесс может повернуть в другую сторону и пойти в направлении, ведущем к образованию глюкозы.

Углеводы не только могут образовываться в животном организме из белков, но и сами могут послужить материалом для образования аминокислот.

Аминокислоты, как мы знаем, могут образовываться путем синтеза из кетонокислот и аммиака. Кетонокислота — пировиноградная кислота — образуется при распаде глюкозы и может послужить материалом для синтеза аминокислоты аланина. При распаде глюкозы образуется также уксусная кислота: из нее могут образоваться другие, более сложные жирные кислоты и кетонокислоты, которые далее могут пойти на синтез аминокислот.

Взаимоотношения между углеводами и жирами. В третьей главе мы уже говорили о том, что углеводы (глюкоза) могут в теле животных превращаться в жиры и в таком виде откладываться про запас. Каковы же пути этого превращения?

Возможный путь образования одного из структурных элементов молекулы жира — глицерина — ясен. Глицерин может образоваться из пировиноградной кислоты: это же вещество образуется при превращении глицерина в теле животных, и поэтому глицерин в свою очередь может превратиться в глюкозу, что и имело место в опытах Кремера с отравленными фторидзином собаками при введении им глицерина¹. Несколько сложнее путь образования жирных кислот — второго струк-



турного элемента молекулы жиров. Сама глюкоза превратиться непосредственно в жирные кислоты не может; она должна подвергнуться распаду вплоть до образования таких продуктов, которые могли бы явиться исходным материалом для образования жирных кислот. Вероятно, при превращении глюкозы в жиры распад ее доходит или до пировиноградной кислоты, или до уксусной кислоты; начиная с какого-либо из этих продуктов, процесс может изменить направление в сторону образования все более и более сложных жирных кислот, причем процесс пойдет по тому же самому пути (только в обратном направлении), по которому он идет при распаде жирных

¹ Ср. А. Palladin, *Bioch. Zschr.*, 161, 139, 1925.

кислот, приводящем к образованию ацетоуксусной кислоты и далее уксусной кислоты.

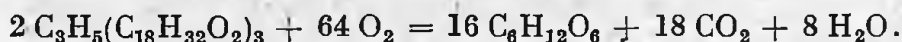
В силу обратимости процессов обмена веществ теоретически вполне возможно и образование углеводов из жиров, т. е. из глицерина и жирных кислот. Что касается глицерина, то имеется ряд работ, доказывающих возможность превращения его в животном организме в углеводы, причем пути такого превращения нам вполне ясны.

Некоторые авторы думали, что превращение жирных кислот в углеводы может идти таким путем, что распад их (путем β -окисления) доходит только до образования, например, капроновой кислоты, которая и превращается в глюкозу. Более правдоподобным может казаться предположение, что β -окисление жирных кислот доходит и в этом случае до образования более простых продуктов распада (например, ацетоуксусной кислоты), которые и служат, далее, исходным материалом для образования глюкозы.

В пользу возможности синтеза углеводов из жиров говорит и тот факт, что образующаяся в животном организме при окислении жирных кислот уксусная кислота может превращаться путем дегидрирования в янтарную кислоту, а эта последняя может превратиться в глюкозу, пройдя через стадии образования фумаровой и яблочной кислот и дальше — пировиноградной кислоты.

Несмотря на все эти теоретические предпосылки и несмотря на то, что образование углеводов из жиров в растениях является твердо установленным фактом, наличие этого процесса в животном организме в нормальных условиях экспериментально доказать пока еще не удалось. Вместе с тем имеются данные, говорящие о том, что при определенных условиях, как, например, при зимней спячке, образование углеводов из жиров имеет место.

Пембри нашел, что во время зимней спячки у ежей дыхательный коэффициент падает до 0,50, а у сони даже до 0,23, и считает, что такое падение обуславливается превращением в углеводы жира, который при низкой температуре не окисляется до углекислого газа и воды. При превращении жира в углеводы, образование которых требует избытка кислорода (в одной молекуле углевода содержится больше кислорода, чем в том количестве жира, которое идет на это), дыхательный коэффициент падает до указанных выше величин. Пембри иллюстрирует этот процесс следующим уравнением:



Действительно, еще Клод Бернар показал, что в печени сурков во время зимней спячки происходит накопление гликогена. Это подтвердил Дюбуа, нашедший в печени сурка на 4-й день спячки 6,5 г гликогена, на 7-й—8,8 г, на 10-й—16,3 г. Так как гликоген образуется из жира, то иногда во время спячки вес животного на короткое время увеличивается.

Взаимоотношения между белками и жирами. Точно так же как нет доказательств образования углеводов из жиров, нет и экспериментальных доказательств образования в теле животных жиров из белков, хотя теоретически это вполне воз-

можно¹. Мы знаем, что из аланина могут образоваться и пировиноградная, и молочная кислоты, которые, надо думать, могут послужить материалом для образования глицерина. Далее из аминокислот при их окислительном дезаминировании может образоваться ряд различных низших жирных кислот, которые затем могут пойти на образование высокомолекулярных жирных кислот; такой процесс вполне возможен. Следовательно, образование и глицерина, и жирных кислот из аминокислот (или продуктов их распада) теоретически вполне возможно, однако все попытки найти экспериментальные доказательства этой возможности пока оканчивались неудачей.

Мысль о возможности образования жиров из белков нашла себе первую опору в исследованиях Петтенкофера и Фойта. Они кормили собаку большим количеством мяса (без жира) и, определяя выделение углерода и азота, нашли, что в то время как выделялся весь вводимый азот, углерода выделялось гораздо меньше, чем его вводилось с мясом. Из этого они делали вывод, что этот углерод отлагался в виде жиров. Достоверность этих опытов была, однако, вскоре поколеблена Пфлюгером, который показал, что данные Петтенкофера и Фойта о содержании углерода и азота в мясе были неправильны, что делало неправильными все их вычисления.

Далее доказательство образования жиров из белков видели в опытах с отравлением животных фосфором, когда, наряду с появлением в моче аминокислот (что указывало на усиленный распад белков), находили жировое перерождение печени. Однако вскоре исследования Этенези Тейлора (Athanasii Taylor) и других показали, что общее количество жира в теле при отравлении фосфором не только не увеличивается, что должно бы быть в случае образования жира из белков, но даже уменьшается, и что при отравлении фосфором жир приносится в печень из других тканей (которые обедневают жиром), а не образуется в ней из белков.

Гоффман разводил личинок мух на дефибрированной крови и затем находил в их теле гораздо большие количества жира, чем его содержалось в яичках мух и в дефибрированной крови. Против этих опытов говорит небезупречность метода определения жира и тот факт, что в крови быстро развивалась плесень, которая и могла превращать белки в жиры. Проверка опытов Гоффмана, произведенная Франком, не дала определенных результатов.

Невозможным оказалось также считать доказательством синтеза жиров из белков факт образования трупного воска, так как нет никаких оснований считать, что этот воск образуется в мышцах из их белков, а скорее надо думать, что жировые вещества приносятся в мышцы водой из других частей трупа; если даже здесь и имеет место образование жира из белков, то скорее всего оно происходит под влиянием бактерий и потому отнюдь не указывает на возможность этого процесса в теле живого человека.

Таким образом, прямых экспериментальных доказательств синтеза жира из белков в теле животных пока не имеется.

Возможным образованием жиров из белков не ограничиваются взаимоотношения между этими двумя группами веществ.

¹ Мы, конечно, не говорим здесь об образовании жиров из аминокислот обходным путем, при котором аминокислоты сперва превращаются в углеводы, а эти последние затем дают материал для образования жиров. Здесь нас интересует возможность прямого образования жирных кислот и глицерина из продуктов распада белков.

При синтезе аминокислот необходимые для этого процесса кетоникислоты могут образоваться не только из углеводов, но и из продуктов распада жиров, а именно явиться продуктами обмена жирных кислот. Таким образом, оба класса безазотистых соединений (и углеводы, и жиры) могут иметь отношение к синтезу аминокислот в животном организме.

ЛИТЕРАТУРА К ДЕСЯТОЙ ГЛАВЕ

Rosenfeld, Ascher-Spiro *Erg. der Physiol.*, 1, 39, 1903. — Hammarsten, *Lehrbuch der physiol. Chemie*, 11. Aufl., 1926. — Абдергальден, *Учебник физиологической химии*, Биомедгиз, 1934. — Oppenheimer's *Handbuch der Biochemie*, 2. Aufl., T. VIII, S. 358 (Magnus Lewy, *Glukoneogenie aus Nichtkohlenhydraten*), S. 426 (Meyer, *Fett und Kohlenhydrate*), S. 696 (Caspari, *Synthese von Aminosäuren*).

ОДИННАДЦАТАЯ ГЛАВА

МИНЕРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

В теле человека и других животных, равно как и в съедаемой ими пище, наряду с вышеописанными органическими веществами, содержатся всегда и вещества неорганические, или минеральные, или электролиты. Минеральных веществ в нашем теле гораздо меньше, чем веществ органических, но они играют очень важную роль при всех физико-химических процессах, происходящих в организме.

В состав органических веществ, участвующих в построении клеток организмов, входят, как мы уже видели, такие химические элементы, как углерод, водород, кислород, азот, сера и фосфор. Эти элементы называют биоэлементами. К числу биоэлементов принадлежат также элементы, входящие в состав неорганических соединений живых организмов, в первую очередь хлор, натрий, калий, кальций, магний и железо.

По Бертрану, эти элементы содержатся в неорганических веществах тела животных в таких количествах (в среднем):

Ca	1,38%	Na	0,26%
S	0,64%	K	0,22%
P	0,63%	Mg	0,04%
Cl	0,18%	Fe	0,005%

Другие элементы содержатся в организмах в очень малых количествах. Из них постоянно встречаются в различных организмах, или входя в состав протоплазмы клеток, или играя определенную роль в обмене веществ, иод, медь, бром, бор, цинк, марганец. Неясно, можно ли отнести к биоэлементам аммоний, мышьяк, фтор, часто находимые в организмах (фтор, например, содержится в зубах).

По данным Бертрана, в живых организмах вообще встречаются такие элементы:

Азот	Иод	Магний	Олово	Фосфор
Алюминий	Кальций	Марганец	Радий	Фтор
Бор	Калий	Медь	Ртуть	Хлор
Бром	Кислород	Молибден	Рубидий	Цезий
Ванадий	Кобальт	Мышьяк	Сера	Цинк
Водород	Кремний	Натрий	Свинец	
Железо	Литий	Никель	Титан	

Неокончательно установлено присутствие дидима, золота, лантана, селена и церия.

Бертран считает, что все металлы, присутствующие в организме даже в очень незначительных количествах (редкие элементы), играют важную биологическую роль.

І. РОЛЬ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

Минеральные вещества находятся в теле человека в различном состоянии и в соответствии с этим исполняют различную роль. Часть минеральных веществ находится в прочном соединении с органическими веществами. В таком виде находится та сера, которая входит в состав белковых веществ; эта сера прочно связана в молекуле белков: она является качественно иной, чем сера, входящая в состав различных сульфатов, и поэтому не может выполнять той функции, которая присуща растворенным солям серы.

Фосфор точно так же частью входит в состав молекул органических соединений: казеина, нуклеиновых кислот и фосфатидов. Железо входит в состав гемина, составной части гемоглобина — красящего вещества крови. Связанным с органическими веществами является в нашем теле также иод.

Другая часть минеральных веществ содержится в тех или иных тканях в виде нерастворимых отложений; таковы, например, отложения солей кальция, фосфора, фтора в костях и зубах.

Наконец, часть минеральных веществ содержится в нашем теле в растворенном состоянии в виде солей в клетках и тканевых жидкостях. Этим растворенным солям принадлежит очень важная роль в физико-химическом отношении, так как они, будучи растворены, диссоциированы и находятся всегда в виде ионов. Наиболее важная роль принадлежит катионам натрия, калия, кальция, магния и железа и анионам хлора, серной, фосфорной и угольной кислот.

Анионы и катионы находятся или в свободном виде, или частью связанными с амфотерными веществами — белками и аминокислотами.

Роль ионов в животном организме. Различные соли, или, вернее, их ионы, выполняют в теле человека разнообразную роль.

Прежде всего, благодаря солям как электролитам, животный организм имеет возможность регулировать осмотическое давление в клетках и окружающей их тканевой жидкости и поддерживать одинаковое осмотическое давление в тканях и крови, что является необходимым условием для жизни животного организма. Это достигается путем выделения с мочой избытка осмотически активных солей.

Но для нормального течения жизненных процессов мало одного наличия определенного осмотического давления. Мы уже говорили, что большое значение для работы органов имеет определенная концентрация водородных ионов, определенная реакция крови и тканевых соков. На долю солей слабых кислот — карбонатов и фосфатов — выпадает роль поддерживать реакцию крови почти нейтральной.

Опыты над изолированными органами показали далее, что отдельным ионам принадлежит еще и специфическая роль.

Давно уже было известно, что для переживания изолированных органов мало держать их в изотонических растворах; необходимо прежде всего, чтобы это были растворы электролитов, так как в изотонических растворах неэлектролитов, например, сахара, клетки немедленно погибают. Далее необходимо, чтобы изотонические растворы электролитов имели определенный состав, т. е. содержали определенные ионы.

В настоящее время при работах с изолированными органами не пользуются физиологическим раствором поваренной соли, приготавливая его изотоничным крови того животного, с органами которого работают (0,9—1% для млекопитающих, 0,6—0,7% для лягушек), а применяют всегда жидкость Рингер-Локка, которая удовлетворяет не только требованиям изотонии, но и содержит в себе все необходимые ионы. Она имеет следующий состав в зависимости от того, предназначается ли она для органов млекопитающих или лягушек: 1—0,6% NaCl, 0,04—0,01% KCl, 0,02—0,01% CaCl₂ и 0,02—0,01% NaHCO₃.

Специфическое действие ионов проявляется, далее, в их влиянии на изменение состояния коллоидов. Отдельные ионы влияют неодинаково на осаждение коллоидов, на набухание, на явления адсорбции, — одним словом, на процессы, с которыми связано поступление воды в клетки и отдача воды клетками, поступление пищевых веществ, отдача продуктов обмена и т. д.

Во многих случаях отдельные ионы оказываются антагонистами.

II. СУДЬБА МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

1. Судьба минеральных веществ в органах пищеварения

В принимаемой человеком пище минеральные вещества содержатся в виде солей (или ионов) и в виде соединений с органическими веществами. Первая проблема, которая подлежит разрешению при изучении судьбы минеральных веществ пищи в теле человека, состоит в выяснении того, каким изменениям будут подвергаться органически связанные минеральные вещества в органах пищеварения и будут ли они всасы-

ваться в такой «органической» форме, или они всасываются только после расщепления этих металлоорганических соединений в виде солей.

Этот вопрос привлекал к себе большое внимание и по чисто практическим причинам, так как с решением его было связано решение вопроса о том, можно ли, вводя какие-либо минеральные вещества (например, железо, кальций) в организм с лечебной целью, вводить их в виде солей или необходимо брать органические соединения этих веществ.

К решению этого вопроса подходили различными путями, как прямыми, так и непрямыми. Для примера рассмотрим, как шло изучение вопроса о всасывании железа.

Вначале, исходя из того факта, что в теле человека железо находится, повидимому, исключительно в виде органических соединений, думали, что и всасыванию подвергается только органически связанное железо и что органические соединения железа не подвергаются расщеплению под влиянием пищеварительных соков: благоприятное же влияние неорганических солей железа на хлороз пытались объяснить тем, что соли железа используются кишечными бактериями, которые в этом случае не трогают органических соединений железа и оставляют их в распоряжении человеческого организма. Несостоятельность такого объяснения, конечно, скоро стала очевидной. Тогда пошли по иному пути и решили выяснить вопрос о судьбе различных препаратов железа в органах пищеварения путем кормления животных то солями железа, то органическими соединениями железа (например, гемоглобином) и последующего определения содержания железа в моче и кале.

Эти исследования дали на первый взгляд странный результат. Оказалось прежде всего, что в кале всегда довольно много железа и что содержание железа в кале сильно увеличивается после введения с пищей больших количеств солей железа; это указывало как будто на то, что соли железа (неорганическое железо) не подвергаются всасыванию. С другой стороны, оказалось, что в моче всегда мало железа и что его выделение не увеличивается даже после приема больших количеств органических препаратов железа. Это противоречие стало понятным тогда, когда попробовали выяснить влияние подкожного или внутривенного введения солей железа на содержание железа в кале. Оказалось, что и в этом случае содержание железа в кале сильно увеличивалось.

Дальнейшие исследования выяснили, что главным органом выделения железа являются не почки, а стенка толстых кишок; поэтому всегда, в каком бы виде железо ни поступало в органы пищеварения, равно как и в том случае, когда железа в пище нет совсем, стенка толстых кишок выделяет железо, которое и переходит в каловые массы.

Новым этапом явились чисто микрохимические исследования над всасыванием неорганического железа. При кормлении животных молоком стенка тонких кишок их не дает микрохимических реакций на железо; если же к корму прибавлялись соли железа, то клетки стенки тонких кишок давали ясную реакцию на железо; таким же микрохимическим путем можно было проследить дальнейший путь этого всосавшегося железа (можно было обнаружить лейкоцитов, наполненных зернышками железа) и через некоторое время обнаружить повышенное содержание его в стенке толстых кишок, как органа его выделения. Этими опытами было доказано, что соли железа могут всасываться.

Дальнейшие наблюдения над судьбой органических соединений железа в органах пищеварения не только подтвердили это, но и показали, что, повидимому, только в виде солей (или ионов) железо и всасывается. При поступлении в органы пищеварения органически связанного железа (в виде, например, гемоглобина) происходит расщепление этих соединений и освобождение железа. Точно так же, если подвергнуть мясо перевариванию в пробирке панкреатическим соком, то через короткий промежуток времени в пробирке появляется свободное железо, которого раньше не было; количество его постепенно увеличивается, и, в конце концов, все железо, бывшее в составе мяса в виде органически связанного железа, оказывается свободным.

Все эти данные позволяют нарисовать следующую картину судьбы железа в органах пищеварения. В нашей пище железо содержится главным образом в виде органических соединений. Эти соединения в желудочно-кишечном канале под влиянием пищеварительных ферментов расщепляются, и в результате от них отщепляется свободное железо, которое и подвергается всасыванию в виде солей или в виде ионов. Всасывание железа, как мы видели, можно проследить микрохимическим путем: большая часть его поступает в кровь и приносится ею прежде всего в печень, где могут быть отложены довольно большие количества железа, меньшая же часть поступает в лимфатические сосуды и затем в ductus thoracicus. Таким образом, в распоряжение отдельных клеток животного организма поступают не органические соединения железа, имеющие специфическую структуру соответственно той роли, которую они выполняли в теле другого животного или растения, а соли железа или ионы железа.

Совершенно такая же судьба постигает и другие минеральные вещества, если они содержатся в нашей пище в виде соединений с органическими веществами. Органические соединения их подвергаются расщеплению в желудочно-кишечном канале, причем освобождаются соли или ионы этих минеральных веществ, которые и всасываются.

2. Выделение минеральных веществ из животного организма

Выше было сказано, что исследования судьбы железа показали, что почки, по крайней мере для железа, не являются единственным органом выделения и что таковым являются также толстые кишки. Наиболее значительная часть железа, подлежащая выведению из тела животного, выделяется стенками толстых кишок.

При изучении судьбы других минеральных веществ в животном организме было найдено, что для некоторых из них органом выделения являются также толстые кишки.

Так, кальций выделяется и через почки, и стенкой толстых кишок, причем распределение выделенного кальция между мочой и калом зависит от состава пищи, а именно от содержания в пище фосфорной кислоты. При большой доставке фосфорной кислоты большая часть

кальция выделяется стенками толстых кишок и содержится, стало быть, в кале; при малом содержании фосфорной кислоты, наоборот, большая часть кальция выделяется почками. Вследствие этого при одном и том же количестве кальция в пище содержание кальция в моче может быть то больше, то меньше, если будет изменяться доставка фосфора. Поэтому определение содержания кальция только в моче не может нам дать правильных указаний на течение процессов кальциевого обмена.

Кроме того, стенками толстых кишок, а не почками, выделяются висмут и ртуть.

III. РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛЬНЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

1. Соли натрия и калия

Соли натрия и калия содержатся почти во всех клетках нашего тела. Содержание натрия в животном организме с развитием его меняется: как показал Бунге, зародыш относительно более богат натрием, чем вполне развитое животное.

Следующая таблица показывает, как меняется процентное содержание натрия и хлора в хрящевой ткани по мере развития животных.

	Процентное содержание натрия и хлора в хрящах, высушенных при 120°	
	натрий	хлор
Теленок, зародыш, весом в 1 ¹ / ₂ кг	4,128	1,457
» » » » 5 ¹ / ₂ »	3,914	1,415
» » » » 30 ¹ / ₂ »	3,398	1,151
Теленок в возрасте 14 дней	3,245	0,757
» » » 10 недель	2,604	0,686

У некоторых животных (свиньи, лошади, кролики) в красных кровяных тельцах нет натрия, зато у них много калия:

Животное	В 1000 частях форменных элементов содержится		В 1000 частях крови содержится		В 1000 частях сыворотки содержится	
	Na ₂ O	K ₂ O	Na ₂ O	K ₂ O	Na ₂ O	K ₂ O
Корова	2,232	0,722	3,635	0,407	4,313	0,255
Коза	2,174	0,679	3,579	0,396	4,326	0,246
Овца	2,258	0,744	3,657	0,406	4,294	0,255
Лошадь	0	4,935	2,691	2,738	4,434	0,263
Свинья	0	4,957	2,406	2,309	4,251	0,270
Кролик	0	5,229	2,685	2,108	4,442	0,259
Собака	2,838	0,272	3,675	0,255	4,263	0,243
Кошка	2,705	0,258	3,686	0,260	4,439	0,262

В тканях животного организма обычно натрий преобладает над калием; в растениях, наоборот, калия содержится больше, чем натрия.

Так, например, на 1 эквивалент Na_2O приходится эквивалентов K_2O :

в бычьей крови	0,07	в рисе	24
» яичном белке	0,7	во ржи	9—57
во всем теле млекопитающих	0,7—1,3	в картофеле	31—42
в женском молоке	1—4	» горохе	44—50
» говядине	4	» яблоках	100
» пшенице	14—23	» бобах	110
» овсе и ячмене	14—21		

Этим различием в содержании Na и K в теле животных и растений Бунге объясняет тот факт, что мы всегда к нашей пище прибавляем хлористый натрий. Он считает, что при введении в животный организм избытка калиевых солей происходит обеднение его солями натрия, и эту потерю и приходится компенсировать прибавлением хлористого натрия к пище.

Ионы натрия необходимы для поддержания нормальной возбудимости мышечной ткани. В растворе электролитов, не содержащем натрия, мышца находится в состоянии угнетения. Ионы натрия должны присутствовать в жидкости, омывающей клетки; сами клетки скорее могут обойтись без натрия.

Калий должен присутствовать внутри клеток и необходим для нормальной их жизнедеятельности. По отношению к мышцам ионы калия являются антагонистами ионов натрия: калий действует на мышцы угнетающим образом.

Относительно влияния разных патологических процессов на содержание натрия и калия в крови мы знаем еще очень мало. Из имеющихся по этому вопросу данных можно указать на то, что при анемии, вследствие уменьшения числа красных кровяных телец, богатых калием, уменьшается содержание калия в крови.

2. Соли кальция и магния

Кальций важен тем, что он содержится в большом количестве в костной ткани. Образование костей и обызвествление их находится в зависимости от ряда эндокринных желез, например, зубной железы, щитовидной, гипофиза и половых желез, и не вполне еще выяснено.

Кроме того, кальций содержится в каждой клетке тела человека.

Кальций играет двойную роль: пассивную — как составная часть опорных тканей и активную — как составная часть каждой клетки, необходимая для ее нормальной жизнедеятельности.

Кальций обладает успокаивающим действием на клеточные элементы, приведенные в состояние возбуждения натрием. Вместе с тем кальций является антагонистом магния; так, магний действует угнетающим образом на нервы, а кальций это угнетающее действие устраняет.

Патология кальциевого обмена. Кальциевый обмен издавна привлекал к себе внимание биологов и патологов в силу того, что имеется ряд расстройств в жизни костной ткани (в образовании костей, в их обызвествлении), которые ставятся в связь с нарушением кальциевого обмена. К числу таких расстройств относится рахит. Раньше считали, что рахит обуславливается недостаточным поступлением в организм солей кальция. Теперь мы знаем, что он может иметь место и при вполне достаточной доставке кальция с пищей и представляет собой результат более глубоких расстройств в процессах обмена веществ в организме. Доказательством этого может служить хотя бы тот факт, что кости рахитиков не только обедневают кальцием, но отличаются от нормальных костей еще и бедностью фосфором, угольной кислотой и, наоборот, богатством магнием, хлором и водой, как это видно из следующей таблицы.

	Нормальные кости	Рахитичные кости
	в процентах	
Вода	37,04	42,53
K	0,30	0,31
Na	0,60	0,73
Ca	24,48	21,61
Mg	0,10	0,74
PO ₄ '''	33,79	30,54
CO ₃ ''	3,20	2,90
Cl'	0,39	3,45

Если прекратить доставку кальция взрослым животным, то через некоторое время у них наступает

остеопороз, наблюдаемый и у старых людей: кости становятся тонкими (особенно кости черепа и вообще плоские кости) и продырявленными.

К числу болезней костной ткани относится также остео-малаяция, когда кости размягчаются и становятся похожими на мягкую пергаментовидную массу. Остеомалаяция наблюдается чаще у беременных; это заставляет думать, что причина остео-малаяции лежит в нарушении функции яичников.

Магний содержится в каждой клетке нашего тела и постоянно вводится в него вместе с пищей, главным образом в виде неорганических соединений, так как, повидимому, только в хлорофилле магний находится в виде органического соединения.

При введении с пищей взрослым животным растворимых магниезальных солей тело их обедневает кальцием. У растущих животных усиленная доставка магния задерживает отложение кальция.

Выделяется магний главным образом почками¹.

Если в пище взрослых людей содержится больше кальция, чем магния, то за сутки с мочой выделяется от 0,12 до 0,47 г

¹ Вопрос о выделении магния стенкой толстых кишок пока является невыясненным, так как трудно решить, на долю чего нужно отнести те небольшие количества магния, которые содержатся в кале: на долю ли магния, выделяемого стенкой толстых кишок, или на долю невсосавшегося магния пищи или магния, бывшего в составе пищеварительных соков.

кальция и от 0,05 до 0,23 г магния; если же в пище, наоборот, больше магния, то за сутки выделяется от 0,05 до 0,24 г кальция и от 0,03 до 0,15 г магния.

В нижеследующей таблице¹ приведены данные о содержании кальция, магния и железа в различных органах тела человека.

Содержание кальция, магния и железа в различных органах человека

Название органа	В 100 г свежего вещества органов содержится (в миллиграммах)		
	Fe	CaO	MgO
Мышцы	25,3	9,1	35,8
Сердце	6,7	11,0	29,0
Мозг	8,3	14,8	23,2
Легкое	67,2	23,6	12,3
Печень	60,8	10,1	29,2
Селезенка	72,3	13,0	23,6
Почки	15,8	26,9	34,5
Кишечник	13,3	18,9	12,3
Панкреатическая железа	4,5	22,2	28,0
Слюнная железа	5,5	18,4	—
Щитовидная железа	5,8	47,2	1,6
Яичник	4,6	11,6	15,8

3. Хлор, фтор, иод

Хлор находится в животном организме главным образом в виде иона хлора; в различных тканях он содержится в виде хлоридов, в желудочном соке — в виде соляной кислоты.

Приводимая таблица может дать представление о распределении хлора в животном организме (органах собаки²).

Распределение хлора в организме собаки

Название органа	Содержание хлора (в мг) на 1000 г	Название органа	Содержание хлора (в мг) на 1000 г
Кровь	268	Мозг (головной)	130
Легкие	260	Щитовидная железа	169
Панкреатическая железа	161	Мышцы	61
Почки	208	Печень	96
Селезенка	161		

При прекращении доставки хлора и введении в организм брома последний может накопиться в ряде органов, особенно в тех, которые обычно бывают богаты хлором и где теперь часть хлора оказывается замещенной бромом.

Бром также присутствует во всех организмах.

¹ Magnus-Lewy, Bioch. Zschr., 24, 373, 1919.

² Абдергальден, Учебник физиологической химии, Биомедгиз, 1934.

Фтор постоянно содержится в животном организме, главным образом в костях и зубах, где он составляет от 0,05 до 0,10% их зола. Фтор встречается также в целом ряде других органов и тканей, но в гораздо меньшем количестве (1—3 мг фтора на 1 кг органа).

Иод содержится в различных органах тела человека, главным образом в виде содержащих иод органических соединений. В наибольшем количестве содержится иод в щитовидной железе, и выделенный из нее Кендалем (Kendall) тироксин, являющийся гормоном щитовидной железы, равно как и другие выделенные из этой железы продукты распада белковых веществ и белковые вещества (иодотирин, тиреоглобулин, диодтирозин), содержит в своих молекулах иод.

Нижеследующая таблица¹ заключает в себе данные о содержании иода в разных органах тела человека.

Название органа	Содержание иода (в мг) на 1000 г	Название органа	Содержание иода (в мг) на 1000 г
Щитовидная железа	9,76	Печень	1,21
Семенник	0,50	Легкие	0,32
Яичник	0,61	Почки	4,05
Молочная железа	0,65	Мозг	0,20
Надпочечники	0,63	Кожа с волосами	0,88—0,84
Панкреатическая железа	0,43	Ногти	0,80
Селезенка	0,56	1 л крови	0,021

4. Соли фосфора и серы

Фосфор содержится в теле животных всегда в большом количестве, частью в виде неорганических соединений фосфора (фосфорнокислые соли кальция, магния, калия и натрия), частью в виде органических соединений фосфора (нуклеины, фосфатиды и т. п.).

Фосфорнокислый кальций и магний содержатся преимущественно в костной и других опорных тканях, а фосфорнокислый калий и натрий — в крови и тканевых жидкостях.

Органическими соединениями фосфора особенно богаты ядра клеток (нуклеопротеиды), мозг и нервы (нуклеопротеиды и фосфатиды).

Сера содержится в теле человека и животных главным образом в виде органически связанной серы, а именно в виде серы, входящей в состав белковых веществ, точнее, в состав аминокислот цистеина и метионина.

В нашей пище сера содержится частью в виде органических соединений серы, частью в виде серной кислоты, которая может присутствовать или в виде сульфатов, или будучи связана с какими-нибудь органическими соединениями.

¹ Aron u. Gralka, Oppenheimer's Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., I, 10, 1924.

Сера, входящая в состав органических соединений, может при их превращении в организме отщепиться от них и окислиться в серную кислоту, которая выделяется с мочой в виде сульфатов или в виде эфиросерных кислот. Частью сера может выделяться с мочой и в неокисленном виде.

Наибольшие количества серы содержатся в тех органах, которые наиболее богаты цистеином или метионином, например, в волосах, причем с возрастом содержание серы в них увеличивается.

Вот несколько данных о содержании серы и фосфора в разных органах.

Название органа	В сухом веществе органа содержится (в %)	
	фосфора	серы
Мышцы человека	0,7—1,0	1,102
Мозг	1,58	0,572
Печень человека	1,2—2,4	0,964
Селезенка	1,28	0,779
Волосы	—	4,0—4,65

5. Железо, медь, кремний

Железо содержится в каждой клетке нашего тела, но в очень незначительных количествах. Во всем теле человека содержится около 0,005% железа.

Главным образом железо содержится в составе гемоглобина. Присутствие железа во многих тканях, вероятно, обусловливается присутствием в них крови.

Несмотря на относительно небольшое содержание железа в животном организме (в теле человека содержится 3,2 г железа, 75% которого содержится в эритроцитах — в гемоглобине), оно играет очень важную роль в жизненных процессах, во-первых, потому, что перенос молекулярного кислорода из легких в ткани является специальной функцией железа, содержащегося в гемоглобине, а во-вторых, потому, что оно играет важную роль в окислительных процессах, входя в состав железосодержащих окислительных ферментов (дыхательный фермент Варбурга, или оксидаза, цитохромы, каталаза, пероксидаза — см. дальше Ферменты).

Медь. Также важную роль играет в организме медь, хотя и содержится в незначительных количествах: у некоторых животных она входит в состав кровяного пигмента; кроме того, она участвует в окислительных процессах (входит в состав ферментов фенолаз, тирозиназы — см. дальше). Медь играет роль в кроветворении: при недостаточном поступлении меди в организм уменьшается новообразование гемоглобина; медь оказывает терапевтическое действие при анемиях.

Кремний находится в ряде тканей, главным образом в эпидермисе кожи, в волосах и перьях птиц; вот данные о его содержании в теле человека:

Процентное содержание SiO₂ в сухом остатке тканей

Мышцы человека	{	молодого	0,0027
		старого	0,0019
Кожа			0,0045
Сухожилия			0,0064
Связки			0,0106
Dura mater			0,0087
Стекловидное тело			0,0581
Зола крови			2,26

6. Вода

Вода принадлежит к числу необходимых для организма веществ, так как без воды невозможны те разнообразные процессы, которые протекают в каждой клетке нашего тела во время его жизни.

На важную роль воды указывает хотя бы тот факт, что клетки высших животных в среднем содержат 80% воды. Клетки с менее энергичным обменом веществ, опорные ткани, жировая ткань более бедны водой.

Содержание воды (в процентах) в разных органах, тканях и жидкостях тела животных¹

Эмаль зуба	0,2	Селезенка	76,0	Желчь	86,4
Скелет	22,0	Зобная железа	77,0	Молоко	89,1
Жировая ткань	29,9	Кишечник	77,9	Лимфа	95,8
Эластическая ткань	49,6	Панкреат. железа	78,0	Желудочный сок	97,3
Хрящи	55,0	Легкие	79,1	Кишечный сок	97,5
Печень	69,6	Соединит. ткань	79,6	Слезы	98,2
Спинальный мозг	69,7	Сердце	79,3	Водянистая влага	98,6
Мозг, белое вещество	70,0	Почки	83,0	Спинально-мозговая жидкость	98,8
Кожа	72,0	Кора мозга	83,3	Слюна	99,5
Мышцы	76,0	Стекловидное тело	98,7	Пот	99,5
		Кровь	79,1		

Отсутствие воды в пище переносится гораздо хуже, чем отсутствие других пищевых веществ.

Мыши, лишенные одной воды, умирают в 10 раз скорее, чем мыши, лишенные всякой другой пищи, но получающие воду. Голуби без воды погибают через 4—5 дней, а голуби голодающие — через 10—14 дней.

Потребность в воде взрослого человека выражается в 35 г воды в день на 1 кг веса. Это же количество воды, увеличенное на 5 г воды, образующейся в организме в результате окисления водорода, входящего в состав различных окисляемых в орга-

¹ Взято из Н. Aron u. Gralka, Oppenheimer's Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., T. I, S. 2, 1924.

низме веществ, выделяется из организма, т. е. человек в среднем выделяет на 1 кг веса в день 40 г воды. Потребность в воде грудного ребенка в 3—4 раза больше: он выделяет в день на 1 кг живого веса 140 г воды.

Вода (с точки зрения количественной) является одним из наиболее важных строительных материалов, потребляемых при образовании клеток и при их росте. Грудной ребенок постоянно удерживает в своем теле известные количества воды, которые идут на построение клеток и тканей.

Этим, однако, роль воды не исчерпывается.

Благодаря наличию воды в разных жидкостях и тканях нашего тела находящиеся в них вещества могут растворяться, образуя истинные растворы, и подвергаться диссоциации (распадаться на ионы), могут давать коллоидальные растворы, коллоиды могут набухать и т. д., а все это имеет очень важное значение для жизненных процессов.

Большая часть воды, содержащейся в теле человека, находится в набухших гелях и является, так сказать, «связанной» водой. Меньшая часть содержится в организме в виде «свободной» воды.

Вода играет в нашем теле важную роль в процессах тепло-регуляции, так как путем испарения пота, на 99% состоящего из воды, наше тело может отдать большие количества тепла, т. е. сильно охладиться.

Вода, далее, принимает очень большое участие в различных протекающих в нашем теле химических процессах. Изучая превращения органических веществ, мы видели, что процессы распада сложных веществ на более простые большей частью являются процессами гидролитическими, т. е. происходящими при участии воды.

Содержание воды в теле высших животных колеблется в узких пределах. Так, например, при голодании, когда животные теряют весь свой жир и до 50% белков, они теряют только 10% воды.

Содержание воды в теле животных зависит от возраста и от деятельности их клеток. С возрастом содержание воды как в теле целого животного, так и в клетках уменьшается; так, например, в теле новорожденного ребенка — 66% воды, а в теле взрослого человека — 58%.

Что касается влияния работы клеток на содержание в них воды, то мы знаем, например, что при электрическом раздражении слюнной железы оттекающая от нее кровь оказывается сгущенной; при работе железа удерживает больше воды, чем отдает со слюной.

Не все ткани могут в равной степени принимать участие в регулировании содержания воды в теле животных. В теле высших животных роль водных депо играет главным образом мускулатура, на долю которой приходится $\frac{1}{10}$ всего веса тела и которая содержит $\frac{4}{6}$ всех запасов воды, и кожа, содержащая $\frac{1}{6}$.

Исследования, имевшие целью выяснить влияние большей или меньшей доставки воды на различные процессы в теле человека, не дали еще окончательных результатов, но во всяком случае можно сказать, что сильное уменьшение доставки воды вызывает усиление процессов распада; усиленная доставка воды влечет за собой обеднение организма минеральными веществами, усиленное вымывание продуктов обмена веществ и создает иногда даже более благоприятные условия для работы ряда органов.

Обмен воды в нашем теле может иной раз испытывать различные отклонения от нормы; так, например, при несахарном мочеизнурении (*diabetes insipidus*) во много раз увеличивается выделение воды с мочой, что имеет своим следствием неутолимую жажду.

ЛИТЕРАТУРА К ОДИННАДЦАТОЙ ГЛАВЕ

W. Biedermann, *Physiol. der Schutz- und Skelettsubstanzen*, Handbuch der vergleich. *Physiol.*, III, 1166, 1913. — P. Grosser, *Organ. und anorgan. Phosphate im Stoffwechsel*, *Ergebn. der inner. Mediz. und Kinderheilkunde*, XI, 119, 1913. — Albu-Neuberg, *Mineralstoffwechsel*, 1906. — O. Loew, *Kalkbedarf von Mensch und Tier*, 1924. — Aron u. Gralka, *Anorgan. Bestandteile d. Tierkörpers*, *Oppenheimer's Handbuch der Biochemie*, 2. Aufl., 1, 1924. — Зюков, *Обмен воды в организме*. — С. Капланский, *Минеральный обмен*, 1938.

ДВЕНАДЦАТАЯ ГЛАВА

ФЕРМЕНТЫ

Среди химических процессов, с которыми мы познакомились, изучая превращения разнообразных органических веществ в животном организме, есть такие, которые можно воспроизвести вне организма только с помощью таких сильных химических воздействий, которые не могут иметь места в животном организме, так как они убивают живые клетки. Примером процессов такого рода могут служить процессы гидролитического расщепления белков или полисахаридов на составные части. Производя гидролиз вне организма, мы должны прибегать к действию таких крепких кислот и щелочей и к такой температуре, которые не могут иметь места в клетках тела животного.

Но все эти процессы мы можем воспроизвести при условиях, вполне аналогичных тем, какие имеют место в нашем теле, т. е. при температуре тела, и не прибегая к помощи сильных химических агентов, если воспользуемся теми веществами, которые служат в клетках животных и растений для химических процессов, происходящих при превращениях веществ в них. Эти вещества называются ферментами. О ферментах нам приходилось уже говорить не один раз, так как мы встречались с ферментативными процессами, т. е. с процессами, в осуществлении которых принимают участие ферменты, всякий раз, когда начинали изучать судьбу какого-нибудь вещества в нашем теле, например, в органах пищеварения или в каком-либо другом органе. В предыдущих главах мы познакомились уже с некоторыми из ферментов и с некоторыми их свойствами. Теперь нам предстоит получить о них более полное представление как со стороны их природы и свойств, так и со стороны механизма действия и классификации.

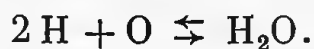
I. ОБЩАЯ ХИМИЯ ФЕРМЕНТОВ

1. Катализ и катализаторы

Ферменты (или энзимы) являются веществами биологического происхождения, катализирующими большинство химических реакций, лежащих в основе жизнедеятельности клеток живот-

ных и растительных организмов. Ферменты, таким образом, по своему действию являются катализаторами. Катализаторами называют вещества, изменяющие скорость химических реакций, но к концу реакции оказывающиеся неизменными. В большинстве случаев изменения скорости реакции бывают положительными, т. е. катализаторы ускоряют течение химических реакций. Катализаторы не могут вызвать реакций, которые не идут сами по себе: они только ускоряют течение таких реакций, которые идут и без их участия, но так медленно, что до наступления состояния равновесия требуются дни, месяцы и даже более продолжительное время. Катализаторы доводят реакцию до того же самого состояния равновесия, до которого она дошла бы и без них, но только они во много раз ускоряют наступление этого равновесия.

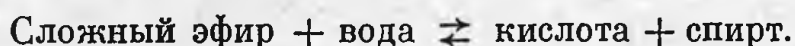
Возьмем для примера реакцию образования воды из водорода и кислорода:



При низкой температуре равновесие для этой реакции наступает тогда, когда почти весь водород и кислород соединяются в воду. Вместе с тем при обычных условиях эта реакция протекает так медленно, что при смешении сухого водорода и кислорода даже через очень долгий промежуток времени мы не сможем обнаружить образования воды. Скорость реакции, стало быть, является очень небольшой, но эту скорость можно увеличить с помощью катализатора.

Таким катализатором может служить порошок платины. В присутствии его реакция пойдет очень быстро и быстро дойдет до состояния равновесия, т. е. до соединения всего водорода и кислорода в воду.

В других случаях реакция не идет так резко в одну сторону. Если, например, смешать сложный эфир с водой, то реакция пойдет в сторону расщепления сложного эфира на кислоту и спирт, но равновесие наступит не тогда, когда останутся только кислота и спирт, а тогда, когда в растворе будут находиться продукты расщепления сложного эфира и нерасщепленный сложный эфир:



В состоянии равновесия будет налицо определенное количество веществ, стоящих и по правую, и по левую сторону. Эта реакция обратима, и, будем ли мы исходить из воды и сложного эфира или из кислоты и спирта, она дойдет до одного и того же состояния равновесия. Но и эта реакция сама по себе идет крайне медленно. Если смешать сложный эфир и воду, то пройдет очень много времени, прежде чем образуется столько кислоты и спирта, что может наступить состояние равновесия. Однако с помощью катализатора можно увеличить скорость и этой реакции. Катализатором в данном случае может служить

минеральная кислота, т. е. вернее говоря, ее свободные водородные ионы. В присутствии Н-ионов реакция протекает гораздо быстрее и скоро доходит до состояния равновесия. Скорость реакции в этом случае, т. е. в присутствии катализатора, зависит от температуры, от количества катализатора, а также и от некоторых других причин. Но предел, до которого дойдет реакция (при котором наступит равновесие), зависит не от катализатора, а от количества веществ, вступающих в реакцию. Так, например, при избытке воды состояние равновесия может оказаться почти совсем передвинутым вправо, т. е. реакция может остановиться только тогда, когда весь сложный эфир будет разложен на кислоту и спирт. Наоборот, при малом количестве воды и большом количестве кислоты и спирта равновесие передвигается влево, и реакция останавливается при превращении большей части кислоты и спирта в сложный эфир. Таким образом, реакция может идти то в сторону распада сложного эфира на спирт и кислоту, то в сторону синтеза сложного эфира из спирта и кислоты. Без катализатора и в ту, и в другую сторону реакция идет бесконечно медленно. Катализатор, в зависимости от имеющихся условий (избытка воды или большей концентрации кислоты и спирта), может ускорить как процесс распада, так и процесс синтеза; иначе говоря, каталитические реакции являются обратимыми.

Обратимыми являются и ферментативные реакции, т. е. фермент, в зависимости от имеющихся условий, может обуславливать то процесс синтеза, то процесс анализа.

Катализатор, ускорив ту или иную реакцию, сам при этом не изменяется и может снова каталитически действовать на новые количества реагирующих веществ. После окончания реакции катализатор остается свободным, не вступившим в соединение ни с одним из продуктов реакции. Не следует, однако, думать, что катализатор совершенно не принимает участия в ускоряемой им реакции; наоборот, при объяснении большинства каталитических реакций принимают, что катализатор вступает с реагирующим веществом во временное непрочное соединение, которое снова распадается, и, в конце концов, катализатор оказывается свободным. Того же взгляда многие держатся и по отношению к ферментам — катализаторам, вырабатываемым клетками животного и растительного организма.

2. Ферменты и энзимы

Развитие учения о ферментах началось с изучения спиртового брожения, так как первым с давних времен известным человечеству ферментативным процессом было брожение: в давние времена под именем «ферментации» объединяли различные процессы, сопровождающиеся образованием газов.

От латинского глагола *fermentatio* (ферментация) и происходит название «фермент», что значит агент, вызывающий ферментацию.

Значительно позже было обращено внимание на другую категорию ферментативных процессов, не связанных с характерным для брожения образованием газов и бурным характером течения процесса, а именно на процессы гидролиза.

Начало изучения брожения относится к середине XVII века, когда ван-Гельмонт пришел к заключению, что брожение жидкостей, содержащих сахар, вызывается особым возбудителем, или ферментом. Но только Лавуазье выяснил течение реакции брожения, показав, что сахар при брожении полностью превращается в углекислоту и спирт. Параллельно с дальнейшим изучением брожения стали открывать, как было указано выше, и другие ферментативные процессы. Так, например, Спалланцани в 1783 г. описал растворение белков желудочным соком, а Кирхгоф в 1815 г. — осахаривание крахмала солодом; Либих и Веллер описали расщепление амигдалина эмульсином горьких миндалей.

Затем появились работы по выделению в виде препаратов некоторых ферментов. Эти работы стали возможными после исследований Берцелиуса и Митчерлиха, разработавших учение о катализе и катализаторах, чем была создана возможность и ферменты понимать как какие-то химические вещества биологического происхождения, обладавшие каталитическими свойствами. В 1883 г. Пайен и Персо (*Payenne et Persot*) получили амилазу из солода путем осаждения вытяжки из солода спиртом; затем Шванн получил пепсин из желудочного сока, а Корвизар — трипсин из панкреатического сока. Таким образом, к этому времени уже были известны, с одной стороны, ферменты растворимые, как, например, ферменты, содержащиеся в желудочном соке, экстракте солода и т. п., и ферменты нерастворимые, к каковым относили дрожжи.

Открытие микроскопа и развитие клеточной теории дали возможность установить, что дрожжи, иначе говоря, фермент ван-Гельмонта, представляют собой одноклеточные микроорганизмы, питающиеся сахаром, живущие, размножающиеся и умирающие. Так как брожение вызывалось дрожжевыми клетками, то стали считать, что брожение не может происходить без участия живых клеток, ибо оно является проявлением жизнедеятельности дрожжевых клеток.

Так возникла виталистическая теория брожения. Для проверки этой теории выдающийся ученый Пастер, считавший брожение источником энергии для клеток, лишенных кислорода, и высказавший правильное положение: «брожение есть жизнь без кислорода», не отрицал возможности существования в дрожжах фермента брожения и сам пытался вызвать брожение в отсутствии живых дрожжевых клеток, пробуя выделить из них фермент путем экстрагирования, как Пайен и Персо выделили из солода амилазу, осахаривающую сахар; однако все подобные попытки окончились неудачей, и Пастер пришел к заключению, что такие процессы, как брожение, вызываются не какими-либо химическими веществами, ферментами, а являются проявлением жизнедеятельности дрожжевых клеток, иначе говоря, что при брожении мы имеем дело не с действием химических веществ, химических агентов, а с функцией живой организованной материи.

Исходя из исследований Пастера, стали говорить об «организованных» ферментах, функция которых связана с жизнедеятель-

ностью дрожжевых клеток, и противопоставлять им «неорганизованные» ферменты, или энзимы (название, предложенное Кюне), объединяя в эту группу пищеварительные и другие подобные ферменты, представляющие собой вещества, приготовляемые клетками и проявляющие свое ферментативное действие вне этих клеток. По этому воззрению организованный фермент представляет собой живой организм.

Против этой виталистической теории выступил известный химик Либих, категорически отрицавший роль живых клеток в брожении и противопоставивший теории Пастера химическую теорию брожения. Либих утверждал, что брожение сахара вызывается не деятельностью живых клеток, а особыми химическими телами (ферментами), которые, разлагаясь, вызывают разложение других веществ, способных к брожению.

Либих указывал, что если имеются такие растворимые ферменты (т. е. ферменты, которые можно извлечь из животного и растительного организма), как пепсин, амилаза, трипсин, если в самих дрожжевых клетках содержится фермент инвертаза, разлагающий тростниковый сахар на смесь глюкозы и фруктозы, то почему в дрожжевых клетках не может быть фермента, разлагающего сахара на спирт и углекислоту. К сожалению, Либиху не удалось подтвердить своих взглядов прямыми экспериментами, и в результате этого виталистическая теория Пастера и связанное с нею разделение ферментов на организованные ферменты и неорганизованные ферменты, или энзимы, продолжали существовать до начала настоящего столетия, несмотря на возражения Бертелло, Траубе и Гоппел-Зейлера.

Только в 1897 г. братьям Бухнер (Buchner) удалось опровергнуть виталистическую теорию и внести единство в наши взгляды на ферменты: им удалось с помощью высокого давления извлечь из дрожжей сок, который не содержал живых клеток, однако быстро сбраживал сахар. Этим Бухнер доказали, что дрожжевая клетка не потому вызывает брожение сахара, что она сама является организованным ферментом, а потому, что она вырабатывает фермент — зимазу, который и вызывает превращение сахара в спирт и углекислоту; этот фермент может действовать, как и все прочие неорганизованные ферменты, и вне дрожжевых клеток, независимо от их жизнедеятельности.

Это мнение Бухнер встретило сперва много возражений; указывали, например, что дрожжевой сок при хранении скоро теряет свою способность вызывать спиртовое брожение углеводов, что, стало быть, все-таки ферменты дрожжей не вполне подобны обычным неорганизованным ферментам. Бухнер в ответ на это показали, что в дрожжевом соке содержится, кроме фермента спиртового брожения, еще и протеолитический фермент, который и разрушает первый.

И другие возражения были опровергнуты Бухнер, и в настоящее время не может быть сомнения в том, что спиртовое брожение вызывается особым ферментом или смесью ферментов (энзимов), названной Бухнер зимазой, которая вырабатывается дрожжевыми клетками. Эта зимаза, подобно всем прочим ферментам, может действовать и вне клеток.

Со времени исследований Бухнер и по настоящее время то же самое было доказано для целого ряда других «организованных» ферментов, как, например, для ферментов молочнокислого брожения и уксуснокислого брожения. Оказалось, что и эти процессы вызываются особыми энзимами, вырабатываемыми в клетках соответствующих бактерий и способными действовать и после смерти этих клеток.

Мнение Либиха о том, что проявление жизнедеятельности клеток является результатом действия одного или нескольких ферментов, с момента открытия Бухнер прочно укоренилось в науке, и все дальнейшие попытки отрицать возможность бесклеточного брожения (как, например, попытки Костычева) неизменно опровергались.

В настоящее время разделение ферментов на «организованные» и «неорганизованные», или энзимы, оставлено, и название «фермент» и «энзим» являются полными синонимами и употребляются один наряду с другим. Мы будем пользоваться в дальнейшем (как пользовались и в предыдущих главах) одним названием — «ферменты».

Если желательно все же делить ферменты на группы, то можно, пожалуй, говорить о внеклеточных и внутриклеточных ферментах, понимая под этим, что первые обычно выделяются клетками и вовне, а вторые обычно служат для процессов, происходящих внутри клеток, но помня, что и вторые могут быть изолированы из клеток и проявлять свое действие и вне их.

3. Общие свойства ферментов

Для ферментов характерным является ряд свойств: термолабильность, специфичность действия, высокая каталитическая эффективность, коллоидальный белковый характер.

Ферменты являются биологическими катализаторами и как таковые они способны ускорять течение реакций, которые без их помощи протекали бы бесконечно медленно. Ферменты, образуемые клетками животных и растений, рядом свойств значительно отличаются от других небиологических (неорганических) катализаторов (как, например, платина и др.).

В ферментах ясно выражено основное свойство катализаторов, а именно способность в ничтожных количествах вызывать огромный эффект в смысле ускорения реакций. Для того или иного ферментативного процесса необходимы очень небольшие количества ферментов, так же как и обычных катализаторов. Вот несколько примеров.

1. Катализаторы

$\frac{1}{100\,000}$ — $\frac{1}{30\,000}$ мг коллоидальной платины или $\frac{1}{30\,000}$ мг золота разлагают во много миллионов раз большие количества H_2O_2 ; $\frac{1}{10}$ мг коллоидальной платины превращает в 50 000 раз большее количество гремучего газа в воду.

2. Ферменты

Сахараза может расщепить в 200 000 раз большее количество тростникового сахара.

Пероксидаза вполне активна при разведении 1 части фермента в 500 миллионах частей воды.

Диастаза гидролизует крахмал в разведении 1 : 1 000 000.

Сычужный фермент створаживает в 400 000 раз большее количество казеиногена.

Эти данные относятся к препаратам ферментов, которые, несомненно, содержали значительное количество посторонних примесей. Пересчеты на грамм-моли ферментов дают еще более поразительные цифры. Так, например, один моль сахаразы за одну секунду расщепляет одну тысячу молей тростникового сахара, а один моль окислительных ферментов, как, например, дыхательного фермента Варбурга, каталазы, пероксидазы, обуславливает превращение в течение одной секунды от десяти тысяч до ста тысяч молей соответствующего субстрата.

Термолабильность ферментов. Одним из наиболее характерных свойств ферментов является их термолабильность. Инактивирование ферментов при высокой температуре зависит и от температуры, и от длительности ее воздействия.

В сухом виде ферменты выдерживают нагревание выше 100°; в растворах при температуре в 100° наступает почти моментальное инактивирование ферментов. Присутствие субстрата нередко повышает устойчивость фермента к нагреванию, которая зависит также в значительной степени и от реакции среды.

От термолабильности ферментов зависит и температурный оптимум различных ферментов, считавшийся очень характерным признаком ферментов. Скорость ферментативной реакции возрастает с повышением температуры; вместе с тем с повышением температуры возрастает скорость инактивирования ферментов; при определенной температуре второй фактор оказывается преобладающим и наступает сначала замедление, а затем прекращение ферментативного процесса.

Эти, равно как и другие, отличия ферментов от обычных неорганических катализаторов обуславливаются главным образом коллоидальным состоянием ферментов.

Коллоидальное состояние ферментов. Для работы с ферментами мы обычно пользуемся их водными растворами. Некоторые ферменты нерастворимы в воде (некоторые липазы), и тогда приходится пользоваться ими в виде более или менее очищенного порошка. Большинство ферментов можно извлекать из содержащих их клеток с помощью воды или глицерина. Глицериновые растворы ферментов отличаются большой стойкостью, поэтому глицерин является наиболее часто употребляемым экстрагирующим средством для ферментов.

Во всех таких растворах (или будучи выделенными из них в виде порошка) ферменты оказываются в большей или меньшей степени загрязненными примесью других веществ, чаще всего белков. Получить ферменты в совершенно чистом виде очень трудно. Поэтому нет сомнения, что некото

рые из свойств, которые мы считали присущими ферментам, обуславливаются примесью посторонних веществ.

Все-таки на основании всех имеющихся в нашем распоряжении данных мы можем сказать, что ферменты являются коллоидами. Даже такие сравнительно хорошо очищенные от примесей растворы ферментов, как растворы сахаразы (из дрожжей), полученные Вильштеттером и Эйлером, обнаруживают характерные для коллоидальных растворов свойства, например, феномен Тиндаля. За коллоидальную природу ферментов говорит, далее, их неспособность проходить сквозь полупроницаемые перепонки, как, например, пергамент, мембрана из коллодия, что является всегда характерным признаком коллоидальных растворов. На коллоидальный характер ферментов указывает и их склонность к явлениям адсорбции.

Но наиболее важным признаком коллоидального характера ферментов является величина их частиц. Мы знаем, что в коллоидальных растворах молекулы дисперсной фазы оказываются всегда собранными в более или менее крупные агрегаты таким образом, что получаются частицы, диаметр которых имеет величину от 0,1 до 0,001 μ . Оказывается, что величина частиц ферментов как раз находится в этих пределах, обнимающих собой коллоидальные вещества. В ниже-следующей таблице приведены данные, полученные Герцогом¹ для растворов ряда ферментов, относительно диаметра частиц ферментов и их молекулярного веса.

Ферменты	Молекулярный вес	Диаметр частиц в μ
Пепсин	10000	0,0042
Сычужный фермент	11200	0,0044
Эмульсин	37700	0,0082
Инвертаза	44900	1,0090

Как видно из этой таблицы, по величине своих частиц ферменты оказываются близкими к белковым веществам. Для молекулярного веса мы имеем цифры от 10000 до 45000, в то время как молекулярный вес яичного альбумина (определенный таким же методом) оказывается равным 14000.

По Нортропу, молекулярный вес кристаллического пепсина равен 35000.

Зависимость действия ферментов от концентрации водородных ионов. Как показали впервые Зёренсен и Михаэлис, действие ферментов находится в большой зависимости от истинной реакции среды, т. е. от концентрации водородных ионов. Они нашли, что для каждого фермента имеется определенная оптимальная реакция (оптимальная концентрация водородных ионов), при которой он наиболее активен; в ту и другую сторону от этого оптимума его активность уменьшается.

В следующей таблице² приведены полученные Зёренсеном, Михаэлисом и другими авторами данные относительно оптимального рН для наиболее важных ферментов.

Школа Михаэлиса считала величину оптимального рН (при котором фермент наиболее активен) настолько характерным признаком для каждого данного фермента, что пользовалась этим признаком для идентифицирования ферментов, т. е. для

¹ Herzog, Biochem. Zschr., 11, 172, 1908.

² Waldschmidt-Leitz, Die Enzyme, стр. 11, 1926.

Фермент	Оптимальный рН	Автор
Желудочная липаза	4—5	Davidsohn
Панкреатическая липаза	8	»
Пепсин	1,5—1,6	Sörensen
Трипсин	7,8—8,7	Waldschmidt-Leitz
Эрепсин	7,8	»
Уреаза	7,0	Van Slyke
Сахараза	4,2	Michaelis и Davidsohn
Мальтаза	6,1—6,8	Michaelis и Rona
Панкреатическая амилаза	6,7—7,0	Sherman
Каталаза	7	Sörensen

решения вопросов о тождественности ферментов. Однако исследования Вильштеттера показали, что оптимум рН для данного фермента может зависеть от ряда факторов, как-то: от веществ, находящихся вместе с ферментом в данном его препарате, от продуктов ферментативного процесса и др. Так, например, как видно из предыдущей таблицы, оптимум рН для желудочной и панкреатической липазы найден различным. Вильштеттер показал, что по мере очищения желудочной липазы оптимум реакции для нее передвигается в сторону щелочности и в конце концов делается таким же, каков и оптимум рН панкреатической липазы. Вот эти данные¹:

Степень очистки липазы	Оптимальный рН
Раствор липазы из слизистой желудка	5,5—6,3
Очищен путем осаждения уксусной кислотой	5,5—6,3
Электродиализат	6,3—7,1
Очищен адсорбцией с каолином	7,1—7,9

Повидимому, в желудочном соке липазе сопутствует какое-то вещество, которое тормозит ее действие при щелочной среде. По мере очистки липазы (т. е. удаления этого вещества) оптимум действия ее постепенно передвигается в сторону щелочной реакции.

Ферменты как электролиты. Зависимость силы действия ферментов от концентрации водородных ионов, по Михаэлису и другим авторам, вытекает из того, что ферменты являются амфотерными электролитами и как таковые, в зависимости от рН, находятся в растворе или преимущественно в виде катионов и анионов, или в виде недиссоциированных молекул. Если активными являются, например, недиссоциированные молекулы фермента (что Михаэлис принимает, например, для сахаразы), то оптимум ее действия будет лежать при том рН, при котором максимум ее молекул будет в недиссоциированном виде. Новейшие данные (Нортроп, Вильштеттер) говорят, что оптимум концентрации водородных ионов определяется не только диссоциацией фермента, но и диссоциацией субстрата, на который действует фермент, а также, повидимому,

¹ Willstätter, Haurowitz u. Memmen, H.-S. Zschr. f. physiol. Chem., 140, 203, 1924.

и тем, что, в зависимости от концентрации водородных ионов, меняется и скорость расщепления соединения между ферментом и субстратом.

Катафорез. При прохождении электрического тока через раствор, содержащий ионы, анионы направляются к аноду, а электроположительные катионы — к катоду; катафорез же амфотерных электролитов, как, например, аминокислот и белков, зависит от реакции среды; в щелочной среде они направляются к аноду, в кислой — к катоду. При рН, соответствующем изоэлектрической точке, катафореза не происходит. Исследования, проведенные над неочищенными препаратами ферментов, показали, что и ферменты в растворах обнаруживают явления катафореза, причем сахараза оказалась электроотрицательной и направлялась к аноду, а другие ферменты, как, например, каталаза, трипсин, оказались амфолитами, так как их катафорез зависел от реакции среды.

Проверка Вильштеттером этих данных на чистых препаратах ферментов не подтвердила их и выяснила, что по мере, например, очищения сахаразы ее электроотрицательность все больше и больше уменьшается и что, стало быть, по старым данным нельзя судить об истинном характере самого фермента.

Адсорбция ферментов. Ферменты адсорбируются целым рядом тонко измельченных веществ как органических, так и неорганических, например, углем, каолином, глиноземом, гидратом окиси железа, белками и т. д.

Адсорбция является избирательной, т. е. определенные вещества адсорбируют одни ферменты и не адсорбируют или адсорбируют очень слабо другие.

Элюция ферментов. Адсорбированные ферменты могут быть вновь отделены от адсорбента (выведены из состояния адсорбции), или, как говорят, элюированы. Элюция может быть осуществлена различными путями: часто достаточно изменить реакцию среды: фермент, адсорбируемый при кислой реакции, элюируется слабыми щелочами. В других случаях элюция основывается на вытеснении фермента с поверхности адсорбента; таков механизм элюции ферментов, адсорбированных глиноземом, с помощью фосфата, когда образуется трудно растворимый фосфат алюминия.

Перевод ферментов в недействительное состояние путем встряхивания их растворов объясняется, по видимому, также явлениями адсорбции; вероятно, ферменты или адсорбируются осадками, которые образуются при встряхивании, или адсорбируются пограничным слоем между жидкостью и пузырьками воздуха (т. е. оказываются находящимися в пене).

Специфичность ферментов. Ферменты отличаются строгой специфичностью в том смысле, что каждый данный фермент действует на определенные вещества, т. е. ускоряет определенные реакции между определенными веществами. Эта специфичность проявляется прежде всего в том, что если взять ферменты, вызывающие процессы гидролитического распада, то, как мы видели, гидролиз белков вызывается особыми ферментами, гидролиз углеводов — другими, а гидролиз жиров — третьими.

Один и тот же фермент не может действовать на углеводы разной сложности: полисахариды расщепляются амилазой, а на дисахариды действуют особые ферменты, причем хотя дисахариды — сахараза, мальтоза, лактоза — имеют одинаковый состав ($C_{12}H_{22}O_{11}$) и отличаются друг от друга только своей структурой, специфичность ферментов не дает возможности одному ферменту расщеплять все эти углеводы; для каждого из них имеется особый фермент: для лактозы — лактаза, для сахаразы — сахараза, для мальтозы — мальтаза.

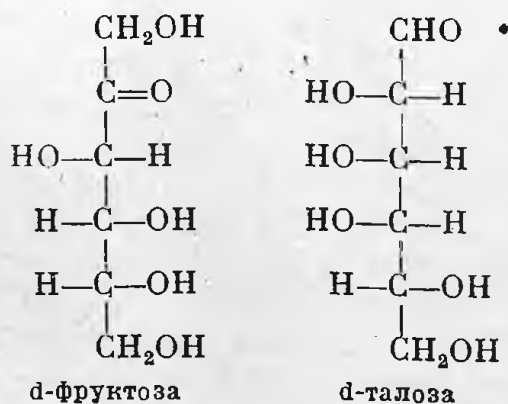
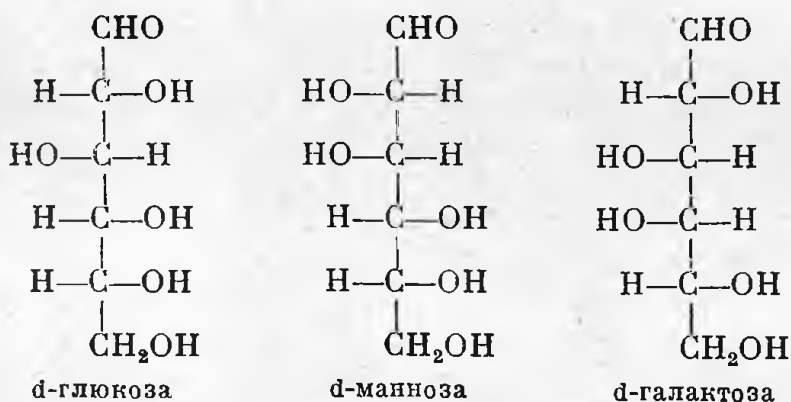
Специфичность ферментов является, однако, еще более глубокой. Э. Фишер показал, что способность фермента расщеплять то или иное соединение зависит также от конфигурации данного соединения. Из двух оптических изомеров ферменты действуют обычно только на один изомер; так, например, фермент спиртового брожения (зимаза) расщепляет:

d-глюкозу
d-маннозу
d-галактозу
d-фруктозу,

и не расщепляет (не сбраживает) их оптических антиподов, т. е.

l-глюкозу
l-маннозу
l-галактозу
l-фруктозу.

Если сравнить структурные формулы четырех сбраживаемых гексоз:



то мы увидим, что глюкоза, манноза и фруктоза являются очень близкими стереоизомерами, так как в их молекулах у четырех нижних углеродных атомов группы Н и ОН расположены совершенно одинаково; галактоза же имеет несколько более отличную конфигурацию, так как у нее у третьего снизу углеродного атома группа ОН лежит влево, а атом Н — вправо. И вот оказывается, что галактоза сбраживается гораздо труднее трех остальных гексоз, а некоторые дрожжи (*Saccharomyces ariculatus*) совершенно ее не сбраживают. Талоза, которая отличается неодинаковым расположением групп Н и ОН около второго сверху углеродного атома, совсем не сбраживается никакими дрожжами.

Из того обстоятельства, что ферменты действуют на оптически деятельные, т. е. асимметрически построенные, вещества, можно сделать вывод, что и сами ферменты построены асимметрически.

Специфичность действия ферментов проявляется еще в том, что различные ферменты, действуя на одни и те же вещества, направляют течение реакции в разные стороны; так, например, пепсин и трипсин разрывают, по всей вероятности, различные связи в молекуле белков, в результате чего пепсин расщепляет белки на пептоны, а трипсин отщепляет отдельные аминокислоты.

С аналогичным явлением мы встречаемся и у неорганических катализаторов; различные катализаторы, катализируя один и тот же процесс, направляют его течение по разному пути; так, например, муравьиная кислота под действием окиси цинка распадается на $\begin{cases} \text{H}_2 \\ \text{CO}_2 \end{cases}$, а под действием окиси титана распадается на $\begin{cases} \text{H}_2\text{O} \\ \text{CO} \end{cases}$.

4. Химическая природа ферментов

Наши сведения относительно химической природы ферментов до недавнего времени были настолько неполны, что часто ферменты характеризовали как вещества неизвестной химической природы. В настоящее время, благодаря большим успехам, достигнутым за последние годы в области изучения химической природы ферментов, мы знаем, что известные нам ферменты или являются белками, или состоят из двух компонентов, одним из которых является белок; этим и определяется коллоидальная природа ферментов.

Изучение химической природы ферментов шло различными путями: во-первых, путем изолирования ферментов, получения их в чистом виде и химического их исследования или путем разделения ферментов на части и выделения и изучения более доступной для исследования части; во-вторых, путем выяснения, с помощью действия на ферменты определенных ядов, наличия в молекулах ферментов определенных группировок; в-третьих, путем применения методов спектрального анализа для изучения состава и структуры ферментов; в-четвертых, путем создания ферментных моделей и т. п.

Изолировать ферменты пробовали еще во второй половине прошлого столетия В. Данилевский и Брюкке (Brücke). Особенно широко этот метод использовал в своих работах Вильштеттер (Willstätter), который для изолирования и очистки ферментов применил путь их избирательной адсорбции и последующей элюции, т. е. избирательного освобождения фермента.

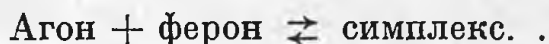
Для адсорбции ферментов Вильштеттер пользовался различными адсорбирующими веществами коллоидальной природы, как, например, каолином, гидратом окиси алюминия, гидратом окиси железа и т. п.

При всех преимуществах адсорбционного метода разделения и очистки ферментов по сравнению хотя бы с методом осаждения он имеет тот серьезный недостаток, что, во-первых, по мере продолжения очистки часто получается смесь ферментов одинаково адсорбируемых и которые дальше нельзя разделить, а во-вторых, при высокой степени очистки обычно ферменты инактивировались и, стало быть, ускользали из рук исследователя, когда он был близок к получению фермента в чистом виде.

Работы Вильштеттера, в начале обещавшие очень многое, в конце концов дали только общее схематическое представление о строении частицы фермента, установив, что некоторые ферменты состоят из двух частей, а именно: из активной группы и коллоидного носителя.

Представления Вильштеттера получили дальнейшее развитие в работах его ученика Краута (Kraut), а также Варбурга (Warburg) и Эйлера (Euler).

Краут предложил активную группу называть «агон», а коллоидный носитель — «ферон»; весь же фермент он назвал «симплексом». Симплекс представляет собой соединение диссоциирующее, причем степень диссоциации у различных двухкомпонентных ферментов различна.



Диссоциация одних ферментов чрезвычайно мала, настолько, что вообще не удается обнаружить свободного агона; диссоциация других симплексов, наоборот, может быть настолько большой, что не удается изолировать симплекс.

Активная группа, или агон, гораздо более устойчива, чем ферон; когда происходит инактивирование фермента, то это зависит от изменения (денатурирования) коллоидного носителя (ферона) белковой природы. Ферон определяет специфичность фермента и вместе с тем обуславливает в симплексе активность агона (активной группы), инертного в свободном состоянии.

Взгляды Вильштеттера и Краута на строение двухкомпонентных ферментов в значительной степени совпадают с теми представлениями о строении ферментов, которые возникли в результате изучения так называемых «коферментов», т. е. определенных низкомолекулярных веществ, необходимых для действия ряда ферментов.

Классическим примером кофермента является открытый Гарденом (Harden) кофермент брожения, а именно козимаза. При диализе дрожжевого сока козимаза диализирует, а остающийся в диализаторе дрожжевой сок теряет способность сбраживать сахар; прибавление к нему диализата возвращает способность к сбраживанию. Дрожжевой сок теряет сбраживающую способность также при кипячении; при этом козимаза остается нетронутой, ибо прибавление прокипяченного сока к дрожжевому соку, освобожденному от козимазы путем диализа, возвращает ему сбраживающую способность. Это показывает, что фермент брожения состоит из двух частей: одна часть, способная к диализу, низкомолекулярная, термостабильная, это — козимаза; другая часть высокомолекулярная, термолабильная, разрушающаяся при кипячении. Для проявления действия фермента необходимо совместное действие обеих частей; ни та, ни другая порознь не являются каталитически активными.

Подобные ферментные системы были обнаружены и в других случаях, например, в мышце, где имеются дегидразы, в составе которых находятся кодегидразы (кофермент).

Для компонентов таких ферментных систем, в состав которых входят коферменты, были предложены (Эйлер) следующие названия: для термостабильного, не коллоидального компонента — «кофермент»; для термолабильного, коллоидального компонента — «апофермент»; для целого каталитически активного ферментного комплекса, состоящего из кофермента и апофермента, — холофермент. Можно считать, что кофермент соответствует активной группе или агону; апофермент аналогичен коллоидному носителю или ферону; холофермент соответствует ферменту или симплексу.

Сводка терминов, предложенных различными авторами, представлена в следующей таблице.

Вильштеттер	Активная группа	Коллоидный носитель	Фермент (симплекс)
Краут	Агон	Ферон	Симплекс
Эйлер	Кофермент	Апофермент	Холофермент

Изучение феронов или апоферментов ряда ферментов показало, что они являются специфическими белковыми веществами.

Таким образом, все эти исследования установили, что некоторые ферменты по их строению являются двухкомпонентными ферментами, построенными из специфических белков и термостабильных компонентов, т. е. являются ферментами-протеидами.

Важным шагом вперед в деле изучения химической природы ферментов явилось получение кристаллических ферментов.

Первый кристаллический фермент, а именно кристаллическую уреазу получил Самнер (Sumner) из бобов весьма простым путем (осаждением ацетоном). Через некоторое время Нортроп

(Northrop) получил в кристаллическом виде один из наиболее изученных ферментов — пепсин; для получения кристаллов пепсина Нортроп применил метод высаливания и кристаллизации из теплого раствора. Затем Нортропу и другим удалось получить в кристаллическом виде трипсин, трипсиноген, химотрипсин, карбоксипептидазу, папаин, каталазу, желтый фермент и др.

Эти кристаллы ферментов оказались типичными белковыми кристаллами.

Нортроп и его сторонники различными путями доказали, что полученные ими белковые кристаллы действительно являются ферментами, а не представляют собой, как думали вначале многие противники представлений Нортропа, кристаллы белков, которые только адсорбировали ферменты.

Было показано, например, что все факторы, влияющие на активность ферментов, влияют и на белок, из которого состоят кристаллы: всякое уменьшение активности фермента сопровождается соответствующим денатурированием белка, и, наоборот, фактор, вызывающий денатурирование белка, в то же самое время вызывает уменьшение активности фермента. Далее, если сырой продукт, из которого получают кристаллы уреазы, отравить ртутью, то после этого из этого продукта уже не удастся получить белковых кристаллов уреазы; нужно иметь в виду, что уреазы очень чувствительна к действию ртути и ее ферментативная активность парализуется следами ртути. С другой стороны, никакими путями не удавалось обнаружить в этих кристаллах наличия особой активной группы (агона) или разложить фермент на два компонента.

Таким образом, получение кристаллических ферментов доказало существование однокомпонентных ферментов, представляющих собой специфические белки.

К выяснению химической природы ферментов пытались подойти еще одним путем, а именно путем воздействия на ферменты различными реактивами, относительно которых мы знаем, на какие химические группировки они воздействуют, например, реактивами на кислотную группу, на альдегидную, на аминокгруппу, и выяснения, таким образом, наличия в ферменте соответствующей группы. Исходя из данных о высокой каталитической активности ферментов, прежде всего стали выяснять наличие в молекуле ферментов таких группировок, какие являются особо активными в химическом отношении, а именно карбонильной группы и аминокгруппы.

Идя этим путем, Эйлер доказал наличие в молекуле фермента сахаразы или инвертазы карбонильной группы, ибо ряд реактивов (например, анилин), связывающих эту группу, оказались ядами для сахаразы: сахараза теряла свои ферментативные свойства после воздействия на нее этих реактивов. Затем было обнаружено наличие кислотной группировки, также в определенной мере обуславливающей активность фермента, ибо ее связывание (например, солями серебра) уничтожает активность фермента, и, наконец, аминокгруппы, так как сахараза инактивируется ртутью, которая связывается с аминокгруппой фермента, давая соединение типа ртуть-аммония. Работы школы Эйлера выяснили вместе с тем и роль этих группировок в ферментативной функции сахаразы: оказалось, что аминокгруппа является группой, обуславливающей средство

фермента к субстрату, ибо за ее счет происходит соединение фермента с субстратом. Карбоксильная и карбонильная группы обуславливают, собственно, каталитические свойства сахаразы.

Аналогичным путем было выяснено, какие именно группировки в молекуле фермента определяют каталитическую активность протеолитических ферментов, а именно фермента животного происхождения катепсина и растительного фермента папаина. Оказалось, что здесь решающую роль играет сульфгидрильная группировка.

а) Химическая природа дыхательного фермента

Описанные выше исследования дали возможность обнаружить в ферментах определенные химические группировки, важные для функции, и привели в конечном итоге к работам, окончательно выяснившим строение активной группы некоторых ферментов. Ярким примером исследований такого рода являются работы Варбурга над дыхательным ферментом.

Прежде всего Варбург, изучая действие на клеточное дыхание синильной кислоты, пришел к заключению, что в активной группе дыхательного фермента, обуславливающего клеточное дыхание, содержится железо. Тогда для решения вопроса о том, в какой форме находится железо в молекуле дыхательного фермента, Варбург стал изучать действие на него окиси углерода, реагирующего, как известно, с гемоглобином, причем для блокирования гемоглобина достаточно минимальных количеств окиси углерода. Оказалось, что окись углерода тормозит также клеточное дыхание, реагируя с дыхательным ферментом. Если с помощью окиси углерода связать дыхательный фермент и таким образом прекратить дыхание клеток, то, увеличив парциальное давление кислорода, можно им вытеснить окись углерода из дыхательного фермента и снова восстановить дыхание. Варбург показал, что оксид углерода не может катализировать процессов окисления, что окись углерода вступает в соединение с каталитически активным атомом железа в молекуле дыхательного фермента и блокирует его.

Соединения окиси углерода с металлами, в частности, с железом, являются светочувствительными, а именно разлагаются при освещении: освещая оксид углеродный гемоглобин, можно его расщепить. Также светочувствительно соединение дыхательного фермента с окисью углерода, однако для его разложения нужна в 10000 раз меньшая интенсивность освещения, чем для разложения соединения гемоглобина с окисью углерода. В молекуле гемоглобина железо входит в состав гемина, относящегося к группе порфиринов. Поэтому естественно было предположить, что и в дыхательном ферменте железо входит в состав группировки, подобной геминовой группировке гемоглобина.

Ни гемоглобин, ни свободный гемин не обладают способностью катализировать окислительные процессы. Однако гемин может вступать в соединение не только с глобином, но и с такими азотистыми основаниями, как пиридин или никотин, причем эти соединения (гемопиридин и гемони-

котин) оказываются способными катализировать окисление (например, окисление цистеина), правда, в меньшей степени, чем естественный дыхательный фермент. В то же время гемопиридин и гемоникотин могут реагировать с окисью углерода, и последний угнетает их каталитическое действие так же, как и каталитическое действие дыхательного фермента, причем соединение гемопиридина с окисью углерода так же сильно светочувствительно, как и соединение дыхательного фермента с окисью углерода.

Спектр поглощения дыхательного фермента похож на спектр поглощения гемопиридина.

В конце концов, было выяснено, что активная группа дыхательного фермента является геминном, но несколько отличным по своему строению от гемина, входящего в состав гемоглобина; характерным его отличием является то, что он более окислен, чем кровяной гемин.

Варбург считает, что гемин дыхательного фермента по степени окисленности занимает промежуточное положение между наименее окисленным геминном кровяного пигмента и наиболее окисленным порфирином растительного пигмента хлорофилла и является чрезвычайно близким к порфирину крови морского червя спирографиса. Таким образом, вопрос о химической природе активной группы дыхательного фермента можно считать в основном выясненным.

б) Химическая природа каталазы и пероксидазы

Полностью решенным можно считать в настоящее время вопрос о химической природе активных групп ферментов каталазы и пероксидазы. Каталазу и пероксидазу удастся изолировать в достаточных количествах и подвергнуть тщательной очистке.

Каталаза является ферментом, разлагающим образующуюся при процессах тканевого дыхания перекись водорода на воду и молекулярный кислород. Каталаза содержит железо, которому давно уже приписывали важную роль в участии каталазы в процессе дыхания. Изучая дыхательные пигменты крови с точки зрения их участия в дыхательных ферментных системах, Кун нашел, что гемин обладает каталазным действием, т. е. является как бы очень слабой каталазой.

Пероксидаза также содержит железо; ее спектр совпадает со спектром гемина. Препараты каталазы и пероксидазы обладают ясной окраской. Эти препараты дают типичный геминный спектр, причем при полной очистке препаратов, когда удалены все примеси, интенсивность геминного спектра каталазы и пероксидазы вполне параллельна ферментативной активности. Ферментативное действие каталазы, и пероксидазы тормозится синильной кислотой. На основании всего этого пришли к убеждению, что активной группой и каталазы, и пероксидазы является гемин и что, стало быть, агоны каталазы и пероксидазы одинаковы; различия в ферментативных свойствах каталазы и пероксидазы зависят от их различных коллоидальных носителей, или феронов.

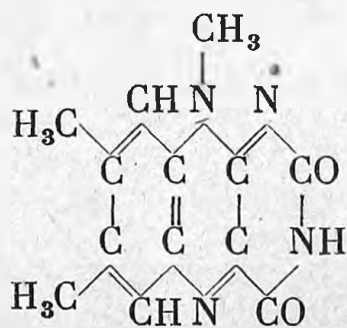
Доказательством того, что в состав гемоглобина и каталазы входит один и тот же гемин, являются исследования Штерн; из очищенного препарата каталазы он путем осторожного расщепления получил свободный гемин; с другой стороны, из гемоглобина крови лошади он путем осторожного расщепления получил свободный глобин. Смешав гемин (полученный из каталазы) с глобином (полученным из гемоглобина), Штерн получил гемоглобин. Таким образом был осуществлен синтез гемоглобина из гемина каталазы и глобина гемоглобина.

в) *Химическая природа желтого фермента Варбурга и Христиана*

Изучение химической природы каталазы и пероксидазы подтвердило представление о ферменте как о комплексе активной группы и коллоидального носителя. Правильность этого представления подтвердило также выяснение химической природы ряда окислительно-восстановительных ферментов.

Прежде всего была изучена химическая природа желтого фермента Варбурга и Христиана, выделивших в 1932 г. желтый фермент из дрожжей нижнего брожения; желтый фермент может служить переносчиком водорода, то восстанавливаясь в бесцветное соединение, то окисляясь в желтый фермент.

Химическая природа желтого фермента была выяснена работами Варбурга, Куна и Теорелля. Изучение желтого фермента совпало с изучением химической природы витамина B₂, или лактофлавина.



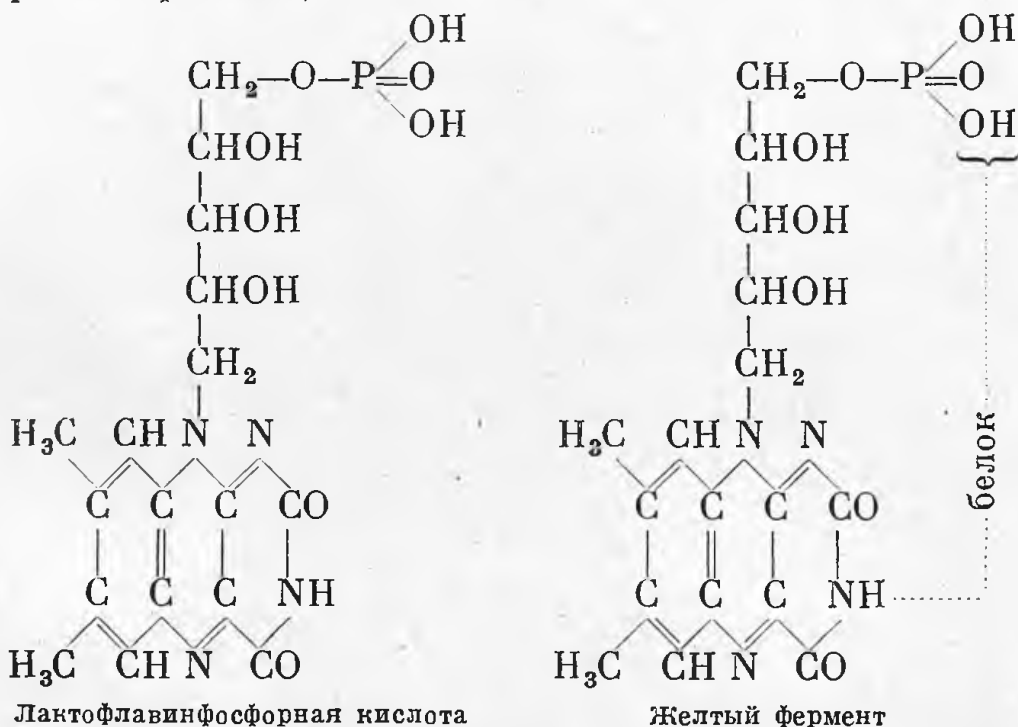
Люмифлавин (триметилаллоксазин)

Варбург и Христиан нашли прежде всего, что при прибавлении к раствору желтого фермента метанола его белковый компонент выпадает в денатурированном виде, а окрашенная в желтый цвет часть (желтый пигмент) остается в растворе; этот желтый пигмент нерастворим в хлороформе; если же его подвергнуть освещению в щелочном растворе, то он приобретает способность растворяться вследствие того, что превращается в люмифлавин, который образуется также из витамина B₂ (лактофлавина) при его фотоллизе в щелочной среде. Далее, Штерн и Холидей в 1934 г. показали, что люмифлавин является метилированным аллоксазином, а Кун путем синтеза окончательно

установил, что люмифлавин представляет собой триметилаллоксазин (см. формулу на стр. 315).

Вместе с тем Кун нашел, что пигментом, из которого при фотолизе в щелочной среде образуется люмифлавин, является рибофлавин, идентичный с лактофлавином.

В конце концов Теорелль выяснил, что пигментная часть желтого фермента представляет собой не свободный лактофлавин, а лактофлавинфосфорную кислоту (или фосфорный эфир лактофлавина):



Лактофлавинфосфорная кислота, представляющая собой агон желтого фермента, была получена Куном синтетически; она по своему строению относится к нуклеотидам и является, как видно из структурной формулы, аллоксазиннуклеотидом.

В 1934 г. Теорелль окончательно выяснил строение желтого фермента: ему удалось получить желтый фермент в чистом виде, отделить белковый компонент (ферон) в неденатурированном виде от агона (аллоксазиннуклеотида) и из белкового ферона и аллоксазиннуклеотида обратно синтезировать желтый фермент. Таким образом, теперь ясно, что при образовании желтого фермента лактофлавин вначале соединяется с фосфорной кислотой — образуется фосфорный эфир лактофлавина, или аллоксазиннуклеотид, а затем этот аллоксазиннуклеотид вступает в соединение с белковым компонентом, являющимся фероном желтого фермента, и тогда образуется желтый фермент (формулу его см. выше).

г) Химическая природа дегидраз

По типу желтого фермента, который Варбург называет аллоксазинпротеидом (поскольку он представляет собой

соединение простетической группы с белковым компонентом), построены дегидразы — ферменты, участвующие в окислительно-восстановительных процессах, протекающих без участия кислорода при брожении и гликолизе, и катализирующие отнятие водорода от подлежащего окислению субстрата.

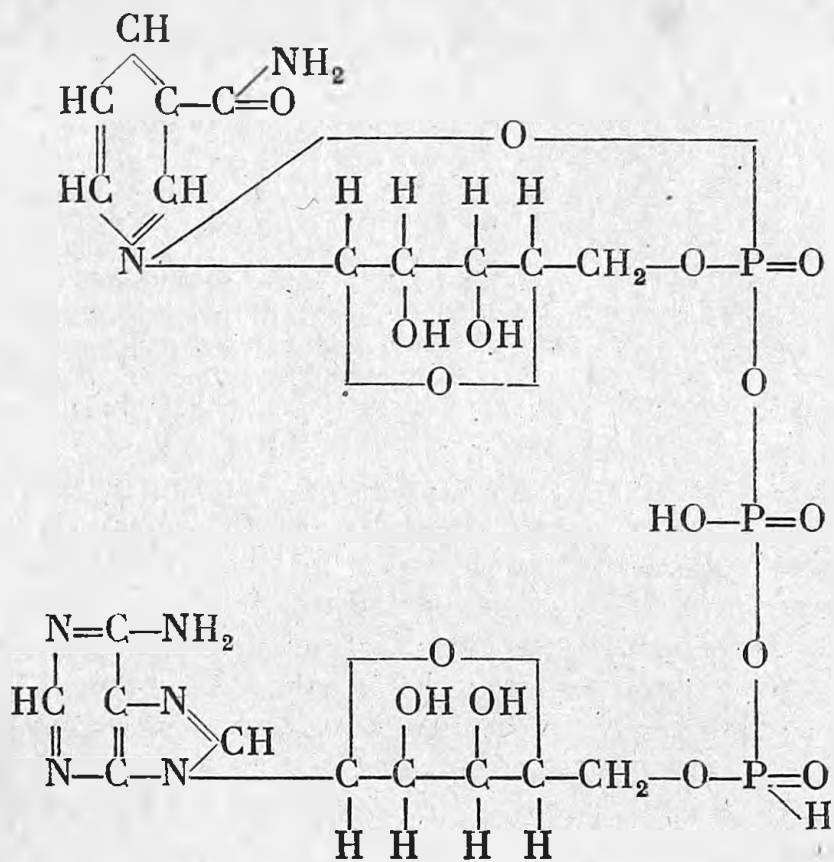
Эти ферменты Варбург объединяет вместе с аллоксазинпротеидом и дыхательным ферментом в группу химически активных протеидов, в которых белковая часть и простетическая группа образуют более или менее легко диссоциирующие соединения. Простетические группы протеидов содержат «активные группировки» (железо, аллоксазин, пиридин), которые путем обратимого перехода из окисленного состояния в восстановленное переносят водород (или электроны).

Дегидразы, согласно исследованиям Варбурга, представляют собой пиридинпротеиды, в которых простетическими группами (активными группами) являются пиридиннуклеотиды. Пиридиннуклеотиды являются динуклеотидами, т. е. представляют собой соединение двух нуклеотидов: одного обычного, в котором азотистым основанием является пурин — аденин, и другого нуклеотида, в котором вместо пурина содержится пиридиновое основание, а именно амид никотиновой кислоты; эти нуклеотиды соединены через остатки фосфорных кислот или при помощи еще одной молекулы фосфорной кислоты; таким образом, динуклеотиды состоят из аденина, пиридина, двух молекул углевода и двух или трех молекул фосфорной кислоты.

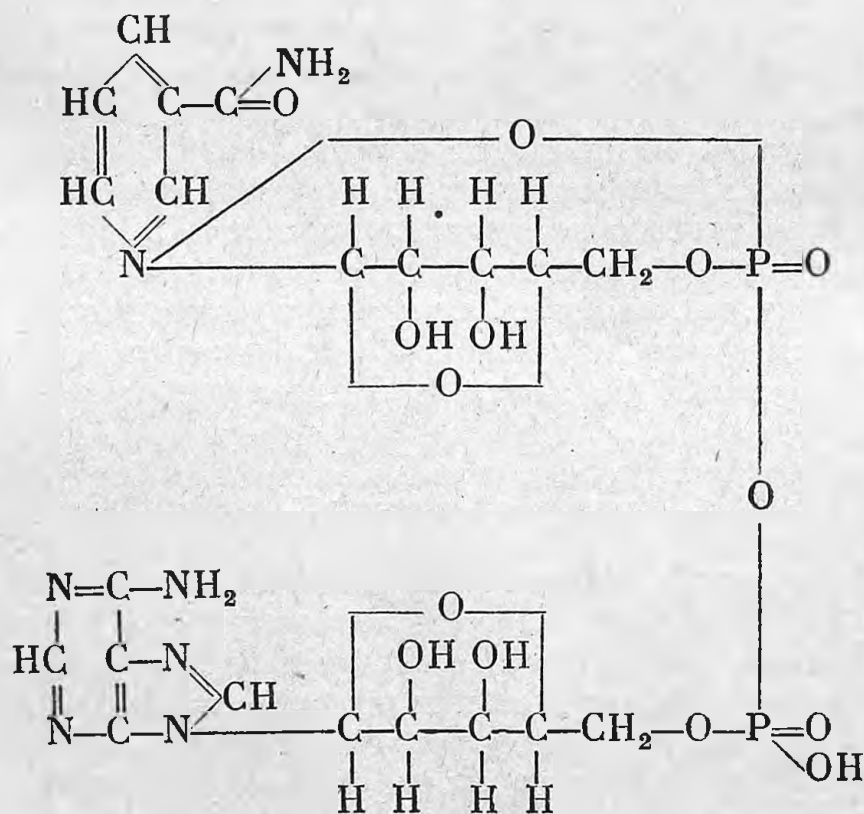
Начало выяснению химической природы дегидраз (пиридинпротеидов) было положено в 1934 г. Варбургом и Христианом, когда они, изучая состав кофермента, выделенного ими из красных кровяных телец, обнаружили в нем пиридиновое основание, а именно амид никотиновой кислоты. Этот кофермент, или кодегидраза, и является активной группой дегидразы, обуславливающей отнятие водорода от гексозомонофосфорной кислоты (эстер Робисона) и передачу его, например, желтому ферменту; эта дегидраза, таким образом, представляет собой трифосфопиридинпротеид и состоит из кофермента (кодегидразы) или активной группы, каковой является трифосфопиридиннуклеотид (см. формулу на стр. 318), и белкового носителя, изолированного в 1936 г. Негелейном, доказавшим его белковую природу.

Трифосфопиридиннуклеотид является также активной группой (кодегидразой) дегидраз, окисляющих глюкозу, глютаминовую и лимонную кислоты.

Вторая дегидраза, обуславливающая восстановление уксусного альдегида в спирт или окисление спирта в уксусный альдегид, представляет собой дифосфопиридинпротеид, состоящий из активной группы или кофермента, каковым является дифосфопиридиннуклеотид (см. формулу на стр. 318), и аподегидразы или коллоидального носителя белковой природы, изолированного также Негелейном; этот белок отличен от белка, входящего в состав трифосфопиридинпротеида.



Трифосфопиридиннуклеотид



Дифосфопиридиннуклеотид

Таким образом, дифосфопиридиннуклеотид является козимазой.

Дифосфопиридиннуклеотид является также активной группой еще целого ряда дегидраз (коллоидальными носителями которых являются различные белки), как-то: дегидраз, катализирующих дегидрирование молочной, яблочной и оксимасляной кислот, тризофосфорной кислоты, глицерофосфата.

Ряд дегидраз, как-то: аминокислотдегидраза, ксантиндегидраза (ксантиноксидаза), дегидраза, обуславливающая перенос водорода от гидрированной козимазы к цитохрому, и др., имеет активной группой динуклеотид, представляющий собой соединение адениловой кислоты (один нуклеотид) с рибофлавинфосфорной кислотой (другой нуклеотид).

По тому же типу активных протеидов построены фенолоксидазы и тирозиназа. Кубовиц (Kubowitz), выделив из картофеля фенолоксидазу, нашел¹, что она представляет собой соединение меди и белкового вещества, т. е. является медь-протеидом. Мнение Кубовица о таком строении фенолоксидаз было подтверждено Кейлиным.

Медь (ион меди) является активной группой полифенолоксидазы и тирозиназы и в основе каталитического действия фермента лежит изменение валентности меди. Фермент медь-протеид близок к гемоцианину: как фермент, так и гемоцианин с помощью HCN можно расщепить на медь и протеин. Фенолоксидазы находятся в таком же отношении к гемоцианину (каталитически совершенно неактивному), как дыхательный фермент к гемоглобину.

На основании всего вышесказанного можно считать установленным, что двухкомпонентные ферменты состоят из активной группы и коллоидального носителя и что специфичность ферментов зависит в значительной степени от коллоидального носителя, а активная группа обуславливает каталитическое действие фермента; это каталитическое действие активная группа может проявить только в присутствии коллоидального носителя, или ферона, т. е. соединенная с последним в симплекс, ибо пиридиннуклеотиды могут реагировать с уксусным альдегидом и гексозомонофосфорной кислотой, а аллоксазиннуклеотид может реагировать с соответствующим субстратом (пиридинпротеидом) только в том случае, когда они вместе с соответствующими специфическими белками, являющимися феронами, входят в состав соответствующих симплексов (холоферментов).

Как было указано выше, некоторые исследователи считали, что ферменты не являются определенными химическими веществами, и высказывали неверные мнения о ферментах, не соответствующие результатам исследований по химии ферментов. Так, например, Фодор считал, что ферменты являются обычными составными частями протоплазмы, но только находящимися в состоянии особой дисперсии, особого коллоидального раздробления. По Фодору, необходимым условием ферментативного действия является сохранение определенной степени раздробления вещества протоплазмы, с потерей которого это вещество теряет свойства фермента. В соответствии с этим Фодор считал, что сахараза дрожжей

¹ Kubowitz, *Biochem. Zschr.*, 299, 32, 1938; Keilin a. Mann, *Proc. R. Soc.*, 125, 189, 1938.

является дрожжевым клеем, который обладает свойством фермента, находясь только в определенном коллоидальном состоянии.

Взгляды Фодора были опровергнуты исследованиями Вильштеттера, который, например, показал, что сахаразу дрожжей можно полностью отделить от дрожжевого клея и она при этом совершенно не теряет своих ферментативных свойств.

II. КЛАССИФИКАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ

До тех пор, пока мы не будем полностью знать химической природы ферментов, а в настоящее время мы знаем только, что ферменты являются белковыми веществами или что белки входят в качестве одного из компонентов в состав частицы фермента, мы не можем классифицировать их иначе, как руководствуясь их действием. Правда, в отношении некоторых ферментов мы знаем полностью химическую природу их активных групп (коферментов), но этого, конечно, далеко недостаточно.

Поэтому в настоящее время мы можем разделять ферменты или на основании того, какие процессы они стимулируют, или на основании того, на что, т. е. на какие вещества, они действуют.

Номенклатура ферментов строится обычно так, что к корню слова, обозначающего, какой процесс вызывает фермент, или к корню названия вещества, на которое фермент действует, прибавляют окончание «аза»; так, например, если фермент вызывает процесс гидролиза, то его называют «гидролаза»; если фермент катализует расщепление сахарозы, его называют «сахараза».

Однако эта классификация не может быть последовательно проведена до конца, потому что далеко не все ферменты специфически установлены на одно какое-либо вещество; часто они вызывают превращение целой группы веществ, имеющих сходное строение. В этих случаях фермент можно охарактеризовать только по характеру тех химических связей, на которые он действует.

В настоящее время мы различаем следующие группы ферментов:

1. **Эстеразы**; к этой группе относятся ферменты, расщепляющие соединения, построенные по типу сложных эфиров (эстеров); эстеразы по механизму своего действия являются гидролазами, ибо они работают при участии воды, вызывая гидролиз сложных эфиров. К эстеразам относятся:

а) липазы, гидролизующие сложные эфиры жирных кислот и глицерина или другого спирта; липаза поджелудочной железы, а также липаза желудочного сока расщепляют жиры на глицерин и жирные кислоты; липаза печени гидролизует сложные эфиры жирных кислот и спиртов;

б) **фосфатазы**, гидролизующие различные сложные эфиры фосфорной кислоты; они содержатся в различных тканях; к фосфатазам относятся также нуклеотидазы — ферменты, гидролизующие нуклеотиды на нуклеотиды и фосфорную кислоту;

в) сульфатазы — ферменты, расщепляющие эфиры серной кислоты;

г) хлорофиллаза — фермент, содержащийся в зеленых растениях и гидролизующий хлорофилл *a* на фитол и хлорофиллид *a*;

д) холинэстераза — фермент, гидролизующий ацетилхолин.

2. Карбогидразы, или ферменты, гидролизующие углеводы:

а) олигазы — ферменты, вызывающие расщепление глюкозидов и дисахаридов, а потому называемые также гексозидазами; к олигазам относятся α -глюкозидаза, действующая на все α -глюкозиды, на мальтозу (мальтаза), сахарозу (сахараза) и другие, разрывая у всех α -глюкозидную связь; β -глюкозидаза, действующая на β -глюкозиды, целлобиозу (целлобиаза), генцианозу и разрывающая у них β -глюкозидную связь; α -галактозидаза, расщепляющая α -галактозиды, мелибиозу и рафинозу, от которой она отщепляет галактозу; β -галактозидаза, расщепляющая β -галактозиды и лактозу (лактаза); β -фруктозидаза, действующая на сахарозу;

б) полиазы, действующие на высокомолекулярные полисахариды; к этим ферментам относятся амилазы, гидролизующие крахмал и гликоген на молекулы мальтозы и содержащиеся в различных тканях животных и растений (например, птиалин слюны, амилаза поджелудочного сока); инулиназа, гидролизующая инулин; целлюлаза, расщепляющая гидролитически целлюлозу, и др.;

в) эмульсин, содержащийся в горьких миндалях и вызывающий гидролиз амигдалина на глюкозу, бензойный альдегид и синильную кислоту.

3. Фосфорилазы — ферменты, действующие на полисахариды и отличающиеся от карбогидраз (амилаз) тем, что они расщепляют гликоген и крахмал при участии фосфорной кислоты, а не воды; таким образом, фосфорилазы вызывают фосфоролиз, а не гидролиз. Поскольку они действуют на полисахариды, их можно было бы отнести, подобно амилазам, также к карбогидразам. Фосфорилазы не только могут фосфоролитически расщеплять полисахариды на молекулы гексозофосфата, но могут также их синтезировать из гексозо-1-фосфата.

4. Протеиназы и пептидазы — ферменты, гидролизующие белки и полипептиды; их можно разделить на две группы:

а) протеиназы — ферменты, гидролизующие собственно белки; к ним относятся пепсиназы, примером которых может служить пепсин желудочного сока; триптазы, к которым относится трипсин поджелудочного сока; папаиназы, к числу которых принадлежит содержащийся в различных животных тканях катепсин;

б) пептидазы, гидролизующие различные пептиды; к пептидазам относятся аминопептидазы, действующие на полипептиды, содержащие свободную аминогруппу; карбокси-

пептидазы, действующие на полипептиды, содержащие свободную карбоксильную группу и присутствующие, например, в панкреатическом соке; дипептидазы, гидролизующие дипептиды и содержащиеся, например, в составе кишечного сока.

Аминопептидазы расщепляют полипептиды путем последовательного отщепления аминокислот с того конца полипептидной цепи, где остаток аминокислоты содержит свободную α -аминогруппу, как это видно из нижеприведенной схемы. Карбоксипептидазы расщепляют полипептиды путем последовательного отщепления аминокислот с того конца полипептидной цепи, где остаток аминокислоты содержит свободную карбоксильную группу.

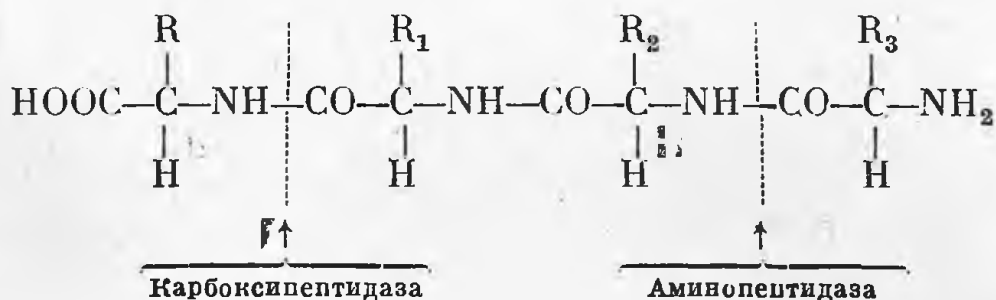


Схема расщепления полипептидов аминпептидазами и карбоксипептидазами

5. **Амидазы** — ферменты, катализирующие разрыв связей между атомами углерода и азота, но действующие на вещества, не являющиеся полипептидами; к амидазам относятся ферменты:

а) уреаза, расщепляющая мочевину на аммиак и угольную кислоту; содержится в бобах сои;

б) аргиназа, расщепляющая аргинин на орнитин и мочевину; содержится в печени;

в) пуринамидазы, вызывающие дезаминирование аминокислот, как, например, аденаза; содержится в печени;

г) гиппураза, расщепляющая гиппуровую кислоту на бензойную кислоту и глицин;

д) аспарагиназа, расщепляющая аспарагин на аспарагиновую кислоту и аммиак.

6. **Феразы** — ферменты, осуществляющие перенос фосфорной кислоты (фосфоферазы), аминогруппы (аминоферазы) и метильной группы (метилферазы); эти ферменты, таким образом, принимают участие в процессах фосфорилирования, переаминирования и метилирования (трансметилирования).

7. **Карбоксилазы** — ферменты, действующие на кетокислоты и обуславливающие их декарбоксилирование; примером может служить карбоксилаза, катализирующая декарбоксилирование пировиноградной кислоты при спиртовом брожении.

8. **Гидратазы** — ферменты, катализирующие присоединение и отщепление молекул воды; к гидратазам относятся фумараза, вызывающая присоединение воды к фумаровой кислоте и превращение ее в результате этого в яблочную кислоту; карбоангидраза, обуславливающая присоединение воды к углекислому газу и образование, таким образом, угольной кислоты и обратно отщепление воды от угольной кислоты с образованием углекислого газа.

9. **Окислительно-восстановительные ферменты**; к этой группе ферментов относятся:

а) **дегидразы** — ферменты, катализирующие отнятие водорода и тем самым окисление данного вещества; дегидразы катализируют также присоединение водорода к другому веществу, т. е. осуществляют перенос водорода от одного вещества к другому; дегидразы, таким образом, могут осуществлять как процессы окисления, так и процессы восстановления; по их химической природе дегидразы можно разделить на коферментные дегидразы и бескоферментные дегидразы;

б) **оксидазы**, к которым относятся дыхательный фермент или оксидаза Варбурга, флавиновые ферменты, цитохромоксидаза (индофенолоксидаза); оксидазы — ферменты, действующие при участии кислорода.

в) **каталаза**, катализирующая расщепление перекиси водорода на воду и молекулярный кислород и содержащаяся в различных растительных и животных тканях;

г) **пероксидазы** — ферменты, осуществляющие перенос кислорода от перекиси к окисляемому веществу;

д) **уриказа**, окисляющая мочевую кислоту в аллантаин; содержится в печени и почках.

III. СВОЙСТВА И РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ЖИВОТНОГО ОРГАНИЗМА

1. Ферменты, катализирующие разрыв связей между атомами углерода и кислорода

а) *Эстеразы*

Встречающиеся в тканях животного организма эстеразы расщепляют сложные эфиры кислот и спиртов, в том числе и эфиры одноатомных спиртов, например, эфир масляной кислоты и этилового спирта, и моноглицериды, как, например, эфир глицерина и одной частицы масляной кислоты, т. е. так называемый монобутирин.

Эстеразам, расщепляющим обычные нейтральные жиры, т. е. эфиры глицерина и жирных кислот, дают название **липаз**.

Фосфатазы содержатся в тканях животных и растений и расщепляют различные сложные эфиры фосфорной кислоты.

Фосфатазы играют важную роль в животном организме, ибо, как мы видели, и при процессах углеводного обмена, и при жировом обмене постоянно происходит как образование различных фосфорных соединений, фосфорилирование, так и переэстерификация и распад сложных эфиров фосфорной кислоты; все эти процессы осуществляются при участии различных ферментов, относящихся к группе фосфатаз, а именно гексозофосфатаз, фосфорилаз, фосфомуаз.

К фосфатазам относятся также ферменты, расщепляющие креатинфосфорную и аргининфосфорную кислоты: одни авторы выделяют их в подгруппу фосфоамидаз, другие относят к фосфорилазам.

К фосфатазам принадлежат и нуклеотидазы, катализирующие расщепление нуклеотидов на нуклеозиды и фосфорную кислоту. В эту же группу большинство авторов относит и фермент нуклеазу (или нуклеинацидазу), расщепляющую нуклеиновую кислоту или полинуклеотиды на отдельные нуклеотиды.

К фосфатазам относят, наконец, лецитиназу, расщепляющую лецитин (при этом отщепляется остаток жирных кислот, а соединение глицерина с фосфорной кислотой остается нетронутым), и фитазу, расщепляющую фитин; под влиянием фитазы отщепляется фосфорная кислота.

б) Карбогидразы

α) Гексозидазы, гидролизующие различные дисахариды, держатся в пищеварительных соках, и о них поэтому подробнее мы будем говорить дальше. Одна из них — мальтаза — содержится, кроме того, в крови, лимфе и во всех органах тела человека и животных.

Расщепление мальтазой мальтозы на две частицы глюкозы представляет собой процесс обратимый: при соответствующих условиях мальтаза может синтезировать из глюкозы мальтозу.

К гексозидазам относятся также глюкозидазы — ферменты, расщепляющие глюкозиды. Из глюкозидаз наиболее важным ферментом является эмульсин, представляющий собой, собственно говоря, смесь нескольких ферментов. Эмульсин расщепляет глюкозид амигдалин на глюкозу, бензойный альдегид и синильную кислоту.

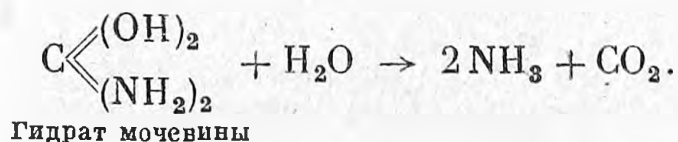
К глюкозидазам нужно отнести и ферменты нуклеозидазы, расщепляющие нуклеозиды на углевод и пуриновое или пиримидиновое основание.

β) Полпазы расщепляют коллоидальные полисахариды. Из них наибольший интерес представляет амилаза, или диастаза, расщепляющая крахмал и гликоген. Этот фермент находится не только в пищеварительных соках, но также и в крови, в лимфе и почти во всех органах тела человека и животных.

2. Ферменты, катализирующие разрыв связей между атомами углерода и азота

а) Амидазы

Уреаза. К числу гидролаз амидаз принадлежит фермент уреазы, которая расщепляет мочевины на аммиак и углекислоту. По данным Амстронга, мочевина, присоединяя воду, превращается в гидрат мочевины, а на него уже действует уреазы:



Уреазы, расщепляя мочевины, сперва присоединяется к ней, а затем уже производит расщепление. Наиболее богаты уреазой бобы сои; содержится она и в других растениях, и в микроорганизмах. В тканях животного организма уреазы до сих пор не была обнаружена. Аммиачное брожение мочи обуславливается образованием аммиака из мочевины микроорганизмами, содержащими уреазу.

Аргиназа — фермент, производящий расщепление аргинина на орнитин и мочевины, играет важную роль в организме, так как при его участии происходит образование мочевины. Содержится в печени млекопитающих, амфибий и рыб; в других органах и тканях или отсутствует, или содержится в незначительных количествах; отсутствует в печени птиц и рептилий, у которых мочевина не образуется.

Пуриндезамидазы. Дезаминирование пуриновых оснований происходит при участии гидролизующих ферментов пуриндезамидаз и представляет собой гидролитический процесс.

В животном организме дезаминирование пуринов (аденина и гуанина) происходит еще на стадии нуклеотидов и нуклеозидов. Дезаминирование производных аденина осуществляется двумя различными пуриндезамидазами: аденозиндезаминазой и дезаминазой адениловой кислоты мышц. Под влиянием первой дезаминируется нуклеозид аденозин, превращаясь (вследствие дезаминирования аденина) в гипоксантозин; под влиянием второго фермента дезаминируется адениловая кислота мышц, превращаясь в инозиновую кислоту, чем и обуславливается образование аммиака в мышцах, мозгу и крови.

Точно так же гуаназа, или гуаниндезаминаза, дезаминирует гуанин (отличие от аденозиндезаминазы!), а также гуанозин, а дезаминаза гуаниловой кислоты дезаминирует гуаниловую кислоту.

б) Протеазы

Протеазы делятся на две основные группы ферментов: протеиназы и пептидазы. К протеиназам относятся пепсины, триптазы и папаиназы. Ферменты группы пепсинов и трипсаз — пепсин и трипсин — обуславливают переваривание белковых веществ в органах пищеварения.

Пептидазы делятся на карбоксиполипептидазы, аминополипептидазы, дипептидазы, иминопептидазы и пролиназы.

Различные клетки вырабатывают различные протеиназы и пептидазы.

Протеиназам и пептидазам, которые не выделяются из клеток наружу, дают название эндопротеиназ и эндопептидаз в отличие от эктопротеиназ и эктопептидаз, выделяемых клетками наружу.

Трипсин является смесью нескольких ферментов; протеолитический компонент нуждается в активировании энтерокиназой кишечного сока.

Главнейшие типы протеаз

Протеиназы	Пептидазы
Пепсин (оптимальный рН = 2)	Дипептидаза
Папаин (оптимальный рН = 4—7)	Аминополипептидаза
Катепсин (оптимальный рН = 4—7)	Карбоксиполипептидаза
Трипсин (оптимальный рН = 8)	Протаминаза
	Пролиназа
	Иминопептидаза

Катепсин, содержащийся в каждой клетке, является тканевой протеиназой (эндопротеиназой), катализирующей превращение белковых веществ в клетках.

Папаин содержится в растениях, подобен катепсину.

Дипептидазы расщепляют дипептиды.

Карбоксиполипептидазы расщепляют полипептиды, содержащие свободную карбоксильную группу, а аминополипептидазы — полипептиды со свободной аминогруппой.

Протаминаза расщепляет протамины, пролиназа — полипептиды со свободной иминогруппой пролина, т. е. построенные по типу пролилглицина, а иминопептидаза — полипептиды, содержащие пролин, в котором иминогруппа пролина связана с карбоксилем другой аминокислоты.

Различные протеазы активируются и тормозятся различными веществами:

Фермент	Активируется	Тормозится
Пепсин	—	—
Папаин	H ₂ S, глю- татион	—
Катепсин	H ₂ S, глю- татион	—
Трипсин	Энтерокиназа	H ₂ S, глю- татион
Дипептидаза	—	H ₂ S
Аминополипептидаза	—	H ₂ S

Автолиз. Если какой-либо орган вырезать из тела животного и сохранять в условиях, исключающих гниение, то внутри-

клеточные ферменты будут расщеплять сложные вещества и переводить их в более простые вещества, растворимые в воде, в силу чего ткани данного органа будут постепенно растворяться. Такое «самопереваривание» органов носит название автолиза.

Явления автолиза изучались с разных сторон, причем вначале обращали главное внимание на происходящие при автолизе процессы распада белковых веществ и даже иной раз автолизом называли расщепление тканевых белков, наступающее после вырезания данного органа из тела животного. Но, конечно, при автолизе мы имеем перед собой не только работу протеаз (катепсина), но и всех других эндоферментов.

Автолиз в органе наступает не только при вырезании его из тела животного, но и после перевязки идущих к нему кровеносных сосудов, а также и в том случае, если в силу повреждения клеток будет нарушена регуляция деятельности внутриклеточных ферментов.

Процессы, происходящие в клетках данного органа при его автолизе, и с качественной, и с количественной стороны отличаются от процессов, происходящих в клетках при нормальных условиях.

3. Механизм биологических окислений

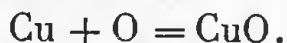
Гидролазы вызывают расщепление или синтез различных веществ при присоединении или отнятии воды. Гидролитические процессы в обмене энергии играют очень небольшую роль. Использование основной части энергии, содержащейся в составных частях тела, происходит при участии ферментов десмолаз, вызывающих более глубокие процессы распада веществ, связанные с окислением. Десмолитические процессы, так же как и гидролитические, являются обратимыми.

Десмолитические ферменты, как было сказано выше, являются ферментами, при участии которых осуществляются окислительные процессы. При помощи десмолаз в животном организме катализируется окислительное расщепление различных веществ и обеспечивается возможность окисления различных веществ кислородом, доставляемым в организм при дыхании.

Механизм окислительных процессов. Окисление какого-либо вещества может быть произведено тремя путями: путем присоединения кислорода, путем отдачи водорода, иначе говоря, путем дегидрирования, и путем отдачи электронов, иначе говоря, путем изменения валентности.

Окисление никогда не протекает изолированно, само по себе; оно всегда связано с восстановлением (редукцией) другого вещества, которое или отдает кислород для окисления первого вещества, или принимает водород или электроны, освобождающиеся при окислении первого вещества.

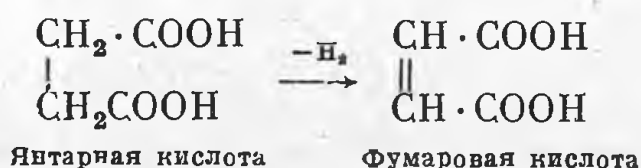
Примером окислительного процесса, происходящего путем присоединения кислорода, может быть превращение металлов в их окиси:



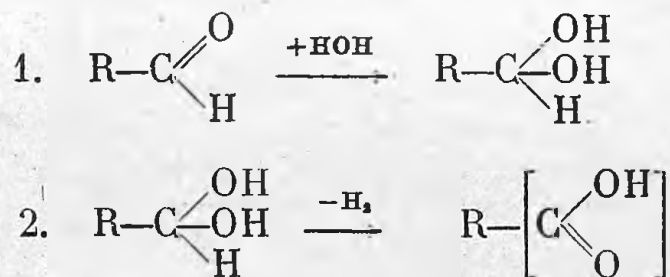
Примером окисления путем отдачи водорода может быть окисление сероводорода в серу:



Путем дегидрирования могут окисляться разнообразные органические вещества, причем в качестве продуктов окисления могут образовываться ненасыщенные соединения; таково, например, окисление янтарной кислоты в фумаровую кислоту:

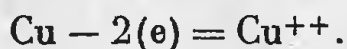


Иногда при окислении путем дегидрирования вначале к окисляемому веществу присоединяется вода, а затем уже отщепляются два атома водорода; таков, например, механизм окисления альдегида в кислоту:

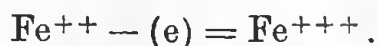


Освобождающийся при дегидрировании водород присоединяется обычно к какому-либо другому веществу, называемому «водородным акцептором».

Более широкое значение имеет окисление (а также восстановление) путем изменения валентности: окисление различных веществ, при котором происходит присоединение кислорода, может быть объяснено и с точки зрения окисления как изменения валентности. Так, например, окисление меди в окись меди может быть истолковано следующим образом: металлическая медь электрически нейтральна, так как 29 положительных зарядов ядра нейтрализуются 29 электронами оболочки. Если от оболочки отнять 2 электрона, то образуется избыток положительных ядерных зарядов и мы получим положительно заряженный ион меди, имеющий два положительных заряда, иначе говоря, двухвалентный:



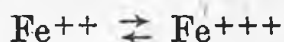
При переходе окисленного металла в высшую степень окисления также происходит отдача электронов:



Обратно при восстановлении происходит уменьшение количества положительных зарядов в связи с присоединением электронов.

Таким образом, в основе окисления лежит увеличение положительного заряда вследствие отдачи электронов, а в основе восстановления (редукции) лежит уменьшение положительного заряда вследствие присоединения электронов.

Вышеуказанная реакция превращения двухвалентного железа в трехвалентное



является обратимой, и количества окисленной и восстановленной формы зависят от условий реакции. Такая система называется «обратимой окислительно-восстановительной системой», или «обратимой редокс-системой». Подобные системы играют важную роль в биологических окислительных процессах.

Так как наиболее естественным путем окисления должно быть как будто окисление путем присоединения кислорода, то раньше считали, что и в животном организме окислительные процессы происходят также путем присоединения кислорода к окисляемому веществу. Однако, изучая окислительные процессы в животном организме, сразу же столкнулись с тем фактом, что большое количество веществ, входящих в состав тела, при обычных условиях (при температуре тела и при реакции, имеющей место в тканях животного организма) чрезвычайно резистентно по отношению к молекулярному кислороду и не может непосредственно вступать с ним в реакцию.

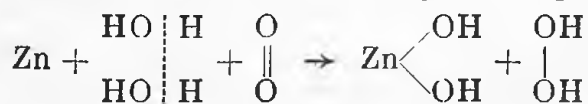
В силу этого стали строить различные предположения для того, чтобы объяснить возможность реакции с кислородом. Одни теории пытались объяснить, каким образом молекулярный кислород, приносимый гемоглобином тканям, мог быть там активирован и делался способным вступать в реакцию с инертными составными частями протоплазмы клеток. В других теориях исходили из предположения, что активируется не молекулярный кислород, а водород, входящий в состав содержащихся в теле веществ, и этот водород после активирования делается способным реагировать с молекулярным кислородом.

Эти два направления, представленные в соответствующих теориях (Гоппе-Зейлер, Траубе, Бах и др.), появились уже несколько десятков лет назад и дошли до настоящего времени.

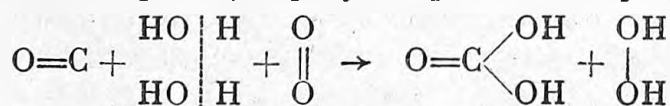
Траубе высказал взгляд, что окисление легко окисляющихся веществ происходит за счет расщепления воды, причем ее гидроксил соединяется с окисляемым веществом, а водород — с кислородом, образуя перекись водорода:



Цинк, например, разлагает воду только в присутствии кислорода; реакция идет так, что за счет гидроксила воды происходит окисление цинка и образуется гидрат окиси цинка, а молекула кислорода соединяется с водородом воды и образуется перекись водорода:

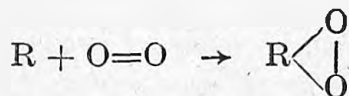


Таким же путем происходит, по теории Траубе, и окисление органических веществ, например, окиси углерода. CO, по данным Диксон (Dixon), окисляется в CO₂ только в присутствии воды; окисление идет таким образом, что CO окисляется за счет гидроксила воды, а водород ее соединяется с молекулярным кислородом, образуя перекись водорода:



Таким образом, по теории Траубе, окисление происходит за счет молекул кислорода, а не атомов его.

Теория Траубе была затем развита и соответственно изменена А. Бахом¹ и Энглер и Вильд (Wild). Наиболее разработанной была теория Баха. По этой теории различные легко окисляющиеся органические вещества могут поглощать молекулярный кислород и образовывать с ним перекиси:



Эти перекиси легко могут отдать один атом кислорода и, таким образом, окислить другое вещество. Скорость этой реакции (окисления атомом кислорода перекиси) может стимулироваться особыми ферментами, которые Бах и Шопа называли пероксидазами.

Перекись, отдав кислород, может снова присоединить кислород воздуха и снова, стало быть, может служить для окисления. Эти перекиси, которые под влиянием пероксидаз отдают свой кислород для окисления других веществ, Бах считал ферментами и называл их оксигеназами.

Таким образом, по этой теории истинные оксидазы, т. е. ферменты, окисляющие при помощи кислорода воздуха, должны были представлять собой комбинацию двух ферментов — оксигеназы и пероксидазы.

Пероксидазы расщепляют перекись водорода. Поэтому их присутствие в растительных и животных клетках легко можно обнаружить путем прибавления к ним перекиси водорода; последняя при наличии пероксидазы немедленно разлагается.

В теории Баха, а также в теориях Траубе и Гоппе-Зейлера главная роль в процессах окисления приписывалась кислороду воздуха.

Также главную роль активированному кислороду приписывает и теория Варбурга. Отказавшись от первоначального своего взгляда на преобладающее значение в активировании кислорода явлений адсорбции на поверхности клеток, которым он теперь приписывает второстепенную роль, Варбург построил теорию окислительных процессов, в которой главную роль приписывает частицам железа; эти частицы железа, по его мнению, катализируют окислительные процессы.

По мнению Варбурга, окислительные ферменты (дыхательные, как он их называет), или истинные оксидазы,

¹ A. Bach, Oppenheimer's Handbuch der Biochemie, 1. Aufl. Ergänzungsband. 1913.

представляют собой органические вещества — производные гемина, в молекуле которых содержится железо: это железо и играет главную роль в каталитическом действии оксидаз.

Новый взгляд выдвинули исследователи¹, обратившие внимание на то, что в организме животных и растений, наряду с окислительными процессами, идут постоянно и процессы восстановления. Эти процессы взаимно между собой связаны, и процессы окисления происходят при участии процессов восстановления.

Представим себе, что в какой-нибудь клетке имеется вещество, способное присоединить кислород, т. е. окислиться, и другое вещество, способное присоединить водород, т. е. подвергнуться восстановлению. Если одновременно имеется вода, то за счет входящих в ее состав кислорода и водорода и могут пойти эти два процесса: одно вещество (водородный акцептор) свяжет водород воды, а другое получит тогда возможность присоединить оставшийся свободным кислород воды и, таким образом, окислиться.

По этой теории окисление идет не за счет кислорода воздуха, а за счет кислорода, отнимаемого от других веществ, и в этих процессах на долю кислорода выпадает не главная роль, так как не менее важную роль играет водород.

Еще Траубе, как мы видели выше, признавал, что окисление может идти за счет кислорода воды, но он считал необходимым одновременное участие кислорода, так как последний связывал водород воды с образованием H_2O_2 . Однако очень часто в окислительных процессах свободный кислород не принимает участия. Для объяснения механизма подобных процессов Бах предложил в свое время теорию, в которой признавал, что процессы окисления и восстановления могут протекать параллельно, причем они происходят за счет расщепления воды, кислород которой идет на окисление, а водород — на восстановление другого соединения.

Нужно сказать, что, пожалуй, Бах и Бателли были первыми, указавшими на то, что роль оксидаз (истинных) сводится к тому, чтобы окислять до воды образовавшийся при каких-либо процессах активный водород.

Еще более ярко подчеркнул роль воды и водорода в процессах одновременного окисления и восстановления (оксидоредукций) В. И. Палладин² в своей теории, разработанной им для объяснения механизма ферментативных превращений при обмене веществ, в первую очередь при дыхании растений. В этой теории впервые процессы обмена веществ были связаны целиком с ферментативными процессами.

При каждой оксидоредукции необходимо наличие акцептора, который связывал бы освобождающийся водород; таким акцептором для водорода при реакции Шардингера (см. дальше) является метиленовая синька. В. И. Палладин считал, что в растениях

¹ См. Oppenheimer, *Die Fermente und ihre Wirkungen*. 5. Aufl., Lief. IX, S. 1228, 1926.

² В. И. Палладин, *Biochem. Zschr.*, 18, 151, 1909; 27, 442, 1919; 49, 381, 1912; 50, 171, 1914; Известия Академии наук, стр. 437, 1912; Учебник физиологии растений, 9-е изд., 230—239, 1924.

акцепторами водорода, освобождающегося при гидрокластическом окислении (т. е. при окислении, происходящем за счет расщепления воды, кислородом которой окисляется одно вещество, а водородом восстанавливается другое вещество, являющееся водородным акцептором), являются дыхательные пигменты, которые этим водородом редуцируются в лейкосоединения — хромогены. При наличии кислорода воздуха и оксидаз водород от этих хромогенов отнимается и, вступая в соединение с кислородом воздуха, окисляется до воды. Вместе с тем хромогены, дегидрируясь (окисляясь), превращаются вновь в дыхательные пигменты, которые снова могут послужить акцепторами для водорода и сделать возможным окисление других способных к окислению веществ. Если же после образования хромогенов не будет налицо ни свободного кислорода, ни оксидаз, то хромогены могут играть роль восстановителей: их водород может восстановить альдегид до спирта, может пойти на восстановление нитратов и даже, быть может, на восстановление CO_2 и фотосинтез углеводов. По этой стройной теории В. И. Палладина CO_2 образуется без участия кислорода воздуха и только образование H_2O идет чисто окислительным путем (путем поглощения кислорода воздуха).

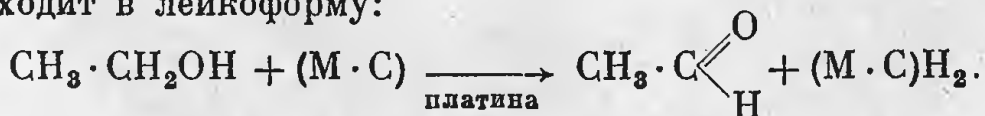
Дальнейшим, правда, односторонним, развитием теории В. И. Палладина является теория Виланда, в настоящее время пользующаяся наибольшим успехом.

В основе теории Виланда, «теории дегидрирования», лежит активирование водорода, входящего в состав молекулы подлежащего окислению вещества. По мнению Виланда, водород активируется при помощи особых ферментов, так называемых дегидраз, и после этого может вступить в реакцию с содержащимся в тканях молекулярным кислородом. По теории Виланда, кислород при окислении играет пассивную роль, выполняя функцию водородного акцептора.

Исходным пунктом для теории Виланда были наблюдения над химическими реакциями окисления. Если в атмосфере, содержащей кислород, взболтать спирт с тонко измельченной платиной, то спирт окисляется в альдегид, а освободившийся водород вступает в соединение с кислородом и образуется вода:

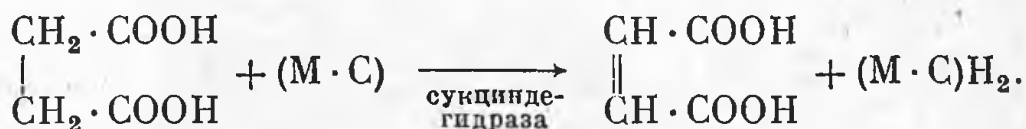


Эта реакция может идти и в отсутствие кислорода, если налицо будет другой водородный акцептор, который может быть восстановлен водородом; в качестве такого акцептора можно взять метиленовую синьку, которая при восстановлении переходит в лейкоформу:



Роль платины в этой реакции заключается в том, что она активировывает водородные атомы в молекуле спирта и делает возможным их присоединение к метиленовой синьке.

Подобные реакции окисления путем дегидрирования, или окисления без участия кислорода, имеют место и в животном организме: такой реакцией является, например, открытое Тунбергом окисление янтарной кислоты в фумаровую в мышечной ткани в присутствии метиленовой синьки:



Фермент, катализирующий эту реакцию, называется «сукциндегидразой».

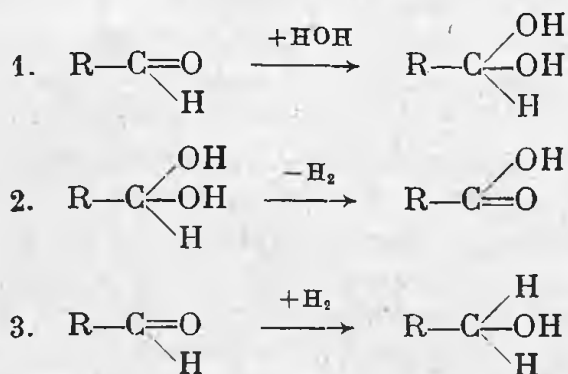
Все подобные процессы, связанные с отнятием водорода от окисляемого вещества (от донатора водорода), могут идти только при наличии вещества, которое связывало бы этот освобождающийся водород, т. е. само восстанавливалось бы. Такие вещества, как упоминалось выше, получили название водородных акцепторов.

Иногда одно и то же вещество является и акцептором для водорода, и донатором водорода, т. е. одни молекулы его окисляются, а другие подвергаются восстановлению.

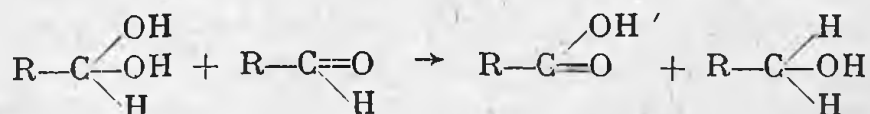
Таков, например, механизм так называемой реакции Каниццаро (Cannizzaro). Под влиянием содержащегося в молоке фермента — фермента Шардингера — альдегиды (при отсутствии воздуха) дисмутируются, т. е. одни из молекул окисляются в кислоту, а другие восстанавливаются в спирт.

В этом случае акцептором для водорода, отщепляемого, как думает Виланд, дегидразой от одной молекулы альдегида (окисляемой тем самым в кислоту), является другая молекула альдегида. Первая молекула альдегида, прежде чем подвергнуться дегидрированию, присоединяет воду, т. е. превращается в гидрат альдегида.

Реакция Каниццаро, по мнению Виланда, идет следующим образом:



Иначе говоря, эту реакцию написать так:



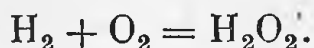
Если вести эту реакцию в присутствии метиленовой синьки, то тогда она играет роль акцептора для водорода, и весь альдегид окисляется в кислоту. В присутствии воздуха акцептором для водорода является кислород воздуха и тогда дегидраза окисляет как будто за счет кислорода воздуха.

На этом основана реакция Шардингера, с помощью которой отличают сырое молоко от кипяченого. Если к молоку прибавить метиленовой синьки и формальдегида, то сырое молоко в течение нескольких минут обесцвечивает метиленовую синьку; кипяченое молоко не обесцвечивает, так как кипячение разрушает дегидразу, окисляющую формальдегид и восстанавливающую метиленовую синьку.

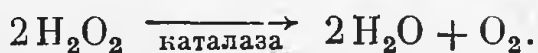
В настоящее время при изучении процессов окисления и восстановления в животном организме пользуются в качестве водородных акцепторов веществами, которые в окисленном и восстановленном состоянии имеют разный цвет и поэтому сразу указывают на наличие того или иного процесса. Одни пользуются для этой цели метиленовой синькой (Тунберг, В. Палладин и др.), другие — *m*-динитробензолом [Липшиц (Lipschitz)].

Тунберг воспользовался метиленовой синькой для разработанного им метода изучения процессов оксидоредукции. При помощи этого метода Тунберг, с одной стороны, открыл ряд веществ, которые могут быть окислены дегидразами при наличии метиленовой синьки в качестве акцептора водорода, а с другой — открыл в различных клетках и тканях ряд дегидраз, которые катализируют дегидрирование или окисление различных веществ при наличии метиленовой синьки в качестве водородного акцептора.

Если при процессах окисления в животном организме, происходящих путем дегидрирования, биологическим водородным акцептором является кислород, то в результате окисления в качестве продукта восстановления кислорода должна образовываться перекись водорода (а не вода, которую мы считаем конечным продуктом окисления водорода в теле животных):



Перекись водорода является для тканей сильным ядом; однако в тканях всюду встречается фермент каталаза, разлагающий перекись водорода на воду и кислород:



Если бы, как это следует по теории Виланда, в тканях животного организма отщепленный от окисляемых веществ водород вступал в реакцию непосредственно с молекулярным кислородом, то в них всегда должна была бы образовываться перекись водорода и всегда в окислительных процессах должна была бы участвовать каталаза, которая бы разлагала эту перекись водорода. Однако имеющиеся в нашем распоряжении наблюдения и экспериментальные данные не говорят в пользу того, чтобы молекулярный кислород реагировал в тканях непосредственно с освобождающимся водородом; окислительные реакции в тканях являются чувствительными к синильной кислоте, в то

время как реакция присоединения водорода к метиленовой синьке (и к кислороду?) является резистентной по отношению к синильной кислоте.

Вследствие этого приходится предположить, что в тканях при окислительных процессах, происходящих путем дегидрирования, при реакции между водородом и молекулярным кислородом имеется какой-то промежуточный механизм, чувствительный к действию синильной кислоты.

Дыхательный фермент Варбурга. Поиски вышеупомянутого промежуточного механизма и явились исходным пунктом для исследований Варбурга над клеточным дыханием.

Фермент, при участии которого осуществляются окислительные процессы, связанные с клеточным дыханием, Варбург назвал дыхательным ферментом (переносящим кислород ферментом дыхания). Как показали исследования Варбурга (см. стр 313), дыхательный фермент является веществом, которое по химической природе близко к гемину, но не тождественно ему.

При кислородном дыхании, осуществляемом с помощью дыхательного фермента, первичной реакцией является не перенос кислорода на окисляемое вещество или на железо дыхательного фермента, но окисление железа фермента из двухвалентного в трехвалентное, иначе говоря, обмен электронами между кислородом и двухвалентным железом. Такое превращение двухвалентного Fe^{++} в трехвалентное Fe^{+++} , осуществляемое молекулярным кислородом, лежит в основе каталитической функции дыхательного фермента.

Окисленный дыхательный фермент (ферриформа с Fe^{+++}) обладает избирательным сродством к определенному веществу, инертному по отношению к кислороду, и может его окислить; при этом дыхательный фермент восстанавливается (переходит в ферроформу), причем трехвалентное железо (гемин) превращается в двухвалентное железо (гем). Таким веществом, с которым реагирует окисленный дыхательный фермент и которое им окисляется, является первый из находящихся в клетках трех цитохромов Кейлина, содержащих в своих частицах железо, а именно цитохром *a*, цитохром *b* и цитохром *c*. Цитохромы отличаются от дыхательного фермента тем, что они не являются аутооксидабельными, т. е. не могут вступать в реакцию непосредственно с молекулярным кислородом.

Вследствие того что редуцированные цитохромы имеют характерные полосы в спектре поглощения, а окисленные цитохромы таких полос не обнаруживают, очень легко путем спектроскопических исследований следить за их поочередным окислением и восстановлением во время клеточного дыхания.

Цитохромы не являются дыхательными ферментами; они являются переносчиками кислорода, обеспечивающими перенос кислорода на вещества, окисляющиеся в клетках. Окисленная ферриформа дыхательного фермента окисляет ферроформу цито-

хрома *a* (с двухвалентным железом) в ферриформу (с трехвалентным железом). Окисленный цитохром *a* восстанавливается, окисляя цитохром *c*; окисленный цитохром *c*, восстанавливаясь, окисляет цитохром *b*. Таким образом, в конечном итоге окисленным оказывается цитохром *b* и он уже может при участии особой ферментной системы обеспечить окисление водорода, отщепленного от подлежащего окислению вещества.

Желтый окислительный фермент. Варбург нашел, что в красных кровяных тельцах, а также и в других клетках, как, например, в дрожжах, содержится еще другой окислительный фермент, не содержащий железа и резко отличающийся своим спектром поглощения от дыхательного фермента и цитохромов, содержащих железо в геминовых ядрах. Активная группа этого фермента представляет собой фосфорный эфир лактофлавина, а коллоидный носитель является белковым веществом. Так как активная группа в окисленном состоянии окрашена в красновато-желтый цвет, чем обусловлена окраска и всего фермента, то он был назван Варбургом и Христианом желтым окислительным ферментом (строение его см. выше, стр. 315).

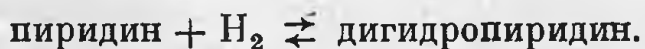
Желтый фермент (окисленный) может быть восстановлен; при этом он теряет свою окраску, которая возвращается при его обратном окислении.

Окисление желтого фермента может быть вызвано молекулярным кислородом; однако оно может быть осуществлено и при помощи других переносящих кислород веществ, как, например, при помощи метиленовой синьки, цитохромов.

Восстановление желтого фермента может быть осуществлено только при участии особого фермента, переносящего водород, или дегидразы, и представляет собой, таким образом, ферментативный процесс. Дегидраза, переносящая водород от субстрата к окисленному желтому ферменту и восстанавливающая последний в бесцветную лейкоформу, состоит из кофермента, являющегося активной группой, и коллоидального носителя.

Химическая природа коферментов (активной группы) дегидраз, как мы видели выше, была выяснена работами Варбурга и Эйлера: они представляют собой дифосфо- и трифосфопиридинпуриндинуклеотиды.

Ферментативное действие дегидразы основывается на том, что активная группа, а именно входящая в ее состав никотиновая кислота, может, присоединяя два водородных атома, отщепленных от субстрата, гидрироваться и обратно, отдавая два водородных атома желтому ферменту, окисляться или дегидрироваться; значит, при обратимом гидрировании кофермента пиридин превращается в дигидропиридин и обратно:

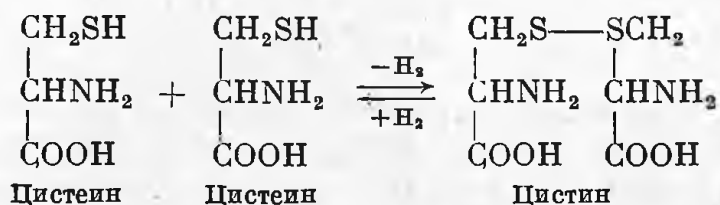


В качестве веществ, переносящих водород, могут функционировать различные содержащиеся в клетках, легко окисляемые

и восстанавливаемые вещества, иначе говоря, вещества, представляющие собой «обратимые редокс-системы», как, например, глутатион и аскорбиновая кислота.

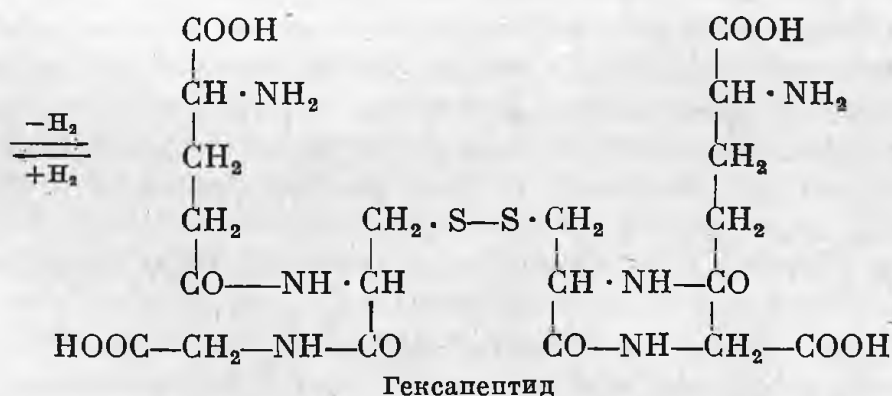
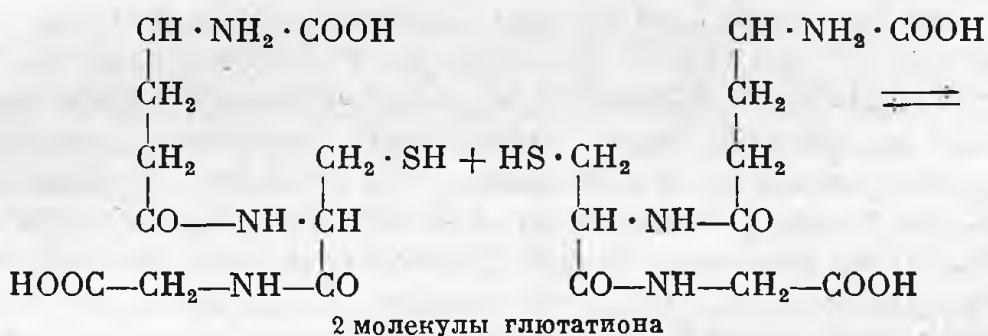
Роль глутатиона. Определенную роль в процессах чередующихся окислений и восстановлений может играть аминокислота цистеин.

Благодаря содержащейся в нем группе SH цистеин легко окисляется (дегидрируясь) в цистин; цистин же может служить водородным акцептором и снова при этом восстанавливаться в цистеин:



Гопкинс (Hopkins) нашел, что почти все клетки тела животного содержат цистеин входящим в состав особого полипептида, построенного из трех аминокислот: глицина (гликоколла), глутаминовой кислоты и цистеина.

Этот трипептид (глутаминил-цистеил-глицин) Гопкинс назвал глутатионом и считал, что ему принадлежит важная роль в окислительно-восстановительных процессах в организме, ибо глутатион легко может окислиться и превратиться в гексапептид, в котором вместо цистеина будет цистин; гексапептид может легко подвергнуться восстановлению и превратиться опять в две молекулы глутатиона:



Эти свойства глутатиона, равно как и цистеина, зависят от присутствия в его молекуле группы SH, которая легко окисляется и легко снова редуцируется.

Если она принимает вид — S—S —, то служит акцептором для водорода; группы SH, наоборот, могут служить донатором водорода. Таким образом, по мнению Гопкинса, глутатион может играть роль катализатора при процессах клеточного дыхания; он является то окислителем, то восстановителем.

Аскорбиновая кислота. В окислительно-восстановительных процессах в организме аналогичную глутатиону роль может играть также аскорбиновая кислота (стр. 374), обладающая сильной редуцирующей способностью. Так как в молекуле аскорбиновой кислоты содержится энольная группировка, которая чрезвычайно легко переходит в дикето-группировку, а последняя снова может перейти в энольную группировку, то аскорбиновая кислота может легко окисляться и восстанавливаться при одновременном восстановлении и окислении другого вещества и, таким образом, служить переносчиком водорода.

4. Различные окислительные системы

Различные биологические окислительные системы можно разделить на группы, не отличающиеся друг от друга принципиально, но различные только в том отношении, входит в них или не входит переносчик водорода или кислорода, а если входит, то какой и сколько.

а) Окислительные системы без переносчика водорода

В системах без переносчика водорода молекула активированного субстрата при участии соответствующего фермента реагирует прямо с молекулярным кислородом, восстанавливая его в перекись водорода.

К числу этих ферментных систем принадлежат такие ферменты оксидазы, как ксантиноксидаза, уриказа, аминокислот-дегидраза.

Эти ферменты объединяются теперь в группа аэробных дегидраз.

Ксантиноксидаза, или, правильнее, ксантиндегидраза, представляет собой фермент, катализирующий окисление пуриновых оснований (ксантина и гипоксантина) в мочевую кислоту и окисление различных альдегидов в соответствующие кислоты.

Ксантиндегидразу называют также ферментом Шардингера.

Окисление пуринов под влиянием ксантиндегидразы идет только при наличии таких водородных акцепторов, как кислород или метиленовая синька; иначе говоря, водород активированных молекул пуринов может реагировать одинаково хорошо как с кислородом, так и с метиленовой синькой. Когда окисление гипоксантина или ксантина происходит за счет молекулярного кислорода, то он восстанавливается в перекись водорода. Если окисление идет за счет метиленовой синьки, то последняя восстанавливается в лейкосоединение, которое может быть вновь окислено (например, молекулярным кислородом).

Окисление альдегидов этой дегидразой происходит одинаковым образом: под влиянием ксантиндегидразы молекулы альдегидов активируются таким образом, что водород реагирует прямо с молекулярным кислородом или с метиленовой синькой.

Ксантиндегидраза содержится в различных тканях и органах животных. Выделяют ее из печени, молока, молочной железы и т. п.

Уриказа является дегидразой, катализирующей окисление мочевой кислоты в аллантоин при наличии молекулярного кислорода в качестве водородного акцептора.

Преобразование мочевой кислоты представляет собой сложный процесс, во время которого имеют место реакции окисления, гидратации и декарбонирования. Уриказа принимает участие только в двух первых реакциях, в результате которых образуется промежуточный продукт (гидроксиацетилен-диуреид-дикарбоновая кислота), превращающийся в результате декарбонирования в аллантаин.

Уриказа содержится главным образом в печени и почках млекопитающих животных; кроме того, она открыта у некоторых беспозвоночных, а также в растениях. Уриказа очень специфична и не окисляет никаких других веществ. При окислении мочевой кислоты кислород, служащий водородным акцептором, восстанавливается в молекулу перекиси водорода.

б) Системы с переносчиками водорода и кислорода

Среди систем, в которых активированные молекулы субстрата (или их активированный водород) реагируют не прямо с кислородом, но через посредство переносчиков кислорода или водорода, наиболее распространенной можно считать систему, в которой переносчиками кислорода являются цитохромы и дыхательный фермент Варбурга:

субстрат — дегидраза — цитохромы a, b, c — дыхательный фермент Варбурга — кислород

• Эта система по существу включает в себе две соподчиненные системы: 1) систему Виланда—Тунберга, состоящую из субстрата и дегидразы (с ее коферментом), и 2) систему Варбурга, состоящую из цитохромов, дыхательного фермента и кислорода.

Первая часть представляет собой типичный случай окисления путем дегидрирования, когда, согласно теории Виланда, под влиянием дегидразы происходит активирование водорода и отщепление активного водорода от субстрата, который, таким образом, оказывается окисленным. Отщепленный активный водород (два его атома) присоединяется к кодегидразе, а именно к содержащейся в ее молекуле никотиновой кислоте (см. выше) по месту одной из двойных связей ее пиридинового кольца; кодегидраза, таким образом, гидрируется (восстанавливается).

Вторая часть — система Варбурга — является типичным случаем окисления при участии кислорода, в основе которого, как думали раньше, лежит активирование кислорода. Согласно теории Варбурга, с молекулярным кислородом реагирует дыхательный фермент в его восстановленной форме: он при этом, как было указано выше, окисляется, переходя из ферроформы в ферриформу. Окисленный дыхательный фермент, реагируя с цитохромом *a*, его окисляет, а сам восстанавливается. Окисленный цитохром *a* окисляет восстановленный цитохром *b*, а сам редуцируется. Окисленный цитохром *b* окисляет, восстанавливаясь, редуцированный цитохром *c*. Окисленный цитохром *c*

вступает в реакцию с редуцированной кодегидразой, причем атом трехвалентного железа окисленного цитохрома окисляет два атома водорода гидрированной кодегидразы, которая при этом дегидрируется, а сам он, принимая электрон, превращается в двухвалентный, т. е. цитохром *c* восстанавливается и может быть снова окислен цитохромом *b* с трехвалентным железом.

Таким образом, две казавшиеся раньше принципиально различными системы Виланда и Варбурга оказываются объединенными в одну окислительную систему и представляют две фазы, две части ее, причем система Виланда является ее начальной фазой, а система Варбурга — ее конечной фазой.

Согласно современным сведениям, все дыхание клеток, например, дрожжевых, происходит при участии этой системы.

Второй системой, в которой между субстратом и кислородом находится несколько переносчиков водорода, является система с желтым ферментом Варбурга и Христиана.

Эта система состоит из следующих звеньев:

субстрат — дегидраза — кодегидраза — желтый фермент — кислород

В работах Варбурга по изучению действия желтого фермента и кодегидразы субстратом была гексозомонофосфорная кислота. Механизм ее окисления таков: гексозомонофосфорная кислота под влиянием дегидразы и кодегидразы дегидрируется, т. е. от нее отщепляются два водородных атома, которые присоединяются к кодегидразе, выполняющей роль водородного акцептора.

Восстановленная кодегидраза не является аутооксидабельной, т. е. ее гидрированный пиридин не может вступать в реакцию непосредственно с молекулярным кислородом, а может реагировать только со специфическими окислителями. Таким окислителем, обладающим специфическим сродством к гидрированным пиридинам, является желтый фермент: с ним (окисленным) и вступает в реакцию гидрированная кодегидраза и, отдавая ему два атома водорода, восстанавливает его (путем гидрирования аллоксазина), а сама снова окисляется и может принять опять два атома водорода от окисляющегося субстрата.

Восстановленный желтый фермент является аутооксидабельным, и входящий в состав его молекулы дигидроаллоксазин может непосредственно вступать в реакцию с молекулярным кислородом; при этом сам желтый фермент окисляется, а кислород восстанавливается, превращаясь в перекись водорода.

Таким образом, при окислении гексозомонофосфорной кислоты или другого подобного вещества два атома водорода передаются кислороду двумя переносчиками, каждый из которых содержит азотистые кольца, которые и подвергаются поочередному гидрированию и дегидрированию.

Роль системы с желтым дыхательным ферментом в окислительных процессах еще окончательно не выяснена.

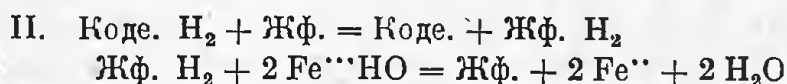
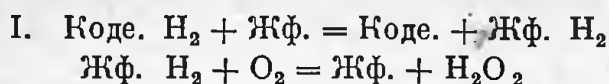
Известно, что окисление различных веществ дегидразами в мышцах, дрожжевых клетках и др. осуществляется при участии желтого фермента. С другой стороны, в дыхании клеток желтый фермент Варбурга и Христиана принимает небольшое участие. Недавно, однако, открыты новые желтые ферменты, переносящие при дыхании клеток водород от дигидропиридина к цитохрому.

Желтый фермент может принимать участие и в окислительных процессах, происходящих при участии железосодержащей ферментной системы, причем в этом случае он реагирует с цитохромом.

Теорелль, изучая существующие в тканях условия для реоксидации желтого фермента кислородом, нашел, что в тканях обычно парциальное давление кислорода настолько невелико, что реоксидация желтого фермента кислородом может иметь место только в очень незначительных размерах; в соответствии с этим желтый фермент в нормальных физиологических условиях не может обуславливать образования сколько-нибудь заметных количеств перекиси водорода.

Вследствие этого Теорелль полагает, что реоксидация желтого фермента происходит главным образом при участии цитохрома *c*, который выполняет роль кислорода или метиленовой синьки. В таком случае указанная схема с желтым ферментом должна быть изменена путем включения в нее цитохрома *c*, содержащего в себе трехвалентное железо.

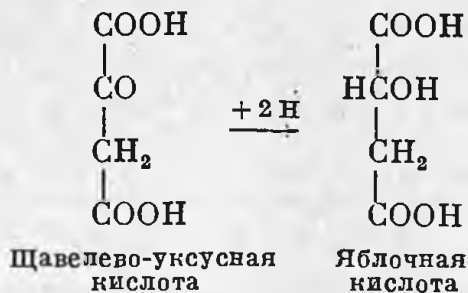
Значит, возможны два пути окисления какого-либо субстрата при помощи кодегидразы и желтого фермента: один путь, когда желтый фермент, восстановленный кодегидразой, реоксидируется кислородом, который, восстанавливаясь, превращается в перекись водорода; и второй путь, когда желтый фермент, восстановленный кодегидразой, реоксидируется окисленным цитохромом *c* ($\text{Fe}^{\cdot\cdot}\text{OH}$); при этом цитохром восстанавливается ($\text{Fe}^{\cdot\cdot}$) и образуется вода:



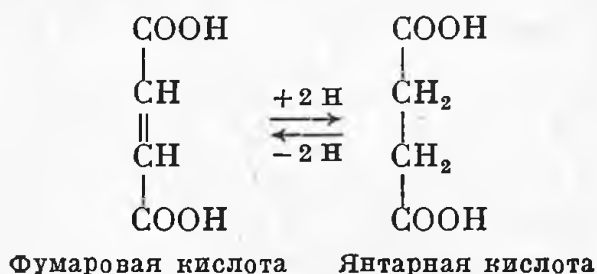
в) Теория Сент-Гиорги о роли дикарбоновых кислот

Сент-Гиорги приписывает большую роль в окислительных процессах, происходящих в животном организме, четырехуглеродным дикарбоновым кислотам. По его мнению, эти вещества (янтарная, фумаровая, яблочная и щавелево-уксусная кислоты) являются своеобразным промежуточным звеном между системой Виланда (дегидразы и кодегидразы) и системой Кейлина-Варбурга (цитохромы, оксидаза).

По мнению Сент-Гиорги, водород, присоединившийся к кодегидразе (амиду никотиновой кислоты) после его отщепления от подвергающегося окислению вещества, переносится на молекулу щавелево-уксусной кислоты, которая, присоединяя два атома водорода, превращается в яблочную кислоту:



Яблочная кислота активируется ферментом маликодегидразой, в результате чего два атома водорода с яблочной кислоты переносятся на желтый (флавиновый) фермент, с которого они передаются fumarовой кислоте. Присоединив два атома водорода, fumarовая кислота восстанавливается в янтарную кислоту. Эта дикарбоновая кислота подвергается дегидрированию, превращаясь обратно в fumarовую кислоту, под влиянием фермента сукциндегидразы; отщепляющиеся при этом два атома водорода окисляются цитохромом с.



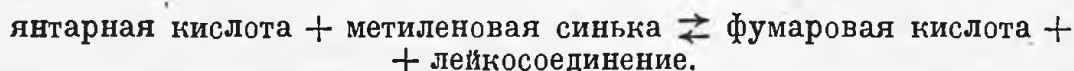
Fumarовая кислота под влиянием фермента fumarазы превращается в яблочную кислоту. Яблочная кислота под влиянием маликодегидразы окисляется в щавелево-уксусную кислоту. Щавелево-уксусная кислота, принимая водород с кодегидразы, снова превращается в яблочную кислоту и т. д.

5. Другие представители десмолаз

а) Дегидразы

Сукциндегидраза (дегидраза янтарной кислоты) является ферментом, дегидрирующим янтарную кислоту и превращающим ее в fumarовую кислоту. Сукциндегидраза, изученная Бателли и Штерн и особенно Тунбергом, находится почти во всех тканях тела животных; ей принадлежит немалая роль в процессах обмена веществ, так как через этап янтарная кислота — fumarовая кислота проходят превращения аминокислот, жирных кислот и углеводов. Янтарная и fumarовая кислоты всегда обнаруживаются в мышцах.

Тунберг изучал дегидрирование янтарной кислоты сукциндегидразой разных тканей, пользуясь в качестве акцептора для водорода метиленовой синькой. Он нашел, что этот процесс обратим, т. е. что образующаяся fumarовая кислота в свою очередь дегидрирует лейкосоединение:



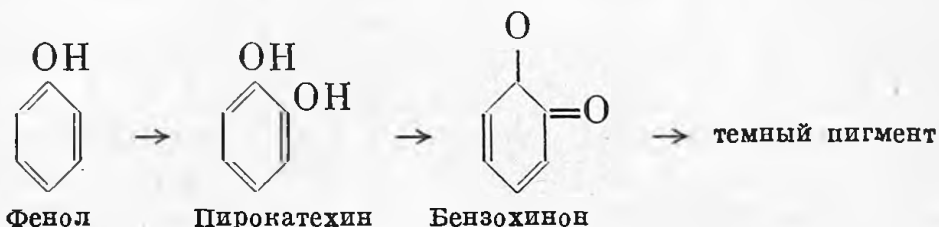
По теории Сент-Гиорги, как мы только что видели, сукциндегидразе принадлежит важная роль в окислительных процессах в организме, а именно в переносе водорода, отщепляющегося от окисляемого вещества, цитохрому; сукциндегидраза реагирует с цитохромом без участия кодегидразы или желтого фермента.

Кроме названных до сих пор дегидраз, в процессах тканевого дыхания важную роль играет ряд дегидраз, специфически дегидрирующих определенные вещества, содержащиеся в клетках, как-то: молочную кислоту, яблочную кислоту, триозофосфорную кислоту, глутаминовую кислоту.

б) Оксидазы

Оксидазы проявляют свое каталитическое действие только в присутствии кислорода, а не каких-либо других водородных акцепторов вроде метиленовой синьки.

К числу оксидаз принадлежит прежде всего фенолоксидаза, или полифенолоксидаза, катализирующая окисление производных фенола (например, пирокатехина), приводящее к образованию пигментов:



Полифенолоксидаза представляет собой медь-протеид (см. выше); атом меди, находящийся в молекуле фермента, окисляет два атома водорода пирокатехина, реагируя с молекулярным кислородом; последний при этом восстанавливается в перекись водорода. Пирокатехин в результате потери двух атомов водорода превращается в хинон, который в живой клетке может быть снова восстановлен.

Тирозиназа также принадлежит к числу оксидаз. В состав тирозиназы входит медь (см. выше). Под влиянием тирозиназы, широко распространенной в животном и растительном мире, тирозин и близкие к нему соединения превращаются в вещества, окрашенные в коричневый цвет, именно в так называемые меланины. Тирозиназе, повидимому, принадлежит важная физиологическая роль в образовании различных темных пигментов.

Превращение тирозина и ему подобных веществ в меланины проходит через три этапа:

- 1) окисление тирозина в красный пигмент;
- 2) обесцвечивание красного пигмента в результате его превращения (спонтанного) в бесцветные, легко окисляемые вещества;
- 3) окисление на воздухе этого бесцветного вещества (с помощью молекулярного кислорода) в меланин [Рапер (Raper) и Вормэлл (Wormall)].

Второй и третий этапы не нуждаются в наличии фермента; окисление бесцветного вещества кислородом воздуха в меланин (второй этап) идет особенно легко при щелочной реакции. Только для первого этапа (окисления тирозина в красный пигмент) необходимо наличие фермента тирозиназы.

Пероксидазы. Пероксидазы содержатся преимущественно в растительных клетках, однако известны и животные пероксидазы. Роль пероксидаз в обмене веществ еще не ясна; возможно, что пероксидазы разлагают перекись водорода, образующуюся при аэробном дыхании клеток низших организмов, и переносят кислород на могущие быть окисленными вещества, главным

образом на ароматические вещества, из которых путем дегидрирования образуются хиноны.

Пероксидазы состоят из активной группы, каковой является гемин, и коллоидального носителя белковой природы.

Пероксидазным действием обладает также гемоглобин. Это его свойство используют для того, чтобы открыть гемоглобин, появляющийся в моче в результате патологических процессов. Для этой цели к моче прибавляют бензидин или гваяковую смолу и перекись водорода: при наличии гемоглобина бензидин окисляется, превращаясь в зеленый пигмент.

Каталаза. Каталаза производит расщепление перекиси водорода на воду и кислород. Ее физиологическая роль у низших животных подобна роли пероксидазы. Однако каталаза присутствует почти во всех клетках растительных и животных организмов, особенно много ее в крови и в печени позвоночных животных. Роль ее в аэробных клетках не выяснена; повидимому, ее нужно отнести к числу компонентов обычных биологических окислительных систем. Свойства каталазы и влияние на нее различных активаторов изучены Л. С. Штерн.

Каталаза построена подобно пероксидазе; ее активной группой является гемин, идентичный с гемом гемоглобина (Цейле), а коллоидальным носителем является специфический белок.

ЛИТЕРАТУРА К ДВЕНАДЦАТОЙ ГЛАВЕ

C. Oppenheimer, *Die Fermente und ihre Wirkungen*, 5. Aufl., T. 2, 1924—1926. — H. Euler, *Chemie der Enzyme*, T. I, 3 Aufl., 1925; T. II, 3 Aufl., 1922—1926; T. III, 1934. — Смородинцев, *Ферменты растительного и животного царства*, 1—3. — P. Rona, *Fermentmethoden*, 1926. — Oppenheimer-Pincussen, *Methodik der Fermente*, 1927—1928. — Oppenheimer u. Kuhn, *Lehrbuch der Enzyme*, 1927. — Бейлисс, *Природа действия энзимов*, 1927. — Вальдшмидт-Лейтц, *Ферменты, их действия и свойства*, 1929. — Эппенгеймер и Кун, *Ферменты*, 1932. — Гарден, *Химия брожения*, 1933. — Willstätter, *Untersuchungen über Enzyme*, 1928. — Haldane, *Enzymes*, 1930. — Haldane a. Stern, *Allgemeine Chemie der Enzyme*, 1932; *Ergebnisse der Enzymforschung*, T. I и след., 1932—1939. — К. Оппенгеймер, *Химические основы жизненных процессов*, 1934.

ТРИНАДЦАТАЯ ГЛАВА

ВИТАМИНЫ

I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИТАМИНОВ

В предыдущих главах мы познакомились с различными органическими веществами, как входящими в состав того материала, из которого построено наше тело, так и содержащимися в принимаемой нами пище. Исследования последних двух десятилетий выяснили, что этими веществами не ограничивается круг соединений, содержащихся в принимаемой нами пище. Ко всем описанным выше пищевым веществам мы должны прибавить еще одну группу соединений, про которые мы знаем, что они выполняют в нашем теле, равно как и в теле других животных, очень важную роль. Эти вещества называются витаминами.

Витамины мы можем назвать пищевыми веществами: они содержатся в различных пищевых продуктах в очень малых количествах и в таких ничтожно малых количествах проявляют в организме человека и животных свою роль веществ, регулирующих ход процессов обмена в клетках.

Название витамин не является единственным для этих веществ; называли их также дополнительными пищевыми веществами (Гопкинс), неизвестными пищевыми факторами, нутраминами (Абдергальден), но наиболее распространенным является название, предложенное Функом, — витамин.

Мысль о том, что должны быть еще какие-то вещества, кроме всех описанных выше, возникла при попытках кормления животных очищенными пищевыми веществами, чтобы выяснить необходимость присутствия в пище того или другого из них. Эти попытки кончались неудачей, и потому именно, как мы это знаем теперь, что в этих очищенных пищевых рационах не было витаминов.

Первые более точные данные о роли и значении витаминов были получены при выяснении причины болезни бери-бери, широко распространенной в Японии и вообще в Восточной Азии.

Бери-бери заболевают люди, питающиеся белым, или так называемым полированным, рисом¹. Причина болезни заключается в том, что в такой пище отсутствуют необходимые для нормальной жизнедеятельности клеток тела вещества. Эти вещества содержатся в наружном слое рисовых зерен, отходящем в отруби при приготовлении белого риса; поэтому бери-бери не заболевают люди, питающиеся красным (неочищенным) рисом или питающиеся белым рисом вместе с отрубями. Эти вещества и представляют собой витамины, как их назвал Функ, которому вместе с Эйкманом, Гопкинсом, Стинбоком, Гессом и др. и принадлежит главная заслуга в деле выяснения важной роли витаминов в животном организме.

Бери-бери представляет собой, таким образом, болезнь, обусловленную отсутствием в пище витамина. Такие болезни называются авитаминозными, или авитаминозами.

К числу авитаминозов относится не одна бери-бери. Имеются и другие болезни аналогичного происхождения. Все они вызваны отсутствием в пище витамина, но не того, отсутствие которого является причиной бери-бери, а других, так как теперь мы знаем, что имеется несколько разных витаминов. Эти различные витамины отличаются друг от друга химической природой, присутствием не в одних и тех же продуктах и различной ролью в животном организме, так как отсутствие их в пище вызывает неодинаковые болезни.

В настоящее время можно считать установленным существование целого ряда витаминов. Теперь насчитывают их восемь — десять или даже больше. Принято обозначать их начальными буквами латинского алфавита. Обычно их разделяют на две большие группы: а) витамины, растворимые в жирах, и б) витамины, растворимые в воде.

К первой группе относятся:

- 1) витамин А — антиксерофтальмический, раньше считавшийся специфическим витамином роста,
- 2) витамины D — антирахитные,
- 3) витамин Е, или витамин размножения.

Ко второй группе относятся:

4—9) витамины В; считают, что в состав комплекса В входит не менее шести отдельных витаминов, отличающихся между собой по физико-химическим свойствам (в отношении, например, термолабильности) и по биологическому действию на животный организм;

- 10) витамин С — противоцинготный (антискорбутный).

¹ Если с рисовых зерен снимается только кожица (что и бывает при обработке риса на ручных мельницах), то остаются зерна, окрашенные в кирпично-красноватый цвет. При обычной очистке риса на специальных мельницах с зерен сдирается не только кожица, но и наружный красноватый слой зерна — получается белый полированный рис. Оболочка и наружный слой идут в отруби.

При отсутствии витаминов в пище наступает ряд симптомов, указывающих на возникновение различных расстройств в жизни животного организма; сперва выступают на сцену симптомы неспецифические, общие всем формам авитаминозов, а именно потеря аппетита, падение веса. У молодых животных (растущих) характерным симптомом является остановка роста, за которой уже позже следует падение веса.

Эти симптомы не являются строго характерными именно для витаминного голодания: они наблюдаются и при других формах недостаточности пищи, как, например, при питании биологически неполноценным белком, в случае бедности пищи некоторыми минеральными веществами и т. п.

Что касается кривой падения веса, то нужно отметить, что при количественном голодании кривая веса сразу начинает падать, а при качественном (в частности, витаминном) голодании это падение наступает не сразу и первое время кривая может даже несколько подниматься.

Вслед за этими неспецифическими симптомами наступают явления специфические, характерные для отсутствия в пище того или другого витамина.

Нередко животные, подвергнутые витаминному голоданию, погибают при наличии только общих неспецифических явлений, т. е. раньше, чем появятся симптомы, характерные для той или иной формы авитаминоза. Здесь дело зависит и от вида животного, так как различные животные неодинаково реагируют на отсутствие того или другого витамина в пище, а также от того, насколько авитаминоз является полным, т. е. вполне ли исключен данный витамин из пищи или он в ней еще содержится хотя бы в виде ничтожных следов.

II. РАСПРОСТРАНЕНИЕ, СВОЙСТВА И РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ВИТАМИНОВ

1. Витамин А

Исходным моментом для исследований над витамином А, относящимся к группе витаминов, растворимых в жирах или жировых растворителях, явились опыты, показавшие, что животные не могут существовать при питании кормами, подвергнутыми экстрагированию эфиром, спиртом или другими подобными растворителями, и что, стало быть, в пище должны быть всегда какие-то жировые или близкие к жирам вещества.

Дальнейшие опыты показали, что далеко не все жиры содержат эти вещества, так как если неполноценность обезжиренной пищи можно было исправить, прибавляя к ней рыбий жир, сливочное масло, желток куриный и т. д., то, с другой стороны, прибавление к пище таких жиров, как свиное сало, маргарин, растительные масла, оказывалось безрезультатным.

Следствия отсутствия в пище витамина А. При отсутствии в пище витамина А прежде всего наблюдается остановка роста и падение веса молодых животных, что и заставило вначале витамин А называть витамином роста.

Однако эти симптомы не являются специфическими для А-авитаминоза, ибо они наступают также при отсутствии в пище и других витаминов и при других видах пищевой недостаточности. Специфически симптомами А-авитаминоза являются изменения в эпителии, связанные с его ороговением. Особенно характерны для отсутствия витамина А в пище изменения в роговице, наблюдаемые как у подопытных животных, так и у маленьких детей при кормлении их снятым молоком, маргарином и др.

Этим изменениям подвергается эпителий роговицы глаза, затем поражаются и слезные железы, роговица высыхает; все это ведет вначале к поверхностному изменению роговицы, называемому кератомалацией, а затем к более глубокому поражению роговицы — ксерофтальмии и, в конце концов, может привести к слепоте.

Все эти расстройства могут наступать у грудных детей, если женское или коровье молоко бедно витамином А, что может быть, как мы увидим дальше, вызвано отсутствием витамина А в пище кормящей женщины или отделяющей молоко коровы.

Следующим характерным симптомом отсутствия в пище витамина А является потеря способности видеть ночью (гемералопия), не передающаяся по наследству.

У крыс при А-авитаминозе наблюдаются также характерные изменения слизистой оболочки влагалища.

Распространение витамина А. Витамин А содержится в различных жирах животного происхождения (в жире молока, в сливках, в сливочном масле, в яичном желтке, в жире печени и других органов — мозг, сердце). Особенно много его в рыбьем жире. Нет витамина А или его очень мало в свином сале и особенно в свином смальце.

Часто содержание витамина в пищевых продуктах изменяется параллельно со степенью окраски этих продуктов в красновато-желтый цвет. Содержание витамина А в молоке или в масле находится в зависимости от пищи животных, т. е. от того, питаются ли они продуктами, богатыми витаминами А или провитаминами, из которых может образоваться витамин, или, наоборот, продуктами, бедными этим витамином. В связи с этим коровье молоко летом, когда коровы пасутся на лугах и едят богатый витамином А корм, богаче витамином А, чем зимой, при стойловом содержании животных. Количество витамина А в женском молоке также находится в зависимости от пищи кормящей женщины. Рыбий жир в 100 раз богаче витамином А, чем сливочное масло, ибо достаточное для молодых крыс количество витамина А содержится в 1,7—5 мг рыбьего жира и в 200—400 мг сливочного масла. Такое богатство витамином А печени рыб (откуда добывается продажный рыбий жир) объясняется тем, что растительный и животный планктон, которым питаются рыбы, очень богат витамином А. В отношении одной из диатомо-

вых водорослей экспериментально доказано образование в ней витамина А.

При продолжительном хранении рыбьего жира количество витамина в нем уменьшается: вообще различные сорта рыбьего жира могут сильно отличаться по содержанию в них витамина.

Гульмес нашел, что дозы рыбьего жира, которыми удается вылечивать ксерофтальмию у крыс, колеблются в пределах от 0,7 до 8 мг в день в зависимости от сорта рыбьего жира.

Из растительных продуктов наиболее богаты витамином зеленые части растений, которые и являются главным источником витамина для животного организма. Особенно богат им шпинат, затем идут зеленые салаты, многие сорта клевера, различные сорта капусты, брюква, разные травы, люцерна.

Гораздо меньше витамина А в клубнях и корнеплодах, как, например, в бураках, в сахарной свекле; исключением является морковь и желтый (сладкий) картофель: в белом картофеле имеются только следы витамина А. Богаты витамином томаты; наоборот, в винограде, яблоках, грушах его нет совсем.

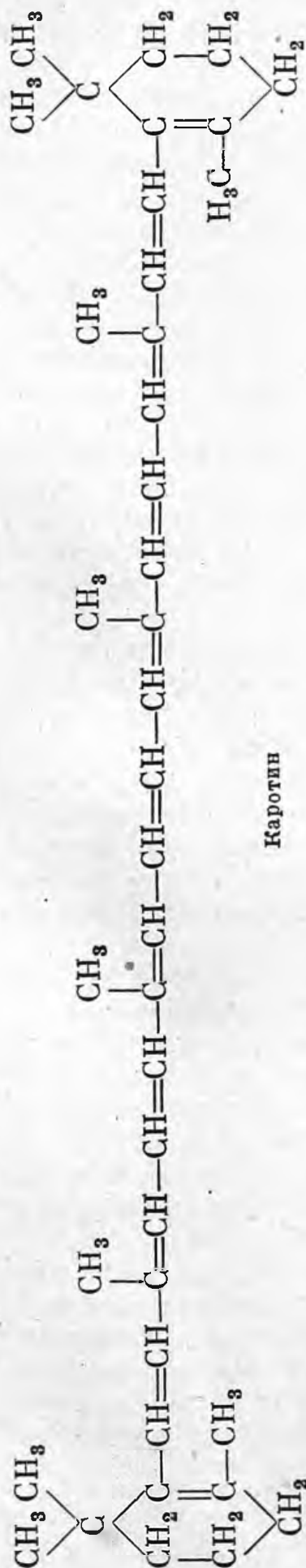
Семена некоторых растений (например, ржи, пшеницы, проса, кукурузы, льна, конопля) также довольно богаты витамином А, но продажные растительные масла витамина почти не содержат¹, равно как и растительные маргарины (табл. на стр. 371, 372).

Химическая природа витамина А. Исследования над содержанием витамина А в различных растительных продуктах показали, что содержание витамина А в них находится в определенном соотношении с содержанием в них красновато-желтого пигмента каротина или близких к нему пигментов — так называемых каротиноидов.

Содержание витамина А часто меняется параллельно содержанию каротиноидов; морковь, томат, кукуруза тем богаче витамином А, чем сильнее окрашены в красновато-желтый цвет, благодаря большему содержанию пигмента каротина; точно так же желтое молоко, желтое масло богаче витамином А, чем белые. Вследствие этого американский биохимик Стинбок (Steenbuck) высказал предположение о химической близости витамина А к каротину. Эту мысль он подтвердил опытами над крысами; в этих опытах ему удалось прибавлением к корму каротина заместить отсутствие в нем витамина А.

С категорическим опровержением мнения Стинбока выступил, однако, Дремонд (Drummond), утверждая, что только неочищенный каротин может оказывать благоприятное влияние на крыс, посаженных на корм, лишенный витамина А; чистый каротин никакими витаминными свойствами не обладает, и поэтому,

¹ Вероятно, продажные растительные масла потому лишены витамина А (см. А. Палладин, *Bioch. Zschr.*, 137, 208, 1923), что семена перед извлечением из них масла поджариваются. По той же причине нет витамина А в свином смальце.



Каротин

стало быть, не может быть речи о химической близости витамина А к каротину. Это свое мнение Дремонд с упорством отстаивал в течение ряда лет, тем более что некоторые данные [как, например, изолирование Такахаши и Каваками (1923) из жира печени черепах бесцветного вещества, обладавшего действием витамина А] говорили как бы в его пользу.

Однако в то же время накапливалось все больше и больше данных, подтверждавших мнение Стинбока. Эйлер (Euler, 1928) подтвердил, что каротин в количестве тысячных долей миллиграмма предохраняет крыс, посаженных на пищу, лишенную витамина А, от авитаминоза; ему же вместе с Каррером (Karrer) удалось показать, что этим свойством обладает и максимально очищенный каротин. Было установлено, что по мере очистки каротина возрастает его витаминная активность. Далее Мур (Moore) показал, что в печени животных увеличивается количество витамина А, если животному давать каротин.

В конце концов, была выяснена причина, обусловившая ошибочность результатов опытов Дремонда, что было признано и им самим: он давал крысам рацион Мак Колума (McCullum), в котором отсутствовал витамин D; этого не учел Дремонд и результат отсутствия в пище витамина D приписал неспособности каротина (который прибавлялся к рациону Мак Колума) заменить витамин А.

Оставалось решить вопрос, является ли каротин витамином А или провитамином, т. е. веществом, из которого в животном организме образуется витамин А.

Каротин принадлежит к числу пигментов, наиболее распространенных в растительном и животном мире; он постоянно сопутствует хлорофиллу. Каротин встречается в виде двух изомеров: α и β , из которых α оптически не активен, а β оптически деятелен и вращает плоскость поляризации вправо.

Каротин содержится всюду в очень небольших количествах, так, например, в свежей моркови — 2—3 мг в 100 г; в яични-

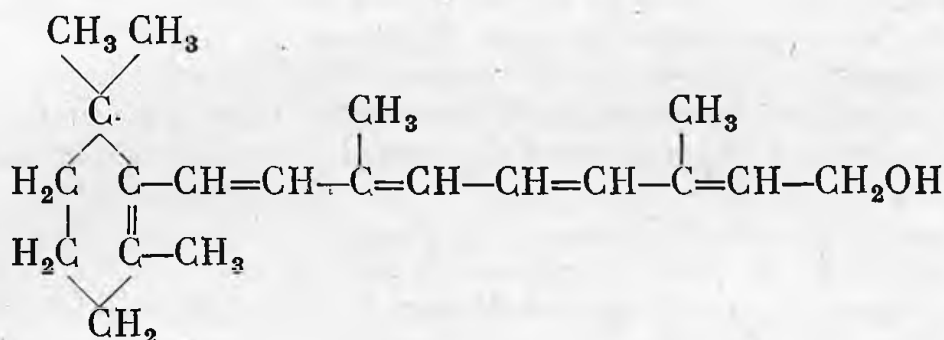
ках — 3 мг в 1 кг; в корковом слое надпочечников — 10 мг в 1 кг; в кровяной плазме — следы.

Каротин дает с раствором треххлористой сурьмы в хлороформе голубую окраску.

Каротин не идентичен витамину А; это доказывает изучение спектров поглощения каротина и препарата витамина А из рыбьего жира, равно как сравнение спектров поглощения голубых растворов, получаемых при действии хлороформных растворов треххлористой сурьмы на хлороформные растворы каротина и витамина А, и т. д.

Витамин А образуется из каротина; при кормлении животных каротином он откладывается в виде витамина А в их печени, а также в легких и почках.

После того как были открыты рыбьи жиры, очень богатые витамином А, Каррер с сотрудниками выделили в достаточном для анализа количестве витамин А из печеночного жира рыб полтуса (*Hippoglossus*) и скумбрещуки (*Scombresox saurus*), обладавший в 10 раз большей активностью, чем каротин, и установили его структуру:



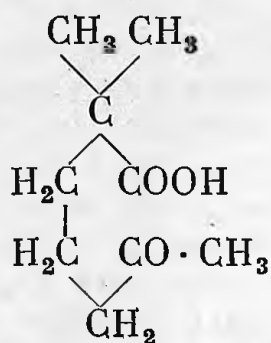
Витамин А

Как видно из этой формулы, молекула витамина А представляет собой как бы половину молекулы каротина и может быть получена из последнего путем окислительного расщепления. При окислительном распаде витамина А получают те же продукты, что и при окислении каротина, а именно героновая кислота и уксусная кислота (3 молекулы).

Наличие в молекуле витамина А спиртовой группы доказывается возможностью образования сложных эфиров, которые также обладают витаминными свойствами.

Содержание витамина А в печеночных жирах разных животных очень различно. Печеночные жиры рыб зимой гораздо беднее витамином А, чем летом; например, рыбий жир камбалы летом в 20 раз богаче витамином А, чем зимой.

Вот несколько данных о сравнительном содержании витамина А в печеночных жирах различных животных, выраженном



Героновая кислота

в так называемых «единицах рыбьего жира» [С. L. О.-единицы (Codliver-oil)]:

Тюлень	0
Белый медведь	0
Кулик	200
Курица	75
Гусь	75
Щука	30
Окунь	29
Камбала (Solea)	350
Лосось	143
Скумбрещука (Scombrosox)	500
Морская камбала	800
Морской окунь (Stercolepis)	3000

В теле животных содержится и каротин, и витамин А, который может образоваться в нем из каротина.

В растениях также, повидимому, кроме каротина, может содержаться витамин А; Гельштрём (Hellström) обнаружил его в листьях ячменя.

В настоящее время известно, что, кроме каротина, провитамином витамина А является также криптоксантин ($C_{40}H_{56}O$) — пигмент, содержащийся в желтой кукурузе.

Витамин А в чистом виде нестойк; особенно легко он разрушается при окислении (особенно вместе с нагреванием) и при гидрогенизации. Витамин А, содержащийся в различных естественных пищевых продуктах и не изолированный из них, является более стойким; так, например, он довольно стоек при нагревании.

Механизм физиологического действия витамина А окончательно не выяснен. Можно думать, что основная роль витамина А заключается в том, что он стимулирует образование клеток. На это указывает наблюдение, что под влиянием витамина А увеличивается количество пуринов в растущих тканях, а пурины, как мы знаем, необходимы для образования ядер клеток. С таким представлением о роли витамина А хорошо согласуется то, что при А-авитаминозе все основные и вторичные симптомы связаны с изменением клеток (эпителиальных) в таких частях тела, как слизистые оболочки дыхательных путей, слезные железы, слюнные железы, пищеварительный тракт, матка и кожа.

Витамин А выполняет в теле животных еще другую важную роль, а именно роль, связанную с его участием в химизме зрения. Сетчатка глаза, а именно палочки сетчатки, содержат особый пигмент розового цвета, так называемый зрительный пурпур или родопсин. Под действием света родопсин обесцвечивается, превращаясь в желтый ретинен; этот процесс является первым в цепи процессов, связанных со зрением (с восприятием световых ощущений). В темноте снова образуется зрительный пурпур.

Сначала было обнаружено наличие в сетчатке значительных количеств витамина А, что уже навело на мысль о связи между витамином А и зрительным пурпуром (родопсином). Затем эта связь и участие витамина А в химизме зрения были выяснены исследованиями Уолда (Wald). Оказалось, что родопсин представляет собой соединение витамина А или какого-то его деривата с белковой молекулой. Под воздействием света родопсин подвергается фото-химическим превращениям, при которых он сперва превращается в «зрительную желтую» в силу образования желтого ретинена (являющегося каротиноидом неизвестной пока структуры) и белка, а затем совсем обесцвечивается, когда образуются молекулы свободного витамина А.

Для нового светового восприятия необходимо, чтобы снова образовался родопсин, а для этого необходим витамин А, необходима доставка новых количеств витамина А, так как часть витамина А, образующегося на свету из ретинена, необратимо теряется. При отсутствии витамина А и при недостатке его ресинтез родопсина задерживается и способность к зрению ослабевает. Прежде всего нарушается способность к зрению при слабом освещении, в сумерки; поэтому-то в результате А-авитаминоза и может наступить, как указано выше, куриная, или ночная, слепота (гемералопия), которая заключается в том, что у больных днем зрение является нормальным, а при слабом освещении в сумерках они утрачивают способность видеть.

При недостатке родопсина (зрительного пурпура) или нарушении его ресинтеза, вследствие отсутствия в распоряжении животного организма достаточных количеств витамина А, нарушается (ослабевает) способность глаза к адаптации и, в первую очередь к адаптации к темноте. Необходимый для ресинтеза родопсина витамин А животный организм, повидимому, прежде всего получает из пигментного эпителия сетчатки, в котором при нормальных условиях питания всегда можно обнаружить витамин А.

Химические методы определения витамина А. Наиболее распространенной качественной пробой на витамин А является цветная реакция с треххлористой сурьмой: насыщенный раствор безводной треххлористой сурьмы в чистом хлороформе в количестве 2 см³ прибавляют к 0,2 см³ 20% раствора рыбьего жира в хлороформе.

После смешивания жидкость при наличии витамина А окрашивается в яркосиний цвет, интенсивность которого пропорциональна витаминной активности препарата. Каротин с треххлористой сурьмой дает сине-зеленую окраску.

Витамин А₂. В то время как в сетчатке млекопитающих, лягушек и морских рыб содержится вышеуказанный, окрашенный в розовый цвет светочувствительный пигмент родопсин, у пресноводных рыб, по данным Уолда, в палочках сетчатки

тиновой кислоты, содержащейся в дрожжах. Кун (Kuhn) и другие открыли в дрожжах и в других продуктах витамин В₂, который оказался рибофлавином. Далее был открыт пиридоксин (витамин В₆) и т. д.

Таким образом, было установлено, что то, что раньше считалось одним витамином, представляет собой комплекс нескольких различных витаминов, играющих различную роль в животном организме и представляющих собой различные в химическом отношении вещества. Общим для всех их является то, что все они представляют собой вещества, растворимые в воде. Одни из веществ группы витаминов В получены в чистом виде и для них выяснена их химическая природа (состав и строение); некоторые из них получены синтетическим путем; другие, наоборот, изучены очень мало и еще ничего нельзя сказать об их химической природе.

Сперва витамины В называли, прибавляя цифры 1, 2, 3 и т. д. к букве В; в соответствии с этим антиневритный витамин называют витамином В₁. По мере выяснения роли и химической природы отдельных компонентов этой группы стали давать им другие названия, которые в ряде случаев вытеснили старые буквенные названия.

Мы опишем здесь те витамины, входящие в состав комплекса витаминов В, которые изучены в настоящее время настолько, что есть полная уверенность в их существовании как отдельных витаминов с определенной физиологической ролью; к числу таких веществ относятся:

- 1) витамин В₁, предохраняющий от бери-бери и полиневрита, называемый также тиамином и аневрином;
- 2) витамин В₂, или рибофлавин, влияющий на рост;
- 3) витамин В₆, или пиридоксин, называемый также адермином, антидерматитный витамин;
- 4) никотиновая кислота, или витамин РР, предохраняющий от пеллагры;
- 5) пантотеновая кислота-витамин, излечивающий дерматит цыплят;
- 6) биотин, или витамин Н, вещество, необходимое для роста дрожжей и бактерий;
- 7) пара-аминобензойная кислота;
- 8) инозит.

А. Витамин В₁, или аневрин

Бери-бери и экспериментальный полиневрит. Как уже было сказано выше, при отсутствии в пище витамина В₁ наступает авитаминозная болезнь бери-бери. Первые симптомы болезни неспецифические — потеря аппетита, падение веса, затем расстройства со стороны обмена веществ и, наконец, как специфический симптом — расстройства со стороны нервной системы как центральной, так и периферической, причем развиваются

судороги, параличи; все это, в конце концов, приводит к смерти.

Что причина бери-бери действительно заключается в отсутствии в белом рисе витамина B_1 , доказывают опыты кормления рисом птиц (голубей, кур): при кормлении рисом у голубей наступает такой же, как у людей, авитаминоз с теми же самыми расстройствами в обмене веществ и параличами, получивший название экспериментального полиневрита. Как бери-бери, так и полиневрит вылечиваются рисовыми отрубями или дрожжами или извлеченным из них витамином B_1 .

Если витамин B_1 отсутствует в пище растущих животных, то их рост сперва приостанавливается, а затем их вес начинает падать и, в конце концов, животные погибают.

Распространение. Витамин B_1 содержится в разнообразных пищевых продуктах, главным образом растительного происхождения. Наиболее богаты витамином B_1 дрожжи. Много его в зернах разных злаков, причем в зернах одних злаков витамин B_1 содержится главным образом в наружном слое зерна или же в зародышевой части, как, например, в рисе, пшенице, кукурузе, а в других, например, в зернах ржи, распределен более равномерно по всему зерну.

В картофеле витамина B_1 немного, но все-таки достаточно, чтобы при употреблении в пищу картофеля можно было покрыть суточную потребность в этом витамине. Очень богаты витамином B_1 морковь, затем шпинат, капуста, свекла, бобы, горох, баклажаны, апельсины, яблоки и груши (меньше).

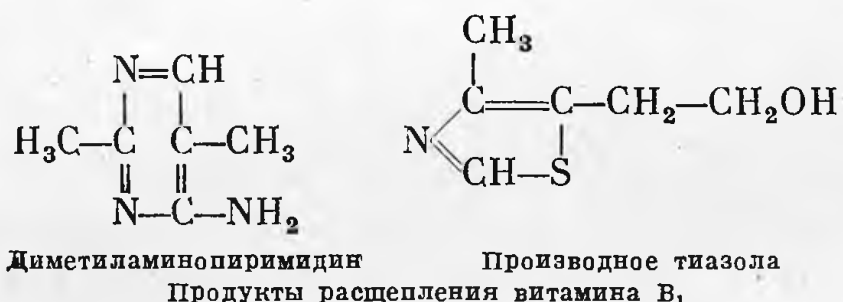
Из продуктов животного происхождения по содержанию витамина B_1 на первом месте стоят молоко и яйца; кроме того, он содержится в разных органах тела животных (печень, мозг, сердце, мышцы). В молоке витамин B_1 содержится не в жире молока, а в молочной сыворотке.

Свойства. Витамин B_1 растворим в воде, за что он и получил название водного витамина; растворим он также в 95° спирте. Он довольно стоек (по сравнению с энзимами) при нагревании. Обычное кипячение не вызывает сколько-нибудь заметного разрушения витамина B_1 , особенно при кислой реакции. Длительное кипячение, а особенно нагревание до более высокой температуры (до 120°) разрушают витамин B_1 ; это разрушение идет еще быстрее при щелочной реакции.

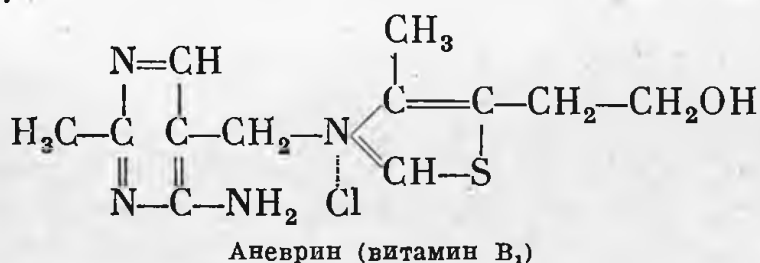
Химическая природа витамина B_1 . Изучение химической природы витамина B_1 началось раньше изучения состава и строения всех других витаминов, а именно с 1912 г., когда впервые попробовал изолировать витамин B_1 из отрубей и выяснить его состав Функ (Funk); ему удалось получить кристаллический продукт состава $C_{17}H_{20}O_7N_2$, обладавший витаминными свойствами; однако ни ему, ни целому ряду исследователей после него не удавалось получить вполне чистый витамин B_1 и приступить к выяснению его строения (Сузуки, Гофмейстер, Янсен

и Донат и др.). Получить витамин в чистом виде удалось лишь в 1932 г. Виндаусу, который, приступив к изучению его строения, прежде всего подтвердил более старые данные Зейделя о наличии в молекуле витамина серы.

Решающих успехов в деле выяснения химической природы витамина В₁ достиг в 1935 г. Уильямс после открытия реакции сульфитного расщепления витамина. Эту реакцию Уильямс открыл, желая применить сернистую кислоту для предохранения витаминных экстрактов из рисовых отрубей от бактериального распада; оказалось, что при действии сернистой кислоты витаминные экстракты быстро теряют активность. Выясняя причины потери витамином В₁ активности при действии на него сернистой кислоты, Уильямс нашел, что под влиянием сернистой кислоты витамин В₁ при комнатной температуре полностью расщепляется на два вещества, каждое из которых содержит по 6 атомов углерода в своей молекуле: одно из них является аминопиримидином, а другое — производным тиазола:



Изучение строения этих продуктов распада, а также строения содержащегося в дрожжах тиохрома, образующегося из витамина В₁ при его окислении, дало возможность Уильямсу в 1937 г. окончательно установить строение витамина В₁, или аневрина:



Правильность установленной Уильямсом структурной формулы витамина В₁ подтвердили затем и другие исследователи (Греве, Андерзак и Вестфаль).

Вскоре после этого Уильямс, а затем и другие исследователи разработали методы синтеза и синтезировали витамин В₁, подтвердив этим еще раз правильность установленной Уильямсом структуры аневрина, или витамина В₁. Таким образом, в настоящее время химическая природа витамина В₁ не только полностью выяснена, но и разработаны пути его синтеза.

Роль витамина В₁. Наступающее при отсутствии в пище витамина В₁ заболевание бери-бери характеризуется не только вышеупомянутым расстройством функций нервной системы, но и отеками, а также тяжелыми расстройствами сердечной деятельности. Характерным для В₁-авитаминоза является также повышение содержания жира в крови, т. е. липемия, зависящая от изменения функций коры надпочечников. Дело в том, что при отсутствии витамина В₁ кора надпочечников увеличивается в размерах. Имеются указания на то, что витамин В₁ необходим для нормального протекания процессов всасывания в кишечнике, особенно всасывания жиров.

Исследования над голубями, питавшимися белым рисом, т. е. лишенными доставки витамина В₁, показали, что экспериментальный полиневрит связан с понижением температуры тела, которое обуславливается уменьшением интенсивности газового обмена (уменьшением выделения углекислого газа перед началом судорог и во время них). Абдергальден и другие исследователи обнаружили также понижение газообмена в отдельных тканях полиневритных голубей. Газообмен во всем организме или в отдельных тканях приходит к норме после доставки дрожжей или вытяжек из них, содержащих витамин В₁. Параллельно с этим возвращается к норме и температура тела.

Расстройства функций нервной системы и сердечной деятельности зависят от расстройств в углеводном обмене в центральной нервной системе и в сердце, наступающих при отсутствии в пище витамина В₁. Срезы из головного мозга полиневритных животных обнаруживают исключительно низкое дыхание. Так же низок и дыхательный коэффициент мозговой ткани. Прибавление витамина В₁ повышает как потребление кислорода, так и дыхательный коэффициент нервной ткани. Стало быть, повышается углеводный обмен.

Все это указывает на то, что витамин В₁ обеспечивает нормальный ход процессов углеводного обмена в головном мозгу, в сердечной мышце, а также в почках. На это указывает также накопление в головном мозгу полиневритных животных больших количеств пировиноградной кислоты. Введение в организм полиневритных голубей витамина В₁ влечет за собой, как показал Петерс, уменьшение содержания пировиноградной кислоты в мозгу и крови.

Согласно новейшим данным, витамин В₁ находится в близкой связи с ферментом, принимающим участие в углеводном обмене.

Ломан нашел, что кокарбоксилаза, являющаяся коферментом карбоксилазы, под влиянием которой пировиноградная кислота во время спиртового брожения распадается на уксусный альдегид и угольную кислоту, является пирофосфорным эфиром аневрина и имеет следующее строение:

молоке содержится витамин В₁, количество которого зависит от содержания его в потребляемой пище.

**Содержание витамина В₁ (в 100 г продукта)
в крысиных единицах**

Сухие дрожжи	200
Ростки пшеницы	100
Зародыши	130
Орехи	100
Горох	600
Чечевица	600
Хлеб из цельного зерна	40
Шпинат	30
Капуста	25
Морковь	25
Томаты и картофель	10
Яблоки	15
Печень	150
Сердце быка	40
Мозг быка	35
Мышцы	25
Почки	15
Желток яйца	100
Молоко	15
Миндаль	50

Нижеследующая таблица может дать представление о сравнительном содержании витамина В₁ в разных продуктах. В таблице даны количества разных продуктов, которые нужно давать ежедневно крысе весом в 100 г, питающейся кормом, лишенным витамина В₁ (но полноценным во всех остальных отношениях), чтобы доставить ей достаточное количество этого витамина.

Количество продукта, необходимое ежедневно крысе, чтобы доставить ей достаточное количество витамина В₁

Коровье молоко	15	г
Женское молоко	15	»
Шпинат	12	»
Салат	11	»
Капуста	10	»
Апельсиновый сок	10	»
Лимонный сок	10	»
Виноградный сок	10	»
Яблоки	10	»
Репка	8,5	»
Морковь	8,5	»
Картофель (очищенный)	8	»
Помидоры	5	»
Яйцо цельное	4	»
Спаржа	2	»
Сливы	2	»
Яичный желток	1,5	»
Печень	1,5	»

Б. Витамин В₂

При изучении различных продуктов с точки зрения содержания в них витамина В₂ было замечено наличие определенного параллелизма между богатством различных продуктов вита-

мином B_2 и содержанием пигментов, относящихся к группе флавинов.

Проверка этого наблюдения подтвердила его правильность. Попытки извлечения витамина B_2 из различных продуктов и очистки получаемых препаратов показали, что витамин B_2 всегда находится в окрашенных фракциях.

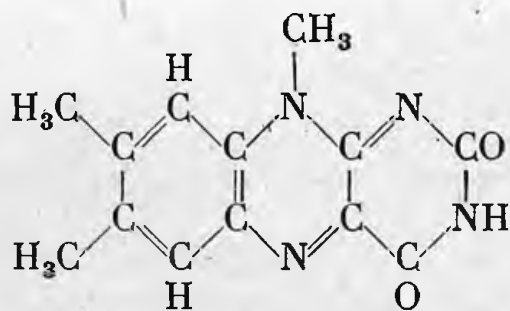
Далее было установлено, что витамин B_2 разрушается при освещении лучами видимой части спектра (даже при исключении ультрафиолетовой части).

На основании всего этого было высказано предположение об идентичности витамина B_2 с флавинами. Проверкой этого предположения занялись Гиорги, Кун, Вагнер-Яурега¹; им удалось выделить кристаллические флавины и показать действительную идентичность флавинов и витамина B_2 . Так, они получили из молока кристаллический лактофлавин.

Поставив опыты с крысами, посаженными на диету, лишенную витамина B_2 , они нашли, что прибавление к этой диете лактофлавина вполне обеспечивает нормальный рост и вообще нормальное состояние крыс.

Дальнейшие работы подтвердили идентичность лактофлавина и витамина B_2 . Вполне очищенный лактофлавин обеспечивает нормальный рост крыс, посаженных на диету, лишенную витамина B_2 , в количестве от 8 до 10 γ^2 в день на крысу. Даже при меньших дозах (5—7 γ) рост идет почти нормально.

Из лактофлавина при облучении его в щелочной среде дневным светом получается люмилактофлавин (при этом от лактофлавина отщепляется группа, содержащая четыре углеродных атома), имеющий состав $C_{13}H_{12}N_4O_2$. Люмилактофлавин не обладает действием витамина. Кун и Руди выяснили структуру люмилактофлавина, подтвердив затем установленную ими структурную формулу путем синтеза люмилактофлавина из ортоксилла:³



Люмилактофлавин

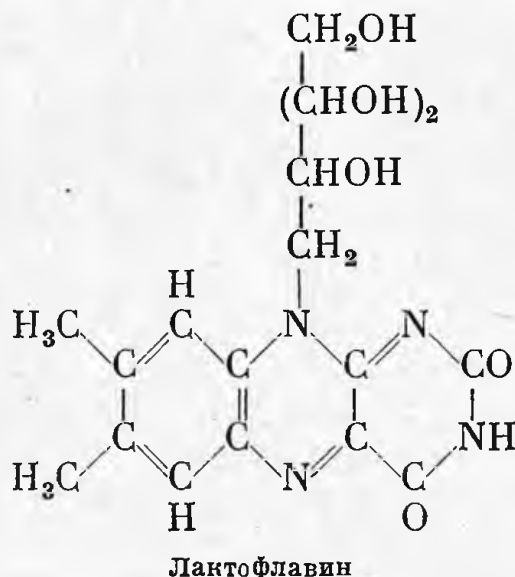
Как видно из этой формулы, люмилактофлавин является производным аллоксазина, а именно представляет собой триметил-

¹ Kuhn u. Wagner-Jauregg, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 66, 1950, 1933.

² $\gamma = 0,001$ мг.

³ Kuhn, Reinemund, Wieland, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 67, 1460, 1934.

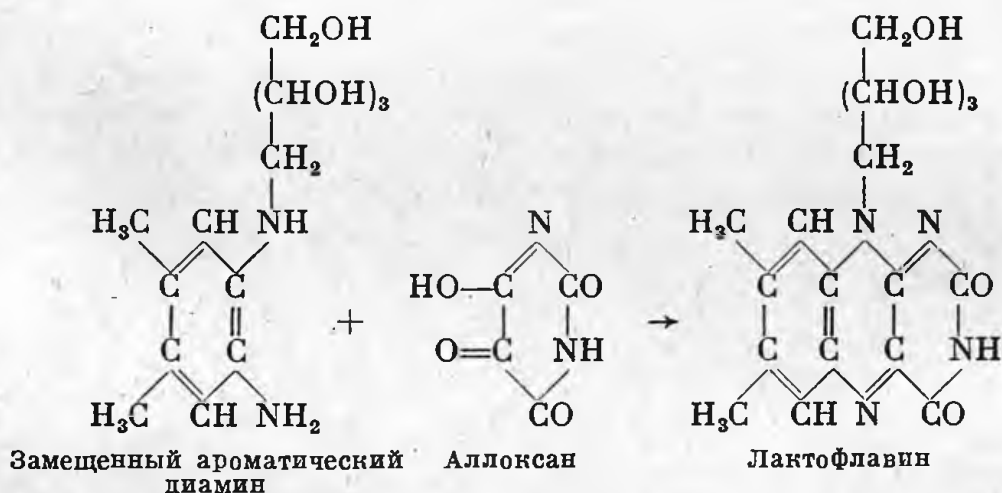
аллоксазин. Все эти факты дали возможность Куну, в конце концов, установить структуру лактофлавина или витамина В₂:



Согласно этой формуле, флавин является соединением пятиатомного спирта, производного d-рибозы с гетероциклическим веществом, диметилаллоксазином.

Правильность такой структурной формулы витамина В₂ Кун подтвердил синтезом этого витамина (или флавина), состоящим в конденсации замещенного ароматического диамина с аллоксаном:

Синтез лактофлавина



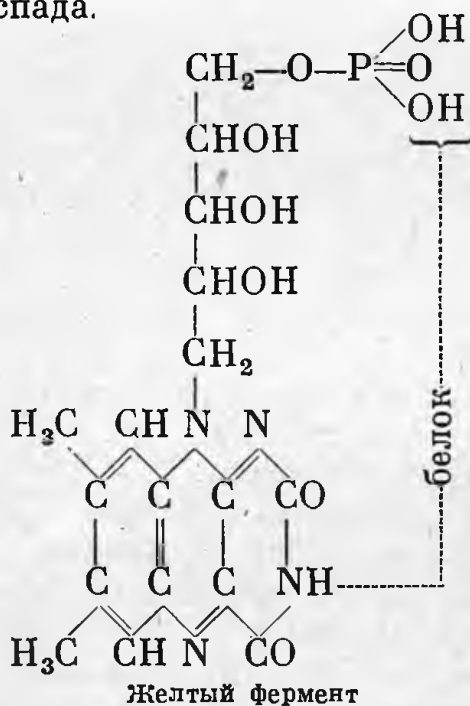
Таким образом, вопрос о химической природе витамина В₂ нужно считать окончательно решенным, ибо мы не только знаем его химическую природу (состав и строение), но имеем возможность получать его путем синтеза.

Витамин В₂ и желтый фермент. Витамин В₂, так же как и витамин В₁, имеет отношение к ферментам, а именно к желтому ферменту Варбурга и Христиана. Желтый фермент является окислительным ферментом, играющим важную роль в окислительных процессах, а именно ферментом, переносящим водород, отщепленный от окисляющего субстрата (через по-

средство дегидраз), к кислороду воздуха. Кун еще в 1933 г. нашел, что в опытах с молодыми животными, посаженными на пищевой режим, лишенный витамина В₂, можно избежать задержки роста этих животных, если к рациону прибавить желтый фермент. На основе этих данных Кун высказал предположение о близости желтого фермента к витамину В₂, а также о том, что витамин В₂ является материалом, из которого в животном организме образуется желтый фермент.

Изучение химической природы желтого фермента совпало с изучением химической природы витамина В₂. Теорелль, исследуя химическую природу желтого фермента, выделенного из пивных дрожжей, прежде всего установил, что желтый фермент при фотолизе, т. е. при гидролизе в щелочной среде при действии света, расщепляется с образованием люмифлавина, который, как мы видели выше, образуется также при фотолизе витамина В₂.

При осторожном медленном гидролизе желтого фермента образуется вещество, подобное лактофлаину, или витамину В₂; значит, желтый фермент представляет собой вещество, построенное более сложно, чем витамин В₂, раз последнее является продуктом его распада.



В 1934 г. Теорелль окончательно выяснил, что в состав желтого фермента входит не только пигмент (лактофлавин), но и белковое вещество и что пигмент представляет собой не свободный лактофлавин, а его фосфорный эфир. Значит, желтый фермент состоит из активной группы, какой является фосфорный эфир лактофлавина, и из коллоидального носителя белковой природы.

Как видно из этого, витамин В₂ служит в животном организме материалом, из которого образуется желтый фермент. Расстрой-

ства в процессах обмена веществ, наблюдаемые при В₂-авитаминозе, зависят, очевидно, от недостатка в этом случае в организме желтого окислительного фермента.

В. Витамин В₆ (пиридоксин)

При отсутствии в пище крыс витамина В₆ у них наблюдаются поражения кожи, называемые симметрическим дерматитом, поражающим в первую очередь уши, нос, хвост и пальцы передних и задних лапок. Явления дерматита сопровождаются опуханием и отечностью.

Хотя симптомы такого дерматита крыс и напоминают пеллагру, однако витамин В₆ отличен от витамина, излечивающего пеллагру.

Витамин В₆ нужен не только для крыс, но и для собак, свиней, цыплят, голубей, ибо у них при отсутствии в пище этого витамина появляются судороги, задержка роста и явления дерматита.

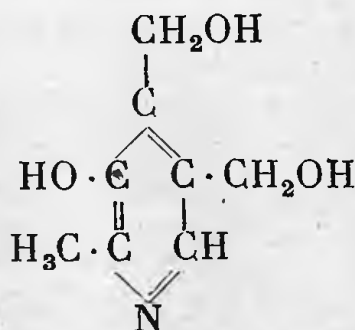
Относительно роли витамина В₆ в организме людей известно очень мало; однако из того факта, что он содержится в моче человека, а также выделяется в молоке, следует сделать вывод, что он играет определенную физиологическую роль и в организме человека.

Распространение витамина В₆. Витамин В₆ широко распространен в животном и растительном мире. Особенно богаты витамином В₆ дрожжи и рисовые отруби. Злаки, например, пшеница и кукуруза, являются хорошими источниками этого витамина; небольшие его количества содержатся в печени рыб и в печени млекопитающих животных; еще меньше его в молоке, яичном желтке, салате, шпинате и т. п.

Только небольшая часть содержащегося в тканях животных и растений (например, в дрожжах, мясе рыб) витамина В₆ находится в них в свободном виде; значительная его часть связана с белком и с крахмалом.

Химическая природа витамина В₆. Витамин В₆ называют также адермином (название, принятое в Европе) и пиридоксином (название, принятое в Америке). Его химическая природа была выяснена исследованиями Куна (Kuhn), Штиллера (Stiller) и др.; он имеет состав C₈H₁₁O₃N и строение 2-метил-3-гидрокси-4, 5-ди(гидроксиметил)-пиридина.

Структурная формула витамина В₆ такова:



Витамин В₆ (пиридоксин, адермин)

Г. Никотиновая кислота, или витамин РР

Витамин РР, который одно время отождествляли с витамином В₆, является, как мы знаем теперь, самостоятельным витамином, представляющим собой никотиновую кислоту, предохраняющим от пеллагры и способным ее излечивать. Пеллагроподобные заболевания наблюдаются не только у людей, но также у собак; у них это заболевание носит название blaesck-tongue (черный язык).

Распространение. Никотиновая кислота, или витамин РР, содержится в небольших количествах во всех живых клетках; особенно богаты никотиновой кислотой печень, надпочечники, дрожжи и зародыши пшеницы. Значительные количества ее содержатся в хрусталике глаза, небольшие количества — в пшеничной муке, в люцерне, жирном мясе и молоке.

В тканях тела животных никотиновая кислота содержится в виде своего амида, т. е. в виде амида никотиновой кислоты, или никотинамида; в свободном виде никотиновая кислота содержится в моче животных.

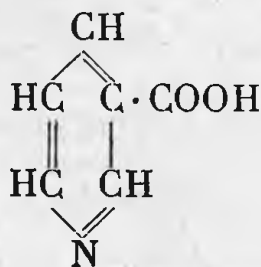
Никотинамид входит в состав ряда ферментов, и такого связанного никотинамида в тканях животных больше, чем свободного никотинамида.

Строение никотиновой кислоты и никотинамида. Никотиновая кислота была известна задолго до того, как была выяснена ее витаминная роль, а именно с 1867 г.

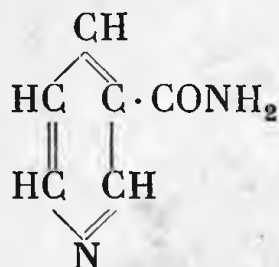
В 1911 г. задолго до того, как была установлена возможность с помощью никотиновой кислоты излечивать пеллагру, Функ изолировал ее из рисовых отрубей, но после того, как было выяснено, что с ее помощью нельзя вылечить полиневрита, мысль о возможной связи никотиновой кислоты с витамином была на долгое время забыта.

В 1937 г. Эльвегием (Elvehjem) выделил из печени вещество, с помощью которого оказалось возможным лечить пеллагру собак; затем он установил, что это вещество является амидом никотиновой кислоты, и далее подтвердил, что как сама никотиновая кислота, так и ее амид излечивают пеллагру собак. После этого ряд ученых показал, что никотиновая кислота излечивает не только пеллагру собак или обезьян, но и пеллагру людей (Фаут, Гаррис и др.).

Строение никотиновой кислоты было выяснено в результате ее получения из никотина путем его окисления.



Никотиновая кислота



Амид никотиновой кислоты
(никотинамид)

ства в процессах обмена веществ, наблюдаемые при В₂-авитаминозе, зависят, очевидно, от недостатка в этом случае в организме желтого окислительного фермента.

В. Витамин В₆ (пиридоксин)

При отсутствии в пище крыс витамина В₆ у них наблюдаются поражения кожи, называемые симметрическим дерматитом, поражающим в первую очередь уши, нос, хвост и пальцы передних и задних лапок. Явления дерматита сопровождаются опуханием и отечностью.

Хотя симптомы такого дерматита крыс и напоминают пеллагру, однако витамин В₆ отличен от витамина, излечивающего пеллагру.

Витамин В₆ нужен не только для крыс, но и для собак, свиней, цыплят, голубей, ибо у них при отсутствии в пище этого витамина появляются судороги, задержка роста и явления дерматита.

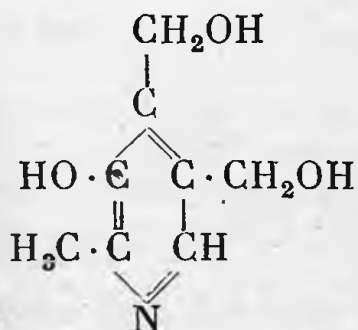
Относительно роли витамина В₆ в организме людей известно очень мало; однако из того факта, что он содержится в моче человека, а также выделяется в молоке, следует сделать вывод, что он играет определенную физиологическую роль и в организме человека.

Распространение витамина В₆. Витамин В₆ широко распространен в животном и растительном мире. Особенно богаты витамином В₆ дрожжи и рисовые отруби. Злаки, например, пшеница и кукуруза, являются хорошими источниками этого витамина; небольшие его количества содержатся в печени рыб и в печени млекопитающих животных; еще меньше его в молоке, яичном желтке, салате, шпинате и т. п.

Только небольшая часть содержащегося в тканях животных и растений (например, в дрожжах, мясе рыб) витамина В₆ находится в них в свободном виде; значительная его часть связана с белком и с крахмалом.

Химическая природа витамина В₆. Витамин В₆ называют также адермином (название, принятое в Европе) и пиридоксином (название, принятое в Америке). Его химическая природа была выяснена исследованиями Куна (Kuhn), Штиллера (Stiller) и др.; он имеет состав С₈Н₁₁О₃Н и строение 2-метил-3-гидрокси-4, 5-ди(гидроксиметил)-пиридина.

Структурная формула витамина В₆ такова:



Витамин В₆ (пиридоксин, адермин)

Г. Никотиновая кислота, или витамин РР

Витамин РР, который одно время отождествляли с витамином В₆, является, как мы знаем теперь, самостоятельным витамином, представляющим собой никотиновую кислоту, предохраняющим от пеллагры и способным ее излечивать. Пеллагроподобные заболевания наблюдаются не только у людей, но также у собак; у них это заболевание носит название blaesck-tongue (черный язык).

Распространение. Никотиновая кислота, или витамин РР, содержится в небольших количествах во всех живых клетках; особенно богаты никотиновой кислотой печень, надпочечники, дрожжи и зародыши пшеницы. Значительные количества ее содержатся в хрусталике глаза, небольшие количества — в пшеничной муке, в люцерне, жирном мясе и молоке.

В тканях тела животных никотиновая кислота содержится в виде своего амида, т. е. в виде амида никотиновой кислоты, или никотинамида; в свободном виде никотиновая кислота содержится в моче животных.

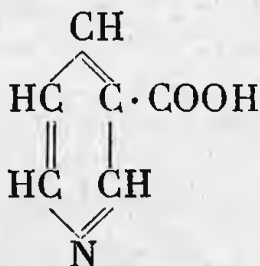
Никотинамид входит в состав ряда ферментов, и такого связанного никотинамида в тканях животных больше, чем свободного никотинамида.

Строение никотиновой кислоты и никотинамида. Никотиновая кислота была известна задолго до того, как была выяснена ее витаминная роль, а именно с 1867 г.

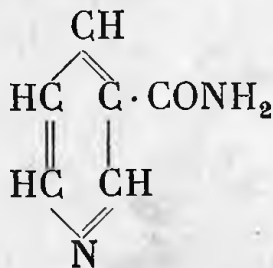
В 1911 г. задолго до того, как была установлена возможность с помощью никотиновой кислоты излечивать пеллагру, Функ изолировал ее из рисовых отрубей, но после того, как было выяснено, что с ее помощью нельзя вылечить полиневрита, мысль о возможной связи никотиновой кислоты с витиминами была на долгое время забыта.

В 1937 г. Эльвегием (Elvehjem) выделил из печени вещество, с помощью которого оказалось возможным лечить пеллагру собак; затем он установил, что это вещество является амидом никотиновой кислоты, и далее подтвердил, что как сама никотиновая кислота, так и ее амид излечивают пеллагру собак. После этого ряд ученых показал, что никотиновая кислота излечивает не только пеллагру собак или обезьян, но и пеллагру людей (Фаут, Гаррис и др.).

Строение никотиновой кислоты было выяснено в результате ее получения из никотина путем его окисления.



Никотиновая кислота



Амид никотиновой кислоты
(никотинамид)

Никотиновая кислота, для которой, чтобы не смешивать ее с никотином, было предложено название ниацин, имеет такое строение (см. формулу на стр. 365).

Амид никотиновой кислоты, или никотинамид, или ниацинамид, имеет такое строение (см. формулу на стр. 365).

Физиологическая роль никотиновой кислоты главным образом, повидимому, связана с тем, что она (ее амид) входит в состав ферментных систем, играющих важную роль в процессах углеводного и белкового обмена.

Никотинамид входит в состав двух кодегидраз, а именно кодегидразы I и кодегидразы II.

Кодегидраза I, или козимаза, является дифосфопиридиннуклеотидом, т. е. состоит из аденина, никотинамида и двух молекул рибозофосфорной кислоты. Структурная формула этой кодегидразы приведена на стр. 318.

Кодегидраза II представляет собой трифосфопиридиннуклеотид и построена из аденина, никотинамида, двух молекул рибозы и трех молекул фосфорной кислоты. Структурная формула кодегидразы II приведена на стр. 318.

При отсутствии никотиновой кислоты в печени и мышцах собак сильно уменьшается количество кодегидразы I¹.

Возможно, что роль никотиновой кислоты не ограничивается только тем, что она входит в состав вышеуказанных кодегидраз. Имеется указание на то, что она влияет на водный обмен, на обмен тяжелых металлов и т. д.

Д. Пантотеновая кислота

Третьим веществом, которое ставили в связь с пеллагрой и которое подобно витамину B₆ и никотиновой кислоте обладает антидерматическим действием, но вместе с тем по химической природе отлично от них, является так называемый «цыплячий антидерматический фактор», который, как мы знаем теперь, представляет собой пантотеновую кислоту.

При отсутствии этого витамина цыплята заболевают специфическим дерматитом, при котором наблюдаются кожные поражения вокруг глаз, клюва, на пальцах лап, а также нервные расстройства и грубость оперения. Ни с помощью витамина B₆, ни с помощью витамина PP нельзя вылечить этого цыплячьего дерматита; он излечивается только пантотеновой кислотой. В пантотеновой кислоте нуждаются также молодые крысы и мыши, ибо при ее отсутствии наступает задержка роста и депигментация шерсти.

Относительно потребности в пантотеновой кислоте людей известно пока очень мало.

Содержание пантотеновой кислоты в крови людей умень-

¹ Вероятно, уменьшается также содержание кодегидразы II, но Эльвегием в этих опытах ее содержание не определял.

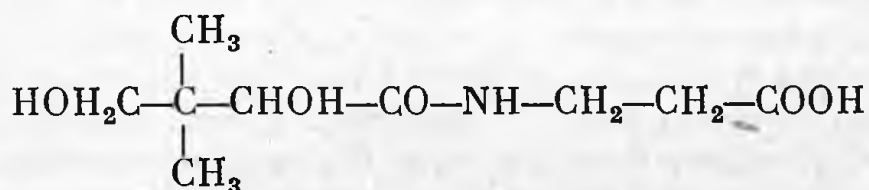
шается при пелларге, при бери-бери и при отсутствии рибофлавина.

Распространение пантотеновой кислоты. Пантотеновая кислота содержится в разнообразных тканях животных и, повидимому, всегда присутствует в протоплазме. Наиболее богаты пантотеновой кислотой печень и почки; меньше ее в сердце, селезенке, мозгу, панкреатической железе и легких; мышечная ткань значительно беднее пантотеновой кислотой.

Пантотеновая кислота образуется в зеленых растениях, а также в различных микроорганизмах; много пантотеновой кислоты в рисовых отрубях.

В тканях животных мало свободной пантотеновой кислоты; большая часть ее химически связана с белками.

Строение. Пантотеновая кислота имеет состав $C_9H_{17}O_5N$ (Уильямс). Ее строение выражается нижеприведенной структурной формулой, которая была проверена синтезом пантотеновой кислоты из аланина и гидрокси-диметил-бутиролактона:



Пантотеновая кислота

Е. Биотин

При отсутствии в пище молодых крыс биотина, или, как его иначе называют, витамина Н, у них возникает заболевание кожи, отличное от пеллагры. Большое содержание в пище яичного белка способствует возникновению заболевания.

Если в диете человека 30% всех калорий доставлены в виде сушеного яичного белка, то у него при отсутствии в пище биотина также возникает заболевание, начинающееся с поражения кожи.

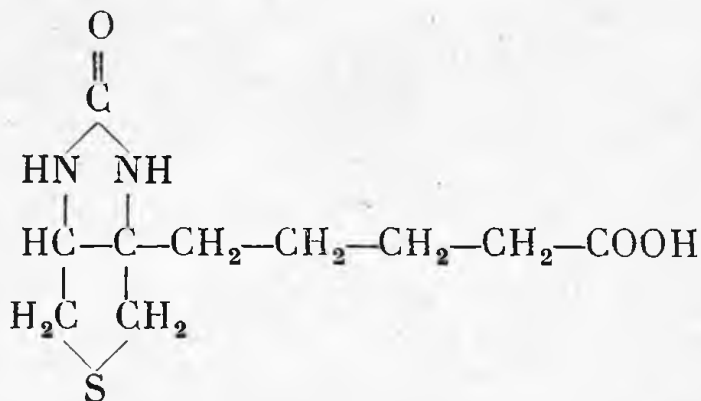
Распространение биотина. Биотин, или витамин Н, присутствует в малых количествах в тканях почти всех высших животных (млекопитающих и птиц). Больше всего его содержится в печени и почках; в молоке его мало; повидимому, единственной тканью, в которой его нет, является хрусталик глаза.

Биотин широко распространен в растительном мире: он содержится в овощах, зернах, орехах и т. п. Многие виды дрожжей богаты витамином. Много его в семенах и пыльце.

В растениях биотин содержится то в свободном виде (плоды, зеленые части растений), то в связанном виде (зерна, орехи). В дрожжах и в животных тканях, как, например, в печени, биотин в основном встречается в виде химических соединений с другими веществами.

Химическая природа биотина в настоящее время изучена. Его состав определяется формулой $C_{10}H_{16}O_3N_2$.

Что касается его строения, то оно выражается следующей формулой, подтвержденной синтезом в 1944 г.:



Биотин (по дю Виньо)¹

Механизм действия биотина. Физиологическая роль и механизм действия биотина изучены еще недостаточно. Есть указание на связь между биотином и обменом жиров: при введении биотина усиливается синтез жира и холестерина в печени.

Биотин может вступать в соединение с особым белком, содержащимся в яичном курином белке и носящим название авидина. В таком связанном состоянии биотин теряет свои витаминные свойства. Это соединение биотина с авидином не расщепляется в органах пищеварения под влиянием пищеварительных ферментов.

Если кормить животных яичным белком, то в органах пищеварения авидин вступает в соединение с биотином, содержащимся в других пищевых продуктах (которые животное получает одновременно с яичным белком), и в результате этого биотин теряет свои витаминные свойства и животное заболевает вышеуказанным дерматитом, иначе говоря Н-авитаминозом. Поэтому-то этот авитаминоз и развивается легко при наличии в пище яичного белка, особенно если его много; чтобы избежать заболевания, в этом случае необходимо давать животному большой избыток биотина, чтобы он не мог быть весь связан авидином, содержащимся в яичном белке.

Авидин является, таким образом, **антивитаминном**. Существуют и другие антивитамины, специфические для других витаминов, и антивитаминам вообще принадлежит определенная физиологическая роль в деле регулирования действия витаминов.

Ж. Пара-аминобензойная кислота

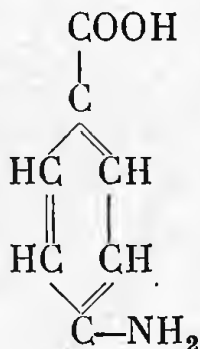
Отсутствие пара-аминобензойной кислоты в пище мышей влечет за собой исчезновение пигмента из волос (ахромотрихия).

¹ du Vigneaud, Hoffmann a. Melville, Journ. Amer. Chem. Soc., 64, 188, 1942.

По данным Ансбахера (Ansbacher), пищевая ахромотрихия у людей может быть излечена пара-аминобензойной кислотой.

Пара-аминобензойная кислота широко распространена в животном и растительном мире; она всегда содержится в дрожжах и может быть изолирована из них в виде бензоильного производного.

Пара-аминобензойная кислота имеет состав $C_7H_7O_2N$ и следующую структурную формулу:



Пара-аминобензойная кислота

3. Инозит

При отсутствии инозита в пище молодых мышей и крыс у них задерживается рост и выпадает шерсть. Поэтому, по мнению Уоллея, инозит следует относить к группе витаминов В.

Распространение. Инозит является нормальной составной частью клеток почти всех растений: особенно богаты им злаки; много его в плодах, особенно цитрусовых, а также в дрожжах. Инозит содержится также в тканях животных, например, в скелетных и сердечных мышцах, печени, легких, почках, мозгу, а также в крови, молоке, моче и т. п. В теле животных инозит встречается как в свободном виде, так и в соединении с другими веществами (скорее всего с белком). В растениях он содержится преимущественно в виде фитина, т. е. в виде сложного эфира с 6 молекулами фосфорной кислоты.

Строение инозита. Инозит является гекса-гидрокси-цикло-гексаном (структурная формула его приведена на стр. 72).

3. Витамин С

Витамин С и цынга (скорбут). Витамин С называется анти-скорбутным потому, что следствием отсутствия в пище людей и некоторых животных витамина С является заболевание их цынгой, или скорбутом.

Такого взгляда на этиологию цынги придерживались уже давно, основываясь на наблюдениях над благоприятным действием на цыngu различных овощей и вообще свежих растительных продуктов, богатых, как мы это знаем теперь, витамином С.

Этот взгляд был окончательно подтвержден исследованиями Хольст и Фрелих (Holst и Fröhlich) над эксперименталь-

ным скорбутом морских свинок. Хольст и Фрелих нашли, что при кормлении морских свинок одним овсом или зерном других злаков они заболевают скорбутом, симптомы которого совершенно идентичны с цынгой людей. Причину скорбута Хольст и Фрелих видели в отсутствии в зернах злаков витамина С, показав, что скорбут является авитаминозной болезнью.

Болезнь Барлова¹, как показал Фрейзе (Freise) и другие, является не чем иным, как детской цынгой, возникающей при кормлении детей пищей, бедной витамином С, и вылечиваемой соком овощей и другими продуктами, богатыми витамином С.

Распространение. Витамин С содержится главным образом в свежих растительных продуктах — в капусте, свекле, салате, луке, фруктах, лимонах, апельсинах, томатах, землянике и картофеле.

Из животных продуктов витамином С богаты молоко и яйца. Органы тела животных почти лишены витамина С (табл. на стр. 371—373).

Содержание витамина С во всех указанных продуктах не представляет постоянной величины; свежие растительные продукты богаче им, чем продукты, некоторое время хранившиеся. При долгом хранении продукты могут оказаться совсем лишенными витамина С.

Количество витамина С в коровьем и женском молоке зависит от пищи коровы или женщины; при питании продуктами, богатыми витамином С, и молоко богато ими: если в пище женщины мало витамина С, то и молоко ее бедно им.

Свойства. Витамин С растворим, подобно витамину В, в воде и 96° спирте. Он гораздо чувствительнее к действию высоких температур, чем витамины А и В; разрушение его начинается с нагревания до 50° при условии доступа воздуха, так как в разрушении витамина С важную роль играет его окисление. Если нагревать целые лимоны, то витамин, содержащийся в лимонах, довольно хорошо переносит нагревание, так как присутствующая одновременно с ним в лимонах лимонная кислота действует на него предохраняющим образом; если же из лимонного сока удалить лимонную кислоту, то витамин разрушается при более низких температурах.

Плохо переносит витамин С также и высушивание, особенно, если оно ведется при повышенной температуре.

Химическая природа витамина С. Первые данные о химической природе витамина С были опубликованы в 1921 г. Безсоновым, который на основании способности продуктов, содержащих витамин С, давать с реактивом Фолина (Folin) синюю окраску, характерную для дифенолов, высказал предположение о химической близости витамина С к дифенолам.

¹ Болезнь Барлова чаще всего наблюдается у искусственно вскармливаемых детей, когда в их пище преобладают мучнистые или молочные препараты и стерилизованное молоко.

Содержание витаминов в основных продуктах¹
(в мг на 100 г)²

Продукты	Витамин А	Витамин D	Витамин С	Витамин В ₁	Витамин В ₂
I. Мясные продукты					
Мышцы быка	0,12—0,12	—	0,9	0,12—0,24	0,15
» свиныи	0,055	—	—	1,4	1—2—5
Печень быка	7—12	1,12	20—40	0,3	1—2,5
Почки	20,8	—	6—20	0,3—0,9	1—2
Сердце	—	—	3,8	0,4	0,5
Мозг	—	—	15	0,016	0,1—0,5
II. Молочные продукты					
Молоко ко- ровы	0,04—0,45	0,01—0,25	0,7—2,6	0,04—0,08	0,1
Молоко козы	0,25—0,37	0,12—0,25	0,9	0,1—0,2	—
Молоко жен- ское	0,18—0,5	0,05—0,25	3,5—7	0,04	—
Сливки	0,67—0,25	1,25	—	—	—
Масло сливоч- ное	0,8—12	1—8	—	—	—
Сыр	1—5	—	—	0,06—0,09	—
III. Яйца					
Желток кури- ных яиц	2,5—15	3,5—12,5	—	0,6	0,2
Белок кури- ных яиц	—	—	—	Следы	0,15
Яйца цельные	4,1—82	—	—	0,2	—
IV. Рыбные продукты					
Печеночный жир:					
тунца	—	100 000—150 000	—	—	—
камбалы	4 375—15 625	3 000—7 500	—	—	—
палтуса	2 500	5 000—10 000	—	—	—
лосося	337—1 787	500	—	—	—
трески	6,25—37,5	125—750	—	—	—
Внутренний жир:					
сельди	15—22,5	500	—	—	—
сардины	25	—	—	—	—
Мышцы:					
трески	Следы	—	—	0,11	Следы
лосося	0,02—0,24	10—20	—	—	»
сардины	—	50—82	—	0,06—0,08	—
V. Растительные продукты					
<i>Зерновые</i>					
Пшеница цель- ная	0,05—0,07	—	—	0,44—0,68	0,08
Пшеница-за- родыши	0,75	—	—	2,7—5,4	—

¹ Таблица взята из книги Букина «Витамины».

² Содержание витамина В ввиду малых величин дано в γ на 100 г.

Продукты	Витамин А	Вита- мин D	Витамин С	Витамин В ₁	Витамин В ₂
Пшеница-отруби . . .	Следы	—	—	0,88	—
Хлеб из пшеничной муки цельной . . .	—	—	—	0,31	—
То же из 94% . . .	—	—	—	0,20	—
То же из 75% . . .	—	—	—	0,07	—
Ячмень	Следы	—	—	0,44	0,08
Овес	»	—	—	0,54	0,06
Рожь	—	—	—	0,44	—
Хлеб из ржаной муки цельной	—	—	—	0,21	—
Кукуруза желтая . .	1,1—2	—	—	0,44—0,5	—
» белая	Следы	—	—	0,56	—
Соя	—	—	—	0,5—3	—
Рис	—	—	—	0,44	—
» полированный . .	—	—	—	0,04—0,08	—
» отруби	—	—	—	1,12—1,52	—

Овощи

Капуста белокочан. . .	0,03	—	25—66	0,16—0,26	0,05
» краснокочан. . .	—	—	100	—	—
» цветная	0,1	—	50—70	0,22	0,05
Капуста квашеная белокочанная	0,03	—	17—30	—	—
Петрушка-зелень . . .	10	—	100	—	—
Шпинат	6,25—15	—	16—40	0,14—0,24	0,06
Шпинат-пюре, кон- сервы	2,1	—	15—20	—	—
Щавель	5	—	12—14	—	—
Салат кочанный . . .	—	—	10	0,18—0,2	—
Спаржа	1,25	—	25	—	—
Ревень-стебель	0,12	—	11—14	—	—
Зеленый горошек . . .	1,37—1,92	—	33	0,08—0,2	—
То же консервы	0,3	—	7—10	—	—
Бобы зеленые	0,87—2,5	—	10—20	—	—
Лук-перо	3,75	—	16,5—33	—	0,05
» репка	—	—	2—10	0,08—0,11	0,02
Чеснок	—	—	10	—	—
Редька	—	—	10—20	—	—
Редиска	Следы	—	25—35	0,08—0,12	—
Репа	0,0—0,04	—	8—20	0,08—0,11	—
Брюква	Следы	—	25—30	—	0,026
Морковь	6,25	—	5	0,12—0,16	0,02
Свекла	—	—	8	0,14	—
Картофель	—	—	6—17	0,08—0,17	0,01
Томаты	1,2—1,6	—	20—40	0,08—0,16	0,05—0,07
Томаты цельно-кон- сервированные	1,1	—	10,5	—	—
Томат-паста	2,9	—	26	—	—
Арбуз	1—1,1	—	5—10	0,03—0,04	—
Дыня	—	—	10—40	—	—
Тыква	5,0	—	2,5—5	—	—
Огурцы	0,08	—	8	0,08—0,12	—
Кабачки	—	—	10	—	—
Баклажаны	—	—	3	—	—

Продукты	Витамин А	Вита- мин D	Витамин С	Витамин В ₁	Вита- мин В ₂
----------	-----------	----------------	-----------	------------------------	-----------------------------

Плоды

Шиповник	4,12	—	100—4500	—	0,03
Апельсин	0,16—0,25	—	66	0,08	0,008
Лимон	0,02—0,15	—	55	—	0,003
Грейпфрут	Следы	—	50	0,05—0,08	—
Мандарин	—	—	40—50	0,08	—
Яблоки	0,12—0,3	—	5—33	0,04—0,08	—
Груши	Следы	—	Около 10	0,06—0,17	—
Рябина	—	—	46—60	—	—
Вишня	0,37—0,55	—	15	—	—
Слива	0,62—2,14	—	6	—	—
Чернослив сушеный .	2,5—5	—	—	0,018	—
Абрикосы	5—10	—	3,1	—	0,0057
» компот-консервы	1,29	—	2,5	—	—
Персики	0,62	—	12—20	—	—
Виноград	0,02—0,12	—	0,43—12,3	Следы	0,006
Изюм	0,1	—	—	0,15—0,26	—
Банан	0,65—0,87	—	8	0,08—0,12	—
Ананас	0,05—0,06	—	8	0,05	—
Финики	0,21—0,37	—	—	0,06	—

Ягоды

Смородина черная .	0,75—2	—	100—400	—	—
» красная .	Следы	—	8—16	—	—
Крыжовник	1	—	30—50	—	—
Земляника культурн.	—	—	33—66	—	—
Малина	—	—	12—25	—	—
Морошка	—	—	25	—	—
Клюква	—	—	12	—	—
Брусника	0,05—0,12	—	8	—	—
Черника	0,76—1,6	—	6	—	—

Орехи

Миндаль	—	—	—	0,15	—
Орехи лесные	—	—	—	0,4—0,9	—
Каштан	—	—	—	0,18	—

VI. Прочие продукты

Дрожжи хлебопекарные сухие	Следы	—	—	2,7—6,6	3
Дрожжи пивные сухие	—	—	—	20	3,6
Мед	—	—	—	—	0,1
Пиво	—	—	—	—	0,029
Грибы	—	0—0,1	—	0,1	—

Сцент-Гиорги¹ еще в 1927 г. выделил из сока апельсинов, капусты и из надпочечников кислоту с сильными редуцирующими свойствами — гексурановую кислоту, отличную от других известных тогда гексурановых кислот, и высказал пред-

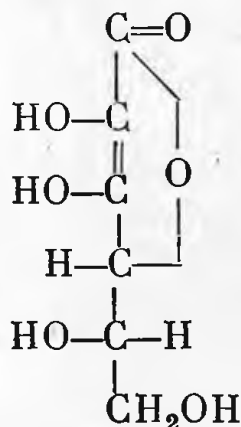
¹ Szent-Györgyi, Bioch. Journ., 21, 689, 1927.

положение о том, не является ли она одним из компонентов витамина С.

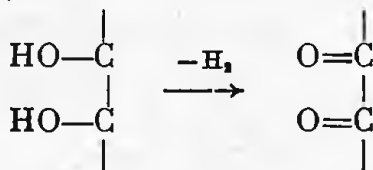
Продолжая свои работы дальше, Сцент-Гиорги¹ пришел к заключению, что его гексуриновая кислота идентична с витамином С и что она в количестве 1 мг в день предохраняет морских свинок от заболевания скорбутом.

Дальнейшие работы Кинг, Дальмер, Сцент-Гиорги, Тиллманс², Геурт³, Михель (Micheel)⁴ и др. подтвердили эти данные и установили, что витамин С действительно представляет собой дериват кетогексуриновой кислоты, а именно является так называемой аскорбиновой кислотой (см. формулу).

В аскорбиновой кислоте нет свободной карбоксильной группы (она находится в виде лактона), а энольная группировка ее очень легко переходит в дикетогруппировку, что и обуславливает сильные редуцирующие свойства аскорбиновой кислоты.



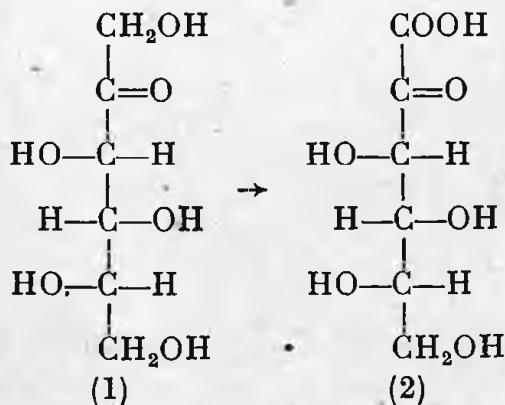
Аскорбиновая
кислота
(витамин С)



Правильность вышеприведенной структуры аскорбиновой кислоты, предложенной Геуртом и Каррером, была подтверждена синтезом аскорбиновой кислоты из d-ксилозы, осуществленным одновременно в 1933 г. Рейхштейном и Геуртом.

В последнее время Рейхштейн разработал синтез аскорбиновой кислоты, который может иметь практическое значение, в этом синтезе он исходил из сорбозы, которая может быть получена из сорбита путем воздействия на него, по Бертрану, *Vact. xulinum*. Сорбит можно получить путем гидрирования глюкозы или выделить из рябины.

Путь этого синтеза следующий: сорбоза (1) превращается (через ряд промежуточных продуктов) в 2-кетогулоновую кислоту (2):



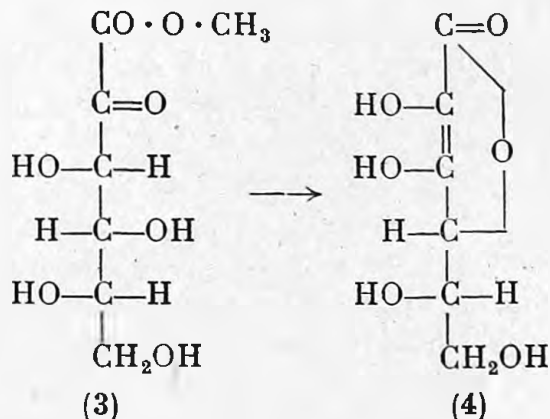
¹ Szent-Györgyi, *Bioch. Journ.*, 24, 1886, 1930.

² Tillmans, *Bioch. Zschr.*, 250, 312, 1932.

³ Haworth, *Journ. Chem. Soc.*, 1933.

⁴ Micheel, *H.-S. Zschr. f. physiol. Chemie*, 225, 13, 1932.

Кетогулоновая кислота через ее метиловый эфир (3) превращается в аскорбиновую кислоту (4):



Роль Витамина С зависит, вероятно, от его способности к окислению и восстановлению, благодаря которой он может принимать большое участие в окислительно-восстановительных процессах в животном организме.

А. Палладин¹, изучая влияние скорбута на процессы углеводного обмена, нашел, что отсутствие в пище животных витамина С вызывает определенные нарушения в нормальном течении углеводного обмена; содержание сахара в крови при переходе на безвитаминный корм начинает повышаться и доходит до известного максимума, после которого гипергликемия постепенно уменьшается и переходит в гипогликемию, постепенно усиливающуюся вплоть до смерти животного. Гликогена в печени с течением скорбута остается все меньше и, в конце концов, он совсем исчезает из печени.

Все это указывает на потерю организмом способности использовать углеводы.

Отсутствие в пище витамина С нарушает также и процессы азотистого обмена, особенно креатинового. При экспериментальном скорбуге усиливаются процессы распада мышечного белка с образованием креатина, вследствие чего его содержание в мышцах морских свинок повышается; это влечет за собой вначале несколько усиленное выделение креатинина, а затем появление в моче креатина во все более и более возрастающих количествах: чем дальше идет авитаминоз, тем выше содержание креатина в мышцах, тем выше креатининовый коэффициент (А. Палладин²). Возможно, что эти нарушения креатинового обмена являются не прямым следствием отсутствия витаминов, а наступают в результате описанных выше расстройств углеводного обмена.

Изменяется при авитаминозе также содержание креатинфосфорной кислоты в мышцах: при скорбуге оно понижено; при полиневрите

¹ А. В. Палладин, *Klin. Wschr.*, 1923; *Bioch. Zschr.*, 152, 228, 1924; *Врачебное дело*, № 24—26, 1922; *Collazo*, *Bioch. Zschr.*, 134, 194, 1922.

² А. Палладин и Кудрявцева, *Врачебное дело*, № 3—5, 1923; *Klin. Wschr.*, 1923; *Bioch. Zschr.*, 156, 100, 1924.

оно понижено только при хронических его формах, а при острых формах, наоборот, повышено (А. Палладин и Эпельбаум)¹.

Исследования над выяснением роли аскорбиновой кислоты в окислительных процессах в животном организме приводили к мысли о наличии связи между аскорбиновой кислотой и окислительными ферментами.

Важна роль аскорбиновой кислоты как активатора ряда протеолитических ферментов (папаина, катепсина, аргиназы).

Витамин С, или аскорбиновая кислота, обладает способностью ускорять свертывание крови. Эта способность зависит, повидимому, от редуцирующих свойств аскорбиновой кислоты. Это свойство аскорбиновой кислоты может быть использовано для прекращения кровотечений различного происхождения. Различные изомеры и гомологи аскорбиновой кислоты, неактивные при употреблении в качестве витаминов, также обладают свойством ускорять свертывание крови благодаря наличию у них сильной редуцирующей способности.

Аскорбиновая кислота повышает действие тироксина и адреналина.

Химические методы определения витамина С. Различные методы определения витамина С основаны на его редуцирующих свойствах (см. практикумы по биохимии).

Витамин Р. Когда была выяснена химическая природа витамина С, то при изучении содержания витамина С в различных растительных продуктах и при сравнении действия синтетической аскорбиновой кислоты с действием препаратов витамина С, полученных из растительного материала, было открыто, что в растительных продуктах аскорбиновая кислота находится вместе с каким-то другим веществом, обладающим близким физиологическим действием. Вследствие этого естественные препараты витамина С обладали несколько иным действием, чем синтетический витамин С, т. е. аскорбиновая кислота. При отсутствии обоих веществ симптомы авитаминоза были выражены резче, причем сильнее была выражена хрупкость стенок кровеносных капилляров.

Поэтому вещество, сопутствующее аскорбиновой кислоте в растениях и выделенное впервые из коры лимонов, стали считать особым витамином, в отсутствие которого нарушается прочность стенки капилляров и увеличивается ее проницаемость, и назвали его витамином Р («витамином проницаемости»). С другой стороны, это вещество, поскольку оно было выделено из лимона, было названо цитрином.

В последнее время было установлено, что цитрин относится к группе флавоновых глюкозидов и что он представляет собой смесь глюкозида гесперидина и его халкона². Было установлено, что витамин Р, повидимому, играет существенную роль как компонент одной из ферментных

¹ Bioch. Zschr., 1928.

² Wawra a. Webb, Science, 96, 302, 1942.

систем, участвующих в переносе водорода и в образовании энергии как в тканях растений, так, повидимому, и в животных тканях. Далее было показано, что витамин Р может быть изолирован не только из лимона, апельсина или грейпфрута (в которых он содержится в большом количестве в кожуре, а в меньших количествах в соке из мякоти), но и из черной смородины, и из плодов шиповника¹. Наконец, есть данные о том, что подкожные геморрагии, связанные с низкой резистентностью капилляров, имеющие место при цынге и не поддающиеся действию витамина С, могут быть успешно устранены с помощью витамина Р².

4. Витамины D

Витамин D и рахит. Из опытов кормления животных обезжиренной пищей было известно, что в отсутствие жировых витаминов (т. е. витамина А по старой номенклатуре) нарушается жизнь костной ткани и животные поражаются болезнью, аналогичной рахиту людей; поэтому витамин А считали также антирахитным. Однако дальнейшие исследования (особенно исследования Мак Колума) показали, что антирахитный витамин является особым витамином, отличным от витамина А; его теперь называют витамином D. Этим антирахитным витамином особенно богат рыбий жир, и с помощью его можно вылечивать как рахит у детей, так и экспериментальный рахит у белых крыс и щенят.

Два основных факта заставили отличать витамин D от витамина А: рыбий жир и сливочное масло в равной степени вылечивают ксерофтальмию у крыс; что же касается экспериментального рахита крыс, то он излечивается очень небольшими количествами рыбьего жира, сливочное же масло даже в больших дозах не оказывает целебного действия на рахит. Значит, витамин А содержится и в рыбьем жире, и в масле, витамин же D — только в рыбьем жире. Второй факт, заставляющий отличать витамин D от витамина А, заключается в том, что рыбий жир после омыления теряет свои антиксерофтальмические свойства, но не теряет своих антирахитических свойств. Значит, витамин D оказывается более стойким, чем витамин А, который разрушается при омылении рыбьего жира.

Мелланби³ был первым, кому удалось вызвать у щенят экспериментальный рахит кормлением их пищей без витамина D и тем самым поставить рахит в зависимость от этого витамина.

Новейшие опыты со щенятами и крысами выяснили, что для нормального образования костей нужен ряд факторов и что этиология рахита значительно сложнее, чем это можно было думать после работы Мелланби.

Большое значение в первую очередь имеет соотношение между кальцием и фосфорной кислотой в пище; это соотношение является идеальным в молоке. При резком изменении этого соотношения наступает расстройство в развитии костей. У крыс можно вызвать рахит, во всем подобный

¹ Middleton, *Biochem. Journ.*, 36, 407, 1942; Pollard, *Nature*, 150, 490, 1942.

² Rapoport, *Journ. of Pediatr.*, 18, 321, 1941.

³ Mellanby, *Journ. of Physiol.*, 33, 112, 1923.

рахиту людей, если сильно понизить содержание фосфора в их корме и сильно повысить содержание кальция (равно как и наоборот). При нормальном соотношении между кальцием и фосфором для нормального роста костей достаточно ничтожных количеств витамина D. У детей при рахите, равно как и при экспериментальном рахите (вызванном пищей, бедной фосфором) у крыс, содержание фосфора в крови очень низко; витамин D доводит количество фосфора до нормы. Наличие витамина D в пище делает возможным полное использование фосфорной кислоты и нормальное отложение кальция в костной ткани.

Если при рахите имеет место нарушение кальциевого и фосфорного обмена, то ряд условий, влияющих на обмен фосфора и кальция, может или благоприятствовать заболеванию рахитом, или, наоборот, препятствовать ему. Бедность пищи витамином D является условием, predisposing к заболеванию рахитом. Наоборот, при том же содержании в пище минеральных веществ и при прочих равных условиях богатство пищи витамином D дает возможность организму не заболеть рахитом.

Ультрафиолетовые лучи и витамин D. Аналогично рыбьему жиру влияет на рахит детей и на экспериментальный рахит крыс освещение их ультрафиолетовыми лучами (с помощью кварцевой лампы), причем, как показали исследования Мак Колума и Гесса, активной является только небольшая часть ультрафиолетового спектра (с длиной волн 300 μ). Причина этого на первый взгляд загадочного действия ультрафиолетовых лучей теперь выяснена.

Гесс¹, а также Стинбок нашли, что при освещении ультрафиолетовыми лучами различных растительных и животных продуктов в них образуется витамин D.

Так, например, прованское или хлопковое масло после полчасового освещения его кварцевой лампой приобретает способность оказывать на рахит такое же целебное действие, как и рыбий жир. Такие же антирахитные свойства приобретает после освещения кварцевой лампой и молоко, и не только свежее, но и сгущенное.

Далее было найдено, что при освещении кварцевой лампой белых крыс печень их оказывается гораздо более богатой витамином D, чем печень других крыс, питавшихся таким же нормальным кормом. Хэрт и Стинбок показали, далее, что освещение ультрафиолетовыми лучами увеличивает носкость кур и что яйца, снесенные курами, подвергавшимися освещению кварцевой лампой, содержат значительно больше (раз в 10) антирахитного витамина, чем обычные яйца.

Вследствие вышеуказанного влияния ультрафиолетовых лучей на содержание витамина D в разных продуктах овощи, выращиваемые в оранжереях или в парниках (под стеклами), всегда беднее витаминами D и A, чем овощи, выращиваемые на огородах, так как стекла поглощают ультрафиолетовые лучи и не пропускают их к растениям.

Благоприятное действие солнечного света на детей, больных рахитом, должно быть также объяснено действием ультрафиолетовых лучей солнечного спектра (в соответствии с этим находится и лечение рахита освещением кварцевой лампой). Поэтому рахитиков нужно подвергать действию солнечного света на открытых террасах, а не на застекленных верандах, ибо оконные стекла поглощают ультрафиолетовые лучи.

Химическая природа витамина D. Из чего же образуется витамин D при освещении ультрафиолетовыми лучами различных

¹ Hess a. Weinstock, Journ. of Biol. Chem., 1924—1926.

животных и растительных продуктов или самих животных и растений?

Так как витамин D содержится в неомыляемой части рыбьего жира, в состав которой входят стерины, то на них и было обращено прежде всего внимание. Гесс и Розенгейм выделили из неомыляемой фракции рыбьего жира холестерин и нашли, что при освещении его ультрафиолетовыми лучами он приобретает антирахитические свойства; однако они высказали предположение, что превращается в витамин D при этом не сам холестерин, а какие-то сопутствующие ему вещества.

Это предположение было подтверждено Виндаусом, который выделил сопутствующий холестерину эргостерин и установил, что именно он превращается в витамин D при действии ультрафиолетовых лучей и является, таким образом, провитамином.

Задача выделить чистый витамин D из продуктов облучения и установить его строение оказалась более трудной, чем ожидали вначале.

Прежде всего в 1930 г. Эскью и Бурдильон (Askew и Bourdillon) получили из продуктов облучения эргостерина кристаллический препарат витамина D, названный ими кальциферолом.

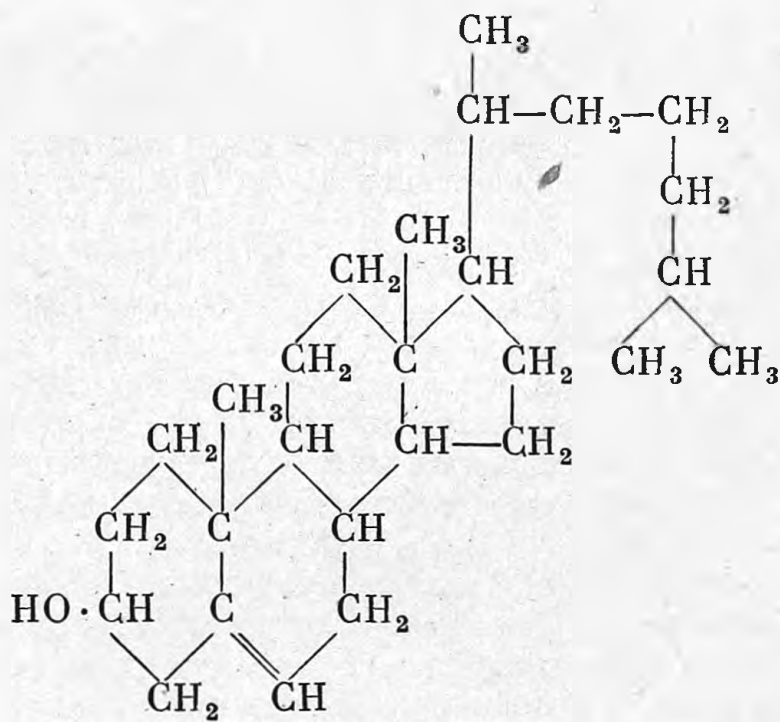
В 1931 г. Виндаус получил кристаллический очень активный препарат, названный им витамином D₁. Из маточного раствора, остающегося при получении витамина D₁, Линзерт (Linsert) изолировал второй кристаллический активный препарат — витамин D₂. Казалось, вопрос запутывается, так как эти три препарата имели различные физические свойства. Однако вскоре Бурдильон с сотрудниками разложил свой кальциферол на две части: одну неактивную и другую — новый кальциферол, более активный, чем первый препарат. Виндаус точно так же разложил свой витамин D₁ на две части: одну неактивную (люмистерин) и вторую — еще более активный витамин D₁. Наконец, было выяснено, что новый витамин D₁ Виндауса, кальциферол (новый) Бурдильона и витамин D₂ Линзерта идентичны.

Таким образом, оказалось возможным получать очень активный кристаллический препарат витамина D из облученного эргостерина; 0,0002 мг этого препарата в день достаточно, чтобы предохранить крысу от рахита (иначе говоря, 1 г — это дневная доза для 50 миллионов крыс). Люмистерин является, очевидно, промежуточным этапом превращения эргостерина в витамин D, ибо при дальнейшем облучении он также превращается в витамин D.

Эти исследования Виндауса были подтверждены Розенгеймом и Вебстером (Webster). Вследствие этого эргостерин стали считать провитамином витамина D₂.

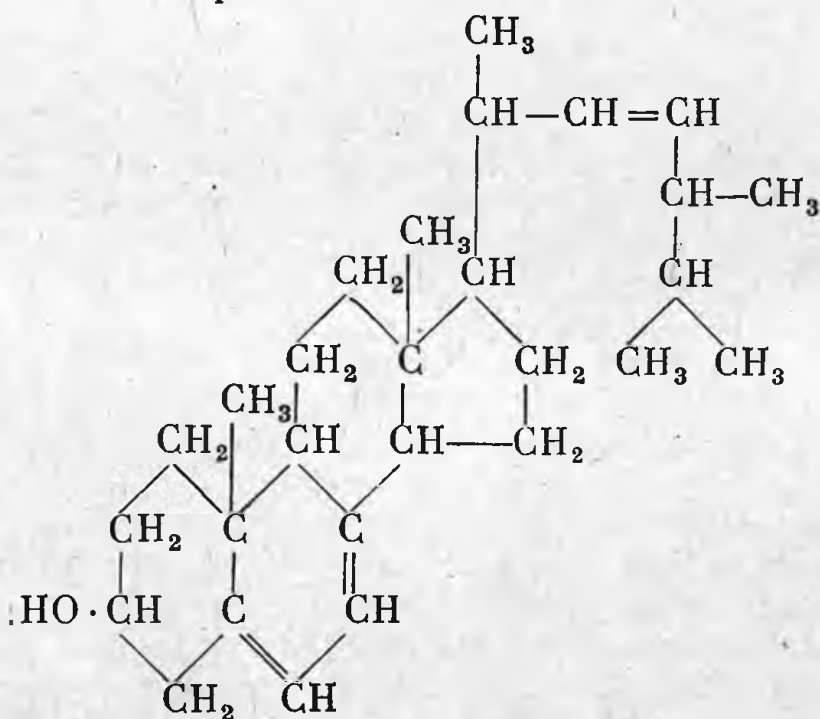
Эргостерин и по составу, и по строению близок к холестерину (C₂₇H₄₆O). Как видно из структурных формул холестерина и эргостерина (см. формулу на стр. 380), в молекуле эргостерина в боковой цепи имеется лишняя метильная группа, отсутствующая

шая в молекуле холестерина, и две лишних двойных связи. Это обуславливает большую лабильность эргостерина по сравнению с холестерином.



Холестерин

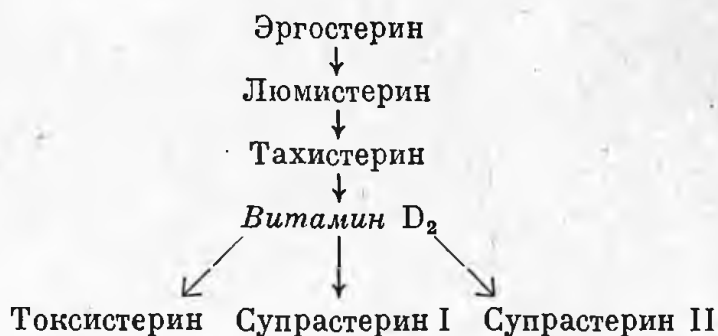
Эргостерин часто сопровождает холестерин. Впервые эргостерин был изолирован из спорыньи. Эргостерин можно изолировать также из дрожжей.



Эргостерин

При облучении эргостерина ультрафиолетовыми лучами он не сразу превращается в витамин D, но, согласно исследованиям Виндауса, из эргостерина вначале образуется люмистерин,

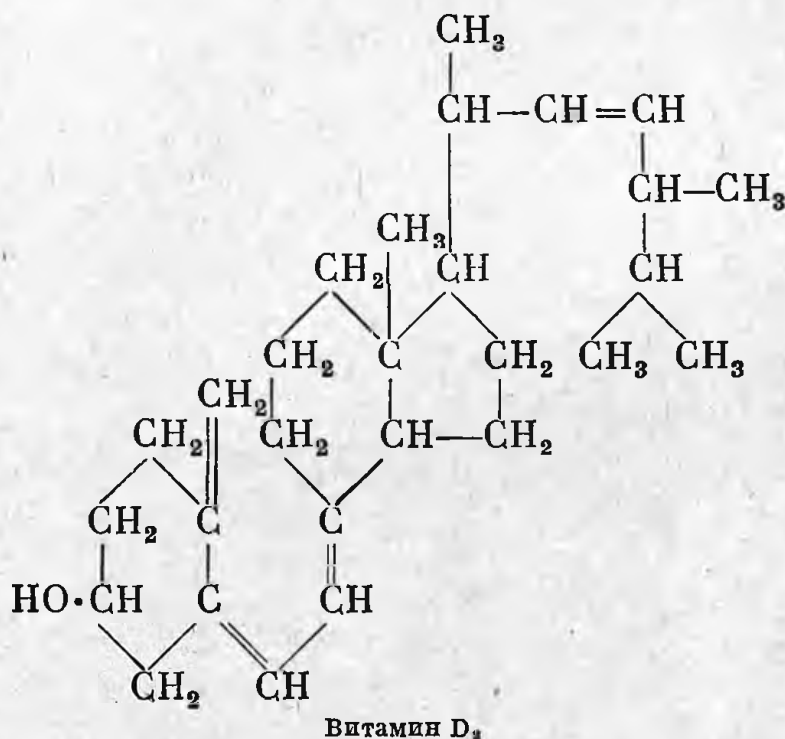
затем тахистерин и, наконец, витамин D₂. Последний при дальнейшем воздействии ультрафиолетовых лучей превращается в ядовитый токсистерин и супрастерины:



В настоящее время все эти продукты реакции выделены в чистом виде. Исследование их показало, что все они имеют такой же химический состав, как и эргостерин, т. е. C₂₈H₄₄O. Подобно эргостерину, все они являются ненасыщенными спиртами.

Исследования Леттре и Виндауса показали, что люмистерин имеет такое же строение, как и эргостерин; при образовании люмистерина происходят только стереохимические изменения в молекуле эргостерина.

При превращении люмистерина в тахистерин одно из четырех колец, а именно второе кольцо, раскрывается, что приводит к образованию новой двойной связи. При превращении тахи-



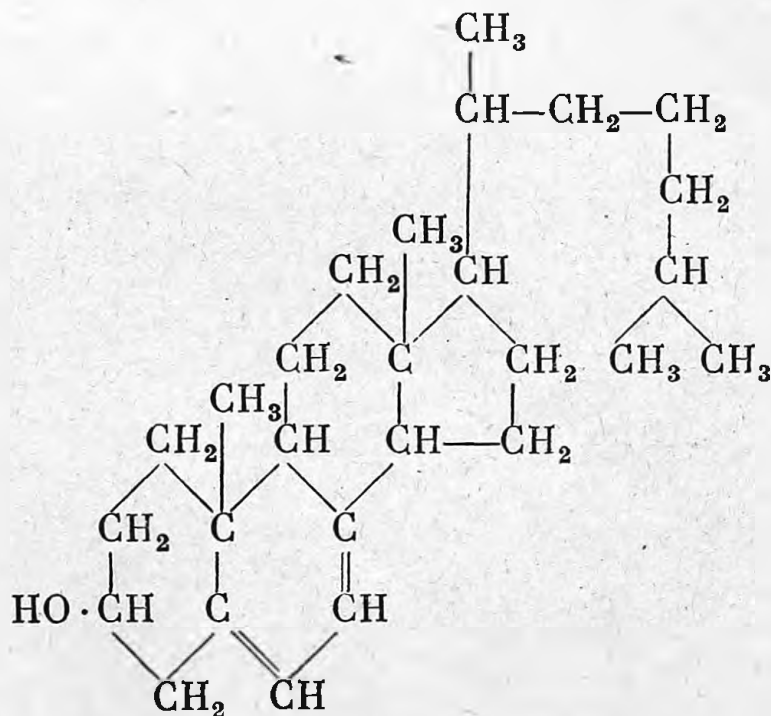
стерина в витамин D₂ вышеупомянутое кольцо остается раскрытым и меняются только места двойных связей. В связи с этим в молекуле витамина D₂ имеются 3 кольца и 4 двойных связи, в то время как в молекуле эргостерина было 4 кольца и 3 двойных связи.

Витамин D₃. Успешное изолирование витамина D₂ из продуктов облучения эргостерина и разрешение в основном вопроса о его строении выдвинули необходимость изолирования витамина D₃ из естественных продуктов, например, из рыбьего жира, и выяснения вопроса о том, является ли он вполне идентичным с витамином D₂.

Брокман в 1936 г. выделил витамин D из рыбьего жира и, очистив, получил его в кристаллическом виде и назвал витамином D₃. Когда стали сравнивать активность витамина D₃, полученного из рыбьего жира, и витамина D₂, полученного путем облучения эргостерина, то оказалось, что в опытах с крысами активность обоих витаминов была одинаковой, в опытах же с рахитом цыплят витамин D₂ оказался гораздо менее активным, чем витамин D₃, из чего пришлось сделать вывод, что оба витамина, D₂ и D₃, не идентичны.

Еще раньше Виндаус и его сотрудники обратили внимание на то, что характерным отличием эргостерина от холестерина является наличие одной лишней двойной связи в его втором кольце, и выдвинули вопрос о том, не связана ли возможность превращения эргостерина в витамин D₂ с этой двойной связью.

Чтобы ответить на этот вопрос, они (Виндаус, Леттре и Шенк) превратили холестерин в 7-дегидрохолестерин, в молекуле которого также были две двойных связи во втором кольце:



7-дегидрохолестерин

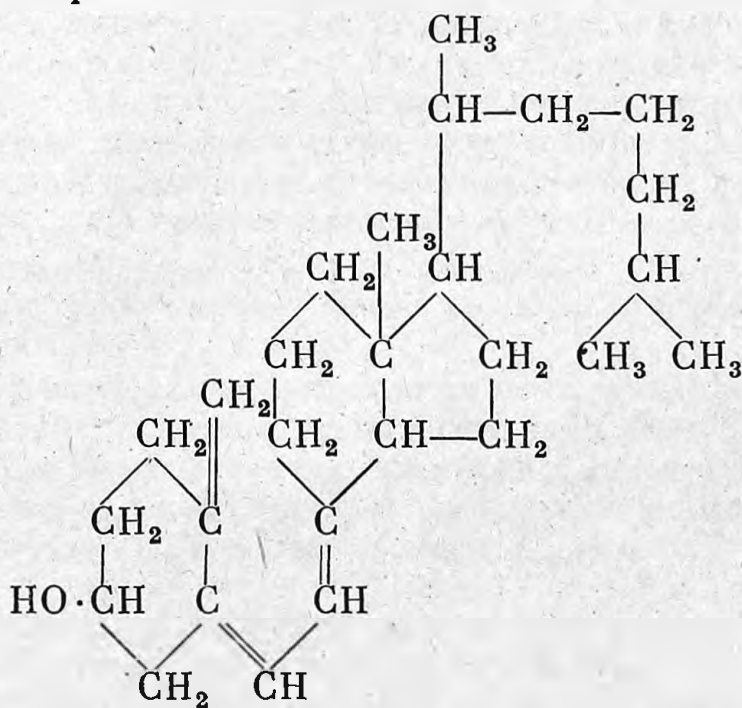
Это вещество оказалось, подобно эргостерину, светочувствительным; при освещении дегидрохолестерина ультрафиолетовыми лучами из него было получено вещество, обладавшее витаминной активностью так же, как и витамин D₂. Однако

в отличие от последнего продукт облучения дегидрохолестерина был в отношении активности идентичен витамину D₃, выделенному из рыбьего жира, как в опытах с крысами, так и в опытах с цыплятами.

Таким образом, продукт облучения дегидрохолестерина оказался идентичным чистому витамину, выделенному из рыбьего жира, т. е. оказался витамином D₃, отличным от витамина D₂. Виндаус выделил это активное вещество из продуктов облучения дегидрохолестерина, изучил его структуру и назвал его витамином D₃, подобно витамину, выделяемому из рыбьего жира. Оказалось, что витамин D₃ имеет следующую структуру (см. ниже).

Как видно из этой структурной формулы, витамин D₃ отличается от витамина D₂ отсутствием двойной связи и метильной группы в боковой цепи и имеет в силу этого состав C₂₇H₄₄O.

Таким образом, естественный витамин D (D₃), содержащийся в рыбьем жире, является идентичным витамину D₃, получаемому при облучении 7-дегидрохолестерина. Стало быть, дегидрохолестерин следует рассматривать как естественный провитамин животного происхождения. Возможно, что старые данные о том, что холестерину (животному стерину) сопутствует эргостерин, были ошибочны и что в этих случаях холестерину сопутствовал дегидрохолестерин.



Витамин D₃

На основе всех этих данных приходится сделать вывод о возможности образования из различных провитаминов при освещении их ультрафиолетовыми лучами различных витаминов D, отличающихся по их активности.

Различные животные неодинаково хорошо используют разные витамины. Можно думать, что млекопитающие одинаково хорошо используют и

витамин D₂, и витамин D₃, ибо они одинаково эффективны при лечении рахита млекопитающих; на птиц же лучше действует витамин D₃, а витамин D₂ оказывается, судя по результатам опытов над цыплятами, в 50—400 раз менее активным.

В последнее время были получены вещества, отличавшиеся от витамина D₃ строением боковой цепи и также обладавшие витаминной активностью; они были названы витаминами D₄ и D₅.

5. Витамин Е

Работы последних лет установили существование еще одного витамина, необходимого для нормальной функции органов размножения. Во время исследований над витаминами выяснилось, что иногда, когда пища животных была как будто бы достаточной и полноценной, животные теряли способность к размножению. Это имело, например, место при питании крыс исключительно молоком; прибавление к пище рыбьего жира и дрожжей не улучшало дела, и только после введения в пищу свежего салата, проросших зерен пшеницы, масла, яичного желтка к животным возвращалась способность к размножению. Из этого Бишоп и Эванс сделали вывод, что для размножения необходимо наличие в пище особого витамина, который они назвали витамином размножения, или витамином Е. Этот витамин, подобно витаминам А и D, растворим в жирах. Содержится он в семенах злаков (особенно в их зародышевой части), в зеленых частях растений, в яичном желтке и в сливочном масле, откуда и может быть извлечен с помощью жировых растворителей. В отличие от витаминов А и D витамин размножения отсутствует в рыбьем жире.

При отсутствии в пище витамина Е у самцов наблюдается атрофия семенных желез, а у самок — преждевременное прекращение беременности.

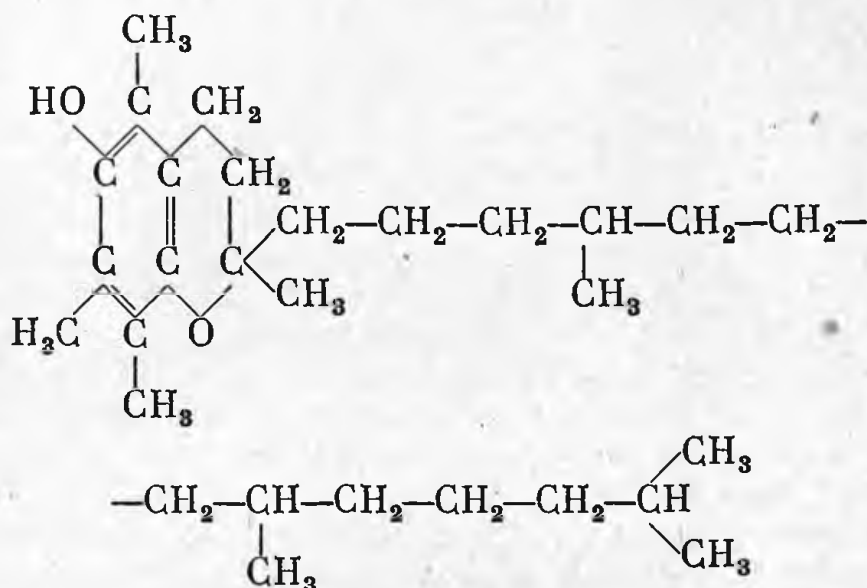
Витамин Е растворим в жирах и жировых растворителях и нерастворим в воде. Действие кислот, автоклавирование, кипячение, даже отгонка в вакууме при температуре в 235° не разрушает витамина Е, который является одним из самых стойких витаминов. По данным Эванса, витамин Е выдерживает нагревание до 250°.

Для выяснения химической природы витамина Е ряд исследователей пробовал его изолировать из масла зародышей пшеницы, особенно богатых этим витамином. Эванс и Эммерсон выделили в 1936 г. из зародышей пшеницы два вещества, обладавших свойствами витамина Е и превосходивших в отношении активности все ранее полученные препараты.

Эти вещества, принадлежащие к сложным спиртам, были названы ими α - и β -токоферолом. Токоферол имеет состав C₂₀H₅₀O₂.

После изолирования токоферола другими исследователями и подтверждения ими эмпирической формулы Эванса была про-

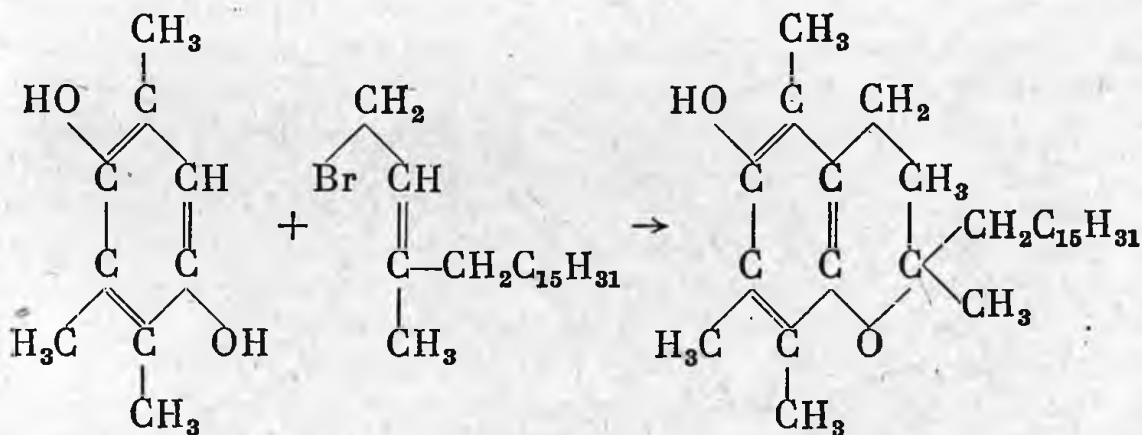
делана большая работа для выяснения структуры токоферола. В этих исследованиях много дало изучение продуктов распада и окисления токоферола; важную роль сыграло при этом изолирование из продуктов расщепления токоферола дурогидрохинона и сравнение спектров поглощения токоферола и продуктов различных его превращений.



Токоферол (витамин Е)

В конечном итоге в 1938 г. Фернгольд установил, что токоферол является продуктом соединения псевдокумогидрохинона с фитолом и имеет строение, приведенное выше.

Правильность такой структурной формулы токоферола, или витамина Е, была подтверждена его синтезом, осуществленным Каррером. Карреру удалось синтезировать токоферол путем воздействия на псевдокумогидрохинон бромистым фитолом в присутствии хлористого цинка:



Синтез витамина Е

При этом получается смесь различных стереоизомеров, из которой можно изолировать α -токоферол. Таким образом, в настоящее время не только выяснена химическая природа витамина Е, или токоферола, но и осуществлен его синтез.

6. Витамин К

Витамин К был открыт в 1935 г. в результате исследований Дама (Dam), который установил, что у цыплят, посаженных на определенную синтетическую диету, появляются в подкожной клетчатке, мускулатуре и т. п. кровоизлияния, подобные наблюдаемым при цынге (скорбуте); эти кровоизлияния нельзя было устранить ни аскорбиновой кислотой, ни другими известными в то время витаминами.

Эти исследования привели Дама, а также Альмквиста (Almquist) к заключению о существовании нового, ранее неизвестного витамина, которому было дано название витамина К.

Витамин К, поскольку при его отсутствии в пище цыплята заболевают геморрагическим диатезом с резко пониженной свертываемостью крови, является антигеморрагическим витамином.

Витамин К содержится в растениях и некоторых органах животных; особенно богаты им зеленые листья, в частности, листья люцерны, шпината и каштана.

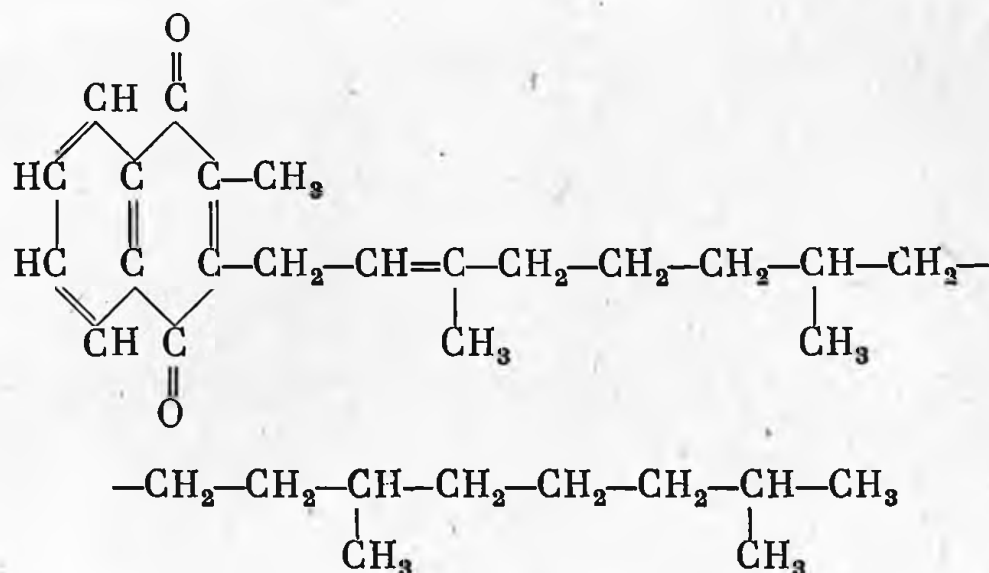
К-авитаминоз может быть вызван не только у цыплят, но и у уток, и молодых гусей, а часто также у кроликов, крыс и мышей.

Геморрагический диатез с резко пониженной свертываемостью крови зависит, как показал Квик, от сильного уменьшения содержания в крови протромбина, вследствие чего и замедляется свертываемость крови. Наблюдаемая у людей резко пониженная свертываемость крови при застойных формах желтухи, зависящая от пониженного содержания в крови протромбина, обуславливается обеднением организма витамином К. Витамин К является жирорастворимым веществом, и всасывание витамина К, поступающего в органы пищеварения вместе с пищей, бывает нарушено во всех тех случаях, когда нарушается всасывание жиров, в частности, при отсутствии в кишечнике желчи; это и обуславливает прекращение поступления в организм витамина К при застойной желтухе.

Изучение химической природы витамина К было начато с его изолирования из листьев люцерны (Дам и Каррер, Доизи, 1939). Далее, витамин К был выделен из гниющей рыбной муки. Так как препараты витамина К из люцерны и из рыбной муки обладали различными физическими свойствами и разной биологической активностью, то исследователи пришли к заключению о существовании двух витаминов К, и витамин К, содержащийся в люцерне, назвали K_1 , а витамин К, содержащийся в рыбной муке, назвали витамином K_2 .

Каррер, выяснив, что получаемый из люцерны витамин K_1 представляет собой вещество хиноидного характера, назвал его филлохиноном.

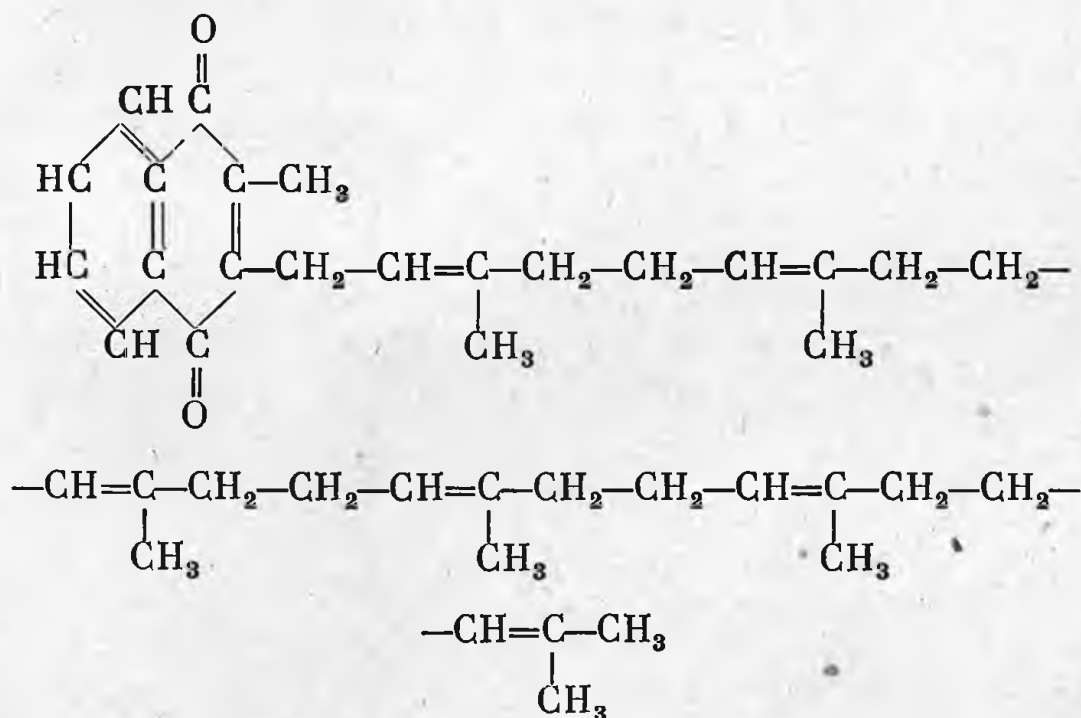
В конце концов, Доизи установил, что витамин K_1 , или филлохинон, является 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохиноном и имеет следующую структурную формулу:



Витамин K_1

Эта структурная формула была вскоре проверена и подтверждена путем синтеза витамина K_1 .

Содержащийся в гниющей рыбной муке и образуемый в ней бактериями витамин K_2 рядом физических свойств отличается от витамина K_1 ; наряду с этим витамин K_2 приблизительно в 2 раза менее активен, чем витамин K_1 .

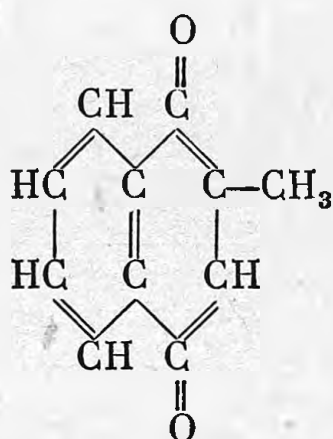


Витамин K_2

Изучая витамин K_2 и продукты его распада, Доизи выяснил, что витамин K_2 отличается от витамина K_1 строением боковой

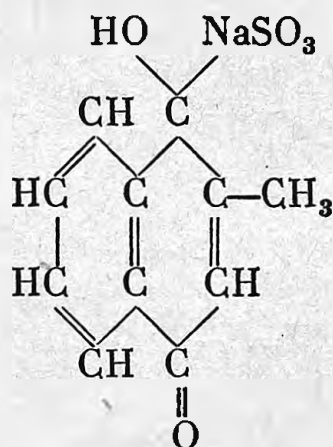
цепи, находящейся в положении 3; в то время как витамин K_1 содержит цепь фитола (спирта, входящего в состав хлорофилла), витамин K_2 имеет более длинную боковую цепь из 30 углеродных атомов. В соответствии с этим витамин K_2 имеет строение — см. стр. 387.

Витаминой активностью, т. е. способностью возвращать крови нормальную скорость свертывания (доводить до нормы содержание протромбина) и излечивать геморрагический диатез, обладает не только витамин K_1 и витамин K_2 , но и целый ряд других, более просто построенных производных нафтохинона. Некоторые из таких искусственных производных нафтохинона являются даже более активными, чем филлохинон и тем более витамин K_2 . Особенный интерес в этом отношении представляет 2-метил-1,4-нафтохинон, имеющий следующее строение:



2-метил-1,4-нафтохинон (двууксуснокислый эфир)

Это вещество, более активное, чем витамин K_1 , растворимо в спирту, вследствие чего его можно давать *per os* в спиртовом растворе.



Викасол

Как витамин K_1 и витамин K_2 , так и метилнафтохинон являются веществами, нерастворимыми в воде, а потому представляют ряд неудобств при их применении. Большими преимуществами перед ними обладает аналог витамина K , полученный А. Палладиным и названный им викасолом; викасол

представляет собой бисульфитное производное метилнафтохинона и имеет, как видно из вышеприведенной формулы, строение бисульфитного комплекса.

Викасол представляет собой белый кристаллический порошок, прекрасно растворимый в воде.

Кроме того, викасол имеет значительно менее горький вкус, чем метилнафтохинон, не раздражает слизистых оболочек и не разлагается от действия солнечного света.

Физиологическая роль витамина К. По мнению Дама, роль витамина К заключается в его влиянии на образование протромбина, которое происходит в печени. Поэтому на основании этой теории Дама считали, что с помощью витамина К можно останавливать только кровотечения, обусловленные понижением содержания в крови протромбина. В соответствии с этим витамин К и его аналоги применяли для борьбы с кровотечениями при желтухе, для борьбы с детской геморрагией, а также с некоторыми гинекологическими и септическими кровотечениями, при которых содержание протромбина в крови было снижено.

Исследование А. Палладина, сделанное с метилнафтохиноном и викасолом, показало ошибочность мнения Дама. Оказалось, что с помощью витамина К и его аналогов, особенно викасола, можно останавливать разнообразные паренхиматозные кровотечения независимо от того, нормально или понижено содержание протромбина в крови, а именно паренхиматозные и капиллярные кровотечения, возникающие на почве ранений и оперативного вмешательства (как кровотечения во время операций, так и послеоперационные кровотечения), а также кровотечения при заболеваниях, при которых нарушается целостность стенок кровеносных капилляров (геморроидальные, носовые, всевозможные гинекологические и т. п.), витамин К обладает также способностью ускорять заживление ран.

На основании всего этого можно думать, что витамин К действует не только на протромбин крови, но что он оказывает влияние на ткани, в частности, на эндотелий капилляров. Если говорить о влиянии витамина К на свертывание крови, то, повидимому, его действие не ограничивается влиянием на образование протромбина, а распространяется и на другие вещества, принимающие участие в процессе свертывания крови, и в первую очередь на фибриноген; возможно, что главным и является его действие на белки кровяной плазмы и в основном на фибриноген.

ЧЕТЫРНАДЦАТАЯ ГЛАВА

БИОХИМИЯ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

Гормоны. Клетки нашего тела постоянно отдают различные вещества в окружающую их жидкость. Многие из этих веществ, поступив в кровь и будучи принесены ею в тот или иной орган, могут оказать определенное влияние на его деятельность, т. е. на протекающие в нем химические процессы. С помощью таких веществ может осуществляться химическая корреляция между отдельными органами тела.

Старлинг (Starling) предложил для подобных веществ название гормонов (от греческого слова *δωρμαω* — раздражаю). В настоящее время мы и называем гормонами различные специфические вещества, образующиеся в отдельных органах и служащие для регулирования деятельности других органов. Эти гормоны поступают из места их образования в кровь, приносятся ею в другой орган и оказывают возбуждающее или тормозящее действие на его функции.

Таким образом, в животном организме координация работы всех его отдельных частей осуществляется с помощью двух механизмов: один механизм — нервный, рефлекторный, а другой — гуморальный, химический. Эти два механизма иногда действуют независимо один от другого, параллельно, иногда вместе; так, например, какой-нибудь орган влияет своими гормонами на нервную систему, которая по нервным путям оказывает влияние на какой-либо другой орган.

Железы внутренней секреции. Гормоны являются специфическими продуктами так называемых желез внутренней секреции. Типичные железы внутренней секреции являются (в отличие от обычных желез внешней секреции, выделяющих свой секрет через особые выводные протоки) железами, не имеющими выводных протоков. Секрет желез без выводных протоков поступает прямо в кровь или сперва в лимфу, а через нее в кровь, поэтому их и называют железами внутренней секреции, или эндокринными железами. Секрет эндокринных желез называют инкретом, почему и сами железы внутренней секреции называются также инкреторными железами.

Гормоны вырабатываются не только эндокринными железами в узком смысле слова, т. е. железами без выводных протоков, но и обычными железами внешней секреции, например, панкреатической железой, половыми железами, которые, стало быть, также являются эндокринными железами.

Примером регуляции с помощью гормонов может служить регуляция работы поджелудочной железы с помощью гормона секретина; он вырабатывается слизистой оболочкой тонких кишок под влиянием поступающей в них с пищевой массой соляной кислоты, всасывается в кровь, приносится ею в панкреатическую железу и вызывает отделение сока со всеми ферментами.

К числу желез без выводных протоков относятся: щитовидная железа, околощитовидные железы, зубная железа, надпочечные железы, мозговой придаток и др.

I. ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

1. Физиологическая роль щитовидной железы

Экстирпация железы. Физиологическая роль щитовидной железы была выяснена путем опытов с удалением ее у разных животных. Эти исследования показали, что экстирпация железы (тиреоидэктомия) сопровождается рядом тяжелых нарушений функций различных органов и что наблюдаемые при этом симптомы во многом похожи на ту картину, какую дают различные заболевания, связанные с прирожденным отсутствием или ненормальной деятельностью щитовидной железы, или с возникшими позже расстройствами в ее функции. Этим заболеваниям, в зависимости от состояния железы и симптомов, дают различные названия — *kachexia strumipriva*, микседема, кретинизм. Главнейшие симптомы как тиреоидэктомии, так и этих заболеваний сводятся в общем к следующему: замедление обмена веществ (понижение газообмена, падение температуры тела), задержка роста, расстройства в функции кожи (слизистый отек, выпадение волос, нарушение отделительной функции кожи), потеря способности к терморегуляции, анемия (картина крови похожа на ту, что бывает при пернициозной анемии), задержка в развитии половых желез, нарушение функций головного мозга, задержка умственного развития (идиотизм, столь характерный для кретингов).

Большая часть, если не все, из этих симптомов может быть устранена путем пересадки (трансплантации) здоровой железы или путем введения в организм (*per os* или подкожно) самой щитовидной железы или выделенных из нее тем или иным путем гормонов.

Базедова болезнь. Обратная картина наблюдается при гиперфункции железы, когда она снабжает организм избытком гормонов. Такая гиперфункция щитовидной железы имеет место при

базедовой болезни, симптомы которой заключаются в повышении обмена веществ и температуры тела, в расстройствах сердечной деятельности, подергивании мышц, пучеглазии и т. п. Нужно отметить, что симптомы базедовой болезни не идентичны с результатами искусственного введения в организм больших количеств щитовидной железы. Повидимому, при базедовой болезни функция щитовидной железы оказывается нарушенной не только количественно, но и качественно, т. е. имеет место не только гиперфункция, но и дисфункция железы.

Щитовидная железа и обмен веществ. Как видно уже из сказанного выше, гормоны щитовидной железы являются регуляторами процессов обмена веществ. Наиболее наглядным является влияние щитовидной железы на белковый обмен. После тиреоидэктомии выделение азота с мочой при той же самой пище падает наполовину, так что если до операции животное не находилось в состоянии азотистого равновесия и обнаруживало отрицательный азотистый баланс, то теперь оно оказывается в состоянии азотистого равновесия или даже азотистый баланс может сделаться положительным. Тиреоидэктомированные голодающие животные также выделяют наполовину меньше азота, чем нормальные животные при голодании. При введении в организм препаратов щитовидной железы с целью получить гипертиреозидизм, равно как и при базедовой болезни, выделение азота сильно увеличено.

Так, например, базедовик при безбелковой, но богатой углеводами и жирами пище выделяет в сутки 8 г азота, тогда как нормальные люди при тех же самых условиях выделяют 4—5 г. Это влияние гормонов щитовидной железы на распад белковых веществ проявляется и в том, что после кормления животных щитовидной железой в моче появляется креатин¹.

Гормоны щитовидной железы влияют и на углеводный, и на жировой обмен. После тиреоидэктомии адреналин вызывает более слабую гипергликемию и глюкозурию; наоборот, кормление животных щитовидной железой вызывает быстрое исчезновение гликогена из печени, даже при обильной углеводами пище, что не сопровождается, однако, глюкозурией. Таким образом, гормоны щитовидной железы усиливают распад углеводов.

После тиреоидэктомии и при микседеме температура тела на 1—2° ниже нормы.

Если нормальный человек выделяет в час на 1 кг веса тела 0,31 г CO₂ и поглощает 0,33 г O₂, то у базедовика соответствующие цифры будут: CO₂ — 0,69 г, O₂ — 0,59 г, а у кретина — 0,25 г CO₂ и 0,25 г O₂.

Сильное повышение обмена веществ проявляется у головастиков при кормлении их щитовидной железой, как показал Гудернач², в быстро наступающем превращении их в лягушек

¹ Krause a. Cramer, Journ. of Physiol., 44, Proc., XXIII, 1912.

² Gudernatsch, Arch. f. Entwicklungsmechanik, 35, 457, 1912; Anatomical Record, 11, 357, 1917.

(преждевременный метаморфоз); в то же время рост голо-
вастика оказывается задержанным, и поэтому получают-
ся карликовые лягушата.

2. Химическая природа гормонов щитовидной железы

Первые попытки изолировать из щитовидной железы ее гор-
моны и выяснить их химическую природу принадлежат Бауману
(Baumann). Он выделил иодсодержащее белковое вещество —
тиреоглобулин; из него после гидролиза с помощью 10%
серной кислоты Бауман получил иодотирин, который со-
держал от 3 до 4% иода.

Содержание иода в щитовидной железе подвержено большим
колебаниям и находится в зависимости от возраста и от содер-
жания иода в пище.

Так, у детей в возрасте от 1 до 10 лет в среднем содержится 0,028% иода,
у взрослых — 0,156%; при приеме внутрь препаратов иода содержание
его в щитовидной железе повышается до 0,256%. Во всей железе у здоро-
вых людей содержится около 6,5 мг иода.

Тиреоглобулин и иодотирин представляют собой вещества неизвест-
ной структуры; они оба обладают физиологическим действием, характер-
ным для щитовидной железы, а потому считали, что гормоны щитовид-
ной железы представляют собой вещества белковой природы. Однако
оказалось, что физиологическое действие сохраняется и тогда, если ве-
щество щитовидной железы подвергнуть полному гидролизу, при кото-
ром получается смесь простых продуктов распада белков, не дающих
биуретовой реакции. Абдергальден назвал смесь продуктов гидролиза
эндокринных желез оптонами. Оптон щитовидной железы обладает
таким же влиянием на обмен веществ и на метаморфоз головастиков, как
тиреоглобулин и иодотирин; из этого следует сделать вывод, что гормоны
щитовидной железы представляют собой сравнительно простые вещества,
относящиеся к продуктам распада белков.

Тироксин. В конце концов, Кендалю¹ удалось из смеси про-
дуктов гидролиза высушенных и обезжиренных щитовидных
желез выделить кристаллическое, нерастворимое в кислотах
вещество, содержащее около 60% иода и обладающее тем же
самым физиологическим действием, как и экстракты из щито-
видной железы.

Это вещество Кендаль назвал тироксином.

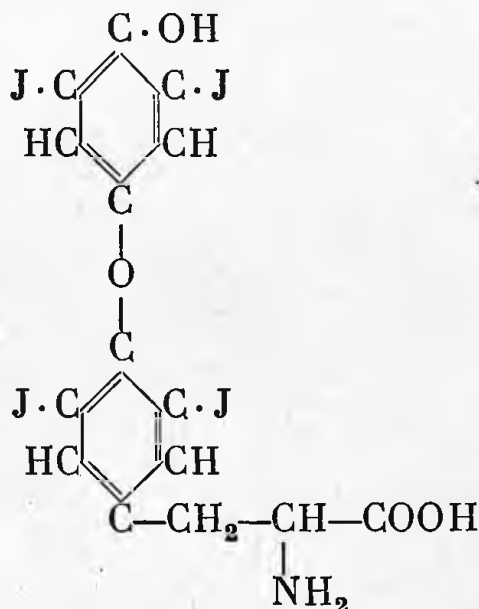
Тироксин действительно может повышать общий обмен ве-
ществ так же, как и иодгиреоглобулин. При внутривенном впрыски-
вании 2—3 мг тироксина обмен веществ повышается на 25—50%; повы-
шение начинается через 10 часов после инъекции и держится 1—10 дней.
У крыс доза в 0,1—0,2 мг сильно повышает газообмен, и повышение
длится днями; соответствующие количества неорганического иода оказы-
вают обратное действие. Таким образом, тироксин повышает и основ-
ной обмен, и образование тепла, и окисление углеводов. Повы-
шает тироксин и азотистый обмен и, что особенно важно, обладает
мощным лечебным действием при кретинизме и микседеме (Кен-
даль).

Структура тироксина. Гарингтон усовершенствовал предло-
женный Кендалем способ изолирования тироксина из щито-

¹ Kendall a. Osterberg, Journ. Biol. Chem., 40, 265, 1919.

видной железы и получил его в гораздо более значительных количествах (около 100 г), что дало ему возможность подвергнуть тироксин детальному и систематическому исследованию.

Эти исследования показали прежде всего, что состав тироксина выражается формулой $C_{15}H_{11}O_4NJ_4$ и что в его молекуле содержатся четыре иода. Затем Гарингтон выяснил структуру тироксина; оказалось, что он представляет собой ароматическую d-аминокислоту с двумя фенольными кольцами¹.



Тироксин (по Гарингтону)

Как видно из этой формулы, тироксин можно себе представить образовавшимся из двух молекул дииодтирозина, причем одна молекула дииодтирозина потеряла боковую цепь.

Правильность этой структурной формулы тироксина была подтверждена синтезом тироксина, который был произведен Бэрджером и Гарингтоном².

Синтетический тироксин (в дозах в несколько миллиграммов) оказывает такое же сильное влияние на основной обмен у людей, как и естественный тироксин, изолированный из щитовидной железы. И тот, и другой не различаются по своему действию на головастиков, в то время как дииодтирозин обладает гораздо более слабым действием (действие тироксина в 200—1000 раз сильнее действия дииодтирозина).

II. ОКОЛОЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Околощитовидные, или паращитовидные, железы (*glandulae parathyreoideae*) у одних животных лежат изолированно от щитовидной железы, у других, наоборот, расположены в щито-

¹ Harington, *Bioch. Journ.*, 20, 300, 1926.

² Barger a. Harington, *Bioch. Journ.*, 21, 169, 1927; Barger, *Erg. der Physiol.*, 27, 780, 1928.

видной железе и при удалении последней удаляются вместе с ней. Это и было причиной тех противоречий, которые раньше имелись во взглядах на последствия удаления щитовидной железы. На самом деле, если удалить вместе со щитовидной и околощитовидные железы, то результаты удаления щитовидной железы затемняются результатом одновременного удаления паращитовидных желез.

Наиболее характерным симптомом, наступающим после удаления околощитовидных желез, называемых еще эпителиальными тельцами, являются расстройства в функциях нервной системы, приходящей в состояние сильного возбуждения, и повышение возбудимости нервов, которое ведет к более или менее сильным судорогам, часто приводящим животных к смерти. Все эти симптомы объединяются под названием тетании (*tetania parathyreopriva*), которая чрезвычайно похожа на встречающееся у людей — чаще всего у детей — заболевание, носящее также название тетании (*tetania idiopathica*), или спазмофилии, в силу чего считают, что причина этой последней лежит в нарушении функций околощитовидных желез.

Обмен веществ при тетании. Паратиреопривная тетания сопровождается рядом расстройств в процессах обмена веществ, характерных в равной степени и для спазмофилии. В первую очередь наблюдаются повышение и нарушение азотистого обмена. Выделение азота увеличивается, причем в моче появляется креатин и увеличивается выделение аммиака за счет мочевины; кроме того, появляются и другие необычные продукты азотистого обмена, как, например, гистамин, параоксифенилаланин, гуанидин, метилгуанидин, которые обнаруживаются в увеличенных количествах и в крови.

Характерным для тетании является нарушение минерального обмена, в первую очередь обмена кальция; при тетании понижено содержание кальция в крови и в разных органах и повышено содержание фосфора в крови. Обеднение организма кальцием влечет за собой как наступление ряда трофических расстройств¹, так и повышение нервно-мышечной возбудимости. Это последнее обуславливается главным образом уменьшением количества ионизированного кальция.

Введение кальция ослабляет или даже совсем прекращает судороги.

При тетании в организме всегда нарушено равновесие между кислотами и основаниями, а именно передвинуто в сторону щелочности — алкалоза.

При тетании не остается без изменения и углеводный обмен, что проявляется в гипогликемии и в исчезновении гликогена из печени.

¹ Кости также обедневают кальцием, делаются мягкими; переломы хуже заживают; зубы делаются ломкими.

Присутствие при тетании в моче и крови значительных количеств гуанидина заставило сделать предположение, не является ли накопление в организме при тетании гуанидина причиной всех остальных симптомов. Действительно, если вводить в тело животного гуанидин, то также наступают судороги, причем эта гуанидиновая тетания сопровождается такими же расстройствами со стороны обмена веществ, как и тетания паратиреопривная или детская тетания. Поэтому Ноэль Пэтон (Noel Paton) и другие исследователи считают, что околощитовидные железы регулируют гуанидиновый обмен и что причина обеих форм тетании (*tetania parathyreopriva* и *idiopathica*) заключается в выпадении регулирующего влияния околощитовидных желез на гуанидиновый обмен.

Причина креатинурии, наблюдаемой при паратиреопривной, детской и гуанидиновой тетании, лежит в повышенном содержании креатина в мышцах, которое всегда имеет место при этих формах тетании. Это обогащение мышц креатином зависит не от превращения в креатин гуанидина (количество которого в крови при тетании, как мы уже говорили, сильно повышено), как это думал Пэтон, а от усиленного образования креатина в связи с судорогами мышц, так как если устранить судороги путем введения кальция, то и содержание креатина в мышцах останется нормальным¹.

Введение кальция понижает возбудимость нервно-мышечной системы и устраняет тем самым судороги, но остальные симптомы тетании сохраняются, в том числе и наличие гуанидина в крови; последний, если был прав Пэтон, должен был попрежнему превращаться в креатин, количество которого в мышцах должно было быть увеличенным.

Химическая природа гормонов околощитовидных желез нам пока еще неизвестна; до недавнего времени не удавалось выделить их и получить в виде более или менее активного препарата, равно как не удавалось бороться с симптомами тетании путем введения *per os* околощитовидных желез (что вполне возможно в отношении, например, щитовидной железы в случае микседемы и т. п.). И только Коллипу (Collip)² удалось достигнуть больших успехов в этом отношении: ему удалось найти путь экстрагирования гормона из желез.

Полученный³ Коллипом из околощитовидных желез быка экстракт их гормона оказался очень активным и в достаточной мере стойким.

Препарат Коллипа при введении его паратиреоидэктомизированным животным не дает проявиться тетании: животные (собаки) при лечении этим препаратом месяцами остаются здоровыми. Препарат Коллипа поднимает у паратиреопривных животных содержание кальция в крови до нормальных пределов, устраняя, таким образом, один из наиболее характерных симптомов тетании.

¹ А. Палладин и Л. Грилихес, *Bioch. Zschr.* 146, 458, 1924.

² Collip, *Journ. of biol. Chem.*, 63, 395, 439, 1925; 64, 485, 1925; 66, 133, 1925.

³ Экстрагированием с помощью соляной кислоты.

III. ЗОБНАЯ ЖЕЛЕЗА

Зобная железа (*glandula thymus*) состоит из двух биологически различных частей: из части, состоящей из эпителиальных элементов и выполняющей функции эндокринной железы, и из лимфоидной ткани, относящейся к лимфатической системе и находящейся в какой-то пока еще невыясненной связи с селезенкой и другими кроветворными органами.

Физиологическая роль инкретов зобной железы. Максимального развития зобная железа достигает в детстве до 15-летнего возраста. С этого времени наступает ее быстрое обратное развитие, так что в дальнейшем сохраняются относительно незначительные остатки железы. Эти остатки обнаруживаются и в позднем возрасте, но можно предполагать, что, в конце концов, они представляют собой лишённые инкреторной функции жировые тела. После экстирпации (тимэктомии) зобной железы у молодых животных рост их останавливается, наступают далее расстройства в обызвествлении костей, эпифизы костей утолщаются, конечности искривляются (подобно тому, что имеет место при рахите). В то же время усиливается выделение кальция, так что баланс кальция становится отрицательным.

Удаление зобной железы задерживает, далее, развитие половых желез. Связь зобной железы с половыми железами заключается еще в том, что начинающаяся с наступлением половой зрелости атрофия зобной железы не имеет места при кастрации: наоборот, кастрация вызывает гипертрофию зобной железы.

Была констатирована связь зобной железы и с другими эндокринными железами; после тимэктомии наступает гипертрофия щитовидной железы, надпочечников и селезенки.

При кормлении зобной железой головастиков лягушек или при введении им экстрактов из зобной железы рост их ускоряется, а метаморфоз задерживается, чем инкреты зобной железы отличаются от инкретов щитовидной.

Влияние зобной железы на обмен веществ, в частности, на азотистый, изучено мало.

Маччиота (*Macciotta*)¹ нашел, что экстирпация зобной железы у молодых животных в возрасте, когда у них имеется «детская» креатинурия, вызывает прекращение креатинурии; поэтому он и ставит «детскую креатинурию» в связь с функцией зобной железы.

IV. НАДПОЧЕЧНИКИ

Надпочечники (*glandulae adrenales*, или *suprarenales*) состоят из двух физиологически различных частей: из коркового слоя надпочечников и из мозгового вещества. И в других местах тела животного встречаются участки ткани, анатомически и физиологически вполне подобные мозговому веществу надпочечников. Все эти образования объединяются под общим именем адреналовой, или хромоаффинной, системы.

¹ *Macciotta, Peditria, 33, 360, 1925* (цит. по *Rona's Berichte, 1925*). Ср. также Палладин, Сборн. в честь проф. Тринклера, Харьков, 1924.

1. Результаты удаления надпочечников

При удалении обоих надпочечников животные через несколько дней или даже часов погибают. Как следствие операции наблюдаются мышечная слабость (адинамия), сердечная слабость, падение кровяного давления, одышка, расстройства со стороны обмена веществ, исхудание, понижение температуры тела, быстрое исчезновение гликогена из печени и общая слабость.

При удалении одного надпочечника все эти явления выражены гораздо слабее и через несколько дней проходят совсем.

Описанные явления характерны также для аддисоновой болезни, для которой, кроме того, характерна темная, бронзовая пигментация кожи, почему аддисонова болезнь называется также бронзовой болезнью. Причина этой болезни заключается в расстройстве функций надпочечников.

Явления адинамии при экстирпации надпочечников зависят от отсутствия коркового слоя, ибо они имеют место у рыб (сельяхий) при удалении одного только коркового слоя, лежащего у них изолированно от мозговой части.

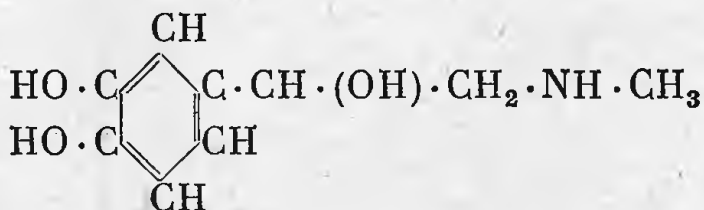
При удалении коркового слоя животные погибают. Мозговая часть надпочечников может быть удалена без опасности для жизни животного, если только сохраняется хотя бы небольшой участок коркового слоя надпочечников.

Падение кровяного давления и расстройство сердечной деятельности, наступающие после экстирпации надпочечников, обуславливаются лишением организма инкрета мозговой части надпочечников. Этот инкрет, или гормон мозговой части надпочечников, как показали Оливер и Шефер (Oliver и Schafer), а также Цыбульский и Шимонович, при введении его в тело животных вызывает сильное повышение кровяного давления. Этот инкрет (гормон) называется супраренином (Фюрт — Fürth), эпинефрином (Абель — Abel) или адреналином (Такамине — Takamine).

Надпочечникам приписывают также определенную роль в липоидном обмене, особенно в холестеринном.

2. Адреналин

Адреналин был сперва выделен из надпочечного экстракта Такамине и Альдрих в кристаллическом виде. Вскоре после



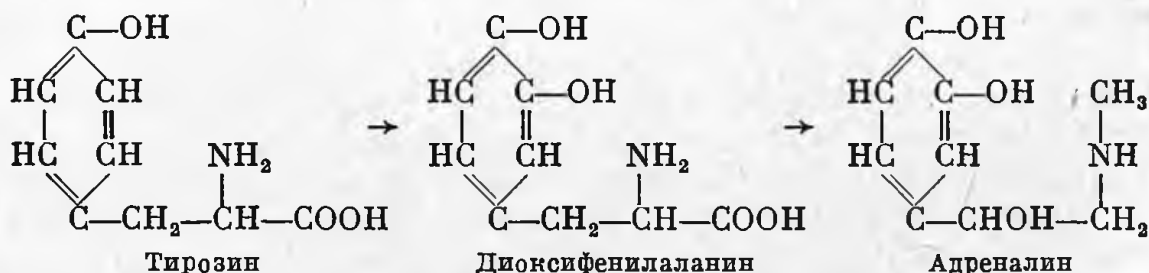
этого была выяснена его структура (Паули, Фридман), и, наконец, последним этапом в деле изучения химии адреналина явились исследования Штольца (Stolz), получившего адреналин

синтетическим путем и подтвердившего правильность приписываемой ему структуры.

Адреналин в химическом отношении представляет собой метиламиноэтанолпирокатехин, имеющий состав $C_9H_{13}NO_3$ и следующую структуру (см. стр. 398).

Адреналин, выделяемый надпочечниками, является оптически активным веществом, вращающим плоскость поляризации влево ($[\alpha]_D = -50,72^\circ$). Адреналин, приготовляемый искусственно, путем синтеза, оптически недеятелен. Этот оптически недеятельный синтетический d, l-адреналин обладает более слабым физиологическим действием, чем l-адреналин, но его можно разложить на его компоненты¹: d-адреналин и l-адреналин, из которых l-адреналин и по своей структуре, и по своему физиологическому действию вполне идентичен l-адреналину, выделяемому надпочечниками; физиологическое же и фармакологическое действие d-адреналина совершенно ничтожно. Этот факт еще раз указывает, какое важное значение в протекающих в животном организме процессах имеет стереохимическая конфигурация веществ.

Как образуется адреналин в животном организме, еще окончательно не выяснено. Повидимому, он образуется из тирозина, причем возможно, что в качестве промежуточного продукта образуется диоксифенилаланин:



Свойства адреналина. Адреналин кристаллизуется в виде иголок или ромбических пластинок. Он растворим в воде и может быть выделен в виде кристаллического осадка из водного раствора с помощью аммиака. Адреналин легко окисляется и в силу этого обладает способностью восстанавливать фелингову жидкость и серебро в аммиачном растворе.

Адреналин открывают с помощью различных цветных реакций.

В теле человека содержится около 6 мг адреналина на 100 кг веса тела. У детей до 9 лет эта величина равна 1,52 мг, затем — 4,59 мг. Содержание адреналина находится также в зависимости от пола:

Возраст	На 100 кг веса тела содержится адреналина (по Peiser)	
	у мужчин в мг	у женщин в мг
11—20 лет	2,58	2,20
21—30 »	4,21	2,45

Физиологическая роль адреналина. Адреналин при введении его в очень малых количествах в организм вызывает сильный подъем кровяного давления, обусловливаемый максимальным сокращением мелких и мельчайших артерий; он действует не прямо на мускулатуру сосудов, а на окончания симпатических нервов в них. Адреналин вообще действует на все

¹ Пользуясь различной растворимостью виннокислых солей обоих оптических антиподов.

органы, иннервируемые симпатическим нервом, и его действие аналогично действию, получаемому при раздражении симпатического нерва; поэтому адреналин вызывает расширение зрачка, сокращение мускулатуры матки, расслабление мускулатуры кишок и т. д.

Когда адреналин находится в крови в небольшом количестве, как это и бывает при нормальных условиях, он не действует сам возбуждающим или раздражающим образом, но делает окончания симпатического нерва более восприимчивыми к нервным импульсам (более возбудимыми).

Чрезвычайно важным является установленное впервые Блюмом влияние адреналина на углеводный обмен; при его введении в организм наступают гипергликемия и глюкозурия. Эта гипергликемия обуславливается усиленным превращением в печени гликогена в глюкозу, которая и поступает в кровь.

Углеводный обмен, как мы уже видели выше, находится под влиянием гормона панкреатической железы (инсулина), стимулирующего синтез гликогена в печени и мышцах и потребление глюкозы тканями. Адреналин оказывает тормозящее влияние на регуляцию углеводного обмена инсулином, в силу чего в печени усиливается превращение гликогена в глюкозу, что и может повлечь за собой гипергликемию.

Адреналин не только вызывает усиленное превращение гликогена печени в сахар, но и вызывает усиленное превращение гликогена мышц в молочную кислоту; последняя переходит в кровь, приносится в печень, в ней превращается в глюкозу, а глюкоза, поступив из печени в кровь, выделяется почками. Кроме того, глюкоза образуется из жиров, вследствие чего при адреналиновой гипергликемии выделение сахара может превысить все запасы углеводов в теле.

Адреналин, далее, усиливает газообмен и даже вызывает иногда повышение температуры тела. Введение адреналина в организм может оказать влияние и на азотистый обмен. При введении значительных количеств адреналина усиливается выделение общего азота и креатинина с мочой и начинает выделяться креатин.

Если кроликам впрыскивать долгое время адреналин, то у них наступают такие же изменения в стенках аорты и других артерий, которые характерны для артериосклероза людей.

3. Кортикостерон

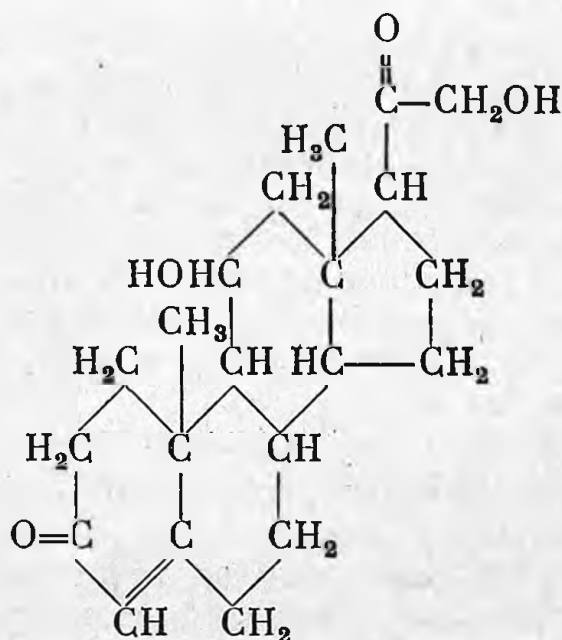
Корковый слой надпочечников, оперативное удаление которого влечет за собой смерть животного, вырабатывает один или несколько гормонов, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма.

Экстракты из коркового слоя при их впрыскивании животным с экстирпированными надпочечниками обеспечивают им жизнь. В последнее десятилетие удалось разработать методы

получения активных экстрактов из коры надпочечников, находящихся применение в клиниках, особенно для лечения аддисоновой болезни, а также изолировать активные вещества — гормоны, которые называют общим именем **кортина**. При отсутствии кортина наблюдаются тяжелая адинамия, расстройства минерального и водного обмена, расстройства всасывания жиров и углеводов.

При изучении химической природы гормона коры надпочечников (кортина) Рейхштейн, а также Кендаль изолировали кристаллическое вещество, названное **кортикостероном**, с помощью которого можно устранить большую часть явлений, наступающих при экстирпации коры надпочечников, в первую очередь адинамию, и спасти животное от смерти. Кортикостерон, принадлежащий к стеринам, по своему строению, как видно из ниже приведенной структурной формулы, очень близок к прогестерону — гормону желтого тела.

Гормон, влияющий на всасывание углеводов, точнее сказать, на процесс фосфорилирования гексоз в кишках (эйкортон, см. выше, стр. 81, 82), может быть, является тождественным кортикостерону.



Кортикостерон

V. МОЗГОВОЙ ПРИДАТОК, ИЛИ ГИПОФИЗ

Мозговой придаток, или гипофиз (*hypophysis cerebri*), состоит из трех частей: передней доли (*pars glandularis*), промежуточной (средней) доли (*pars intermedia*) и задней доли (*pars nervosa*).

Физиологическая роль мозгового придатка, или гипофиза, была выяснена как путем клинических наблюдений над некоторыми заболеваниями, так и путем опытов с удалением мозгового придатка у животных. Клинические наблюдения

установили, что при акромегалии — заболевании, характеризующемся чрезмерным ростом костей скелета, особенно лицевых, и костей конечностей, всегда находят разрастание гипофиза. Если гиперфункция гипофиза наступает еще в период роста, то все части тела растут равномерно и наступает гигантизм; при гипофункции гипофиза в периоде роста наступает карликовый рост и инфантилизм, для которого характерна задержка роста и развития половых желез.

При *dystrophia adiposo-genitalis*, связанной с ожирением и атрофией полового аппарата, также наблюдается гипофункция гипофиза. Расстройство водного обмена при *diabetes insipidus* связано с нарушением функций мозгового придатка.

Последствия удаления мозгового придатка. Экстирпация гипофиза у молодых животных прежде всего сказывается на их росте; рост останавливается, и скелет сохраняет свой детский характер: сохраняются эпифизарные пластинки; молочные зубы не сменяются постоянными; останавливается развитие половых желез, так что оперированное животное не достигает половой зрелости; в подкожной клетчатке откладываются большие количества жира.

Экстирпация гипофиза у взрослых животных сказывается главным образом на обмене веществ, хотя и у них наступает обычно атрофия полового аппарата. Обмен веществ несколько понижен, и наступает сильное ожирение.

Опыты на животных показали, кроме того, что под влиянием гипофиза находятся функции почти всех остальных желез внутренней секреции; функции щитовидной железы, коры надпочечников, половых гормонов находятся под влиянием гормонов гипофиза, которые, таким образом, играют в организме чрезвычайно важную роль.

Различные доли мозгового придатка по своему физиологическому значению неравнозначны и вырабатывают различные гормоны.

Гормоны передней доли гипофиза и их химическая природа. Передняя доля гипофиза вырабатывает несколько гормонов, влияющих на различные функции животного организма и на различные стороны обмена веществ, а именно: 1) гормон роста, 2) половой гормон, 3) тиреотропный гормон, 4) кортикотропный гормон и 5) лактотропный гормон.

Химическая природа гормонов передней доли гипофиза и вообще гормонов гипофиза еще полностью не выяснена, однако, по видимому, все они относятся к белковым веществам или к высокомолекулярным продуктам распада белковых веществ. С химическими свойствами гормонов гипофиза связано то, что они почти не оказывают никакого эффекта, если их вводить вместе с пищей; а также, что они разрушаются протеолитическими ферментами.

Гормон роста, который обуславливает влияние гипофиза на рост, является, повидимому, высокомолекулярным веществом, чрезвычайно лабильным, ибо в щелочном растворе он разрушается при стоянии в течение нескольких дней и инактивируется при нагревании до 60°.

Половой, или гонадотропный, гормон влияет на гормональную функцию половых желез. Если молодому мышонку имплантировать кусочек передней доли мозгового придатка, то в его яичнике ряд фолликулов созревает и в них начинается образование фолликулярного гормона, вызывающего все связанные с этим явления. Из этого и подобных наблюдений видно, что гонадотропный гормон гипофиза действует на половые железы, стимулируя их гормональную функцию, т. е. выработку половых гормонов. Ашхейм и Цондек (Aschheim и Zondek) показали, что во время беременности, еще в ее начале, в крови, в плаценте и в моче появляются вещества, которые при инъекции могут вызвать явления течки. При инъекции этих веществ молодым мышатам — самкам — наблюдаются такие же явления, как и при пересадке передней доли гипофиза. Сначала думали, что это содержащееся в моче беременных вещество, названное Цондеком проланом, является идентичным с гонадотропным гормоном гипофиза; оказалось, однако, что пролан не оказывает никакого эффекта при введении его животным с удаленным гипофизом; стало быть, для действия пролана необходим еще какой-то синергический фактор, вырабатываемый гипофизом. Еще раньше Цондек пришел к заключению о существовании в моче двух проланов — А и В. Повидимому, пролан мочи является в основном проланом В, а синергический фактор гипофиза — проланом А.

Гонадотропный гормон разрушается протеазами и может быть извлечен из передней доли гипофиза слабыми кислотами и слабыми щелочами, а также 70° спиртом.

Тиреотропный гормон обуславливает гипертрофию щитовидной железы, наступающую при инъекции экстрактов из передней доли гипофиза; при удалении гипофиза, наоборот, наблюдаются дегенеративные изменения в щитовидной железе. При впрыскивании тиреотропного гормона усиливается поступление в кровь гормона щитовидной железы, а также повышается общий обмен веществ; это действие гипофиза осуществляется через щитовидную железу, ибо впрыскивание экстрактов из передней доли гипофиза животным с удаленной щитовидной железой не оказывает эффекта.

Тиреотропный гормон не является белковым веществом, так как он не разрушается пепсином и не осаждается трихлоруксусной кислотой: скорее всего он близок к пептонам.

Кортикотропный гормон. Кортикотропное действие гипофиза проявляется в задержке развития коры надпочечников у гипофизэктомированных животных и в увеличении (разраста-

нии) коры надпочечников при акромегалии и после инъекций экстрактов из мозгового придатка. Во всех этих случаях мозговое вещество надпочечников остается без изменения.

Контринсулярное действие гипофиза, заключающееся в повышении гипергликемической реакции на сахарную нагрузку и в усилении устойчивости по отношению к инсулину, которое Люке приписывал особому контринсулярному гормону гипофиза, зависит также от кортикотропного гормона и осуществляется путем влияния этого последнего на функцию коры надпочечников.

Кортикотропный гормон является наиболее простым из всех гормонов гипофиза, т. е. имеющим наименьшую молекулу, и наиболее термостабильным; он может быть отделен от других гормонов путем диализа через мембрану из коллодия.

Лактотропный гормон, называемый также пролактином, влияет на молочную железу, а именно стимулирует секрецию молока. При экстирпации гипофиза прекращается секреция молока; наоборот, экстирпация яичника у лактирующих животных не влияет на образование молока, ибо гормоны яичника стимулируют только развитие железистого эпителия до состояния, способного к секреции.

Ансельмино и Гофман считают, что передняя доля гипофиза вырабатывает также особый жировой гормон, названный Магистрис орофизином, и особый панкреотропный гормон, влияющий на развитие и функцию инсулярного аппарата панкреатической железы.

Другие исследователи считают, что влияние на жировой обмен, а также панкреотропное действие зависят от вышеописанных гормонов передней доли.

Гормоны задней доли гипофиза. Задняя доля гипофиза вырабатывает гормоны, вызывающие повышение кровяного давления, сокращение гладкой мускулатуры матки, мочевого пузыря, толстых и тонких кишок, а также влияющие на выделение воды почками.

Камм (Kamm) и др. считают, что задняя доля вырабатывает два гормона:

1) орастин, или окситоцин, действующий на мускулатуру матки, особенно беременной, повышая тонус ее мускулатуры и вызывая ритмические сокращения последней, а также на мускулатуру желчного пузыря и мочевого пузыря и на мускулатуру толстой кишки; этот гормон является действующим началом продажных препаратов гормонов гипофиза — питуитрина и гипофизина, находящих большое применение в акушерской практике при родах;

2) тонефин, или вазопрессин, повышающий кровяное давление и тормозящий выделение воды почками, а также влияющий на мускулатуру тонких кишок.

Химическая природа гормонов задней доли гипофиза изучена недостаточно.

Гормоны средней доли гипофиза. Средняя доля гипофиза вырабатывает гормон интермедин, регулирующий величину пигментных клеток (меланофор) в коже лягушек и некоторых рыб. При впрыскивании лягушкам интермедина меланофоры увеличиваются, и кожа лягушки приобретает более темную окраску.

VI. ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЖЕЛЕЗА

Панкреатическая железа является железой и внешней, и внутренней секреции. Как эндокринная железа панкреатическая железа регулирует углеводный обмен. Эта роль ее стала несомненной после исследований Меринга и Минковского, установивших, что экстирпация панкреатической железы у собак вызывает диабет с быстро наступающим смертельным исходом и что пересадка такому «депанкреатизированному» животному поджелудочной железы устраняет диабет со всеми его последствиями.

Регулирующие углеводный обмен гормоны вырабатываются клетками островков Лангерганса (см. стр. 113).

По отношению к другим железам внутренней секреции мы знаем, что бороться с последствиями их удаления можно как путем пересадки данному животному железы, взятой от другого животного того же вида, так и путем введения в организм вытяжек и других препаратов из железы, которые содержали бы ее гормоны, или самих гормонов, если их химическая природа нам известна. Долгое время не удавалось добиться улучшения течения панкреатического диабета путем введения в организм (под кожу, внутривенно или через рот) экстрактов или каких-либо других препаратов из панкреатической железы, несмотря на ряд попыток получить деятельные экстракты.

Препарат, в известной степени обладающий способностью понижать глюкозурию, впервые получил Зюльцер. Он взял в качестве исходного материала поджелудочные железы телят, у которых за несколько часов до удаления желез последние с целью накопления гормона были перевязаны. При помощи спирта Зюльцер получил безбелковую вытяжку из железы, впрыскивание которой понижало выделение сахара; вместе с тем эта вытяжка вызывала некоторые токсические явления.

Вопрос о добывании гормонов из панкреатической железы был решен окончательно в 1921 г. Бантингом и Бестом. Бантинг в своих работах исходил из предположения, что при обычных способах приготовления экстрактов гормон разрушается присутствующим в экстрактах протеолитическим ферментом. Поэтому Бантинг предложил готовить экстракт из железы, в которой путем перевязки выводных протоков была вызвана дегенерация клеток, вырабатывающих ферменты, а таким путем вы-

делил из железа вещество, которое он считал гормоном и которому он дал название инсулина.

Нужно, однако, отметить, что целый ряд исследователей задолго до Бантинга был близок к открытию инсулина (в 1905 г. Глей, в 1912 г. Скотт, в 1913—1916 гг. Мерлинг и Кремер, в 1921 г. Паулеско).

Первым исследователем, который еще в 1902 г. указал путь получения гормона из панкреатической железы (этот путь и был применен впоследствии Бантингом), был Соболев; его работа была напечатана в анатомическом журнале и не привлекла внимания.

Соболев в своей работе писал: «Эта анатомическая изоляция (после перевязки выводного протока) позволяет испытать рациональную органотерапию».

Другой путь для получения гормона, который применили Бантинг и Бест, а именно использование поджелудочной железы зародыша (железы телят до 4 месяцев утробной жизни не вырабатывают протеолитических ферментов, но уже содержат гормоны), был также предложен Соболевым.

Соболев писал: «Так как очень трудно получить большое количество желез, в которых сохранились лишь островки, можно было бы их заменить железами новорожденных животных, в которых островки хорошо развиты по сравнению с паренхимой; к тому же поджелудочная железа новорожденных мало приспособлена к пищеварительной деятельности, и поэтому можно надеяться, что пищеварительные соки не повредят веществам, выделяемым островками. Во всяком случае можно надеяться, что в ближайшее время будет разрешен вопрос, удастся ли таким путем уменьшить страдания диабетиков».

Предложение Соболева, сделанное почти за 20 лет до открытия инсулина, осталось незамеченным.

Дальше оказалось возможным использовать инсулярную ткань костистых рыб (Диамар, Кулябко). Активные препараты, наконец, можно было получить путем экстрагирования железы кислым алкоголем (что раньше уже применяли Зюльцер и Скотт). Коллип разработал методы очистки алкогольных экстрактов, позволившие применить их в клинике.

Инсулин, как мы уже говорили выше (стр. 108), при подкожном или внутривенном введении его понижает содержание сахара в крови как диабетичных, так и нормальных животных, а также уменьшает гипергликемию и гликозурию (равно как и ацетонурию) у людей при сахарном мочеизнурении (*diabetes mellitus*).

Химическая природа инсулина пока еще не выяснена.

Абелю¹, а затем и другим авторам удалось получить кристаллический инсулин. Исследование кристаллического инсулина привело к выводу, что инсулин является веществом, близким к белкам или полипептидам.

Элементарный анализ показал, что в его молекуле содержатся 11 атомов азота и 45 атомов углерода, а также сера. При рас-

¹ Abel, Rouiller a. Geiling, Journ. of Pharm., 22, 289, 317, 1923.

щеплении инсулина получают различные аминокислоты (цистин, лейдин, лизин, тирозин, гистидин), в том числе особенно много аргинина (12%). Молекулярный вес инсулина Сведберг считает равным 35100.

Инсулиновая гипогликемия обуславливается усиленным переходом глюкозы из крови в ткани, в первую очередь в мышечную ткань.

Так как инсулин стимулирует окисление углеводов в тканях, то поступающая в ткани в избытке глюкоза большей частью сгорает, что сопровождается увеличением дыхательного коэффициента. Некоторая же часть глюкозы превращается в тканях в гликоген.

Если инсулин вводится в больших дозах, которые вызывают гипогликемические судороги, тогда запасы углеводов в тканях сильно уменьшаются.

Вызывая повышенный переход сахара из крови в ткани и усиленное сгорание сахара в тканях, инсулин параллельно с этим стимулирует синтез гликогена в печени из углеводов, когда они есть, или из белка и жира при голодании. В этом отношении инсулин является антагонистом адреналину, который стимулирует распад гликогена в печени.

При диабете, вызванном удалением поджелудочной железы или ослаблением ее функции, т. е. обусловленном недостатком инсулина, наблюдается картина, обратная тому, что имеет место при впрыскивании инсулина, а именно при диабете наблюдается: 1) гипергликемия, 2) поступление глюкозы в ткани ослаблено, 3) потребление (окисление) сахара тканями уменьшено, но не невозможно, 4) синтез гликогена в тканях ослаблен, а распад его очень сильно повышен, 5) синтез гликогена в печени нарушен, но возможность его не совсем исключена, 6) сильно увеличено образование углеводов из белков и жиров, причем из последних образуются ацетоновые тела.

VII. ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Внутренней секрецией обладают и половые железы; они, кроме половых клеток, вырабатывают гормоны, которые оказывают большое влияние на развитие животного организма, влияют на развитие вторичных половых признаков, на нервную систему, на рост и т. д.

Кастрация, связанная с устранением из организма половых гормонов, у молодого организма сопровождается рядом характерных расстройств в процессах обмена веществ и в функции ряда органов, свидетельствующих о том, что кастрированный молодой организм остается в той же стадии развития, в какой он был в момент кастрации; он не достигает половой зрелости и у него не образуются типичные вторичные половые признаки. При кастрации половозрелых организмов у них атрофируются наружные половые органы, прекращается течка.

Если кастрацией удалить гормоны данного пола, а затем пересадить данному животному половую железу другого пола, то гормоны этой железы вызовут появление вторичных половых признаков, свойственных другому полу. Такие опыты с изменением пола были проделаны Штейнахом (Steinach) над морскими свинками и крысами.

Важная роль гормонов половых желез в смысле их влияния на весь организм животного была отмечена уже Броун-Секаром.

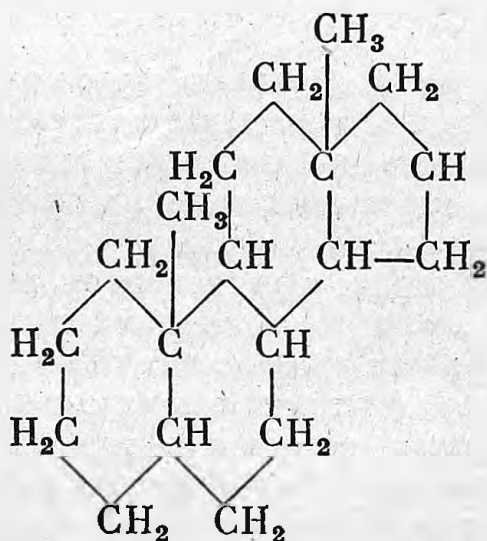
Последний, исходя из наблюдений над влиянием половых гормонов на различные функции и из того факта, что в старости внутренняя секреция половых желез ослабляется и прекращается, считал даже, что введением в организм половых гормонов возможно его омолодить.

Продолжением и развитием этих опытов Броун-Секара явились исследования над омоложением животных и людей, производившиеся в свое время Штейнахом, Вороновым и др.

В последние годы, благодаря главным образом исследованиям Бутенандта (Butenandt), достигнуты очень большие успехи в деле изолирования, выяснения строения и даже синтеза различных мужских и женских половых гормонов. Эти исследования показали прежде всего, что половые гормоны принадлежат к стеринам и могут быть получены синтетическим путем из стерина и их производных. Важное значение для учения о половых гормонах имеет также вышеупомянутое открытие регулирующего влияния, которое оказывают на внутреннюю секрецию половых желез гормоны передней доли мозгового придатка.

1. Мужские половые гормоны

Мужские половые гормоны вырабатываются семенниками; они влияют на развитие половых органов, на образование вторичных половых признаков и при их введении кастрированным животным задерживают атрофию наружных половых органов.

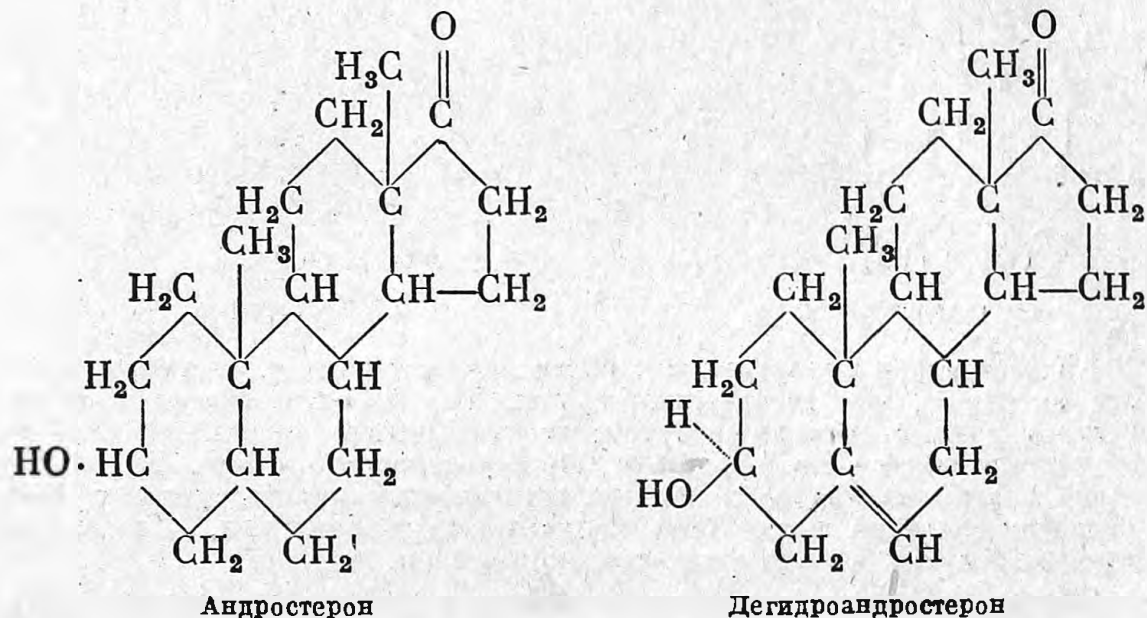


Андростан

Изучение химической природы мужских половых гормонов стало на твердую почву после исследования Функа, показавшего наличие этих гормонов в моче мужчин. Вообще в деле изолирования мужских половых гормонов и выяснения их структуры большую роль сыграло то, что они содержатся не только в семенниках, но также в довольно значительных количествах циркулируют в крови и выделяются с мочой, откуда и могут быть получены в желательном количестве. Используя открытие

Функа и опыт своих работ над женскими половыми гормонами, Бутенандт изолировал из мочи мужской половой гормон андростерон и дегидро-андростерон; в семенниках был найден другой мужской половой гормон, а именно тестостерон.

Все эти мужские половые гормоны по их строению можно считать производными полициклического углеводорода андростана, образующегося из холестерина при отщеплении его боковой цепи.



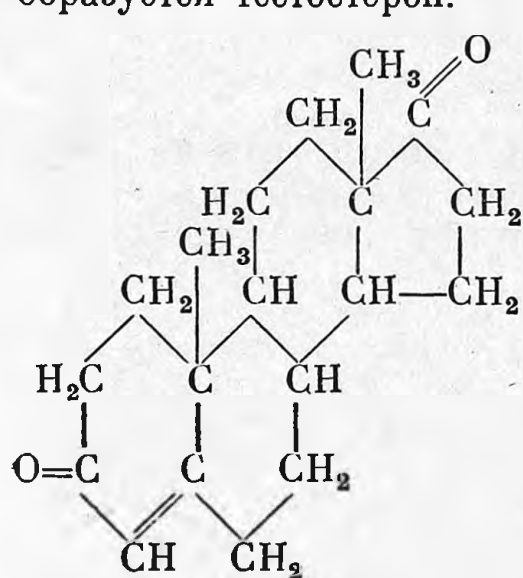
Андростерон является производным эпихолестанола (см. стр. 139) и может быть получен из последнего путем окислительного отщепления боковой цепи у 17-го углеродного атома.

Дегидроандростерон, содержащийся в моче в таких же количествах, как и андростерон, является трансизомером и его можно считать производным холестерина, из которого он образуется при окислительном отщеплении боковой цепи.

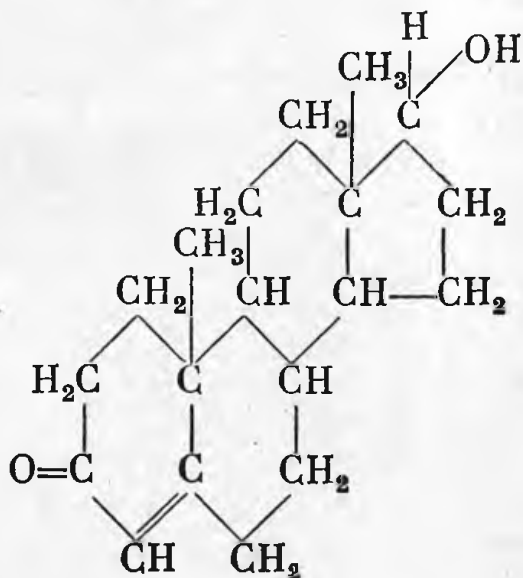
Дегидроандростерон отличается от андростерона по строению тем, что он содержит двойную связь (подобно холестерину) между пятым и шестым углеродными атомами во втором кольце; вместе с тем дегидроандростерон обладает в три раза меньшей активностью, чем андростерон.

В семенниках содержится, как выше было сказано, гормон тестостерон, отличный от мужских половых гормонов, выделяемых с мочой. Тестостерон может быть образован из дегидроандростерона следующим путем: при окислении в молекуле дегидроандростерона первичной спиртовой группы у третьего углеродного атома образуется дикетон андростендион, причем двойная связь между пятым и шестым углеродными атомами перемещается в первое кольцо, и в результате этого андростендион приобретает двойную связь между четвертым и пятым углеродными атомами. Из андростендиона путем восстановле-

ния кетогруппы у 17-го углеродного атома в спиртовую группу образуется тестостерон.



Андростендион



Тестостерон

Андростендион по активности равен андростерону, т. е. является более активным, чем дегидроандростерон. Тестостерон является в 6 раз более активным, чем андростерон; это повышение активности связано с восстановлением кетогруппы у 17-го углеродного атома. В соответствии с этим из андростерона при восстановлении кетогруппы у 17-го углеродного атома может быть получен андростендиол, обладающий гораздо большей активностью, чем андростерон.

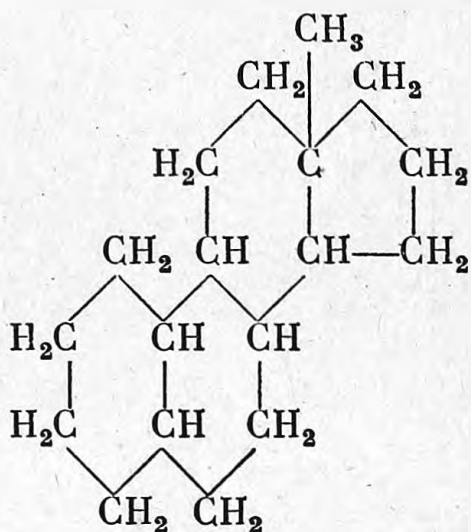
Таким образом, мужские половые гормоны не только полностью изучены, но и могут быть синтезированы из стероидов. Вместе с тем из мужских половых гормонов, а также из различных стероидов и их производных могут быть получены различные вещества, являющиеся производными мужских половых гормонов, одни из которых имеют такую же биологическую активность, как и тот или другой мужской половой гормон, другие — меньшую, а третьи, наоборот, даже большую; это изменение активности связано с определенными химическими превращениями в молекуле гормонов.

2. Женские половые гормоны

Женские половые органы вырабатывают два гормона, один из которых вызывает пролиферационную фазу полового цикла, а другой обуславливает трансформационную, или секреторную, фазу; первый вырабатывается фолликулами яичника и называется поэтому фолликулином, а второй вырабатывается желтым телом и называется в связи с этим гормоном желтого тела.

Фолликулин оказывает влияние не только на половой аппарат в собственном смысле слова, вызывая в нем определенные изменения в связи с половым циклом, но и на развитие вторичных половых признаков (волосистой покров, особенности оперения у птиц и т. п.), развитие молочных желез и пр.

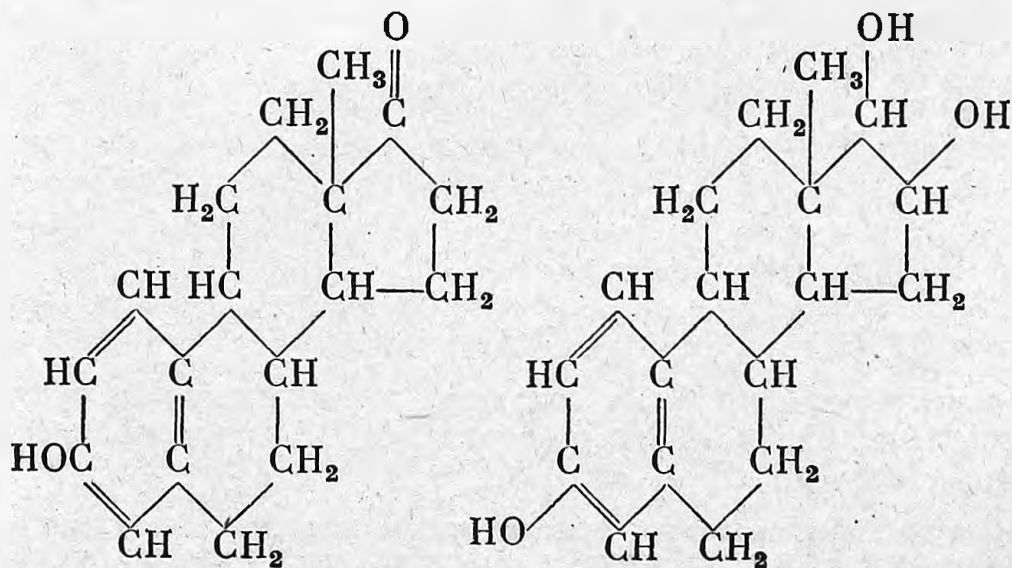
Исследования показали, что имеется несколько женских половых гормонов, которые можно выделить из яичника или из мочи. Все вещества (гормоны), которые обладают действием фолликулярного гормона, т. е. вызывают изменения слизистой оболочки влагалища, характерные для фазы пролиферации,



Эстран

являются производными полициклического углеводорода эстрана, отличающегося от андростана отсутствием метильной группы у 10-го углеродного атома. Все вещества, обладающие действием фолликулярного гормона, являются ненасыщенными производными эстрана с спиртовыми или кетогруппами. Они содержатся в больших количествах в моче беременных женщин и коров, однако могут быть изолированы также из яичника; их можно обнаружить и в крови, и в плаценте.

Эти вещества можно найти также в растениях и бактериях; кроме того, вещества, вызывающие течку, можно изолировать из гудрона, угля и других подобных веществ, однако идентичность их с веществами, содержащимися в теле животных, окончательно не установлена.

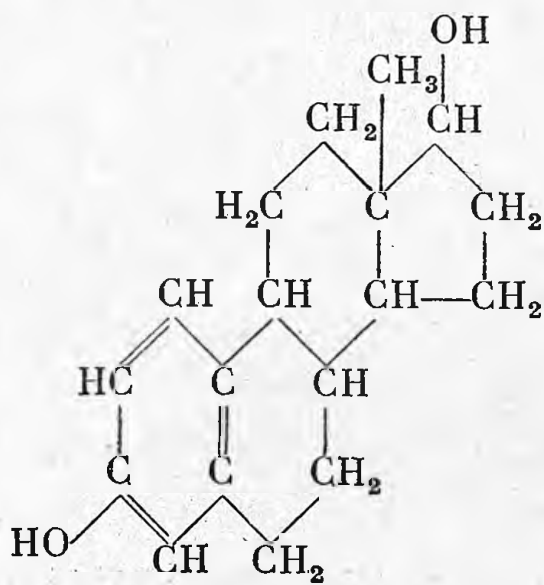


Фолликулин (эстрон)

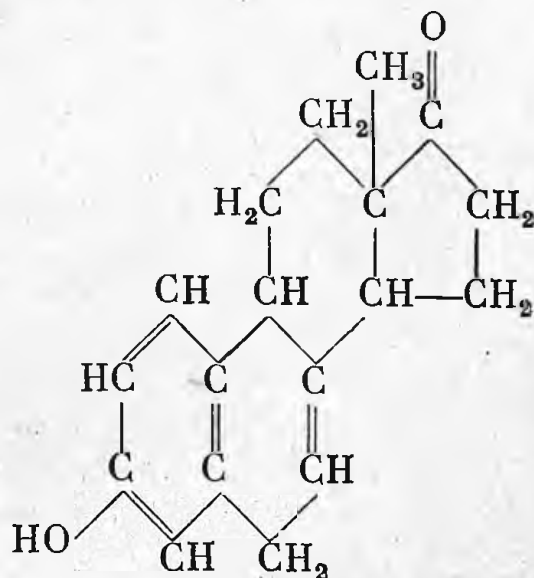
Эстриол

К числу веществ, обладающих действием фолликулярного гормона, относятся прежде всего фолликулин, или эстрон, изолированный одновременно Бутенандтом и Доизи (формулу см. стр. 411).

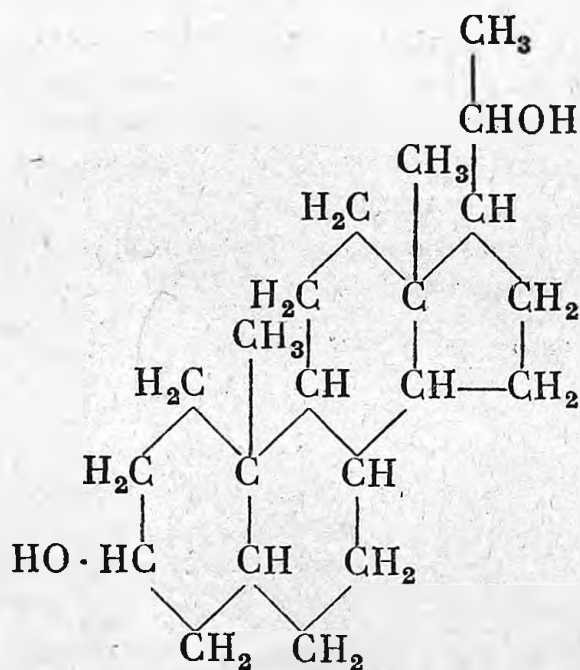
Далее из мочи были изолированы эстриол и эстрадиол (дигидрофолликулин) (см. формулу на стр. 411 и ниже).



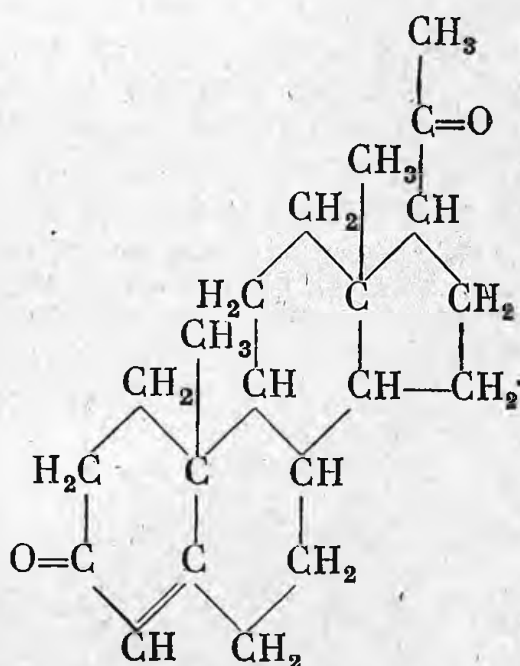
Эстрадиол



Эквилин



Прегнандиол



Прогестерон

Из мочи кобылиц были получены эквилин, эквиленин и гиппулин, отличающиеся от эстрона большим количеством двойных связей.

Некоторые исследователи считают, что в яичнике образуются в качестве основного гормона группы фолликулярных гормонов эстрадиол, а из него уже образуются затем другие гормоны, которые можно изо-

лизовать из яичника и мочи. В пользу этого предположения говорит и то, что эстрадиол обладает наибольшей активностью.

Гормоном желтого тела является прогестерон, структура которого выяснена недавно (Бутенандт, Слотта, Гартман, Аллен). Прогестерон является полициклическим ненасыщенным кетоном и может быть получен синтетическим путем или из стигмастерина в качестве продукта его окислительного расщепления, или из прегнандиола. Прегнандиол является веществом, которое было выделено из мочи при получении фолликулярного гормона, но оказалось физиологически совершенно неактивным (см. стр. 412).

Прогестерон от других женских и мужских половых гормонов отличается своей специфичностью, ибо разнообразные его производные, даже очень мало отличающиеся от него структурно, не обладают физиологической активностью.

Прогестерон вырабатывается в желтом теле; его удается обнаружить еще только в плаценте.

Роль прогестерона заключается в стимулировании изменений в строении слизистой оболочки матки, свойственных фазе трансформации и происходящих одновременно с образованием желтого тела. Интересно, что прогестерон может проявить свое влияние на слизистую оболочку матки только после того, как она подверглась влиянию фолликулярного гормона.

Если оплодотворения не наступает, то желтое тело атрофируется и внутренняя секреция его прекращается. Если наступает оплодотворение, то желтое тело увеличивается в размере и секреция прогестерона также увеличивается, и он, без сомнения, в течение первых дней беременности является основным фактором глубоких изменений в слизистой оболочке матки.

Все имеющиеся в нашем распоряжении данные о химической природе мужских и женских половых гормонов говорят о том, что молекулы их имеют такой же основной скелет, как и стероиды, из которых и удалось за последнее время синтетическим путем приготовить ряд половых гормонов, а также ряд веществ, обладающих в большей или меньшей степени физиологическим действием, свойственным половым гормонам.

С другой стороны, различные половые гормоны также чрезвычайно близки между собой по своей химической структуре. Так, например, тестостерон — мужской половой гормон, образуемый в семенниках, — структурно чрезвычайно близок к прогестерону — женскому половому гормону желтого тела — и является как бы продуктом расщепления последнего. Эстрадиол — женский половой фолликулярный гормон — также структурно чрезвычайно близок к тестостерону и отличается от него только большим количеством двойных связей.

Недавно из дегидроандростерона удалось синтезировать андростендиол, обладающий свойствами как мужского полового гормона, так и женского фолликулярного гормона.

ЛИТЕРАТУРА К ЧЕТЫРНАДЦАТОЙ ГЛАВЕ

A. Biedl, *Innere Sekretion*, 4-е изд., т. I (есть русский перевод), 1922; т. III, 1922. — Weil, *Innere Sekretion*, 3-е изд., 1923. — Вейль, *Внутренняя секреция*, 2-е изд., 1925. — H. Zondek, *Die Krankheiten der endo-*

krinen Drüsen, 1923 (есть русский перевод, Гиз, 1932). — McCarrison, The thyroid gland in health and disease, 1917. — A. Biedl, Hypophyse, 1922. — Bailey, Die Funktion der Hypophysis cerebris, *Ergebn. d. Physiologie*, 20, 162, 1922. — Boothy, The Parathyroid glands, *Endocrinology*, 5, 403, 1921. — Trendelenburg, Adrenalinsekretion, *Erg. d. Physiol.*, 21, II, 1923. — Labbé, Le diabète sucré, 1920. — Staub, Insulin, 1924. — Raab, Hormone und Stoffwechsel, 1926. — MacLeod, Kohlehydratstoffwechsel und Insulin, 1927. — M. Hirsch, *Handbuch der inneren Sekretion*, т. II, Normale und pathologische Physiologie der endokrinen Drüsen, 1927—1928. — Тренделенбург, Гормоны, Медгиз, 1932. — Винсент, Внутренняя секреция, 1928.

ПЯТНАДЦАТАЯ ГЛАВА

ХИМИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

В предыдущих главах (III, V и VII), изучая превращения различных веществ в нашем теле, мы уже ознакомились в главных чертах с теми химическими превращениями, которым подвергаются пищевые вещества в органах пищеварения. Мы видели там, что эти превращения совершаются под влиянием особых ферментов, содержащихся в пищеварительных соках, изливающихся последовательно на пищу по мере продвижения ее по разным отделам пищеварительного канала. Теперь мы ознакомимся подробнее с пищеварительными соками, с их составом и физикохимическими свойствами, а также со свойствами пищеварительных ферментов.

I. СЛЮНА

1. Состав и свойства слюны

Слюна представляет собой секрет различных слюнных желез — околоушных, подчелюстных и подъязычных. Одни из желез полости рта отделяют секрет жидкий, бедный муцином, но содержащий белковые вещества. Эти железы называют белковыми, или серозными; к их числу относятся околоушные железы (*glandulae parotis*) и маленькие железки слизистой оболочки полости рта. Другие железы, называемые слизистыми, отделяют секрет, бедный белком, но богатый муцином, имеющий более сильную щелочную реакцию; к этим железам у людей относятся подчелюстная железа (*glandula submaxillaris*) и часть маленьких железок слизистой оболочки полости рта. Третьи железы, так называемые смешанные, отделяют секрет, содержащий и белок, и муцин; такой смешанной железой у людей является подъязычная железа (*glandula sublingualis*).

Слюна, содержащаяся в полости рта людей, представляет собой смесь секретов всех упомянутых желез. Это бесцветная, слегка опалесцирующая, легко пенящаяся жидкость. Слюна бывает мутной вследствие содержания в ней эпителиальных клеток, слюнных телец и кусочков пищи.

Реакция слюны обычно щелочная на лакмус; однако нужно отметить, что у разных людей реакция слюны неодинакова, да и у одного и того же человека она меняется в течение дня. Истинная щелочность, выраженная в концентрации OH^- -ионов или H^+ -ионов, всегда значительно меньше щелочности, найденной путем титрования.

Реакция слюны даже может быть кислой, особенно после приема пищи. Удельный вес слюны колеблется от 1,002 до 1,008.

Состав слюны. В слюне содержатся как органические, так и минеральные вещества, а также ферменты. Из органических веществ в слюне присутствуют белковые вещества, муцин и мочевины.

Муцин относится к группе протеинов — муцинов. При прибавлении к слюне крепкой уксусной кислоты муцин свертывается и собирается в виде слизистого прозрачного комочка сверху слюны.

Из минеральных веществ в слюне содержатся хлориды щелочных металлов, бикарбонаты щелочных металлов и кальция, фосфаты, следы сульфатов, аммиак и роданистый калий и натрия.

Из ферментов в слюне содержатся амилаза (диастаза) и мальтаза.

Так как различные железы не всегда в равной степени участвуют в отделении слюны, то количественный состав ее может подвергаться большим колебаниям. Слюна, собранная один раз, может оказаться более богатой одними веществами, в другой раз в слюне могут преобладать другие вещества. Этим объясняются различия в результатах количественного анализа слюны, полученных различными исследователями.

За сутки у людей отделяется от 1400 до 1500 г слюны.

2. Ферменты слюны и их физиологическая роль

Птиалин. Из ферментов слюны наибольший интерес представляет амилолитический фермент слюны (амилаза), который называют также слюнной диастазой, или птиалином.

Амилаза слюны расщепляет крахмал и гликоген на молекулы мальтозы, причем в качестве промежуточных продуктов образуются декстрины разной сложности.

Оптимум действия амилазы находится при очень слабокислой реакции, причем точно указать оптимальную концентрацию H^+ -ионов трудно, так как она зависит от одновременного присутствия солей.

Растворы птиалина, лишенные минеральных веществ, мало активны. Активность фермента сильно возрастает от прибавления ничтожных количеств NaCl . При наличии хлористого натрия оптимальный рН равен 6,7.

Другие соли также повышают активность амилазы, но не все в равной степени, и их в этом отношении можно расположить в следующем порядке: хлориды и бромиды, иодистые и азотнокислые соли, тертоокислые, уксусно-

кислые и фосфорнокислые соли. В присутствии каких-либо из только что указанных солей оптимальный рН = 6,1—6,9, т. е. наилучшей реакцией является очень слабокислая.

При более кислой реакции расщепление крахмала амилазой сильно замедляется. Соляная кислота уже в количестве 0,01% тормозит гидролиз крахмала; при большем ее содержании, начиная с 0,03%, она не только замедляет действие амилазы, но и разрушает ее.

Вареный крахмал скорее расщепляется амилазой, чем сырой.

Слюна разных животных содержит разные количества амилазы. В слюне некоторых животных, например, в слюне собак и других плотоядных животных, амилаза совершенно отсутствует.

Мальтаза содержится в слюне людей в очень небольших количествах. Роль ее, как мы уже видели, заключается в расщеплении мальтозы, образующейся из полисахаридов под влиянием амилазы, на молекулы глюкозы.

Другие полисахариды (например, клетчатка) и дисахариды (сахароза, лактоза) не претерпевают под влиянием слюны никаких изменений.

II. ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК

1. Состав и свойства желудочного сока

Желудочный сок является секретом желудочных желез. У людей желудочный сок только в редких случаях может быть получен совершенно чистым, без примесей пищи; у собак его можно получить совершенно чистым, если устроить изолированный павловский желудочек¹.

Желудочный сок представляет собой совершенно прозрачную, бесцветную, кислую жидкость, не имеющую какого-либо специфического запаха. Удельный вес его 1,008—1,100.

В желудочном соке содержится немного минеральных веществ, именно соляной кислоты и поваренной соли, и несколько больше органических веществ, к числу которых относятся белковые вещества, иногда молочная кислота и ферменты, как-то: пепсин, сычужный фермент и липаза.

Соляная кислота является очень важной составной частью желудочного сока.

Она, во-первых, необходима для расщепления белков пепсином; во-вторых, она обладает дезинфицирующим действием. В ее присутствии погибают многие бактерии, например, холерные вибрионы, стрептококки и т. д., и прекращаются гнилостные и бродильные процессы, которые могут достигать в желудке большого развития в отсутствии свободной соляной кислоты.

В чистом желудочном соке большая часть соляной кислоты находится в свободном виде. После приема пищи более или менее значительная часть ее оказывается связанной (правда,

¹ И. П. Павлов, Лекции о работе пищеварительных желез, 1923.

непрочно) с пищевыми белками. В желудочном соке человека содержится 0,4—0,5% соляной кислоты.

В патологических случаях желудочный сок может сильно отличаться от нормы как со стороны качественной, так и со стороны количественной. Когда в составе желудочного сока нет ни соляной кислоты, ни пепсина, то говорят об *achylia gastrica*; при отсутствии свободной HCl говорят об ахлоргидрии, при избытке ее — о гиперхлоргидрии; иной раз может иметь место и слишком обильное отделение сока — гиперсекреция.

Молочная кислота появляется в желудке обычно при малом содержании или при отсутствии свободной соляной кислоты в результате молочнокислого брожения углеводов.

2. Ферменты желудочного сока

Пепсин является протеолитическим ферментом желудочного сока. Оптимум действия его лежит при $pH = 1,5—2,0$. Такая кислая реакция обеспечивается соляной кислотой, выделяемой железами желудка. Пепсин получен теперь в кристаллическом виде (в виде белковых кристаллов, см. выше), однако химическое строение его еще неизвестно.

Действие пепсина на белки. Пепсин производит гидролитическое расщепление белковых веществ, в результате которого они распадаются на альбумозы и пептоны. Это расщепление идет только при кислой реакции; при нейтральной же и щелочной реакции переваривания белков пепсином не происходит. Под влиянием кислоты белки разбухают и затем расщепляются пепсином на растворимые в воде альбумозы и пептоны.

Различные белковые вещества перевариваются пепсином с разной быстротой: фибрин переваривается очень быстро, свернувшийся яичный белок — гораздо медленнее. Белки соединительной ткани (коллаген, эластин), хрящевой и костной ткани также превращаются пепсином в альбумозы и пептоны; фиброин и кератин пепсином не расщепляются. Большая часть белковых веществ переваривается пепсином медленнее, чем трипсином (ферментом панкреатического сока); только соединительная ткань, эластин и белки кровяной сыворотки перевариваются пепсином скорее, чем трипсином.

Скорость переваривания белков пепсином находится в зависимости от целого ряда условий, прежде всего от количества кислоты, т. е. от концентрации водородных ионов, причем играют роль природа и физические свойства субстрата, подлежащего расщеплению¹. Щелочи и углекислые соли разрушают пепсин.

Различные соли, именно их анионы, оказывая задерживающее влияние на набухание белков (например, фибрина), тормозят и действие пепсина; их можно в этом отношении расположить в следующем порядке: лимон-

¹ Так как скорость действия пепсина зависит от степени набухания твердого белка.

нокислые соли < уксуснокислые < хлористые < азотнокислые < роданистые < сернокислые.

Скорость переваривания пепсином зависит далее от температуры: оптимум действия пепсина находится при 40°; при более низкой температуре пепсин действует более медленно, но даже и около 0° не теряет вполне своей активности.

Сычужный фермент, или **химозин**, содержится в желудочном соке людей и других животных; в соке сычуга жвачных животных (коров, овец) он выделяется в виде недействительного фермента, который активируется соляной кислотой. Сычужный фермент вызывает створаживание молока, при котором казеин выпадает в осадок в виде кальциевой соли. Химозин створаживает казеиноген как при нейтральной, так и при слабокислой и слабощелочной реакции.

И. П. Павлов и его школа считали, что пепсин и сычужный фермент представляют собой один фермент, так как и в животном, и в растительном мире очень часто ферменты, расщепляющие белки и створаживающие молоко, присутствуют одновременно и так как удавалось не раз констатировать параллелизм в действии обоих ферментов.

Гаммарстен держался иного взгляда, считая, что пепсин и сычужный фермент — это два разных фермента: по Гаммарстену¹, сычужный фермент является также протеолитическим ферментом, который может расщеплять казеин, леугмин и мышечный синтонин на пептоны. Но сычужный фермент действует при гораздо более слабнокислой реакции, чем пепсин.

Если одновременно присутствуют оба фермента, то при слабнокислой реакции действует химозин, а при более кислой реакции начинается действие пепсина. В таком растворе обоих ферментов возможно по желанию разрушить один фермент, не прекращая действия другого; так, при нагревании раствора ферментов в присутствии 0,3% HCl до 40—45° разрушается химозин и остается попрежнему активным пепсин. Наоборот, действием очень слабой щелочи можно разрушить пепсин, а химозин при этой реакции будет продолжать свое действие.

Все эти данные говорят за то, что химозин и пепсин — два разных фермента: оба они протеолитические ферменты, но пепсин действует только при кислой реакции, а химозин — и при слабнокислой, и при нейтральной, и при щелочной.

Под влиянием химозина казеиноген молока подвергается гидролитическому расщеплению, при котором образуется казеин. Этот казеин при наличии солей кальция вступает с ними в соединение, и образуется нерастворимая кальциевая соль казеина, которая и выпадает в осадок.

Липаза. Как мы уже видели выше (стр. 146), вопрос о содержании в желудочном соке липазы долгое время был спорным. В настоящее время можно считать установленным, что желудочные железы выделяют желудочную липазу, отлич-

¹Hammarsten, Zschr. f. physiol. Chemie, 102, 33, 105, 1918.

ную по своим свойствам от липазы панкреатического и кишечного соков.

Эта липаза только тогда производит расщепление жиров, если они оказываются в желудке в виде эмульсии; поэтому эта липаза лучше расщепляет жиры молока, чем другие жиры, в силу чего некоторые авторы и считали эту липазу специфической, т. е. специально предназначенной для расщепления жиров молока. Не нужно, однако, переоценивать роль желудочной липазы. Во всяком случае она играет более важную роль у детей грудного возраста, чем у взрослых людей.

Оптимум действия желудочной липазы лежит при рН, равном 4—5.

III. ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ СОК

1. Состав панкреатического сока

Панкреатический сок является секретом панкреатической, или поджелудочной, железы. Он представляет собой прозрачную бесцветную жидкость щелочной реакции с 1,3—1,5% сухого остатка.

Панкреатический сок довольно богат белковыми веществами (альбумином и глобулином); он содержит немного жира и мыл. Из минеральных веществ в нем содержится главным образом хлористый натрий и довольно много углекислого натрия; кроме того, немного фосфорной кислоты, кальция, железа и др. Сравнительно большое содержание углекислого натрия (в соке собак до 0,74%) является причиной того, что панкреатический сок обладает на лакмус щелочной реакцией. При определении его реакции физико-химическим путем она также оказывается ясно щелочной, так как в поджелудочном соке концентрация гидроксильных ионов сильно преобладает над концентрацией водородных ионов. Из ферментов в нем содержатся трипсин, амилаза, липаза и мальтаза.

За сутки у людей отделяется 500—800 см³ панкреатического сока.

2. Ферменты панкреатического сока

Трипсин, как теперь выяснено, представляет собой смесь нескольких ферментов; кроме протеолитического фермента (протеиназы и протаминазы), за которым теперь и сохраняется название трипсина, в соке содержится несколько пептолитических ферментов (дипептидаза, карбоксиполипептидаза, аминокполипептидаза, пролиназа), которые иногда объединяют под именем панкреатического эрепсина. Вследствие этого панкреатический сок расщепляет и белки, и полипептиды.

Трипсин содержится как в соке, так и в самой панкреатической железе и может быть экстрагирован из измельченной свежей железы с помощью глицерина или хлороформной воды. В клетках железы трипсин образуется в виде недействительного соединения — трипсиногена.

Активирование трипсиногена. Трипсиноген активируется особым веществом, находящимся в составе кишечного сока и

отделяемым клетками слизистой оболочки тонких кишок; это вещество называется энтерокиназой.

Иногда трипсиноген активируется еще в панкреатической железе, и тогда выделяется сок, содержащий активный трипсин.

Переваривание белков трипсином. Под влиянием панкреатического сока белки распадаются не только на альбумозы и пептоны, т. е. на вещества, построенные по типу полипептидов, но и на отдельные аминокислоты; при этом некоторые аминокислоты (тирозин, триптофан) отщепляются уже в самом начале гидролиза белков трипсином, отщепление же других происходит позже.

Различные белки перевариваются трипсином не с одинаковой легкостью. Большинство белковых веществ расщепляется трипсином скорее, чем пепсином, но белки кровяной сыворотки, белки соединительной ткани и эластин скорее расщепляются пепсином. От нуклеопротеидов трипсин отделяет белковую часть и расщепляет ее дальше. Оксигемоглобин расщепляется трипсином на гемин и глобин, который претерпевает дальнейшее расщепление. Хитин и роговое вещество трипсином не расщепляются.

У человеческого зародыша трипсин начинает вырабатываться на 4—5-м месяце утробной жизни; в это же время начинается выработка пепсина и эрпсина. Энтерокиназа появляется в то же время или несколько позже.

Амилаза (диастаза) панкреатического сока, называемая также амилопсином, по своему действию подобна слюнной амилазе: она расщепляет крахмал и гликоген на декстрины и, в конце концов, на мальтозу. Действие амилазы усиливается желчью. Она выделяется частью в деятельном виде, частью же в виде зимогена.

У новорожденных детей вначале, повидимому, нет панкреатической диастазы, а она появляется на втором месяце их жизни.

Мальтаза, содержится в панкреатическом соке в небольшом количестве, и под влиянием ее часть мальтозы, образовавшейся из полисахаридов под влиянием панкреатической диастазы, расщепляется на молекулы глюкозы.

Липаза, называемая также стеапсином, расщепляет жиры. Особенно быстро идет это расщепление, если жиры находятся в виде эмульсии, что как раз и может иметь место в кишках (стр. 147). Липаза активна как при щелочной, так и при нейтральной и кислой реакции. Она отделяется железой частью в активном, частью в неактивном виде. Неактивная липаза активируется желчными кислотами.

Отделение панкреатического сока вызывается как рефлекторным путем, так и химическим с помощью особого гормона, открытого Бейлис и Старлингом и названного ими секретинном. Он содержится в слизистой оболочке кишок и освобождается под влиянием соляной кислоты, поступающей в кишки с пищевой кашицей. Секретин всасывается в кровь и кровью при-

носится в панкреатическую железу. Секретин по своей химической природе представляет собой полипептид, богатый гексоновыми основаниями.

IV. ЖЕЛЧЬ

1. Состав желчи

Желчь, выделяемая в двенадцатиперстную кишку через ductus choledochus, представляет собой смесь двух секретов: во-первых, жидкого секрета, отделяемого клетками печени и представляющего собой собственно желчь, и, во-вторых, тягучего, богатого муцином секрета желез слизистой оболочки желчных выводных путей и желчного пузыря.

За сутки у людей выделяется от 700 до 1100 см³ желчи. Удельный вес пузырной желчи 1,010—1,040; реакция ее щелочная.

Специфическими составными частями желчи являются желчные кислоты и желчные пигменты — биливердин и билирубин; от преобладания того или другого пигмента зависит и цвет желчи. Цвет человеческой желчи — от желтовато-зеленого до коричневатого-желтого. Кроме того, в желчи содержатся: холестерин, лецитин, мыла, эфиросерные кислоты, хлористый натрий и калий, фосфорнокислый кальций и магний и немного железа.

По Гаммарстену, состав свежей желчи следующий (в процентах):

Воды	95,5 — 97,5
Сухих веществ	2,5 — 3,5
Желчных пигментов	0,4 — 0,5
Желчнокислых солей	0,9 — 1,8
Холестерина	0,06 — 0,16
Минеральных веществ	0,07 — 0,08

Во время пребывания желчи в желчном пузыре происходит всасывание воды и минеральных веществ. В силу этого желчь сгущается и концентрация органических веществ в ней сильно увеличивается.

2. Желчные кислоты (стр. 143)

3. Желчные пигменты

Все пигменты, встречающиеся в желчи разных животных, являются продуктами окисления одного пигмента, именно билирубина. В свежей человеческой желчи, кроме него, содержится еще только биливердин; другие же пигменты, как, например, холепразин, билифусцин, холетелин, были найдены или в желчи трупов, или в желчных камнях.

Билирубин (C₃₃H₃₄N₄O₆) по структуре близок к гематопорфиру. Билирубин образуется в теле животных из пигмента гемина, одной из составных частей гемоглобина.

Билирубин (стр. 446), как и гемин, содержит в своей молекуле пирроловые кольца, но в ней в отличие от молекулы гемина нет железа (подробнее см. главу «Кровь», где приведена структурная формула билирубина).

Билирубин содержится в желчи в виде растворимых в воде солей щелочных металлов. Соединение билирубина с кальцием нерастворимо в воде: в таком виде билирубин содержится часто в желчных камнях.

Окисление билирубина. При стоянии раствора билирубина на воздухе билирубин окисляется и переходит в биливердин, имеющий зеленый цвет. При дальнейшем окислении с помощью того или другого окислителя он переходит в холецианин и холетелин.

Восстановление билирубина. Водород *in statu nascendi* восстанавливает билирубин, причем получается смесь разных продуктов, называемая гидробилирубином. Подобное же восстановление происходит и в толстой кишке под влиянием редуцирующих бактерий; при этом билирубин превращается в уробилин.

Биливердин ($C_{33}H_{36}N_4O_8$) образуется при окислении билирубина, в который снова переходит при восстановлении. В свежей желчи присутствуют и билирубин, и биливердин; при этом в желчи плотоядных животных преобладает билирубин, а в желчи травоядных — биливердин. У всеядных соотношение между билирубином и биливердином меняется в зависимости от съеденной пищи; так же дело обстоит и у человека.

Качественной реакцией на желчные пигменты служит проба Гмелина: на жидкость, содержащую эти пигменты, наслаивают HNO_3 , содержащую HNO_2 . Вследствие окисления билирубина и биливердина на границе жидкости появляется ряд колец, окрашенных в разные цвета.

Происхождение желчных пигментов. Билирубин, который может далее превратиться в другие пигменты, образуется в печени из гемоглобина разрушающихся красных кровяных телец.

Если отравить животное каким-либо ядом, вызывающим гибель красных кровяных телец (например, фосфором, мышьяковистым водородом), то их гемоглобин распадается на глобин и на гемин, а последний, отщепляя железо, превращается в билирубин, вследствие чего выделение последнего увеличивается. Такое же увеличение количеств выделяющегося билирубина имеет место после впрыскивания растворов гемоглобина.

4. Физиологическая роль желчи

Желчи принадлежит важная роль в пищеварении; она, являясь щелочной жидкостью, служит для нейтрализации кислой пищевой кашицы, поступающей в кишки. Желчь служит для эмульгирования жиров, причем эмульсия, образуемая после смешивания желчи с жирами, отличается большой стойкостью; это свойство желчи зависит от желчнокислых солей, которые вызывают сильное понижение поверхностного натяжения. Желчные кислоты, кроме того, активируют липазу.

Далее желчь способствует всасыванию жирных кислот, образующихся при расщеплении жиров, так как, как мы уже видели (стр. 139), желчь растворяет жирные кислоты (желчные кислоты образуют с жирными кислотами растворимые соединения), превращает их в мыла и переводит нерастворимые мыла в растворимые. Желчь, наконец, усиливает перистальтику кишечника (толстых кишок).

5. Желчные камни

В желчном пузыре, реже в желчных протоках, иногда образуются так называемые желчные камни, состоящие из холестерина, билирубиновой извести или фосфорнокислой извести. У людей желчные камни состоят преимущественно из холестерина; они или бесцветны, или окрашены благодаря присутствию в них солей билирубина и кальция.

Механизм образования желчных камней еще окончательно не выяснен: возможно, что причиной их возникновения является поступление в желчный пузырь и желчные протоки бактерий; они вызывают воспалительный процесс, при котором разрушаются клетки эпителиальной ткани. Остатки их (холестерин, по мнению ряда авторов) и могут послужить толчком для образования этих камней.

6. Желтуха

При болезнях печени содержание в желчи желчных кислот и пигментов может сильно изменяться. При прекращении оттока желчи может нарушиться способность клеток печени образовывать желчные кислоты. Содержание желчных пигментов в желчи увеличивается при таких отравлениях и заболеваниях (пернициозная анемия, закупорка вен), которые сопровождаются массовым разрушением красных кровяных телец.

Желтуха (icterus) представляет собой такое заболевание, когда желчные пигменты накапливаются в больших количествах в крови (что влечет за собой желтую окраску кожи и белковой оболочки глаза) и переходят в мочу и пот. Желтуха наступает, если по каким-либо причинам прекращается отток желчи в кишечник и она застаивается в желчном пузыре; тогда происходит всасывание составных частей желчи в лимфатические и кровеносные сосуды.

V. КИШЕЧНЫЙ СОК

Кишечный сок, отделяемый железами слизистой оболочки тонких кишок, представляет собой сильно щелочную жидкость, содержащую Na_2CO_3 .

В кишечном соке содержится целый ряд ферментов, а именно: эрепсин, липаза, нуклеаза, амилаза, мальтаза, сахараза, лактаза, а также энтерокиназа.

Ферменты кишечного сока

Эрепсин не действует на неизмененные (нативные) белки, но расщепляет пептоны и полипептиды; в результате расщепления их получают аминокислоты. Эрепсин относится к группе пептидаз, или пептолитических ферментов.

Эрепсин представляет собой смесь нескольких пептолитических ферментов, а именно в состав этого комплекса входят

аминополипептидаза, дипептидаза и пролиназа (см. Ферменты, стр. 326). Кишечный эрепсин отличается от панкреатического эрепсина различным количественным соотношением трех его компонентов.

Эрепсин разрушается уже при $+59^{\circ}$. Он действует лучше всего при щелочной реакции, именно при $pH = 8$.

Амилазы содержится в кишечном соке немного. Гораздо более важную роль играют ферменты, расщепляющие дисахариды, а именно:

Сахараза, называемая также инвертазой, или инвертином, встречается в животном организме в нормальных условиях только в кишечном соке; она расщепляет сахарозу (тростниковый сахар) на глюкозу и фруктозу.

Лактаза расщепляет лактозу (молочный сахар) на глюкозу и галактозу. Лактаза содержится в кишечном соке грудных детей и животных грудного возраста. У взрослых лактаза появляется, если они в течение нескольких дней питаются молоком.

Нуклеиназа, или нуклеаза, расщепляет нуклеиновые кислоты.

Липаза кишечного сока отличается от липазы панкреатического сока тем, что действие ее не усиливается под влиянием желчи. Липазы содержится в кишечном соке сравнительно немного.

VI. ВСАСЫВАНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕВАРИВАНИЯ ПИЩИ

Выше (стр. 81, 148, 214, 286) мы уже познакомились с тем, в виде каких веществ всасываются белки, жиры, углеводы и минеральные вещества нашей пищи. Всасывание продуктов переваривания пищевых веществ происходит почти исключительно в тонких кишках. В желудке всасываются, повидимому, только спирт и растворенные в нем вещества. В толстых кишках всасывается главным образом вода.

В толстых кишках могут, кроме того, всасываться и глюкоза, и продукты переваривания белков, на что указывает возможность питания *per rectum*, т. е. с помощью питательных клизм.

VII. КАЛ

Все то из съеденной пищи, что не подверглось перевариванию или не всосалось в тонких кишках, и то, что выделилось стенками кишок, переходит в толстые кишки. Эта масса, продвигаясь по длине толстых кишок, вследствие всасывания ими воды делается все более и более густой и образует собой то, что подлежит выведению из прямой кишки через *anus* и что мы называем калом.

Количество и качество кала находятся в зависимости от состава в количества пищи: при голодании кала выделяется немного, и он состоит только из остатков пищеварительных соков, желчи, эпителия кишечника, а также из бактерий. При исключительно мясной пище и вообще при пище, которая полностью переваривается и всасывается, кала также немного, и он по составу немногим отличается от голодного кала, ибо в нем мало остатков пищевых веществ. При смешанной пище в кале содержатся обычно в большем или меньшем количестве остатки всех пищевых веществ, ибо клетчатка растительной пищи и сама, как мы видели выше, переваривается только частично и в то же время создает условия, препятствующие полному перевариванию и всасыванию других пищевых веществ. При одной растительной пище в кале еще больше остатков пищевых веществ, и он еще более объемист; в нем также больше бактерий и продуктов брожения пищевых веществ под влиянием бактерий.

ЛИТЕРАТУРА К ПЯТНАДЦАТОЙ ГЛАВЕ

О. Cohnheim, *Physiologie der Verdauung und Ernährung*, 1908. — И. П. Павлов, Лекции о работе пищеварительных желез. — Б. П. Бабкин, Внешняя секреция пищеварительных желез. — Hammarsten, *Lehrbuch der physiolog. Chemie*, 11-е изд., 1926. — Статьи Schols, Bickel, Brugsch u. Rosenberg в *Oppenheimer's Handbuch der Biochemie*, т. III. — Е. С. Лондон, Физиология и патология пищеварения, 1924. — E. London, *Physiologische und pathologische Chymologie*, 1913. — Abderhalden, *Lehrbuch der Physiologie*, т. I, 1925. — Bethe-Emden, *Handbuch der norm. und patholog. Physiologie*, 1926.

ШЕСТНАДЦАТАЯ ГЛАВА

ХИМИЯ КРОВИ

Кровь человека и вообще позвоночных животных состоит из кровяной плазмы и форменных элементов, каковыми являются красные кровяные тельца (эритроциты), белые кровяные тельца (лейкоциты) и кровяные пластинки (тромбоциты). Кровь, циркулирующая по сосудам большого круга кровообращения, сохраняет в общем одинаковый состав, что имеет очень большое значение для всех частей нашего тела. Для их нормальной работы чрезвычайно важно, чтобы та жидкая среда, которая их окружает, имела всегда одинаковую реакцию, одинаковое осмотическое давление и т. д. Состав крови в смысле содержания в ней воды, солей, органических веществ, конечно, не является неизменным: он подвержен непрерывным изменениям вследствие того, что одни вещества (кислород, пищевые вещества) поступают из крови в разные клетки тела, а другие (секреты, CO_2 , вода) поступают из клеток тела в кровь. Но эти изменения непрерывно выравниваются тем, что потери пополняются поступлением в кровь органических и неорганических веществ из органов пищеварения и кислорода из легких, а поступившие в кровь вещества удаляются органами выделения. Также постоянно выравниваются все изменения и со стороны физико-химической.

І. ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Удельный вес нормальной крови колеблется между 1,045 и 1,075. При некоторых болезнях, особенно при тяжелой анемии, удельный вес может упасть до 1,035.

Электропроводность крови равна $40-60 \times 10^{-4}$, электропроводность плазмы или сыворотки — 100×10^{-4} . Красные кровяные тельца почти не проводят электрического тока.

Осмотическое давление крови может быть вычислено на основании определения понижения точки замерзания. Эта последняя величина (депрессия) для крови здоровых людей равна $0,55-0,58^\circ$, у сердечных больных с расстройством ком-

пенсации депрессия часто значительно выше, доходя до 1° , вероятно, вследствие пересыщения крови углекислотой, что ведет к повышению содержания твердых веществ в крови. Осмотическое давление крови около 7 атмосфер; три четверти этой величины падает на электролиты и одна четверть — на неэлектролиты. Из величины, приходящейся на долю электролитов, три четверти зависит от поваренной соли, а одна четверть — от углекислого натрия, фосфатов и т. д. Постоянство осмотического давления — гомойосмия — поддерживается путем поступления в кровь или удаления из нее воды или электролитов. Если осмотическое давление крови сильно падает и плазма становится гипотоничной, то в кровь поступают соли из окружающих тканей, а в них переходит из крови вода. При повышении осмотического давления имеет место обратный процесс.

Реакция крови чрезвычайно слабощелочная, почти нейтральная. Концентрация водородных ионов в крови при 38° равна $10^{-7,36}$, т. е. рН равен 7,36, в то время как рН совершенно чистой воды равен 7,07.

Реакцию крови нельзя определять с помощью обычных индикаторов. На лакмус реакция сильно щелочная (лакмус окрашивается в синий цвет); это обуславливается тем, что находящийся в крови двууглекислый натрий является легко гидролизуемой щелочной солью, образующей NaOH; как известно из курсов физической химии и физиологии, мы не можем вследствие содержания в крови слабых кислот и щелочей определять истинную реакцию крови путем титрования. При помощи титрования мы можем измерить не истинную, определяемую концентрацией свободных водородных или гидроксильных ионов активную реакцию, а общую кислотность или щелочность, т. е. количество водородных или гидроксильных ионов, которое может быть освобождено при подходящих условиях из нейтральных молекул; иначе говоря, путем титрования мы определяем потенциальную способность крови связывать кислоты. Титруемая резервная щелочность крови человека при перечислении ее на углекислый натрий равна 0,4%.

Редуцированный и активный рН. Водородный показатель крови, определенный при том давлении CO_2 , которое она имела в организме, и выражающий истинную активную реакцию крови, называют, по предложению Гассельбаха, регулируемым водородным показателем крови. Водородный показатель крови при давлении CO_2 , равном 40 мм (обычном для нормального индивидуума), Гассельбах предложил называть редуцированным водородным показателем крови.

Из изложенного ясно, что регулируемый рН отличается постоянством благодаря буферной способности крови. Редуцированный рН, наоборот, при разных условиях имеет различную величину, примером чему может служить вышеописанный опыт с мясной и растительной пищей.

Щелочные резервы крови. Определения редуцированного водородного показателя свидетельствуют о том, что при различных условиях, в зависимости от поступления в кровь кислот или щелочей, меняется способность крови связывать угле-

кислоту или меняются, как говорит ван Слайк¹, щелочные резервы крови: они могут или уменьшиться, или увеличиться. При кислой пище, например, щелочные резервы крови уменьшены, при растительной (основной) — повышены.

Чтобы определить щелочные резервы крови, иначе говоря, чтобы определить количество щелочей, которые могут пойти на связывание углекислоты, исследуют, какое количество углекислоты, выраженное в кубических сантиметрах CO₂, может быть связано 100 см³ крови при альвеолярном давлении CO₂ в 40 мм. Определение щелочных резервов крови производится обычно в приборе ван Слайка и широко применяется с диагностическими целями в клиниках.

II. СОСТАВ КРОВЯНОЙ ПЛАЗМЫ

Кровяная плазма разных млекопитающих животных содержит от 90 до 93% воды и 10—7% сухого вещества.

Ниже в таблице приведены данные о составе цельной крови, с образованием экссудатов.

Состав крови, кровяной плазмы и эритроцитов человека и быка

	В 100 весовых частях содержится					
	кровь		кровяная плазма		эритроциты	
	человека	быка	человека	быка	человека	быка
Вода	80	80	91	91	60	59
Сухое вещество	20	20	9	9	41	41
Гемоглобин	16	11	—	—	31	31
Белок	5	7	7,5	7,0		6,4
Сахар	0,09	0,07	0,08	0,1	0,06	—
Холестерин		0,19	0,2	0,12		0,34
Лецитин		0,23	0,2	0,17		0,37
Натрий		0,36	0,33	0,43		0,22
Калий		0,04	0,03	0,03	0,43	0,07
Кальций		0,007	0,012	0,015	0,002	—
Магний		0,005	0,002	0,003	0,001	0 001
Хлор		0,31	0,36	0,38	0,19	0,18
Бикарбонаты			0,16		0,21	0,07
Сульфаты			0,22	0,21		
Фосфаты		0,02	0,10	0,14		0,04

Белковые вещества кровяной плазмы. К белкам плазмы относятся: фибриноген, сывороточный глобулин и сывороточный альбумин.

Содержание белков в плазме и сыворотке крови людей и большинства животных колеблется в пределах от 7 до 8%, причем на долю фибриногена в крови человека приходится 0,1—0,4%, на долю глобулинов — 2,8% и альбуминов — 4%.

Фибриноген принадлежит к числу глобулинов, отличаясь от других глобулинов тем, что его можно осадить насыщенным

¹ Van Slyke a. Cullen, Journ. of biolog. Chem., 30, 289, 1917.

раствором поваренной соли. Фибриноген содержится также в лимфе, в экссудатах, транссудатах и в костном мозгу. Фибриноген образуется, повидимому, в печени, на что указывает обеднение крови фибриногеном при отравлении фосфором, вызывающим атрофию печени, и при различных случаях дегенерации печени. Животный организм обладает способностью быстро восстанавливать нормальное содержание фибриногена в крови.

Некоторые патологические состояния организма вызывают изменения в содержании фибриногена в кровяной плазме; так, например, его количество увеличивается при брюшном тифе, септицемии и др. и, наоборот, уменьшается при воспалении легких, флегмонах, вообще при заболеваниях, связанных с образованием экссудатов.

С глобулином связано большинство защитных реакций крови; при образовании антител количество глобулинов сильно увеличивается.

Сывороточный альбумин содержится, кроме кровяной плазмы, в лимфе, экссудатах и транссудатах и в моче при альбуминурии (при воспалении почек).

Сывороточный альбумин содержится обычно всюду, где содержится альбумин. Он выпадает в осадок при сильном разведении кровяной плазмы водой.

Другие азотистые вещества кровяной плазмы. Если удалить из кровяной плазмы все указанные белковые вещества, то в ней останутся еще азотистые вещества. Эти вещества не являются белками; они, например, не свертываются при кипячении.

Остаточный азот. Азот, содержащийся в этих небелковых азотистых веществах плазмы, называют остаточным, или небелковым, азотом в отличие от белкового азота, входящего в состав белковых веществ кровяной плазмы. Этого остаточного азота в кровяной плазме человека содержится нормально от 0,02 до 0,035%.

Вещества небелкового азота кровяной сыворотки людей

Вещество	Содержание в 100 см ³ сыворотки в мг
Весь небелковый азот	20—35
N мочевины	10—15
N аминокислот	5—10
N креатина + креатинина	4—5
N мочевой кислоты	0,6—1,2

К остаточному азоту относятся следующие азотистые вещества: мочевина, мочевая кислота, аминокислоты, альбумозы (пептоны), аммиак, креатин, креатинин, пуриновые основания, гиппуровая кислота и индикан.

Общее количество небелкового, или остаточного, азота, а также количество его отдельных компонентов может при определенных заболеваниях меняться и подчас сильно увеличиваться. В первую очередь это бывает при заболеваниях почек, когда особенно резко увеличивается содержание мочевины в сыворотке; обычно при этом увеличивается также содержание креатина, креатинина и мочевой кислоты. Это явление носит название уремии.

Содержание мочевой кислоты может увеличиваться также при подагре, лейкемии, воспалении легких и др.

Из органических веществ, кроме веществ азотистых, в кровяной плазме содержатся и безазотистые вещества: глюкоза, жиры и липоиды.

Глюкоза. В кровяной плазме содержится всегда d-глюкоза. Она содержится не только в плазме, но и в красных кровяных тельцах.

Общая редуцирующая способность крови (определяемая натошак), которую обычно обозначают как «сахар», колеблется в пределах 0,07—0,110% (в среднем 0,09%). Так как в крови имеются еще и другие редуцирующие вещества, кроме глюкозы, то действительное содержание сахара в крови оказывается меньше и колеблется в пределах от 0,04 до 0,08%; сахаром крови является глюкоза; кроме того, в крови содержится обычно немного гликогена (0,02%) и следы гексозодифосфата.

Некоторые патологические состояния, как, например, diabetes mellitus, авитаминозы (скорбут и др.), сопровождаются повышением содержания сахара в крови, или гипергликемией. О гипергликемии говорят, если содержание сахара в крови доходит до 0,12—0,15%. Результатом гипергликемии является обычно глюкозурия, т. е. выделение сахара с мочой.

Молочная кислота, являющаяся промежуточным продуктом при распаде углеводов, содержится в кровяной плазме нормально в количестве от 8 до 15 мг в 100 см³. При напряженной мышечной деятельности, а также при недостатке кислорода ее количества увеличиваются.

Жиры и липоиды. Содержание жира и липоидов в кровяной плазме находится в зависимости от количества и качества принимаемой пищи и сильно колеблется даже у здорового человека. После приема жирной пищи содержание жира в плазме может превысить 1%. Если содержание жира в кровяной плазме повышается вследствие приема жирной пищи, то говорят о физиологической липемии, противопоставляя ее патологической липемии, обусловленной нарушением процессов обмена веществ. При липемиях последнего рода, каковые имеют место, например, при туберкулезе, алкоголизме, coma diabeticum, содержание жира может дойти до 5 и даже до 15%.

Кроме нейтральных жиров, в кровяной плазме содержатся в небольших количествах свободные жирные кислоты,

мыла, лецитин, холестерин как свободный, так и в виде холестеридов. Если содержание холестерина в крови повышено, а это бывает, например, при беременности, диабете, болезнях почек, то говорят о гиперхолестеринемии.

Содержание жиров и липоидов в сыворотке человека

	Содержание в мг в 100 см ³	
	границы колебаний	в среднем
Общее количество жирных кислот	0,25—0,47	0,38
Нейтральный жир	0,08—0,50	0,11
Лецитин	0,17—0,26	0,20
Холестерин	0,20—0,22	0,21

Пигменты. Кровяная плазма содержит обычно каротины и ксантофиллы, количество которых зависит от их содержания в пище. Кроме того, в плазме находят следы билирубина, количество которого при некоторых заболеваниях, например, при желтухе (icterus), может сильно увеличиваться.

Ферменты. В кровяной плазме открыто присутствие ряда ферментов. Кроме тромбина (вернее — протромбина), который принимает участие в процессе свертывания крови и о котором речь будет дальше, в крови были обнаружены амилаза, расщепляющая крахмал и гликоген, липаза, расщепляющая жиры, и протеолитические и пептолитические ферменты.

Каталаза, про которую раньше думали, что она содержится в плазме, содержится в красных кровяных тельцах. В них же содержится глюколитический фермент, представляющий собой сложную систему ферментов и активаторов, превращающих глюкозу в молочную кислоту.

Защитные ферменты. Согласно исследованиям Абдергальдена, в крови могут появляться новые ферменты, если в ней окажутся новые необычные вещества; так, если вводить в кровь чуждые крови белковые вещества, то в крови появляются в большом количестве специфические протеолитические ферменты, которые будут расщеплять эти белки и, таким образом, будут освобождать от них кровь.

Такие ферменты Абдергальден назвал защитными ферментами, так как они защищают (освобождают) организм от нахождения в крови чуждых белковых веществ. Абдергальден показал, что такие специфические защитные ферменты появляются в кровяной плазме всякий раз, как в кровь поступают чуждые белки, независимо от того, откуда они в нее поступают — вводятся ли искусственно извне или поступают из какого-либо органа.

Такие ферменты появляются не только при поступлении в кровь чуждых ей белков, но и других веществ; так, например, при введении в кровь тростникового сахара в плазме появляется инвертаза и т. д.

В крови в качестве защитных реакций образуются также различные вещества, относящиеся к группе антител: антитоксины, гемолизины, растворяющие эритроциты чужеродной крови, агглютинины и лизины (при поступлении в кровь бактерий), антиферменты (расщепляющие ферменты чужеродной сыворотки) и т. д.

Минеральные вещества. Содержание минеральных веществ в кровяной плазме также отличается в нормальных условиях постоянством; от их присутствия зависит определенное осмотическое давление крови. Для нормальной деятельности разных органов необходимо определенное соотношение между ионами, содержащимися в крови. Если почему-либо такое равновесие изменится, то это изменяет деятельность того или иного органа.

Содержание бикарбоната в плазме сильно колеблется в зависимости от содержания CO_2 . Фосфорная кислота находится в виде липоидного фосфора ($\frac{2}{3}$ ее) и в виде неорганического фосфата, содержание которого равно 3,7 мг%; кроме того, 0,6 мг% фосфора находится в виде сложного эфира гексозы. Натрий и хлор находятся в виде хлористого натрия; часть натрия находится в бикарбонате, другая часть связана с белком (точно так же, как и калий), образуя то, что называют щелочными резервами крови (см. выше). Третья часть кальция сыворотки ионизирована, треть — представлена в виде неионизированного $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$, и треть, так же как и часть магния, связана с белками. Далее содержатся следы аммиака, количества которого при хранении крови сильно увеличиваются вследствие распада адениловой кислоты. Кроме того, в очень незначительных количествах в кровяной плазме присутствуют Br, I, Cu, Fe, Zn, Al.

III. СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Кровь при вытекании из кровеносных сосудов свертывается. Кровь человека начинает свертываться через 2—3 минуты после выпускания ее из кровеносных сосудов, и свертывание ее заканчивается в течение 7—8 минут. Скорость свертывания крови у разных животных различна. Еще медленнее, чем у человека, кровь свертывается у лошади; очень быстро свертывается кровь у птиц.

Свертывание крови заключается в том, что находящийся в кровяной плазме в растворенном состоянии фибриноген выпадает в осадок в виде плотных переплетающихся волокон фибрина (так называется перешедший в твердое состояние фибриноген); волокна фибрина образуют сеть наподобие губки, которая удерживает в себе форменные элементы крови и остальную часть плазмы. Эта губка, называемая кровяным сгустком, постепенно стягивается, так как волокна фибрина укорачиваются, и из сгустка выдавливается желтоватая жидкость, называемая кровяной сывороткой. Форменные элементы остаются заключенными в сеть из волокон фибрина. Так обстоит дело, если кровь свертывается быстро, немедленно по выпускании ее в какой-нибудь сосуд, например, в стакан. Если же кровь свертывается не сразу, то форменные элементы или часть их

успевают осесть на дно стакана, и сгусток получается слабо окрашенным или даже совсем бесцветным.

Кровяная сыворотка, как видно из сказанного, отличается от плазмы отсутствием фибриногена, т. е.

плазма = сыворотка + фибриноген,

сыворотка = плазма — фибриноген,

сгусток = фибрин + форменные элементы = кровь — сыворотка.

Если при выпускании крови из кровеносных сосудов взбивать ее стеклянной или деревянной палочкой или китовым усом, то фибрин выпадает в виде отдельных нитей, пристающих к палочке и не захватывающих форменных элементов, остающихся взвешенными в сыворотке.

Такая кровь, лишенная фибрина, называется дефибринированной кровью, иначе говоря:

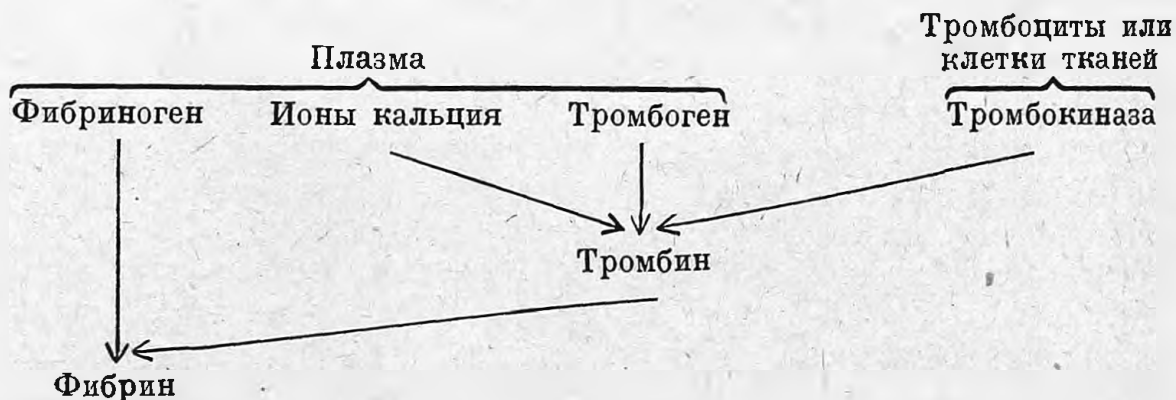
дефибринированная кровь = кровь — фибрин = сыворотка + форменные элементы.

Кровь может свернуться и в кровеносных сосудах (при повреждении стенки сосуда, замедлении кровотока и др.); в этом случае говорят о тромбозе, и образовавшийся в кровеносном сосуде кровяной сгусток называют тромбом.

Свертывание крови имеет большое значение, так как при ранениях сосудов образующийся сгусток закупоривает рану и останавливает кровотечение.

Механизм свертывания крови. Свертывание крови представляет собой очень сложный физико-химический процесс, который в деталях и до сих пор еще не выяснен.

Свертывание крови состоит из двух этапов. Прежде всего из находящегося в плазме тромбогена образуется тромбин. Образование тромбина происходит быстро только в присутствии ионов кальция и тромбокиназы, содержащейся в клетках



всех тканей и освобождающейся из них при их повреждении; особенно много ее в тромбоцитах: последние легко разрушаются, если приходят в соприкосновение со смачивающейся поверхностью.

Затем под влиянием тромбина растворимый фибриноген, содержащийся в плазме, превращается в нерастворимый фибрин, выпадающий в осадок в виде нитей.

Таким образом, процесс свертывания крови может быть представлен схемой (стр. 434).

Тромбоген всегда содержится в крови, в которой всегда имеются также кальциевые соли. Тромбокиназа содержится в тромбоцитах (красных пластинках), а также в клетках различных тканей нашего тела. Когда кровь, вытекая из кровеносных сосудов, соприкасается с какой-нибудь смачивающейся поверхностью, то тромбоциты массами разрушаются и из них освобождается тромбокиназа. Под влиянием тромбокиназы и в присутствии солей кальция тромбоген превращается в тромбин, который и вызывает превращение фибриногена в нерастворимый выпадающий в осадок фибрин.

Пока кровь находится внутри кровеносных сосудов с нормальными здоровыми стенками, которые она не смачивает, тромбоциты не разрушаются, тромбокиназы в крови нет и кровь не свертывается. Если же слизистая оболочка кровеносных сосудов будет болезненно повреждена, то это вызовет прилипание к этому месту тромбоцитов, разрушение их, образование тромбокиназы и свертывание крови. По той же причине кровь свертывается при выпуске ее в стеклянные сосуды.

Свертывание, наоборот, не будет иметь места, если выпустить кровь в стеклянный сосуд, смазанный изнутри салом или парафином.

Кроме этой классической теории свертывания крови, предложенной Александром Шмидтом и Гаммарстеном и разработанной дополнительно Моравицем, Спиро, Хоуеллом и Велишем, имеются и другие теории, по-иному объясняющие механизм свертывания, но они еще мало обоснованы экспериментально.

Условия, замедляющие и ускоряющие свертывание крови. Венозная кровь свертывается медленнее артериальной; чем беднее кислородом венозная кровь людей, тем медленнее она свертывается. Холод замедляет свертывание крови, поэтому если собрать кровь в стакан, погруженный в снег, то она свернется позже, чем кровь неохлажденная.

Свертывание крови замедлено при некоторых заболеваниях печени. У людей встречается особая болезнь, называемая гемофилией, при которой кровь оказывается лишенной способности свертываться.

При гемофилии самая небольшая рана грозит потерями таких количеств крови, что человек может умереть.

Свертывание крови можно задержать: 1) прибавлением к крови щавелевой кислоты, желчнокислых солей, растворов нейтральных солей средней крепости; 2) впрыскиванием в кровеносные сосуды растворов альбумоз (0,3—0,5 г на 1 кг веса тела), делающих кровь не свертывающейся в течение 4—5 часов;

3) впрыскиванием в кровеносную систему или прибавлением к вытекающей крови гирудина — вещества, выделяемого слюнными железами пиявок (0,0001 г на 1 см³ крови).

Если кровь выпустить в раствор (средней концентрации) нейтральных солей и, предохранив ее таким образом от свертывания, отделить центрифугированием форменные элементы, то получится солевая плазма, т. е. плазма, разбавленная раствором нейтральных солей.

Оксалатная плазма получается при прибавлении к крови щавелевокислого натрия.

Ускорить свертывание крови можно путем впрыскивания в сосуды солей кальция или желатины.

Кровяная сыворотка по своему составу отличается от кровяной плазмы отсутствием в ней фибриногена, кроме того, она содержит тромбин, в то время как плазма тромбина не содержит (содержит тромбоген). По цвету это желтоватая прозрачная жидкость.

IV. ХИМИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

1. Состав эритроцитов

Красные кровяные тельца содержат около 60% воды и 40% сухого вещества, 90% которого приходится на долю красящего вещества (пигмента) — гемоглобина; остальные 10% состоят из белков, фосфатидов (лецитин), холестерина и солей, среди которых преобладает калий и мало натрия. Кроме того, в эритроцитах содержится сахар (глюкоза), глутатион, аденозинотрифосфорная кислота, фосфорные эфиры гексоз и глицериновой кислоты и небелковые азотистые вещества; остаточного азота в эритроцитах больше, чем в плазме, причем в него входят такие же компоненты, как и в остаточный азот плазмы.

Эритроциты одеты полупроницаемой оболочкой, в силу чего находящиеся внутри них в свободном виде соли не уходят из них. Если разбавить кровь водой или поместить эритроциты в другую гипотоническую жидкость, то в них поступает вода и они разбухают; если же поместить их в гипертоническую жидкость (сделав, например, кровь гипертоничной прибавлением в нее солей), то эритроциты теряют воду и сморщиваются.

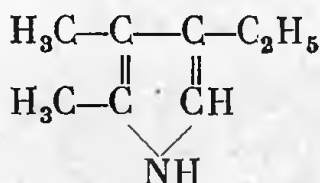
2. Гемоглобин

Гемоглобин относится к группе протеидов (хромопротеидов). При гидролизе с помощью разбавленной соляной кислоты он распадается на белковый компонент и на солянокислую соль вещества, являющегося протетической группой гемоглобина. Это вещество не имеет ничего общего с белками и содержит в своей молекуле железо. Раньше это вещество называли гематином, а теперь называют гемином. Белковая часть гемоглобина является белком глобином, который обладает слабокислым характером и по своим физическим и химическим

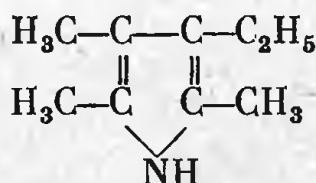
свойствам подобен альбуминам¹. В молекуле глобина, как и в молекуле альбуминов, нет гликоколла. Изоэлектрическая точка глобина лежит при $pH = 6,9-7,0$.

При расщеплении гемоглобина с помощью кислоты (хотя бы при комнатной температуре) происходит денатурирование глобина²; денатурированный глобин сильно отличается по своим свойствам от нативного глобина, входящего в состав молекулы гемоглобина. Его изоэлектрическая точка лежит при $pH = 8,1$. Раньше исследователи имели всегда дело с денатурированным глобином и потому считали глобин основным белком, близким к гистонам. Чтобы получить нативный глобин, необходимо вести расщепление гемоглобина кислотой при 0° .

Различные исследователи, среди которых в первую очередь нужно отметить Кюстера, Пилоти (Piloti), Г. Фишера, Вильштеттера, уже давно занимались изучением структуры гемина. В первый период, как это обычно бывает при изучении структуры какого-либо вещества, они расщепляли гемин и изучали структуру продуктов его распада, а потом перешли для выяснения структуры гемина к синтезу его из изученных уже продуктов его распада.

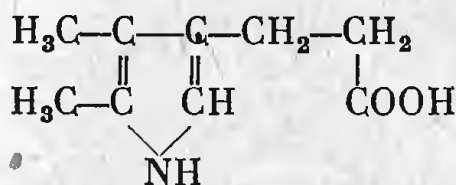


Гемопиррол

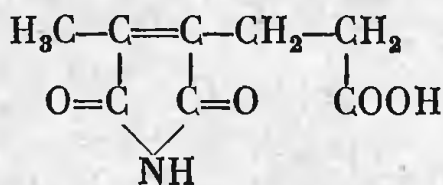


Филлопиррол

Чтобы разложить гемин, можно его или окислять, или восстанавливать. Если вести расщепление в условиях восстановления, то получаются различные гемопирроловые основания, как, например, гемопиррол, филлопиррол и т. п., равно как и различные гемопирроловые кислоты, например, гемопирролкарбоновая кислота, филлопирролкарбоновая кислота и т. д. При окислительном расщеплении гемина образуется гематиновая кислота, являющаяся дикетопроизводным гемопирролкарбоновой кислоты.



Гемопирролкарбоновая кислота



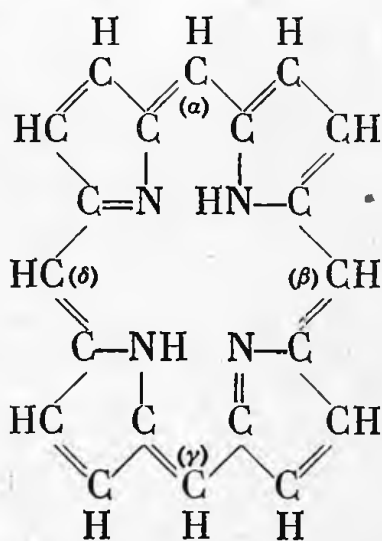
Гематиновая кислота

В результате этих опытов с расщеплением гемина и изучения продуктов расщепления выяснилось, что в молекуле гемина находятся четыре пирроловых ядра (два основных и два кислотных) и что гемин и его производные могут быть вы-

¹ Naurowitz u. Waelsch, Zschr. f. physiol. Chem., 182, 82, 1929.

² Hill u. Holden, Bioch. Journ., 20, 1326, 1926.

ведены из основного пирролового тела, а именно порфина, состоящего из четырех пирроловых колец:



Порфин

Путем введения в молекулу порфина различных характерных группировок можно получить различные окрашенные вещества (пигменты), относящиеся к классу порфиринов. Порфирины являются ограниченными веществами, которые только после введения в их молекулу металлов превращаются в вещества, по своему строению подобные простетической группе гемоглобина (гемина).

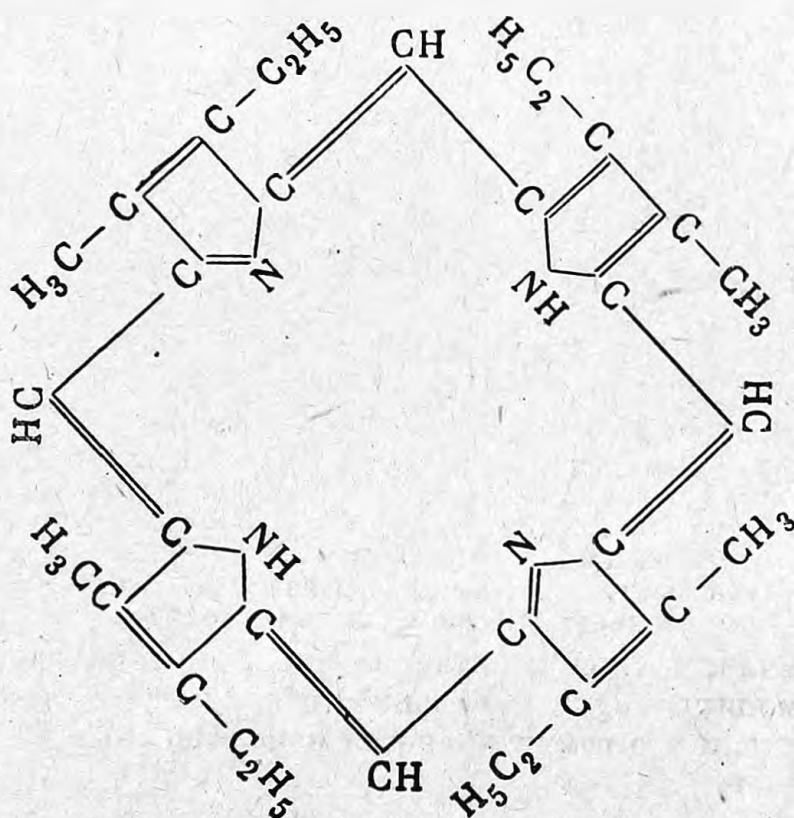
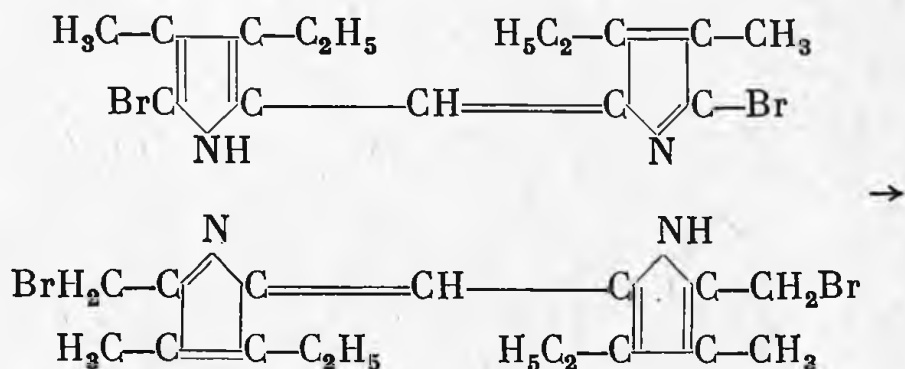
Изучая порфирины и исходя из структуры получаемых из гемина гемопирроловых оснований и кислот, сперва пришли к заключению, что гемин образуется из порфина путем введения в его молекулу метильных и этильных групп и что, стало быть, ближайшим к гемину по его строению порфирином, отличающимся отсутствием железа, является этиопорфирин, структура которого была проверена путем синтеза из дипирролметенов, осуществленного Гансом Фишером (стр. 439).

Когда учли, что при восстановительном расщеплении гемина, кроме гемопирроловых оснований, образуются также карбоновые кислоты и что гемин является ненасыщенным соединением, пришлось от этого мнения отказаться, и, в конце концов, было установлено, что ближайшим к гемину порфирином, который превращается в гемин только путем введения в его молекулу железа (без каких-либо других превращений), является протопорфирин (стр. 440).

Г. Фишер, в конце концов, синтезировал гемин и выяснил таким путем окончательно его структуру. Структура гемина приведена на стр. 440 (нижняя формула).

Превращение протопорфирина в гемин осуществляется путем введения в его молекулу железа; при этом образуются железные соли с трехвалентным железом (Fe^{+++}), называемые геминами, и соли с двухвалентным железом (Fe^{++}), называемые гемами. При синтезе гемоглобина (его простетической группы) с протопорфирином прежде всего соединяется двухвалентное

железо и образуется гем; несмотря на это, обычно получают гемин, так как достаточно присутствия ничтожного количества кислорода, чтобы двухвалентное железо окислилось в трехвалентное, т. е. гем превратился в гемин.

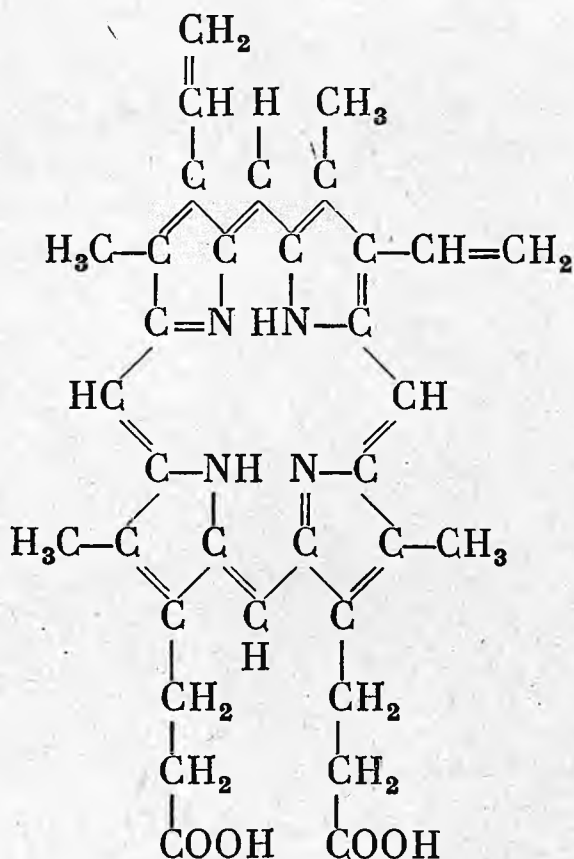


Этиопорфирин

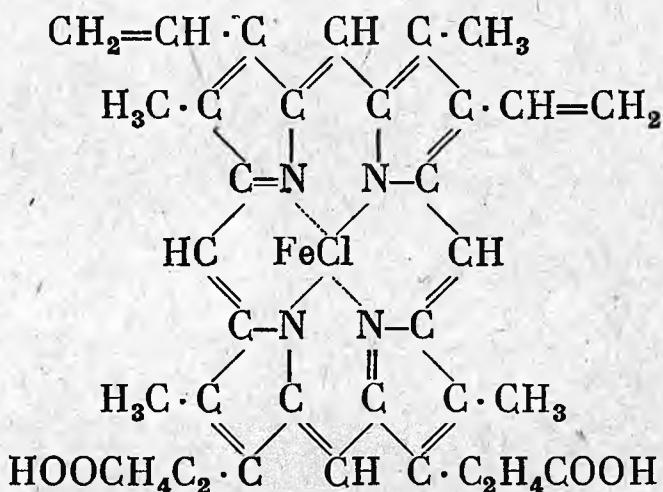
В молекуле гема и гемина железо соединено с двумя атомами N двух пирроловых колец. Третья валентность Fe^{+++} в гемине соединяется с каким-либо отрицательным ионом или другим остатком.

Получаемый при гидролизе с помощью соляной кислоты из гемоглобина гемин является солянокислым геминном, или хлоргеминном; его раньше называли просто геминном; в нем третья валентность железа насыщена хлором (Cl'). Эта валентность может быть связана с (OH) , и тогда образуется оксигемин.

На получении кристаллов хлоргемина (солянокислого гемина) основана проба Тейхмана, служащая качественной реакцией на кровь.



Протопорфирин



Солянокислый гемин

Проба Тейхмана производится так: берут на предметное стекло каплю крови, высушивают ее, прибавляют к подсушенной крови несколько кристалликов поваренной соли и 1—2 капли ледяной уксусной кислоты, все перемешивают, прикрывают покровным стеклышком и осторожно нагревают. При этом хлоргемин кристаллизуется, и его кристаллы рассматривают под микроскопом. Если на какой-нибудь ткани имеется пятно и желают узнать, не является ли оно кровавым, то кусочек ткани с пятном разрезают на мелкие кусочки, помещают на предметное стекло и поступают дальше так, как только что было указано.

Гемины могут образовывать с различными веществами, в том числе и белками, рыхлые молекулярные соединения, называемые парагематинами.

Гемины также вступают в соединение (при помощи добавочных валентностей через железо) с различными основаниями и белками, образуя так называемые гемохромогены.

Гемоглобин также содержит двухвалентное железо и при осторожном гидролизе распадается на гем и глобин, из которых (если только при распаде глобин не денатурировался) можно вновь синтезировать гемоглобин.

Соединяясь с денатурированным глобином, гем образует гемохромоген, называемый катгемоглобином.

Оксигемоглобин. Гемоглобину принадлежит важная роль переносчика кислорода от легких к тканям, так как он обладает способностью связывать в легко диссоциирующей форме молекулярный кислород, превращаясь в оксигемоглобин, и снова его отщеплять. В молекуле оксигемоглобина молекула кислорода связана с атомом железа при помощи добавочных валентностей; при этом железо остается двухвалентным.

Таким образом, оксигемоглобин представляет собой нестойкое, легко диссоциирующее соединение.

Если мы имеем раствор гемоглобина и если этот раствор будет находиться в соприкосновении с газовой смесью, содержащей кислород, то в зависимости от величины его парциального давления то большая, то меньшая часть гемоглобина будет находиться в виде оксигемоглобина. Следующая таблица показывает, сколько процентов оксигемоглобина и сколько процентов восстановленного гемоглобина будет находиться в растворе при разном парциальном давлении кислорода:

Парциальное давление кислорода	Гемоглобин (в %)	Оксигемоглобин (в %)
0 мм ртутного столба	100	0
10 » » »	45	55
20 » » »	28	72
40 » » »	16	84
100 » » »	8	92

Количество оксигемоглобина в крови точно так же находится в зависимости от величины парциального давления кислорода в той газовой смеси, с которой кровь находится в соприкосновении, и от температуры. При обычном содержании кислорода в воздухе (21%) около 99% гемоглобина может превратиться в оксигемоглобин; при 10% кислородом насыщается 92% гемоглобина; при 2,5% — насыщается 50% и т. д. Если графически изобразить зависимость связывания гемоглобином кислорода от его парциального давления, то получится кривая, называемая кривой диссоциации оксигемоглобина, ибо она показывает, какая часть (какой процент) оксигемоглобина при данном

парциальном давлении кислорода (второй столбец вышеприведенной таблицы) диссоциирована, или, иначе говоря, какой процент гемоглобина находится в виде оксигемоглобина (третий столбец таблицы). Для оксигемоглобина характерным является его спектр поглощения, который при соответствующем разведении раствора оксигемоглобина обнаруживает две полосы поглощения в желто-зеленой части спектра между фраунгоферовыми линиями D и E.

Оксигемоглобин довольно легко кристаллизуется. Кристаллы его окрашены в цвет крови, блестящи и прозрачны, ромбической системы.

Гемоглобин называют иногда восстановленным гемоглобином, что является неправильным, так как гемоглобин не является продуктом восстановления оксигемоглобина в химически точном смысле слова. Его гораздо труднее получить в кристаллическом виде, чем оксигемоглобин. Спектр поглощения его характеризуется широкой полосой поглощения между линиями D и E.

Метгемоглобин. Если гем в молекуле гемоглобина окислится в гемин (железо станет трехвалентным), то гемоглобин (или парагематин) сможет присоединить группу OH (по третьей валентности Fe^{+++}), превратившись в метгемоглобин. В молекуле метгемоглобина кислород связан прочно и не может быть отделен путем помещения метгемоглобина в вакуум.

Оксиуглеродный гемоглобин (карбоксигемоглобин) представляет собой соединение одной молекулы гемоглобина с одной молекулой окиси углерода, причем окись углерода, как и кислород, соединяется с молекулой гемоглобина при посредстве железа.

В водном растворе оксиуглеродный гемоглобин диссоциирует, но в гораздо меньшей степени, чем оксигемоглобин, поэтому для насыщения гемоглобина окисью углерода необходимо во много раз меньшее парциальное давление окиси углерода, чем то парциальное давление кислорода, которое необходимо для насыщения гемоглобина кислородом. С другой стороны, при равных парциальных давлениях кислорода и окиси углерода диссоциация оксиуглеродного гемоглобина во много раз меньше диссоциации оксигемоглобина, а именно:

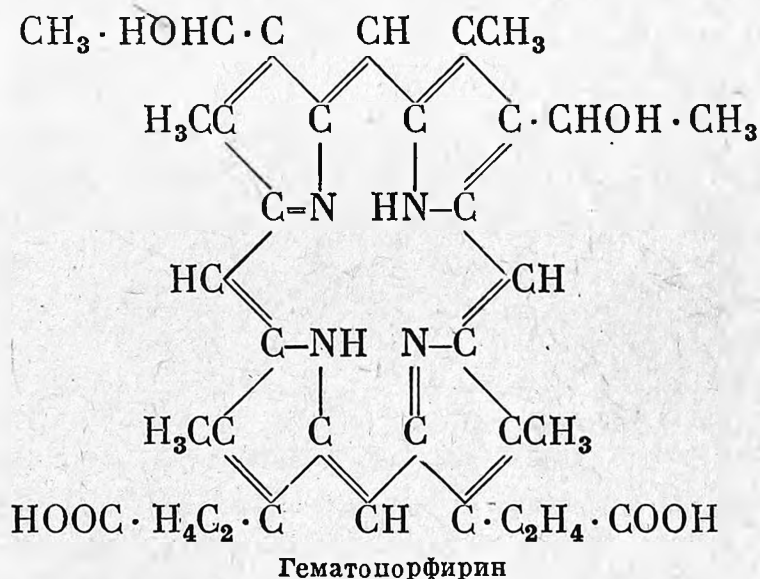
Парциальное давление O_2 или CO	Диссоциация в %	
	оксигемоглобина	оксиугл. гемоглобина
10 мм	70,0	0,7
20 »	35,3	0,4
30 »	18,4	0,3
50 »	4,6	0,15

В силу всего этого гемоглобин только в том случае будет связывать равные количества O_2 и CO из смеси этих обоих газов, если в этой смеси будет в 100 раз больше кислорода, чем окиси углерода. При 1% CO и 16% O_2 во вдыхаемом нами воздухе 95% гемоглобина соединяются с CO и только 5% с O_2 ; при

0,1% CO с ней связываются 80% гемоглобина. Ядовитое действие окиси углерода и основано на том, что при небольшом содержании ее в воздухе она вытесняет кислород из оксигемоглобина и, вступая в соединение с большей частью гемоглобина, делает ее непригодной к переносу кислорода. Это делает невозможным нормальное тканевое дыхание, и при связывании 70% гемоглобина окисью углерода обычно наступает смерть.

Сам оксиуглеродный гемоглобин в свою очередь разлагается окисью азота, которая, вступая в соединение с гемоглобином, переводит его в оксиазотистый гемоглобин.

Гематопорфирин получается из гемина при действии на последний серной кислоты; при этом от гемина отщепляется железо и присоединяются две молекулы воды. Гематопорфирин имеет такое строение:



Через гематопорфирин проходит синтез гемина из производных пиррола, осуществленный Гансом Фишером.

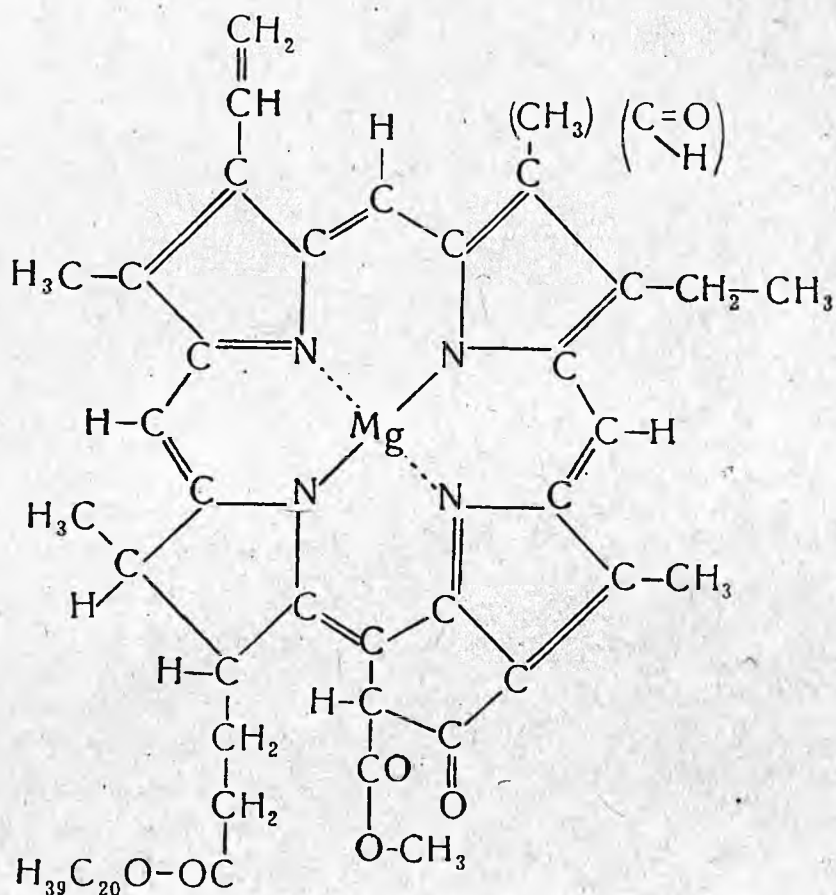
Как соединены между собой гемин и глобин в молекуле гемоглобина?

Исследуя вопрос о том, какие атомные группы молекулы гема служат для связи его с глобином, Гауровиц и Велш (Haugowitz и Waelsch) пришли к заключению, что гем и глобин связаны между собой добавочными валентностями через посредство атома железа, входящего, как мы уже видели, в состав молекулы гема. Тот самый атом Fe, который обуславливает наличие у гема способности вступать в соединение с O₂ (ибо O₂ соединяется именно с этим Fe), связывает и гем с глобином.

Гауровиц схематически изображает строение молекулы гемоглобина и связь в ней гема с глобином (в этих формулах пирроловые ядра гема обозначены одной буквой «N», а глобин — буквами «Гб») так:



Образование хлорофилла в растениях еще окончательно не выяснено. Предполагают, что веществом, из которого непосредственно образуется в зеленых растениях хлорофилл α , является протохлорофилл, или бесцветный хлорофилл, содержащийся в бесцветных (произрастающих в темноте) растениях; протохлорофилл был впервые выделен русским ученым Монтеверде; далее его изучал Любименко.



Хлорофилл α

Ноак и Шнейдер (Noack и Schneider) выделили его из ряда растений, установили наличие в его молекуле магния и фитола и показали его химическую близость к хлорофиллу. Однако сейчас нельзя еще сказать, является ли протохлорофилл исходным материалом для образования хлорофилла или он является продуктом посмертного превращения хлорофилла. Несомненно, что синтез хлорофилла в растениях проходит через стадию образования порфиринов.

Хлорофилл и гемоглобин. Мы видим, таким образом, что при распаде хлорофилла и гемина получают одинаковые продукты, что указывает на сходство в структуре этих обоих пигментов. Но из этого не следует делать вывода, что гемоглобин и хлорофилл в соответствии с этим выполняют одинаковую функцию: гемоглобин и хлорофилл отличны друг от друга хотя бы тем, что в состав одного входит глобин, а в состав другого — фитол. Наличие этих двух разных компонентов в молекулах гемоглобина и хлорофилла делает их структуру резко отличной и наделяет их разными свойствами. Основываясь, однако, на тождестве продуктов распада гематина и

хлорофилла, можно сделать предположение, что в растительном и животном организме синтез этих двух пигментов исходит из одинакового материала и вначале идет одинаково, но затем пути расходятся: в молекулу одного пигмента входит железо, в молекулу другого — магний; один вступает в соединение с фитолом, другой — с глобином и т. д.

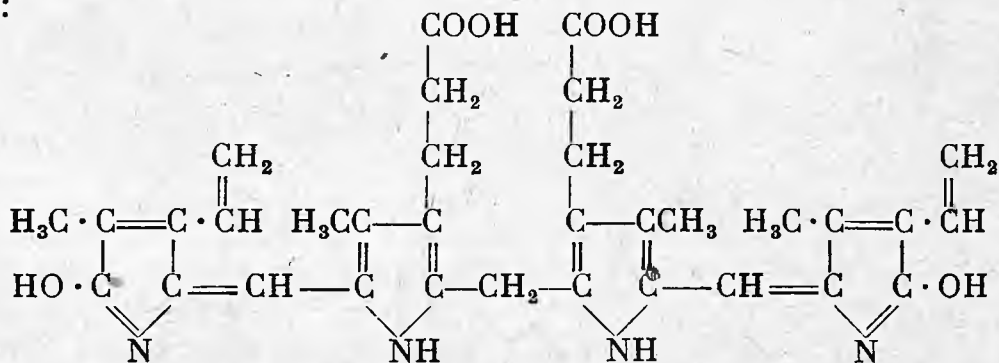
4. Образование и распад гемоглобина

Механизм образования гемоглобина в животном организме нам еще неизвестен. Несомненно, однако, что гемин образуется не только из продуктов распада гемоглобина и хлорофилла, поступающих в тело животного вместе с пищей, но что он может быть образован и из более простых веществ, может быть, из некоторых аминокислот, содержащих в своей молекуле пирроловое ядро, например, из триптофана.

У травоядных животных при питании их зеленым кормом в желчи появляется пигмент филоэритрин, образующийся в их теле из хлорофилла. При этом последний подвергается расщеплению, теряет Mg, подвергается восстановлению, ангидрированию и превращается, в конце концов, в филоэритрин, который близок к производным гематопорфина и является мостом между хлорофиллом, с одной стороны и гемом и желчными пигментами — с другой.

Из гемина в печени образуется билирубин, который называется желчным пигментом, так как является составной частью желчи. Билирубин отличается от гемина отсутствием железа; кроме того, молекула гемина при превращении в билирубин подвергается окислению и ряду перегруппировок.

Для билирубина предложена следующая структурная формула:



При расщеплении билирубина и окислении продуктов его распада получают те же вещества, что и при соответствующем распаде гемина, например, получается имид гематиновой кислоты и другие.

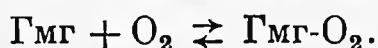
V. ПЕРЕНОС O₂ И CO₂ КРОВЬЮ И РЕГУЛЯЦИЯ РЕАКЦИИ КРОВИ

Гемоглобин играет очень важную роль в теле животных, так как на его долю (а также частично на кровяную плазму) при-

ходится: 1) перенос кислорода, 2) перенос углекислоты, 3) регуляция реакции крови.

Роль гемоглобина как переносчика кислорода связана с его способностью связывать кислород в легко диссоциирующей форме (превращение в оксигемоглобин) и так же легко его снова отщеплять. Связывание и отдача кислорода, как мы видели выше, зависят от парциального давления кислорода в окружающей среде.

Связывание кислорода, т. е. превращение гемоглобина (восстановленного, Гмг) в оксигемоглобин (Гмг-О₂), является обратимой реакцией:



И в гемоглобине, и в оксигемоглобине железо является двухвалентным; иначе говоря, перенос кислорода не связан с окислением или восстановлением гемоглобина, ибо при окислении гемоглобина двухвалентное железо (Fe²⁺) должно было бы превратиться в трехвалентное (Fe³⁺), что имеет место при образовании метгемоглобина.

Количество кислорода, которое может связать кровь, зависит от количества содержащегося в ней гемоглобина. Так как 100 см³ крови содержат в среднем 16 г гемоглобина и так как 1 г гемоглобина может связать максимум 1,34 см³ O₂, то максимальная способность крови связывать кислород равна 20—21 объемных %.

При данном парциальном давлении O₂ и количестве гемоглобина связывание кислорода зависит от температуры и содержания CO₂ в крови, падая при повышении температуры и увеличении содержания CO₂. Последний факт имеет важное биологическое значение: когда венозная кровь отдает в легких углекислоту, то одновременно улучшаются условия для связывания O₂; в тканях, наоборот, поступление в кровь CO₂, ухудшая условия связывания O₂, тем самым улучшает условия для отдачи O₂.

Перенос CO₂ и регуляцию реакции крови гемоглобин осуществляет вместе с плазмой крови. Углекислота находится в крови частью в свободном виде (в виде растворенной в плазме CO₂ или H₂CO₃), частью в связанном виде (в виде ионов бикарбоната). Соотношение между свободной и связанной углекислотой и определяет реакцию крови:

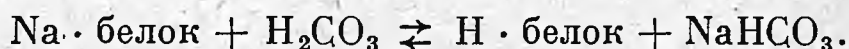
$$c = K \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{HCO}_3']}.$$

Система углекислота — бикарбонат является буферной системой крови, благодаря которой изменения реакции крови выравниваются. В норме соотношение между [H₂CO₃] и [HCO₃'] или [NaHCO₃] равняется 1:20, что отвечает рН = 7,42. Если бы в кровь поступила соляная кислота в количестве, эквивалентном половине бикарбоната, и если бы образовавшаяся при

этом CO_2 не удалялась, то соотношение $\text{CO}_2:\text{NaHCO}_3$ стало бы равным 11:10; однако в организме освобождающаяся CO_2 не только может выделяться, но, благодаря усилению дыхания, удаление CO_2 настолько усиливается, что восстанавливается прежнее соотношение между H_2CO_3 и NaHCO_3 и, следовательно, прежняя реакция крови, но только теперь это соотношение будет равно не 1:20, а 0,5:10; это изменение говорит, что хотя реакция крови и не изменилась, однако буферная емкость крови уменьшилась, т. е. уменьшилась способность регулировать реакцию крови.

Кроме этой буферной системы, в крови есть еще и другие буферные системы (фосфаты, белки), принимающие участие в регулировании реакции крови или, иначе говоря, в сохранении кислотно-щелочного равновесия крови. Эти системы еще более важны. Главным буфером крови является щелочная соль гемоглобина ($\text{K} \cdot \text{Гмг}$); диссоциация этой соли дает ионы ($\text{Гмг}'$), которые, связывая водородные ионы, образуют мало диссоциирующие молекулы ($\text{H} \cdot \text{Гмг}$). Таково же действие других буферов крови, а именно белков плазмы и находящихся в плазме ионов (HPO_4'').

Как было указано выше, значительная часть угольной кислоты крови находится в связанной форме в виде бикарбоната (NaHCO_3 или KHCO_3). Связывание угольной кислоты осуществляется благодаря наличию в крови щелочных белков; между ними и H_2CO_3 происходит такая реакция:



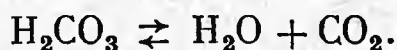
Содержание щелочей в белках представляет собой щелочные резервы крови, которыми определяется способность крови связывать углекислоту. Если в кровь поступят нелетучие кислоты, то они вытесняют CO_2 , связывают щелочные ионы (которые не могут обратно соединиться с белками) и, таким образом, уменьшают щелочные резервы; наступает ацидоз. При увеличении щелочных резервов говорят об алкалозе.

В процессе связывания CO_2 из других белков крови наиболее важны гемоглобин и оксигемоглобин, ибо они могут дать гораздо больше щелочных ионов для образования бикарбоната, чем сывороточные белки. Значение гемоглобина как буфера еще более велико потому, что оксигемоглобин является более сильной кислотой, чем гемоглобин, и в связи с этим при переходе Гмг-O_2 в Гмг освобождается определенное количество щелочных ионов, которые могут пойти на связывание H_2CO_3 . Значит, в тканях в тот момент, когда должно происходить поглощение кровью CO_2 и ее связывание, оксигемоглобин, отщепляя O_2 и превращаясь в гемоглобин, освобождает определенное количество щелочи, которая и может пойти на связывание CO_2 . Из этого видно, что гемоглобин — оксигемоглобин является наи-

более важной буферной системой крови. Из общей буферной емкости крови 88% приходится на долю гемоглобина.

Из вышеизложенного видно, что при поступлении CO_2 в кровь из тканей (в капиллярах большого круга кровообращения) газообразный CO_2 для того, чтобы быть связанным, должен превратиться в H_2CO_3 , т. е. подвергнуться гидратированию; с другой стороны, в легочных капиллярах из бикарбоната должен образоваться газообразный CO_2 (прежде чем он будет уходить в легочные альвеолы). Так как для этих процессов необходимо время, большее по сравнению с тем, которое тратится на поступление и отдачу CO_2 кровью, то возник вопрос о том, что ускоряет эти процессы.

Изучив этот вопрос, Бринкман (Brinkmann), Маргаро (Margarino), Рутон (Roughton) и Эглтон (Eggleton) нашли, что в эритроцитах содержится особый фермент карбоангидраза, или угольная ангидраза, которая и производит гидратирование и ангидрирование угольной кислоты:



Есть данные, говорящие о том, что часть CO_2 связывается гемоглобином, который, таким образом, может соединяться не только с O_2 , но и с CO_2 . Хенрике считает, что CO_2 соединена с Гмг по типу карбаминовой связи. Кроме того, есть указания, что часть CO_2 связана с молекулой гемоглобина в виде бикарбонатных ионов.

ЛИТЕРАТУРА К ШЕСТНАДЦАТОЙ ГЛАВЕ

Morawitz, Hndb. d. Bioch., 2. Aufl., т. IV, 1925. — И. Банг, Микрометоды исследования крови, перевод под ред. А. В. Палладина, 1923. — Pincussen, Physikalische Chemie des Blutes, Oppenheimer's Handbuch d. Biochemie, II Aufl., т. IV, 1925. — F. Müller, Respirator. Farbstoffe, Oppenheimer's Handbuch d. Biochemie, II. Aufl., т. I, 1924. — H. Fischer, Hämin-derivate, Oppenheimer's Hndb., т. I, 1924. — Веселов, Химия крови, Медгиз, 1931. — Пинкуссен, Микрометодика, 1931. — H. Fischer u. Treibs, Farbstoffe mit Pyrrolkernen, Hndb. d. Biochemie, 2 Aufl., Ergänzung-Band, 1930. — Treibs, Blutfarbstoff und Chlorophyll, Fortschritte der physiol. Chemie, 1934. — Henderson, Blood, 1932. — Howell, Theories of blood coagulation, Physiol. Rev., 15, 1935. — Roughton, Recent work on carbon dioxide transport by the blood, Physiol. Rev., 15, 1935.

СЕМНАДЦАТАЯ ГЛАВА

МОЧА

Большая часть конечных продуктов обмена веществ, а также вещества, принимаемые с пищей и не изменяющиеся в организме, выделяются почками с мочой; главным образом в мочу переходит вода, растворимые в воде минеральные вещества и продукты азотистого обмена. Ввиду этого путем исследования мочи мы можем получить данные о ходе процессов обмена веществ в теле животных и человека.

Количественный анализ мочи дает нам указания о количественном изменении в работе того или иного органа в ходе того или иного процесса.

Если в моче появляются необычные вещества, которые отсутствуют в нормальной моче, то в этом случае определенные указания нам дает и качественный анализ.

В мочу могут переходить различные химические и морфологические составные части почек, мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, и поэтому качественный анализ мочи может дать нам указания о состоянии этих органов, о наличии в них тех или иных патологических процессов.

Кроме того, путем исследования мочи мы можем узнать судьбу введенных в организм лекарственных и других чуждых организму веществ. Таким образом, анализ мочи как качественный, так и количественный имеет очень важное диагностическое значение, так как с его помощью мы можем получить определенные данные о характере протекающих в организме химических процессов, об их количественной стороне, об отклонении их течения от нормы, а стало быть, и о деятельности различных органов в нашем теле, принимающих участие в том или ином процессе.

Моча содержит в себе: 1) большую часть воды, введенной в организм с пищей или образовавшейся при сгорании органических веществ; 2) все (за исключением небольшого количества, переходящего в пот и кал) конечные продукты распада азотистых веществ; 3) значительную часть минеральных веществ, как поступивших в организм с пищей, так и освободившихся

при распаде сложных веществ в организме; 4) различные поступающие извне лекарственные, а также ядовитые вещества.

1. ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОЧИ

Количество мочи. При нормальном образе жизни и нормальном питании суточное количество мочи представляет собой довольно постоянную величину; у взрослых мужчин за 24 часа выделяется около 1,5 л мочи, у взрослых женщин — 1,2 л. При низкой внешней температуре, после приема больших количеств жидкости, а также после приема мочегонных веществ (кофеин, различные соли) количество мочи может сильно увеличиться и дойти до нескольких литров. Наоборот, в сильную жару, вследствие отделения больших количеств пота, количество мочи может упасть до полулитра в сутки.

Полиурия (патологическое увеличение количества мочи) может быть вызвана различными патологическими причинами; так, например, полиурия может иметь место в результате психических аффектов, при общей сильной нервности, при некоторых заболеваниях нервной системы, при амилоидном перерождении печени, при *diabetes insipidus* (который ставится в связь с нарушением нормальной деятельности одного из отделов мозгового придатка как органа внутренней секреции), при *diabetes mellitus*, во время рассасывания больших экссудатов, трансудатов и т. п.

Олигурия (патологическое уменьшение суточных количеств мочи) наступает при потерях больших количеств воды (при сильных поносах, холере), при лихорадочных заболеваниях, при остром воспалении почек, расстройствах кровообращения, при больших кровопотерях, при образовании больших экссудатов и трансудатов.

Иногда, как, например, при остром воспалении почек или при закупорке мочеточников или мочеиспускательного канала, может наступить полное прекращение отделения мочи — *анурия*.

Прозрачность. Свежая, только что выпущенная человеческая моча является светлой, прозрачной, часто слегка флюоресцирующей. При стоянии в ней появляется небольшая муть в виде облачков (*pubescula*), состоящая из слизи, отдельных эпителиальных телец и кристаллов уратов. Если в моче содержится много уратов (солей мочево́й кислоты), то при охлаждении она мутится вследствие выпадения осадка этих уратов, окрашенного в желтоватый, коричневатый или розоватый цвет. Эта муть исчезает при слабом нагревании мочи. Моча людей, имеющая щелочную реакцию, может быть мутной от образования осадка фосфатов и карбонатов; эта муть не исчезает при нагревании, но растворяется при прибавлении кислот. Моча новорожден-

ных в первые дни их жизни выделяется мутной вследствие наличия в ней осадка мочекислых солей.

Цвет мочи. Нормальная моча имеет светложелтый цвет, который обуславливается главным образом присутствием уроброма. Цвет мочи зависит от ее концентрации и может варьировать от светлого соломенножелтого до темного красновато-коричневого.

Обычно моча имеет тем более темный цвет, чем больше ее концентрация. Однако при сахарном мочеизнурении (*diabetes mellitus*) моча, несмотря на большое содержание в ней твердых веществ и высокий удельный вес, имеет бледножелтый цвет. Светлая моча выделяется также при хлорозе, хроническом воспалении почек и др. Наоборот, темно окрашенная моча бывает при лихорадочных заболеваниях, пернициозной анемии, остром воспалении почек и при расстройствах кровообращения. Моча имеет желтовато-красный цвет при расстройствах пищеварения вследствие большого содержания уробилина, красноватый цвет — при наличии в ней крови или гемоглобина, коричневый — при содержании в ней крови, метгемоглобина или гемогентизиновой кислоты, зеленоватый — при содержании желчных пигментов.

Различные лекарственные вещества также могут изменять цвет мочи: золотистожелтый цвет моча приобретает при приеме ревеня, сенны, сантонины, красный — после антипирина, сульфонала, крезола, резорцина, розоватокрасный — после пирамидона, темнозеленый — после салола.

Реакция мочи. Почки принимают участие в регулировании реакции крови и тканей, выделяя из крови избыток кислых (и щелочных) продуктов обмена. В силу этого, равно как и в силу отсутствия в моче таких мощных буферов, как в крови, реакция мочи не отличается таким постоянством, как реакция крови, а меняется в довольно широких пределах. Моча здоровых людей, питающихся обычной смешанной пищей, является на лакмус кислой. Определение кислотности мочи путем титрования не является точным методом, так как ни один индикатор не дает с мочой резкого перехода окраски; кроме того, указанному определению мешают такие составные части мочи, как фосфаты, аммиачные соли и пигменты.

Кислотность мочи, определенная путем титрования, может довольно сильно колебаться, но в среднем, будучи выражена в виде соляной кислоты, равна за сутки 1,5—2,3 г.

Путем титрования определяется потенциальная, а не истинная (активная) кислотность, которая определяется концентрацией водородных ионов в моче. Эта истинная кислотность мочи может быть определена с помощью того или иного метода определения концентрации водородных ионов.

Главной буферной системой мочи является первичный и вторичный фосфаты, которые в крови как буферы играют лишь второстепенную роль. Первичный фосфат (NaH_2PO_4) действует как слабая кислота; вторичный фосфат (Na_2HPO_4) можно рассматривать как ее соль, сильно диссоциированную на ионы (Na^+ и HPO_4^{--}).

Соотношением между первичным и вторичным фосфатами и определяется активная реакция мочи, т. е. концентрация

водородных ионов в ней. Титрование же измеряет количество первичного фосфата и показывает, таким образом, потенциальную реакцию мочи.

Концентрация водородных ионов (истинная реакция мочи) в нормальной человеческой моче может колебаться в довольно широких пределах от $pH = 5$ до $pH = 7$, в среднем ее $pH = 5,98$.

Активная (ионная) и титрометрическая кислотности могут меняться совершенно независимо одна от другой, нередко даже в противоположном направлении.

Такое явление вполне понятно: титрометрическая кислотность (при индикаторе фенолфталеине) зависит только от абсолютного количества первичного фосфата, концентрация водородных ионов — от соотношения между первичным и вторичным фосфатами.

Однако часто и pH , и потенциальная кислотность меняются параллельно, как, например, при переходе от растительной к мясной пище. Вот, например, соответствующие данные Скрамлик¹:

Диеты	pH	Титрование
Растительная (богатая углеводами)	5,84—5,89	13,5—18,5
Молочная	5,86—6,06	18,5—22,0
Мясная	5,38—5,27	24,0—45,0

Кислотность мочи находится в некоторой зависимости от качества пищи: моча является более кислой после приема в пищу больших количеств мяса. При этом нужно отметить, что даже путем введения в организм большого количества минеральных кислот нельзя повысить кислотность мочи выше определенного предела, так как организм обладает способностью нейтрализовать эти кислоты как находящимися в его распоряжении твердыми щелочами, так и аммиаком, образующимся при дезаминировании аминокислот. В силу этого, как было сказано выше (стр. 235), при введении избытка кислот или при образовании в организме избытка кислот в моче появляются лишние количества аммиачных солей.

После приема углекислых солей щелочных и щелочно-земельных металлов или солей таких органических кислот, которые сторают в организме до углекислоты и воды, реакция мочи может стать нейтральной или даже щелочной. Моча имеет щелочную реакцию при рассасывании щелочных трансудатов; кроме того, щелочная реакция может быть обусловлена брожением мочи в мочевом пузыре, когда мочевины под влиянием бактерий (*Micrococcus ureae* и *Bacterium ureae*) превращается в углекислоту и аммиак².

Вообще более или менее ясно выраженную кислую реакцию (как активную, так и потенциальную) имеет моча людей и плотоядных животных; у травоядных животных реакция мочи слабо щелочная. Если травоядных животных подвергнут голоданию, то в связи с происходящим при голодании потреблением веществ собственных тканей тра-

¹ Skramlik, H.-S. Zschr. f. physiol. Chemie, 71, 290, 1911.

² Нормальная моча при стоянии в течение продолжительного времени в теплом месте может подвергнуться такому же брожению; в таком случае появляется запах аммиака.

водяные животные как бы превращаются в плотоядных, и моча их становится все более кислой; вот для примера, как влияет голодание на рН мочи кролика (Гамбургер¹):

Питание кролика	рН мочи
Нормальное	9,15
Голодание (первый день)	8,58
» (третий день)	5,57
» (пятый день)	4,72

Осмотическое давление мочи колеблется в довольно больших пределах. В среднем понижение точки замерзания (депрессия) выражается величиной от 1,3 до 2,3°. При приеме больших количеств воды депрессия уменьшается и, наоборот, увеличивается при бедности пищи водой.

В то время как нормальные почки, отделяя мочу разной концентрации (с разным осмотическим давлением), регулируют таким образом осмотическое давление крови и тканевых жидкостей организма, больные почки способны отделять только такую мочу, депрессия которой близка к депрессии крови. При заболевании одной почки отделяемая ею моча имеет иное осмотическое давление, чем моча другой почки.

Удельный вес мочи зависит от соотношения между количеством отделяемой воды и твердыми составными частями мочи, в первую очередь — поваренной соли и мочевины; он может сильно колебаться, но при нормальных условиях не выходит за пределы 1,015—1,020.

После приемов больших количеств воды удельный вес может упасть до 1,002 и, наоборот, при обильном потоотделении может подняться до 1,035.

Определение удельного веса имеет большое значение для суждения о количестве твердых веществ, выделяемых из организма с мочой. Такое суждение возможно только при условии, если будут собраны все отдельные порции мочи, выделенные в течение 24 часов, соединены вместе, измерены и в такой суточной мере произведено определение удельного веса.

При различных патологических состояниях удельный вес мочи может определенным образом изменяться: обычно он низок при полиурии и высок при олигурии. Однако при уремии или при расстройствах кровообращения он бывает низким, несмотря на олигурию, и, наоборот, удельный вес высок при сахарном мочеизнурении, несмотря на полиурию, вследствие большого содержания сахара в моче.

II. НОРМАЛЬНЫЕ (ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ) СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ МОЧИ

1. Количественный состав мочи

Выше было уже указано, что общее количество мочи, отделяемой за сутки, может быть то больше, то меньше, находясь

¹ Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre, 11, 391.

в зависимости от приема воды и от отдачи воды другими способами (потовыми железами, кишечником при поносах и т. д.). В среднем, однако, здоровый мужчина отделяет около 1500 см³, а женщина — около 1200 см³.

Несмотря на возможные значительные колебания в общем количестве мочи, отделяемой за сутки, содержание в ней твердых веществ представляет собой величину постоянную.

У здорового человека при правильном образе жизни за сутки с мочой выделяется в общем одно и то же количество твердых веществ независимо от общего количества мочи, т. е. от содержания в ней воды. При физиологической полиурии моча будет более разбавленной (кроме указанных исключений); при олигурии, наоборот, — более концентрированной. В силу этого процентное содержание разных веществ в моче представляет собой очень непостоянную величину, изменяющуюся обратно пропорционально количеству мочи, и определение процентного содержания той или иной составной части мочи в ее отдельной порции не может дать указаний о количестве этого вещества, выделенном за сутки.

В среднем за сутки с мочой выделяется около 60 г твердых веществ.

В следующей таблице приведены данные о содержании нормальных составных частей мочи в ее суточном количестве (равном 1500 см³) при нормальном питании, соответствующем в среднем нормам Фойта (в сутки 118 г белка, 56 г жира и 500 г углеводов).

Содержание органических и минеральных веществ в суточном количестве мочи

(Общее количество твердых веществ равно 55—70 г)

Органических веществ 35—45 г, из них:		Минеральных веществ 20—25 г, из них:	
мочевины	25—35 г	NaCl	10—15 г
мочевой кислоты	0,7 »	H ₂ SO ₄	2,5 »
креатинина	1,5 »	P ₂ O ₅	2,5 »
гиппуровой кислоты	0,7 »	H ₂ O	3,3 »
		NH ₃	0,7 »
		MgO	} 0,8 »
		CaO	

Общее количество азота, выделяемого с мочой за 24 часа (10—15 г азота в сутки), распределяется между азотистыми составными частями мочи следующим образом:

Азот мочевины	85—88%	всего азота при богатой белками пище
» »	66—70%	» » при бедной белками пище
» мочевой кислоты	1—2%	
» креатинина	2,5—6,9%	
» аммиака	2,5—5,8%	
» остальных азотистых веществ	3—8%	

2. Мочевина

Мочевина $\left(\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{C} \\ \text{O} \\ \text{NH}_2 \end{array} \right)$ представляет собой главную азоти-

стую составную часть мочи; она, как мы уже видели (стр. 229), является у людей и у других млекопитающих животных главным конечным продуктом азотистого обмена. Большая часть азота, выделяемого с мочой, приходится на долю мочевины. При пище, богатой белками, в моче взрослых мужчин содержится до 30 г мочевины, у женщин — несколько меньше.

Выделение мочевины находится в зависимости от содержания белковых веществ в пище: при исключительно мясной диете оно достигает максимальных цифр, при питании же большими количествами безазотистых веществ выделение мочевины падает, опускаясь даже ниже того предела, какой имеет место при голодании.

У людей при пище, богатой белком, от 85 до 88% всего азота приходится на долю азота мочевины, при пище, бедной белком, — 66—70%.

Распределение азота в моче взрослых и новорожденных
(в процентах)

Составные части мочи	Взрослые	Новорожден- ные
Мочевина	84—91	73—76
Мочевая кислота	1—3	3,0—8,5
Аммиак	2—5	7,8—9,6
Остальные азотистые вещества .	7—12	7,3—14,7

Из таблицы видно, что у детей меньший процент всего азота мочи приходится на долю азота мочевины; их моча относительно беднее мочевиной и богаче мочевой кислотой и аммиаком.

При усиленном распаде белков тела, что имеет место при лихорадке, отравлении различными ядами, например, фосфором, мышьяком и т. д., выделение азота всегда увеличивается. Однако нужно подчеркнуть, что повышенное содержание в моче всего азота не всегда сопровождается усиленным выделением мочевины, ибо повышенное содержание азота в моче может быть обусловлено повышенным выделением других азотистых веществ, как, например, креатинина, мочевой кислоты или аммиака. Последнее, например, имеет место при некоторых болезнях печени, когда содержание аммиака в моче увеличивается, а содержание мочевины уменьшается.

Кроме мочи, мочевина содержится в поте, крови и различных органах и тканях, где ее содержание, обычно незначительное, может сильно повышаться при некоторых патологических состояниях, связанных, например, с задержкой выделения мочевины почками.

Для количественного определения мочевины существует несколько методов. Одним из более старых и до последнего времени одним из наиболее распространенных является способ Бородина, принцип которого заключается в разложении мочевины действием бромноватистого щелока и в последующем газометрическом определении.

Более новым, точным и теперь повсюду применяемым является способ определения мочевины с помощью уреазы (способ Маршалл — Гуллена).

Количественное определение всего азота в моче производится по способу Кьельдаля.

В настоящее время более употребителен колориметрический микрометод Фолина (Folin) (см. практикумы по биохимии).

3. Аммиак

В моче человека и плотоядных животных всегда содержится некоторое количество аммиака. При смешанной пище у людей его выделяется от 0,3 до 1,2 г в сутки, в среднем 0,7 г. При этих условиях в виде азота аммиака выделяется от 2,5 до 5,8% всего азота мочи.

Аммиак, как было сказано выше (стр. 235), играет роль вещества, нейтрализующего излишек кислот, образующихся в организме при процессах обмена или введенных извне, который не может быть нейтрализован твердыми щелочами, а потому выделяется в моче связанным с аммиаком. В отсутствии избытка кислот аммиак, образующийся в результате дезаминирования аминокислот, превращается в мочевину. При наличии же избытка кислот он их нейтрализует, а не превращается в мочевину, почему при повышенном содержании аммиака в моче мочевины выделяется меньше.

Вследствие указанной роли аммиака его выделение уменьшается при растительной пище и увеличивается при диете, обильной мясом.

Выделение аммиака у людей усиливается при всех заболеваниях, при которых имеет место усиленное образование кислот в связи с повышенным распадом тканей, как, например, при длительной лихорадке, при недостатке кислорода и особенно при диабете, когда в организме образуются в избытке оксимасляная и ацетоуксусная кислоты, выделяющиеся с мочой связанными с аммиаком.

Выделение аммиака увеличивается также при заболеваниях печени, связанных с ослаблением ее способности синтезировать мочевину, как, например, при интерстициальном воспалении печени.

Количественное определение аммиака в моче удобнее всего производить по колориметрическому способу Фолина — Морриса или Несслера или по одному из его видоизменений. Принцип способа заключается в отгонке током воздуха из небольшого количества подщелоченной мочи аммиака в раствор H_2SO_4 и в последующем колориметрическом определении его с помощью реактива Винклера.

4. Креатинин и креатин

Креатинин, как мы уже говорили (стр. 238), представляет собой нормальную составную часть мочи взрослых людей. При диете, не содержащей мяса, в сутки выделяется у мужчин около 1,3—2 г, у женщин — 0,8—1 г эндогенного креатинина. Количество креатинина в моче увеличивается при мясной диете, так как содержащийся в мясе креатин частью превращается в экзогенный креатинин.

Иначе говоря, в виде креатинина выделяется от 2,5 до 6,9% всего азота, смотря по роду пищи.

Для каждого данного человека суточное выделение креатинина (при пище, не содержащей мяса) представляет постоянную величину.

Креатин содержится в нормальной моче только при питании мясом или каким-либо другим продуктом, содержащим в себе креатин. При отсутствии в пище здорового взрослого человека продуктов, содержащих креатин, его нет и в моче.

В противоположность этому у детей креатин выделяется и при растительной, и при молочной диете, так что их моча содержит всегда и креатинин, и креатин.

При повышении процессов распада тканевых белков в зависимости от степени этого повышения или усиливается выделение креатинина, или в моче появляется также эндогенный креатин, т. е. наступает креатинурия. Креатинурия имеет место при всех патологических состояниях, связанных с усиленным распадом тканевого (мышечного) белка.

Так, креатинурия имеет место при голодании, как при полном, так и при углеводном и витаминном, при беременности, при диабете, при лихорадке, при болезнях печени, при большинстве инфекционных болезней, при тетании; в большинстве случаев при этом слегка увеличивается и содержание креатинина в моче (см. также стр. 238—247).

Качественное и количественное определение креатинина и креатина в моче см. практикумы по биохимии.

5. Мочевая кислота

Мочевая кислота у людей является, как мы видели (стр. 275), конечным продуктом пуринового обмена. В моче содержится мочевая кислота двоякого происхождения: 1) экзогенная, образующаяся в результате превращения пуринов, введенных вместе с пищей, что имеет место, например, при мясной диете, и 2) эндогенная, образующаяся из нуклеопротеидов, входивших в состав клеток тела. При смешанной пище в суточном количестве мочи взрослого человека содержится от 0,5 до 1 г мочевой кислоты. По отношению ко всему азоту мочи азот мочевой кислоты составляет 1—2% всего азота.

Богатая белком пища только в том случае вызывает появление в моче экзогенной мочевой кислоты и тем усиливает вы-

деление мочевой кислоты, если она содержит нуклеопротеиды, или пурины. Поэтому при растительной пище мочевой кислоты в моче всегда меньше, чем при мясной.

Выделение эндогенной мочевой кислоты усиливается при всех патологических процессах, связанных с усиленным распадом клеток, т. е. их ядер, построенных из нуклеопротеидов, например, при лейкемии и т. п.

При лейкемии выделение мочевой кислоты увеличено и абсолютно, и относительно по отношению к мочеvine, так как при нормальных условиях отношение между мочевой кислотой и мочевиной равно 1:50, 1:70, а при лейкемии — 1:9.

При подагре выделение мочевой кислоты уменьшается обычно перед приступом подагры и увеличивается после него.

6. Пуриновые основания

Из пуриновых оснований в моче людей содержатся ксантин, гуанин, гипоксантин, аденин, метилксантин и др. Количество всех этих веществ в моче невелико — от 14 до 45 мг в сутки.

Выделение их увеличивается при усиленном распаде лейкоцитов и особенно при лейкемии. Пуриновые основания, подобно мочевой кислоте, могут быть как эндогенного, так и экзогенного происхождения, поэтому пуриновых оснований в моче больше после приема пищи, богатой нуклеопротеидами.

Количество эндогенных пуринов, как и количество эндогенной мочевой кислоты, для каждого здорового человека является величиной постоянной.

7. Аллантоин

В моче людей содержатся только следы аллантоина. Много его, наоборот, содержится в моче собак, кошек, кроликов, у которых он является конечным продуктом пуринового обмена. Образование аллантоина в животном организме нами уже описано (стр. 275).

8. Гипшуровая кислота

В моче людей содержится меньше 1 г гипшуровой кислоты (в сутки), в среднем 0,7 г. Она, как мы уже говорили, образуется из бензойной кислоты и гликоколла и в значительно больших количествах содержится в моче травоядных животных, так как растительная пища их богата ароматическими соединениями, из которых может образоваться бензойная кислота.

У людей при большом содержании в их пище овощей и фруктов выделение гипшуровой кислоты увеличивается и может превысить 2 г в сутки.

О механизме образования гипшуровой кислоты см. стр. 249.

9. Эфиросерные кислоты

При изучении процессов гниения белковых веществ в кишках мы уже говорили об образовании фенола, индола и скатола и о том, что они выделяются, соединившись с серной кислотой, в так называемые эфиросерные кислоты.

Фенол образует фенолосерную кислоту, а индол и скатол окисляются в индоксил и скатоксил, а затем уже вступают в соединение с серной кислотой, образуя индоксилсерную и скатоксилсерную кислоты. У людей за сутки выделяется в среднем 0,18 г эфиросерных кислот. Выделение их увеличивается при усилении процессов гниения в кишках и уменьшается при прекращении их.

Феноло- и крезолосерные кислоты находятся в моче человека в виде солей щелочных металлов, причем крезолосерной кислоты выделяется больше, чем фенолосерной.

Некоторое количество фенолов может находиться в моче в свободном виде.

Индоксилсерная кислота, или мочево́й индикан, находится в человеческой моче в виде калиевой соли. При качественных реакциях она является исходным материалом для образования индиго.

При нагревании индикана, т. е. мочи, содержащей индикан, со слабой соляной кислотой он распадается на серную кислоту и индоксил. Если это расщепление вести в присутствии какого-нибудь окислителя, например, хлорного железа, то отщепляющийся индоксил окисляется в синее индиго. При расщеплении индикана с помощью серной кислоты наряду с синим индиго образуется также красное индиго. Индиксилсерная кислота и названа мочево́м индиканом (веществом, образующим индиго) за свою способность, окисляясь, превращаться в индиго.

О количестве индиксилсерной кислоты, содержащейся в моче, судят по количеству индиго, которое может из нее образоваться.

В нормальной человеческой моче выделяется от 5 до 20 мг индоксилсернокислого калия в сутки. Выделение его увеличивается при усилении гниения в кишках в связи с запорами, при сужении тонких кишок, при гангрене и, наоборот, уменьшается при введении в кишечник антисептиков и при молочной диете.

При увеличенном выделении индикана обычно увеличено и выделение фенолсерной кислоты. Наоборот, повышенное выделение фенолсерной кислоты очень часто не сопровождается большим содержанием в моче индикана.

Индоксил вступает в соединение не только с серной кислотой, но и с глюкуроновой и может выделяться с мочой в виде индоксилглюкуроновой кислоты.

Протеиновые кислоты (оксипротеиновые, аллоксипротеиновые, антоксипротеиновые) представляют собой содержащие серу дериваты белков. Значительная часть нейтраль-

ной серы, а также 3—5% всего азота приходится на долю этих протеиновых кислот.

10. Пигменты мочи

Желтый цвет нормальной мочи зависит от присутствия в ней нескольких пигментов. Из них в наибольшем количестве содержится урохром, далее содержатся в небольшом количестве гематопорфирин, уробилиноген, переходящий на свету и при доступе воздуха в уробилин, и часто — уроэритрин.

Кроме того, в моче содержится ряд веществ, которые под влиянием различных химических воздействий могут дать разнообразные окрашенные соединения.

Урохром представляет собой желтый пигмент мочи. Химическая природа его пока еще не выяснена. Считают, что он является продуктом обмена веществ, образующимся при распаде тканей.

По мнению Вейса, урохром образуется при окислении урохромогена, который встречается в патологической моче.

Уробилин. В нормальной моче содержится не уробилин, а его хромоген — уробилиноген. Уробилиноген бесцветен, но на свету и под влиянием окисляющих веществ он превращается в уробилин. Уробилин в твердом виде представляет собой аморфный коричневый, красный или коричневатокрасный порошок.

Уробилиноген образуется из билирубина. Последний, поступающая вместе с желчью в кишки, там превращается под влиянием бактерий в стеркобилин; стеркобилин всасывается и, поступающая в кровь, превращается в уробилиноген.

Из билирубина путем восстановления можно получить пигмент мезобилирубин, который, подвергаясь дальнейшему восстановлению, превращается в бесцветный мезобилирубиноген, идентичный с уробилиногеном.

Из билирубина, как мы видели, получается гидробилирубин, главной составной частью которого является мезобилирубиноген.

Так как уробилин образуется из билирубина при участии кишечных бактерий, то уробилин исчезает из мочи, как только прекращается поступление желчи в кишечник или если с помощью слабительных содержимое кишечника быстро удаляется. У новорожденных нет уробилина, так как в их кишечнике отсутствуют бактерии.

В суточном количестве нормальной мочи содержится от 0,02 до 0,08 г уробилиногена. Когда печень функционирует нормально, то она расщепляет большую часть приносимого к ней кровью уробилиногена, и поэтому он выделяется в небольших количествах. При болезнях печени выделение уробилиногена усиливается; оно увеличивается также при внутренних кровоизлияниях, при отравлениях, вызывающих распад кровяных телец, при острых инфекционных болезнях, при усиленном гниении белков в кишечнике.

Уроэритрин содержится обычно и в нормальной моче; выделение его усиливается после приема больших количеств вина, при болезнях печени, пневмонии и т. д. Ураты, выпадая в осадок

при охлаждении мочи, увлекают за собой и уроэритрин; от последнего, таким образом, зависит окраска *sedimentum lateritium*.

Уроэритрин образуется из содержащейся в моче индолуксусной кислоты при действии на мочу кислот.

Меланины или их хромогены — меланогены, превращающиеся в меланины при действии на мочу окислителей, — появляются в моче при меланосаркомах.

11. Гормоны

В моче содержатся так же, как мы видели выше, гормоны — пролан, фолликулин, андростерон.

12. Неорганические составные части мочи

Калий содержится в моче главным образом в виде фосфатов. За сутки его выделяется 2—3 г. В нормальной моче калия содержится меньше, чем натрия; их количества относятся, как 3:5. При голодании и при лихорадке это соотношение меняется, и в моче содержится больше калия, чем натрия; это объясняется тем, что в этих случаях организм сжигает богатые калием части тела (мышцы); при мясной пище калия выделяется больше, а при растительной — меньше. В моче выздоравливающих после лихорадочных болезней калия содержится крайне мало.

Натрий выделяется в количестве 4—5,5 г в сутки, главным образом в виде хлоридов и фосфатов. При голодании и при лихорадке выделение натрия уменьшается.

Кальций. Только часть подлежащего выделению из организма кальция (равно как и магния) выделяется с мочой; другая часть выделяется с калом, поэтому определение содержания кальция в моче не позволяет делать заключений об обмене кальция в организме.

Кальций выделяется главным образом в виде фосфатов — как первичного фосфата $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, так и вторичного — CaHPO_4 . При нагревании мочи вторичный фосфат распадается на первичный и на нейтральный фосфат, имеющий состав $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, который выпадает в осадок.

Если с пищей вводится много растворимых солей фосфорной кислоты (фосфатов щелочных металлов), то соли кальция в кишечнике частью превращаются в трудно растворимый нейтральный фосфат кальция и выделение кальция с мочой уменьшается.

При голодании (а также и при диабете) содержание кальция в моче увеличивается.

Магний содержится в моче в виде первичного и вторичного фосфата. Количество его в моче зависит от пищи. При брожении (аммиачном) мочи он выпадает в осадок в виде двойной аммиачно-магниевой соли фосфорной кислоты.

Железо содержится в моче здоровых людей в количестве, не превышающем 1 мг. Выделение его увеличивается при перни-

циозной анемии. Главным органом выделения железа являются толстые кишки.

Хлор. Большая часть подлежащего выделению из животного организма хлора выделяется с мочой и лишь незначительное количество — с потом и калом. В моче хлор содержится главным образом в виде NaCl . Выделение хлора находится в зависимости от содержания его в пище; в среднем при смешанной пище за сутки выделяется 6—9 г хлора. При голодании выделение хлора падает до 0,2—0,3 г в сутки. Аналогичная картина наблюдается также при крупозном воспалении легких и при образовании больших трансудатов. Выделение хлора, наоборот, увеличивается при рассасывании экссудатов и трансудатов и после хлороформного наркоза.

Фосфор содержится в моче главным образом в виде фосфорнокислых солей; органического фосфора в моче очень немного. Большая часть выделяющегося фосфора происходит из фосфатов пищи, и только часть образуется при сгорании фосфорсодержащих органических соединений, как, например, лецитин, нуклеиновая кислота и т. д., или происходит из костной ткани. Фосфор выделяется не только с мочой, но и с калом: у плотоядных фосфор выделяется преимущественно с мочой, а у травоядных — преимущественно с калом.

При смешанной пище в сутки выделяется 0,4—2 г фосфора; из этого количества две трети приходится на долю фосфорнокислого калия и натрия, а треть — на долю фосфорнокислого кальция и магния. При мясной диете выделение фосфора увеличивается, и в этом случае, равно как и при голодании, когда распадается мышечная ткань, количество фосфора в моче относится к количеству всего азота, как 1:18. При содержании в пище больших количеств кальция и магния содержание фосфора в моче уменьшается, так как тогда он в значительных количествах выделяется с калом. Выделение фосфора увеличивается при диабете и уменьшается при лихорадке.

Если реакция мочи приближается к нейтральной, то моча может выделяться мутной, так как в этом случае фосфаты кальция и магния выпадают в осадок еще до выделения мочи. Это явление, совершенно не связанное с увеличенным выделением фосфора, называется фосфатурией.

Сера, выделяемая с мочой, происходит главным образом из белков пищи и тела животных, поэтому обычно существует определенное соотношение между количествами серы и азота в моче (1:5). Выделение серы увеличивается при мясной пище и уменьшается при растительной; в среднем за сутки ее выделяется 0,8 г.

Сера содержится в моче в виде различных соединений.

1. Большая часть ее выделяется в виде солей серной кислоты, т. е. сульфатов (преформированных).

2. Небольшая часть выделяется в виде эфиров серных кислот

или парных серных кислот, т. е. в виде сложных эфиров серной кислоты и ароматических спиртов (фенолов).

И в сульфатах, и в эфиросерных кислотах сера окислена до серной кислоты и называется поэтому окисленной серой.

3. Кроме окисленной серы, в моче содержится немного неокисленной, или нейтральной, серы. Неокисленная сера входит в состав таких соединений, как роданистый калий, оксипротеиновые кислоты, аллоксипротеиновые кислоты, антоксипротеиновые кислоты и цистин.

Сульфаты осаждаются при прибавлении хлористого бария. Эфиросерные кислоты осаждаются барием только после разложения их на фенолы и серную кислоту путем кипячения мочи с минеральными кислотами (с соляной кислотой).

Нейтральная сера осаждается барием только после окисления ее в серную кислоту.

В моче здоровых людей одна пятая всей серы приходится на долю нейтральной серы, а четыре пятых — на долю окисленной серы. Одна десятая всей окисленной серы приходится на долю эфиросерных кислот.

Выделение окисленной серы (сульфатов) увеличивается при лихорадке и уменьшается при анемии и в период выздоровления.

Выделение нейтральной серы увеличивается при распаде карцином, при туберкулезе легких и пр.

Углекислые соли выделяются в различных количествах в зависимости от состава пищи. При богатстве пищи органическими кислотами и их солями выделение карбонатов может настолько увеличиться, что моча при прибавлении кислоты пенится, что и бывает с мочой травоядных.

III. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ МОЧИ

1. Белковые вещества

Белок может содержаться в нормальной моче, но в виде ничтожных следов — не выше 0,002—0,008%, так как здоровые почки почти совсем непроницаемы для белка. При определенных заболеваниях белок появляется в моче в довольно больших количествах, так что его можно открыть с помощью обычных реакций; тогда говорят об альбуминурии.

Альбуминурия обычно обуславливается повышенной проницаемостью почечной ткани для сывороточного белка, что бывает следствием или воспаления почек, или отравления такими ядами, как алкоголь, фосфор, окись углерода, или задержки выделения мочи вследствие камней в мочеточниках, или давления, оказываемого беременной маткой на мочеточники, или, наконец, расстройств кровообращения. При альбуминурии в мочу переходят сывороточные альбумин и глобулин.

Смотря по тяжести альбуминурии, в моче содержатся различные количества белка: в большинстве случаев его имеется 0,5%; реже его количество доходит до 1% и крайне редко бывает 5% и больше.

При такой ренальной альбуминурии, обусловленной расстройством функции почек, в моче содержатся эпителий почек и цилиндры. Наблюдаются, кроме того, и другие формы альбуминурии, при которых нет указаний на заболевание почек. Это так называемые юношеская альбуминурия, циклическая альбуминурия, проявляющаяся в определенные часы дня, ортостатическая альбуминурия, имеющая место только при вертикальном положении тела. Иной раз альбуминурия наступает после тяжелой мышечной работы, после холодных купаний, психического возбуждения и т. д.

Обычно употребляемыми качественными реакциями на белок в моче являются кипячение мочи, слегка подкисленной уксусной кислотой, проба Геллера и другие реакции — см. практикумы по биохимии.

Количественное определение белка в моче — см. практикумы по биохимии.

Альбуминурия Бенс-Джонса (Bense-Jones). При остеомаляции, а также при костных саркомах в моче иногда появляется белок, который Бенс-Джонс, описавший эту альбуминурию, считал за альбумозы. Теперь выяснено, что это нативный белок, повидимому, глобулин, который при нагревании между 60 и 70° осаждается, а затем при 80° растворяется, а при охлаждении сперва выпадает в осадок, а затем растворяется.

Альбумозурия или пептонурия. При болезнях кишечника, а также во время рассасывания больших экссудатов в моче могут появиться продукты распада белков, именно альбумозы и пептоны.

О присутствии альбумоз узнают по тому, что они осаждаются азотной и сульфосалициловой кислотой, но не свертываются при кипячении при слабокислой реакции.

Муцин в небольших количествах содержится и в нормальной моче; его количество может увеличиваться при катарральных процессах в мочевом пузыре и в мочеиспускательном канале.

2. Кровь и гемоглобин

Гематурия. При кровоизлияниях в почках или в мочевых путях моча может содержать кровь. В этом случае, носящем название гематурии, моча мутна и окрашена в темнокрасноватый или коричневатый цвет. В мочевом осадке при гематурии содержатся кровяные тельца.

Гемоглобинурия. Иногда моча, не содержащая кровяных телец, содержит гемоглобин и часто метгемоглобин. Тогда говорят о гемоглобинурии. Моча при ней окрашена в красноватый цвет.

Гемоглобинурия наступает при отравлениях мышьяковистым водородом и другими подобными ему веществами, иногда при лихорадке и т. д.

Гематопорфирин появляется в моче при отравлении сульфоналом и трионалом, а также при некоторых болезнях печени, при аддисоновой болезни и др.

3. Желчные кислоты и желчные пигменты

Желчные кислоты появляются в моче, правда, в небольших количествах, при желтухе (icterus). Открывают их присутствие в моче при помощи петтенкоферовской реакции.

Желчные пигменты (билирубин) появляются в моче при желтухе, а также при отравлениях, нарушающих функцию печени, при некоторых болезнях печени, при инфекционных болезнях. Моча, содержащая билирубин, окрашена в необычный цвет, от желтого до зеленовато-коричневого. При взбалтывании пенится, и пузырьки пены имеют ясную желтую или желтовато-зеленую окраску.

Необычная окраска мочи может быть вызвана различными лекарственными веществами, как, например, сантонином, ревенем, сенегой. Отличить эту окраску от окраски, вызываемой билирубином или гемоглобином, можно таким образом: при подкислении такой мочи она становится желтой, а при прибавлении щелочи — красной.

4. Сахар

Глюкоза в очень небольших количествах (около 0,04%) содержится и в нормальной моче; в большем же количестве она выделяется только при определенных условиях. Выше (стр. 111 и след.) нам приходилось уже не раз говорить о тех болезненных расстройствах в жизни разных органов нашего тела, которые имеют своим следствием появление в моче значительных количеств глюкозы, т. е. являются причиной глюкозурии.

Глюкозурия может наступить при приеме с пищей больших количеств глюкозы (пищевая глюкозурия); при введении в организм различных ядовитых или фармакологически активных веществ, например, алкоголя, алкалоидов, опиума, кураре, адреналина, окиси углерода, хлороформа, флоридзина; далее, при нарушении функций некоторых эндокринных желез, в частности, при дегенерации панкреатической железы или ее экстирпации; наконец, при сахарном мочеизнурении (diabetes mellitus), этиология которого, повидимому, не всегда одна и та же (стр. 114).

Качественными реакциями на глюкозу, с помощью которых ее открывают в моче, служат: 1) проба Моора, 2) проба Троммера или Фелинга, 3) проба Бётгера и 4) получение глюкозавона; об этих реакциях см. в практикумах по биохимии.

Количественное определение сахара в моче можно производить различными способами:

1) с помощью поляриметра: определив с помощью поляриметра угол вращения мочи, вычислить содержание в ней глюкозы;

2) путем брожения;

3) путем титрования фелинговой жидкостью.

Фруктозурия. Фруктоза может появиться в моче при приеме в пищу больших количеств богатых фруктозой фруктов (пищевая фруктозурия, или левулезурия). Далее, часто не-

большие количества фруктозы выделяются вместе с глюкозой при диабете.

Открывают фруктозу в моче или с помощью поляриметра (фруктоза вращает влево), или с помощью реакции Селиванова.

Лактоза (молочный сахар) бывает в моче женщин в последние дни беременности и в первые дни после родов; в моче грудных детей бывает при желудочных и кишечных заболеваниях; одновременно с ней в этих случаях выделяется часто и галактоза. Лактоза иногда выделяется и у взрослых, когда они пьют очень много молока.

Пентозы появляются в моче при приеме больших количеств вишен, слив и других богатых пентозами фруктов (пищевая пентозурия). Кроме того, известны случаи пентозурии, причина которой пока не выяснена.

Б. Глюкуроновая кислота

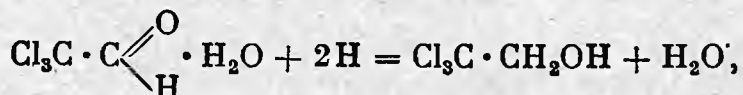
Парные глюкуроновые кислоты (стр. 74) содержатся в моче здоровых людей в очень малых количествах; среди них главное место занимает фенолглюкуроновая кислота; индоксил- и скатоксилглюкуроновые кислоты содержатся в ничтожных количествах. В общем в сутки выделяется 0,37 г глюкуроновой кислоты.

Фенол и индол, как мы видели выше, образуются в пищеварительном канале из некоторых аминокислот бактериями. Если процессы гниения в кишках усилены, то образуется много фенола и индола, которые всасываются и затем соединяются в теле животных с глюкуроновой кислотой в парные глюкуроновые кислоты; последние выделяются с мочой, и тогда содержание в моче парных глюкуроновых кислот повышается. Индол и фенол представляют собой вещества ядовитые, далеко не безразличные для животного организма. Связывание их с глюкуроновой кислотой в безвредные парные глюкуроновые кислоты представляет собой, следовательно, выработавшийся во время эволюции процесс обезвреживания вредных продуктов жизнедеятельности кишечных бактерий.

Глюкуроновая кислота может вступать в подобные же соединения с целым рядом других веществ как жирного, так и ароматического ряда, в том числе с целым рядом лекарственных веществ, вводимых в организм человека с терапевтическими целями. Эти лекарственные вещества вступают в соединения с глюкуроновой кислотой и выделяются из организма в виде соответствующих парных глюкуроновых кислот.

Таковыми лекарственными веществами являются, например, камфора, ментол, хлоралгидрат и другие. При введении в организм с терапевтическими целями камфоры или ментола в моче появляются камфороглюкуроновая кислота или ментолглюкуроновая кислота, построенные по тому же типу, как и фенолглюкуроновая кислота.

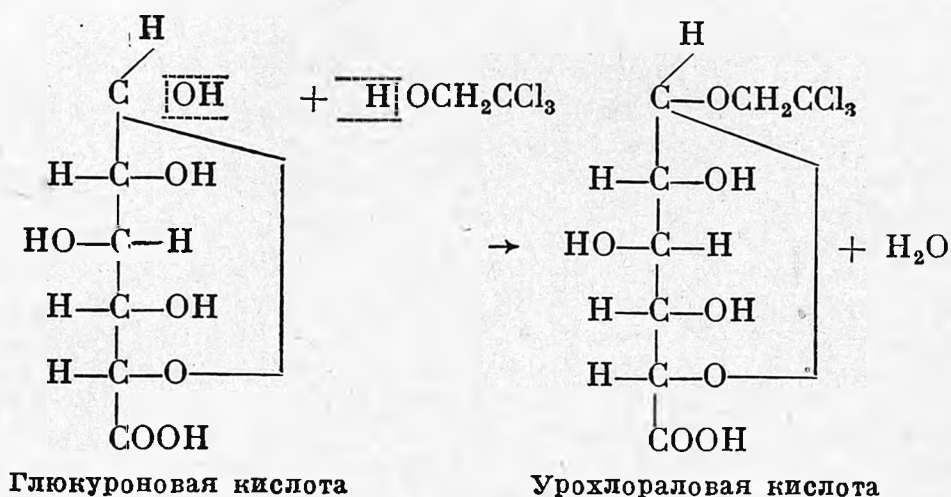
Некоторые вещества не сразу вступают в соединение с глюкуроновой кислотой, а раньше подвергаются в теле человека ряду превращений. Так обстоит дело с хлоралгидратом: введенный в тело человека с терапевтическими целями, хлоралгидрат сперва восстанавливается в трихлорэтиловый спирт:



Хлоралгидрат

Трихлорэтиловый спирт

а трихлорэтиловый спирт вступает в соединение с глюкуроновой кислотой; образуется парная глюкуроновая кислота, называемая урохлораловой, которая и выделяется с мочой.



Некоторые парные глюкуроновые кислоты, как-то: ментол- и терпентинглюкуроновые кислоты, могут сами по себе разложиться в моче на составные части, и тогда в моче оказывается свободная глюкуроновая кислота, которая по многим реакциям похожа на сахар, почему и может ввести в заблуждение при исследовании мочи на присутствие в ней сахара.

Парные глюкуроновые кислоты, появляясь в моче в больших количествах после приема целого ряда лекарств, влияют на результаты определения сахара в такой моче с помощью проб на восстановление. Сами эти кислоты редуцирующей способностью не обладают, но многие парные глюкуроновые кислоты расщепляются при нагревании со щелочью, и тогда свободная глюкуроновая кислота будет восстанавливать окиси металлов. Вследствие этого проба Троммера или Фелинга с мочой может дать положительный результат, хотя бы сахара в моче и не было. Это свойство парных глюкуроновых кислот может ввести в заблуждение, и поэтому всякий раз, когда может быть хотя бы малейшее подозрение, что в моче присутствовали глюкуроновые кислоты, следует результат реакции с фелинговой жидкостью проверить другими реакциями на сахар; такой проверкой может быть проба на брожение, так как сахар бродит, а глюкуроновая кислота не бродит; далее, сахар (глюкоза) вращает плоскость поляризации вправо, а парные глюкуроновые кислоты — влево.

6. Ацетоновые тела

Под именем ацетоновых тел объединяют ацетон, ацетоуксусную и β -оксимасляную кислоту. В пятой главе уже говорилось об их образовании в нашем теле (стр. 158) и о том, что они выделяются главным образом тогда, когда организм страдает от недостатка углеводов. Образуются они, как мы видели, преимущественно из жиров, т. е. из жирных кислот.

Ацетон (диметилкетон, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$). В суточном количестве нормальной мочи содержится около 0,01 г ацетона. В больших количествах ацетон выделяется при полном голодании, при углеводном голодании, при лихорадке, у детей при желудочно-кишечных заболеваниях, при отравлении фосфором, окисью углерода и т. п., при хронической анемии и при карциноме;

особенно много ацетона выделяется при диабете. При *coma diabeticum* в сутки выделяется до 10—15 г и больше ацетона, включая в это количество и ацетон, входящий в состав ацетоуксусной кислоты.

β -оксимасляная кислота появляется в моче при отсутствии углеводов в пище; особенно много ее бывает при тяжелых формах диабета, когда за сутки выделяется ее 50—100 г. Она выделяется связанной с аммиаком, образующимся при распаде белковых веществ, который, таким образом, устраняется от превращения в мочевину.

Ацетоуксусная кислота ($C_4H_6O_3$) является продуктом окисления оксимасляной кислоты, одновременно с которой она обычно выделяется с мочой. При стоянии мочи ацетоуксусная кислота распадается с образованием свободного ацетона.

7. Аминокислоты

Хотя аминокислоты содержатся и в нормальной моче, где их азот составляет 0,5—2% всего азота, но в ней присутствует обычно только гликоколл. При болезнях печени (острая желтая атрофия печени, отравление фосфором и мышьяком) выделяются большие количества лейцина и тирозина, а также и триптофана.

Цистин выделяется при цистинурии, которая является болезнью белкового обмена; при цистинурии цистин не подвергается дальнейшему расщеплению, как это бывает обычно. Цистинурия бывает чаще у мужчин, чем у женщин. Наряду с цистином выделяются обычно, как мы уже говорили выше, путресцин и кадаверин.

8. Мочевые камни

Кроме растворимых составных частей, в моче присутствуют также и нерастворимые; они или бывают взвешенными в моче и обуславливают муть, или оседают на дно, образуя осадок (*sedimentum lateritium*). В состав его входят как клеточные элементы, так и различные органические и неорганические составные части мочи, выпавшие в осадок в виде кристаллов или аморфных образований. Эти твердые частицы могут увеличиваться в размерах внутри мочевого аппарата, и в результате могут образоваться мочевой песок и мочевые камни величиной от лесного ореха до гусиного яйца. Мочевой песок, образовавшись, выделяется постоянно с мочой, а мочевые камни задерживаются в почках, мочеточниках и мочевом пузыре.

Образованию подобных конкрементов способствуют различные посторонние тела, если они попадут в мочевой пузырь, равно как бактерии, сгустки фибрина и т. п.

Мочевые камни обычно не бывают однородными. В большинстве мочевых камней средняя часть (ядро) образована из

мочевой кислоты, реже — из щавелевокислого кальция, еще реже — из цистина. Наружный слой состоит из фосфатов или из мочекислового аммония.

ЛИТЕРАТУРА К СЕМНАДЦАТОЙ ГЛАВЕ

. Hoppe-Seyler — Thierfelder, Handbuch der physiologischen und patholog. chem. Analyse, 1924. — С. Neuberg, Der Harn, 1911. — J. Bang, Lehrbuch der Harnanalyse. — В. С. Гулевич, Анализ мочи. — Б. И. Словцов, Руководство для клинического исследования мочи. — S. Frankel, Harnanalyse. — Pincussen, Chemie der Niere, Handbuch der Bioch., III, 476. — Ellinger, Chemie des normalen Harns, Handbuch der Bioch., III, 636. — Pincussen, Physik. Chemie des Harns, Handbuch der Bioch., III, 584. — L. Harold, Chemical Urinalysis, Oppenheimer's Handbuch der Biochemie, 3. Aufl., B. IV, 1927.

ВОСЕМНАДЦАТАЯ ГЛАВА

ХИМИЯ МОЛОКА

Молоко представляет собой секрет молочных желез. Составные части молока имеют специфический характер и вырабатываются клетками молочной железы. Молочные железы сейчас же после родов (а иногда и до них) начинают отделять так называемое молозиво, отличное по своему составу от молока. Отделение молозива продолжается в течение нескольких дней; в это время его состав постепенно меняется, и, наконец, железы начинают отделять настоящее молоко.

I. СВОЙСТВА МОЛОКА

Молоко различных животных имеет качественно почти одинаковый состав, в количественном же отношении наблюдаются довольно большие отличия.

По внешнему виду молоко представляет собой белую или желтовато-белую жидкость. Удельный вес молока колеблется в пределах от 1,026 до 1,046. Депрессия почти такая же, как и для крови.

Реакция молока травоядных и всеядных животных на лакмус амфотерная, на фенолфталеин — кислая. Истинная реакция молока, определенная с помощью физико-химических методов, является нейтральной: для коровьего молока $pH = 6,57$, для женского молока $pH = 6,97$ (Davidsohn). Молоко плотоядных животных является кислым на лакмус.

Молочная плазма. С помощью микроскопа можно видеть, что молоко состоит из жидкости — молочной плазмы — и из молочных шариков, которые представляют собой мельчайшие капельки жира. В женском молоке меньше молочных шариков, чем в коровьем, но каждый из них больше.

Ультрамикроскоп показывает, что и молочная плазма не представляет собой гомогенной жидкости; в ней можно различить жидкую дисперсионную среду, в которой взвешены частицы дисперсной фазы, представляющей собой, повидимому, частицы казеиногена или его кальциевых солей.

Если молоку дать отстояться или подвергнуть его центрифугированию, то молочные шарики, вследствие своего меньшего

удельного веса, соберутся сверху, образуя сливки. Если молоко в это время скисло, то верхний жировой слой также оказывается кислым и называется в этом случае сметаной. Если сливки снять, то останется так называемое снятое молоко.

При известных условиях казеиноген молока может выпасть в осадок; это бывает или под влиянием сычужного фермента, или вследствие начавшегося в молоке молочнокислого брожения. Если выпавший в осадок казеин удалить, то останется сыворотка; в первом случае она носит название сладкой сыворотки, содержит нормальное количество лактозы и не содержит молочной кислоты; во втором случае сыворотка называется кислой и содержит меньше лактозы, но зато большое количество молочной кислоты.

II. СОСТАВ МОЛОКА

В состав молока входят лактоза, жир и лецитин, белковые вещества (казеин, молочный альбумин и молочный глобулин), лимонная кислота (0,1% в коровьем молоке и 0,005—0,07% в женском молоке), холестерин, мочевины, фосфорно-молочная кислота, креатин, креатинин, минеральные вещества и ферменты.

Количественный состав молока коровьего и женского, как видно из следующей таблицы, неодинаков.

Состав женского и коровьего молока в процентах

	Женское молоко	Коровье молоко
Сухого вещества	13,6	12,0
Воды	86,4	88,0

Из сухого вещества приходится на долю

Казеина	1,0	3,0
Альбумина и глобулина	0,5	0,5
Жиры	3—5	3,5
Лактозы	5—8	4,5
Лецитина	0,06	0,06
Солей	0,25	0,75

Из общего количества катионов приходится на долю

Калия	50	43
Натрия	20	11
Кальция	25	42
Магния	5	4

Из анионов приходится на долю

Фосфора	24	44
Хлора	76	56

Молоко крайне бедно железом, которого содержится в нем всего лишь от 1 до 3 мг на 1 л.

Главнейшие отличия между женским и коровьим молоком заключаются в следующем: женское молоко беднее коровьего

казеином и богаче альбумином; в женском молоке отношение между количеством альбумина и глобулина и количеством казеина равно 1:2, в коровьем — 1:6. Женское молоко богаче молочным сахаром и беднее солями; особенно велика разница в содержании кальция. Далее, в женском молоке четыре пятых фосфорной кислоты находятся в виде органических соединений — лецитина, фосфорно-молочной кислоты; в коровьем молоке, наоборот, содержится одна четверть органического фосфора и три четверти неорганического.

Распределение азота между азотистыми составными частями женского молока подвержено довольно большим колебаниям.

Молоко каждого вида животных имеет свой определенный количественный состав, причем Бунге указал на известную зависимость между составом молока, т. е. содержанием в нем белковых и минеральных веществ, и скоростью роста животных, измеряя последнюю количеством дней, в течение которых вес новорожденного животного удваивается.

Эта зависимость ясно видна из следующей таблицы.

Животное	Вес новорожденного животного удваивается через	Вода	Сухой остаток	Жир	Белок	Сахар	Зола
Человек	180 дней	87,58	12,42	3,74	2,01	6,37	0,30
Лошадь	60 »				2,00		0,40
Корова	47 »	87,80	12,20	3,40	3,40	4,70	0,70
Коза	22 »	86,30	13,70	4,00	4,60	4,30	0,80
Овца	15 »	81,50	18,50	7,00	5,60	5,00	0,90
Свинья	14 »				5,20		1,02
Кошка	9 ^{1/2} »				7,00		0,91
Собака	9 »	77,00	23,00	9,26	9,72	3,11	2,50
Кролик	6 »				14,4		

Бунге указал, кроме того, что имеется полный параллелизм между содержанием различных минеральных веществ в золе молока данного животного и в золе новорожденного животного. Вот цифры, найденные им для собак.

Минеральное вещество	В 100 частях золы	
	Новорожденной собаки	собачьего молока
K ₂ O	11,14	15,0
Na ₂ O	10,6	8,8
CaO	29,5	27,2
MgO	1,8	1,5
Fe ₂ O ₃	0,72	0,12
P ₂ O ₅	39,4	34,2
Cl	8,4	16,9

Из этой таблицы видно, что молоко очень бедно железом, и только благодаря тому, по мнению Бунге, что животные рождаются с известным

запасом железа в своем теле, они могут во время грудного периода образовывать необходимые им количества гемоглобина. К концу грудного периода эти запасы истощаются, и если животное не перейдет тогда на питание другой, более богатой железом пищей, а будет продолжать и дальше питаться молоком, то это повлечет обеднение организма гемоглобином, т. е. вызовет анемию.

III. ОТДЕЛЬНЫЕ СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ МОЛОКА

1. Лактоза

Из углеводов в молоке содержится лактоза и в небольшом количестве (около 0,1%) глюкоза.

Лактоза ($C_{12}H_{22}O_{11}$), кроме молока, содержится в молозиве, а также часто в моче родильниц и в моче грудных детей при желудочно-кишечных заболеваниях. При гидролизе лактоза распадается на глюкозу и галактозу.

Обычные дрожжи (пивные) не сбраживают лактозы. Но некоторые дрожжи (*Torula*) вызывают спиртовое брожение лактозы; при этом лактоза сперва под влиянием содержащейся в бактериях лактазы распадается на галактозу и глюкозу, а они подвергаются спиртовому брожению. На спиртовом брожении лактозы основано приготовление кумыса из молока кобылиц, а также кефира и йогурта из коровьего молока. В этих процессах принимают участие, кроме того, бактерии, вызывающие молочнокислое брожение лактозы.

Скисание молока также зависит от молочнокислого брожения лактозы, вызываемого попадающими в молоко бактериями молочнокислого брожения; при этом в зависимости от бактерий образуется или d-, или l-, или d,l-молочная кислота.

2. Жир

Жир в молоке находится в состоянии эмульсии в виде капелек в 2—5 μ диаметром, называемых молочными шариками. В 1 мм³ коровьего молока содержится 1—5 млн. молочных шариков. В женском молоке шарики крупнее, и поэтому количество их меньше.

Согласно исследованиям Шторха (*Storche*), молочные шарики окружены оболочкой из особого белкового вещества (а не из адсорбированного ими казеина, как думали раньше).

Жир молока (или масло) окрашен в более или менее желтый цвет благодаря содержанию в нем особого пигмента. Этого пигмента больше в молоке коров при пастбищном содержании, чем в молоке коров, питающихся сухим кормом. Жир молока состоит из триглицеридов многих жирных кислот, среди которых больше всего пальмитиновой и олеиновой кислот. Кроме того, из нелетучих кислот в небольшом количестве содержатся стеариновая, миристиновая, лауриновая и арахидиновая кислоты, а из летучих — масляная, капроновая, каприловая и каприновая.

Содержание отдельных жирных кислот в жире женского и коровьего молока неодинаково.

Ж и р	Пальмитиновая, стеариновая и ми- ристиновая кислоты	Олеиновая кислота	Летучие жирные кислоты
	в п р о ц е н т а х		
Женского молока . . .	49	49	1—2
Коровьего молока . . .	60	32	6—8

Температура плавления жира женского молока ниже температуры плавления жира коровьего молока.

Количественное определение жира в молоке производится путем высушивания определенного количества молока и последующего экстрагирования сухого остатка серным эфиром или петролейным эфиром в аппарате Сокслета.

3. Казеиноген

Казеиноген¹ принадлежит к группе фосфопротеидов. Казеиноген коровьего молока содержит 52,69% С, 6,81% Н, 0,83% S, 0,88% Р, 15,65% N и 23,14% О.

Казеиноген нерастворим в чистой воде, но легко растворим в слабых щелочах, в растворах гидроокисей щелочно-земельных металлов и в углекислых щелочах, образуя казеинаты. Из щелочного раствора казеиноген легко осаждается кислотами.

Казеиноген представляет собой белок с ясно выраженными кислотными свойствами; он вытесняет из углекислого кальция угольную кислоту и образует казеинат кальция. Этот последний находится в виде золя в молочной плазме, удерживаемый в растворе, может быть, с помощью белков, играющих роль защитных коллоидов. Таким образом, молочная плазма представляет коллоидный раствор казеинатов и молочных белков.

В казеиногене нет ни гликоколла, ни глюкозамина, но много тирозина и триптофана.

Для выделения казеиногена из молока последнее путем тщательного центрифугирования освобождается от жира, затем разбавляется много раз водой, после чего казеиноген осаждается с помощью разведенной уксусной кислоты.

4. Молочные альбумин и глобулин

Молочный альбумин, или лактальбумин, относится к группе альбуминов. Его состав: 52,19% С, 7,18% Н, 15,77% N, 1,73% S и 23,13% О.

Молочный глобулин, или лактоглобулин, имеет состав 51,88% С, 6,96% Н, 15,44% N, 0,86% S и 0,24% Р.

При кипячении свежего молока эти белки не свертываются, если молоко начинает киснуть, оно свертывается при кипячении.

¹ Английские и американские авторы по аналогии с фибриногеном и фибрином называют казеиногеном белок, находящийся в растворе в молоке, а казеином — выпавший в осадок казеиноген. Немецкие авторы называют казеиноген казеином, а казеин — параказеином. Наша терминология совпадает с терминологией англичан и американцев.

5. Ферменты молока

В молоке содержатся различные ферменты; так, в молоке разных животных были открыты каталаза, пероксидаза, дегидразы и некоторые другие.

В женском молоке содержится амилаза, а также липаза, расщепляющая главным образом монобутирин.

Среди ферментативных процессов, которые могут быть вызваны ферментами молока, наибольший интерес представляет реакция Шардингера (стр. 333), состоящая в том, что сырое молоко при 70° в присутствии формальдегида или уксусного альдегида обесцвечивает метиленовую синьку, переводя ее в лейкосоединение. С помощью реакции Шардингера можно всегда отличить сырое молоко от кипяченого.

IV. СВЕРТЫВАНИЕ МОЛОКА

1. Свертывание сычужным ферментом

Если к коровьему молоку прибавить сычужного фермента и поставить в термостат при 40° , то молоко свертывается, причем сперва образовавшийся из казеиногена казеин выпадает в виде хлопчатого осадка, а затем все молоко превращается в студенистую массу.

Механизм свертывания молока сычужным ферментом, т. е. превращения казеиногена в казеин, вполне еще не выяснен: считают, что под влиянием химозина от казеиногена отщепляется сывороточная альбумоза и образуется казеин, который выпадает в осадок в виде нерастворимой кальциевой соли. Однако элементарный состав казеиногена и казеина, по данным некоторых исследователей, одинаков. Основным отличием казеина от казеиногена является то, что кальциевая соль казеина нерастворима, вследствие чего он и выпадает в осадок.

Если удалить из молока кальциевые соли, то после прибавления к нему сычужного фермента оно не свертывается, но превращение казеиногена в казеин происходит. Если после этого молоко вскипятить (прекратить действие сычужного фермента), а затем прибавить солей кальция, то образуется кальциевая соль казеина, выпадающая в осадок, и молоко свертывается.

Женское молоко свертывается под влиянием сычужного фермента гораздо труднее, чем коровье.

Казеин по свойствам почти одинаков с казеиногеном.

2. Свертывание молока при скисании

Механизм свертывания молока при скисании его иной. Скисание молока происходит от того, что в молоко попадают бактерии молочнокислого брожения; они вызывают брожение лактозы, при котором образуется молочная кислота. Молочная кислота действует на казеинаты и, вытесняя из них

металлы, вызывает выпадение в осадок казеиногена, который, как мы уже говорили, всегда легко осаждается из щелочных растворов кислотами.

Другие кислоты точно так же вызывают осаждение казеиногена. При этом, прибавляя к молоку кислоту, нужно избегать избытка ее, так как в избытке кислот казеиноген снова растворяется, образуя соединения с кислотами. Эти соединения казеина с кислотами, подобно всем другим соединениям белков с кислотами, осаждаются нейтральными солями.

Женское молоко труднее свернуть кислотой, чем коровье; для этого после подкисления $C_2H_4O_2$ его нужно поставить на 2—3 часа на лед, а потом нагреть до 40° .

V. ОБРАЗОВАНИЕ МОЛОКА

О механизме образования молока известно очень мало. Почти ничего неизвестно о том, откуда берется жир молока. Он может быть образован клетками молочной железы из углеводов или из тех жиров, которые доставлены в железу из жировой ткани, или, наконец, из жиров пищи.

Лактоза образуется в молочной железе. Глюкоза приносится в железу кровью; другой компонент лактозы — галактоза — образуется, вероятно, из глюкозы.

Казеин также образуется клетками молочной железы из тех аминокислот, которые приносятся к ней кровью.

VI. МОЛОЗИВО

Молозиво представляет собой желтоватую жидкость, отделяемую в два-три последних дня беременности и в первые дни после родов. Молозиво отличается от молока более высоким удельным весом (удельный вес женского молозива 1,046—1,080, коровьего — 1,040—1,060), большим содержанием белковых веществ (альбумина и глобулина) и солей и меньшим количеством жира. Благодаря большому содержанию белков (около 3% в первые два дня) молозиво при кипячении свертывается.

Содержание белков в молозиве резко падает через 2—3 дня, а затем уменьшается постепенно.

Молозиво содержит, кроме молочных шариков, еще особые молозивные тельца, представляющие собой клетки с зернистой и богатой жиром протоплазмой.

«Молоко ведьм». Этим именем называют секрет молочных желез новорожденных обоего пола, отделяемый сейчас же после рождения. Состав «молока ведьм» с качественной стороны подобен составу женского молока; с количественной же стороны имеются значительные отличия и колебания в составе; так, например, содержание белка может колебаться от 1,0 до 2,8%, жира — от 0,8 до 1,4%, сахара — от 0,9 до 1,6%.

ЛИТЕРАТУРА К ВОСЕМНАДЦАТОЙ ГЛАВЕ

Raudnitz, *Milch. Ergebn. der Physiol.*, II, 1913. — Schlossman u. Engel, *Milchgerinnung, Handb. der Biochemie*, III, 496. — Grimmer, *Chemie und Physiologie der Milch*, 1900. — Oppenheimer, *Handb. der Biochemie*, 2. Aufl., B. IV, 1927. — Инихов, *Биохимия молока*, 1933.

ДЕВЯТНАДЦАТАЯ ГЛАВА

БИОХИМИЯ МЫШЦ

I. СОСТАВ ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТЫХ МЫШЦ

Поперечнополосатые мышцы в морфологическом отношении построены очень сложно, и, хотя задача биохимии заключается в том, чтобы изучить состав отдельных морфологических элементов мышечной ткани и выяснить происходящие в них химические и физико-химические процессы, мы в силу сложности структуры мышц пока изучаем обычно химическую статику и динамику мышечных волокон в целом.

1. Белковые вещества мышц

Около 20% сухого вещества мышц приходится на долю белковых веществ. Большая часть белков мышц, а именно около 80%, является растворимыми белками и может быть экстрагирована из мышц слабыми солевыми растворами, лучше всего 1,2 мол. раствором KCl при $pH = 8$. Этими растворимыми белками являются миозин, миоген и глобулин. Нерастворимую часть белков называют мышечной стромой.

Мышечная плазма. С помощью пресса из свежих живых мышц можно выдавить желтоватую жидкость, называемую мышечной плазмой. Эта мышечная плазма, подобно кровяной плазме, обладает способностью свертываться, после чего остается мышечная сыворотка. Мышечная плазма холоднокровных животных, например, лягушек, свертывается быстро при температуре тела. Плазма мышц теплокровных животных свертывается очень медленно и неполно. Если выдавить сок из мертвых мышц, то он будет представлять собой мышечную сыворотку.

Различные авторы неодинаковым образом смотрели на процессы свертывания миозина и неодинаково называли выделенные из мышц белковые вещества. Кюне называл миозином белок, переходящий в твердое состояние при свертывании мышечной плазмы, не предложив особого названия для растворенного миозина. Галлибуртон (Halliburton) назвал этот последний миозиногеном. Кроме миозиногена (миозина), по их мнению, в мышечной плазме содержится еще белок, названный Нассе (Nasse) мускулином, а Галлибуртоном — пара — миозиногеном.

Впоследствии Фюрт — лучший в свое время знаток мышечных белков — назвал мускулин миозином, хотя мускулин по некоторым своим

свойствам отличен от миозина Кюне, а миозиноген Галлибуртона (или растворенный миозин Кюне) он назвал миогеном. Сгусток, получающийся при свертывании плазмы, Фюрт считал состоящим из сделавшегося нерастворимым миозина, названного им миозинфибрином, и из нерастворимого миогена (миозина Кюне), названного им миогенфибрином.

Миоген (Фюрт) является одним из главных белков, содержащихся в мышечной плазме. Он растворим в воде и не выпадает в осадок при диализе, т. е. не является глобулином, ибо глобулины в чистой воде нерастворимы.

Миоген при стоянии его растворов денатурируется и переходит в нерастворимое видоизменение, названное Фюртом миогенфибрином.

От превращения миогена в нерастворимый миогенфибрин и зависит свертывание мышечной плазмы.

Миоген, повидимому, является белком саркоплазмы, и можно поэтому думать, что он непосредственно не участвует в изменениях коллоидального состояния белков мышц, обуславливающих сокращение мышцы.

Миозин, открытый Кюне, представляет собой глобулин, хотя рядом своих свойств и отличается от всех прочих глобулинов. При разбавлении водой экстрактов мышечных белков, полученных с помощью слабых растворов KCl, миозин выпадает в осадок.

Выпадая в осадок в воде, миозин образует нити, обладающие большой вязкостью и обнаруживающие двойное преломление. Миозин, повидимому, является белком мышечных фибрилл: можно думать, что именно изменения в коллоидальном состоянии миозина обуславливают сокращение мышечных волокон. 60% всех растворимых белков мышц образуют миозин и миоген.

Миозин, как это было установлено Энгельгардом и Любимовой, обладает свойствами фермента, а именно он обладает аденозинтрифосфатазной активностью, иначе говоря, миозин является ферментом аденозинтрифосфатазой.

Глобулин, третий из растворимых мышечных белков, при диализе солевых растворов белков выпадает в осадок, однако может быть снова переведен в раствор прибавлением солей при $pH = 7-8$.

К белковым веществам относятся также содержащиеся в мышцах миоглобин, или миохром, похожий на гемоглобин как своим спектром поглощения, так и способностью присоединять кислород, и ряд хромопротеидов, к которым относятся дыхательный фермент, желтый фермент, цитохромы, пероксидаза и каталаза.

Мышечная строма. После удаления всех белков, растворимых в воде и в слабых солевых растворах, остается нерастворимый остаток, состоящий из нерастворимых белков и называемый мышечной стромой.

Повидимому, строма представляет собой смесь белков, химическая природа которых неизвестна.

2. Азотистые экстрактивные вещества мышц

К числу азотистых экстрактивных веществ, содержащихся в мышцах млекопитающих животных, относятся: креатин, креатинфосфорная кислота, креатинин, карнозин, анзерин, карнитин, аденозинтрифосфорная кислота, а также обнаруженные в небольших количествах мочевины, ацетилхолин, метилгуанидин, глутатион и аминокислоты.

Относительно количественного содержания всех этих веществ в мышцах имеются следующие данные для мышц конечностей лошади и собаки (Фюрт и Шварц): в 1000 г свежих мышц содержится 3,27—3,28 г азота экстрактивных веществ.

Из этого количества приходится на долю (в процентах):

Аммиака	4,5— 7,0
Пуриновых веществ	6,1—11,1
Креатина и креатинина	26,5—37,1
Карнозиновой фракции	30,3—36,3
Карнитина, метилгуанидина и тому подобных азотистых оснований	8,2—15,3
Мочевины, полипептидов и аминокислот	8,3—16,0

Креатин (стр. 238) содержится как в поперечнополосатых, так и в гладких мышцах. В мышцах разных животных содержание креатина различно, различно оно и в разных мышцах одного и того же животного; так, например, скелетные мышцы богаче креатином, чем мышцы сердца. Наоборот, содержание креатина в одноименных группах мышц разных животных одного вида отличается большим постоянством, конечно, при условии, если мы имеем дело с вполне нормальными как со стороны здоровья, так и со стороны питания и прочих условий животными; так, например, различные исследователи всегда находили в мышцах задних конечностей нормальных кроликов одно и то же количество креатина, а именно 0,522%.

Вот данные о содержании креатина в поперечнополосатых мышцах некоторых животных¹:

Животное	Креатин в %	Автор
Лягушки	0,31—0,37	Mellanby и Scaffidi
Морские свинки	0,36	А. Палладин
Белые крысы	0,47	А. Палладин
Кролики	0,52	Myers и Fine, Riesser, А. Палладин
Овцы	0,32	Scheffer
Свиньи	0,40	Scheffer
Лошади	0,34	Fürth и Schwarz
Быки	0,36—0,45	Scheffer и Baumann
Человек	0,39	Myers и Fine
Утки	0,41	Cathcart
Гуси	0,41	А. Палладин
Голуби	0,45	А. Палладин

¹ См. А. В. Палладин, Исследования над образованием и выделением креатина у животных, 1916.

Несмотря на такое постоянство в цифрах содержания креатина, находящихся при исследовании смешанной мускулатуры животных одного вида, имеются определенные закономерные отличия в содержании креатина в отдельных мышцах одного и того же животного, именно белые мышцы всегда оказываются богаче креатином, чем красные (см. табл. ниже). Установлено вместе с тем наличие определенного соотношения между содержанием креатина и лактацидогена в разных мышцах: белые мышцы, способные к более быстрому сокращению, богаче и креатином, и лактацидогеном; красные, более медленно работающие мышцы, наоборот, беднее и креатином, и лактацидогеном. Вот несколько относящихся сюда цифр:

Животное	Креатин в %	Гексозомоно- фосфорная кислота (лакт- ацидоген) в %
Кролик		
Белые мышцы	0,526	0,180
Красные мышцы	0,270	0,130
Петух		
<i>Musculus gastrocnemius</i> (белая)	0,420	0,210
<i>Musculus soleus</i> (красная) . .	0,261	0,127

Как мы уже говорили (стр. 238), креатин образуется в мышцах и затем, превращаясь в креатинин, выделяется в виде креатинина с мочой. Если процессы образования креатина повышены, то при анализе мышц мы находим в них повышенное содержание креатина. В то же время этот образующийся в мышцах в избытке креатин, в избытке же поступающий из них в кровь, не успевает превратиться в креатинин и выделяется в виде креатина — наступает креатурия.

Содержание креатина в мышцах оказывается повышенным после впрыскивания гуанидина, после паратиреоидэктомии, при голодании, отравлении фосфором, после сильного охлаждения животных, вызывающего понижение температуры их тела, при авитаминозах (при скорбуте, полиневрите) и т. п.

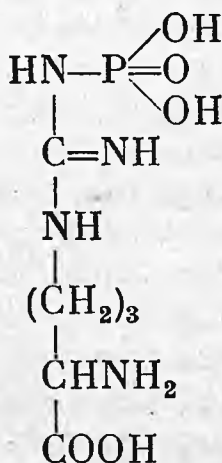
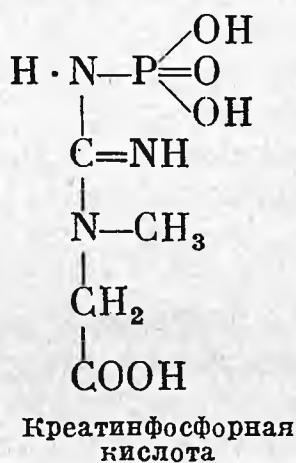
Креатин является веществом, играющим вполне определенную роль в химизме мышечной деятельности; эта мысль была высказана А. Палладиным еще в 1922 г. на основании исследований над образованием и превращениями креатина в мышцах. Этот взгляд подтвердили исследования над влиянием тренировки на креатиновый обмен (А. Палладин и Д. Фердман), которые показали, что в результате тренировки, связанной с повышением работоспособности мышцы, последняя всегда обогащается креатином; следовательно, нужно было считать, что обогащение мышц креатином является моментом, связанным с повышением их работоспособности. О том же говорили вышеуказанные наблюдения, согласно которым белые мышцы, способные к более быстрым сокращениям, более богаты креатином, чем медленно сокращающиеся красные мышцы. Окончательное подтверждение этот взгляд на роль креатина в мышцах нашел

после открытия креатинфосфорной кислоты, когда выяснилось, что в мышцах, наряду со свободным креатином, имеется креатин, связанный с фосфорной кислотой; количество креатинфосфорной кислоты также увеличивается при тренировке (Д. Фердман), причем это увеличение идет не параллельно увеличению общего содержания креатина в мышцах, а после тренировки больший процент всего количества креатина оказывается связанным с фосфорной кислотой.

Что касается механизма образования креатина, то об этом уже было сказано выше (стр. 242).

Креатинин ($C_4H_7N_3O$) содержится в мышцах в очень небольших количествах; так, например, в мышцах человека его содержится около 0,0026—0,007% (Myers и Fine).

Креатинфосфорная кислота. В мышцах содержится не только свободный креатин: часть его, как показали исследования Фиске и Субароу¹, а также Эгглтона², связана с фосфорной кислотой в виде креатинфосфорной кислоты (Эгглтон назвал это соединение креатина с фосфорной кислотой фосфагеном, а Фиске и Субароу — фосфо.креатином). По мнению Мейергофа, а также Фиске и Субароу³, структура креатинфосфорной кислоты такова:



Креатинфосфорная кислота расщепляется при сокращении мышц, причем, по мнению Мейергофа, это расщепление происходит во время первой фазы мышечного сокращения и представляет собой экзотермическую реакцию, дающую часть энергии, необходимой для мышечного сокращения. Во время отдыха мышцы происходит обратный синтез креатинфосфорной кислоты.

Содержание креатинфосфорной кислоты в разных мышцах неодинаково; белые мышцы (Фердман, А. Палладин) богаче креатинфосфорной кислотой, чем красные мышцы, которые беднее и креатинфосфорной кислотой, и креатином.

¹ Fiske a. Subbarow, Science, 65, 403, 1927.

² Eggleton, Bioch. Journ., 21, 190, 1927.

³ Fiske a. Subbarow, Journ. Biol. Chem., 81, 629, 1929.

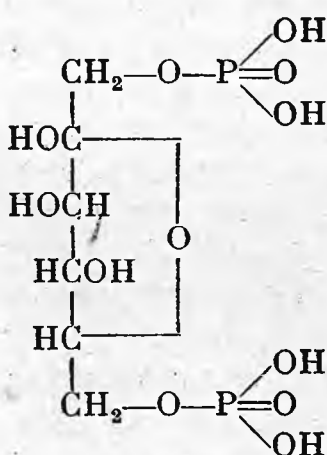
важная роль в процессах фосфорилирования, имеющих место при углеводном обмене в мышцах.

В сердечной мышце содержится другой нуклеотид, иначе говоря, другая аденозинполифосфорная кислота, чем в скелетных мышцах, на что уже указывали Ломан, Эмбден, Дейтике (Deuticke)¹. Возможно, что полинуклеотидфосфорные кислоты содержатся и в других мышцах.

3. Безазотистые экстрактивные вещества

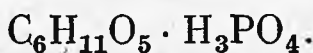
Гликоген из всех углеводов по его содержанию в мышцах стоит на первом месте. Его количества в мышцах теплокровных животных и лягушек колеблются в пределах от 0,5 до 2%. У лягушек его содержание зависит от времени года: осенью и зимой мышцы лягушек богаче гликогеном, чем весной и летом. У теплокровных содержание гликогена зависит от функционального состояния мышц. Тренированная мышца гораздо богаче гликогеном (Эмбден и Габс и др.), чем нетренированная; при голодании и при тяжелой мышечной работе содержание гликогена в мышцах сильно уменьшается. В мертвых мышцах гликоген может совсем отсутствовать. В мышцах людей в среднем, по данным Москати (Moscatti), содержится 0,4% гликогена.

Молочная кислота. В мышцах постоянно содержится d-молочная кислота. Она образуется в мышцах при обмене гликогена в качестве одного из промежуточных продуктов его анаэробного распада.



Гексозодифосфорная кислота
Гардена и Йонга

Лактацитоген представляет собой соединение гексозы с фосфорной кислотой, а именно является гексозомонофосфорной кислотой²:



Лактацидоген.

Эта гексозомонофосфорная кислота, выделенная Эмбденом из мышц кролика, представляет собой, по данным Ломана, смесь глюкозофосфорной и фруктозофосфорной кислот (стр. 91).

Лактацидоген Эмбдена идентичен с гексозомонофосфорной кислотой Робисона.

Гексозодифосфорная кислота образуется в мышцах в качестве промежуточного продукта углеводного обмена и при известных условиях может накапливаться в мышцах. Эта гексозодифосфорная кислота оказалась вполне идентичной с гексозодифосфорной кислотой Гардена и Йонга, образующейся при спиртовом брожении.

Гексозомонофосфорная кислота принадлежит к растворимым в кислотах фосфорным соединениям мышц.

¹ Deuticke, Pfl. Arch., 230, 537, 1932.

² Embden u. Zimmermann, N.-S. Zschr. f. physiol. Chemie, 167, 114, 1927.

В мышцах лягушек содержится 0,4—0,6% H_3PO_4 кислоторастворимых фосфорных соединений; из этого общего количества кислоторастворимого фосфора на долю фракций приходится такие количества (в % общего количества фосфора, растворимого в кислотах):

Неорганическая ортофосфорная кислота .	15
Гексозомонофосфорная кислота Эмбдена .	5
Креатинфосфорная кислота	50
Аденилпирофосфорная кислота	30

Инозит ($C_6H_{12}O_6$) является по своей структуре, как мы видели (стр. 72), гексагидрооксibenзолом; он содержится не только в мышцах, но и в целом ряде других органов, правда всюду в небольших количествах.

Роль инозита в организме еще совсем не выяснена. Одни (Штаркенштейн — Starkenstein) смотрят на него как на ненужное организму вещество, отщепляющееся от фитина; другие (Мейллер — Meiller) считают, что инозиту принадлежит определенная роль при процессах роста и развития клеток и тканей.

Жиры и фосфатиды. Жир почти всегда содержится в мышцах как в фасциях, так и в мышечных волокнах, правда, в небольшом количестве, именно в среднем 1%.

При жировом перерождении мышц содержание жира в них сильно повышается.

Всегда содержится в мышцах лецитин, а также и другие фосфатиды. Мышцы сердца богаче фосфатидами, чем мышцы конечностей, причем, по Левину, фосфатиды сердца представляют собой смесь лецитина и кефалина.

Всегда содержится в мышцах холестерин (от 0,03 до 0,23%).

Фосфатиды и холестерин стоят, повидимому, в какой-то связи с функцией мышц. Они отложены в саркоплазматическом пограничном слое мышечных фибрилл. Исследования Эмбдена показали, что имеется определенное соотношение между работоспособностью мышц, богатством их саркоплазмой, содержанием фосфатидов и содержанием холестерина.

На наличие связи между фосфатидами и функцией мышц указывает также то, что при тренировке, повышающей работоспособность мышц, количество фосфатидов (и холестерина) увеличивается (Колдаев, Эпельбаум).

Если определить общее содержание фосфора в мышцах и количество фосфора, растворимого в кислоте, то разница между количеством общего фосфора и количеством фосфора, растворимого в кислоте, даст представление о содержании фосфатидов.

Эмбден нашел, что мышцы, способные к более продолжительной деятельности, например, красные мышцы кроликов (например, *m. semitendinosus*) содержат больше саркоплазмы, фосфатидов и холестерина, а легче и быстрее утомляющиеся (хотя и способные к более быстрым сокращениям) белые мышцы, например, двуглавая мышца бедра кролика, беднее саркоплазмой, холестерином и фосфатидами.

4. Минеральные вещества мышц

В мышцах содержатся следующие минеральные вещества (по Кацу — Katz) (в %).

	Мышцы		
	человека	кролика	лягушки
K	0,32	0,40	0,31
Na	0,08	0,05	0,06
H	0,01	0,006	0,006
Ca	0,007	0,02	0,016
Mg	0,02	0,03	0,02
P	0,20	0,25	0,19
Cl	0,07	0,05	0,04

Как видно из этих данных, больше всего в мышцах фосфорно-кислого калия.

Из минеральных веществ наибольший интерес по их роли в мышцах (по роли в мышечной деятельности) представляют соли фосфорной кислоты, именно соли ортофосфорной кислоты.

Роль различных минеральных веществ в мышцах изучена еще недостаточно. Если мышцу продержать в изотоническом растворе глюкозы и сахарозы, то в связи с извлечением из мышцы части солей она теряет возбудимость. Вернуть возбудимость и сократимость мышцы можно с помощью солей Na, из чего следует сделать вывод, что возбудимость и сократимость мышц связаны с наличием в них Na-ионов. Ионы, которые лучше всего обеспечивают реституцию мышц, вызывают в то же время отщепление ортофосфорной кислоты из органических фосфорных соединений; ионы, при которых реституции нет (особенно ионы фтора), вызывают синтез органических соединений фосфора и тем самым исчезновение ортофосфата. Калий, наоборот, угнетает деятельность мышц. Ионы магния обеспечивают отщепление фосфата от аденозинтрифосфорной кислоты, являющейся коферментом образования молочной кислоты. Ион кальция, по видимому, необходим для сохранения возбудимости нервных окончаний в мышце.

II. СОСТАВ ГЛАДКИХ МЫШЦ

Большинство авторов, изучая состав гладких мышц, исследовали мускулатуру желудка и мочевого пузыря.

В гладких мышцах содержатся два белковых вещества, похожих на миоген и миозин, если и не вполне идентичных с ними; кроме того, в значительных количествах содержится нуклеопротеид.

Далее, в гладких мышцах обнаружены: креатин, креатинфосфорная кислота, креатинин, таурин, инозит, гликоген, лактацидоген, молочная кислота, ксантин и гипоксантин.

Креатин и карнозин в гладких мышцах меньше, чем в поперечнополосатых. Креатинфосфорной кислоты также мало; мало

в гладких мышцах и лактацидогена (гексозофосфорной кислоты); так, например, в мышечном желудке птиц его содержится около 0,065% (Фердман).

Из минеральных веществ в гладких мышцах больше хлора (0,08—0,13%).

III. ОКочЕНЕНИЕ МЫШЦ

Если прекращается доступ крови к мышцам, что бывает после смерти животных или при вырезывании мышц из тела животных, или при перевязке идущей к мышцам артерии, то мышцы окоченевают; это наступающее само собой ферментативное окоченение называется трупным окоченением. Кроме того, окоченение может наступить при погружении мышц в горячую воду (тепловое окоченение) и под влиянием различных химических веществ (химическое окоченение).

1. Трупное окоченение

При трупном окоченении мышца укорачивается, делается твердой и непрозрачной. Реакция ее становится кислой вследствие образования молочной кислоты.

Это образование молочной кислоты является причиной разбухания коллоидального анизотропного вещества мышечных волокон, что вызывает укорочение мышц и все другие явления, характерные для окоченевшей мышцы.

Продолжающееся образование молочной кислоты приводит к свертыванию белковых веществ, при котором способность коллоидов связывать воду уменьшается; они отдают воду, и разбухание сменяется съеживанием коллоидов, т. е. мышцы снова становятся мягкими.

Такое физико-химическое объяснение явлений окоченения разделяется не всеми. Винтерштейн, например, считает, что в основе поступления воды в анизотропное вещество лежат не только коллоидальные процессы, но и осмотические, и что отдача воды при разрешении окоченения происходит только в силу явлений осмоса. Ваккер (Wacker) причину окоченения видит в сильном давлении, вызываемом освобождающейся, вследствие образования молочной кислоты, угольной кислотой, а разрешение окоченения — в постепенном уходе углекислоты.

2. Тепловое окоченение

Тепловое окоченение мышц теплокровных животных наступает при 50°, а мышц лягушек — при 40°. Механизм теплового окоченения еще не выяснен.

Фюрт видит причину в быстром образовании при 40° молочной кислоты, вызывающем сокращение мышцы, которое сперва является обратимым процессом, но при дальнейшем повышении температуры становится необратимым вследствие наступающего свертывания белковых веществ.

3. Химическое окоченение

Химическое окоченение наступает при погружении мышц в дистиллированную воду, а также при действии на них кислот,

хлороформа, эфира, спирта, эфирных масел, кофеина и многих других алкалоидов.

Что касается механизма этого окоченения, то большинство исследователей считает, что и здесь играют роль процессы разбухания коллоидов вследствие образования кислоты.

Кроме образования молочной кислоты, при окоченении мышц происходит также распад аденозинтрифосфорной кислоты с образованием инозиновой кислоты, аммиака и фосфорной кислоты.

IV. ХИМИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА МЫШЦ

Работа по изучению химизма мышечных сокращений была начата исследованиями Флетчера и Гопкинса, которые нашли, что деятельность мышц сопровождается всегда образованием в них молочной кислоты; эта кислота, как показал Мейергоф, исчезает при расслаблении мышц.

До сравнительно недавнего времени при изучении химической динамики мышц обращали внимание почти исключительно на обмен углеводов, так как считали, что они играют главную роль в химизме мышечной деятельности.

1. Обмен углеводов в мышцах

Превращения углеводов, ведущие к образованию молочной кислоты, иначе говоря, гликолиз, начинаются с фосфорилирования углевода. При фосфорилировании образуется вначале гексозомонофосфорная кислота, превращающаяся далее в гексозодифосфорную кислоту, которая затем расщепляется на две триозофосфорные кислоты (или фосфотриозы), а именно на глицеринальдегидфосфорную кислоту и диоксиацетонфосфорную кислоту (см. выше, стр. 92).

Фосфорилирование, приводящее к образованию гексозодифосфата (гексозодифосфорной кислоты), может идти, как было указано выше, тремя путями: а) путем «фосфороллиза», б) путем фосфорилирования, сопряженного с оксидоредукцией, и в) путем фосфорилирования через переэстерификацию.

Фосфороллиз представляет собой процесс ферментативного расщепления гликогена, в котором участвует неорганическая фосфорная кислота и в результате которого образуется гексозомонофосфат¹ (стр. 92).

Гексозомонофосфат Кори и Кори под влиянием ферментов мышечной ткани изомеризуется в эфир Робисона, представляющий собой равновесную смесь фосфорных эфиров глюкозы и фруктозы.

Гексозомонофосфат Робисона превращается в гексозодифосфат путем переэстерификации гексозомонофосфата с аденозинтрифосфорной кислотой.

¹ Термин «фосфороллиз» указывает на сходство этого процесса с гидролизом и на то, что роль воды в данном случае выполняет фосфорная кислота.

При образовании гексозомонофосфата вторым путем фосфорилирования гексоза соединяется с неорганическим фосфатом, образуя гексозомонофосфат при одновременном окислении одной молекулы фосфотриозы. Образовавшийся гексозомонофосфат превращается в гексозодифосфат опять-таки путем переэстерификации с аденозинтрифосфорной кислотой. Если фосфорилирование гексозы происходит третьим путем, т. е. путем переэстерификации с аденозинтрифосфорной кислотой, то сразу образуется гексозодифосфат.

Из тризофосфорных кислот при их дальнейших превращениях, пути которых указаны выше (стр. 95—100), образуется молочная кислота.

Образование молочной кислоты, происходящее при сокращении мышц, не связано с потреблением кислорода; потребление кислорода имеет место при восстановлении (отдыхе) мышц.

В период восстановления молочная кислота, образовавшаяся при сокращении, исчезает; при этом часть ее ($\frac{1}{5}$) окисляется далее до угольной кислоты и воды, а часть ($\frac{4}{5}$) синтезируется обратно в углеводы.

Таким образом, в мышцах во время работы идут процессы образования и исчезновения молочной кислоты.

Если мышцы продолжают работать дальше, то равновесие между этими двумя процессами нарушается, и в мышцах начинает накапливаться молочная кислота: одновременно начинает уменьшаться работоспособность мышц. При накоплении известного количества молочной кислоты наступает утомление мышц, и они перестают работать.

Во время отдыха утомленной мышцы молочная кислота исчезает в результате двух противоположных взаимно связанных процессов: за счет окисления каждой двух молекул молочной кислоты (эквивалентных одной молекуле сахара) другие восемь ее молекул превращаются в гликоген.

Таким образом, если мышцы потребляют столько кислорода, сколько нужно, чтобы окислить $\frac{1}{5}$ всей молочной кислоты, образовавшейся при сокращении, то остальные $\frac{4}{5}$ путем обратного синтеза превращаются в гликоген, и, значит, из мышцы исчезает вся молочная кислота.

После отдыха работоспособность мышц восстанавливается; однако отдохнувшая мышца — это не та, что была перед началом работы.

Если мышцы работают в бескислородной среде, то в них идет накопление молочной кислоты, которое доходит до известного максимума, и параллельно этому мышцы все больше и больше утомляются, пока, в конце концов, не приходят в состояние полного истощения и становятся совершенно невозбудимыми. Восстановление работоспособности мышц возможно только в присутствии кислорода, при участии которого происходит окисление молочной кислоты; поэтому во время восстановления мышцы дыхательный коэффициент равен единице¹.

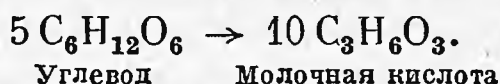
¹ Дыхательный коэффициент равен единице как при окислении углеводов, так и при окислении продуктов их распада.

Отношение между количеством молочной кислоты, исчезающей во время отдыха, и количеством ее, окисляющейся за тот же период, не представляет собой всегда постоянной величины.

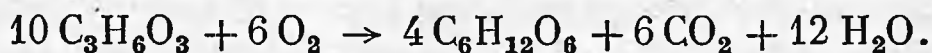
Этот коэффициент $\frac{\text{вся исчезающая молочная кислота}}{\text{окисленная молочная кислота}}$ для свежих мышц более высок и равен $\frac{5}{1}$ и $\frac{6}{1}$. Приблизительно такова же его величина для мышц человека. В зависимости от состояния и усталости мышц коэффициент колеблется в пределах от $\frac{6}{1}$ до $\frac{3}{1}$; под влиянием различных ядов этот коэффициент может уменьшиться еще больше. Мышцы работают тем экономнее, чем большее число молекул молочной кислоты может быть превращено в гликоген путем окисления одной ее молекулы.

Мейергоф¹ показал, что содержание гликогена в мышце в конце периода восстановления равно содержанию гликогена до начала сокращения за вычетом того количества гликогена, которое не могло образоваться вновь, так как часть молочной кислоты не пошла на образование гликогена, а окислилась дальше.

Таким образом, как мы уже говорили выше (стр. 105), превращения углеводов, происходящие в мышцах, состоят из двух фаз. Первая фаза — анаэробная (фаза работы); во время ее глюкоза (гликоген) распадается на молекулы молочной кислоты:



Вторая фаза — аэробная, или окислительная (фаза восстановления); во время этой фазы исчезает вся молочная кислота таким образом, что из каждых десяти ее молекул две молекулы окисляются при участии кислорода в H_2O и CO_2 , а восемь молекул вновь превращаются в глюкозу и гликоген:



Реакция анаэробного образования молочной кислоты является реакцией экзотермической, связанной с освобождением значительного количества энергии: на одну грамм-молекулу молочной кислоты образуется 2500 калорий, причем 1600 калорий дает непосредственное образование грамм-молекулы молочной кислоты, а 900 калорий — нейтрализация этой кислоты. Поэтому ресинтез молочной кислоты, являющийся реакцией эндотермической, требует затраты соответствующего количества энергии, которая и получается за счет экзотермической реакции аэробного окисления части молочной кислоты.

По исследованиям Эмбдена, подтвержденным затем Мейергофом, значительная часть молочной кислоты (около 50%) образуется не во время сокращения мышцы, а в течение полминуты после него; таким образом, до 50% энергии, освобождающейся при образовании молочной кислоты, приходится на период времени, следующий непосредственно за окончанием сокращения мышцы (когда, как мы увидим дальше, идет ресинтез креатинфосфорной кислоты).

¹ Meyerhof, Pfl. Arch., 183, 1920.

На основании имеющихся в настоящее время данных нужно считать, что обмен энергии при отдельных этапах превращения углеводов в мышцах происходит следующим образом:

1. При образовании гексозомонофосфата из гликогена при его фосфоролитической и при превращении гексозомонофосфата в гексозодифосфат освобождения энергии не наблюдается.

2. При распаде гексозодифосфорной кислоты на две молекулы триозофосфорных кислот происходит поглощение энергии, а именно 14 000 грамм-калорий; это является единственным известным до сих пор случаем ферментативного десмолиза, сопровождающегося отрицательным теплообразованием, т. е. поглощением тепла.

3. Дисмутация триозофосфорных кислот в фосфорноглицериновую и глицеринфосфорную кислоты, связанная с присоединением воды, сопровождается освобождением 14 000 грамм-калорий; это освобождение энергии компенсирует эквивалентное поглощение энергии, имевшее место на предыдущем (втором) этапе. В результате всего этого превращение гликогена вплоть до образования фосфорноглицериновой и глицеринфосфорной кислот не дает энергетического эффекта.

4. Превращение фосфорноглицериновой кислоты в фосфопировиноградную кислоту происходит без заметного освобождения энергии.

5. Расщепление фосфопировиноградной кислоты на пировиноградную и ортофосфорную кислоты сопровождается освобождением 8 300 грамм-калорий.

6. Дисмутация пировиноградной кислоты и глицеринфосфорной кислоты, ведущая к образованию молочной кислоты и триозофосфорной кислоты, сопровождается освобождением 8 000 грамм-калорий.

Таким образом, видно, что освобождение энергии при распаде гликогена до молочной кислоты происходит в два приема (на этапах 5 и 6); в сумме образуется 16 300 грамм-калорий.

На основании сравнения теплоты сгорания в калориметре гликогена и молочной кислоты до углекислоты и воды известно, что образование одного грамма молочной кислоты из гликогена сопровождается освобождением 180 грамм-калорий; значит, при образовании моля молочной кислоты из гликогена должно освободиться 16 200 грамм-калорий (180×90). Эта цифра вполне совпадает с фактически освобождающейся энергией (на этапах 5 и 6).

2. Роль креатинфосфорной кислоты

В обмене энергии в мышцах принимают участие не только углеводы. Мейергоф уже давно считал, что процесс образования молочной кислоты дает только часть энергии, необходимой для сокращения мышц, и после открытия креатинфосфорной кислоты стал ее рассматривать как энергетическое вещество.

Действительно, в химизме мышечной деятельности определенную роль играет креатинфосфорная кислота. Мы уже говорили выше, что она во время сокращения мышцы распадается на креатин и фосфорную кислоту, причем этот распад идет экзотермически и связан с освобождением значительного количества энергии (12 000 калорий на одну грамм-молекулу креатинфосфорной кислоты). Во время отдыха мышцы идет обратный синтез креатинфосфорной кислоты, т. е. происходит восстановление ее запасов.

При усиленной работе, при длительном тетанусе расщепляется значительная часть всей креатинфосфорной кислоты. При этом

во всех случаях в мышцах увеличивается количество свободного креатина и ортофосфорной кислоты.

В быстро сокращающихся белых мышцах содержится больше креатинфосфорной кислоты, чем в медленно работающих красных мышцах.

При тренировке мышц, когда их работоспособность повышается, они обогащаются креатинфосфорной кислотой, так что остается мало свободного креатина, хотя его общее количество, как мы видели, также увеличивается. Установлено также, что сохранение способности к возбуждению изолированной мышцы, находящейся в рингеровском растворе, куда прибавлены соли ортофосфорной кислоты, связано с процессом накопления в ней креатинфосфорной кислоты (соли ортофосфорной кислоты из раствора проникают через мышечные мембраны в мышечные клетки и связываются с имеющимся там свободным креатином).

Уже вышеуказанный факт, что креатинфосфорная кислота расщепляется при сокращении и что это расщепление — реакция экзотермическая, привел к выводу, что этот распад (наряду с процессом образования молочной кислоты) дает часть энергии для сокращения мышц.

Дальнейшие исследования дали ряд фактов, которые указывают на то, что процесс распада креатинфосфорной кислоты стоит ближе к работе мышцы, чем процесс образования молочной кислоты. Еще Эмбден показал, что значительная часть молочной кислоты образуется не во время сокращения, а в течение $\frac{1}{2}$ минуты после его окончания (из чего Эмбден делал вывод, что образование молочной кислоты обуславливает расслабление мышц). Оказалось, что как раз в это время значительная часть креатинфосфорной кислоты, расщепившейся во время сокращения, ресинтезируется; этот ресинтез идет за счет энергии, освобождающейся при образовании молочной кислоты.

Большое значение для выяснения роли креатинфосфорной кислоты имели исследования Лундсгарда¹, показавшие, что при отравлении мышцы иодуксусной или бромуксусной кислотой (при этом мышца способна к значительной работе) молочная кислота при сокращении мышцы не образуется, зато распадается вся креатинфосфорная кислота. Лундсгард сделал вывод, что в условиях такого отравления, т. е. в условиях прекращения образования молочной кислоты, энергия для механической работы мышцы получается за счет процессов распада креатинфосфорной кислоты.

Лундсгард высказал предположение, что и в нормальной мышце креатинфосфорная кислота, распавшись во время работы, немедленно синтезируется за счет энергии образования молочной кислоты и что первичным источником энергии, необходимой для сокращения мышцы, является распад креатинфосфорной кисло-

¹ Lundsgaard, *Bioch. Zschr.*, 217, 162, 1930; 227, 51, 1930; 236, 326, 1931.

ты, а энергия образования молочной кислоты используется при работе мышц косвенным путем.

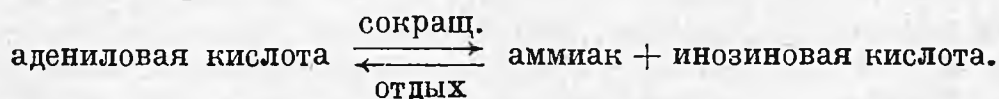
3. Аденозинтрифосфорная кислота

Аденилпирофосфорная, или аденозинтрифосфорная, кислота, открытая Ломаном, представляет собой соединение адениловой кислоты и пирофосфорной. Аденилпирофосфорная кислота является, как мы видели выше (стр. 93), одним из компонентов коферментной системы образования молочной кислоты. Вместе с тем ей принадлежит определенная роль в обмене энергии в мышцах, так как ее превращения связаны с освобождением и потреблением значительного количества энергии.

Аденозинтрифосфорная кислота, по данным Фердмана, расщепляется в мышцах на адениловую и пирофосфорную кислоты, а адениловая кислота, дезаминируясь, превращается в гипоксантозинфосфорную (иначе, инозиновую) кислоту и аммиак. При распаде аденозинтрифосфорной кислоты в мышцах может также образоваться ортофосфорная кислота (H_3PO_4).

При расслаблении мышцы имеет место синтез адениловой кислоты из аммиака и инозиновой кислоты и синтез аденилпирофосфорной кислоты из адениловой кислоты и фосфорной кислоты.

По мнению Эмбдена, реакция дезаминирования адениловой кислоты обратима и на реаминирование ее идет тот аммиак, который отщепляется при ее дезаминировании:



Парнас (Parnas), наоборот, считает, что на ресинтез адениловой кислоты идет не тот аммиак, который образуется при ее дезаминировании, а аммиак, освобождающийся при дезаминировании аминокислот.

1. Сокращение мышцы: адениловая кислота \rightarrow аммиак (1) + инозиновая кислота.

2. Отдых: а) аминокислоты \rightarrow аммиак (2);

б) аммиак (2) + инозиновая кислота \rightarrow адениловая кислота.

Расщепление аденилпирофосфорной кислоты представляет собой экзотермическую реакцию, связанную с освобождением значительного количества энергии, а именно 25000 калорий, при образовании двух грамм-молекул ортофосфорной кислоты и 8000 калорий на грамм-молекулу отщепленного аммиака.

Ресинтез является реакцией эндотермической, требующей затраты эквивалентного количества энергии.

Эти процессы (ферментативные) распада и синтеза аденилпирофосфорной кислоты могут идти при соответствующих условиях и мышечных экстрактах.

4. Анаэробные химические реакции в мышцах и их взаимная связь

Как уже было указано в главе об углеводном обмене, основные данные по превращению углеводов, а также и других

веществ в мышцах были получены при исследовании химических реакций, происходящих в мышечных экстрактах. Кроме того, в меньшей степени исследованию подвергались растертая мышца, измельченная мышца и, наконец, изолированная мышца. Поэтому нам придется здесь говорить в основном о результатах исследований с мышечными экстрактами и дополнить их данными, полученными на изолированной мышце.

Все три анаэробные реакции, связанные с обменом энергии в мышце, а именно гликолиз, превращения креатинфосфорной кислоты и превращения аденозинтрифосфорной кислоты, происходят не только в целой мышце, но также в экстракте, полученном из растертой мышцы и представляющем собой в основном раствор мышечных ферментов.

В мышцах, согласно исследованиям Ломана, содержится не только аденозинтрифосфорная кислота, но и аденозиндифосфорная кислота и адениловая кислота.

В мышечном экстракте аденозинтрифосфорная кислота путем отщепления фосфорной кислоты превращается в аденозиндифосфорную кислоту, а эта последняя путем отщепления фосфорной кислоты превращается в адениловую кислоту.

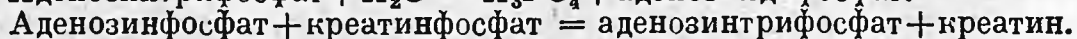
Отщепление фосфорной кислоты от аденозинтрифосфорной и аденозиндифосфорной кислот является необратимыми реакциями и связано с освобождением энергии (12000 калорий на 1 моль H_3PO_4).

Аденозинтрифосфорная кислота может подвергаться в мышечном экстракте дефосфорилированию не только вышеуказанным гидролитическим путем, но также и путем реакции переэстерификации с креатином, передавая ему свою фосфорную кислоту.

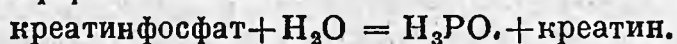
Эта реакция переэстерификации является обратимой реакцией, т. е. при наличии креатинфосфорной кислоты может образоваться аденозиндифосфат и аденозинтрифосфат с образованием соответствующего количества свободного креатина.

Благодаря реакциям переэстерификации в мышечном экстракте устанавливается определенное равновесие между аденозинтрифосфорной кислотой, аденозиндифосфорной кислотой, адениловой кислотой, креатином и креатинфосфатом. Так как наряду с реакциями переэстерификации в мышечных экстрактах непрерывно идет необратимое гидролитическое отщепление фосфорной кислоты от аденозинтрифосфорной кислоты, то это равновесие будет нарушаться; однако оно будет непрерывно компенсироваться ресинтезом аденозинтрифосфата благодаря реакции переэстерификации с креатинфосфатом: пока будет налицо некоторый запас креатинфосфата, дефосфорилируемый гидролитически аденозинтрифосфат будет непрерывно фосфорилироваться за счет фосфатной группы креатинфосфата и процесс в целом будем сводиться к убыли креатинфосфата и накоплению неорганической фосфорной кислоты и свободного креатина при сохранении аденозинтрифосфата.

Процессы распада аденозинтрифосфорной кислоты и ее рефосфорилирования за счет креатинфосфата могут быть изображены в виде следующих уравнений (Ломан):



Если уравнения сложить, то мы получим уравнение гидролиза креатинфосфорной кислоты:



Таким образом, реакция распада креатинфосфата, связанная с образованием свободного креатина и неорганического фосфата, представляет собой реакцию переэстерификации с аденозиндифосфатом, при которой

и освобождается креатин; что же касается неорганического фосфата, то он отщепляется при втором этапе, а именно при гидролизе аденозинтрифосфата.

Этот открытый Ломаном путь распада креатинфосфорной кислоты является, повидимому, в мышцах единственным, ибо в них не удалось обнаружить фермента, который вызывал бы гидролитическое расщепление креатинфосфата, тем более что в мышечном экстракте не удалось пока обнаружить других реакций, в которых бы участвовала креатинфосфорная кислота.

Все это указывает, что роль креатинфосфата в отношении адениловой системы заключается в том, что он является резервом лабильных фосфатных групп для аденозинтрифосфата и аденозиндифосфата.

Так как переэстерификация фосфата с креатинфосфата на аденозиндифосфат сопровождается поглощением 500 калорий, а гидролитическое отщепление неорганического фосфата от аденозинтрифосфата — выделением 12000 калорий, то ферментативный «гидролиз» креатинфосфата, складывающийся из этих двух процессов, связан с образованием 11500 калорий.

Мейергоф и Ломан нашли, что в мышечном экстракте после прибавления гликогена или крахмала наблюдается ресинтез креатинфосфата, происходящий, повидимому, следующим образом. При гликолизе происходит энергичное фосфорилирование адениловой системы как путем переэстерификации с фосфопировиноградной кислотой, так и путем присоединения неорганического фосфата к адениловой системе в реакции, сопряженной с оксидоредукцией.

При гликолизе оба эти процесса обеспечивают почти полное фосфорилирование адениловой системы. Образующиеся в результате такого полного фосфорилирования большие количества аденозинтрифосфорной кислоты вызывают сдвиг равновесия между аденозинтрифосфатом и креатином, вызывающий переэстерификацию фосфатных групп аденозинтрифосфорной кислоты на креатин, т. е. образование креатинфосфорной кислоты.

Эта реакция, открытая Парнасом, может быть представлена в виде следующих уравнений:

а) адениловая кислота + 2 молекулы фосфопировиноградной кислоты = аденозинтрифосфорная кислота + 2 молекулы пировиноградной кислоты;

б) аденозинтрифосфорная кислота + 2 молекулы креатина = 2 молекулы креатинфосфорной кислоты + адениловая кислота.

Таким образом, гликолиз через рефосфорилирование аденозинтрифосфата связан с ресинтезом фосфокреатина, иначе говоря, гликолиз может вызывать ресинтез креатинфосфорной кислоты, называемый «гликолитическим ресинтезом».

Если считать, что в целой мышце действуют те же ферментативные механизмы, что и в мышечном экстракте, то надо ожидать, что в начале работы, когда в мышце находятся большие запасы креатинфосфата, аденозинтрифосфорная кислота является полностью фосфорилированной и обнаружить ее распад не удастся. По мере истощения запасов креатинфосфата рефосфорилирование аденозинтрифосфата путем переэстерификации с креатинфосфата прекращается и наступает распад аденозинтрифосфата, затем аденозиндифосфата и образование адениловой кислоты, которая быстро дезаминируется.

Однако, наряду со сходством, между процессами в целой мышце и мышечном экстракте имеются и существенные различия.

Так, например, в целой мышце не удается обнаружить наличия гексозодифосфата: хотя он и образуется при гликолизе, но не может накапливаться.

В целой мышце иначе, чем в мышечном экстракте, идет превращение аденозинтрифосфорной кислоты. В мышечном экстракте дефосфорилирование аденозинтрифосфорной кислоты идет таким путем, что при ее гидролизе вначале отщепляется одна молекула фосфорной кислоты и образуется аденозиндифосфат, от которого при его гидролизе отщепляется вторая молекула неорганической фосфорной кислоты, иначе говоря, в конечном итоге при гидролизе аденозинтрифосфата образуется адениловая кислота и две молекулы ортофосфорной кислоты (причем этот процесс необратим). В целой мышце при ее сокращении, согласно исследованиям Фердмана, аденозинтрифосфорная кислота расщепляется на пирофосфорную кислоту и адениловую кислоту: покоящиеся мышцы, по данным Фердмана, оказываются свободными от адениловой кислоты, что согласуется с результатами работ Ломана и Парнаса; в утомленных мышцах, наоборот, присутствует адениловая кислота в количествах, эквивалентных содержащейся в утомленной мышце пирофосфорной кислоте.

Фердман и его сотрудники нашли далее, что во время отдыха происходит ресинтез аденозинтрифосфорной кислоты из пирофосфорной кислоты и адениловой кислоты.

Вопрос о том, какие вещества являются источником мышечной силы, или, вернее говоря, какие химические реакции дают энергию для мышечного сокращения, до сих пор остается открытым.

Долгое время считали, что энергетически наиболее важным, непосредственно связанным с мышечным сокращением процессом является гликолиз; Эмбден считал лактацидоген источником мышечной силы. Однако это мнение стало изменяться по мере накопления данных (стр. 492), указывающих на то, что процесс распада креатинфосфорной кислоты стоит ближе к работе мышцы, чем процесс образования молочной кислоты.

После вышеописанных исследований Лундсгарда с моноиодуксусной кислотой Мейергоф и Ломан на основании опытов с мышечными экстрактами, показавших наличие связи между фосфорилированием аденозиндифосфата и гликолизом, а также между образованием креатинфосфата и дефосфорилированием аденозинтрифосфорной кислоты, высказали предположение, что распад и синтез аденозинтрифосфорной кислоты являются промежуточным звеном между образованием молочной кислоты и обменом креатинфосфата и что работа мышцы осуществляется за счет энергии экзотермического распада креатинфосфорной кислоты, синтез которой происходит за счет энергии распада аденозинтрифосфорной кислоты; ее ресинтез в свою очередь идет за счет энергии, освобождающейся при образовании молочной кислоты.

Это мнение также не выдержало проверки дальнейших исследований, произведенных, правда, на мышечных экстрактах.

Как видно из сказанного выше, распад креатинфосфата состоит из двух реакций: из фосфорилирования адениловой кислоты путем переэстерификации, т. е. путем переноса фосфат-

ной группы креатинфосфата на аденозиндифосфат, и из гидролитического дефосфорилирования аденозинтрифосфата. Креатинфосфат непосредственно участвует только в первой реакции — в переэстерификации. Эта реакция, не связанная с освобождением энергии, не может служить источником энергии. Экзотермической является вторая реакция, а именно дефосфорилирование аденозинтрифосфата.

Из всех исследований обмена веществ в мышечных экстрактах и в изолированной мышце в покое и при работе можно пока сделать вывод, что при сокращении мышцы распад аденозинтрифосфорной кислоты предшествует распаду креатинфосфорной кислоты и образованию молочной кислоты, т. е. что распад аденозинтрифосфата является первой по времени реакцией при работе мышц, освобождающей энергию. Распадающаяся аденозинтрифосфорная кислота ресинтезируется прежде всего за счет распада креатинфосфата, который является первым, наиболее легко используемым резервом фосфатных групп для ресинтеза аденозинтрифосфорной кислоты. Несколько позже (когда гликолиз становится достаточно интенсивным) на сцену выступает гликолитический ресинтез аденозинтрифосфорной кислоты (а также креатинфосфорной); гликолиз в ресинтезе аденозинтрифосфата количественно играет не менее важную роль, чем распад креатинфосфата, так как путем переэстерификации с креатинфосфорной кислотой ресинтезируется в целом меньше аденозинфосфорной кислоты, чем путем гликолитического ресинтеза. Полный ресинтез аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфорной кислоты осуществляется только при аэробнозе, т. е. во время аэробной реституции мышцы.

Действительно, Ронзони (Ronzoni) нашел, что при аэробнозе повышение дыхания мышцы сопровождается ресинтезом креатинфосфорной кислоты. Дюльер и Гортон (Dulière et Horton), а также Мейергоф и Нахмансон (Nachmansohn) наблюдали ресинтез креатинфосфата в изолированной лягушечьей мышце, поставленной в условия аэробноза. Белицер¹ установил, что ресинтез креатинфосфорной кислоты, происходящий в начале аэробного периода, совпадает со временем максимальной интенсивности дыхания.

Интересно, что, по исследованиям Белицер¹, креатинфосфорная кислота играет важную роль в регуляции дыхания мышечной ткани (как в период аэробного восстановления после работы, так и в период покоя); прибавление креатина — продукта распада креатинфосфорной кислоты — к мышечной кашице вызывает усиление дыхания, т. е. повышение окислительных процессов, причем всегда это сопровождается ресинтезом креатинфосфата за счет прибавленного креатина.

Следует также отметить, что в мышцах во время покоя в условиях аэробноза происходит за счет дыхания ресинтез аденозинтрифосфорной кислоты, предварительно «спонтанно» расщепляющейся (Белицер²). Аналогичные процессы аэробного ресинтеза аденозинтрифосфата происходят, по данным Энгельгардта³, также в эритроцитах.

Таким образом, в настоящее время можно считать, что процессом, ближе всего стоящим к мышечному сокращению и дающим для него энергию, является процесс распада (дефосфорилирования) аденозинтрифосфорной кислоты. Этот процесс совершается под влиянием фермента аденозинтрифосфатазы. Аденозинтрифосфатазой, как это установили Энгельгардт и Любимова, является миозин. Таким образом, фермент, обуславливаю-

¹ Белицер, Зюкова и Фальк, Биохимия, 2, 28, 1937.

² Белицер, Enzymologia, 6, 1, 1939.

³ Энгельгардт, Биохимия, 1, 113, 1936.

щий освобождение энергии, заключенной в аденозинтрифосфорной кислоте, оказывается связанным с тем веществом (миозином), которое изменяется под влиянием этой энергии.

Исследования Энгельгардта показали, что механические свойства миозина меняются параллельно с его ферментативными свойствами; так, например, при старении миозина параллельно снижаются его ферментативная активность и механические свойства. С другой стороны, оказалось, что аденозинтрифосфорная кислота влияет на механические свойства миозина.

Следует думать, что аденозинтрифосфорная кислота является веществом, в котором при процессах обмена углеводов в мышцах накапливается энергия, идущая на осуществление механической функции мышцы.

Как уже было сказано выше, восстановление работоспособности мышц возможно только в присутствии кислорода, при участии которого происходит аэробная реституция мышцы (окисление молочной кислоты и т. п.). Во время аэробной реституции в мышце возобновляются запасы всех веществ, превращение которых связано с обменом энергии при работе мышц и без наличия которых мышца не могла бы работать. Понятно поэтому, что окислительные процессы (связанные с дыханием мышцы) наступают в мышце после каждого сокращения и являются подготовкой для нового. Мышца в состоянии покоя находится в постоянной готовности к работе, и как только нервный импульс приведет в действие все ее физико-химические механизмы, в ней освобождается энергия анаэробным путем, без окисления. Окислительные процессы во время отдыха служат для возмещения энергии, потраченной во время работы. Таким образом, кислород необходим мышце после работы для того, чтобы подготовить ее к последующей работе.

Наблюдениями на людях установлено, что в начальном периоде мышечной работы потребление кислорода через легкие возрастает очень медленно и только постепенно достигает максимальной величины; следовательно, при мышечной деятельности существует период, когда организм человека получает кислорода меньше, чем следовало бы ожидать, исходя из величины проделанной им работы. В этот период энергия освобождается за счет анаэробных экзотермических процессов распада веществ в мышцах и организм человека находится в состоянии «кислородной задолженности».

После окончания работы повысившееся к концу работы потребление кислорода не возвращается сразу к нормальному уровню потребления при покое, но некоторое время остается повышенным, пока «кислородная задолженность», возникшая во время работы, не будет покрыта.

Это повышенное потребление кислорода идет (как можно думать на основании исследования Маргариа¹ и вышеописанных данных о ресин-

¹ Margaria a. Edwards, Amer. Journ. Physiol., 108, 341, 1934.

тезе креатинфосфорной кислоты во время аэробной реституции) на окислительное устранение (окисление и ресинтез) молочной кислоты и ресинтез креатинфосфата.

Таким образом, величина кислородной задолженности может дать некоторое представление о количестве накопившихся за время работы молочной кислоты и продуктов распада креатинфосфата. Воледействие этого пробовали определение величины кислородной задолженности в состоянии утомления использовать для суждения о выносливости спортсменов.

Образующаяся при сокращении мышц в результате расщепления креатинфосфорной, гексозофосфорной и аденилпирофосфорной кислот ортофосфорная кислота во время отдыха мышц идет большей частью на обратный синтез этих веществ, частично же ортофосфорная кислота переходит из мышц в кровь и далее в мочу, поэтому после сильной мышечной работы находят увеличенное содержание фосфорной кислоты в моче.

5. Физико-химические процессы в мышцах

Химические процессы, при которых образуются фосфорная и молочная кислоты и аммиак, не могут не вызывать в мышцах изменений физико-химического характера. Образование обеих кислот должно вызывать прежде всего изменения в концентрации водородных ионов в месте их образования — повидимому, в межфибриллярных коллоидах. При каждом одиночном сокращении мышцы в момент ее укорочения или близко к нему наступает уменьшение концентрации Н-ионов, иначе говоря, реакция меняется в сторону щелочности.

Эмбден считал, что, в то время как образование фосфорной кислоты и аммиака, имеющее место в начале укорочения мышцы, а может быть, даже перед началом его, изменяет в сторону щелочности концентрацию Н-ионов в межфибриллярных коллоидах (возможно, в тех самых коллоидах, изменение состояния которых, обусловленное этим изменением рН, и проявляется немедленно в виде укорочения), образование молочной кислоты, наступающее (по его мнению) позже, с одной стороны, наоборот, нейтрализует изменения в рН, вызванные фосфорной кислотой и аммиаком, делая реакцию вновь более кислой (обуславливая этим расслабление мышцы), а с другой стороны, является моментом, стимулирующим обратный синтез, благодаря чему реакция сдвигается еще больше в сторону кислотности.

Вторым характерным физико-химическим изменением при сокращении мышц является, по мнению Эмбдена, внезапное повышение проницаемости пограничного слоя. Оба процесса тесно связаны между собой.

Пограничные слои мышечных волокон (которые, по Эмбдену, идентичны с саркоплазмой) в состоянии покоя почти непроницаемы. При раздражении, даже при минимальном, не вызывающем еще явлений сокращения, их проницаемость сильно повышается, благодаря чему целый ряд ионов может проникнуть из межфибриллярной жидкости через саркоплазматический пограничный слой внутрь мышечных фибрилл. Эти ионы могут оказывать влияние на различные протекающие в мышцах процессы.

6. Влияние тренировки на биохимию мышц

При ежедневной тренировке мышц повышается их работоспособность. Естественно поставить вопрос: как будет влиять тренировка на химические процессы в мышцах, связанные с их функциональной деятельностью и с превращениями энергии в них; не будет ли тренировка влиять на содержание в мышцах тех веществ, которые можно считать источниками энергии для мышечного сокращения?

Эмбден тренировал двуглавую мышцу бедра одной конечности кролика путем ежедневного раздражения по несколько минут в течение одной или нескольких недель и нашел, что раздражавшаяся (тренированная) мышца всегда была богаче гликогеном (раза в два-три), чем соответствующая мышца другой конечности; она была также богаче небелковым азотом, и в ней была повышена способность образовывать молочную кислоту.

Исследования А. Палладина и Д. Фердмана показали, что тренировка оказывает определенное влияние на креатиновый обмен в мышцах: после тренировки мышца всегда оказывается богаче креатином, чем одноименная мышца другой конечности. Тренированные мышцы обогащаются также креатинфосфорной кислотой (Фердман).

Таким образом, тренировка оказывает влияние на содержание таких веществ, как гликоген, креатин и креатинфосфорная кислота, обмен которых связан с обменом энергии в мышцах.

Тренировка оказывает влияние на ряд процессов обмена веществ в мышцах, создавая для них иные условия. Это особенно наглядно показали исследования А. Палладина и его учеников¹ над влиянием работы (утомительной) и тренировки мышц на окислительно-восстановительные процессы в них путем изучения влияния работы и тренировки на содержание окисленного и восстановленного глутатиона, на содержание каталазы, на способность мышечной ткани к редукции метиленовой синьки, на окислительно-восстановительный потенциал мышечной ткани и на ее дыхание.

Оказалось, что утомительная работа нарушает нормальный ход процессов оксидоредукции, ухудшая условия для окисления (увеличивается время редукции метиленовой синьки, определяемое по способу Тунберга, меняется соотношение между окисленным и восстановленным глутатионом, накапливаются окисленные компоненты окислительно-восстановительных систем).

Иные изменения в биохимизме мышц дает тренировка: в результате тренировки повышается содержание каталазы в мышцах, увеличивается концентрация редуцированных, т. е. способных окисляться другими веществами, компонентов окислительно-восстановительных систем (о чем свидетельствует более отри-

¹ Украинский биохимический журнал, т. VII—XIII, 1934—1939.

цательный редокс-потенциал тренированных мышц), повышается скорость редукции метиленовой синьки, повышается дыхание мышечной ткани, исследуемое по методу Варбурга; все это свидетельствует о том, что в результате тренировки, связанной с повышением работоспособности мышц, так изменяются процессы обмена веществ в них, что создаются более благоприятные условия для окислительных процессов, чем те, которые были в норме.

В результате этого работа предварительно тренированной мышцы не вызывает в ней таких расстройств окислительных процессов, которые наступают при работе такой же интенсивности в обычной нетренированной мышце. Это прежде всего показывают наблюдения над изменениями содержания молочной кислоты в мышцах и в крови после работы нетренированной и предварительно тренированной мышцы: работа предварительно тренированной мышцы почти не повышает содержания молочной кислоты (в мышце и в крови), в то время как работа такой же интенсивности обычной мышцы, предварительно не тренированной, всегда сопровождается значительным повышением содержания молочной кислоты (в мышце и в крови). Этот факт интересен еще в том отношении, что он указывает на то, что нельзя пользоваться определением содержания молочной кислоты в крови (или в мышце) для суждения о степени утомления, так как содержание молочной кислоты зависит не только от интенсивности работы и степени утомления, но и от того, была ли мышца предварительно тренирована или нет, а также и от ряда других факторов.

Исследования дыхания утомленной и тренированной мышцы показали, что утомление не изменяет ни качественно, ни количественно системы дыхательных ферментов в мышцах, а что ее дыхание меняется вследствие накопления при утомлении ряда веществ. Реституция утомленной мышцы может произойти только при аэробных условиях, поэтому если условий для аэробной реституции нет, то в утомленной мышце наблюдается понижение различных окислительно-восстановительных процессов; при наличии условий для аэробной реституции наблюдается повышенное потребление кислорода.

Тренировка значительно повышает дыхание мышечной ткани, что обуславливается определенными изменениями в системе дыхательных ферментов в мышцах: после тренировки содержание желтого окислительного фермента (см. выше) в мышце повышается.

Под влиянием работы и тренировки наступают изменения не только в процессах оксидоредукции, но также и в процессах синтеза (А. Палладин и его ученики). После утомительной работы способность мышц к синтезу фосфорных соединений падает; наоборот, в тренированных мышцах способность к синтетическим процессам оказывается повышенной.

Интересно указать, что под влиянием утомления изменяются не только процессы синтеза и окисления, происходящие в самих

мышцах, но и процессы обмена веществ, протекающие в других частях организма. Так, например, процессы окисления фенола, равно как и процессы синтеза парных соединений фенола (не локализованные в мышцах), также нарушаются при утомительной работе животного.

7. Влияние характера питания на биохимические процессы в мышцах

Как показали исследования А. Палладина и его школы, все вышеописанные изменения в процессах обмена веществ в мышцах, вызываемые работой и тренировкой их, могут меняться в ту или другую сторону при изменениях состава и характера пищевых рационов животных. Если давать животным рационы, лишенные витамина С или B_1 , то утомительная работа сильнее нарушает в их мышцах процессы оксидоредукции и синтеза, а тренировка оказывает значительно менее благоприятное влияние на процессы оксидоредукции и синтеза, чем у животных, питающихся нормально.

Известное влияние на изменения в процессах обмена веществ в мышцах, вызываемые работой и тренировкой, оказывает и характер питания в смысле преобладания в пищевых рационах анионов или катионов: при «кислых» пищевых рационах у кроликов утомительная работа в меньшей степени нарушает, а тренировка в более значительной мере улучшает процессы оксидоредукции и синтетические способности мышц, чем при «щелочных» пищевых рационах.

Эти исследования выдвигают вопрос о возможности соответствующим подбором пищевых рационов уменьшать или увеличивать вызываемые работой или тренировкой изменения в обмене веществ в мышцах, иначе говоря, создавать условия, отодвигающие утомление или благоприятствующие тренировке, т. е. повышению работоспособности мышц.

ЛИТЕРАТУРА К ДЕВЯТНАДЦАТОЙ ГЛАВЕ

Embden, Chemismus der Muskelkontraktion, Handbuch der Physiologie, Bd. VIII, 369—540, 1925. — А. Палладин, Химическая динамика мышц, Успехи биологической химии, II, 3, 1925. — Гилл, Работа мышц, 1929. — Бейнбридж, Физиология мышечной деятельности, 1927. — О. Meyerhof, Die chemischen Vorgänge im Muskel, 1930; то же — франц. дополн. перевод Chimie de la contraction musculaire, 1932. — Фердман Д., Биохимия фосфорных соединений, 1935. — E. Lehnartz, Die chemischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion, Erg. Physiol., 35, 1933. — K. Lohmann, Der Stoffwechsel des Muskels, Handb. d. Biochemie, Erg. Werk, 3, 1936. — Muralt, Physik. u. chem. Vorgänge bei der Muskelkontraktion, Erg. Physiol., 37, 1935. — Weber, Die Muskeleiweisskörper, Erg. Physiol., 36, 1934. — Палладин А. В., Современное состояние биохимии мышечной деятельности, Физиологический журнал СССР, 23, 582, 1937.

ДВАДЦАТАЯ ГЛАВА

БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

I. ВЕЩЕСТВА, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ НЕРВНОЙ ТКАНИ

В состав головного и спинного мозга и нервов входят как разнообразные вещества, входящие в состав других тканей и клеток тела животного, так и некоторые вещества, встречающиеся почти исключительно в нервной ткани.

1. Белковые вещества нервной ткани

Белковые вещества мозга, несмотря на то, что они изучались рядом авторов (Кюне, Галлибуртон, А. Данилевский, Левин, Ленц и др.), исследованы еще недостаточно. В составе мозга содержатся белки типа нуклеопротеидов и глобулинов.

Нуклеопроteid был выделен Галлибуртоном из серого вещества головного мозга. Он содержит 0,5% фосфора. Такой же белок был выделен Левиным и назван им нейроглобулином. При его распаде получают из пуриновых оснований аденин и гуанин. А. Данилевский (а также Шкарин и Ленц) получил из головного мозга белок с 0,53—0,57% фосфора, названный им нейроглобулином и, по видимому, идентичный с нуклеопроteidом Галлибуртона.

Глобулин был получен Галлибуртоном.

Нейростромин представляет собой вещество, похожее на нуклеин. Он растворим в щелочах и может быть извлечен из мозга после удаления глобулинов (А. Данилевский, Шкарин и Ленц).

Нейрокератин является белком, напоминающим по своим свойствам кератин (Кюне и Читтенден); он содержится главным образом, если не исключительно, в белом веществе мозга и в нервных волокнах. Он остается в остатке после извлечения мозга щелочью (5%) и после переваривания его желудочным соком.

Абдергальден и Вейль изучали аминокислоты белков серого и белого вещества мозга и нашли в общем одни и те же аминокислоты и в одних и тех же количествах как в сером, так и в белом веществе. Кроме того, они выяснили, что в белках мозга нет гликокола, но присутствует аминокислота норлейцин.

2. Липоиды нервной ткани

В нервной ткани содержатся разнообразные липоиды, причем одни из них принадлежат к числу липоидов, общих и другим тканям, а другие до известной степени специфичны для мозга и нервов.

Так, в нервной ткани содержатся цереброзиды, холестерин, кефалин, лецитин, сфингомиэлин, фосфорнокислый эфир дилигноцерилдиглюкозамина, иекорин и, наконец, липоиды, содержащие серу.

Часть этих веществ уже описана нами подробно выше (стр. 124—136); поэтому мы остановимся кратко только на некоторых из них.

Сфингомиэлин является насыщенным фосфатидом; от лецитинов отличается отсутствием глицерина (стр. 132).

Сфингомиэлин растворим в горячем спирту, нерастворим в эфире.

Фосфорнокислый эфир дилигноцерилдиглюкозамина изолирован из мозга Френкелем и Кафка. Он причисляется к фосфатидам, хотя в составе его нет спирта; в его молекуле диглюкозамин за счет своих двух аминогрупп связан с двумя частицами лигноцериновой кислоты, из которых одна связана с фосфорной кислотой. Состав его: $C_{60}H_{117}N_2PO_{14}$.

Цереброзиды содержатся в мозгу, не только входя в состав более сложных веществ, но и в свободном виде. Они, как мы уже видели (стр. 134), распадаются при гидролизе на углевод (галактоза), жирную кислоту (разную в разных цереброзидах) и на азотистое основание сфингозин. Жирная кислота соединена со сфингозином по амидному типу, а гидроксил сфингозина связан с альдегидной группой галактозы (структурные формулы цереброзидов приведены выше, на стр. 134—135).

В мозговом веществе содержатся различные цереброзиды, как, например, цереброн, керазин и др.

Цереброн ($C_{48}H_{93}NO_9$) растворим в горячем спирту. Распадается при гидролизе на галактозу, сфингозин и цереброновую кислоту.

Керазин ($C_{47}H_9NO_5$) распадается на галактозу, сфингозин и лигноцериновую кислоту. Легче цереброна растворим в горячем спирту и эфире.

Сфингозин ($C_{17}H_{35}NO_2$) является, по Тирфельдер, ненасыщенным двусновным аминспиртом. Нерастворим в воде, но легко растворим в спирту, ацетоне и петролейном эфире.

Цереброновая кислота ($C_{25}H_{50}O_3$) является оксикислотой.

Лигноцериновая кислота ($C_{24}H_{48}O_2$) получается путем окисления из цереброновой кислоты.

Холестерин содержится в мозговом веществе в значительных количествах, главным образом в свободном виде, а не в виде холестеридов (сложных эфиров холестерина). Последних содержится значительно меньше.

3. Экстрактивные вещества нервной ткани

В составе мозгового вещества были открыты в общем такие же экстрактивные вещества, как и в мышцах, а именно креатин, креатинфосфорная кислота, пуриновые основания, инозит, холин, молочная кислота, мочевая кислота.

Присутствие креатина в мозгу доказано рядом авторов. Новейшие исследователи, подтвердив в этом отношении старые данные, нашли, что головной мозг содержит значительные количества креатина и что мозжечок богаче креатином, чем большие полушария.

На стр. 505 приведены данные о содержании креатина в головном мозгу разных животных.

В головном мозгу, как и в мышцах, содержится не только свободный креатин, но и креатин, связанный с фосфорной кислотой в виде креатинфосфорной кислоты.

Креатинфосфорная кислота содержится как в больших полушариях, так и в мозжечке, причем в мозгу млекопитающих ее больше, чем в мозгу птиц (Городисская).

Животное	Полушария	Мозжечок	Автор
	креатин в %		
Свинья	0,121	0,136	} Harding и Eagles ¹
Корова	0,123	0,145	
Теленок	0,119	0,150	
Баран	0,126	0,150	
Кролик	0,132	0,162	
Кошка	0,142	0,179	
Собака	0,127	0,162	
Человек	0,132	0,204	} А. Палладин и Е. Савронь ²
Морская свинка	0,157	0,223	

4. Ферменты мозга

В мозговой ткани обнаружено (Словцов, Оссовский и др.) присутствие различных ферментов, именно каталазы, пероксидазы, липазы, амилазы, протеазы, фосфатазы, индофенолоксидазы и нуклеазы.

II. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ РАЗЛИЧНЫХ ЧАСТЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Имеющиеся в нашем распоряжении данные относительно содержания отдельных составных веществ в различных отделах нервной системы показывают нам, что различные части нервной ткани, несущие различные функции, имеют и неодинаковый состав. Функционально различны нервы и мозг. В мозгу неодинаковые функции присущи серому веществу и белому веществу, которые в соответствии с этим имеют и различное строение. В сером веществе преобладают нервные клетки, в белом — нервные волокна. Далее, спинной мозг (его серое и белое вещество) не идентичен по своей функции с мозгом головным: в последнем на долю серого вещества (коры) выпадают более сложные функции, чем на долю подкорковых серых узлов.

Данные, правда, еще неполные, о составе всех этих отдельных частей нервной системы указывают на то, что различие в функции связано с определенным различием в химическом составе различных частей центральной и периферической нервной системы. Вместе с тем выяснилось, что мозг взрослых и детей в связи с различной функциональной его способностью также не одинаков по своему составу.

Разные части нервной системы отличаются прежде всего различным содержанием воды. Наиболее богато водой серое вещество и более бедно белое вещество мозга.

По данным Петровского, в сером веществе 81,6% воды, в белом — 68,3%. Ленц нашел, что в коре больших полушарий 82,74% воды, в серых

¹ Harding a. Eagles, Journ. of Biol. Chem., 60, 301, 1924.

² А. Палладин и Савронь, Журнал экспериментальной биологии и медицины, 15, 237, 1927.

узлах полушарий — 79,16%, в белом веществе полушарий — 72,8%. Линнерт также считает, что белое вещество, а также продолговатый мозг и варолиев мост беднее водой, чем кора полушарий. В спинном мозгу в среднем, по Френкелю и Димицу (Dimitz), 74% воды, в периферических нервах — 57,6%.

Кора выполняет наиболее важную и сложную функцию, и она оказывается наиболее богатой водой. Это стоит в согласии с давно известным фактом, что чем активнее ткань, тем (в соответствии с большой интенсивностью протекающих в ней химических процессов) она богаче водой: в костной ткани 50% воды, в соединительной — 57,5%, в мышечной — 75%.

Тому же закону следует содержание белковых веществ в разных отделах нервной системы. Наиболее богато белками серое вещество головного мозга, затем идет его белое вещество, далее спинной мозг и, наконец, меньше всего белков в нервных волокнах.

Вот относящиеся сюда данные Галлибуртона, в полном согласии с которыми находятся и результаты анализов Петровского, Коха, Слоцова и Георгиевской. В седалищном нерве содержится 29% белка, в спинном мозгу — 31%, в белом веществе полушарий — 33%, в коре полушарий — 51%. По Ленцу, в коре — 45,2% белков, а в сером веществе подкорковых узлов — 39,88%. По отношению к белкам имеется такая же картина: с переходом от «области высших психических функций коры к подчиненной корковому контролю области мозговых узлов» (Ленц), от серого вещества к белому и, наконец, от белого вещества мозга к периферическим нервам — падает количество белков.

Интересные результаты дали сравнительно-биохимические исследования (А. Палладин и Е. Рашба) содержания всего азота, креатина и воды в различных отделах головного мозга разных животных (коров, крыс, кроликов, морских свинок, собак, кошек, голубей, ящериц, рыб¹). Оказалось, что распределение азота, креатина и воды в различных отделах головного мозга филогенетически различных животных дает принципиально одинаковую картину: азота и воды больше всего в сером веществе полушарий, затем идет мозжечок и на последнем месте стоит белое вещество полушарий; креатин содержится больше всего в мозжечке, за ним идет кора больших полушарий, затем белое вещество полушарий и мозолистое тело.

Различия эти не у всех животных одинаково ясно выражены: наиболее ярки они у млекопитающих, у птиц эти отличия сглаживаются.

Если обратить внимание на содержание креатина и всего азота в целом головном мозгу разных животных, то оказывается, что в этом отношении имеются определенные характерные закономерности. Больше всего креатин содержится в головном мозгу лягушек, за ним идет головной мозг ящерицы, затем птиц, далее крыс, морских свинок, собак, кошек и коров; иначе говоря, содержание креатина в мозгу филогенетически различных животных постепенно уменьшается, начиная от лягушек и кончая коровами; не на «своем месте» в этом ряду стоят рыбы.

Капланский, изучая аминокислотный состав белков мозга различных позвоночных животных, нашел, что содержание триптофана, тирозина, фенилаланина и цистина в белках мозга

¹ А. В. Палладин, Физиологический журнал СССР, 21, 4, стр. 493.

разных животных является более или менее одинаковым и постоянным.

Серое вещество различных отделов центральной нервной системы (ткань которых почти одинакова по своему строению, но различна функционально и филогенетически), а именно серое вещество спинного мозга, подкорковых узлов, мозжечка и коры больших полушарий, различно по своему химическому составу (А. Палладин, Е. Рашба¹): азотистых веществ (и воды) больше всего в сером веществе больших полушарий, меньше — в сером веществе мозжечка и подкорковых центрах и еще меньше — в сером веществе спинного мозга.

Таким образом, наиболее старый филогенетически отдел — серое вещество спинного мозга — является наиболее бедным азотом, а филогенетически наиболее молодой и функционально наиболее сложный отдел — серое вещество больших полушарий — содержит наибольшее количество азота. Эти данные, наряду с данными Абдергальдена и Вейля о постепенном повышении содержания азота в головном мозгу в филогенетическом ряду и данными Городисской об уменьшении содержания азота с возрастом, говорят о важной роли белков в нервной системе.

Иначе обстоит дело с липоидами. По исследованиям Френкеля и Димица, больше всего липоидов содержится в периферических нервах, затем идет спинной мозг и на последнем месте стоит головной мозг. В головном мозгу, по данным Тудихума и др., больше липоидов в белом веществе и меньше — в сером. Наконец, по исследованиям Ленца, и в сером веществе головного мозга не всюду содержатся равные количества липоидов: более богато липоидами серое вещество подкорковых узлов и более бедна кора — в коре 50,9% липоидов, в узлах — 59,7%.

По Линнерт², в коре на липоиды приходится меньше трети сухого вещества ее, а в белом веществе липоидов почти три четверти сухого вещества.

Изучение липоидного состава серого вещества различных отделов центральной нервной системы показало (А. Палладин, Е. Рашба³), что холестерина и ненасыщенных фосфатидов больше всего в сером веществе спинного мозга, меньше — в подкорковых узлах, еще меньше — в сером веществе мозжечка и в сером веществе коры больших полушарий; насыщенных фосфатидов и цереброзидов больше всего в сером веществе спинного мозга.

Наименьшее содержание холестерина в сером веществе больших полушарий дает основание предполагать, что он (и фосфатиды) не является веществом, характерным для высококодиференцированных нервных клеток.

¹ А. Палладин, Е. Рашба, Р. Гельман, Украинский биохимический журнал, VIII, 5, 1935.

² Linnert, *Bioch. Zschr.*, 26, 44, 1910.

³ *Loc. cit.*

«Ассоциативные» центры коры больших полушарий человека наиболее бедны по сравнению с другими центрами коры липоидами (Городисская).

Соотношения различных фракций фосфорных соединений в мозгу у отдельных классов животных неодинаковы: мозг позвоночных животных содержит общего и липоидного фосфора больше, чем мозг беспозвоночных (Болдырев).

По исследованиям А. Палладина и Е. Рашба, вегетативная нервная система (ее узлы) по своему химическому составу отлична от центральной нервной системы; вместе с тем периферические узлы симпатической и парасимпатической нервной системы, различные функционально, также различны и по своему химическому составу.

Сравнительно-биохимические исследования различных проводящих путей периферической нервной системы и спинномозговых узлов вместе с исследованиями вегетативной нервной системы показали, что филогенетически наиболее старый отдел — периферические нервы — наименее богат белками; более молодой — корешки спинного мозга — более богат белками и чрезвычайно богат холестерином; самый молодой отдел — симпатический ствол, состоящий главным образом из безмякотных волокон, — наиболее богат белками. Из нервных узлов филогенетически наиболее старые — спинномозговые узлы — содержат наибольшее количество холестерина, лецитина и кефалина; в остальном они подобны узлам вегетативной нервной системы.

Таким образом, и здесь для филогенетически наиболее молодых отделов являются характерными такие же отличия в химическом составе (богатство азотом и водой), как и для аналогичных отделов серого вещества. Характерным для передних и задних корешков спинного мозга в отношении их химической структуры является их чрезвычайное богатство холестерином.

Периферический нерв резко отличается по своему составу от корешков спинного мозга. Нервные отростки (осевые цилиндры) по своему химическому составу отличаются от нервных клеток.

Минеральные вещества распределены в разных отделах нервной системы несколько более равномерно, как это видно из исследований Вейля (цифры в нижеследующей таблице показывают содержание минеральных веществ в граммах на 1000 г свежего вещества мозга):

	K	Na	Ca	Mg	Fe	Cl
Серое вещество головного мозга. . .	3,45	2,03	0,104	0,196	0,068	1,13
Белое » » » » . . .	3,38	2,25	0,142	0,260	0,064	1,51
Мозжечок	3,49	2,20	0,103	0,203	0,050	1,08
Спинальный мозг	3,61	2,01	0,179	0,380	0,055	1,52

Оксидазы [по Маринеско (Marinesco)] содержатся только в плазме нервных клеток, в дендритах и начале аксонов; в нервных волокнах белого вещества оксидаз нет.

При эмбриональном развитии головного мозга происходят характерные изменения в химическом составе отдельных его частей. Так, например, содержание креатина и всего азота как в целом головном мозгу, так и в отдельных его частях по мере эмбрионального развития постепенно падает; постепенно уменьшается также содержание аргинина и активность аргиназы.

Изучение химического состава различных отделов головного мозга эмбрионов выяснило тот важный факт (А. Палладин и Е. Рашба), что различные отделы головного мозга различны по своему химическому составу, уже начиная с третьего месяца эмбрионального развития, т. е. задолго до начала миэлинизации и тем более задолго до рождения: у трехмесячных эмбрионов коров мозжечок был наиболее богат креатином, мозговой ствол был наиболее беден азотом и водой и т. д.¹

Все приведенные данные устанавливают, что различные отделы нервной системы, имеющие различное анатомическое и гистологическое строение и несущие различные функции, отличаются друг от друга по своему химическому составу.

Кора головного мозга не является функционально одинаковой на всем протяжении. Различные ее участки, различные центры коры, несут различную функцию: одни центры являются двигательными, другие — чувствующими, третьи — ассоциативными. Среди чувствующих центров мы различаем зрительные центры, обонятельные, слуховые и т. д. Все это дает нам право говорить о функциональной топографии коры головного мозга. Имеется ли «химическая топография» коры больших полушарий, т. е. имеются ли определенные постоянные различия в химическом составе отдельных центров коры? Ответ на это дали исследования Городисской², которая изучала липоидный состав отдельных центров коры и нашла, что функционально различные центры коры головного мозга человека отличаются друг от друга своим липоидным составом. Таким образом, эти исследования устанавливают, что в коре головного мозга, наряду с функциональной топографией, имеется и «химическая топография».

Изменяется ли химический состав головного мозга в связи с возрастом? По этому вопросу имеются следующие данные, отвечающие на него положительно.

Кох и Манн³ исследовали головной мозг людей в возрасте 6 недель, 2 и 19 лет и нашли, что с возрастом содержание воды, белков, экстрактивных веществ и солей уменьшается, а содержание фосфатидов, цереброзидов и особенно холестерина сильно увеличивается. Розенгейм⁴ также нашел, что в мозгу взрослых холестерина гораздо больше, чем в мозгу ребенка в возрасте нескольких месяцев. Шифф и Странский⁵, изучая липоидный состав головного мозга грудных детей, нашли, что в нем ацетоновой фракции в два раза больше, чем у взрослого; петролейно-эфирной фракции, а также алкогольной, наоборот, меньше, чем у взрослого.

Исследования (С. Эпельбаум, Э. Сквирская и Б. Хайкина), произведенные над кроликами в возрасте от 1—7 дней после

¹ А. Палладин и Е. Рашба, Украинский биохимический журнал, 9, 5, 1936.

² Г. Городисская, Медико-биологический журнал, 1, 77, 1926.

³ Koch u. Mann, Journ. of Physiol., 36, Proc., 1907.

⁴ Rosenheim, Biochem. Journ., 8, 1910.

⁵ Schiff u. Stransky, Jahrb. f. Kinderheilkunde, 72, 145, 1922.

рождения и до 5—7 месяцев их жизни, а также над взрослыми кроликами, показали, что содержание фосфорных соединений в их мозгу подвергается с возрастом характерным изменениям: у 1—7-дневных кроликов в мозгу содержится гораздо больше фосфорных соединений, чем в мозгу взрослых кроликов, и, что особенно интересно, содержатся значительные количества аденозинтрифосфорной и креатинфосфорной кислот, которых в мозгу взрослых кроликов чрезвычайно мало.

С возрастом понижается степень дисперсности коллоидов мозга (Войнар).

Таким образом, процесс дифференцировки нервной ткани головного мозга, происходящий в течение первого периода жизни животных, связан с определенными изменениями в ее химическом составе.

Неодинаково содержание фосфорных соединений в мозгу животных разного пола; так, у самок липоидного фосфора, а также общего фосфора больше, чем у самцов (Болдырева).

Содержание различных веществ в головном мозгу находится в зависимости от времени года (Палладин, Рашба, Гулий, Ковальский); так, например, содержание сухого вещества и креатина в мозгу кроликов (как взрослых, так и эмбрионов) различно осенью и весной.

III. ХИМИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА МОЗГА

Изучение химической динамики мозга еще только начинается. Мы почти ничего еще не знаем о природе тех химических процессов, которые происходят в разных отделах нервной системы при их деятельности: не знаем, какие процессы специфичны для одного отдела, а какие специфичны для другого; не знаем, с какими изменениями химической статистики и динамики связаны те или другие изменения функции. На пути к выяснению всего этого делаются только первые шаги, но и эти первые шаги уже дали ряд интересных сведений.

Нервные клетки, подобно другим клеткам нашего тела, при своей работе потребляют кислород (Гилл) и выделяют углекислый газ, причем дыхательный коэффициент (стр. 89) оказывается близким к единице.

Потребность нервных центров в кислороде очень велика, ибо достаточно на самое короткое время прекратить доступ кислорода к мозгу, чтобы наступили резкие расстройства в его деятельности; при этом особенно чувствительно к перебоям в снабжении кислородом серое вещество головного мозга.

Изучая потребление кислорода тканью головного мозга, различные ученые получали неодинаковые цифры (Гилл, Александер и Черна, Винтерштейн, Гайда, Ямакита, Кассиль); несомненно одно, что газообмен мозга значительно превышает газообмен других органов; по данным Гайда и Ямакита, 1 г мозговой ткани в минуту потребляет 0,09—0,1 см³ кислорода, что почти

в 20 раз превышает потребление кислорода мышцами. Газообмен мозга уменьшается при наркозе. При ослаблении газообмена мозга (путем асфиксии или вдыхания водорода) понижается возбудимость коры; в то же время повышение или понижение возбудимости коры головного мозга сопровождается соответственно повышением или понижением потребления кислорода (Кассиль и Плотницкая).

Сула (Soula) пытался проникнуть в область биохимической динамики мозга, изучая явления протеолиза в головном мозгу при действии на него веществ, как повышающих, так и понижающих его деятельность. Он определял в мозгу количество всего азота и количество азота аминокислот и по отношению азота аминокислот к общему азоту мозга, которое он назвал коэффициентом «аминогенеза», судил о размере протеолиза или аминогенеза.

Вначале Сула установил размер аминогенеза в мозгу нормальных животных (собак и кроликов) при нормальных условиях. Затем он изучил влияние на аминогенез различных агентов, с одной стороны, повышающих деятельность нервных центров, а с другой стороны, понижающих ее. В качестве первых были взяты тепло, фарадизация, асфиксия, кураре, стрихнин, кокаин, в качестве вторых — охлаждение, хлороформ, хлоралоза, хлоралгидрат, морфин и эфир.

Оказалось, что всегда при повышении деятельности нервных центров коры повышался и аминогенез, т. е. усиливались процессы распада белков мозга; наоборот, при понижении деятельности нервных центров всегда уменьшались процессы аминогенеза. Эти результаты приводят к заключению, что белки для нервной системы являются важной составной частью и что при деятельности нервных центров головного мозга усиливаются процессы распада белковых веществ мозга.

Ленц¹, изучая изменения в химическом составе головного мозга людей при голодании, нашел, что при голодании в белом и сером веществе головного мозга происходит убыль белков (в среднем до 90%) и липоидов (в среднем до 12%), а кажущееся постоянство веса мозга при голодании обуславливается увеличением количества воды. При потере мозговым веществом белков и липоидов происходит нарушение нормальных отношений между белками и липоидами, с одной стороны, и между отдельными разновидностями белков и липоидов — с другой; из нуклеопротеидов сильнее всего убывает нейроглобулин, из аминокислот — кефалин.

Если голодание оказывает такое влияние как на состав мозга (статику), так и на химические процессы в нем (динамику), то оно не может не влиять на психические процессы, и нам становится ясно, почему при голодании не только сплошь и рядом психика подавлена, но часто наблюдаются и разнообразные психические и нервные расстройства.

К тому же выводу о глубоком нарушении химической динамики головного мозга при голодании привели исследования

¹ Ленц, Вопросы воспитания и изучения личности, IV—V, 531, 1922.

распада белков на аминокислоты (аминогенезом) в сером и белом веществе больших полушарий в норме и при голодании (А. Палладин)¹.

Винтерштейн предпринял систематические исследования обмена веществ в изолированном спинном мозгу лягушек, давшие ряд интересных сведений.

Так, например, Геккер² нашла, что работа изолированного мозга связана с тратой липоидов; в отсутствие кислорода обмен фосфора уменьшается. Также падает выделение фосфора мозгом при наркозе (на 33% против нормы). Электрическое раздражение повышает обмен фосфора почти вдвое. Далее было найдено, что изолированный спинной мозг потребляет углеводы (Гиршберг)³; во время покоя потребляется главным образом галактоза, во время раздражения — глюкоза.

К выводу о потреблении сахара мозгом (занимающим в этом отношении одно из первых мест среди прочих органов) пришел Лондон, исследовав содержание сахара в крови, притекающей к мозгу и оттекающей от него.

С помощью аналогичного метода Флинт пришел к выводу, что в мозгу происходит образование холестерина.

К такому же заключению пришли Халатов, Глод-Вершук и Горизонтов, говорящие о холестериновом депо в головном мозгу и об образовании в нем холестерина.

Большой интерес представляют исследования Такахаши⁴ и Кобори⁵ над углеводным обменом в центральной нервной системе. Эти исследования, установив постоянное присутствие гликогена в головном мозгу, показали, что содержание гликогена в мозгу отличается постоянством и не меняется под влиянием целого ряда условий, ведущих к гипогликемии; только при наличии судорог содержание гликогена в мозгу падает. Из этого можно сделать вывод, что углеводный обмен в мозгу как бы автономен и не связан тесно с углеводным обменом в других органах.

Это было подтверждено Винтерштейном и Гиршбергом⁶ (а также Иодассоном и Штрейтом⁷), нашедшими мозг людей, погибших от столбняка, свободным от гликогена. Значительным шагом вперед в деле изучения биохимической динамики головного мозга явились исследования Городисской, которая в отличие от Сула, во-первых, не пользовалась искусственными раздражениями для повышения функций коры и, во-вторых, изучала изменения в процессах протеолиза не всей коры, а отдельных участков ее.

В последнее время появился ряд работ, посвященных изучению обмена фосфатидов в нервной ткани, в которых использовали меченые атомы, главным образом радиоактивный фосфор (P^{32}). Эти исследования показали, что при введении в организм животного радиоактивного фосфора в мозгу появляются фосфатиды, содержащие в своей молекуле радиоактивный фос-

¹ А. В. Палладин, *H.-S. Zschr. f. physiol. Chemie*, 1924.

² Hecker, *Zschr. f. Physiol.*, 129, 26, 1923.

³ Hirschberg, *Zschr. f. physiol. Chemie*, 101, 248, 1918.

⁴ Takahashi, *Bioch. Zschr.*, 154, 444, 1925.

⁵ Kobori, *Bioch. Zschr.*, 174, 166, 1926.

⁶ Winterstein u. Hirschberg, *Bioch. Zschr.*, 153, 351, 1925.

⁷ Jodassohn u. Streit, *Klin. Wschr.*, 4, 31, 1925.

фор (Гевези). Оказалось, однако, что обмен фосфатидов в мозговой ткани происходит только в ограниченных размерах. Поэтому возник вопрос о том, способна ли вообще нервная ткань к синтезу фосфатидов. Соответствующие работы показали, что синтез фосфатидов в нервной ткани происходит.

Различные отделы центральной нервной системы обнаруживают неодинаковый обмен фосфатидов: у молодых животных обмен фосфатидов наиболее интенсивно протекает в спинном мозгу; среднее место занимает мозжечок и промежуточный мозг; на последнем месте стоят передние доли больших полушарий. По мере роста животных интенсивность фосфатидного обмена во всех отделах центральной нервной системы снижается.

Городисская¹ изучала процессы протеолиза в зрительных центрах коры головного мозга кошек как нормальных, так и таких, у которых глаза были зашиты. Оказалось, что у последних, у которых функциональная деятельность зрительных центров, несомненно, была понижена, процессы протеолиза были также всегда понижены по сравнению со зрячими кошками.

Эти опыты показали, таким образом, что переход зрительных центров коры из состояния относительного покоя в состояние работы всегда сопровождается повышением процессов протеолиза в них.

Чрезвычайно интересны исследования Винтерштейна над обменом веществ в нервной системе при электрическом раздражении и рефлекторном возбуждении, показавшие, что электрическое раздражение вызывает иные изменения в обмене веществ, чем те, что имеют место под влиянием естественных импульсов. Винтерштейн поэтому считает необходимым отличать ту картину, какую мы наблюдаем в нервной системе при искусственном раздражении, от картины обмена, имеющей место при естественном возбуждении.

Интересные результаты дали одновременные исследования состава притекающей к мозгу и оттекающей от него крови и состава спинномозговой жидкости, основывавшиеся на воззрении Л. Штерн, считающей спинномозговую жидкость непосредственной питательной средой центральной нервной системы и нашедшей, что состав спинномозговой жидкости, в которую поступают из крови необходимые для питания центральной нервной системы вещества и в которую выделяются продукты обмена веществ нервных центров, имеет первостепенное значение для функционального состояния и питания нервных центров.

Произведенные таким путем исследования Кассиль², имевшие целью установить зависимость между химизмом и функциональным состоянием нервных центров, показали, что мозг периодически то задерживает различные вещества, то их выделяет в кровь, кроме редуцирующих веществ (в основном сахар),

¹ Г. Городисская, Врачебное дело, 1926; Klin. Wschr., 1926.

² Г. Н. Кассиль, Успехи современной биологии, 9, 434, 1938.

которые обычно задерживаются, и остаточного азота, который обычно выделяется. Далее, было найдено, что состояние угнетения центральной нервной системы и сна характеризуется, с одной стороны, задержкой кальция мозгом и накоплением его в спинномозговой жидкости, а с другой стороны, выделением калия из мозга в оттекающую кровь и уменьшением его в спинномозговой жидкости.

При возбуждении центральной нервной системы обмен веществ в ней имеет совершенно иное направление, но при этом так же, как и в норме, имеется периодическая смена задержки и выделения ряда веществ (Кассиль).

Пытались подойти к вопросу о химизме мозга путем выяснения связи между изменениями в составе мозга и теми или другими патологическими изменениями его функций, но подобных данных слишком мало, чтобы из них можно было сделать определенные выводы.

Все, что мы знаем пока о химических процессах, протекающих в мозгу, и об изменениях в них при функциональных изменениях в нервной системе, говорит за то, что при деятельности мозга имеют место химические процессы, которые затрагивают как белки, так липоиды и углеводы мозга.

Медиаторы нервного возбуждения. Возбуждение различных отделов нервной системы сопровождается освобождением специфических физиологически активных веществ, называемых медиаторами (передатчиками) нервного возбуждения, или нейрогуморами. Передача нервного импульса от нервного волокна к мышечному волокну или к секреторной клетке или от одного нервного волокна к другому в ганглии связана с освобождением на окончаниях нервов особых медиаторов. На окончаниях двигательных нервов в произвольных мышцах возбуждение освобождает ацетилхолин, который и вызывает сокращение. На нервных окончаниях симпатических нервных волокон освобождается симпатин, являющийся адреналиноподобным веществом.

Из различных медиаторов в настоящее время лучше изучены ацетилхолин, адреналиноподобные вещества и гистамин, освобождаемые на окончаниях различных нервов. Поэтому нервы с точки зрения их медиаторов можно делить на нервы холинергические, адренергические и гистаминергические.

В последнее время ряд ученых (Нахмансон, Коштоянц и др.) занимается изучением вопросов образования медиаторов, характера их влияния на иннервируемые ткани, их влияния на процессы обмена веществ в соответствующих клетках и их связи с биоэлектрическими явлениями.

Нахмансон открыл фермент холинацетилазу, которая осуществляет синтез ацетилхолина.

Работы Коштоянца показали, что механизм действия холинергических нервов тесно связан с определенными звеньями

углеводного обмена: блокировка определенных звеньев гликолиза блокировала передачу нервного возбуждения, т. е. блокировала образование ацетилхолина.

Коштоянц считает, что действие химических факторов нервного возбуждения происходит путем их влияния на ферментативные механизмы, катализирующие процессы обмена веществ в возбуждаемых клетках.

Освобождаемый на нервных окончаниях ацетилхолин быстро разрушается ферментом холинэстеразой. Действие холинэстеразы тормозится эзеринем. Поэтому с помощью эзерина можно стабилизировать ацетилхолин.

Нахмансон и Штейнбах¹ изучили распределение в нервной клетке холинэстеразы, а также дифосфотиамина (кокарбоксилазы) и сукциндегидразы; оказалось, что 90% сукциндегидразы, содержащейся в ганглии, локализовано в аксоплазме, в то время как холинэстераза концентрируется вблизи поверхности. В головном ганглии сукциндегидразы в 10 раз больше, чем в нерве. Дифосфотиамин гораздо больше в оболочке, чем в аксоплазме, что указывает на необходимость дифосфотиамин для процесса образования уксусной кислоты (необходимой для синтеза ацетилхолина) и пировиноградной кислоты.

Нахмансон² с сотрудниками, определяя распад креатинфосфата и образование молочной кислоты во время разрядки электрического органа *Electrophorus electricus*, нашел, что процесс ресинтеза ацетилхолина связан с обменом аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфата, т. е. что последние два вещества в нервной ткани выполняют роль, подобную той, какую они выполняют в мышечной ткани. При ресинтезе ацетилхолина образуются фосфорилированные продукты, возможно, такие, как ацетилфосфат и фосфорилхолин; фосфат для образования этих фосфорилированных продуктов, из которых далее синтезируется ацетилхолин, дает аденозинтрифосфорная кислота, превращаясь в аденозиндифосфорную кислоту. Эта последняя немедленно восстанавливается в аденозинтрифосфорную за счет распада креатинфосфата.

ЛИТЕРАТУРА К ДВАДЦАТОЙ ГЛАВЕ

Thudichum, Die chemische Konstitution des Gehirns, Tübingen, 1901. — S. Fraenkel, Ergebnisse der Physiologie, VIII, 212, 1909. — Halliburton, Biochemie der peripheren Nerven, Ergebn. der Physiol., IV, 1905. — Шкарин, О белковом составе мозговой коры, 1925. — Ленц, Психохимия, Вопросы воспитания и изучения личности, I, 121, 1919. — Soula, Journ. de physiol. et pathol. génér., 15, 267, 1913. — G. Peritz, Chemie des Gehirns, Oppenheimer's Handbuch der Biochemie, 2-е изд., IV, 360, 1925. — G. Peritz, Stoffwechsel des Nervensystems, Oppenheimer's Handbuch der Biochemie, 2-е изд., VIII, 91, 1925. — H. Winterstein, Chemische Zusammensetzung und Stoffwechsel des Nervensystems; Tabulae biologicae, III, 515—558, 1926. — Палладин А., Современные достижения в области биохимии нервной системы, Клиническая медицина, 15, 1240, 1937.

¹ D. Nachmansohn a. Steinbach, Journ. of Neurophysiology, 5, 109, 1942.

² Nachmansohn, Journ. of Neurophysiol., 6, 383, 1943.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Авитаминозы 346, 347, 348, 370
 Автолиз 217, 326
 Агар-агар 71
 Агон 310
 Аддисонова болезнь 398
 Аденаза 273
 Адениловая кислота 265
 — — дрожжей 266
 Аденилпирофосфорная кислота 483, 493
 Аденин 262
 — дезаминирование 262
 — формула 262
 Аденозин 265
 Аденозиндезаминаза 325
 Аденозиндифосфорная кислота 90
 Аденозинтрифосфорная кислота 100, 483, 493
 Аденозинфосфорная кислота, структура 265
 Адермин см. Витамин В
 Адонин 77
 Адонитин 77
 Адреналин 398
 — роль 399
 — свойства 399
 Адреналовая система 397
 Азот аминокрупп, определение по ван Слайку 181
 — остаточный 430
 Азотистое равновесие 258 и сл.
 Азотистый обмен, образование конечных продуктов 229
 α -акроза 32, 50
 Акромегалия 401
 Аланилглицин 188
 Аланилглицилглицин 190
 β -аланилгистидин см. Карнозин
 Аланилдиглицилглицин 190
 Аланин-l-лейцин 191
 Аланин 172
 Алкалоз 395, 448
 Алкаптонурия 218, 222
 Аллантион 275, 459
 Аллойморфные формы углеводов 43
 Аллоксазиннуклеотид 316
 Аллоксан 276, 362
 Аллоксантин 276
 Аллоксипротеиновые кислоты 460
 Альбумин(ы) 207
 — молочный 207, 475
 — — аминокислотный состав 184, 185
 — сывороточный 207, 430
 — — аминокислотный состав 184, 185
 — яичный 207
 — — аминокислотный состав 184, 185
 Альбуминурия, виды 465
 Альбумозурия 465
 Альбумозы 186 и сл.
 Альбумоиды 208
 Альдогексозы 39 и сл.
 Альдоза 34
 Амигдалин 77
 Амидазы 322, 325
 Амиды кислотные 186
 Амилаза 57, 66, 79, 324, 416
 α -амилаза 66
 β -амилаза 66
 Амилаза панкреатического сока 421
 — слюны 416
 Амилоза 66
 Амилопектин 66
 Аминоацидурия 218
 α -аминоглутаровая кислота 175
 α -аминоизовалериановая кислота см. Валин
 α -амино- β -имидазолпропионовая кислота см. Гистидин
 Аминокaproновая кислота 174
 Аминокислотный состав белков см. Белки, аминокислотный состав
 Аминокислоты 165
 — ароматические 170
 — выделение их 177
 — гетероциклические 170, 179
 — гомоциклические 170
 — дезаминирование другими способами 223
 — — путем окисления 219 и сл.
 — диаминодикарбоновые 170
 — диаминомонокрбоновые 170
 — жирные 170

Аминокислоты моноаминодикарбо-
новые 170 и сл.
— моноаминомонокарбоновые 170
и сл.
— незаменимые 257
— образование при распаде белков
217
— общие свойства 181 и сл.
— переаминирование 227 и сл.
— промежуточные продукты рас-
пада 219.
— синтез в организме 224 и сл.
— способ связи в молекуле белков
183 и сл.
 α -аминомасляная кислота 173
 α -амино- β -метилтиомасляная кисло-
та см. Метионин
 α -амино- β -оксимасляная кислота см.
Треонин
 γ -амино- β -оксимасляная кислота 249
 γ -амино- γ -оксипропионовая кислота
см. Серин
Аминопептидазы 325, 326
 α -аминопропионовая кислота см.
Аланин
Аминопурин, дезаминирование 261
Аминосахары 73
 α -амино- β -тиопропионовая кислота
см. Цистеин
Аминоуксусная кислота см. Глико-
колл
 α -амино- β -фенилпропионовая кис-
лота 177
Амины, образование 254
— протеиногенные 177
Аммиак 235
— мочи 453
Анафилаксия 215
Ангидраза угольная 449
Андростан 409
Андростендиол 409
Андростендион 409
Андростерон 409
Аневрин см. Витамин В₁
Анзерин 192, 248, 483
Антикетогенное действие 160
Антитела 432
Антитоксины 432
Антиферменты 432
Антосипротеиновые кислоты 460
Анурия 451
Апоферменты 311
Арабан 71
Арабановая кислота 48
Арабиноза 34
l-арабиноза 48
Арабит 34, 48
Арахидоновая кислота 130
Арахидиновая кислота 123
Аргиназа 231, 322, 325

Аргинин 170, 175
— роль в образовании мочевины
231
Аргининфосфорная кислота 483
Артериосклероз 163
Асимметрический атом 28
Аскорбиновая кислота (337), см.
Витамин С
Аспарагин 170
Аспарагиновая кислота 170
Ассимиляция 15
— углекислого газа 32
Ахлоргидрия 418
Ацетилхолин 128
Ацетон 158
Ацетоновые тела 116, 158 и сл.
— — мочи 468
Ацетонурия 158
Ацетоуксусная кислота 159, 469
Ацидоз 448

Базедова болезнь 391
Барлова болезнь 369
Белки 165
— аминокислотный состав 184, 185
(табл.)
— амфотерность 204
— буферная роль 205
— взаимоотношения с жирами 278
— — — углеводами 278
— всасывание 214 и сл.
— высаливание 206
— гидролиз 183 и сл.
— гниение в кишечнике 250
— денатурирование 204
— изоэлектрические точки 205
— качественное определение 206
— классификация 206 и сл.
— — по аминокислотному составу
204
— коллоидные свойства 201
— кристаллизация 202
— молекулярный вес 202 и сл.
— неполноценные 256
— обмен их 212 и сл.
— — — количественная сторона
254 и сл.
— — — при голодании 254 и сл.
— осаждение 206
— переваривание в желудке 212
— — — кишечнике 213
— полноценные 256 и сл.
— простые 207
— рентгенографическое исследова-
ние 199
— свойства их 201, 204
— строение 193 и сл.
— судьба в органах пищеварения
212 и сл.
— физиологическая ценность 254

- Белки формула гипотетическая Резниченко 198
 — элементарный состав 167
 Белковое равновесие 255
 Белковый минимум 255
 — обмен см. Белки, обмен их
 Бензилпировиноградная кислота 225
 Бери-бери 346, 355
 Бетаин 129
 Биливердин 422
 Билирубин 422
 Билифусцин 422
 Биоза 26
 Биологическая химия, значение 20 и сл.
 — — краткая история 15 и сл.
 — — определение понятия 15
 — — физиологическое направление 21
 — — химическое направление 17
 Биотин 367
 Биохимия см. Биологическая химия
 Биоэлементы 284
 Биурет 233
 Биуретовая реакция 191
 Болезнь Барлова см. Барлова болезнь
 Брожение спиртовое 89 ✓
 — — этапы 102 и сл.
 Бронзовая болезнь см. Аддисонова болезнь
- Вазопрессин 404
 Валин 173
 Вигнин, аминокислотный состав 184, 185
 Виноградный сахар см. Глюкоза
 Виталисты, их представления 20
 Витамин А 347 и сл.
 — — методы определения 353
 — — механизм действия 352
 — — распространение 348
 — — содержание в печени животных (табл.) 352
 — — — — различных продуктах 371 и сл. (табл.)
 — — химическая природа 349 и сл.
 — — — формула 350
 — A_2 353
 — антидерматический см. Витамин B_6
 — антирахитный см. Витамин D
 — антискорбутный см. Витамин C
 Витамин(ы) В 354
 — — содержание в различных продуктах 371 (табл.)
 — B_1 355
 — — распространение 356
 — — роль его 357
- Витамин B_1 , свойства 356
 — — содержание в продуктах 360 (табл.), 371 (табл.)
 — — формула 357 и сл.
 — — химическая природа 356 и сл.
 — B_2 260, 362 и сл.
 — — содержание в различных продуктах 371 (табл.)
 Витамин(ы) B_5 354
 — B_6 364
 — C 369 и сл.
 — — распространение 370 и сл.
 — — роль его 375
 — — свойства 370
 — — синтез 374
 — — содержание в различных продуктах 371 (табл.)
 — — химическая природа 370
 — — формула 374
 — D 377 и сл.
 — — химическая природа 378
 — D_2 381
 — D_3 382, 383
 — D_4 384
 — D_5 384
 — E 384 и сл.
 — — синтез 385
 — — химическая природа 384
 — K 386
 — K_1 387
 — K_2 387
 — PP 365, 376
 — размножения см. Витамин E
 Витамины 345 и сл.
 — общая характеристика 345
 — распространение 347
 — растворимые в воде 346
 — — — жирах 346
 — роль 347 и сл.
 — свойства 347 и сл.
- Внутренней секреции железы см. Эндокринные железы
 Вода, содержание и роль в организме 295
 Водород тяжелый см. Дейтерий
 Воск 124
 Всасывание продуктов переваривания 425
- Галактан 71
 α -галактоза 43
 l-галактоза 34
 Галактозамин 74
 β -галактозидаза 321
 Галактозиды 45
 Галактоновая кислота 45
 Гексаоксигексагидробензол см. Инозит
 Гексоза(ы) 30 и сл.
 Гексозидазы 324

- Гексозодифосфорная кислота 99, 484
 Гексозомонофосфорная кислота 484
 Гексозофосфатазы 321
 Гексоновые основания 176
 Гексуриновая кислота 373
 Гели 204
 Гем 439
 Гематин 436
 Гематиновая кислота 437
 Гематопорфирин 443, 465
 Гематурия 465
 Гемин(ы) 213
 — солянокислый 439
 Гемоглобин 209, 436
 — восстановленный 442
 — образование и распад 446 и сл.
 — оксиазотистый 443
 — оксиглеродный 442
 Гемоглобинурия 465
 Гемолиз 142
 Гемолизин(ы) 142
 Гемопиррол 437
 Гемопирролкарбоновая кислота 437
 Гемохромогены 441
 Гемоцианин 319
 Героновая кислота 351
 Гетероглюкозиды 76
 Гигантизм 401
 Гидразоны 35
 Гидробилирубин 422, 462
 Гидролазы 320
 — свойства и роль 320
 Гиодезоксихолевая кислота 144
 Гипергликемия 400
 Гиперхлоргидрия 418
 Гипоксантин 262, 273
 — окисление в ксантин 174
 Гипоксантозин 266
 Гипоксантозинофосфорная кислота 265
 Гипофиз 401
 — гормоны задней доли 404
 — — передней доли 402 и сл.
 — — средней доли 405
 — кортикотропный гормон 403
 — лакотропный гормон его см. Пролактин
 Гипофизин 404
 Гиппулин 412
 Гиппураза 322
 Гиппуровая кислота 171, 249, 459
 Гирудин 436
 Гистамин 180
 I-гистидин 180
 Гистон(ы) 205
 — аминокислотный состав 184, 185
 Глиадин(ы) 208
 Глиадин, аминокислотный состав 184, 185
 Гликоген 69, 85, 484
 — и мышечная работа 88 и сл.
 — как запасной углевод 85
 — распад его 89
 — содержание в печени 85
 — фосфоролиз его 85
 Гликогенолиз 95
 Гликогенообразователи 87
 Гликодезоксихолевая кислота 144
 Гликоколл 171, 278
 Гликолевый альдегид 25
 Гликолиз 89, 94
 — схема 92 и сл.
 — — по Парнасу 98
 — фосфорилирование при нем 92
 — этапы 96 и сл.
 Гликоль 128
 Гликохолевая кислота 143
 Гликоциамин 242
 Гликосилевая кислота 180
 Глицериды 117 и сл.
 Глицерин 118
 Глицериальдегидфосфорная кислота 94
 Глицериновый альдегид 50
 α -глицеринофосфорная кислота 126
 β -глицеринофосфорная кислота 126
 Глицероза 50
 Глицилаланин 188
 Глицилглицилглицин 188
 Глицилглицин 188
 Глицилхлорид 189
Glycina hispida 233
 Глобин 209
 — аминокислотный состав 184, 185
 Глобулин(ы) 207
 — аминокислотный состав 184, 185
 — молочный 208
 — мышечный 479
 — сывороточный 208
 — яичный 208
 Глюкоза 39 и сл.
 — крови 431
 d-глюкоза 31
 l-глюкоза 31
 α -глюкоза 42
 β -d-глюкоза 42
 Глюкоза, альдегидная форма 42
 — циклическая форма 42
 Глюкозидаза(ы) 321
 α -глюкозидаза 321
 β -глюкозидаза 321
 Глюкозиды 40
 α -глюкозиды 76
 β -глюкозиды 76
 Глюкозо-l-фосфорная кислота см. Эфир Кори
 Глюкозо-6-фосфорная кислота см. Эфир Робисона
 Глюкозурия 111, 115, 466

- Глюкозурия адреналиновая 112, 400
 — беременных 116
 — пищевая 111, 115
 — ренальная 116
 — солевая 116
 — флоридзиновая 116
 Глюконовая кислота 35
 Глюкопираноза 42
 Глюкопротеиды 209
 α -глюкофураноза 44
 β -глюкофураноза 44
 Глюкурон 74
 Глюкуроновая кислота 74, 467
 Глютаминовая кислота 175, 226
 Глютатион 192
 — роль 337
 — формула 337
 Глютелины 208
 Глютенин 208
 — аминокислотный состав 184, 185
 Глютин 209
 Глюциды см. Углеводы
 Гомогентизиновая кислота 218, 222
 и сл.
 Гормон гонадотропный см. Половые гормоны
 — половой см. Половые гормоны
 Гормоны 390, 462
 Гуаназа 263, 325
 Гуанидинаминовалериановая кислота 175
 Гуанидиномасляная кислота 242
 Гуанидиноуксусная кислота 242
 Гуаниловая кислота 266
 — — структура 266
 Гуанин 262
 — дезаминирование 262, 263
 Гуаниндезаминаза 325
 Гуанозин 266
 Гуанозинофосфорная кислота 265
 Гулоза 267
 Гумми-арабик 71
- Дегидраза(ы) 100, 317, 323, 342
 — химическая природа 316
 Дегидрирования теория Виланда 327
 Дегидроандростерон 409
 7-дегидрохолестерин 383
 Дезоксирибоза 49
 Дезоксирибозогуанин 267
 Дезоксихолевая кислота 144
 Декстрины 66
 Декстроза см. Глюкоза
 Десмолазы 322
 — свойства и роль 327
 Десмолиз 333
 Десмоферменты 320
 Диабет 158
- Diabetes insipidus 297
 — mellitus 114, 158
 Диазореакция 180
 α , β -диаминокапроновая кислота 176
 Диалуровая кислота 236
 Диаминофосфатиды 125
 Диаминурия 218
 Диастаза см. Амилаза
 Digitalis 77
 Дигитонин 143
 Диглицериды 123
 Диглицилглицин 185
 Диглюкозиды 50
 Диiodтирамин 179
 Диiodтирозин 179
 Дикарбоновые кислоты, роль 342
 Дикетопиперазины 195
 Диксантилмочевина 234
 Дилигноцерилдиглюкозамин фосфорнокислый 504
 Диметиламинопиримидин 357
 Диметилгуанидин 247
 Диоксиацетон 50
 Диоксиацетонфосфорная кислота 94
 2,5-диоксидигидропиперазин 197
 Диоксипурин 263
 Диоксистеариновая кислота 124
 2,5-диоксифенилпировиноградная кислота 223
 3,12-диоксихолановая кислота см. Дезоксихолева кислота
 Диолеостеарин 121
 Дипептид 187
 Дипептидазы 325, 326
 Дисахариды 27, 50 и сл.
 — общие свойства 51
 — представители их 55 и сл.
 — типа мальтозы 53
 — типа трегалозы 52
 — типы их 52 и сл.
 Диссимиляция 15
 Диурат 276
 1,3-дифосфоглицеринальдегид 98
 1,3-дифосфоглицериновая кислота см. Эфир Негелейна и Бремеля
 Дифосфопиридинпротеид 317
 Дубление 209
 Дульцит 45
 Дыхательные пигменты 335
 Дыхательный коэффициент 89
 — фермент 335
 — — Варбурга 335
 — — химическая природа 313
- Желатина 209
 Железо, всасывание его 287
 — мочи 462
 — содержание в органах 292, 294
 — — и роль в организме 294

- Железы внутренней секреции см.**
 Эндокринные железы
Желтуха 424
Желтый фермент 315, 336, 342
Желудочный сок 417 и сл.
 — — состав 213, 417
 — — — и свойства 417
 — — ферменты 418
Желчные камни 424
 — кислоты 122, 143, 466
 — — парные 143
 — пигменты 422, 466
Желчь 422
 — физиологическая роль 423
Жидкость Рингер-Локка 286
Жир(ы) 117 и сл., 485
 — взаимоотношения с белками 278
 — — — углеводами 278
 — всасывание 148
 — гидрогенизация 123
 — запасные 121
 — нейтральные 117 и сл.
 — обмен их 146 и сл.
 — — — внутриклеточный 152
 — омыление 122
 — переваривание их 146, 147
 — прогоркание 123
 — свободные 121
 — судьба после всасывания 151 и сл.
 — температура плавления 122
 — физиологическая ценность 254
Жирные кислоты, β -окисление их
 (тебрия Кноопа) 156, 157
 — — ω -окисление 156
Жировой гормон 404
 — обмен см. Жиры, обмен их
- Зимаза** 92
Зобная железа 397 и сл.
Зоди 204
Зоостерины 137
- Изомерия** 27
Изотонические растворы 286
Изоэлектрическая точка 205
Icterus см. Желтуха
Имидазол 180
 α -имидазолэтиламин см. Гистамин
Иминоглутаровая кислота 227
Иминопептидазы 326
Инвертаза см. Сахараза
Индиго синее 460
Индикан 253
Индоксил 252
Индоксилглюкуроновая кислота 75
Индоксилосерная кислота 252, 253
Индол 250
 β -индол- α -аминопропионовая кислота см. Триптофан
- Индолэтиламин** 180
Инкрет 390
Инкреторные железы см. Эндокринные железы
Инозин 266
Инозиновая кислота 265
Инозит 72, 369, 485
Инсулин 406
Интермедин 377
Инулин 69
Иод, роль в организме 293
 — содержание в различных органах 293
 — — в щитовидной железе 293
Иодтирин 293
Ионы, роль в организме 290
- Кадаверин** 177, 254
Казеин 475
Казеиноген 475
 — аминокислотный состав 184, 185
Кал 425
Калий мочи 462
 — роль в организме 289 и сл.
Калориметрическая бомба 254
Кальциевый обмен, патология 291
Кальций мочи 462
 — роль в организме 290 и сл.
 — — при свертывании крови 434
 — содержание в органах 299
Кальцифероль 379
Камеди 71
Канницаро реакция 333
Каприловая кислота 154
Каприновая кислота 154
Карбаминовая кислота 169
Карбаминоорнитин 176
Карбоангидраза 323, 449
Карбогидразы 79, 321, 324
Карбоксигемоглобин 442
Карбоксилаза 322
Карбоксиполипептидазы 326
Карнитин 249
Карнозин 192, 248, 483
 — формула 248
Каротин(ы) 349
Каротиноиды 349
Каталаза 314, 323, 344
 — химическая природа 314
Катализ 303
Катализаторы 303 и сл.
Катафорез 307
Катепсин 326
Cachexia strumipriva 391
Керазин 504
Кератин 209
 — аминокислотный состав 184, 185
Кератомалиция 339
Кетогексоза 26
2-кетогулоновая кислота 349

- Кетозы 46
 Кефалин 125, 130
 Кислород, перенос кровью 446
 Кишечный сок 424
 Клетчатка см. Целлюлоза
 Клубеин 208
 Кодегидразы 100
 Кокарбоксилаза, формула 359
 Коллаген 209
 Коллоиды лиофильные 204
 Coma diabeticum 160
 Копростан 139
 Копростерин 139, 141
 Кортикалин 401
 Кортикостерон 401
 Кортин 400
 Коферменты 311
 Коэффициент дыхательный см. Ды-
 хательный коэффициент
 — окисления молочной кислоты 104
 Крахмал 65 и сл.
 — животный см. Гликоген
 — молекулярный вес 68
 — растворимый 65
 — структура 66, 77
 Креатин 238 и сл., 458, 480
 — образование 242 и сл.
 — содержание в мышцах 243, 480
 Креатинин 238, 458
 Креатининовый коэффициент 240
 Креатиновый обмен 241, 242
 Креатинфосфорная кислота 482, 504
 — — роль ее 491 и сл.
 Креатурия 244, 458
 Крезол 451
 Крезолосерная кислота 251
 Кремний, содержание в организме
 294, 295
 Кретинизм 391
 Криптоксантин 352
 Кровяная плазма 429
 — — пигменты 432
 — — состав 429
 Кровяная сыворотка 433, 436
 — — состав 434
 Кровяные пластинки см. Тромбо-
 циты
 — тельца белые см. Лейкоциты
 — — красные см. Эритроциты
 Кровь 427 и сл.
 — перенос кислорода 446
 — реакция 428
 — регуляция реакции 446
 — свертывание 433 и сл.
 — — механизм 344
 — свойства 427 и сл.
 — щелочные резервы 428
 Ксантгидрол 234
 Ксантин 263
 — окисление в мочевую кислоту 274
 Ксантиндегидраза 338
 Ксантинооксидаза 274, 338
 Ксантопротеиновая реакция 177
 Ксантофиллы 432
 Ксерофтальмия 348
 l-ксилоза 48
 Кумыс 474
 Лактаза 59, 425
 Лактацидоген 484
 Лактикодегидраза 100
 Лактобиоза см. Лактоза
 Лактоза 58
 — молока 474
 Лактофлавин 362
 — синтез 362
 Лактофлавинофосфорная кислота
 316
 Ланолин 142
 Лауриновая кислота 123
 Левулеза см. Фруктоза
 Легумин 208
 — аминокислотный состав 184, 185
 Лейкоциты 427
 Лейцил - триглицид - лейцил - три-
 глицид - лейцил - триглицид - лей-
 цил - пентаглицид - глицин 190
 Лейцин 173
 Лецитальбумин 127
 Лецитин(ы) 126 и сл.
 — переваривание 150
 — свойства 127
 — структура 126
 — формула 127
 Лецитиназа 324
 Лигноцериновая кислота 504
 d-лизин 176
 Линолевая кислота 123
 Липазы 123, 320, 419, 421
 Липиды 117 и сл.
 Липоиды 125
 Липолитические ферменты см. Ли-
 пазы
 Литохолевая кислота 144
 Лихенин 71
 Люмилактофлавин 361
 Люмифлавин 363
 Магний мочи 462
 — роль в организме 291 и сл.
 — содержание в органах 292
 Маликодегидраза 342
 Мальтаза 57, 66, 417
 — слюны 417
 Мальтобиоза см. Мальтоза
 Мальтоза 51, 57, 58
 Маннаны 71
 Маннит 45
 α -манноза 45

- β -манноза 45
 d -манноза 34, 45
 l -манноза 34
 Маннозамин 73, 210
 Маргарин 124
 Масла 121
 Масляная кислота 123
 Мезобилирубин 461
 Медицинская химия 22
 Медь, роль в организме 294
 Медь-протеид 319, 343
 Меланины 462
 Меланогены 462
 Мелибиоза 62
 Мелитриоза см. Рафиноза
 Ментолглюкуроновая кислота 250
 Меркаптуровая кислота 218, 250
 Метиламиноэтанолпирокатехин см. Адреналин
 Метилгликоколл см. Саркозин
 Метилгликоциамидин 238
 Метилгликоциамин 238
 Метилглюкозиды 76
 Метилгуанидин 247
 α -метилгуанидиноуксусная кислота см. Креатин
 Метилдикетопиперазин 196
 Метилкарнозин см. Анзерин
 Метилмеркаптан 254
 2-метил-1,4-нафтохинон 388
 Метилпентозы 49
 Метилпиперазин 196
 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон см. Филлохинон
 Метил-этил- α -аминокапроновая кислота 174
 Метионин 173
 Микостерины 137
 Микседема 391
 Миллоновский реактив 178
 Минеральные вещества 284 и сл.
 — — выделение 288
 — — роль в организме 285 и сл.
 — — судьба в органах пищеварения 286
 Миоген 479
 Миогенфибрин 479
 Миоглобин 478
 Миозин 208, 479
 Миозиноген 478
 Миозин-фибрин 479
 Миохром 479
 Миристиновая кислота 123
 Мирициловый спирт 123
 Мозг, динамика химическая 511 и сл.
 — ферменты 505
 Мозговой придаток см. Гипофиз
 Молозиво 477
 Молоко, жир его 474
 Молоко, казеиноген его 475
 — образование 477
 — отдельные составные части 474 и сл.
 — свертывание 476
 — свойства 471
 — скисание 474
 — состав 472
 — ферменты 476
 Молочная кислота 100
 — — крови 431
 — — мышц 484
 — — появление в желудке 418
 Молочный сахар см. Лактоза
 Моноаминофосфатиды 125
 Моноглицерины 123
 Мононуклеотиды 264
 Монопептид 188
 Моносахариды 27, 37 и сл.
 Моносахариды, брожение 37
 — действие кислот 34
 — — щелочей 35
 — общие свойства 27
 — продукты восстановления 35
 — — окисления 35
 Моноурат 275
 Моча 450
 — азот ее 455
 — аммиак ее 453, 457
 — ацетоновые тела 468
 — белковые вещества 464
 — гормоны ее 462
 — желчные кислоты 466
 — — пигменты 466
 — количественный состав 454
 — количество 451
 — креатинин ее 458
 — кровь 465
 — мочевина ее 456
 — неорганические составные части 462
 — осмотическое давление 454
 — рН 453
 — пигменты ее 461
 — пуриновые основания ее 459
 — реакция 452
 — сахар в ней 466
 — свойства 451 и сл.
 — составные части нормальные 454 и сл.
 — — — патологические 464
 — удельный вес 454
 — цвет 452
 Мочевая кислота 275, 458
 — — синтез у птиц и рептилий 235
 Мочевина 456
 — азотнокислая 456
 — образование 229
 — — в печени из аргинина 230
 — — по Кребсу 230 и сл.

- Мочевина, образование по Ненскому и Шмидебергу 230
 — свойства 233
 Мочевые камни 469
 Мочеизнурение несахарное 297
 Мукоиды 210
 Мукоитиносерная кислота 73, 210
 Муконовая кислота 223
 Мультиротация см. Мутаротация
 Муравьиная кислота 168
 Мурексид 276
 Мурексидная реакция 276
 Мускарин 129
 Мускулин 478
 Мутаротация 40
 Муцин(ы) 73, 210, 465
 Мыла 118
 Мышечная плазма 478
 — строма 479
 Мышечный сахар см. Инозит
 Мышцы, анаэробные реакции в них 493
 Мышцы, белки их 478
 — биохимия их 478 и сл.
 — влияние питания 501
 — — тренировки 500
 — гладкие, состав 486
 — динамика 488
 — липиды их 117
 — минеральные вещества их 486
 — обмен углеводов 488
 — окоченение 487
 — — тепловое 487
 — — трупное 487
 — — химическое 487
 — поперечнополосатые, состав 428 и сл.
 — физико-химические процессы в них 499
 — экстрактивные азотистые вещества их 480 и сл.
 — — безазотистые вещества 484

 Надпочечники 397 и сл.
 Натрий мочи 462
 — роль в организме 290 и сл.
 Нейрин 130
 Нейроглобулин 503
 Нейрокератин 503
 Нейростромин 503
 Неорганические вещества см. Минеральные вещества
 Нервная система, биохимия 503
 — ткань, белки 503
 — — липоиды 503
 — — состав 503
 — — — различных частей 505 и сл., 510
 — — экстрактивные вещества 504
 Нервон 135

 Никотиновая кислота 365
 Никотиновой кислоты амид 365
 Нингидрин 181
 Норвалин 173
 Норлейцин 174
 Нуклеаза 270, 425
 Нуклеин 260
 Нуклеинацидаза 270, 425
 Нуклеиновая(ые) кислота(ы) 261 и сл.
 — — зобной железы, формула 267
 — — обмен внутриклеточный 271
 — — постепенный гидролиз 267 и сл.
 — — простые 264
 — — структура 268, 269 и сл.
 Нуклеогистоны 208
 Нуклеозидаза(ы) 324
 Нуклеозиды 264 и сл.
 Нуклеопротеиды 210, 260 и сл., 503
 — обмен 270 и сл.
 — переваривание 270
 Нуклеотидазы 324
 Нуклеотиды 264 и сл.
 Нутрамини см. Витамины

 Обмен веществ 15
 Овомукоид 210
 Озаны 35
 Окисление биологическое, механизм 327
 — гидрокластическое 332
 Окислительные системы без переносчика водорода 338
 — — различные 338
 — — с переносчиками водорода и кислорода 339
 Околощитовидные железы 394, 396 и сл.
 — — гормоны их 394
 Оксигемин 439
 Оксигемоглобин 441
 Оксигеназы 330
 Оксидазы 323, 343
 Оксиглютаминовая кислота 175
 β -оксималяная кислота 159, 469
 Оксиметилфурфурол 37, 47
 γ -оксипирролидин- α -карбоновая кислота см. Оксипролин
 l-оксипролин 181
 l-оксипропионовая кислота см. Молочная кислота
 Окситоцин 404
 p-оксибензилаланин 178
 p-оксибензилпириновинградная кислота 223
 p-оксибензилэтиламин см. Тирамин
 Оксиэтиламин 128
 Олеиновая кислота 119
 Олеопальмитобутирин 121

- Олигурия 451
Омоложение 408
Оптическая деятельность соединенный 28
Оптоны 393
Орастин 404
Организмы, химический состав 24
Орнитин 175
— образование из аргинина 231
Орнитуровая кислота 218
Орофизин 404
Осмотическое давление 285
Оссеомукоид 210
Острова Лангерганса 405
pH активный 428
— редуцированный 428
- Пальмитиновая кислота 119
Пальмитодистеарин 121
Пальмитоолеостеарин 121
Панкреатическая железа, внутренняя секреция 405
— — роль в регулировании углеводного обмена 405
Панкреатический сок 420 и сл.
— — ферменты 420
Пантотеновая кислота 366
Папаин 326
Папаиназы 321
Парабиоз 113
Парагематин 441
Параказеин 213
Парамиозиноген 478
Паращитовидные железы см. Окощитовидные железы
Парные глюкуроновые кислоты 251
— серные кислоты 251
Пастер-мейергофская реакция 104
Пектиновые вещества 71
Penicillium glaucum 174
Пентаметилендиамин см. Кадаверин
Пентапептид 187
Пентоза(ы) 47, 71, 467 и сл.
Пентозаденин 265
Пентозофосфорная кислота 265
Пентозурия 48
Пепсин 213, 418
— кристаллический 418
Пепсины 321
Пептидазы 321, 326
Пептиды 191
Пептоны 186, 191
Пероксидазы 314, 323, 343
— химическая природа 214
Печень, гликогенная функция ее 85 и сл.
— функциональная диагностика ее 88
Пиперазин 195
Пиран 43
Пирановые кольца 43
Пиранозы 43
Пиридиннуклеотиды 317
Пиридинпротеиды 317
Пиримидиновое ядро 263
Пиримидиновые основания 263
Пировиноградная кислота 156
Пирролидин 181, см. Пролин
Питуитрин 404
Пищеварение, химия его 415 и сл.
Пищевые вещества дополнительные см. Витамины
— — специфически - динамическое действие 259
— — физиологическая ценность 255
— продукты, содержание витаминов 346 и сл.
Плодовый сахар см. Фруктоза
Подагра 276
Полиазы 324
Полинуклеотидаза 270
Полинуклеотиды 268
Полипептиды 187
— изомерия 191, 192
Полипептиды, свойства 187, 191
— синтез их 187
Полисахариды 27, 62
— коллоидальные 50 и сл.
— кристаллизующиеся 51
— — более сложные 50
— некристаллизующиеся 50
— сложные, строение 64
Полиурия 451
Полифенолоксидаза 343
Половые гормоны женские 410
— — мужские 408 и сл.
— железы 407
Полуацеталь 42
Порфин 438
Порфирины 438
Прегнандиол 413
Преципитины 215
Прогестерон 413
Пролактин 404
Проламины 208
Пролан 403
Пролин 181
Пролиназы 325, 326
Простетическая группа протеидов 209
Протагон 135
Протаминазы 326
Протамины 174, 208
Протеазы 79, 325
— типы (табл.) 325
Протеиды 209 (см. также Белки)
Протеиновые кислоты 460
Протеиноиды 209
Протеиназа 321, 326

- Протеины 165, 209
 Протеолитические ферменты 186
 Протопорфирин 438
 Протромбин 432
 Птиалин 71, 416
 Птиалола см. Мальтоза
 Птомаины 176
 Пурин(ы) 261
 — превращения в организме 273
 и сл.
 Пуриндезаминазы 262, 325
 Пуриновое ядро 261
 Пуриновые основания 261
 — — мочи 459
 Путресцин 175, 176, 254
- Рамноза 25, 49
 Рафиноза 61
 Рахит 291, 377
 Рацемическое соединение 29
 Реакция Канниццаро 333
 — Селиванова 46
 — Толленса 38
 Редокс-системы 329
 d-рибодезоза см. Дезоксирибоза
 Рибоза 48
 Рибозофосфорная кислота 233
 Рибофлавин 316
 Риноловая кислота 123
 Ряд Гофмейстера 206
Russula delica 178
- Салмин 209
 Сапонины 142
 Саркозин 171
 Сахарара 56, 80, 425
 Сахариды см. Моносахариды
 Сахарная кислота 35
 Сахарное мочеизнурение см. Диабет
 Сахарный укол 111
 — центр 111
 Сахаробиоза см. Сахароза
 Сахароза 55 и сл.
Saccharomyces apiculatus 309
 Себациновая кислота 156
Sedimentum lateritium 469
 Секретин 391
 Селезенка, участие в холестерин-
 вом обмене 163
 Семенники, внутренняя секреция
 408
 Сент-Гиорги теория о роли дикар-
 боновых кислот 342
 Сера мочи 463
 — содержание в организме 294
 Серин 172
 Серинфосфорная кислота 210
 Серицин 209
 Сероводород 250
- Симплекс 310
 Синигрин 77
 Синтонин, аминокислотный состав
 184, 185
 Ситостерин 137
 Скатокил 253
 Скатокилсерная кислота 253
 Скатола 250, 253
 Скомбрин 209
 Скорбут см. Цынга
 Слипки 472
 Слизовая кислота 45
 Слюна 415 и сл.
 — реакция 416
 — свойства 415
 — состав 416
 — ферменты ее 416
 Солодовый сахар см. Мальтоза
 Соляная кислота желудочного сока
 417
 — — — ее роль 417
 Сорбит 34
 Сорбоза 374
 Спазмофилия 395
 Спермацет 124
 Специфически-динамическое дейст-
 вие пищевых веществ 258
 Спиртовое брожение 89
 Спонгин 207
 Стеапсин 421
 Стеариновая кислота 118
 Стеародипальмитин 120
 Стереизомерия 28
 Стериды 117 и сл., 137
 — обмен их 146
 Стерины 137
 — переваривание 150
 Стеркобилин 461
 Стигмастерин 137
 — формула 140
 Строфантин 77
Strophantus Combe 77
 Стурин 195
 Сукцинодегидраза 333, 342
 Сульфатазы 321
 Супраренин см. Адреналин
 Сфингозин 125, 132, 504
 Сфингомиэлин 132, 504
 Сфингофосфоаминолипиды 132
 Сычужный фермент см. Химозин
- Талоза 39
 Таурин 173
 Тауродезоксихолевая кислота 144
 Таурохолевая кислота 143, 173
 Тейхмана проба 440
 Тестостерон 409
 Тетания 395
 — гуанидиновая 396
 — паратиреопривная 395

- Тетраметилендиамин см. Путресцин
 Тетрапептид 187
 Тиазол 357
 Тимин 264
 Тиохром 357
 Тиоэтиламин 224
 Тирамин 178
 Тиреоглобулин 391
 Тиреоидэктомия 391
 l-тирозин 178
 Тирозин, окислительное дезаминирование 220
 — роль, в организме 257
 Тирозиназа 178, 343
 — химическая природа 319, 320
 Тироксин 257, 393
 Токоферол 385
 Тонефин 404
 Трегалоза 52
 Треонин 257
 Триглицериды 118
 Триметилаллоксазин 316
 γ -триметил- β -оксибутиробетин см. Карнитин
 Триоза(ы) 50
 Триолеин 119
 Триоксиглутаровая кислота 48
 3, 7, 12-триоксихолановая кислота см. Холевая кислота
 Трипальмитин 119
 Трипептид(ы) 187
 Трипсин 326, 420
 Трипсиноген 214
 Триптазы 321
 l-триптофан 170, 179
 Триптофан, превращение в индол 250
 Трисахариды 27, 61
 Тристеарин 119
 Трифосфопиридиннуклеотид 317, 318
 Трифосфопиридинпротеид 317
 Тромб 435
 Тромбин 435
 Тромбоген 435
 Тромбоз 435
 Тромбокиназа 435
 Тромбоциты 427
 Тростниковый сахар см. Сахароза
 Трупный воск 282
 Туберин, аминокислотный состав 184, 185

 Углеводный обмен см. Углеводы, обмен их
 Углеводы 24 и сл.
 γ -углеводы 43
 Углеводы, аллоиморфные формы 43
 — взаимоотношения с белками 278 и сл.
- Углеводы, взаимоотношения с жирами 280, 281
 — всасывание 81
 — группа их 28
 — номенклатура 24
 — обмен их 84
 — — анаэробный в мышцах 94
 — — — при спиртовом брожении 101
 — — аэробный 104
 — — патология 110 и сл.
 — — промежуточный 84 и сл.
 — — регуляция 110 и сл.
 — общая характеристика 24 и сл.
 — определение понятия 25
 — превращения в органах пищеварения 79 и сл.
 — — при гликолизе в мышцах 89 и сл.
 — — — спиртовом брожении 89 и сл.
 — производные их 72 и сл.
 — простые 27
 — сложные 27
 — — кристаллизующиеся 27
 — — некристаллизующиеся 27
 — физиологическая ценность 254
 — фосфорилирование их 92
 — — при гликолизе 92
 — циклические формулы 40 и сл.
 Уксусная кислота 107
 Ультрафиолетовые лучи и витамин D 378
 Урат вторичный 275
 Урат первичный 275
 Урацил 264
 Уреаза 322, 325
 — кристаллическая 311
 Уридин 267
 Уриказа 323, 338
 Уробилин 461
 Уробилиноген 461
 Уророзеин 461
 Урохлораловая кислота 468
 Урохром 461
 Уроэритрин 461

 Фазеолин, аминокислотный состав 184, 185
 Фенантрен 138
 Фенацетуровая кислота 153
 Фенилаланин 170
 γ -фенил- α -аминомасляная кислота, схема расщепления 221
 Фенилглюкозогидразон 36
 Фенилглюкозозон 36
 Фенилпропионовая кислота 156
 Фенилгидразин 46
 Фенилфруктозозон 36
 Фенилфруктозогидразон 36

- Фенилкетопропионовая кислота 154
 Фенилоксипропионовая кислота 154
 Фенилэтиламин 177
 Фенолгликуроновая кислота 75, 252
 Фенолоксидаза 343
 — химическая природа 319
 Фенолосерная кислота 251, 460
 Фенолы, образование в кишечнике 250
 Феномен Тиндаля 304
 Фермент дыхательный см. Дыхательный фермент
 — желтый см. Желтый фермент
 — Шардингера 315
 Ферменты 78, 298
 — адсорбция 306
 — активная группа их, 310 и сл.
 — доказательства определенных группировок в молекуле 312
 — зависимость действия от pH 305
 — защитные 432
 — как электролиты 306
 — катафорез 306
 — классификация 320 и сл.
 — коллоидальное состояние 304
 — коллоидальный носитель 310 и сл.
 — кристаллические 311 и сл.
 — молекулярный вес 305
 — номенклатура 320
 — общая химия 298 и сл.
 — очистка 310
 — развитие учения о них 298
 Ферменты, роль отдельных представителей 323 и сл.
 — свойства их 303 и сл.
 — отдельных представителей 323 и сл.
 — специфичность 307
 — температурный оптимум 304
 — термолабильность 304
 — химическая природа 309 и сл.
 — элюция 307
 Ферон 310
 Фиброин 208
 — аминокислотный состав 184, 185
 Фибриноген 208, 429
 Фиброин 200
 — аминокислотный состав 184, 185
 Физиологический раствор 286
 Филлопиррол 437
 Филлопирроловая кислота 437
 Филлохинон 388
 Филлоэритрин 446
 Фитаза 324
 Фитин 73
 Фитостерины 137
 Флавины 261
 Флоридзин 77
 Фолликулин 410
 Формолтитрование по Зеренсену 182
 Фосфаген 482
 Фосфатазы 320, 324
 Фосфатиды 117, 124 и сл.
 — насыщенные 125
 — ненасыщенные 125
 — обмен их 136, 160
 — переваривание 136
 — роль в организме 135
 Фосфатурия 463
 Фосфоамидазы 329
 3-фосфоглицеринальдегид см. Глицеринальдегидфосфорная кислота
 Фосфоглицериновая кислота 99
 2-фосфоглицериновая кислота 99
 3-фосфоглицериновая кислота 98, 99
 Фосфокреатин 482
 Фосфомутазы 324
 Фосфопировиноградная кислота 99
 Фосфопротеиды 210
 Фосфор мочи 463
 — радиоактивный 101
 — содержание в организме 293
 Фосфорилазы 93, 95, 321
 Фосфорилирование при всасывании 82 и сл.
 — путем переэстерификации 93
 — углеводов при брожении 92
 — — пути 93 и сл.
 Фосфороллиз гликогена 85
 — — схема 92
 Фосфотриозы 94
 Френозин 134
 Фруктоза 34, 466
 — превращение в глюкозу 83
 d-фруктоза 31, 32 и сл.
 l-фруктоза 31
 β-фруктозидаза 321
 Фруктозо-1,6-дифосфорная кислота см. Эфир Гарден-Йонга
 Фруктозо-6-фосфорная кислота см. Эфир Нейберга
 Фруктопираноза 46
 Фруктофураноза 46
 Фтор, роль в организме 293
 Фумараза 323
 Фумаровая кислота 342
 Фуран 43
 Фуранозы 43
 Фурфурол 37
 Хенодесоксихолевая кислота 144
 Химическая корреляция 390
 Химозин 419
 Хитин 71
 Хитобиоза 71
 Хитозамин 73
 Хлор мочи 463
 — роль в организме 292 и сл.
 Хлорацетилглицин 188

Хлороз 287
Хлорофилл 32
— А 444
— Б 444
Холановая кислота 144
Холевая кислота 144
Холеиновая кислота 145
Холепразин 422
Холестан 138
Холестериды 137
Холестерин 137, 504
— обмен 163
— свойства 143
— формула 140
Холетелин 422, 423
Холецианин 423
Холин 128
— производные 129
Холинастераза 129, 321
Холофермент 311
Хондрозамин 74, 210
Хондроитиносерная кислота 74, 210
Хондропротеины 210
Хондромукоид 210
Хордеин 204
— аминокислотный состав 184, 185
Хромафинная система 397
Хромогены 332
Хромопротеиды 209

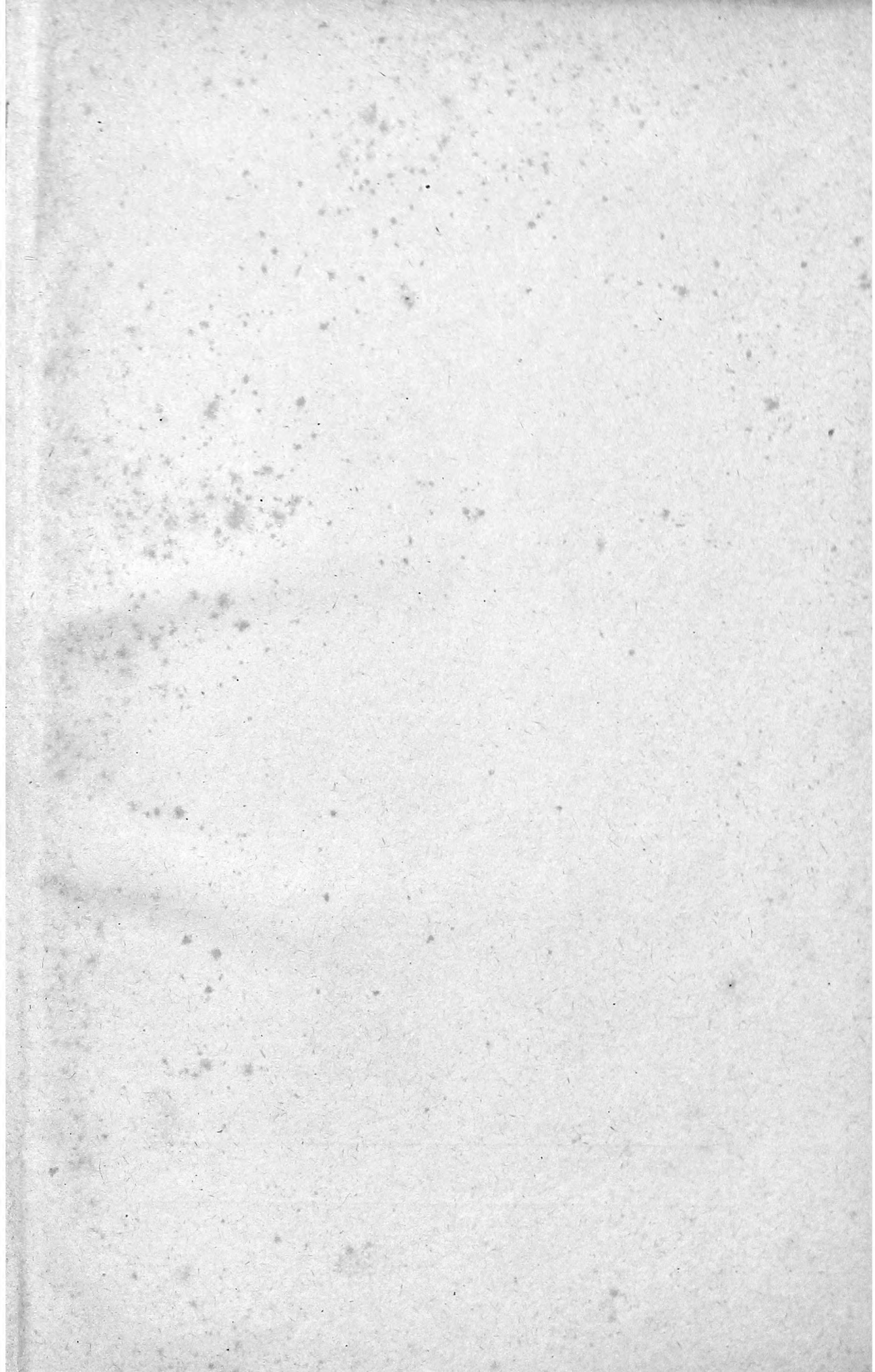
Цеин 208
— аминокислотный состав 184, 185
Целлобиаза 81
Целлобиоза 59, 68, 81
Целлюлоза 68 и сл.
Цереалоза см. Мальтоза
Цереброзиды 134, 504
Цереброн 134, 504
Цереброновая кислота 134, 504
Цетиловый спирт 124
Циануровая кислота 234
Циклозы 72
Циклопентанопергидрофенантрен 138
Цистеин 173
— роль в окислительно-восстановительных процессах 337
Цистеиновая кислота 173
Цистеин 172
Цистинурия 469
Цитидин 267
Цитозин 263
Цитохромы Кейлина 335

Цитруллин 176
Цукроза см. Сахароза
Цынга 369

Человеческое тело, элементарный состав 24

Щавелевоуксусная кислота 107
Щитовидная железа 391
— — гормоны ее 392

Эдестин 208
Эквиденин 412
Эквилин 412
Эктопептидазы 326
Эктопротеиназы 326
Эндокринные железы 390 и сл.
Эластин 209
— аминокислотный состав 184, 185
Эмульсин 77
Эндопептидазы 326
Эндопропротеиназы 326
Эндоферменты 320
Энзимы 300 (см. также Ферменты)
Энольная форма гексоз 38
Энтерокиназа 421
Эпинефрин см. Адреналин
Эргостерин 137
— формула 141
Эрепсин 214, 424
Эритроциты 427
— состав 436
Эруковая кислота 123
Эстеразы 79, 320, 323
Эстрадиол 412
Эстран 411
Эстриол 412
Эстрон см. Фолликулин
Этиопорфирин 438
Эфир Гардена-Ионга (фруктозо-1,6-дифосфорная кислота) 91
— Кори (глюкозо-1-фосфорная кислота) 93
— Негелейна и Бремеля (1,3-дифосфоглицеро-вая кислота) 98
— Нейберга (фруктозо-6-фосфорная кислота) 91
— Робисона (глюкозо-6-фосфорная кислота) 85, 91
— Эмбдена 85, 91
Эфиросерные кислоты 460
Янтарная кислота 342



Цена 21 руб. 50 коп.