

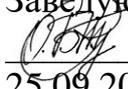
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ П.М. МАШЕРОВА»

Факультет химико-биологических и географических наук

Кафедра химии и естественнонаучного образования

СОГЛАСОВАНО

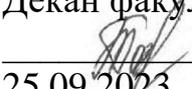
Заведующий кафедрой

 О.М. Балаева-Тихомирова

25.09.2023

СОГЛАСОВАНО

Декан факультета

 Т.А. Толкачёва

25.09.2023

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
ПО УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ

БИОХИМИЯ

для специальностей I ступени высшего образования
факультета физической культуры и спорта

Составители: А.А. Чиркин, Е.О. Данченко, Т.А. Толкачёва

Рассмотрено и утверждено

на заседании научно-методического совета 30.10.2023, протокол № 1

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072.я73
Б63

Печатается по решению научно-методического совета учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова». Протокол № 2 от 20.12.2023.

Составители: профессор кафедры химии и естественнонаучного образования ВГУ имени П.М. Машерова, доктор биологических наук, профессор **А.А. Чиркин**; профессор кафедры химии и естественнонаучного образования ВГУ имени П.М. Машерова, доктор медицинских наук, профессор **Е.О. Данченко**; декан факультета химико-биологических и географических наук ВГУ имени П.М. Машерова, кандидат биологических наук, доцент **Т.А. Толкачёва**

Рецензенты:
кафедра химии УО «ВГАВМ»;
профессор кафедры фундаментальной и прикладной биологии ВГУ имени П.М. Машерова, доктор биологических наук, доцент *Д.Д. Жерносеков*

Б63 Биохимия для специальностей I ступени высшего образования факультета физической культуры и спорта : учебно-методический комплекс по учебной дисциплине / сост.: А.А. Чиркин, Е.О. Данченко, Т.А. Толкачёва. – Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова, 2024. – 206 с.

ISBN 978-985-30-0117-4.

Учебно-методический комплекс разработан для студентов специальностей факультета физической культуры и спорта. Изучение дисциплины должно сформировать целостную систему знаний о химическом составе живых организмов, количественных характеристиках, а также физико-химических и биологических свойствах природных соединений, основных путях обмена веществ, механизмах регуляции и взаимосвязи метаболических процессов. В издании представлены пояснительная записка, теоретический, практический разделы, а также раздел контроля знаний и вспомогательный.

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072.я73

ISBN 978-985--30-0117-4

© ВГУ имени П.М. Машерова, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА	4
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	6
МОДУЛЬ 1. ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ. БИОЭНЕРГЕТИКА. ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ	6
Тема 1. Введение в биохимию. Химический состав организма	6
Тема 2. Ферменты	19
Тема 3. Биохимия питания	29
Тема 4. Биоэнергетика	34
Тема 5. Обмен углеводов	44
Тема 6. Обмен липидов	56
Тема 7. Обмен белков	70
МОДУЛЬ 2. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	82
Тема 8. Витамины	82
Тема 9. Гормоны	104
МОДУЛЬ 3. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. БИОХИМИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ УТОМЛЕНИЯ, ВОССТАНОВЛЕНИЯ, ДВИГАТЕЛЬНЫХ КАЧЕСТВ. БИОХИМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СПОРТА	134
Тема 10. Биохимия мышечной ткани	134
Тема 11. Энергетика мышечной деятельности	145
Тема 12. Динамика биохимических процессов при мышечной деятельности	149
Тема 13. Биохимические изменения в организме при утомлении и в периоде отдыха	152
Тема 14. Биохимическая характеристика качества силы быстроты и выносливости спортсмена	156
Тема 15. Биохимический контроль в спорте	159
Тема 16. Биохимическая характеристика отдельных видов спорта	166
Тема 17. Современные тенденции развития биохимических исследований в спорте	174
ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	187
Ситуационные задачи и задания по модулю 1	187
Ситуационные задачи и задания по модулю 2	188
Ситуационные задачи и задания по модулю 3	190
РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ	192
Примеры тестовых заданий	192
Программные вопросы для контроля	195
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ	199
Содержание учебного материала	199
Перечни основной и дополнительной литературы	204
Организация самостоятельной работы студентов	205

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Биохимия относится к одной из важнейших фундаментальных дисциплин в системе образования студентов факультета физической культуры и спорта для решения комплекса проблем современного этапа научной и практико-ориентированной подготовки. Цель изучения учебной дисциплины – сформировать у студентов факультета физической культуры и спорта целостную систему знаний о химическом составе живых организмов, количественных характеристиках, а также физико-химических и биологических свойствах природных соединений, основных путях обмена веществ, механизмах регуляции и взаимосвязи метаболических процессов с учетом количественных характеристик и математико-компьютерных технологий их анализа. Задачами изучения данной дисциплины являются:

1) изучение количественных параметров в химических основах жизнедеятельности живых организмов;

2) рассмотрение механизмов реализации генетической информации и регуляции этих процессов с использованием биоинформационных технологий;

3) освоение основных приемов биохимического анализа количественного и качественного состава живых организмов.

Специалисту в области физической культуры и спорта необходимо знать устройство объекта своей профессиональной деятельности, он должен иметь представление о химическом строении организма, в том числе о тех биохимических процессах, которые лежат в основе жизнедеятельности. Тренер и спортсмен обязан понимать особенности биохимических процессов во время мышечной работы и отдыха после нее, уметь использовать данные закономерности для оптимального построения учебно-тренировочного процесса.

Современная биохимия тесно связана с молекулярной биологией, физиологией, генетикой, микробиологией, биотехнологией, биоорганической химией и является методологической основой для изучения на молекулярном уровне физиологических процессов с привлечением методов биоинформатики. Изучение учебной дисциплины позволит расширить научный кругозор студентов факультета физической культуры и спорта, способствовать их развитию как специалистов, использующих компьютерные технологии для оценки состояния здоровья и болезни на молекулярном уровне и получить знания, необходимые для проведения исследований на современном научно-методическом уровне.

Согласно образовательным стандартам высшего образования ОСВО 1-40 05 01-2021 освоение учебной дисциплины должно обеспечить формирование компетенции БПК-6: оценивать по основным биохимическим показателям функциональное состояние организма человека, переносимость

физических нагрузок, характер протекания восстановительных процессов в период отдыха.

В результате усвоения дисциплины студент должен

знать:

– химические основы жизнедеятельности, включая химическое строение и свойства природных соединений и их комплексов, основные пути и механизмы регуляции метаболизма, биохимические механизмы реализации генетической информации;

– теоретическую и практическую значимость биохимии, взаимосвязь с другими науками, позволяющими дать количественную оценку биохимических процессов;

– новейшие достижения в области биохимии и перспективы их использования в различных областях народного хозяйства, медицины, фармации;

уметь:

– использовать знания биохимии для количественного объяснения важнейших физиологических процессов, происходящих в органах и тканях человека и животных как в норме, так и при возникновении патологии;

– использовать вычислительные технологии при изучении биохимических процессов у человека и при экспериментальных исследованиях;

владеть:

– основными приемами количественного анализа химического состава живых организмов и структурных особенностей биологически активных веществ;

– методами компьютерного сопровождения количественного анализа химических веществ организма.

В соответствии с учебным планом учреждения высшего образования данная дисциплина «Биохимия» является компонентом учреждения высшего образования, модуль «Общая химико-биологическая подготовка». На изучение дисциплины отводится 108 часов, из них 48 аудиторных. Контроль в виде зачета.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

МОДУЛЬ 1. ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ. БИОЭНЕРГЕТИКА. ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ

Тема 1. Введение в биохимию. Химический состав организма

Биологическая химия (биохимия) – наука о химическом строении и функциях веществ, входящих в состав живой материи, и их превращениях в процессах жизнедеятельности. Совокупность этих превращений в постоянной взаимосвязи с окружающей средой обеспечивает функционирование живых организмов в условиях сбалансированности процессов синтеза и распада веществ в клетках и тканях.

Главной задачей биохимии является идентификация основных закономерностей биохимических процессов, выяснение взаимосвязи между структурой и функциями биомолекул, участвующих в реакциях клеточного метаболизма.

Биохимия изучает химию живой природы в широком диапазоне: от бактерий и вирусов до позвоночных и человека.

*В зависимости от объекта исследований условно выделяют: 1) биохимию микроорганизмов; 2) биохимию простейших; 3) биохимию растений; 4) биохимию животных (ветеринарную биохимию); 5) биохимию человека. Однако, несмотря на определенные, порой принципиальные различия в химическом составе и обмене веществ тех или иных видов живых организмов, существует *биохимическое единство* всех форм жизни.*

Выделяют следующие основные признаки живой материи: 1) способность к метаболизму; 2) сложность, высокий уровень структурной организации живой материи. Единицей биологической активности организма считается клетка: молекулы → мембраны, субклеточные органеллы → **клетки** → ткани → органы → организм; 3) изменчивость – способность к самостоятельному реагированию на воздействие окружающей среды изменением химического состояния и функционирования; 4) способность к точному воспроизведению за счет генетической информации, хранящейся в ДНК клеток.

Основные разделы и направления в биохимии:

1. Статическая биохимия – изучает химическую природу организма (биоорганическая химия).

2. Динамическая биохимия – изучает превращения химических веществ в организме (метаболизм).

3. Функциональная биохимия – изучает роль превращений химических веществ в организме в проявлении функций клеток, тканей, органов, организма.

Выделяют определенные разделы биохимии по направлениям исследований: биохимия спорта (биохимические процессы тренировок и восстановления); техническая биохимия (молекулярные основы хлебопечения, сыроварения, виноделия и пр.); медицинская биохимия (биохимические процессы в организме человека в норме и при патологии), эволюционная биохимия (эволюция обмена веществ в рамках эволюции живых организмов) и др.

Нарушение здоровья и развитие заболеваний через нарушение метаболизма может быть вызвано следующими факторами: 1) физическими агентами (механическая травма, экстремальная температура, изменение давления, радиация, электрический шок); 2) химическими агентами и лекарствами (токсины, лекарства); 3) биологическими агентами (вирусы, риккетсии, бактерии, грибы, паразиты); 4) гипоксией (кровопотеря, нарушение транспорта кислорода кровью, отравление дыхательными ядами); 5) генетическими факторами; 6) иммунологическими реакциями (анафилаксия, аутоиммунные заболевания); 7) дисбалансом питания (недостаточное и избыточное питание); 8) эндокринным дисбалансом (дефицит и избыток гормонов).

Общие представления о химическом составе живых организмов

В живых организмах присутствует более 70 химических элементов. В.И. Вернадский в книге «Биосфера» предложил группировать химические элементы биосферы «декадами» в зависимости от содержания в живых организмах (таблица 1.1.)

Таблица 1.1 – Элементарный состав тканей растений и животных

Номер декад	Элементы	Содержание в % на сырую ткань
Макроэлементы		
I	O, H	10
II	C	1
III	N, P, K, Ca, Si	0,1
IV	Mg, S, Fe, Na, Cl, Al	0,01
Микроэлементы		
V–VII	Mn, B, Cu, Zn, Ba, Li, Ni, Rb, F и др.	0,001–10 ⁻⁵
Ультрамикроэлементы		
VIII–XIV	Mo, I, As, Ag, Hg, Au, Pb, Ra и др.	10 ⁻⁶ –10 ⁻¹³

Высказано предположение, что химический состав живых организмов может явиться таксономическим признаком.

Около 98 % массы биосферы составляют четыре элемента – **водород, кислород, углерод и азот**. Они легко спаривают электроны и образуют прочные ковалентные связи. Малые размеры атомов этих элементов также способствуют образованию коротких, прочных химических связей. Молекулы с такими связями более устойчивы к действию физических и химических факторов. Большое значение имеет также способность перечисленных элементов образовывать кратные связи (двойные, тройные), благодаря чему они превосходят многие элементы по числу и разнообразию соединений с уникальными свойствами.

В пересчете на сухую массу в организме человека содержится С – 50%, О – 20%, Н – 10%, N – 8,5%, Са – 4%, Р – 2,5%, К – 1%, S – 0,8%, Na – 0,4%, Cl – 0,4%, Mg – 0,1%, Fe – 0,01%, Mn – 0,001%, J – 0,00005%. При недостатке йода и фтора в воде и пище возникают гипотиреоз (эндемический зоб) и кариес зубов. При недостатке железа – железодефицитная анемия.

Элементы-органогены (С, О, N, H, P, S) образуют две группы органических веществ живых организмов – биополимеры и низкомолекулярные биорегуляторы.

По химическому составу тело человека и животных включает 5 основных классов веществ (для человека массой 65 кг): 1) белки 11 кг (17%); 2) жиры 9 кг (13,8%); 3) углеводы 1 кг (1,5%); 4) вода 40 кг (61,6%); 5) минералы 4 кг (6,1%).

В составе организмов присутствуют карбоновые кислоты, углеводороды, амины, спирты альдегиды. Есть вещества, характерные только для растительных тканей: эфирные масла, алкалоиды, дубильные вещества. В отдельные группы должны быть выделены вещества, присутствующие в тканях живых организмов в небольших количествах, но играющих первостепенную роль в регуляции обмена веществ: гормоны, витамины, антибиотики, фитонциды, ферменты и др.

Белки и аминокислоты. Белки являются наиболее важными органическими молекулами живой материи. Белки встречаются в различных частях клетки животных и составляют около 50% сухого остатка клетки; в растениях содержится меньшее количество белков – 20–35%. Белки являются структурной и функциональной основой жизни.

Белки являются линейными неразветвленными полимерами, построенными из аминокислот.

Информация о структуре белка закодирована в ДНК. Все живые организмы используют 20 идентичных аминокислот (протеиногенных) и, за некоторым исключением, имеют одинаковый генетический код.

Функции белков могут быть разделены на 2 группы:

Структурные функции. Основными структурными белками являются *коллаген, эластин* (формируют костный матрикс, сосудистую систему и другие органы) и *α-кератин* (присутствует в эпидермальной ткани).

Динамические функции. Эти функции более разнообразны: ферменты, гормоны, факторы свертывания крови, иммуноглобулины, мембранные рецепторы, резервные белки, сократительные белки, дыхательные белки и др.

Элементарный состав белков. Белки преимущественно состоят из 5 главных элементов: С – 50–55%, Н – 6–7,3%, О – 19–24%, N – 13–19%, S – 0–4%. Кроме вышеперечисленных, белки могут содержать также другие элементы такие как Р, Fe, Cu, I, Mg, Zn и др. Содержание азота, как правило, постоянно и составляет 16%.

Различные ткани отличаются по содержанию белков. В пересчете на сухую массу в селезенке содержится 84% белков, в легких – 82%, в мышцах – 80 %, в костях – 24–28%.

Молекулярная масса белков. Белки относятся к высокомолекулярным соединениям, в состав которых входят сотни и даже тысячи аминокислотных остатков. Молекулярная масса белков колеблется от 6000 до 1000 000 Да (Дальтон) и выше в зависимости от количества отдельных полипептидных цепей в составе единой молекулярной структуры белка.

Классификация белков

Различают несколько принципов классификации белков: 1) по функции, 2) по химической структуре и растворимости и 3) по биологической (пищевой) ценности.

Классификация по функции

В таблице 1.2. приведена классификация белков по их функциям.

Таблица 1.2 – Классификация белков по функции

Функция	Характеристика
Ферменты или катализаторы, активаторы и ингибиторы ферментов	Для белков-ферментов характерна высокая степень структурирования молекулы, благодаря чему возможен катализ химической реакции в области активного центра и регуляция активности фермента через взаимодействие эффекторов с аллостерическим центром. Известны белки-активаторы (<i>апопротеин А1, СII</i>) и ингибиторы (<i>ингибиторы трипсина из поджелудочной железы, соевых бобов; ингибиторы протеиназ из яда гадюки, ингибитор химотрипсина из картофеля</i>).
Гормоны	Как правило, белки (м.м. 20-30 кДа), которые содержат небольшие фрагменты определяющие гормональную активность; относятся к группе непроникающих в клетку гормонов, на поверхности клеток взаимодействуют с рецепторами, гормональный эффект реализуется через внутриклеточные посредники (<i>гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы, паращитовидных желез, кальцитонин</i>).
Регуляторные белки	<i>Гистоны</i> стабилизируют структуру ДНК и регулируют функционирование генома (проявление матричной активности ДНК при ослаблении связей с гистонами); гетерогенная группа <i>негистоновых белков</i> (м.м. 5–200 кДа) участвует в формировании нуклеосом и взаимодействии с хроматином гормон-рецепторных комплексов, в регуляции процессов репликации, транскрипции и трансляции, белки теплового шока (стрессовые белки), G-белки регулирующие синтез циклических нуклеотидов, онкобелки и антионкобелки определяющие малигнизацию клетки.
Защитные белки	<i>Антитела (иммуноглобулины)</i> вырабатываются в ответ на введение антигенов, белки системы <i>свертывания крови</i> , белки системы <i>комплемента</i> , ферменты <i>обезвреживания ксенобиотиков</i> , <i>интерфероны</i> , <i>интерлейкины</i> , <i>лизоцимы</i> , <i>белки-антифризы</i> , <i>антивирусные белки растений</i> , <i>антибактериальные белки насекомых</i> .

Токсические белки	Высокомолекулярные белковые токсины микроорганизмов и растений представлены тремя типами белков. Мультимерные <i>дифтерийный и холерный токсины, токсин шигеллы</i> (АВ ₅ протеины) построены из одной субъединицы типа А (20, 28 и 32 кДа соответственно) и пяти субъединиц типа В (25, 12 и 7,7 кДа соответственно); субъединицы В связываются с клеточной поверхностью, а субъединица А проникает внутрь клетки, где блокирует синтез белков на рибосомах. Аналогично действуют растительные токсины – <i>рицин, абрин, модецин, лектин</i> . <i>Энтеротоксин</i> стафилококка или <i>гемолизин</i> кишечной палочки, встраиваясь в плазматическую мембрану, образуют в ней поры, через которые теряются важные компоненты цитоплазмы клеток. <i>Токсины ядов</i> змей представлены малыми белками – 6,7–7 кДа (примерно 60 аминокислотных остатков). <i>Токсические пептиды</i> ядов скорпиона, пчелы и осы состоят в среднем из 45 аминокислотных остатков. Эти токсины связываются с холинэргическими белками и оказывают нейротоксическое действие.
Транспортные белки	<i>Альбумины и глобулины</i> – переносчики различных веществ в плазме крови. <i>Порины</i> – образуют в каналах поры для переноса веществ через клеточные мембраны. <i>Транслоказы</i> – обеспечивают обмен компонентами различных компартментов клеток.
Структурные белки	<i>Структурные белки мембран</i> являются их структурными компонентами, склонны к агрегации и специфическим взаимодействиям (процессы самосборки), содержат в своем составе до 20% гидрофобных аминокислотных остатков и до 40% приходится на долю α -спиральных участков. Эти белки легко взаимодействуют с фосфолипидами мембран. Структурные функции выполняют также белки межклеточного матрикса (<i>коллаген, ретикулин, кератин</i>), <i>кристаллины, белки ядерного матрикса, белки цитоплазматического скелета</i> .
Сократительные белки	Участвуют в механическом сокращении для осуществления движения (обладают, как правило, аденозинтрифосфатазной активностью): <i>актин</i> и <i>миозин</i> мышц, белки <i>центральных и периферических фибрилл</i> жгутиков и ресничек простейших, жгутиков сперматозоидов, <i>тубулин аппарата</i> движения хромосом в процессе митоза, <i>миксомиозин</i> – нитевидный белок из плазмодия гриба физариума и др.
Рецепторные белки	Во внутренней среде организма служат для взаимодействия с молекулами-биорегуляторами. Локализуются в мембранных структурах клеток, а также могут быть в растворенном состоянии. Клетка, содержащая рецептор, является клеткой-мишенью для управляющего химического сигнала, а также для взаимодействия с липопротеинами или вирусами. Для восприятия сигналов внешней среды известны фоторецепторные белки (<i>опсин</i>), для оценки вкуса <i>сладкочувствительный белок</i> , для восприятия запаха <i>обонятельный белок</i> , для восприятия звука <i>холинорецепторные белки</i> ; в жизнедеятельности живых организмов важное место занимает рецепция ферромоннов, аттрактантов, репеллентов, стрессогенных веществ ран.

Классификация по химической природе и растворимости

Эта классификация наиболее распространенная. Она основана на аминокислотном составе, структуре, размере и растворимости. Различают 2 группы: простые и сложные (конъюгированные).

1. *Простые белки* (альбумин, кератин и др.) состоят только из аминокислот и делятся на:

а) *фибрилярные белки* имеют палочкообразную форму, нерастворимы в воде и физически прочные. Они выполняют структурные и защитные функции.

б) *глобулярные белки* представляют собой компактные сферические молекулы, водорастворимы. Глобулярные белки выполняют динамические функции (ферменты, иммуноглобулины и транспортные белки гемоглобин и альбумин).

2. *Сложные (конъюгированные)* белки состоят из простого белка, комбинированного с небелковым компонентом. Небелковая часть называется *простетической группой* (или конъюгированной группой). Белок без простетической группы называется *апопротеином*. Белковая часть с простетической группой называется *холопротеином*. Простетическая группа играет ключевую роль в *функционировании белка*.

Классификация на основе биологической (пищевой) ценности белков

Пищевая ценность белков определяется наличием незаменимых аминокислот. Согласно этой классификации белки делятся на 3 группы:

1. *Полноценные белки* – содержат 10 незаменимых аминокислот в необходимых пропорциях для обеспечения нормального роста (например, яичный белок, казеин молока).

2. *Частично полноценные белки*. Эти белки содержат сниженное количество одной или более незаменимых аминокислот и могут обеспечивать только умеренный рост (например, белок пшеницы и риса содержат недостаточное количество лизина, триптофана).

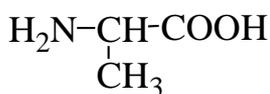
3. *Неполноценные белки*. Эти белки не содержат одну или более незаменимых аминокислот. Не могут обеспечить нормальный рост организма (например, желатин не содержит аминокислоту триптофан).

Характеристика аминокислот. Аминокислоты являются *структурной единицей белков*. Аминокислоты содержат *аминогруппу* ($-\text{NH}_2$), *карбоксильную группу* ($-\text{COOH}$), *атом водорода и боковую цепь*, связанную с α -углеродным атомом. Одна из 20 аминокислот, пролин, является, иминокислотой ($-\text{NH}-$), остальные 19 являются α -аминокислотами.

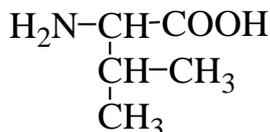
В природе выявлено около 300 аминокислот. Из них 20 входят в состав белков, их называют протеиногенными аминокислотами, которые обнаружены в структуре белков, полученных из различных организмов – животных, растений и микроорганизмов. Это является результатом универсальной природы генетического кода, обеспечивающей включение 20 аминокислот при биосинтезе белков.

Классификация аминокислот по полярности радикалов

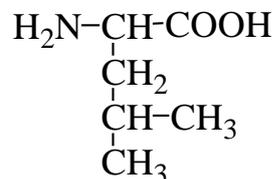
1. *Неполярные аминокислоты* (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, пролин). Эти аминокислоты гидрофобны. Имеют незаряженный радикал.



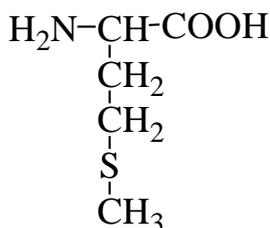
Аланин (Ала)



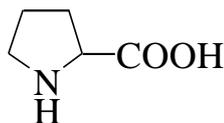
Валин (Вал)



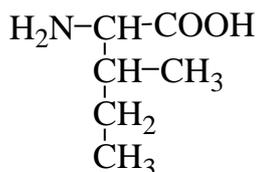
Лейцин (Лей)



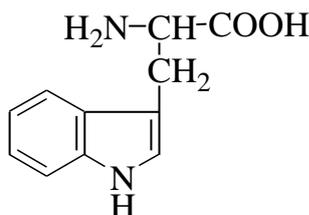
Метионин (Мет)



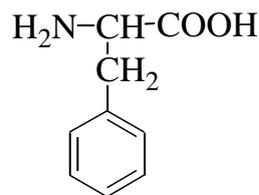
Пролин (Про)



Изолейцин (Иле)

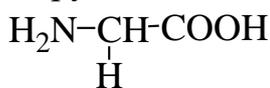


Триптофан (Три)

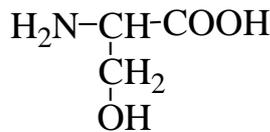


Фенилаланин (Фен)

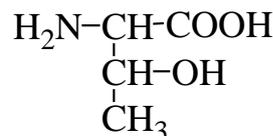
2. *Полярные, гидрофильные, незаряженные аминокислоты* (глицин, треонин, цистеин, тирозин, серин, аспарагин, глутамин). Содержат такие полярные функциональные группы как гидроксильная, сульфгидрильная и амидогруппа.



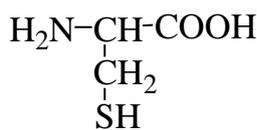
Глицин (Гли)



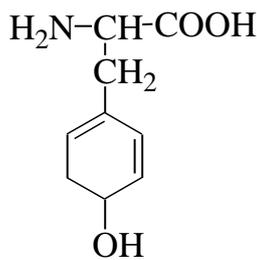
Серин (Сер)



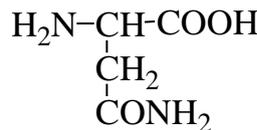
Треонин (Тре)



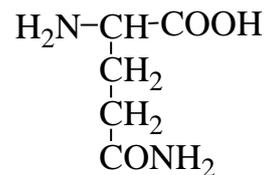
Цистеин (Цис)



Тирозин (Тир)

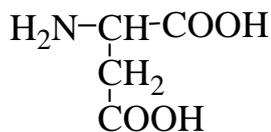


Аспарагин (Асп)

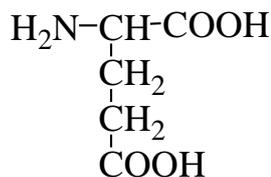


Глутамин (Глн)

3. *Кислые аминокислоты* (отрицательно заряженные аминокислоты) имеют отрицательный заряд (аспартат, глутамат) при pH 7,0

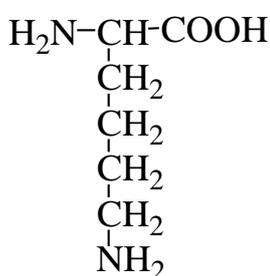


Аспарагиновая
кислота (Асп)

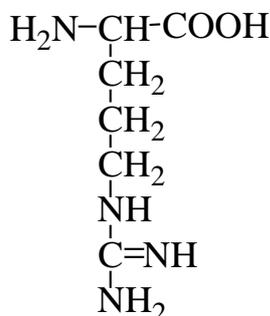


Глутаминовая
кислота (Глн)

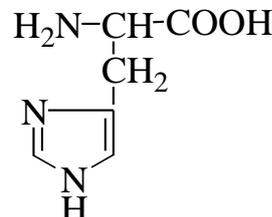
4. *Основные аминокислоты* (положительно заряженные аминокислоты) имеют положительный заряд при pH 7,0.



Лизин (Лиз)



Аргинин (Арг)



Гистидин (Гис)

Классификация по биологической (пищевой) ценности. Аминокислоты классифицируются на заменимые и незаменимые (эссенциальные).

1. *Незаменимые* (эссенциальные) аминокислоты не могут синтезироваться в организме и должны поступать с пищей. Они необходимы для обеспечения и поддержания роста: аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, Валин.

2. *Заменимые аминокислоты.* Организм может синтезировать около 10 аминокислот для обеспечения биологических потребностей, поэтому поступление их с пищей не обязательно (аланин, аспарагин, аспартат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин).

Физико-химические свойства белков

1. *Растворимость.* Белки формируют растворы, напоподобие коллоидным, что обусловлено размером частиц (размеры частиц 0,1–0,001 мкм). Для растворов белков характерны следующие характеристики: низкое осмотическое давление, высокая вязкость, низкая способность к диффузии.

2. *Амфотерность белков.* Белки обладают кислыми и основными свойствами из-за присутствия карбоксильных и аминогрупп. Изоэлектрическая точка белков (pI) – значение pH, при котором суммарный заряд белка равен нулю. В белок электронейтрален с минимальной растворимостью,

максимальной преципитацией и наименьшей буферной способностью. Изоэлектрическая точка определяется количеством NH_2 и COOH групп в молекуле белка.

3. *Способность к осаждению (преципитации).* Белки существуют в коллоидном растворе из-за гидратации полярных групп. Белки могут быть преципитированы путем дегидратации или нейтрализации полярных групп.

Высаливание. Процесс преципитации добавлением нейтральных солей (сульфата аммония или сульфата натрия) называется высаливанием. Этот процесс объясняется дегидратацией молекул белков солями, что приводит к молекулярной агрегации и преципитации.

4. *Электрофорез белков.* В методе электрофореза белков сыворотки используют слабощелочные буферные растворы (т.е. $\text{pH} > \text{pI}$), чаще $\text{pH} = 8.6$. При этом белки заряжаются отрицательно и перемещаются к аноду. *Изоэлектрическое фокусирование.* Метод основан на том, что в изоэлектрической точке белок теряет заряд и теряет подвижность в электрическом поле. В электрическом поле белок будет передвигаться до того значения, где он войдет в свое изоэлектрическое состояние и, потеряв заряд, остановится.

Структура белковой молекулы. Белки являются полимерами, которые состоят из L- α -аминокислот. Различают 4 уровня структурной организации белка: *первичную, вторичную, третичную и четвертичную.*

Первичная структура белка – *линейная специфическая* последовательность аминокислот, соединенных между собой пептидными связями. Пептиды и полипептиды состоят менее чем из 50 аминокислот, белки содержат более 50 аминокислот в пептидной цепи.

Пептидные связи образуются между α -аминогруппой одной аминокислоты и α -карбоксильной группой другой аминокислоты. При образовании пептидной связи выделяется молекула воды. Процесс образования пептидной связи является *эндергоничным*, т.е. требует затраты энергии (рисунок 1.1).

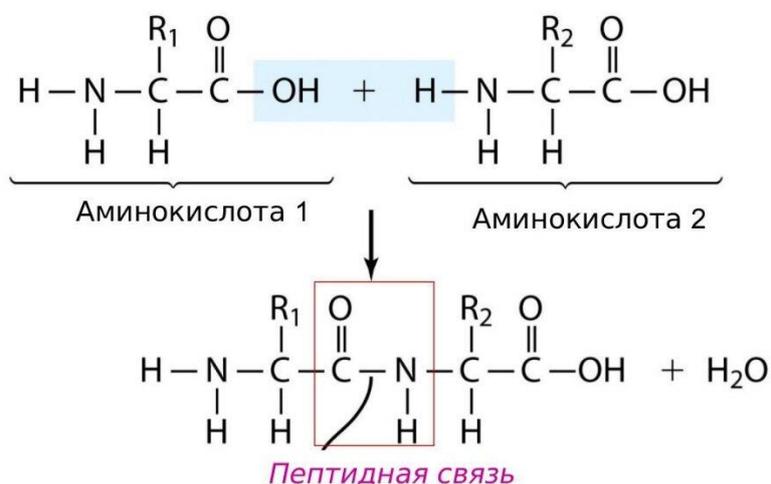


Рисунок 1.1 – образование пептидной связи

Роль первичной структуры

1. Последовательность аминокислот в первичной структуре белка определяет специфичность белка.

2. Первичная структура генетически детерминирована и воспроизводится в процессе транскрипции и трансляции.

3. Первичная структура белка является *основой* для *формирования последующих структур* белка за счет взаимодействия радикалов аминокислотных остатков полипептидной цепи.

4. Замена аминокислоты L-ряда на аминокислоту D-ряда может привести к полному *исчезновению биологической активности пептида*.

Пептид читается слева направо, начиная с аминокислоты, которая имеет свободную α -аминогруппу и заканчивается аминокислотным остатком, который имеет свободную α -карбоксильную группу. Для наименования пептида суффикс *-ин* (аланин), *-ан* (триптофан) и *-ат* (глутамат) заменяется на *-ил*, за исключением последней аминокислоты.

Полиморфизм белков – существование одного и того же белка в нескольких молекулярных формах, отличающихся по первичной структуре, физико-химическим свойствам и проявлениям биологической активности. Причинами полиморфизма белков являются рекомбинации и мутации генов. Изобелки – это множественные молекулярные формы белка, обнаруживаемые в пределах организмов одного биологического вида, как результат наличия более чем одного структурного гена в генофонде вида. Множественные гены могут быть представлены как множественные аллели или как множественные генные локусы.

Вторичная структура белка – способ укладки полипептидной цепи в упорядоченную структуру. Вторичная структура определяется первичной структурой. Поскольку первичная структура генетически детерминирована, формирование вторичной структуры может происходить при выходе полипептидной цепи из рибосомы. Вторичная структура стабилизируется *водородными связями*, которые образуются между NH- и CO-группами пептидных связей.

Различают *α -спираль*, *β -структуру* и неупорядоченную конформацию (*клубок*).

Структура α -спирали была предложена *Pauling* и *Corey* (1951). Это разновидность вторичной структуры белка, имеющая вид регулярной спирали (рисунок 1.2). α -Спираль – это палочкообразная структура, в которой пептидные связи расположены внутри спирали, а боковые радикалы аминокислот – снаружи.

α -Спираль стабилизирована водородными связями, которые параллельны оси спирали и возникают между первым и пятым аминокислотными остатками.

Таким образом, в протяженных спиральных участках каждый аминокислотный остаток принимает участие в формировании двух водородных связей.

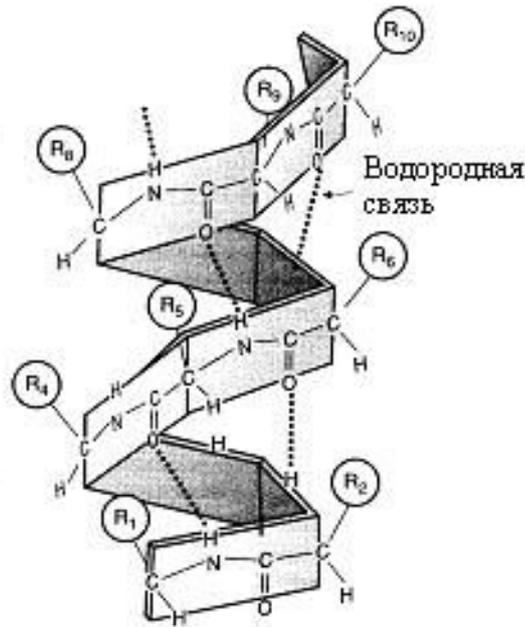


Рисунок 1.2 – Структура α -спирали

На один виток спирали приходится 3,6 аминокислотных остатка, шаг спирали 0,54 нм, на один аминокислотный остаток приходится 0,15 нм. Угол подъема спирали 26° . Период регулярности α -спирали равен 5 виткам или 18 аминокислотным остаткам. Наиболее распространены правые α -спирали, т.е. закручивание спирали идет по часовой стрелке. Образованию α -спирали препятствует пролин, аминокислоты с заряженным и объемными радикалами (электростатическое и механическое препятствие).

β -структура (β -складчатый слой) встречается в глобулярных белках, а также в некоторых фибриллярных белках, например, фиброин шелка (рисунок 1.3).

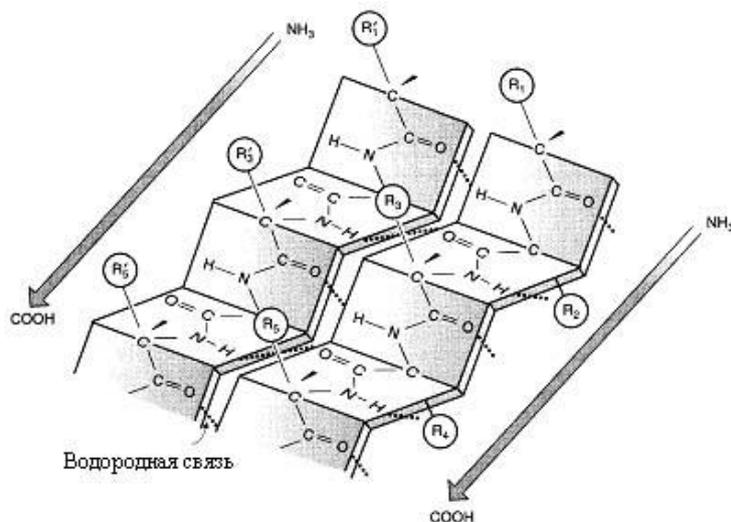


Рисунок 1.3 – β -Структура

Структура имеет *плоскую форму*. Полипептидные цепи почти полностью вытянуты, а не туго скручены, как в α -спирали. Плоскости пептидных связей расположены в пространстве подобно равномерным складкам листа бумаги. Стабилизируется водородными связями между СО- и NH-группами пептидных связей соседних полипептидных цепей. Если полипептидные цепи, образующие β -структуру идут в одном направлении (т.е. совпадают С- и N-концы) – *параллельная β -структура*; если в противоположном – *антипараллельная β -структура*. Боковые радикалы одного слоя помещаются между боковыми радикалами другого слоя.

Неупорядоченная конформация. Участки белковой молекулы, которые не относятся к спиральным или складчатым структурам, называют неупорядоченными.

Надвторичная структура. Альфа-спиральные и бета-структурные участки в белках могут взаимодействовать друг с другом и между собой, образуя ансамбли. Встречающиеся в нативных белках сверхвторичные структуры – энергетически наиболее предпочтительны. К ним относят суперспирализованную α -спираль, в которой две α -спирали скручены относительно друг друга, образуя левую суперспираль (бактериородопсин, гемэритрин); чередующиеся α -спиральные и β -структурные фрагменты полипептидной цепи (например, $\beta\alpha\beta$ -звено по Россману, найдено в НАД⁺-связывающем участке молекул ферментов дегидрогеназ); антипараллельная трехцепочечная β -структура ($\beta\beta\beta$) называется β -зигзаг и обнаружена в ряде ферментов микроорганизмов, простейших и позвоночных.

Третичная структура – способ укладки полипептидной цепи в *трехмерном пространстве*. По форме третичной структуры белки делятся на глобулярные и фибриллярные. Глобулярные белки имеют эллипсоидную форму, а фибриллярные – нитевидную, вытянутую форму (форма палочки, веретена). При образовании глобулярных белков гидрофобная часть полипептидной цепи располагается внутри структуры, а гидрофильная – снаружи. Третичная структура стабилизируется связями между *боковыми радикалами аминокислот*. К ним относятся *ковалентная* (дисульфидные) и *нековалентные* (водородные, ионные и гидрофобные).

Нативная структура белка. Многие белки в третичной структуре имеют спирализованные, складчатые и неупорядоченные сегменты. При этом в функциональном и структурном отношении важно взаимное расположение аминокислотных радикалов. *Домены* – анатомически выделяемые участки третичной структуры белка, отвечающие за выполнение определенной функции белка. *Гидрофобные карманы* – полости в третичной структуре, выстланные радикалами гидрофобных аминокислот и необходимы для погружения в молекулу белка гидрофобных лигандов. *Гидрофобные кластеры* – участки поверхности белка, где сконцентрированы радикалы гидрофобных аминокислот и служат для взаимодействия с гидрофобными кластерами других молекул. Каждый белок в *нативном* состоянии имеет

уникальную трехмерную структуру (*конформация* белка), в которой белок выполняет функцию.

Денатурация – разрушение третичной и частично вторичной структуры белка с сохранением первичной структуры, т.е. потеря нативной (третичной) структуры.

1. В зависимости от степени денатурации потеря биологической активности может быть *частичной* или *полной*.

2. При денатурации *изменяются физические свойства* белка, например, снижается растворимость и белок выпадает в осадок, поскольку теряются основные факторы устойчивости – заряд и гидратная оболочка. Если после удаления денатурирующего агента восстанавливается нативная структура белковой молекулы, то это называется *ренатурация (ренативация)*.

3. При денатурации *первичная структура не изменяется*, т.е. не происходит разрыва пептидных связей.

4. Денатурированные под действием соляной кислоты белки в желудочно-кишечном тракте более легко *перевариваются* под действием пищеварительных ферментов.

Факторы, вызывающие денатурацию

1. *Химические факторы*: сильные кислоты или щелочи, органические растворители, детергенты, восстанавливающие агенты, концентрированные соли, тяжелые металлы.

2. *Физические факторы*: температура, давление, механическое воздействие, ультразвуковое и ионизирующее излучение.

Четвертичная структура

Представляет собой организацию *нескольких полипептидных цепей*, каждая из которых имеет третичную структуру, в единую функциональную молекулу белка. Четвертичной структурой обладают белки с молекулярной массой более 50000 Да. *Протомер* – отдельная полипептидная цепь в третичной структуре, не выполняющая функцию белка. *Субъединица* – протомер или объединение несколько протомеров, способных выполнять часть функций белка. *Олигомер* (мультимер) – сочетание протомеров или субъединиц в четвертичной структуре белка, несущих полную функциональную активность белка. Четвертичная структура стабилизируется *нековалентными связями* между *протомерами* (водородные, электростатические, гидрофобные взаимодействия). При разрушении связей, стабилизирующих четвертичную структуру, происходит разделение субъединиц и потеря функции белка.

Контрольные вопросы

1. Перечислите основные разделы биохимии и область их изучения.
2. Перечислите основные функции белков с примерами.
3. Принципы классификации аминокислот, примеры.
4. Схематично изобразите образование пептидной связи между глицином и аланином.
5. Перечислите связи, которые стабилизируют первичную, вторичную, третичную и четвертичную структуры белковой молекулы.

Тема 2. Ферменты

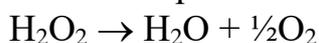
Ферменты – биологические катализаторы белковой природы (от греч. *enzyme* – в дрожжах или от лат. *fermentatio* – брожение). Вещества, вступающие в ферментативную реакцию, называются *субстратами*. В результате ферментативной реакции образуется *продукт(ы)*.

Сходства между ферментами и химическими катализаторами:

1. *Не расходуются и не образуются* в процессе реакции.
2. Катализируют только *энергетически возможные* реакции.
3. *Не изменяют свободную энергию* субстратов и продуктов реакции.
4. *Не смещают равновесие* реакции, а ускоряют его наступление.

Различия между ферментами и химическими катализаторами:

1. Для ферментов характерна *более высокая эффективность*. Например, энергия активации разложения перекиси водорода:



равна 75,2 кДж/моль. При добавлении неорганического катализатора платины энергия активации снижается до 50,2 кДж/моль. Фермент каталаза снижает энергию активации до 8,3 кДж/моль.

2. Активность фермента *регулируется* и контролируется: на *генетическом уровне* (на этапе синтеза белка-фермента и его фолдинга); посредством низкомолекулярных соединений (субстратов, продуктов реакции и других низкомолекулярных эффекторов).

3. Специфичность ферментов. Определяется белковой частью фермента апоферментом.

4. Выделяют 4 типа специфичности ферментов: *абсолютная специфичность* – фермент катализирует превращение только одного субстрата (аргиназа расщепляет аргинин, уреазы – мочевину); *относительная специфичность* – фермент расщепляет определенный тип связи (липаза гидролизует жиры по месту сложноэфирной связи на глицерин и жирные кислоты); *относительная групповая специфичность* – фермент расщепляет определенный тип связи, но в ее образовании участвуют определенные функциональные группы (протеолитические ферменты ЖКТ); *стереохимическая специфичность* – фермент катализирует превращение определенного стереоизомера. Например, оксидаза L-аминокислот превращает только L-аминокислоты.

Номенклатура и классификация ферментов. В названии большинства ферментов содержится суффикс «аза», присоединенный к названию субстрата реакции (например: уреазы, сахаразы, липазы, нуклеазы) или к названию химического превращения определенного субстрата (например: лактатдегидрогеназа, аденилатциклаза, фосфоглюкомутаза). В употреблении сохранился ряд *тривиальных, исторически закрепленных названий ферментов*, которые не дают представления ни о субстрате, ни о типе химического превращения (например, трипсин, пепсин, ренин и др.).

Для того, чтобы систематизировать имеющиеся в природе ферменты, Международный союз биохимии и молекулярной биологии (IUBMB) в 1961 г. разработал **классификацию**, согласно которой все ферменты делятся на *шесть основных классов (ныне 7) в зависимости от типа катализируемой химической реакции*:

1. *Оксидоредуктазы* катализируют окислительно-восстановительные реакции с участием двух субстратов ($A \text{ восстан.} + B \text{ окислен} \leftrightarrow A \text{ окислен.} + B \text{ восстан.}$).

2. *Трансферазы* катализируют реакции межмолекулярного переноса групп X ($A-X + B \leftrightarrow A + B-X$).

3. *Гидролазы* катализируют расщепление внутримолекулярных связей с участием воды.

4. *Лиазы (синтазы)* катализируют отщепление группы от субстратов по негидролитическому (без участия воды) механизму, с образованием двойных связей.

5. *Изомеразы* катализируют реакции изомеризации.

6. *Лигазы (синтетазы)* катализируют соединения двух молекул с участием АТФ.

7. *Транслоказы*, катализируют перенос ионов или молекул через мембраны или их разделение в мембранах (*IUBMB NEWS*. Новый класс, август 2018).

Каждый фермент имеет *специальный шифр*, состоящий из 4-х кодовых чисел, разделенных точками; первая цифра характеризует класс реакции, вторая – подкласс, третья – подподкласс, четвертая указывает порядковый номер фермента в подподклассе. Например, лактатдегидрогеназа имеет шифр 1.1.1.27, т.е. фермент относится к 1-му классу (оксидоредуктазы), к 1-му подклассу (оксидоредуктазы, действующие на СН-ОН-группировки в качестве доноров атомов водорода), к 1-му подподклассу (акцептором атомов водорода служит никотинамидадениндинуклеотид, НАД⁺) и занимает 27-ю позицию в перечне ферментов упомянутого подкласса.

По строению ферменты делятся на *простые (однокомпонентные)* и *сложные (двухкомпонентные) белки*. *Простые* белки-ферменты состоят из аминокислот. *Сложные* белки-ферменты состоят из белковой части – *апофермента* и небелковой части. Небелковая часть фермента, прочно связанная с апоферментом, называется *простетической группой*.

Ионы металла участвуют в функционировании фермента различными способами. *Изменяют конформацию молекулы субстрата*, что обеспечивает комплементарное взаимодействие с активным центром. Например, в качестве субстрата выступает комплекс Mg^{2+} -АТФ. *Обеспечивают нативную конформацию активного центра фермента* (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Mo^{2+}).

Стабилизируют конформацию белковой молекулы фермента. Например, цинк стабилизирует четвертичную структуру фермента.

Непосредственно участвуют в ферментативном катализе (например, ионы металлов с переменной валентностью участвуют в переносе электронов).

Роль **коферментов** выполняют 2 группы веществ: *витамины и их производные, а также вещества невитаминной природы* (нуклеотиды, фосфаты моносахаридов, металлопорфирины и пептиды). Кофакторы ферментов *должны поступать с пищей*. Апофермент синтезируется в организме.

Апофермент определяет *специфичность* фермента.

Структура ферментов. В молекуле фермента выделяют *активный центр*, т.е. участок, с которым связывается субстрат и протекает каталитическая реакция. *Активный центр* фермента формируется при образовании *третичной структуры* белка за счет пространственного сближения *боковых радикалов* аминокислот. У *сложных* ферментов в состав активного центра входят *небелковые факторы*. Активный центр представляет собой *полость, щель или карман*, который занимает *малую область фермента* (1/25–1/100 объема фермента). В активном центре выделяют *контактный (якорный) участок*, связывающий субстрат, и *каталитический участок*, где происходит превращение субстрата.

У ряда ферментов имеется *регуляторный*, или *аллостерический* центр (от греч. *allos* – иной, чужой), который в молекуле фермента, как правило, *пространственно отделен* от активного центра. К аллостерическому центру присоединяются вещества – *эффекторы*, которые делятся на *активаторы и ингибиторы*. Присоединение эффектора к аллостерическому центру приводит к *изменению третичной и/или четвертичной* структуры молекулы фермента и соответственно конфигурации активного центра, вызывая снижение или повышение ферментативной активности. Ферменты, имеющие аллостерический центр, называются *аллостерическими*.

Для того, чтобы прошла реакция, субстраты должны получить такое количество дополнительной энергии (называемой *энергией активации* E_a), которое необходимо для вступления молекул субстрата в реакцию. Фермент *снижает энергию* активации, т.е. снижает высоту энергетического барьера. В результате *возрастает доля реакционно-способных* молекул и повышается скорость реакции.

Ферментативный катализ. Идет в 3 стадии:

I стадия – присоединение молекулы субстрата к молекуле фермента и образование фермент-субстратного комплекса: $E + S \leftrightarrow ES$. *Изменение энергии активации* на этой стадии *незначительно*. Для этой стадии важно *сближение и правильная ориентация* фермента и субстрата. Сближение и необходимая ориентация реагентов значительно повышают *вероятность образования продуктивного фермент-субстратного комплекса*. Существует две теории, объясняющие взаимодействие фермента и субстрата. В соответствии с теорией Э. Фишера (1890) фермент и субстрат подходят друг другу как *ключ к замку*. Это означает, что структура фермента и субстрата строго *комплементарны*. Согласно гипотезе Д. Кошланда (1958) «*индуцированного*» или

«вынужденного» соответствия фермент может изменять конформацию активного центра при присоединении субстрата. В процессе присоединения происходит перестройка также молекул субстрата.

II стадия – преобразование фермент-субстратного комплекса в один или несколько последовательных (переходных) комплексов с образованием на поверхности фермента *конечного продукта реакции*: $ES \rightarrow EZ \rightarrow EP$.

III стадия – отделение продукта реакции от фермента: $EP \rightarrow E+P$.

Фермент освобождается после реакции без изменений.

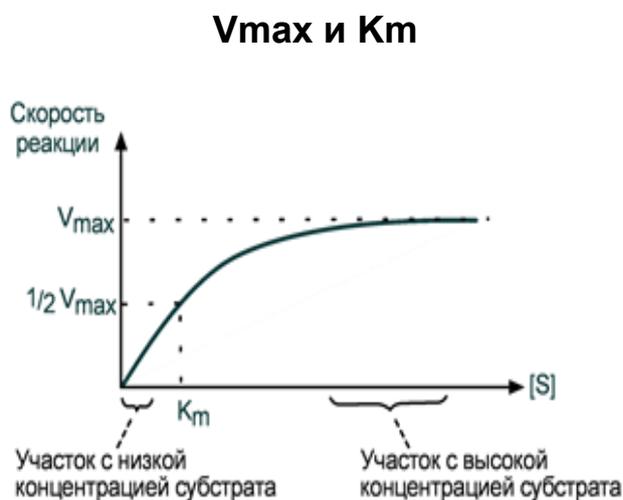
Кинетика ферментативных реакций – это раздел энзимологии, изучающий зависимость скорости химических реакций, катализируемых ферментами, от химической природы реагирующих веществ и факторов окружающей среды. На скорость реакции влияют 6 факторов: концентрация фермента, концентрация субстрата, pH, температура, активаторы и ингибиторы.

Для измерения каталитической активности ферментов используют такие показатели, как *скорость реакции* или *активность фермента*.

Скорость ферментативной реакции определяется уменьшением количества молекул субстрата или увеличением количества молекул продукта за единицу времени.

Зависимость скорости реакции от концентрации фермента. В условиях избытка субстрата скорость реакции прямо пропорциональна концентрации фермента.

Зависимость скорости реакции от концентрации субстрата (рисунок 2.1).



Гиперболическая зависимость

На *гиперболической кривой* графика выделяют три участка. При низкой концентрации субстрата (*участок a*) скорость реакции прямо пропорциональна концентрации субстрата и подчиняется кинетике первого порядка. На *участке b* (реакция смешанного порядка) эта зависимость нарушается. На *участке c* скорость реакции *максимальна* и не зависит от концентрации субстрата

Рисунок 2.1 – Графическая оценка V_{max} и K_m по Л. Михаэлису и М. Ментен

Уравнение Михаэлиса-Ментен: Л. Михаэлис и М. Ментен предложили уравнение, которое описывает зависимость скорости реакции от концентрации субстрата:

$$v = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{K_s + [S]} \quad \text{или} \quad v = \frac{V_{\max}}{1 + \frac{K_s}{[S]}}$$

где, v – скорость реакции при данной концентрации субстрата; K_s – константа диссоциации фермент-субстратного комплекса; V_{\max} – максимальная скорость реакции. $K_s = k_{-2}/k_1$ т.е. отношение константы обратной реакции к константе прямой реакции.

Однако данное уравнение описывает *только участок а* на гиперболической кривой графика А и не учитывает влияния на скорость ферментативного процесса продуктов реакции. Холдейн и Бриггс заменили в уравнении константу диссоциации на *константу Михаэлиса*.

$$v = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{K_m + [S]} \quad \text{или} \quad v = \frac{V_{\max}}{1 + \frac{K_m}{[S]}}$$

Константа Михаэлиса численно равна концентрации субстрата, при которой скорость реакции равна половине максимальной. Константа Михаэлиса характеризует *сродство фермента и субстрата*. Высокое сродство фермента к субстрату характеризуется низкой величиной K_m и наоборот.

Для более удобного графического представления V_{\max} и K_m Г. Лайнуивер и Д. Бэрк преобразовали уравнение Холдейна и Бриггса по методу двойных обратных величин (рисунок 2.2).

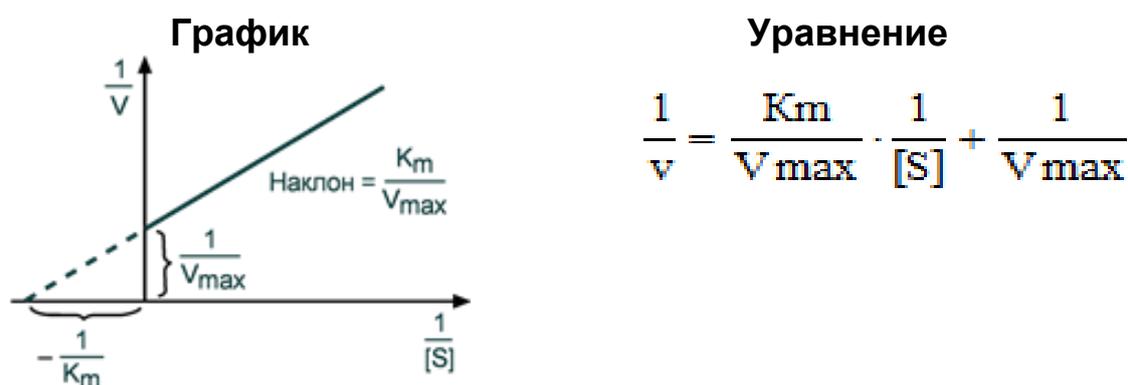


Рисунок 2.2 – Графическая оценка V_{\max} и K_m по Г. Лайнуиверу и Д. Бэрку

Зависимости скорости реакции от величины рН имеет *колоколообразную форму*. Влияние рН на активность ферментов обусловлено *изменением ионизации функциональных групп* аминокислотных остатков данного белка и субстрата, обеспечивающих *оптимальное образование фермент-субстратного комплекса*. Значение рН, при котором фермент проявляет максимальную активность, называется *оптимумом рН*. Для большинства ферментов оптимум рН равен 6–8.

Скорость химической реакции повышается в 2–4 раза при повышении температуры на 10 °С. Однако вследствие белковой природы фермента при дальнейшем повышении температуры наступает денатурация фермента. Температура, при которой скорость реакции максимальна, называется температурным оптимумом. Для большинства ферментов оптимум температуры составляет 37–40 °С. Некоторые ферменты термостабильны. Например, миокиназа мышц, которая выдерживает нагревание до 100 °С.

Активаторы ферментов – вещества, которые увеличивают активность ферментов. Активируют ферментативные реакции обычно катионы (в таблице Менделеева с 19 по 30), анионы (анионы хлора и других галогенов активируют пепсин, амилазу, аденилатциклазу, белки (апопротеин А-I активирует ЛХАТ, апопротеин С-II – липопротеинлипазу), вторичные внутриклеточные посредники (циклические нуклеотиды – цАМФ, цГМФ).

Активаторы:

- 1) формируют активный центр фермента (Co^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+});
- 2) облегчают образование фермент-субстратного комплекса (Mg^{2+});
- 3) восстанавливают SH-группы (глутатион, цистеин, меркаптоэтанол);
- 4) стабилизируют нативную структуру белка-фермента.

Ингибиторы ферментов – это соединения, которые взаимодействуя с ферментом, препятствуют образованию нормального фермент-субстратного комплекса, уменьшая скорость реакции или прекращая ее.

Ингибиторы делят на две группы – *неспецифические* и *специфические*.

Неспецифические ингибиторы вызывают денатурацию белка-фермента (соли тяжелых металлов, кислоты, щелочи и др.) и их действие не связано с механизмами ферментативного катализа. Действие *специфических ингибиторов* связано с механизмами ферментативного катализа. *Специфические* ингибиторы делятся на 2 группы: *необратимые* и *обратимые*. При необратимом ингибировании происходит *непрерывная модификация* молекул фермента, в результате чего фермент *частично или полностью теряет свою активность*. Такое действие оказывают вещества, которые прочно и *необратимо связывают функциональные группы* активного центра или препятствуют изменению валентности металла активного центра. Выделяют три группы необратимых ингибиторов.

1. Ингибиторы *металлосодержащих ферментов* (HCN, RCN, HF, CO и др.). Эти соединения связываются с металлами с переменной валентностью (Cu или Fe), в результате чего нарушается процесс переноса электронов по дыхательной цепи ферментов. Поэтому эти ингибиторы называются *дыхательными ядами*.

2. Ингибиторы ферментов, содержащих *SH-группы* в активном центре (монойодацетат, дийодацетат, йодацетамид, соединения мышьяка и ртути).

3. Ингибиторы ферментов, содержащих *ОН-группы* в активном центре (фосфорорганические соединения, инсектициды). Эти ингибиторы тормозят, прежде всего, активность холинэстеразы – фермента, играющего основную роль в деятельности нервной системы.

Обратимое ингибирование поддается количественному изучению на основе уравнения Михаэлиса-Ментен. Обратимые ингибиторы делятся на конкурентные и неконкурентные ингибиторы.

Конкурентные ингибиторы – это молекулы, настолько похожие на молекулы субстратов реакций, что ферменты «не могут их различить». В результате связывания конкурентного ингибитора с активным центром фермента уменьшается количество истинных фермент-субстратных комплексов и падает скорость катализируемой реакции. Классическим примером конкурентного ингибирования является *торможение сукцинатдегидрогеназы* малоновой кислотой. Сукцинатдегидрогеназа катализирует окисление янтарной кислоты (сукцината) путем дегидрирования в фумаровую кислоту. Если в среду добавить малоновую кислоту (ингибитор), то в результате структурного сходства с истинным субстратом – сукцинатом он будет реагировать с активным центром и образовывать фермент-ингибиторный комплекс, который не может подвергаться дальнейшим превращениям. Действие такого ингибитора устраняется путем увеличения концентрации субстрата. Таким образом, конкурентный ингибитор дает эффект «разбавления» субстрата. Поэтому при конкурентном ингибировании увеличивается значение K_m , но величина V_{max} остается постоянной (рисунок 2.3).

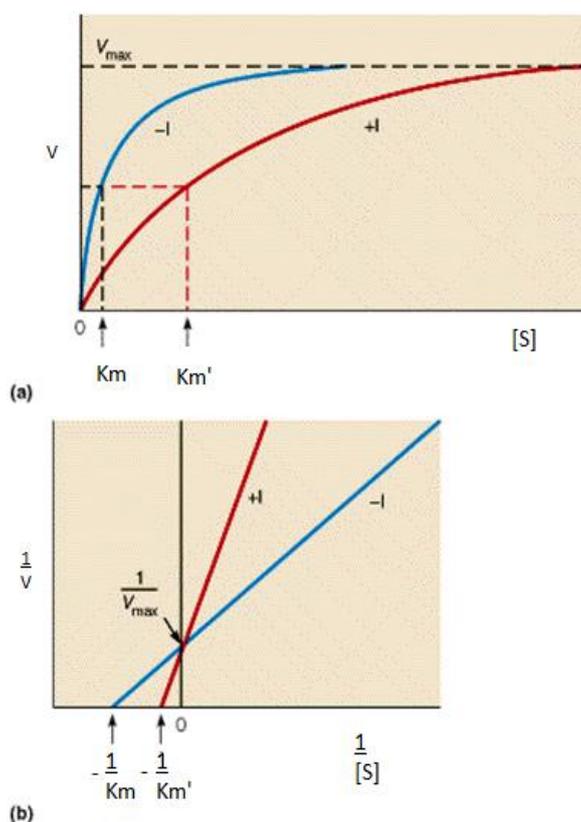


Рисунок 2.3 – Изменение кинетики при конкурентном ингибировании

Метод конкурентного ингибирования нашел применение в медицинской практике, в виде использования *антиметаболитов*. Многие лекарственные вещества ингибируют ферменты человека и животных по

конкурентному типу. Примером являются *сульфаниламидные препараты*, которые имеют структурное сходство с парааминобензойной кислотой (ПАБК). *Бактериальная клетка* использует ПАБК для синтеза *фолиевой кислоты*, необходимой для образования *нуклеиновых кислот*. Благодаря структурному сходству *сульфаниламид ингибирует ферменты метаболизма парааминобензойной кислоты*, что приводит к снижению синтеза *фолиевой кислоты*, *нуклеиновых кислот* и гибели микроорганизма.

Неконкурентные ингибиторы – вещества, *не имеющие структурного сходства с субстратами*. Неконкурентные ингибиторы связываются не с активным центром, а в *другом месте молекулы фермента*, в том числе и в области аллостерического центра. Неконкурентные ингибиторы понижают V_{max} за счет уменьшения количества действующих молекул фермента. Ингибиторы этого типа не мешают связыванию субстрата с активным центром сохранившихся молекул фермента, в результате величина K_m *не меняется*. Механизм ингибирования состоит в снижении скорости реакции за счет *уменьшения количества нормальных фермент-субстратных комплексов*. Таким образом, при неконкурентном ингибировании: V_{max} *уменьшается*, а K_m *не изменяется* (рисунок 2.4).

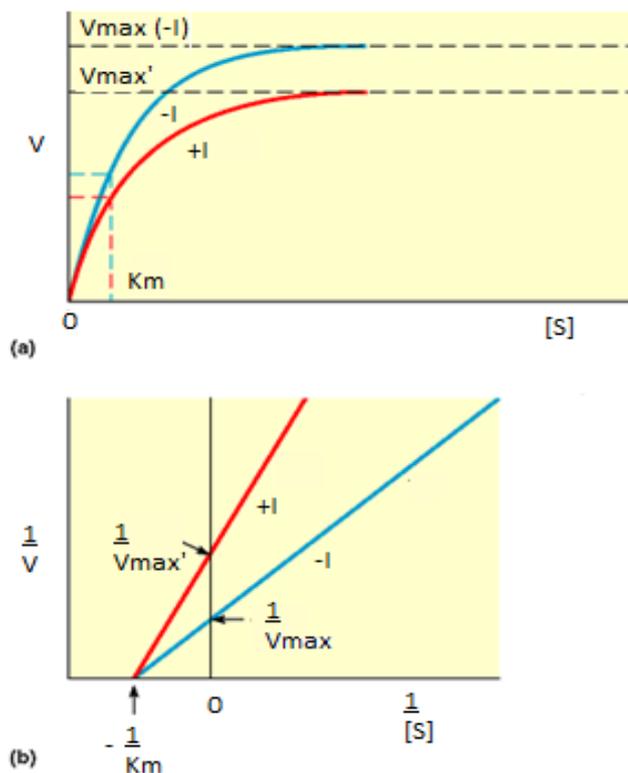


Рисунок 2.4 – Изменение кинетики при неконкурентном ингибировании

При **смешанном ингибировании** изменяются и константа Михаэлиса, и максимальная скорость ферментативной реакции. Чаще встречается *смешанный тип ингибирования*, когда снижение V_{max} сочетается с одновременным увеличением K_m . Это означает: при соединении ингибитора с ферментом сохраняется возможность последующего присоединения субстрата

с образованием *тройного комплекса*, что обеспечивает медленное превращение в продукт реакции.

В редких случаях возможно *бесконкурентное ингибирование*, обнаруживаемое при повышении концентрации субстрата. Один из возможных механизмов этого эффекта связан с соединением ингибитора с фермент-субстратным комплексом, что ведет к образованию неактивного или медленно реагирующего тройного комплекса (рисунок 2.5).

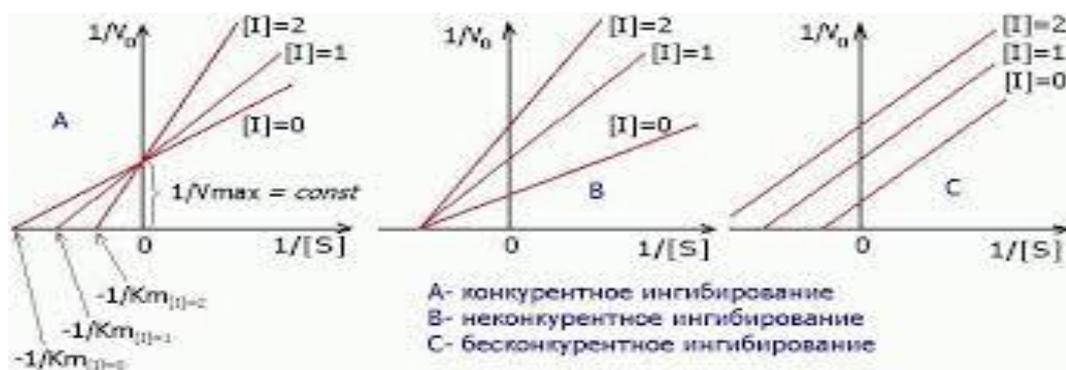


Рисунок 2.5 – Основные типы ингибирования ферментов

Способы регуляции активности ферментов:

Активация профермента; химическая модификация; кооперативные эффекты (мультимерные белки): симметричная модель (Моно и др.) и последовательная модель (Кошланд и др.); аллостерическая регуляция: гомотропная; гетеротропная; регуляция по типу обратной связи: ретроингибирование и форактивация.

Активация профермента. Происходит путем *отщепления части полипептидной цепи* от молекулы предшественника с образованием активного центра фермента. Такие ферменты функционируют, как правило, в течение *короткого времени*, определяемого временем жизни белковой молекулы. Частичный протеолиз лежит в основе активации *пищеварительных протеолитических ферментов* (пепсин, трипсин, химотрипсин, эластаза), *пептидных гормонов* (инсулин), *белков свертывающей системы крови* и ряда других белков.

Химическая (ковалентная) модификация. Заключается в присоединении к ферменту или отщеплении от него *низкомолекулярной молекулы*, при котором происходит *активация или ингибирование фермента*.

Быстрым и широко распространенным способом химической модификации ферментов является их *фосфорилирование-дефосфорилирование*.

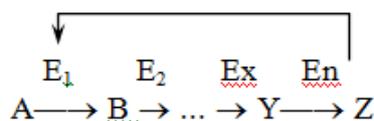
Фосфорилирование ферментов происходит с помощью фермента *протеинкиназы*. Донором остатка фосфорной кислоты является молекула *АТФ*. Фосфорилирование фермента *изменяет его конформацию и конформацию активного центра*, что изменяет сродство фермента к субстрату. Некоторые ферменты при фосфорилировании *активируются*, другие – *ингибируются*. Обратный процесс – *дефосфорилирование* – вызывают ферменты

фосфопротеинфосфатазы, отщепляющие остаток фосфорной кислоты от фермента и возвращающие фермент в исходное состояние.

Аллостерическая регуляция. Происходит путем присоединения к аллостерическому центру фермента эффекторов – активаторов и ингибиторов. Если в роли активатора выступают молекулы субстрата – *гомotropная активация*, если какой-то другой метаболит – *гетеротропная*.

Регуляция аллостерических ферментов *обратима*: отсоединение эффектора от регуляторной субъединицы восстанавливает исходную каталитическую активность фермента. Аллостерические ферменты *катализируют ключевые реакции* данного метаболического пути.

Регуляция по принципу обратной связи:



Характерна для многих *многоступенчатых биосинтетических* процессов. При данном способе регуляции *конечный продукт* связывается с активным центром фермента и *ингибирует его*. Такие ферменты называются *ключевыми*, находятся на *первых этапах метаболического пути* и определяют скорость всего процесса. При активации предшественником (*форактивации*) – *первый метаболит* в многоступенчатом процессе активировывает фермент, катализирующий первую или последнюю стадию.

Единицы измерения активности ферментов

Для выражения *концентрации фермента* используют стандартную международную единицу и катал.

Стандартная международная единица (Е или U) – количество фермента, которое в оптимальных условиях катализирует превращение 1 мкмоль субстрата в минуту (мкмоль/мин).

Катал – количество фермента, которое в оптимальных условиях катализирует превращение 1 моль субстрата в секунду (моль/сек). 1 Е фермента соответствует 16,67 нкат; 1 кат = 6×10^7 Е.

Для выражения активности фермента используют удельную и молярную активности.

Удельная активность – число единиц ферментативной активности на 1 мг ферментативного белка.

Молярная активность (число оборотов) – число молекул субстрата, подвергающихся превращению одной молекулой фермента в секунду.

Контрольные вопросы

1. Назовите активаторы ферментов и оцените их роль.
2. Приведите классификацию ингибиторов ферментов.
3. Определите различия в кинетике конкурентных, неконкурентных и бесконкурентных ингибиторов.
4. Раскройте понятие регуляции ферментов по типу обратной связи.
5. Назовите единицы измерения активности ферментов.

Тема 3. Биохимия питания

Все живые организмы нуждаются для формирования структур своего тела в различных химических веществах. Белки образуются из 20 стандартных (протеиногенных) аминокислот, но высшие животные постепенно утратили способность синтезировать аминокислоты. В настоящее время человек не способен синтезировать половину протеиногенных (стандартных) аминокислот. Для животных, включая позвоночных, к незаменимым аминокислотам относят 10 из 20. Известен закон, согласно которому синтез белка идет со скоростью, определяемой концентрацией аминокислоты, присутствующей в наименьшем количестве. Отсюда следует, что незаменимые аминокислоты определяют скорость синтеза белка.

Человек и животные являются гетеротрофами, т.е. получают питательные вещества и энергию извне в виде органических соединений.

Выделяют *основные компоненты* пищи – белки, липиды, углеводы, и *минорные* компоненты – витамины и микроэлементы. Соотношение основных компонентов в пище должно составлять 1:1:4, т.е. 100 г белков, 100 г липидов и 400 г углеводов. Энергетическая ценность 1 г белков – 4,1 ккал (17,2 кДж), 1 г жиров – 9,3 ккал (39 кДж), 1 г углеводов – 4,1 ккал (17,9 кДж), 1 г спирта – 7,1 ккал (29,7 кДж). Эти компоненты определяют *энергетическую ценность* пищи и их соотношение в зависимости от выполняемой работы может временно изменяться.

Биологическая ценность пищи определяется ее компонентами, не способными синтезироваться в организме. Из 100 г белков 50% должны составлять белки *животного происхождения*, т.к. в них содержатся незаменимые аминокислоты. Из 100 г жиров – 25% растительные масла, т.к. в них находятся *полиненасыщенные жирные кислоты* (линолевая, линоленовая), которые не синтезируются в организме.

В настоящее время для коррекции структуры питания широко применяются биологически активные добавки к пище (БАД) и нутрицевтики. *БАД* – это концентраты натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенные для непосредственного приема или введения в состав пищевых продуктов. *Нутрицевтики* – природные компоненты пищи, такие как витамины или их близкие предшественники (например, β -каротины), полиненасыщенные жирные кислоты семейства ω (омега)-3, ω -6, некоторые моно- и дисахариды; пищевые волокна (целлюлоза, пектины) и др.

Весь процесс переваривания пищи представляет собой последовательное ферментативное расщепление пищевых макромолекул. В процессе эволюции в желудочно-кишечном тракте образовались «полости» (ротовая, желудок, 12-перстная кишка, тонкий кишечник), в которых при различных условиях происходит гидролиз химических связей пищевых веществ.

Каждая полость имеет специфический набор ферментов и систему регуляции процесса пищеварения.

В зависимости от расположения ферментов пищеварение у животных и человека может быть 3-х видов: *полостное* (гидролиз ферментами, находящимися в свободном виде), *мембранное*, или пристеночное (гидролиз ферментами, находящимися в составе мембран) и *внутриклеточное* (гидролиз ферментами, находящимися в органоидах клетки). Для пищеварительного тракта характерны полостное и мембранное пищеварение. Мембранное пищеварение происходит в ворсинках кишечника. При этом гидролиз небольших молекул (например, дипептидов и дисахаридов) происходит на поверхности клеточной мембраны кишечного эпителия и одновременно сочетается с транспортом продуктов гидролиза внутрь клетки. Внутриклеточный гидролиз осуществляется ферментами лизосом.

Регуляция пищеварения у животных и человека осуществляется рефлексорно и с помощью биорегуляторов. На молекулярном уровне в регуляции участвуют гормоноподобные вещества, которые вырабатываются в одних отделах желудочно-кишечного тракта, а действуют через кровь на другие. Выделение регуляторов происходит под действием пищи и определяется ее составом.

При поступлении пищи в желудок клетками слизистой выделяется *гистамин* и *гастрин*, которые обеспечивают секрецию HCl и пепсиногена. Переход желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку служит сигналом к выделению *энтерогастролина*, который тормозит секрецию HCl и пепсиногена в желудке. Поступление кислого содержимого желудка в 12-перстную кишку способствует выделению регуляторов из слизистой кишечника – *секретина* и *холецистокинина* (панкреозимина). Секретин действует на поджелудочную железу и стимулирует выделение сока, богатого бикарбонатами, H₂O, но не ферментами. Холецистокинин действует на поджелудочную железу и желчный пузырь, стимулирует выделение панкреатического сока, богатого ферментами с сокращение желчного пузыря. *Энтерокринин* действует на слизистую кишечника и стимулирует секрецию желез кишечника. *Вилликинин* стимулирует движение ворсинок слизистой кишечника и способствует продвижению пищи.

Всасывание продуктов переваривания и компонентов пищи у человека в желудке незначительно (за исключением этанола). Более 90% продуктов переваривания всасывается в тонком кишечнике. Большая часть воды всасывается в толстом кишечнике. Существует 2 пути поступления продуктов переваривания пищи во внутреннюю среду организма: водорастворимые компоненты поступают в печеночную портальную вену и в печень; жирорастворимые вещества поступают в лимфатические сосуды и затем в кровь через грудной лимфатический проток.

Метаболизм (*metabole* – греч. изменение, превращение) – это совокупность процессов превращения веществ и энергии в организме,

происходящих с участием ферментов. В наиболее употребительном значении термин «метаболизм» равнозначен «обмену веществ». В точном смысле «метаболизм означает промежуточный обмен, т.е. превращение веществ внутри клеток с момента их поступления до образования конечных продуктов. Вещества, участвующие в метаболизме, называются *метаболитами*.

Функции метаболизма:

1. Обеспечение организма энергией, полученной при расщеплении *богатых энергией пищевых веществ* или путем *преобразования энергии солнца*.

2. Превращение пищевых веществ в *строительные блоки*, которые используются в клетке для биосинтеза собственных макромолекул.

3. Сборка *макромолекулярных* (биополимеры) и *надмолекулярных структур* живого организма, т.е. пластическое и энергетическое поддержание его структуры.

4. Синтез и разрушение биомолекул, выполняющих специфические функции в организме.

подавляющее большинство реакций в организме катализируются ферментами. Ферментативная цепь химических реакций называется *метаболическим путем*. Метаболические пути всех веществ связаны друг с другом общими метаболитами и образуют единую сетку реакций – *карту метаболизма*. В метаболическом пути продукты одной реакции становятся субстратом для следующей реакции.

Метаболический ответ организма – совокупность биохимических реакций организма, скорости и направленности их протекания при воздействии какого-либо фактора.

По *форме усвояемого углерода* все живые организмы делятся на 2 группы. *Автотрофные клетки* («сами себя питающие») усваивают CO₂ воздуха в процессе фотосинтеза и из него строят все свои органические вещества (фотосинтезирующие бактерии, зеленые растения).

Гетеротрофные клетки («питающиеся за счет других») получают углерод из сложных органических соединений (клетки высших животных и большинства микроорганизмов), т.е. они питаются продуктами жизнедеятельности других клеток. В биосфере автотрофы и гетеротрофы являются участниками кругооборота углерода и кислорода между животным и растительным мирами. По *отношению к кислороду* гетеротрофы делятся на: *аэробы* – требуют наличия кислорода для окисления веществ; *анаэробы* – для окисления питательных веществ кислород не требуется; *факультативные анаэробы* – существуют в кислородной и бескислородной среде; *облигатные анаэробы* – живут только в бескислородной среде. Большинство гетеротрофов – факультативные анаэробы, которые при наличии кислорода используют аэробные метаболические пути.

Регуляция метаболизма необходима по следующим причинам:

1. Регуляция каждого метаболического пути обеспечивает синтез веществ, необходимых для сохранения структуры и функции клеток, в оптимальных количествах.

2. Регуляция процессов образования энергии в клетке обеспечивает контроль количества поступающих питательных веществ, необходимых для ее продукции.

3. В результате возможности увеличивать или уменьшать скорость специфических реакций, клетка относительно быстро реагирует на изменение условий окружающей среды (температуру, pH, ионный состав, концентрацию питательных веществ).

Фазы метаболизма

Метаболизм складывается из 2-х фаз – *катаболизм* и *анаболизм*.

Катаболизм – это *ферментативное расщепление* крупных пищевых или депонированных молекул до более простых с *выделением энергии* и запасанием ее в виде макроэргических соединений. Катаболизм включает 3 стадии.

1 стадия - полимеры превращаются в мономеры (крахмал и гликоген – в глюкозу, белки – в аминокислоты, триацилглицерины – в жирные кислоты и глицерин, нуклеиновые кислоты – в нуклеотиды и т.д.). 1 стадия пищевых молекул протекает в желудочно-кишечном тракте и называется перевариванием.

2 стадия (специфические пути катаболизма) – мономеры превращаются в общие промежуточные продукты – пируват и ацетил-КоА;

3 стадия (общий путь катаболизма) – окисление ацетил КоА до CO_2 и H_2O . 3 стадия катаболизма включает: 1) цикл трикарбоновых кислот, 2) цепи переноса электронов и 3) окислительное фосфорилирование.

Анаболизм – *ферментативный синтез* крупных полимерных молекул из простых предшественников с *затратой АТФ*.

Стадии анаболизма:

1 стадия – третья стадия катаболизма, т.е. ЦТК;

2 стадия – образование мономеров по реакциям, обратным реакциям катаболизма;

3 стадия – синтез полимеров из мономеров.

Амфиболические пути расположены в точках переключения метаболизма и связывают анаболизм и катаболизм. Амфиболическим путем метаболизма является цикл трикарбоновых кислот.

Анаболизм и катаболизм не являются простым обращением реакций. Катаболические и анаболические пути должны отличаться хотя бы одной из ферментативных реакций, чтобы регулироваться независимо. Например, специфический путь распада глюкозы до лактата (гликолиз) включает 11 реакций; обратный процесс – синтез глюкозы из лактата включает 8 обратимых реакций и 3 дополнительные реакции с новыми наборами ферментов. Именно на этих стадиях за счет регуляции активности ферментов

регулируются суммарные скорости распада и синтеза глюкозы. Кроме того, реакции катаболизма и анаболизма часто *разделены мембранами* и протекают в разных отсеках (компартаментах) клеток. Например, распад жирных кислот протекает в митохондриях, а синтез – в цитозоле. Локализация специфических метаболических процессов в различных отсеках клеток облегчает независимую регуляцию этих процессов.

Метаболический статус (status – состояние на какой-либо момент времени) – взаимоотношение анаболических и катаболических процессов в организме на определенный момент времени.

Методы изучения обмена веществ у спортсменов.

Обмен веществ складывается из множества преимущественно катализируемых ферментами реакций. Так в простейшей эукариотической клетке дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), происходит около 1500 биохимических реакций, включающих примерно 850 метаболитов и кофакторов. Количественный анализ обмена веществ включает два этапа: идентификация активно протекающих реакций метаболических путей и оценка потока через метаболические пути.

Качественная оценка метаболических путей включает: 1) выявление тех ферментативных реакций (из известных 3800 ферментов), которые функционируют в данном метаболическом пути в анализируемых клетках живого организма; 2) если определена последовательность нуклеотидов в геноме организма, то возможен компьютерный анализ генов, кодирующих ферменты метаболических путей; 3) в процессе анализа ферментативных превращений веществ в клетке оценивается потребность в кофакторах; 4) с помощью изотопных технологий оценивают распределение атомов метаболитов (например, с помощью хроматографического и масс-спектрометрического анализа судьбы ^{13}C -меченых органических метаболитов оценивают превращения углеродных скелетов).

После выявления компонентов метаболических путей *количественно оценивают метаболические потоки*. Чаще всего используют концепцию метаболического баланса по концентрациям метаболитов в устойчивом состоянии (steady state). Этот подход оказался наиболее полезным для описания метаболизма у микробов. Важную роль в количественной оценке метаболических путей играет баланс кофакторов (никотинамидных, адениловых и др. нуклеотидов) и баланс включения меченых атомов в метаболиты этого пути.

Если метаболические процессы происходят в разных отделах (компартаментах) клеток оценивают *ферментативные пути транспорта* метаболитов в эти отделы и дают им количественную характеристику. Исследование ведут в рамках камерных компьютерных моделей, согласно которым в отдельных камерах-компартаментах происходят метаболические превращения связанные потоками метаболитов, интенсивность которых можно оценить коэффициентами.

Контроль метаболических потоков включает несколько уровней: регуляция транскрипции генов, скорости деградации мРНК, трансляции, посттрансляционной модификации белков, белок-белковых взаимодействий, аллостерической регуляции ферментов и взаимодействий в системе метаболит-фермент.

Контрольные вопросы

1. Перечислите основные компоненты пищи, а также энергетическую и биологическую ценность пищи.
2. Гормональная регуляция пищеварения.
3. Функции метаболизма.
4. Фазы метаболизма.
5. Назовите методы изучения обмена веществ у спортсменов и их сущность.

Тема 4. Биоэнергетика

Биоэнергетика, или *биохимическая термодинамика*, занимается изучением энергетических превращений, сопровождающих биохимические реакции.

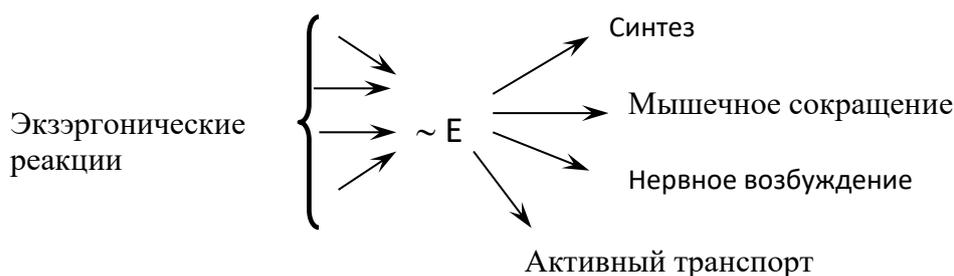
Изменение свободной энергии (ΔG) – это та часть изменения внутренней энергии системы, которая может превращаться в работу. Иначе говоря, это полезная энергия и выражается уравнением

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

где ΔH – изменение энтальпии (теплоты), T – абсолютная температура, ΔS – изменение энтропии. Энтропия служит мерой неупорядоченности, хаотичности системы и возрастает при самопроизвольных процессах.

Если ΔG отрицательно, то реакция протекает самопроизвольно и сопровождается уменьшением свободной энергии. Такие реакции называют *экзэргоническими*. Если ΔG положительно, то реакция будет протекать только при поступлении свободной энергии извне; такая реакция называется *эндэргонической*. При ΔG равном нулю система находится в равновесии.

Жизненно важные процессы в организме – реакции синтеза, мышечное сокращение, проведение нервного импульса, транспорт через мембраны – получают энергию путем химического сопряжения с окислительными реакциями, в результате которых происходит высвобождение энергии. Т.е. эндэргонические реакции в организме сопряжены с экзэргоническими.



Для сопряжения эндэргонических реакций с экзэргоническими реакциями необходимы аккумуляторы энергии в организме, в которых запасается примерно 50% энергии.

Аккумуляторы энергии в организме

В ходе экзэргонических реакций (например, окислительных) выделяется энергия. Примерно 40–50% ее запасается в специальных аккумуляторах. Выделяют 3 основных аккумулятора энергии:

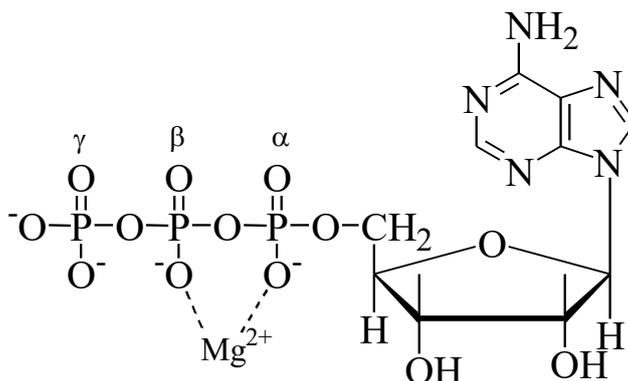
1. *Внутренняя мембрана митохондрий* – это промежуточный аккумулятор энергии при получении АТФ. За счет энергии окисления веществ происходит «выталкивание» протонов из матрикса в межмембранное пространство митохондрий. В результате создается электрохимический потенциал на внутренней мембране митохондрий. При разрядке мембраны энергия электрохимического потенциала трансформируется в энергию АТФ: $E_{\text{ОКИСЛ.}} \rightarrow E_{\text{ЭХП}} \rightarrow E_{\text{АТФ}}$. Для реализации этого механизма внутренняя мембрана митохондрий содержит ферментативную цепь переноса электронов на кислород и АТФ-синтазу (протонзависимую синтазу АТФ).

2. *АТФ и другие макроэргические соединения.* Материальным носителем свободной энергии в органических веществах являются химические связи между атомами. Обычным энергетическим уровнем возникновения или распада химической связи является $\sim 12,5$ кДж/моль. Однако имеется ряд молекул, при гидролизе связей которых выделяется более 21 кДж/моль энергии (таблица 4.1). К ним относятся соединения с макроэргической фосфоангидридной связью (АТФ), а также ацилфосфаты (ацетил-фосфат, 1,3-БФГК), енол-фосфаты (фосфоенолпируват) и фосфогуанидины (фосфокреатин, фосфоаргинин).

Таблица 4.1 – Стандартная свободная энергия гидролиза некоторых фосфорилированных соединений

Соединение	$\Delta G^{0'}$ (кДж/моль)
Фосфоенолпируват	-61,9
1,3-Бисфосфоглицерат	-49,4
Ацетил-фосфат	-43,1
Фосфокреатин	-43,1
Пирофосфат (PP _n)	-33,5
АТФ (→АМФ+PP_n)	-32,2
АТФ (→АДФ+P_n)	-30,5
Глюкозо-1-фосфат	-20,9
Фруктозо-6-фосфат	-13,8

Основным макроэргическим соединением в организме человека является АТФ.



В АТФ цепочка из трех фосфатных остатков связана с 5'-ОН группой аденозина. Фосфатные группы обозначаются как α , β и γ . Два остатка фосфорной кислоты соединены между собой фосфоангидридными связями, а α -остаток фосфорной кислоты – фосфоэфирной связью. При гидролизе АТФ в стандартных условиях выделяется $-30,5$ кДж/моль энергии.

При физиологических значениях рН АТФ несет четыре отрицательных заряда. Одной из причин относительной нестабильности фосфоангидридных связей является сильное отталкивание отрицательно заряженных атомов кислорода, которое ослабевает при гидролитическом отщеплении концевой фосфатной группы. Поэтому такие реакции являются высоко экзергоническими.

В клетках АТФ находится в комплексе с ионами Mg^{2+} или Mn^{2+} , координационно связанными с α - и β -фосфатом, что увеличивает изменение свободной энергии при гидролизе АТФ до $52,5$ кДж/моль.

Центральное место в приведенной шкале занимает цикл $АТФ \leftrightarrow АДФ + Рн$. Это позволяет АТФ быть как универсальным аккумулятором, так и универсальным источником энергии для живых организмов. В клетках теплокровных АТФ как универсальный аккумулятор энергии возникает двумя путями:

1) аккумулирует энергию более энергоемких соединений, стоящих выше АТФ в термодинамической шкале без участия O_2 – *субстратное фосфорилирование*: $S \sim P + АДФ \rightarrow S + АТФ$;

2) аккумулирует энергию электрохимического потенциала при разрядке внутренней мембраны митохондрии – *окислительное фосфорилирование*.

АТФ является универсальным источником энергии для совершения основных видов работы клетки (движение, трансмембранный перенос веществ, биосинтезы): а) $АТФ + H_2O \rightarrow АДФ + Рн$; б) $АТФ + H_2O \rightarrow АМФ + РРн$. Во время интенсивных упражнений скорость использования АТФ может достигать $0,5$ кг/мин. Если ферментативная реакция термодинамически

невыгодна, то она может осуществиться при сопряжении с реакцией гидролиза АТФ. Гидролиз молекулы АТФ изменяет равновесное отношение субстратов и продуктов в сопряженной реакции в 10^8 раз.

К макроэргическим соединениям относят также нуклеозидтрифосфаты, которые обеспечивают энергией ряд биосинтезов: УТФ – углеводов; ЦТФ – липидов; ГТФ – белков. В биоэнергетике мышц важное место занимает креатинфосфат.

3. $\text{НАДФН} + \text{H}^+$ (НАДФН_2) – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный. Это специальный аккумулятор с высокой энергией, который используется в клетке (цитозоль) для биосинтезов. $\text{R-CH}_3 + \text{НАДФН}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{R-CH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O} + \text{НАДФ}^+$ (здесь показано создание ОН-группы в молекуле).

Фазы извлечения энергии из питательных веществ

Освобождение энергии в живой клетке осуществляется постепенно, благодаря этому на различных этапах ее выделения она может аккумулироваться в удобной для клетки химической форме в виде АТФ.

Различают три фазы, которые совпадают со стадиями катаболизма.

Первая фаза – подготовительная. На этой стадии происходит распад полимеров до мономеров в желудочно-кишечном тракте или внутри клеток. Освобождается до 1% энергии субстратов, которая рассеивается в виде тепла.

Вторая фаза – распад полимеров до общих промежуточных продуктов. Для нее характерно частичное (до 20%) освобождение энергии, заключенной в исходных субстратах. Часть этой энергии аккумулируется в фосфатных связях АТФ, а часть рассеивается в виде тепла.

Третья фаза – распад веществ до CO_2 и H_2O с участием кислорода. Примерно 80% всей энергии химических связей веществ освобождается в данной фазе, которая сосредотачивается в фосфатных связях АТФ.

Строение митохондрий (МХ)

1. Внешняя мембрана МХ отграничивает внутреннее пространство; проницаема для O_2 и ряда низкомолекулярных веществ. Содержит ферменты метаболизма липидов и моноаминов.

2. Межмембранное пространство (ММП) содержит аденилаткиназу ($\text{АТФ} + \text{АМФ} \leftrightarrow 2 \text{АДФ}$) и ферменты фосфорилирования АДФ, не связанные с дыхательными цепями.

3. Внутренняя мембрана митохондрий (ВМП): 20-25 % от всех белков составляют ферменты цепей переноса протонов и электронов и окислительного фосфорилирования. Проницаема лишь для малых молекул (O_2 , мочевины) и содержит специфические трансмембранные переносчики.

4. Матрикс содержит ферменты цикла трикарбоновых кислот, β -окисления жирных кислот (*основные поставщики субстратов окисления*). Здесь находят ферменты автономного митохондриального синтеза ДНК, РНК, белков и др.

Пути потребления кислорода (биологическое окисление)

В основе биологического окисления лежат *окислительно-восстановительные процессы, определяемые переносом электронов*. Вещество *окисляется, если теряет электроны* или одновременно электроны и протоны (водородные атомы, дегидрирование) или присоединяет кислород (оксигенирование). Противоположные превращения – восстановление.

В фотосинтезе CO_2 восстанавливается (принимает электроны), а H_2O окисляется (теряет электроны) с целью образования углеводов и O_2 в эндергоническом процессе, идущем благодаря энергии света. В клетках эукариот и большинства прокариот в присутствии кислорода происходит окисление углеводов до CO_2 и H_2O с аккумулярованием энергии в виде АТФ. В анаэробном метаболизме АТФ образуется за счет межмолекулярных окислительно-восстановительных реакций различных органических молекул (например, гликолиз) или у некоторых анаэробных бактерий с использованием в качестве акцепторов электронов сульфатов или нитратов.

Способность молекул отдавать электроны другой молекуле определяется *окислительно-восстановительным потенциалом* (редокс-потенциалом, E^0 , или ОВП). Редокс-потенциал определяют путем измерения электродвижущей силы в вольтах. В качестве стандарта принят редокс-потенциал реакции при рН 7,0: $\text{H}_2 \leftrightarrow 2\text{H}^+ + 2e^-$, равный – 0,42 В. Чем меньше потенциал окислительно-восстановительной системы, тем легче она отдает электроны и в большей степени является восстановителем. Чем выше потенциал системы, тем сильнее выражены ее окислительные свойства, т.е. способность принимать электроны. *Это правило лежит в основе последовательности расположения промежуточных переносчиков электронов от водородов субстратов до кислорода от НАДН (-0,32 В) до кислорода (+0,82 В)*.

При изучении окислительных процессов в клетках целесообразно придерживаться следующей схемы использования кислорода (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Основные пути использования кислорода в клетках

ОКИСЛЕНИЕ СУБСТРАТА (R)				
Дегидрирование		Оксигенирование		Свободно-радикальное окисление
-2H на $\frac{1}{2} \text{O}_2$	-2H на O_2	$+\frac{1}{2} \text{O}_2$	$+\text{O}_2$	
H_2O	H_2O_2	R-OH	RO_2	
Тканевое дыхание	Простые окислительные системы	Монооксигенный путь	Диоксигенный путь	
АТФ	Обезвреживание	Обезвреживание	Разрыв ароматических колец	
	Тепло	Тепло		

Здесь рассматриваются три основных пути: 1) окисление субстрата путем дегидрирования с переносом двух атомов водорода на атом кислорода с образованием H_2O (энергия окисления аккумуляруется в форме АТФ,

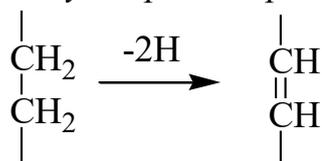
на этот процесс расходуется более 90 % кислорода) или молекулу кислорода с образованием H_2O_2 ; 2) присоединение атома кислорода с образованием гидроксильной группы (повышение растворимости субстрата) или молекулы кислорода (метаболизм и обезвреживание устойчивых ароматических молекул); 3) образование кислородных свободных радикалов, служащих как для защиты внутренней среды организма от чужеродных макромолекул, так и для повреждения мембран в механизмах окислительного стресса.

Тканевое дыхание – часть биологического окисления, при котором происходит дегидрирование и декарбоксилирование субстратов с последующим переносом протонов и электронов на кислород и выделением энергии в виде АТФ.

Типы окисляемых субстратов

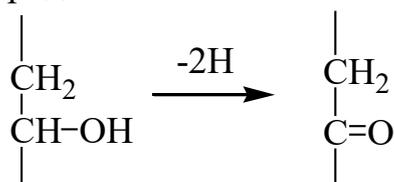
Субстраты окисления – это молекулы, которые при окислении дегидрируются (теряют 2 Н). В основе классификации лежит представление о том, что стандартная свободная энергия окисления НАДН составляет $\Delta G^0 = -218$ кДж/моль. В связи с этой величиной различают 3 вида субстратов:

1. *Субстраты I рода* (углеводородные) – сукцинат, ацил-КоА.

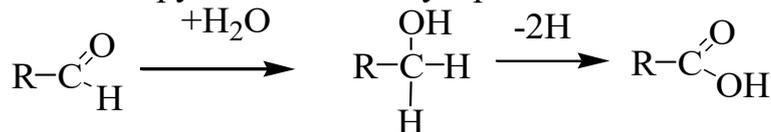


При их дегидрировании образуются непредельные соединения. Средняя энергия отщепления пары e^- около 150 кДж/моль; НАД не может участвовать в дегидрировании субстратов I рода.

2. *Субстраты II рода* (спиртовые) – изоцитрат, малат. При их дегидрировании возникают кетоны. Средняя энергия отщепления пары e^- около 200 кДж/моль, поэтому НАД может участвовать в дегидрировании субстратов II рода.



3. *Субстраты III рода* (альдегиды и кетоны) – глицеральдегид-3-фосфат, а также пируват и 2-оксоглутарат.



Энергия отщепления пары e^- около 250 кДж/моль. Дегидрогеназы субстратов III рода часто содержат несколько коферментов. При этом часть энергии запасается до цепи переноса электронов.

В зависимости от типа субстрата окисления (т.е. от энергии отщепления пары e^-) выделяют полную и укороченную дыхательные цепи (цепи

переноса электронов, ЦПЭ). ЦПЭ – это универсальный конвейер по переносу электронов от субстратов окисления к кислороду, построенный в соответствии с градиентом окислительно-восстановительного потенциала. Главные компоненты дыхательной цепи расположены в порядке возрастания их окислительно-восстановительного потенциала. В полную ЦПЭ вступают субстраты II и III рода, в укороченную – субстраты I рода. ЦПЭ встроена во внутреннюю мембрану митохондрий. Атомы водорода или электроны перемещаются по цепи от более электроотрицательных компонентов к более электроположительному кислороду.

Синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата, сопряженный с переносом протонов и электронов по дыхательной цепи от субстратов к кислороду, называется **окислительным фосфорилированием**.

Энергия окисления, достаточная для образования молекулы АТФ выделяется в дыхательных цепях в следующих участках: 1) НАДН-дегидрогеназа; 2) убихинон: цитохром *c*-оксидоредуктаза; 3) цитохром *c*-оксидаза. На этих стадиях изменения ОВП превышают 0,22 В, что достаточно для образования макроэргической связи АТФ (>30,2 кДж/моль). Уменьшение свободной энергии, сопровождающее перенос протонов и электронов на кислород в результате одного дегидрирования, составляет примерно 220 кДж/моль. При этом на синтез АТФ в полной дыхательной цепи может быть израсходовано $30,2 \cdot 3 = 90,6$ кДж/моль. Отсюда КПД ЦПЭ около 40%. Остальная энергия рассеивается в виде тепла (поддержание температуры тела).

Хемиосмотическая гипотеза П.Митчелла (1961). В 1961 году Питер Митчелл предположил, что синтез АТФ сопряжен с протонным градиентом поперек внутренней мембраны митохондрий. Согласно его модели, перенос электронов вдоль компонентов дыхательных цепей внутренней мембраны митохондрий обеспечивает перенос протонов через (поперек) внутреннюю мембрану митохондрий на ее цитозольную сторону. В результате на внутренней мембране митохондрий формировался электрохимический градиент. Эта идея П.Митчелла была названа хемиосмотической гипотезой. Установлено, что величина рН снаружи мембраны была на 1,4 единицы ниже, чем на внутренней поверхности мембраны, а мембранный потенциал составил 0,14 В. Этот потенциал соответствовал свободной энергии 5,2 ккал (21,8 кДж) на моль протонов.

По современным представлениям дыхание и фосфорилирование связаны между собой *электрохимическим потенциалом* (ЭХП) на внутренней мембране митохондрий (рисунок 4.1). Для объяснения необходимы следующие понятия: а) внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для H^+ и OH^- ; б) во внутреннюю мембрану митохондрий вмонтирована АТФ-синтаза (комплекс V), катализирующая обратимую реакцию: $АТФ + H_2O \leftrightarrow АДФ + P_n$. АТФ-синтаза состоит из следующих компонентов: F_0 (oligomycin-sensitive) – гидрофобный сегмент из 13 полипептидных

цепей, связанный с внутренней мембраной митохондрий; F_0 – это протонный канал, по которому в норме через мембрану могут перемещаться только протоны; F_1 (первый фактор, который был определен как необходимый для окислительного фосфорилирования) – периферический мембранный белок (сопрягающий фактор), катализирующий синтез АТФ при перемещении протонов; в) синтез АТФ осуществляется при перемещении протонов через АТФ-синтазу в направлении от ММП (межмембранное пространство) к матриксу.

Суть окислительного фосфорилирования: за счет энергии переноса электронов в ЦПЭ ($E_{\text{ОКИСЛЕНИЯ}}$) происходит движение протонов через мембрану в ММП и создается электрохимический потенциал ($E_{\text{ЭХП}}$). При возвращении протонов назад через АТФ-синтазу энергия ЭХП трансформируется в энергию АТФ – $E_{\text{АТФ}}$.

Итак: $E_{\text{ОКИСЛ.}} \rightarrow E_{\text{ЭХП}} \rightarrow E_{\text{АТФ}}$.

НАДН-дегидрогеназа, убихинон: цитохром *c*-оксидоредуктаза и цитохром *c*-оксидаза выталкивают протоны в межмембранное пространство. Протоны берутся из H_2O матрикса или за счет конформационных изменений в ферментах. Со стороны матрикса на мембране будет преобладать отрицательный заряд (избыток OH^-), а со стороны ММП положительный (за счет H^+). *Возникает ЭХП, который состоит из двух компонентов: химического (разности концентраций ионов H^+) и электрического (разности электрических потенциалов): $\Delta\mu_{H^+} = \Delta\phi + \Delta p_{H^+}$. Эта величина измерена, она равна $\sim 0,14$ В. При обратном токе протонов через канал АТФ-синтазы (разрядка мембраны) синтезируется АТФ.*

Для количественного выражения окислительного фосфорилирования введен коэффициент окислительного фосфорилирования, который представляет собой отношение числа молекул неорганического фосфата, перешедших в состав АТФ в процессе дыхания, на каждый поглощенный атом кислорода.

Возникает вопрос о количестве протонов необходимых для синтеза 1 молекулы АТФ. Количество протонов, выталкиваемых в межмембранное пространство равно $10 H^+$ для НАДН и $6 H^+$ для сукцината. Большинство исследователей считают, что для синтеза 1 молекулы АТФ необходимо $4H^+$, один из которых используется для транспорта P_n , АТФ и АДФ через митохондриальную мембрану. Следовательно, коэффициент Р/О равен 2,5 ($10/4$) для НАДН и 1,5 ($6/4$) для сукцината. Считают, что примерно 2,5 молекулы цитозольной АТФ образуется в процессе переноса пары электронов от НАДН на O_2 . Для электронов, поступающих от Q-цитохром-*c*-оксидоредуктазы, равно как и от сукцината или цитозольного НАДН, образуется 1,5 молекулы АТФ на пару электронов.

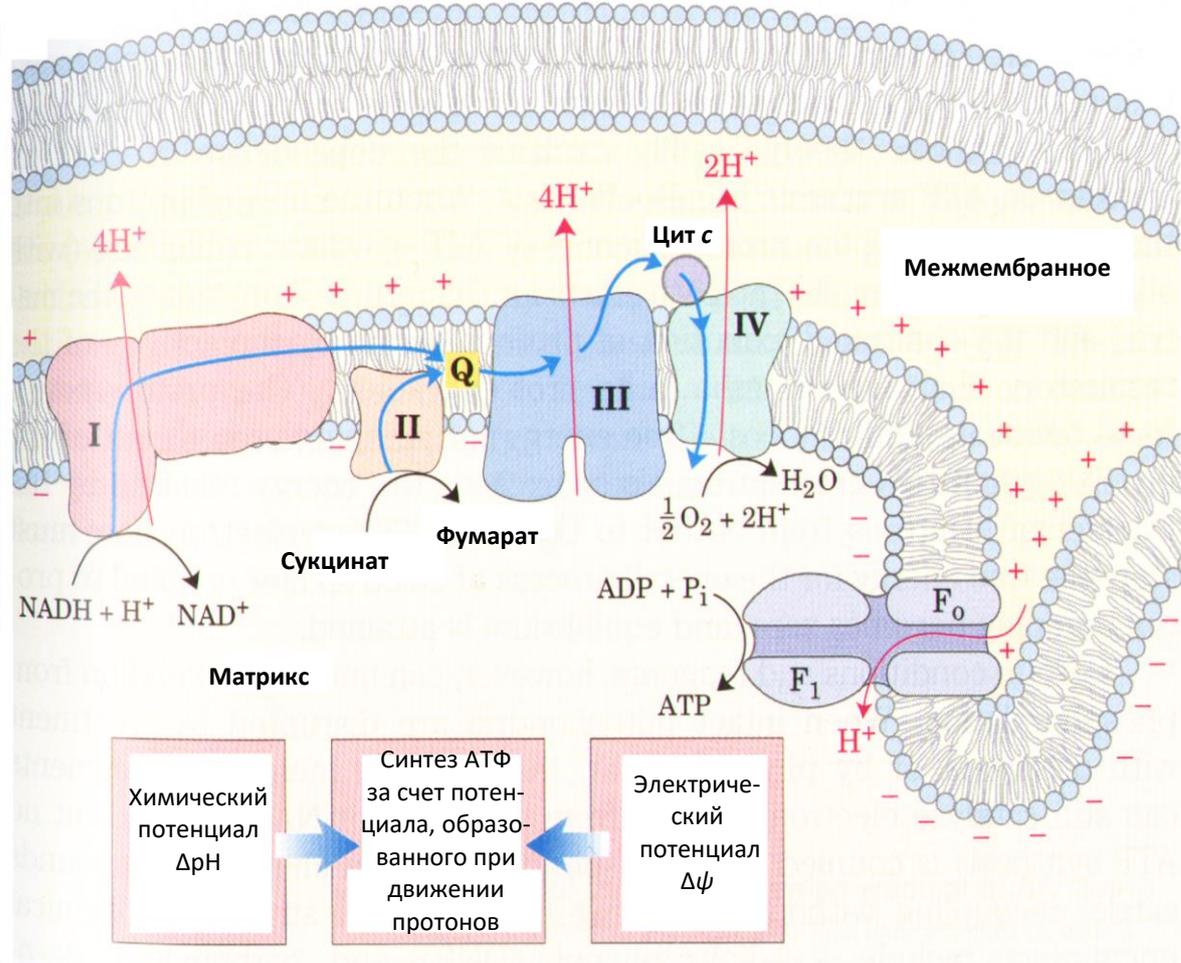


Рисунок 4.1 – Хемиосмотическая теория Митчелла [D.L. Nelson, M.M.Cox – 2000]

Итак, поток двух электронов через НАДН-Q-оксидоредуктазу, Q-цитохром-с-оксидоредуктазу и цитохром-с-оксидазу обеспечивает синтез 1, 0,5 и 1 молекул АТФ, соответственно.

Образуется 2,5 молекулы АТФ при окислении молекулы НАДН и 1,5 молекулы АТФ при окислении молекулы ФАДН₂.

Образованная в результате окислительного фосфорилирования в митохондриях АТФ обменивается на немитохондриальную АДФ с помощью специальных белков *транслоказ* (транслоказы составляют до 6% от всех белков внутренней мембраны митохондрий).

Дыхательный контроль – это регуляция скорости переноса электронов по дыхательной цепи *отношением АТФ/АДФ*. Чем меньше это отношение (преобладает АДФ), тем интенсивнее идет дыхание (это обеспечивает реакцию $АДФ + P_n \rightarrow АТФ$). Это видно по увеличению потребления кислорода митохондриями после добавки АДФ (эксперименты Чанса) или по усиленному дыханию бегущего человека.

Ингибиторы дыхания – вещества, прекращающие поток электронов по дыхательной цепи ферментов, называют ингибиторами дыхания.

1. Ингибиторы транспорта электронов от НАДН к коферменту Q: *ротенон* (инсектицид), *барбитураты* (амобарбитал, секобарбитал), *пирицидин* (антибиотик). Предотвращают генерирование протонного градиента в комплексе I. В то же время указанные ингибиторы не нарушают окисление сукцината.

2. *Антимицин А* тормозит поток электронов от КоQ к цитохрому *c*, предотвращая синтез АТФ, сопряженный с генерированием протонного градиента в комплексе III. Этот блок можно обойти добавлением *аскорбиновой кислоты*, которая участвует в восстановлении цитохрома *c*.

3. Транспорт электронов может быть блокирован между цитохромоксидазным комплексом и кислородом под действием CN^- , N_3^- и CO . В присутствии этих ингибиторов из-за блокирования тока электронов не происходит фосфорилирования, сопряженного с генерированием протонного градиента в комплексе IV.

4. Олигомицин и дициклогексилкарбодиимид (DCCD) предотвращают поток протонов через АТФ-синтазу.

5. АТФ-АДФ-транслоказа специфически ингибируется очень низкими концентрациями *атрактилозида* (растительный гликозид) или *бонкрековой кислоты* (антибиотик). Атрактилозид связывается с транслоказой на цитозольной поверхности мембраны, а бонкрековая кислота – на стороне матрикса. Блокада транслоказы ведет к остановке окислительного фосфорилирования.

Разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования возникает при повышении проницаемости мембраны митохондрий для протонов в любом месте, а не только в канале АТФ-синтазы. При этом не создается электрохимический потенциал, а энергия окисления рассеивается в виде тепла. Так действуют ионофоры (*2,4-динитрофенол*, *валиномицин* и др.). Они переносят обратно протоны через мембрану, выравнивая градиенты рН и мембранного потенциала. Лекарственные препараты (*аминобарбитал*), продукты жизнедеятельности микроорганизмов, избыток тиреоидных гормонов (вызывают накопление ненасыщенных жирных кислот, являющихся ионофорами) и др. приводят к разобщению дыхания и фосфорилирования, обеспечивая гипертермию.

На разобщении дыхания и фосфорилирования базируется терморегуляторная функция тканевого дыхания. Тканевое дыхание, протекающее в митохондриях и не сопровождающееся образованием макроэргов, называют *свободным или нефосфорилирующим окислением*.

В сутки человек потребляет в среднем 27 моль кислорода. Основное его количество (примерно 25 моль) используется в митохондриях в ЦПЭ. Следовательно, ежедневно синтезируется 125 моль АТФ, или 62 кг (при расчете использован коэффициент Р/О = 2,5, т.е. среднее значение коэффициента фосфорилирования). Масса всей АТФ, содержащейся в организме, составляет примерно 20-30 г. Следовательно, каждая молекула АТФ за сутки 2500 раз проходит процесс гидролиза и синтеза.

Контрольные вопросы

1. Перечислите основные компоненты пищи и их суточную потребность.
2. Назовите минорные компоненты пищи и их роль.
3. Регуляция пищеварения, механизмы у человека.
4. Приведите функции метаболизма.
5. Опишите фазы метаболизма.

Тема 5. Обмен углеводов

Основным источником углеводов организма являются углеводы пищи, к которым относится крахмал, целлюлоза, сахароза, лактоза, глюкоза, фруктоза и др.

Крахмал представляет собой разветвленный *полисахарид*, мономером которого является *глюкоза*. Момеры линейных участков соединены α -1,4-гликозидными связями, а в местах разветвления α -1,6-связью. Цепи между участками ветвления содержат примерно 24 мономера. Крахмал поступает в организм в составе растительной пищи.

Дисахариды

Лактоза содержится в молоке и является основным углеводом в питании грудных детей. Лактоза состоит из остатков D-галактазы и D-глюкозы, связанных β -1,4-гликозидной связью.

Сахароза – дисахарид растений, особенно ее много в сахарной свекле и сахарном тростнике. В сахарозе остатки D-глюкозы и D-фруктозы соединены α, β -1,2-гликозидной связью.

Мальтоза поступает с продуктами, в которых крахмал частично гидролизован (солод, пиво). Мальтоза состоит из двух остатков D-глюкозы, соединенных α -1,4-гликозидной связью.

Изомальтоза состоит из двух остатков D-глюкозы, соединенных α -1,6-гликозидной связью.

Моносахариды

Глюкоза и **фруктоза** являются моносахаридами и содержатся в меде и фруктах.

Нормальное содержание углеводов в питании составляет 400–500 г в сутки. Незаменимым компонентом является *клетчатка* – 30 г/сутки. Углеводы обеспечивают более 50% калорий, необходимых человеку в сутки.

Ферменты переваривания углеводов

α -Амилаза (КФ 3.2.1.1) является кальций-зависимым ферментом (амилаза слюнных желез и амилаза поджелудочной железы). Она гидролизует *крахмал* в любом месте с образованием олигосахаридов различной длины. Активность α -амилазы оптимальна при рН 6,7–7,0. Фермент обнаружен также у растений, в грибах и бактериях.

β -Амилаза (КФ 3.2.1.2) присутствует у бактерий, грибов и растений, но отсутствует у животных. Она отщепляет вторую с конца α -1,4-гликозидную

связь, образуя, таким образом, дисахарид мальтозу. При созревании фруктов β -амилаза расщепляет плодовой крахмал на сахара, что приводит к сладкому вкусу зрелых плодов. В семенах β -амилаза активна на стадии, предшествующей прорастанию, тогда как α -амилаза важна при непосредственно прорастании семени. β -Амилаза пшеницы является ключевым компонентом солода.

γ -Амилаза (КФ 3.2.1.3, лизосомальная α -глюкозидаза) отщепляет последнюю α -1,4-гликозидную связь, освобождая глюкозу; γ -амилаза гидролизует α -1,6-гликозидную связь в кислых условиях при pH 3.

Ротовая полость:

Амилаза слюны расщепляет α -1,4-гликозидные связи в крахмале и гликогене. В ротовой полости происходит лишь частичное переваривание крахмала, так как действие фермента на эти углеводы кратковременно. Основными продуктами переваривания крахмала в ротовой области являются декстрины.

Желудочный сок не содержит ферментов, расщепляющих пищевые углеводы. Амилаза слюны инактивируется в желудке, так как оптимальное значение pH для ее активности составляет 6,7, а pH желудочного сока равно ~ 2 . Лишь внутри пищевого комка этот фермент продолжает действовать некоторое время.

Переваривание крахмала происходит в *кишечнике*. В 12-перстной кишке pH желудочного содержимого нейтрализуется бикарбонатами до pH 7,5–8, оптимума для действия панкреатической α -амилазы. *α -Амилаза поджелудочной железы* гидролизует декстрины и оставшиеся нерасщепленными молекулы крахмала и гликогена, расщепляя α -1,4-гликозидные связи. α -1,6-гликозидные связи расщепляют *амило- и олиго-1,6-гликозидазы* из поджелудочной железы. В тонком кишечнике происходит гидролиз дисахаридов: сахараза расщепляет *сахарозу (фруктоза+глюкоза)*; мальтаза расщепляет *мальтозу (2 глюкозы)*; изомальтаза расщепляет *изомальтозу (2 глюкозы)*; лактаза расщепляет *лактозу (галактозу+глюкоза)*; трегалаза расщепляет *трегалозу* (грибной сахар, дисахарид, содержащий 2 остатка глюкозы, соединенных α -1,1-гликозидной связью) (*2 глюкозы*).

Растительная пища богата пищевыми волокнами (целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины, лигнины), которые не перевариваются ферментами желудочно-кишечного тракта. Некоторые из них (целлюлоза) перевариваются ферментами бактерий толстого кишечника: *целлюлаза* расщепляет *целлюлозу* до *целлобиозы*; *целлобиаза* расщепляет *целлобиозу* на две молекулы *β -D-глюкозы*. β -D-Глюкоза затем превращается в органические кислоты: молочную, пировиноградную и др.

Пищевые волокна выполняют ряд важных функций в организме:

- 1) необходимы для нормальной перистальтики кишечника;
- 2) адсорбируют вещества, продуцируемые кишечными бактериями (например, токсины);
- 3) предупреждают развитие опухолевых процессов в кишечнике;

4) снижают всасывание холестерина из кишечника и способствуют выведению желчных кислот из организма.

Гликолиз

Гликолиз (Greek glucose – сахар, lysis – разрушение) – последовательность реакций превращения *глюкозы до пирувата* (пировиноградная кислота, ПВК) (10 реакций). В процессе гликолиза часть свободной энергии распада глюкозы превращается в АТФ и НАДН.

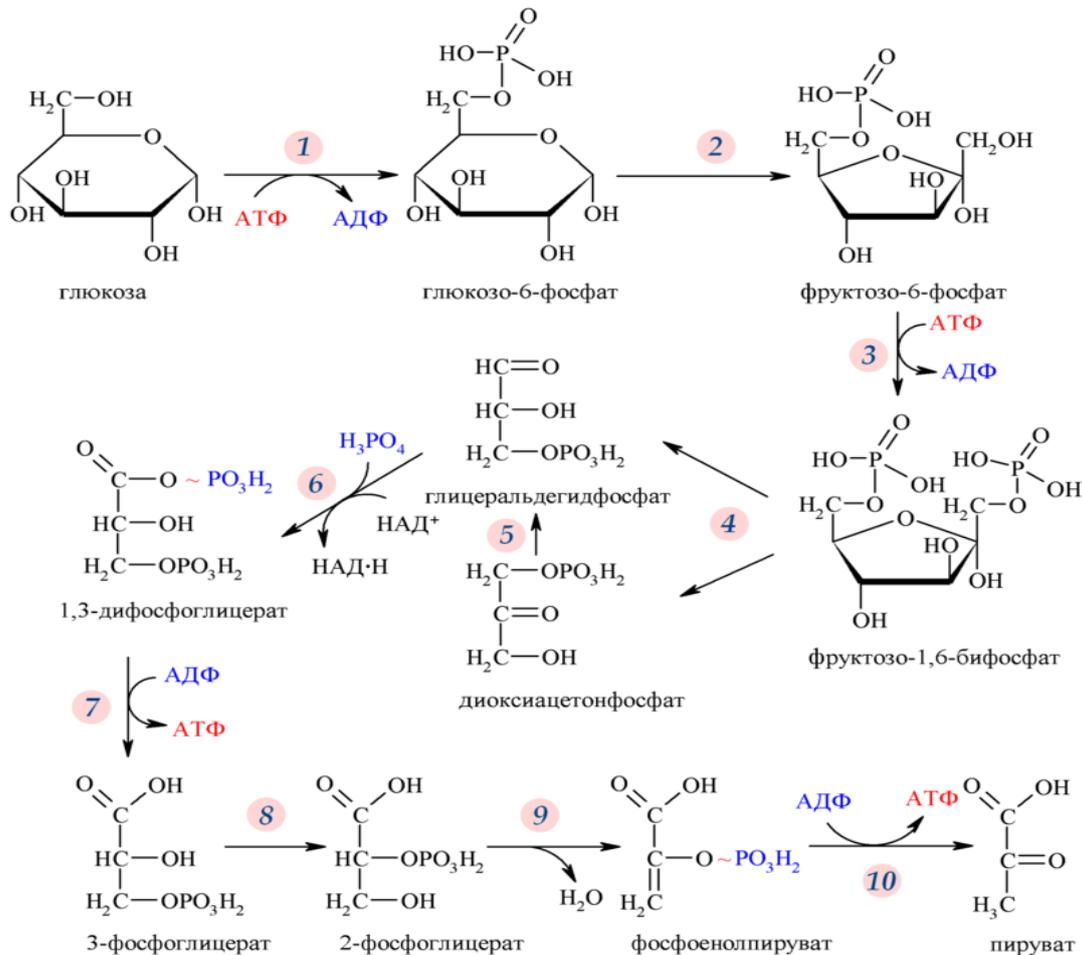


Рисунок 5.1 – Гликолиз

Основные виды гликолиза:

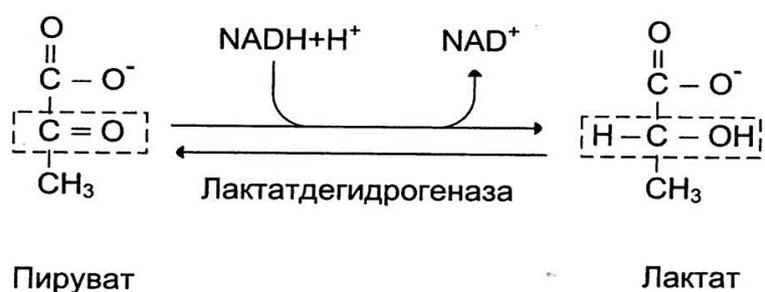
1. Протекает во всех клетках организма. Ферменты локализованы в цитозоле клеток.

2. В *анаэробных* условиях (в отсутствии кислорода) образующийся *пируват превращается в лактат* (молочную кислоту).

3. В *аэробных* условиях (присутствие кислорода) образовавшийся при гликолизе *пируват* (рисунок 5.1) *окисляется до ацетил-КоА*, который затем вступает в ЦТК, где его ацетильная группа окисляется до CO₂ и H₂O.

Анаэробный гликолиз включает в себя реакции специфического пути распада глюкозы до пирувата и восстановление пирувата в лактат (всего 11 реакций). АТФ при анаэробном гликолизе образуется только путем *субстратного фосфорилирования*. В анаэробном процессе расходуется 2 АТФ (на стадиях гексокиназы, фосфофруктокиназы) и образуются 4 АТФ (на стадиях глицераткиназы и фосфоенолпируваткиназы): общий итог $4-2=2$ АТФ.

Анаэробный распад глюкозы происходит в мышцах, в первые минуты мышечной работы, в эритроцитах (нет митохондрий), а также в разных органах в условиях ограниченного снабжения их кислородом. В анаэробных условиях в результате 11-й реакции происходит восстановление пировиноградной кислоты в молочную кислоту (лактат).



Реакция протекает при участии фермента лактатдегидрогеназы и кофермента $\text{NADH} + \text{H}^+$, образованного при окислении глицеральдегид-3-фосфата в 1,3-бисфосфоглицериновую кислоту:

Аэробный распад глюкозы до конечных продуктов (CO_2 и H_2O) включает в себя реакции аэробного гликолиза до пирувата и последующее окисление пирувата в общем пути катаболизма.

Общий путь катаболизма включает:

- 1) окислительное декарбоксилирование *пирувата* до ацетил-КоА;
- 2) окисление ацетильной группы *ацетил-КоА* (2 и 3 углеродные атомы пирувата) в цикле трикарбоновых кислот;
- 3) *выделение и аккумулялирование энергии* при дегидрировании метаболитов общего пути катаболизма в митохондриальных цепях переноса электронов.

Пируват (пировиноградная кислота) образуется из углеводов (глюкоза), глицерола, гликогенных аминокислот и лактата.

Ацетил-КоА занимает центральное место в общем пути катаболизма и образуется в митохондриях:

- 1) при окислительном декарбоксилировании пирувата;
- 2) при β -окислении жирных кислот;
- 3) из кетогенных аминокислот.

Пировиноградная кислота связывает гликолиз с циклом трикарбоновых кислот. Пируват переносится из цитозоля в матрикс митохондрий с помощью переносчика по механизму симпорта с протоном. В матриксе

митохондрий пируват превращается в ацетил-КоА. Этот процесс называется **окислительное декарбоксилирование пирувата** и катализируется *пируватдегидрогеназным комплексом (пируватдегидрогеназной системой)* (рисунок 5.2).

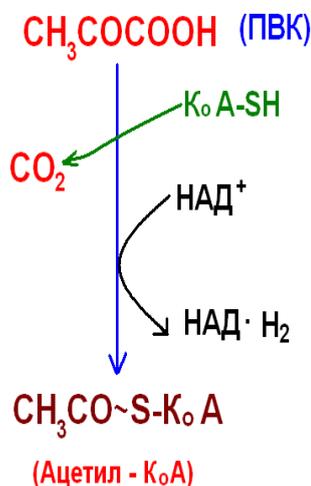


Рисунок 5.2 – Окислительное декарбоксилирование пирувиноградной кислоты

В состав пируватдегидрогеназного комплекса входит 3 фермента и 5 кофакторов.

I-й фермент – *пируватдегидрогеназа* содержит кофактор тиаминпирозофосфат (производное витамина В₁);

II-й фермент – *дигидролипоилтрансацилаза* содержит кофакторы липоевую кислоту (ЛК, 6,8-дитиооктановая кислота) и кофермент А (HS-КоА);

III-й фермент – *дигидролипоилдегидрогеназа* содержит кофакторы ФАД и НАД⁺.

Превращение пирувата в ацетил-КоА – процесс *необратимый*. Поэтому *синтез глюкозы из ацетил-КоА невозможен*.

Обычно ацетил-КоА далее превращается 2-мя путями:

1) ацетильная группа ацетил-КоА *окисляется до CO₂ и H₂O* через ЦТК и сопряженные цепи переноса электронов с выделением и запасанием энергии в виде АТФ;

2) используется для *синтеза* кетонных тел, холестерина и жирных кислот.

Пируватдегидрогеназный комплекс *регулируется* методом фосфорилирования-дефосфорилирования:

Цикл трикарбоновых кислот

Вторым компонентом общего пути катаболизма является ЦТК (цикл трикарбоновых кислот). Этот цикл был открыт в 1937 г. Кребсом и Джонсоном. В 1948 г. Кеннеди и Ленинджер доказали, что ферменты ЦТК локализованы в матриксе митохондрий (рисунок 5.3).

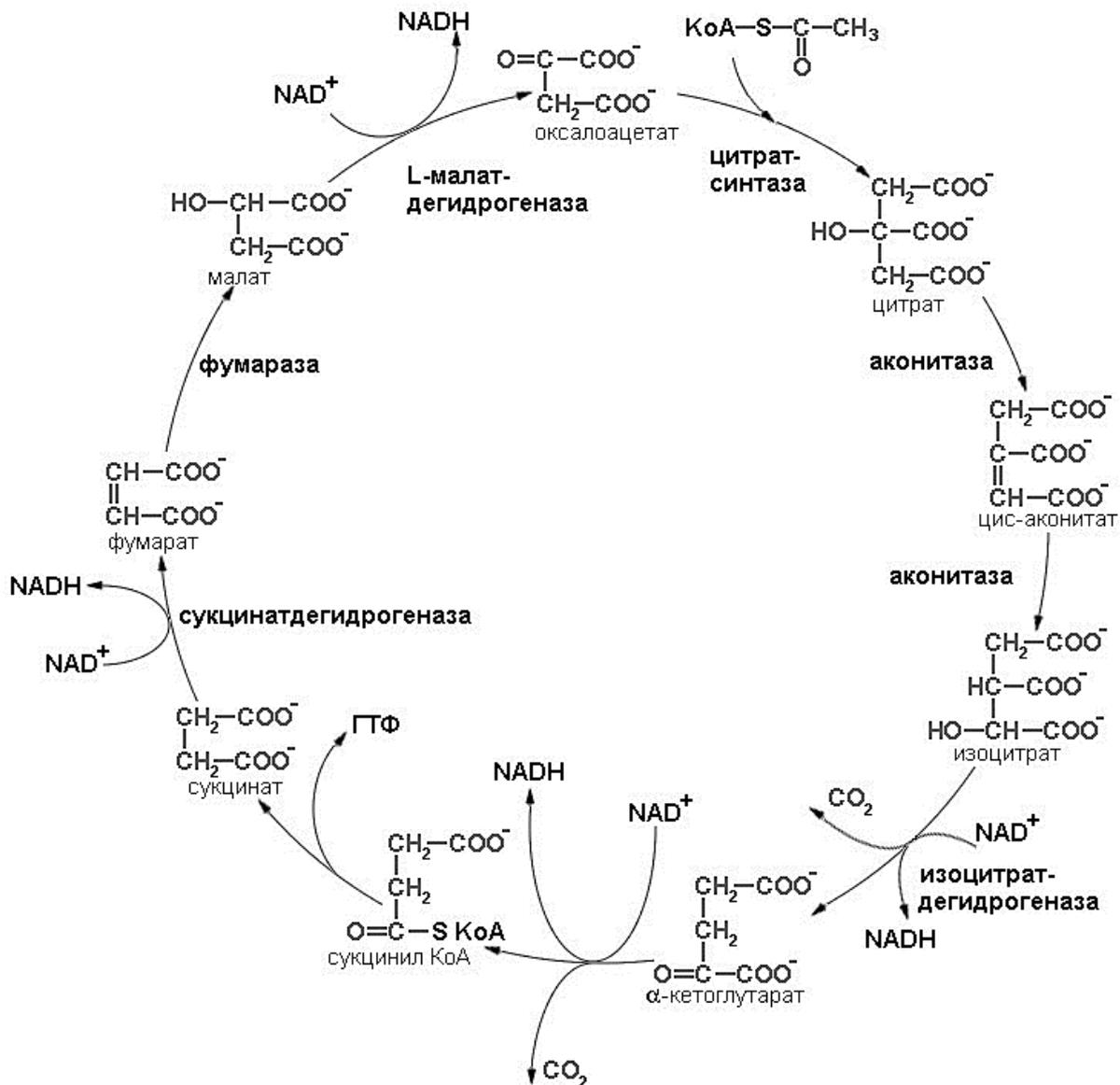


Рисунок 5.3 – Цикл трикарбоновых кислот

Основная метаболическая роль ЦТК может быть представлена в виде двух процессов:

- 1) серия окислительно-восстановительных реакций, в результате которых ацетильная группа окисляется до двух молекул CO_2 ;
- 2) четырехкратное дегидрирование, ведущее к образованию 3 молекул $\text{НАДН} + \text{Н}^+$ и 1 молекулы ФАДН_2 .

Кислород необходим для функционирования ЦТК опосредованно как акцептор электронов в конце цепей переноса электронов и для регенерации НАД^+ и ФАД .

Активность 2-оксоглутаратдегидрогеназного (α -кетоглутарат-) комплекса *ингибируется* сукцинил-КоА и НАДН (конечными продуктами превращений, катализируемых 2-оксоглутаратдегидрогеназным комплексом).

Скорость превращений в ЦТК *уменьшается* при достаточной обеспеченности клетки АТФ.

У ряда бактерий цитратсинтаза аллостерически *ингибируется* АТФ посредством повышения K_m для ацетил-КоА.

Итог общего пути катаболизма

В общем пути катаболизма из 1 молекулы пировиноградной кислоты образуется *3 молекулы* CO_2 в следующих реакциях:

- 1) при окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты;
- 2) при декарбоксилировании изолимонной кислоты (изоцитрата);
- 3) при декарбоксилировании 2-оксоглутаровой кислоты (α -кетоглутарата).

Всего при окислении 1 молекулы пировиноградной кислоты отнимается *пять пар атомов водорода*:

- 1) *одна пара* – от сукцината и поступает на ФАД с образованием ФАДН₂,
- 2) *четыре пары* – на 4 молекулы НАД⁺ с образованием 4 молекул НАДН+Н⁺ при окислительном декарбоксилировании пировиноградной, 2-оксоглутаровой кислот, дегидрировании изоцитрата и малата.

В конечном итоге атомы водорода переносятся на кислород с образованием 5 молекул H_2O , а выделившаяся энергия аккумулируется в реакциях окислительного фосфорилирования в виде молекул АТФ.

Энергетика общего пути катаболизма

1. Окислительное декарбоксилирование пирувата ~ 2,5 АТФ.
2. В ЦТК и сопряженных дыхательных цепях ~ 9 АТФ.
3. В реакции субстратного фосфорилирования ЦТК ~ 1 АТФ.

Суммарно в ЦТК и сопряженных реакциях окислительного фосфорилирования образуется 10 АТФ при окислении ацетильной группы одной молекулы ацетил-КоА.

Итого *в общем пути катаболизма* в результате превращений 1 молекулы пировиноградной кислоты выделяется примерно 12,5 молекул АТФ.

Таким образом, аэробный распад глюкозы – это процесс полного ее окисления до CO_2 и H_2O , а *аэробный гликолиз* – часть аэробного распада глюкозы. Для этого пируват свободно переносится в матрикс митохондрий, где подвергается окислительному декарбоксилированию и превращается в ацетил-КоА. НАДН, образованный в гликолизе и не использованный для восстановления пирувата в лактат в аэробных условиях переносится в матрикс митохондрий с помощью малатного челночного механизма, (НАДН→2,5 АТФ) а у некоторых организмов – глицерофосфатного челночного механизма (ФАДН₂→1,5 АТФ). *Энергетический баланс аэробного окисления глюкозы*: в специфическом пути распада глюкозы образуется 2 молекулы пирувата, 2 АТФ (субстратное фосфорилирование) и 2 молекулы НАДН+Н⁺. Окислительное декарбоксилирование каждой молекулы

пирувата – 2,5 АТФ; декарбоксилирование 2-х молекул пирувата дает 5 молекул АТФ. В результате окисления ацетильной группы ацетил-КоА в ЦТК и сопряженных ЦПЭ – 10 АТФ; 2 молекулы ацетил-КоА образуют 20 АТФ. Малатный челночный механизм переносит НАДН+Н⁺ в митохондрии – 2,5 АТФ; 2 НАДН+Н⁺ образуют 5 АТФ. *Итого: при распаде 1 молекулы глюкозы в аэробных условиях образуется 32 молекулы АТФ. В случае глицерофосфатного челночного механизма – 30 молекул АТФ.*

Гликолиз активируется при уменьшении энергетического заряда клетки.

Глюконеогенез – это процесс синтеза глюкозы из веществ неуглеводной природы – лактата, глицерола, аминокислот, пропионовой кислоты. Важнейшей функцией глюконеогенеза является поддержание уровня глюкозы в крови в период длительного голодания и интенсивных физических нагрузок. Постоянное поступление глюкозы в качестве источника энергии особенно необходимо для нервной ткани и эритроцитов. При интенсивной *физической работе* синтез глюкозы происходит из лактата и глицерола. При *голодании* – из глицерола, образующегося при распаде жиров и аминокислот, освобождающихся в процессе катаболизма белков мышц.

Процесс протекает главным образом в печени и менее интенсивно – в почках, а также в слизистой оболочке кишечника. Большинство реакций гликолиза и глюконеогенеза являются обратимыми и катализируются одними и теми же ферментами. Существуют *три необратимые реакции гликолиза* – реакции, катализируемые гексокиназой (1-я реакция), фосфофруктокиназой (3-я реакция) и пируваткиназой (10-я реакция). В процессе глюконеогенеза для обращения этих трех необратимых этапов используются 4 других фермента. Рассмотрим реакции глюконеогенеза из лактата.

При интенсивной мышечной работе образуется лактат, который током крови поступает в печень. В цитозоле под действием лактатдегидрогеназы *лактат окисляется в пируват*, который поступает в митохондрии. Прямой синтез фосфоенолпирувата из пирувата *невозможен* из-за необратимости пируваткиназной реакции, поэтому используется обходной путь из нескольких ферментов. Вначале *пируват поступает в митохондрии и при участии биотинзависимой пируваткарбоксилазы, СО₂ и АТФ карбоксилируется с образованием оксалоацетата*. Это ключевой момент для энергетического преодоления пируваткиназной реакции в обходных реакциях. Для транспорта из митохондрий в цитозоль *оксалоацетат восстанавливается в малат* с участием фермента НАД-зависимой малатдегидрогеназы. В цитозоле происходит обратный процесс окисления *малата в оксалоацетат* под действием цитозольной малатдегидрогеназы с коферментом НАД⁺. В цитозоле происходит обратный процесс *окисления малата в оксалоацетат* под действием цитозольной малатдегидрогеназы с коферментом НАД⁺.

Фосфоенолпируват в результате ряда обратимых реакций гликолиза превращается во фруктозо-1,6-бисфосфат. Превращение фруктозо-1,6-бисфосфата во фруктозо-6-фосфат катализируется специфической фосфатазой – *фруктозо-1,6-бисфосфатазой* (обход необратимой фосфофруктокиназной реакции). В последующей обратимой стадии биосинтеза глюкозы фруктозо-6-фосфат превращается в глюкозо-6-фосфат, который дефосфорилируется под влиянием фермента *глюкозо-6-фосфатазы* (обход необратимой гексокиназной реакции).

Взаимосвязь гликолиза и глюконеогенеза. Основным субстратом для глюконеогенеза является лактат, образованный активной скелетной мышцей. Плазматическая мембрана обладает высокой проницаемостью для лактата. Поступив в кровь, лактат переносится в печень, где в цитозоле окисляется в пируват. Пируват затем превращается в глюкозу по пути глюконеогенеза. Глюкоза поступает далее в кровь и поглощается скелетными мышцами. Эти превращения составляют *цикл Кори*.

Пентозофосфатный путь распада глюкозы.

Пентозофосфатный путь распада глюкозы (ПФП) называется также гексозомонофосфатным шунтом или фосфоглюконатным путем. Ферменты пентозофосфатного пути локализованы в цитозоле. Наиболее активно ПФП протекает в почках, печени, жировой ткани, коре надпочечников, эритроцитах, лактирующей молочной железе. В большинстве из этих тканей протекает процесс биосинтеза жирных кислот и стероидов, что требует *НАДФН*. Выделяют две фазы ПФП: окислительную и неокислительную.

Функции ПФП:

1. Образование $\text{НАДФН} + \text{H}^+$ (50% потребности организма), необходимого 1) для биосинтеза жирных кислот, холестерина и 2) для реакции детоксикации (восстановление и окисление глутатиона, функционирование цитохром Р-450 зависимых монооксигеназ – микросомальное окисление).

2. Синтез рибозо-5-фосфата, используемого для образования 5-фосфорибозил-1-пирофосфата, который необходим для синтеза пуриновых нуклеотидов и присоединения оротовой кислоты в процессе биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов.

3. Синтез углеводов с различным числом атомов углерода (С3-С7).

4. У растений образование рибулозо-1,5-бисфосфата, который используется как акцептор CO_2 в темновой стадии фотосинтеза.

Обмен гликогена

Гликоген – основной резервный полисахарид в клетках животных. Гликоген представляет собой *разветвленный гомополисахарид*, мономером которого является *глюкоза*. Остатки глюкозы соединены в линейных участках α -1,4-гликозидными связями, а в местах разветвления – α -1,6-гликозидными связями. Молекула гликогена более разветвлена, чем молекула крахмала, точки ветвления встречаются через каждые 8–10 остатков глюкозы.

Разветвленная структура гликогена обеспечивает большое количество концевых мономеров, что способствует работе ферментов, отщепляющих или присоединяющих мономеры, так как эти ферменты могут одновременно работать на многих ветвях молекулы гликогена.

Гликоген *депонируется* главным образом в печени и скелетных мышцах и хранится в цитозоле клеток в форме гранул. Гранулы гликогена плохо растворимы в воде и не влияют на осмотическое давление в клетке. Это обстоятельство объясняет, почему в клетке депонируется гликоген, а не свободная глюкоза. С гранулами связаны и некоторые ферменты, участвующие в обмене гликогена, что облегчает взаимодействие ферментов с субстратами.

Гликоген печени используется для *поддержания физиологических концентраций глюкозы* в крови, прежде всего *между приемами пищи*. Поэтому содержание гликогена в печени изменяется в широких пределах.

Через 12–18 часов после приема пищи запас гликогена печени практически полностью истощается, после чего начинается снабжение организма глюкозой, полученной с помощью реакций *глюконеогенеза*.

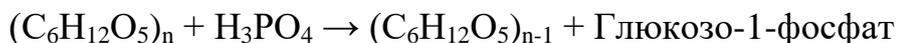
Функция мышечного гликогена состоит в том, что он является легкодоступным источником глюкозы, используемой для гликолиза в самой мышце, и не участвует в регуляции уровня глюкозы в крови. Содержание мышечного гликогена заметно истощается только после продолжительной и напряженной физической работы.

Гликоген *синтезируется* в период пищеварения (абсорбтивный период, 1–2 часа после приема углеводной пищи) в основном в печени и в мышцах.

Синтез гликогена включает 3 стадии:

- 1) образование активной формы глюкозы (УДФ-глюкозы);
- 2) синтез линейной цепочки гликогена, т.е. образование α -1,4-гликозидных связей;
- 3) ветвление, т.е. образование α -1,6-гликозидных связей.

Мобилизация (распад) гликогена происходит в интервалах между приемами пищи (постабсорбтивный период) и ускоряется во время физической работы. Существует 2 пути распада внутриклеточного гликогена: гидролитический или амилолитический (более древний) и фосфоролитический. При *гидролитическом* пути распад гликогена осуществляется под действием фермента γ -амилазы в печени в присутствии воды и выделяется свободная глюкоза. Фосфоролитический путь является основным путем распада гликогена у животных и катализируется ферментом *гликогенфосфоорилазой*.



Фосфоролитическое расщепление гликогена энергетически выгодно, т.к. высвобождается *фосфорилированная глюкоза*.

Переключение процессов синтеза и мобилизации гликогена. В переключении этих метаболических путей в печени участвуют инсулин, глюкагон и адреналин, а в мышцах – инсулин и адреналин. Влияние этих гормонов на синтез и распад гликогена осуществляется путем изменения в противоположном направлении активности двух ключевых ферментов: *гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы с помощью их фосфорилирования и дефосфорилирования.*

В печени *фосфорилаза* находится в активной и неактивной форме. Активная фосфорилаза (фосфорилаза *a*) – фосфорилированный тетрамер. Под действием специфической фосфатазы фосфорилаза *a* переходит в неактивную фосфорилазу *b* (димер) в результате гидролитического отщепления фосфата от остатка серина. Переход неактивной фосфорилазы *b* в фосфорилазу *a* происходит путем фосфорилирования под действием киназы фосфорилазы.

Киназа фосфорилазы существует в 2-х формах – активной (*a*) – фосфорилированной и неактивной (*b*) – дефосфорилированной. Переход активной формы в неактивную осуществляется при отщеплении фосфорной кислоты.

Активация *киназы фосфорилазы* происходит при участии фермента *протеинкиназы*. *Гликогенсинтаза* может находиться в фосфорилированном и нефосфорилированном состоянии. Активна дефосфорилированная форма фермента – *гликогенсинтаза a*, которая переходит в неактивную *гликогенсинтазу b* путем *фосфорилирования* гидроксильных групп остатков серина под действием *протеинкиназы*. Превращение *гликогенсинтазы b* в активную форму *гликогенсинтазу a* происходит под действием *протеинфосфатазы* путем отщепления фосфатных групп от остатков серина.

Протеинкиназа состоит из 4-х субъединиц – 2-х регуляторных (R) и 2-х каталитических (C). В комплексе R_2C_2 фермент неактивен и активируется под действием циклического АМФ (цАМФ). По 2 молекулы цАМФ присоединяются к каждой регуляторной субъединице *протеинкиназы*, что вызывает его диссоциацию с высвобождением каталитических субъединиц. Активная *протеинкиназа* переносит остаток фосфорной кислоты от АТФ на специфические белки (ферменты), что приводит к изменению их активности.

Образование цАМФ (3'5'-АМФ) происходит из АТФ под действием фермента *аденилатциклазы*, который находится на внутренней поверхности мембраны и связан с рецептором для гормонов на внешней стороне мембраны. Фермент *фосфодиэстераза* разрушает цАМФ путем разрыва кольца с образованием АМФ и потерей активности.

Регуляция обмена гликогена при голодании и стрессах, вызванных физической активностью.

В мышце под действием адреналина, а в печени – глюкагона и адреналина происходит активация *аденилатциклазы*, которая приводит к образованию цАМФ. цАМФ, связываясь с R-субъединицей, активирует

протеинкиназу. Протеинкиназа фосфорилирует *киназу фосфорилазы b* и переводит ее в активную форму (*киназу фосфорилазы a*). Киназа фосфорилазы *a* фосфорилирует *фосфорилазу b* и переводит ее в **фосфорилазу a**, что активирует распад гликогена.

Инсулин ингибирует аденилатциклазу и активирует фосфодиэстеразу, что *уменьшает концентрацию цАМФ*. Протеинкиназа, киназа фосфорилазы и фосфорилаза остаются в неактивной форме, что *тормозит распад гликогена*.

Регуляция синтеза и распада гликогена в печени глюкагоном и адреналином:

1) глюкагон и адреналин взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами. Комплекс гормон-рецептор передает сигнал через аденилатциклазную систему на *протеинкиназу*, переводя ее в активное состояние;

2) протеинкиназа фосфорилирует и активирует *киназу фосфорилазы*;

3) киназа фосфорилазы фосфорилирует *гликогенфосфорилазу*, переводя ее в *активную форму*;

4) протеинкиназа фосфорилирует также *гликогенсинтазу*, переводя ее в *неактивное состояние*;

5) в результате ингибирования гликогенсинтазы и активации гликогенфосфорилазы активируется распад гликогена.

Регуляция метаболизма гликогена в мышцах:

При *интенсивной мышечной работе киназа фосфорилазы* (Ca^{2+} -зависимая) активируется под влиянием *нервного импульса*, так как в саркоплазме в этом случае возрастает концентрация ионов кальция. Результатом действия адреналина в мышцах также является активация *цАМФ зависимой протеинкиназы* (ПКА) и активация *гликогенфосфорилазы* путем ее фосфорилирования

При *умеренной физической нагрузке и в состоянии покоя*, когда уровень цАМФ в клетке низкий и гликогенфосфорилаза находится в дефосфорилированном состоянии, в мышцах действует другой механизм активации гликогенфосфорилазы – аллостерический. *Аллостерическим активатором фермента служит АМФ*, образующаяся при распаде АТФ.

Процесс включает три этапа:

1) аллостерическая активация гликогенфосфорилазы; в процессе мышечного сокращения происходит превращение АТФ в АМФ, который является аллостерическим активатором дефосфорилированной и малоактивной формы гликогенфосфорилазы;

2) нервный импульс инициирует высвобождение из саркоплазматического ретикулума ионов Ca^{2+} , образующих комплекс с кальмодулином, способный активировать киназу фосфорилазы, которая в свою очередь фосфорилирует и активирует гликогенфосфорилазу;

3) активация гликогенфосфорилазы адреналином посредством аденилатциклазной системы.

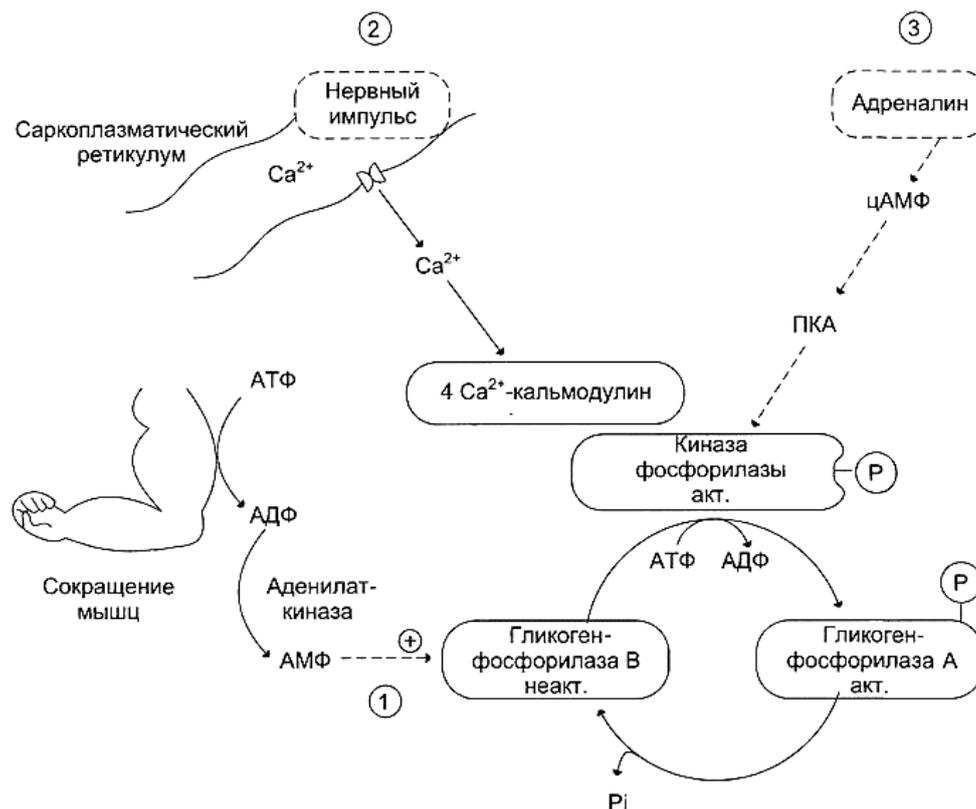


Рисунок 5.4 – Пути активации фосфорилазы в мышцах

Контрольные вопросы

1. Опишите основные углеводы пищи и процессы их переваривания в пищеварительном тракте.
2. Назовите этапы гликолитического распада глюкозы и глюконеогенеза.
3. Объясните функции пентозофосфатного пути обмена углеводов.
4. Функциональная роль гликогена в организме.
5. Опишите механизмы распада гликогена в норме и при стрессовых нагрузках.

Тема 6. Обмен липидов

Липиды – это группа соединений, не растворимых в воде, но растворимых в органических растворителях (спирт, эфир и др.).

Классификация липидов

Липиды делят на 2 группы: *неомыляемые* (не содержат жирных кислот) и *омыляемые*. К *неомыляемым* липидам относят *стероиды*, *каротиноиды* и *терпеноиды* (построены из изопреновых остатков).

Холестерол является основным стеролом животных и человека. *Эргостеролы* содержатся в грибах. *Ситостерол* и *стигмастерол* типичны для растений, *фукостерол* обнаружен у бурых водорослей. Наличие определенного стерола специфично для определенного класса или семейства животных и растений: губки содержат ряд уникальных стеролов с 28 и 29 атомами

углерода в молекуле, а морские звезды и голотурии содержат *стелластеролы*. Существует мнение, что чем примитивнее организм, тем более разнообразный набор стеролов для него характерен. В настоящее время описано более 60 животных *зоостеролов* и более 140 растительных *фитостеролов*.

Омыляемые липиды делят на *простые* и *сложные*. К простым липидам относят жиры – *триацилглицеролы* (резерв энергии) и *воски* – эфиры одноатомного спирта с жирной кислотой (кожное сало).

Триацилглицеролы могут быть простыми или смешанными. К простым триацилглицеролам относятся те, в которых все три кислотных радикала принадлежат одной кислоте, например трипальмитин, триолеин. В состав смешанных триацилглицеролов входят остатки разных высших жирных кислот. В природных жирах, представляющих собой смесь разнообразных триацилглицеринов, доля простых мала. Например, жир коровьего молока является олеопальмитобутирином. Для характеристики нейтральных жиров продолжительное время используют константы: 1) кислотное число – количество миллиграммов КОН, необходимое для нейтрализации свободных жирных кислот, содержащихся в 1 г жира. Увеличение кислотного числа свидетельствует о гидролизе триацилглицеролов; 2) йодное число – количество граммов йода, связываемое 100 г данного жира. Поскольку присоединение йода происходит по месту двойных связей, йодное число дает представление о содержании в жире ненасыщенных жирных кислот.

Сложные липиды делят на фосфолипиды и гликолипиды.

Фосфолипиды широко распространены в растительных и животных тканях, в микроорганизмах они являются преобладающей формой липидов. Фосфолипиды содержатся, главным образом, в мембранных структурах. Значительное количество фосфолипидов содержится в сердце, печени животных, в семенах растений и в яйцах птиц. Высоким содержанием фосфолипидов отличается нервная система позвоночных.

В зависимости от спирта фосфолипиды подразделяются на *глицерофосфолипиды* – фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, плазмалогены (вместо одного остатка жирной кислоты включен ее альдегид) и *сфингофосфолипиды* (входят в состав мембран и липопротеинов). *Гликолипиды* делят на *ганглиозиды* – аминоспирт сфингозин, жирная кислота, гексозы, N-ацетилнейраминная кислота (плазматические мембраны нервных и глиальных клеток, серое вещество); *цереброзиды* – аминоспирт сфингозин, жирная кислота, галактоза; *сульфатиды* – цереброзидсульфаты (миелиновые оболочки, белое вещество).

Функции липидов:

1) *пластическая* – липиды входят в состав мембран и определяют их свойства (проницаемость, жидкость, передача нервного импульса и др.);

2) *энергетическая* – липиды служат энергетическим материалом для организма. При окислении 1 г жира выделяется 39 кДж/моль энергии, что в 2 раза больше, чем при окислении 1 г белков или углеводов. Липиды – долгосрочный резерв энергии;

3) *защитная* – липиды предохраняют тело и органы от механического повреждения и сохраняют тепло (подкожный жир, жировая капсула почек, сальник в брюшной полости);

4) *регуляторная функция* (эйкозаноиды, стероидные гормоны);

5) *эмульгирование жиров* (пищеварение), стабилизация липидсодержащих жидкостей (желчь) и транспорт гидрофобных молекул (мицеллы, липопротейны). С нарушениями обмена липидов связаны такие заболевания как атеросклероз, ожирение, желчно-каменная болезнь и др.

б) являются растворителем для *жирорастворимых витаминов*.

Классификация липидов (рисунок 6.1):

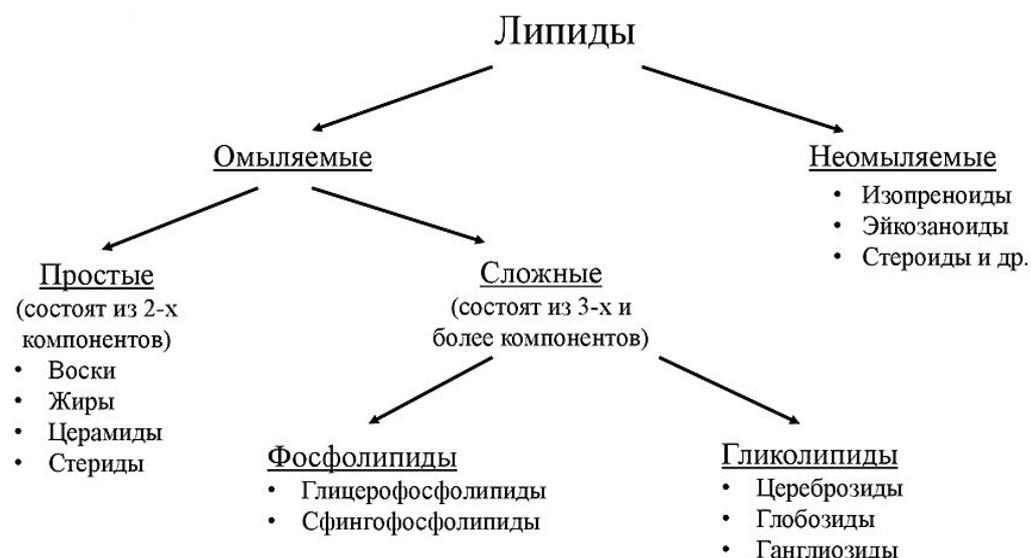


Рисунок 6.1 – Классификация липидов

Жирные кислоты, входящие в состав омыляемых липидов, могут быть: 1) насыщенными и ненасыщенными; 2) как правило, содержат четное число углеродных атомов (14-20); 3) являются неразветвленными.

Наиболее распространенными являются пальмитиновая (16С) и стеариновая (18С) кислоты.

Омыляемые липиды – производные жирных кислот (рисунок 6.2):

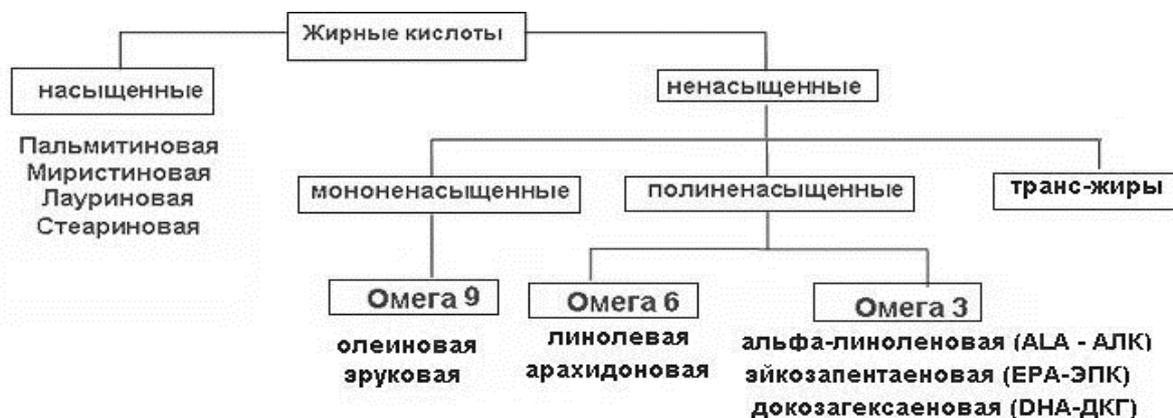


Рисунок 6.2 – Жирные кислоты омыляемых липидов

К незаменимым жирным кислотам относятся: линолевая, линоленовая и арахидоновая. При достаточном поступлении с пищей линолевой кислоты имеется адекватный синтез арахидоновой кислоты. Незаменимые жирные кислоты выполняют три важные функции:

1. Источник биорегуляторов эйкозаноидов.
2. Компоненты мембран.
3. Транспорт холестерина и образование липопротеинов.

Основные липиды, поступающие с пищей:

- триацилглицеролы (60–80 г/сут);
- фосфолипиды (1–2 г/сут);
- холестерол и его эфиры (300–500 мг/сут).

Переваривание липидов

Из поступающих *триацилглицеролов* более 85% подвергаются расщеплению в желудочно-кишечном тракте. Триацилглицеролы в основном перевариваются под действием *липазы поджелудочной железы*. Для переваривания триацилглицеролов необходимы следующие условия: 1) рН = 7,8; 2) эмульгирование липидов; 3) белок колипаза, синтезируемый вместе с панкреатической липазой. Оптимальное значение рН в кишечнике для действия панкреатической липазы создается в результате нейтрализации кислого содержимого, поступающего из желудка, бикарбонатом, секретиремым поджелудочной железой.

Эмульгирование – процесс разделения липидов на маленькие капли при снижении поверхностного натяжения. В эмульгировании липидов принимает участие:

1. *Желчные кислоты*, поступающие в кишечник с желчью в виде конъюгатов с глицином или таурином. Желчные кислоты адсорбируются на поверхности капелек жира, снижают поверхностное натяжение и обеспечивают дробление крупных капелек жира на мелкие капли и их стабилизацию.
2. *Перистальтика кишечника* механически разбивает жир на капли.
3. *Пузырьки углекислого газа*, которые образуются при нейтрализации кислого содержимого желудка бикарбонатами.
4. *Поверхностно-активные вещества* (пептоны, лизофосфолипиды и др.).

Панкреатическая липаза вырабатывается в неактивной форме и в 12-перстной кишке активируется путем образования комплекса с низкомолекулярным белком – колипазой. Комплекс адсорбируется на поверхности капелек жира и гидролизует сложноэфирные связи триацилглицеролов. Панкреатическая липаза с большей скоростью расщепляет сложноэфирные связи в положении 1 и 3, в результате чего образуется 2-моноацилглицерол и жирные кислоты. Около 50% триацилглицеролов гидролизуется до глицерола и жирных кислот, в основном под действием липазы кишечного сока.

Распад *глицерофосфолипидов* происходит в кишечнике при участии *фосфолипаз*, секретируемых поджелудочной железой. Известно несколько типов фосфолипаз.

Фосфолипаза A₁ гидролизует эфирную связь в первом положении глицерофосфолипида.

Фосфолипаза A₂ катализирует гидролитическое отщепление жирной кислоты во втором положении глицерофосфолипида. В результате действия фосфолипазы A₂ образуются лизофосфолипиды и жирные кислоты.

Фосфолипаза C вызывает гидролиз связи между фосфорной кислотой и глицерином, что ведет к образованию диацилглицеролов.

Фосфолипаза D расщепляет эфирную связь между азотистым основанием и фосфорной кислотой с образованием свободного основания и фосфорной кислоты.

Эфиры холестерина гидролизуются панкреатической холестеролэстеразой.

Всасывание липидов. *Гидрофильные продукты переваривания* (глицерол, жирные кислоты с длиной углеводородной цепи менее 12) легко всасываются в тонком кишечнике и поступают через воротную вену в печень. Фосфорная кислота всасывается кишечной стенкой в виде натриевых или калиевых солей. Азотистые основания (холин и этаноламин) всасываются в виде своих активных форм.

Гидрофобные продукты переваривания липидов (жирные кислоты, моноацилглицеролы) всасываются с участием смешанных мицелл, в состав которых входят желчные кислоты, фосфолипиды и свободный холестерол. Структура мицелл такова, что гидрофобное ядро липидов окружается снаружи гидрофильной оболочкой, состоящей из желчных кислот и фосфолипидов. Мицеллы путем пиноцитоза проникают внутрь эпителиальных клеток кишечника и распадаются. Желчные кислоты поступают в кровь и с током крови через воротную вену доставляются в печень, где снова переходят в состав желчи.

После всасывания в клетках слизистой кишечника происходит *ресинтез* триацилглицеролов. Биологический смысл этого процесса сводится к тому, что *в стенке кишечника синтезируются жиры, более специфичные для данного вида животных* и отличающиеся от пищевого жира. Это обеспечивается тем, что в синтезе триацилглицеролов принимают участие, наряду с экзогенными (пищевыми), жирные кислоты, синтезируемые в организме человека.

Транспорт липидов. Жиры гидрофобны, поэтому существуют специальные механизмы их транспорта в крови. *Свободные (неэтерифицированные) жирные кислоты* переносятся кровью в виде комплексов с альбуминами. *Холестерол, его эфиры, триацилглицеролы* транспортируются в составе липопротеинов.

Лipopотеины являются молекулярными комплексами, состоящими из липидов и белков. Существует несколько классов лipopотеинов (ЛП), но всех их объединяют следующие особенности:

1) поверхностный слой лipopотеинов состоит из фосфолипидов, свободного холестерина и белков;

2) каждый лipopотеин содержит особый набор поверхностных белков – аполиipopотеинов (апо), которые обозначаются буквами латинского алфавита (А, В, С);

3) сердцевина (ядро) лipopотеина состоит из гидрофобных триацилглицеролов, эфиров холестерина.

Экзогенный транспорт липидов. В клетках слизистой кишечника синтезируются *хиломикроны*, в которые включаются ресинтезированные жиры и всосавшиеся гидрофобные вещества (холестерол, жирорастворимые витамины). Основным аполиipopотеином хиломикронов является апоВ-48. Хиломикроны поступают сначала в лимфу, а затем в кровь. В крови хиломикроны получают от ЛПВП (лиipopотеинов высокой плотности), образующихся в печени, аполиipopотеины – *СII и E*. В крови хиломикроны подвергаются действию фермента *лиipopотеинлипазы*, который локализуется на поверхности эндотелия капилляров, в основном в жировой и мышечной ткани. АпоСII активирует *лиipopотеинлипазу*, которая гидролизует триацилглицеролы в составе хиломикронов до глицерола и свободных жирных кислот. Глицерол переносится в печень, а жирные кислоты могут или окисляться в тканях, являясь источником энергии, или депонироваться в виде ТАГ (триацилглицеролов) жировой ткани.

Структуры, которые образуются из хиломикронов после удаления основной части ТАГ, называются *ремнантами хиломикронов*. Ремнанты хиломикронов рецепторным путем захватываются печенью и подвергаются действию ферментов лизосом.

Эндогенный транспорт липидов. Если содержание пищевых триацилглицеролов больше, чем необходимо для получения энергии, в клетках печени ресинтезируются *триацилглицеролы и фосфолипиды, которые характерны для данного организма*. Они включаются в состав ЛПОНП (лиipopотеинов очень низкой плотности). В состав ЛПОНП входят апоВ-100, апоС-I, апоС-II, апоС-III, апоЕ. Это основная транспортная форма триацилглицеролов. В капиллярах жировой и мышечной тканей апоС-II ЛПОНП активирует *лиipopотеинлипазу*, которая катализирует гидролиз триацилглицеролов ЛПОНП и превращает их в ЛППП (лиipopотеины промежуточной плотности). Жирные кислоты захватываются клетками жировой ткани, где используются для ресинтеза ТАГ, которые депонируются. В мышцах жирные кислоты используются преимущественно для получения энергии. ЛППП под действием синтезированной в печени печеночной триацилглицероллипазы, теряют еще часть ТАГ и превращаются в ЛПНП. Основным липидом ЛПНП становится холестерол, который в составе ЛПНП переносится к клеткам всех тканей.

Схематично экзогенный и эндогенный транспорт липидов представлен на рисунке 6.3.

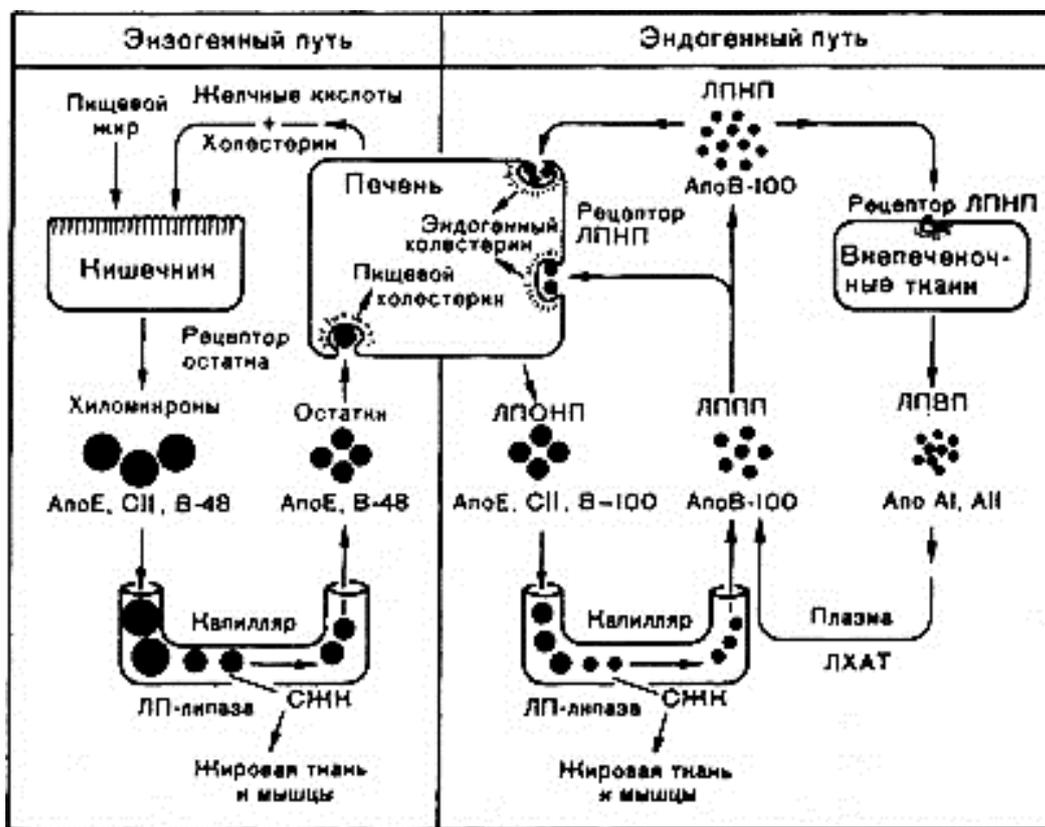


Рисунок 6.3 – Транспорт липидов

Итак, в результате экзогенного и эндогенного транспорта в капиллярах жировой и мышечной тканей освобождаются жирные кислоты и глицерол. Жирные кислоты связываются с альбуминами и транспортируются к тканям-потребителям. Около 95 % энергии освобождается при окислении жирных кислот, 5 % – при окислении глицерола.

β-окисление жирных кислот. У млекопитающих окисление жирных кислот с энергетической целью происходит в печени, почках, скелетной и сердечной мышцах. В мозге, эритроцитах и мозговом слое надпочечников жирные кислоты не окисляются. Ферменты окисления жирных кислот локализованы в матриксе митохондрий.

Процесс окисления условно делят на 3 этапа:

- 1) активация жирных кислот в цитозоле и их транспорт в митохондрии;
- 2) процесс окисления;
- 3) окисление образующегося ацетил-КоА в ЦТК и сопряженных цепях переноса электронов.

Активация жирной кислоты происходит в цитозоле под действием ферментов *ацил-КоА-синтетаз* (тиокиназ). Для реакции необходимы АТФ, HS-КоА и Mg^{2+} .

Транспорт жирной кислоты в митохондрию. Во внешней мембране митохондрий находится фермент *карнитинацилтрансфераза I*, который катализирует перенос ацила на небольшую молекулу карнитина. Затем ацилкарнитин с помощью транслоказы проходит через внутреннюю мембрану митохондрий, где фермент *карнитинацилтрансфераза II* переносит ацил на внутримитохондриальный HS-КоА. Процесс β -окисления, представляет собой четыре последовательные реакции, которые заканчиваются *укорочением жирной кислоты на два углеродных атома*, отделяющиеся в форме ацетил-КоА. Эти четыре реакции β -окисления (дегидрирование, гидратация, дегидрирование, отщепление ацетил-КоА) обычно называют «циклом β -окисления», так как имеется в виду, что одни и те же реакции повторяются с радикалом жирной кислоты до тех пор, пока вся кислота не превратится в ацетильные остатки (рисунок 6.4).

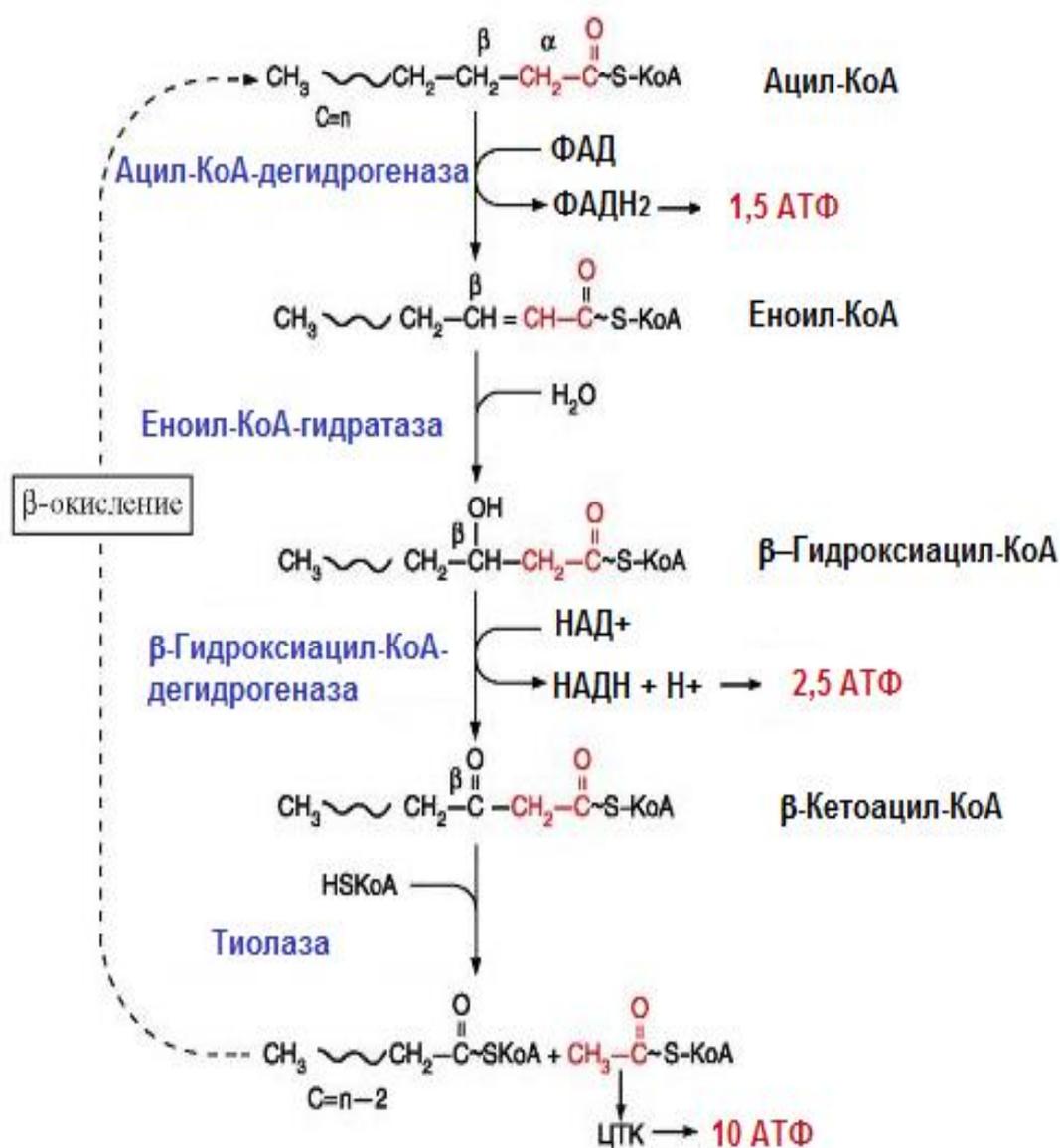


Рисунок 6.4 – Цикл β -окисления жирной кислоты

Энергетический баланс β -окисления жирной кислоты

Рассчитывается по формуле:

$$[4 \times (n/2 - 1) + n/2 \times 10] - 2,$$

где 4 – число молекул АТФ, образуемое при одном цикле β -окисления; n – число атомов углерода в жирной кислоте; $(n/2 - 1)$ – число циклов β -окисления; $n/2$ – число молекул ацетил-КоА; 10 – число молекул АТФ при полном окислении ацетил-КоА; 2 – количество высокоэнергетических фосфатов, используемых на активацию жирной кислоты.

Регуляция β -окисления жирной кислоты:

1. Скорость окисления жирных кислот зависит от ряда факторов: состояния голодания или сытости; активности регуляторного фермента карнитинацилтрансферазы I; доступности субстрата – жирных кислот; потребности клетки в энергии; доступности кислорода.
2. При голодании и физической нагрузке активируется липолиз в жировой ткани и поток жирных кислот в ткани увеличивается.
3. Жирные кислоты становятся важным источником энергии для таких тканей, как скелетные мышцы, сердце, печень.

Синтез жирных кислот. По сравнению с гликогеном жиры представляют более компактную форму хранения энергии, поскольку они менее окислены и гидратированы. Количество энергии, резервированное в виде нейтральных липидов в жировых клетках, не ограничивается, в отличие от гликогена. Центральным процессом в липогенезе является синтез жирных кислот, поскольку они входят в состав практически всех групп омыляемых липидов. Кроме того, основным источником энергии в жирах, способным трансформироваться в химическую энергию молекул АТФ, являются процессы окислительных превращений именно жирных кислот.

Жирные кислоты синтезируются из ацетил-КоА, который образуется из пирувата (распад углеводов пищи), при бета-окислении жирных кислот и при катаболизме аминокислот (при их избыточном поступлении) и накапливаются в виде триацилглицеролов.

Основное место синтеза – печень. Кроме того, жирные кислоты синтезируются во многих тканях: почки, мозг, молочная железа, жировая ткань. Ферменты синтеза локализованы в цитозоле клеток в отличие от ферментов окисления жирных кислот, которые находятся в митохондриях. Для синтеза жирных кислот необходимы НАДФН, АТФ, Mn^{2+} , биотин и CO_2 .

Этапы синтеза жирных кислот:

1. Транспорт ацетил-КоА из митохондрий в цитозоль.
2. Образование малонил-КоА.
3. Последовательное удлинение жирной кислоты на 2 атома углерода за счет малонил-КоА до образования пальмитиновой кислоты.

1-й этап: транспорт ацетил-КоА из митохондрий в цитозоль.

1. Ацетил-КоА взаимодействует с оксалоацетатом (шавелевоуксусной кислотой, ЩУК) под действием фермента цитратсинтаза с образованием цитрата.

2. Цитрат транспортируется в цитозоль с помощью специфической транспортной системы.

3. В цитозоле цитрат взаимодействует с HS-КоА и под действием цитратлиазы и АТФ образуется ацетил-КоА и оксалоацетат.

4. Оксалоацетат не может вернуться в митохондрии поскольку отсутствует специфический переносчик. Оксалоацетат восстанавливается до малата под действием НАД⁺-зависимой малатдегидрогеназы.

5. Малат декарбоксилируется НАДФ-зависимой малатдегидрогеназой (малик-фермент).

6. Образующийся НАДФН+Н⁺ (50% потребности) *используется для синтеза жирных кислот.* Кроме этого, генераторами НАДФН+Н⁺ (50%) являются пентозофосфатный путь и изоцитратдегидрогеназа.

7. Пируват транспортируется в митохондрии и под действием пируваткарбоксилазы с использованием АТФ и СО₂ образуется оксалоацетат (ЩУК).

2-й этап – образование малонил-КоА.

Ацетил-КоА карбоксилируется под действием ацетил-КоА-карбоксилазы. Для протекания этой реакции необходимы АТФ, витамин Н (биотин) и СО₂.

3-й этап – удлинение жирной кислоты.

Процесс протекает при участии *мультиферментного синтазного комплекса.* Он состоит из двух полипептидных цепей. Каждая полипептидная цепь содержит по 7 ферментов синтеза жирных кислот и ацилпереносящий белок (АПБ). Ферменты связаны между собой ковалентными связями. АПБ является также частью полипептидной цепи, но это не фермент. Его функция связана только с переносом ацильных радикалов.

В процессе синтеза важную роль играют две SH-группы. Одна из них принадлежит 4-фосфопантетеину, входящему в состав АПБ и вторая – цистеину кетоацилсинтазы. Первую называют центральной, а вторую периферической SH-группой.

Синтез ненасыщенных жирных кислот:

1. В мембране эндоплазматического ретикулума (микросомах) с помощью оксидаз происходит введение двойных связей в насыщенные жирные кислоты с образованием мононенасыщенных жирных кислот: пальмитолеиновая (16:1, Δ⁹) синтезируется из пальмитиновой кислоты; олеиновая (18:1, Δ⁹) – из стеариновой кислоты). Для реакции используется НАДФН+Н⁺ и О₂. Общая схема процесса представлена на рисунке 6.5.

2. Полиеновые жирные кислоты – линолевая и линоленовая не синтезируются, а поступают с пищей (незаменимые).

Регуляция синтеза жирных кислот:

1. Фермент ацетил-КоА-карбоксилаза: активаторы – цитрат и инсулин, ингибиторы – синтезированная жирная кислота и глюкагон.

2. После еды синтез жирных кислот *активируется*; при голодании и физической работе – *ингибируется*.

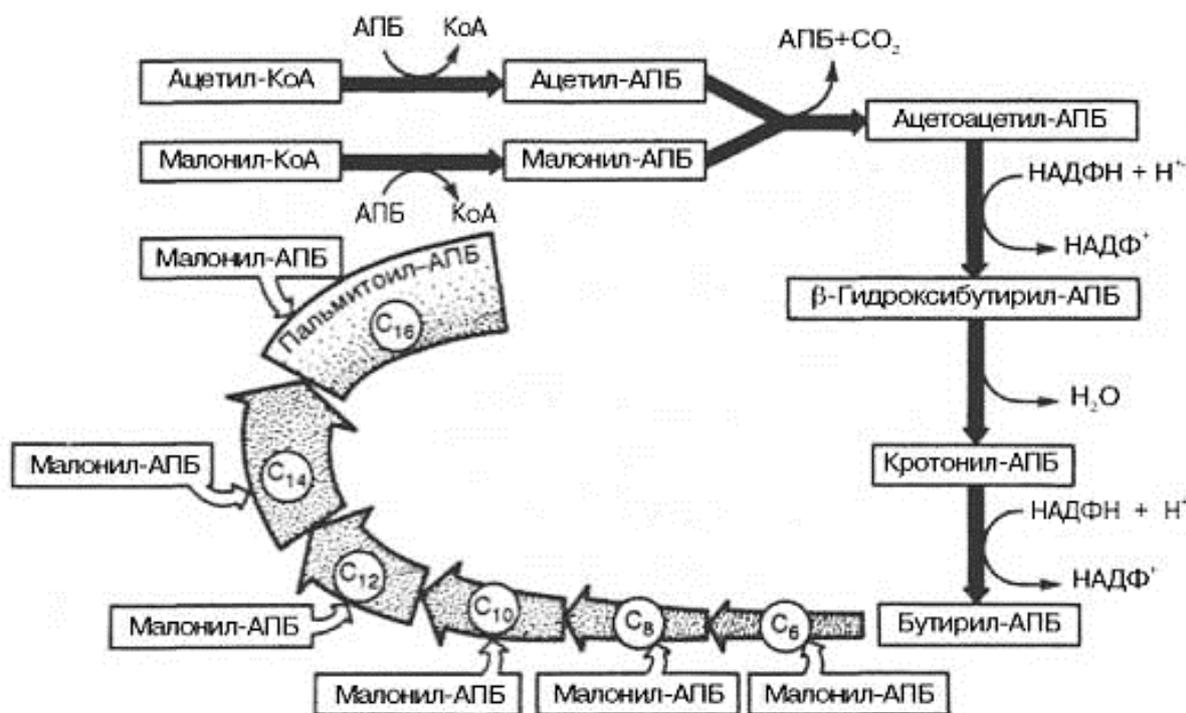


Рисунок 6.5 – Синтез жирной кислоты

Кетоновые тела. К кетоновым телам относят три вещества: β -гидроксибутират, ацетоацетат и ацетон. Только первые два являются источниками энергии и могут окисляться в тканях. В норме концентрация кетоновых тел в крови невелика и составляет 1–3 мг/дл (для сравнения – глюкоза 180 мг/дл). Синтез кетоновых тел происходит в митохондриях печени. Синтез кетоновых тел *увеличивается* при: голодании; длительной интенсивной физической нагрузке; употреблении пищи, богатой жирами, но с низким содержанием углеводов («кремлевская» диета); сахарном диабете. Кетоновые тела являются водорастворимыми кислотами, поэтому в отличие от жирных кислот, они могут проходить через гематоэнцефалический барьер и служат, *наряду с глюкозой, источником энергии для нервной ткани*, особенно после 3–5 дней голодания, когда концентрация кетоновых тел в крови существенно увеличивается.

Регуляция осуществляется через фермент ГМГ-КоА-синтазу (гидрокси-метилглутарил-кофермент А-синтаза). Фермент ингибируется при высоких концентрациях свободного HS-КоА. Таким образом, скорость синтеза кетоновых тел координируется с количеством жирных кислот,

поступающих в печень. При голодании, сахарном диабете, тяжелой физической работе:

- 1) под действием гормонов глюкагона и адреналина происходит мобилизация триацилглицеролов из жировой ткани;
- 2) поток жирных кислот в печень увеличивается;
- 3) HS-CoA связывается с жирными кислотами с образованием ацил-CoA. В результате концентрация свободного HS-CoA снижается и синтез кетоновых тел увеличивается.

Окисление кетоновых тел как источников энергии происходит во многих тканях. В печени *отсутствует* фермент, необходимый для активации кетоновых тел – тиофараза. Поэтому *печень не окисляет* кетоновые тела и продуцирует их только на «экспорт». Эритроциты, в которых отсутствуют митохондрии, также не используют кетоновые тела. При длительном голодании и особенно при сахарном диабете в крови существенно возрастает концентрация кетоновых тел и организм не успевает их утилизировать. При накоплении кетоновых тел развивается кетоацидоз, так как ацетоацетат и β-гидроксibuтират – это легко диссоциирующие кислоты, что приводит к накоплению протонов.

Холестерол (холестерин)

Холестерол – основной стероид организма человека – имеет сложную циклическую структуру, содержащую боковую цепь в положении 17 и гидроксильную группу в положении 3, что позволяет ему образовывать эфиры с жирными кислотами (рисунок 6.6).

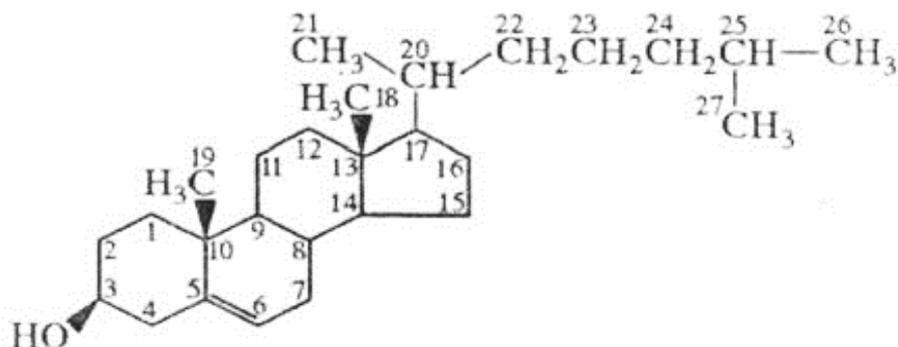


Рисунок 6.6 – Холестерол

Холестерол – структурный компонент клеточных мембран, влияющий на вязкость гидрофобного слоя, компонент монослоя на поверхности липопротеинов (вместе с фосфолипидами), предшественник желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D₃.

В суточном количестве пищи современного человека содержится около 1 г холестерина, однако всасывается в составе смешанных мицелл приблизительно 0,5 г. Холестерол – это стероид животного происхождения, поэтому он поступает с животной пищей, особенно много его в мясе, печени, мозге, яичных желтках, сыре. Стероиды растительного происхождения

в кишечнике практически не всасываются и удаляются с калом. Количество синтезированного в организме холестерина колеблется от 0,5 до 1,0 г и зависит от его содержания в пище. Концентрация холестерина в сыворотке крови не должна превышать 5 ммоль/дм³.

Синтез холестерина может происходить в большинстве типов клеток, однако основное его количество синтезируется в печени (~ 75–80%), тонкой кишке (~15%), коже и железах, продуцирующих стероидные гормоны – коре надпочечников и половых железах. Печень является главным органом, поставляющим холестерин в другие ткани. Исходным субстратом для синтеза холестерина является ацетил-КоА.

Синтез холестерина происходит после приема пищи, когда активируются процессы образования ацетил-КоА. В синтезе холестерина из ацетил-КоА участвует около 30 ферментов (один из наиболее длинных метаболических путей). Реакции синтеза холестерина происходят в цитозоле и ЭПР. Для синтеза необходимы ацетил-КоА и НАДФН, образующийся в основном в реакциях пентозофосфатного пути катаболизма глюкозы. Все 27 атомов углерода холестерина происходят из ацетил-КоА.

Схема биосинтеза холестерина представлена на рисунке 6.7.

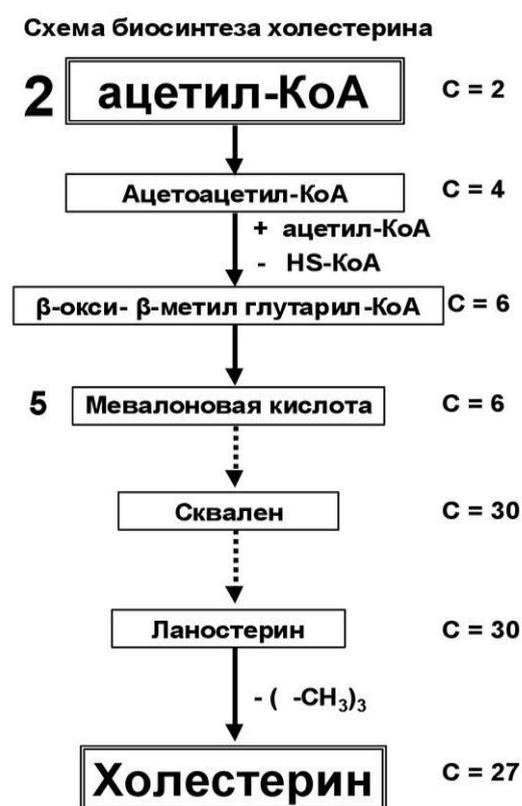


Рисунок 6.7 – Блок-схема биосинтеза холестерина

Этап 1: 2 молекулы ацетил-КоА под действием тиолазы конденсируются с образованием ацетоацетил-КоА, к которому затем присоединяется третья молекула ацетил-КоА и синтезируется ГМГ-КоА. Данные реакции

аналогичны реакциям при синтезе кетоновых тел. Однако, эти пути различаются, поскольку кетоновые тела синтезируются в митохондриях, а синтез холестерина происходит в цитозоле.

Этап 2: Синтез мевалоната. ГМГ-КоА-редуктаза катализирует восстановление ГМГ-КоА до мевалоновой кислоты с использованием НАДФН+Н⁺. ГМГ-КоА-редуктаза является интегральным белком гладкого эндоплазматического ретикулума и *главным ферментом*, регулирующим скорость синтеза *холестерола*.

Этап 3: Синтез изопреновых единиц. В результате реакций с затратой 3 молекул АТФ и декарбоксилирования мевалонат превращается в изопентенилпирофосфат. Изопентенилпирофосфат изомеризуется в диметилаллилпирофосфат. Оба соединения являются 5-углеродными *изопреновыми единицами*.

Этап 4: Синтез сквалена. Три молекулы диметилаллилпирофосфата конденсируются (соединение «голова к хвосту») и образуется *фарнезилпирофосфат* (15С). Из двух единиц фарнезилпирофосфата соединением «хвост к хвосту» синтезируется *сквален* (30С).

Этап 5: Превращение сквалена в холестерол. Сквален подвергается гидроксигированию и циклизации с использованием О₂ и НАДФН+Н⁺ и превращается в ланостерол. Синтез холестерина из ланостерола является многоэтапным процессом, который включает:

- 4) удаление 3-х метильных групп;
- 5) насыщение двойной связи в боковой цепи;
- 6) перемещение двойной связи в кольцо из положения 8,9 в положение 5,6.

Регуляция синтеза холестерина: ГМГ-КоА редуктаза – *необратимая* реакция, которая определяет скорость синтеза холестерина. Конечный продукт холестерол контролирует синтез *по механизму обратной связи*. Повышение внутриклеточной концентрации холестерина *снижает* синтез фермента ГМГ-КоА-редуктазы.

Активность ГМГ-редуктазы и скорость синтеза холестерина *ускоряются* при снижении содержания холестерина в печени, пище, при действии радиации. По механизму фосфорилирования-дефосфорилирования: после приема пищи под действием гормона *инсулина* ГМГ-КоА-редуктаза переходит в активное *дефосфорилированное состояние* и синтез холестерина *активируется*. При голодании и в период между приемами пищи *глюкагон* вызывает фосфорилирование фермента, переводит его в неактивное состояние и синтез холестерина *замедляется*.

Синтез триацилглицеролов осуществляется из глицерола или диоксиацетонфосфата и набора ацил-КоА.

Синтез фосфолипидов происходит из фосфатидной кислоты с участием ЦТФ.

Контрольные вопросы

1. Назовите основные классы липидов.
2. Опишите переваривание липидов в пищеварительном тракте, их всасывание и транспорт.
3. Охарактеризуйте бета-окисление жирных кислот и энергетику этого процесса.
4. Опишите синтез высших жирных кислот.
5. Укажите общие черты в синтезе кетонных тел и холестерина.

Тема 7. Обмен белков

Типы азотистого обмена:

1. Аммонийотелический тип – конечный продукт аммиак (рыбы).
2. Урикоотелический тип – конечный продукт мочевая кислота (рептилии, птицы).
3. Уреотелический тип – конечный продукт мочевины (млекопитающие).

Катаболизм белков:

1 стадия: белки пищи с помощью протеиназ ЖКТ и белки тканей с помощью катепсина распадаются до аминокислот.

2 стадия: специфические пути катаболизма отдельных аминокислот до пирувата, ацетил-КоА, ЦУК и других метаболитов ЦТК.

3 стадия: общий путь катаболизма до H_2O , CO_2 и NH_3 .

Переваривание белков

Ферменты переваривания белков (гидролазы, класс 3) специфически расщепляют пептидные связи в белках и называются пептидазами. Различают: 1) эндопептидазы – расщепляют внутренние пептидные связи и образуются фрагменты белков (пепсин, трипсин); 2) экзопептидазы действуют на пептидную связь концевых аминокислот. Переваривание белков происходит в желудке, 12-перстной кишке и тонком кишечнике. В слюне ротовой полости переваривание белков не происходит.

Ферменты переваривания белков появляются в желудке: пепсин, гастриксин, реннин (у грудных детей).

Пепсин синтезируется в виде неактивного профермента – пепсиногена. Под действием HCl изменяется конформация пепсиногена, формируется активный центр фермента, который отщепляет N-концевой фрагмент из 42 аминокислот (т.е. происходит аутокатализ). Образуется активный пепсин, который активирует другие молекулы пепсиногена. Оптимум pH 1,0-2,0. Пепсин – *эндопептидаза*, гидролизует пептидные связи, образованные *аминогруппами* ароматических аминокислот (тирозина, фенилаланина, триптофана), аспарагиновой, глутаминовой кислот, лейцина и пара-ала, ала-сер.

Гастрин. Оптимум pH = 3,2-3,5. Наибольшее значение имеет при питании молочно-растительной пищей, которая слабо стимулирует выделение соляной кислоты и одновременно нейтрализует ее в просвете желудка.

Гастрин гидролизует связи, образованные карбоксильными группами дикарбоновых кислот.

Реннин. Оптимум pH = 4,5. Реннин створаживает молоко, т.е. в присутствии ионов Ca^{2+} переводит растворимый казеиноген в нерастворимый казеин. Молоко дольше задерживается в желудке и подвергается действию протеолитических ферментов.

Регуляция желудочного пищеварения:

Осуществляется *нервными* (условные и безусловные рефлексы) и *гуморальными* механизмами. К гуморальным регуляторам относятся гастрин и гистамин. *Гастрин* вызывает секрецию желудочного сока, в большей мере соляной кислоты, и обеспечивает секрецию гистамина. *Гистамин* увеличивает синтез и секрецию соляной кислоты. Закисление желудочного содержимого снижает секрецию гастрина и желудочного сока.

Ферменты переваривания белков в тонком кишечнике.

Пища подвергается действию панкреатического сока, кишечного сока и желчи. Сок поджелудочной железы содержит проферменты – трипсиноген, химо трипсиноген, прокарибоксипептидазы и проэластазу. Проферменты в просвете кишечника активируются до трипсина, химо трипсина, карбоксипептидаз и эластазы, соответственно, путем частичного протеолиза.

В кишечном соке активны дипептидазы и аминопептидазы, которые заканчивают переваривание белков.

Регуляция кишечного пищеварения.

В кишечнике под действием соляной кислоты, поступающей из желудка в составе пищевого комка, выделяется гормон *секретин*, который с током крови достигает поджелудочной железы и стимулирует выделение жидкой части панкреатического сока, богатого карбонат-ионами (HCO_3^-). В результате pH химуса повышается до 7,0-7,5. Свободные аминокислоты и пептиды, образующиеся в небольшом количестве в желудке, вызывают освобождение *холецистокинина*. Он стимулирует 1) секрецию части сока поджелудочной железы, богатого проферментами, и 2) секрецию желчи.

Трипсин. Синтезируется в поджелудочной железе в виде трипсиногена.

Активируется в 12-перстной кишке под действием фермента *энтеро пептидазы*, секретлируемой клетками кишечного эпителия. Отщепляется гексапептид, что приводит к образованию активного центра фермента. Трипсин осуществляет аутокатализ, т.е. превращает последующие молекулы трипсиногена в трипсин. Трипсин активирует остальные предшественники протеолитических ферментов. Трипсин катализирует гидролиз пептидных связей, образованных карбоксильными группами основных аминокислот.

Химо трипсин образуется из химо трипсиногена, синтезируемого в поджелудочной железе. В тонком кишечнике при участии трипсина образуются активные формы химо трипсина – α , δ и π . Катализирует гидролиз

пептидных связей, образованных карбоксильными группами ароматических аминокислот.

Эластаза активируется в просвете кишечника из проэластазы под действием трипсина. Гидролизует связи, образованные карбоксильными группами малых аминокислот – аланина, пролина, глицина.

Карбоксипептидазы являются экзопептидазами, т.е. катализируют гидролиз пептидных связей с С-конца полипептидной цепи. Карбоксипептидаза А отщепляют с С-конца остатки алифатических и ароматических аминокислот, карбоксипептидаза В – остатки аргинина и лизина.

Аминопептидазы и *дипептидазы*. Синтезируются клетками тонкого кишечника в активной форме. Гидролизуют небольшие пептиды до аминокислот. Аминопептидазы последовательно отщепляют N-концевые аминокислоты пептидной цепи (лейцинаминопептидаза). Дипептидазы расщепляют дипептиды на аминокислоты, но не действуют на трипептиды.

На рисунке 7.1 представлены характеристики активных центров протеолитических ферментов и расщепляемые ими пептидные связи.

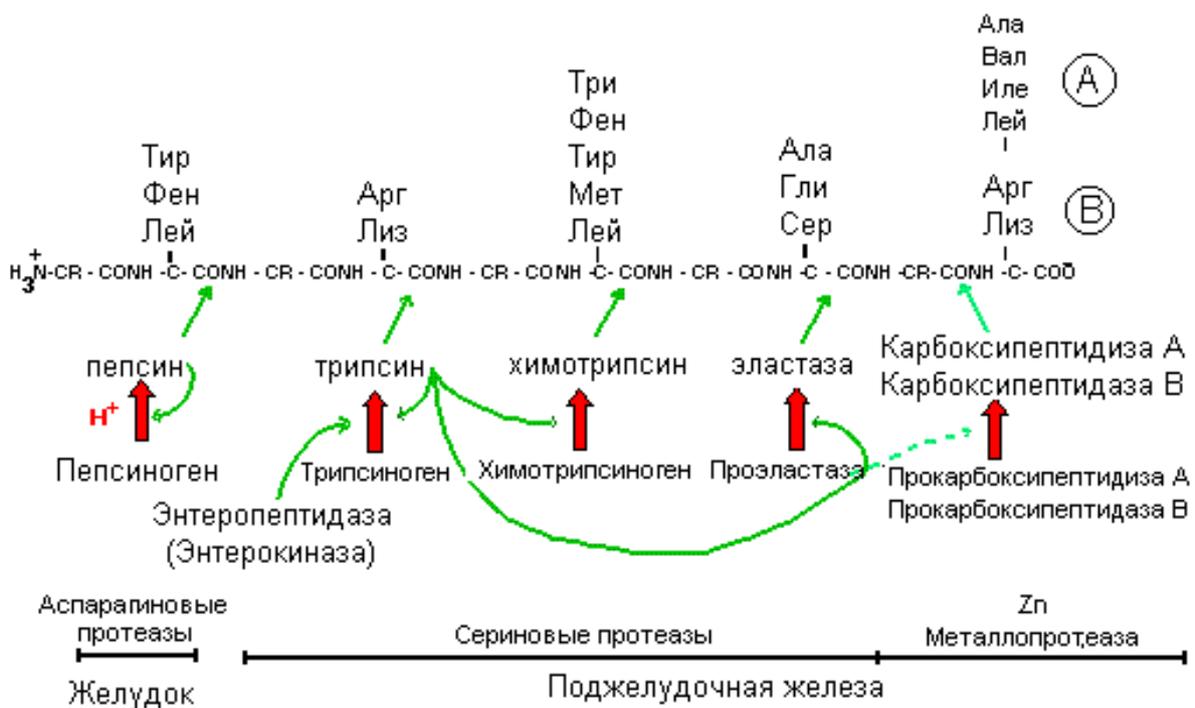


Рисунок 7.1 – Специфичность пищеварительных ферментов

Всасывание аминокислот:

Максимальная концентрация аминокислот в крови достигается через 30-50 мин после приема пищи. Свободные L-аминокислоты переносятся через щеточную кайму эпителия кишечника по механизму симпорта с ионами Na⁺, а через мембрану в кровь – вторичным активным транспортом, сопряженным с функционированием Na⁺, K⁺-АТФазы.

Динамическое состояние белков организма

В сутки в организме человека обменивается примерно 300–400 г белков. Около 25% обменивающихся белков, т.е. 100 г аминокислот, подвергаются распаду, и эти потери восполняются пищей.

Азотистый баланс – это разница между азотом, поступающим в организм, и азотом, выводимым из организма.

Азотистое равновесие – состояние, когда количество азота, поступающего в организм, равно количеству азота, выводимого из организма (у взрослых здоровых людей).

Положительный азотистый баланс – состояние, когда количество азота, поступающего в организм, больше количества азота, выводимого из организма (рост, введение анаболических препаратов, развитие плода).

Отрицательный азотистый баланс – состояние, когда количество азота, поступающего в организм, меньше количества азота, выводимого из организма (старение, белковое голодание, гипокинезия, хронические заболевания, ожоги).

При 8–10 дневном белковом голодании в тканях расщепляется постоянное количество белков – 23,2 г (*коэффициент изнашивания Рубнера*).

При содержании в пище 23,2 г белков в сутки развивается отрицательный азотистый баланс. *Физиологический минимум белков* (около 30–45 г в сутки) ведет на короткое время к азотистому равновесию. При средней физической нагрузке человеку требуется в сутки 100–120 г белка.

Основные источники аминокислот: поступление с пищей, распад собственных внутриклеточных белков, синтез заменимых аминокислот.

Основные пути расходования аминокислот:

- 1) синтез пептидов и белков (основной путь);
- 2) синтез небелковых азотсодержащих соединений (пуринов, пиримидинов, НАД, фолиевой кислоты, КоА и др.), тканевых биорегуляторов (гистамин, серотонин), медиаторов (норадреналин, ацетилхолин);
- 3) синтез углеводов (глюконеогенез) с использованием углеродных скелетов аминокислот;
- 4) синтез липидов с использованием ацетильных остатков углеродных скелетов аминокислот;
- 5) окисление до конечных продуктов с выделением энергии.

Типичные реакции аминокислот

1. По аминокгруппе – трансаминирование и дезаминирование.
2. По карбоксильной группе – декарбоксилирование.
3. По радикалу – специфические реакции превращения аминокислот.

Трансаминирование (переаминирование) – первый этап и основной путь метаболизма аминокислот. Трансаминирование – реакции межмолекулярного переноса аминокгруппы от аминокислоты на α -кетокислоту без промежуточного образования аммиака. Трансаминирование катализируют

ферменты аминотрансферазы (трансаминазы). Для каждой пары аминокислоты и кетокислоты существует свой фермент. Основные трансаминазы – аспаратаминотрансфераза (АсАТ) и аланинаминотрансфераза (АлАТ). Коферментом трансаминаз является пиридоксальфосфат – производное витамина В₆ (пиридоксол, пиридоксин).

Ферменты содержатся в цитозоле и митохондриях клеток. Реакции обратимы. Кетокислоты, принимающими участие в трансаминировании: являются пируват, оксалоацетат и α-кетоглутарат.

Основные типы реакций трансаминирования, которые позволяют в одну или две стадии собрать аминокетогруппы аминокислот в составеи глутаминовой кислоты:

- 1) α-АК + **α-кетоглутарат** ↔ α-кетокислота + ГЛУТАМАТ
- 2) α-АК + оксалоацетат ↔ α-кетокислота + аспарат
- 3) 3 аспарат + **α-кетоглутарат** ↔ оксалоацетат + ГЛУТАМАТ (АсАТ)
- 4) α-АК + пируват ↔ α-кетокислота + аланин
- 5) аланин + **α-кетоглутарат** ↔ пируват + ГЛУТАМАТ (АлАТ)

Трансаминирование происходит при катаболизме и анаболизме аминокислот и является пунктом «переключения» метаболических превращений. В процессе трансаминирования происходит перераспределение аминокетогрупп и синтез заменимых аминокислот. Происходит накопление α-аминокетогрупп в форме одной аминокислоты – *глутаминовой кислоты*, которая затем подвергается дезаминированию.

Дезаминирование. Дезаминирование – процесс удаления аминокетогруппы из аминокислот и выделение ее в виде аммиака. Углеродный скелет аминокислоты превращается в кетокислоту. Трансаминирование и дезаминирование протекает в клетке одновременно и часто ключевой молекулой является *глутамат*. Выделяют четыре типа дезаминирования: восстановительное, гидролитическое, внутримолекулярное и окислительное. Для млекопитающих характерно *окислительное дезаминирование*. У животных и человека процесс локализован в пероксисомах клеток, главным образом, печени и почек. Реакции дезаминирования катализируются ферментами L- и D-оксидазами. L- и D-оксидазы являются флавопротеинами с простетическими группами ФМН (L-оксидазы) и ФАД (D-оксидазы). L-оксидазы активны при рН 10 и при физиологических значениях рН (7,4) их активность в десять раз ниже. Поэтому прямого окислительного дезаминирования L-аминокислот в пероксисомах практически не происходит (за исключением L-лизина). В тканях при физиологических значениях рН активны D-оксидазы (но в норме нет D-аминокислот).

В митохондриях клеток обнаружена высокоактивная оксидаза L-глутаминовой кислоты. Она имеет специальное наименование – *глутаматдегидрогеназа* (ГлДГ). Коферментами этого фермента являются НАД⁺

и НАДФ⁺. Реакция обратима и широко представлена в различных клетках. Фермент ГлДГ играет ключевую роль во взаимосвязи метаболизма аминокислот и общего пути катаболизма. Активаторы – АДФ, ГДФ; ингибиторы – АТФ, ГТФ, НАДФ восстановленный, тироксин, эстрогены.

Непрямое дезаминирование аминокислот:

Процесс идет в два этапа:

- 1) в результате реакций трансаминирования аминные группы собираются в составе *глутаминовой* кислоты;
- 2) глутамат поступает в митохондрии, где подвергается *прямому* дезаминированию в глутаматдегидрогеназной реакции (рисунок 7.2).

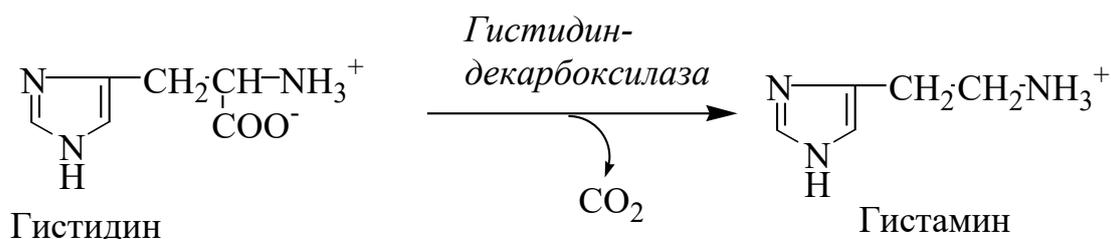


Рисунок 7.2 – Непрямое дезаминирование

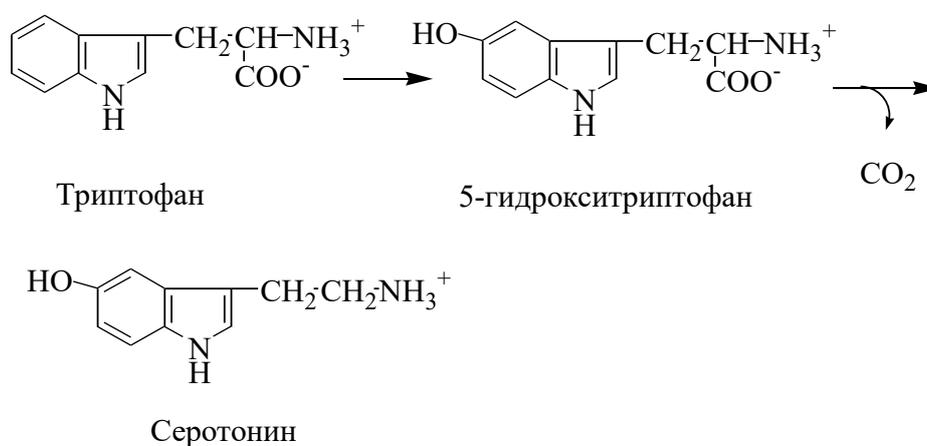
α -Кетоглутарат, образующийся при дезаминировании глутаминовой кислоты, используется 1) в ЦТК или для 2) синтеза глюкозы. *Трансреаминация* – это обратная последовательность реакций, при которой происходит синтез аминокислот из α -кетокислот (α -кетоглутарата) и аммиака.

Декарбоксилирование аминокислот – отщепление от аминокислот карбоксильной группы и выделение в виде CO_2 . Катализируется ферментами декарбоксилазами. Кофактором декарбоксилаз является пиридоксальфосфат (витамин В₆). В результате α -декарбоксилирования образуются биогенные амины. Специфичность фермента зависит от апофермента. Известны четыре типа декарбоксилирования. α -Декарбоксилирование – в тканях животных, при котором аминогруппа отщепляется от α -углеродного атома. Продукт – биогенные амины. ω -Декарбоксилирование свойственно микроорганизмам. Например, из аспарагиновой кислоты образуется аланин. Декарбоксилирование, связанное с реакцией трансаминирования. Образуются альдегид и новая аминокислота, соответствующая исходной кетокислоте. Декарбоксилирование, связанное с реакцией конденсации 2-х молекул (синтез δ -аминолевулиновой кислоты при синтезе сфинголипидов у животных и биотина – у растений).

Биогенные амины. Гистамин (производный амин от аминокислоты гистидин) – *единственный* биогенный амин, который в физиологических концентрациях, *расширяет кровеносные сосуды*. Обладает провоспалительным действием. Стимулирует секрецию слюны и HCl в желудке. Участвует в иммунологических реакциях. Является медиатором боли.



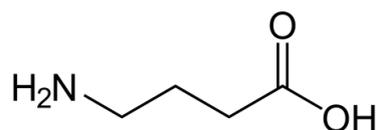
Серотонин (производный амин от аминокислоты триптофан) – обладает сосудосуживающим действием. Регулирует ряд центральных вегетативных функций (температура тела, артериальное давление, дыхание). Тормозной медиатор ЦНС. Повышает неспецифическую резистентность организма.



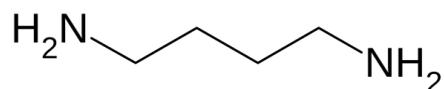
Катехоламины – физиологически активные вещества, выполняющие функцию химических посредников и «управляющих» молекул (медиаторов и нейрогормонов) в межклеточных взаимодействиях у животных и человека, в том числе в их мозге. К катехоламинам относятся нейромедиаторы адреналин, норадреналин, дофамин. Адреналин – конечный продукт биосинтеза катехоламинов. В целом синтез катехоламинов – это сложный биохимический процесс. Схематически это выглядит так: тирозин → ДОФА → Дофамин → Норадреналин → Адреналин. Дофамин является предшественником медиатора симпатической нервной системы *норадреналина* и гормона мозгового вещества надпочечников – *адреналина*, т.е. катехоламинов, обеспечивающих регуляцию функций сердечно-сосудистой системы, быструю реакцию метаболизма на действие стрессорных факторов.



Гамма-аминомасляная кислота является тормозным медиатором ЦНС:



Образование полиаминов: непротеиногенная аминокислота *орнитин* → 1,4-тетраметилдиамин (путресцин) → спермидин → спермин. Полиамины (спермидин и спермин), а также путресцин участвуют в пролиферации клеток на уровне регуляции синтеза полимерных молекул (нуклеиновые кислоты, белки). Эти вещества наряду с путресцином, кадаверином и другими диаминами входят в состав рибосом, участвуя в поддержании их структуры. Ниже представлен диамин – путресцин.



Необходимо обезвреживание биогенных аминов, поскольку в высоких дозах большинство из них *обладают токсичным действием*. Поэтому в тканях имеются ферментативные системы их обезвреживания путем окислительного дезаминирования с образованием альдегидов и аммиака. Выделяют *ФАД-содержащие* *аминооксидазы*, или моноаминооксидазы – МАО и *медьсодержащие* *аминооксидазы*, или диаминооксидазы – ДАО. Дезаминирование тирамина, норадреналина, адреналина, алифатических моноаминов катализируют МАО. Окисление гистамина и алифатических диаминов с короткой цепью углеродных атомов (путресцин, кадаверин) катализируют ДАО. Схема обезвреживания представлена на рисунке 7.3.

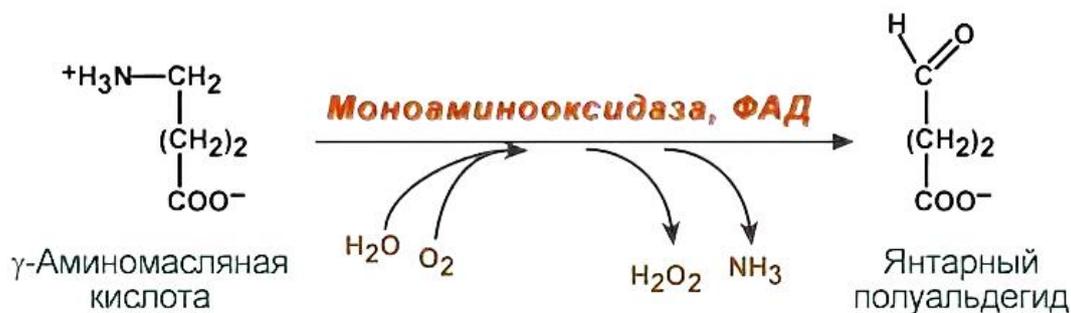


Рисунок 7.3 – Обезвреживание биогенных аминов

Обезвреживание аммиака

Аммиак непрерывно образуется во всех органах и тканях.

Наиболее активными его продуцентами в кровь является органы с высоким обменом аминокислот и биогенных аминов – нервная ткань, печень, кишечник, мышцы.

Основными источниками аммиака являются:

1. Неокислительное дезаминирование некоторых аминокислот (серина, треонина и гистидина) – в печени.
2. Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты во всех тканях (кроме мышечной), особенно в печени и почках.

3. Дезаминирование амидов глутаминовой и аспарагиновой кислот – в печени и почках.

4. Катаболизм биогенных аминов – во всех тканях, в наибольшей степени в нервной ткани.

5. Жизнедеятельность бактерий толстого кишечника.

6. Распад пуриновых и пиримидиновых оснований – во всех тканях.

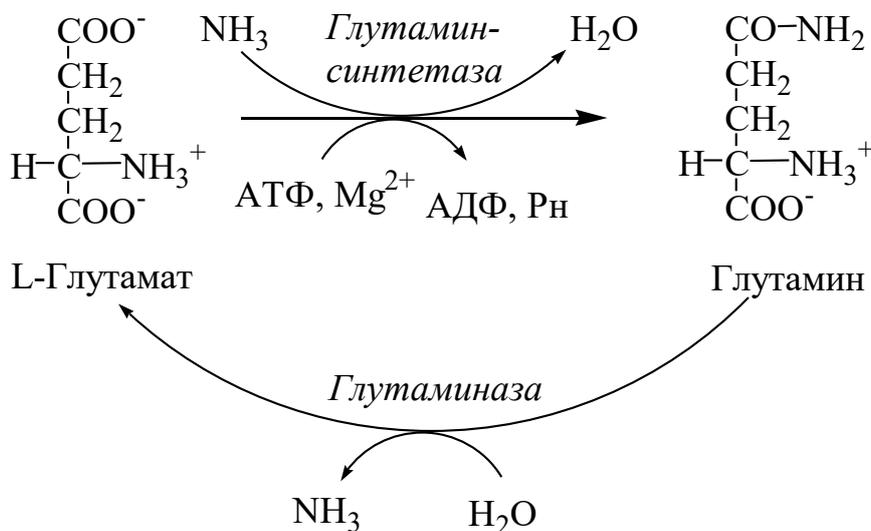
Функции аммиака: аммиак вовлекается (непосредственно или через глутамин) в синтез многих компонентов организма – заменимые аминокислоты, пурины, пиримидины, аминоксахара и т.д. В высоких концентрациях аммиак токсичен.

Механизм токсичности аммиака. Восстановительное аминирование α -кетоглутарата в глутамат и превращение глутамата в глутамин ведет к «отвлечению» α -кетоглутарата из ЦТК. В результате: 1) Замедляется регенерация оксалоацетата (ЩУК) \rightarrow накопление ацетил-КоА \rightarrow кетонемия и ацидоз. 2) Ослабляется поток протонов и электронов в митохондриальные дыхательные цепи \rightarrow снижение продукции АТФ, прежде всего, для клеток головного мозга. Для обезвреживания аммиака служат местные (временное связывание) механизмы обезвреживания аммиака и общие (конечные) механизмы обезвреживания аммиака: синтез *аммонийных солей* (почки) и *синтез мочевины* (печень).

Местное обезвреживание аммиака

Осуществляется в тканях (мозг, сетчатка, мышцы, печень, почки и др.), продуцирующих аммиак.

1. Основной путь – это связывание аммиака с глутаминовой и реже аспарагиновой кислотами с образованием соответствующих амидов – глутамина и аспарагина (фермент глутаминсинтетаза). *Глутамин* является нетоксической транспортной формой аммиака и его концентрация в крови значительно выше концентрации других аминокислот.



2. Амидирование остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот в составе белков.

3. Восстановительное аминирование α -кетоглутарата в глутамат. Глутамат в реакциях трансаминирования с пируватом образует аланин (особенно в мышцах).

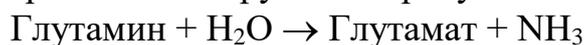
Заметим, что глутамин и аланин являются основными резервными и транспортными формами аммиака.

Глутамин – донор амидной группы для биосинтезов пуриновых азотистых оснований, карбамоилфосфата, глюкозамина, триптофана и др. соединений в тканях с выраженной пролиферативной активностью (кишечник, опухоли и др.). Источник амидной группы для конечного обезвреживания аммиака в почках в виде аммонийных солей.

Аланин осуществляет транспорт аммиака в виде аминной группы в печень, где используется для синтеза мочевины, оставшийся углеродный скелет служит для образования глюкозы в реакциях глюконеогенеза.

Общее обезвреживание аммиака

Синтез аммонийных солей в почках. В тканях, преимущественно в почках, есть фермент *глутаминаза*, который катализирует освобождение аммиака из глутамина. Фермент активируется в присутствии протонов.



Аммиак удаляется с мочой *в виде ионов аммония*: $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$;

Соединение с анионами щавелевой, фосфорной, мочевой и др. кислот ведет к образованию солей – оксалатов, фосфатов, уратов и т.п. В сутки с мочой выделяется около 1,2 г аммонийных солей. Образование аммонийных солей позволяет выводить из организма не только аммиак, но и протоны, образующиеся в метаболизме → важный механизм регуляции кислотно-основного равновесия. Нейтрализация неорганических и органических анионов катионами аммония сберегает важные для организма катионы калия, натрия, магния и др.

Синтез мочевины в печени (рисунок 7.4).

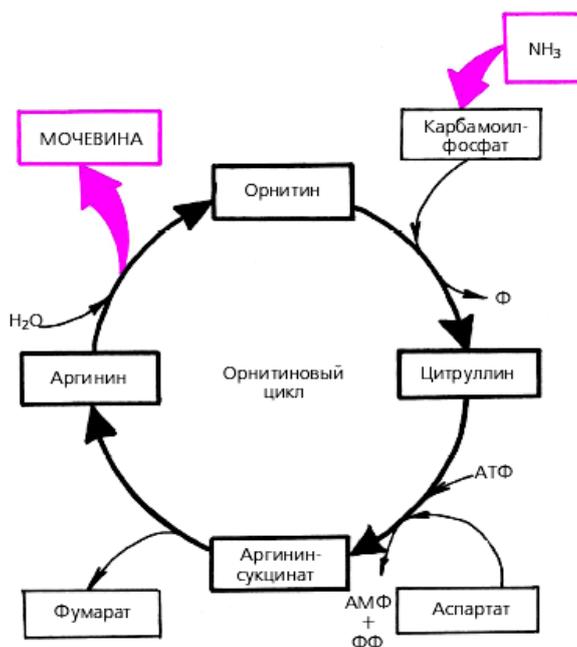
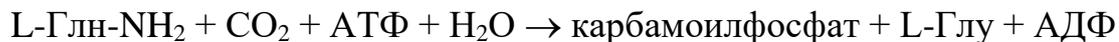


Рисунок 7.4 – Синтез мочевины

Включение аммиака в метаболизм

В цитозоле гепатоцитов и других клеток имеется *глутаминзависимая карбамоилфосфатсинтетаза II* (КФ 6.3.5.5.):



Этот карбамоилфосфат используется при синтезе пиримидиновых азотистых оснований.

В митохондриях гепатоцитов NH_3 конденсируется с CO_2 , образуя карбамоилфосфат, фермент – *аммиакзависимая карбамоилфосфатсинтетаза I* (КФ 6.3.4.16.).



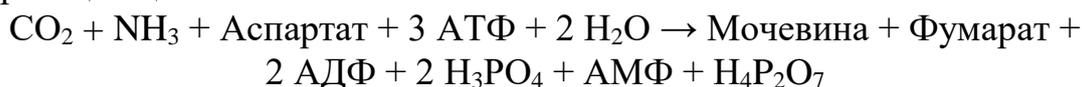
Это *первая реакция* синтеза мочевины. Образование карбамоилфосфата с затратой 2 молекул АТФ.

Вторая реакция: карбамоилфосфат вступает в цикл мочевины и взаимодействует с орнитином (фермент *орнитинтранскарбамоилаза*) с образованием цитруллина. Цитруллин *транспортируется из митохондрий в цитозоль*.

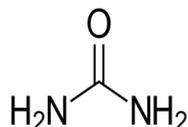
Третья реакция: енольная форма цитруллина при участии *аргининсукцинатсинтетазы* взаимодействует с аспарагиновой кислотой с образованием аргининосукцината; процесс требует затраты одной молекулы АТФ.

Четвертая реакция: *аргининсукцинатлиаза* (четвертый фермент) катализирует распад аргининосукцината на аргинин и фумарат.

Пятая реакция: *аргиназа* расщепляет аргинин на мочевины и орнитин. *Аргиназа обнаружена только в печени*, в то время как остальные ферменты присутствуют в других тканях. Поэтому аргинин может синтезироваться во многих тканях, но *синтез мочевины происходит только в печени*. Суммарная реакция цикла мочевины:



Происхождение атомов азота в мочеvine, структурная формула которой:



Один атом азота поступает из кишечника или периферических тканей и включается через карбамоилфосфат *для обезвреживания*. Второй атом азота поступает в составе аспартата, а аспартат, в свою очередь, получает атом азота при трансаминировании глутамата с оксалоацетатом. Атом азота аминогруппы глутамата происходит из аминогрупп аминокислот печени. Поэтому второй атом азота мочевины *поступает из фонда аминокислот печени*.

Взаимосвязь цикла синтеза мочевины и ЦТК.

Фумарат является метаболитом цикла мочевины и ЦТК. *Аспартат*, который образуется в митохондриях в результате трансаминирования

оксалоацетата и глутамата, транспортируется в цитозоль, где является *донором азота для синтеза мочевины*. CO_2 , образующийся в ЦТК, используется для синтеза мочевины. Для синтеза одной молекулы мочевины необходимо 3 АТФ, которые синтезируются в ЦТК.

Аминокислоты связаны с общим путем катаболизма, взаимосвязь приведена на рисунке 7.5.

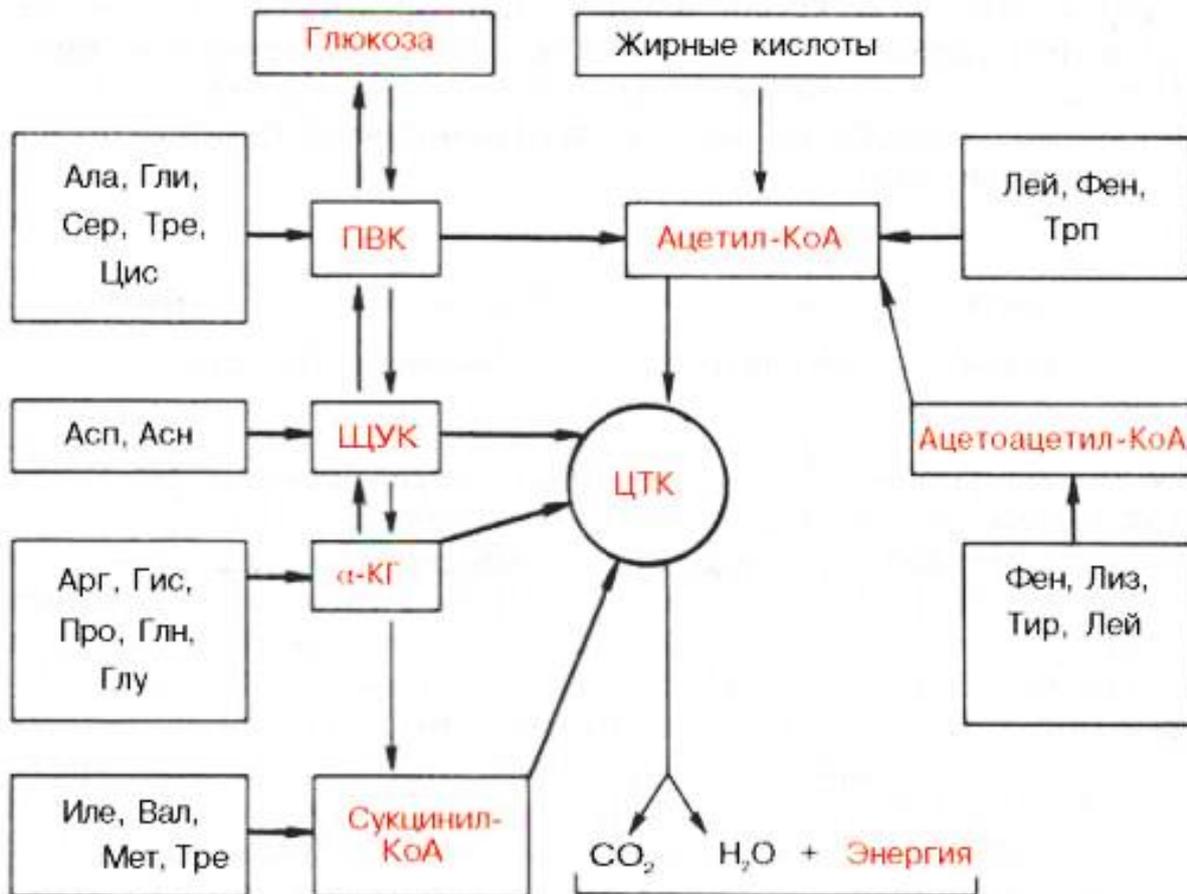


Рисунок 7.5 – Взаимосвязи в обмене веществ белков, жиров и углеводов

Контрольные вопросы

1. Последовательность активации панкреатических ферментов переваривания белков.
2. Назовите реакции аминокислот по аминной группе, ферменты и механизмы.
3. Приведите реакции аминокислот по карбоксильной группе.
4. Докажите токсичность аммиака. Назовите способы его обезвреживания.
5. Опишите взаимосвязь между циклом мочевины и циклом трикарбоновых кислот в печени.

МОДУЛЬ 2. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Тема 8. Витамины

Витамины – это 1) незаменимые компоненты пищи, которые, присутствуя в небольших количествах в пище, 2) обеспечивают нормальное протекание биохимических и физиологических процессов путем участия в регуляции обмена веществ в целостном организме; 3) при этом витамины *не используются* для *пластических* и *энергетических* нужд организма.

Человек в сутки потребляет около 600г пищи в пересчете на сухое вещество, из этого количества пищи на витамины приходится 100–200мг.

Все витамины называются тремя способами: 1) по предложению Мак-Коллума (1913 г.) их называют латинскими буквами А, В, С, Е, D, К и др.; 2) наименование по физиологическому эффекту – к названию болезни, которую предупреждает или излечивает витамин, добавляется приставка «анти» (антискорбутный, антигеморрагический, антистерильный и др); 3) химическое наименование (тиамин, аскорбиновая кислота и др.).

Существует временная классификация витаминов:

1. Витамины, растворимые в воде: В₁ – тиамин, антинеуритный; В₂ – рибофлавин, витамин роста; В₃ (РР) – никотиновая кислота, антипеллагрический; В₅ – пантотеновая кислота, антидерматитный; В₆ – пиридоксол, антидерматитный; В₇ (Н) – биотин, антисеборрейный; В₉ (В₁₂) – фолиевая кислота, антианемический; В₁₂ – цианокобаламин, антианемический; С – аскорбиновая кислота, антискорбутный; Р – рутин, капилляроукрепляющий.

2. Витамины, растворимые в жирах: А – ретинол, антиксерофтальмический; D – кальциферол, антирахитический; Е – токоферол, антистерильный; К – филлохинон, антигеморрагический.

3. Витаминоподобные вещества: холин (В₄); инозитол (В₈); ПАБК (парааминобензойная кислота) (В₁₀); (лево)карнитин (В₁₁, В_T); оротовая кислота (В₁₃); пангамовая кислота (В₁₅); липоевая кислота (N); S-метилметионинсульфоний-хлорид (U); биофлавоноиды, биофенолы (относят к группе Р); витамин F (полиненасыщенные жирные кислоты).

Большинство витаминов не синтезируются в организме млекопитающих, поэтому они должны регулярно и в достаточном количестве поступать в организм с пищей или в виде витаминно-минеральных комплексов и пищевых добавок. Исключения составляют витамин D, который образуется в коже человека под действием ультрафиолетовых лучей; витамин А, который может синтезироваться из предшественников, поступающих в организм с пищей (β-каротин); и ниацин, предшественником которого является аминокислота триптофан. Кроме того, витамины К и пантотеновая кислота обычно синтезируются в достаточных количествах бактериальной микрофлорой толстого кишечника человека. Прокариоты способны синтезировать все витамины.

Витамеры (витамины + греч. meros часть) – различные химические формы одного витамина; например, витамин Е представлен группой витаминеров: α -, β - и γ -токоферолами. Витамерами также называют сходные по структуре и биохимическим функциям соединения, обладающие витаминной активностью.

Функциональная классификация витаминов.

1. Витамины, участвующие в ферментативных реакциях в качестве коферментов (В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, фолиевая кислота, биотин, пантотеновая кислота, К).

2. Витамины-антиоксиданты (С, Е, каротиноиды).

3. Витамины-прогормоны (А, D).

Недостаточное содержание витаминов в организме называется *гиповитаминозом*; при отсутствии витаминов в организме развивается *авитаминозы*; при недостатке нескольких витаминов – *полигиповитаминозы*, а при их отсутствии – *полиавитаминозы*. Как сказал В.А. Энгельгардт: «Витамины проявляют себя не своим присутствием, а своим отсутствием». При чрезмерном поступлении витаминов (жирорастворимых, иногда В₁) могут развиваться гипервитаминозы.

Для количественного определения витаминов используют:

1. Физико-химические методы определения содержания витаминов как химических веществ (нг, мкг, мг).

2. Микробиологические методы – по скорости роста микроорганизмов в присутствии витамина судят о его количестве.

3. Биологические методы – определяют минимальное количество пищи или лекарственного препарата, способное предохранить животное (находящееся на диете, в которой отсутствует изучаемый витамин) от заболевания. Это количество пищи или витаминного препарата принимают за витаминную единицу.

Физиологическая потребность в витаминах – объективная реальность, predetermined природой и условиями жизни человека. Рекомендуемая норма (размер) потребления устанавливается с учетом индивидуальных потребностей людей, входящих в данную половозрелую группу, таким образом, чтобы гарантированно перекрыть разброс индивидуальных потребностей подавляющего большинства (обычно 97,5%) ее состава.

Антивитамины. Для витаминов, растворимых в воде, известны антивитамины. В настоящее время антивитамины принято делить на две группы:

1) антивитамины, имеющие структуру, сходную со строением нативного витамина, и оказывающие действие, основанное на конкурентных взаимоотношениях с ним;

2) антивитамины, вызывающие модификацию химической природы витаминов или затрудняющие их всасывание, транспорт, что сопровождается снижением или потерей биологического эффекта витаминов. Структурноподобные антивитамины представляют собой *антиметаболиты* и при

взаимодействии с апоферментом образуют неактивный ферментный комплекс со всеми вытекающими отсюда последствиями.

3) Ферменты и белки, вызывающие расщепление или связывание молекул витаминов, лишая их физиологического действия. К ним относятся, например, тиаминазы I и II, вызывающие распад молекулы витамина B₁; аскорбатоксидаза, катализирующая разрушение витамина C; белок авидин, связывающий биотин в биологически неактивный комплекс.

Жирорастворимые витамины

К жирорастворимым витаминам относят витамины А, Д, Е, К. В некоторых современных учебниках витамин Д исключен из списка витаминов из-за возможности его синтеза в организме человека.

Витамин А (ретинол, антиксерофтальмический)

Структура. Витамин А является *полиизопреноидом*, содержащим *циклогексенильное кольцо*. В группу витамина А входят *ретинол, ретиналь и ретиноевая кислота*. Только ретинол обладает полной функцией витамина А. Термин «ретиноиды» включает природные и синтетические формы ретинола. Растительный предшественник β-каротин обладает 1/6 активности витамина А.

Витамин А запасается в печени в виде эфиров. Для транспорта к периферическим тканям эфиры ретинола гидролизуются и свободный ретинол связывается в сыворотке крови с *периферическим ретинолсвязывающим протеином* (ПРСП). Ретиноевая кислота транспортируется *альбуминами*. Внутри периферических клеток ретинол связывается с *клеточным ретинол-связывающим протеином* (КРСП). Токсическое действие витамина А проявляется при появлении свободной формы витамина, т.е. после исчерпания мощности КРСП. Ретинол и ретиналь взаимопревращаются друг в друга с помощью НАДФ-зависимых дегидрогеназ или редуктаз. Ретиноевая кислота не может превращаться в ретинол или ретиналь, поэтому ретиноевая кислота может поддерживать рост и дифференцировку тканей, но не может заменить ретиналь в зрении или ретинол в функционировании репродуктивных органов.

Биологическая роль.

Ретинол действует подобно *гормонам*, проникающим в клетку, – связывается с ядерными белками и регулирует экспрессию определенных генов. Ретинол необходим для осуществления нормальной репродуктивной функции.

Ретиналь участвует в *акте зрения*. 11-цис-ретиналь связан с белком опсином и образует родопсин. На свету родопсин диссоциирует и цис-ретиналь переходит в транс-ретиналь. Реакция сопровождается конформационными изменениями мембран палочек и открытием кальциевых каналов. Быстрый вход ионов кальция инициирует нервный импульс, который передается в зрительный анализатор. Для повторного восприятия (т.е. в темноте) транс-ретиналь восстанавливается алкогольдегидрогеназой в транс-ретинол (здесь возможны потери витамина А). Транс-ретинол изомеризуется

в цис-ретинол (здесь возможно восполнение убыли витамина А). Цис-ретинол окисляется в цис-ретиналь, который, соединяясь с опсином, образует родопсин. Система светоощущения готова к восприятию следующего кванта света. В ходе эволюции 11-цис-ретиналь сохранился в качестве компонента зрительных пигментов у всех позвоночных животных и беспозвоночных – моллюсков, ракообразных, насекомых.

Ретиновая кислота участвует в *синтезе гликопротеинов*, усиливает *рост и дифференцировку тканей*.

Ретиноиды обладают *антиопухолевой* активностью и *ослабляют* действие *канцерогенов*.

β-каротин – *антиоксидант* и способен обезвреживать пероксидные свободные радикалы (ROO•) в тканях с *низким парциальным давлением кислорода*.

Источники. Витамин А содержится только в продуктах животного происхождения (печень, почки, сливочное масло, рыбий жир). В растениях есть пигменты – α-, β- и γ-каротины, которые могут превращаться в витамин А (морковь, томаты).

Суточная потребность. 1–2,5 мг витамина А (5000-7000 МЕ). 1 МЕ = 0,344 мкг ретинолацетата. Частично потребность в витамине А может покрываться за счет каротина (2–5 мг), причем 1 мг каротина = 0,67 мг ретинола.

Гиповитаминоз проявляется в виде куриной слепоты – *гемералопия*. Это наиболее ранний признак недостаточности витамина А: *человек нормально видит при дневном освещении и очень плохо различает предметы при скудном освещении* (в сумерках).

Авитаминоз характеризуется падением массы тела, остановкой роста, пролиферацией и ороговеванием эпителия, сухости кожи и слизистых, слущиванием эпителия, нарушением репродуктивной функции. Сухость роговицы глаза называется *ксерофтальмия* (отсюда название витамина – антиксерофтальмический). Повреждение эпителия мочевых путей, кишечника приводит к развитию воспалительных заболеваний. Важнейшей причиной недостаточности витамина А являются нарушения всасывания и транспорта липидов. При введении высоких доз витамина А развивается гипервитаминоз А.

Витамин D (кальциферол, антирахитический)

Структура. В растительных продуктах содержится *эргостерол*, который присутствует в растениях и микроорганизмах и при действии ультрафиолетовых лучей превращается в витамин D₂ (*эргокальциферол*). В животных тканях распространен *7-дегидрохолестерол*, который в коже при облучении ультрафиолетовыми лучами превращается в витамин D₃ (*холекальциферол*).

Транспорт и метаболизм. Витамин D пищи всасывается в составе мицелл. В крови транспортируется в связи со специфическим транспортным

глобулином. В гепатоцитах гидроксилируется в *25-гидроксихолекальциферол (25-ОН-D₃)*. Это главная резервная в печени и транспортная в крови форма витамина D. В почках, плаценте и костях 25-ОН-D₃ может гидроксилироваться в положении 1 с образованием *1,25-дигидроксихолекальциферола* или *кальцитриола*. Продукция кальцитриола регулируется собственной концентрацией, паратгормоном и сывороточными фосфатами.

Биологическая роль. Кальцитриол функционирует подобно проникающим гормонам. Кальцитриол – *единственный регулятор перемещения кальция через мембрану энтероцитов* против градиента концентрации. Кальцитриол стимулирует биосинтез в энтероцитах кальций-связывающего белка, что обеспечивает *всасывание кальция и фосфатов в тонком кишечнике*. Витамин D₃ усиливает реабсорбцию фосфатов в почечных канальцах, что способствует поддержанию нормального соотношения Ca²⁺ и НРО₄²⁻ в плазме и внеклеточных жидкостях. Это необходимо для кальцификации молодой растущей костной ткани.

Источники: рыбий жир, печень рыб и животных, сливочное масло, яичный желток, молоко.

Суточная потребность. Потребность в витамине D зависит от возраста и состояния организма и составляет 12–25 мкг (500–1000 МЕ) в сутки (1 мкг = 40 МЕ).

Гиповитаминоз. При недостатке витамина D у детей развивается заболевание рахит: нарушение минерализации костей, позднее развитие зубов, гипотония мышц. При недостатке витамина D у взрослых развивается остеопороз. Для профилактики D-гиповитаминоза используют ультрафиолетовое облучение кожи и пищи. При передозировке витамина D (в дозах, превышающих лечебные в 2–3 тысячи раз – 1500000 МЕ) развивается гипервитаминоз: у детей остановка роста, рвота, исхудание, повышение артериального давления, возбуждение с переходом в ступор. В настоящее время ряд продуктов питания, в частности молоко, обогащаются витамином D. Суточная потребность: 12–25 мкг.

Витамин E (токоферол, антистерильный)

Структура. К витамину E относится группа соединений – производных токола, обладающих витаминной активностью. Известно 8 видов токоферолов – α, β, γ, δ и т.д. Наибольшей активностью обладает α-токоферол (5,7,8-триметилтокол).

Транспорт и метаболизм. Витамин E не метаболизируется в организме. Нарушение всасывания липидов может приводить к дефициту токоферола, поскольку токоферол растворяется в жирах пищи, высвобождается и всасывается во время их переваривания. Токоферол всасывается в кишечнике и в составе хиломикронов через лимфу поступает в кровь. Токоферол транспортируется из печени к периферическим тканям в составе ЛПОНП. *Депонируется витамин в жировой ткани, печени и мышцах.*

Биологическая роль. Витамин Е накапливается в мембранах клеток и действует как *антиоксидант*, прерывая цепи свободно-радикальных реакций. Антистерильный эффект связан с антиоксидантным действием витамина Е, когда он, препятствуя перекисному повреждению мембран, обеспечивает нормальный контакт между клетками (предотвращает преждевременное отделение сперматогоний при созревании сперматозоидов или обеспечивает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки в слизистую матки). В отличие от других витаминов, витамин Е *повторно не используется* и после своего действия должен заменяться новыми молекулами токоферола. Антиоксидантное действие токоферола эффективно при *высокой концентрации кислорода*, поэтому он находится в мембранах клеток с высоким парциальным давлением кислорода (мембраны эритроцитов, клеток респираторных органов). Потребность в витамине Е повышается при увеличении потребления ненасыщенных жирных кислот.

Витамин Е и *селен (Se)* действуют как синергисты. Se входит в состав глутатионпероксидазы, которая обеспечивает обезвреживание пероксидных радикалов. Se необходим для нормального функционирования поджелудочной железы. При нарушении её функции нарушается переваривание и всасывание липидов и вторично витамина Е.

Витамин Е участвует в *функционировании SH-содержащих ферментов*, влияет на биосинтез CoQ, участвует в механизмах переноса электронов по дыхательной цепи митохондрий.

Источники. Витамин Е содержится в растительных маслах, а также зерновых продуктах, ягодах шиповника, салате, капусте.

Суточная потребность. 20–30 мг.

При дефиците витамина Е нарушается образование сперматозоидов у мужчин и развитие плода у женщин. Развиваются дегенеративные изменения клеток репродуктивных органов, мышечная дистрофия, дегенеративные изменения клеток спинного мозга, жировое перерождение печени, дислипидопротеинемии. У новорожденных может развиваться анемия, поэтому витамин Е необходимо добавлять к пище беременных и кормящих грудным молоком женщин.

Витамин К (филлохинон, антигеморрагический)

Структура. Три соединения обладают биологической активностью витамина К. *Витамин К₁* (филлохинон) является производным 2-метил-1,4-нафтохинона, содержащим в положении 3 боковую цепь (фитол). Выделен из люцерны. *Витамин К₂* (менахинон) выделен из гниющей рыбной муки. Синтезируется кишечной микрофлорой. Отличается от витамина К₁ строением боковой цепи, представленной фарнезилдигеранилом. *Витамин К₃* (менадион, синтетический) не имеет боковой цепи в положении 3. На его основе А.Б. Палладин синтезировал водорастворимый препарат викасол (натриевая соль бисульфитного производного 2-метил-1,4-нафтохинона).

Транспорт и метаболизм. Для всасывания природных витаминов группы К (нафтахинонов) требуются желчные кислоты. В кровь они поступают в составе хиломикроннов через лимфу. Викасол может всасываться без желчных кислот и прямо поступает в воротную вену и печень. Витамин К вначале аккумулируется в печени, но быстро расходуется.

Биологическая роль. Витамин К стимулирует биосинтез в печени *четырёх белковых факторов свертывания крови* (II-протромбин; VII-проконвертин; IX-фактор Кристмаса, или антигемофильный глобулин В; X-фактор Стюарта-Прауэра).

Витамин К выполняет коферментную функцию *карбоксилазы* на этапе *посттрансляционной модификации глутаминовых остатков протромбина*. Протромбин содержит 10 таких остатков, которые карбоксилируются витамином К-зависимой карбоксилазой. Образуется γ -карбоксиглутамат, который затем хелатируется кальцием, что важно для свертывания крови. Описано участие витамина К в окислительном фосфорилировании, его многостороннее анаболическое действие, функционирование в составе мембран.

Источники. Основной источник витамина К – микрофлора кишечника. Возможно поступление нафтохинонов с пищей (шпинат, тыква, капуста, ягоды рябины, печень животных).

Суточная потребность. Суточная потребность условно выражается как 0,2–0,3 мг. В отличие от микроорганизмов и растений, обладающих способностью синтезировать витамин К, у высших животных он является незаменимым компонентом пищи.

При нормальной работе микрофлоры кишечника у взрослых дефицита витамина К не бывает. Основная причина гиповитаминоза К – это стерилизация кишечника антибиотиками и сульфаниламидными препаратами.

Водорастворимые витамины

К водорастворимым витаминам относят витамины группы В, С, Р, Н.

Витамин С (аскорбиновая кислота, антискорбутный витамин)

Структура. Аскорбиновая кислота синтезируется растениями из различных гексоз (глюкозы, галактозы) и большинством животных (из галактозы), за исключением приматов и некоторых других животных (например, морских свинок), которые получают её с пищей. Кислотные свойства аскорбиновой кислоты обусловлены наличием *2-х енольных гидроксильных групп*. L-аскорбиновая кислота обратимо подвергается окислению с образованием *дегидроаскорбиновой кислоты* под действием фермента *аскорбатоксидазы*. Восстановление дегидроаскорбиновой кислоты в аскорбиновую осуществляется с участием редуктазы и восстановленного глутатиона. Аскорбиновая и дегидроаскорбиновая кислоты являются *биологически активными* формами витамина С. Скорость разрушения витамина возрастает с повышением температуры, в щелочной среде, под действием УФ-лучей, в присутствии солей тяжелых металлов (например, меди). Аскорбиновая кислота разрушается в процессе приготовления пищи и хранения продуктов.

Транспорт и метаболизм. Аскорбиновая кислота всасывается путем простой диффузии на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, но преимущественно в тонком кишечнике. В организме не накапливается.

Биологическая роль. Участвует в окислительно-восстановительных реакциях. Аскорбиновая кислота является сильным восстановителем с окислительно-восстановительным потенциалом $+0,08$ В и участвует в восстановлении молекулярного кислорода, нитратов и цитохромов *a* и *c*. Участвует в гидроксигировании остатков пролина и лизина в процессе биосинтеза коллагена, обеспечивая его прочность. Витамин С участвует в метаболизме тирозина при синтезе катехоламинов норадреналина и адреналина. Витамин С необходим для гидроксигирования триптофана в гидрокситриптофан при биосинтезе серотонина. Участвует в биосинтезе желчных кислот из холестерина. В коре надпочечников содержится высокая концентрация витамина С, особенно в период стресса. Предполагают, что витамин С необходим для синтеза кортикостероидов. Аскорбиновая кислота повышает всасывание железа из кишечника путем его восстановления в Fe^{2+} , участвует в образовании ферритина и высвобождении железа из его комплекса с транспортным белком крови трансферрином; способствует *восстановлению метгемоглобина в гемоглобин* и участвует в деградации гемоглобина до желчных пигментов.

Активной формой фолиевой кислоты является тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК). Витамин С необходим для образования ТГФК и вместе с ТГФК участвует в созревании эритроцитов.

Витамин С является *водорастворимым антиоксидантом* и защищает клетки от повреждения свободными радикалами. Антиоксидантная функция аскорбиновой кислоты объясняется ее способностью легко отдавать два атома водорода, используемых в реакциях обезвреживания свободных радикалов.

Источники. В организме человека, обезьян, морских свинок и некоторых птиц витамин С не синтезируется. Источником витамина С служит растительная пища. Особенно им богаты перец, черная смородина, укроп, петрушка, капуста, щавель, цитрусовые, земляника.

Суточная потребность. 70–120 мг.

Гиповитаминоз проявляется повышенным утомлением, снижением аппетита, сниженной устойчивостью к простудным заболеваниям, кровоточивостью десен. Авитаминоз приводит к заболеванию цингой (скорбутом). Главными симптомами цинги являются нарушение проницаемости капилляров, обусловленное недостаточностью гидроксигирования пролина и лизина в коллагене, расшатывание и выпадение зубов, отеки и боли в суставах, поражение костей, нарушение заживления ран. При гиповитаминозе С развивается железодефицитная анемия из-за нарушения всасывания железа и использования его запасов при синтезе гемоглобина.

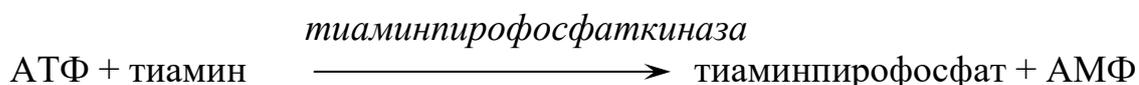
Витамин В₁ (тиамин, антинеуритный витамин)

Структура. Витамин В₁ был первым витамином, выделенным в кристаллическом виде К. Функом в 1912 г. Позже был осуществлен его

химический синтез. Свое название – тиамин – получил из-за наличия в составе его молекулы атома серы и аминогруппы. Тиамин состоит из 2-х гетероциклических колец – аминопиримидинового и тиазолового. Последнее содержит каталитически активную функциональную группу – карбанион (относительно кислый углерод между серой и азотом).

Тиамин устойчив в кислой среде и выдерживает нагревание до высокой температуры. В щелочной среде витамин быстро разрушается.

Транспорт и метаболизм. В желудочно-кишечном тракте различные формы витамина гидролизуются с образованием свободного тиамина. Большая часть тиамина всасывается в тонком кишечнике с помощью специального механизма активного транспорта, остальное количество расщепляется тиаминазой кишечных бактерий. С током крови всосавшийся тиамин попадает вначале в печень, где фосфорилируется, а затем переносится в другие органы и ткани:



Витамин В₁ присутствует в различных органах и тканях как в форме свободного тиамина, так и его фосфорных эфиров: тиаминмонофосфата, тиаминдифосфата и тиаминтрифосфата. Основная коферментная форма (60–80% от общего внутриклеточного) – тиаминдифосфат, или тиаминпирофосфат (ТДФ, или ТПФ).

После распада коферментов свободный тиамин выделяется с мочой и определяется в виде тиохрома.

Биологическая роль. Тиаминпирофосфат является коферментом 3-х полиферментных комплексов, которые катализируют окислительное декарбоксилирование кетокислот:

– *Пируватдегидрогеназный комплекс* участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата, что является одной из ключевых реакций в обмене углеводов. В результате этой реакции образуется ацетил-КоА, ацетильная группа которого включается в цикл трикарбоновых кислот, где окисляется до углекислого газа и воды. Благодаря этой реакции создаются условия для полного окисления углеводов и утилизации всей заключенной в них энергии. Кроме того, образующийся ацетил-КоА служит источником для синтеза многих биологических продуктов: жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов, кетоновых тел и т.д.

– *2-Оксоглутаратдегидрогеназный комплекс* входит в состав ЦТК и катализирует окислительное декарбоксилирование 2-оксоглутарата с образованием сукцинил-КоА.

– *Дегидрогеназа кетокислот с разветвленным углеродным радикалом* участвует в метаболизме валина, изолейцина и лейцина.

Тиаминпирофосфат является коферментом *транскетолазы* – фермента пентозофосфатного пути окисления углеводов, основными продуктами которого являются НАДФН и рибоза.

Витамин В₁ принимает участие в синтезе *ацетилхолина*, катализируя в пируватдегидрогеназной реакции образование ацетил-КоА.

Источники. Довольно много витамина содержится в пшеничном хлебе из муки грубого помола, в оболочке семян хлебных злаков, в сое, фасоле, горохе, дрожжах. Из продуктов животного происхождения наиболее богаты тиамин печень, нежирная свинина, почки, мозг, яичный желток.

Суточная потребность. Потребность в витамине В₁ составляет 2-3 мг.

Гиповитаминоз проявляется слабостью, снижением аппетита, тошнотой, *нарушением периферической чувствительности, онемением пальцев, ощущением ползанья «мурашек», болями по ходу нервов.* При авитаминозе развивается заболевание *бери-бери*, что в переводе с индийского означает овца, т.к. походка больного человека напоминает поступь овцы. Характерно поражение сердечно-сосудистой и нервной систем. Особая чувствительность нервной ткани к недостатку тиамина объясняется тем, что коферментная форма этого витамина необходима нервным клеткам для усвоения глюкозы.

Витамин В₂ (рибофлавин)

Структура. Витамин В₂ отличается от других витаминов желтым цветом (flavus – желтый). Рибофлавин впервые был выделен из кисломолочной сыворотки. Молекула рибофлавина состоит из гетероциклического изоаллоксазинового ядра, к которому в 9-м положении присоединен спирт рибитол (производное D-рибозы). Термином флавины обозначаются многие производные изоаллоксазина, обладающие В₂-витаминной активностью. Биосинтез флавинов осуществляется растительными и многими бактериальными клетками, а также плесневыми грибами и дрожжами.

Витамин В₂ хорошо растворим в воде, устойчив в кислой среде, но легко разрушается в нейтральной и щелочной, в также под действием видимого и УФ-света. Витамин В₂ легко подвергается обратимому восстановлению, присоединяя водород по месту двойных связей (1 и 10), превращаясь из оранжево-желтого раствора в бесцветную лейкоформу.

Транспорт и метаболизм. В пище витамин В₂ находится преимущественно в составе своих коферментных форм, связанных с белками – флавопротеинов. Под влиянием пищеварительных ферментов витамин высвобождается и всасывается путем простой диффузии в тонком кишечнике. В клетках слизистой кишечника, крови, печени и других тканях рибофлавин фосфорилируется до флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинаденидинуклеотида (ФАД).

Биологическая роль. Основное значение витамина В₂ состоит в том, что он входит в состав флавиновых коферментов – ФМН и ФАД. Различают два типа реакций, катализируемых флавопротеинами:

– участие в *простых дыхательных системах, т.е.* прямое окисление субстрата с участием кислорода, перенос на него атомов водорода с образованием Н₂О₂ и выделением энергии в виде теплоты: *оксидазы L- и D-аминокислот, ксантиноксидаза* (разрушение пуриновых азотистых оснований), *альдегиддегидрогеназа* (деградация альдегидов).

– участие в сложных дыхательных системах (полная и укороченная цепи переноса электронов во внутренней мембране митохондрий):

ФАД во втором комплексе цепи переноса электронов во внутренней мембране митохондрий (*сукцинатдегидрогеназа* и *ацил-КоА-дегидрогеназа* – (дегидрирование метаболита ЦТК сукцината и ацил-КоА при окислении жирных кислот);

НАДН-дегидрогеназа (перенос протонов и электронов от НАДН матрикса митохондрий на ФМН первого комплекса цепи переноса электронов во внутренней мембране митохондрий);

– дигидролипоилдегидрогеназа (ФАД – кофактор фермента окислительного декарбоксилирования α -кетокислот пирувата и 2-оксоглутарата).

Источники. Основными источниками рибофлавина являются печень, почки, желток куриного яйца, творог. В кислом молоке витамина содержится больше, чем в свежем.

В растительных продуктах витамина В₂ мало (исключение – миндальные орехи). Частично дефицит рибофлавина восполняется кишечной микрофлорой.

Суточная потребность – потребность в витамине В₂ составляет 3 мг.

Недостаток витамина В₂, как и других витаминов, проявляется слабостью, повышенной утомляемостью, склонностью к простудным заболеваниям. К специфическим проявлениям недостаточности рибофлавина относятся воспалительные процессы в слизистых оболочках. Слизистая губ и полости рта становится сухой, язык приобретает ярко-красный цвет, в углах рта появляются трещины. Отмечается повышенное шелушение эпителия кожи, особенно на лице.

Витамин РР (витамин В₃, никотиновая кислота, никотинамид, ниацин; антипеллагрический витамин)

Структура. Витамин РР выделен К. Эвельгеймом в 1937 г. Его введение предохраняло от заболевания пеллагра или излечивало ее. РР означает противопеллагрический (preventive pellagra). Никотиновая кислота является пиридин-3-карбоновой кислотой, никотинамид – ее амидом. Оба соединения в организме легко превращаются друг в друга и поэтому обладают одинаковой витаминной активностью. Витамин РР плохо растворим в воде, но хорошо в водных растворах щелочей.

Метаболизм. Поступающий с пищей витамин РР быстро всасывается в желудке и кишечнике в основном путем простой диффузии. С током крови никотиновая кислота попадает в печень и другие органы, несколько медленнее проникает в них никотинамид. В тканях оба соединения преимущественно используются для синтеза коферментных форм НАД⁺ и НАДФ⁺. Часть никотинамидных коферментов синтезируется в организме животных из *триптофана*. Однако этот путь, в который вовлекается до 2 % метаболического пула триптофана, значительно уступает по эффективности первому (т.е. из прямого витаминного предшественника).

Биологическая роль. Значение витамина РР определяется ролью коферментов НАД⁺ и НАДФ⁺. НАД⁺ входит в состав дегидрогеназ, катализирующих *окислительно-восстановительные* превращения пирувата, изоцитрата, α-кетоглутарата, малата и др. Эти реакции чаще локализованы в митохондриях и служат для *освобождения энергии* в сопряженных митохондриальных цепях переноса протонов и электронов.

НАДФ⁺ входит в состав *дегидрогеназ (редуктаз)*, которые чаще локализованы в цитозоле или эндоплазматическом ретикулуме и служат для *восстановительных синтезов* (НАДФ-зависимые дегидрогеназы пентозофосфатного пути, синтеза жирных кислот и холестерина, митохондриальные монооксигеназные системы синтеза желчных кислот, кортикостероидных гормонов) и обезвреживания ксенобиотиков (микросомальное окисление, оксигеназы со смешанной функцией). НАД⁺ и НАДФ⁺ – аллостерические регуляторы ферментов энергетического обмена.

Источники. Продукты животного (печень, мясо) и растительного происхождения (рис, хлеб, картофель). Молоко и яйца содержат следы ниацина, но в них содержится триптофан, что может компенсировать недостаточное поступление никотинамида с пищей.

Суточная потребность. Потребность в витамине РР составляет 15–25 мг.

Характерным признаком недостаточности витамина РР является симптомокомплекс «три Д»: *дерматит, диарея и деменция*. В основе заболевания лежит нарушение пролиферативной активности и энергетики клеток. Дерматит чаще всего отмечается на открытых участках кожи, которая под действием солнечных лучей краснеет, покрывается *пигментными* пятнами (на лице в виде крыльев бабочки) и шелушится. Язык становится ярко-красным и болезненным, утолщается, на нем появляются трещины. Расстройство пищеварения проявляется тошнотой, отсутствием аппетита, болями в животе. Нарушается функция периферических нервов и центральной нервной системы.

Симптомы гиповитаминоза развиваются:

1. У лиц с недостатком белка в диете. Объясняется это тем, что животные белки содержат оптимальное количество аминокислоты триптофана, витамина В₆ и некоторые другие компоненты, необходимые для синтеза ниацина.

2. При постоянном питании маисом, где ниацин находится в связанной форме.

3. При постоянном питании сорго, зерна которого содержат высокую концентрацию лейцина – ингибитора ключевого фермента превращения триптофана в НАД⁺.

4. При дефиците витамина В₆ и его коферментной формы пиридоксальфосфата, необходимого для синтеза из триптофана коферментных форм.

Пантотеновая кислота (витамин B₅)

Пантотеновая кислота широко распространена в природе (от *panthos* – повсюду). Витамин открыт Р. Вильямсом в 1933 г., спустя десятилетие он уже был синтезирован химическим путем.

Структура. Пантотеновая кислота состоит из пантоевой кислоты (α,γ -дигидрокси- β,β -диметилмасляная кислота) и β -аланина. Пантотеновая кислота представляет собой вязкую светло-желтую жидкость, хорошо растворимую в воде. Она малоустойчива и легко гидролизуется по месту пептидной связи под действием слабых кислот и щелочей.

Транспорт и метаболизм. Пантотеновая кислота всасывается на всем протяжении тонкого кишечника и в толстой кишке (в зависимости от концентрации путем простой диффузии или активного транспорта) и с током крови поступает в ткани. Пантотеновая кислота фосфорилируется с использованием АТФ до *4'-фосфопантотената*. Присоединение цистеина и декарбоксилирование приводит к образованию тиоэтанолamina, из которого образуется *4'-фосфопантотеин* – простетическая группа *кофермента А* (HS-КоА) и *ацилпереносящего белка* (АПБ).

Биологическая роль. Тиоловая группа в HS-КоА и АПБ действует как *переносчик ацильных радикалов*.

HS-КоА участвует в важнейших метаболических процессах:

– обмен углеводов – окислительное декарбоксилирование пирувата в ацетил-КоА и 2-оксоглутарата в сукцинил-КоА;

– β -окисление жирных кислот на этапах активации до образования ацил-КоА и тиолитическом расщеплении с выделением ацетил-КоА и укороченного на 2 углеродных атома ацил-КоА;

– синтез медиатора ацетилхолина (ацетил-КоА + холин \rightarrow ацетилхолин);

– сукцинил-КоА участвует в синтезе порфиринов;

– биосинтез жирных кислот – переносчик метаболитов в пальмитат-синтазном комплексе – 4-фосфопантотеин;

– ацетил-КоА используется для синтеза кетонных тел, холестерина и стероидных гормонов.

Ацетил-КоА занимает центральное место в процессах взаимосвязи обменов углеводов, аминокислот и жирных кислот.

Источники. Пантотеновая кислота широко распространена в продуктах животного (печень, почки, яйца, мясо, молоко и др.) и растительного (картофель, капуста, фрукты и др.) происхождения. Синтезируется кишечной микрофлорой.

Суточная потребность в пантотеновой кислоте составляет 10–15 мг.

В связи с широким распространением витамина в продуктах питания авитаминоз не встречается. Симптомы гиповитаминоза неспецифичны: дерматиты, невриты, язвы слизистых пищеварительного тракта, нарушения продукции стероидных гормонов и др.

Витамин В₆ (пиридоксин, пиридоксол, антидерматитный витамин)

Структура. Витамин В₆ включает три природных производных пиридина, обладающих одинаковой витаминной активностью: пиридоксина, пиридоксаля, пиридоксамина, отличающихся друг от друга наличием соответственно спиртовой, альдегидной или аминогруппы. Витамин В₆ открыт в 1934 г. А. Сент-Дьердьи. Пиридоксин хорошо растворяется в воде и этаноле, устойчив в кислой и щелочной среде, но легко разрушается под действием света при рН=7,0.

Метаболизм. Всосавшись в тонком кишечнике, все формы витамина с током крови разносятся к тканям и, проникая в клетки, фосфорилируются с участием АТФ. Коферментные функции выполняют два фосфорилированных производных пиридоксина: *пиридоксальфосфат* и *пиридоксаминфосфат*.

Биологическая роль. Витамин В₆ характеризуется широким спектром биологического действия. Он принимает участие в регуляции белкового, углеводного и липидного обменов, биосинтезе гема и биогенных аминов, гормонов щитовидной железы и других биологически активных соединений. Коферментные формы витамина В₆ входят в состав следующих ферментов:

– *аминотрансфераз аминокислот*, катализирующих обратимый перенос NH₂-группы от аминокислоты на α-кетокислоту (образование заменимых аминокислот, непрямо дезаминирование и восстановительное аминирование аминокислот);

– *декарбоксилаз аминокислот*, отщепляющих карбоксильную группу аминокислот, что приводит к образованию биогенных аминов;

– ферментов, осуществляющих *неокислительное дезаминирование* серина, треонина, триптофана, серосодержащих аминокислот;

– *мышечной фосфоорилазы* (распад гликогена).

Источники. Витамин В₆ богаты бобовые, зерновые культуры, мясные продукты, рыба, картофель. Он синтезируется кишечной микрофлорой, частично покрывая потребность организма в этом витамине.

Суточная потребность. Суточная потребность в витамине В₆ составляет 2–3 мг.

Основными проявлениями недостаточности витамина В₆ являются гипохромная анемия и судороги. Отмечается развитие сухого себорейного дерматита, стоматита и глоссита. Чаще всего пиридоксиновая недостаточность:

а. наблюдается у маленьких детей при искусственном вскармливании стерилизованным молоком (разрушается витамин В₆), у беременных при токсикозах;

б. групповой недостаточности витаминов группы В;

в. подавлении микрофлоры антибиотиками;

г. у алкоголиков, поскольку ацетальдегид стимулирует дефосфорилирование пиридоксальфосфата.

Витамин Н (биотин, витамин В7)

Биотин – это первое вещество, которое было определено как необходимый ростовой фактор для микроорганизмов. Позже было показано токсическое действие сырого яичного белка на крыс. Употребление печени или дрожжей снимало этот эффект. Фактор, предотвращающий развитие токсикоза, был назван витамином Н или биотином (от греч. *bios* – жизнь).

Структура. Молекула биотина состоит из *имидазольного* и *тиофенового* колец и *боковой цепи*, представленной остатком *валериановой кислоты*. В пище биотин представлен биоцитином, который высвобождается путем протеолиза.

Транспорт и метаболизм. Биотин не модифицируется в организме, но ковалентно связывается с ферментами, в которых выполняет функцию *простетической группы*.

Биотин связывается через свободную карбоксильную группу с остатком лизина апофермента. Комплекс биотин-фермент взаимодействует с CO_2 в присутствии АТФ (источник энергии) с образованием комплекса карбоксибиотин-фермент. Биотинидаза катализирует удаление биотина от фермента во время метаболизма белков, что позволяет использовать биотин повторно.

Биологическая роль. Биотин действует как кофермент реакций *карбоксилирования*, в которых служит переносчиком CO_2 . В организме 4 фермента используют биотин как кофермент:

– *пируваткарбоксилаза*. В результате карбоксилирования пирувата образуется оксалоацетат (ЩУК), который используется в глюконеогенезе (синтез глюкозы из неуглеводных предшественников) и ЦТК;

– *ацетил-КоА-карбоксилаза* катализирует карбоксилирование ацетил-КоА с образованием малонил-КоА. Реакция используется при биосинтезе высших жирных кислот;

– *пропионил-КоА-карбоксилаза* превращает пропионил-КоА в D-метилмалонил-КоА, который превращается в сукцинат (вступает в ЦТК);

– *β -метил-кротонил-КоА-карбоксилаза*, участвующая в катаболизме лейцина и веществ, имеющих в составе изопреноидные структуры.

Источники. Биотин в достаточном количестве синтезируется микрофлорой кишечника. Пищевые источники: печень, сердце, яичный желток, отруби, бобы, соя, цветная капуста и др.

Суточная потребность. Потребность составляет 150–200 мкг.

Причинами гиповитаминоза являются:

а) применение антибиотиков, которые подавляют рост кишечной микрофлоры;

б) поступление в организм большого количества *авидина* – гликопротеина, присутствующего в белке куриных яиц, который нарушает всасывание биотина из-за образования нерастворимого комплекса;

в) нахождение длительное время на парентеральном питании;

г) наследственный дефект фермента, который присоединяет биотин к лизиновым остаткам апофермента.

Симптомы гиповитаминоза включают себорейный дерматит, тошноту, выпадение волос, боли в мышцах. Эмбрионы и новорожденные наиболее чувствительны к дефициту биотина.

Биотин прочно связывается с тетрамерным белком авидином (также стрептавидином) с константой диссоциации (K_d) порядка 10^{-15} М, создавая одно из самых сильных из известных взаимодействий между белком и лигандом. Один мг авидина связывает до 14 мкг биотина. Стрептавидин – белок с молекулярной массой 60 кДа, вырабатываемый *Streptomyces avidinii*, обладает очень высоким сродством к биотину, благодаря чему используется в комплексе с флуоресцентной или ферментной меткой для выявления биотинилированной ДНК в методе нерадиоактивной гибридизации *in situ* или биотинилированного антигена. Каждая молекула авидина и стрептавидина содержит по четыре сайта связывания биотина. Это часто используется в различных биотехнологиях, в частности, при создании меченых зондов ДНК, в иммуноферментном анализе и др.

Фолиевая кислота (фолатин, витамин В₉, витамин В_c)

Витамин обнаружили в 1930 г., когда было показано, что люди с определенным типом мегалобластической анемии могли быть излечены приемом в пищу дрожжей или экстракта печени. В 1941 г. фолиевая кислота была выделена из зеленых листьев (лат. *folium* – лист, отсюда и название витамина). Витамином В_c это соединение назвали из-за его способности излечивать анемию у цыплят (от англ. *chicken* – цыпленок).

Структура. Фолиевая кислота состоит из птеридина, связанного с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК) и глутаминовой кислотой. Фолиевая кислота плохо растворима в воде и органических растворителях, но хорошо в щелочных растворах. Разрушается под действием света, при обработке и консервировании овощей.

Транспорт и метаболизм. Фолат в пище присутствует в форме полиглутамата. Внешние остатки глутамата удаляются в кишечнике до всасывания, главным образом, в тонком кишечнике. *Коферментной формой* фолиевой кислоты является 5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК), которая образуется из фолиевой кислоты под действием фермента дигидрофолатредуктазы и с использованием НАДФН как донора атомов водорода.

Биологическая роль. Фолиевая кислота является переносчиком одноуглеродных радикалов (групп): метильного ($-CH_3$), метиленового ($=CH_2$), метинильного ($\equiv CH$), формильного ($-CHO$) и формиминового ($-CH=NH$). Одноуглеродные фрагменты связываются с ТГФК в положениях N⁵ или N¹⁰. Присоединение формильного радикала в 5 положении приводит к образованию N⁵-формилТГФК, которая известна как *фолиниевая* кислота. МетиленТГФК образуется при взаимодействии ТГФК с глицином, серином или холином. Фолат необходим для синтеза пуриновых нуклеотидов (2 и 8 атомы

углерода) и синтеза тимина. N^5, N^{10} -метилентГТФК вводит метильную группу при синтезе тимидилата, необходимого для синтеза ДНК и образования эритроцитов. Участвует в *метаболизме глицина, серина и этаноламина*. N-формилметионин – *иницирующая аминокислота* в биосинтезе белка у прокариот.

В крови ТГФК присутствует как N^5 -метилТГФК. Витамин B_{12} необходим для превращения N^5 -метилТГФК в ТГФК в реакции синтеза метионина из гомоцистеина. Эта реакция необходима для освобождения свободной ТГФК и повторного использования в одноуглеродном метаболизме. При дефиците витамина B_{12} блокируется превращение N^5 -метилТГФК в ТГФК («фолатная ловушка»).

Источники: кишечная микрофлора, свежие овощи – салат, капуста, морковь, помидоры, лук.

Суточная потребность. Потребность в фолиевой кислоте составляет 50–200 мкг.

При дефиците ТГФК снижается синтез пуринов и тимина, что приводит к нарушению синтеза ДНК. Это проявляется развитием *мегалобластической анемии*, которая характеризуется появлением в крови незрелых ядродержащих форм эритроцитов.

Витамин B_{12} (кобаламин, антианемический витамин)

Злокачественная анемия (болезнь Аддисона-Бирмера) оставалась смертельным заболеванием до 1926 г., когда впервые для ее лечения применили сырую печень. Поиски содержащегося в печени антианемического фактора привели к успеху и в 1955 г. Дороти Ходжкин с помощью метода рентгеноструктурного анализа расшифровала структуру этого фактора и его пространственную конфигурацию.

Структура. Структура витамина B_{12} отличается от строения всех других витаминов *наличием в молекуле иона металла* – кобальта. Кобальт связан координационными связями с атомами азота, входящими в состав четырех пиррольных колец, которые образуют планарную (плоскую структуру), называемую *коррином*. I, II, III пиррольные кольца связаны через метиленовые мостики, IV и I – непосредственно. Перпендикулярно плоскости коррина расположен нуклеотид, содержащий 5,6-диметилбензимидазол, α -D-рибозу и остаток фосфорной кислоты, который связан координационной связью с атомом кобальта. В пище кобаламин содержит атом кобальта в окисленной форме (III). Для образования активных коферментных форм атом кобальта восстанавливается до Co (I).

В витамине B_{12} атомы углерода пиррольных колец замещены метильными, ацетамидными и пропионамидными радикалами. Пропионамидный радикал в IV кольце через изопропиловый спирт связан с фосфатным остатком нуклеотида.

Атом кобальта трехвалентен и ковалентно связан с группой CN^- . Вся структура получила название цианокобаламина или кобаламина,

поскольку считают, что цианид-ион является артефактом, зависящим от способа выделения.

Кобаламины растворимы в воде, термостабильны и устойчивы в присутствии растворов кислот при рН 4,0.

Транспорт и метаболизм. Витамин В₁₂, содержащийся в пище, называют *внешним фактором Кастла*. Всасывается витамин в тонком кишечнике в комплексе с *внутренним фактором Кастла* (гликопротеин, секретлируемый париетальными клетками желудка).

Витамин В₁₂ находится в пище в комплексе с белками. В желудке под действием соляной кислоты и пепсина витамин В₁₂ высвобождается из комплекса с белками и связывается с кобалофилином (R-протеин, гаптокоррин) – белком, секретлируемым слюной. В двенадцатиперстной кишке комплекс распадается, кобалофилин гидролизуется панкреатическими протеазами, витамин В₁₂ связывается с внутренним фактором Кастла. Комплекс витамин В₁₂-внутренний фактор Кастла всасывается в дистальной части подвздошной кишки через рецепторы (*кубилины*), которые связывают комплекс, но не связывают свободный фактор или свободный витамин. Другой белок – *мегалин* – связан с кубилином и обеспечивает процесс эндоцитоза для всасывания комплекса.

Витамин транспортируется в крови в комплексе с белками, называемыми *транскобаламинами*, и в печени, клетках костного мозга и ретикулоцитах превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин. *Транскобаламин I* участвует в хранении и резервировании водорастворимого витамина в печени и плазме крови (циркулирующий резерв). *Транскобаламин II* транспортирует витамин в крови. Комплекс транскобаламин II-витамин В₁₂ поступает в периферические клетки путем эндоцитоза. В лизосомах клеток транскобаламин II разрушается, витамин высвобождается в виде гидроксикобаламина, который либо превращается в цитозоле в метилкобаламин, либо в митохондриях – в 5-дезоксиаденозилкобаламин. В печени запасается около 4-5 мг витамина и этих запасов достаточно для обеспечения организма витамином в течение 4–6 лет.

Биологическая роль. В организме человека витамин необходим для 2-х важнейших реакций.

5-Дезоксиаденозилкобаламин – кофермент *метилмалонил-КоА-мутаза*, который превращает метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Метилмалонил-КоА образуется как промежуточный продукт катаболизма валина и карбоксилирования пропионил-КоА, синтезирующегося при катаболизме изолейцина, холестерина, жирных кислот с нечетным числом атомов углерода или прямо из пропионовой кислоты (продукт микробиологической ферментации в кишечнике). В результате этой реакции метилмалонил-КоА превращается в сукцинил-КоА. *Метилкобаламин* – кофермент *гомоцистеинметилтрансферазы*, которая катализирует метилирование гомоцистеина в метионин. Кобаламин забирает метильные группы от N⁵-метилтетрагидрофолиевой кислоты

и превращает ее в тетрагидрофолат. Метаболическое значение этой реакции состоит в том, что сохраняются запасы метионина и тетрагидрофолата, что необходимо для синтеза пуриновых, пиримидиновых нуклеотидов и синтеза нуклеиновых кислот. При дефиците витамина В₁₂ фолат постоянно находится в форме N⁵-метил-ТГФК («фолатная» или метильная ловушка). Витамин В₁₂ требуется для превращения D-рибонуклеотидов в дезокси-D-рибонуклеотиды. Эту реакцию у прокариот катализирует специфическая рибонуклеотид-редуктаза.

Источники. Основным источником витамина являются микроорганизмы. В растительной пище витамин В₁₂ отсутствует. В небольших количествах витамин образуется бактериями на поверхности фруктов. Значительное количество витамина содержится в печени, дрожжах, молоке, яичном желтке.

Суточная потребность. Потребность составляет 2–5 мкг/сутки.

Энтеропеченочная циркуляция витамина В₁₂ обеспечивает организм достаточным количеством витамина и дефицит может развиваться при отсутствии витамина в диете в течение нескольких лет. При заболеваниях желудка или подвздошной кишки дефицит витамина может развиваться быстрее. Пернициозная анемия является следствием дефицита витамина В₁₂ и характеризуется нарушением синтеза ДНК, образования эритроцитов и появлением незрелых ядерных форм эритроцитов (мегалобластов). Длительное вегетарианство может приводить к дефициту витамина В₁₂.

Витаминоподобные вещества

Кроме витаминов, описанных выше, в пище присутствуют другие компоненты, которые являются незаменимыми факторами.

Витаминоподобные вещества – это соединения, которые по своему действию напоминают витамины, но могут синтезироваться в организме в достаточных количествах при условии, что с пищей поступают все компоненты, необходимые для их синтеза.

Холин (витамин В₄)

Best и Huntsman (1934) обнаружили, что дефицит холина у крыс вызывает жировое перерождение печени. Тем не менее, холин может адекватно синтезироваться в организме (из серина) и содержится во многих продуктах (молоко, яйца, печень, злаковые и др.).

Структура. По химическому строению холин – аминоэтиловый спирт, содержащий 3 метильные группы у атома азота.

Биологическая роль:

– компонент фосфолипидов (лецитины), которые входят в структуру мембран и участвуют в транспорте липидов;

– предотвращает накопление липидов в печени (липотропный фактор), что объясняется участием в синтезе фосфолипидов и липопротеинов, транспортирующих жиры из печени;

– участвует в метаболизме одноуглеродных радикалов из-за наличия в структуре трех метильных групп;

– предшественник для синтеза ацетилхолина, который участвует в передаче нервного импульса.

Источники. Пищевыми источниками являются мясо и злаковые растения.

Суточная потребность. Суточная потребность составляет в среднем 0,5 г.

Проявления недостаточности холина у человека не описаны. У животных отмечаются жировая инфильтрация печени, повреждение кровеносных сосудов.

Инозит (витамин B₈)

Структура. По химическому строению – шестиатомный циклический спирт циклогексана, хорошо растворимый в воде.

Биологическая роль:

– необходим для синтеза фосфатидилинозитола (компонент клеточных мембран);

– действует как липотропный фактор (вместе с холином) и предотвращает накопление жиров в печени;

– посредник в действии некоторых гормонов (инозитол-1,4,5-трифосфат), инозитолтрифосфат способствует высвобождению кальция из эндоплазматического ретикулума;

– высокая концентрация отмечена в сердечной мышце, хотя функция не известна.

Суточная потребность. Суточная потребность приблизительно 1,0–1,5 г.

Источники. Инозитол находится во всех продуктах животного и растительного происхождения, особенно много его в печени, мозге, мясе, яичном желтке, а также в хлебе, картофеле, зеленом горохе, грибах.

Недостаточность инозитола у животных проявляется жировой дистрофией печени и падением содержания в ней фосфолипидов, облысением и анемией. У молодых особей наблюдается задержка роста.

Липоевая кислота (витамин N)

Структура. В 1951 г. было выделено вещество, которое активно участвовало в обмене пирувата и ацетил-КоА – ключевых метаболитов клетки. Оно было названо липоевая кислота, так как хорошо растворялось в растворителях жира. По химическому строению липоевая кислота – серосодержащая жирная кислота (6,8-дитиооктановая кислота). Существует в окисленной и восстановленной формах.

Биологическая роль:

– участвует в реакциях декарбоксилирования вместе с другими витаминами (тиамин, ниацин, рибофлавин и пантотеновая кислота), в результате которых пируват превращается до ацетил-КоА и 2-оксоглутарат до сукцинил-КоА;

– липоевая кислота – антиоксидант, поскольку обнаружена ее высокая эффективность в защите организма от повреждающего действия радиации и токсинов.

Суточная потребность. Суточная потребность предположительно 1–2 мг.

Источники. Наиболее богаты липоевой кислотой дрожжи, мясные продукты, молоко.

Гипо- и гипервитаминозы липоевой кислоты у человека не описаны.

Парааминобензойная кислота (ПАБК, витамин B₁₀)

Структура. Структурный компонент фолиевой кислоты. ПАБК плохо растворяется в воде, хорошо – в спирте и эфире, химически устойчива.

Биологическая роль:

– витаминные свойства ПАБК связаны с тем, что она входит в состав молекулы фолиевой кислоты, следовательно, ПАБК принимает участие во всех реакциях метаболизма, где необходима фолиевая кислота;

– ПАБК оказывает антигипоксическое, антиатерогенное действие, препятствует окислению адреналина, положительно влияет на функцию щитовидной железы.

Суточная потребность. Суточная потребность не установлена.

Источники. ПАБК содержится практически во всех продуктах питания. Наиболее богаты ей печень, мясо, молоко, яйца, дрожжи.

Витамин Р (рутин, биофлавоноиды, полифенолы)

Структура. В 1936 г. А. Сент-Дьердьи из кожуры лимона выделил действующее начало, уменьшающее ломкость, проницаемость капилляров. Оно получило название витамин Р (от *permeability* – проницаемость). Витамин относится к биофлавоноидам – разнообразной группе растительных полифенольных соединений, в основе структуры которых лежит дифенилпропановый углеродный скелет.

Биологическая роль.

1. Биофлавоноиды могут использоваться для построения биологически важных соединений в клетке, в частности, убихинона.

2. Рутин и кверцетин – полифенолы, обладающие Р-витаминной активностью, являются *эффективными антиоксидантами*. Флавоноиды (катехины) зеленого чая способны оказывать выраженное цитопротективное действие, в основе которого лежит их свойство перехватывать свободные радикалы. В отличие от витамина Е, биофлавоноиды кроме прямого антирадикального действия могут также *связывать ионы металлов с переменной валентностью*, ингибируя, тем самым, процесс перекисного окисления липидов мембран.

3. Достаточно изученным является *капилляроукрепляющее* действие витамина Р, обусловленное его способностью регулировать образование коллагена (синергизм с витамином С) и препятствовать деполимеризации основного вещества соединительной ткани гиалуронидазой.

4. Прямое ингибирование моноаминоксидазы А мозга, являющейся причиной развития депрессивного состояния из-за разрушения серотонина, могут осуществлять флавоноиды лютеолин и флавонол кверцетин.

Суточная потребность. Суточная потребность 25–50 мг.

Источники. Р-витаминные вещества содержатся в тех же растительных продуктах, что и витамин С. Наиболее богаты ими черноплодная рябина, черная смородина, яблоки, виноград, лимоны, чайный лист и плоды шиповника. Биофлавоноид цитрон придает кожуре лимона желтый цвет. Потребление флавоноидов в составе натуральных продуктов (фруктов, соков и виноградных вин), где они могут находиться в виде комплексов с металлами, может быть более эффективным, чем использование очищенных витаминных препаратов.

Симптоматика недостаточности биофлавоноидов сводится к явлениям повышенной проницаемости и ломкости капилляров, петехиям (точечным кровоизлияниям), кровоточивости десен.

Витамин U

Структура. Витамин U был обнаружен в 1950 г. в сырых овощах. Поскольку сок сырых овощей, особенно капусты, обладал способностью предотвращать или задерживать развитие экспериментальных язв желудка, выделенный из него витамин назвали *противоязвенным*, или *витамином U* (от лат. *ulcus* – язва). По химическому строению он представляет собой S-метилметионин.

Витамин U хорошо растворим в воде. При варке пищи легко разрушается, особенно в нейтральной и щелочной среде.

Биологическая роль. Подобно метионину витамин U является донором метильных групп в реакциях синтеза холина и креатина.

Суточная потребность. Суточная потребность составляет 100–300 мг.

Источники. Источниками витамина U являются свежая капуста, петрушка, морковь, лук, перец, зеленый чай, свежее молоко, печень.

Недостаточность витамина у человека не описана. Цыплята, которым скормливался алкалоид цинкофен с целью моделирования язвы желудка, излечивались, если им в корм добавлялся свежий овощной сок.

В настоящее время к витаминоподобным веществам относят также:

Витамин B₁₁ – левокарнитин. Обеспечивает поддержание функций кофермента (КоА); в медицине используется для коррекции метаболических процессов, т.к. оказывает анаболическое, антигипоксическое и антигипоксическое действие, активизирует жировой обмен, стимулирует регенерацию, повышает аппетит; входит в состав пищевых добавок в спорте.

Витамин B₁₃ – оротовая кислота. Принимает участие в обменных процессах, в превращениях фолиевой и пантотеновой кислот, в метаболизме витамина B₁₂, синтезе аминокислоты метионина. Является предшественником в биосинтезе пиримидиновых оснований и пиримидиновых нуклеотидов. Имеет отношение к процессам утилизации глюкозы, синтеза рибозы, резервирования энергии АТФ, в оптимизации сократительной деятельности

мышц, в стимуляции роста и развития клеток и тканей, в частности мышечной ткани, в создании резервов мышечного дипептида карнозина. Оказывает стимулирующее влияние на белковый обмен, ускоряет регенерацию печеночных клеток, снижает риск развития ожирения печени, способствует снижению уровня холестерина в плазме крови, а также улучшает сокращение миокарда, благоприятно сказывается на репродуктивной функции и процессах роста. Используется в спорте как анаболик и фактор, повышающий работоспособность и неспецифическую резистентность организма.

Витамин B15 – пангамовая кислота (эфир глюконовой кислоты и диметилглицина). Кальциевая соль пангамовой кислоты – пангамат кальция используется как минеральная добавка к пище, способная вызывать временное снижение артериального давления. Обладает многогранным положительным действием на метаболизм, повышает неспецифическую резистентность организма.

Витамин F – ненасыщенные жирные кислоты линолевая, линоленовая и арахидоновая. Витамином F в патентной литературе и технической документации называют липидные препараты, содержащие эссенциальные жирные кислоты, в частности γ -линоленовую. Полиненасыщенные жирные кислоты используются для синтеза простагландинов, участвуют в синтезе фосфолипидов мембран, оптимизируют процессы межмембранных взаимодействий (сперматогенез, имплантация яйцеклетки), усиливают регенераторные процессы, поддерживают включение кальция и фосфора в костную ткань. Суточная потребность в витамине F для взрослых составляет около 1000 мг, что соответствует 20–30 г растительного масла. Лучшие натуральные источники: растительные масла из завязи пшеницы, льняного семени, подсолнечника.

Контрольные вопросы

1. Объясните физиологические состояния при недостатке, отсутствии или избытке витаминов в употребляемой человеком пище.
2. Опишите классификации витаминов.
3. Дайте характеристику жирорастворимым витаминам.
4. Дайте характеристику водорастворимым витаминам.
5. Роль витаминopodobных веществ в здоровом образе жизни.

Тема 9. Гормоны

В процессе изучения превращений веществ мы рассматривали каждый метаболический путь на уровне индивидуальной клетки, а регуляцию метаболических процессов – на уровне индивидуальных ферментов. Однако многоклеточный организм представляет собой единое целое, в котором существует строгая дифференцировка органов и тканей. Следовательно, имеются механизмы, осуществляющие интеграцию и координацию метаболической активности, обмена энергии, пролиферации, дифференцировки и функции различных органов и тканей.

Основную роль в регуляции жизнедеятельности организма играют две системы:

1. Система сигнальных путей, которые функционируют посредством различных химических посредников, в частности гормонов.

2. Нервная система, которая координирует функционирование организма через передачу электрохимических импульсов.

Жизнь клетки и многоклеточных организмов зависит от внешних и внутренних регуляторных сигналов. К экзогенным сигналам относят воздействия физической (температура, давление, электромагнитное излучение), химической (ксенобиотики, токсины, феромоны) и биологической природы (вирусы, прионы, паразиты). К эндогенным сигналам относят регуляторные факторы аутокринной, паракринной и эндокринной систем. Представления о системе сигналинга бурно развиваются в последние десятилетия и рассматриваются в крупном и сложном разделе молекулярной биологии. В рамках биологической химии предусмотрено изучение эндокринной ветви сигналинга.

Известны три основных механизма регуляции метаболизма: изменения активности ферментов, количества ферментов в клетке, проницаемости клеточных мембран.

1. Изменение *активности* ферментов – самый распространенный способ регуляции метаболизма. Регуляции подвержены «ключевые» ферменты, которые определяют скорость всего полиферментного процесса.

2. Изменение *количества* фермента в клетке осуществляется путем индукции или репрессии генов, а также протеолитической деградации белков в клетке.

3. Изменение проницаемости мембран, или точнее – изменение *целого комплекса функций мембран*.

Эти механизмы лежат в основе классификации гормонов.

Общая характеристика гормонов

Для координации функций клеток многоклеточного организма служат две группы веществ: утилизируемые молекулы и сигнальные молекулы. Необходимым условием существования, роста, развития, адаптации и воспроизведения многоклеточного организма является *информационный обмен между его клетками с помощью сигнальных веществ*. Сейчас известно несколько сотен *сигнальных молекул*, включая гормоны. Граница между утилизируемыми и сигнальными молекулами часто условна. Например, в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, секретирующих инсулин, глюкоза является как источником энергии, так и сигналом для усиления биосинтеза инсулина.

Термин «гормон» (от греч. *hormāō* – возбуждаю, побуждаю) был впервые предложен Э. Старлингом в 1905 г. применительно к секретину, образующемуся в клетках двенадцатиперстной кишки и воздействующему на функции поджелудочной железы.

Гормоны – вещества органической природы, которые 1) вырабатываются в специализированных клетках желез внутренней секреции, 2) поступают в кровь или лимфу и 3) взаимодействуют с клетками-мишенями, оказывая влияние на обмен веществ и физиологические функции.

Гормоны участвуют в поддержании гомеостаза внутренней среды организма, занимают *промежуточное положение между нервной системой и действием ферментов*, которые непосредственно регулируют скорость метаболизма. Гормоны вызывают либо быструю (срочную) ответную реакцию, повышая активность имеющихся ферментов, либо медленную реакцию, связанную с синтезом ферментов *de novo*.

Гормоны отличаются от других сигнальных молекул относительной стабильностью в организме, что лежит в основе их дистантного действия:

1. Гормоны циркулируют в низких концентрациях (10^{-7} – 10^{-12} моль/дм³). Концентрация гормонов подвержена *периодическим колебаниям*, цикл или ритм которых зависит от времени дня, месяца, года или менструального цикла. Многие гормоны поступают в кровь импульсами и нерегулярно. Поэтому концентрация гормонов может меняться *эпизодически*, т.е. *пульсировать*. Концентрация ряда гормонов изменяется в зависимости от *внешних факторов*.

2. Импульсы, поступающие из внешней или внутренней среды, воспринимаются специализированными рецепторами и поступают в ЦНС, а оттуда в гипоталамус, где синтезируются биологически активные гормональные вещества (рилизинг-гормоны) – *либерины* и *статины* (рисунок 9.1). Гормоны гипоталамуса не поступают в общий кровоток, а через портальную систему сосудов достигают специфических клеток гипофиза и стимулируют (либерины) или ингибируют (статины) выделение тропных гормонов гипофиза. *Тропные гормоны гипофиза* током крови приносятся в соответствующую периферическую эндокринную железу, стимулируя выработку гормона. Это *трансгипофизарный* путь регуляции секреции гормона. Выделяют также *парагипофизарный* путь: импульсы из ЦНС активируют секрецию гормонов периферическими эндокринными железами. Такой путь характерен для секреции катехоламинов в мозговом веществе надпочечников (адреналин), гипоталамических рилизинг-гормонов, гормонов нейрогипофиза и мелатонина эпифиза.

3. Гормон периферической эндокринной железы оказывает действие на органы и ткани-мишени и ингибирует синтез гормонов гипоталамуса или гипофиза (*длинная петля обратной связи*). Гормон гипофиза также может ингибировать выработку гормона гипоталамуса (*короткая петля обратной связи*). Кроме того, метаболиты или субстраты влияют на секрецию гормонов. Регуляция уровня гормонов может осуществляться и по механизму *положительной обратной связи*.

4. *Ткань-мишень (орган-мишень)* – это ткань (орган), в которой гормон вызывает специфическую биохимическую или физиологическую реакцию

за счет связывания с клетками-мишенями. Клетки-мишени содержат специальные структуры – *рецепторы*, настроенные на специфическое связывание с определенным гормоном. Как правило, чем ниже концентрация сигнальной молекулы, тем выше ее сродство к рецептору. В клетках может быть несколько рецепторов к сигнальным молекулам.

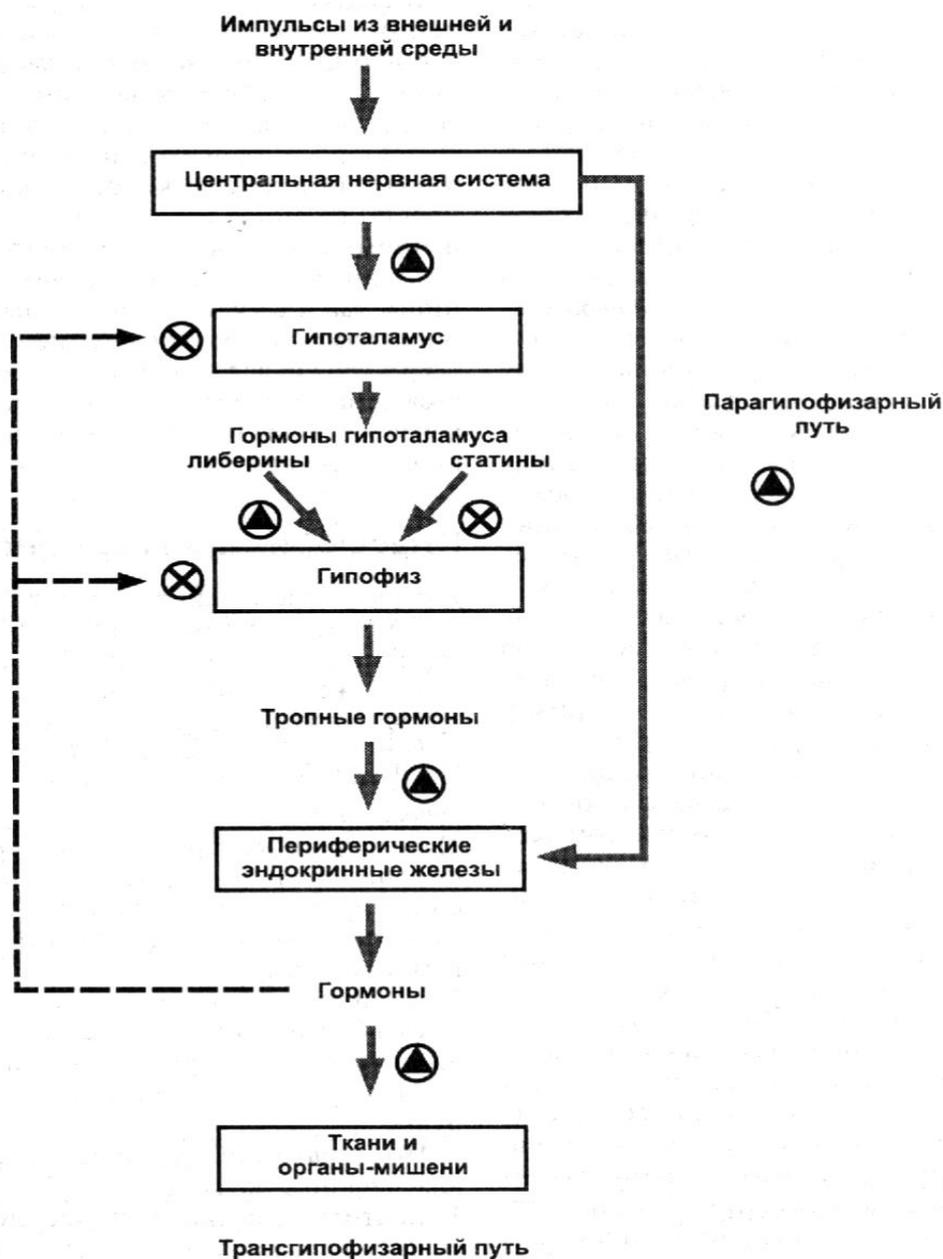


Рисунок 9.1 – Нейроэндокринная регуляция секреции гормонов

5. Во внеклеточной жидкости гормоны присутствуют в очень низкой концентрации – в 10^6 – 10^9 раз ниже содержания других структурно сходных соединений (стеролов, аминокислот, пептидов, белков) и иных веществ, которые находятся в крови в концентрации 10^{-5} – 10^{-3} моль/дм³. Следовательно, клетки-мишени должны отличать данный гормон не только от других

гормонов, присутствующих в малых количествах, но и от прочих соединений. Такую высокую избирательность обеспечивают *рецепторы*. Биологический эффект гормонов начинается с их связывания со специфическими рецепторами, а завершается, как правило, диссоциацией рецептора и гормона.

Свойства рецепторов:

- 1) по строению – гликопротеины;
- 2) обладают высоким сродством (10^{-11} – 10^{-9} моль/дм³) к гормону;
- 3) характеризуются высокой специфичностью связывания гормона;
- 4) отличаются насыщенностью при физиологических концентрациях гормона (гиперболический закон связывания);
- 5) характеризуются обратимостью связывания (гормон и рецептор связываются за счет сил гидрофобного и электростатического взаимодействия, водородных связей);
- 6) обладают способностью к трансдукции сигнала.

Классификация гормонов

Гормоны классифицируются в зависимости от места их природного синтеза – гормоны гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы, половых желез и др.

Гормоны также классифицируются по месту *синтеза и месту действия на 3 группы:*

- 1) эндокринные гормоны (*Greek endon* – внутри, *krinein* – высвобождать) – синтезируются эндокринными железами и транспортируются кровью к клеткам-мишеням;
- 2) паракринные гормоны – синтезируются вблизи места их действия;
- 3) аутокринные гормоны – действуют на те же клетки, которые их синтезируют.

По *химической структуре* гормоны классифицируются на:

- 1) пептиды и белки, которые синтезируются в виде больших предшественников и затем подвергаются процессингу и секреции;
- 2) производные аминокислот (катехоламины и тиреоидные гормоны – производные тирозина, мелатонин – производное триптофана);
- 3) стероидные гормоны (кортикостероиды и половые гормоны, которые являются производными холестерина);
- 4) производные жирных кислот (эйкозаноиды);
- 5) газы (оксид азота).

По *растворимости* гормоны классифицируются на:

- 1) гидрофильные (пептиды, белки, катехоламины);
- 2) липофильные (стероиды и тиреоидные гормоны).

Для транспорта *липофильных* гормонов требуются *белки-переносчики*, *гидрофильные* гормоны транспортируются *самостоятельно*. Транспортные белки создают *резерв гормонов* в крови, так как в связанном виде гормоны не подвергаются метаболизму и экскреции. *Биологическая активность присуща только свободной форме гормона*. Пептидные и белковые гормоны не

имеют специальных транспортных белков в плазме крови, и поэтому их период полужизни в крови намного меньше (секунды или минуты), чем у стероидных гормонов (часы).

По механизму действия гормоны классифицируются на 3 группы:

1. Гормоны, *не проникающие в клетку* и имеющие рецепторы на поверхности мембран. Действие этих гормонов на клетку осуществляется через *вторичных посредников*, образующихся в клетке после связывания гормона с рецептором. К этим гормонам относятся гидрофильные гормоны – белково-пептидной природы и катехоламины.

2. Гормоны, *проникающие в клетку* (липофильные гормоны). Свободный гормон легко проходит сквозь плазматическую мембрану любой клетки и, попадая в клетку-мишень, связывается с рецепторами, локализованными в цитоплазме или ядре клетки. Комплекс лиганд-рецептор рассматривается как внутриклеточный посредник действия гормонов этой группы. К этой группе гормонов относят стероидные и тиреоидные гормоны.

3. Гормоны *смешанного действия*. Рецепторы расположены на поверхности клеток. После связывания гормона с рецептором комплекс проникает внутрь клетки и оказывает эффект. К этой группе гормонов относится инсулин.

Неэндокринные клетки способны продуцировать сигнальные молекулы (чаще для паракринной регуляции):

– эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, простациклины);

– разные семейства факторов роста (EGF – эпидермальный фактор роста, FGF – фактор роста фибробластов, PDGF – фактор роста из тромбоцитов, TGF β – трансформирующий фактор β , NGF – фактор роста нервов);

– цитокины – регуляторы воспаления и гемопоеза (интерлейкины, интерфероны, хемокины).

Механизм действия гормонов, проникающих в клетку

Липофильные гормоны (стероидные, ретиноевая кислота, тиреоидные гормоны) диффундируют через плазматическую мембрану и связываются со специфическими *рецепторами, расположенными в цитозоле или ядре клеток* (рисунок 9.2).

В результате этой реакции, зависящей от температуры и присутствия солей, меняется конформация и поверхностный заряд гормон-рецепторного комплекса и он приобретает способность связываться с хроматином. Гормон-рецепторный комплекс связывается со специфической областью ДНК – гормон-чувствительным элементом (HRE, hormone response element) и активирует или инактивирует специфические гены. Гормон избирательно влияет на транскрипцию генов и продукцию соответствующих мРНК, *изменяет через экспрессию генов количество специфических белков* и, как следствие, скорость метаболических процессов (первичный ответ генов). В некоторых

случаях продукты первичных генов могут активировать другие гены – вторичный ответ генов.

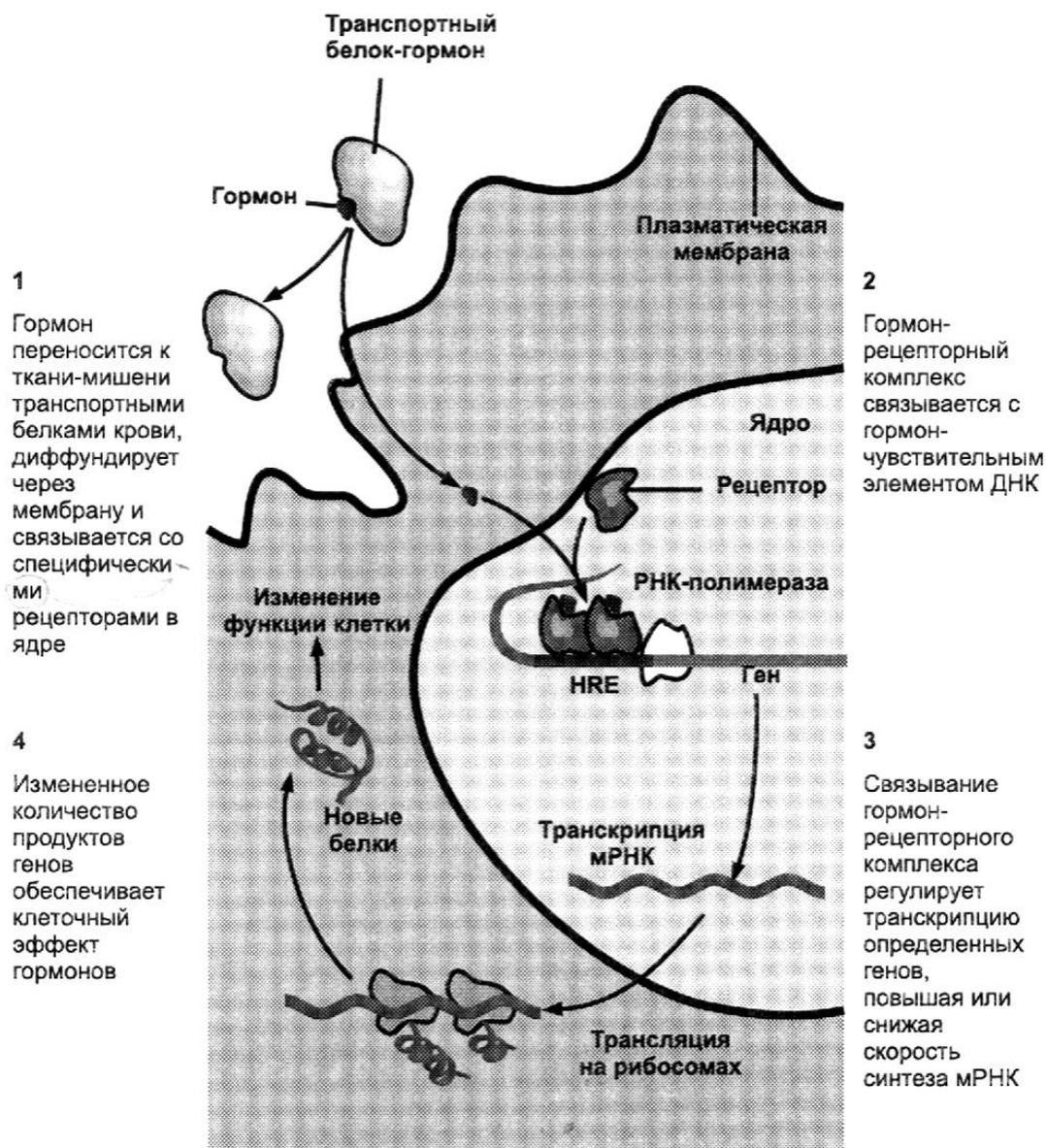


Рисунок 9.2 – Механизм действия гормонов, проникающих в клетку

Механизм действия гормонов, не проникающих в клетку

Передача сигнала не проникающих в клетку гормонов осуществляется через *мембранные рецепторы*. Рецепторы для гормонов этой группы – интегральные мембранные белки, которые связывают сигнальные вещества на внешней стороне мембраны и за счет изменения пространственной структуры генерируют сигналы на внутренней стороне мембраны.

Различают три типа рецепторов:

1. *Рецепторы первого типа* являются белками, имеющими один трансмембранный фрагмент полипептидной цепи. Это аллостерические ферменты (тирозинкиназа, протеинфосфатаза, гуанилатциклаза), *каталитический*

домен которых, содержащий активный центр, расположен на внутренней стороне мембраны. Внеклеточный домен этого рецептора связывается с гормоном. Ферментативной активностью обладает внутриклеточный домен, который активируется при связывании гормона с внеклеточным доменом. К такому типу рецепторов принадлежат рецепторы инсулина, ростовых факторов и цитокинов. Внеклеточный домен рецептора фактора роста эпидермиса (EGFR), например, «собирается» только в присутствии самого фактора роста или его аналога, который одной поверхностью связывается с первым доменом рецептора, а другой поверхностью – с третьим.

2. *Ионные каналы.* Эти рецепторы представляют собой олигомерные белки, образующие лиганд-активируемый ионный канал. Эти каналы чаще всего находятся в закрытом состоянии и открываются на короткое время. Связывание лиганда ведет к открытию канала для ионов Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- . По такому механизму осуществляется действие нейромедиаторов, таких как ацетилхолин и γ -аминомасляная кислота.

3. *Рецепторы третьего типа, сопряженные с ГТФ-связывающими белками (ГТМ-рецепторы).* Такие рецепторы передают сигнал с помощью G-белков на белки-эффекторы, которые представлены ферментами или ионными каналами. В результате изменяется концентрация ионов или вторичных посредников (мессенджеров). Различают *G_s* (стимулирующий), *G_i* (ингибирующий) и *G_q*-белки. Ферментами-эффекторами являются аденилатциклаза, фосфолипаза C и цГМФ-фосфодиэстераза.

Выделяют 3 типа вторичных посредников: 1) циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ); 2) метаболиты фосфатидилинозитола и 3) ионы Ca^{2+} .

Действие цАМФ (3',5'-АМФ) – циклического аденозинмонофосфата:

1.1. Связывание гормона с рецептором третьего типа на наружной поверхности мембраны вызывает конформационные изменения внутриклеточного домена рецептора, который приобретает способность взаимодействовать с *G_s*-белком на цитозольной стороне мембраны.

1.2. *G-белок* в неактивном состоянии состоит из трех субъединиц (α , β , γ), связанных с ГДФ. Обычно α и γ субъединицы ковалентно соединены с остатками жирных кислот мембраны. В неактивном состоянии *G_s*-белок связан с ГДФ. Ассоциация *G_s*-белка с рецептором приводит к обмену ГДФ на ГТФ (последовательность процессов проиллюстрирована на рисунке 9.3). *G_s*-белок активируется, отделяется от рецептора и диссоциирует на α -субъединицу и β, γ -комплекс.

1.3. Комплекс ГТФ- α -субъединица движется в плоскости мембраны, связывается с аденилатциклазой и активирует ее.

1.4. *Аденилатциклаза* – интегральный белок с активным центром на цитозольной поверхности плазматической мембраны. Катализирует синтез цАМФ из АТФ.

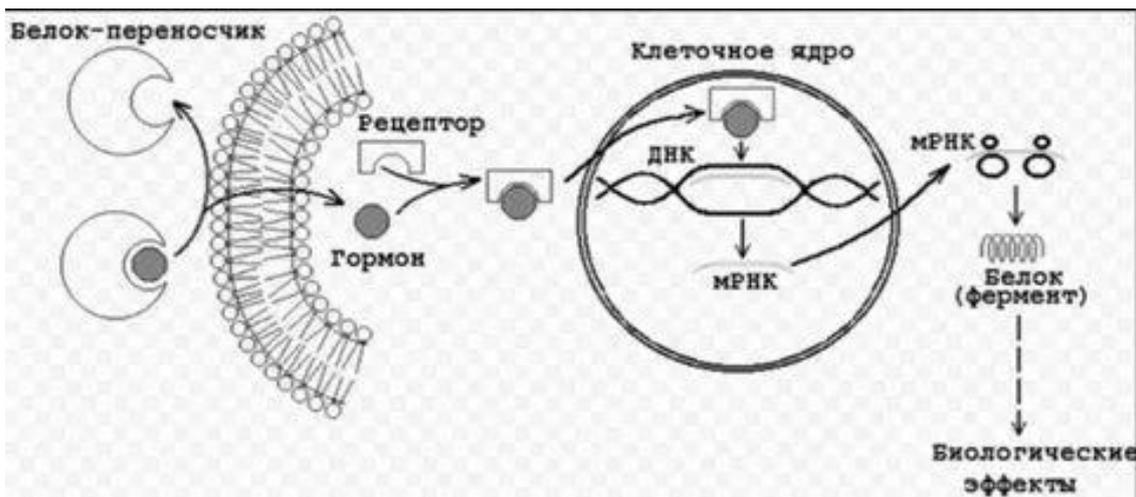


Рисунок 9.3 – Механизм действия гормонов, проникающих в клетку

1.5. цАМФ активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу. Протеинкиназа состоит из 4-х субъединиц: 2-х регуляторных (R) и 2-х каталитических (C). Тетрамер протеинкиназы R_2C_2 неактивен. По 2 молекулы цАМФ присоединяются к R-субъединицам и вызывают диссоциацию комплекса. Высвобождаются C-субъединицы, которые обладают каталитической активностью.

1.6. Активная протеинкиназа *фосфорилирует* клеточные белки. Кроме того, комплекс R-субъединицы протеинкиназы и цАМФ может проникать в ядро и влиять на экспрессию генов.

Снятие гормонального сигнала осуществляется несколькими механизмами.

Диссоциация гормон-рецепторного комплекса вызывает изменение конформации рецептора и возвращение его в первоначальное состояние. Для предотвращения длительной активации G-белков гормон-опосредованная активация рецепторов должна прерываться.

В организме человека это достигается двумя путями.

1. Посредством диссоциации гормон-рецепторного комплекса: α -субъединица проявляет *ГТФ-азную активность* и происходит гидролиз ГТФ до ГДФ и P_H . Затем α -субъединица отсоединяется от аденилатциклазы и реассоциирует с β - и γ -субъединицами.

2. Гормон-рецепторный комплекс дезактивируется путем фосфорилирования остатков серина и треонина в С-терминальной части. Затем фосфорилированный рецептор связывается с белком *β -аррестином*, что ведет к уменьшению активности G-белков.

Дефосфорилирование ферментов катализируется протеинфосфатазами.

цАМФ является вторичным посредником в действии: *кортикотропина (АКТГ), кортиколиберина, дофамина, адреналина, глюкагона, гистамина, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, меланоцитстимулирующего гормона, паратироидного гормона, простагландинов E_1 , (PGE_1), E_2 (PGE_2), серотонина, соматостатина, тиротропина.*

Повышение концентрации цАМФ в клетке стимулирует распад резервных молекул, усиливает секрецию соляной кислоты в желудке, усиливает диспергирование пигментных гранул меланина, уменьшает агрегацию тромбоцитов и индуцирует открытие анионных каналов. Все эти процессы опосредуются активацией протеинкиназ.

Действие цГМФ(3',5'-ГМФ) – циклического гуанозинмонофосфата:

Циклическая форма ГМФ образуется из ГТФ в реакции, катализируемой *гуанилатциклазой*. Гуанилатциклаза представляет собой рецептор-фермент. При активации гуанилатциклазы образуется циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). цГМФ связывается с цГМФ-зависимой протеинкиназой и активирует ее, что приводит к фосфорилированию специфических белков. Например, фосфорилирование белков гладкой мускулатуры (легкая цепь миозина) приводит к расслаблению гладких мышц и расширению сосудов; в почках и кишечнике цГМФ изменяет транспорт ионов и задерживает воду; фосфорилирование цАМФ-фосфодиэстеразы вызывает ее активацию и снижение концентрации цАМФ.

Цитозольный тип гуанилатциклазы содержит в своем составе гем и активируется *монооксидом азота II (NO)*. Оксид азота образуется из аргинина под влиянием Ca^{2+} -зависимой NO-синтазы и диффундирует в рядом расположенные клетки. В клетках-мишенях NO (свободный радикал, один из газотрансмиттеров) связывается с гемом гуанилатциклазы и увеличивает продукцию цГМФ.

Действие метаболитов фосфатидилинозитолов

G-рецепторы мембран могут быть связаны с ферментом плазматической мембраны *фосфолипазой C*, которая специфически катализирует гидролиз *мембранного липида* – фосфатидилинозитола-4,5-дифосфата. В результате образуется 2 вторичных посредника: инозитол 1,4,5-трифосфат (IP_3) и 1,2-диацилглицерол.

1. IP_3 – водорастворимая молекула, поступает из мембраны в цитозоль к ЭПР, связывается со специфическими рецепторами и способствует высвобождению Ca^{2+} . Концентрация Ca^{2+} повышается до 10^{-6} М. Ca^{2+} активирует протеинкиназу C.

2. Диацилглицерол (гидрофобная структура) латерально диффундирует в мембране и активирует протеинкиназу C, зависимую от концентрации ионов Ca^{2+} . Протеинкиназа C фосфорилирует специфические белки, изменяя их каталитическую активность. Инактивация IP_3 осуществляется дефосфорилированием, диацилглицерола – гидролизом.

Действие ионов кальция (Ca^{2+})

Ионы кальция выступают посредниками ряда внутриклеточных метаболических превращений. IP_3 открывает каналы для освобождения ионов кальция из цистерн эндоплазматического ретикулума. Повышение Ca^{2+} в цитозоле ведет к сокращению гладких мышц, распаду гликогена и освобождению везикул (пузырьков) от мембран. Действие IP_3 длится несколько

секунд и затем этот вторичный мессенджер дефосфорилируется или фосфорилируется в положении 3 с потерей активности. *Диацилглицерол* активирует протеинкиназу С, которая фосфорилирует многие белки. Обычно оба этих мессенджера действуют совместно, регулируя пути образования других сигнальных молекул, например, простагландинов.

Ca^{2+} в клетке связывается с кальций-зависимым регуляторным белком – кальмодулином. *Кальмодулин* – кислый белок с молекулярной массой 17 кДа. Он имеет 4 кальций-связывающих сайта. Кальмодулин активируется при концентрации цитозольного кальция выше 500 нмоль/дм³. При связывании гидрофильных групп с ионом кальция происходит изменение конформации белка с выходом на поверхность гидрофобных радикалов. Это способствует взаимодействию кальмодулина с гидрофобными поверхностями других белков (ферментов, насосов и др.). *Кальмодулин-зависимая протеинкиназа* фосфорилирует ряд белков, регулирующих метаболизм, проницаемость мембран для ионов, синтез нейромедиаторов и освобождение нейротрансмиттеров.

Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Гормоны гипоталамуса вырабатываются в пульсирующем режиме. Эти гормоны регулируют выработку гормонов гипофиза. Вещества, влияющие на выработку гормонов гипофиза, называются релизинг-факторами (от англ. Release – освободить). Релизинг факторы делятся на либерины (стимулируют выработку гормонов гипофиза) и статины (угнетают высвобождение и, возможно, биосинтез) гипофизарных гормонов (рисунок 9.4).

В *гипоталамусе выделяют 7 либеринов* (кортиколиберин, тиреолиберин, люлиберин, фоллилиберин, соматолиберин, пролактолиберин, меланолиберин) и 3 статина (соматостатин, пролактостатин, меланостатин). По химическому строению все гормоны гипоталамуса – низкомолекулярные пептиды.

Нейропептиды гипоталамуса активируют высвобождение тропных гормонов гипофиза по аденилатциклазному механизму или через изменение концентрации ионов Ca^{2+} .

В зависимости от места синтеза различают *гормоны передней, задней и промежуточной долей гипофиза*.

Гормоны передней доли гипофиза

1. *Кортикотропин* (КТ, АКТГ) – полипептид, состоящий из 39 аминокислот. Регулирует рост и функцию коры надпочечников. Для проявления биологической активности необходимы 24 N-концевые аминокислоты. АКТГ

- повышает синтез и секрецию стероидов надпочечников;
- оказывает жиромобилизующий эффект;
- обладает меланоцитостимулирующей активностью. Механизм действия – аденилатциклазный.

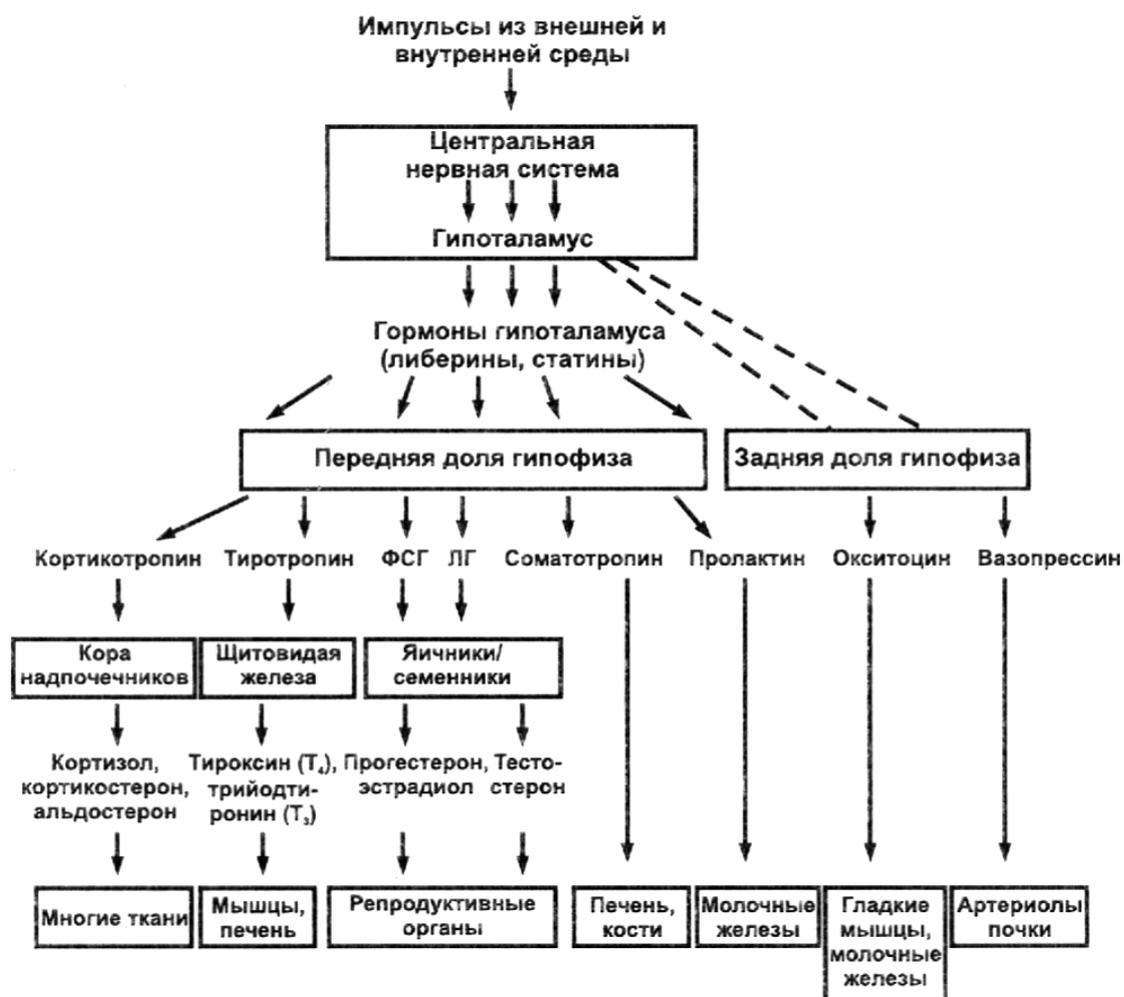


Рисунок 9.4 – Центральные и периферические эндокринные железы

2. *Соматотропин* (СТГ, ГР) состоит из 191 аминокислоты. Обладает видовой специфичностью. Обеспечивает рост до периода полового созревания (деление клеток, рост костей в длину, задержка кальция, увеличение массы внутренних органов). Оказывает прямое и опосредованное действие. Прямое действие СТГ связано с увеличением внутриклеточной концентрации цАМФ в тканях. Опосредованное действие обусловлено образованием в печени инсулиноподобных факторов (IGF-1 и IGF-2), которые обеспечивают анаболический эффект. При недостатке СТГ у детей (гипофизарная карликовость) отмечается нарушение развития тела и *сохранение нормальных пропорций и психического развития*. При гиперфункции в детском возрасте развивается гигантизм, у взрослых – акромегалия (увеличение отдельных участков тела).

3. *Тиреотропин* (ТТГ). ТТГ представляет по химическому строению сложный белок – гликопротеин. Состоит из 2-х субъединиц – α и β . β -субъединица определяет биологическую активность, α -субъединица необходима для проявления биологической активности β -субъединицы. Действует по аденилатциклазному механизму. Орган-мишень – щитовидная железа.

ТТГ контролирует развитие и функцию щитовидной железы и регулирует биосинтез и секрецию в кровь тиреоидных гормонов.

4. *Фоллитропин (ФСГ) и лютропин (ЛТГ)*. Оба гормона являются сложными белками-гликопротеинами, состоящими из α - и β -субъединиц. Каждая из них в отдельности лишена биологической активности. Специфичность действия гормонов зависит от β -субъединиц (они отличаются), а α -субъединицы имеют сходное строение. Фоллитропин вызывает созревание фолликулов в яичниках у женщин и сперматогенез у мужчин. Лютропин стимулирует секрецию эстрогенов и прогестерона, разрыв фолликулов у женщин, а также секрецию тестостерона и развитие интерстициальной ткани у мужчин.

5. *Пролактин*. Состоит из 199 аминокислотных остатков. Один из самых древних гормонов. Основное действие – стимуляция развития молочных желез и лактации. Кроме того, стимулирует рост внутренних органов, секрецию желтого тела, оказывает гипергликемическое действие. Концентрация пролактина повышается в крови у женщин перед родами.

6. *α - и β -липотропные гормоны*. Биологическое действие – мобилизация жира из депо. Кроме того, отмечают кортикотропную, меланоцитостимулирующую и гипокальциемическую активности. Механизм действия – увеличение концентрации цАМФ.

В клетках переднего сегмента задней доли гипофиза (у животных – средней доли гипофиза) образуются *α - и β -меланоцитостимулирующие гормоны*. α -МСГ состоит из 13, а β – из 18-22 аминокислотных остатков. Биологическая роль – стимуляция синтеза меланина и увеличение количества пигментных клеток (меланоцитов) в коже, радужке, пигментном эпителии сетчатки глаза. В жировой ткани оказывает жиромобилизующее действие.

Гормоны задней доли гипофиза

Относятся к гормонам задней доли гипофиза условно, поскольку *синтезируются в особых нейронах гипоталамуса*, откуда переносятся в заднюю долю гипофиза и поступают непосредственно в кровь. По химическому строению представляют собой пептиды, состоящие из 9 аминокислот. Период полужизни 2–4 мин. Для транспорта синтезированных гормонов в секреторные гранулы гипоталамуса и в гипофиз существуют специальные белки – нейрофизины I и II.

1. *Вазопрессин (антидиуретический гормон)*. Орган-мишень – клетки дистальных канальцев почек, где вазопрессин связывается с клеточными рецепторами и увеличивает концентрацию цАМФ, что приводит к активации протеинкиназ и фосфорилированию мембранных белков почечных канальцев. Конечный эффект – увеличение реабсорбции воды. Вазопрессин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры сосудов, оказывая сильное вазопрессорное действие. При недостаточности секреции гормона развивается несахарный диабет – заболевание, характеризующееся выделением чрезвычайно больших количеств жидкости.

2. *Окситоцин*. Стимулирует сокращение гладких мышц матки и сокращение мышечных волокон, расположенных вокруг альвеол молочных желез, вызывающее секрецию молока. Усиливает синтез белка в молочной железе, оказывает инсулиноподобное действие на жировую ткань, усиливает потребление глюкозы и синтез триацилглицеролов. Механизм действия – увеличение внутриклеточной концентрации цГМФ и ионов кальция.

Гормональная регуляция энергетического обмена

Основным источником энергии в организме является глюкоза. Концентрация глюкозы в крови строго контролируется. Глюкоза необходима, прежде всего, как источник энергии для мозга. Одна из основных функций печени состоит в поддержании концентрации глюкозы в крови на уровне около $4,5 \text{ ммоль/дм}^3$ (округленные значения для лучшего запоминания – $3,33\text{--}5,55 \text{ ммоль/дм}^3$). Если уровень глюкозы в крови снижается, развиваются нарушения метаболизма в центральной нервной системе, которые могут приводить к коме, судорогам и при выраженной гипогликемии – к смерти. В поддержании уровня глюкозы в крови принимают участие инсулин, глюкагон, адреналин и глюкокортикоиды, которые регулируют метаболизм во многих тканях, но особенно в печени, мышцах и жировой ткани.

Инсулин

Синтез инсулина происходит в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Молекула инсулина – полипептид, состоящий из 2-х цепей, А цепь (21 аминокислотный остаток) и В цепь (30 аминокислотных остатков). Цепи связаны между собой дисульфидными мостиками. Дисульфидные мостики локализованы между аминокислотными остатками А7-В7 и А20-В19. Третий дисульфидный мостик связывает между собой 6 и 11 аминокислотные остатки А цепи. Локализация всех трех дисульфидных мостиков постоянна.

Повышение концентрации глюкозы в крови – главный физиологический стимул секреции инсулина. Пороговая для секреции инсулина концентрация глюкозы натощак $> 5,5 \text{ ммоль/дм}^3$, а максимальная секреция наблюдается при концентрации глюкозы $15\text{--}20 \text{ ммоль/дм}^3$. Период полужизни 3–5 минут.

По механизму действия инсулин относится к гормонам со смешанным механизмом действия. Вначале инсулин связывается со специфическим гликопротеиновым рецептором, который состоит из 2-х α и 2-х β -субъединиц, соединенных дисульфидными мостиками. α -Субъединица расположена вне клетки и осуществляет связывание инсулина. β -субъединица обладает тирозинкиназной активностью и содержит участок для аутофосфорилирования. В результате связывания инсулина с рецептором происходит изменение конформации рецептора, гормон-рецепторный комплекс *путем эндоцитоза* проникает в цитозоль, распадается, и внутри клетки генерируется сигнал. Различные эффекты инсулина делятся на 1) быстрые, которые проявляются через несколько секунд или минут (деполяризация мембран, транспорт

глюкозы и ионов, фосфорилирование белков, активация или ингибирование ферментов, синтез РНК) и 2) медленные – от нескольких часов до суток (синтез белка, ДНК, пролиферация клеток). Все органы делятся на инсулин-чувствительные (мышечная, жировая ткани и частично печень) и инсулин-нечувствительные (нервная ткань, эритроциты). Основное *биологическое значение инсулина* – превращение избытка глюкозы крови в две резервные формы – гликоген (печень и мышцы) и триацилглицеролы (жировая ткань).

При недостатке инсулина развивается сахарный диабет. У 10% больных наблюдается диабет I типа (инсулинзависимый, ювенильный), который остро начинается в юношеском возрасте. Обусловлен поражением поджелудочной железы различными факторами и снижением количества инсулина в крови. Разрушение β -клеток может быть вызвано ксенобиотиками и лекарственными препаратами, вирусами, аутоиммунными процессами. Основными признаками недостаточности инсулина являются: *гипергликемия, кетоацидоз и гипертриацилглицеролемиа*. Примерно у 90% больных диабетом наблюдается инсулиннезависимый сахарный диабет II типа. Характерен для людей зрелого возраста. Для таких больных типичны ожирение, повышенное содержание в плазме инсулина и снижение количества инсулиновых рецепторов. Снижение чувствительности рецепторов к инсулину лежит в основе инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность является ведущей причиной развития *метаболического синдрома* у каждого 4-6 жителя Земли. Метаболический синдром – это прогрессирующее состояние предболезни у людей постиндустриального общества. В самом общем виде метаболический синдром включает пять важнейших признаков: избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия натощак, снижение концентрации ХС в ЛПВП и повышение концентрации триацилглицеролов в плазме крови.

Глюкагон

Представляет собой полипептид, состоящий из 29 аминокислот (М.м. 3500 Да). Основным местом синтеза глюкагона являются α -клетки островкового аппарата поджелудочной железы. Период его полужизни около 15-20 минут. Инактивация гормона происходит в печени путем протеолиза. Через несколько часов после приема пищи, даже при отсутствии значительной физической активности или стресса, уровень глюкозы в крови начинает падать вследствие окисления глюкозы в мозге и других тканях. Снижение уровня глюкозы в крови вызывает секрецию глюкагона и ингибирует секрецию инсулина. Глюкагон – *непроникающий гормон*, рецепторы находятся на поверхности клеток. Основные органы-мишени – печень и жировая ткань, в меньшей степени – мышцы. Механизм действия гормона реализуется по аденилатциклазному каскадному пути. Глюкагон – основной гормон, который повышает уровень глюкозы в крови.

Гормоны мозгового вещества надпочечников (катехоламины)

В мозговом веществе надпочечников синтезируются норадреналин и адреналин. Роль этих гормонов заключается в адаптации к острым

и хроническим стрессам. Синтезируются в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников из аминокислоты тирозин. Главный продукт мозгового слоя надпочечников – адреналин, который составляет ~ 80% всех катехоламинов (1–3 мг/г адреналина и 0,2–0,6 мг/г норадреналина). Вне мозгового вещества адреналин не образуется. В отличие от него норадреналин, обнаруживаемый в органах, иннервируемых симпатическими нервами, образуется преимущественно *in situ*; остальная часть норадреналина образуется главным образом в окончаниях нервов и достигает своих мишеней с кровью. Превращение тирозина в адреналин включает четыре последовательных этапа: 1) гидроксирование кольца, 2) декарбоксилирование, 3) гидроксирование боковой цепи, 4) N-метилирование. Благодаря *метилированию* адреналин приобрел способность циркулировать в кровеносном русле. Период полужизни составляет 10–30 с. Концентрация адреналина в плазме крови составляет 2 нмоль/дм³. При стрессе количество катехоламинов увеличивается в 4–8 раз. Катехоламины быстро метаболизируются под действием катехол-О-метилтрансферазы (цитозольный фермент, обнаруживается во многих тканях) и моноаминоксидазы с образованием O-метилированных и дезаминированных продуктов, которые выводятся с мочой. Катехоламины действуют через 2 типа рецепторов: α -адренергические и β -адренергические. Каждый из них подразделяется на α_1 и α_2 , β_1 и β_2 . Адреналин связывается (и активирует) как с α -, так и с β -рецепторами, и поэтому его действие на ткань, содержащую рецепторы обоих классов, зависит от относительного сродства этих рецепторов к гормону. Норадреналин в физиологических концентрациях связывается главным образом с α -адренорецепторами. При связывании адреналина с β -адренорецепторами активируется *аденилатциклаза* и увеличивается концентрация *цАМФ*. α -адренорецепторы участвуют в процессах, ведущих к изменению внутриклеточной концентрации кальция или к изменению метаболизма *фосфатидилинозитола*.

Адреналин активирует распад гликогена (гликогенолиз) в мышцах и в меньшей степени в печени, стимулирует синтез глюкозы в печени (глюко-неогенез) и понижает поглощение глюкозы в мышцах и других тканях. Адреналин вызывает повышение концентрации глюкозы в крови при *остром стрессе* для работы мозга и экстренного сокращения мышц. Адреналин *уменьшает секрецию инсулина* и *увеличивает секрецию глюкагона*, что приводит к повышению концентрации глюкозы в крови, которая используется в качестве источника энергии для мозга. В жировой ткани адреналин и норадреналин стимулируют распад триацилглицеролов за счет повышения содержания *цАМФ* и активации гормон-чувствительной липазы. Действуя на сердце, адреналин увеличивает минутный объем в результате повышения силы (инотропный эффект) и частоты (хронотропный эффект) сердечных сокращений и повышает артериальное давление, что обеспечивает повышенное поступление кислорода для окислительных процессов в тканях. Катехоламины вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов,

желудочно-кишечного тракта и кровеносных сосудов скелетных мышц. С другой стороны, катехоламины стимулируют сокращение гладкой мускулатуры сосудов кожи и почек.

Стероидные гормоны

К стероидным гормонам относятся гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды и минералокортикоиды) и половые гормоны (эстрогены, прогестерон и тестостерон). Синтез стероидных гормонов происходит по общей схеме и регулируется гормонами гипофиза. Стероидные гормоны образуются из *холестерола*, который поступает в периферическую эндокринную железу в составе ЛПНП или синтезируется внутриклеточно из ацетил-КоА. При синтезе гормонов происходит активация *холестеролэстеразы* и образующийся свободный холестерол транспортируется в митохондрии, где превращается в общий промежуточный продукт – *прегненолон*, который транспортируется в ЭПР, где через ряд промежуточных метаболитов превращается в стероидные гормоны. Синтез стероидных гормонов регулируют гормоны гипофиза – кортикотропин (в коре надпочечников) и лютропин (в половых железах). В крови 90–95% стероидных гормонов связаны с белками. Активны только свободные формы стероидных гормонов. По механизму обратной связи стероидные гормоны тормозят продукцию тропных гормонов гипофиза. Период полужизни стероидных гормонов 0,5–1,5 часа.

Гормоны коры надпочечников. Кора надпочечников взрослого человека состоит из трех четко различимых слоев, или зон. Субкапсулярная зона называется *клубочковой* зоной; она связана с продукцией *минералокортикоидов*. Следующей идет *пучковая* зона; в ней, а также в *сетчатой* зоне вырабатываются *глюкокортикоиды* и андрогены. *Глюкокортикоиды* – стероиды, состоящие из 21 углеродного атома. В основе строения – циклопентанпергидрофенантроновая структура, в 3-м и 20-м положениях – кето(оксо)-группа, двойная связь в 4,5 положении. Основной глюкокортикоид человека – кортизол имеет дополнительно в 11 и 17 положениях гидроксогруппы; у грызунов – кортикостерон, имеет дополнительно в 11 положении гидроксогруппу. Кортизон дополнительно в 11 положении имеет оксогруппу, а в 17 положении – гидроксогруппу. Глюкокортикоиды играют важную роль в адаптации к сильным и продолжительным стрессам. В сутки у человека синтезируется 20–25 мг кортизола. Существует *циркадный ритм* выработки гормона. Увеличение синтеза происходит сразу после засыпания. Во время сна уровень кортизола продолжает возрастать, достигая пика вскоре после просыпания, затем постепенно падает до минимальных величин к концу дня и в ранние вечерние часы. Кортизол в плазме крови находится в связанной с белками и свободной форме. Активной является свободная форма гормона. Основной связывающий белок плазмы крови – α -глобулин *транскортин*. Период полужизни кортизола ~ 1,5–2 ч, у кортикостерона < 1 часа (т.к. он слабее связывается с транспортными белками). *Органы-мишени:* печень, почки, лимфоидная ткань (селезенка, лимфоузлы,

лимфоциты, тимус и др.), соединительная ткань (кости, подкожная клетчатка, жировая ткань), скелетные мышцы. По механизму действия глюкокортикоиды относятся к гормонам, *проникающим в клетку*, и, следовательно, влияют на экспрессию генов и синтез определенных белков. Само название «глюкокортикоиды» связано с их способностью стимулировать образование глюкозы.

Глюкокортикоиды способствуют повышению концентрации глюкозы в крови по следующим механизмам:

1) стимулируют высвобождение аминокислот – субстратов глюконеогенеза – из периферических тканей (мышечная, лимфоидная) через активацию катаболических процессов;

2) увеличивают скорость глюконеогенеза в печени путем повышения количества (и активности) ключевых ферментов глюконеогенеза (пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы);

3) глюкокортикоиды тормозят потребление и использование глюкозы во внепеченочных тканях (мышцы). В результате *увеличивается уровень глюкозы* в плазме крови. У здоровых людей это влияние уравнивается инсулином, оказывающим противоположный эффект;

4) глюкокортикоиды увеличивают запасы гликогена в печени путем увеличения активности гликогенсинтазы. Регуляторное действие глюкокортикоидов, обеспечивающее длительное повышение концентрации глюкозы в крови, необходимо для питания клеток мозга при *хроническом стрессе*. Избыточное количество глюкокортикоидов стимулирует липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез – в других (лицо и туловище). Глюкокортикоиды в целом оказывают анаболическое действие на обмен белков в *печени и почках* и катаболическое – в других органах (*мышцы, лимфоидная ткань, жировая ткань, кожа и кости*). Глюкокортикоиды в высокой концентрации тормозят иммунологический ответ организма-хозяина. Они вызывают гибель лимфоцитов и инволюцию лимфоидной ткани, что полезно для подавления реакции отторжения при пересадке тканей. Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным действием. При длительном стрессе в крови обнаруживается повышенная концентрация глюкозы, аминокислот, жирных кислот, кетоновых тел, в моче – глюкозурия, кетонурия, аминоацидурия. Это состояние называется *стероидным диабетом*.

Регуляция анаболических процессов, связанных с ростом и морфогенезом

К этой группе гормонов относят соматотропин, тиреоидные гормоны и половые гормоны.

Соматотропин (гормон роста, ГР) синтезируется в ацидофильных клетках гипофиза. По химической структуре – полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка, с молекулярной массой около 22 000 Да. Обладает *видовой специфичностью*. Регуляция синтеза ГР осуществляется

соматолиберином и *соматостатином* гипоталамуса. На секрецию ГР влияет ряд стимулов: сон, стресс, физические упражнения, острая гипогликемия или голодание, белковая пища или аминокислота аргинин. Реакции на стресс могут быть опосредованы катехоламинами, действующими через гипоталамус. Секреция ГР, как и многих гипофизарных гормонов, носит эпизодический, пульсирующий характер. В течение нескольких минут уровень ГР в плазме может изменяться в 10 раз. Один из самых больших пиков отмечается вскоре после засыпания, что подтверждает поговорку: «Кто не спит, тот не растет». ГР необходим для *постнатального роста* и для нормализации углеводного, липидного, азотного и минерального обменов. Соматотропин как гормон белковой природы, после связывания с мембранным рецептором обеспечивает увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ, а, следовательно, стимуляцию процессов мобилизации энергетических ресурсов организма (прямое действие). Ростовые эффекты ГР опосредуются главным образом через IGF-1 и IGF-2, которые синтезируются в *печени*. IGF-1 состоит из 70 аминокислотных остатков, по строению сходен с проинсулином. Первоначально был известен как «сульфатирующий фактор», благодаря своей способности стимулировать включение сульфата в хрящ. Позднее его стали называть соматомедин С. В плазме крови обнаруживается еще один инсулиноподобный фактор – IGF-2 (67 аминокислотных остатков), обладающий митогенной стимулирующей активностью. Содержание в плазме крови IGF-2 в два раза выше, чем IGF-1, но эффекты соматотропина тесно коррелируют с IGF-1. Некоторые авторы считают, что в печени образуются до 7 типов соматомединов, которые опосредуют действие соматотропина (А, В, С). К биологическим эффектам соматомединов в хрящевой ткани относится: 1) стимуляция включения SO_4^{2-} в протеогликаны; 2) стимуляция включения тимидина в ДНК; 3) стимуляция синтеза РНК; 4) стимуляция синтеза белков.

Соматотропин обладает анаболическим эффектом на метаболизм белков; стимулирует транспорт аминокислот в мышечные ткани и усиливает биосинтез белка; приводит к положительному азотистому балансу, что отражает общее повышение белкового синтеза и снижение содержания аминокислот и мочевины в плазме крови и моче. Это сопровождается повышением уровня синтеза РНК и ДНК. По эффекту на синтез белка гормон роста сходен с действием инсулина. По влиянию на обмен углеводов является антагонистом инсулина; снижает утилизацию глюкозы периферическими тканями и активирует глюконеогенез, в результате развивается гипергликемия. Поэтому при избыточной продукции ГР может развиваться сахарный диабет. Активирует липолиз и повышает концентрацию свободных жирных кислот и глицерола в крови; усиливает окисление жирных кислот в печени. ГР или, что более вероятно, IGF-1 способствует положительному балансу кальция, магния и фосфатов и вызывает задержку Na^+ , K^+ и Cl^- .

Недостаточность ГР особенно опасна у детей, поскольку нарушает их способность к нормальному росту. При недостатке СТГ у детей

(*гипофизарная карликовость*) отмечается нарушение роста, но сохранение нормальных пропорций и психического развития. Избыток ГР в детском возрасте приводит к развитию *гигантизма*. Избыточная секреция у взрослых – *акромегалия*. Акральный рост костей приводит к характерным изменениям лица (выступающая челюсть, огромный нос), увеличение размеров кистей, стоп и черепа. Другие симптомы включают разрастание внутренних органов, истончение кожи, метаболические расстройства (сахарный диабет).

Тиреоидные гормоны

Тиреоидные гормоны синтезируются в щитовидной железе. Основными тиреоидными гормонами являются 3,5,3',5'-тетрайодтиронин (тироксин, T₄) и 3,5,3'-трийодтиронин (T₃). Отличительная особенность тиреоидных гормонов состоит в том, что для их биологической активности требуется *микроэлемент йод*. Почти во всех регионах мира йод является следовым компонентом почвы и поэтому в малых количествах присутствует в пище. Более половины йода, содержащегося в организме, находится в щитовидной железе. Синтез тиреоидных гормонов происходит в *фолликулах щитовидной железы*. Главные факторы, регулирующие выработку T₃ и T₄, – *тиреолиберин* гипоталамуса и *тиреотропин* гипофиза. Стимулом для повышенной секреции тиреолиберина и тиреотропина служит снижение содержания тиреоидных гормонов в крови. У маленьких детей стимулирующим фактором для синтеза тиреолиберина является холод. Известна роль тиреоидных гормонов в теплопродукции. Тиреолиберин гипоталамуса стимулирует выделение тиреотропина. Тиреотропин оказывает следующие эффекты: 1) стимулирует активный транспорт I⁻ в полость фолликула за счет цАМФ-зависимого фосфорилирования белков клеточных мембран; 2) усиливает транскрипцию и трансляцию тиреоглобулина; 3) стимулирует рост эпителиальных клеток, формирующих фолликулы; в фолликулярном коллоиде – йодирование тирозилов; 4) по аденилатциклазному механизму стимулирует синтез T₃, T₄ (аналогично действуют адреналин и ПГЕ₂); 5) стимулирует секрецию йодированного тиреоглобулина путем пиноцитоза и отщепления T₃ и T₄. Преобладающей *метаболически активной молекулярной формой гормона является T₃*, поскольку он связывается с рецепторами клеток-мишеней со сродством в 10 раз превышающим сродство T₄. Основное количество тиреоидных гормонов секретируется в виде T₄. Около 80 % циркулирующего T₄ превращается на периферии (в основном в печени и почках) в T₃ (3,5,3'-трийодтиронин). Тиреоидные гормоны *липофильны*, поэтому 99 % гормона циркулирует в крови в комплексе с белками. Основные переносчики тиреоидных гормонов – *тироксин-связывающий глобулин* – гликопротеин и *тироксин-связывающий преальбумин*. ТСГ синтезируется в печени. Белки-переносчики позволяют создать резерв гормона в организме, освобождение которого происходит в тканях-мишенях. Период полужизни T₄ – 7 дней, T₃ – 16 часов. Йодтиронины действуют на многие ткани организма, хотя наиболее чувствительны *печень, сердце, почки, скелетные*

мышцы; в меньшей степени – *жировая и нервная ткани*. В клетках-мишенях предполагают наличие цитозольных, митохондриальных и ядерных рецепторов (не исключены и мембранные рецепторы). Последовательность проявления гормонального эффекта:

1. T_4 отщепляется от транспортных белков плазмы и переносится внутрь клетки. В случае связывания с мембранным рецептором усиливается поступление аминокислот в клетку.

2. На мембранах эндоплазматического ретикулума T_4 дейодируется в T_3 .

3. T_3 связывается с хроматиновым рецептором (его сродство к рецептору в 100-1000 раз выше, чем у T_4).

4. Результатом связывания T_3 с хроматиновым рецептором является повышение активности РНК-полимеразы, синтеза мРНК и трансляция более 100 типов белков. В эмбриогенезе усиливается синтез специфических белков, обеспечивающих развитие и дифференцировку тканей.

Основная метаболическая функция тиреоидных гормонов в большинстве тканей (исключение мозг, легкие, семенники и сетчатка) – стимуляция метаболической активности и *повышение потребления кислорода*. Согласно гипотезе Эдельмана и соавторов большая часть энергии клетки утилизируется при работе Na^+, K^+ -АТФазного насоса. Тиреоидные гормоны повышают функцию этого насоса и увеличивают число единиц АТФ-азы. Повышение утилизации АТФ ассоциируется с повышением потребления кислорода через механизмы окислительного фосфорилирования. Повышенный обмен АТФ (образование и использование) определяет теплопродукцию. Тиреоидные гормоны действуют как анаболические гормоны, обеспечивают положительный азотистый баланс, стимулируют рост и развитие. Однако, высокая концентрация T_3 ингибирует синтез белков и вызывает отрицательный азотистый баланс. Проявления действия йодтиронинов в норме: 1) на уровне клетки – пролиферация, рост, дифференцировка; 2) на уровне организма – нормальный рост и правильное развитие тканей, органов. Следует учитывать взаимоотношения тиреоидных гормонов и соматотропина. T_3 и глюкокортикоиды повышают транскрипцию гена соматотропина, что приводит к усиленной продукции гормона роста.

Нарушения функции щитовидной железы:

1. Гипофункция щитовидной железы в детском возрасте – *кретинизм* (снижение и замедление метаболизма, физического и умственного развития).

2. Гипофункция щитовидной железы в зрелом возрасте – *микседема* (нарушение водно-солевого, липидного обменов на фоне замедления метаболизма – ожирение и отеки).

3. Недостаточность йода в воде и растениях в регионах – *эндемический зоб* (увеличение щитовидной железы преимущественно за счет разрастания соединительной ткани).

4. *Радиационно-индуцированные поражения щитовидной железы* преимущественно у детей (воздействие в первые две недели после аварии на Чернобыльской АЭС) – чаще гипотиреоидные состояния (уменьшение T_3), но возможны гипертиреоидные состояния, гиперплазии и рак (в Беларуси зарегистрировано более 700 случаев).

5. Повышение функции щитовидной железы – *тиреотоксикоз*, Базедова болезнь. Избыток T_3 ингибирует синтез белков, вызывает отрицательный азотистый баланс, мобилизацию липидов, углеводов; усиливает теплопродукцию.

Мужские половые гормоны

Яички (семенники) продуцируют тестостерон и сперматозоиды. Для этого требуются три типа клеток: сперматогонии (из них образуются сперматозоиды), клетки Лейдига (продуцируют тестостерон) и клетки Сертоли (создают условия для дифференцировки и созревания половых клеток). Тестикулярные андрогены синтезируются клетками Лейдига из холестерина. Лимитирующая стадия синтеза всех стероидных гормонов в коре надпочечников и гонадах – стадия ферментативного освобождения холестерина из эфиров холестерина (холестеролэстераза) и расщепления боковой цепи (переход С-27-стероида в С-21-стероид) до прегненолона.

Эти стадии регулируются кортикотропином, лютропином и ангиотензином II; в гонадах эффективнее лютропин. Превращение прегненолона в тестостерон в микросомах требует 5 ферментативных систем: 3- β -гидроксистероиддегидрогеназа, Δ 5,4-изомераза, 17- α -гидроксилаза, С-17-20-лиаза, 17- β -гидроксистероид дегидрогеназа. При этом возможны 2 пути: Δ -4-путь через прогестерон (предпочтителен для семенников человека) и Δ -5-путь через дегидроэпиандростерон. *Лимитирующей стадией синтеза тестостерона является 3- β -гидроксистероиддегидрогеназа.* Ежедневно в семенниках синтезируется 5 мг тестостерона. Содержание тестостерона в плазме крови мужчин составляет 7,3 мкг/л, что в 20 раз выше, чем у женщин – 0,37 мкг/дм³.

Лютропин стимулирует стероидогенез и продукцию тестостерона после связывания с рецепторами на плазматической мембране клеток Лейдига (аналогичные рецепторы найдены в яичниках на клетках желтого тела) по аденилатциклазному механизму. При этом стимулируется ферментативное расщепление боковой цепи холестерина (С₂₇ → С₂₁). Аналогично действует кортикотропин в коре надпочечников. Тестостерон по механизмам обратной связи тормозит продукцию и освобождение гонадолиберина.

Регуляция сперматогенеза: *фоллитропин* связывается с клетками Сертоли и усиливает синтез андроген-связывающего белка (это гликопротеин, связывающий тестостерон). Андроген-связывающий белок транспортирует тестостерон, образованный клетками Лейдига в очень высокой концентрации, к месту сперматогенеза. Это ключевая стадия, необходимая для сперматогенеза в норме. Тестостерон транспортируется в плазме с

помощью тестостерон-эстрадиол-связывающего глобулина (секс-гормонсвязывающий глобулин), который синтезируется в печени. Большая часть циркулирующего в крови тестостерона (97–99%) связана с секс-гормонсвязывающим глобулином; 1–3% – активная свободная форма гормона.

Ткани, чувствительные к тестостерону – эмбриональный Вольфов проток, сперматогонии, мышцы, кости, почки, мозг. Классические клетки-мишени – простата, семенные пузырьки, внешние гениталии, кожа гениталий – содержат высокую активность фермента 5 α -редуктазы, который катализирует образование активной формы андрогенов дигидротестостерона (до 400 мкг/сут). В плазме крови содержание дигидротестостерона составляет 10 % от уровня тестостерона.

Андрогены (тестостерон и дигидротестостерон) участвуют в: 1) сексуальной дифференцировке; 2) сперматогенезе; 3) развитии вторичных половых признаков; 4) регуляции генов и стимуляции анаболических процессов; 5) определении психофизического статуса мужчины.

Андрогены – это проникающие гормоны, действующие по схеме:

1. Свободный тестостерон проникает через плазматическую мембрану пассивной или облегченной диффузией. Клетки-мишени удерживают гормон, благодаря связи со специфическими внутриклеточными рецепторами.

2. В ряде клеток с помощью 5- α -редуктазы тестостерон превращается в дигидротестостерон. Его сродство к внутриклеточным рецепторам выше, чем у тестостерона.

3. Гормон-рецепторный комплекс проникает в ядро и связывается с хроматином в области андроген-чувствительного элемента ДНК.

4. Тестостерон/дигидротестостерон-рецепторный комплекс активирует специфические гены, что обеспечивает синтез ряда белков, опосредующих практически все эффекты андрогенов. Например, тестостерон стимулирует синтез белков в мужских половых органах (андроген-связывающий глобулин), увеличивает размеры почек и синтез многих ферментов, стимулирует репликацию ДНК в клетках-мишенях.

Андрогены оказывают сложное влияние на рост. Рост в отрочестве связан с косвенным влиянием их через стимуляцию секреции соматотропина. Но чрезмерная андрогенизация в периоде полового созревания может привести к раннему зарращению эпифизарных зон роста и остановке роста.

Нарушения андрогенной функции: отмечают при отсутствии синтеза тестостерона – гипогонадизм. Гипогонадизм до полового созревания нарушает развитие вторичных половых признаков, а после полового созревания ведет к их регрессии. Первичный гипогонадизм связан с нарушением процессов в самих семенниках. Вторичный гипогонадизм связан с дефектом секреции гонадотропинов.

Известны следующие врожденные дефекты: 1) дефекты 5 ферментов, ведущих к образованию тестостерона; 2) дефицит 5- α -редуктазы; 3) дефекты синтеза рецепторов к тестостерону и дигидротестостерону.

Анаболические эффекты андрогенов использованы при создании анаболических стероидов 19-нор-ряда, т.е. лишенных метильной группы в 10-м положении (19-го углеродного атома). Отношение анаболических эффектов к андрогенным эффектам для тестостерона равно 1:1, а для анаболических стероидов 20:1. Длительное пероральное применение их может вызвать поражение печени, опухоли и проблемы в сексуальной функции.

Женские половые гормоны

Яичники – бифункциональные органы, продуцирующие женские половые гормоны – *эстрогены* и *прогестины*, а также женские половые клетки – яйцеклетки. Наиболее активные гормоны, вырабатываемые в яичниках – эстрадиол и прогестерон. Эстрогены образуются путем ароматизации андрогенов. В синтезе участвуют 2 типа клеток – в клетках теки происходит синтез тестостерона, а в клетках гранулезы – ароматизация тестостерона и образование эстрадиола. Прогестерон синтезируется желтым телом. Синтез гормонов осуществляется в рамках полового цикла.

Фолликулярная фаза. В конце менструации концентрация эстрогенов низкая. По механизму обратной связи происходит увеличение секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Это ведет к росту группы фолликулов, продуцирующих эстрогены. Под влиянием ФСГ начинает увеличиваться один из фолликулов, остальные атрофируются. В первую неделю фолликулярной фазы содержание эстрадиола остается низкими, но по мере увеличения фолликула начинает прогрессивно повышаться. За 24 ч до пика ЛГ (ФСГ) уровень эстрогенов достигает максимума и сенсibiliзирует гипофиз к действию гонадолиберина. Выброс ЛГ обуславливается либо этим высоким уровнем эстрогенов по механизму положительной обратной связи, либо резким падением его уровня. Содержание прогестерона в фолликулярной фазе очень низкое. *Лютеиновая фаза.* После овуляции на месте лопнувшего фолликула образуется желтое тело – структура, которая начинает вырабатывать прогестерон и незначительное количество эстрогенов. Прогестерон необходим для формирования секреторного эндометрия, обеспечивающего необходимые условия для развития имплантированной яйцеклетки. На первых порах сохранение желтого тела требует присутствия ЛГ и гипофиз в течение примерно 10 дней выделяет этот гормон. Если имплантация произошла – функцию ЛГ берет на себя хорионический гонадотропин (ХГТ) – плацентарный гормон, очень близкий к ЛГ, вырабатываемый цитотрофобластными клетками имплантированного эмбриона на ранних стадиях развития. ХГТ поддерживает синтез прогестерона желтым телом до тех пор, пока плацента не начнет продуцировать большие количества прогестерона. Уровень секреции гормонов яичников меняется в зависимости от менструального цикла и зависит от скорости образования их в яичниках. Эти гормоны не накапливаются, а секретируются по мере их синтеза. Эстрогены транспортируются секс-гормонсвязывающим глобулином, прогестины – кортикостероидсвязывающим глобулином. Связывающие белки

обеспечивают резерв гормона в крови. Скорость метаболизма гормонов находится в обратной зависимости от сродства к белкам-переносчикам. Клиренс эстрогена выше клиренса эстрадиола.

В печени эстрадиол и эстрон превращаются в эстриол. С помощью ферментативных систем происходит превращение эстрогенов в конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотами. Конъюгированные стероиды выводятся с желчью, калом и в меньшей степени с мочой. Процесс метаболизма происходит очень быстро. Поэтому пероральное применение эстрогенов неэффективно. Прогестерон в печени быстро метаболизируется, образуя ряд соединений. Прегнандиол-20-глюкуронид натрия – основной метаболит прогестинов, обнаруживаемый в моче человека.

Основные эффекты эстрогенов и прогестинов обусловлены их способностью присоединяться к внутриклеточным рецепторам. Образующийся гормон-рецепторный комплекс связывается со специфическими участками хроматина или ДНК, что приводит к изменению скорости транскрипции специфических генов.

Основная функция яичниковых гормонов – подготовка структурных компонентов женской половой системы к размножению.

1. Влияние на репродуктивную систему: а) развитие органов половой сферы; б) формирование вторичных половых признаков; в) процессы в фолликулиновую фазу цикла; г) психофизический статус женщины; д) протекание беременности, родов, лактации.

2. Биохимические функции: а) повышают липогенез в жировой ткани и поэтому содержание жиров в организме женщин на 5% больше, чем мужчин; б) снижают уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови и повышают уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); в) в печени усиливают синтез ряда специфических белков: белков-переносчиков стероидных и тиреоидных гормонов, факторов свертывания крови II, VII, IX, X, субстрата ренина – ангиотензиногена, ЛПВП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); г) обладают анаболическим эффектом и вызывают положительный азотистый баланс; д) активируют гликолиз, пентозофосфатный путь (восстановительные синтезы); е) способствуют кальцификации и росту костей; ж) оказывают тормозящее действие на Na^+, K^+ -АТФазу, что вызывает деполяризацию мембран миомерия, повышение его возбудимости и сократимости.

Прогестерон действует только в период функционирования желтого тела и обеспечивает: 1) торможение сокращения матки и труб; 2) подготовку и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки; 3) лактацию; 4) снижение возбудимости гиппокампа, центра терморегуляции и сексуальной реактивности. Эстрогены и прогестерон как бы дополняют регуляторные эффекты друг друга на обмен веществ, рост, развитие тканей и органов. Как правило, эффекты прогестерона возможны на фоне предварительного действия

на ткани эстрогенов. Механизм действия этих проникающих в клетку гормонов связан с усилением матричного синтеза белков.

Регуляция обмена воды и минеральных веществ

Минеральные вещества содержат *макро- и микроэлементы*. Макроэлементы содержатся в организме в *граммах* и суточная потребность их составляет > 100 мг. К ним, помимо углерода (С), водорода (Н), кислорода (О) и азота (N), относятся калий (К), натрий (Na), кальций (Ca), магний (Mg), хлор (Cl), фосфор (P), сера (S). Микроэлементы содержатся в организме в *миллиграммах* и *микрограммах*. Суточная потребность составляет менее 100 мг. К ним относятся Fe, Zn, Cu, Br, Mn, Co, Al, I и др. По разным классификациям *железо* может относиться как к макро-, так и к микроэлементам.

Функции минеральных веществ многочисленны, основные из них приведены ниже.

1. Создание осмотического давления в тканях.
2. Образование буферных систем и поддержание рН.
3. Образование комплексных соединений с белками, нуклеиновыми кислотами, что приводит к изменению их конформации и физиологических свойств.
4. Компоненты некоторых биологически важных соединений (Hb-Fe, тироксин-I, инсулин-Zn, витамин B₁₂-Co);
5. Участие в ферментативном катализе: могут являться кофакторами (Mg, Mn, Cu, Zn, K), входить в состав ферментов (Co, Mo, Se), фермент-субстратных комплексов или служить эфферами.

В механизм, поддерживающий концентрацию кальция, вовлечены 3 гормона: *паратгормон*, *кальцитриол* и *кальцитонин*, которые действуют на три органа – кости, почки и кишечник.

Паратгормон (ПТГ) – пептид, состоящий из 84 аминокислот (М.м. 9500 Да). Синтезируется в паращитовидных железах. Синтез и секреция ПТГ увеличивается при *снижении концентрации Ca²⁺ в крови*. Паратгормон – гормон, непроникающий в клетку. В тканях-мишенях гормон связывается с рецепторами на поверхности мембран, что приводит к активации аденилатциклазы и увеличению концентрации цАМФ и фосфолипазы С (продукция IP₃) с последующей мобилизацией кальция из внутриклеточного депо. Различают 3 органа-мишени: кости, почки и кишечник. *В костной ткани* паратгормон стимулирует остеокласты и усиливает деструкцию кости, сопровождающуюся высвобождением кальция, фосфора и органического матрикса. *В почках* ПТГ оказывает прямое влияние на реабсорбцию ионов и опосредованное через стимуляцию образования активной формы витамина D – кальцитриола. В нормальных условиях свыше 90 % Ca²⁺, содержащегося в клубочковом фильтрате, подвергается реабсорбции. Паратгормон увеличивает эту величину до 98 % и более. Паратгормон тормозит реабсорбцию фосфора и транспорт натрия, калия и бикарбонатов. ПТГ не оказывает прямого влияния на слизистую кишечника, но стимулирует

всасывание Ca^{2+} через образование активной формы витамина D в почках. Конечный эффект действия паратгормона – *повышение концентрации Ca^{2+} в крови.*

Кальцитриол – активная форма витамина D. Образуется из 7-дигидрохолестерола в коже или поступает с пищей. В *печени* подвергается гидроксилированию с образованием 25-гидроксиголекальциферола, а затем в *почках* по 1-му углеродному атому с образованием 1,25-дигидроксиголекальциферола или кальцитриола. Основная биологическая роль кальцитриола – стимуляция всасывания кальция и фосфата в кишечнике. Кальцитриол – единственная сигнальная молекула, способствующая транспорту кальция против концентрационного градиента, существующего на мембране клеток кишечника. В *почках* кальцитриол способен усиливать действие паратгормона на реабсорбцию кальция в почках. В *костях* кальцитриол способствует захвату кальция остеобластами и кальцификации костной ткани.

Кальцитонин – пептид, состоящий из 32 аминокислот. Синтезируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы и реже – паращитовидной железой или тимусом. Секреция кальцитонина возрастает при значительном увеличении концентрации кальция в крови. Антагонист паратгормона. *Органы-мишени:* кости, в меньшей степени кишечник и почки.

Кальцитонин действует на кости, тормозит резорбцию матрикса и снижает высвобождение кальция и фосфата. Кальцитонин увеличивает концентрацию цАМФ и влияет на клетки, которые не являются мишенями для ПТГ. Кальцитонин *снижает реабсорбцию и повышает экскрецию* кальция с мочой. Кальцитонин *снижает концентрацию кальция в сыворотке крови.*

Натрий – основной катион *внеклеточной жидкости*. Около 50% Na находится в костях, 40% во *внеклеточной жидкости* и 10% – в мягких тканях. Содержание натрия в плазме крови 135–150 ммоль/дм³, в эритроцитах – 8–13 ммоль/дм³. В течение суток с пищей поступает 3-4 г натрия, практически такое же количество выводится почками. В 10 г соли содержится 4 г Na.

Функции: 1) регуляция вместе с хлоридами и бикарбонатами кислотно-щелочного баланса; 2) поддержание осмотического давления; 3) создание на мембранах клетки электрохимического потенциала; 4) всасывание глюкозы, галактозы и аминокислот в кишечнике.

Калий – *внутриклеточный катион*. Содержание калия в плазме крови – 4–4,5 ммоль/дм³, в эритроцитах – 115 ммоль/дм³. Потребность составляет 2–3 г.

Функции: 1) создание *внутриклеточного осмотического давления*; 2) регуляция кислотно-щелочного и водного баланса в клетке; 3) вместе с натрием участвует в образовании электрохимического потенциала (см. Na^+ , K^+ -АТФаза); 4) необходим для функционирования некоторых ферментов (пируваткиназа) и биосинтеза белков на рибосомах.

Йод – *эссенциальный микроэлемент*, без которого невозможно нормальное функционирование организма. Йод необходим для функционирования

щитовидной железы и биосинтеза тиреоидных гормонов, интеллектуальной деятельности человека и нормального функционирования системы иммунитета. Фактическое ежедневное потребление йода во всех регионах России и Республики Беларусь в 2–3 раза меньше рекомендуемых норм. Наиболее богатым источником йода в питании являются морепродукты, содержание йода в которых достигает 800–1000 мкг/100 г. Содержание йода в пищевых продуктах массового потребления не более 4–15 мкг/100 г. Суточная потребность для взрослого человека – 150–200 мкг). Суточные нормы потребления йода у новорожденных – 40 мкг/сутки, у детей 3–7 лет – 80–100 мкг, у школьников и подростков – 80–130 мкг.

Селен – эссенциальный микроэлемент, обладающий уникальными биологическими функциями и широким спектром антиоксидантных свойств. Наиболее важными и изученными являются фермент глутатионпероксидаза. Известен ряд селен-содержащих белков: селенопротеины, глутатионпероксидаза, формиатдегидрогеназа, глицинредуктаза, йодтирониндейодиназа и др. Эти селен-содержащие белки участвуют в патогенезе ряда заболеваний – опухолевые заболевания (цинк), сердечнососудистые заболевания и кешанская болезнь (медь), эндемические нефриты (молибден), беломышечная болезнь животных (кальций), эндемический зоб, кретинизм (йод), Уровская болезнь или болезнь Кашина-Бека (кальций, фосфор, йод), ревматоидные артриты, способствуют мутациям РНК-вирусов и др.

Суточная потребность в селене – 55 мкг.

*Вода составляет до 60% массы тела (у мужчин 55–70%, у женщин 5–60%). При средней массе человека в 70кг примерно 42кг приходится на долю воды. Большая часть воды (около 40% от общей массы тела – 28 дм³) входит в состав *внутриклеточных жидкостей* организма. *Внеклеточная* вода (14 дм³) относится к *межклеточной* и *внутрисосудистой* жидкости. Межклеточная жидкость включает *неорганизованную* воду, которая относительно свободно перемещается в межклеточном пространстве (около 10% от массы тела – 7 дм³) и *организованную* воду, которая связана со структурами межклеточного пространства, например, с коллагеновыми волокнами, с рыхлой соединительной тканью. Эта вода также составляет примерно 10% от общей массы организма, т.е. около 7 дм³. На *внутрисосудистую* жидкость – плазму крови – приходится примерно 5% массы, т.е. около 4 дм³ жидкости.*

Кроме того, всю воду делят на *две фракции*: фракцию, способную к обмену, и фракцию, связанную в коллоидных системах с молекулами органических веществ. Известно, что на каждый грамм, откладывающихся в тканях гликогена и белка, задерживается соответственно 1,5 и 3 см³ связанной воды. В результате катаболизма в организме человека образуется ежедневно 300–350 см³ воды. При окислении 100 г жира образуется 107 см³ воды, 100 г белка – 41 см³ воды и 100 г углеводов – 55 см³ воды. Потеря 10% воды приводит к состоянию дегидратации, а 20% – к смерти. Преобладающие ионы *внутриклеточной жидкости* – K⁺, Mg²⁺, HPO₄²⁻, SO₄²⁻, *межклеточной жидкости* – Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻.

Функции. Растворяет полярные и амфифильные молекулы, диспергирует соединения, содержащие гидрофобные группы; участвует в биохимических реакциях (гидролиз, гидратация и дегидратация, окисление, синтезы); транспортирует к тканям и клеткам питательные вещества и удаляет продукты метаболизма; участвует в терморегуляции (так как обладает высокой теплоёмкостью, а также за счёт испарения); механическая роль (скольжение трущихся поверхностей суставов и т.д).

Суточная потребность. Взрослый человек нуждается примерно в 40 г воды на 1 кг массы, т.е. около 2,5 дм³. Эта потребность покрывается за счет введения в организм различных жидкостей и пищевых продуктов. Кроме того, часть воды (около 400 см³) образуется в организме при окислении органических веществ (эндогенная вода). Выделяется вода из организма через почки (с мочой), кожу (с потом), легкие (с дыханием) и через кишечник (с калом). Часть воды временно может депонироваться в коже и печени.

Обмен воды тесно связан с обменом минеральных веществ, образуя водно-минеральный обмен.

Регуляция водно-минерального обмена

В регуляции водно-минерального обмена принимают участие 3 системы: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин и атриальный натрийуретический фактор.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Снижение артериального давления, объема циркулирующей крови или концентрации ионов Na⁺ приводит к активации *клеток юктагломерулярного аппарата* (ЮГА), локализованных в области приносящей артериолы почек. Клетки ЮГА вырабатывают *ренин*, который воздействует на *ангиотензиноген* – α₂-глобулин, синтезируемый печенью, и отщепляет от него декапептид – *ангиотензин I*. От ангиотензина I под действием ангиотензинпревращающего фермента отделяется дипептид и образуется октапептид – *ангиотензин II*. Ангиотензин II – самый мощный сосудосуживающий фактор из всех известных вазоактивных агентов. Он тормозит высвобождение ренина юктагломерулярными клетками и оказывает действие на выработку альдостерона в коре надпочечников. Ангиотензин II превращается в гептапептид – *ангиотензин III*. У человека содержание ангиотензина II в плазме крови в 4 раза выше, чем ангиотензина III и поэтому именно октапептид оказывает основное действие. Ангиотензины II и III инактивируются под действием ангиотенгиназ. Считают, что *ангиотензин III может обеспечивать снижение артериального давления в физиологических условиях*. Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами клубочковой зоны коры надпочечников и через изменение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и метаболитов фосфатидилинозитолов стимулирует выработку альдостерона.

Альдостерон – проникающий в клетку гормон. Клетками-мишенями являются *дистальные каналцы и собирательные трубочки почек*,

где альдостерон усиливает реабсорбцию Na^+ . Гормон-рецепторный комплекс связывается с хроматином и регулирует транскрипцию специфических генов.

Альдостерон увеличивает: 1) число каналов на мембране апикальной стороне клеток, что повышает уровень внутриклеточного Na^+ ; 2) активность митохондриальных ферментов (в частности цитратсинтазы) за счет индукции транскрипции генов, что способствует выработке АТФ, необходимой для работы Na^+, K^+ -АТФ-азы и 3) количество молекул Na^+, K^+ -АТФ-азы. Альдостерон способствует выделению из организма ионов K^+ и NH_4^+ . Na^+ из жидкости, содержащейся в канальцах и омывающей апикальную поверхность почечных клеток, пассивно входит в клетки по Na^+ -каналам. Далее происходит перенос этого иона в интерстициальную жидкость, причем транспорт через мембрану на серозной стороне клетки осуществляется Na^+/K^+ -АТФ-азой.

Задержка Na^+ имеет 2 последствия:

1. Увеличивается осмотическое давление, что вызывает продукцию вазопрессина. Это приводит к задержке воды. В результате восстанавливается *объем крови*.

2. Повышенная концентрация натрия придает мышечным стенкам большую чувствительность к вазоактивным веществам. Это приводит вместе с прямым действием ангиотензина II на сосуды к восстановлению *артериального давления* до стабильного уровня.

Вазопрессин (антидиуретический гормон АДГ) – синтезируется в гипоталамусе и поступает в гипофиз, а оттуда – в кровь. Секретию вазопрессина стимулируют: 1) повышение осмотического давления крови, которое воспринимается осморцепторами мозга; 2) уменьшение объема крови, которое воспринимается барорецепторами кровеносных сосудов; 3) боль, возбуждение. АДГ влияет на клетки трех типов: 1) клетки почечных канальцев; 2) гладкомышечные клетки сосудов; 3) клетки печени. В клетках почечных канальцев под действием вазопрессина увеличивается концентрация цАМФ, активируется протеинкиназа и фосфорилируются белки мембраны клеток дистальной части извитых канальцев и собирательных трубок. Мембрана становится проницаема для воды. Вода поступает из первичной мочи в клетку, а затем в кровь, увеличивая объем жидкости и уменьшая осмотическое давление. В настоящее время показано, что белками, которые участвуют в транспорте воды и на которые действует вазопрессин, являются *аквапорины*, содержащие канал для транспорта воды в своём трансмембранном домене. Реакция сосудов заключается в сокращении гладкомышечного слоя, сужении сосудов и опосредуется увеличением концентрации Ca^{2+} в цитозоле. В печени АДГ стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез. Эти эффекты связаны с увеличением концентрации Ca^{2+} .

Предсердный (атриальный) натрийуретический фактор – это полипептид, вырабатываемый в клетках предсердий. Секретию активируется при увеличении объема циркулирующей крови. Состоит из 28 аминокислотных

остатков. Физиологический антагонист ангиотензина II. Механизм действия – активация гуанилатциклазы и увеличение концентрации цГМФ. Расширяет сосуды (снижает давление), стимулирует потерю натрия и, следовательно, воды. Рецепторы к нему расположены на мембранах клеток клубочковой зоны, где он ингибирует секрецию альдостерона, и на клетках пучковой зоны, где тормозит выделение кортизола.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение гормонам.
2. Перечислите отличия по действию на клетки гидрофильных и гидрофобных гормонов.
3. Объясните механизмы возникновения и типы вторичных посредников действия гормонов.
4. Опишите трансгипофизарный и парагипофизарные механизмы действия гормонов.
5. Назовите основные мишени действия биорегуляторов в клетке.

МОДУЛЬ 3. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. БИОХИМИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ УТОМЛЕНИЯ, ВОССТАНОВЛЕНИЯ, ДВИГАТЕЛЬНЫХ КАЧЕСТВ. БИОХИМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СПОРТА

Тема 10. Биохимия мышечной ткани

Мышцы составляют 40–45% массы тела, это единственная система, которая превращает химическую энергию в механическую.

Биохимические функции мышц:

- осуществление мышечного сокращения и расслабления, регуляция этих процессов;
- энергетическое обеспечение мышечной деятельности;
- метаболизм, обеспечивающий осуществление биохимических функций мышц.

Характеристика мышечных белков. Различают 2 группы мышечных белков: саркоплазматические и миофибриллярные. Саркоплазматические белки экстрагируются из мышц солевыми растворами с малой ионной силой. К ним относятся миоглобин, способный связывать кислород, ферменты гликолиза, ферменты митохондрий, белки, участвующие в обмене Ca – кальсеквестрин и белок «с высоким сродством к кальцию». Миофибриллярные белки экстрагируются из мышц солевыми растворами с высокой ионной силой. Эти белки составляют основу молекулярной структуры миофибрилл.

Молекулярная структура миофибрилл. Миофибрилла поперечно исчерчена и содержит: 1) А-Диск, темный, сильное двойное лучепреломление (анизотропный диск) 1,5–1,6 мкм; 2) I-Диск, светлый, изотропный диск – 1 мкм. 3) Z-линия (ширина = 80 нм) пронизывает поперек все волокно, что обеспечивает удержание фибрилл в пучки и упорядоченное расположение А- и I-дисков многих фибрилл. Пучок миофибрилл от одной до другой Z-линии образует саркомер ($Z-Z = 2,5-3,0$ мкм). Каждый саркомер включает: 1) сеть поперечных трубочек, ориентированных под прямым углом к продольной оси волокна и соединяющихся с наружной поверхностью клетки; 2) саркоплазматический ретикулум, составляющий 8–10% объема клетки; 3) несколько митохондрий. Миофибрилла скелетной мышцы состоит из сократительных элементов – саркомеров. Саркомеры содержат параллельными белковые нити двух типов – тонкие и толстые.

Толстые нити содержат миозин, тонкие – актин, тропомиозин, тропонин. Каждая толстая нить окружена шестью тонкими. Толстые нити образованы белком миозином. Миозин, м.м. 500000 Да, состоит из двух тяжелых полипептидных цепей и четырех легких. N-конец каждой тяжелой цепи имеет глобулярную форму, образуя «головку» молекулы. К каждой из головок нековалентно присоединены по 2 легкие цепи. С-конец тяжелой цепи имеет конформацию альфа-спирали. Головка миозина присоединена к остальной части молекулы гибким участком. Это позволяет головке обратимо присоединяться к актину.

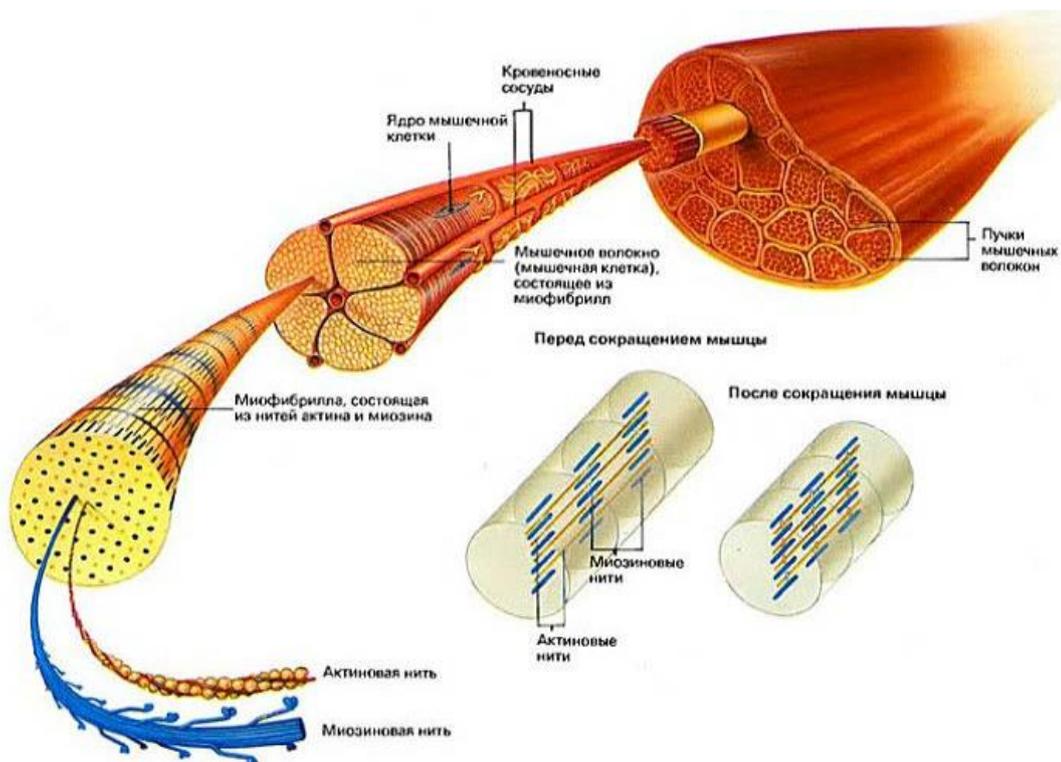


Рисунок 10.1 – Схема строения мышечного волокна

Палочкообразные хвосты молекул миозина могут соединяться друг с другом, образуя пучки, головки будут располагаться вокруг пучка по спирали. В области М-линии пучки соединяются «хвост к хвосту», образуя миозиновые нити саркомера. В головке миозина есть центры связывания с актином и АТФ. Она способна гидролизовать АТФ на АДФ+Рн, т.е. обладает ферментативной активностью. Присоединение АТФ к миозину и гидролиз АТФ происходит очень быстро. Однако отщепление продуктов гидролиза АДФ и Рн от миозина происходит медленно.

Тонкие нити. Основным белком тонких нитей является актин. Актин имеет центры связывания с миозином. Он бывает в двух формах: глобулярный G-актин (м.м. 43000 Да) и фибриллярной – F-актин. F-актин образуется при полимеризации G-актина, это двухцепочечная спираль из мономеров G-актина (бусы).

Тропомиозин – двухцепочечная альфа-спирализованная палочковидная молекула м.м. 70000 Да. Располагается в желобке между цепями F-актина. В покое тропомиозин закрывает в G-актине центры связывания с миозином. Длина молекулы тропомиозина равна семи глобулам G-актина.

Тропонин – м.м. 76000 Да, состоит из трех субъединиц с глобулярной структурой, расположен на концах каждой молекулы тропомиозина. Субъединица Т обеспечивает связывание с тропомиозином, субъединица С образует связь с Ca^{2+} , субъединица I расположена таким образом, что в покое мешает взаимодействию актина с миозином. Между собой актин, тропомиозин и тропонин связаны нековалентными связями. В последние годы широкое распространение получило определение тропонинов Т и I в сыворотке крови при диагностике инфаркта миокарда.

Мышечная система – совокупность мышц, объединенных соединительной тканью. Она осуществляет движение организма, поддерживает равновесие тела, обеспечивает дыхательные движения и транспорт пищи, крови внутри организма. По строению мышечной ткани различают *скелетные, сердечную и гладкие мышцы*.

Скелетные мышцы состоят из поперечнополосатых мышечных волокон, прикрепленных в основном к костям. Это произвольно сокращающиеся мышцы. Основными функциями скелетных мышц являются перемещение частей тела друг относительно друга, перемещение тела в пространстве и поддержание позы тела.

Содержание скелетных мышц в организме составляет (в % от массы тела человека) у мужчин – 40% и более, у женщин – менее 40%, у детей – около 25%, у пожилых людей – около 30%, у спортсменов-тяжелотлетов – до 50–55%, у культуристов – до 60–70%.

Гладкие мышцы – это мышцы внутренних органов (системы пищеварения, стенок кровеносных сосудов, кожи, матки). Отличаются от скелетных мышц отсутствием в волокнах миофибрилл и цистерн ретикулума с ионами Ca^{2+} . Под действием нервного импульса ионы Ca^{2+} медленно

поступают в саркоплазму из внеклеточной жидкости и также медленно уходят из волокна после прекращения поступления нервного импульса. Поэтому гладкие мышцы медленно сокращаются и медленно расслабляются, сокращение их происходит самопроизвольно.

Сердечная мышца (миокард) по строению занимает промежуточное положение между скелетными и гладкими мышцами. Сокращается самопроизвольно, ритмично под контролем ЦНС, некоторых гормонов (например, адреналина) и механизмов саморегуляции.

Двигательная единица – функциональная единица мышцы, которая состоит из мотонейрона спинного мозга, его аксона (двигательного нерва) с многочисленными окончаниями и иннервируемых им мышечных волокон (от нескольких единиц до нескольких тысяч).

Мышечное волокно (миоцит) – сильно вытянутая многоядерная клетка крупного размера длиной от 0,1 до 2–3 см, а в некоторых мышцах длиной более 10 см. Толщина мышечных волокон составляет около 0,1–0,2 мм.

Типы мышечных волокон

В зависимости от строения, химического состава и преобладающих способов ресинтеза АТФ различают три типа мышечных волокон:

1) *красные* (медленные, S-волокна, тонические); 2) *белые* (быстрые, F-волокна, фазические);

3) *промежуточные* (красные, быстрые, переходные).

В таблице 1 показано среднее соотношение красных, белых и промежуточных волокон в скелетных мышцах у спортсменов различных специализаций (таблица 10.1).

Таблица 10.1 – Содержание отдельных типов волокон в мышцах нижних конечностей человека, % (Волков Н.И. и др., 2000 г.)

Спортсмен	Типы мышечных волокон		
	красные	белые	промежуточные
Нетренированный	55	10	35
Бегун-марафонец	80	5	14
Бегун-спринтер	23	28	48

Количество тех или других мышечных волокон генетически предопределено и в процессе тренировки не изменяется. Возможно лишь нарастание толщины отдельных волокон, а также некоторое изменение свойств промежуточных волокон.

Особенности красных волокон

Красные волокна имеют относительно мало миофибрилл, менее развитый ретикулум, большое количество митохондрий, высокое содержание миоглобина. Высокая активность ферментов аэробного окисления. Низкая активность АТФ-азы миозина и креатинфосфокиназы (КФК), низкое содержание креатинфосфата (КФ). Время сокращения около 100–110 мс.

Красные волокна медленно сокращаются, развивают небольшую мощность, но зато могут сокращаться длительное время. По функциональным возможностям наиболее приспособлены к выполнению физических нагрузок аэробного характера на выносливость.

Особенности белых волокон

Белые волокна имеют много миофибрилл и хорошо развитый ретикулум, количество митохондрий меньше, чем в красных волокнах. Высокое содержание КФ, гликогена. Низкое содержание миоглобина. Низкая активность ферментов аэробного окисления (цикла Кребса и дегидрогеназ). Высокая активность АТФ-азы миозина, КФК и ферментов гликолиза. К белым волокнам подходит много нервных окончаний и в них хорошо развиты коллагеновые волокна, которые способствуют быстрому расслаблению белых волокон. Время сокращения около 50 мс.

Сарколемма – поверхностная мембрана мышечного волокна. Представляет собой двухслойную липопротеидную плазматическую мембрану, покрытую сетью коллагеновых волокон, придающих ей прочность и эластичность. При расслаблении мышцы в сарколемме создаются упругие силы, которые при расслаблении растягивают мышечное волокно в исходное положение. Сарколемма отгораживает внутреннее содержимое мышечного волокна от омываемой его межклеточной жидкости. Она обладает свойством избирательной проницаемости для различных веществ. Через нее не проходят высокомолекулярные вещества, такие как жирные кислоты, белки, полисахариды, но легко проходят низкомолекулярные вещества (глюкоза, кетоновые тела, молочная кислота, аминокислоты). Перенос веществ через сарколемму может осуществляться активным путем, что позволяет накапливать внутри клетки некоторые вещества и ионы в большей концентрации, чем снаружи.

Сарколемма имеет мембранный потенциал, который в состоянии покоя равен 90–100 мВ и является необходимым условием для возникновения и проведения возбуждения. Мембранный потенциал возникает благодаря наличию избытка положительных зарядов на наружной поверхности мембраны и избытка отрицательных зарядов на ее внутренней поверхности. Избыток положительных зарядов на внешней поверхности мембраны возникает при работе натрий-калиевых-ионных насосов.

Ионные насосы – это белковые молекулы, встроенные в мембрану клетки или органеллы, которые обеспечивают активный перенос ионов через биологическую мембрану в одном направлении против градиента концентрации этих ионов. Для переноса ионов через мембрану используется энергия АТФ. В мышечной ткани особо важную роль играют ионные насосы, обеспечивающие перенос ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} , которые участвуют в процессах возбуждения и сокращения мышечного волокна. В результате деятельности ионных насосов неравновесная концентрация определенных ионов может различаться по обе стороны мембраны на несколько порядков.

Натрий-калиевый ионный насос – расположен в сарколемме и обеспечивает в покое избирательный перенос ионов Na^+ из саркоплазмы на наружную поверхность сарколеммы в межклеточную жидкость и ионов K^+ из межклеточной жидкости на внутреннюю поверхность сарколеммы, в саркоплазму. На три иона Na^+ , выкачиваемых из клетки, внутрь клетки закачивается два иона K^+ , таким образом, выкачивается больше положительных зарядов, чем поступает внутрь клетки. Благодаря деятельности натрий-калиевых ионных насосов на внешней поверхности сарколеммы преобладают ионы Na^+ и положительные заряды, а на внутренней поверхности – ионы K^+ и большое количество органических анионов, которые приводят к возникновению отрицательного заряда на внутренней поверхности сарколеммы.

К сарколемме подходят окончания двигательных нейронов. Место контакта нервного окончания с сарколеммой называется *нервно-мышечный синапс*. В нервных окончаниях образуется медиатор *ацетилхолин* – посредник при передаче нервного импульса на сарколемму. *Саркоплазматический ретикулум* – внутриклеточная мембранная система взаимосвязанных уплощенных пузырьков и канальцев (цистерн), которая окружает саркомеры миофибрилл. На внутренней мембране саркоплазматического ретикулума расположены белки, способные связывать ионы Ca^{2+} . Кальциевый ионный насос, расположенный в мембранах саркоплазматического ретикулума, в покое переносит ионы Ca^{2+} из саркоплазмы внутрь ретикулума. В результате концентрация ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме может достигать 10^{-3} моль·л⁻¹, тогда как в саркоплазме она намного ниже – около 10^{-7} моль/л. Под воздействием нервного импульса саркоплазматический ретикулум выбрасывает ионы Ca^{2+} в саркоплазму, а после прекращения его действия поглощает ионы Ca^{2+} .

Саркоплазма – внутриклеточная жидкость, заполняющая внутреннее пространство мышечного волокна, омывающая миофибриллы, ядра и различные органоиды клетки. Содержит органические и минеральные вещества, необходимые для жизнедеятельности клетки.

Отличительной особенностью мышечных клеток является наличие *миофибрилл – сократительных элементов*. Они занимают 80% объема мышечного волокна. Располагаются внутри вдоль оси волокна и соединяют полюса клетки. Благодаря миофибриллам мышечные волокна способны укорачиваться. Количество миофибрилл достигает нескольких тысяч в одном волокне. В нетренированных мышцах они расположены рассеяно (диффузно), а в тренированных – сгруппированы в пучки, называемые на поперечных срезах волокна *полями Конгейма*. В пучках миофибриллы сокращаются синхронно.

Миофибриллы построены из большого числа мышечных нитей протофибрилл (филаментов) (рисунок 10.2.). *Протофибриллы* – это миофибриллярные белковые нити двух типов – *толстые (миозиновые)* и *тонкие (актиновые)*, которые, поочередно чередуясь, образуют миофибриллу.

Расположены миофибриллярные нити так, что концы пучков тонких нитей заходят в промежутки между концами пучков толстых нитей. При сокращении миофибриллы каждая тонкая нить может вступать в контакт с тремя толстыми, а одна толстая нить – с шестью тонкими нитями. В одной миофибрилле содержится в среднем 2 500 нитей. Тонкие нити пересечены мембранами – Z-линиями.

Саркомер – участок миофибриллы между соседними Z-линиями, это наименьшая структурная сократительная единица миофибриллы. Каждая миофибрилла состоит из нескольких сотен саркомеров (до 1 000).

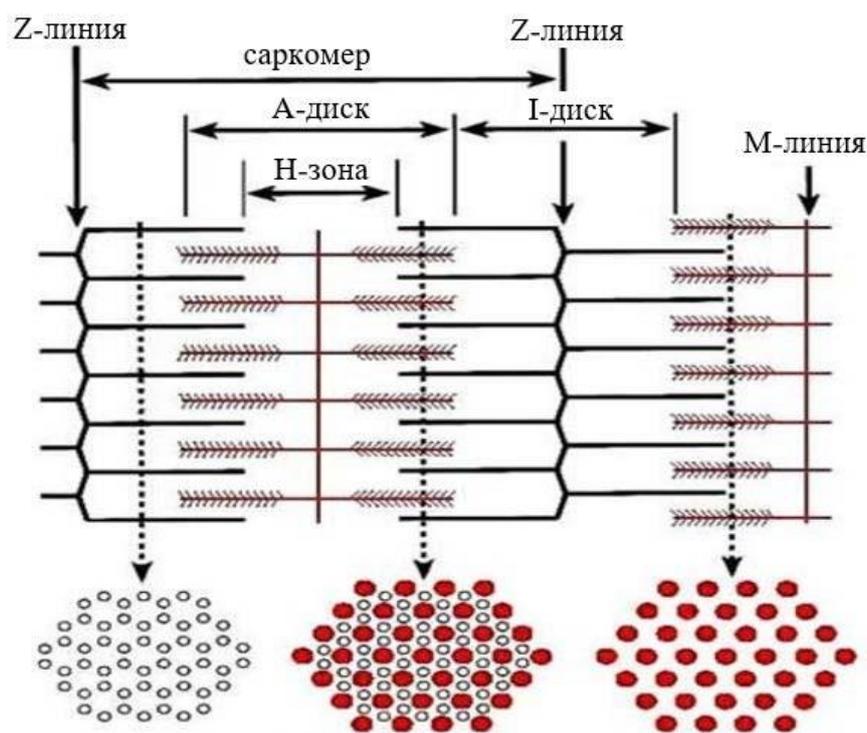


Рисунок 10.2 – Схема строения миофибриллы

Толстые нити состоят из белка миозина. Это простой белок, состоящий из двух полипептидных цепей, образующих двойную спираль. На одном конце эти цепи расходятся и образуют шаровидное образование – *головку* миозина. Остальная часть молекулы называется *хвостом*. В составе толстой нити 300 молекул миозина переплетаются своими хвостами, а их головки выступают из толстой нити наружу.

На головках миозина расположен активный центр фермента АТФ-азы. Посредством ионов Mg^{2+} миозин присоединяет молекулы АТФ и АДФ и взаимодействует с молекулами актина тонких нитей.

Содержание миозина составляет около 55% от общего количества мышечных белков.

Тонкие нити состоят из трех основных белков: *актина*, *тропонина* и *тропомиозана*.

Актин – простой белок, составляющий основу тонкой нити. Образует двойную спираль, содержащую около 300 молекул актина. Доля этого белка составляет 25% от общего количества мышечных белков.

Тропомиозин – белок, состоящий из двух полипептидных цепей, которые обвивают актиновые нити.

Тропонин – белок, присоединенный к тропомиозину и фиксирующий его положение на актиновых нитях. При этом блокируется взаимодействие головок миозина с молекулами актина.

Титин – это гигантский белок поперечно-полосатых мышц, который связывает Z-диск и M-линию саркомера; одиночная молекула титина тянется вдоль половины его длины саркомера. Титин – самый большой из известных белков, состоит из 34350 различных аминокислот. Молекулярная масса белка равна приблизительно 3 000 кДа. Эмпирическая формула этого белка – $C_{132983}H_{211861}N_{36149}O_{40883}S_{693}$. Титин служит матрицей для правильной сборки белков, входящих в состав саркомера. Небулин – гигантский белок с молекулярной массой 600–900 кДа, ассоциирован с тонкими актиновыми филаментами (связывает примерно 200 мономеров F-актина). Регулирует длину актиновых нитей, а, следовательно, и размер саркомеров. Регулирует актин-миозиновое взаимодействие путем ингибирования АТФ-азной активности. Состоит из мономеров, каждый из которых содержит 35 аминокислот. Может связывать кальмодулин, тропомиозин и тропонин. Период полураспада (время, требующееся для исчезновения половины белка в клетке после его синтеза) для этих больших белков составляет примерно 30 часов, что следует учитывать в видах спорта с накоплением мышечной массы. Спортивные достижения, связанные с мышечной активностью зависят от того, насколько синхронно будут сокращаться саркомеры.

Химический состав скелетных мышц

Вода составляет 72–80% массы мышцы, белки – 20%; липиды – 1–1,5%; углеводы (гликоген) – 0,3–3%; минеральные вещества – 1–1,5%.

Среди белков мышц можно выделить:

1. *Белки саркоплазмы* (миоглобин, ферменты) – 30%. *Миоглобин* (хромопротеид), по структуре и функциям сходный с гемоглобином крови и обладающий способностью связывать кислород в несколько большей степени, чем гемоглобин.

2. *Сократительные белки миофибрилл* – 40% (миозин, актин, тропонин, тропомиозин).

3. *Миостромины* – 20%. Коллаген и эластин – простые белки, нерастворимые в воде, механически прочные. Коллагены отличаются высокой механической прочностью, но не способны растягиваться, а эластин отличается упругостью, способен растягиваться в несколько раз и возвращаться к исходной длине при снятии нагрузки. Эти белки входят в состав сарколеммы и Z-линий миофибрилл и участвуют в расслаблении.

4. Белки рибосом, митохондрий, хромосом – 10%.

В состав мышц наряду с белками входят и другие вещества, среди которых азотсодержащие, безазотистые, минеральные вещества:

– азотсодержащие вещества мышц: АТФ (содержание 4,5–5,0 ммоль/кг; 0,25–0,4%).

– креатинфосфат (16–18 ммоль/кг), аминокислоты, мочевины.

– безазотистые вещества мышц: гликоген, молочная кислота, ПВК, липиды, жирные кислоты, глицерин.

Химизм сокращения мышц

При сокращении мышечного функциональных состояния:

1) покой;

2) возбуждение;

3) сокращение;

4) расслабление.

Мышечное волокно в состоянии покоя

Внешняя сторона сарколеммы заряжена положительно ионами Na^+ , а внутренняя – отрицательно ионами кислотных остатков органических кислот и белков. Это создает разность потенциалов, называемую потенциалом покоя (90–100 мВ).

На головках миозина расположены молекулы АТФ с отрицательным зарядом (ATP^{2-}) и активный центр фермента АТФ-азы, также заряженный отрицательно. Активные центры актина блокированы отрицательно заряженным комплексом тропомиозина с тропопином. Таким образом, в состоянии покоя невозможен контакт толстых и тонких нитей и освобождение энергии АТФ.

Мышечное волокно в состоянии возбуждения

Под влиянием нервного импульса выделяется ацетилхолин в нервно-мышечном синапсе, что изменяет проницаемость сарколеммы для ионов Na^+ и они проникают в саркоплазму волокна. Оставшиеся снаружи ионы Cl^- создают отрицательный заряд сарколеммы. Так происходит деполяризация сарколеммы и возникает потенциал действия.

Через Т-систему возбуждение быстро распространяется на все мышечное волокно. Затем проницаемость сарколеммы для ионов Na^+ снижается, а для ионов K^+ увеличивается, они выходят из саркоплазмы наружу в количестве, равном числу поступивших ионов Na^+ . Ионы K^+ нейтрализуют заряд ионов Cl^- и начинает действовать калий-натриевый насос, т. е. активно с затратой энергии АТФ выкачиваются ионы Na^+ из волокна и нагнетаются ионы K^+ в волокно. Достигается исходное распределение ионов. При этом внешняя сторона сарколеммы снова заряжается положительно, а внутренняя – отрицательно.

Мышечное волокно в состоянии сокращения

Вслед за возникновением потенциала действия из саркоплазматического ретикулума освобождаются ионы Ca^{2+} , которые перемещаются

к миофибриллам, присоединяются к тропонину. При этом связь между тропонином, тропомиозином и актином разрывается, тропомиозин поворачивается, открывая активный центр актина. В этом месте к актину присоединяется головка миозина и образуется комплекс актомиозин в виде поперечной *спайки*. Возникновение контакта продвигает тонкую нить на один «шаг». Затем эта связь нарушается и возникает новая между следующей головкой миозина и актином. Снова происходит «шаг» тонкой нити в сторону от диска I к зоне H и т.д. При этом образование каждой спайки сопровождается затратой энергии АТФ. Освобождение энергии АТФ становится возможным благодаря ионам Ca^{2+} , которые отнимают отрицательные заряды с АТФ²⁻ и с активного центра фермента АТФ-азы. При сокращении миофибрилл тонкие нити скользят вдоль толстых и саркомеры укорачиваются.

Расслабление мышечного волокна:

Наступает при прекращении поступления новых двигательных импульсов. Ацетилхолин разрушается ферментом сарколеммы *холинэстеразой*. На мембранах восстанавливается исходное распределение ионов Na^+ и K^+ . Ионы Ca^{2+} активно, т.е. с затратой энергии АТФ, возвращаются в ретикулум. Тропонин и тропомиозин закрывают активные центры актина. Тонкие нити извлекаются из пространства между толстыми нитями диска А. Зона H и диск I приобретают первоначальную длину. Линии Z отделяются друг от друга на исходное расстояние.

В процессе расслабления участвуют белки миостромины (коллагены и эластины). Одиночный двигательный импульс вызывает одиночное сокращение, а длительное напряжение мышцы требует быстро следующих друг за другом двигательных импульсов. При поступлении новых импульсов реакции с 5 по 10 повторяются многократно, так как ионы Ca^{2+} не возвращаются в саркоплазматический ретикулум и поддерживают активное состояние миофибрилл.

Биохимические механизмы мышечного сокращения и расслабления.

Большую роль в этом процессе играют ионы Са и саркоплазматические белки кальсеквестрин и белок с высоким сродством к Са. Эти белки расположены в цистернах саркоплазматического ретикулума. Саркоплазматический ретикулум – это внутриклеточная мембранная система, окружающая мышечные нити. В цистернах ионы Са связаны с кальсеквестрином и «белком с высоким сродством к Са». Кальсеквестрин – кислый гликопротеин с м.м. 45000 Да, способен присоединять 45 молекул Са, второй белок – м.м. 55000 Да связывает 25 молекул Са. Эти белки расположены на внутренней мембране ретикулума. Перенос Са из цистерн происходит по градиенту концентрации простой диффузией; перенос Ca^{2+} из цитоплазмы в цистерны против градиента при участии Ca^{2+} зависимой АТФазы и затраты АТФ. В состоянии покоя система активного транспорта накапливает Са в цистернах. Сокращение мышцы начинается с прихода потенциала действия

на концевую пластинку двигательного нерва. В синапс выделяется ацетилхолин, который связывается с постсинаптическими рецепторами мышечного волокна. Далее потенциал действия распространяется вдоль сарколемы к поперечным трубочкам Т системы. В области Z линий происходит передача сигнала от поперечных трубочек на цистерны саркоплазматического ретикулула.

Деполаризация мембран цистерн приводит к освобождению Ca и началу мышечного сокращения.

1) Ca связывается с субъединицей С тропонина. Это изменяет конформацию всей молекулы тропонина - субъединица I перестает мешать взаимодействию актима с миозином; изменение конформации субъединицы Т передается на тропомиозин.

2) Тропомиозин поворачивается на 20° и открывает закрытые ранее центры в актине для связывания с миозином.

3) Головка миозина, которая в покое представляет собой комплекс $M+АДФ+P_n$, присоединяется к актину перпендикулярно. Причем актин обладает к этому комплексу большим сродством (образование поперечных мостиков).

4) Присоединение актима вызывает быстрое освобождение АДФ и P_n из миозина. Это приведет к изменению конформации и головка миозина повернется на 45% (рабочий ход). Поворот головки, связанной с актеном, вызовет перемещение тонкой нити относительно миозина.

5) К головке миозина, вместо ушедших АДФ и P_n , вновь присоединяется АТФ, образуя комплекс $M + АТФ$. Актин обладает к нему малым сродством, это вызовет отсоединение головки миозина (разрыв поперечных мостиков). Она вновь становится перпендикулярно около тонкой нити.

6) В головке миозина, не связанной с актеном, происходит гидролиз АТФ. Вновь образуется комплекс АДФ + P_n + миозин и все повторяется с 3-его пункта. После прекращения действия двигательного импульса Ca^{2+} с помощью Ca^{2+} – зависимой АТФазы переходит в саркоплазматический ретикулум. Уход Ca из комплекса тропонина приводит к смещению тропомиозина и закрытию активных центров актима, делая его неспособным взаимодействовать с миозином. Мышца расслабляется.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте 2 группы мышечных белков .
2. Сравните по строению и свойствам скелетные, гладкие и сердечную мышцы.
3. Приведите особенности красных и белых волокон.
4. Опишите химизм мышечного сокращения и роль АТФ.
5. Перечислите этапы механизма мышечного сокращения и расслабления.

Тема 11. Энергетика мышечной деятельности

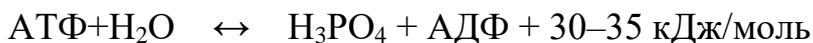
Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) – макроэргическое соединение, молекула которого состоит из аденина (азотистого основания), рибозы (углевода) и трех остатков фосфорной кислоты. Между двумя из них находятся макроэргические связи (~):

аденин-рибоза-фосфат~фосфат~фосфат

Содержание АТФ в скелетных мышцах составляет 2,5–5,0 Ммоль/кг мышц, или 0,25–0,4% и под влиянием спортивных тренировок практически не изменяется.

При гидролизе АТФ распадается при участии фермента АТФ-азы:

АТФ-аза



Критический уровень АТФ в мышцах – это наименьшая концентрация АТФ, при которой мышечные волокна еще способны сокращаться. При снижении уровня АТФ до 2,0–2,5 ммоль/кг в мышечных волокнах угнетается деятельность Ca^{2+} -ионного насоса и сокращения становятся невозможными.

Максимально возможное снижение количества АТФ в мышцах при мышечной деятельности составляет у нетренированных людей до 20%, у спортсменов – до 40–50% от исходного уровня в состоянии покоя.

Роль энергии АТФ при мышечной деятельности заключается в следующем:

1. Поддерживает распределение ионов Na^+ и K^+ на наружной и внутренней стороне сарколеммы в покое, что обеспечивает необходимый биопотенциал на мембране и способствует восприятию возбуждения при поступлении нервного импульса.

2. Осуществляет активный перенос Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум, что обеспечивает низкую концентрацию этих ионов в саркоплазме (10^{-6} – 10^{-9} моль) и высокую концентрацию их в ретикулуме (10^{-3} моль).

3. Обеспечивает процесс скольжения миофибриллярных нитей при сокращении мышц.

4. Осуществляет деятельность Na^+ , K^+ , Ca^{2+} -ионных насосов при расслаблении мышечного волокна, что восстанавливает исходные концентрации этих ионов на сарколемме, в саркоплазме и ретикулуме.

5. Используется для восстановления энергетического потенциала мышц, устранения недоокисленных метоболитов, нормализации процессов ассимиляции и диссимиляции во время отдыха после сокращения мышц.

Ресинтез АТФ – это восстановление АТФ из АДФ за счет других макроэргических веществ или энергии, освобождаемой в митохондриях в результате аэробного окисления веществ.

Показатели кинетики процессов ресинтеза АТФ

Показатели кинетики процессов ресинтеза АТФ – это количественные критерии, характеризующие процессы ресинтеза АТФ (таблица 11.1). К ним

относятся: максимальная мощность, метаболическая емкость, метаболическая эффективность и быстрота развертывания процесса.

Максимальная мощность процесса – это наибольшее количество энергии АТФ, ресинтезируемой за единицу времени в расчете на кг мышц.

Метаболическая емкость процесса – это общее количество энергии АТФ, освобожденной за один цикл процесса.

Метаболическая эффективность процесса это отношение количества энергии, накапливаемой в макроэргетических связях АТФ, к общему количеству освобожденной энергии в данном процессе.

Быстрота развертывания процесса – это время, необходимое для достижения максимальной скорости ресинтеза АТФ в данном процессе.

Таблица 11.1 – Величина показателей кинетики ресинтеза АТФ.

Показатели	КФК-реакция	Гликолиз	Аэробное окисление углеводов
Максимальная мощность, кДж/кг/мин	3,8	2,5	1,8
Быстрота развертывания, с	1,2	3050	60–90
Максимальная емкость, моль АТФ	1	2–3	38
Метаболическая эффективность, %	80	35–50	55–60

Биохимическая характеристика аэробных и анаэробных процессов ресинтеза АТФ. Их роль при мышечной деятельности

Креатинфосфокиназная реакция (КФК-реакция) – один из путей анаэробного ресинтеза АТФ, протекающий по схеме:

КФК



Это самый быстрый, самый мощный и наиболее эффективный процесс ресинтеза АТФ. Однако использование его при мышечной деятельности ограничено лишь кратковременными нагрузками (бег на 100 м, плавание на короткие дистанции, прыжки, метания, тяжелоатлетические упражнения и т. п.), так как запасы КФ в мышцах составляют примерно лишь 14–18 ммоль/кг. Через 5 секунд работы содержание КФ снижается на 30–35%, а через 15-й секунд – наполовину. После этого скорость КФК-реакции резко снижается. Недостатком КФК-реакции является и высокая чувствительность фермента КФК к снижению рН среды, что возможно при значительном накоплении молочной кислоты во время интенсивных анаэробных нагрузок. Активаторами этого фермента являются ионы Ca^{2+} и креатин. Запасы КФ в скелетных мышцах увеличиваются в процессе адаптации организма к скоростным и силовым физическим нагрузкам в 1,5–2 раза. В практике спорта используют прием препаратов аминокислот глицина и метионина, которые участвуют в синтезе КФ. КФК-реакция является основой развития качеств *силы и быстроты*.

Гликолитический ресинтез АТФ – это анаэробный процесс ресинтеза АТФ за счет макроэргических веществ, образующихся при бескислородном окислении глюкозы или гликогена:

$\text{ДФГК} + \text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{ФГК},$

$\text{ФПВК} + \text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{ПВК}.$

Это основной процесс ресинтеза АТФ при физических нагрузках продолжительностью от 20–30 секунд до 2,0–2,5 минут субмаксимальной интенсивности (бег на средние дистанции, плавание на 100 и 200 м, велогонки на треке, длительные ускорения по ходу упражнения). Преимущества этого ресинтеза АТФ перед аэробным процессом состоят в том, что у него меньше быстрота развертывания, более высокая метаболическая мощность, и он не требует участия митохондрий и наличия кислорода. Гликолитический ресинтез АТФ является основой развития качеств *быстроты* и *скоростной выносливости*.

Максимальная интенсивность работы за счет гликолиза может удерживаться 40–60 с. Однако гликолиз малоэкономичен, так как дает в 19 раз меньше энергии, чем аэробный ресинтез АТФ, использует только углеводы как источник энергии и сопровождается накоплением молочной кислоты, что снижает рН среды (до 7,0), отрицательно влияет на белки мышц, осмотическое давление в мышечных волокнах. Это вызывает приток воды из внеклеточной жидкости, набухание волокон и сдавливание нервных окончаний, появление боли в мышцах. Активаторами ферментов гликолиза являются адреналин, ионы Ca^{2+} , АДФ и АМФ.

Аэробный ресинтез АТФ – это процесс окислительного фосфорилирования, при котором энергия транспорта протонов и электронов водорода в дыхательной цепи митохондрий накапливается в молекулах АТФ.

Аэробный ресинтез АТФ характеризуется наибольшей метаболической емкостью, так как в нем используются внутри- и внемышечные источники энергии (углеводы, липиды, белки) и продукты их распада (жирные кислоты, кетоновые тела, аминокислоты, глицерин, молочная кислота). Этот ресинтез АТФ отличается самой большой продолжительностью работы: он функционирует постоянно в течение всей жизни человека. В состоянии покоя скорость аэробного ресинтеза низкая, а при физических нагрузках его мощность может стать максимальной. Преимуществом аэробного ресинтеза АТФ является и высокая экономичность, так как при аэробном окислении освобождается наибольшее количество энергии.

Однако этот процесс требует достаточного количества кислорода в митохондриях, что ограничено функциональным состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма. Изменение структуры и свойств мембран митохондрий при повышенной кислотности среды, набухании митохондрий и свободно-радикальном окислении липидов мембран снижает активность ферментов тканевого дыхания и нарушает аэробный ресинтез АТФ.

В отличие от анаэробных путей ресинтеза АТФ, аэробный механизм требует большего времени для развертывания и имеет наименьшую мощность, поэтому аэробный ресинтез АТФ является ведущим процессом только при длительных нагрузках, начиная с нагрузок продолжительностью более 5–6 минут.

Аэробный ресинтез АТФ – это основа развития качества *выносливости* к длительной работе.

Активаторами ферментов тканевого дыхания при мышечной работе являются АДФ и CO_2 (активирует дыхательный центр мозга, что усиливает кровообращение и улучшает снабжение мышц кислородом).

Аэробные нагрузки – это физические упражнения, при выполнении которых более 60–70% энергии организм получает за счет аэробного ресинтеза АТФ. При этом в первую очередь мышцы используют углеводы: уровень мышечного гликогена снижается на 50–70% за 30–40 мин работы, а истощение общих запасов углеводов в организме на 80–90% происходит за 1–1,5 ч аэробной работы. Источником энергии являются углеводы мышц и печени, липиды.

Анаэробные нагрузки – физические упражнения, при выполнении которых 60–70% энергии организм получает за счет анаэробных процессов. Основными источниками энергии являются КФ и гликоген мышц.

Миокиназная (аденилаткиназная) реакция – это анаэробный ресинтез АТФ из двух молекул АДФ при участии фермента миокиназы (аденилаткиназы):

Эта кратковременная реакция протекает при предельном утомлении мышц, когда другие процессы ресинтеза АТФ становятся малоэффективными, уровень АТФ критически снижается, а содержание АДФ и АМФ возрастает. Полученный импульс энергии может быть решающим в финальном усилии спортсмена. При менее интенсивной работе образующийся АМФ является мощным активатором ферментов фосфорилазы и фосфофруктокиназы, которые усиливают гликолиз и аэробное окисление. Кроме того, при распаде АМФ образуется аммиак, который может нейтрализовать молочную кислоту и предупредить ее накопление и отрицательное воздействие на состояние мышц (см. гликолитический ресинтез АТФ). Таким образом, миокиназная реакция, являясь энергетически малоэффективной, выполняет важную регуляторную роль.

Контрольные вопросы

1. Опишите роль АТФ при мышечной деятельности.
2. Охарактеризуйте механизм ресинтеза АТФ.
3. Особенности гликолитического ресинтеза АТФ.
4. Перечислите преимущества аэробного ресинтеза АТФ.
5. Назовите этапы анаэробного ресинтеза АТФ.

Тема 12. Динамика биохимических процессов при мышечной деятельности

Динамика энергетических процессов. Развитие энергетических процессов происходит упорядоченно и в определенной последовательности. В состоянии покоя функционируют все биохимические процессы, но преобладает аэробный ресинтез АТФ. При работе, в первые мгновения энергия поступает за счет распада имеющихся молекул АТФ. Образующиеся АДФ (неорганический фосфат и ионы Ca^{2+}) являются активаторами ферментов энергетического обмена: КФК, гликолитических и аэробных ферментов, которые усиливают ресинтез АТФ, и резкого падения концентрации АТФ в мышцах не происходит.

Первым в процесс ресинтеза АТФ вступает креатинфосфокиназный ресинтез АТФ. Это связано с активацией КФК ионами Ca^{2+} вместе с миозиновой АТФ-азой. В дальнейшем развивается и достигает своей интенсивности гликолиз. По мере продолжительности ко 2–3 минуте на смену гликолизу приходит аэробный ресинтез АТФ. Такая закономерность развития энергетических процессов в начале мышечной деятельности обусловлена особенностями кинетики процессов ресинтеза АТФ.

Переход энергообеспечения мышечной деятельности с анаэробных ресинтезов на аэробный ресинтез ведет к уменьшению образования энергии за единицу времени, т.е. снижается мощность выполняемой работы.

Вклад различных ресинтезов АТФ в энергообеспечение мышечной работы зависит от интенсивности и продолжительности физической нагрузки. Например, при кратковременной интенсивной работе (бег 100 м) главным источником АТФ является креатинфосфокиназный ресинтез АТФ. При более продолжительной работе (бег 400 м) большая часть АТФ образуется за счет гликолиза. При продолжительных нагрузках (бег 3 000 м и более) энергообеспечение осуществляется за счет аэробного окисления.

Понятие о показателях кислородного обеспечения организма. Кислородное обеспечение организма является одним из решающих факторов, определяющим характер энергосбережения мышечной деятельности.

Показатели кислородного обеспечения организма:

1. **O_2 -запрос** – количество O_2 , необходимое для энергообеспечения организма. В покое составляет 0,2–0,3 л/мин, при мышечной деятельности увеличивается, достигая 30–40 л/мин при выполнении физических нагрузок предельной интенсивности.

2. **O_2 -потребление** – фактически потребляемое количество O_2 . В покое соответствует O_2 -запросу, при длительной непрерывной работе равно 70–90%, при кратковременной интенсивной работе – 5–10% величины O_2 -запроса.

Процесс транспорта O_2 к работающим мышцам заключается в прохождении O_2 из вдыхаемого воздуха в кровь через стенки легочных альвеол

и кровеносных капилляров. Небольшая часть O_2 растворяется в плазме крови (0,3 мл на 100 мл крови), остальная часть O_2 связывается в эритроцитах с гемоглобином с образованием *оксигемоглобина* – основной транспортной формы O_2 . Из крови O_2 поступает в мышечные волокна, где миоглобин переносит его в митохондрии.

МПК – максимальное потребление O_2 достигается при физических нагрузках длительностью 3–4 минуты. Для нетренированных людей равно 3,0–3,5 л/мин (или 40–45 мл/кг/мин), у спортсменов – 5,0–6,0 л/мин (или 60–80 мл/кг/мин). Наиболее высокий МПК наблюдается у стайеров. Работа на уровне МПК удерживается около 10 минут, у выдающихся спортсменов – до 20–30 минут.

3. **O_2 -дефицит** – это часть O_2 -запроса, не удовлетворяемого во время работы, что связано с ограниченными возможностями дыхательной кислородтранспортной систем организма.

4. **O_2 -долг** – это количество O_2 , потребляемое организмом сверх нормы покоя во время отдыха после работы. Чем выше интенсивность работы, тем выше величина O_2 -долга, выраженная в процентах по отношению к O_2 -запросу. Абсолютная величина O_2 -долга зависит от длительности работы. Так, при беге на 100 м она равна 5,5–6,0 л, а при марафонском беге – 25–45 л. Оплата O_2 -долга у спринтера осуществляется в течение 40–60 минут отдыха, а у марафонца – 48 часов и более.

Выделяют два компонента кислородного долга:

1. *Алактатный компонент O_2 -долга* – это часть долга, используемая для восстановления содержания КФ и баланса АТФ, насыщения кислородом гемоглобина и плазмы крови, миоглобина мышц. Этот компонент O_2 -долга невелик (до 50–60 мл O_2 на кг массы) и ликвидируется в течение первых 3–5 минут отдыха.

2. *Лактатный компонент O_2 -долга* – это часть долга, используемая для устранения молочной кислоты, кетоновых тел и других недоокисленных продуктов. Устраняется за 1,5–2 часа.

Устойчивое состояние обмена веществ – это состояние организма во время мышечной деятельности, при котором полностью удовлетворяется O_2 -запрос и обеспечивается наиболее экономный режим работы с невысокой концентрацией молочной кислоты в крови. Характерно для спортсменов в длительных соревнованиях на выносливость (марафон, бег на длинные и сверхдлинные дистанции, с/ходьба, лыжные гонки на 30 и 50 км, велогонки на шоссе на 50 и 100 км, гребля на байдарках и каноэ на 10 км и др.).

Классификация физических упражнений по мощности работы

В зависимости от мощности и продолжительности выполняемой работы и особенностей кислородного обеспечения организма физические нагрузки подразделяются на четыре основные зоны мощности работы: *максимальную, субмаксимальную, большую и умеренную.*

O₂-запрос и O₂-потребление при мышечной деятельности:

1. При работе максимальной мощности поглощение O₂ непрерывно нарастает, но редко достигает МПК, так как работа заканчивается раньше этого и O₂-запрос остается неудовлетворенным.

2. При работе субмаксимальной мощности поглощение O₂ достигает предельно возможных величин, но и они оказываются недостаточными для удовлетворения O₂-запроса организма, который может возрастать в 30–60 раз, а O₂-потребление – не более, чем в 20 раз. 3. При работах большой и умеренной мощности постепенно устанавливается равновесие между O₂-запросом и O₂-потреблением, причем O₂-потребление всегда ниже величины МПК.

Биохимические изменения в организме при мышечной деятельности в различных зонах мощности

Динамика биохимических показателей крови при выполнении физических нагрузок в различных зонах мощности отражает общий характер изменения обмена веществ в органах и тканях.

При нагрузках в максимальной и субмаксимальной зонах мощности в результате работы гликолиза в крови увеличивается содержание лактата. Усиление мобилизации гликогена печени под влиянием повышенной секреции норадреналина и адреналина приводит к повышению уровня глюкозы в крови при кратковременной работе.

При нагрузках в умеренной и большой зонах мощности содержание глюкозы в крови может падать до состояния гипогликемии. Понижение уровня глюкозы в крови при длительной работе связано с понижением уровня гликогена в печени или угнетением его мобилизации. Однако полного исчезновения запасов гликогена в печени не наблюдается даже при длительной утомительной работе.

Увеличение уровня кетоновых тел при длительной работе связано с усилением мобилизации липидов. Однако мобилизация липидов при мышечной деятельности понижается по мере продолжения работы в условиях устойчивого состояния. При этом увеличивается концентрация в крови жирных кислот, глицерина и кетоновых тел.

Высокое содержание глюкозы в крови, поступающей из печени, и молочной кислоты, продуцируемой мышцами, угнетает мобилизацию липидов при кратковременной работе. Низкий уровень глюкозы в крови стимулирует мобилизацию липидов при длительной работе. Липолиз активируется также адреналином и соматотропным гормоном (СТГ).

Белковый обмен организма испытывает наибольшие изменения при очень напряженных и истощающих нагрузках, приводящих к распаду тканевых белков и некоторых белков крови. При этом в различных зонах мощности наблюдается повышение содержания свободных аминокислот, аммиака, мочевины в крови и тканях. При работе в субмаксимальной зоне

мощности и при длительных изнуряющих нагрузках в зонах большой и умеренной мощности возможны явления альбуминурии из-за нарушения проницаемости клеточных мембран в почках.

Контрольные вопросы

1. Укажите сущность динамики энергетических процессов.
2. Перечислите показатели кислородного обеспечения организма.
3. Сравните известные вам компоненты кислородного долга.
4. Приведите классификацию физических упражнений по мощности работы.
5. Назовите биохимические изменения в организме при мышечной деятельности.

Тема 13. Биохимические изменения в организме при утомлении и в периоде отдыха

Утомление и общие закономерности развития

Утомление – это временное снижение работоспособности организма, наступающее в результате очень интенсивной или длительной работы. Это защитная реакция организма предотвращает наступление неблагоприятных изменений, угрожающих здоровью спортсмена.

Глобальное утомление – связано с биохимическими изменениями во многих системах организма и большой массе мышечной ткани.

Локальное утомление – связано с биохимическими изменениями только в некоторых группах мышц или органов.

Биохимические механизмы развития утомления разнообразны и зависят от интенсивности и продолжительности работы.

Однако существуют общие закономерности развития утомления:

- нарушение баланса АТФ/АДФ (снижение концентрации АТФ и увеличение концентрации АДФ) в работающих мышцах;
- существенное расхождение основных источников энергии для определенного вида деятельности;
- снижение потребления O_2 в органах и тканях;
- уменьшение интенсивности синтеза многих ферментов и гормонов;
- нарушение согласованности регуляции обмена веществ ЦНС, эндокринной системой и ферментами;
- значительные потери воды и минеральных солей;
- накопление метаболитов (лактат, мочевины, кетоновые тела);
- изменение рН внутренней среды организма.

ГАМК (γ -аминомасляная кислота) – биологически активное вещество, один из факторов снижения возбудимости и утомления нейронов. Образование ГАМК связано с циклом трикарбоновых кислот Кребса и величиной рН среды. Снижение активности реакций цикла Кребса при дефиците O_2 или резком снижении уровня глюкозы в крови, а также снижение рН при

избытке лактата способствуют накоплению ГАМК. При этом развивается охранительное торможение больших зон коры головного мозга, где расположены центры двигательной активности мышц. Такое состояние ЦНС приводит к резкому снижению работоспособности организма (рисунок 13.1).

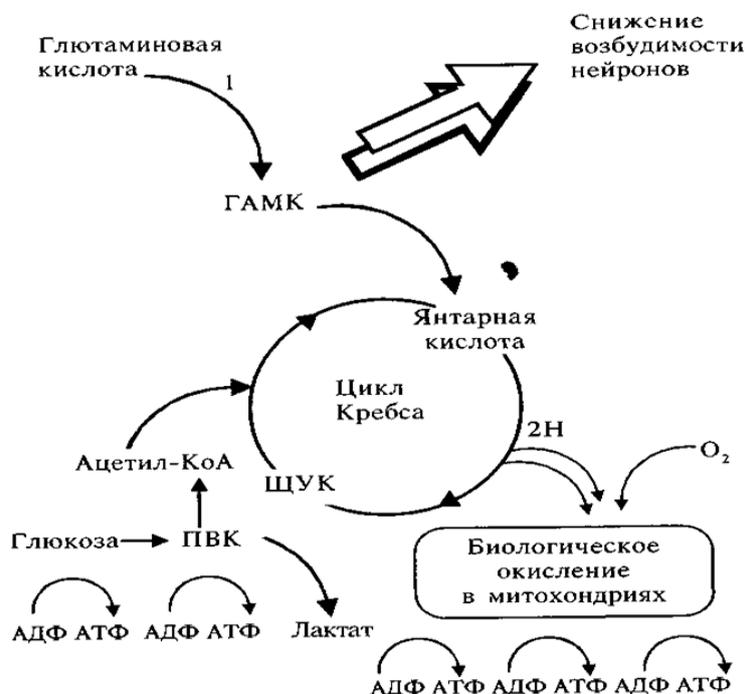


Рисунок 13.1 – Схема действия ГАМК при утомлении

Биохимические факторы утомления при работе максимальной мощности:

- снижение содержания АТФ в мышцах на 30–50%;
- снижение уровня КФ в мышцах за 6–8 с работы;
- гликолиз не достигает максимума, но уровень лактата – высокий (16–18 ммоль/л);
- рН крови снижается до 7,2; – усиливается распад белков;
- нарушается эндокринная регуляция;
- биохимические изменения в ЦНС незначительны.

Биохимические факторы утомления при работе субмаксимальной мощности:

- истощение запасов КФ в мышцах; – снижение рН до 7,0–6,8;
- резкое усиление гликолиза и максимальное увеличение содержания лактата (до 20 ммоль/л и более);
- снижение активности АТФ-азы миозина мышц под влиянием повышенной концентрации H^+ и АДФ;
- снижение внутримышечных запасов гликогена, особенно в белых волокнах;
- набухание митохондрий, разобщение окисления с фосфорилированием. Биохимические факторы утомления при работе *большой* мощности

в основном те же, что и при работе субмаксимальной мощности, но развиваются медленнее и наступают позднее.

Биохимические факторы утомления при работе умеренной мощности приводят к изменениям, таким как гипогликемия, увеличение содержания мочевины и кетоновых тел в крови, большие потери воды и солей.

Биохимические особенности восстановления организма

После прекращения физической нагрузки интенсивность обменных процессов, работа дыхательной и сердечно-сосудистой систем сохраняются на рабочем или близком к рабочему уровню (рисунок 13.2). При этом преобладают аэробные процессы, а активность анаэробных снижается. Кислород тратится не на процессы распада, а на процессы синтеза веществ. Процессы распада сменяются процессами синтеза веществ. В процессы синтеза активно включаются продукты обмена: глюкоза, лактат, кетоновые тела, ПВК, аминокислоты. Из них начинают синтезироваться углеводы, белки, липиды. Примерно через 1–1,5 часа количество метаболитов уменьшается, поэтому необходимо своевременное питание для дальнейшего восстановления организма.

Восстановление делится на *срочное* и *отставленное*:

1. *Срочное восстановление* – это этап устранения продуктов анаэробного обмена, главными из которых являются креатин и лактат. Креатин устраняется в течение 5 минут в условиях повышенного потребления O_2 (алактатный O_2 -долг).

Лактат используется внутренними органами. Так, в миокарде он окисляется до CO_2 и H_2O , в печени превращается в глюкозу. В почках часть лактата окисляется до CO_2 и H_2O , а часть удаляется из организма с мочой. Потовые железы тоже способствуют удалению лактата с потом. Устранение избытка лактата происходит за 1–2 часа при повышенном потреблении O_2 (лактатный O_2 -долг).



Рисунок 13.2 – Расходование энергетических ресурсов организма при мышечной деятельности

2. *Отставленное восстановление* – это этап восстановления запасов веществ и внутриклеточных структур, поврежденных во время работы. Гликоген мышц и печени синтезируется из глюкозы в течение 24–36 ч. Липиды

восстанавливаются за 36–48 ч, а белки мышц синтезируются из аминокислот в течение 48–72 ч.

Восстановление внутриклеточных структур (миофибрилл, митохондрий, клеточных мембран) протекает 72–96 ч. Восстановление протекает *гетерохронно* или разновременно. Различные классы веществ восстанавливаются не одновременно, а в определенной последовательности. Так, в мышцах восстановление веществ идет в следующей последовательности: КФ, гликоген, липиды, белки. Неодновременно происходит восстановление органов и тканей. Быстрее всех восстанавливаются головной мозг и сердце, позднее мышцы, печень и запасы жиров в депо организма.

Время восстановления организма после нагрузки зависит от веществ, использованных в работе (таблица 13.1).

Таблица 13.1 – Время полного восстановления организма после соревновательных нагрузок.

Зона мощности работы	Время восстановления
Максимальная	1–2 ч
Субмаксимальная	2–5 ч
Большая	От 5–7 до 24 ч
Умеренная	От 1 до 3–5 суток

Длительность удержания анаболической фазы обмена веществ определяется в основном следовыми биохимическими изменениями в ЦНС и эндокринной системе, остающимися после работы. При достаточно продолжительном сохранении анаболической фазы обмена происходит не только восстановление израсходованных веществ до исходного уровня, но и их сверхвосстановление – *суперкомпенсация* (рисунок 13.1).

Суперкомпенсация веществ превышает исходный уровень от 3–5 до 10–20%. Амплитуда и продолжительность суперкомпенсации веществ зависят от биохимических сдвигов во время работы. Например, после кратковременных интенсивных упражнений эта фаза наступает раньше и сохраняется меньший промежуток времени, чем после длительной работы, когда суперкомпенсация наступает позднее и сохраняется более длительное время.

Общие закономерности фазы суперкомпенсации

Основной причиной появления суперкомпенсации веществ является длительное повышение содержания в крови гормонов, стимулирующих синтез веществ в восстановительный период. К ним относятся инсулин, тестостерон, соматотропин и др.

Контрольные вопросы

1. Назовите признаки утомления и закономерности его развития.
2. Роль ГАМК в утомлении.
3. Приведите примеры биохимических факторов утомления при работе максимальной и умеренной мощностей.
4. Перечислите биохимические особенности восстановления организма.
5. Сравните срочное и отставленное восстановление организма.

Тема 14. Биохимическая характеристика качеств силы, быстроты и выносливости спортсмена

Биохимические основы качества силы

Сила – способность организма развивать максимальные мышечные напряжения для преодоления сил сопротивления соперника, спортивного снаряда или внутренних сопротивлений, возникающих за счет биомеханических особенностей движений спортсмена.

Биохимическая основа силы мышц и организма – это увеличение в процессе тренировки содержания сократительных белков и их АТФ-азной активности, развитие анаэробных систем ресинтеза АТФ преимущественно за счет креатинфосфокиназного механизма.

Соревновательные упражнения на силу – это кратковременные нагрузки в зоне максимальной мощности. Например, подъем штанги и толкание ядра составляет 3–5 с, метание молота – 6–7 с.

Тренировочные упражнения на силу – это кратковременные нагрузки с большими отягощениями (от 75–80% до околопредельных и предельных нагрузок). Анаэробный характер этих нагрузок сопровождается существенным нарушением баланса АТФ, расходом КФ мышц и повышенным содержанием аммиака, мочевины и свободных аминокислот в крови и тканях организма. Под влиянием адреналина повышается уровень глюкозы в крови.

Биохимическими результатами многолетней силовой тренировки могут быть гипертрофия скелетных мышц, увеличение количества миофибрилл, увеличение содержания сократительных белков в миофибриллах, увеличение АТФ-азной активности миозина и активности КФК, увеличение содержания КФ.

Биохимические основы качества быстроты

Быстрота – это способность организма выполнять физические упражнения с максимальной частотой движений и обеспечивать наивысшую скорость перемещения тела или его частей в пространстве.

Биохимические основы качества быстроты – это максимальное развитие в процессе тренировки ферментных систем анаэробного энергообеспечения организма, значительное повышение АТФ-азной активности миозина, увеличение содержания сократительных белков в мышцах.

Соревновательные упражнения на быстроту – это физические нагрузки максимальной и кратковременные субмаксимальной зон мощности. Продолжительность работы составляли от 6–20 с при беге на 60, 100 и 200 м и до 25–50 с при плавании на 50–100 м, беге на 400 м, беге на коньках на 500 м и т.д.

Тренировочные упражнения на быстроту – это физические нагрузки типа соревновательных в зоне максимальной мощности работы от 3–5 до 10–20 с в плавании, конькобежном спорте и длинном спринте в легкой атлетике. В тренировке спринтеров применяются упражнения с большой

частотой движений и пробегание коротких отрезков дистанций в 2/3 силы на высокой скорости с хода и переходом на свободный бег.

Биохимические результаты многолетней скоростной тренировки: увеличение количества источников энергии (КФ и гликогена) в мышцах, развитие анаэробных ферментных систем ресинтеза АТФ (КФК и ферментов гликолиза), увеличение АТФ-азной активности миозина, увеличение содержания сократительных белков в мышцах.

Биохимические основы качества выносливости

Выносливость – это способность организма выполнять работу необходимой мощности в течение определенного промежутка времени.

Биохимическая основа выносливости к длительной работе – это развитие аэробных ферментных систем энергообеспечения организма, значительное увеличение его энергетических запасов (гликогена мышц и печени, фосфолипидов).

Соревновательные упражнения на выносливость относятся к нагрузкам большой и умеренной зон мощности.

В зоне большой мощности продолжительность работы 7–40 мин (бег на 3–10 км, спортивная ходьба 5–10 км, плавание 800–1 500 м, коньки 10 000 м и др.).

В зоне умеренной мощности продолжительность работы до 2–5 ч (спортивная ходьба на 20 и 50 км, марафон, лыжные гонки на 30–50 км, биатлон, велогонки на шоссе и др.)

Тренировочные упражнения на выносливость к длительной работе – это продолжительные нагрузки большой и умеренной зон мощности. Систематически выполняется большой объем непрерывной аэробной работы продолжительностью 2–4 ч. При тренировке выносливости в видах спорта с продолжительностью работы до 1 часа используются переменный и интервальный методы тренировки. Объем непрерывной работы умеренной мощности не превышает 1,5–2 ч.

Биохимические результаты многолетней тренировки на выносливость к длительной работе: увеличивается содержания гликогена в мышцах и печени (на 50–70%), повышается активность ферментов аэробного энергообеспечения в мышцах (цикл Кребса, дегидрогеназы и др.), увеличивается содержание миоглобина в мышцах (более чем в 1,5 раза), усиливается мобилизация липидов из жировых депо и их активное окисление. *Общая выносливость* – это способность спортсмена выполнять неспецифические нагрузки. Такими нагрузками, например, для футболиста, могут быть кросс, лыжные гонки, плавание, подвижные игры.

Специальная выносливость – это способность спортсмена выполнять нагрузки, специфические для данного вида спорта и требующие технической, тактической и психологической подготовки спортсмена. Так, у бегунов на средние дистанции, спринтеров развивается скоростная выносливость, а у борцов, гребцов, тяжелоатлетов – силовая выносливость.

Алактатная выносливость характеризуется наибольшим временем работы в зоне максимальной мощности, при которой главным источником энергии является креатинфосфокиназная реакция. Наибольшей алактатной выносливостью обладают мышцы с преобладанием белых волокон.

Лактатная выносливость характеризуется выполнением физических нагрузок в зоне субмаксимальной мощности, при которых основным источником энергии служит гликолиз. Наибольшей лактатной выносливостью обладают белые мышечные волокна, богатые гликогеном.

Другой фактор, определяющий лактатную выносливость – это резистентность мышечных волокон и всего организма в целом к повышению кислотности вследствие накопления лактата в мышцах и крови.

Аэробная выносливость проявляется при выполнении продолжительных упражнений умеренной мощности, которые обеспечиваются энергией, главным образом, за счет аэробного окисления. Эта выносливость определяется следующими факторами: запасами в организме источников энергии, доставкой кислорода в работающие мышцы и развитием в работающих мышцах митохондриального окисления. Источниками энергии являются *углеводы, жирные кислоты, кетоновые тела, аминокислоты*.

Транспорт кислорода в мышцы обеспечивается кардиореспираторной системой. Поэтому важно функциональное состояние сердечнососудистой и дыхательной систем, кислородная емкость крови, зависящая от количества эритроцитов и содержания в них Hb. Внутримышечные факторы аэробной выносливости – это размер и количество митохондрий, содержание миоглобина. Наибольшей аэробной выносливостью обладают красные мышечные волокна.

Оценка аэробной выносливости проводится по показателям МПК и ПАНО. Между МПК и аэробной выносливостью существует четкая корреляция: нагрузку одинаковой интенсивности дольше выполняют спортсмены с большей величиной МПК. Под влиянием тренировки МПК может увеличиться на 40% и более.

При низких значениях ПАНО в организме слабо развито аэробное энергообеспечение и поэтому даже при выполнении нагрузок невысокой интенсивности организм включает гликолиз, ведущий к образованию лактата и росту кислотности. При этом снижается активность ферментов аэробного ресинтеза АТФ, ухудшается доставка кислорода к митохондриям, что сокращает продолжительность работы.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение силе и биохимической основе силы мышц.
2. Объясните биохимические основы качества быстроты.
3. Назовите биохимические основы выносливости.
4. Сравните упражнения на силу с упражнениями на быстроту и выносливость.
5. Опишите специальную выносливость.

Тема 15. Биохимический контроль в спорте

Цели, задачи и организация биохимического контроля

Цель биохимического контроля в спорте – всестороннее изучение закономерностей биохимической адаптации организма спортсмена к интенсивным тренировочным и соревновательным нагрузкам, дальнейшее развитие и совершенствование биохимических основ теории и методики спортивной тренировки.

Задачи биохимического контроля в спорте:

1. Диагностика спортивной работоспособности и тренированности спортсмена.
2. Биохимическая оценка срочного, отставленного и кумулятивного эффектов тренировки.
3. Биохимическая оценка эффективности действия специальных средств и факторов питания, используемых для повышения работоспособности, ускорения восстановления и улучшения адаптации организма к физическим нагрузкам.
4. Выявление случаев перенапряжения и перетренированности организма.
5. Осуществление антидопингового контроля.

Виды биохимических тренировочных эффектов

Виды биохимических тренировочных эффектов – это определенные последовательные этапы биохимической адаптации организма спортсмена в процессе тренировки. Различают три основных вида биохимических тренировочных эффектов: *срочный, отставленный, кумулятивный*.

Срочный тренировочный эффект – это изменения биохимических показателей обмена веществ, которые наступают непосредственно во время мышечной деятельности и могут сохраняться на достигнутом уровне в течение очень короткого промежутка времени после ее окончания (по показателям крови 1–3 минуты).

Отставленный (отдаленный) тренировочный эффект – это биохимические изменения обмена веществ, которые происходят в организме в восстановительный период. Отличительной чертой этого периода является наступление фазы суперкомпенсации веществ и восстановление организма.

Кумулятивный (накопительный) тренировочный эффект это биохимические адаптационные изменения в организме спортсмена, происходящие в течение продолжительного периода тренировки. Он включает множество срочных и отставленных эффектов предыдущих этапов подготовки. Позволяет оценить специфичность биохимической адаптации организма спортсмена при многолетней тренировке, составить прогноз дальнейшей перспективы его совершенствования.

Выбор тестов и биохимических методов. Основные требования, предъявляемые к методам биохимических исследований и их организации следующие:

- должны в наибольшей степени отражать состояние изучаемой функции организма;
- быть наименее травматичными;
- быть стандартными, чтобы можно было сопоставлять результаты;
- должны соблюдаться сроки обследования спортсменов: в состояниях покоя, после мышечной деятельности и через определенные отрезки времени восстановительного периода;
- обследования должны проводиться в одно и то же время суток. Объекты биохимических исследований – это, в основном, биологические жидкости (кровь, моча, слюна, пот) и мышечная ткань. По изменению состава крови можно судить о состоянии внутренней среды организма в покое, при мышечной деятельности, в период отдыха.

Для многих исследований требуется небольшое количество крови (0,01–0,05 мл), поэтому берут ее из безымянного пальца руки либо из ребра мочки уха. После выполненной физической работы забор крови рекомендуется проводить спустя 3–7 мин, когда наступают наибольшие биохимические изменения в ней.

При физических нагрузках и воздействии других факторов среды, а также при патологических изменениях обмена веществ или после применения фармакологических средств содержание отдельных компонентов крови существенно изменяется. Следовательно, по результатам анализа крови можно охарактеризовать состояние здоровья человека, уровень его тренированности, протекание адаптационных процессов и др.

По изменению количественного и качественного состава мочи можно судить о состоянии обмена веществ в организме при мышечной деятельности. С мочой из организма выводятся избыток воды, многие электролиты, промежуточные и конечные продукты обмена веществ, гормоны, витамины, чужеродные вещества. Суточное количество мочи (диурез) в норме в среднем составляет 1,5 л. Мочу собирают в течение суток, что вносит определенные затруднения в проведение исследований. Иногда мочу берут дробными порциями (например, через 2 ч), при этом фиксируют порции, полученные до выполнения физической работы и после нее. Моча не может быть достоверным объектом исследования при кратковременных тренировочных нагрузках, так как сразу после их выполнения весьма сложно собрать необходимое количество мочи для ее анализа.

При различных функциональных состояниях организма в моче могут появляться химические вещества, не характерные для нормы: глюкоза, белок, кетоновые тела, желчные пигменты и др. Определение этих веществ может использоваться для контроля эффективности тренировочного процесса и состояния здоровья спортсмена.

Слюна обычно используется параллельно с другими биохимическими объектами. В слюне определяют электролиты (Na^+ и K^+), активность ферментов (амилазы), рН. Существует мнение, что слюна, обладая меньшей, чем кровь, буферной емкостью, лучше отражает изменения кислотно-щелочного равновесия организма человека. Однако как объект исследования слюна не получила широкого распространения, поскольку состав ее зависит не только от физических нагрузок и связанных с ними изменений внутриклеточного обмена веществ, но и от состояния сытости («голодная» или «сытая» слюна).

Мышечная ткань является очень показательным объектом биохимического контроля мышечной деятельности, однако используется редко, так как образец мышечной ткани необходимо брать методом игольчатой биопсии. Для этого из исследуемой мышцы с помощью специальной иглы берется небольшой кусочек ткани (2–3 мг), которая сразу же замораживается в жидком азоте. В дальнейшем проба подвергается структурному и биохимическому анализу. В ней определяют количество сократительных белков (актина и миозина), АТФ-азную активность миозина, показатели энергетического потенциала (содержание АТФ, гликогена, креатинфосфата), продукты энергетического обмена, электролиты и другие вещества. По их содержанию судят о составе и функциональной активности мышц, их энергетических возможностях, а также изменениях, которые происходят при воздействии однократной физической нагрузки или долговременной тренировки.

Успешное решение проблем биохимического контроля в спорте требует внимательного подбора *тестирующих физических нагрузок (тестов)* для оценки специальной работоспособности спортсменов. Используемые кратковременные тесты должны оказывать значительное воздействие на ведущие для данного вида спорта функции организма. По характеру воздействия на обмен веществ они должны либо соответствовать, либо максимально приближаться к воздействию соревновательных нагрузок.

Среди лабораторных тестов наиболее распространенными являются виды велоэргометрических нагрузок, степ-тест, комбинированные медицинские функциональные пробы. К специальным тестам относятся дозированные физические нагрузки, соответствующие данному виду спорта.

Степ-тест (гарвардский степ-тест) – это физическая нагрузка в виде подъема на скамью высотой 45 см (для женщин) и 50 см (для мужчин) в заданном темпе: для мужчин 30 подъемов в минуту в течение 5 мин, а для женщин – 24 подъема в минуту в течение 3 мин. Степ-тест позволяет оценить аэробную работоспособность спортсмена.

Велоэргометрические нагрузки – это физические нагрузки на велоэргометре для определения не только аэробной, но и анаэробной работоспособности спортсмена. Например, ступенчато возрастающая нагрузка каждые 2 мин с начальной мощностью 50 Вт и скоростью вращения педалей

75 об/мин. Через каждые 2 мин мощность увеличивается на 50 Вт и так до индивидуального предела (200, 500 Вт и более).

Определение аэробной работоспособности проводится при работе в режиме устойчивого состояния организма: скорость вращения педалей 75 об/мин при мощности 50 Вт. Время работы 6 или 2–3 мин. (чем выше уровень тренированности спортсмена, тем короче время вработывания). Затем мощность увеличивают через те же промежутки времени до тех пор, пока ЧСС не достигнет 170 уд/мин. При этой мощности работа продолжается непрерывно до увеличения частоты пульса на 6–8 уд/мин. Это работа на уровне МПК и обычно ее выполняют 6–8 мин, число ступеней не превышает 4–5.

Нагрузки-тесты в скоростно-силовых и технических видах спорта – специальные тесты в виде прикидок в данном виде спорта. В этом случае сохраняется специфичность нагрузки, связанная с положением тела, условиями работы и использованием только необходимых мышц.

Стандартные физические нагрузки – это строго дозированные нагрузки, доступные не только спортсменам, но и нетренированным людям. К ним относятся степ-тест, велоэргометрия, нагрузки на тредбане (движущейся ленте с фиксируемой скоростью движения) и др.

Стандартные нагрузки позволяют выявить индивидуальные различия обмена веществ и используются для характеристики уровня тренированности организма. После стандартной физической нагрузки значительные биохимические сдвиги обнаруживаются у менее тренированных спортсменов.

Максимальные физические нагрузки – это нагрузки, наиболее характерные для данного вида спорта и выполняются они с максимально возможной интенсивностью для данного упражнения. После таких нагрузок, выполняемых в условиях соревнования или в виде прикидки, в тренированном организме возможны более значительные биохимические изменения, которые не характерны для нетренированных людей.

Диагностика состояния организма на основании биохимических показателей

Диагностика состояния организма спортсмена по основным биохимическим показателям крови и мочи

Глюкоза – это простой углевод, содержащийся в крови в количестве 3,3–6,0 ммоль/л (норма покоя). После мышечной деятельности возможны варианты изменения уровня глюкозы в зависимости от мощности работы. При кратковременных нагрузках максимальной и субмаксимальной мощности уровень глюкозы увеличивается вследствие мобилизации гликогена печени, при длительной работе большой мощности в течение 30–40 мин содержание глюкозы обычно сохраняется на уровне покоя, а при длительной изнуряющей работе в зоне умеренной мощности может снизиться до 2,5–2,7 ммоль/л (состояние гипогликемии).

Таким образом, по изменению содержания глюкозы в крови можно судить о мобилизации и степени использования углеводов – основных источников энергии в организме.

У здорового человека глюкоза в моче отсутствует. У спортсменов она может появиться при интенсивной мышечной деятельности, эмоциональном возбуждении перед стартом и при избыточном поступлении углеводов с пищей (пищевая глюкозурия) в результате значительного увеличения ее содержания в крови (сильной гипергликемии). Появление глюкозы в моче при физических нагрузках может свидетельствовать о чрезмерно интенсивной мобилизации гликогена в печени, а также изменении проницаемости почечных канальцев при сильном утомлении организма.

Молочная кислота или ее соль лактат являются конечными продуктами гликолиза (анаэробного окисления углеводов). Из мышц молочная кислота поступает в кровь, причем это происходит постепенно, достигая максимума на 3–7 мин после окончания работы.

Нормальный уровень молочной кислоты в покое равен 0,5–1,5 ммоль/л и существенно увеличивается при выполнении интенсивной физической работы, особенно в зоне субмаксимальной мощности у нетренированных людей до 5–6 ммоль/л, у спортсменов – до 20 ммоль и более. При нагрузках аэробного характера ее уровень не превышает 5–8 ммоль/л.

Снижение содержания молочной кислоты у одного и того же спортсмена при выполнении стандартных нагрузок на разных этапах тренировочного процесса свидетельствует об улучшении тренированности, а повышение – об ухудшении.

Значительное увеличение уровня молочной кислоты после выполнения нагрузки субмаксимальной мощности свидетельствует о более высоком уровне тренированности спортсмена.

Таким образом, по изменению содержания молочной кислоты в крови можно определять анаэробные гликолитические возможности организма.

Мочевина – показатель состояния азотистого, в первую очередь, белкового обмена. При физических нагрузках, адекватным возможностям спортсмена, уровень мочевины практически не изменяется. При большом утомлении уровень мочевины увеличивается до 10–13 ммоль/л и более.

Сохранение повышенного уровня мочевины в крови, взятой натощак после ночного отдыха, свидетельствует о незаконченном восстановлении организма. Нормализация уровня мочевины указывает на успешное восстановление организма после тяжелой физической нагрузки.

Понятие об антидопинговом контроле в спорте

К допингам относят биологически активные вещества или факторы специального воздействия на организм, которые повышают работоспособность спортсмена, зачастую в ущерб здоровью. Определяют допинговые вещества в моче и крови.

Существует следующая классификация допинговых веществ. Классы запрещенных препаратов:

S1 – анаболические вещества. Тестостерон и его производные. При правильном применении дают значительный прирост массы тела и увеличение силы мышц. Анаболические стероиды также приводят к появлению некоторых специфических психологических эффектов. К ним относятся общий психологический «подъем», желание тренироваться и преуспевать. В то же время по механизму обратной связи анаболические стероиды угнетают выработку эндогенного гормона у мужчин, что приводит к патологическим состояниям после прекращения курса. Вмешательство в нормальную гормональную деятельность может вызывать рост опухолей, проявление психических синдромов, печеночную и почечную дисфункции, нарушение функций сердечно-сосудистой системы, в том числе изменения в липидном обмене.

S2 – гормоны и гормоноподобные вещества (эритропоэтин, гормон роста, инсулины, кортикотропины).

S3 – β 2-адреномиметики (эфедрин, кленбутерол). Используют в качестве анаболических средств, а также средств, улучшающих проходимость дыхательных путей, и, соответственно, увеличивающих транспорт кислорода в ткани.

S4 – вещества с антиэстрагенной активностью. Используются в профессиональном спорте в целях торможения преобразования тестостерона в женские половые гормоны, а также для увеличения мышечной массы.

S5 – диуретики и другие маскирующие вещества. Лекарственные средства разного химического строения, которые способствуют увеличению образования и выделения мочи. Используются для сгонки веса, в бодибилдинге – для улучшения рельефности мышц. Применяются для выведения из организма других допингов. Следствие применения – обезвоживание и мышечные судороги.

S6 – стимуляторы (запрещены только во время соревнований). Оказывают стимулирующее воздействие на ЦНС (амфетамин, фенамин, кокаин др.). В организме существуют «предохранители», которые не позволяют до конца расходовать заложенные резервы. Стимуляторы их убивают, и спортсмен черпает свои силы из «неприкосновенного запаса». Использование стимуляторов может привести к различным побочным эффектам и даже к смерти.

S7 – наркотические анальгетики (запрещены только во время соревнований). Они обладают выраженным болеутоляющим эффектом с преимущественным влиянием на ЦНС. Снижают боль, увеличивают болевой порог настолько, что сложно распознать насколько серьезна травма. Вызывают психическую и физическую зависимость (морфин, опий).

S8 – каннабиноиды (запрещены только во время соревнований). Обладают эйфоригенным и галлюциногенным действием (марихуана, гашиш, гашишное масло).

S9 – глюкокортикостероиды (запрещены только во время соревнований).

P1 – алкоголь – этиловый спирт (запрещены только на соревнованиях в отдельных видах спорта).

Виды спорта, в которых запрещено использовать алкоголь – это авионавтика, боулинг, каратэ, стрельба из лука, современное пятиборье (для стрельбы), автомобильный спорт, мотоспорт, водный моторный спорт.

P2 – β -адреноблокаторы (запрещены только на соревнованиях в отдельных видах спорта). Были созданы как средства лечения ишемической болезни сердца, блокирующие адренергическую передачу возбуждения. Снижают частоту сердечных сокращений и антиаритмический эффект, однако они снижают выносливость и повышают утомляемость.

Виды спорта в которых запрещено использовать β -адреноблокаторы – это авионавтика, стрельба, стрельба из лука, бильярдный спорт, бобслей, керлинг, бридж, гимнастика, боулинг, борьба, современное пятиборье (для стрельбы), автомобильный спорт, мотоспорт, водный моторный спорт, парусный спорт.

В список входит более 140 видов различных препаратов, список постоянно обновляется.

Допинговые методы

Кровяной допинг (забор крови у спортсмена за определенный срок до соревнований и вливание ее обратно непосредственно перед стартом). Приводит к развитию аллергии, сыпи, лихорадки, нарушению функций почек, перегрузки кровообращения, образованию сгустков крови и развитие метаболического шока.

Фармакологические, химические и механические манипуляции с биологическими жидкостями (маскирующие вещества, подмена проб, подавление выделение мочи и др.)

К использованию допинга приравниваются: отказ от предоставления проб; нарушение требований доступности спортсмена; фальсификация или попытка фальсификации в сфере допинг контроля; обладание запрещенными препаратами или методами; распространение запрещенного препарата или метода; назначение или попытка назначения спортсмену любого запрещенного препарата или метода, подстрекательство, помощь, потворство, укрывательство и любой другой вид соучастия в невыполнении требований или при попытке невыполнения.

Контрольные вопросы

1. Назовите цель и задачи биохимического контроля в спорте.
2. Приведите примеры видов биохимических тренировочных эффектов
3. Обоснуйте выбор тестов и биохимических методов.
4. Сравните стандартные физические нагрузки с максимальными.
5. Приведите примеры запрещенных препаратов и раскройте методы антидопингового контроля в спорте.

Тема 16. Биохимическая характеристика отдельных видов спорта

Биохимическая характеристика циклических видов спорта

В зависимости от структуры соревновательных физических нагрузок и особенностей их биологического воздействия на организм все виды спорта можно подразделить на *циклические, ациклические и виды спорта с переменной мощностью работы*.

Циклические виды спорта это виды спорта, в которых соревновательные нагрузки представляют собой завершённые циклы движений, непрерывно повторяющиеся в течение всего периода соревновательной деятельности. К таким нагрузкам относятся легкоатлетический бег, лыжные гонки, плавание, гребля, велогонки, спортивная ходьба и др. В зависимости от мощности и продолжительности работы соревновательные нагрузки в циклических видах спорта могут относиться к различным зонам мощности: максимальной, субмаксимальной, большой и умеренной. Биохимические изменения в организме при выполнении таких нагрузок в основном соответствуют биохимическим параметрам характеристики определенной зоны мощности работы. Различия в биохимическом действии таких нагрузок на организм относительно небольшие и в основном связаны со спецификой вида спорта, структурой выполняемого упражнения и условиями, в которых проводятся соревнования: беговая дорожка стадиона, лыжная трасса на пересеченной местности, плавательный бассейн, техника (стиль) преодоления дистанции, влияние условий окружающей среды и др.

Легкоатлетический бег это циклические соревновательные упражнения, в основе которых лежит беговой шаг с фазой полета с ноги на ногу. Все виды соревновательных нагрузок в беге подразделяют на спринтерский бег (короткий и длинный спринт), бег на средние дистанции, бег на длинные дистанции, бег на сверхдлинные дистанции. Соревновательные нагрузки в беге на разные дистанции сохраняют единую схему беговых движений, но относятся к различным зонам мощности работы и имеют свои особенности адаптации организма.

Спринтерский бег – это бег на короткие дистанции: 60, 100 и 200 м. Работа предельной интенсивности в зоне максимальной мощности. Скорость в беге на 100 м может достигать около 10,4 м/сек (мировой рекорд – 9,58 сек). Спортсмен должен обладать высоким уровнем развития скоростных и скоростно-силовых качеств (высокая АТФ-азная активность мышц, высокое содержание сократительных белков миофибрилл и развитие сократительного аппарата мышц в целом, высокое содержание креатинфосфата в мышцах). Дефицит кислорода может достигать 90–95% от запроса. Поэтому при беге на 60 и 100 м основным энергетическим процессом ресинтеза АТФ является креатинфосфокиназный, а в беге на 200 м он сочетается с использованием гликолитического процесса.

Спринтерский бег связан с большим эмоциональным и физическим напряжением организма. Он сопровождается сильным возбуждением ЦНС и выделением в кровь больших количеств адреналина. По этим причинам содержание глюкозы в крови повышается уже в предстартовом состоянии и достигает 7–8 ммоль/л после бега. Уровень лактата в крови может возрастать после бега на 100 и 200 м до 10–12 ммоль/л.

Длинный спринт – бег на 400 м. По длительности работы (43,5–50 с) и дефициту кислорода (до 80%) он относится к кратковременным нагрузкам зоны субмаксимальной мощности. Скорость бега может достигать 9,2 м/с. Особенности биологического воздействия на организм сходны с воздействием короткого спринта, но специальная скоростная выносливость связана больше с гликолитическим ресинтезом АТФ и использованием резервов гликогена мышц. В мышцах и крови более значительно возрастает содержание молочной кислоты, чем при беге на 100 и 200 м, достигая величин 15–17 ммоль/л, гипергликемия по содержанию глюкозы в крови достигает 9–10 ммоль/л.

Бег на средние дистанции – это бег на дистанции 800, 1000, 1500 м, 1 милю. По длительности работы (1.41,11–1.50,00 на 800 м и 3.26,04–3.35,00 на 1500 м) и дефициту кислорода (соответственно – около 70–80% и 50–60%) относится к более продолжительным нагрузкам субмаксимальной мощности. Скорость в беге на 800 м может достигать 7,9 м/с, в беге на 1500 м – 7,2 м/с. Специальная скоростная выносливость бегунов на средние дистанции в основном связана с гликолитическим ресинтезом АТФ и использованием гликогена мышц в качестве основного источника энергии. Бег на 800 м может сопровождаться наиболее высокими величинами лактата в крови (до 20–25 ммоль/л) и снижением рН крови до 7,1–7,0. На дистанции 1500 м эти показатели несколько ниже, так как на второй половине дистанции в мышцах наряду с гликолизом начинает активнее использоваться и аэробный процесс ресинтеза АТФ, в энергетику включаются липиды.

Бег на длинные дистанции – это бег на 3000 м (гладкий и с препятствиями), 5 000 и 10 000 м. По длительности работы (7.20–8.00 на 3 000 м, 12.37,35–13.00 на 5000 м и 26.17,59–29.00 на 10 000 м) и дефициту кислорода (примерно до 20–30%) относится к зоне большой мощности. Скорость в беге на 3000 м может достигать 6,8 м/с, в беге на 5 000 м – 6,6 м/с, в беге на 10 000 м – 6,3 м/с. Специальная скоростная выносливость бегунов на длинные дистанции в основном связаны с использованием аэробных энергетических процессов ресинтеза АТФ. Для бега на 5 000 и 10 000 м она проявляется как аэробная выносливость к длительной работе. Активно используется гликоген мышц и печени, липиды. Увеличивается образование кетонных тел, а при сильном утомлении при чрезмерной нагрузке повышается содержание мочевины в крови.

Для бегунов на 3000 м наряду с аэробным процессом ресинтеза АТФ еще достаточно активно используется и гликолиз. Однако уровень лактата

в крови возрастает в меньшей степени, чем при беге на 1500 м. Специальная скоростная выносливость в этой дисциплине имеет аэробно-гликолитическую основу и тяготеет к бегу на 1500 м.

Бег на сверхдлинные дистанции – это бег на дистанции 20, 30 км, часовой бег, марафон – 42 км 195 м. По продолжительности работы эти нагрузки относятся к зоне умеренной мощности. Классической дистанцией является марафон. У мужчин высшее мировое достижение в марафоне равно 2 ч 3 мин 59 с. Скорость бега составляет 5,67 м/с. На более коротких дистанциях – приближается к 6 м/с. Специальная скоростная выносливость в беге на сверхдлинные дистанции – это аэробная выносливость к длительной работе. Дефицит кислорода очень небольшой и не превышает 5–10% от запроса. Во время работы основной ресинтез АТФ-аэробный. Высококвалифицированные спортсмены способны пробегать дистанцию с потреблением кислорода на уровне до 80% от своих показателей МПК. В аэробных условиях работы в основном используются углеводы и липиды. Углеводные резервы мышц и печени значительно истощаются. После 1–1,5 ч бега преимущественным источником энергии для ресинтеза АТФ остаются липиды. В связи с этим в крови спортсменов значительно возрастает содержание кетонных тел. При чрезмерном утомлении усиливается распад белков и повышается уровень мочевины крови (на 30–50% и более). Организм спортсмена сильно обезвоживается. Масса тела может понижаться на 2–3 кг и более. Вместе с водой и потом теряется много минеральных веществ, витаминов. Для предотвращения тяжелых последствий при нарушении водно-минерального баланса организма и чрезмерной потере основных источников энергии правилами соревнований предусмотрена организация пунктов питания на дистанции, начиная с 25 км, а затем через каждые 5 км. В этих пунктах спортсмены получают питьевую воду и углеводно-минеральную смесь в виде раствора, содержащую витамины.

Спортивная ходьба – это циклические соревновательные нагрузки с обязательным соблюдением спортивных правил техники ходьбы, ограничивающих возможность перехода спортсмена на бег: наличие двухопорного положения ног, сохранение постоянного контакта с дорожкой, выпрямление опорной ноги в колене в вертикальном положении. В отличие от бега у скоороходов отсутствует фаза полета и поэтому значительно сокращена фаза расслабления мышц нижних конечностей в циклах движений. В остальном биологическое действие спортивной ходьбы на функциональные системы и обмен веществ в организме весьма близки к воздействию беговых упражнений на длинных и сверхдлинных дистанциях.

Основными дистанциями в спортивной ходьбе являются соревнования на 5, 10, 20, 30 и 50 км. Из них 5 и 10 км относятся к нагрузкам большой мощности, а 20, 30 и 50 км – к нагрузкам в зоне умеренной мощности работы. Продолжительность работы в ходьбе на 5 и 10 км составляет 18 мин 45 с – 20 мин и 38 мин 30 с – 42 мин соответственно. Дистанцию 20 км

лучшие скороходы мира проходят за 1 ч 19 мин – 1 ч 23 мин, 50 км – за 3 ч 45 мин – 4 ч 10 мин. Скорость ходьбы на 5 и 10 км достигает 4,4–4,3 м/с, в ходьбе на 20 и 50 км – 4,2 и 3,8 м/с, соответственно. Дефицит кислорода во время работы небольшой, как и в марафоне – до 5–10% от запроса. Условия работы аэробные, однако мышечная деятельность требует больших напряжений, что связано как с особенностями движений, так и с большей продолжительностью соревновательных нагрузок в ходьбе по сравнению с бегом. Основным физическим качеством скороходов, как и в марафоне, является высокий уровень аэробной выносливости к длительной работе. Большие энергозатраты приводят к истощению запасов гликогена в мышцах и печени и более значительному использованию липидов на всей дистанции. Потеря веса тела может достигать 3–5 кг и более. Значительны потери воды, минеральных веществ, витаминов, в крови понижается уровень глюкозы до гипогликемии (<3,3 ммоль/л), повышается уровень кетоновых тел. После дистанций на 20 и 50 км значительно возрастает концентрация мочевины в крови, нередко наблюдается и альбуминурия. Из-за аэробного характера нагрузки уровень лактата возрастает незначительно до 4–5 ммоль/л.

В спортивной ходьбе на 30 и 50 км, как и в марафоне, организуется питание на дистанции.

Лыжные гонки – это соревновательные циклические нагрузки в беге на лыжах по специально проложенным трассам. Наиболее популярными являются дистанции на 5, 10, 15, 20, 30 и 50 км. Дистанции на 5, 10 и 15 км относятся к физическим нагрузкам в зоне большой мощности работы, а на 20, 30 и 50 км – к зоне умеренной мощности работы. Время прохождения дистанции в основном зависит от техники передвижения на лыжах. При передвижении коньковым ходом достигается более высокая скорость бега на лыжах, при использовании классических ходов она заметно ниже. В среднем квалифицированные лыжники пробегают дистанцию 5 км за 13–15 мин, 10 км – за 27–32 мин, 15 км – за 40–45 мин. На дистанции 30 км высокими являются результаты 1 ч 30 мин – 1 ч 45 мин, на дистанции 50 км – 2 ч 45 мин – 3 ч. Официально высшие мировые достижения не фиксируются из-за несопоставимости различных трасс, погодных условий, состояния снежного покрова и многих других причин, влияющих на спортивные результаты гонщиков.

По суммарным энергозатратам и биологическому воздействию на организм лыжные гонки очень близки к бегу и спортивной ходьбе на длинные и сверхдлинные дистанции. Соревновательные нагрузки носят аэробный характер. Дефицит кислорода небольшой. Основное физическое качество – выносливость к длительной работе. Однако и по технике движений, и по условиям соревновательной деятельности имеются существенные отличия, влияющие на обмен веществ во время работы и особенности биохимической адаптации организма к нагрузкам. В частности, лыжные гонки оказывают более значительное воздействие на белковый обмен, так как в работе

участвуют значительные массы мышечной ткани за счет активного использования рук, мышц плечевого пояса и спины. Профили гоночных трасс сложные, с длинными подъемами, крутыми спусками и поворотами. Поэтому у лыжников чаще, чем у бегунов и скороходов наблюдается значительное возрастание мочевины в крови (до 14–16 ммоль/л и более). Спортсмен в связи с этим должен обладать не просто аэробной выносливостью к длительной работе, но и силовой выносливостью.

Для лыжников характерны и более значительные изменения в энергетическом обмене. Это стимулируется и отрицательной температурой воздуха и снежного покрова, пересеченной местностью проложенных трасс, более напряженной работой силового характера всех мышц, участвующих в движении и т.д. К концу дистанции у лыжников также, как у скороходов и марафонцев исчерпываются запасы гликогена в мышцах и печени, наблюдается гипогликемия, альбуминурия, заметно повышается содержание кетоновых тел в крови и моче. Потери массы тела достигают 3–5 кг на дистанции 50 км. Организм теряет много воды, минеральных веществ, витаминов. Питание на дистанции в марафоне, как и в спортивной ходьбе позволяет частично восполнить эти потери. Вода и углеводно-минеральные смеси в виде растворов подаются подогретыми до оптимальных температур приема пищи.

Техника движений лыжника отличается от бега и спортивной ходьбы не только более активным участием в работе мышц верхней части тела и силовым компонентом работы, но и наличием фазы скольжения на лыжне при отталкивании. Поэтому гонщики, прекрасно владеющие техникой бега на лыжах, имеют возможность более экономно, рационально использовать свой энергетический потенциал. Не менее важен в этом плане и фактор использования высококачественного лыжного инвентаря. Гоночные лыжи высокого класса обеспечивают более длинный прокат лыжи за счет хорошего скольжения.

Плавание это циклические соревновательные нагрузки, обеспечивающие активное перемещение тела спортсмена в водной среде. Существуют различные способы плавания: кроль, брасс, баттерфляй и др. Наиболее скоростным способом плавания является кроль на груди. При этом способе плавания в работе активно участвуют мышцы рук, плечевого пояса, туловища, ног. Основными дистанциями скоростного плавания являются 50, 100, 200, 400, 800 и 1500 м. Дистанции на 50 и 100 м – короткие (спринт), 200 и 400 м – средние, 800 и 1500 м – длинные (стайерские).

Спринтерские дистанции на 50 и 100 м относятся к кратковременным нагрузкам субмаксимальной мощности. Высокие результаты в плавании на 50 м лежат в пределах 21–25 с, на 100 м – 47,8–55 с. Средние дистанции на 200 и 400 м являются типичными нагрузками субмаксимальной мощности. Длительность плавания на этих дистанциях лежит в пределах 1 мин 46 с – 2 мин и 3 мин 55 с – 4 мин 10 с. Квалифицированные пловцы проплывают

дистанцию 800 м из 8 мин, 1500 м – из 15 мин. Эти дистанции относятся к кратковременным нагрузкам в зоне большой мощности работы.

Плавание на короткие и средние дистанции являются преимущественно анаэробными нагрузками. В плавании на 50 и 100 м дефицит кислорода может достигать 80% от запроса. Спортсмен должен обладать высоким уровнем скоростных и скоростно-силовых качеств. На дистанции 50 м основными энергетическими процессами ресинтеза АТФ являются креатинфосфокиназный (старт и первая половина дистанции) и гликолитический – на второй половине дистанции. На дистанции 100 м лишь в самом начале используется креатинфосфокиназный процесс, а основную часть дистанции обеспечивает гликолитический ресинтез АТФ. Поэтому у пловцов при плавании на дистанцию 100 м уровень лактата в крови всегда выше, чем при плавании на 50 м. При плавании на дистанции 200 и 400 м дефицит кислорода может достигать 50–70% от запроса. Основным процессом в энергетике мышц является гликолитический ресинтез АТФ. Он достигает максимальной интенсивности к 50-60-й секунде работы и может удерживаться на высоком уровне 2–2,5 мин. В связи с этим при плавании на 400 м уровень лактата в крови может достигать наивысших величин – до 20 ммоль/л и даже более.

Плавание на длинные дистанции 800 и 1500 м относится к нагрузкам преимущественно аэробного характера. Это относительно кратковременные нагрузки в зоне большой мощности работы. Дефицит кислорода составляет около 20–30% от запроса. В энергетике на основной части дистанции преобладает аэробный процесс. Интенсивность гликолиза заметно ниже, чем на средних дистанциях и уровень лактата в крови обычно не превышает 10–12 ммоль/л. На длинных дистанциях (особенно 1 500 м) значительно усиливается окисление жиров и уровень кетоновых тел достаточно сильно повышается.

При всех видах плавания суммарные энергозатраты организма значительно выше, чем при видах сухопутных соревновательных нагрузок на таких же дистанциях.

По углеводному обмену закономерности сохраняются такими же, как и в других видах спорта при работе в тех же зонах мощности. В плавании на 50, 100 и 200 м уровень глюкозы обычно сохраняется повышенным, при плавании на 400, 800 и 1 500 м снижается, особенно сильно на дистанциях 800 и 1 500 м, вплоть до гипогликемии (<3,3 ммоль/л). На этих же дистанциях развивается наиболее тяжелое утомление организма, усиливается распад белков. В крови спортсменов значительно возрастает содержание мочевины (более 10–12 ммоль/л).

Очень сильное воздействие на обмен веществ в организме пловцов оказывает водная среда. Плотная и вязкая жидкость создает дополнительные сопротивления в работе мышц. Необходим ярко выраженный силовой компонент работы. В воде значительно большая теплоотдача тела, затруднены процессы дыхания, ограничено потоотделение, быстрее накапливаются

недоокисленные вещества (лактат, кетоновые тела и др.), быстрее наступает усталость. В плавании в связи с большими энергозатратами значительно раньше начинают использоваться липиды по сравнению с сухопутными спортивными нагрузками.

Биохимическая характеристика ациклических видов спорта

Ациклические виды спорта – это виды спорта, в которых соревновательные нагрузки представляют собой завершенные физические упражнения, состоящие из непрерывного ряда неповторяющихся элементов движений. К таким видам спорта относятся: тяжелая атлетика, метания в легкой атлетике (метание молота, толкание ядра, метание диска и копья), прыжки в легкой атлетике (в высоту, длину, с шестом, тройной). В некоторых видах этой группы упражнений предварительный разбег следует рассматривать как отдельный неотъемлемый элемент сложного упражнения.

Практически во всех ациклических видах спорта соревновательные нагрузки относятся к зоне максимальной или кратковременной субмаксимальной мощности работы. Как правило, они требуют от спортсмена предельных физических напряжений и максимального проявления скоростно-силовых, мощностных качеств и не могут продолжаться длительное время. Длительность работы колеблется от 3–5 с в тяжелой атлетике до 10–30 с в видах спорта с элементами разбега. Характер работы по обеспечению организма кислородом анаэробный. Дефицит кислорода может приближаться к максимальным величинам в зоне максимальной мощности (до 80–90% от запроса).

Общность условий соревновательных нагрузок в этих видах спорта предопределяет общность биохимических изменений в организме при их выполнении и общие закономерности биохимической адаптации при длительной тренировке. Биохимические основы качеств силы мышц и высокой мощности работы (одновременное сочетание силы и быстроты за единицу времени) связаны с максимальным увеличением в мышечной ткани ее АТФ-азной активности, увеличением содержания сократительных белков миофибрилл и развитием миофибриллярных структур в клетках, с максимальным развитием в процессе тренировки анаэробного креатинфосфокиназного процесса ресинтеза АТФ. При длительности работы более 10–12 с к энергетическим процессам начинает активно подключаться гликолиз.

В зависимости от структуры движений в ходе выполнения соревновательного ациклического упражнения эти элементы проявляются по-разному. Однако для конечного результата всегда важно проявление высокой скорости движения, взрывной силы и запаса мощности взрывного усилия. Так, например в метании молота, усилие на тросик при разгоне снаряда может достигать 400–450 кг. В тяжелой атлетике в весовой категории более 108 кг в толчке результаты достигают 250 кг и более, в рывке – около 200 кг, в двоеборье – 445–450 кг. Прыгуны в длину, тройным и с шестом способны развивать скорость во время разбега, соответствующую

результатам 10,2–10,4 с в беге на 100 м. Усилие при выталкивании в прыжках может достигать 300–350 кг. Приведенные примеры говорят о том, что в процессе тренировки спортсмены должны уделять большое внимание развитию высокого уровня качеств силы и быстроты.

Биохимические изменения в организме при однократном выполнении соревновательных ациклических упражнений по абсолютным величинам относительно небольшие и соответствуют характеристикам зоны максимальной мощности работы. Однако предельные напряжения во время работы требуют высокой концентрации волевых усилий, максимальной мобилизации активности ЦНС, сопровождаются значительным увеличением в крови содержания стрессовых гормонов адреналина, глюкокортикоидов и других.

Биохимическая характеристика видов спорта с переменной мощностью работы

Виды спорта с переменной мощностью работы – это виды спорта, в которых соревновательная деятельность спортсмена протекает с изменяющейся мощностью работы. Наиболее ярко это проявляется в трех основных группах видов спорта:

- 1) *игровые виды спорта* – футбол, хоккей, волейбол, баскетбол, гандбол, теннис и др.;
- 2) *спортивные единоборства* – борьба, бокс, фехтование и др.;
- 3) *сложно-координационные виды спорта* – гимнастика, акробатика, фигурное катание, синхронное плавание и др.

В игровых видах и в спортивных единоборствах соревновательная деятельность по мощности работы может изменяться непредвиденно в соответствии с реально складывающимися ситуациями во время соревнования.

В сложно-координационных видах спорта изменения в мощности работы заранее регламентируются программой выступления спортсменов.

Для видов спорта с переменной мощностью работы суммарные биохимические изменения в организме определяются величиной средней интенсивности нагрузки за весь период соревновательной деятельности. Часто эти изменения бывают весьма близкими к общей характеристике биохимических особенностей определенной зоны мощности работы. Как правило, чем больше длительность соревновательной нагрузки, тем чаще наблюдаются такие совпадения. Однако с учетом специфики вида спорта, динамики игровых или других действий спортсмена или соперника могут изменяться соотношение аэробных и анаэробных энергетических процессов, эффективность использования основных источников энергии в организме по сравнению с физической нагрузкой такой же продолжительности, но при сохранении стабильной мощности работы.

При нагрузках переменной мощности работы большое значение для проявления биохимических изменений в организме имеет эмоциональное состояние спортсмена, влияние зрителей, тренера, членов команды, обстановки соревнований, силы и действий соперников и многих других факторов.

Поэтому во время кратковременных соревнований, например, в гимнастике, фигурном катании и других, эти воздействия могут оказаться не менее значимыми, чем влияние самого физического упражнения, выполняемого спортсменом. В связи с этим обычной строгой закономерности в биохимической реакции организма на выполненную работу может и не наблюдаться.

При положительных эмоциях в организме сильнее активизируется симпатoadреналовая система, быстрее мобилизуются физиологические функции, в кровь выделяется больше эндорфинов. Поэтому работа даже физически тяжелая выполняется легче, как бы играючи. Отрицательные биохимические изменения в крови по уровню лактата, кетоновых тел, мочевины и другим менее выражены. Организм способен к более быстрому восстановлению как по ходу работы, так и после ее окончания.

При отрицательных эмоциях эти реакции организма выражены недостаточно активно. Работа воспринимается очень тяжело, раньше развивается утомление, наблюдаются неблагоприятные изменения в крови, органах и тканях.

Контрольные вопросы

1. Дайте биохимическую характеристику циклическим видам спорта..
2. Охарактеризуйте с биохимической точки зрения лыжные гонки.
3. Опишите биохимические изменения в организме при спортивной ходьбе.
4. Биохимические особенности занятий плаванием.
5. Приведите биохимическую характеристику ациклических видов спорта.

Тема 17. Современные тенденции развития биохимических исследований в спорте

Генетические исследования в спорте

Успешная реализация многолетней международной программы «Генетика человека» оказала большое влияние на фундаментальную и прикладную медико-биологическую науку. Генетика определяет важные составляющие спортивных успехов, такие как сила, мощность, выносливость, мышечный размер и состав волокна, гибкость, нервно-мышечная координация, темперамент и другие фенотипы. Таким образом, успехи спортсмена во многом определяются наследственностью, порядка 66% отличий между спортсменами объясняется генетическими факторами. Остальная разница объясняется факторами окружающей среды.

Одним из ключевых ферментов энергообеспечения мышечной деятельности является мышечная изоформа креатинфосфокиназы (КК-М), КФ 2.7.3.2. В клетках КК-М локализована в местах потребления энергии: входит в состав М-полосы поперечно-полосатых мышц, образуя вместе с миомезином М-мостики, соединяющие между собой миозиновые филаменты. Белок находится на поверхности миозинового филамента

в непосредственной близости от актомиозиновой АТФ-азы и играет роль в энергетическом обеспечении работающих миозиновых головок, поставляя им вновь синтезированную АТФ в процессе сокращения мышц. Локализованная на поверхности эндоплазматического ретикулума КК-М, регулируя поток ионов кальция во время фаз напряжения и расслабления, влияет на мощность мышечного сокращения. Помимо этого, КК-М вместе с митохондриальной изоформой креатинфосфокиназы участвует в транспорте образованной в результате окислительного фосфорилирования энергии к мышечным сократительным белкам (креатинфосфатный челнок). КК-М кодируется геном СКММ (OMIM: 123310), локализованным в 19 хромосоме (19q13.2-13.3). Была сформулирована гипотеза, согласно которой полиморфизмы в генах AMPD1 (мышечные изоформы аденозинмонофосфатдезаминазы (АМФД-М), СКММ (мышечная форма креатинфосфокиназы), G6PC2 (каталитическая субъединица глюкозо-6-фосфатазы 2 типа) и MCT1 (белок-транспортер монокарбонных кислот 1 типа) человека могут быть генетическими маркерами, детерминирующими предрасположенность к выполнению мышечной деятельности различной метаболической направленности. Оказалось, что полиморфизмы изученных генов ассоциируются с двигательной деятельностью человека. Полученная информация позволяет определить предрасположенность человека к тем или иным видам спортивной деятельности, но она не может служить основанием для заключений о состоянии здоровья спортсмена.

В последние годы установлены признаки влияния физической активности на предрасположенность к ожирению, формированию гипертрофии левого желудочка сердца. Ведутся исследования в области изыскания полиморфизма генов важных для спорта ферментов. В центре внимания исследователей на протяжении трети столетия остается роль ферментативной системы КФК в спорте. Выявлена высокая степень взаимосвязи генов серотонинергической, дофаминергической, норадренергической, адренергической систем, регулирующих поведенческие и эмоциональные реакции, с показателями работоспособности как аэробной, так и анаэробной, что в значительной мере, вероятно, обусловлено высокой эмоциональностью и динамичностью как соревновательной, так и тренировочной деятельности.

Исследовано влияние гипоксии на экспрессию генов HIF1A, MTHFR и UCP2, ответственных за физическую работоспособность спортсмена. Установлено достоверное увеличение среднегруппового уровня мРНК генов MTHFR и UCP2 и снижение активности гена HIF1A у спортсменов в ответ на интервальные гипоксические тренировки (при этом обнаружены индивидуальные различия). Активность гена UCP2 у атлетов, имеющих разные варианты полиморфизма этого гена, различается: у обладателей генотипа Val/Val гена UCP2 показаны более высокие значения экспрессии гена по сравнению с носителями генотипов Val/Ala и Ala/Ala. Анализ активности генов позволяет контролировать реакцию атлета на физическую нагрузку

и своевременно корректировать программу тренировок. Наибольший интерес в спортивной медицине вызывают гены рецепторов пролиферации пероксисом (PPAR). Эти рецепторы функционируют как внутриклеточные транскрипционные факторы, которые регулируют экспрессию генов в ответ на липофильные молекулы. Они относятся к суперсемейству ядерных рецепторов гормонов. Функции PPAR в организме значительно шире стимуляции пролиферации пероксисом, поскольку они контролируют обмен углеводов, жиров и белков, а также процессы клеточной дифференцировки, влияют на репродуктивное развитие, детоксикацию веществ экзогенного происхождения, являются молекулярными мишенями для фармакологической коррекции метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. Известны три изоформы PPAR: PPAR α (NR1C1), PPAR β/δ (NR1C2) и PPAR γ (NR1C3). PPAR регулируют транскрипцию генов-мишеней в составе гетеродимерного комплекса с RXR (NR2B), который также относится к суперсемейству ядерных рецепторов гормонов. Агонистом RXR является 9-цис-ретиноевая кислота. Гетеродимеры PPAR/RXR в отсутствие лиганда связаны с корепрессорами, такими как SMRT, NCoR, RIP140, а также гистоновым и деацетилазами (HDAC1, HDAC3, SIRT1), ферментами, модифицирующими хроматин и подавляющими транскрипцию. После связывания с лигандами PPAR претерпевают конформационные изменения, приводящие к диссоциации белков-корепрессоров, способствующей согласованному присоединению белков-коактиваторов (p300, PGC-1 α , PGC-2, SRC-1/2/3, TRIP3, Tip60, CBP, BAF60c, BFE и др.). Через независимый от связывания с ДНК механизм PPAR подавляет активность таких транскрипционных факторов, как NF- κ B, AP-1, STATs, а также NFAT. Количество и распространение эндогенных лигандов PPAR изменяется в результате большого числа физиологических и патологических явлений, а именно, при физических нагрузках, голодании, гиперлипидемии, гипертензии, диабете и др. Транскрипционные факторы PPAR воздействуют на энергетический обмен через активацию генов-мишеней в метаболически активных тканях. Активация PPAR важна для метаболизма жирных кислот путем индукции генов, кодирующих транспортер жирных кислот – CD36 и FABP, который переносит жирные кислоты от плазматической мембраны в ядро клетки. Другой ген-мишень PPAR – CPT1, кодирует белок, необходимый для переноса жирных кислот внутрь митохондрий. Активация PPAR ведет к увеличению синтеза жирных кислот, воздействуя на экспрессию генов, кодирующих ферменты липогенеза; регулирует синтез и сборку липопротеинов; поддерживает активность липопротеинлипазы и активирует 7 α -холестеролэстеразу; усиливает кетогенез и регулирует глюконеогенез. Лиганды PPAR регулируют экспрессию генов, усиливающих метаболизм глюкозы в адипоцитах, включая инсулин-чувствительные транспортеры глюкозы. Транскрипционные факторы PPAR участвуют в процессах клеточной пролиферации и дифференцировки, а также регулируют массу мышц и их работоспособность.

Доказано, что все три изоформы PPAR играют важную роль в защите от апоптоза, вызванного окислительным стрессом. Таким образом транскрипционные факторы PPAR могут определять особенности обмена веществ у спортсменов в периоде полового созревания, о чем можно судить по биохимическим констелляциям сыворотки крови.

Итак, генетические маркеры, позволяющие прогнозировать развитие физических качеств человека, важны для отбора в спорт детей и подростков. Обычно используют данные об экспрессии генов, участвующих в двигательной функции, работе сердечно-сосудистой системы, выносливости и др. В первом десятилетии XXI века были проведены фундаментальные исследования, показавшие, что из 20–30 тысяч генов человека около 300 генов тесно связаны с различными видами двигательной активности, т.е. их причислили к «спортивным генам». К ним были отнесены гены сердечно-сосудистой системы, свертывания крови, метаболизма и энергетического обмена, особенностей строения поперечно-полосатых мышц, нейромедиаторов и др. Было констатировано, что полиморфизм генов лежит в основе соответствия обмена веществ к оптимально подобранному генотипу спортсмена, позволяющему добиваться успехов в спорте высоких достижений. Это соответствие следует определять как можно раньше у детей.

На основе генетического анализа в настоящее время возможна оценка состава мышечных волокон: маркеры медленных мышечных волокон гены – HIF1A Pro5S2, PPARA rs4253778 G, PPARD rs2016520 C и PPARG Prol2 аллели; маркеры быстрых мышечных волокон гены – HIF1A 582Ser, PPARA rs4253778 C, PPARD rs2016520 T и PPARG 12A1a аллели. Возможны: 1) оценка потенциала в развитии аэробной и мышечной работоспособности (маркеры гены – HIF1A P582, NFATC4 Gly160, PPARA TS4253778 G, PPARD rs2016520 C, PPARG C1AGly482, PPARG C1B 203Pro, PPP3R1 51, TFAM 12Thr, UCP2 55Val, UCP3 rs1800849 T и VEGFA rs2010963 C аллели); 2) оценка скоростно-силовых возможностей (маркеры гены – HIF1A 582Ser, PPARA rs4253778 C, PPARD rs2016520 T, PPARG 12A1a, PPARG C1A 482Ser, PPARG C1B203Pro и UCP2 55Val аллели). У детей возможна прогностическая оценка длины тела (маркеры гены – PPARG C1A 482Ser и PPARG 12A1a аллели), мышечной массы (маркеры – HIF1A 582Ser, PPARD rs2016520 T, PPARG C1A 482Ser, PPP3R1 5D, UCP2 55Val и VEGFArs 2010963 C аллели). У спортсменов доступна оценка риска развития ГМЛЖ – гипертрофии мышцы левого желудочка (маркеры – NFATC4 160A1a, PPARA C, PPARD C, PPARG C1B 203A1a, PPP3R1 5D, TFAM Stx11, VEGFAG).

Сумма генов в клетке организма определяет понятие геном, а геном определяет понятие генотип. По программе генов кодируются белки, которые определяют фенотип. При оптимальном сочетании генотипа (предрасположенность) и фенотипа (реализация предрасположенности белками) можно достичь выдающихся результатов в спорте:

– бежать со скоростью 21,2 км/ч в течение примерно 2 часов (Е. Kipchoge, 2019 г.);

– быстро сокращать мышцы, чтобы иметь возможность бежать со скоростью более 37 км/ч в течение нескольких секунд (время на 100 м 9,58 с в 2009 г. у U. Bolt);

– поднимать 500 кг (H.J. Vjörnsson).

Идеальной моделью для изучения функциональных возможностей организма является спорт. При физических нагрузках разной эффективности и разного вида, реализуемых в спорте, требуется мониторинг здоровья, а также оценка состояния метаболизма, адекватности приложенных нагрузок и своевременной коррекции. Успехи современного спортсмена зависят от взаимодействия лица, занимающегося спортом, его тренера и спортивного врача. Донозологическая диагностика при обследовании спортсмена необходима для управления тренировочным процессом и своевременной его коррекции. В последние годы управление процессом подготовки спортсмена все больше уходит на молекулярный уровень.

Биохимические исследования в спорте

Многочисленные исследования в биохимии спорта ведутся по различным направлениям. Одно из направлений посвящено изучению метаболических изменений как биохимических отзвучиваний на отдельные показатели тренировки, такие как выносливость, работоспособность, длительность, интенсивность, степень усталости, степень восстановления и пр. Все эти показатели тренировки изучаются в зависимости от возраста, пола, степени спортивной квалификации, вида спорта спортсмена, места и условий его тренировки и соревнования, на различных этапах тренировочного процесса и этапов соревновательной деятельности. Для мониторинга подготовки спортсменов осуществляется поиск оптимальных наборов биохимических показателей. В 2017 году был опубликован анализ биохимических биомаркеров, рекомендуемых для объективной оценки питания и метаболического здоровья, состояния гидратации, целостности мышц, выносливости, риска травм и развития воспаления. Были обоснованы семь лабораторных панелей исследования биомаркеров в спорте. Панель 1 – «Питание и метаболизм» включает оценку метаболизма макронутриентов (глюкоза, HbA1C, триглицериды, свободные жирные кислоты, холестерол, липиды, общий белок, альбумин, глобулины, азот мочевины крови, аминокислоты) и метаболизма микронутриентов (витамины группы B, D, E, магний, железо, цинк, хром). Панель 2 – «Статус гидратации» (масса тела; осмоляльность плазмы/сыворотки, мочи, слюны, слез; натрий сыворотки, мочевины/креатинин крови; аргинин вазопрессин, копептин, специфическая плотность мочи, цвет мочи, наличие жажды). Панель 3 – «Статус мышц» (эндокринный ответ – тестостерон, IGF-1, SHBG-глобулин, связывающий половые гормоны, лютропин, кортизол; аминокислоты – триптофан, глутамин, глутамин/глутамат; повреждение мышц – креатинкиназа, миоглобин, мочевины). Панель 4 – «Кардиоваскулярная выносливость» (ферритин сыворотки, ОЖСС (общ железосвязывающая способность сыворотки), общая концентрация железа,

трансферрин и его насыщение, растворимый рецептор трансферрина, гемоглобин). Панель 5 – «Риск повреждения» (нейронспецифическая энолаза, белок S-100B, минеральная плотность костей, С-реактивный протеин, цитокины, IGF-1). Панель 6 – «Воспаление» (общий анализ крови – С-реактивный белок, моноцитарный хемоаттрактантный белок – MCP-1, растворимая молекула внеклеточной адгезии – sICAM-1, растворимый CD-40 лиганд, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40, реактанты острой фазы). Панель 7 – «Аллергены пищи» – IgE.

Глюкоза рассматривается как важнейший метаболит, предназначенный исключительно для снабжения клеток энергией. Уровни циркулирующей глюкозы во время упражнений зависят от энергетического статуса, приема пищи, интенсивности упражнений и уровня накопления гликогена. При систематических физических нагрузках, как правило, обнаруживается более низкий уровень глюкозы в крови натощак. Липиды используются в качестве основного источника энергии при длительных физических нагрузках и низкой доступности глюкозы, что сопровождается снижением уровней общего холестерина и триглицеридов в покое. Успешность физических нагрузок связана с состоянием показателей обмена белков. Для оценки обмена белков рекомендуются комбинация биомаркеров, включающая общий белок, альбумин, глобулины, мочевины и свободные аминокислоты. Альбумин связан с концентрацией человеческого гормона роста в крови, что делает актуальным его анализ особенно у подростков, занимающихся физическими упражнениями. При отсутствии заболевания низкий уровень белка в крови, низкий уровень альбумина и повышенный уровень мочевины могут свидетельствовать о недостаточном белковом питании. Неорганические биорегуляторы кальция, железо и ОЖСС характеризуют уровень возрастного развития подростка, необходимы для физической работоспособности и формирования скелета. Приступающие к занятиям спортом лица женского пола в 5-10 раз чаще, чем лица мужского пола, рискуют получить переломы костей. Активность креатинфосфокиназы и уровни мочевины важны для характеристики микроповреждений мышц, связанных с интенсивными физическими нагрузками. Использование перечисленных биохимических показателей важно для постоянного контроля за состоянием обмена веществ у лиц, занимающихся физическими нагрузками в норме.

В настоящее время возрастает необходимость оценки состояния эндогенных антиоксидантов при воздействии на организм интенсивных физических упражнений. Известно, что в случае избыточного разрушения макромолекул через механизмы окислительного стресса (при действии ионизирующего излучения, солей тяжелых металлов, физических нагрузках, повреждениях мембранных структур и др.) увеличивается концентрация их метаболитов, обладающих антиоксидантными свойствами (билирубин при распаде гемоглобина, аминокислоты и пептиды при распаде белков, мочевины при распаде пуриновых нуклеотидов нуклеиновых кислот, билирубин при

распаде гема). Можно предположить наличие эволюционно закрепленного механизма защиты от патологических процессов (по крайней мере, на ранних стадиях их развития) путем первичного накопления эндогенных антиоксидантов при окислительной деградаци биополимеров. Эндогенные антиоксиданты формируются из: поступающих с пищей молекул, обладающих способностью обезвреживать АМК (витамины С, А, Е, бета-каротин, липоевая кислота, ликопин); молекул обмена веществ (белки, пептиды, кофакторы ферментов и др.); продуктов распада макромолекул при окислительном стрессе (мочевая кислота, билирубин); индукторов экспрессии генов антиоксидантных ферментов (Erythroid 2 C-45, Nrf1, Nrf2, Keap-1, TRX1 и других факторов). К эндогенным антиоксидантам относятся ферменты: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, параоксоназа, глутатион-S-трансфераза, глутатионредуктаза, гемоксигеназа, тиоредоксинредуктаза, альдегиддегидрогеназы, δ -оксогуанингликозидаза, пероксиредоксины, низкомолекулярные биорегуляторы: глутатион, липоевая кислота, билирубин, мелатонин, кофермент Q, мочевая кислота, N-ацетилцистеин, свободные аминокислоты, НАДН, НАДФН, металл-связывающие белки: ферритин (Fe), миоглобин (Fe), лактоферрин (Fe), металлотионеин (Cu), трансферрин (Fe), церулоплазмин (Cu), а также некоторые транспортные белки: альбумины (Cu), липопроотеины высокой плотности (параоксоназа).

Понятия референтные значения и референтный интервал в спортивной биохимии

При оценке особенностей обмена веществ у спортсменов возникает проблема интерпретации биохимических показателей сыворотки крови в соотношении их с референтными значениями. Например, можно было бы использовать физиологические значения лабораторных тестов у населения Республики Беларусь, установленные при обследовании практически здорового населения северо-восточного региона страны. Однако, простой перенос референтных значений, полученных при обследовании практически здоровых людей, на спортсменов не возможен, так как не может адекватным образом отражать процессы в тренированном организме. Поэтому необходим поиск границ изменения показателей обмена веществ для различных групп спортсменов. В настоящее время такие физиологические границы (референтные интервалы) изменения клинико-лабораторных показателей разработаны только для профессиональных спортсменов – мастеров спорта и мастеров спорта международного класса – в возрасте 20–29 лет циклических видов спорта. Они касаются активности КФК, АсАТ, АлАТ, а также выявлена достоверная зависимость содержания мочевины, ТГ и глюкозы от вида спорта и пола. При интерпретации биохимических показателей исследователи указывают на трудность проведения грани между патологическими изменениями организма и положительными приспособительными его реакциями на большие нагрузки.

В 2020 году была опубликована статья Ж.В. Гришиной и соавторов из ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины

и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия и ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма» Министерства спорта Российской Федерации, Краснодар, Россия, посвященная обнаружению скрытых нарушений метаболизма у высококвалифицированных спортсменов. Целью работы было выявление частоты встречаемости отклонений по отдельным биохимическим показателям, которые могут являться маркерами скрытых метаболически обусловленных отклонений состояния здоровья спортсменов. Были обследованы спортсмены – члены сборных команд России в возрасте от 16 до 38 лет. Общее количество обследованных 5245 человек. Изучались 25 показателей биохимического состава крови. На этих определениях рассчитаны референтные диапазоны и их центильные градации по 25 биохимическим показателям крови. Использование центильных градаций при оценке значений биохимических параметров крови, регистрируемых в процессе текущего мониторинга у спортсменов, дает возможность устанавливать вектор их изменений и при необходимости своевременно вносить изменения в объем и направленность тренировочных нагрузок, а также обоснованно разрабатывать индивидуализированные программы метаболической поддержки спортсмена. Выявленные отклонения биохимических показателей от нормы могут свидетельствовать о скрытых нарушениях метаболизма, возникающих на фоне профессиональных спортивных нагрузок, и в отсутствие своевременной компенсации могут привести к срыву адаптации и развитию различных метаболически обусловленных патологий.

В Республике Беларусь синхронно была опубликована монография Н.А. Степановой и соавторов «Антропометрические и биохимические показатели спортсменов пубертатного возраста», в которой представлен анализ центильных величин антропометрических показателей подростков – юношей (Ю) и девушек (Д), занимающихся систематическими дозированными физическими нагрузками с региональными нормативами (РН). Для выявления каких-либо особенностей метаболизма необходимо статистически обработать показатели достаточно большого количества людей (минимум 120 человек). Если набор показателей не соответствует нормальному распределению, применяют, так называемые, непараметрические методы. В биологических исследованиях при использовании непараметрических методов результаты представляют в виде медианой величины и величин 1-го и 3-го квартилей, включающих 50% выборки (интерквартильный размах). В таком случае, остальные 50% остаются вне анализа. К непараметрическим методам относят также центильный метод анализа, который не смещает оценку показателя в сторону увеличения или снижения (как это происходит при использовании среднего значения при наличии в выборке выбросов – резко отличающихся данных), а учитывает все реальности вариационного ряда.

Если все показатели какого-то признака определенного объема совокупности распределить от минимального до максимального значения, объединить их с помощью специальных математических преобразований

в 100 классов, то каждая сотая часть, в таком случае, называется процентилем или центилем. Каждый процентиль показывает, какой процент значений находится ниже этого числа. Например, если измеряемый показатель соответствует 40-му центилю, следовательно, 40 процентов испытуемых будут иметь значение ниже этого измеряемого показателя.

В практике используется семь фиксированных центилей. В таблицах, представленных в монографии Н.А. Степановой и соавторов (2020), используются следующие фиксированные центили: 2,5-й, 5-й, 25-й,

50-й, 75-й, 95-й, 97,5-й. Граничные центили – 2,5 и 97,5 – выбраны потому, что в интервале между ними находятся 95% данных всей выборки.

Выделяют 8 неодинаковых по величине центильных интервалов, каждый из которых получил своё наименование как оценка соответствующей величины анализируемого показателя (таблица 17.1).

Таблица 17.1 – Центильные интервалы и соответствующие им оценки показателей

№ центильных интервалов	Величина центильных интервалов	Оценка показателей
1	Меньше 2,5 (2,5%)	Очень низкая
2	Между 2,5 и 5 (2,5%)	Низкая
3	Между 5 и 25 (20%)	Пониженная
4	Между 25 и 50 (25%)	Средняя
5	Между 50 и 75 (25%)	Средняя
6	Между 75 и 95 (20%)	Повышенная
7	Между 95 и 97,5 (2,5%)	Высокая
8	Больше 97,5 (2,5%)	Очень высокая

Структура центильной таблицы. В первой графе центильной таблицы находятся названия групп спортсменов, классифицированных по возрасту, степени спортивной классификации и некоторым олимпийским видам спорта. Например, «Ю 12–15» означает, что это группа юношей в возрасте от 12 до 15 лет. «12–15, разряды» означает, что к этой группе отнесены спортсмены с юношескими и взрослыми спортивными разрядами, «12–15, КМС, МС» – кандидаты в мастера и мастера спорта. «12–15, ЦВС» – группа спортсменов циклических видов спорта и т.д. Сокращенные названия других олимпийских видов спорта, следующие: «ССВС» – скоростно-силовые виды спорта; «СПИ» – спортивные игры; «СКВС» – сложно-координационные виды спорта; «Ед-ва» – единоборства.

Во второй графе указано количество (n) в выборке показателей, участвующих в статистической обработке. В 3-й и 11-й графах указаны, соответственно, минимальное и максимальное значения показателя, они выделены курсивом. В графах 4-10 указаны количественные характеристики показателей, соответствующих определенному центилю. 25–75-й центили выделены затемнением. Жирным шрифтом выделены значения ниже и выше референтных, или рекомендуемых.

Чтобы оценить соответствующий показатель, следует по первой графе найти группу и установить интервал, в который попадает показатель.

Например, у спортсмена-юноши 17 лет, кандидата в мастера спорта, занимающегося циклическими видами спорта, содержание ХС ЛПВП оказалось равно 0,82. Как видно из табл. 17.2, во всех классификациях данное значение попадает в центильный коридор – 2,5–5%, где содержание ХС ЛПВП в возрастной классификации составляет от 0,81 до 0,86 ммоль/л, в зависимости от ССК содержание ХС ЛПВП составляет от 0,80 до 0,84 ммоль/л, в зависимости от вида спорта – от 0,81 до 0,85 ммоль/л, что соответствует низкому уровню, а значит, требует внимания, или, даже коррекции.

Таблица 17.2 – Фрагмент таблицы «Центильные характеристики содержания холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) у юношей-спортсменов (Ю) различного возраста, степени спортивной квалификации (ССК), и некоторых групп видов спорта (ОВС)»

Референтные значения ХС ЛПВП 1,1–2 ммоль/л

Группы	n	Мин	Центили, %							Макс
			2,5	5	25	50	75	95	97,5	
Содержание ХС ЛПВП у юношей контрольной группы										
Контроль	66	0,71	0,87	0,99	1,11	1,30	1,51	1,76	1,90	2,10
Содержание ХС ЛПВП в зависимости от возраста										
Ю 16–18	265	0,67	0,80	0,86	1,15	1,34	1,53	1,92	2,02	2,22
Содержание ХС ЛПВП в зависимости от ССК										
Ю 16–18 КМС, МС	115	0,67	0,79	0,84	1,18	1,39	1,53	1,94	2,01	2,22
Содержание ХС ЛПВП в зависимости от ОВС										
Ю 16–18, СпИ	97	0,67	0,80	0,85	1,16	1,34	1,60	1,97	2,05	2,10

Таблица 17.3 – Центильные характеристики содержания общего холестерина (ОХС) у юношей-спортсменов (Ю) различного возраста, степени спортивной квалификации (ССК), и некоторых олимпийских видов спорта (ОВС), (ммоль/л)

Референтные значения содержания ОХС – 3,6–5,2 ммоль/л

Группы	n	Мин	Центили, %							Макс
			2,5	5	25	50	75	95	97,5	
Содержание ОХС у юношей контрольной группы										
Контроль	142	2,39	2,58	2,90	3,50	3,90	4,51	5,42	5,62	5,90
Содержание ОХС в зависимости от возраста										
Ю 12–15	192	2,60	2,70	2,90	3,42	3,90	4,42	5,60	6,20	6,90
Ю 16–18	361	2,50	2,90	3,00	3,50	3,90	4,40	5,30	5,40	6,99
Ю 19–20	168	2,67	3,10	3,30	3,70	4,20	4,70	5,47	6,00	6,60

ССК		Содержание ОХС в зависимости от ССК								
Ю 12–15, разряды	148	2,70	2,70	2,90	3,40	3,90	4,40	5,57	6,23	6,90
Ю 12–15, КМС, МС	44	2,60	2,81	2,92	3,50	4,05	4,50	5,57	5,88	6,20
Ю 16–18, разряды	204	2,56	2,82	2,90	3,40	3,71	4,30	5,00	5,29	6,50
Ю 16–18, КМС, МС	157	2,50	2,90	3,00	3,60	4,00	4,54	5,40	5,51	6,99
Ю 19–20, разряды	88	2,70	3,10	3,20	3,60	4,00	4,40	5,20	5,80	6,20
Ю 19–20, КМС, МС	80	2,67	3,19	3,30	3,88	4,40	4,99	5,84	6,30	6,60
ОВС		Содержание ОХС в зависимости от ОВС								
Ю 12–15, ЦВС	88	2,70	2,90	2,90	3,40	3,86	4,20	5,47	5,68	6,90
Ю 12–15, СпИ	45	2,70	2,70	2,70	3,60	4,10	4,60	6,14	6,48	6,50
Ю 12–15, Ед-ва	48	2,60	2,82	2,94	3,40	3,90	4,40	5,07	5,51	6,20
Ю 16–18, ЦВС	125	2,50	2,70	2,90	3,50	3,90	4,40	5,30	5,89	6,99
Ю 16–18, СпИ	135	2,50	2,90	3,00	3,50	3,80	4,30	5,20	5,30	5,34
Ю 16–18, Ед-ва	88	2,70	2,92	3,00	3,40	3,80	4,39	5,40	5,50	5,60
Ю 19–20, ЦВС	45	3,30	3,31	3,38	3,80	4,50	5,12	5,80	5,99	6,60
Ю 19–20, СпИ	97	2,70	3,10	3,27	3,70	4,01	4,40	5,20	5,62	6,20

Таблица 17.4 – Центильные характеристики коэффициента «КФК/ЩФ» у девушек-спортсменок (Д) различного возраста, степени спортивной квалификации (ССК), и некоторых олимпийских видов спорта (ОВС)

Группы	n	Мин	Центили, %							Макс
			2,5	5	25	50	75	95	97,5	
			Коэффициент «КФК/ЩФ» у девушек контрольной группы							
Контроль	42	0,18	0,23	0,24	0,53	0,95	1,50	5,09	5,41	24,36
Возраст		Коэффициент «КФК/ЩФ» в зависимости от возраста								
Д 12–15	154	0,13	0,18	0,22	0,52	0,89	1,47	3,71	4,57	7,14
Д 16–18	112	0,08	0,25	0,31	0,69	1,34	2,10	4,91	5,59	7,64
Д 19–20	31	0,21	0,52	0,66	1,00	1,45	2,10	3,81	5,17	8,17
ССК		Коэффициент «КФК/ЩФ» в зависимости от ССК								
Д 12–15, разряды	119	0,16	0,18	0,21	0,48	0,84	1,43	3,44	4,33	4,87
Д 12–15, КМС, МС	35	0,13	0,30	0,34	0,63	1,12	1,64	4,06	5,08	7,14
Д 16–18, разряды	36	0,16	0,35	0,42	0,64	1,15	1,85	2,92	3,69	5,18

Окнчание таблицы 17.4

Д 16–18, КМС, МС	76	0,08	0,25	0,29	0,72	1,49	2,39	5,13	5,77	7,64
Д 19–20, КМС, МС	31	0,21	0,52	0,66	1,00	1,45	2,10	3,81	5,17	8,17
ОВС		Коэффициент «КФК/ЩФ» в зависимости от ОВС								
Д 12–15, ЦВС	71	0,18	0,21	0,22	0,48	0,95	1,44	3,56	4,37	4,87
Д 12–15, СпИ	59	0,16	0,17	0,19	0,51	0,88	1,35	2,17	2,73	3,19
Д 16–18, ЦВС	83	0,08	0,22	0,27	0,66	1,49	2,10	4,96	5,68	7,64
Д 19–20, ЦВС	25	0,21	0,46	0,64	0,97	1,32	2,03	3,86	5,77	8,17

Анализом всей совокупности (профиля) низкомолекулярных веществ (метаболитов) биологических объектов занимается метаболомика – самая молодая «омиксная наука». Метаболические профили являются молекулярным фенотипом живых систем и отражают информацию, заложенную на геномном и реализованную на транскриптомном и протеомном уровнях. Анализ метаболомного профиля сыворотки крови позволяет учесть влияние как внутренних (эндогенных), так и внешних (экзогенных) факторов, воздействующих на организм, что делает его «универсальным и перспективным» в плане клинического применения. Метаболомное профилирование является новым и «весьма перспективным направлением», дающим возможность поиска новых маркеров, ассоциированных с риском развития патологических состояний. Метаболомика изучает профили низкомолекулярных метаболитов ($M. m. \leq 1,5$ кДа) в биологическом объекте, являющихся промежуточными или конечными продуктами обмена веществ, для исследования которых на протяжении последних лет широко применяли хроматографические и электрофоретические методы, ЯМР и др. В одном из первых руководств «Large Scale Non-targeted Metabolomic Profiling of Serum» указано, что анализ осуществляют с помощью постоянно модифицируемых аналитических платформ, таких как ЯМР и газовая и / или жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией. Исследования по метаболомике можно проводить целенаправленно или нецеленаправленно, либо сочетать и то, и другое. Целевой метаболомный анализ включает анализ группы молекул, важных для конкретного биохимического процесса (например, небольшие молекулы, участвующие в цикле трикарбоновых кислот, что позволяет точно количественно оценить этот путь). Тогда биологическая гипотеза диктует выбор метаболитов, которые будут нацелены на анализ, и этапы анализа оптимизированы для обнаружения этих молекул. В качестве альтернативы используется нецелевой метаболомный анализ, когда анализируют как можно больше метаболитов из разных биохимических превращений. Результаты нецелевого эксперимента часто служат исходным пунктом для целевого профилирования сыворотки крови.

Возможность оценки метаболизма доступными методами клинической биохимии остается актуальной, поскольку физическое упражнение является стрессором, который вызывает различные психофизиологические реакции, опосредующие клеточные адаптации во многих органах и системах. Для того, чтобы максимально увеличить этот адаптивный ответ, тренеры и ученые должны постоянно контролировать напряжение, приложенное к спортсмену на индивидуальном уровне. Это может быть достигнуто с помощью доступного лабораторного обеспечения, используя потенциал лабораторий поликлинического уровня здравоохранения.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте генетические маркеры, позволяющие прогнозировать развитие физических способностей человека.
2. Оценка состояния эндогенных антиоксидантов при действии на организм интенсивных физических упражнений.
3. Перечислите 7 лабораторных панелей исследования биомаркеров в спорте.
4. Отличия референтных значений и референтного интервала в спортивной биохимии.
5. Направления метаболомики.

ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Ситуационные задачи и задания к модулю 1

1. В приемный покой больницы доставлен мужчина, который ошибочно выпил раствор сульфата меди. Врач предложил ему принять несколько яичных белков. *Обоснуйте врачебное назначение.*

2. При изучении состава тетрапептида получено:

1) N-конец образован цистеином и в составе пептида имеются триптофан, пролин, серин;

2) после гидролиза тетрапептида химотрипсином остается трипептид, содержащий триптофан, цистеин, пролин. *Определите последовательность аминокислот в тетрапептиде.*

3. В молекулах целого ряда природных белков содержится большое число остатков определенной аминокислоты. При этом наблюдается корреляция между содержанием данной аминокислоты и механическими свойствами этих белков (прочностью на разрыв, вязкостью, твердостью). Например, свойства глютена (белок пшеницы) определяют вязкость и эластичность теста, приготовленного из пшеничной муки. Кудрявый волос обусловлен возникновением связей между остатками этой аминокислоты в кератине волос. *Назовите аминокислоту. Охарактеризуйте молекулярную основу связи между ее содержанием и механическими свойствами белка.*

4. Раньше в практике клинико-биохимических лабораторий для обнаружения белков в биологических жидкостях использовалась концентрированная азотная кислота. *Отметьте преимущества использования именно этой кислоты для осаждения белков из всех минеральных кислот. Назовите метод, в котором используется азотная кислота для количественного определения белка.*

5. Липаза – фермент клеток жировой ткани (адипоцитов), обеспечивающий расщепление нейтральных жиров, может находиться в двух формах с различной активностью: в виде простого белка и в виде фосфопротеина. Известно, что выделяющийся при физической нагрузке гормон адреналин запускает каскад реакций, ведущих к фосфорилированию внутриклеточных белков. *На основании сказанного объясните, почему переход одной формы в другую сопровождается изменением активности. Укажите состояние липазы, в котором она активна.*

6. Углеводы в рационе студента дают 1600 ккал (6704 кДж). *Обоснуйте, достаточно ли он получает углеводов.*

7. Студент готовился к экзаменам и съел сразу 200 г сахара. *Обоснуйте целесообразность этого действия.*

8. К концу тренировки в тренажерном зале студент внезапно почувствовал головокружение, слабость, появился обильный пот. *Дайте*

заключение о причинах снижения самочувствия. Назначьте способы восстановления состояния спортсмена.

9. Спортсмен на соревнованиях пробежал 500-метровую дистанцию. *Назовите процессы, активированные во время бега. Изменится ли содержание молочной кислоты в крови? Почему?*

10. Энерготраты человека составляют 3500 ккал в сутки, 40% энерготрат обеспечивается липидами и белками. *Рассчитайте потребность в углеводах при условии их полного усвоения. Рассчитайте потребность в углеводах при увеличении энерготрат на 500 ккал.*

11. При длительных физических нагрузках запасы гликогена истощаются не только в работающих, но и в неработающих мышцах. *Какой орган опосредует взаимосвязь обмена углеводов в работающих и неработающих мышцах? Предложите механизм взаимосвязи обмена углеводов в этих мышцах.*

12. Тренер рекомендовал спортсмену обязательно включать в рацион растительное масло. *Объясните роль растительных масел. Назовите долю растительного жира в рационе.*

13. При интенсивной физической работе в миоците для получения энергии происходит бескислородное окисление глюкозы и накапливается молочная кислота. Мышца может работать в таких условиях не более 1–2 минут. *Назовите причины прекращения работоспособности мышечных клеток.*

14. Пепсин желудочного сока имеет изоэлектрическую точку около 1,0, что объясняется его аминокислотным составом. *На основании значений ИЭТ для аминокислот предположите, какие аминокислоты присутствуют в пепсине в относительно большом количестве.*

15. Энерготраты рабочего горячего цеха составляют 4500 ккал. В составе рациона присутствуют 20 г коллагена. *Рассчитайте общее количество белка в суточном рационе данного человека.*

Ситуационные задачи и задания к модулю 2

1. Витамины А и D можно применять сразу за один прием в таком количестве, которого достаточно для поддержания их нормального уровня в течение нескольких недель; витамины же группы В необходимо применять значительно чаще. *Объясните, почему существует различие в необходимой частоте приема витаминов.*

2. Потребность в витамине А снижается при достаточном обеспечении организма витамином Е. *Объясните, почему такое происходит.*

3. Бактерии *Lactobacillus casei* способны расти на культуральной среде, содержащей рибофлавин, пиридоксин и 4 аминокислоты. Если в культуральную среду добавить все 20 протеиногенных аминокислот,

то количество потребляемого бактериями пиридоксина сократится на 90%. *Объясните причину снижения потребности в пиридоксине.*

4. Бактерии *Streptococcus faecalis*, обитающие в толстом кишечнике, для своего роста требуют наличия фолиевой кислоты в культуральной среде. Однако бактерии могут хорошо расти при отсутствии фолиевой кислоты, если в питательной среде содержатся аденин и тимин. *Объясните причину снижения потребности в фолатах.*

5. На рубеже XIX–XX веков в Австралии стали гибнуть тысячи овец от так называемой кустарниковой болезни. Поскольку болезнь была похожа на малокровие, то животным стали давать препараты железа. Однако лечение помогало только в случае наличия в препаратах примеси кобальта. *Укажите причину анемии у животных. Почему препараты железа с примесью кобальта оказывали положительное действие?*

6. Известно, что одной из функций аскорбиновой кислоты является участие в реакциях гидроксилирования лизина и пролина с образованием соответствующих гидроксиформ этих аминокислот. *Укажите симптом недостаточности витамина С, который проявляется при отсутствии данной функции. Назовите белок, синтез которого нарушается.*

7. Гиповитаминоз В₁ часто наблюдается у больных алкоголизмом и является следствием нарушения питания. Симптомами гиповитаминоза В₁ являются расстройства нервной системы, психозы, галлюцинации, потеря памяти. *Поясните, почему к дефициту В₁ особенно чувствительны клетки нервной системы.*

8. Опишите отличия в обмене углеводов у двух студентов, один из которых поужинал и отдыхает, другой не ужинал и совершает 20-минутную пробежку. *Оцените изменение уровня глюкозы и молочной кислоты у этих студентов. Отметьте гормоны и их влияние на процессы обмена у этих студентов.*

9. Энергозатраты спортсмена составляют 3500 ккал (14665 кДж). На долю энергозатрат, обеспечиваемых липидами, приходится около 22% всей необходимой энергии. *Рассчитайте количество липидов растительного и животного происхождения, которое должно входить в рацион.*

10. При хроническом употреблении алкоголя и отравлении соединениями азота прежде всего поражается обмен веществ мозга. *Укажите причину такой избирательности.*

11. У спортсмена перед ответственным стартом в крови повысилось содержание глюкозы до 6,5 ммоль/л и уровень свободных жирных кислот до 1,2 ммоль/л (норма 0,4–0,9 ммоль/л). *Укажите причину наблюдаемых изменений.*

12. При некоторых видах опухоли гипофиза увеличивается синтез соматотропного гормона. *Назовите признаки, которыми будет проявляться у взрослых данная патология.*

13. При интенсивном потоотделении во время физических нагрузок преимущественно теряется чистая вода. Это повышает осмоляльность крови, т. е. совокупную концентрацию солей, белков и глюкозы. *Укажите события в организме при реакции на это изменение. Назовите возможные механизмы компенсации потери воды.*

14. Один студент третьи сутки голодает, чтобы похудеть, другой студент после 20 минут пробежки поужинал и отдыхает. *Укажите различия в содержании в крови гормонов. Поясните, какие показатели крови и почему изменяются.*

15. При длительном голодании в печени активируются процессы глюконеогенеза из аминокислот. *Назовите источники аминокислот. Укажите гормон, который обеспечивает поддержание нормального уровня глюкозы в данной ситуации.*

Ситуационные задачи и задания к модулю 3

1. Один спортсмен пробежал дистанцию 100 м, а другой – 5000 м. *У кого из них будет выше содержание лактата в крови и почему?*

2. У спортсмена перед ответственным соревнованием концентрация глюкозы в крови составила 7,5 ммоль/л. Оцените результат анализа и объясните причину повышенного уровня глюкозы в крови по сравнению с нормой.

3. К концу тренировки в тренажерном зале студент внезапно почувствовал головокружение, слабость, появился обильный пот. Указать причину этого состояния.

4. В скелетных мышцах присутствует только один фермент фосфорилирования глюкозы – гексокиназа. Чем он отличается от глюкокиназы печени? Объясните физиологический смысл.

5. В эксперименте установлено, что добавка глутаминовой кислоты в раствор, питающий сердце, оказывает положительное воздействие на физиологическую функцию сердечной мышцы, особенно в условиях недостаточного обеспечения кислородом. Объясните механизм положительного действия указанной аминокислоты на работу сердца.

6. Снижение концентрации карнитина в клетках скелетных мышц возникает в результате дефекта ферментов, участвующих в его синтезе. При этом у таких пациентов снижена способность выполнять физическую работу. Объясните причины.

7. Занимающимся бодибилдингом рекомендуют повышенное потребление аргинина. Почему? В каких метаболических процессах участвует эта аминокислота?

8. После длительной физической нагрузки во время занятия физической культурой у студентов развилась мышечная крепатура. Что явилось ее причиной?

9. В цитоплазме миоцитов растворено большое количество метаболитов окисления глюкозы. Какой из них и под действием какого фермента и кофермента непосредственно превращается в лактат?

10. Во время бега на длинные дистанции у тренированного человека, в отличие от нетренированного, не возникает мышечных болей. Объясните причину.

11. При недостаточности кровообращения в период интенсивной мышечной работы в мышцах в результате анаэробного гликолиза накапливается молочная кислота. Какова ее дальнейшая судьба? Как называется процесс ее использования?

12. Во время голодания мышечные белки распадаются до свободных аминокислот. Как могут использоваться эти аминокислоты для поддержания энергетического состояния организма?

13. Для сердечной мышцы характерно аэробное окисление субстратов. Назовите основной субстрат, используемый в обычных условиях.

14. В результате изнурительной мышечной работы у спортсмена значительно уменьшилась буферная емкость крови. Чем можно объяснить это явление?

15. При сердечной недостаточности бывшему спортсмену назначили в качестве биодобавки карнитин и аргинин. Объясните цель назначения.

РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Примеры тестовых заданий

1. К числу серосодержащих аминокислот относится:
 - а) лей
 - б) цис
 - в) глу
 - г) тир
2. Первичную структуру белка поддерживают связи:
 - а) водородные
 - б) пептидные
 - в) гидрофобные
 - г) ионные
3. Вторичную структуру белка поддерживают связи:
 - а) пептидные
 - б) водородные
 - в) дисульфидные
 - г) ионные
4. Генетически детерминированная структура белка:
 - а) первичная
 - б) вторичная
 - в) третичная
 - г) четвертичная
5. В изоэлектрическом состоянии белки:
 - а) наиболее устойчивы
 - б) хорошо растворимы в воде
 - в) обладают наивысшим электрическим зарядом
 - г) наименее устойчивы
6. К хромопротеинам относятся:
 - а) гемоглобины
 - б) глобулины
 - в) альбумины
 - г) гистоны
7. Первичная структура РНК определяется связями:
 - а) пептидными
 - б) дисульфидными
 - в) водородными
 - г) фосфодиэфирными

8. ДНК выполняет следующие функции:
- а) является хранителем генетической информации
 - б) осуществляет транспорт различных веществ
 - в) является катализатором химических реакций
 - г) является энергетическим материалом клетки
9. Информационная РНК выполняет следующие функции:
- а) транспортную
 - б) каталитическую
 - в) пластическую
 - г) доставляет информацию о последовательности аминокислот к рибосомам
10. Укажите функцию белков теплового шока:
- а) регулируют выделение электролитов почками
 - б) участвуют в фолдинге и сборке сложных белков
 - в) контролируют орнитинный цикл
 - г) активируют протеинкиназу
11. Назовите вид ингибирования, если ингибитор сходен по структуре с субстратом:
- а) неспецифическое
 - б) конкурентное
 - в) аллостерическое
 - г) неконкурентное
12. Укажите, какой из перечисленных коферментов является витаминсодержащим:
- а) АТФ
 - б) ФАФС
 - в) ФАД
 - г) глутатион
13. С ферментами какого класса взаимодействует кофермент НАД:
- а) оксидоредуктазы
 - б) трансферазы
 - в) гидролазы
 - г) лиазы
14. К неферментативным антиоксидантам относится:
- а) гистамин
 - б) витамин В6
 - в) аланин
 - г) а-токоферол
15. Международная классификация разделяет ферменты на семь классов в соответствии с:
- а) активностью
 - б) структурой

- в) типом катализируемой реакции
- г) субстратной специфичностью

16. Величина константы Михаэлиса отражает:

- а) зависимость скорости реакции от температуры
- б) зависимость скорости реакции от сродства фермента и субстрата
- в) влияние рН на скорость ферментативной реакции
- г) концентрацию субстрата, при которой достигается половина максимальной скорости ферментативной реакции

17. Простетической группой родопсина-белка сетчатки глаза является:

- а) кальциферол
- б) токоферол
- в) филлохинон
- г) ретиналь

18. Витамин, специфичный для обмена аминокислот:

- а) никотиновая кислота
- б) тиамин
- в) биотин
- г) пиридоксин

19. Ингибиторы ферментов – это вещества:

- а) повышающие активность ферментов
- б) способствующие кооперации ферментов
- в) понижающие активность ферментов
- г) все перечисленное верно

20. Ключевым ферментом цикла Кребса является:

- а) цитратсинтаза
- б) глутатионпероксидаза
- в) сукцинатдегидрогеназа
- г) малатдегидрогеназа

21. Оптимальная концентрация глюкозы для глюкокиназы:

- а) 5 нМ
- б) 5 мкМ
- в) 5 мМ
- г) 5 М

22. Ферменты в дыхательной цепи располагаются:

- а) в зависимости от величины редокс-потенциала
- б) в зависимости от молекулярной массы белка
- в) в зависимости от величины заряда белков
- г) в зависимости от формы белковой молекулы

Программные вопросы для контроля

1 Введение в биохимию. Химический состав организма

- 1.1. Предмет и задачи биохимии.
- 1.2. Химический состав живых организмов.
- 1.3. Общая характеристика белков
- 1.4. Классификации и функции белков.
- 1.5. Характеристика аминокислот.
- 1.6. Классификации аминокислот.
- 1.7. Физико-химические свойства белков.
- 1.8. Структуры белковой молекулы.

2. Ферменты

- 2.1. Общая характеристика ферментов.
- 2.2. Классификация и шифр ферментов.
- 2.3. Структура ферментов.
- 2.4. Ферментативный катализ.
- 2.5. Кинетика ферментативных реакций.
- 2.6. Активаторы и ингибиторы ферментов.
- 2.7. Способы регуляции активности ферментов.
- 2.9. Единицы измерения активности ферментов.

3. Биохимия питания

- 3.1. Основные и минорные компоненты пищи, их энергетическая и биологическая ценность.
- 3.2. Гормональная регуляция пищеварения.
- 3.3. Функции метаболизма.
- 3.4. Фазы метаболизма.
- 3.5. Методы изучения обмена веществ у спортсменов и их сущность.

4. Биоэнергетика

- 4.1. Основные понятия биохимической термодинамики. Классификация реакций биологического окисления.
- 4.2. Аккумуляторы энергии в организме.
- 4.3. Пути потребления кислорода (биологическое окисление).
- 4.4. Цепь переноса электронов (электроно-транспортная цепь).
- 4.5. Механизм сопряжения окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи.
- 4.6. Ингибиторы дыхания.

5. Обмен углеводов

- 5.1. Углеводы пищи.
- 5.2. Ферменты переваривания углеводов.
- 5.3. Гликолиз: характеристика, ферменты, схема, энергетический выход.
- 5.4. Общий путь катаболизма: окислительное декарбоксилирование пирувата; цикл трикарбоновых кислот. Итог и энергетика общего пути катаболизма.

5.5. Глюконеогенез: характеристика, ферменты, схема, энергетический выход.
5.6. Пентозофосфатный путь обмена углеводов: биологическая роль и энергетическая характеристика.

5.7. Обмен гликогена.

5.8. Регуляция обмена гликогена при голодании и стрессах, вызванных физической активностью.

6. Обмен липидов

6.1. Характеристика и классификации липидов.

6.2. Функции липидов.

6.3. переваривание липидов.

6.4. Всасывание липидов.

6.5. Транспорт липидов: экзогенный и эндогенный.

6.6. β -окисление жирных кислот.

6.7. Синтез жирных кислот.

6.8. Кетоновые тела и холестерол.

7. Обмен белков

7.1. Типы азотистого обмена.

7.2. переваривание белков.

7.3. Динамическое состояние белков в организме.

7.4. Типичные реакции аминокислот: трансаминирование, дезаминирование и декарбоксилирование аминокислот.

7.5. Образование и обезвреживание аммиака.

8. Витамины

8.1. Классификация и номенклатура витаминов.

8.2. Характеристика и биологическая роль витамина А.

8.3. Характеристика и биологическая роль витамина D.

8.4. Характеристика и биологическая роль витамина E.

8.5. Характеристика и биологическая роль витамина K.

8.6. Характеристика и биологическая роль витамина C.

8.7. Характеристика и биологическая роль витаминов группы B.

8.8. Характеристика и биологическая роль витаминоподобных веществ.

9. Гормоны

9.1. Общая характеристика и функции гормонов.

9.2. Классификация гормонов.

9.3. Механизм действия гормонов, проникающих в клетку.

9.4. Механизм действия гормонов, не проникающих в клетку.

9.5. Характеристика и функции гормонов гипоталамуса и гипофиза.

9.6. Характеристика и функции инсулина.

9.7. Характеристика и функции глюкагона.

9.8. Характеристика и функции стероидных гормонов.

9.9. Регуляция анаболических процессов, связанных с ростом и морфогенезом.

9.10. Характеристика и функции тиреоидных гормонов.

9.11. Характеристика и функции мужских половых гормонов.

9.12. Характеристика и функции женских половых гормонов.

9.13. Регуляция обмена воды и минеральных веществ.

10. Биохимия мышечной ткани

10.1. Характеристика мышечных белков.

10.2. Характеристика мышечной системы.

10.3. Красные и белые мышечные волокна.

10.4. Строение миофибриллы.

10.5. Химический состав скелетных мышц.

10.6. Химизм сокращения мышц.

10.7. Биохимические механизмы мышечного расслабления и сокращения.

11. Энергетика мышечной деятельности.

11.1. Роль АТФ в энергетике мышечной деятельности.

11.2. показатели кинетики процессов ресинтеза АТФ.

11.3. Креатинфосфокиназная реакция.

11.4. Гликолитический ресинтез АТФ.

11.5. Аэробный ресинтез АТФ.

11.6. Миокиназная реакция ресинтеза АТФ.

12. Динамика биохимических процессов при мышечной деятельности

12.1. Динамика энергетических процессов.

12.2. Показатели кислородного обеспечения организма.

12.3. Классификация физических упражнений по мощности работы.

12.4. Биохимические изменения в организме при мышечной деятельности в различных зонах мощности.

13. Биохимические изменения в организме при утомлении и в периоде отдыха

13.1. Закономерности развития утомления.

13.2. Роль ГАМК в утомлении.

13.3. Факторы утомления при работе максимальной и умеренной мощностей.

13.4. Биохимические особенности восстановления организма.

13.5. Суперкомпенсация организма.

14. Биохимическая характеристика качеств силы, быстроты и выносливости спортсмена

14.1. Биохимические качества силы.

14.2. Биохимические качества быстроты.

14.3. Биохимические качества выносливости.

14.4. Упражнения на силу, быстроту и выносливость.

14.5. Специальная выносливость.

15. Биохимический контроль в спорте

15.1. Организация биохимического контроля в спорте.

15.2. Виды биохимических тренировочных эффектов.

15.3. Выбор тестов и биохимических методов анализа.

15.4. Диагностика состояния по основным показателям: глюкоза, молочная кислота, мочеви́на.

15.5. Антидопинговый контроль в спорте.

16. Биохимическая характеристика отдельных видов спорта

16.1. Циклические виды спорта: легкоатлетический бег, спринт, бег на средние дистанции и др.: биохимическая характеристика.

16.2. Спортивная ходьба: биохимическая характеристика.

16.3. Лыжные гонки: биохимическая характеристика.

16.4. Плавание: биохимическая характеристика.

16.5. Ациклические виды спорта: биохимическая характеристика.

16.6. Виды спорта с переменной мощностью работы: биохимическая характеристика.

17. Современные тенденции развития биохимических исследований в спорте

17.1. Генетические маркеры для прогноза развития физических способностей человека.

17.2. Роль эндегенных антиоксидантов при действии на организм интенсивных физических упражнений.

17.3. Лабораторных панелей исследования биомаркеров в спорте.

17.4. Референтные значения и референтные интервалы в спортивной биохимии.

17.5. Направления метабомики.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Содержание учебного материала

Модуль 1. Введение в биохимию. Биоэнергетика. Обмен веществ и энергии

1.1 Введение в биохимию. Химический состав организма. Белки и аминокислоты. Биохимия как наука о химическом составе организма и химических процессах, лежащих в основе его жизнедеятельности. Роль учебной дисциплины «Биохимия» в подготовке специалистов по физической культуре и спорту. Химический состав организма человека и его возрастные особенности. Содержание воды, углеводов, липидов, белков, минеральных веществ в организме. Влияние физической тренировки на химический состав органов и тканей. Белки, определение, функции белков. Протеиногенные аминокислоты, их классификация. Незаменимые аминокислоты. Строение и уровни организации белков. Первичная, вторичная, третичная структура белков. Связи, стабилизирующие структуры белка. Глобулярные и фибриллярные белки. Денатурация белков; обратимость денатурации. Четвертичная структура белков. Физико-химические свойства белков. Белки как коллоидные растворы. Гидратация белков. Буферные свойства белков.

1.2 Ферменты. Ферменты как биологические катализаторы белковой природы. Строение молекул ферментов. Активный центр ферментов и его роль. Апофермент и кофермент как составные части сложных ферментов. Классификация ферментов: оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы, лигазы (синтетазы). Участие витаминов и других веществ в построении коферментов. Специфичность действия ферментов. Механизм действия ферментов. Активаторы и ингибиторы ферментов. Влияние температуры и рН среды на активность ферментов. Влияние мышечной деятельности на активность ферментов.

1.3 Биохимия питания. Состав пищи человека. Органические и минеральные вещества. Основные и минорные компоненты. Основные пищевые вещества: углеводы, жиры, белки. Суточная потребность. Энергетическая и биологическая ценность пищи. Незаменимые компоненты пищи: незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, клетчатка, витамины, минеральные вещества. Биохимические основы питания спортсменов. Катаболизм и анаболизм как две стороны метаболизма, их стадии и взаимосвязь. Специфические и общие пути катаболизма. Понятие о карте метаболизма. Основные конечные продукты метаболизма. Методы изучения обмена веществ у спортсменов.

1.4 Биоэнергетика. Энергетические процессы и их роль в жизнедеятельности организма. Основные этапы освобождения энергии в процессах обмена веществ. Биологическое окисление – основной путь освобождения энергии в организме. Понятие об аэробном и анаэробном окислении веществ, локализация этих процессов в клетках тканей. Ферменты биологического окисления: дегидрогеназы, цитохромы, оксидазы. Дыхательная цепь ферментов митохондрий и их роль в энергетическом обмене. Биологическое окисление в митохондриях клеток и связь его с реакциями цикла Кребса. Понятие о макроэргических веществах организма. Особенности строения молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и аденозиндифосфорной кислоты (АДФ). Роль АТФ в энергетическом обмене. Связь процессов биологического окисления с образованием АТФ. Окислительное и субстратное фосфорилирование АДФ. Влияние мышечной деятельности на интенсивность энергетического обмена.

1.5 Обмен углеводов. Понятие об углеводах и их биологическая роль. Классификация углеводов в зависимости от строения молекулы и способности к реакции гидролиза. переваривание углеводов. Ферменты гидролиза пищевых углеводов и условия их действия. Всасывание и транспорт углеводов к органам и тканям. Анаэробное окисление гликогена и глюкозы в тканях. Основные промежуточные реакции и продукты гликолиза, их роль. Содержание лактата в крови в покое и при мышечной деятельности. Значимость этого показателя в оценке функционального состояния организма. Расход и ресинтез АТФ в процессе гликолиза. Образование и устранение молочной кислоты. Роль и энергетический эффект анаэробного распада углеводов при мышечной деятельности. Аэробное окисление углеводов. Окислительное декарбоксилирование пирувата. Цикл Кребса. Связь цикла Кребса с процессами переноса водорода на кислород и образованием АТФ в митохондриях. Энергетический эффект и биологическая роль аэробного распада углеводов при мышечной деятельности. Глюконеогенез. Синтез и распад гликогена. Регуляция обмена углеводов. Участие гормонов адреналина, глюкагона, инсулина, тироксина, глюкокортикоидов в регуляции углеводного обмена при мышечной деятельности.

1.6 Обмен липидов. Понятие о липидах и их биологическая роль. Классификация липидов. Значение липидов в процессе спортивной деятельности. Понятие о строении и биологической роли холестерина. Химические превращения липидов в органах пищеварения. Ферменты, участвующие в процессах переваривания липидов, условия их действия. Роль желчных кислот в переваривании и всасывании конечных продуктов гидролиза липидов. Транспорт липидов и продуктов их гидролиза в организме. Депонирование жиров. Мобилизация резервного жира из жировых депо. Тканевой распад липидов (липолиз). Бета-окисление жирных кислот. Образование ацетилкофермента-А при бета-окислении и его превращения в цикле Кребса. Окисление глицерина и связь его с гликолизом. Энергетический эффект окисления жиров и их

роль при спортивной деятельности. Образование кетоновых тел при окислении жирных кислот, использование их при мышечной деятельности. Оценка состояния организма спортсмена по содержанию в крови кетоновых тел. Понятие о синтезе липидов в организме. Регуляция обмена липидов.

1.7 Обмен белков. Понятие о белках и их биологическая роль. Структура молекул белков. Классификация белков. Химические превращения белков в органах пищеварения. Ферменты, участвующие в переваривании белков. Условия действия ферментов. Понятие о катаболизме белков в тканях. Образование и обезвреживание аммиака в организме. Синтез мочевины в печени. Содержание мочевины в крови в покое и при мышечной деятельности. Оценка состояния организма спортсмена по содержанию в крови мочевины. Влияние мышечной деятельности на обмен белков.

Модуль 2. Регуляция обмена веществ

2.1 Витамины. Понятие о витаминах и их роль в регуляции обмена веществ. Классификация витаминов по растворимости и характеру биологического действия. Основные группы водо- и жирорастворимых витаминов. Пищевые источники витаминов. Понятие о гиповитаминозе, авитаминозе и гипервитаминозе. Причины гиповитаминозов. Влияние гиповитаминозов на спортивную деятельность. Механизмы действия витаминов в регуляции обмена веществ. Влияние мышечной деятельности на потребность организма в витаминах.

2.2 Гормоны. Понятие о гормонах и их роль в регуляции обмена веществ. Классификация гормонов по химическому строению: белки и пептиды, производные аминокислот, стероиды. Понятие об эндокринной системе организма. Характеристика биологической роли основных групп гормонов гипофиза, щитовидной железы, поджелудочной железы, надпочечников, половых желез. Понятие о механизмах действия гормонов в регуляции обмена веществ. Влияние мышечной деятельности на секрецию гормонов.

Модуль 3. Биохимия мышечной деятельности.

Биохимические закономерности развития утомления, восстановления, двигательных качеств. Биохимический контроль и характеристика различных видов спорта

3.1 Биохимия мышечной ткани. Химический состав скелетных мышц. Содержание воды, белков, углеводов, липидов и минеральных веществ в мышечной ткани. Макроэргические соединения мышц, концентрация и локализация их в мышечном волокне. Важнейшие белки мышц: миозин, актин, тропомиозин, тропонин, белки саркоплазмы, белки мышечной стромы, белки ядер; их свойства и роль в структурной организации мышечного волокна. Молекулярное строение миофибрилл. Роль химических

компонентов мышц в процессе сокращения. Активация мышечного сокращения ацетилхолином. Роль ионов натрия, калия и кальция, белков миофибрилл, АТФ и АТФ-азы в процессе мышечного сокращения. Взаимодействие актиновых и миозиновых нитей в процессе сокращения

3.2 Энергетика мышечной деятельности. Анаэробные и аэробные пути ресинтеза АТФ при мышечной деятельности. Понятие о мощности, емкости, скорости развертывания и эффективности процессов ресинтеза АТФ. Ресинтез АТФ в креатинфосфокиназной реакции. Кинетические особенности креатинфосфокиназной реакции, ее роль в адаптации организма к мышечной деятельности. Ресинтез АТФ в процессе гликолиза. Кинетические особенности гликолитического процесса его роль в адаптации организма к мышечной деятельности. Влияние молочной кислоты на обмен веществ при мышечной деятельности. Миокиназная реакция, ее роль в поддержании постоянства концентрации АТФ в работающих мышцах. Ресинтез АТФ в процессе окислительного фосфорилирования. Кинетические особенности аэробного ресинтеза АТФ, его роль в адаптации организма к мышечной деятельности.

3.3 Динамика биохимических процессов при мышечной деятельности. Основные показатели кислородного обеспечения организма: кислородный запрос, кислородное потребление, кислородный дефицит и кислородный долг; их величины в состоянии покоя и при спортивной деятельности. Соотношение аэробных и анаэробных процессов ресинтеза АТФ в зависимости от кислородного обеспечения организма, мощности и продолжительности работы. Последовательность развития энергетических процессов ресинтеза АТФ в организме при переходе от состояния покоя к активной мышечной деятельности. Биохимическая характеристика различных видов спортивной деятельности по зонам относительной мощности работы. Биохимические изменения в крови, мышцах, печени при спортивной деятельности в различных зонах мощности.

3.4 Биохимическая характеристика процессов утомления и восстановления в спорте. Понятие об утомлении. Биохимические изменения, приводящие к развитию утомления: снижение концентрации АТФ и запасов энергетических веществ в работающих мышцах; угнетение ферментативной активности продуктами обмена веществ; большие потери воды, минеральных веществ, витаминов; изменение химических свойств внутренних сред организма. Роль центральных и периферических факторов в развитии утомления. Особенности протекания биохимических процессов в периоде отдыха после мышечной работы. Гетерохронность процессов восстановления. Явление суперкомпенсации (сверхвосстановления) веществ и его роль в процессе спортивной тренировки. Специфичность биохимической адаптации организма в процессе спортивной тренировки. Биохимическое обоснование основных принципов спортивной тренировки: повторности, регулярности, оптимального соотношения работы и отдыха, увеличения тренировочных нагрузок.

3.5 Биохимический контроль в спорте. Цель, задачи и организация биохимического контроля в спорте. Биохимическая характеристика срочного, отставленного и кумулятивного эффектов спортивной тренировки. Биохимическая характеристика состояния тренированности организма. Организация биохимических исследований в спорте. Обоснование физических тестов для оценки функционального состояния и тренированности спортсмена. Основные требования к методам биохимических исследований при проведении биохимического контроля. Основные показатели крови, изучаемые при биохимическом контроле в спорте. Диагностика функционального состояния организма и его работоспособности по результатам биохимических анализов крови. Понятие об антидопинговом контроле.

3.6 Биохимическая характеристика отдельных видов спорта.

Биохимическая характеристика циклических видов спорта. Легкоатлетический бег. Спринтерский бег. Длинный спринт. Бег на средние дистанции. Бег на длинные дистанции. Бег на сверхдлинные дистанции. Спортивная ходьба. Лыжные гонки. Плавание. Биохимическая характеристика ациклических видов спорта. Биохимическая характеристика видов спорта с переменной мощностью работы.

3.7 Современные тенденции развития биохимических исследований в спорте. Генетические исследования в спорте. Биохимические исследования в спорте. Биохимические маркеры для оценки здоровья и качества питания спортсменов. Референтные значения и референтные интервалы в спортивной биохимии.

Перечни основной и дополнительной литературы

Основная литература

1. Биологическая химия: учебник / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко, В.В. Хрусталева / Минск: Вышэйшая школа, 2023 г. – 580 с.
2. Биохимия мышечной деятельности: учеб. для вузов физ. воспитания и спорта / Н.И. Волков [и др.]; под общ. ред. Н.И. Волкова. – Киев: Олимп. лит., 2000. – 503 с.
3. Биохимия: учеб.-метод. комплекс / А.С. Базулько, И.Л. Гилеп, И.Н. Рубчэня. – Минск: БГУФК, 2012. – 131 с.
4. Биохимия: учеб. для ИФК / В.В.Меньшиков [и др.]; под ред. В.В. Меньшикова. – М.: ФиС, 1986. – 384 с.
5. Спортивная биохимия: учеб. для вузов и сред. учеб. заведений / С.С. Михайлов. – М.: Советский спорт, 2004. – 219 с.
6. Биохимические основы спортивной мышечной деятельности: учеб. пособие для вузов / А. С. Базулько. – Минск: БГУФК, 2006. – 85 с.

Дополнительная литература

1. Антропометрические и биохимические показатели спортсменов пубертатного возраста: монография / Н.А. Степанова [и др.]; под ред. проф. А.А. Чиркина. – Чебоксары: ИД «Среда», 2020. – 112 с.
2. Алтани, М.С. Обмен веществ и физические нагрузки в пубертатном возрасте: монография / М.С. Алтани, Н.А. Степанова, А.А. Чиркин; под ред. проф. А.А. Чиркина. – Чебоксары: Среда, 2023. – 148 с.
3. Ахметов, И.И. Молекулярная генетика спорта: монография // И.И. Ахметов. – М.: Советский спорт, 2009. – 268 с.
4. Биологическая химия: учебник / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – Минск: Вышэйшая школа, 2017. – 431 с.
5. Биологическая химия: учебник / А.Д. Таганович [и др.] – Минск: Вышэйшая школа, 2016. – 670 с.
6. Чиркин, А.А. Практикум по биохимии. Учебное пособие. Минск: ООО «Новое знание», 2002. – 512 с.
7. Березов, Т.Т. Биологическая химия: учебник / Т.Т. Березов. – Москва, Медицина, 2004. – 704 с.
8. Чиркин, А.А. Биохимия: теоретические основы, задания, ситуационные задачи / Чиркин, А.А., Данченко Е.О. Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2005.
9. Данченко, Е.О. Биологическая химия. Методические рекомендации к выполнению лабораторных работ. Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2012.

Организация самостоятельной работы студентов

Самостоятельная работа ведется на основании Методических рекомендаций по организации самостоятельной работы студентов ВГУ имени П.М. Машерова (№МР.1.04.1-2021 от 15.01.2021), Методических рекомендаций по организации самостоятельной работы студентов (курсантов, слушателей), утвержденных Министерством образования Республики Беларусь от 18.11.2019 г.

Самостоятельная работа студентов реализуется в виде:

- работы с учебной, методической, справочной и научной литературой, необходимой подготовки к лабораторным занятиям;
- заполнения рабочей тетради по биохимии;
- решения тестов и ситуационных задач по биохимии;
- доступа к сетевым источникам информации, работы в библиотеке во внеаудиторное время для выполнения заданий по самостоятельной работе;
- использование компьютерных технологий изучения молекулярно-структурной гомологии ферментов (индивидуальные задания).

Учебное издание

БИОХИМИЯ
ДЛЯ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ
I СТУПЕНИ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФАКУЛЬТЕТА ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ И СПОРТА

Учебно-методический комплекс по учебной дисциплине

Составители:

ЧИРКИН Александр Александрович

ДАНЧЕНКО Елена Олеговна

ТОЛКАЧЁВА Татьяна Александровна

Технический редактор

Г.В. Разбоева

Компьютерный дизайн

Л.В. Рудницкая

Подписано в печать 29.03.2024. Формат 60x84¹/₁₆. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 11,97. Уч.-изд. л. 12,56. Тираж 55 экз. Заказ 48.

Издатель и полиграфическое исполнение – учреждение образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

Свидетельство о государственной регистрации в качестве издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий

№ 1/255 от 31.03.2014.

Отпечатано на ризографе учреждения образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

210038, г. Витебск, Московский проспект, 33.