

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет)

Институт ИБиМСС

Кафедра Биологической химии

Методические материалы по дисциплине:

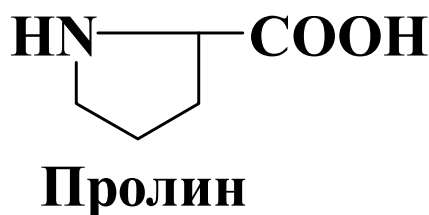
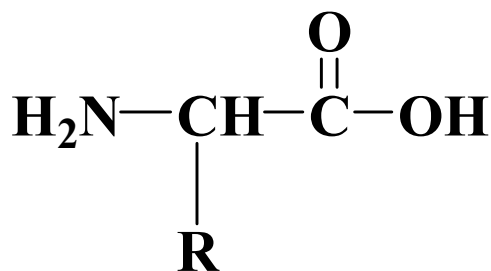
Биохимия

основная профессиональная образовательная программа высшего образования -
программа специалитета

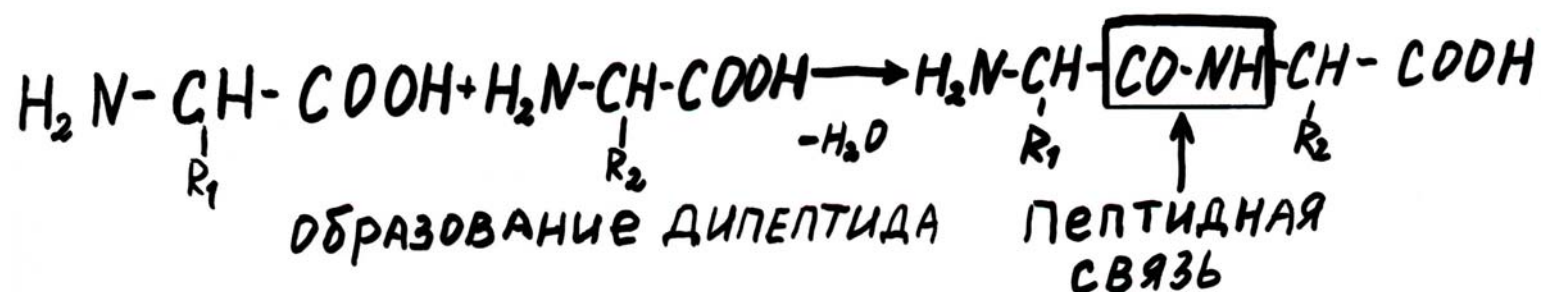
КОД Наименование ОП: 31.05.02 Педиатрия

Белки — это высокомолекулярные азотсодержащие органические соединения, состоящие из остатков α-аминокислот, соединенных пептидной связью.

В состав белков входит 20 аминокислот.



При построении белковой молекулы, аминокислоты объединяются друг с другом в длинные полипептидные цепи, образуя друг с другом пептидные связи.



Пептидная связь настолько прочная, что для её гидролиза вне организма необходимы очень жесткие условия: нагревание при 105°C в течение суток в присутствии концентрированной HCl.

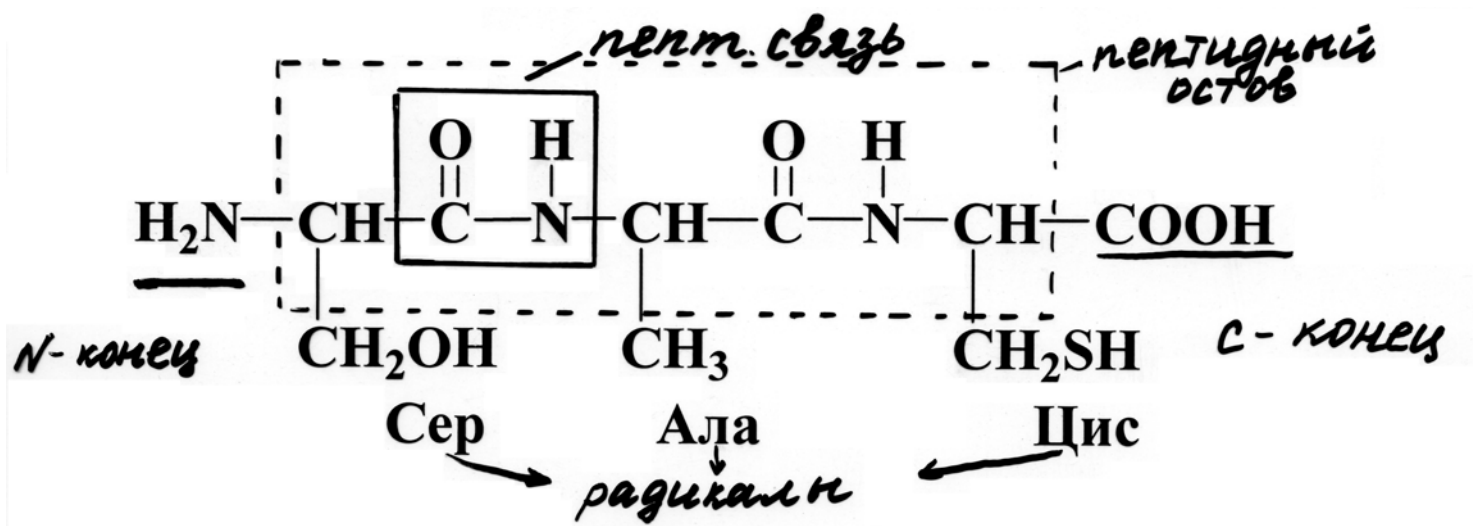
В условиях организма существуют специфические ферменты — пептидазы, с помощью которых эти связи разрываются очень быстро.

Основу белка составляет первичная структура.

Первичная структура белка — это последовательность (порядок чередования) остатков α -аминокислот в полипептидной цепи.

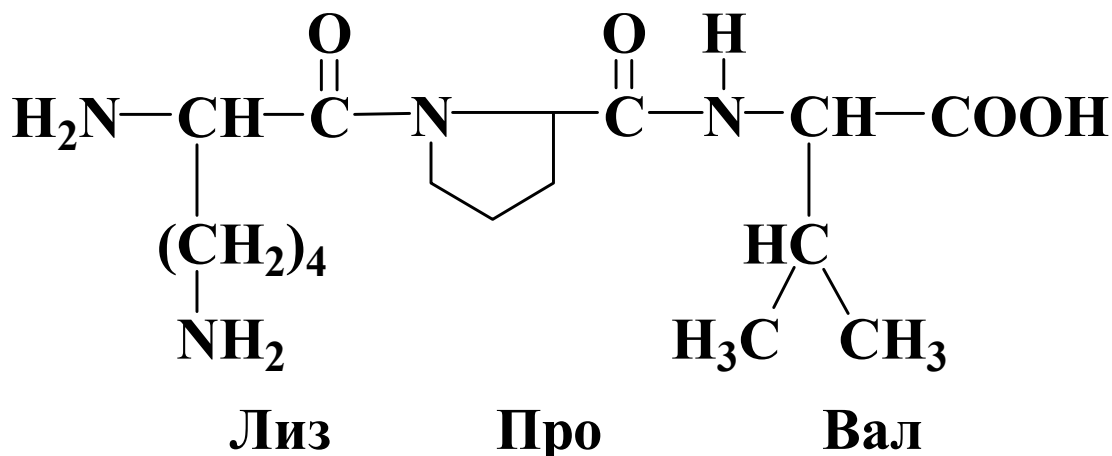
Разные белки имеют разную первичную структуру.

Эта структура абсолютно уникальная для каждого белка!



Цепь повторяющихся групп: $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$ называется: пептидный остов.

Формула пептида, содержащего пролин:



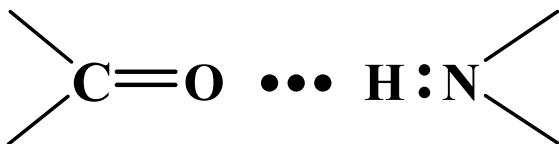
Информация о первичной структуре белка лежит в ДНК:



В условиях клетки первичная структура приобретает 3-х-мерную пространственную структуру, которая называется: конформация.

В понятие конформация входит: вторичная и третичная структура белка.

Вторичная структура белка – это пространственная структура, в формировании которой участвуют водородные связи между CO– и NH– группами пептидного остова.

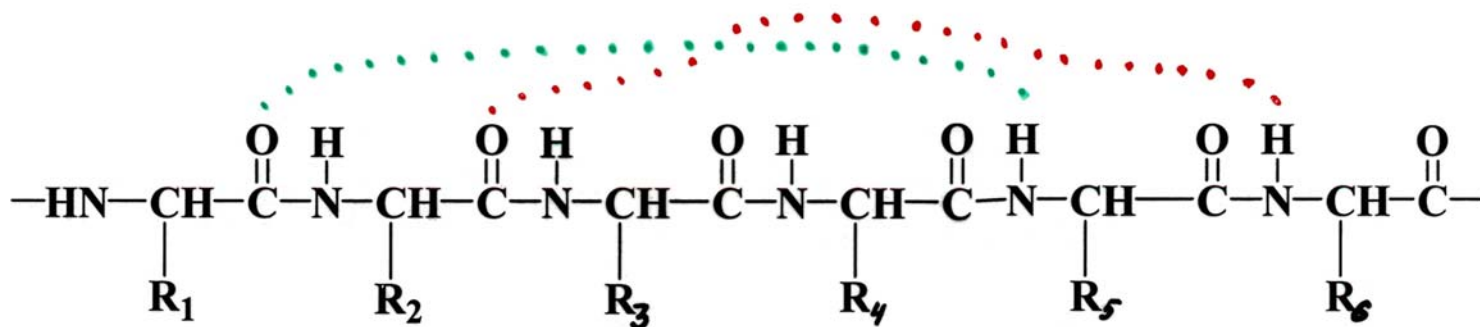


3 типа вторичной структуры:

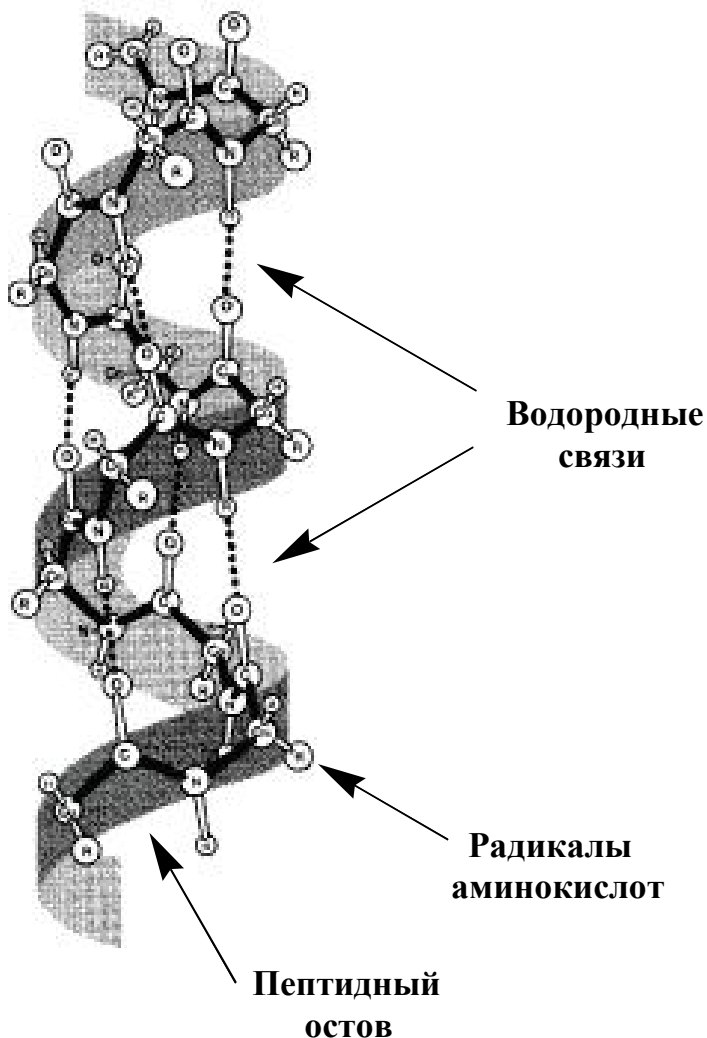
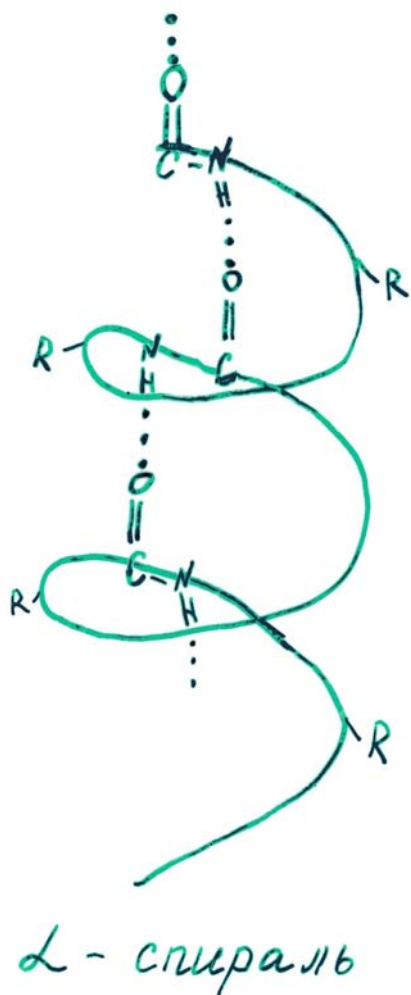
- 1) α-спираль;**
- 2) β-структура;**
- 3) беспорядочный клубок.**

1) α -спираль образуется за счет закручивания пептидного остова белка в спираль.

В формировании α -спирали участвуют водородные связи между кислородом CO- группы одной аминокислоты и водородом NH- группы 4-ой от неё аминокислоты.



Водородные связи ориентированы вдоль оси такой спирали:



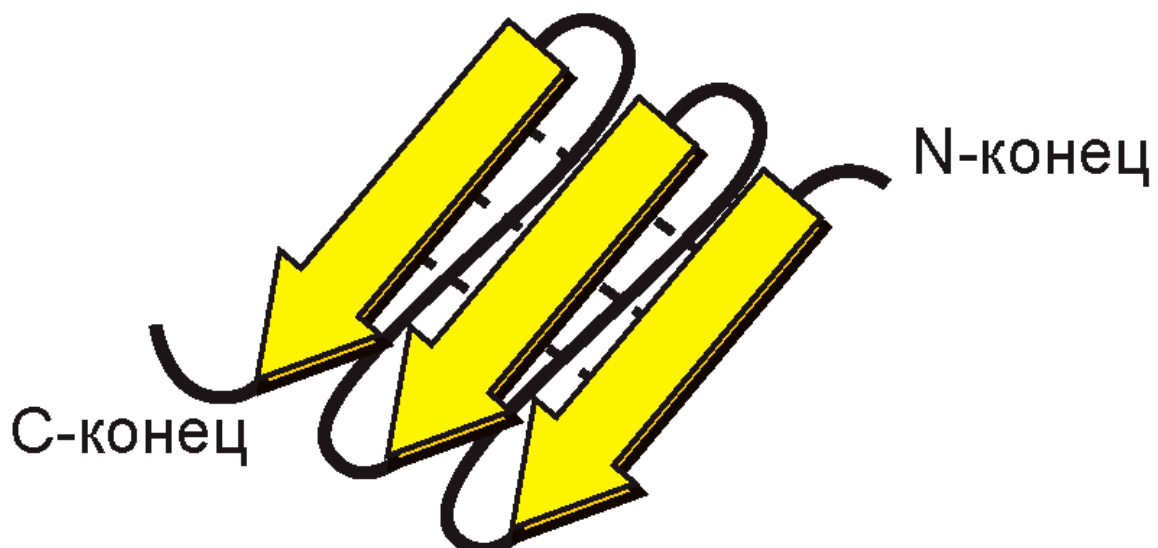
На один виток спирали приходится 3,6 остатка аминокислот. Радикалы аминокислот располагаются снаружи спирали.

Формирование α -спирали может быть нарушено:

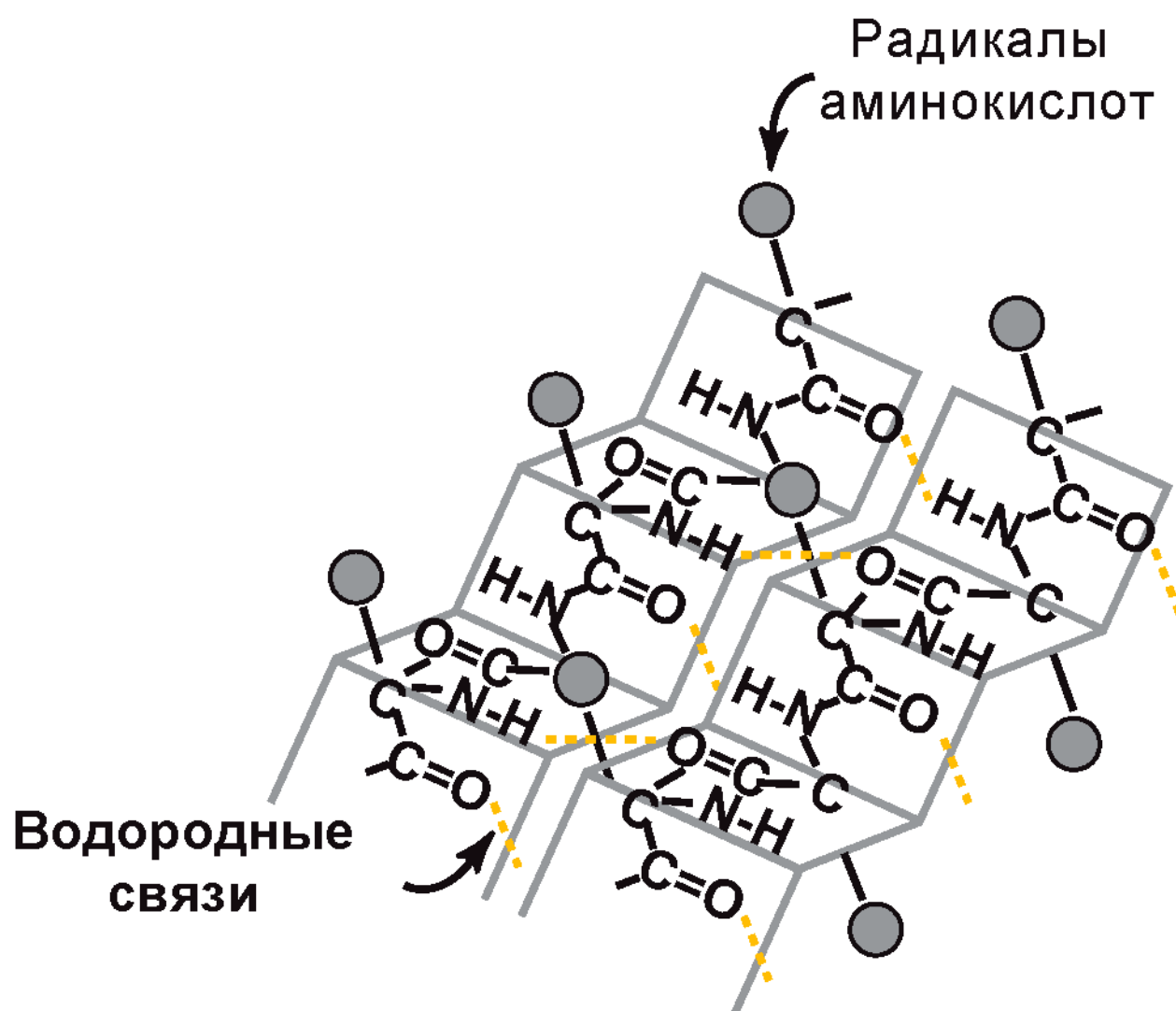
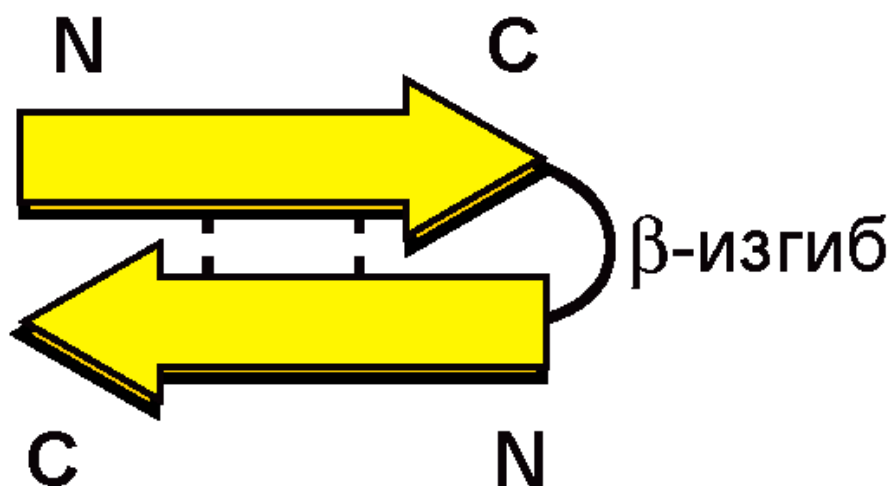
- 1) В участках, содержащих пролин.
Пролин не содержит атома Н, способного образовывать водородную связь. В этом месте полипептидной цепи возникает изгиб или петля;
- 2) если последовательно расположены несколько одноименно заряженных радикалов, между которыми возникает электростатическое отталкивание;
- 3) участки с близкорасположенными объемными радикалами (триптофан, метионин, гистидин).

2) β -структура образуется между линейными областями одной полипептидной цепи или между разными полипептидными цепями:

Параллельная β -структура:



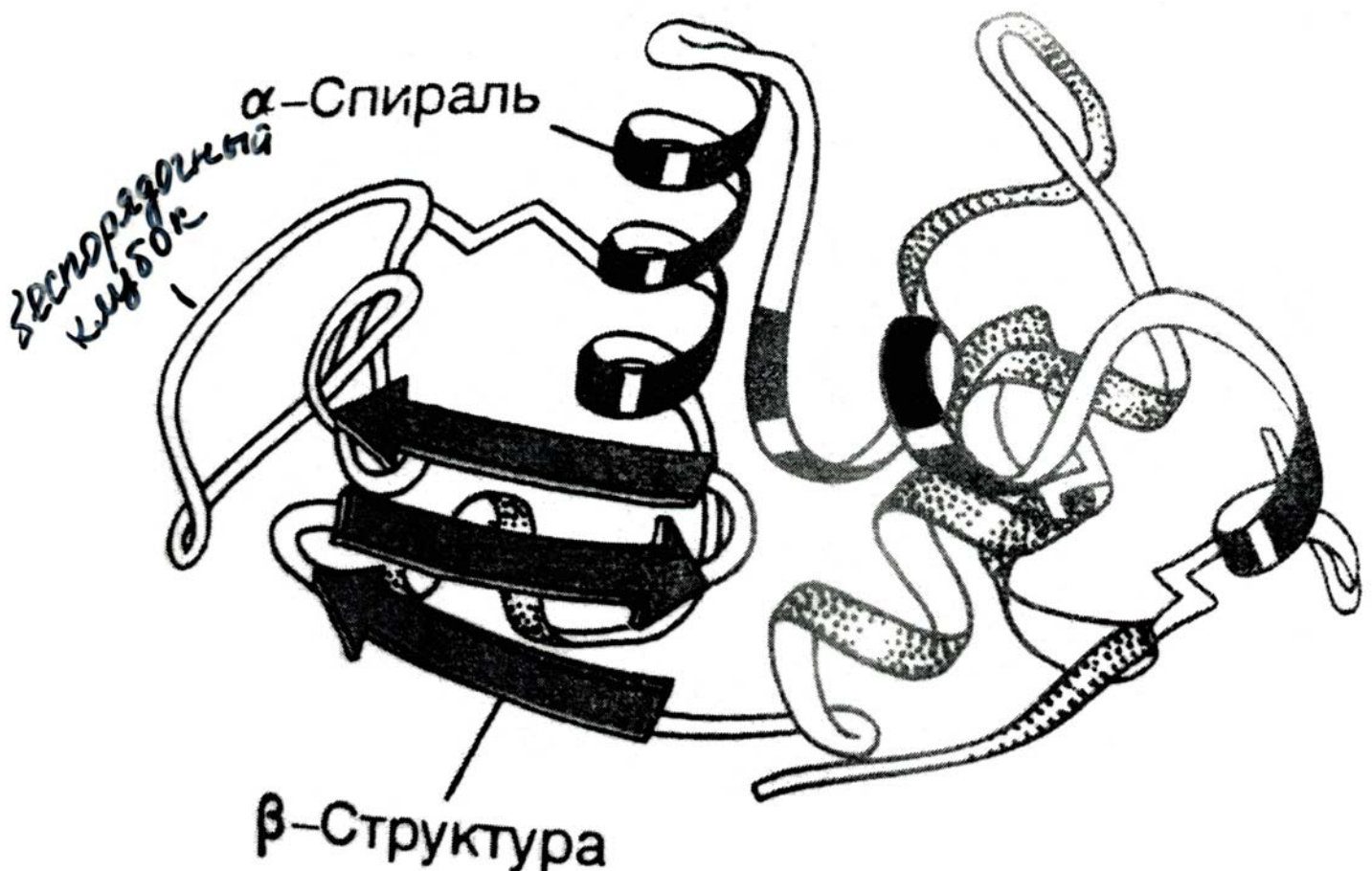
Антипараллельная β -структура:



3) Беспорядочный клубок – это области с нерегулярной вторичной структурой.

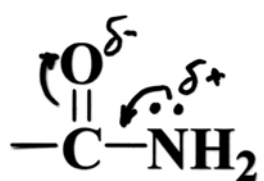
Это петлеобразные и кольцеобразные стр-ры, с меньшей регулярностью укладки, чем α -спираль и β -стр-ра.

Они сильно отличаются в разных белках, но имеют одинаковую (или очень близкую) стр-ру для всех молекул одного и того же белка.



Трети́чная структура белка – это трехмерная пространственная структура, в формировании которой участвуют межрадикальные взаимодействия.

Свойства радикалов аминокислот по их полярности:

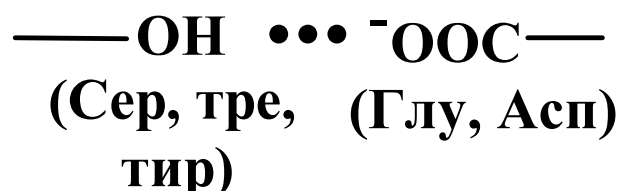
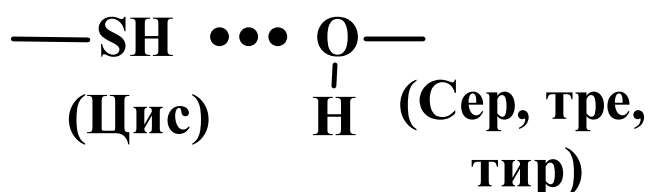
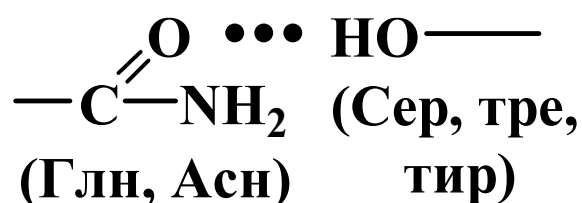
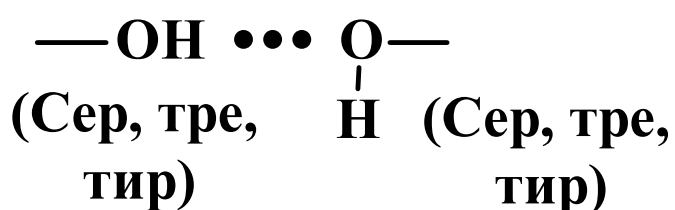
I Гидрофильные (полярные)			II Гидрофобные (неполярные)
Незаряженные	Анионные (–)	Катионные (+)	
Радикалы, содержащие одну из следующих полярных групп: —OH —SH  Сер; Тре; Тир; Цис; Асн; Глн	Радикалы, содержащие COOH– группу: —COOH → COO[–] + H⁺ Асп; Глу	Радикалы, содержащие атом азота, способный к присоединению протона: Пример: —$\ddot{\text{N}}\text{H}_2$ + H⁺ → —$\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$ Лиз; Арг; Гис	Радикалы не содержат ни одной полярной группы: Ала; Вал; Лей; Иле; Мет; Фен; Три; Про

Гидрофильные и гидрофобные радикалы никогда не взаимодействуют друг с другом!!

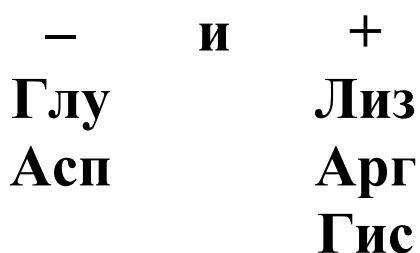
I. Гидрофильные (полярные) радикалы могут взаимодействовать только между собой, образуя 2 типа связей:

- а) водородная связь;
- б) ионная связь.

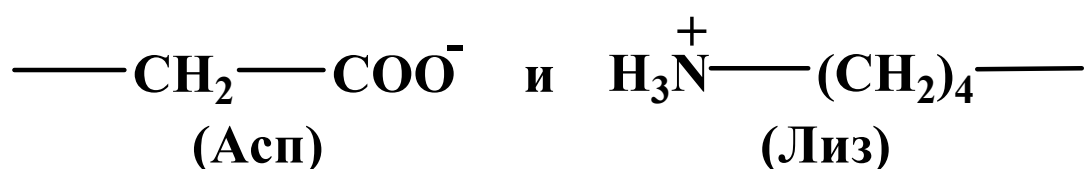
а) Водородная связь образуется между 2-мя гидрофильными незаряженными радикалами или одним заряженным (чаще анионным) и одним незаряженным радикалом:



б) Ионная связь образуется между разноименно заряженными радикалами:



Например:



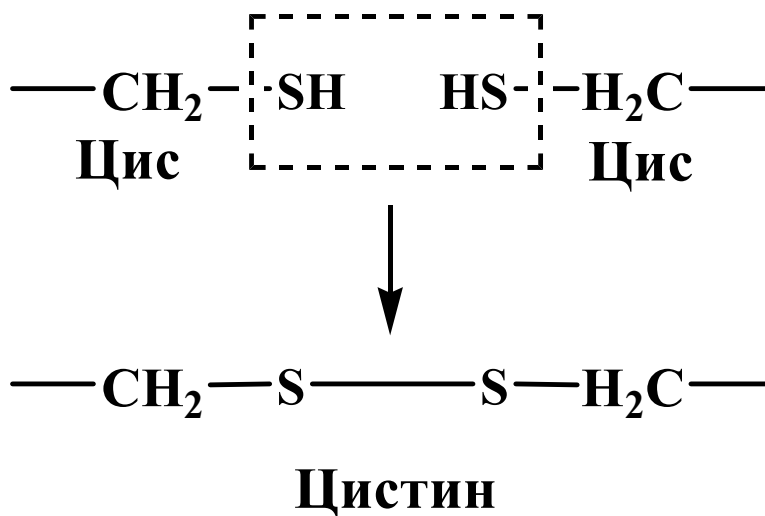
II. Гидрофобные (неполярные) радикалы могут взаимодействовать только между собой, образуя гидрофобную связь.

Пример:



Это всё были – слабые связи!

Между радикалами цистеина может образовываться прочная ковалентная связь – дисульфидная:



Дисульфидные связи имеют далеко не все белки. Такие связи имеют в основном секреторные белки, которые выделяются во внеклеточное пространство.

К ним относятся, например, инсулин и иммуноглобулины.

В водной среде третичная структура начинает образовываться с гидрофобных связей.

Гидрофобные радикалы, «прячась» от воды, погружаются внутрь белковой молекулы, максимально сближаясь друг с другом и образуя между собой гидрофобные связи.

Они составляют гидрофобное ядро белка.

Гидрофильные радикалы стремятся располагаться снаружи, образуя с водой водородные связи, и составляют гидрофильную оболочку белка.

За счет гидрофильной оболочки крупная молекула белка хорошо растворима в воде.

Те гидрофильные радикалы, которые оказались внутри белковой молекулы, образуют друг с другом водородные и ионные связи.

В белках, которые функционируют в гидрофобном окружении (белки мембран), обратное строение: внутри – гидрофильные радикалы, а снаружи – гидрофобные.

Супервторичная структура белка

Супервторичная структура белка – это сходные сочетания и взаиморасположение вторичных структур в белке.

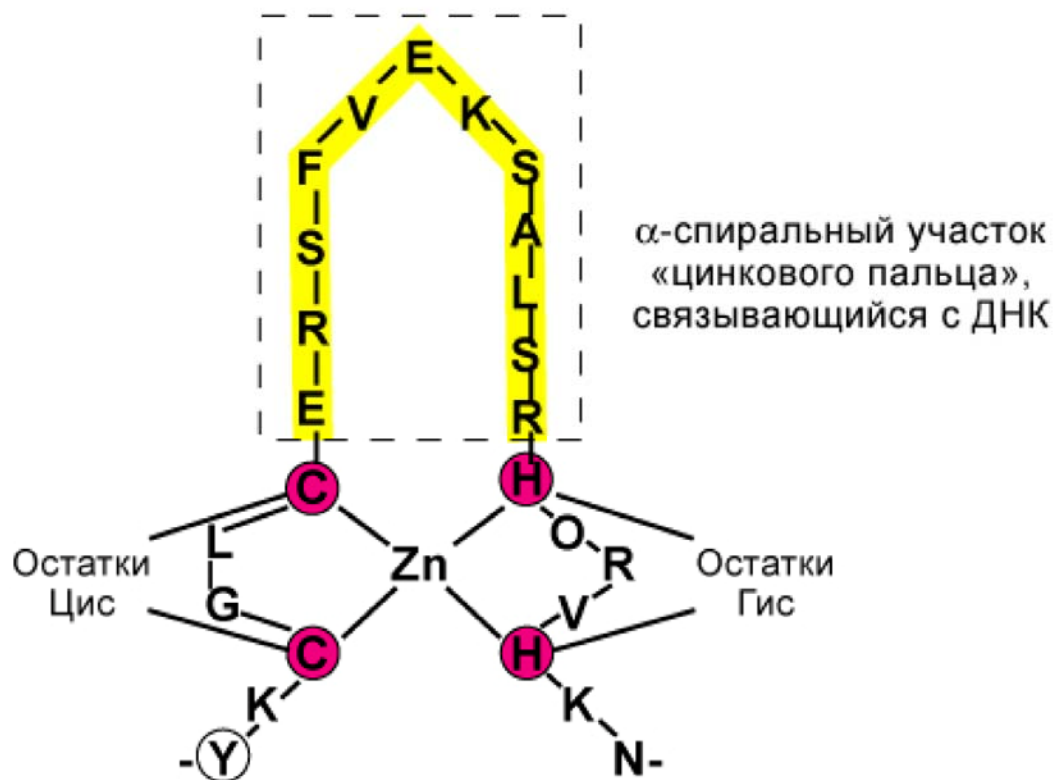
Это специфическое сочетание элементов вторичной структуры при формировании третичной стр-ры белка.

В формировании супервторичной стр-ры могут принимать участие межрадикальные взаимодействия.

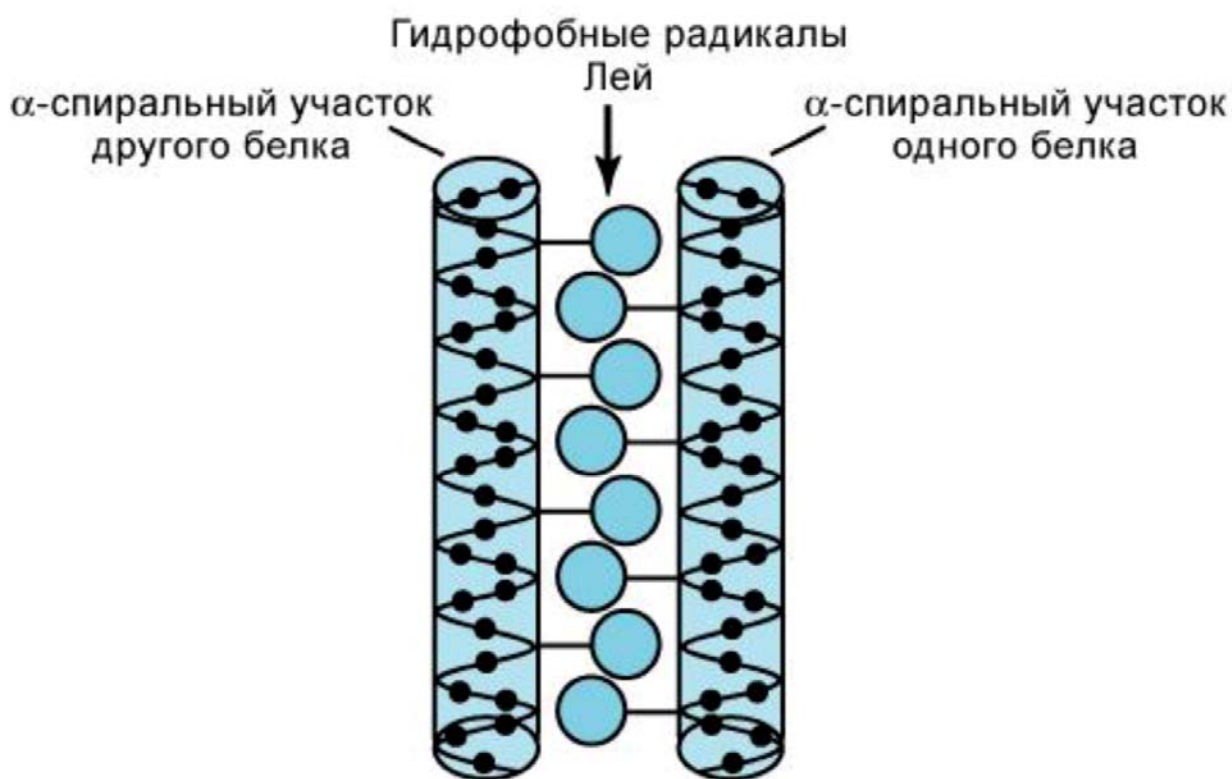
Примеры: "α-спираль – поворот – α-спираль"; "лейциновая застежка молния", "цинковые пальцы", "β-бочонок" и др.

Супервторичные структуры белков:

1) Фрагмент ДНК-связывающего белка в форме «цинкового пальца»:



2) «Лейциновая застежка-молния» между α-спиральными участками двух белков:



Все связи, стабилизирующие вторичную и третичную структуру (кроме дисульфидных) – слабые. Они могут разрываться даже при комнатной t° .

Поэтому, для белков характерно уникальное свойство: конформационная лабильность.

Конформационная лабильность – это способность белков к небольшим изменениям конформации в результате разрыва одних и образования других слабых связей.

Эта способность помогает белкам функционировать.

Функции белков:

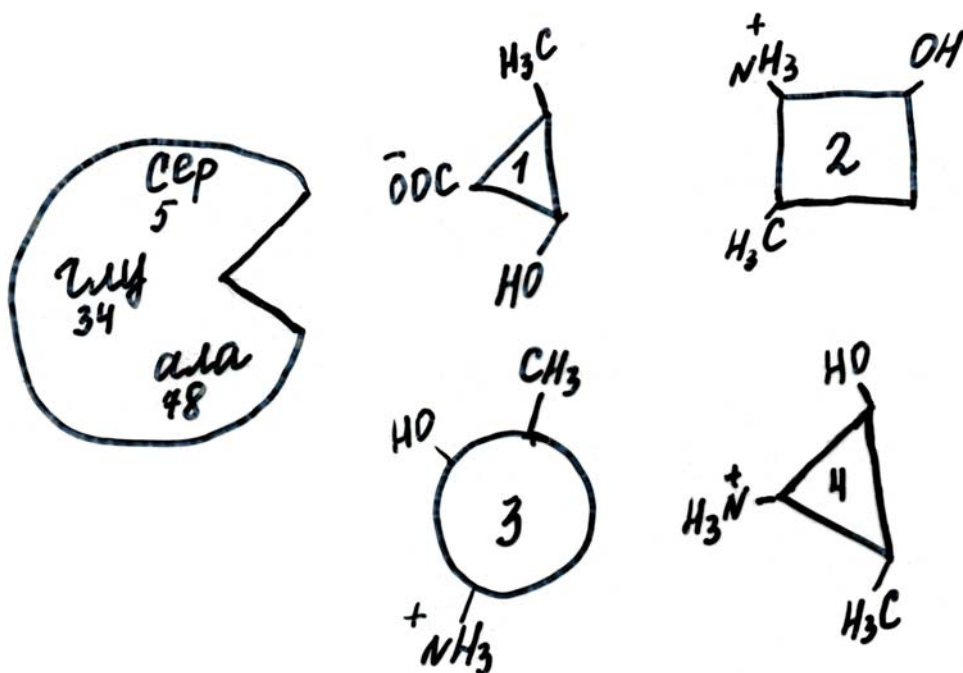
1. Структурная: белки соединительной ткани, фибрин тромбов;
2. Транспортная: гемоглобин – транспорт O_2 , трансферрин – транспорт Fe;
3. Ферментативная: белки-ферменты, катализирующие химич. реакции в организме;
4. Сократительная: актин, миозин;
5. Регуляторная: белковые гормоны, активаторы и ингибиторы других белков;
6. Защитная: белки-иммуноглобулины
7. Энергетическая

Выполнение белком его функции обеспечивается специфическим участком, к которому присоединяется лиганд. Этот участок называется: активный центр.

Лиганд – это вещество, которое взаимодействует с активным центром белка по принципу комплементарности.

1. Активный центр белка – это участок молекулы белка, сформированный на уровне третичной структуры (иногда, четвертичной), ответственный за связывание с лигандом.
2. Расположен в узком гидрофобном углублении (щели) поверхности молекулы белка.

Комплементарность – это пространственное и химическое соответствие взаимодействующих поверхностей (активного центра белка и лиганда).



ДНК (гены)



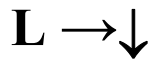
мРНК



**первичная
стр-ра белка**

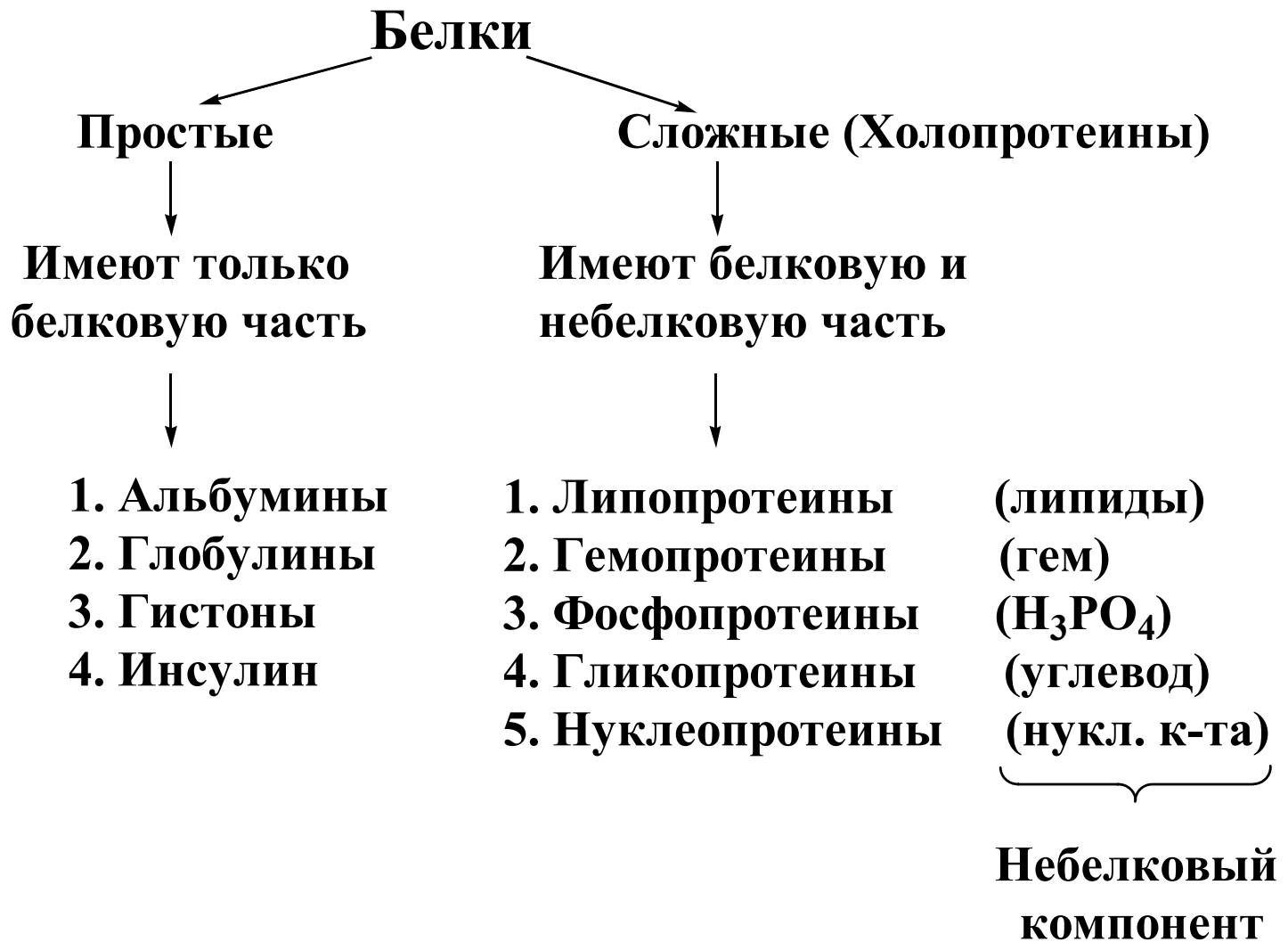


**конформация
активный центр**



функция

Простые и сложные белки



Биохимия межклеточного матрикса

Межклеточный матрикс – это структурированный и упорядоченный комплекс макромолекул, который окружает большинство клеток многоклеточного организма. Основными его компонентами являются:

- структурные белки – коллаген и эластин;
- полисахариды гликозаминогликаны (ГАГ) и протеогликаны (ПГ);
- неколлагеновые белки (НКБ) фибронектин, ламинин, тенасцин и др.

Межклеточный матрикс



Функции межклеточного матрикса (ММ):

1. Образование тканей (каркас)
 2. Обеспечение механической прочности тканей
 3. Связывание клеток друг с другом
 4. Регуляция водно-солевого обмена
 5. Образует специализированные структуры (кости, зубы, хрящи, сухожилия и др.)
-

Коллаген

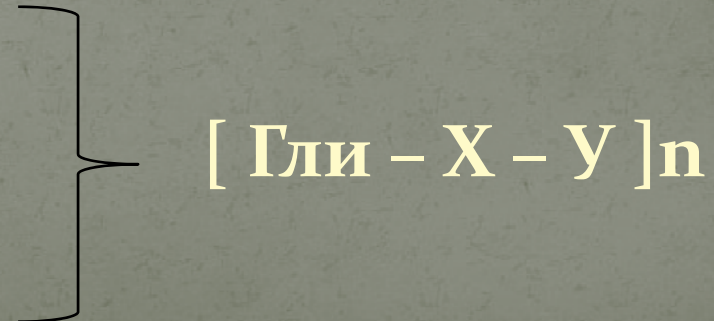
Основной структурный белок ММ, составляя 25-33% от общего количества белков и 6% от массы тела. Этот фибриллярный белок отличается от других белков следующими особенностями:

1. аминокислотным составом – пептидная цепь содержит около 1000 аминокислотных остатков, каждая третья аминокислота – глицин, 20% – пролин и гидроксипролин, 10% – аланин, 40% – другие, отсутствуют цистеин и триптофан.

33% - гли

20% - про (гидроксипролин)

10% - ала (гидроксилизин)



2. первичной структурой , она представлена пептидной цепью, которую можно записать в виде триплета [гли-х-у]₃₃₃, где х часто пролин, а у – гидроксипролин;

3. вторичной структурой, представляющей собой укладку полипептидной цепи в левозакрученную α -спираль, в которой на 1 виток приходится 3 аминокислотных остатка, поэтому глицин всегда находится над глицином, что необходимо для укладки α -цепей и образования фибрилл коллагена;

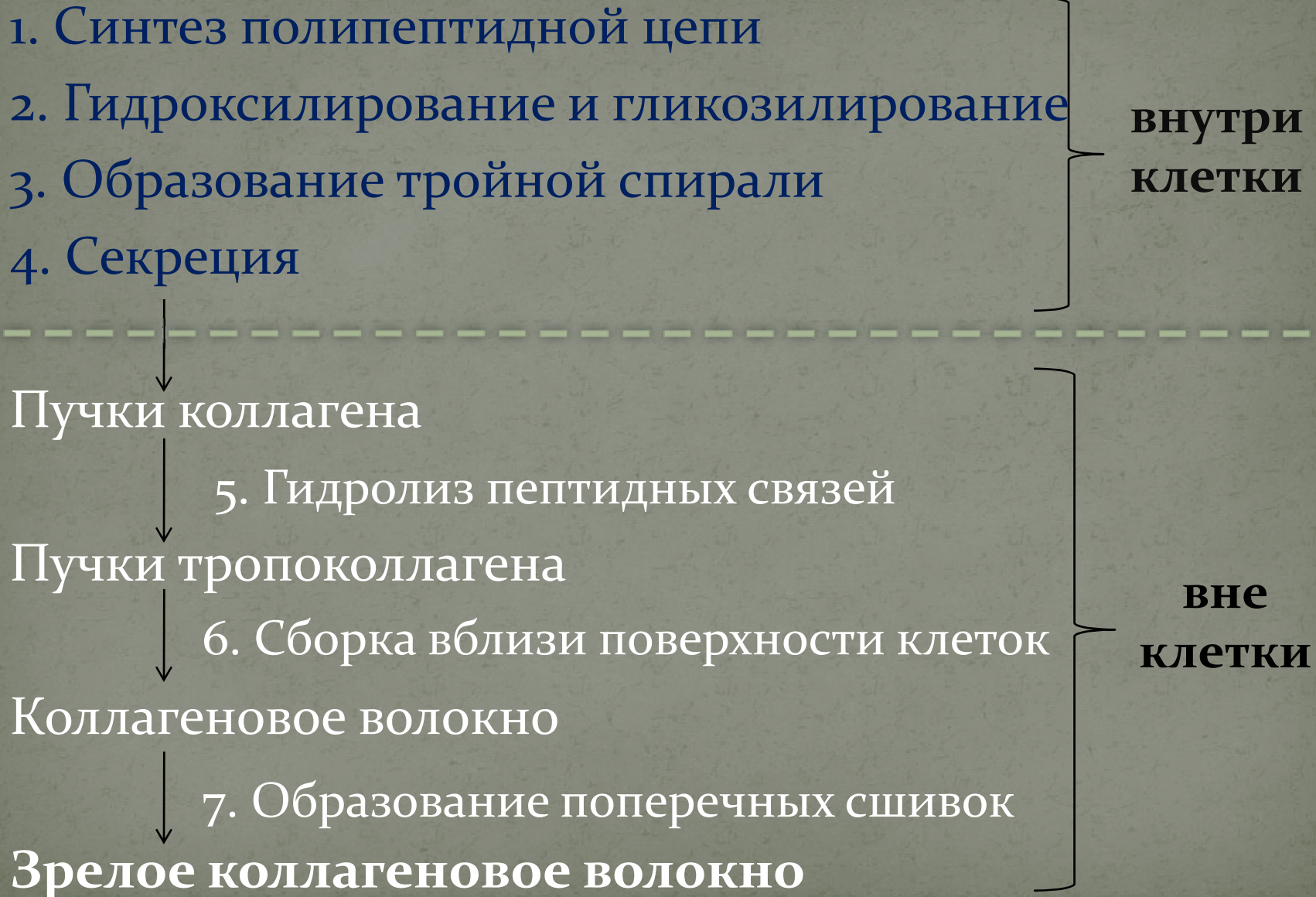
4. третичной структурой; это правозакрученная суперспираль из 3-х α -цепей, при формировании которой остатки Гли оказываются по её центральной оси, а отсутствие радикала у Гли позволяет α -цепям плотно прилегать друг к другу и обеспечивать прочность коллагеновых волокон.

Синтез и созревание коллагена

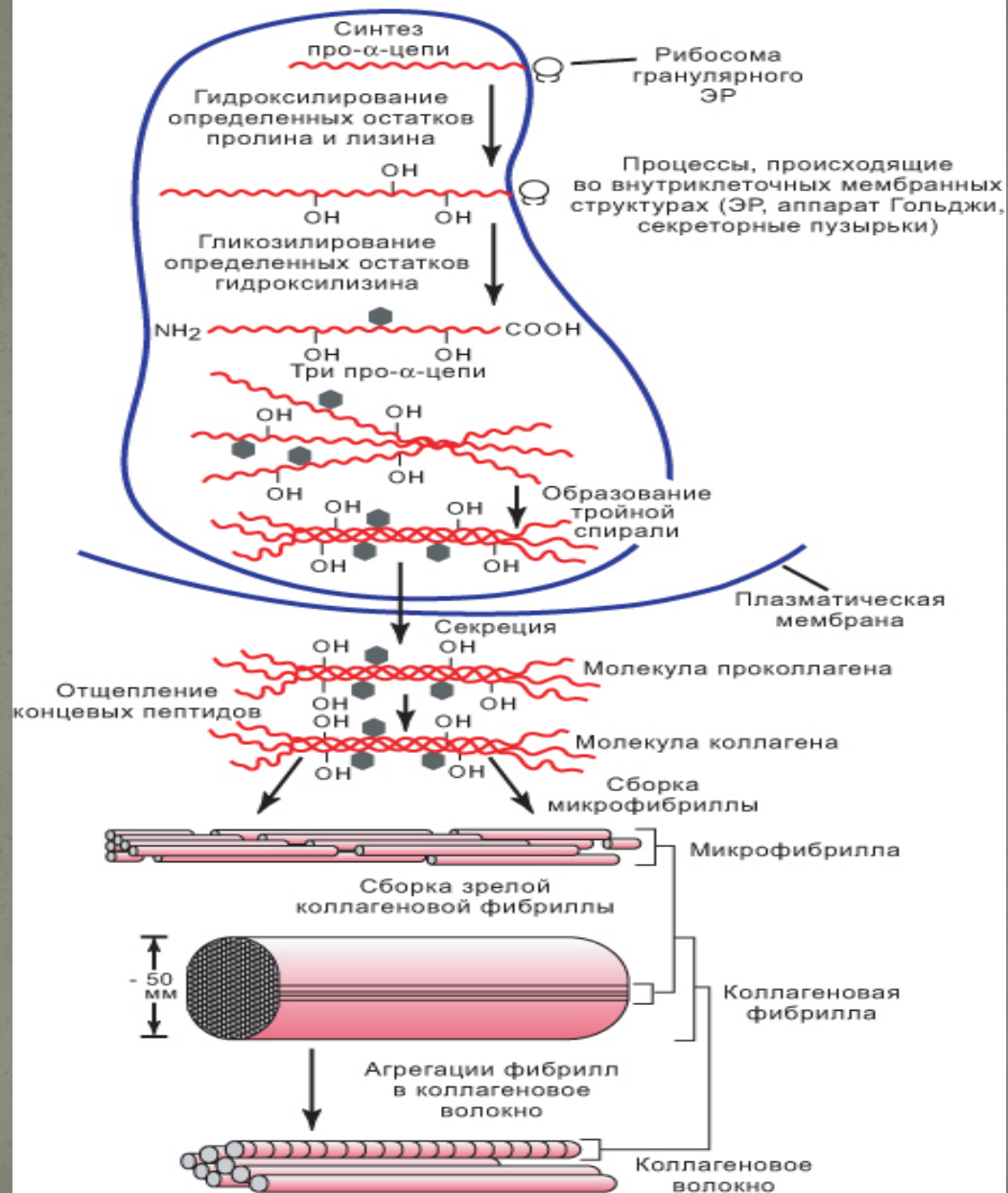
Сложный многоэтапный процесс, который начинается в клетке, а завершается в ММ. Он включает в себя несколько посттрансляционных изменений:

- гидроксилирование пролина и лизина
- гликозилирование гидроксилизина
- образование тройной спирали
- частичный протеолиз – отщепление N- и C-концевых пропептидов (частичный протеолиз происходит с коллагенами I, II и III типов, это необходимо для дальнейшего образования нормальных коллагеновых фибрилл).

Этапы формирования зрелого коллагенового волокна



Синтез и созревание коллагена



Гидроксилирование пролина

Стабильность тройной спирали коллагена обусловлена образованием водородной связи между остатками гидроксипролина (Нур). Для протекания реакции необходимы Fe^{2+} и витамин С, который поддерживает железо в восстановленном виде.



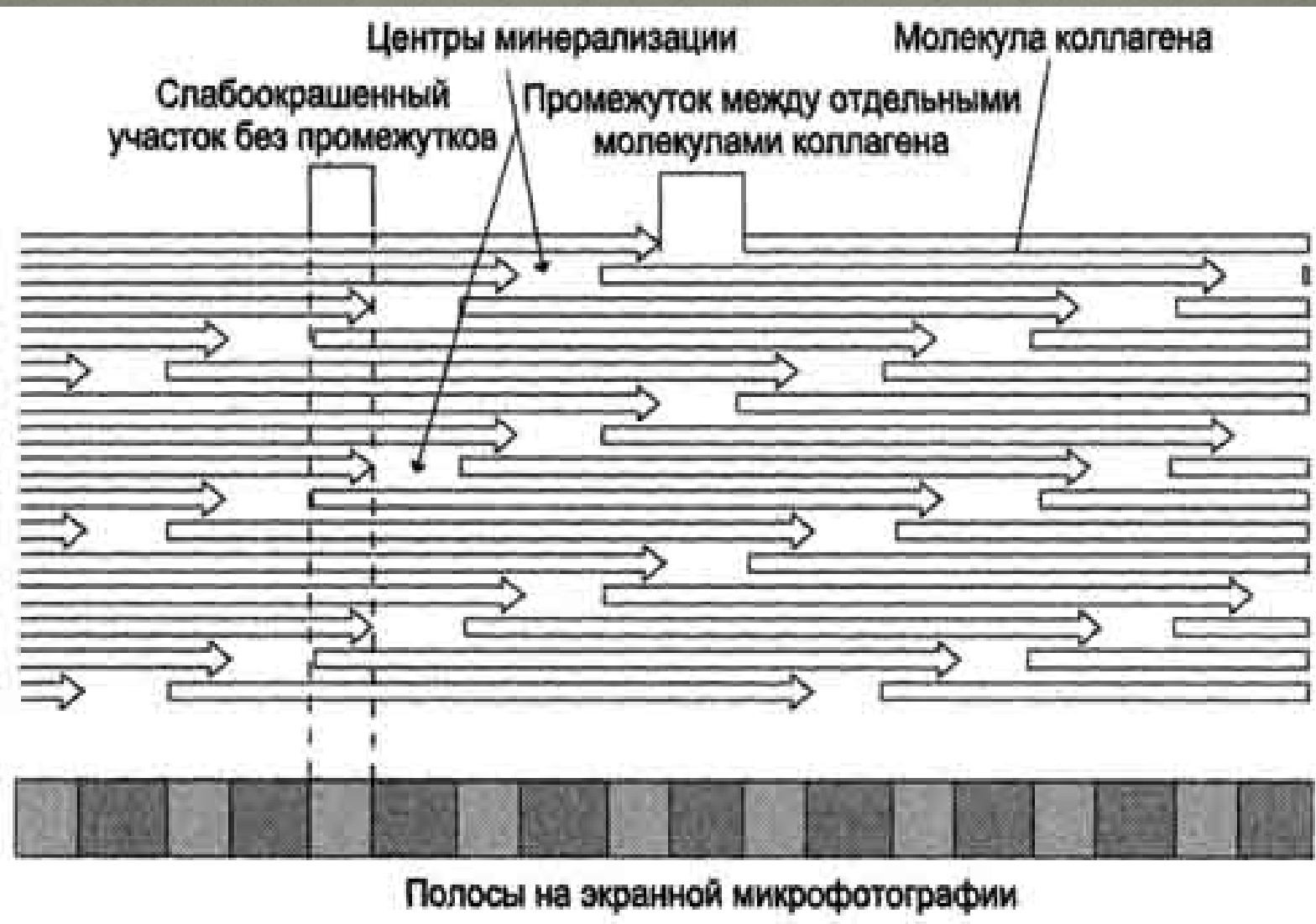
Подобным образом происходит и гидроксилирование лизина с образованием гидроксилизина (Нул).

Коллаген – это полиморфный белок. Известно 19 типов коллагена, которые отличаются друг от друга первичной структурой пептидных цепей, функциями и локализацией в организме.

95% всего коллагена в организме составляют фибриллообразующие коллагены I, II и III типов. Они являются основными структурными компонентами тканей, которые испытывают постоянную или периодическую механическую нагрузку (кости, сухожилия, хрящи, межпозвоночные диски, кровеносные сосуды), а также участвуют в образовании стромы паренхиматозных органов.

Основа структурной организации коллагеновых фибрилл – ступенчато расположенные ряды молекул тропоколлагена, которые сдвинуты на $\frac{1}{4}$ относительно друг друга.

Схема расположения молекул коллагена в коллагеновой фибрилле



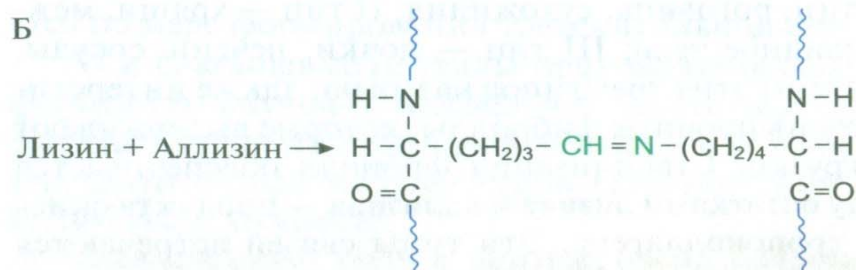
Фибриллы коллагена образуются спонтанно, путем самосборки; эти фибриллы еще не обладают достаточной прочностью. Стабилизация фибрилл и повышение их прочности обеспечивается поперечными связями между остатками лизина и аллизина (продукт окисления лизина в молекулах коллагена).

Реакцию окислительного дезаминирования лизина катализирует медьзависимая лизилоксидаза, необходимы также витамины РР и В₆.

Образование альдольной поперечной сшивки из двух боковых цепей лизина

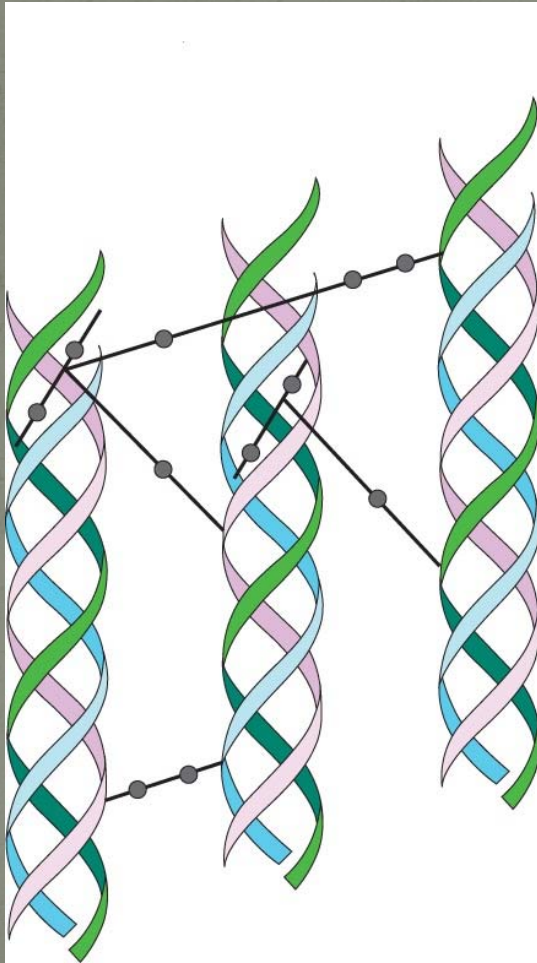


т.е. 2 лизина → 2 аллизина → альдольная конденсация → альдольные поперечные связи



Альдиминные поперечные связи (шиффовые основания)

Внутри- и межмолекулярные связи в коллагене

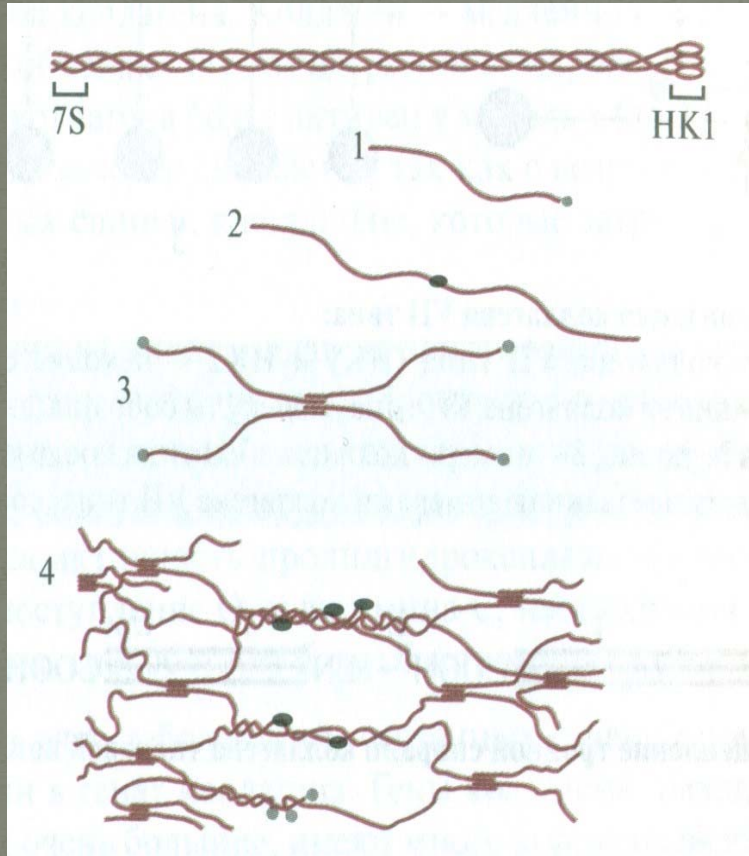


Образовавшиеся реактивные альдегиды спонтанно формируют ковалентные связи между собой, а также с другими остатками лизина или гидроксизина соседних молекул, в результате чего возникают поперечные «ЛИЗ-ЛИЗ» – сшивки.

Коллаген IV типа

Коллаген IV типа – структурный компонент базальных мембран, относится к сетеобразующим коллагенам. У этого коллагена спирализованные участки [Гли-х-у] часто прерываются неспиральными сегментами, что повышает гибкость молекулы. Кроме того, у коллагена IV типа не отщепляются N- и C-концевые пептиды, которые содержат остатки цистеина, поэтому, кроме поперечных Лиз-Лиз-мостиков, между этими молекулами образуются дисульфидные связи. Все это обеспечивает образование и стабилизацию сетчатых структур в базальных мембранах.

Структурная организация коллагена IV типа



Обозначения на рисунке:

7s – N-конец

HK1 – C-конец

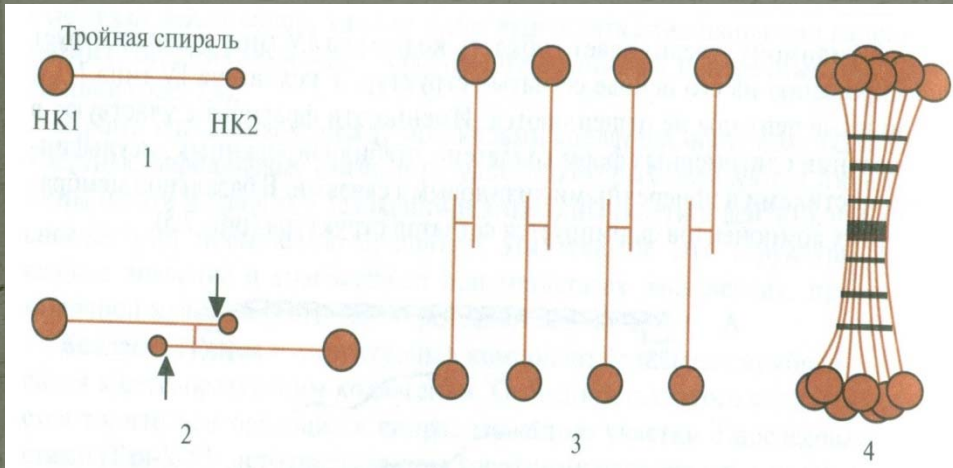
1 – мономер

2 – димеры, соединяющиеся в области HK1-доменов

3 – тетрамеры, соединенные в области 7s-сегментов

4 – сетчатая структура IV коллагена

Коллаген VII типа



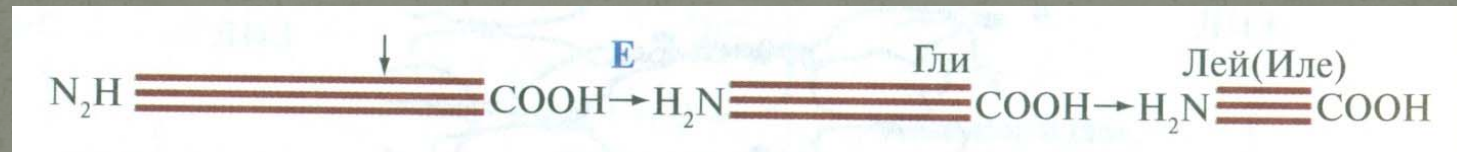
Обозначения на рисунке:

- 1 - Мономер коллагена VII типа (НК1 и НК2 – неколлагеновые домены)
- 2 - Димеры коллагены
- 3 - Димеры коллагена после удаления НК2-доменов
- 4 - Фбриллы, соединенные «бок о бок».

Коллаген VII типа – основной структурный компонент «заякоренных» фибрилл, которые находятся в основном в субэпителиальных слоях. Фибриллы образуются димерами этого коллагена, которые соединяются «бок о бок». Коллаген VII типа участвует в присоединении эпидермиса к дерме.

Коллагеназа

Тканевая коллагеназа – металлозависимый фермент, который содержит Zn^{2+} в активном центре. Синтезируется в разных клетках соединительной ткани (фибробластах, макрофагах), расщепляет не только коллаген, но и другие структурные белки межклеточного матрикса (фибронектин, ламинин). Этот фермент обладает высокой специфичностью, он расщепляет тройную спираль коллагена между остатками Гли и Лей (или Изо) на расстоянии $\frac{1}{4}$ длины молекулы от С-конца.



Образовавшиеся фрагменты подвергаются расщеплению лизосомальными протеазами.

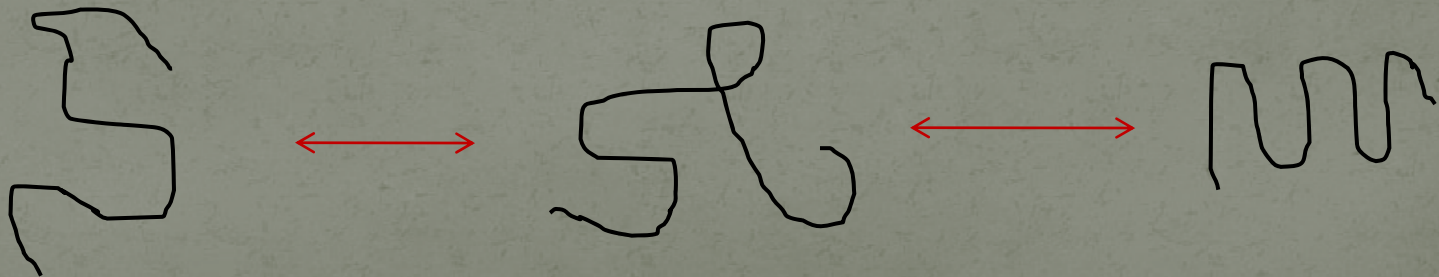
Нарушение распада коллагена может привести к фиброзу органов и тканей (печень, легкие). А усиление распада коллагена происходит при таких заболеваниях как ревматоидный артрит, остеоартрит, системная красная волчанка.

Эластин

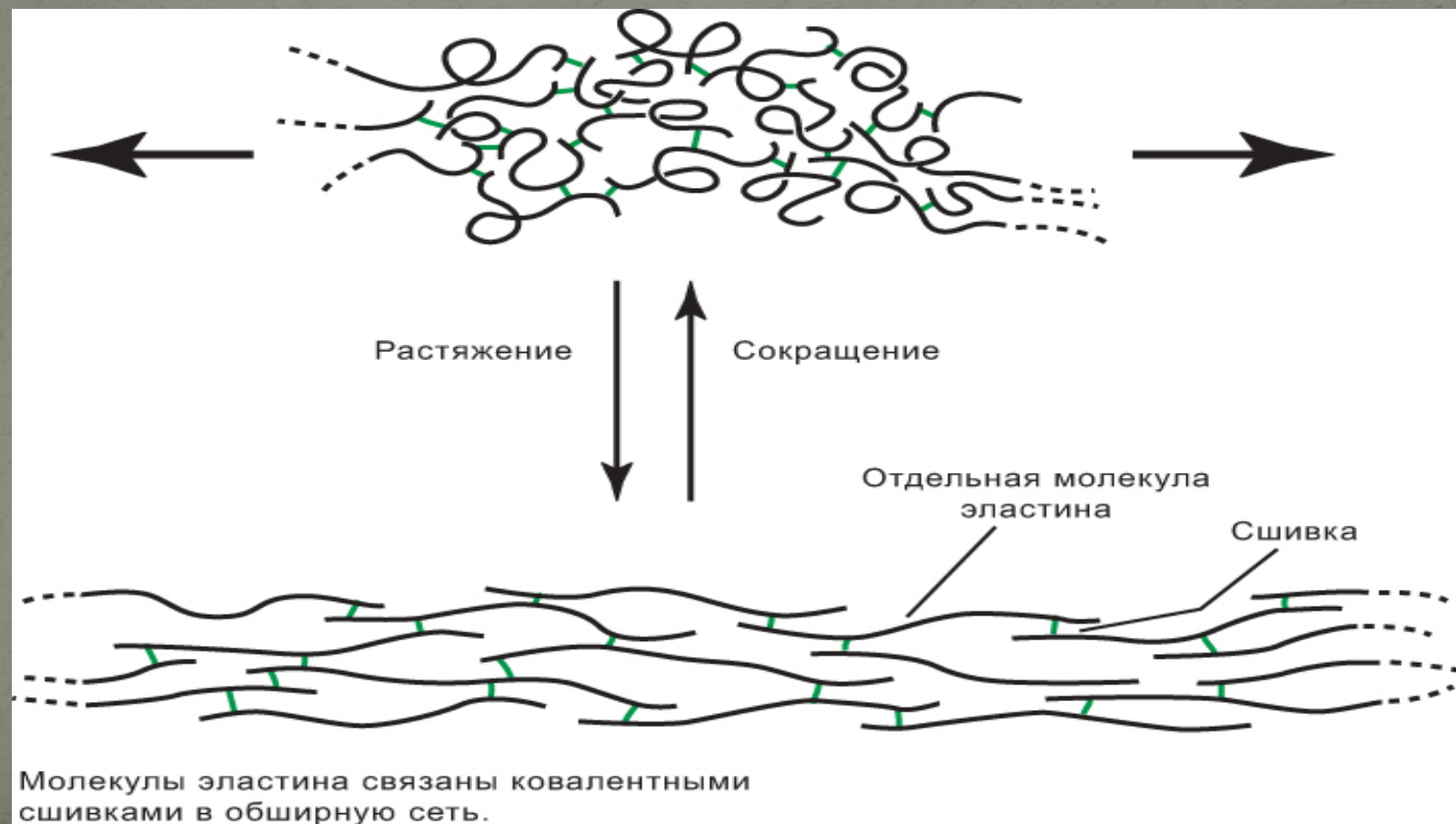
Эластин – основной белок эластических волокон, содержится в тканях обладающих высокой эластичностью (стенки кровеносных сосудов, связки, легкие).

Особенности состава эластина (~ 800 аминокислот)

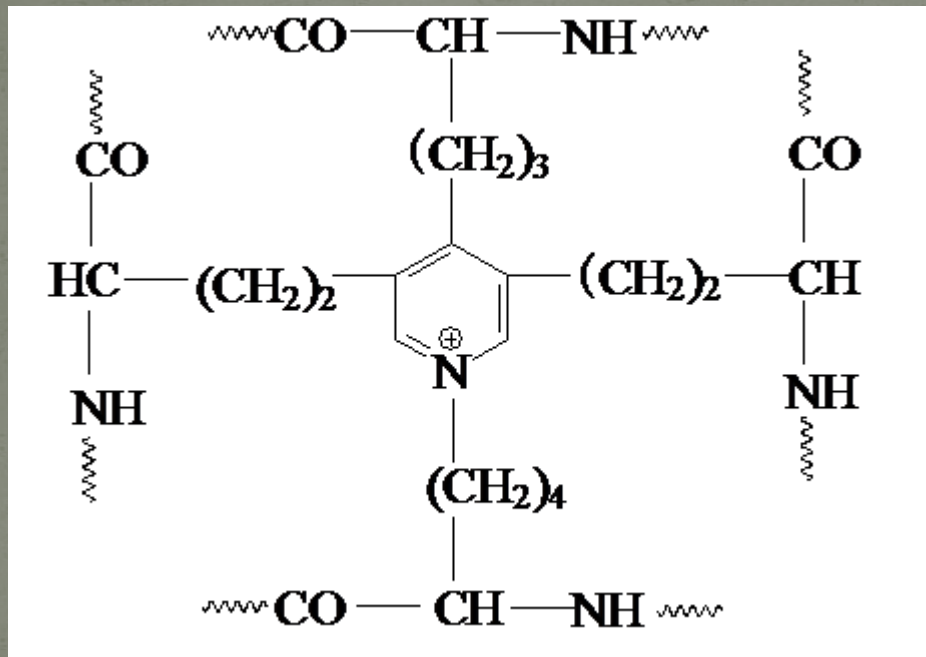
1. Аминокислотный состав: основные аминокислоты (~70%) – это глицин, валин, аланин и пролин – небольшие по размерам гидрофобные молекулы; цистеин, триптофан и гидроксизин отсутствуют, гидроксипролина очень мало.
2. Особенность структурной организации эластина – отсутствие нативной, характерной для него конформации, т.к. наличие большого количества гидрофобных радикалов препятствует образованию вторичной и третичной структуры и полипептидные цепи эластина сохраняют гибкую случайную конформацию.



В ММ из молекул эластина формируются волокна, сети, слои, в которых отдельные молекулы связаны множеством сшивок, что позволяет соответствующим тканям растягиваться и сжиматься в разных направлениях.



В образовании этих сшивок участвуют остатки лизина 2-х, 3-х или 4-х молекул эластина. При этом образуются очень прочные гетероциклические структуры, которые называются ДЕСМОЗИНАМИ. Для их образования нужны медьзависимая лизилоксидаза, витамины РР и В₆.



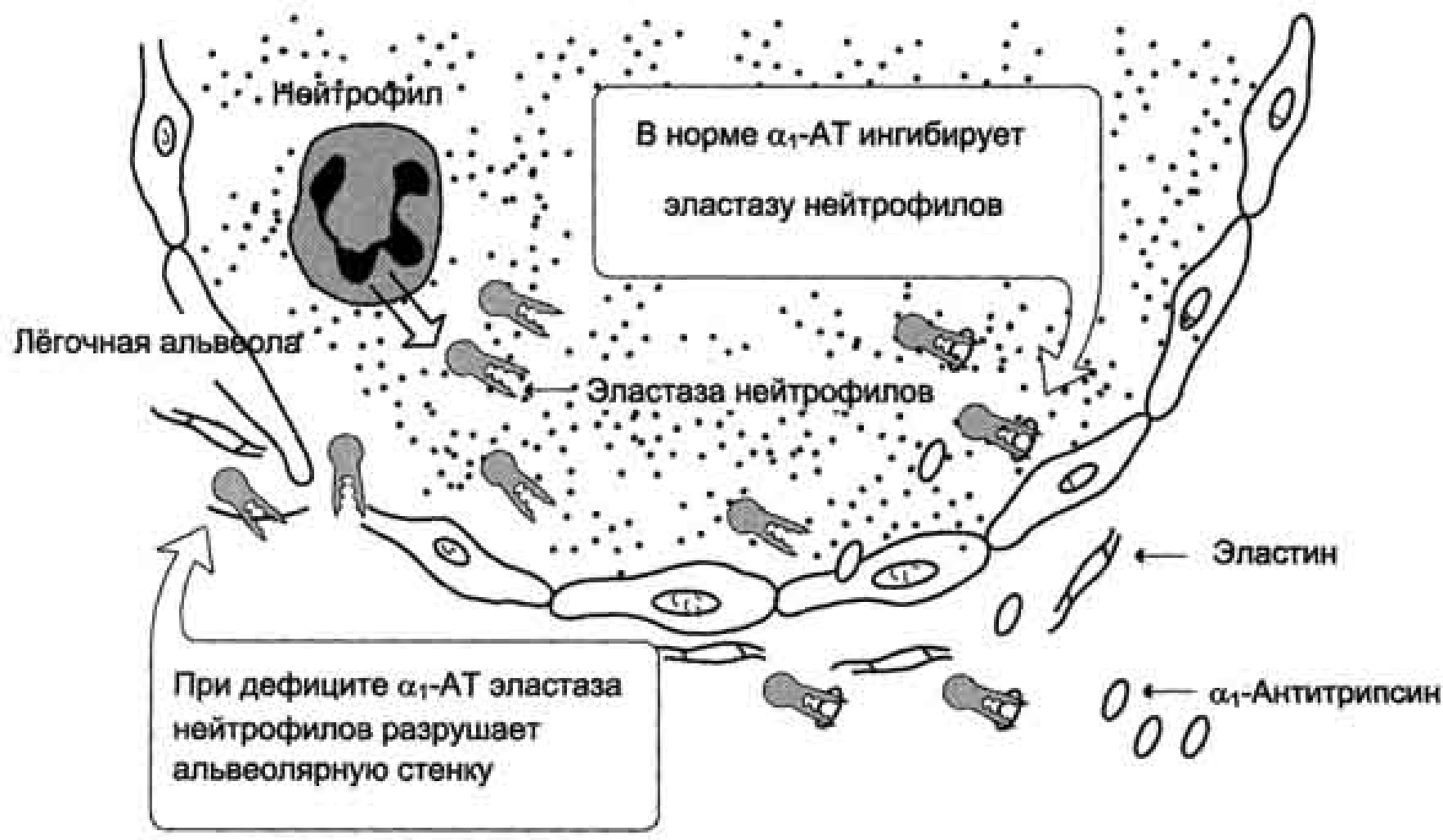
При нарушении образования десмозина снижается прочность эластических волокон, что может привести к аневризмам и разрывам аорты, дефектам клапанов сердца, варикозной болезни, частым пневмониям и эмфиземе легких.

Эластаза

Эластаза очень активный фермент, выделяется в ММ нейтрофилами, разрушает не только эластин, но и другие структурные белки. В легких разрушение эластина этой эластазой приводит к разрушению альвеол и развитию эмфиземы легких.

В норме этого не происходит, т.к. эластаза нейтрофилов ингибируется белком α_1 – антитрипсином (α_1 -АТ), который синтезируется макрофагами и обеспечивает защиту альвеол от действия эластазы.

Разрушение легочных альвеол эластазой нейтрофилов



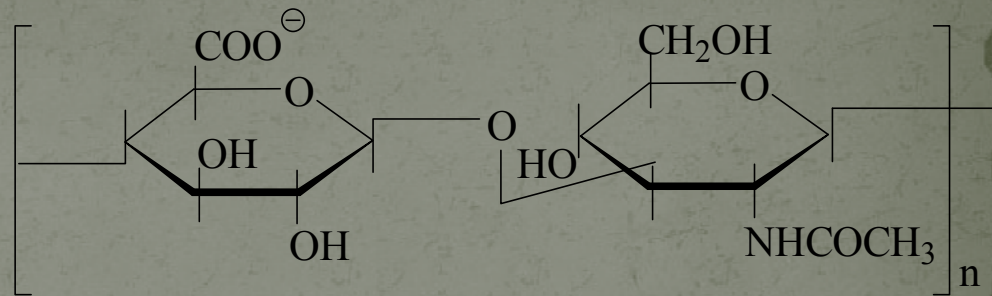
Гликозаминогликаны (ГАГ)

Это линейные неразветвленные цепи гетерополисахаридов. Они построены из повторяющихся дисахаридных единиц, в которых одним мономером является гексуроновая кислота (глюкуроновая или идуроновая), а вторым – производное аминосахара (глюкоз- или галактозамина). Кроме гиалуроновой кислоты, все ГАГ содержат сульфатную группу, таким образом, в каждом дисахариде имеется отрицательно заряженная карбоксильная группа и отрицательно заряженная сульфатная группа. Поскольку таких дисахаридных мономеров в молекулах ГАГ много, все они (ГАГ) являются полианионами.

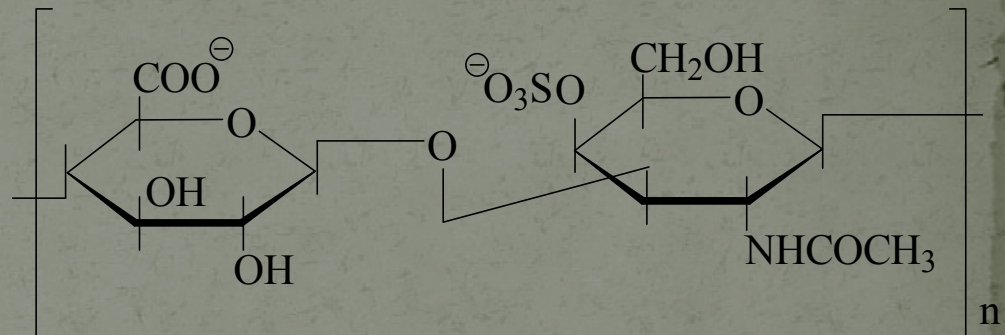
Благодаря своему строению ГАГ связывает большое количество воды и межклеточное вещество приобретает характер желеобразного матрикса.

Строение и классы ГАГ

Класс ГАГ	Дисахаридный фрагмент
Гиалуроно- вая кислота	1. Глюкуроновая кислота 2. N-Ацетилглюкозамин
Хондроитин -4-сульфат	1. Глюкуроновая кислота 2. N-Ацетилгалактозамин- 4-сульфат
Хондроитин -6-сульфат	1. Глюкуроновая кислота 2. N-Ацетилгалактозамин- 6-сульфат
Дерматан- сульфат	1. Идуоновая кислота 2. N-Ацетилгалактозамин
Кератан- сульфат (КС)	1. Галактоза 2. N-Ацетилглюкозамин-6- сульфат
Гепаран- сульфат	1. Глюкуронат-2-сульфат 2. N-Ацетилглюкозамин-6- сульфат



Гиалуроновая кислота



Хондроитин-4-сульфат

Протеогликаны (ПГ)

Это высокомолекулярные соединения, состоящие из белка (5-10%) и ГАГ (90-95%). Белки в ПГ представлены одной полипептидной цепью с разной молекулярной массой. К белку в разных тканях присоединяются разные ГАГ (кроме гиалуроновой кислоты) и образуются разные ПГ.

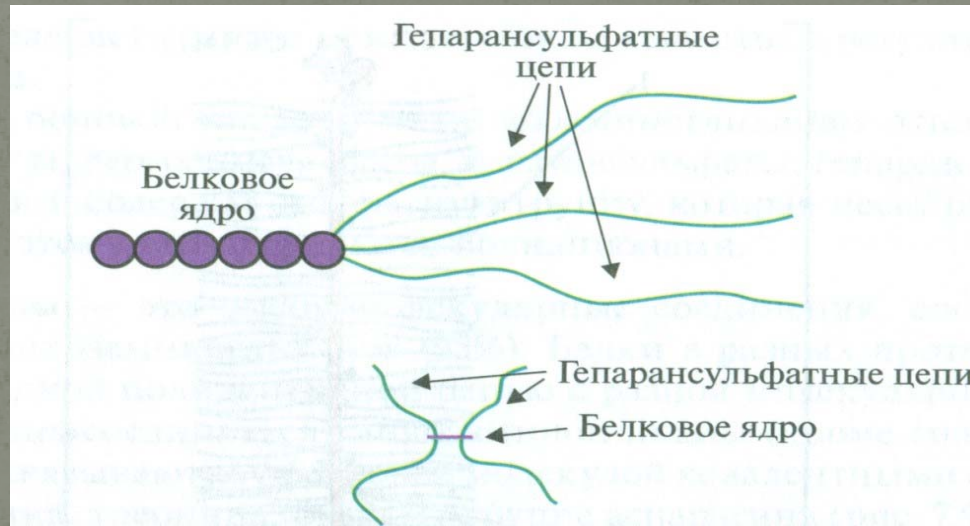
Структура и физико-химические свойства ГАГ и ПГ позволяют им выполнять в организме разнообразные функции.

Функции ГАГ и ПГ

1. являются структурными компонентами ММ
2. взаимодействуют с коллагеном, эластином и др. белками ММ
3. являются полианионами, присоединяют воду и катионы, регулируют водно-солевой баланс
4. участвуют в формировании тургора различных тканей
5. выполняют рессорную функцию в суставных хрящах
6. играют роль молекулярного сита в ММ
7. способствуют созданию фильтрационного барьера в почках
8. обеспечивают прозрачность роговицы
9. гепарин - антикоагулянт

Виды ПГ

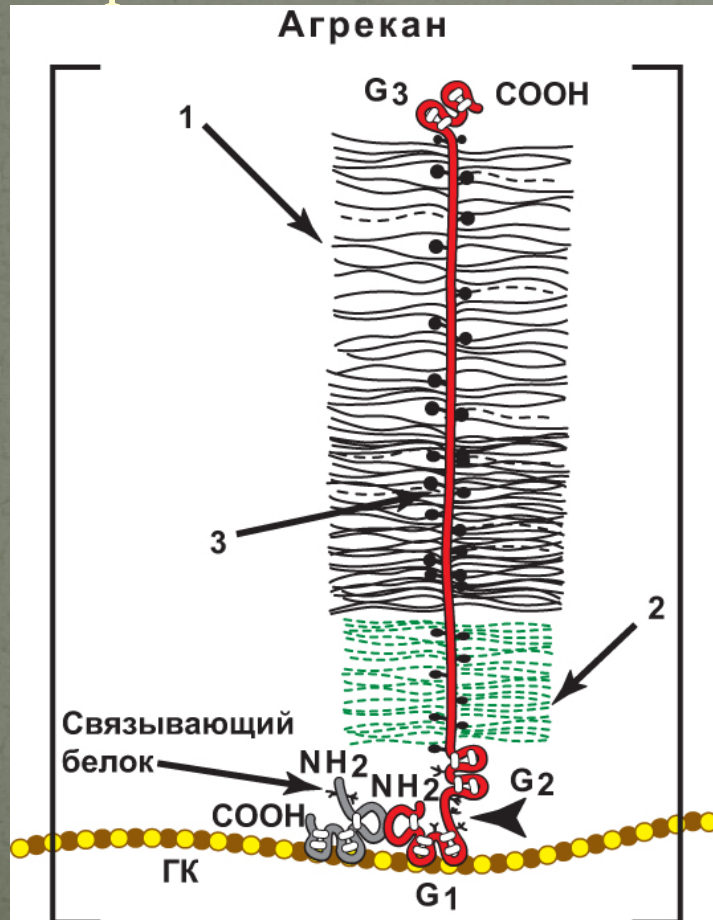
В ММ присутствуют разные ПГ. Большие их количества содержатся в хрящах, межпозвоночных дисках, сухожилиях, связках, коже, т.е. в тех тканях, которые подвергаются выраженной механической нагрузке и деформации.



Гепарансульфатсодержащие ПГ играют важную роль при фильтрации плазмы через базальные мембраны клубочков почек.

Агрекан

В хрящах суставных поверхностей ПГ выполняют рессорную функцию, т.е. смягчают и гасят резкие перемены нагрузки. Основной ПГ хрящевой ткани – агрекан.



Обозначения на рисунке:

1 – хондроитинсульфат 2 – кератансульфат

3 – сердцевинный белок ГК – гиалуроновая к-та

В центре агрекана находится сердцевинный белок, к которому присоединяются до 100 цепей хондроитинсульфата и около 30 цепей кератансульфата. По форме он напоминает бутылочный ёршик. В хрящевой ткани молекулы агрекана собираются в агрегаты с гиалуроновой кислотой (ГК) и небольшим связывающим белком.

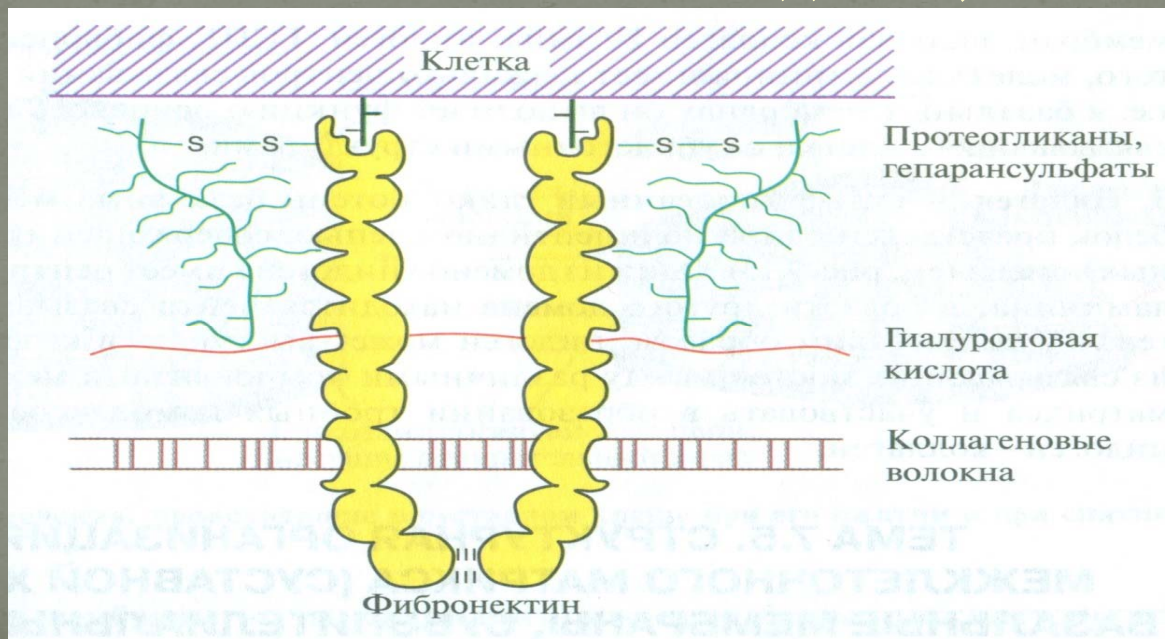
Фибронектин

Фибронектин – это неколлагеновый структурный гликопротеин, синтезируемый и выделяемый в ММ многими клетками.

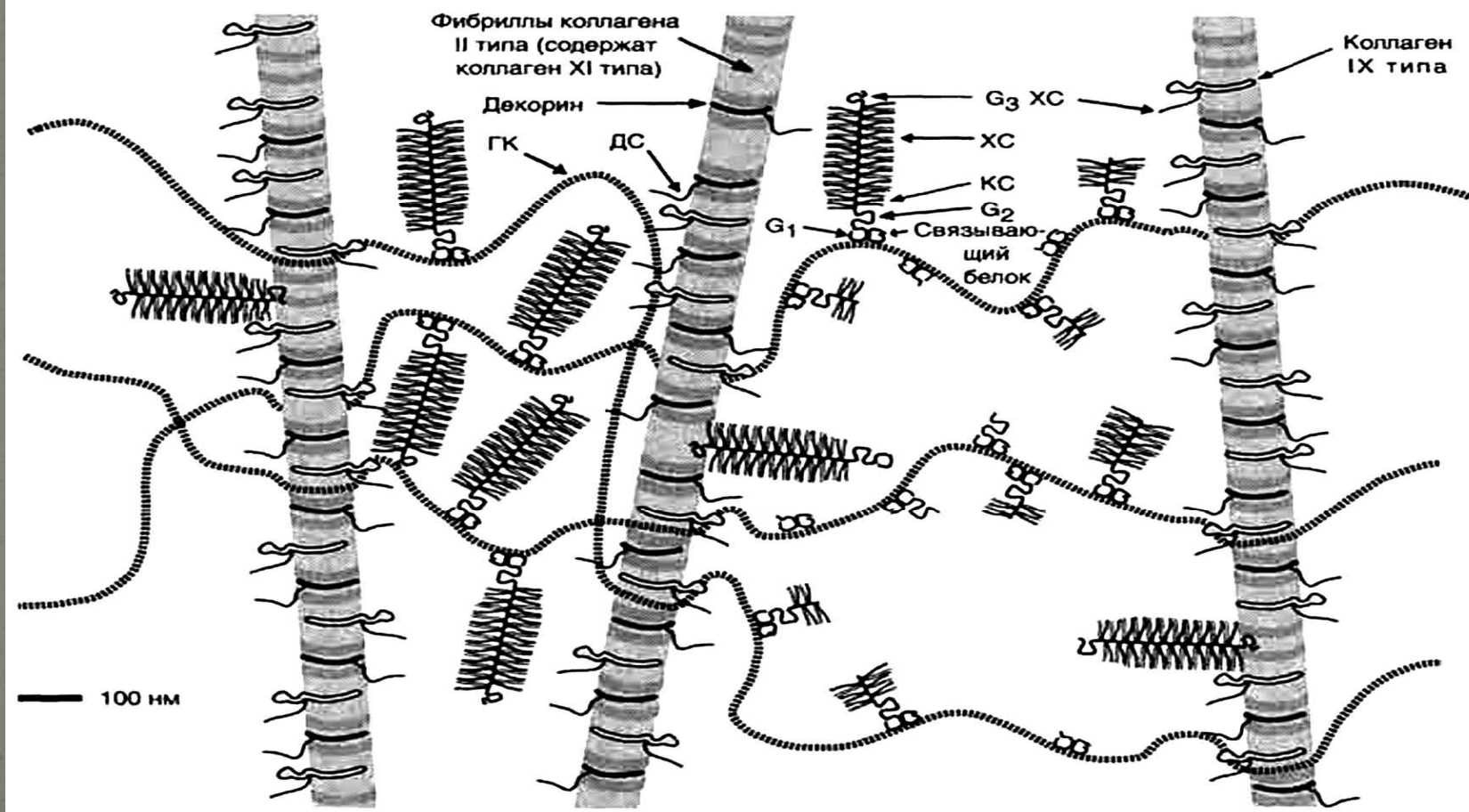
Он построен из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками. Каждая цепь фибронектина содержит 7-8 доменов, на которых расположены специфические центры для связывания различных веществ. Фибронектин может связывать коллаген, ПГ, гиалуроновую кислоту, углеводы плазматических мембран, фермент трансглутаминазу.

Фибронектин

Структура фибронектина помогает ему выполнять интегрирующую роль в организации ММ, а также способствовать адгезии клеток. К адгезивным белкам относят также фибриллообразующие коллагены (I, II, III типов), белки базальных мембран (коллаген IV типа, ламинин, нидоген).



Организация ММ в суставном хряще



Биологические мембраны

Мембраны – это биологические структуры, которыми окружены все клетки, а также различные клеточные органеллы.

Мембраны ответственны за выполнение многих важнейших функций клетки.

Основные функции мембран:

- 1)Отделяют клетки от окружающей среды и делят ее на компартменты (отсеки);**
- 2)регулируют транспорт веществ в клетку и органеллы или в обратном направлении;**
- 3)обеспечивают специфику межклеточных контактов;**
- 4)воспринимают, усиливают и передают внутрь клетки сигналы из внешней среды.**

Основные типы биологических мембран:

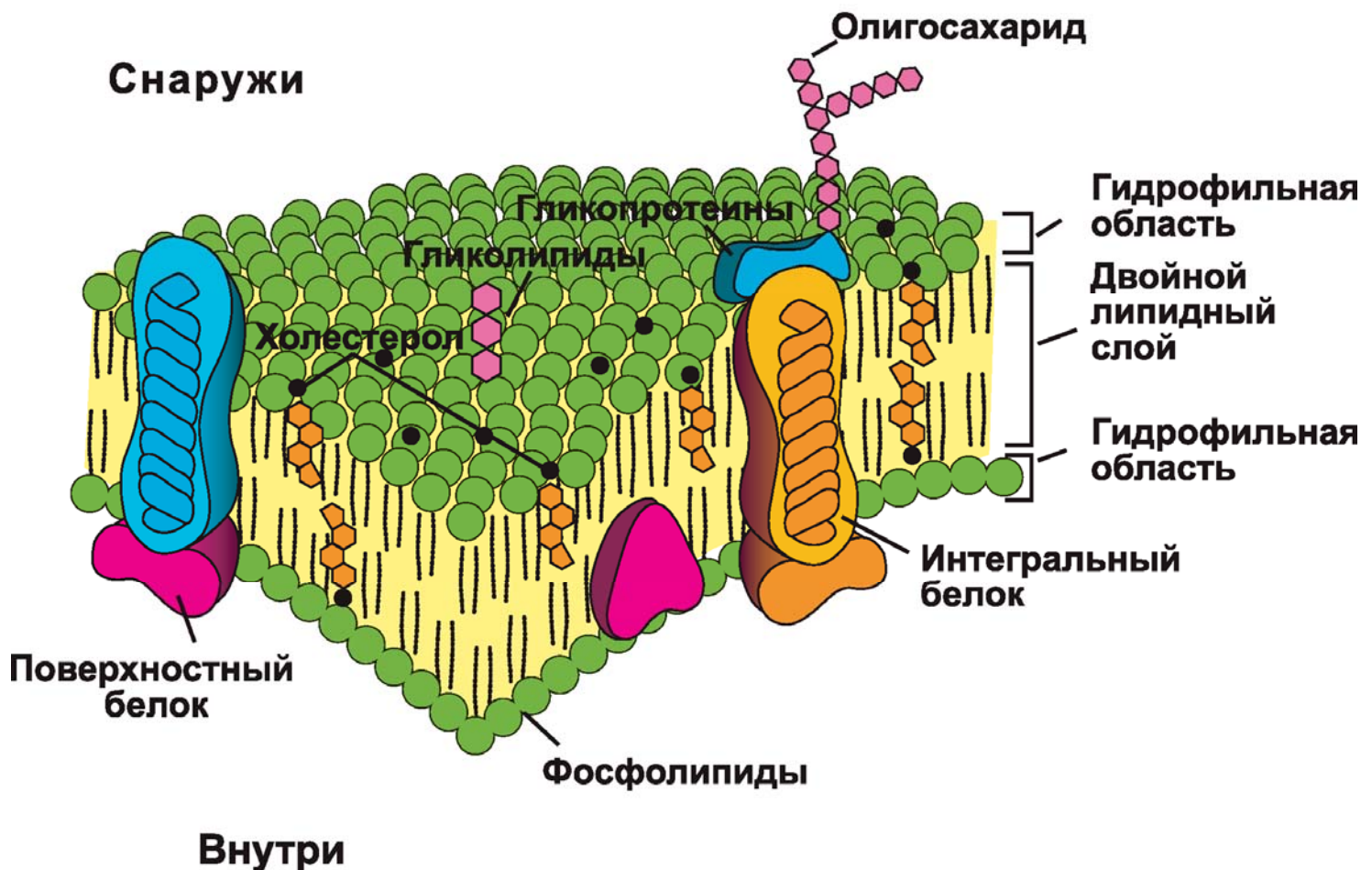
- 1)плазматическая**
- 2)ядерная**
- 3)эндоплазматический ретикулум (ЭР)**
- 4)мембрана аппарата Гольджи**
- 5)митохондриальная мембрана**
- 6)мембрана лизосом**

Строение и состав мембран:

Биологические мембраны построены из липидов и белков, связанных друг с другом с помощью нековалентных взаимодействий.

Основу мембран составляет двойной липидный слой, в формировании которого участвуют фосфолипиды, гликолипиды и холестерин.

Поперечный разрез плазматической мембраны

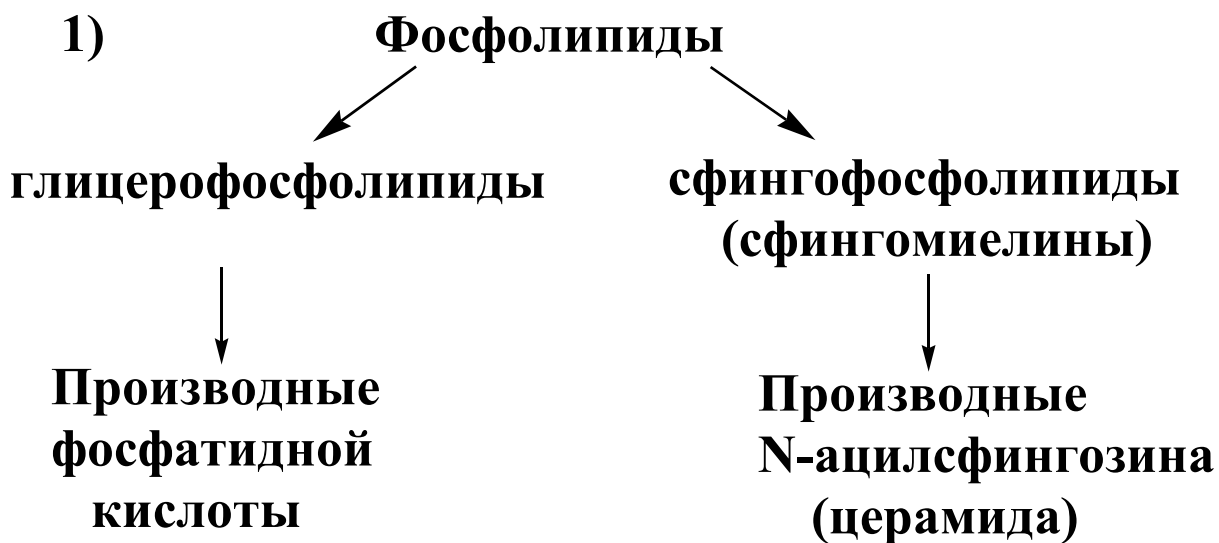


Липиды мембран

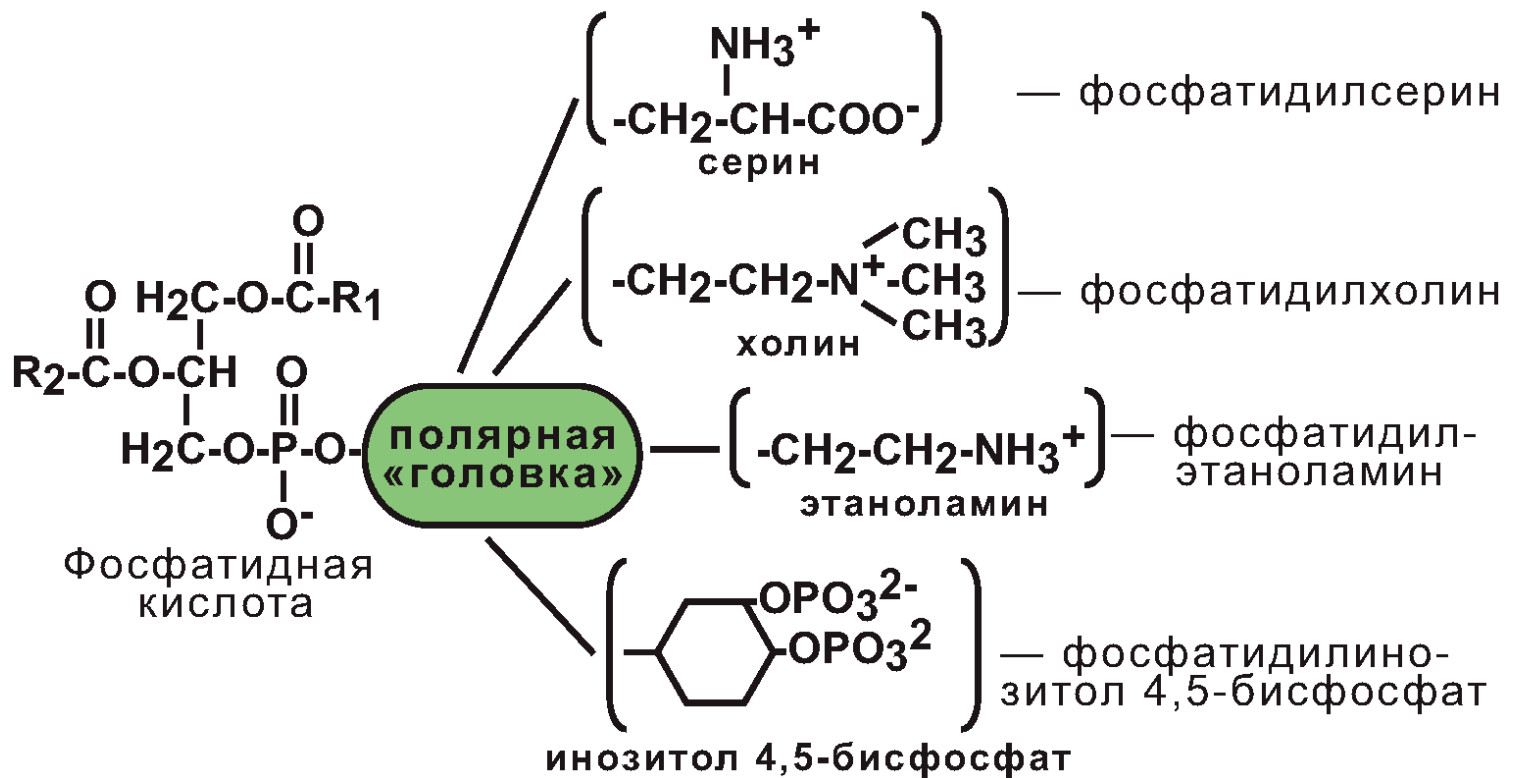
Липиды мембран амфифильны, т.е. в молекуле одновременно есть *гидрофильные группы* (полярные «головки») и *гидрофобные «хвосты»* (алифатические радикалы), самопроизвольно формирующие бислой.

В мембранах присутствуют липиды 3 главных типов:

- 1) Фосфолипиды;
- 2) Гликолипиды;
- 3) Холестерол



Глицерофосфолипиды — производные фосфатидной кислоты



2)

Гликолипиды

Углеводные производные
N-ацилсфингозина
(церамида)

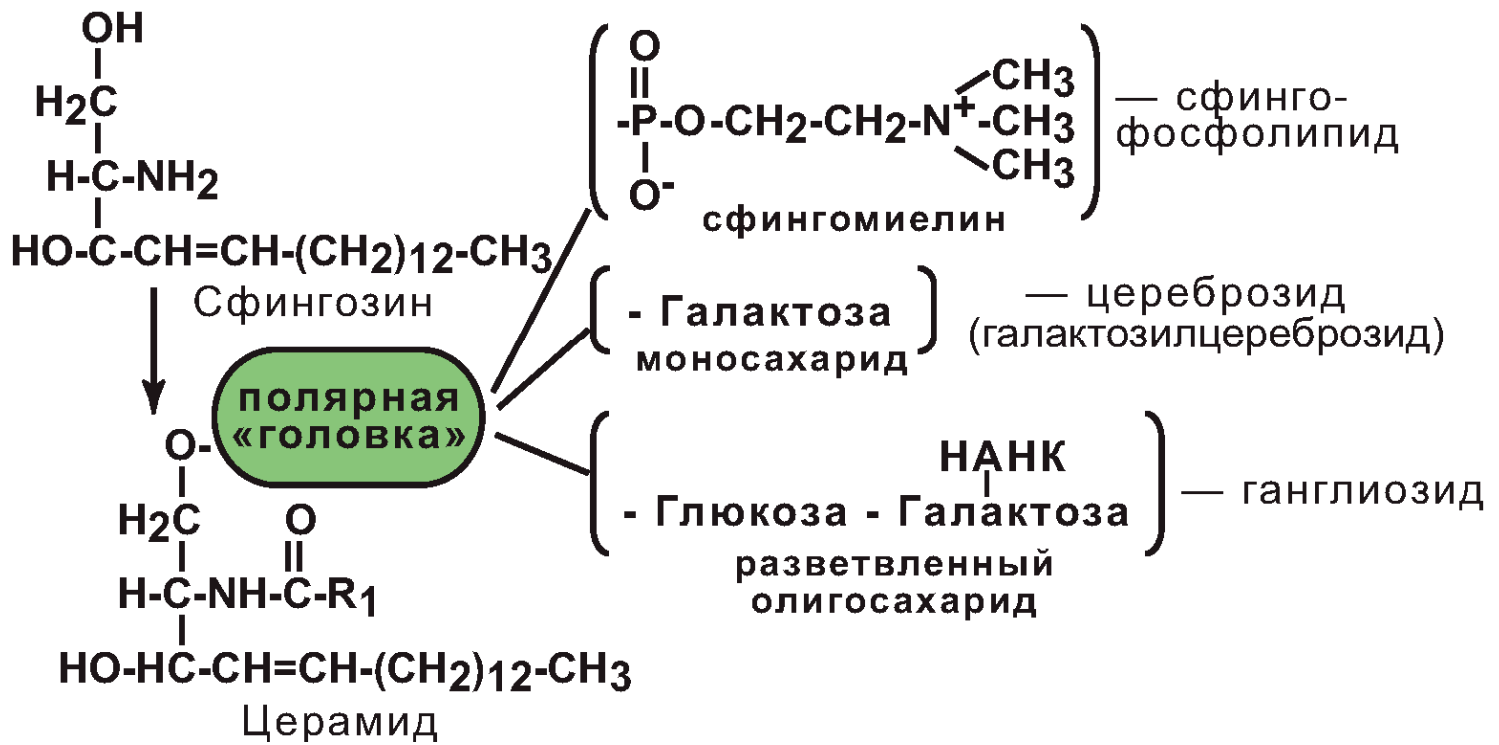
Цереброзиды

Ганглиозиды

Углеводный компонент -
моно- или олигосахарид

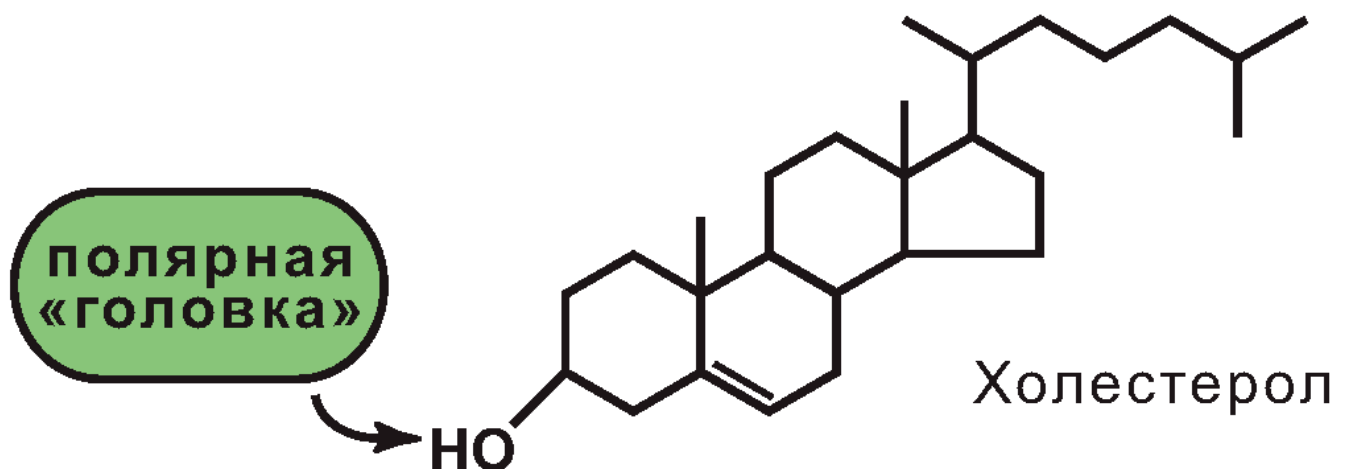
Углеводный компонент -
разветвленный
олигосахарид

Сфинголипиды — производные сфингозина



3) Холестерол

Содержится в мембранах клеток всех животных, придает мембранам жесткость и снижает жидкость (текучесть) их гидрофобного слоя.



Функции липидов мембран:

- 1) формируют двойной липидный слой — структурную основу мембран;**
- 2) обеспечивают необходимую для функционирования мембранных белков среду;**
- 3) участвуют в регуляции активности ферментов;**
- 4) служат «якорем» (местом прикрепления) для поверхностных белков;**
- 5) участвуют в передаче гормональных сигналов.**

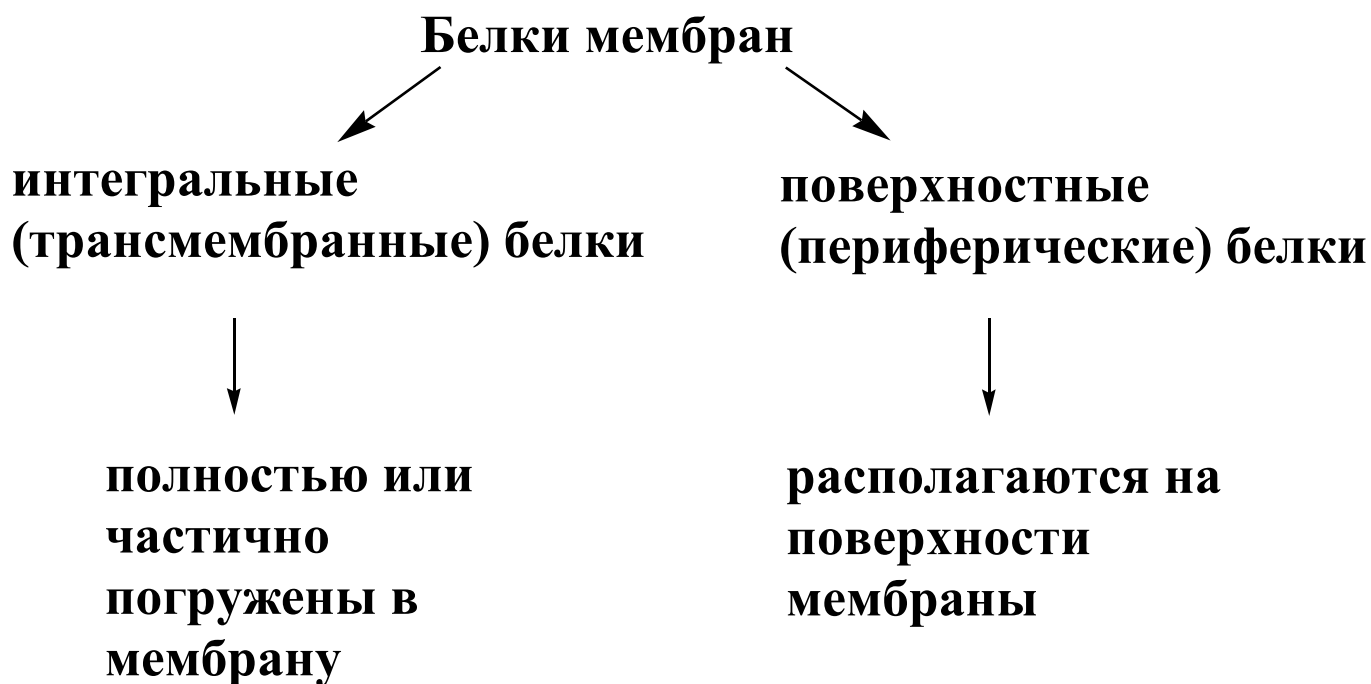
Белки мембран

Белки отвечают за функциональную активность мембран

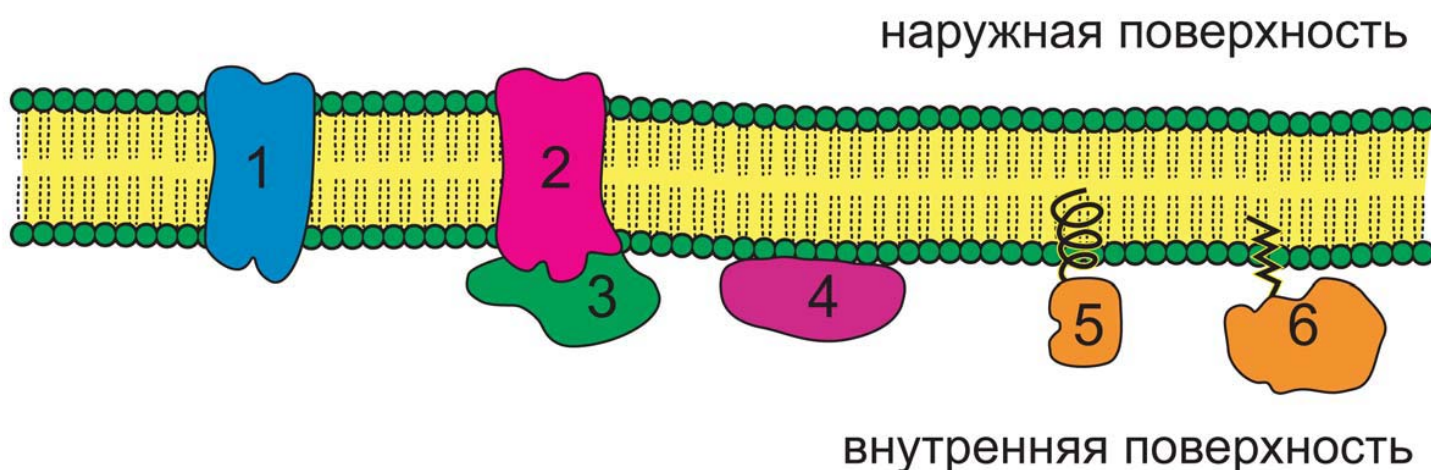
Функции белков мембран

- 1) избирательный транспорт веществ;**
- 2) передача гормонального сигнала;**
- 3) участие в иммунных реакциях;**
- 4) участие в качестве ферментов;**
- 5) участие во взаимодействии клеток друг с другом, обеспечивая образование тканей и органов.**

Белки мембран различаются по своему положению в мембране.



БЕЛКИ МЕМБРАН



1-, 2- интегральные (трансмембранные) белки;
3-, 4-, 5-, 6- поверхностные белки.
Поверхностные белки разными способами
прикрепляются к мембране.

Интегральные белки содержат много гидрофобных аминокислот, с помощью которых они взаимодействуют с гидрофобной областью липидного бислоя мембраны.

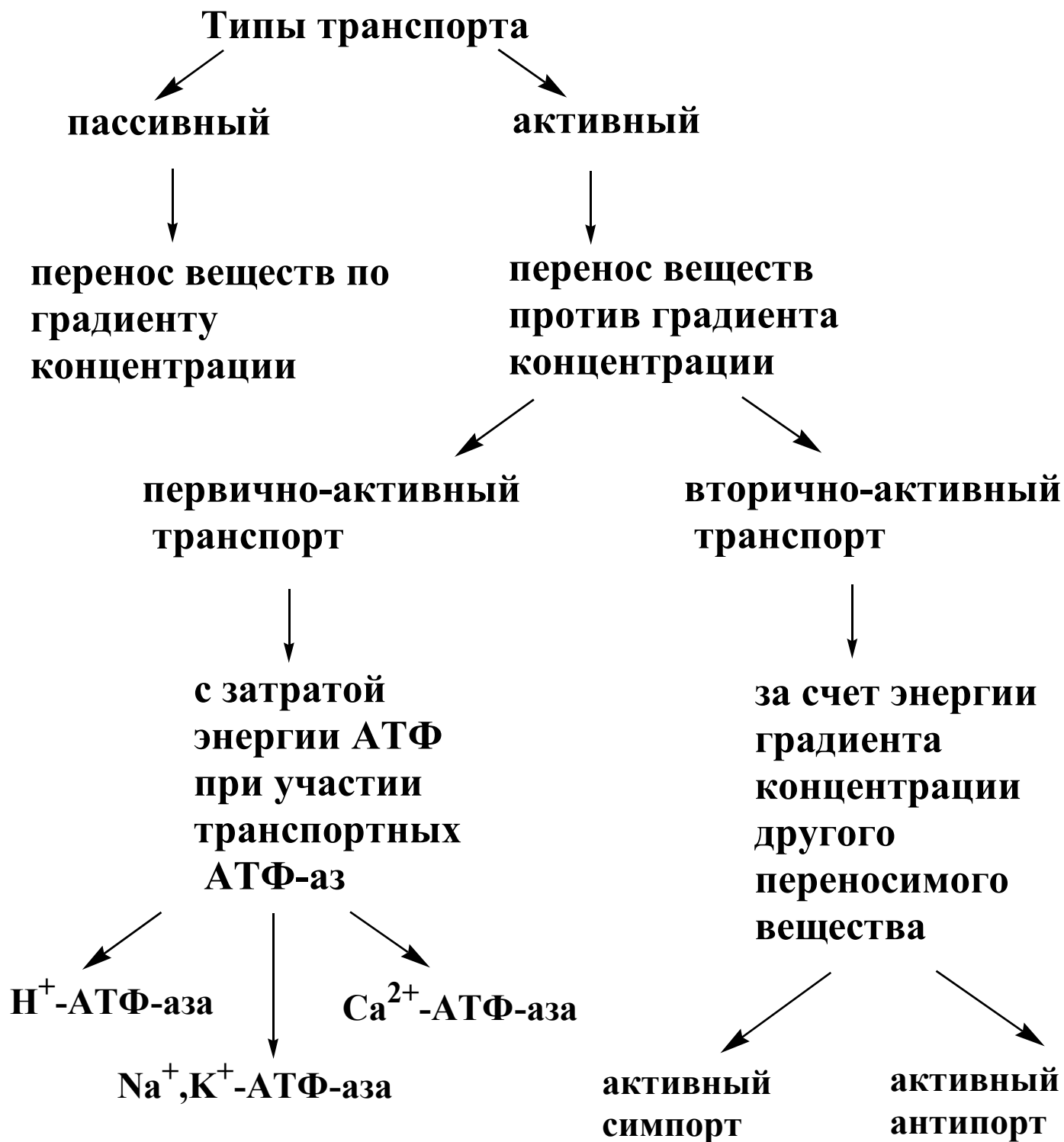
Участки белка, которые находятся в области полярных «головок», содержат много гидрофильных остатков аминокислот.

Поверхностные белки разными способами прикрепляются к мембране: 3 – связанные с интегральными белками; 4 – присоединенные к полярным «головкам» липидного слоя; 5 – «заякоренные» в мембране с помощью короткого гидрофобного концевой домена; 6 – «заякоренные» в мембране с помощью ковалентно связанного остатка жирной кислоты.

Транспорт веществ через мембрану

Одна из главных функций мембран — регуляция переноса веществ.

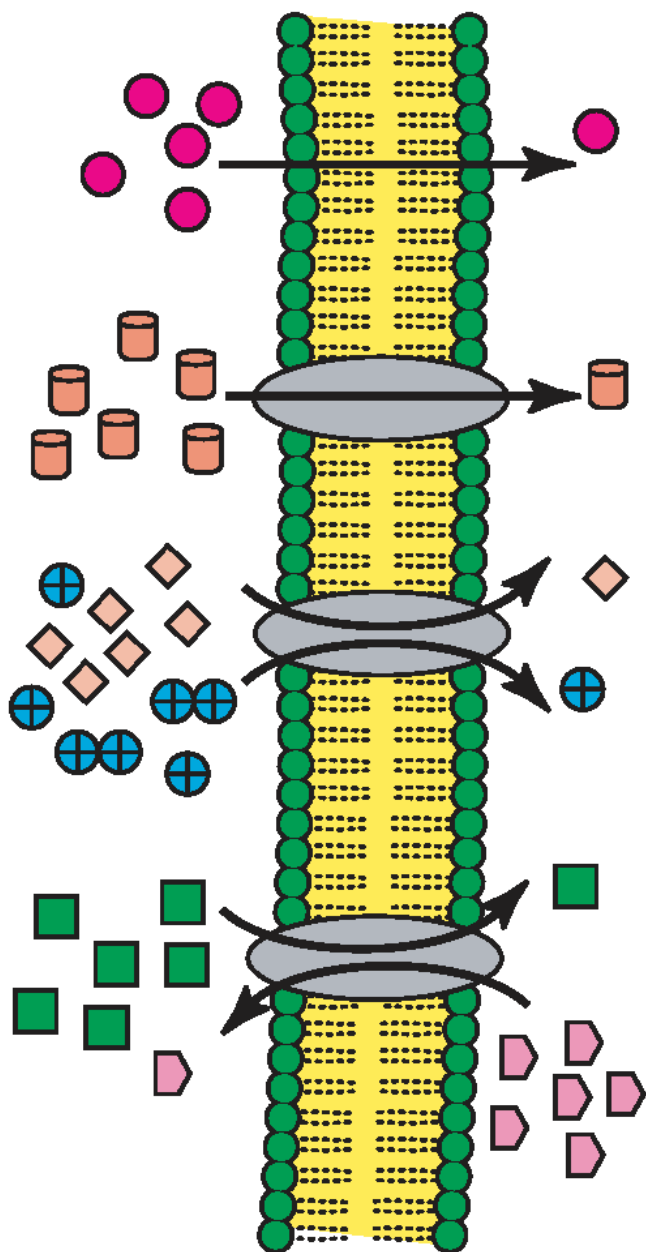
Пример: плазматическая мембрана должна впустить в клетку и удержать вещества, которые нужны клетке, и освободиться от ненужных.



Пассивный транспорт

Наружная
поверхность
мембраны

Внутренняя
поверхность
мембраны



Простая диффузия – без участия белков-переносчиков (O_2 , NH_3 , CO_2 и др.) (●).

Облегченная диффузия – при участии белков-переносчиков (Глюкозы) (□).

Пассивный симпорт: перенос 2-х ионов по градиенту концентрации в одном направлении. Например, HPO_4^{2-} (⊕) и H^+ (◇).

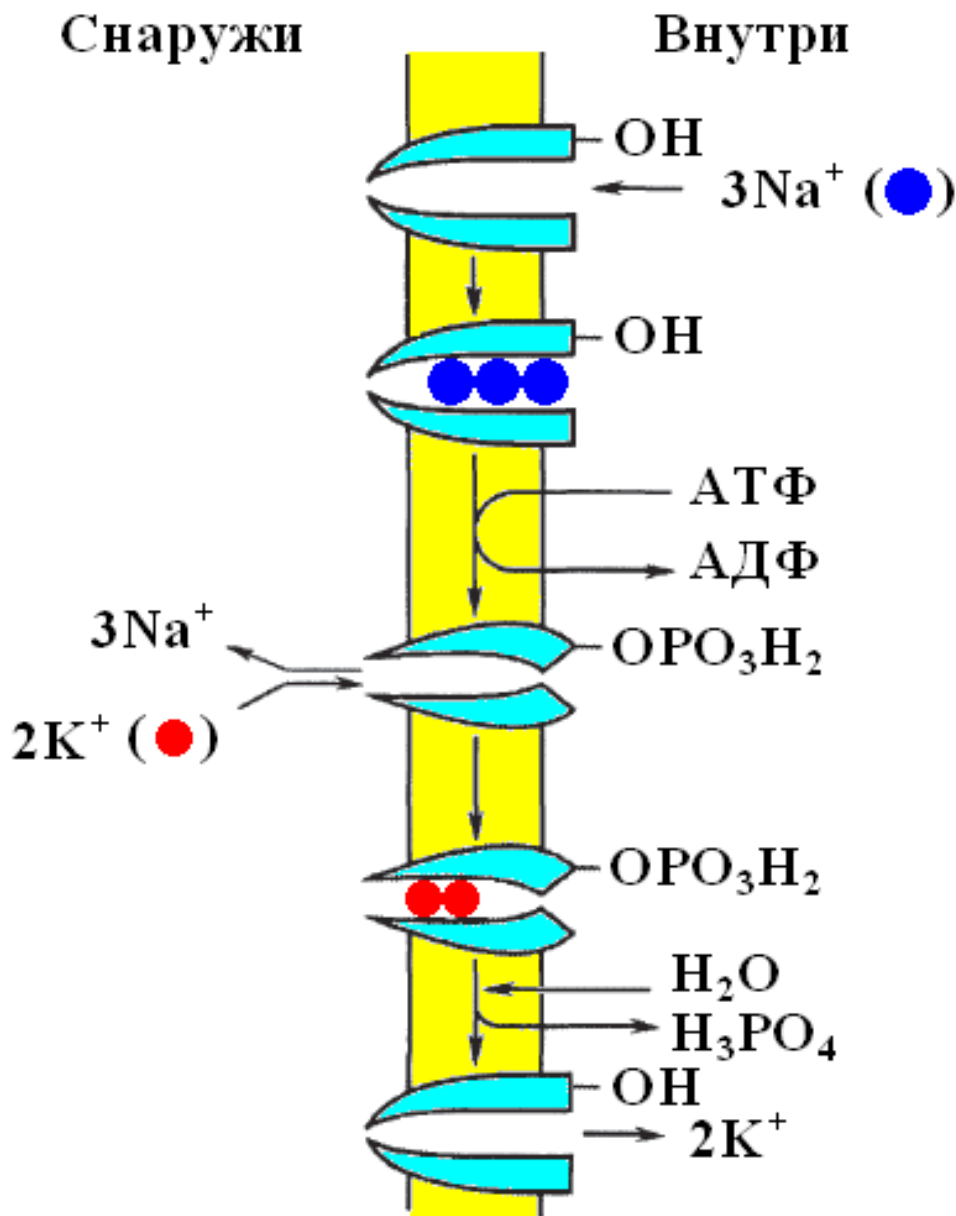
Пассивный антипорт: перенос 2-х ионов по градиенту концентрации в противоположных направлениях.

Например, HCO_3^- (■) и Cl^- (◻).

Активный транспорт

Пример: Na^+ - K^+ -АТФ-аза (первично-активный транспорт):

Концентрация ионов Na^+ снаружи клетки всегда больше, чем внутри. Это обеспечивается благодаря работе Na^+ - K^+ -АТФ-азы (Na^+ - K^+ -насоса):

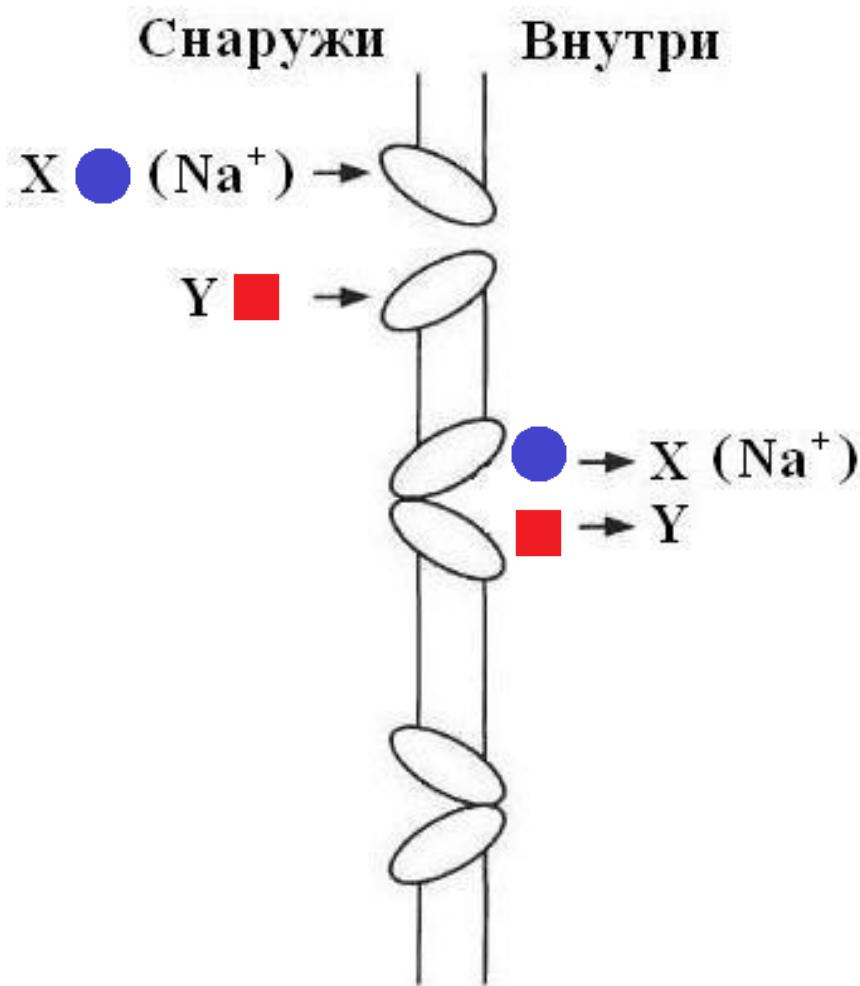


- 1) 3 иона Na^+ присоединяются к $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-азе}$ в центрах, обращенных в цитозоль => меняется заряд и конформация фермента;**
- 2) Повышается сродство фермента к АТФ и активируется реакция аутофосфорилирования по ОН-группе Сер или Тре;**
- 3) Присоединение фосфатной группы к ферменту, приводит к изменению его конформации и $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-аза}$ закрывается с внутренней стороны мембраны и открывается с наружной;**
- 4) Снижается сродство центров связывания фермента к ионам Na^+ и они отделяются от фермента, оказываясь снаружи клетки;**
- 5) С наружной стороны к ферменту присоединяются 2 иона K^+ => снова меняется заряд и конформация фермента и активируется реакция аутодефосфорилирования;**
- 6) $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-аза}$ теряет фосфатную группу и сродство к ионам K^+ , которые оказываются внутри клетки;**
- 7) Изменяется конформация фермента и $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-аза}$ возвращается в исходное состояние.**

Вторично-активный транспорт:

Происходит за счет затрат энергии градиента концентрации одного из переносимых веществ.

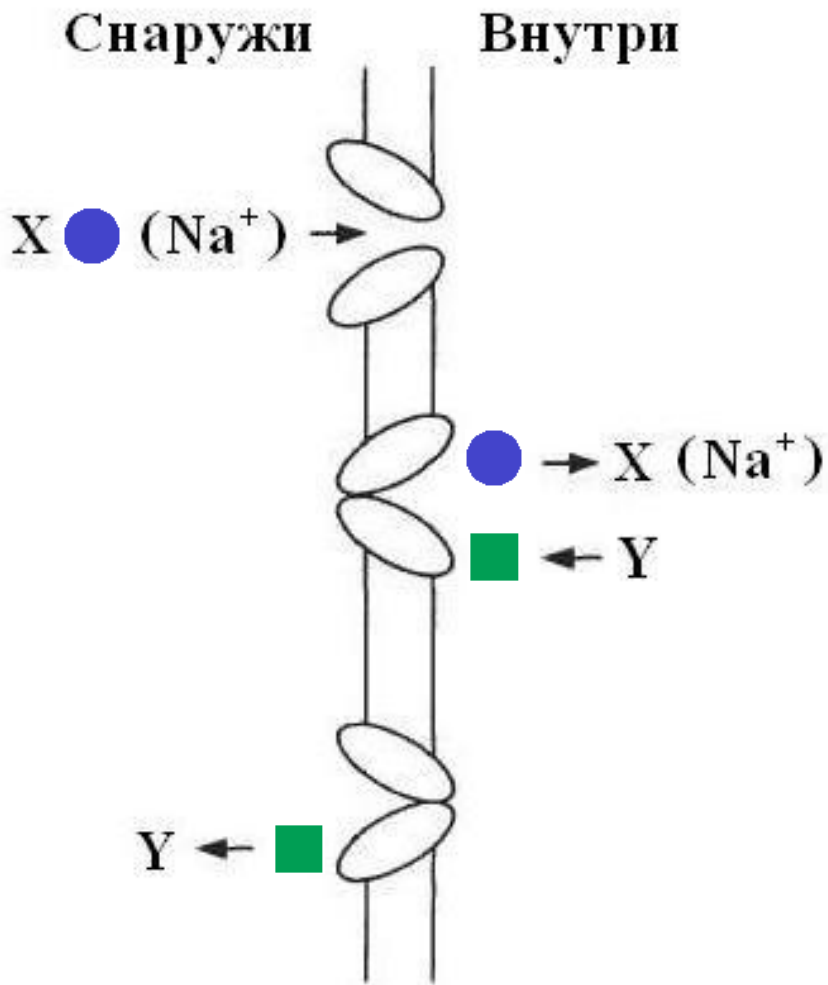
1) Активный симпорт:



Перенос одновременно 2-х веществ в одном направлении. Одно из веществ (в-во Y ■) перемещается против градиента концентрации за счет перемещения другого в-ва (в-во X ●) по градиенту концентрации.

Например: Na⁺ (●) – зависимый транспорт глюкозы (■).

2) Активный антипорт:



Перенос одновременно 2-х веществ в противоположных направлениях.

Например: Na⁺ (●) – зависимый переносчик ионов Ca²⁺ (■).

Трансмембранная передача сигнала (трансдукция сигнала через мембрану)

Важное свойство мембран — способность воспринимать и передавать внутрь клетки сигналы из внешней среды.



«Узнавание» сигнальных молекул происходит с помощью белков-рецепторов.

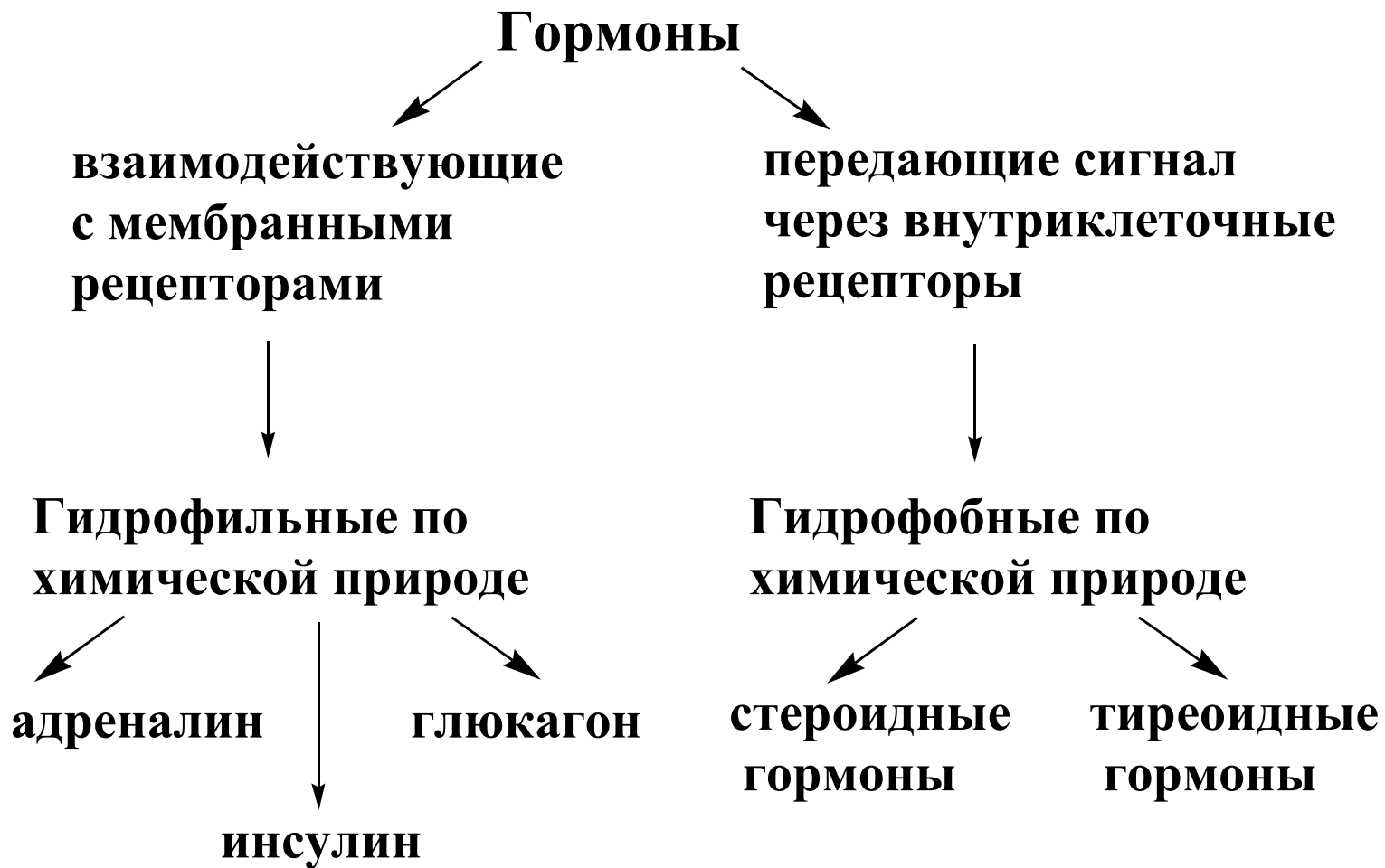
Клетку-мишень определяют по способности избирательно связывать данную сигнальную молекулу с помощью рецептора.

Рецепторы (R) могут быть:

- 1) встроены в мембрану клеток-мишеней;**
- 2) находиться в клетке (в цитозоле или в ядре).**

Гормоны — это молекулы, которые вырабатываются специализированными клетками, секретируются в кровь в ответ на изменение какого-либо специфического параметра внутренней среды организма и оказывают влияние на метаболизм и функциональное состояние клеток-мишеней.

Классификация гормонов по механизму передачи сигнала



Передача сигнала с помощью мембранных рецепторов.

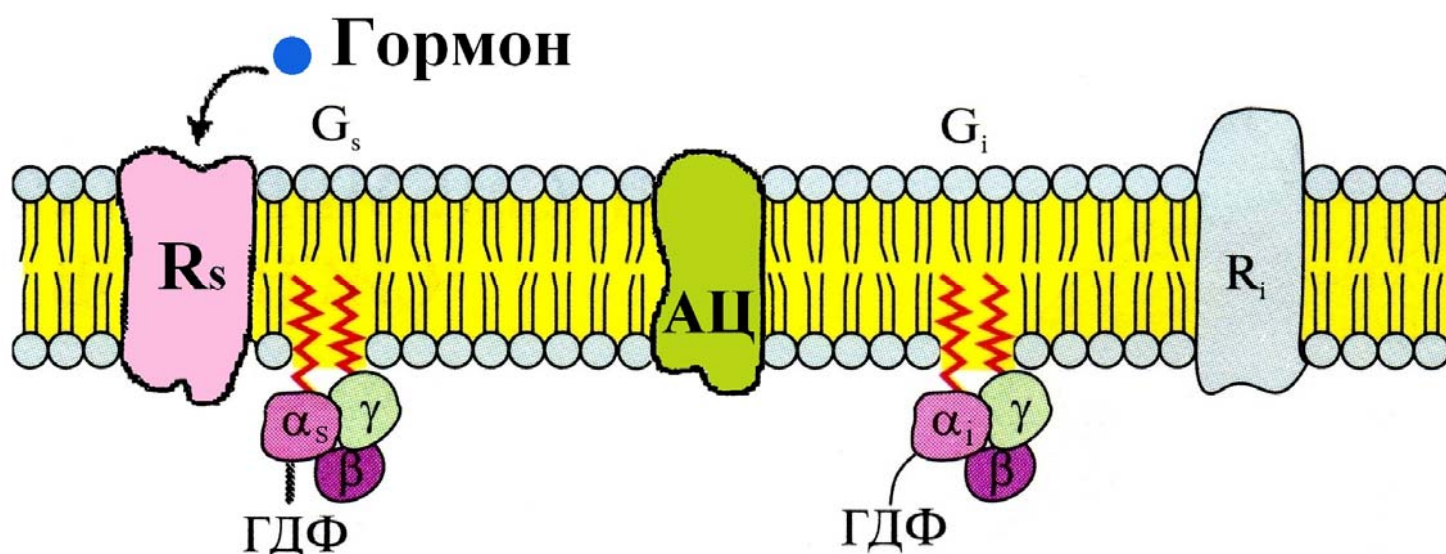
Примеры мембранных рецепторов:

- 1)рецепторы, сопряженные с G-белками;**
- 2)каталитические рецепторы**

Взаимодействие гормонов с рецепторами, сопряженными с G-белками, приводит к активации аденилатциклазной или инозитолфосфатной регуляторных систем.

Аденилатциклазная система

Аденилатциклазная система (АЦ-система) включает 5 мембранных белков:



Интегральные белки цитоплазматической мембраны:

- 1) R_s – рецептор активатора аденилатциклазной системы;
- 2) R_i – рецептор ингибитора аденилатциклазной системы;
- 3) Фермент аденилатциклаза.

«Заякоренные» белки:

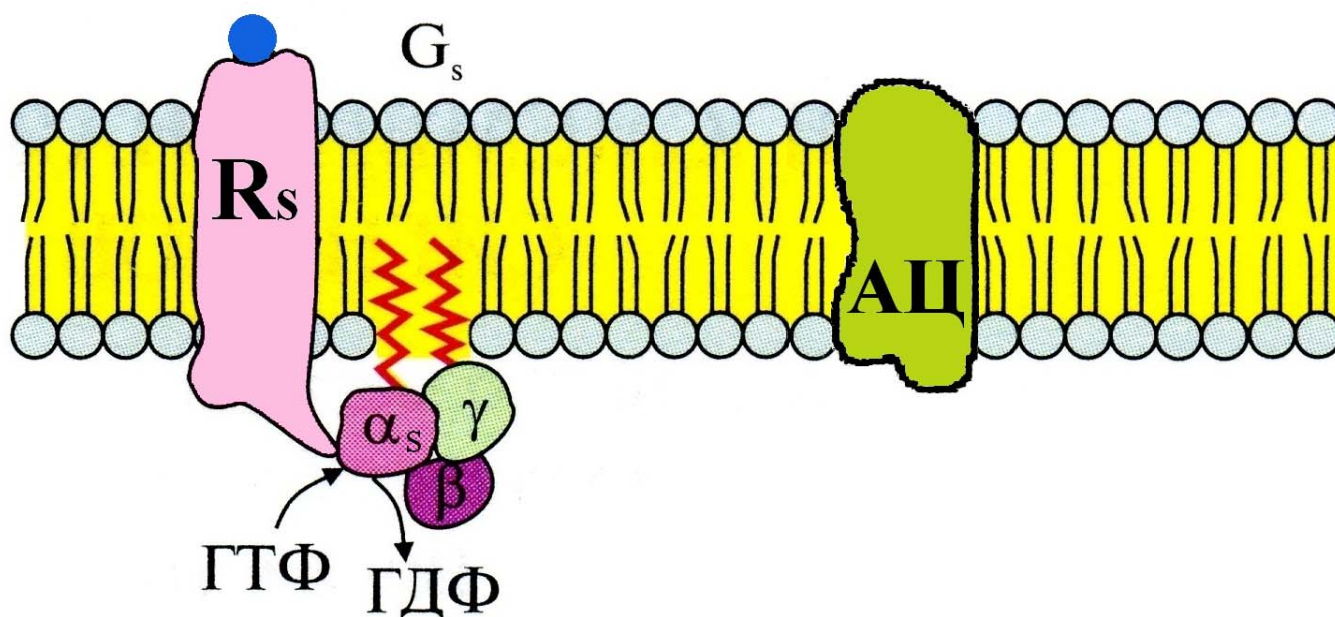
- 4) G_s - ГТФ-связывающий белок, состоит из $\alpha_s\beta\gamma$ -субъединиц;
- 5) G_i — ГТФ-связывающий белок, состоит из $\alpha_i\beta\gamma$ -субъединиц.

В АЦ-систему также входит один цитозольный фермент – протеинкиназа А (ПКА).

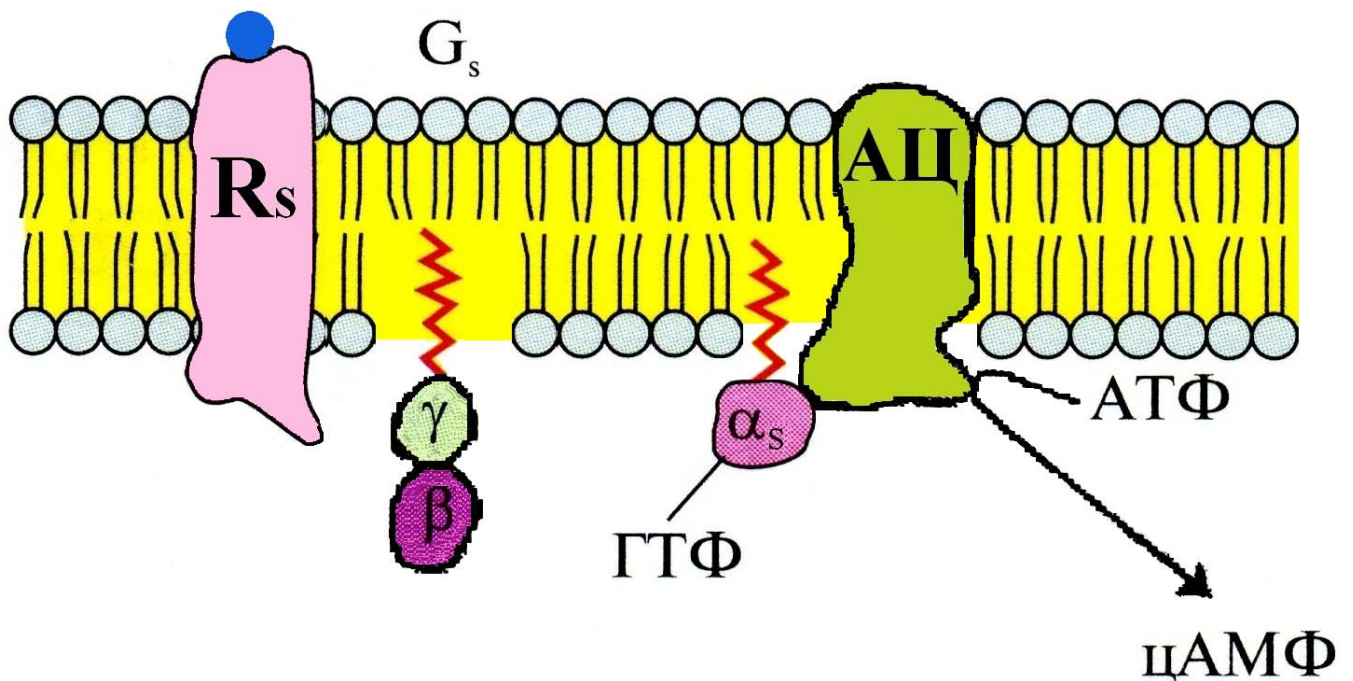
С G-белками в состоянии покоя связана молекула ГДФ.

Последовательность событий, приводящая к активации АЦ-системы:

- 1) Гормон присоединяется к рецептору (R_s) $\Rightarrow$
 $\Rightarrow$ меняется конформация рецептора и происходит контакт рецептора с α_s -субъединицей G_s -белка.
- 2) Это приводит к изменению конформации α_s -субъединицы, которая теряет сродство к ГДФ, но приобретает сродство к ГТФ. $\Rightarrow$ От α_s -субъединицы отсоединяется ГДФ, а присоединяется ГТФ.



- 3) В ходе присоединения ГТФ, снова меняется конформация α_s -субъединицы $\Rightarrow$
происходит отсоединение комплекса α_s -субъединицы-ГТФ от β - и γ -субъединиц.
- 4) α_s -ГТФ перемещается в липидном слое с помощью латеральной диффузии и присоединяется к аденилатциклазе (АЦ).



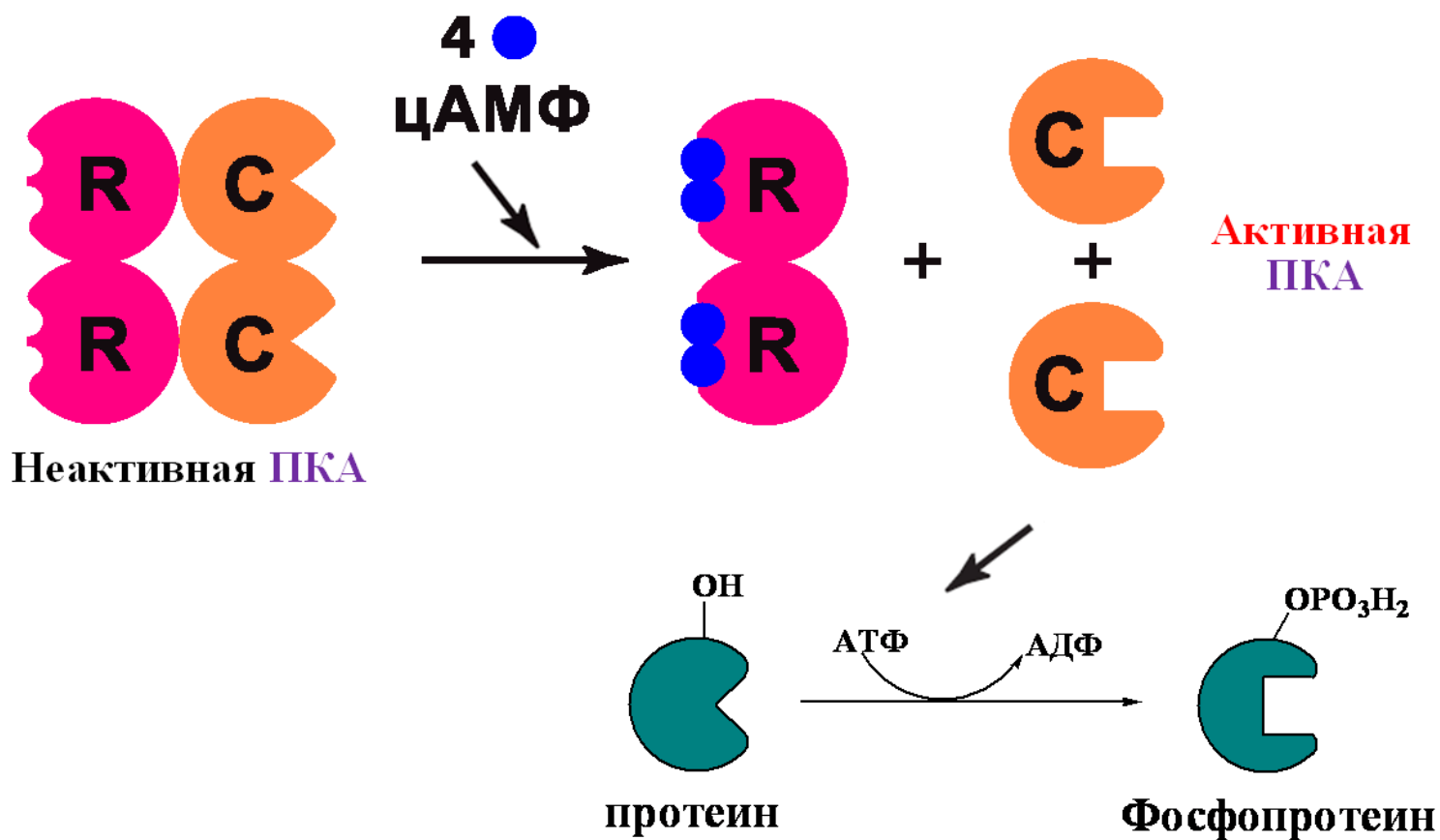
5) Присоединение α_s -ГТФ вызывает изменение конформации АЦ => происходит активация АЦ и она начинает катализировать реакцию превращения АТФ в цАМФ.

В клетке повышается концентрация цАМФ – вторичного вестника гормонального сигнала.

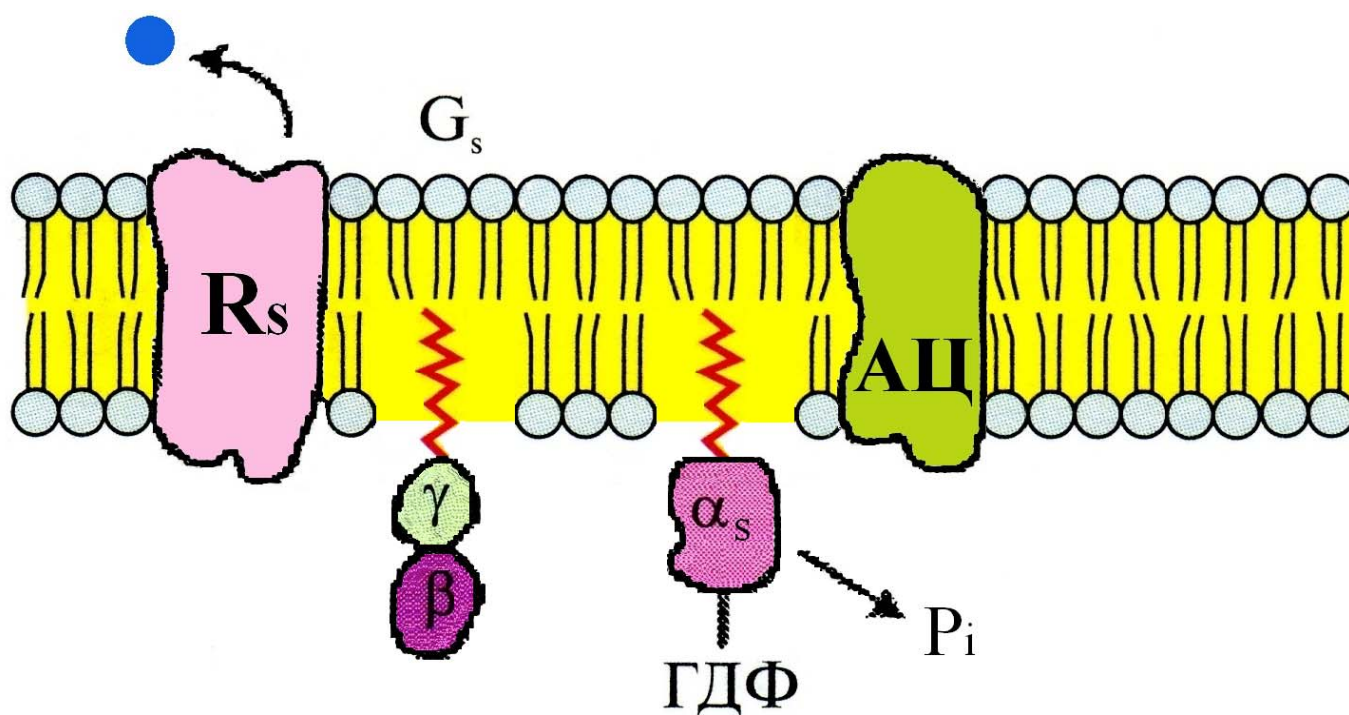
6) цАМФ активирует протеинкиназу А (ПКА), отсоединяя от неё регуляторные субъединицы.

7) Активная ПКА при участии АТФ фосфорилирует специфические белки клетки по ОН-группе Сер и Тре.

8) Фосфорилирование специфических белков и ферментов повышает или понижает их активность => изменяется скорость метаболических процессов, в которых участвуют эти ферменты.



Инактивация АЦ-системы:



1) При присоединении α_s -ГТФ к АЦ меняется конформация α_s -субъединицы и происходит ее активация.

2) => Далее α_s -субъединица с медленной скоростью дефосфорилирует ГТФ, то есть проявляет ГТФ-фосфатазную (ГТФазную) активность.

3) Через некоторое время, в активном центре α_s -субъединицы остается молекула ГДФ (α_s -ГДФ).

4) => Изменяется конформация α_s -субъединицы, она теряет сродство к АЦ и отсоединяется от нее.

5) α_s -ГДФ взаимодействует с субъединицами $\beta\gamma$ и Gs-белок возвращается к неактивной форме $\alpha_s\beta\gamma$ -ГДФ.

6) Фосфодиэстераза (ФДЭ) превращает цАМФ в АМФ => снижается концентрация цАМФ в клетке и активность протеинкиназы А (ПКА)



7) Замедляется скорость фосфорилирования ферментов, изменяется их активность и скорость метаболических процессов в которых они участвуют.

8) Фосфорилированные ферменты (и белки) под действием фосфопротеинфосфатаз переходят в дефосфорилированную форму.

=> меняется их конформация, активность и скорость метаболических процессов, в которых участвуют эти ферменты.

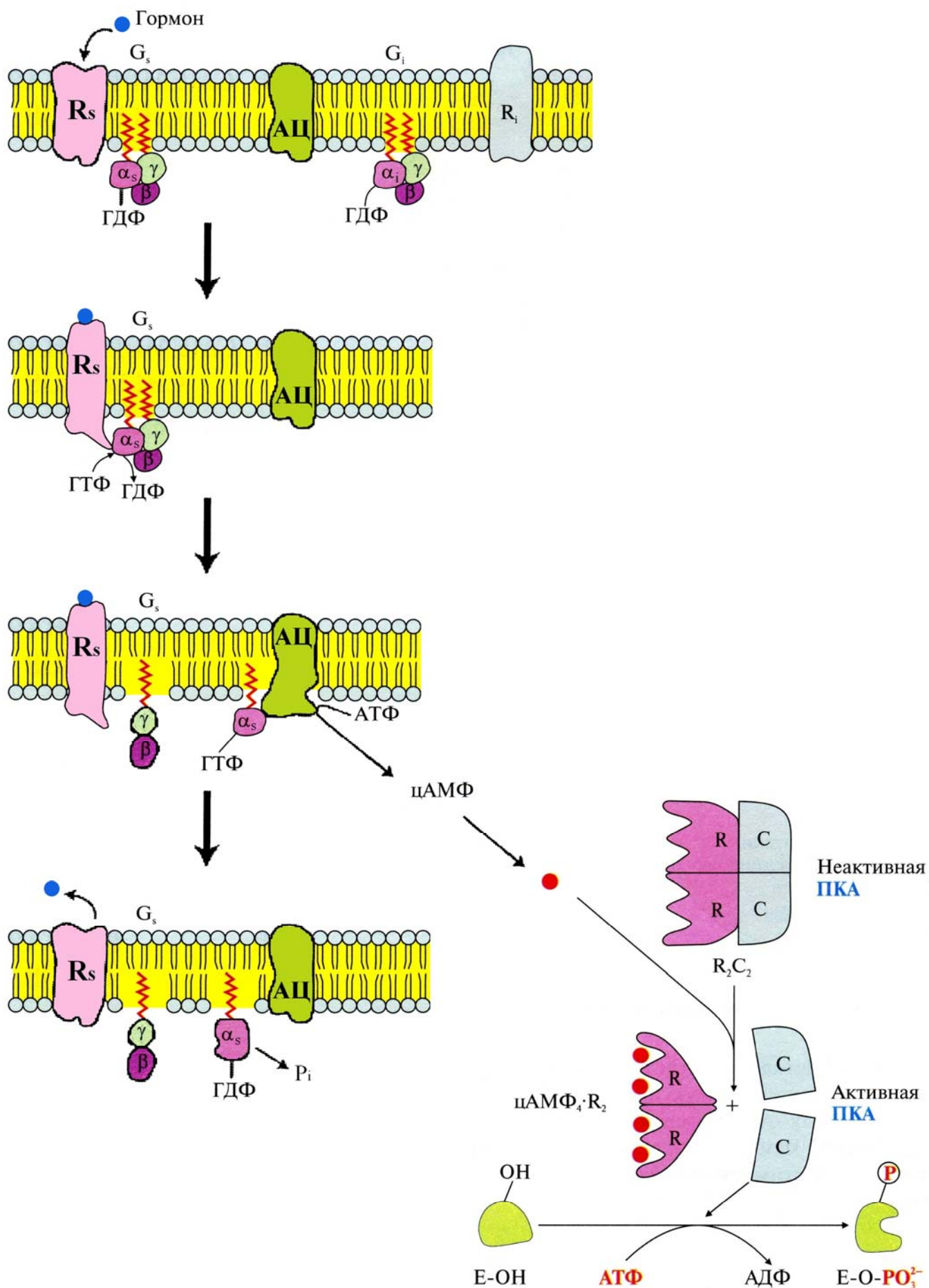
В результате, АЦ-система переходит в исходное неактивное состояние.

Взаимодействие сигнальной молекулы с R_i :

При присоединении гормона (или другой сигнальной молекулы) к R_i (ингибирующему рецептору) АЦ-системы происходит та же последовательность событий, что и при присоединении к R_s , но α_i -ГТФ при взаимодействии с АЦ подавляет ее активность.

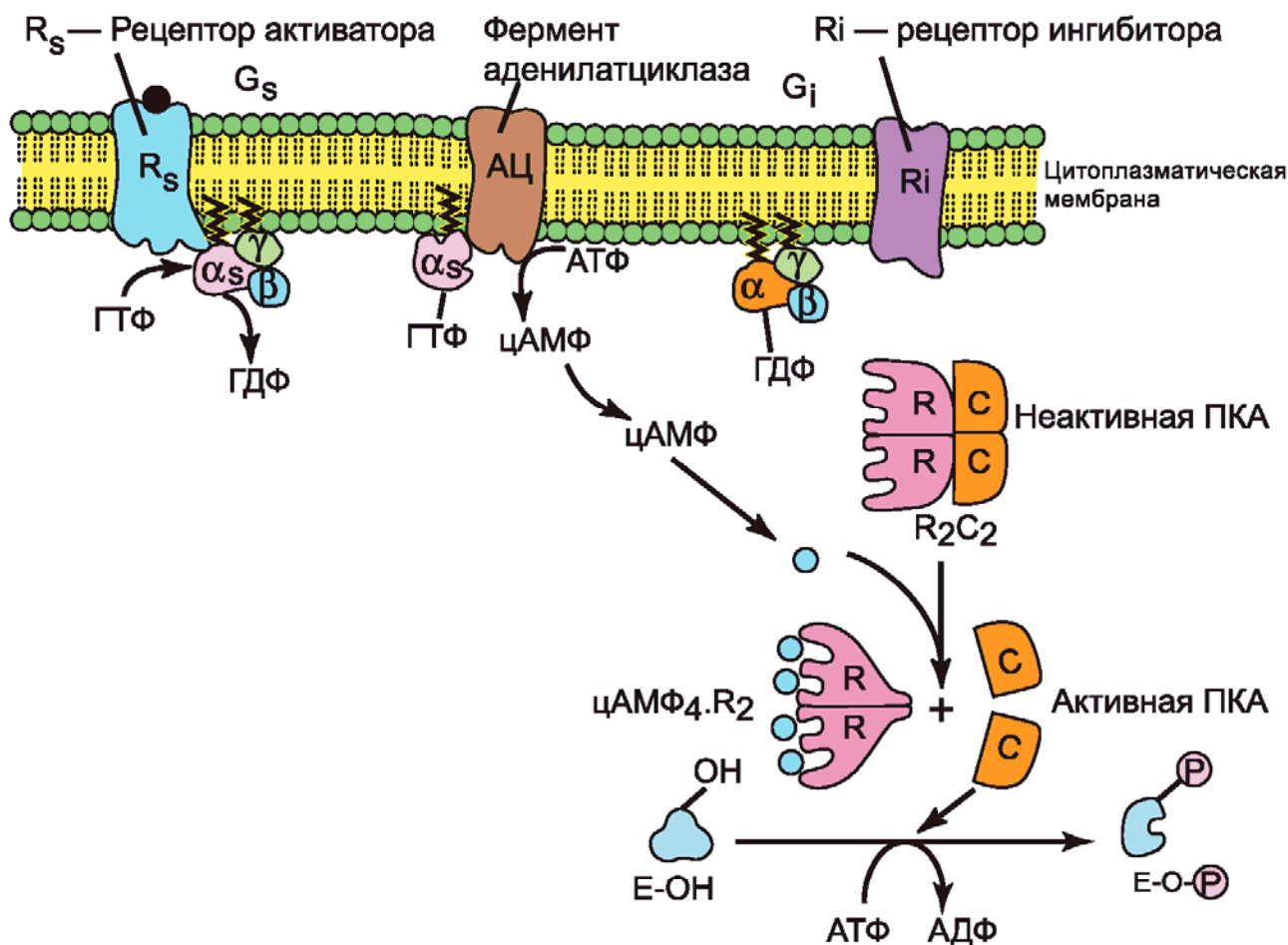
=> Снижается образование цАМФ и активность протеинкиназы А.

АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНАЯ СИСТЕМА (подробная): (идеально подходит для устного ответа)

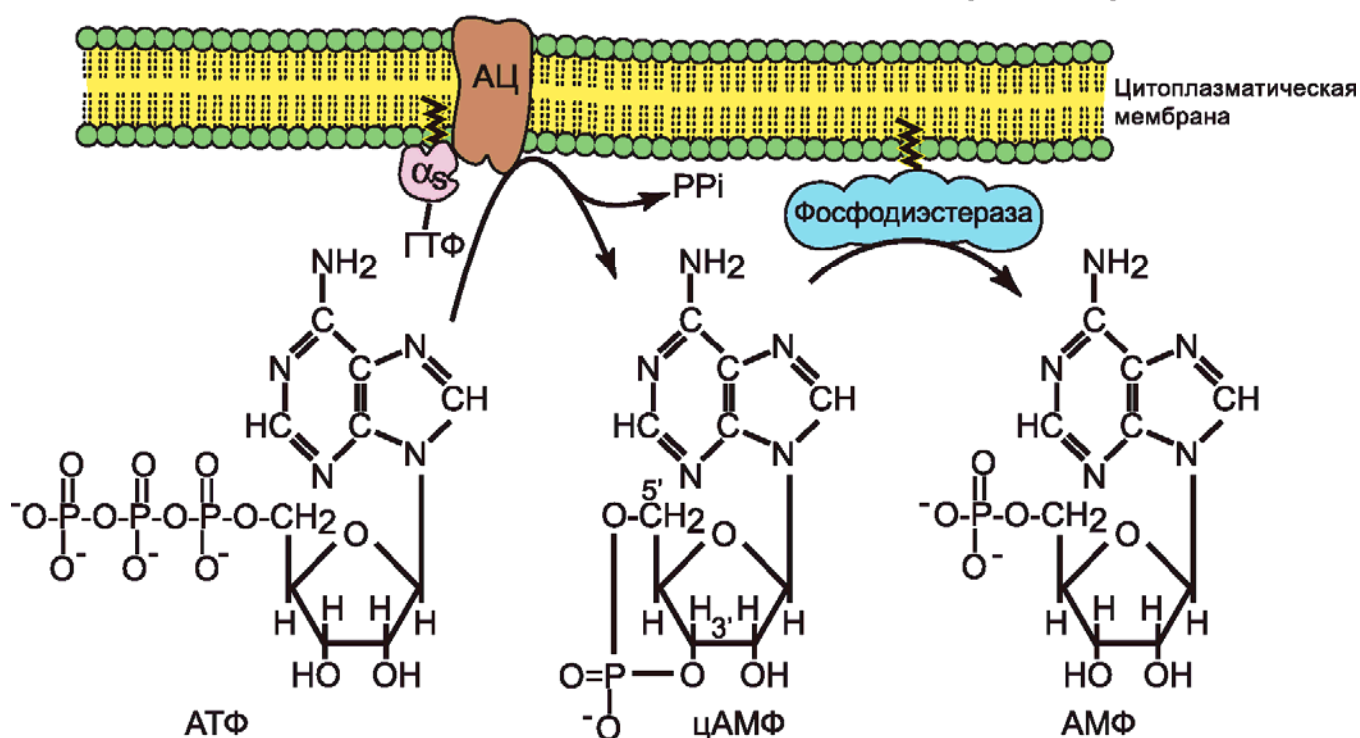


Схемы для подготовки к тестированию:

АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНАЯ СИСТЕМА



МЕТАБОЛИЗМ ЦИКЛИЧЕСКОГО АДЕНОЗИН-3,5-МОНОФОСФАТА (цАМФ)



Инозитофосфатная система

Инозитолфосфатная система (ИФ-система) включает 3 мембранных белка:

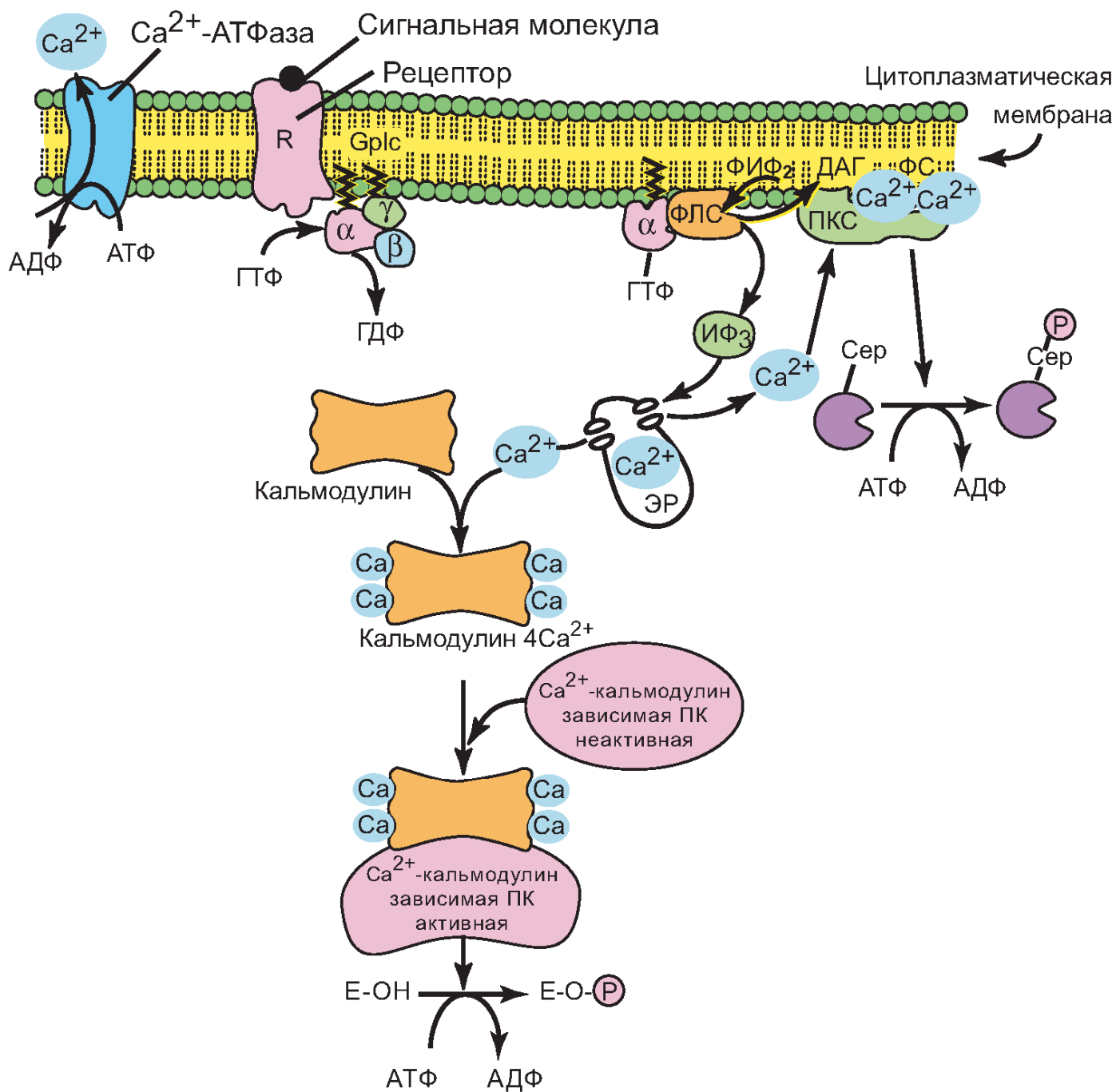
R — рецептор активатора инозитолфосфатной системы — интегральный белок;

Фермент фосфолипаза C (ФЛС) — поверхностный белок;

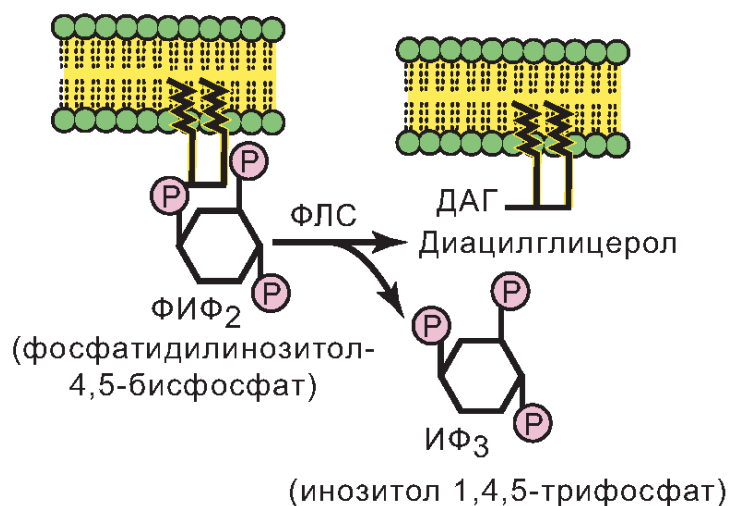
G_{plc} — ГТФ-связывающий белок, состоит из $\alpha_{plc}\beta\gamma$ -субъединиц — «заякоренный» белок.

В ИФ-систему также входят: белок кальмодулин, фермент протеинкиназа C (ПКС), регулируемые Ca^{2+} -каналы мембраны эндоплазматического ретикулума (ЭР), Ca^{2+} -АТФ-аза клеточной и митохондриальной мембран.

ИНОЗИТОЛФОСФАТНАЯ СИСТЕМА



ГИДРОЛИЗ ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛБИСФОФАТА (ФИФ₂)



Последовательность событий, приводящая к активации ИФ-системы:

.....

1) – 3) см. АЦ-систему.

4) α_{plc} -ГТФ ($\alpha_{\text{ФЛС}}$ -ГТФ) перемещается в липидном слое с помощью латеральной диффузии и присоединяется к ФЛС.

5) Присоединение α_{plc} -ГТФ вызывает изменение конформации ФЛС $\Rightarrow$ происходит активация ФЛС и она начинает катализировать реакцию гидролиза фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (ФИФ₂) до инозитол-3-фосфата (ИФ₃) и диацилглицерола (ДАГ).

6) ДАГ остается в мембране и участвует в активации фермента (ПКС). ИФ₃ уходит в цитозоль. Т.е. сигнал принятый рецептором – раздваивается.

7) ИФ₃ связывается специфическими центрами Ca^{2+} -канала мембраны ЭР $\Rightarrow$ меняется конформация Ca^{2+} -каналов и они открываются.

Ионы Ca^{2+} по градиенту концентрации поступают в цитозоль. В отсутствие ИФ₃ в цитозоле канал закрыт.

Ионы Ca^{2+} оказывают 2 действия:

1. Активация Ca^{2+} -кальмодулинзависимых ферментов:

1) Ионы Ca^{2+} присоединяются к небольшому цитозольному белку кальмодулину, на котором есть 4 центра связывания с ионами Ca^{2+} $\Rightarrow$ образуется комплекс **Кальмодулин • 4Ca^{2+}**

2) Комплекс Кальмодулин • 4Ca^{2+} присоединяется к Ca^{2+} -кальмодулинзависимым протеинкиназам $\Rightarrow$ повышается скорость фосфорилирования определенных белков и ферментов по ОН-группе Сер и Тре, что меняет их конформацию и повышает или понижает их активность $\Rightarrow$ изменяется скорость определенных метаболических процессов.

2. Активация протеинкиназы С:

1) Ионы Ca^{2+} соединяются с цитозольным ферментом ПКС $\Rightarrow$ меняется его конформация.

2) У ПКС, связанной с ионами Ca^{2+} , образуются 2 центра: один – комплементарен фосфатидилсерину (ФС), а второй – ДАГ.

3) ПКС присоединяется к мембране на её внутренней стороне

$\Rightarrow$ образуется комплекс **ПКС • Ca^{2+} • ФС • ДАГ**.

Это активная форма фермента ПКС, которая фосфорилирует специфические белки по Сер и Тре.

Каталитические рецепторы

Каталитические рецепторы – это рецепторы гормонов или других сигнальных молекул, которые одновременно являются ферментами.

Примеры: 1) Рецептор инсулина – тирозиновая протеинкиназа (ТПК).

ТПК – это ферменты, которые в активной форме фосфорилируют специфические белки по ОН-группе Тир.

Строение и функционирование рецептора инсулина:

Рецептор инсулина состоит из 2-х α - и 2-х β -субъединиц.

α -субъединицы расположены на внутренней поверхности мембраны, β -субъединицы пронизывают мембранный бислой.

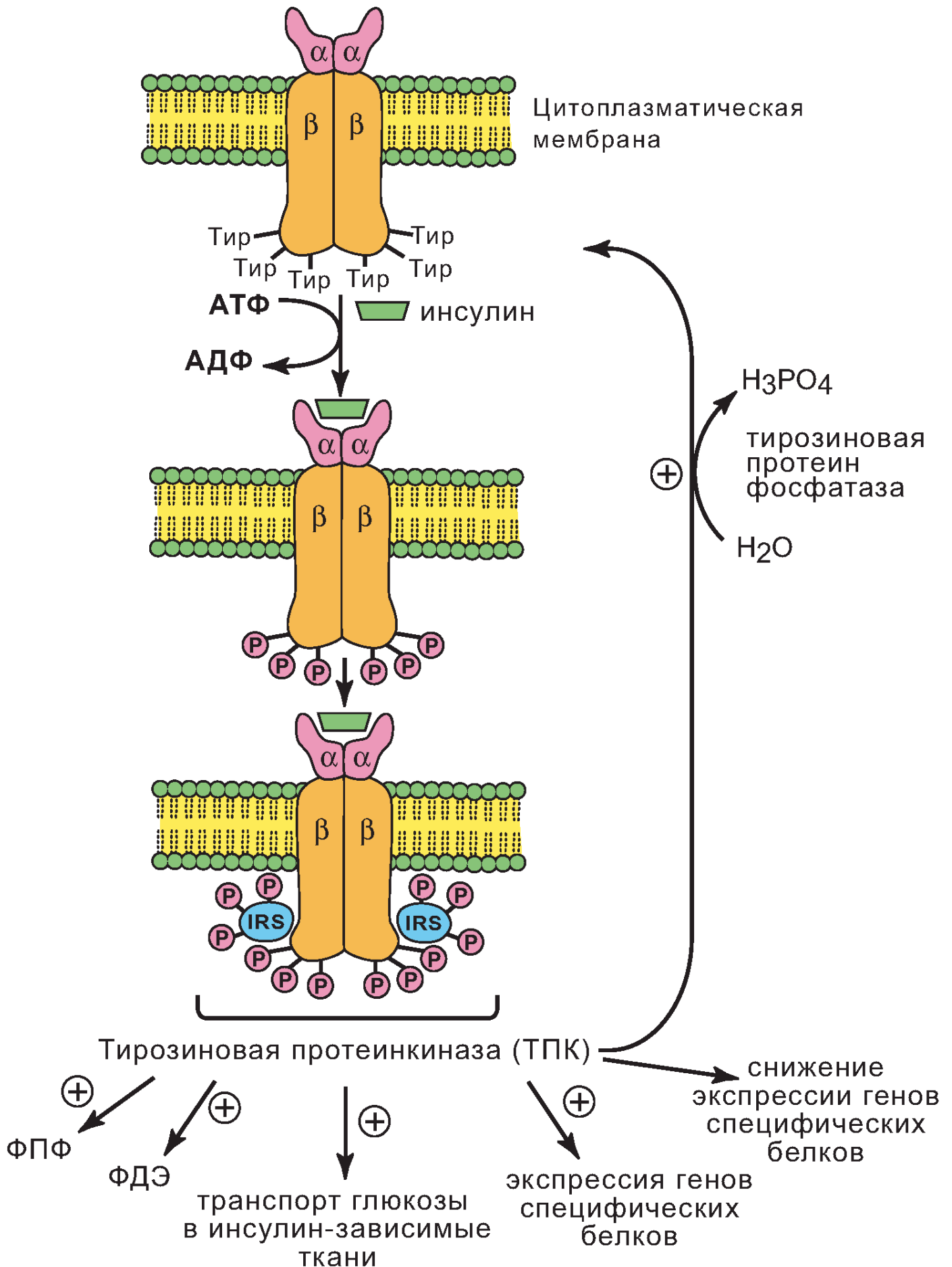
Центр связывания инсулина образован N-концевыми доменами α -субъединиц.

Каталитический центр рецептора находится на внутриклеточных доменах β -субъединиц.

Цитозольная часть рецептора содержит несколько остатков Тир.

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ РЕЦЕПТОР

Активация рецептора инсулина



Присоединение инсулина в центр связывания, образованный α -субъединицами, вызывает кооперативные изменения конформации всех субъединиц.

Изменение конформации β -субъединиц повышает их каталитическую (тирозинкиназную) активность. Происходит аутофосфорилирование β -субъединиц по нескольким остаткам тирозина.

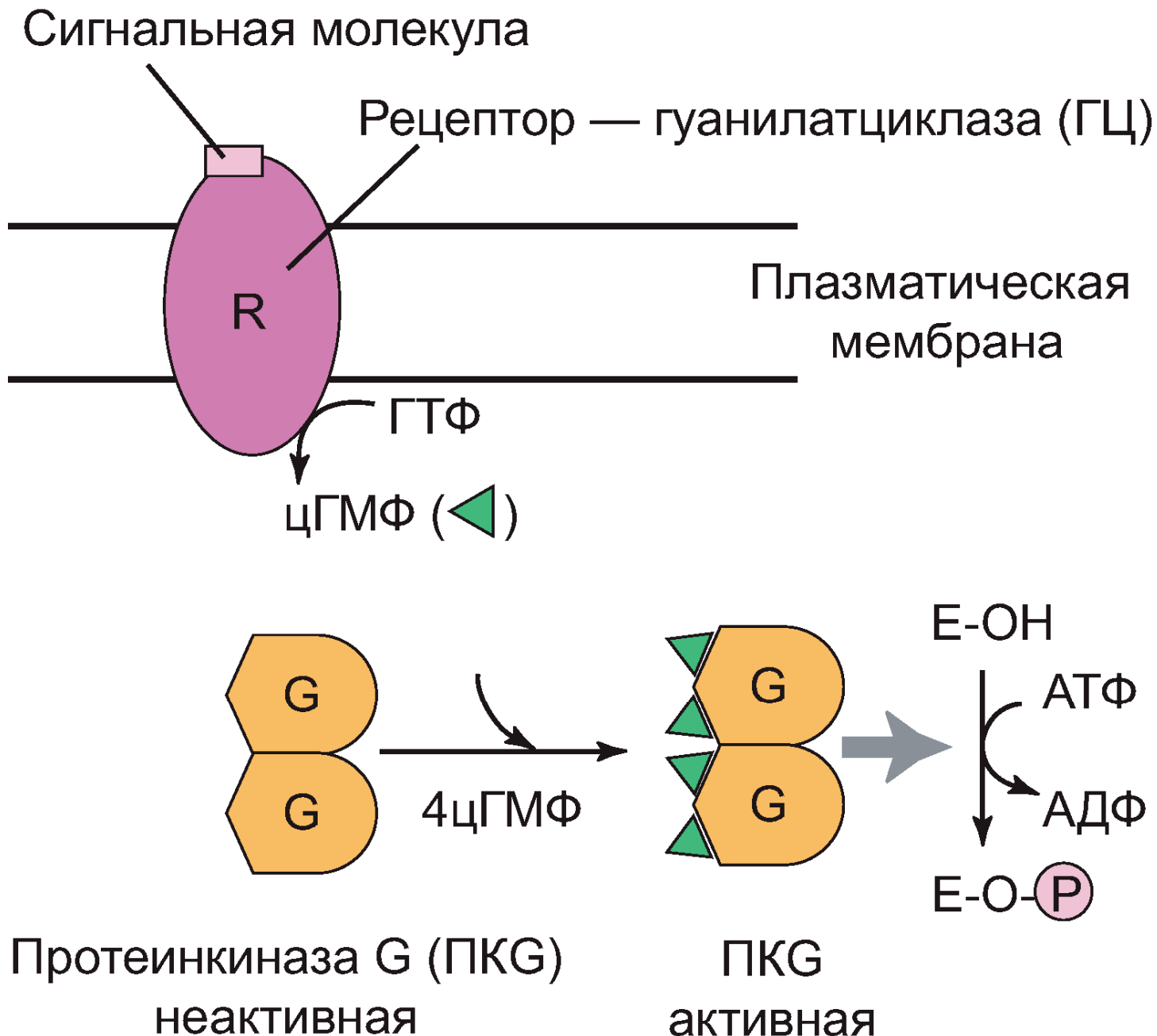
Фосфорилирование β -субъединиц приводит к изменению заряда, конформации и субстратной специфичности фермента ТПК.

ТПК фосфорилирует определенные клеточные белки по ОН-группам Тир. Эти белки получили название субстратов рецептора инсулина (IRS).

IRS-белки участвуют в активации: фосфопротеинфосфатазы (ФПФ), фосфодиэстеразы (ФДЭ), ГЛЮТ-4 – переносчиков глюкозы в инсулин-зависимые ткани (увеличивают поступление глюкозы в клетки мышц и жировой ткани), регуляторных белков ядра (повышают или понижают экспрессию генов определенных ферментов).

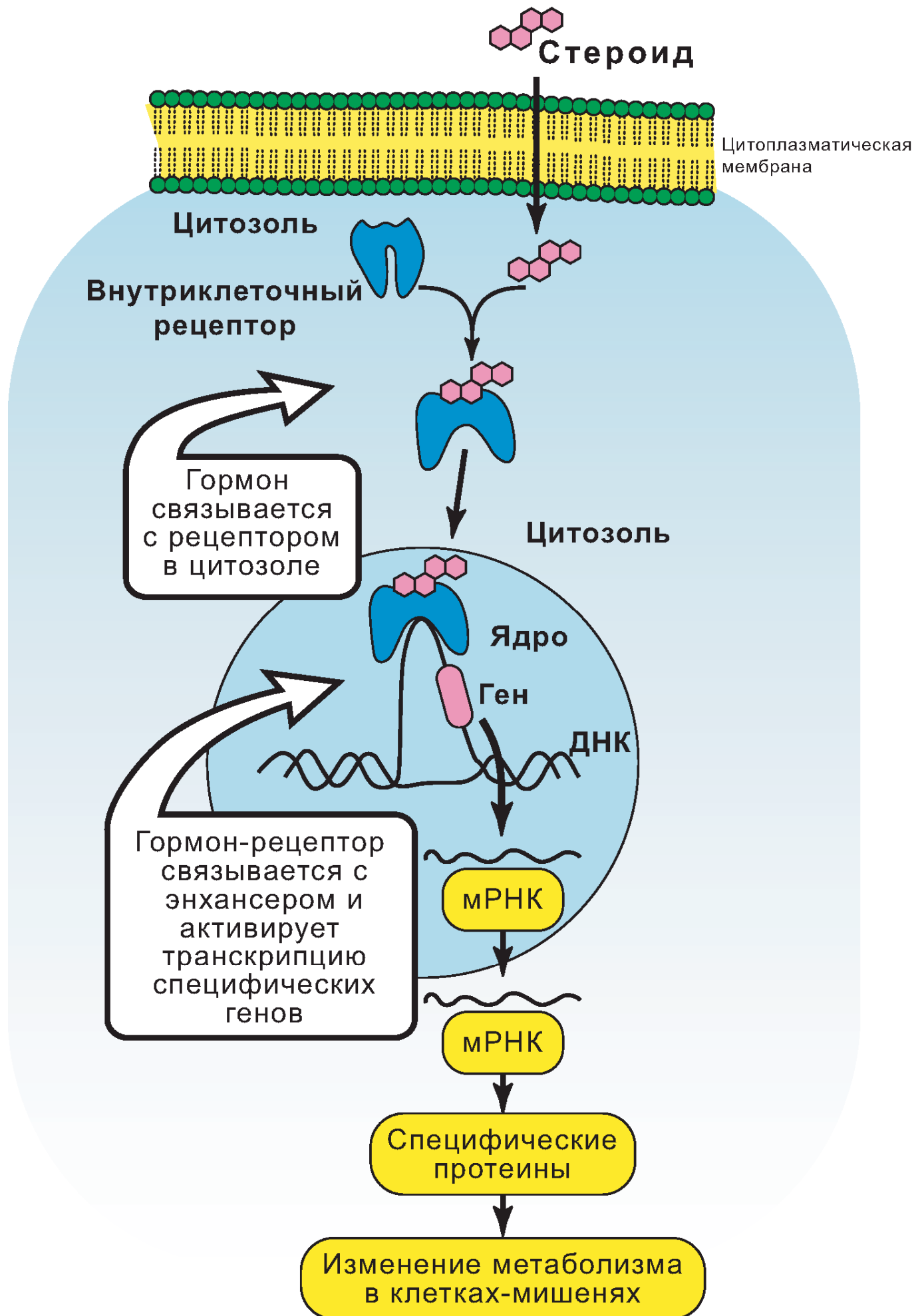
2) Гуанилатциклазная система.

Мембранно-связанная Гуанилатциклаза (ГЦ) – трансмембранный гликопротеин.



Одним из первичных мессенджеров протеинкиназы G является предсердный натриуретический фактор (ПНФ), регулирующий гомеостаз жидкости в организме.

ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ





ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

Лекция № 1



Функции углеводов:

1. **Энергетическая** – окисление глюкозы обеспечивает половину суточной потребности организма в энергии
2. **Структурная** – из углеводов построены гликозамингликаны, которые входят в состав межклеточного матрикса, а также входят в состав гликопротеинов, гликолипидов.
3. **Анаболическая** – из углеводов в процессе метаболизма образуются исходные соединения, которые необходимы для синтеза липидов, аминокислот, нуклеотидов.
4. **Защитная** – глюкуроновая кислота участвует в обезвреживании токсических соединений, гепарин участвует в противосвертывающей системе крови.

Основные углеводы пищи

Суточная потребность в углеводах **400-500** гр.

Полисахариды:

- ▶ Крахмал
- ▶ Гликоген
- ▶ Целлюлоза

Дисахариды

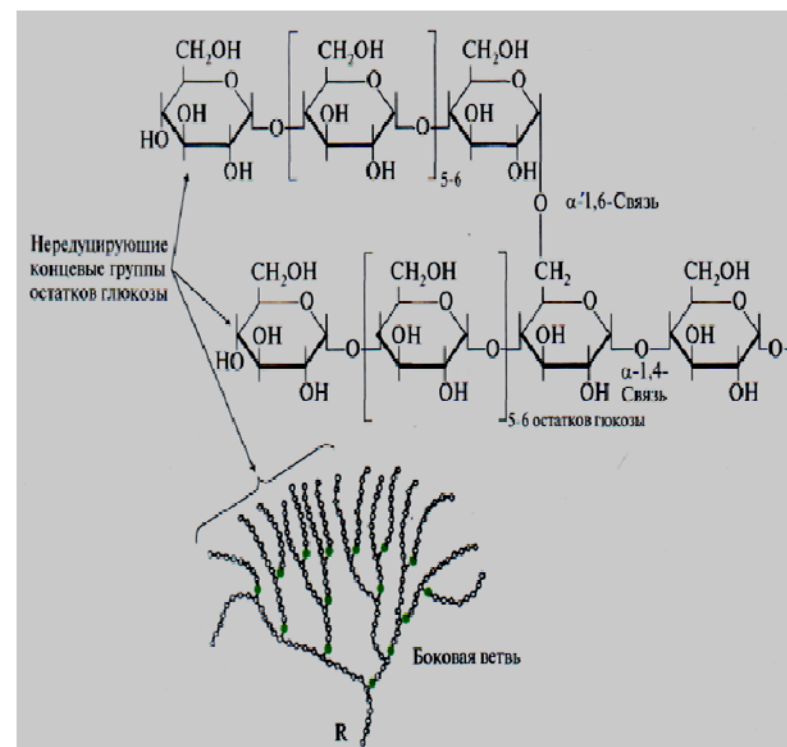
- ▶ Сахароза
- ▶ лактоза

Моносахариды

- ▶ Глюкоза
- ▶ Фруктоза

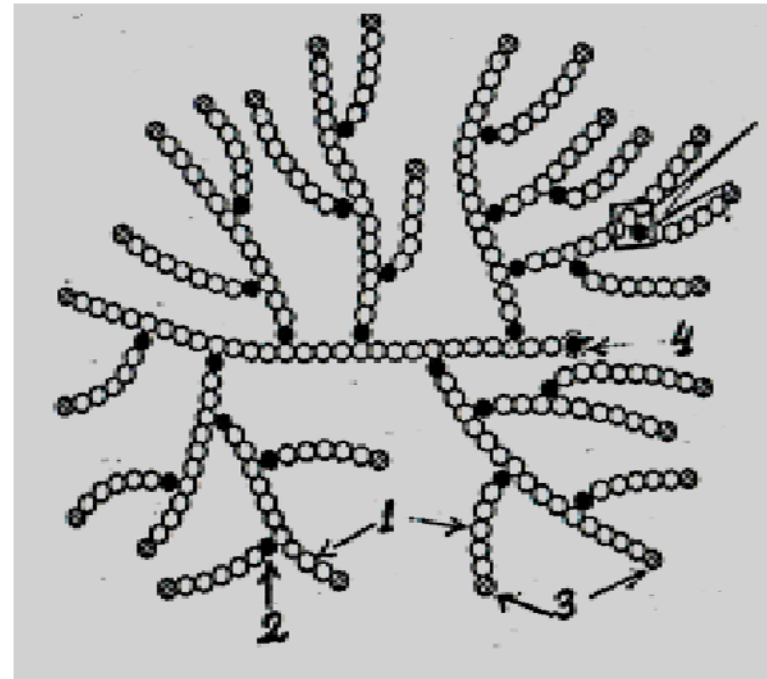
Строение крахмала

- **Крахмал** — основной углевод пищи, содержится в хлебе, картофеле, мучных изделиях. Он состоит из амилозы и амилопектина. Амилоза — неразветвленный полисахарид, включающий 200-300 остатков глюкозы. Амилопектин имеет разветвленную структуру. В местах ветвления остатки глюкозы соединены α -1,6-гликозидными связями. Линейные участки содержат примерно 20-25 остатков глюкозы. При этом формируется древовидная структура. Крахмал — высокомолекулярное соединение, состоящее из сотни тысяч остатков глюкозы. Его молекулярная масса составляет 10^5 - 10^8 Д.



Строение гликогена

- **Гликоген** – это полисахарид животного происхождения, состоит из остатков глюкозы. В клетках животных выполняет резервную функцию, но в пище содержится лишь небольшое количество гликогена, он не имеет пищевого значения. Представляет собой структурный аналог крахмала, но имеет большую степень ветвления: примерно на каждые 10 остатков глюкозы приходится одна α -1,6-гликозидная связь.

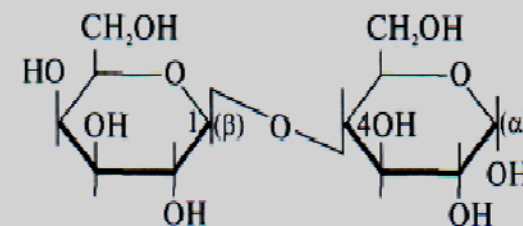


Целлюлоза (клетчатка)

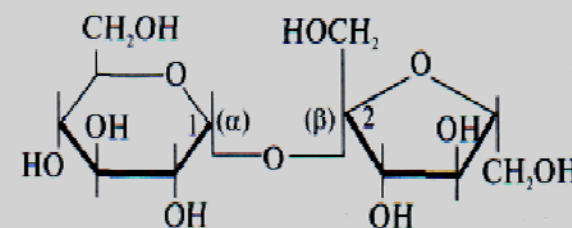
Гомополисахарид растительного происхождения. Состоит из остатков глюкозы связанных между собой β -1,4-гликозидной связью. В организме человека нет фермента, расщепляющего такую связь, поэтому она не переваривается в желудочно-кишечном тракте.

Дисахариды

- **Лактоза** - молочный сахар, состоит из остатков галактозы и глюкозы связанные между собой β -1,4-гликозидной связью.
- **Сахароза** - содержится в овощах и фруктах. Состоит из остатков глюкозы и фруктозы соединенных α , β -1,2-гликозидной связью.

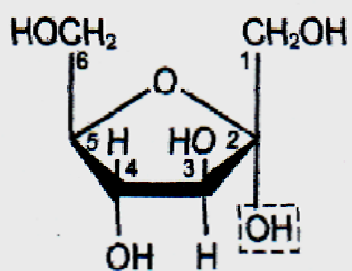


Лактоза

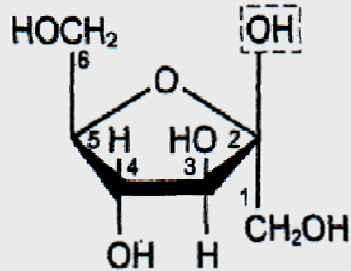


Сахароза

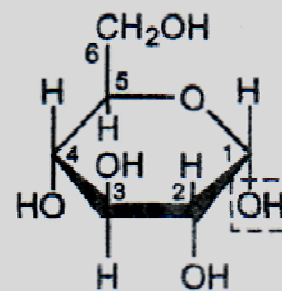
Основные моносахариды



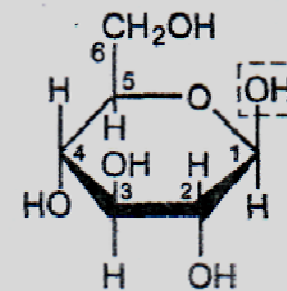
α -D-Фруктоза



β -D-Фруктоза



α -D-Глюкоза

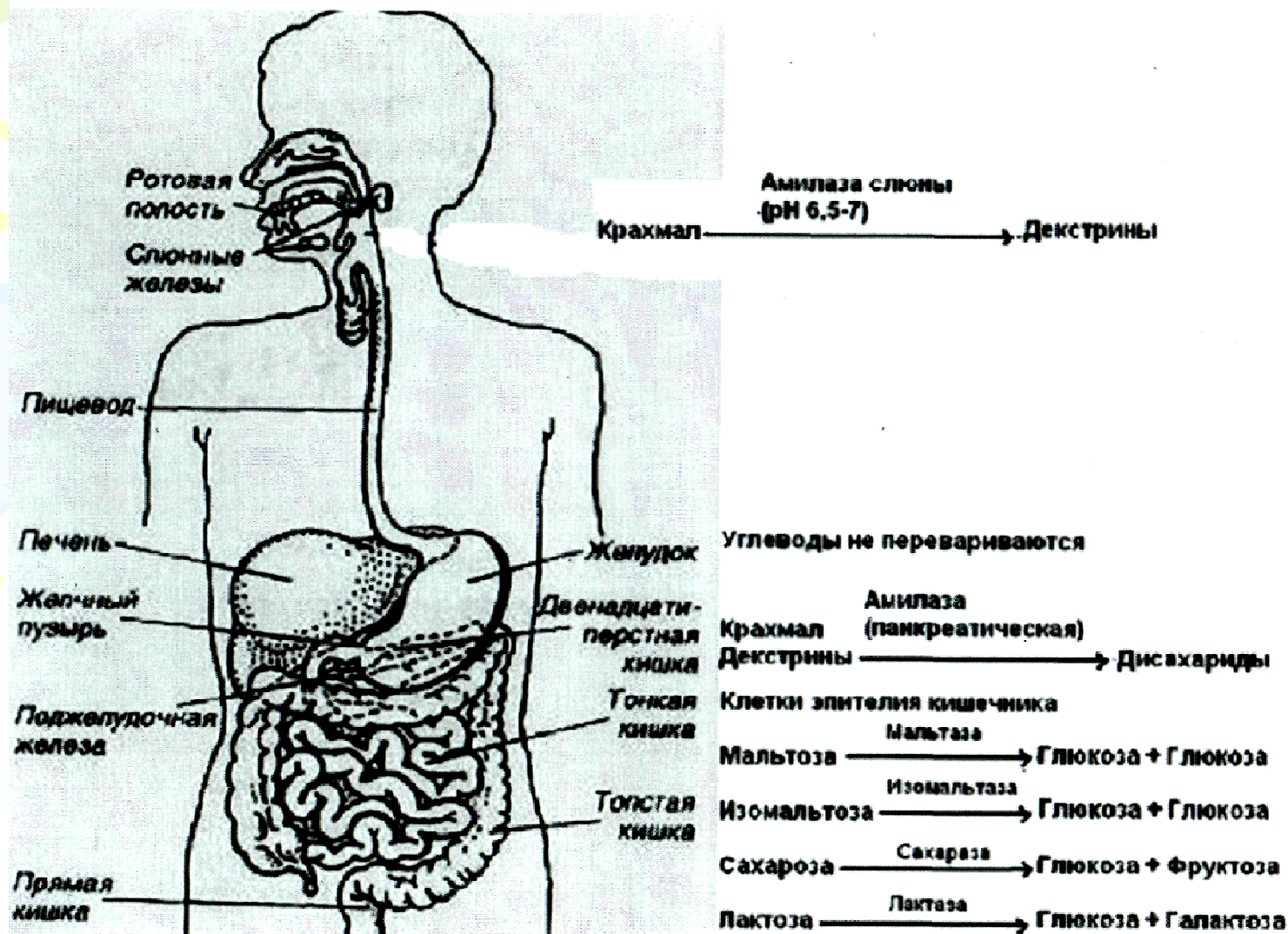


β -D-Глюкоза

Переваривание углеводов

- ПЕРЕВАРИВАНИЕ КРАХМАЛА НАЧИНАЕТСЯ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ. Большие слюнные железы синтезируют фермент α -амилазу слюны, которая расщепляет α 1,4 гликозидные связи в крахмале. Так как пища в ротовой полости находится не долго, то здесь идет частичный гидролиз крахмала до декстринов.
- Основным местом переваривания углеводов является тонкий кишечник. Из поджелудочной железы туда поступают: панкреатическая α -амилаза и бикарбонаты, которые создают оптимум pH для фермента. Крахмал расщепляется ферментом до мальтозы и изомальтозы.
- Дисахариды, полученные при гидролизе крахмала (мальтоза и изомальтоза), сахароза и лактоза, поступившие с пищей, расщепляются гликозидазами тонкого кишечника до моносахаридов, которые и всасываются из кишечника в кровь.

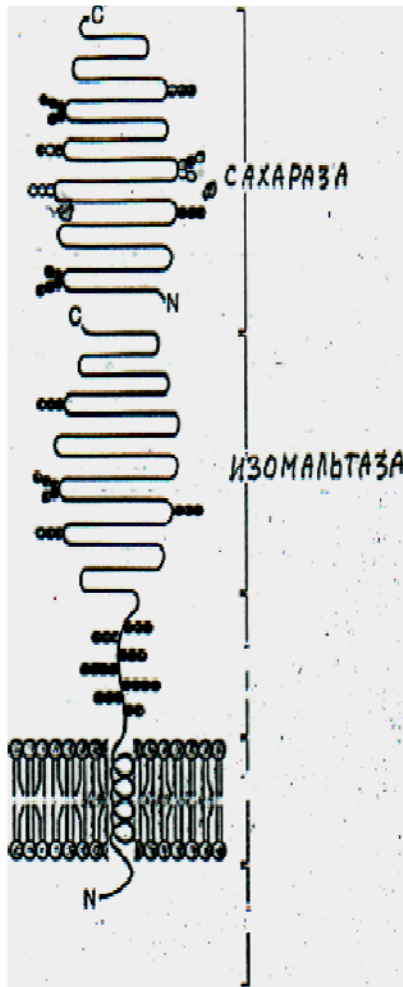
Переваривание углеводов



Гидролиз дисахаридов специфическими гликозидазами

Гликозидазы тонкого кишечника синтезируются в клетках, но не секретируются в просвет кишечника, а образуют на поверхности клеток крупные ферментативные **комплексы** с различной субстратной специфичностью:

1. **Сахарозо-изомальтазный** — гидролизует связи в сахарозе, изомальтозе, мальтозе.
2. **Гликоамилазный** — катализирует гидролиз олигосахаридов, а также расщепляет связи в мальтозе.
3. **β -гликозидазный** — расщепляет лактозу.
4. **Триголаза** — расщепляет триголозу, дисахарид содержащийся в грибах.

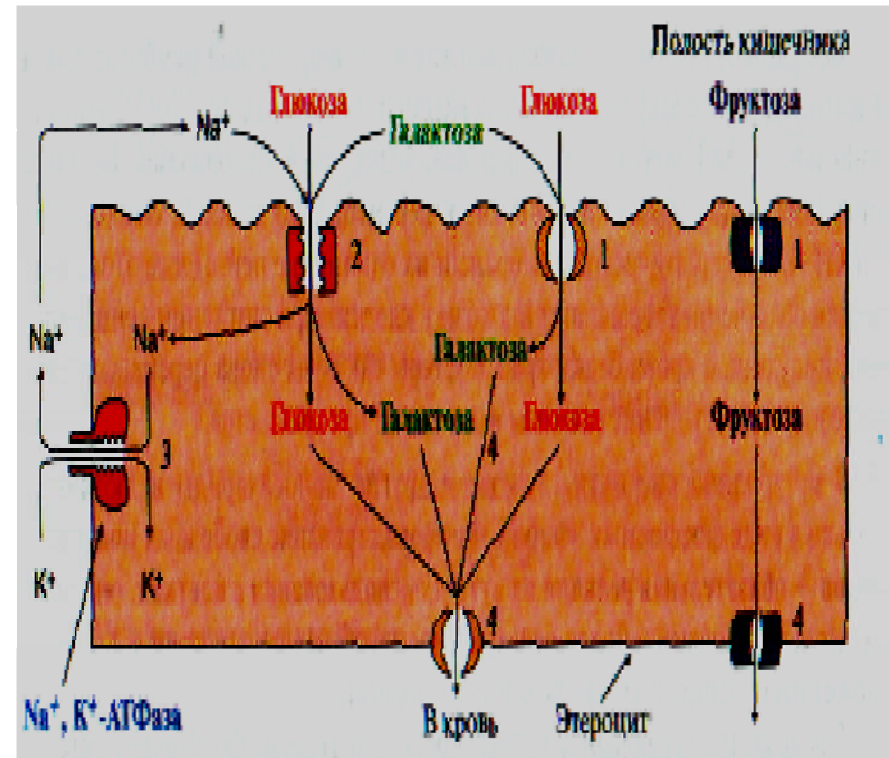


Всасывание моносахаров в энтероцит

Когда концентрация глюкозы, фруктозы, галактозы в просвете кишечника **выше** чем в клетке кишечника, то они всасываются путем облегченной диффузии – по градиенту концентрации, при участии белка переносчика и без затрат энергии.

Когда концентрация глюкозы и галактозы в просвете кишечника **ниже** чем в клетке кишечника, то всасывание идет путем **Na-зависимого вторично-активного транспорта**. Na^+ поступает в клетку по градиенту концентрации и «тащит» глюкозу за собой. Градиент концентрации Na^+ создается работой Na^+ , K^+ -АТФазы.

Глюкоза из энтероцитов перемещается во внеклеточную жидкость и далее с помощью облегченной диффузии в кровь.



Нарушение переваривания и всасывания углеводов

- Дефекты ферментов, участвующих в гидролизе углеводов в кишечнике;
 - Нарушение всасывания продуктов переваривания углеводов в клетки слизистой оболочки кишечника.
-

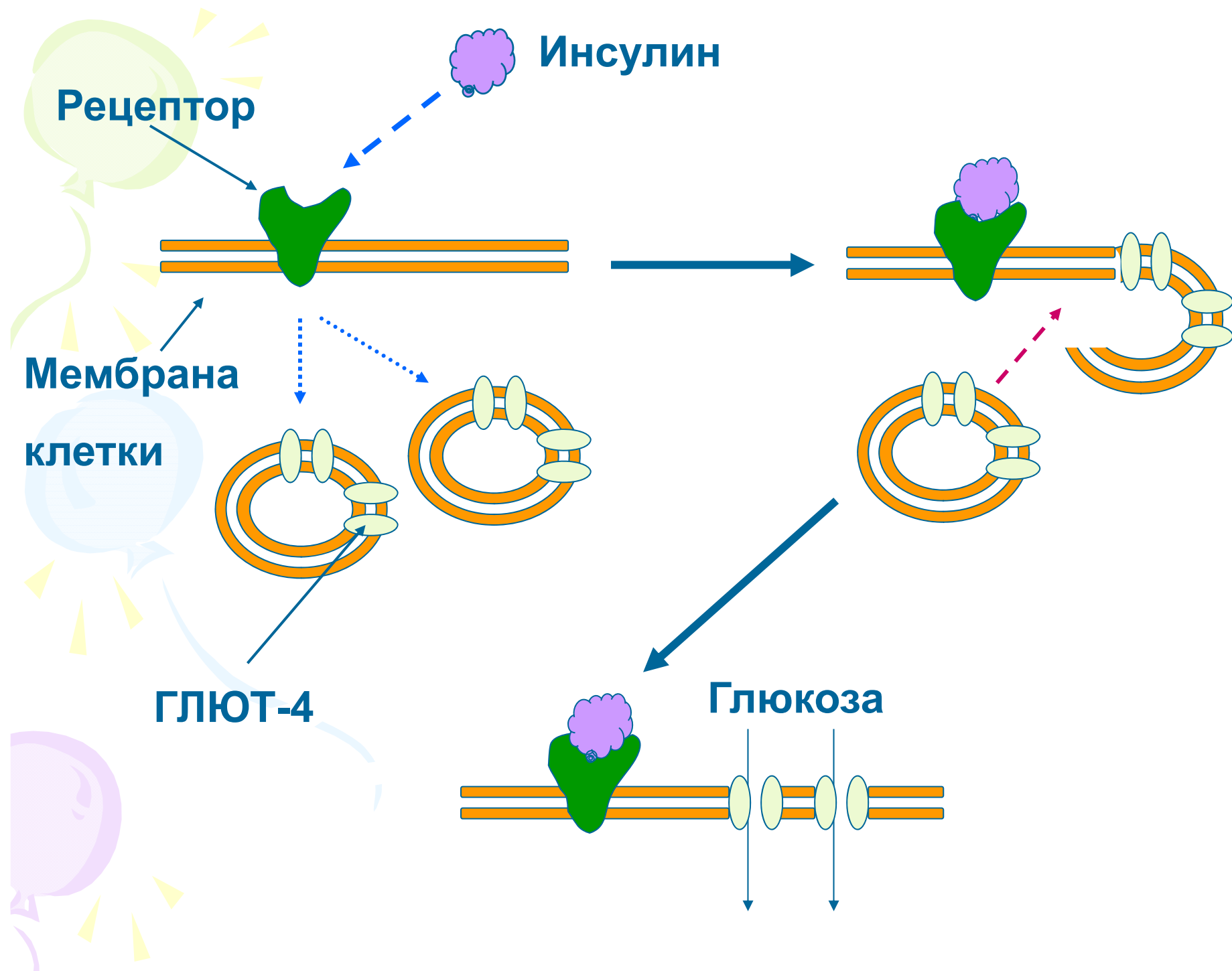
Нарушение переваривания дисахаридов

Причина заболевания	Клинические проявления и лабораторные данные
Наследственный дефицит β -гликозидазного комплекса — фермента лактазы	Встречается относительно редко. После приема молока наблюдаются рвота, диарея, спазмы и боли в животе, метеоризм. Симптомы развиваются сразу после рождения
Недостаточность лактазы вследствие снижения экспрессии гена фермента в онтогенезе	Характерна для взрослых и детей старшего возраста. Является следствием возрастного снижения количества лактазы. Симптомы непереносимости молока аналогичны таковым при наследственной форме дефицита лактазы
Недостаточность лактазы вторичного характера	Временная, приобретенная форма. Непереносимость молока может быть следствием кишечных заболеваний, например колитов, гастритов или операций на желудочно-кишечном тракте
Наследственная недостаточность сахарозо-изомальтазного комплекса	Проявляется при добавлении в рацион детей сахарозы и крахмала. После нагрузки сахарозой отмечается незначительная гипергликемия. Другие сахара (глюкоза, фруктоза, лактоза) переносятся лучше
Приобретенная недостаточность сахарозо-изомальтазного комплекса	Может возникать вследствие кишечных заболеваний и проявляется диспепсией, провоцируемой крупами, крахмалом, а также пивом и другими напитками на основе солода

-
- В норме натощак в крови содержится 3,5-5,5 ммоль/л (60-100 мг/дл) глюкозы.
 - При пищеварении (абсорбтивный период) уровень глюкозы повышается примерно до 8 ммоль/л (150 мг/дл).
 - Такое физиологическое повышение концентрации глюкозы в крови называют алиментарной (пищевой) гиперглюкоземией.

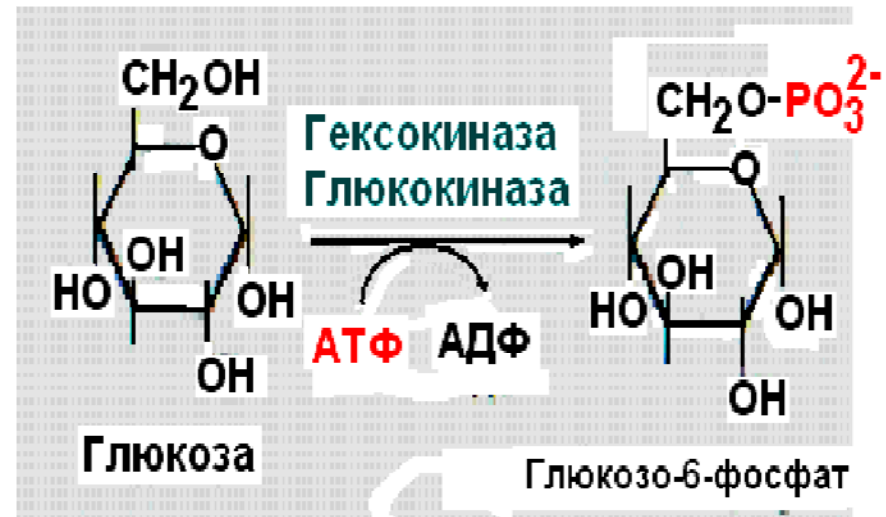
Транспорт глюкозы из крови в ткани

Тип ГЛЮТ	Локализация в органах
ГЛЮТ-1	Преимущественно в плаценте, мозге, почках, толстой кишке, меньше в жировой ткани, мышцах
ГЛЮТ-2	Преимущественно в печени, β -клетках островков Лангерганса, энтероцитах
ГЛЮТ-3	Во многих тканях, включая мозг, плаценту, почки
ГЛЮТ-4 инсулинозависимый	В мышцах (скелетных, сердечной), жировой ткани (находятся почти полностью в цитоплазме)
ГЛЮТ-5	В тонкой кишке, в меньшей мере в почках, скелетных мышцах, жировой ткани, мозге. Переносчик фруктозы



Метаболизм глюкозы в клетках

- Глюкоза, поступающая в клетки органов и тканей, подвергается фосфорилированию с участием АТФ. Плазматическая мембрана клеток непроницаема для фосфорилированной глюкозы и, следовательно она не может из них выйти.

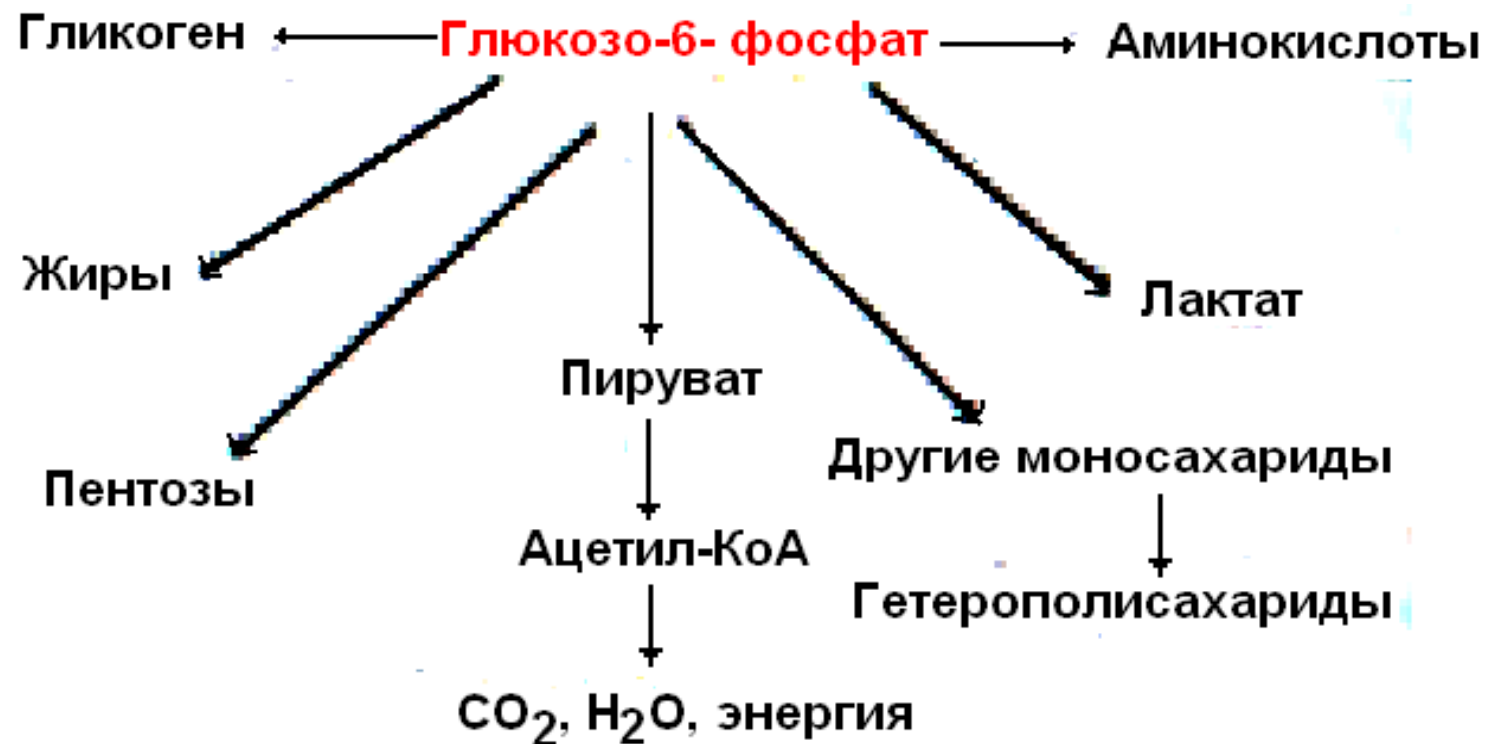




Отличия гексокиназы от глюкокиназы

	Гексокиназа	Глюкокиназа
1. По K_m (по сродству к субстрату)	Высокое сродство к глюкозе $K_m < 0,1$ ммоль/л	Низкое сродство к глюкозе $K_m = 10$ ммоль/л
2. По локализации в тканях	Все ткани	Печень, поджелудочная железа
3. По ингибированию конечным продуктом	Ингибируется глюкозо-6-фосфатом	Не ингибируется глюкозо-6-фосфатом
4. По специфичности	Обладает относительной субстратной специфичностью, т.к. может фосфорилировать и другие гексозы	Обладает абсолютной субстратной специфичностью т.к. фосфорилирует только глюкозу

Пути использования глюкозо-6-фосфата в тканях



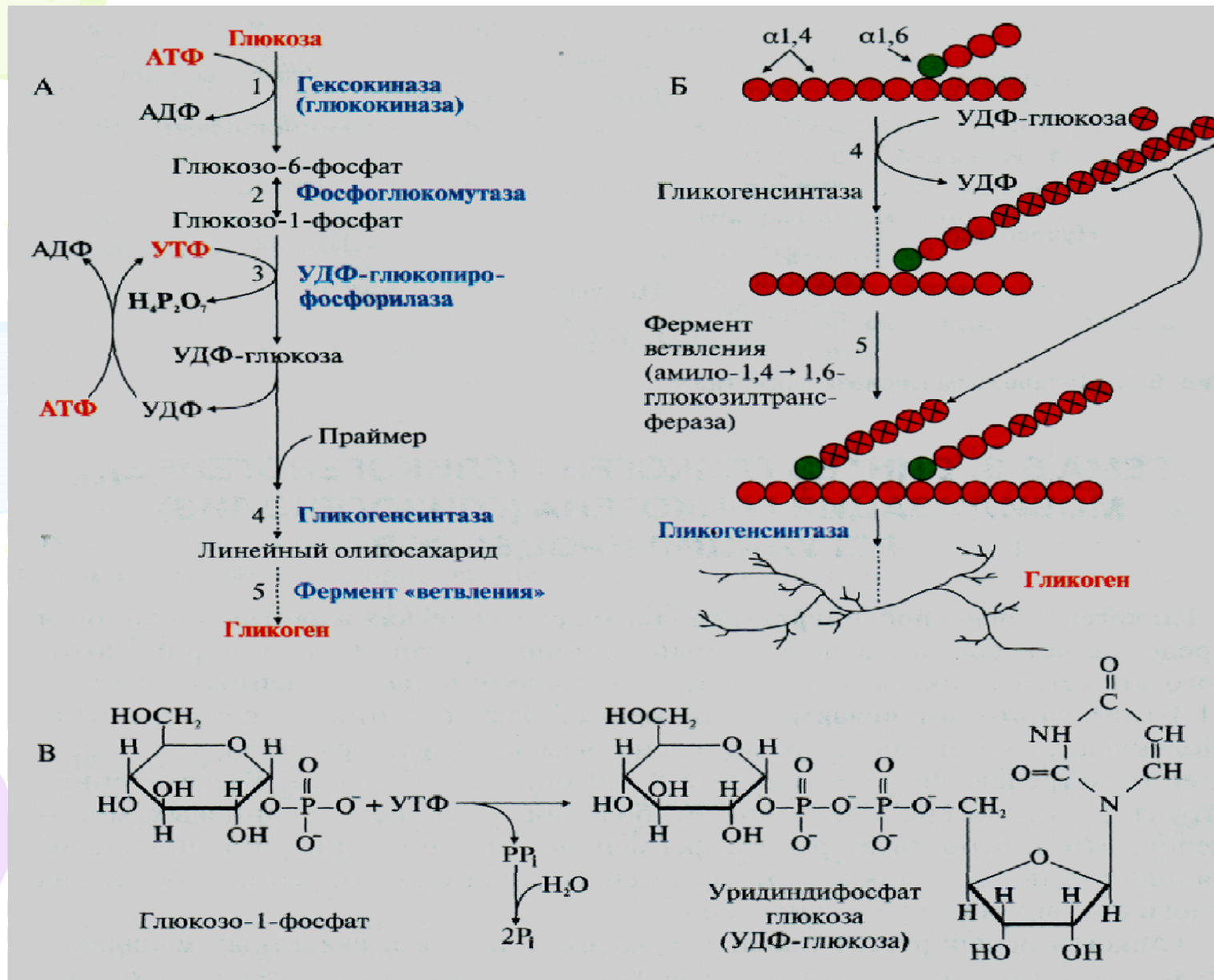
Обмен гликогена

Глюкоза в абсорбтивный период (1-2 часа после приема пищи, содержащей углеводы) запасается в большинстве тканей в виде гомополисахарида гликогена. Синтез стимулируется гормоном инсулином (*инсулин- гормон сытости*). Резервная роль гликогена обусловлена двумя важными свойствами: он осмотически неактивен и сильно ветвится, благодаря чему глюкоза быстро присоединяется к полимеру при биосинтезе и отщепляется при мобилизации.

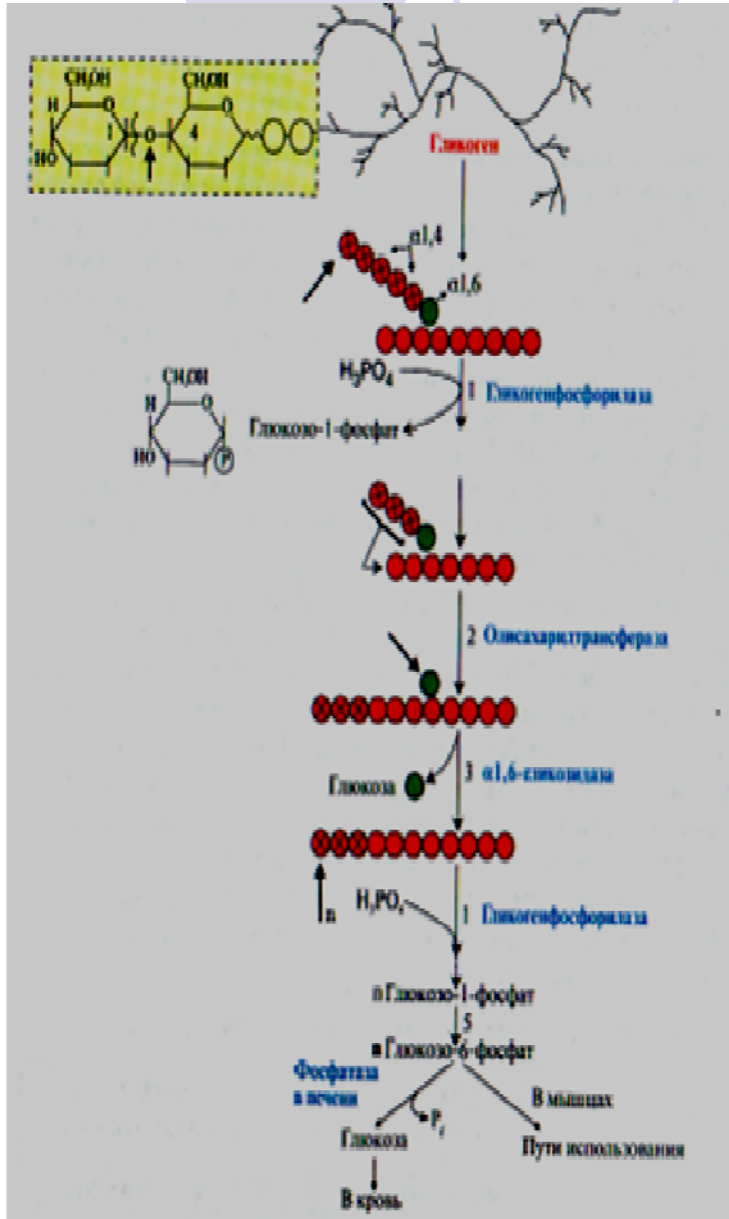
В наибольших количествах этот гомополисахарид содержится в мышцах (≈ 350 г) и печени (≈ 100 г).

ММ $\sim 10^7$ - 10^8 . В клетках гликоген находится в виде гранул гликогена, которые плохо растворяются в воде.

Синтез гликогена



Мобилизация (распад) гликогена



- Происходит в интервалах между приемами пищи и при физической нагрузке и стимулируется гормонами :
- Глюкагоном (гормон голода)
- Адреналином (гормон физической нагрузки, гормон стресса).

Различия мобилизации гликогена в печени и мышцах

	Печень	Мышцы
Схема процесса	Гликоген ↓ Глюкозо-1-фосфат ↓ Глюкозо-6-фосфат Глюкозо-6-фосфатаза ↓ → H_3PO_4 Глюкоза ↓ В кровь	Гликоген ↓ Глюкозо-1-фосфат ↓ Глюкозо-6-фосфат ↓ Катаболизм ↓ ↓ CO_2, H_2O Лактат
Особенности процессов	Глюкозо-6-фосфатаза катализирует дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата. Свободная глюкоза поступает в кровь	Глюкозо-6-фосфатаза отсутствует, а фосфорилированная глюкоза не может пройти через мембрану и используется только в самих клетках мышц
Физиологическое значение	Гликоген используется для поддержания концентрации глюкозы в крови и снабжения глюкозой других органов в период между едой	Гликоген используется для энергообеспечения только самих мышц

Регуляция синтеза и распада гликогена

- Переключение процессов синтеза и мобилизации гликогена в печени и мышцах происходит при переходе из абсорбтивного состояния в постабсорбтивное и из состояния покоя в режим физической работы. 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*.

Изменение активности гликогенсинтазы и гликогенфосфоорилазы

- Активность этих ферментов регулируется с помощью фосфорилирования / дефосфорилирования.
- Гликогенфосфоорилаза существует в двух формах:

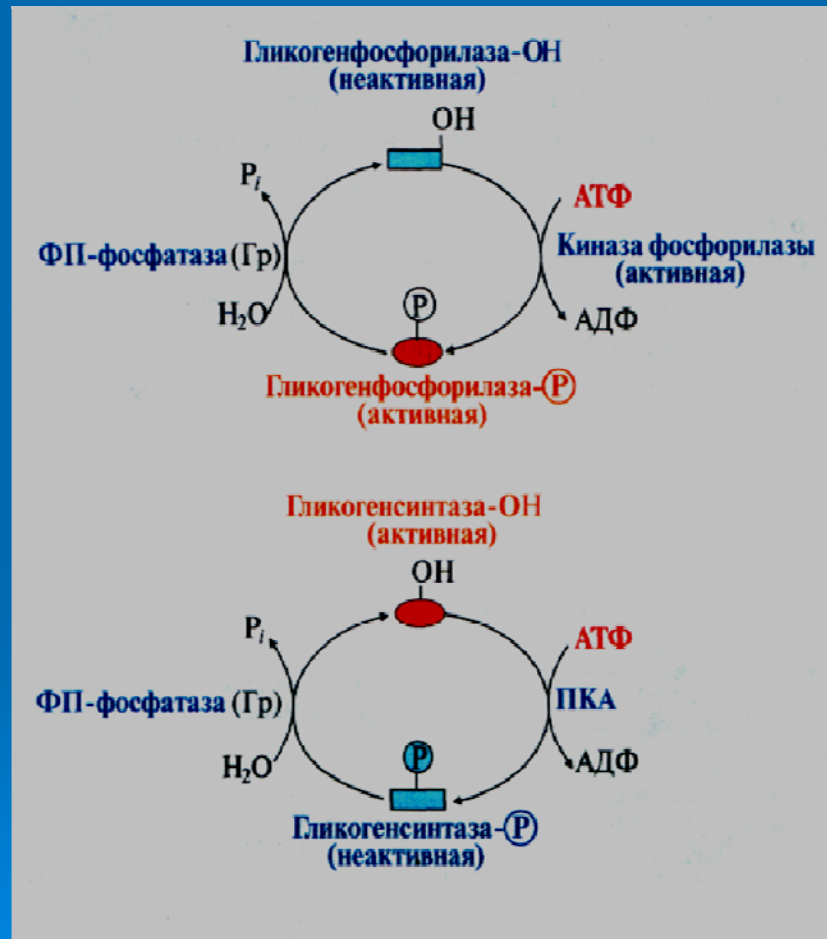
Фосфорилированная – активная

Дефосфорилированная – неактивная

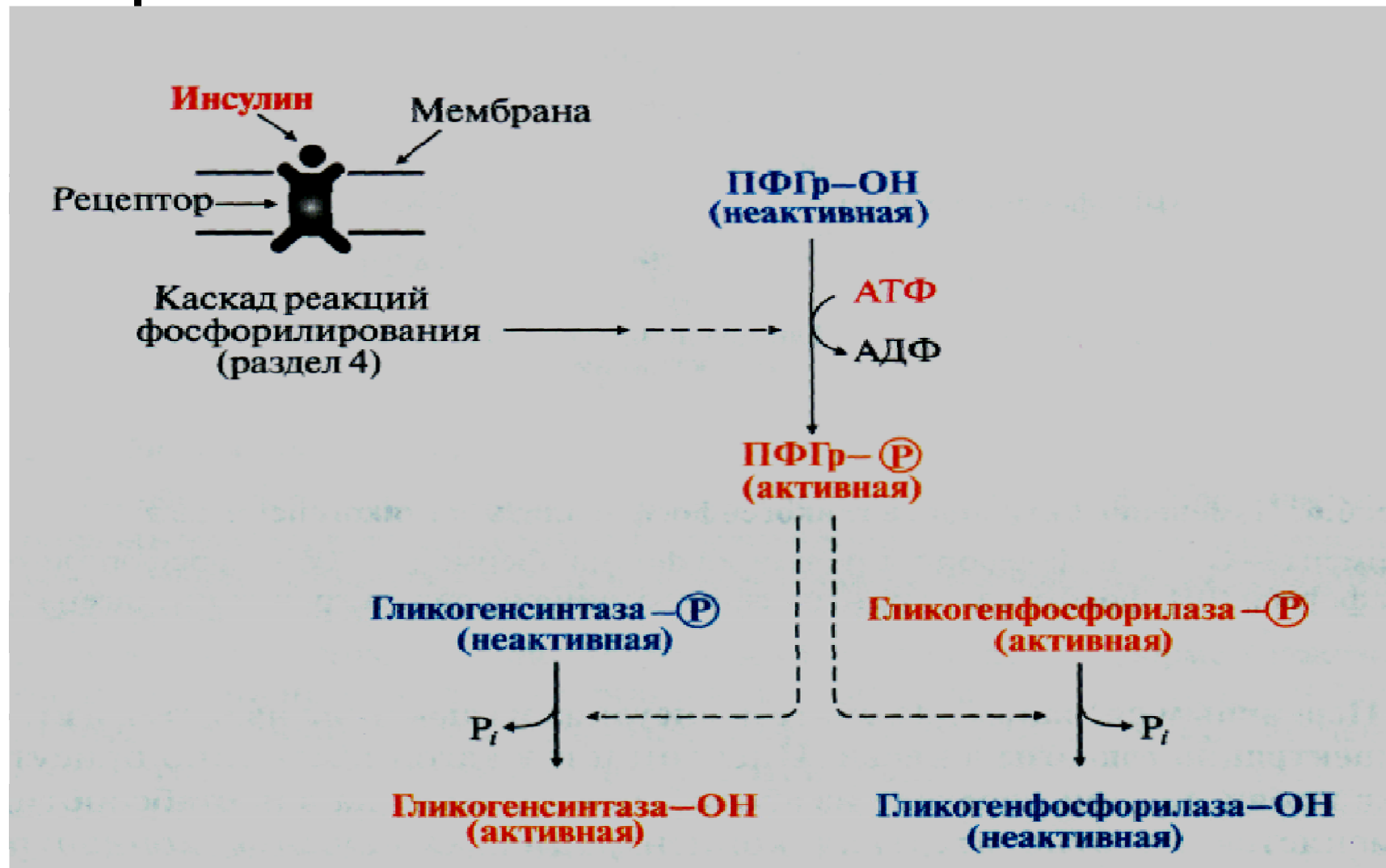
Гликогенсинтаза тоже существует в двух формах:

Дефосфорилированная – активная

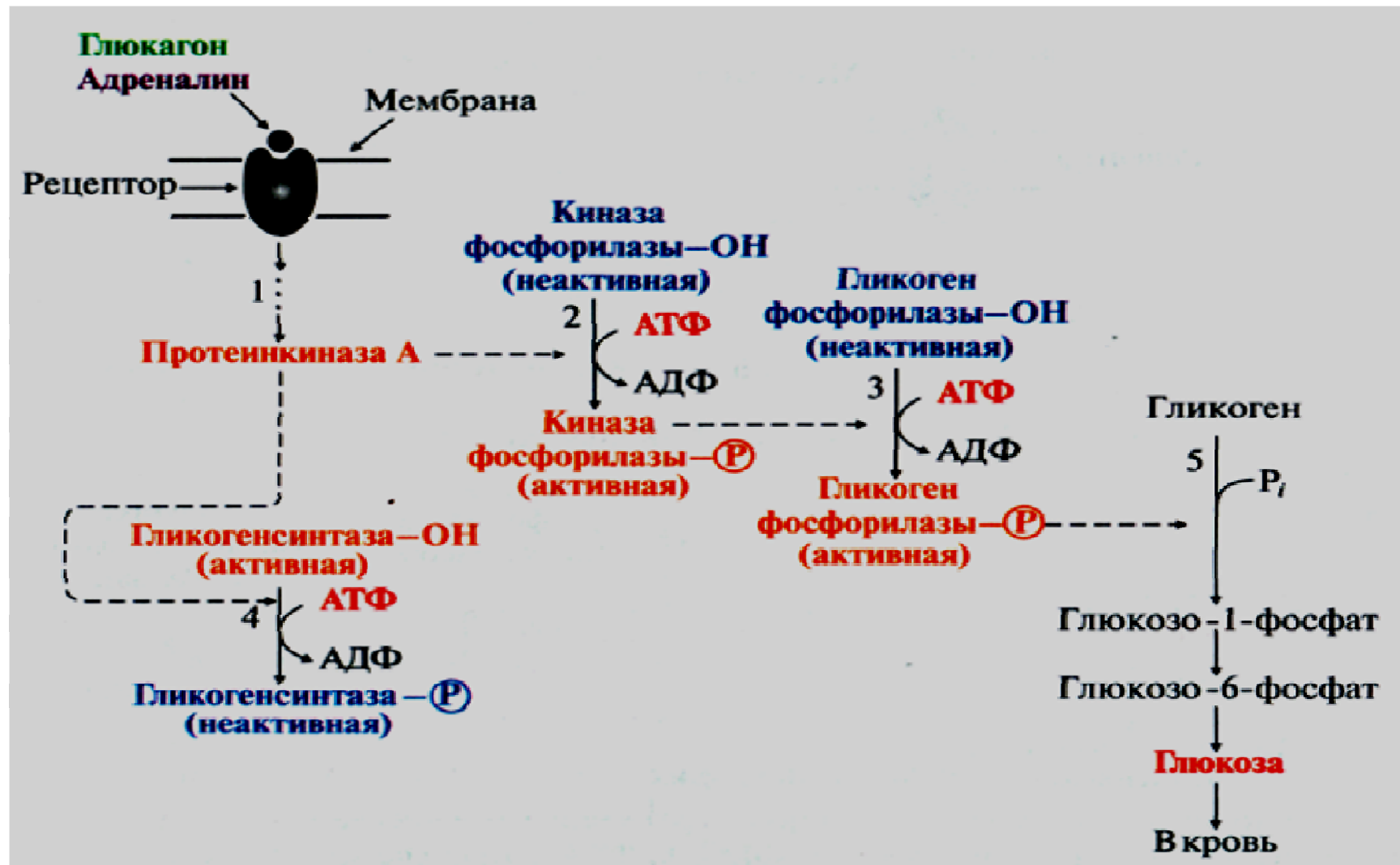
Фосфорилированная – неактивная



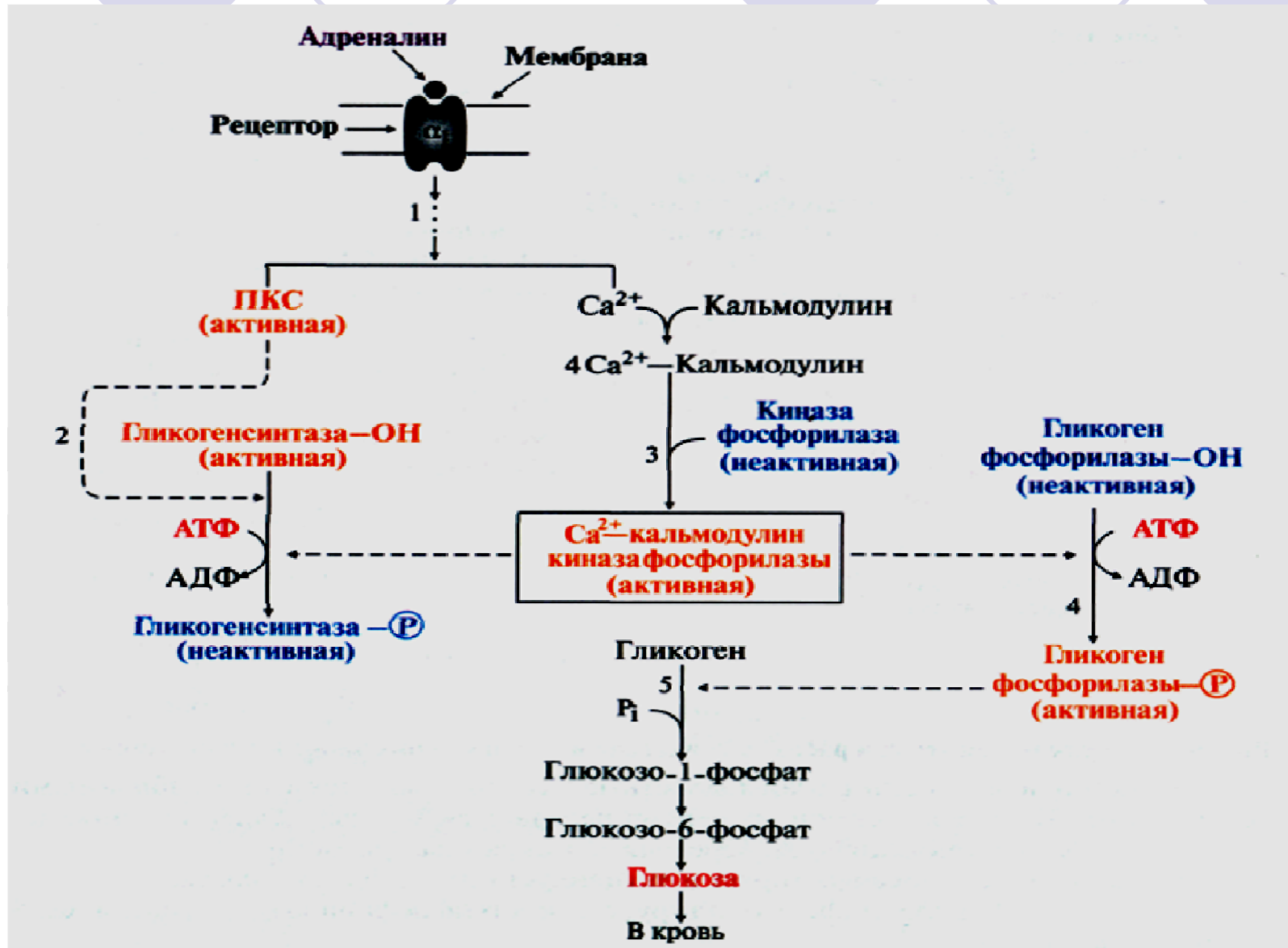
Влияние инсулина на активность гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы



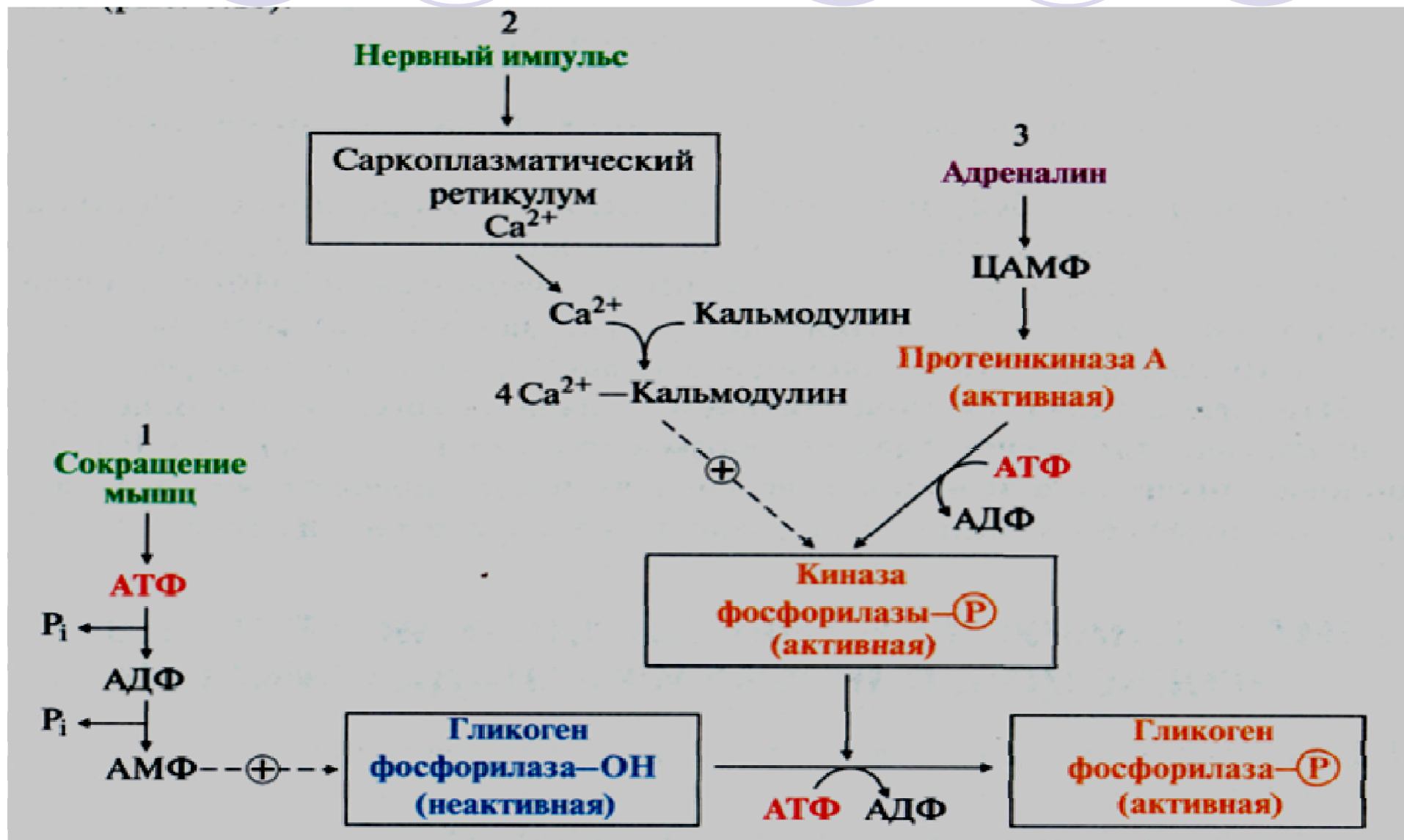
Регуляция синтеза и распада гликогена в печени



Инозитолфосфатный механизм регуляции синтеза и распада гликогена в печени адреналином и Ca^{2+}



Регуляция метаболизма гликогена в мышцах при физической нагрузке



Гликогеновые болезни

- **Гликогенозы** (болезни накопления гликогена) обусловлены наследственным дефектом ферментов, участвующие в распаде гликогена. Гликогеноз проявляется избыточным накоплением гликогена в печени, сердечной и скелетных мышцах, почках, легких и др. Результатом нарушения распада гликогена является гипогликоземия.
- **Агликогенозы** являются следствием нарушения синтеза гликогена и сопровождаются снижением его содержания в тканях. Результатом также является гипогликоземия.

По клиническим признакам
различают три основные
формы заболевания:

1

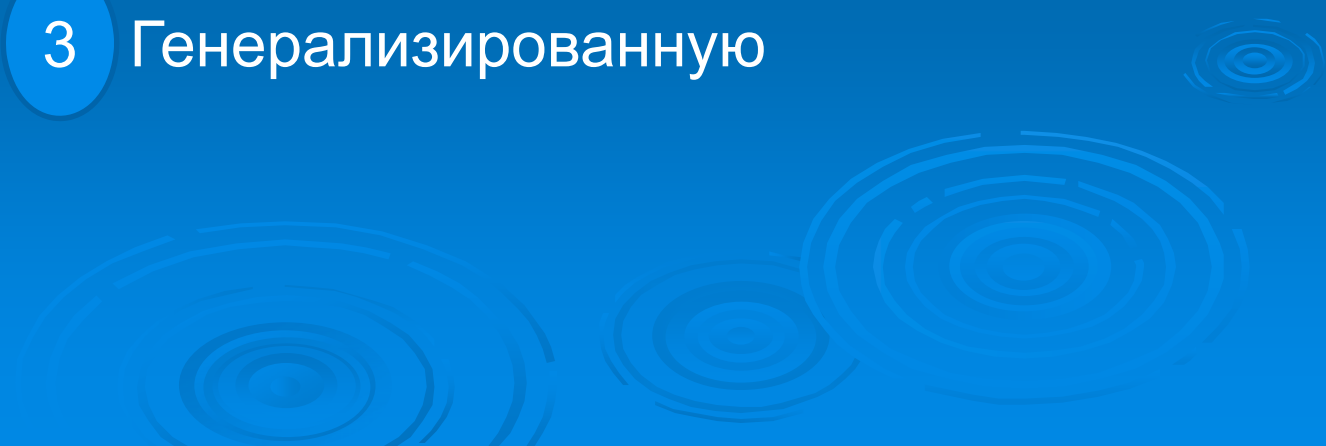
Печеночную

2

Мышечную

3

Генерализированную



Печеночная форма

Признаки появляются на первом году жизни, начиная с 8-9 месяца, когда отмечаются редкие приступы гипогликемии.

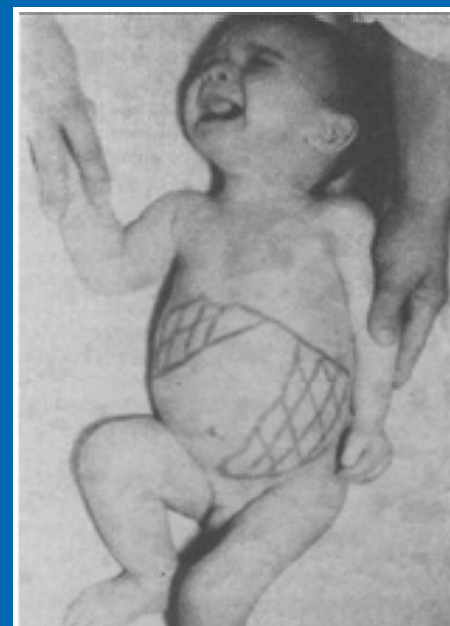
Они характеризуются временной потерей сознания, клоническими судорогами конечностей.

Припадки начинаются до еды или утром, их появление можно предотвратить приемом сладкой воды.

Характерный внешний вид детей: маленький рост, большой живот, худые конечности, "кукольное лицо". Отмечается увеличение печени.

Самый опасный возраст - первые 4-5 лет. Инфекционные заболевания осложняют течение патологического процесса.

С возрастом состояние больного улучшается благодаря развитию компенсаторных механизмов обмена. Интеллект, как правило, не нарушен.



Мышечная форма

Симптомы заболевания появляются с 7-10 лет. Больные становятся малоподвижными, быстро устают при физической нагрузке. Мышечная слабость прогрессирует, появляются боли в работающих мышцах, усиленное сердцебиение, одышка. Все эти симптомы развиваются до 25-35 лет. Внешний вид больных не меняется. Симптомов изменения печени и почек нет. При осмотре выраженная атрофия мышц и их гипотония.

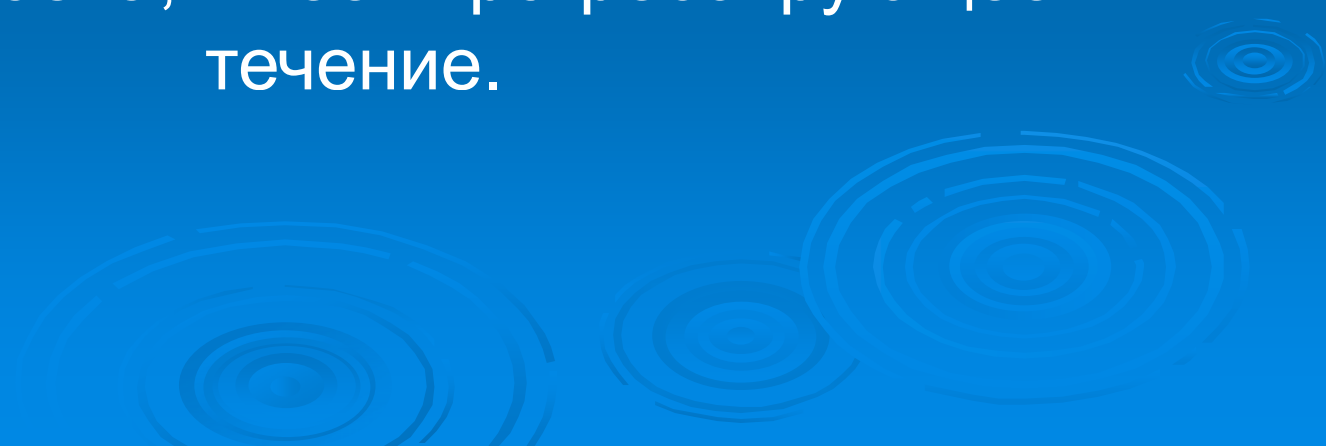
При гистохимическом исследовании видно мышечные волокна с дегенерацией, вплоть до некроза. Они содержат вакуоли, наполненные гликогеном.

Прогноз заболевания благоприятный, но известны летальные исходы в 20-30 лет.



Генерализированная форма

При этой форме заболевания практически во всех органах и тканях накапливается большое количество гликогена. Клиника ее не похожа на клинику печеночной и мышечной форм, она многообразна, имеет прогрессирующее течение.



Гликогеновые болезни и их причины

Фермент	Локализация дефектного фермента	Основные проявления болезней	Название болезни
1. Глюкозо-6-фосфатаза	Печень, почки	Накопление гликогена нормальной структуры. Гипогликоземия, гиперурикемия, ацидоз (накопление лактата)	Болезнь Гирке
2. Амило-1,6-глюкозидаза (расщепляет связи в местах ветвления)	Мышцы, печень	Накопление гликогена с короткими внешними ветвями	Болезнь Кори
3. Амило-1,6-глюкозилтрансфераза	Печень, селезенка	Накопление гликогена с длинными наружными ветвями и редкими точками ветвления	Болезнь Андерсена
4. Гликогенфосфорилаза	Мышцы	Накопление в мышцах гликогена нормальной структуры	Болезнь Мак-Ардля
5. Гликогенфосфорилаза	Печень	Накопление в мышцах гликогена нормальной структуры	Болезнь Херса
6. цАМф-зависимая протеинкиназа	Печень	Аналогичны болезни Херса	—
7. Киназа гликогенфосфорилазы	Печень	Аналогичны болезни Херса	—
8. Гликогенсинтаза	Печень	Низкое содержание гликогена в печени, гипогликоземия	—

Спасибо за
внимание!

