

КАЗАНСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

В.В. Племенков

ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ

Учебное пособие



**КАЗАНЬ
2021**

УДК 577(075.8)

ББК 28.072я73

П 38

*Печатается по рекомендации заседания
кафедры медицинской химии
Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ
(протокол № 1 от 12 апреля 2021 г.)*

Рецензенты:

доктор химических наук, профессор **И.И. Стойков**;
доктор медицинских наук, профессор **Л.С. Литвинова**

Племенков В.В.

П 38 Введение в биохимию: учебное пособие / В.В. Племенков. – Казань: Издательство Казанского университета, 2021. – 214 с.

ISBN 978-5-00130-496-8

Настоящее издание является кратким описанием основных биохимических процессов, преимущественно характерных для организма человека. Все биохимические процессы строго представлены в рамках химических свойств и представлений классической органической химии и супрамолекулярной химии. Вначале проведено теоретическое обоснование явлений и взаимодействий, характерных для биологических систем. Во второй части описана химия биоорганических молекул, которые составляют основу строения клеток и биохимических реакций. Динамическая биохимия представлена описанием главных биосинтетических и обменных процессов – метаболизма углеводов, липидов, аминокислот и белков, нуклеиновых кислот. В приложении рассмотрены аспекты взаимодействия биохимии с фармацевтикой и фармакологией. Следует отметить, что наряду с классическими схемами биохимического метаболизма в книге использованы самые современные экспериментальные данные и теоретические представления.

Учебное пособие предназначено для студентов химических и медицинских специальностей университетов, специализирующихся в области фармации и медицинской химии, а в качестве дополнительной литературы может быть предложено в учреждениях высшего профессионального образования медицинского и биологического направления подготовки, для студентов, аспирантов, слушателей курсов повышения квалификации.

УДК 577(075.8)

ББК 28.072я73

ISBN 978-5-00130-496-8

© Племенков В.В., 2021

© Издательство Казанского университета, 2021

Оглавление

Предисловие автора	4
Часть I. Структурная (супрамолекулярная) биохимия	6
Глава 1. Свойства основных биогенных групп, фрагментов и молекул.....	6
Глава 2. Классификация и свойства веществ живой клетки.....	18
Глава 3. Молекулярные основы клеточных структур.....	56
Глава 4. Низкомолекулярные биорегуляторы и вторичные метаболиты....	65
Глава 5. Гормоны.....	86
Часть II. Динамическая биохимия (обмен веществ)	95
Глава 6. Ключевые пути биосинтеза.....	95
Глава 7. Углеводный обмен.....	110
Глава 8. Обмен липидов.....	126
Глава 9. Метаболизм белков и аминокислот.....	151
Глава 10. Метаболизм нуклеиновых кислот (ДНК и РНК).....	188
Глава 11. Биохимия и фармацевтика.....	197
Приложения	208
Рекомендуемая литература	213

Предисловие автора

Написание настоящего издания обусловлено желанием, а возможно, и необходимостью, описать основные биохимические процессы в едином ключе, независимо от природы организмов – будь то растения, животные или микроорганизмы. При этом, этим ключом можно считать химический подход, учитывающий молекулярные структуры, механизмы реакций и их связь с биологическими функциями – биосинтезом, обменом и метаболизмом. Конечно же, указанные выше аспекты в наибольшей степени будут отнесены к биохимии человека, по вполне понятным соображениям.

Химический подход к биохимическому описанию всего живого является вполне естественным, поскольку знание химического строения и химических свойств всех структурных элементов клетки и органов, или приближающее к оному, позволит не только объяснить ту или иную функциональность соответствующего организма, но и предсказать последующее поведение его. В случае человеческого организма – это и диагностика, и лечение, и прогноз.

Следует отметить, что необходимость создания учебного издания достаточно общего характера по этой дисциплине, связано с расширением спектра специалистов, при подготовке которых достаточно основательно привлекаются химико-биохимические курсы разного наполнения. Это касается, конечно же, медиков всех специализаций, в первую очередь, в значительной степени биологов различного профиля, такие курсы читаются на химических факультетах классических университетов, в вузах сельскохозяйственной и пищевой ориентации.

Таким образом, настоящий учебник следует считать кратким курсом, поскольку претендовать на полноту обзора такой быстро развивающейся науки с широким охватом смежных областей знаний и природных объектов практически невозможно. А общим же курсом назвали в связи с предполагаемым рассмотрением биохимических положений общих для различных организмов. Конечно же, некоторая детализация присущая либо растениям, либо животным, человеку в первую очередь, или микроорганизмам будет выполнена. И всё-таки, основной упор будет сделан на биохимию человека, в связи с этим, в отдельной главе рассмотрены главные обменные процессы в организме человека, включая и патологические нюансы.

В связи с выше сказанным, выбрана и структура изложения материала, согласно которой статика и динамика каждого биохимического класса анализируется и описывается неразрывно, т. е. в главе посвящённой, например, амино-

кислотам и белкам, будут рассмотрены и их ключевые биохимические аспекты, как то: строение, биосинтез, химические и биологические свойства.

Настоящее учебное издание предназначено, в первую очередь, для студентов химических и биологических специальностей классических университетов, а также будет полезным студентам различных профилей медицинского направления, фармацевтического в основном.

Биохимия (биологическая химия) находится на иерархической вершине химических наук, ей предшествуют все химические дисциплины, от каждой из которых она берёт всё то, что в той или иной степени связано с живыми организмами. В наибольшей степени она, конечно же, связана с органической химией, которую можно считать фундаментом биохимии, а мостиком связывающим биохимию с органической химией служит биоорганическая химия и химия природных соединений. В связи с этим, очевидно, что следует выделить те основные свойства органических соединений и положения органической химии, которые будут необходимы при рассмотрении всего материала предмета биохимия. Также, следует провести классификацию соединений и веществ, образующих живую материю и обеспечивающих её функционализацию, как и вкратце описать строение и функции некоторых групп биологически активных соединений, принимающих участие в биохимии основных классов веществ живой материи.

Учитывая всё выше сказанное, весь материал курса изложен и, в какой-то степени, классифицирован в следующем порядке. В первую очередь, рассмотрены основные теоретические аспекты, связанные со строением и свойствами органических и биоорганических молекул, которые представляют фундамент биохимических явлений. Этот раздел можно определить, как супрамолекулярный подход к биохимии. Следующий блок можно озвучить как статическая биохимия, в котором представлены все главные классы органических и биоорганических веществ, образующие структуру биологических клеток. Отдельным блоком рассмотрены низкомолекулярные функциональные соединения, ответственные за биохимические и физиологические процессы (витамины, коферменты, гормоны). Завершающий, наиболее объёмный и значимый, блок посвящён описанию главных обменных процессов – углеводному, липидному, аминокислотному, нуклеотидному.

Учитывая тот факт, что настоящее учебное издание ориентировано на студентов и магистрантов химических, фармацевтических направлений и направления «медицинская химия», его можно определить, как «химическая биохимия».

Часть I. Структурная (супрамолекулярная) биохимия

Глава 1. Свойства основных биогенных функциональных групп, фрагментов и молекул

Гидрофильность-липофильность. В первую очередь, отметим такое важное свойство органических молекул, их фрагментов и функциональных групп, как отношение к внешней среде, а точнее, к растворителям. В качестве растворителей в живой системе выступают вода и в какой-то степени липидные компоненты, проще говоря, жиры и жироподобные вещества. Так вот, функциональные группы и молекулярные фрагменты имеющие склонность к образованию соединений того или иного типа с молекулами воды (водородными связями, в основном) называют гидрофильными (-ОН,- COOH, -CR=O, -NH₂, -OPO₃H₂, -SO₃H); тогда как, функциональные группы и молекулярные фрагменты не образующие связей с молекулами воды называют гидрофобными (углеводородные фрагменты различного строения – алкильные, алкенильные, ароматические). Таким образом, молекулярные фрагменты, имеющие сродство к воде являются **гидрофильными**, растворяются в ней, но не имеют сродства к углеводородам и не растворяются в них, т.е. они **липофобные**. В свою очередь, молекулярные фрагменты, не имеющие сродства к молекулам воды и в ней не растворяющиеся, называют **гидрофобными**, но так как они растворяются в углеводородах и жирах, то их можно называть **липофильными**.

Гидрофильные взаимодействия, энергетически обеспеченные водородными связями и электростатическими взаимодействиями заряженных фрагментов молекул (ионы и дипольные моменты) достаточно прочны; атрактивные же взаимодействия липофильных фрагментов между собой, обязанные Лондоновским силам (дисперсионные взаимодействия), значительно слабее. Дисперсионные взаимодействия обязаны взаимодействию мгновенных дипольных моментов связей и молекулярных фрагментов, не полярных в принципе, но в момент сближения иницирующих мгновенное распределение зарядов. Эти взаимодействия характерны при формировании клеточных мембран.

Так как, большая часть биогенных субстанций представлена полифункциональными соединениями, т. е. в индивидуальной молекуле одновременно сосуществуют две или более функциональных групп различной природы и свойств, то вполне вероятно, и эта вероятность часто реализуется, проявление ими **бифильных** свойств. Для бифильных молекул достаточно большого размера характерным свойством является тенденция к локализации их на границе раздела фаз в двухфазной системе вода-липид (или другая органическая жид-

кость, не смешивающаяся с водой) в силу «растворения» гидрофильного фрагмента молекулы в водном слое и «прилипания» липофильной части её к молекулам липидного слоя. Для бифильных молекул малого размера характерна их способность беспредельно растворяться как в воде, так и в органическом липидном растворителе, т. е. смешиваться. Яркий пример тому – метиловый и этиловый спирты, диметилсульфоксид.

Водородные связи.

Водородные связи, или ещё называемые Н-связи, образуются, как правило, двумя полярными фрагментами общей формулы: X-H и Y-, где X и Y гетероатомы более электроотрицательные чем атомы углерода и водорода, в биорганических молекул это атомы кислорода и азота. В таком случае, связь X-H полярна с положительным зарядом на атоме водорода, а атом Y несёт на себе отрицательный заряд и неподелённую электронную пару, т. е. водородная связь обеспечена электростатическими взаимодействиями зарядов. Типичные варианты водородных связей живой клетки представлены на рис. 1.1.

В ряде случаев, реализуются водородные связи с участием с одной стороны связей углерод-водород (C-H), а с другой стороны углеводородные π-системы. Например, C-H...O=C или O-H...бензол.

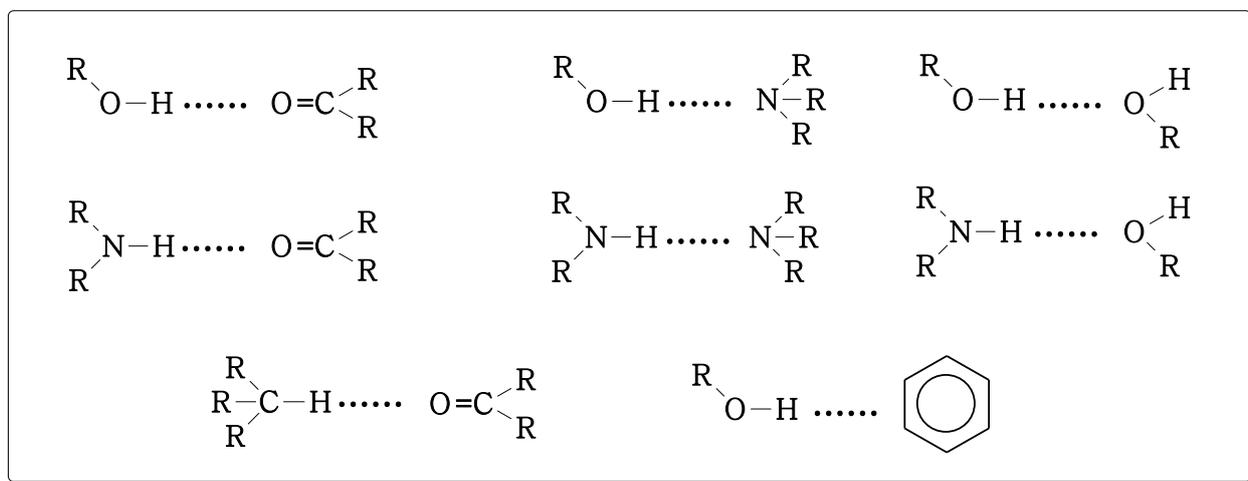


Рисунок 1.1. Основные типы водородных связей в биохимических системах

Кроме типов водородных связей, описанных выше, необходимо выделить и способы их образования, столь характерные для биохимических молекул и систем – водородные связи одного и того же типа могут быть образованы как внутримолекулярно, так и межмолекулярно, в последнем случае, чаще всего, формируются кратные и полимерные водородные связи, т. е. между двумя молекулами или молекулярными фрагментами образуется две или три водород-

ных связей, а в случае биополимеров количество этих связей весьма велико и здесь они играют важную, а иногда и решающую роль в формировании пространственной структуры биополимера и клеточных структур (вторичные структуры белковых молекул, винтовые структуры ДНК и РНК).

Кислотность-основность. Кислотность и основность органических и биоорганических соединений определяется присутствием в их молекулах соответствующих функциональных групп – те из них, которые способны отщеплять катион водорода (H^+) при диссоциации в растворе или при действии другого соединения, имеющего тенденцию к присоединению этой частицы (сродство к H^+), или способные к присоединению аниона любого типа являются кислотами; те из них, которые в процессе диссоциации отщепляют гидроксид анион (HO^-), образуют алкоксид анион (RO^-) или имеют тенденцию к присоединению протона, являются основаниями.

Кислотные свойства проявляют функциональные группы, имеющие, в первую очередь, гидроксильную связь, ОН-кислоты, (спирты, фенолы, карбоновые кислоты); азот-водородную связь, NH-кислоты, (амиды кислот, гетероциклы пиррольного типа); поляризованную индукционным эффектом соседних групп, углеводородную связь тетрагонального углерода, СН-кислоты, (производные карбоновых кислот). В принципе, все эти кислоты достаточно слабые сравнительно с неорганическими кислотами, но всё таки, между собой их можно расположить по силе кислот следующем порядке: ОН-кислоты > NH-кислоты > СН-кислоты. Типичные представители описанных выше кислот приведены на рис. 1.2.

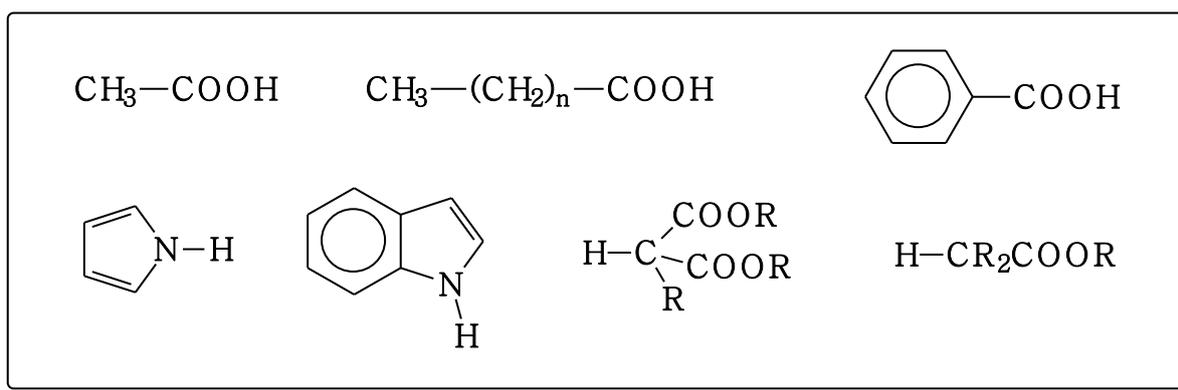


Рисунок 1.2. Представители биоорганических кислот

Особо следует выделить кислоты неорганического происхождения, образованные солями некоторых металлов (d -элементы), так называемые кислоты Льюиса, кислотность которых обусловлена наличием у катиона металла сво-

бодных электронных уровней (атомных орбит), достаточно низко расположенных по энергетической шкале, что обеспечивает их способность к присоединению какого-либо аниона или функциональной группы с неподелённой электронной парой. В случае биоорганических систем это соединения типа: FeX_3 , ZnX_2 , CaX_2 , MgX_2 , MnX_2 , где в качестве группировок X обычно выступают анионы хлора, гидроксид-анионы, карбоксилат-анион, а также нейтральные молекулярные фрагменты с неподелённой электронной парой на гетероатоме, обычно это азот, сера и кислород (обозначим их как L, от слова лиганд). Поэтому, в самом общем виде, кислоты Льюиса могут быть описаны формулой MX_nL_m . Также необходимо выделить участие в биохимических процессах фосфорной кислоты, которая в связанном виде может образовать анионы различной степени зарядности, формировать макроэргические ангидридные связи, обеспечивать лёгкость реакций элиминирования и нуклеофильного замещения как уходящая группа. Редкая биохимическая реакция осуществляется без участия фосфатов в том или ином виде (рис. 1.3).

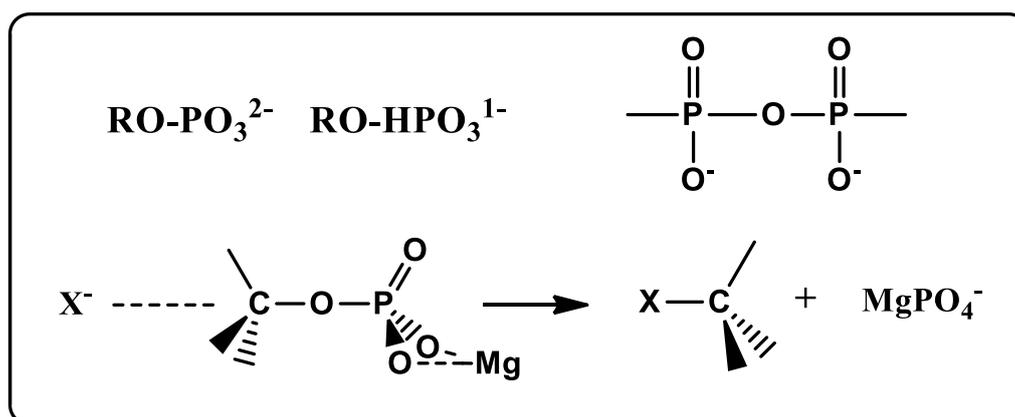


Рисунок 1.3. Биоорганические фосфаты

Основные свойства биоорганическим молекулам, как правило, придают различные азотсодержащие функции, причём, функции трёхвалентного азота несущие неподелённые электронные пары. Сюда относятся ациклические амины – первичные, вторичные и третичные – ароматические и циклические амины, последние представлены в природе огромным количеством разнообразнейших гетероциклических соединений под общим названием алкалоиды. Основной вал этих веществ приходится на растительные источники, в последнее время много их находят в морских организмах разных классов, алкалоиды животного происхождения достаточно редки. Некоторые варианты азотистых оснований приведены на рис. 1.4.

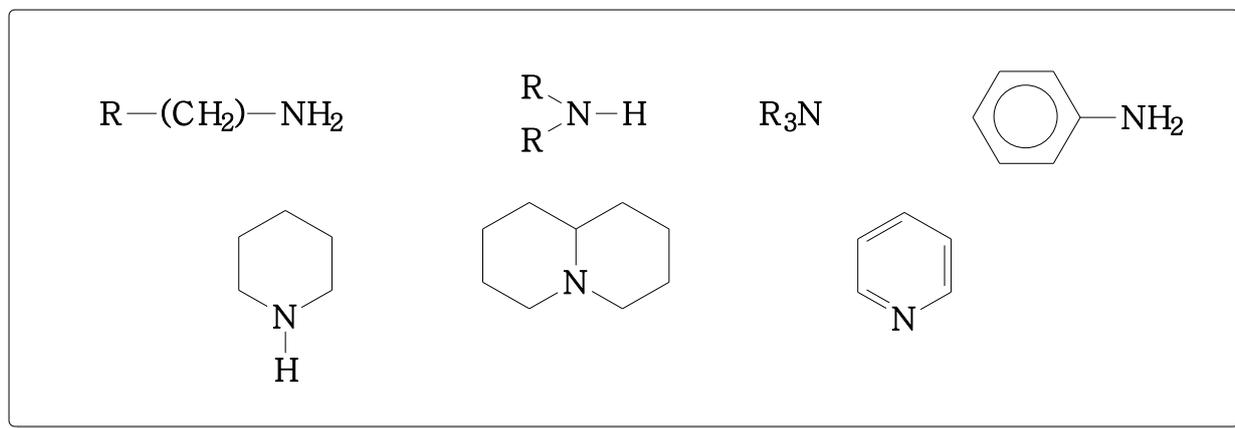


Рисунок 1.4. Варианты азотистых оснований

Следует заметить, соединения азота аммонийного характера (NR_4^+X^-), амино группа по соседству с карбонильной или сульфонной функциями ($-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$), пятичленные гетероциклы пиррольного типа, основными свойствами не обладают.

Основные свойства, реже и в меньшей степени, как правило, при процессах формирования переходных состояний различных реакций и комплексообразованиях, проявляют соединения двухвалентной серы (сульфида и тиолы), спирты и простые эфиры. Основаниями можно считать и анионы типичные для биоорганических функциональных групп: RCOO^- , RO^- , RS^- .

Наиболее сильными основными свойствами обладают различные биоорганические молекулы с фрагментами гуанидина и аденина (рис. 1.5).

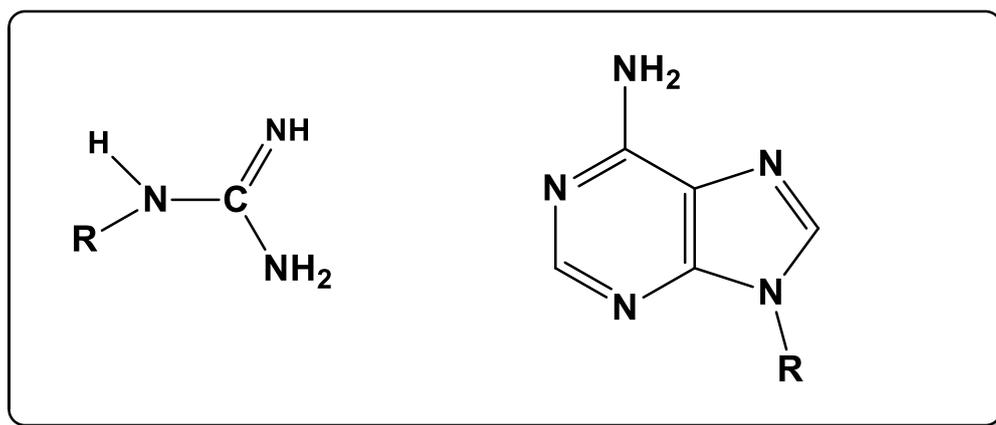


Рисунок 1.5. Структуры молекулярных фрагментов гуанидина и аденина

Азотистые основания – гетероциклы с двумя атомами азота различного валентного состояния – могут проявлять как основные, так и кислотные свойства, так сказать, быть кислотно-основными «хамелеонами». Наиболее ярким

примером тому может служить молекула имидазола (рис. 1.6). Как молекулярный фрагмент имидазол часто фигурирует на ключевых позициях биоорганических веществ и биохимических реакций.

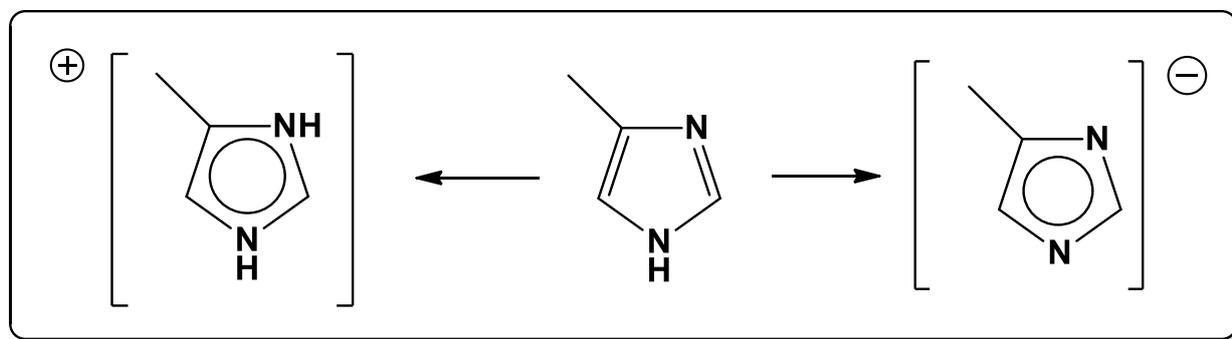


Рисунок 1.6. «Хамелеонные» свойства имидазола

Кислотно-основные характеристики водных растворов измеряется величиной рН, которая для чистой воды равна 7.0, кислые имеют значения рН меньше 7.0, щелочные (основанные) растворы имеют значения рН больше 7.0. Так как, в организме человека основной растворитель вода, то имеет смысл указать значения рН для его биологических жидкостей в норме: желудочный сок (2.0), лизосомы (5.0), пот (6.0), моча (6.0), цитоплазма (7.0), плазма крови (7.4), тонкий кишечник (7.75). Эти значения колеблются в пределах плюс-минус 0.5.

Краткосрочные колебания рН в организме человека компенсируются буферными системами, которые представляют собой смесь слабой кислоты НВ и сопряжённого с ней основания В⁻, или слабого основания и сопряжённой с ним кислоты. Такие системы могут нейтрализовать избыток катионов водорода, так и гидроксил анионов.

Электрофильность-нуклеофильность. Электрофильные и нуклеофильные свойства органических функциональных групп в определённой степени связаны с кислотностью и основностью органических молекул, соответственно. Можно сказать, понятия электрофильности и нуклеофильности являются более общими, а кислотность и основность можно рассматривать как их частный случай.

Электрофильные свойства проявляют все те функциональные группы, которые имеют способность взаимодействия с отрицательно заряженными частицами и нейтральными фрагментами молекул с избыточной электронной плотностью. Электрофильными свойствами обладают также некоторые соединения, в целом, молекулы которых основательно загружены электроноакцепторными

группами или гетероатомами с электроотрицательностью большей чем у углерода. Примеры на рис. 1.7.

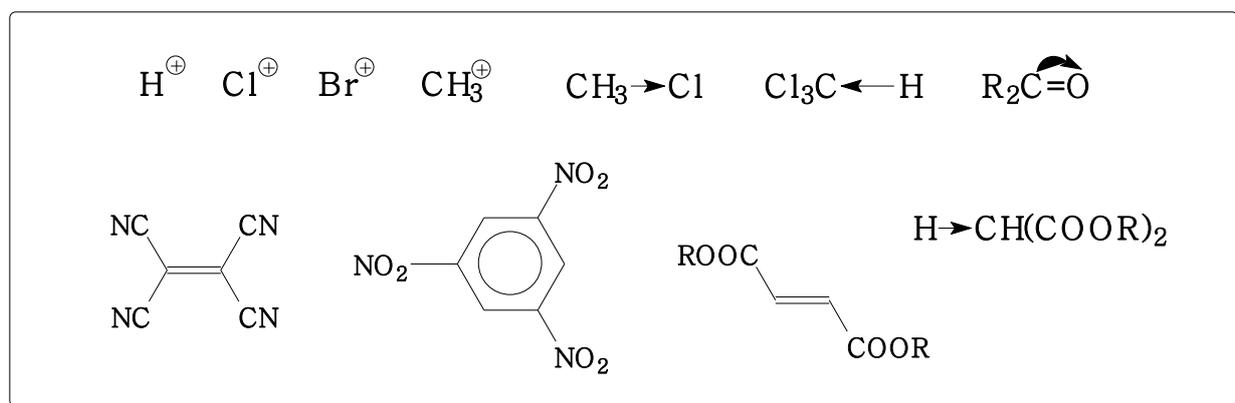


Рисунок 1.7. Электрофильные частицы и молекулы

Нуклеофильными свойствами обладают соединения с выраженным средством к положительно заряженным частицам, к положительно заряженным центрам функциональных групп. Нуклеофильными свойствами обладают и нейтральные молекулы с несколькими электронодонорными функциями или имеющими связи с гетероатомом меньшей электроотрицательности чем у углерода. Примеры на рис. 1.8.

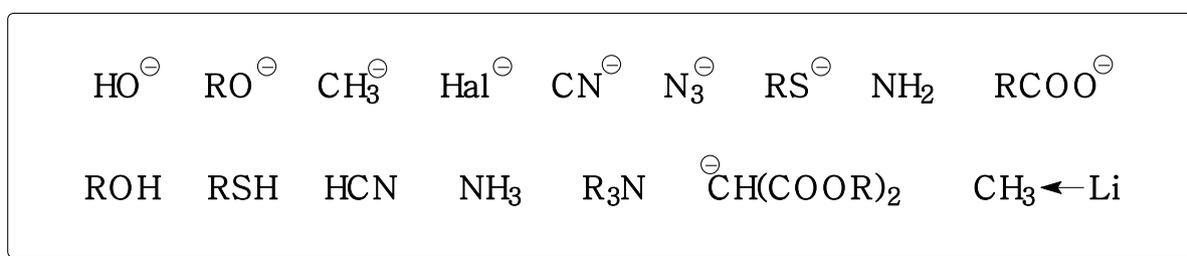


Рисунок 1.8. Нуклеофильные частицы и молекулы

Следует отметить, что некоторые функциональные группы и молекулы могут проявлять как электрофильные, так и нуклеофильные свойства в зависимости от среды и действующего реагента. Например, карбонильная функция альдегидов и кетонов поляризована со смещением электронной плотности на атом кислорода, в связи с чем атом кислорода будет обладать нуклеофильными свойствами, а атом углерода – электрофильными. Здесь же укажем жёсткое правило взаимодействия молекул между собой в зависимости от их характера – реакции осуществляются между молекулами и частицами противоположного характера, т.е. электрофилы эффективно реагируют с нуклеофилами.

Конформации и конфигурации молекул. Понятия конформации и конфигурации введены для описания пространственного строения любых органических молекул, поскольку пространственная структура в такой же степени влияет на их свойства, как и электронное распределение, и эти две характеристики взаимно связаны, так как определяются, в конечном счёте, особенностями электронного строения валентной оболочки атома углерода в зависимости от молекулярного окружения.

Кроме понятия валентности, при описании свойств и строения соединений углерода следует учитывать и понятие валентного состояния, которое связано с координационным числом его. Углерод связанный с четырьмя соседними атомами определяется как тетрагональный C_{te} , углерод связанный с тремя соседними атомами обозначается как тригональный C_{tr} , углерод связанный с двумя соседними атомами можно назвать дигональным C_{di} . Между связями образованными тетрагональным углеродом угол равен 109.5° , в случае тригонального углерода углы между его связями равны 120° , для дигонального углерода этот угол равен 180° . С этими параметрами атома углерода связана и симметрия соответствующих молекулярных фрагментов – тетрагональный углерод образует пирамиду, тригональный углерод располагает свои связи в одной плоскости, связи дигонального углерода образуют одну линию. Примеры соответствующих молекул приведены на рис. 1.9.

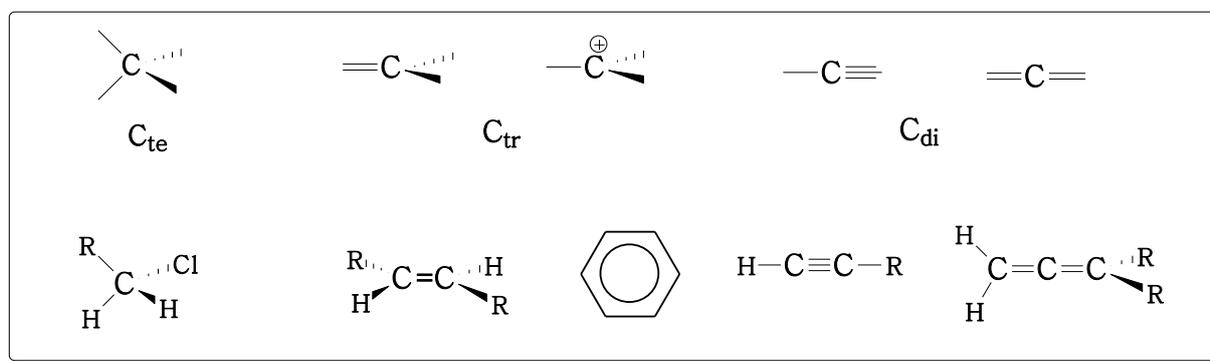


Рисунок 1.9. Валентные состояния углерода и примеры соответствующих соединений

Органические соединения, образованные только тетрагональными углеродами, называемые насыщенными, уже в самом простом случае (молекула содержит только два таких атома, этановая система) могут существовать в двух пространственных формах – заторможенной и заслонённой – которые могут легко переходить друг в друга простым вращением фрагментов $-CH_2X$

(рис. 1.10). Такие пространственные изомеры называются конформерами, превращения их друг в друга – конформационными переходами, а сама изомерия – конформационная изомерия. При этом вращении связь $C_{te} - C_{te}$ не нарушается по ходу всего процесса и, следовательно, не требует существенных энергетических затрат, но энергетическая разница между конформерами всегда существует и всегда в пользу заторможенной формы, потому она и называется заторможенной.

Если мы теперь обратимся к насыщенным углеводородным цепочкам с большим количеством углеродных атомов, то можем заметить, что они могут образовать большое количество таких конформационных изомеров, чем больше фрагментов $-CH_2-$, тем больше и конформаций. Но наиболее стабильной будет одна, та в которой все фрагменты имеют заторможенное положение углерод-углеродных связей.

В случае пространственной изомерии циклических насыщенных углеводородов особое место занимает молекула циклогексана – циклопропан, циклобутан и циклопентан имеют плоскостную или близкую к ней формы – которая ради сохранения нормального состояния валентных углов тетрагонального углерода вынуждена уйти из плоского состояния в «сморщенное», образуя в результате кресловидную конформацию, как наиболее стабильную.

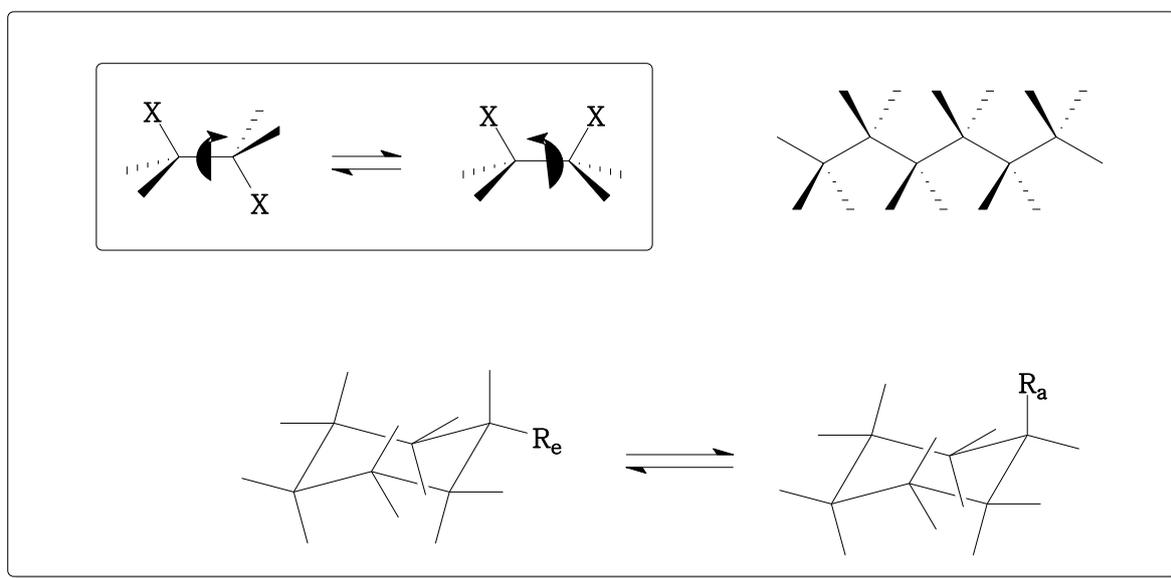


Рисунок 1.10. Конформации и конформационные переходы молекул насыщенных углеводородов

При этом, если в молекуле циклогексана имеется заместитель, то уже возможна пространственная изомерия с аксиальным (R_a) и экваториальным (R_e)

положениями заместителя, из которых последнее энергетически более выгодно. Конформационный переход между двумя кресловидными формами с аксиальным и экваториальным положениями заместителями ещё определяют, как инверсию, в связи с чем, следует отметить, что при инверсии циклогексанового кресла происходит изменение положения заместителей при всех углеродных атомах, сколько бы их не было.

Пространственная изомерия в соединениях с тетрагональным углеродом возникает в тех случаях, когда молекула не имеет элементов симметрии, т. е. она асимметрична. Наиболее распространён вариант асимметричных (или хиральных) молекул, связанный с наличием асимметрического центра в оных, в качестве которого выступает атом углерода с четырьмя различными заместителями. Именно в этом случае молекула теряет все элементы симметрии присущие, например, метану и подобным пирамидальным структурам. Так вот, асимметричная, или хиральная, молекула может существовать в виде двух пространственных формах, которые соотносятся как зеркальные изомеры, которые несовместимы как левая и правая руки, или вы и ваше отражение в зеркале. Эти два изомера, энантиомеры, могут переходить друг в друга только через стадию сопровождающейся разрывом химической связи. Этот вариант пространственной изомерии и называется конфигурационной изомерией. Ещё её называют оптической, поскольку два энантиомера идентичны по всем своим химическим и физическим свойствам кроме одного – они вращают плоскость поляризованного света на равный угол, но в противоположных направлениях, по этому различию их иногда называют лево- и правовращающие формы и определяют углы вращения $+\alpha$ и $-\alpha$.

В природной и синтетической химии существует огромное количество соединений, в структуре которых имеется несколько асимметрических центров, а это означает что количество конфигурационных изомеров в таком случае будет равно $N = 2^n$, где N – количество изомеров, n количество асимметрических центров.

Кроме того, оптической изомерией обладают и некоторые другие типы органических молекул, не имеющие формальных асимметрических центров, аллены и бифенилы, например, а также полимеры разного типа с винтовой структурой, куда относятся фундаментальные биополимеры – белки и нуклеиновые кислоты.

Конфигурационными изомерами являются и производные этилена, в которых два заместителя расположены по одну сторону π -связи (*цис*- или *Z*-изомеры) и по разные стороны её (*транс*- или *E*-изомеры), поскольку их вза-

имные переходы также связаны с разрывом химической связи, π -связи в данном случае. См. рис. 1.11.

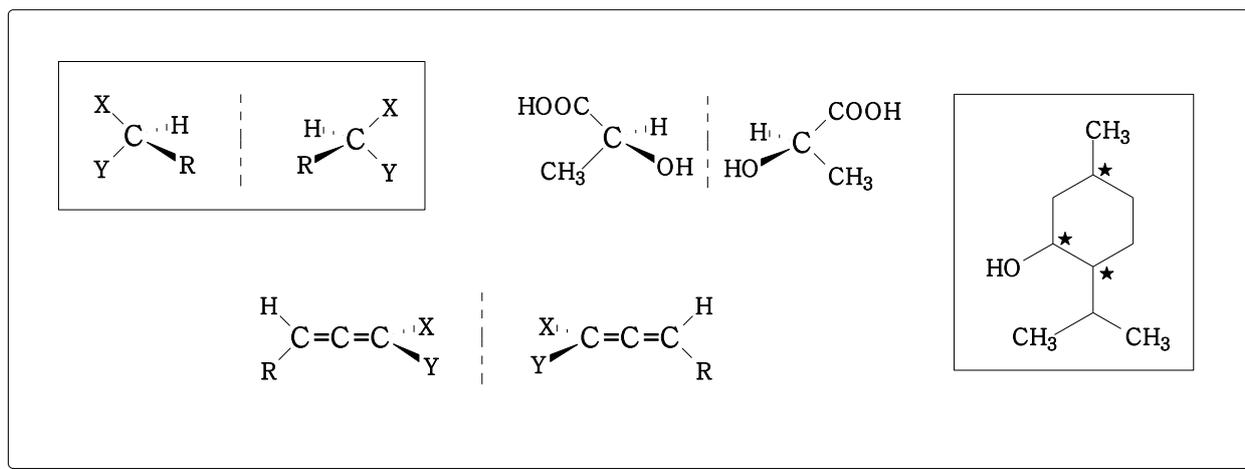


Рисунок 1.11. Варианты конфигурационной оптической изомерии (в молекуле ментола звездочками отмечены асимметрические центры)

Во всех выше рассмотренных случаях мы танцевали вокруг углерода, основополагающего элемента органической среды. Но им одним мы ограничиться не можем, поскольку необходима функционализация системы, причём, многопараметровая функционализация. Эта проблема решается подключением гетероатомов, или атомов органогенов, кислорода и азота в наибольшей степени. Так вот, замена атома углерода на ключевых позициях кислородом или азотом не меняет принципиальной картины стереоизомерии – четырёх-координированный атом азота или трёх-координированный с неподелённой электронной парой (последняя выполняет функции четвёртого заместителя) атом кислорода способны образовать энантиомеры. Замена атома углерода в циклогексановом цикле на кислород или серу оставляет неизменной его кресловидную форму (рис. 1.12).

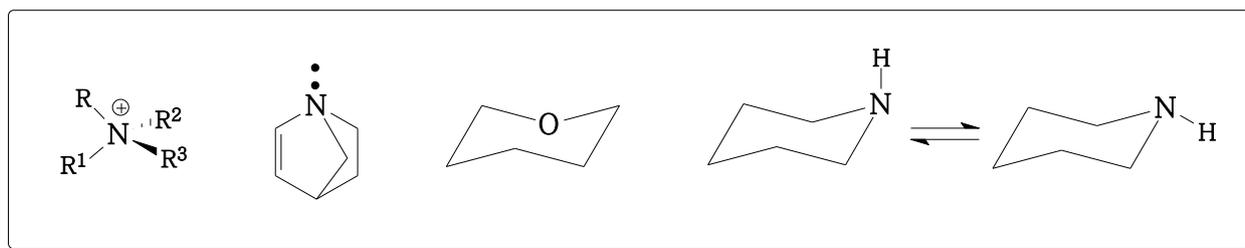


Рисунок 1.12. Стереохимия гетероатомных органических систем

Таутомерия в биохимических системах. Главная особенность биоорганических молекул, если даже не требование – это их полифункциональность, обеспечивающая максимум химических возможностей при минимальных молекулярных затратах. Возможность одного вещества существовать в двух, или более, структурных формах, легко переходящих друг в друга, часто находящихся в динамическом равновесии, или фиксирующихся дополнительными взаимодействиями и условиями, под понятием таутомерии, может служить дополнительным фактором расширяющим этот постулат (максимум химических возможностей при минимальных молекулярных затратах – может рассматриваться как *биохимическая трактовка принципа Оккама*).

Наиболее часто встречающиеся таутомерные варианты в биохимических системах: кето-енольная, лактам-лактимная, имин-иминная, пиридин-пиррольная представлены на рис 1.13.

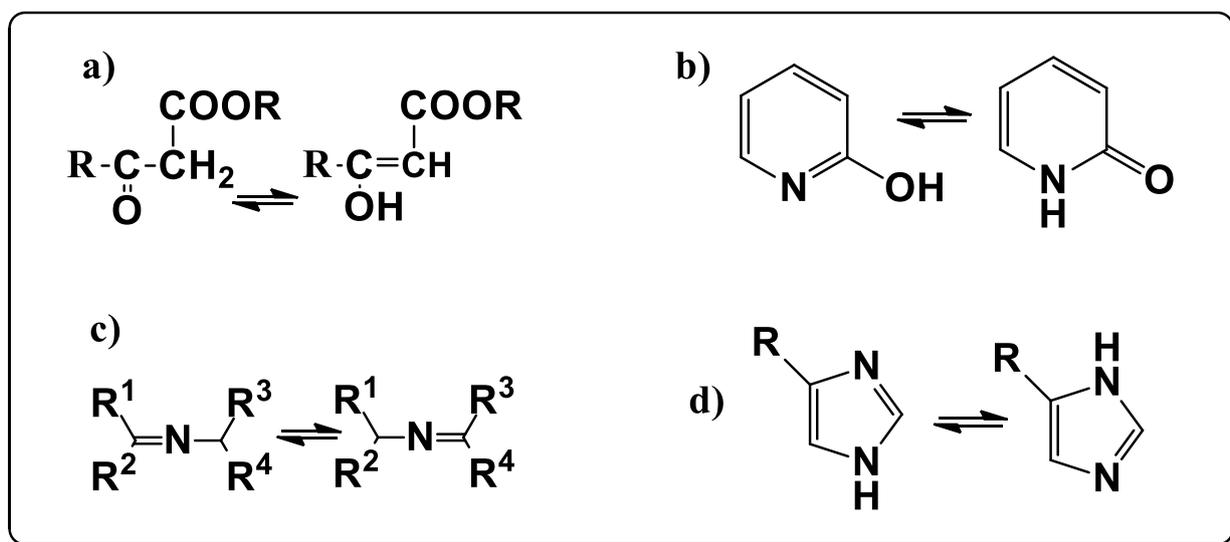


Рисунок 1.13. Таутомерия: а) кето-енольная, б) лактам-лактимная, в) имин-иминная, г) пиридин-пиррольная

Особый вариант таутомерной системы представлен кольчато-цепной таутомерией углеводов, для которых характерно существование в растворах динамической смеси нескольких форм. Эту систему мы и рассмотрим в разделе, посвящённом химии углеводов.

Химическая реакционная способность биохимических систем имеет некоторые особенности, которые, в принципе, базируются на фундаментальном базисе теоретической органической химии. Во-первых, реакции у тетрагонального углерода всегда протекают по синхронному пути, так как это обеспечивает стереоспецифичность процесса, включая энантиоселективность (см. например, механизм S_N2). Во-вторых, энергетически всегда более выгодны внутри моле-

кулярные процессы – это касается химических реакций и супрамолекулярных взаимодействий. Этот факт энергетически обеспечен на предварительных стадиях формирования бифункциональных или полифункциональных молекул, т. е. репульсивная часть энергетического барьера реакции уже пройдена. И, в третьих, как правило, биохимическое превращение катализируется несколькими каталитическими центрами (несколькими ферментами, часто в виде комплекса ферментов) образуя «переходный сайт».

Глава 2. Классификация и свойства веществ и соединений живой клетки

Классификация в любой области науки всегда проводится и всегда это не простой момент. По мере усложнения объектов исследования усложняется и проблема классификации – живые организмы, человеческий организм в наибольшей степени, самые сложные системы и классификация в этой области носит многопараметровый характер. И химическая, и биохимическая классификация всего живого, живой клетки и живых организмов – наверное, самая сложная сторона этого дела. В связи с вышесказанным, мы здесь проведём самую краткую, вводную, характеристику проблемы, имея ввиду то, что практически большая часть всего материала книги, как бы негласно, постоянно освещает те или иные подходы к химико-биохимической классификации веществ и процессов живой клетки и живого организма в целом.

Сложность и многоплановость проблемы всегда влечёт за собой и некоторую неопределённость, связанную с невозможностью провести чёткую границу между понятиями, например, органические и неорганические вещества, низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения – всегда будет иметь место какая-то промежуточная область.

Неорганические вещества в живых системах не отличаются большим разнообразием сравнительно с органическими, как вобщем то и во всей окружающей системе – количество неорганических соединений, известное нам, на порядки меньше органических. Но это не означает их малую важность – они являются обязательными участниками практически всех биохимических процессов. Одни из них, используя свою высокую растворимость в воде, главного растворителя всего живого, входят в состав всех биологических жидкостей, формируя их электролитный состав, это – катионы натрия, калия, кальция, магния, аммония; анионы хлора, углекислоты, фосфат-анионы, сульфаты.

Другая группа элементов – железо, цинк, марганец, кобальт, селен и йод – определяемые как микроэлементы для живых систем, входят в состав ферментов, этих универсальных катализаторов всех биохимических реакций.

Органические вещества составляют огромное многообразие в живой природе, практически трудно обозримое, поскольку их количество постоянно прибывает, обязанное прогрессу в области медико-биологических научных исследований, биохимической и химической направленности, в том числе. Органические вещества, в первую очередь, следует разделить на низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения, между которыми, кстати, не всегда можно провести чёткую границу, как например, в случае полипептидов и белков.

К низкомолекулярным веществам живой клетки следует отнести: витамины и коферменты, гормоны стероидной природы и аминокислотного происхождения, жирные кислоты и их производные, аминокислоты и пептиды небольшого размера, моносахара и олигосахариды, изопреноиды и алкалоиды, фенолокислоты и флавоноиды, антибиотики и подобные им природные фармакологически активные соединения. Их отношение к различным организмам достаточно различно – если стероидные гормоны это прерогатива животных, фенолы и флавоноиды синтезируются практически нацело растениями, антибиотики микроорганизмами, синтез аминокислот и жирных кислот в равной степени осуществляют и те и другие.

Химическая классификация предполагает разделение соединений одного царства на классы и формирование их названий в соответствии с систематическими номенклатурами классической органической химии (IUPAC), биохимии (IUB) и молекулярной биологии (IUBMB). Этот подход может быть достаточно рациональным только для достаточно низкомолекулярных соединений с небольшим количеством функциональных групп, и не имеющим тривиального названия. Кстати, тривиальные названия широко используются в химии биоорганических веществ.

Биохимическая классификация основана на разграничении веществ живой системы согласно путям их биосинтеза, которые будут рассмотрены ниже, отдельным разделом.

Медико-биологическая активность природных соединений также может быть использована для их объединения в определённые классы, хотя следует сразу же отметить, что часто в одну группу при таком подходе будут попадать вещества, имеющие очень мало общего по молекулярной структуре, например, витамины, антибиотики, цитотоксины и др.

Классификация по природным источникам имеет ограниченное применение, так как вещества одной структуры и свойств могут быть найдены в совершенно различных организмах, например, простагландины характерные для человека в большом количестве содержатся в некоторых видах кораллов.

Здесь, в первую очередь, выделяют вещества растительного происхождения, животного происхождения, вещества синтезируемые микроорганизмами, в последнее время отдельно рассматривают вещества выделяемые из морских организмов – надо отметить высокую продуктивность этого направления.

Главные классы биоорганических молекул. Главными классами биоорганических соединений следует считать: углеводы, аминокислоты и белки, жирные кислоты и липиды, низкомолекулярные соединения различной активности (витамины, ферменты, гормоны).

Углеводы по химической природе являют собой поли-гидрокси-карбонильные соединения (окончание – *оза*). Их классифицируют по количеству атомов углерода в основной цепочке (пентозы, гексозы); по состоянию карбонильной группы (с альдегидной группой – альдозы, с кетонной группой – кетозы). В зависимости от конфигурации поли-гидроксильного фрагмента молекулы им присвоены имена собственные (глюкоза, галактоза, и т. д.). Их циклические таутомерные формы обозначают как *пиранозы* для шестичленных циклов и как *фуранозы* для пятичленных циклов. Ещё бытует классификация углеводов по степени полимеризации мономерных углеводных единиц. Это олигосахариды и полисахариды (гликаны).

Углеводы во всём своём многообразии фотосинтезируются растениями. Физиологически значимыми для животных, человека, в частности, являются: глюкоза (в первую очередь), фруктоза, галактоза, манноза, рибоза. Следует отметить глицерозу (глицериновый альдегид) как самый маленький углевод, обычно участвующий в качестве промежуточного продукта различных метаболических процессах. На рисунке 2.1 приведены структуры выше указанных углеводов (называемых ещё моносахаридами) в проекциях Фишера. Все они имеют D-конфигурацию, определяемую по последнему асимметрическому центру.

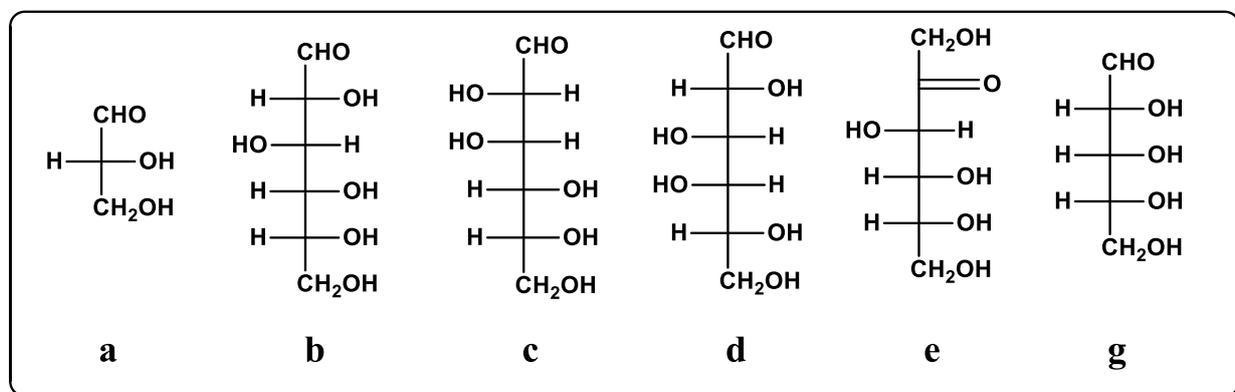


Рисунок 2.1. Структуры основных простых углеводов: а) D-глицероза, б) D-глюкоза, с) D-манноза, d) D-галактоза, e) D-фруктоза, г) D-рибоза

Проекции Фишера отображают, так называемые, «цепные» структуры углеводов, тогда как для них более характерны «кольчатые» формы, которые обязаны внутримолекулярному нуклеофильному присоединению спиртовой функции (нуклеофил) по электрофильной карбонильной группе. При этом взаимодействуют наиболее сближенные в пространстве функциональные группы – для гексоз это гидроксилы при C^5 и C^4 , для пентоз гидроксилы при C^4 . Взаимопревращения этих двух (или более) форм и определяют как «кольчато-цепную» таутомерию (рис. 2.2).

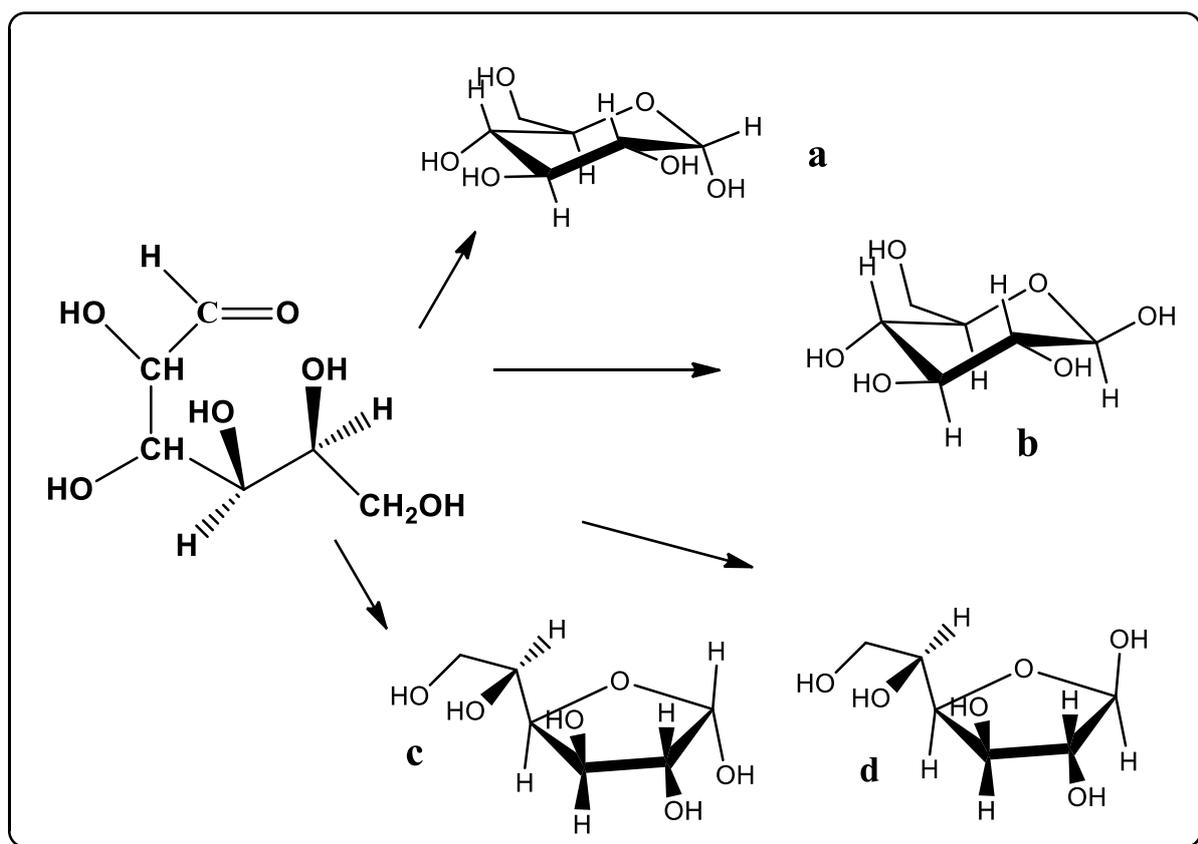


Рисунок 2.2. Кольчато-цепная таутомерия *D*-глюкозы: а) α -пираноза, б) β -пираноза, в) α -фураноза, д) β -фураноза

В водном растворе глюкоза представлена всеми пятью структурами, соотношение которых заметно зависит от pH среды, но всегда доминирует α -пиранозная форма. Она же является единственной в кристаллах, если кристаллизовать из водного раствора. При кристаллизации глюкозы из пиридина она будет получена в β -пиранозной форме. В заключение следует отметить абсолютное преимущество циклических структур при образовании тех или иных производных углеводов – пиранозных для альдогексоз, фуранозных для кетогексоз и альдо-пентоз.

Если фуранозные структуры являются плоскими, то этого нельзя сказать о пиранозах, поскольку по всем стереохимическим правилам шестичленные циклы, построенные из атомов тетрагональной конфигурации, не плоские и имеют форму кресла, как наиболее стабильную. Введение в такой циклогексановый цикл одного или более гетероатомов не меняет принципиальной картины. Таким образом, углеводы с пиранозной циклической структурой всегда имеют кресловидную форму, в которой функциональные группы (-ОН, NHAc и др.) расположены в аксиальном или экваториальном направлениях. Но такое изображение не всегда наглядно, и потому чаще прибегают к структурному изображению в виде плоских проекций Хеуорса, в которых взаимное расположение функциональных групп (над плоскостью или под плоскостью цикла) просматривается чётко. Например, в молекуле β -глюкопиранозы все функции расположены экваториально, тогда как у α -изомера полуацетальный гидроксил аксиален (рис. 2.3).

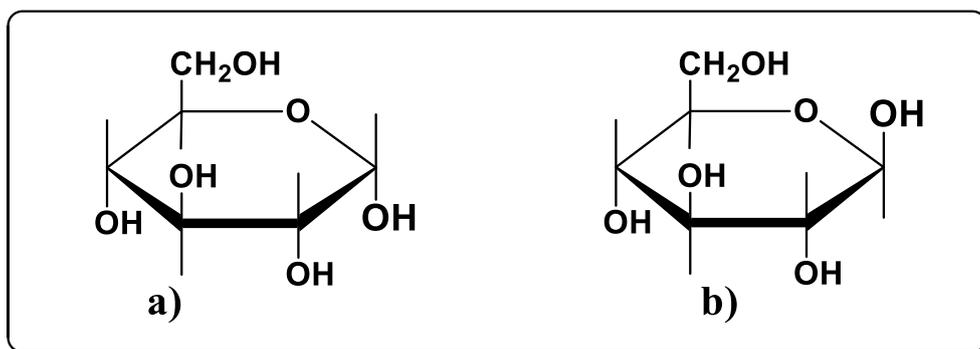


Рисунок 2.3. Проекция Хеуорса: а) α -формы и б) β -формы глюкозы

Из моносахаридов мы выделим ещё одно интересное соединение, характерное своей структурой и биологической активностью (можно сказать, биологической принадлежностью) – это сиаловую кислоту. Во-первых, она является нонозой (C_9); во-вторых, широко распространена в природе везде, но более всего в клетках животных; где она в основном локализуется в составе олигосахаридов на поверхности клеточных оболочек, участвуя в процессах иммунной защиты клеток (рис. 2.4).

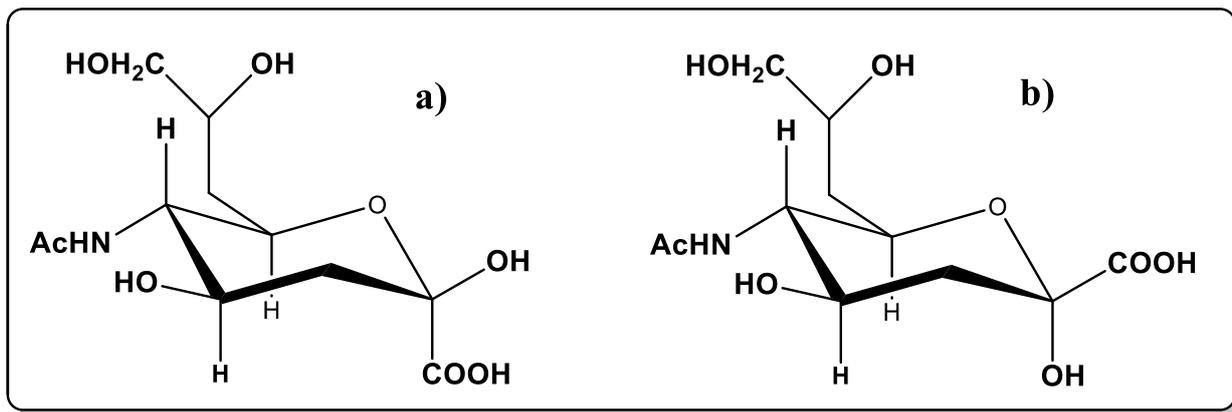


Рисунок 2.4. Структуры сиаловой кислоты: а) α -форма, б) β -форма

Производные углеводов. Наличие в молекулах углеводов нескольких гидроксильных групп в купе с карбонильной функцией обеспечивает им широкий спектр химических превращений. Об одном из них, связанном с внутримолекулярным взаимодействием спиртовой и карбонильной функций между собой, уже было упомянуто выше – образование циклических форм (см. рис. 2.2). Здесь мы только укажем те производные углеводов, которые образуются в процессах метаболизма. Во-первых, это реакции их окисления, где могут быть окислены альдегидная группа и гидроксильные группы, чаще всего первичная спиртовая, т. е. $-\text{CH}_2\text{OH}$. Соответственно, получаются гликоновые кислоты, гликаровые кислоты и гликуроновые кислоты, см. на примере глюкозы (рис. 2.5).

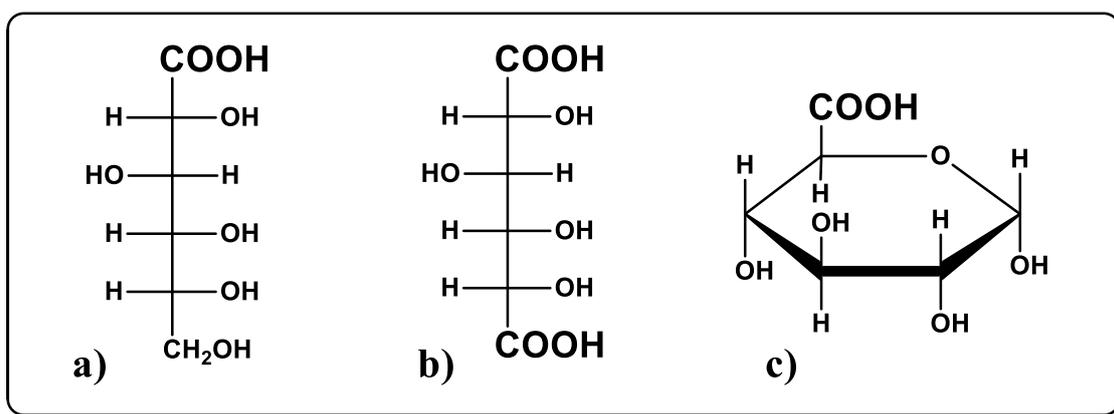


Рисунок 2.5. Кислоты: а) D- глюконовая, б) D-глюкаровая, с) D-глюкуроновая

Из других производных углеводов следует отметить фосфаты (спиртовые группы этерифицированы фосфорной кислотой), аминопроизводные ($-\text{NH}-\text{Ac}$ группа вместо гидроксила при атоме углерода C^2) и дезоксипроизводные (спиртовая функция замещена на атом водорода). Примеры на рис. 2.6.

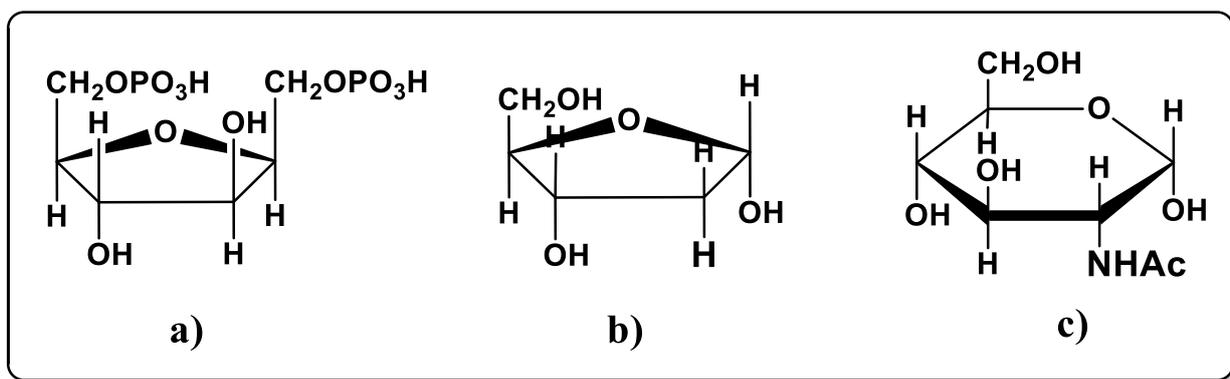


Рисунок 2.6. а) 1.6-дифосфат D-фруктозы, б) 2-дезоксид-D-рибоза, в) 2-аминоацетил-D-глюкоза

Гликозиды также можно рассматривать в качестве производных углеводов, а именно моносахаридов, но только с учётом их значимости для процессов жизнедеятельности всего живого. Образуются они замещением полуацетального гидроксила любого углевода (гексозы или пентозы) в его циклической форме. Из всех спиртовых функций углевода, полуацетальный (гликозидный) гидроксил наиболее легко подвергается нуклеофильному замещению в силу наибольшего положительного заряда на соответствующем атоме углерода (C¹), который обеспечен двумя геминальными полярными связями C→O. При этом гидроксил α-изомера замещается легче чем у β-изомера. Классифицируют гликозиды согласно природе вошедшей нуклеофильной группы: O-гликозиды, N-гликозиды, S-гликозиды, C-гликозиды. См. рис. 2.7.

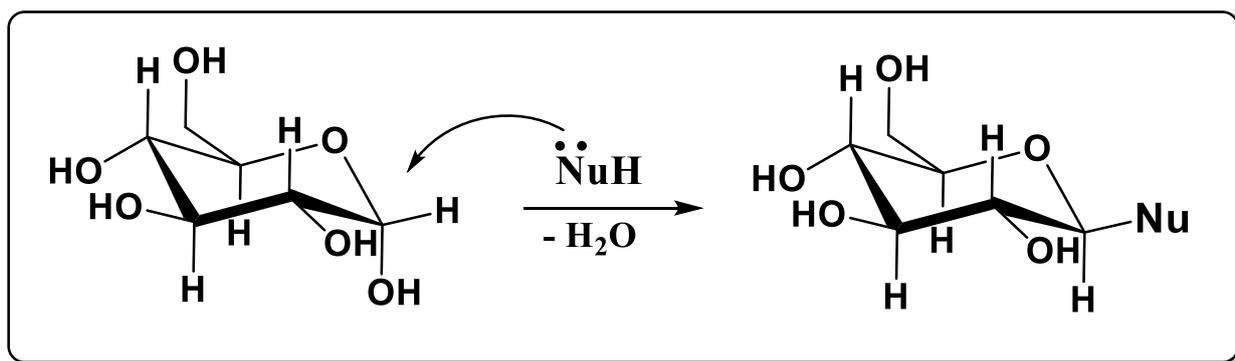


Рисунок 2.7. Схема образования β-гликозидов по механизму S_N2

O-гликозиды в основном представлены дисахаридами, олигосахаридами и полисахаридами, в которых в качестве входящего нуклеофила выступают молекулы моносахаридов. В итоге, эти гликозиды могут представлены соединением одинаковых моносахаридных фрагментов (мальтоза, целлобиоза, крахмал, целлюлоза, хитин) или различных (сахароза, лактоза, гетерополисахариды).

Они могут быть также изомерными по конфигурации гликозидных связей (мальтоза и целлобиоза, крахмал и целлюлоза); и по участию различных спиртовых групп входящего углеводного нуклеофила (1→1 в трегалозе, 1→2 в сахарозе, 1→3 в некоторых гетерополисахаридах). См. рис. 2.8.

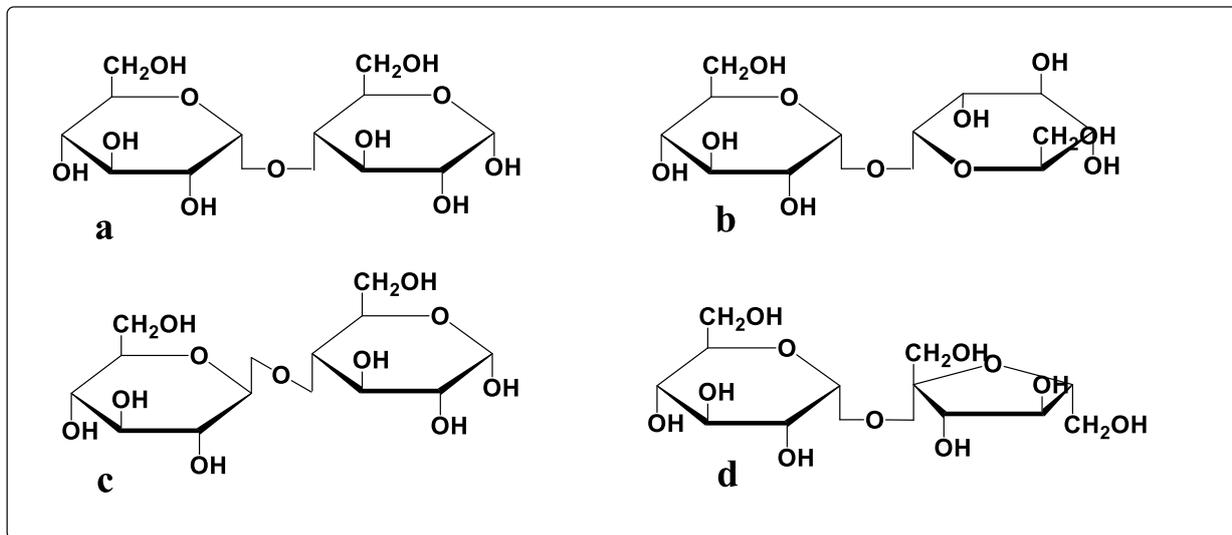


Рисунок 2.8. Наиболее значимые дисахариды (O-гликозиды):
а) мальтоза, б) трегалоза, с) целлобиоза, д) фруктоза

N-гликозиды представлены группой соединений являющихся обязательными компонентами нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и, в связи с этим, называемыми нуклеозидами. Их всего пять – образованы они углеводами рибозой и дезоксирибозой, азотистыми нуклеофилами пуринового и пиримидинового ряда. На рисунке 2.9 представлены нуклеозиды ДНК, т. е. нуклеозиды на основе дезоксирибозы – нуклеозиды характерные для РНК в качестве ключевого углевода имеют рибозу, и в их названиях опускается префикс «дезокси».

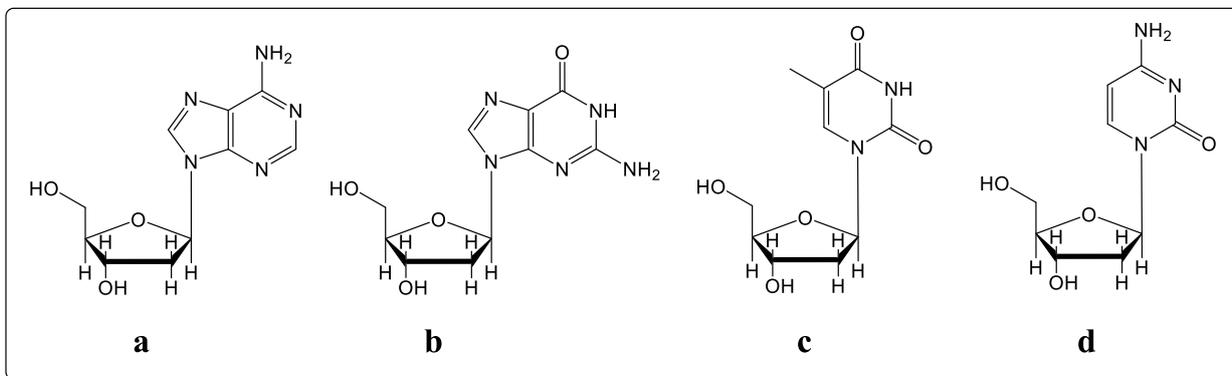


Рисунок 2.9. Структурные формулы нуклеозидов:
а) дезоксиаденозин, б) дезоксигуанизин, с) дезокситимидин, д) дезоксицитидин

S-гликозиды и *C*-гликозиды достаточно редко встречаются в природных источниках и существенного влияния на биохимические процессы не имеют. Следует только отметить замеченную в последнее время антибиотическую активность у *C*-гликозидов (обычно это гликозиды с ароматическими и гетероциклическими входящими нуклеофилами), что и используется в исследованиях фармацевтического толка. Типичным представителем *S*-гликозидов является синигрин, обнаруженный в семенах горчицы, в корнях хрена и рапса. Интересен тем, что при его разложении образуются непредельные сульфиды и полисульфиды – обладающие медико-биологической активностью (рис. 2.10).

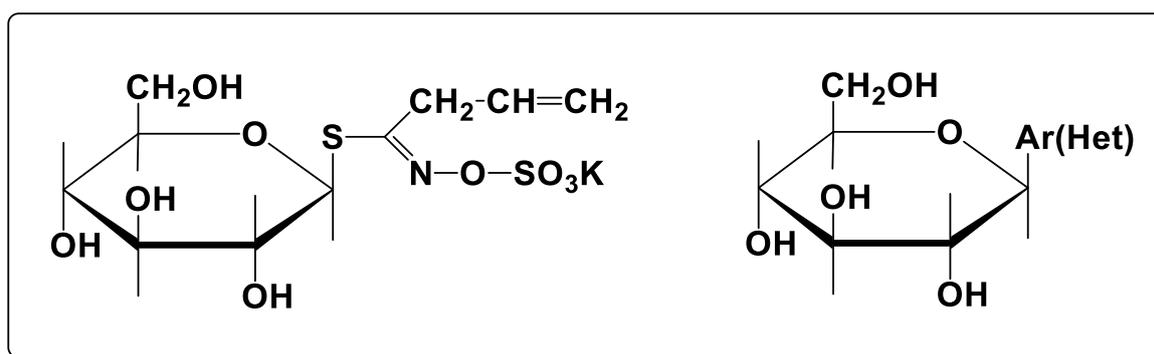


Рисунок 2.10. Структуры *S*- и *C*- гликозидов

Важными источниками углеводов в пищевом рационе человека и животных служат полисахариды: крахмал, в первую очередь, полимерная молекула которого составлена из мономерных единиц глюкозы. Фрагменты глюкозы связаны между собой *O*-гликозидными связями α -конфигурации между углеродами C^1 - C^4 , формируя основную цепь, а гликозидная связь между углеродами C^1 - C^6 формирует олигосахаридные ответвления (рис. 2.11).

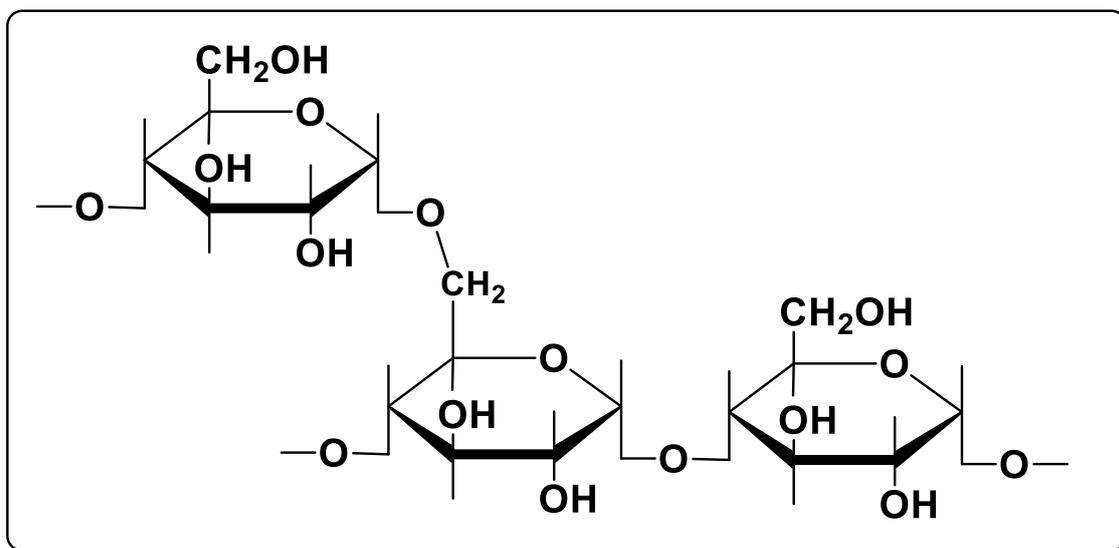


Рисунок 2.11. Структурная формула молекулы крахмала

Структурная формула, представленная на рис. 2.11, в принципе соответствует веществам – амилоза, амилопектин и гликоген – различающихся лишь степенью разветвления и молекулярной массой. Несколько отличным от оных является известное вещество целлюлоза, построенное также из мономерных фрагментов глюкозы, но связаны они между собой более прочной β -гликозидной связью. Кроме того, молекула целлюлозы имеет не разветвлённую цепочку высокой степени полимеризации (рис. 2.12). Эти структурные факторы обеспечивают ей важные прикладные свойства (химическую и механическую стабильность, волокнистую структуру биополимера).

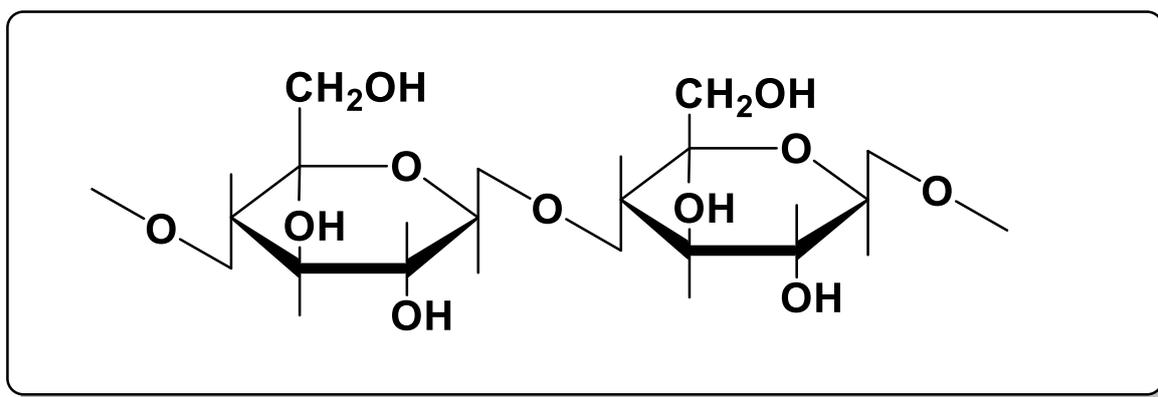


Рисунок 2.12. Структурная формулы молекулы целлюлозы

Существенное место среди природных полисахаридов занимает хитин, полимерная молекула, которого образована N-ацетил-2-аминоглюкозидными мономерными единицами связанными β -гликозидной связью C^1 - C^4 (рис. 2.13). При кислотном гидролизе хитина из его полимерной молекулы удаляется ацетильная группа, образуя соответствующий биополимер, хитозан, вещество перспективное для фармацевтики.

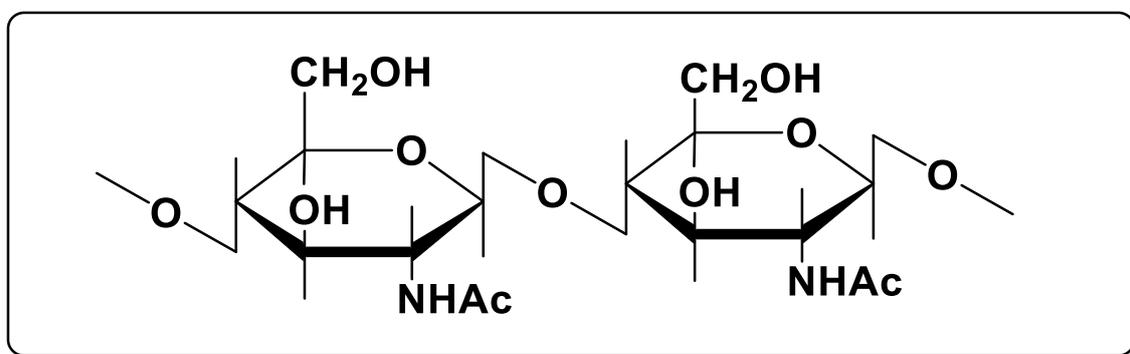


Рисунок 2.13. Структурная формула молекулы хитина

Биораспределение вышеописанных углеводных биополимеров следующее: крахмал в виде амилозы и амилопектина синтезируемый растениями служит запасным энергоносителем для растений и источником глюкозы (тоже энергоносителем) для человека и животных. Гликоген – это запасной углевод человека и животных, называемый ещё животным крахмалом согласно своей биохимической функции. Целлюлоза – главный строительный материал растений. Хитин – главный структурный полисахарид беспозвоночных формируя их экзо-скелет, содержится ещё в грибах и бактериях. Ни целлюлоза, ни хитин организмом человека не усваиваются, но играют существенную роль в регуляции работы пищеварительной системы.

Гетерополисахариды по своей химической природе являются аминогликанами различной степени функционализации и, соответственно, различной степени биологической функциональности в организме человека и животных.

Гиалуроновая кислота – главный компонент синовиальной жидкости, входит в состав хрящей, основной компонент биологической смазки (рис. 2.14).

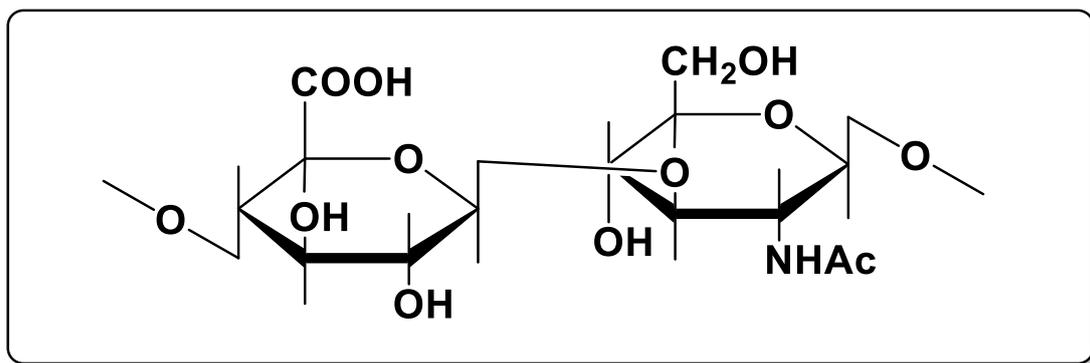


Рисунок 2.14. Структура молекулы гиалуроновой кислоты

Хондроитин сульфаты – главные компоненты хрящевых тканей, роговицы глаза, тканей пародонта (рис. 2.15).

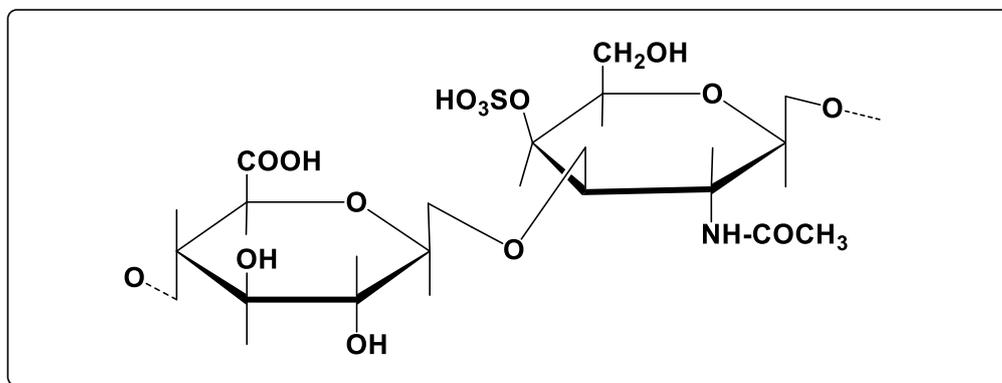


Рисунок 2.15. Общий вид структур хондроитин сульфатов,
 $R_1 - R_3$ сернокислотные группы, SO_3H

Гепарин – прямой антикоагулянт, предотвращает свёртывание крови, функционирует в организме в качестве одного из факторов свёртываемости крови, используется при хирургических операциях на сердце и т. п. (рис. 2.16).

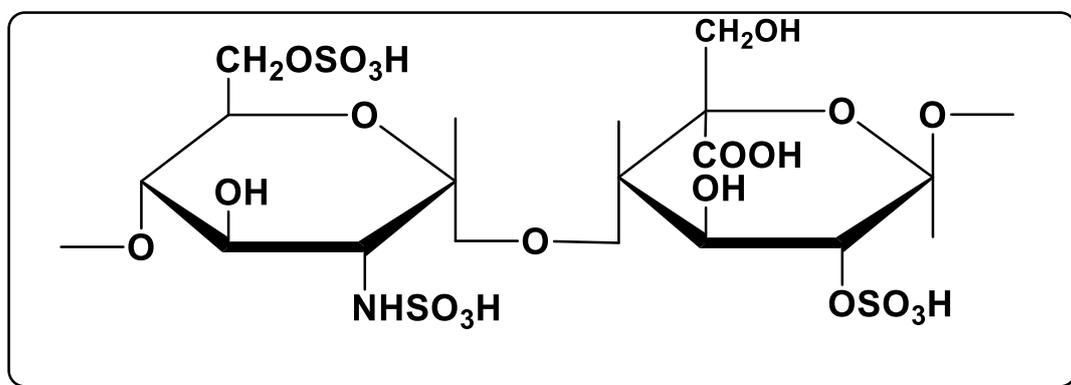


Рисунок 2.16. Структура одного из звеньев полимерной молекулы гепарина

Аминокислоты и белки. Аминокислоты по своей химической природе являются бифункциональными соединениями в общем виде, или их можно определять и как амфифильные соединения согласно их кислотно-основным свойствам. Наличие в молекуле карбоксильной (кислотной) функции и аминной (основания) функции приводит к образованию внутренней соли и потому аминокислоты даже небольшой молекулярной массы всегда кристаллические и с высокой температурой плавления. Но ввиду того, что многие аминокислоты содержат ещё дополнительные функциональные группы, то их можно рассматривать и как полифункциональные соединения. Как все бифункциональные соединения, аминокислоты классифицируются в зависимости от взаимного расположения их функций по углеродной цепочки. По сему их много, но природа для своих биохимических и биологических нужд выделила сравнительно небольшую группу аминокислот, которые называются протеиногенные аминокислоты. Уже само это название указывает на путь их образования и их роль в жизнедеятельности. То есть они синтезируются под генетическим контролем и формируют белковые молекулы. К настоящему моменту известно 22 таких аминокислоты. Общие структурные моменты протеиногенных аминокислот следующие: а) по структурной изомерии это α -аминокислоты, б) по конфигурации асимметрического центра все они принадлежат к L-ряду, в) α -углеродная группа связана с остальной частью молекулы через $-\text{CH}_2-$ или, реже, через $-\text{CHX}-$ фрагменты (рис. 2.17).

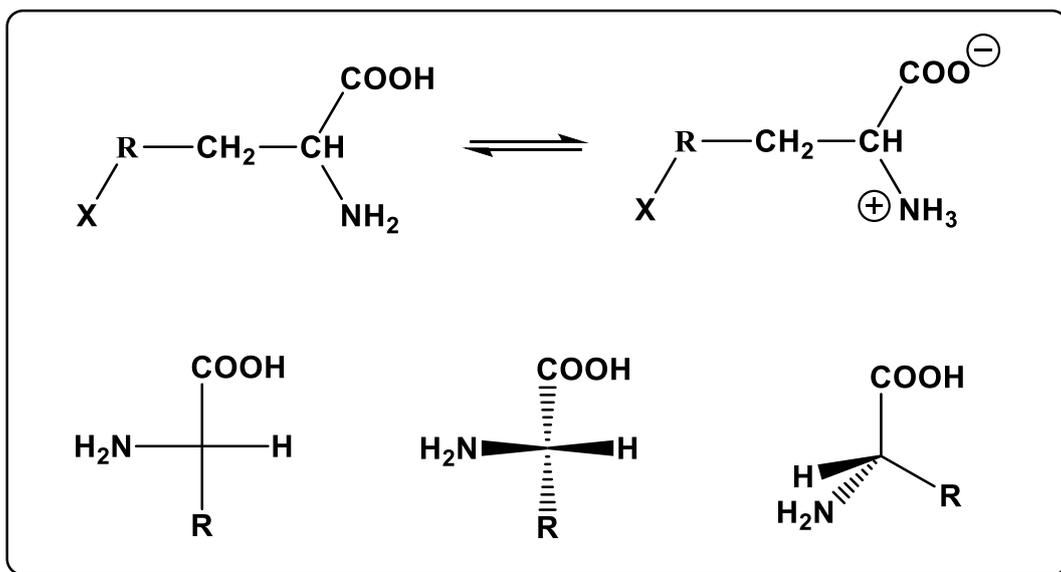


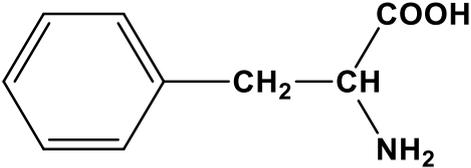
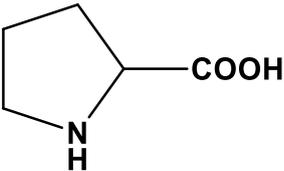
Рисунок 2.17. Структура протеиногенных аминокислот

Классификация протеиногенных аминокислот обычно проводится по характерным химическим и физико-химическим свойствам фрагментов **R**, имеющих существенное значение для свойств белковых молекул, кои они образуют. Классификация не очень строгая, поскольку часто фрагменты **R** бывают амфифильными или могут обнаруживать несколько видов взаимодействия. Поэтому мы остановимся на классификации первого уровня согласно химической функциональности, а во вторую очередь, выделим группы по характерным химическим свойствам.

Таблица 2.1

Аминокислоты с углеводородными **R**

Глицин	$\text{NH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$	Gly	G
Аланин	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ala	A
Валин	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH—CH—COOH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Val	V
Лейцин	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \qquad \qquad \text{COOH} \\ \diagdown \qquad \qquad \diagup \\ \text{CH—CH}_2\text{—CH} \\ \diagup \qquad \qquad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$	Leu	L

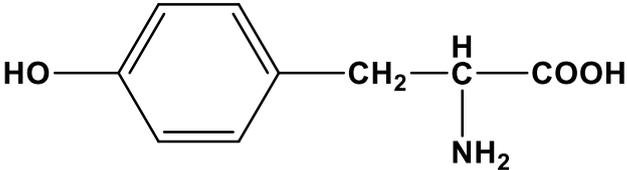
Изолейцин	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{HC} \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Ile	I
Фенилаланин		Phe	F
Пролин		Pro	P

Аминокислоты, представленные в таблице 3.1 обладают одним общим главным свойством – липофильностью их группировки **R**, обязанной дисперсионным взаимодействиям. У фенилаланина следует отметить возможность его π -донорного межмолекулярного взаимодействия с электроноакцепторными функциями, что способствует образованию комплексов переноса заряда (к.п.з.). Пролин отличается вообще от всех аминокислот своей конформационной жёсткостью, что в итоге отражается на макроструктуре соответствующих белковых молекул.

Следующая группа аминокислот представлена соединениями, в группировке **R** которых присутствует гидроксильная функция – спиртовая или фенольная (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Аминокислоты с гидроксильной функцией в структуре **R**

Серин	$ \begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	Ser	S
Треонин	$ \begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}-\text{C}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Thr	T
Тирозин		Tyr	Y

Наличие в молекулах аминокислот гидроксильной группы способствует формированию водородных связей разного типа и, следовательно, проявлению гидрофильных свойств. Фенольный гидроксил молекулы тирозина, кроме того ещё, проявляет слабую кислотность.

Таблица 2.3

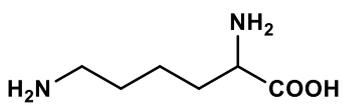
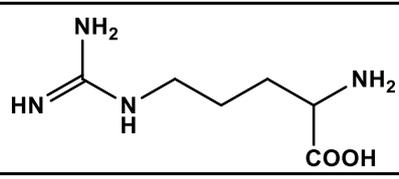
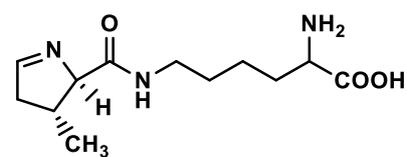
Аминокислоты с функцией карбоновых кислот в структуре **R**

Аспарагиновая кислота	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{COOH}$	Asp	D
Аспарагин	$\text{H}_2\text{NOC}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{COOH}$	Asn	N
Глутаминовая кислота	$\text{HOOC}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{COOH}$	Glu	E
Глутамин	$\text{H}_2\text{NOC}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{COOH}$	Gln	Q

Аспарагиновая и глутаминовая кислоты в своей структуре содержат дополнительно ещё одну карбоксильную группу, что обеспечивает им вполне определённую кислотность наряду с другими характерными свойствами этой функции, как-то: гидрофильность, солеобразование, образование сложноэфирных и амидных связей. Амиды этих кислот отличаются ещё более высокой гидрофильностью и способностью к комплексообразованию.

Таблица 2.4

Аминокислоты с функцией азотистого основания в структуре **R**

Лизин		Lys	K
Аргинин		Arg	R
Пирролизин		Pyl	O

Главным свойством аминокислот, указанных в таблице 3.4, является конечно же их основность обеспеченной неподелёнными электронными парами атомов азота функций в группировке **R**. Понятно, что наиболее сильным из них является аргинин – три атома азота соответствующего валентного состояния. Основность обычно связана с нуклеофильностью, наиболее существенно она проявляется в реакциях ϵ -амино группы лизина с карбонильными соединениями, например, с альдегидной функцией витамина А. Этот же фактор, наличие неподелённых электронных пар у атомов азота, способствует их комплексообразованию с катионами тяжёлых металлов.

Таблица 2.5

Аминокислоты с серу и селен содержащими функциями в структуре **R**

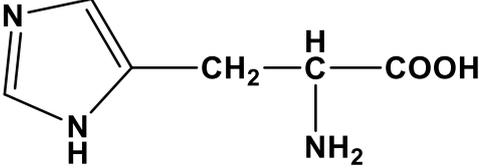
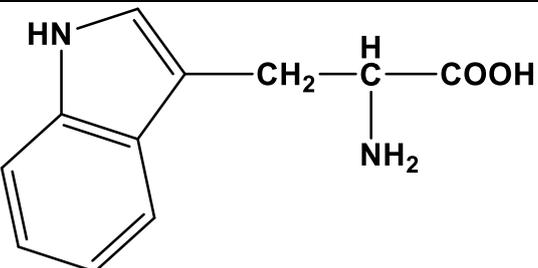
Цистеин	$\text{HS}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{COOH}$	Cys	C
Метионин	$\text{H}_3\text{CS}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{COOH}$	Met	M
Селеноцистеин	$\text{HSe}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{COOH}$	Sec	U

Наиболее важным свойством цистеина и селеноцистеина следует считать их восстановительную способность, т. е. антиоксидантную активность. Особенно ярко выражено это свойство для молекулы селеноцистеина – его небольшое содержание в организме человека, в связке с цистеином, обеспечивает кардиопротекторную защиту. Электроно-донорные свойства атома серы в молекуле метионина являются наиболее сильными во всём ряду протеиногенных аминокислот, что и способствует образованию иминовых соединений (см. фермент SAM в разделе о ферментах ...).

Протеиногенные аминокислоты с гетероциклическим (ароматическим) фрагментом в структуре **R** представлены всего двумя представителями, гистидином и триптофаном (табл. 2.6), но каждый из них по-своему самобытен.

Таблица 2.6

Аминокислоты с гетероциклическим фрагментом в структуре **R**

Гистидин		His	H
Триптофан		Trp	W

Молекула гистидина содержит гетероциклический фрагмент имидазол – гетероцикл с двумя атомами азота принципиально различающихся валентными состояниями. Один из них (дважды координированный) вносит в π -систему цикла один электрон на p -орбите и оставляет неподелённую электронную пару вне сопряжения, т. е. в σ -системе, обеспечивая тем самым молекуле свойства основания. Состояние этого атома азота часто ещё определяют, как пиридиновое. Второй атом азота (трёх координированный) поставляет в π -систему цикла пару электронов на p -орбите, обеспечивая тем самым ароматичность цикла в соответствии с правилом Хюккеля. При этом, атом водорода при азоте будет обладать некоторой кислотностью, N-H кислота (пиррольное состояние азота). Таким образом, имидазольный фрагмент обеспечивает молекуле гистидина

свойства и основания и кислоты. Такое же, пиррольное состояние, имеет атом азота в гетероциклическом фрагменте (индольном) молекулы триптофана.

Химические свойства аминокислот. Химические реакции аминокислот можно разделить на две группы: а) реакции функциональных групп фрагмента **R** и б) реакции α -аминокислотного фрагмента. При этом акцентируем внимание на реакциях, имеющих то или иное отношение к биохимическим процессам.

В первую очередь, рассмотрим реакции карбоксильной группы, поскольку они характерны для обеих групп фрагментов. Наиболее типичны реакции нуклеофильного замещения в карбоксильной группе при действии спиртовых, аминных и сульфидных нуклеофилов. Они приводят, соответственно, к сложным эфирам, амидам кислот и тиоэфирам кислот. Реакции могут осуществляться как межмолекулярно, так внутри молекулярно. Реакции катализируются и кислотами и основаниями, в биохимическом аспекте эти функции выполняют соответствующие ферменты, которые могут активировать карбоксильную функцию и входящий нуклеофил одновременно, почти что синхронно (рис. 2.18).

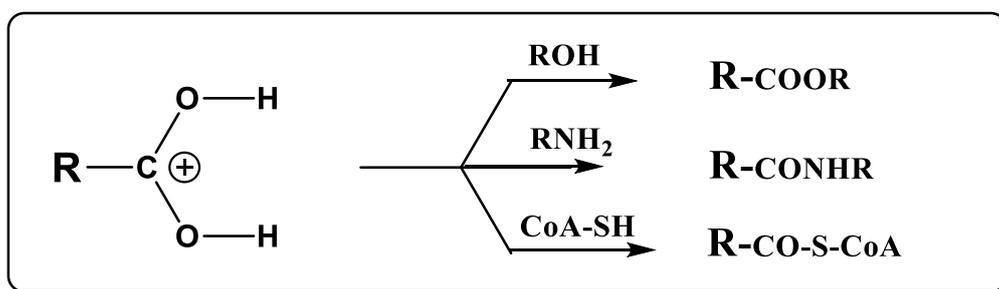


Рисунок 2.18

Реакция декарбоксилирования карбоновых кислот обычно протекает в достаточно жёстких условиях и требует щелочного катализа, но для соединений, имеющих в α -положении электроно акцепторные заместители разного рода реакции идут значительно легче. В случае протеиногенных аминокислот при ферментативном катализе реакции протекают легко с образованием соответствующих метаболитов, биогенных аминов, веществ участвующих в различных биохимических и физиологических процессах (рис. 2.19–2.20).

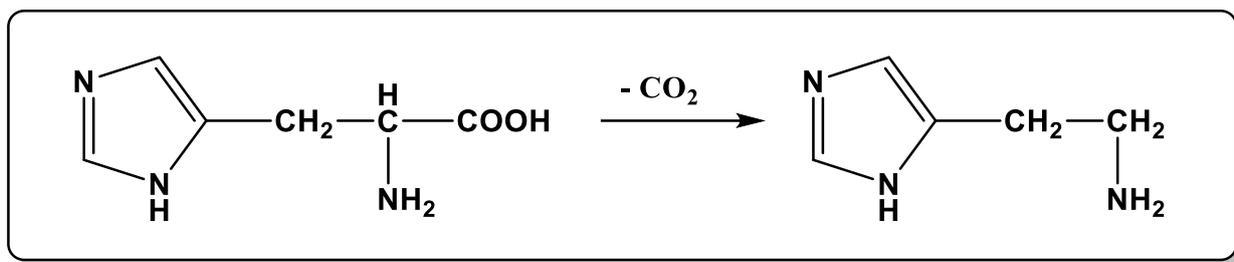


Рисунок 2.19. Декарбоксилирование гистидина до гистамина
(вещество разноплановой гормональной активности)

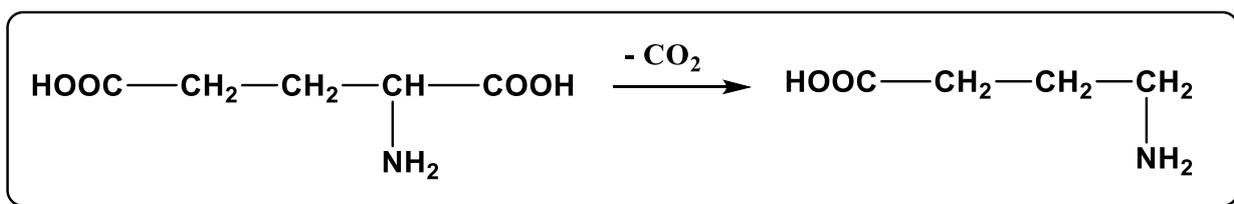


Рисунок 2.20. Декарбоксилирование глутаминовой кислоты до γ -аминомасляной кислоты
(ГАМК, тормозной медиатор ЦНС)

Ряд аминокислот декарбоксилируются после предварительных или сопутствующих окислительных реакций – гидрокселирование ароматического цикла, окисление сульфидной серы (рис. 2.21–2.23)

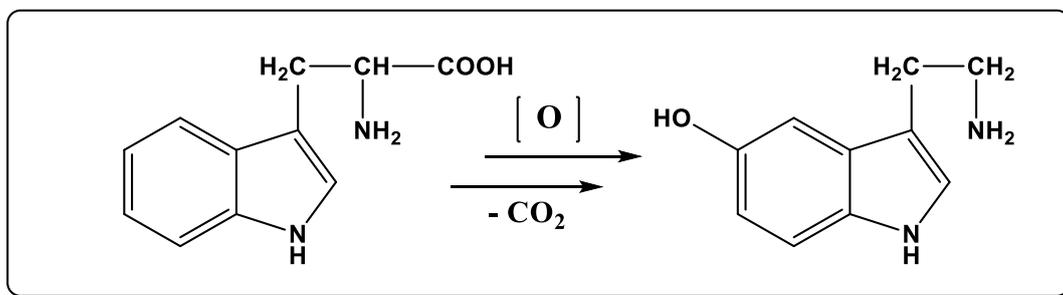


Рисунок 2.21. Биосинтез (гидрокселирование + декарбоксилирование)
серотонина (нейромедиатор, «гормон счастья»)

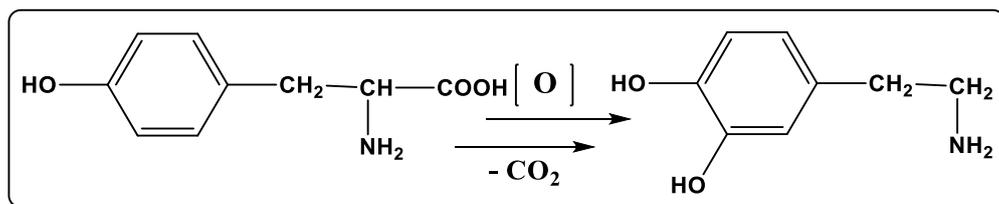


Рисунок 2.22. Биосинтез (гидрокселирование + декарбоксилирование)
дофамина (нейромедиатор, биопрекурсор норадреналина)

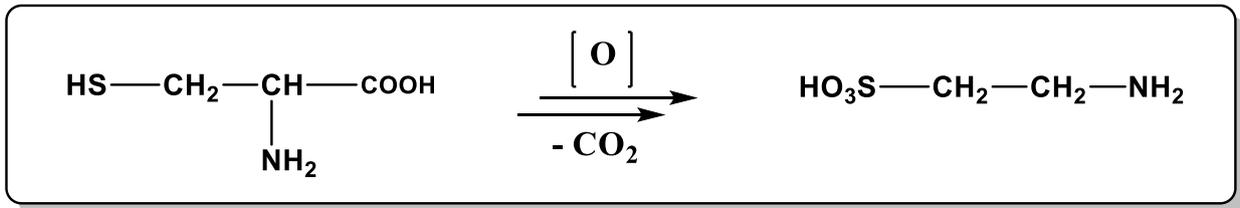


Рисунок 2.23. Биосинтез (окисление + декарбоксилирование) таурина – с желчными кислотами образует конъюгаты в процессе обмена жирных кислот, нейромедиатор, улучшает энергетические процессы, стимулирует заживление ран, используют в качестве БАДа

Значительную роль в биохимических процессах играют реакции окисления цистеина и селеноцистеина до соответствующих дисульфидов и диселенидов. Реакции лежат в основе антиоксидантной защиты клеточных структур, а также в архитектуре белков созданием дисульфидных мостиков (рис. 2.24).

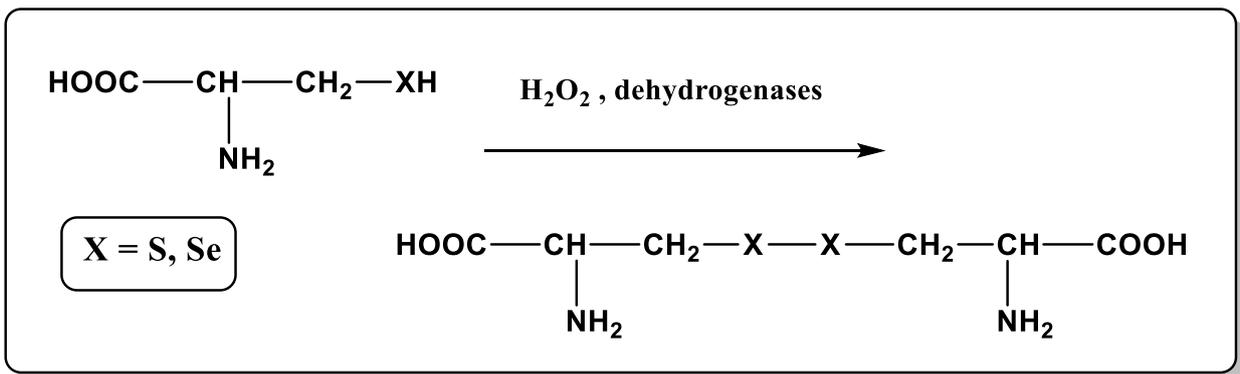


Рисунок 2.24. Реакция образования дисульфидного (диселенидного) мостиков при действии окислителей разного типа

Реакции amino группы также можно разделить на два типа: а) реакции ε-amino группы, т. е. функции в составе фрагмента **R**; б) реакции α-amino группы. В первом случае речь фактически только о молекуле лизина и наиболее характерной его биохимической реакции с альдегидной группой молекулы витамина А (ретиная). Лизин в составе белка опсина образует с ретином в результате реакции конденсации родопсин (основание Шиффа по химической классификации), который выполняет функции светочувствительного элемента в сетчатке глаза человека, почти всех наземных позвоночных и морских беспозвоночных (рис. 2.25).

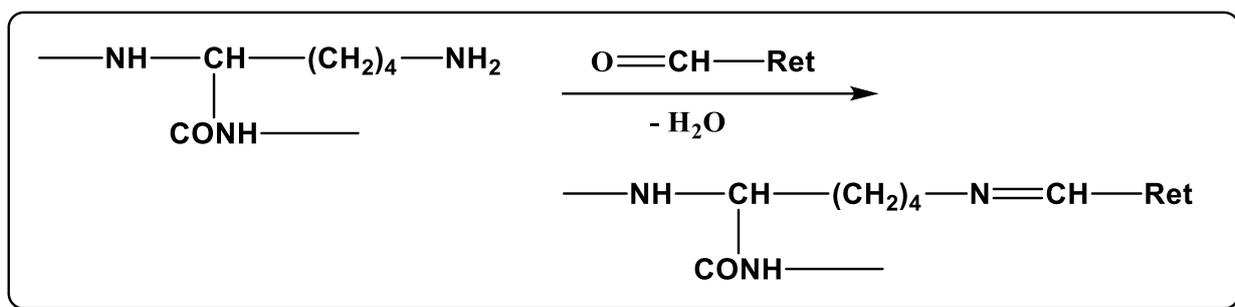


Рисунок 2.25. Реакция образования основания Шиффа (родопсина)

Реакции α -амино группы значительно более разнообразны и, можно сказать, более значимы. Самая важная из них, реакция, связанная с участием карбоксильной группы, поэтому она самая важная и для карбоксильной группы, т. е. сопряжённая реакция α -аминокислотного фрагмента – это образование амидной функции, называемой ещё пептидной связью. Реакция лежит в основе образования пептидов и белков. Образование амидной связи напрямую весьма энерго-затратно, т. е. требует весьма жёстких условий, что исключено для биологических систем. Проблема решается предварительной активацией карбоксильной группы действием АТФ – в результате этой реакции образуется богатая энергией ацетил-фосфатная ангидридная функция, легко взаимодействующая с таким активным нуклеофилом, как амино группа (рис. 2.26).

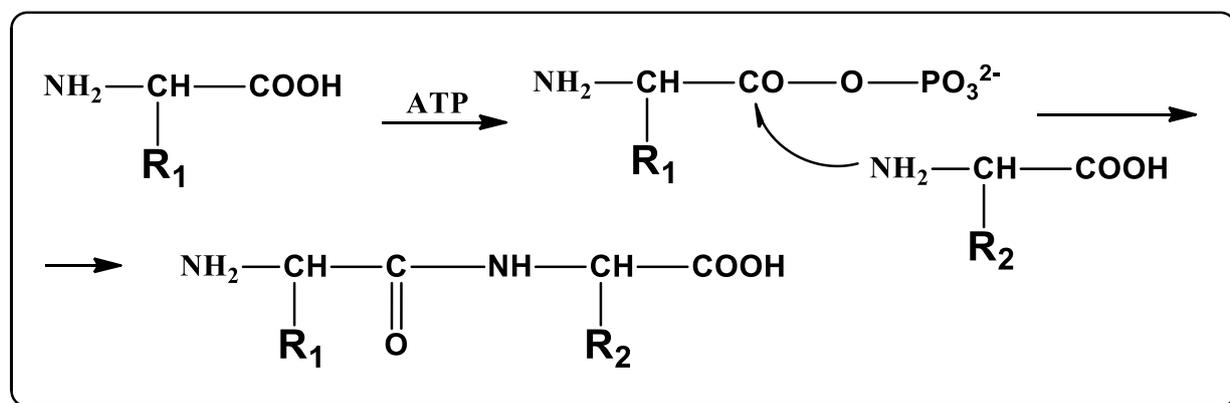


Рисунок 2.26. Схема образования пептидной связи при катализе АТФ

В некоторых случаях реакция образования пептидной связи активируется коферментом А, так как, в полученном при этом интермедиате, группа S-CoA является легко уходящей при нуклеофильной атаке (рис. 2.27).

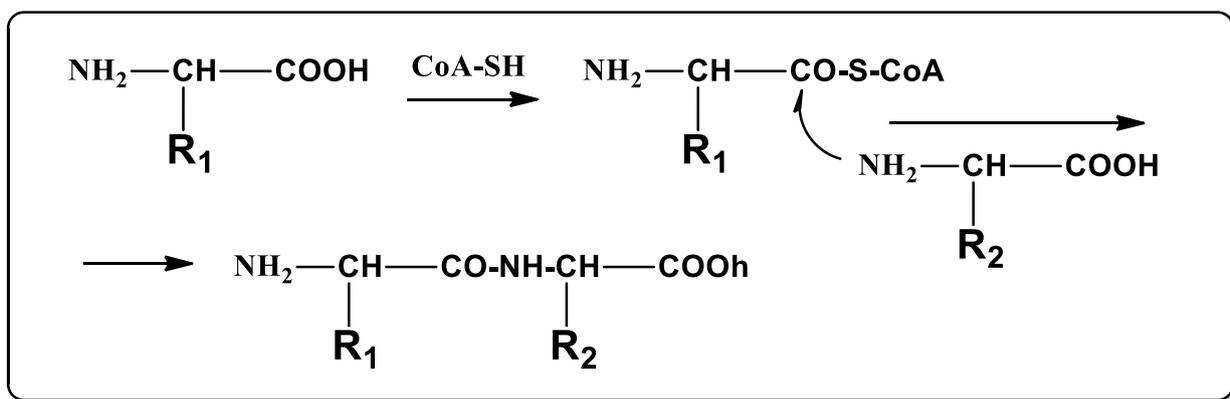


Рисунок 2.27. Схема образования пептидной связи при катализе коферментом А

Главным результатом конденсаций α -аминокислот является то, что образовавшийся пептид по сути по-прежнему остаётся аминокислотой с концевыми амино и карбокси группами, что в свою очередь открывает возможность продолжения процесса пептидо-образования и приводит к биополимерным молекулам полипептидов и белков (рис. 2.28).

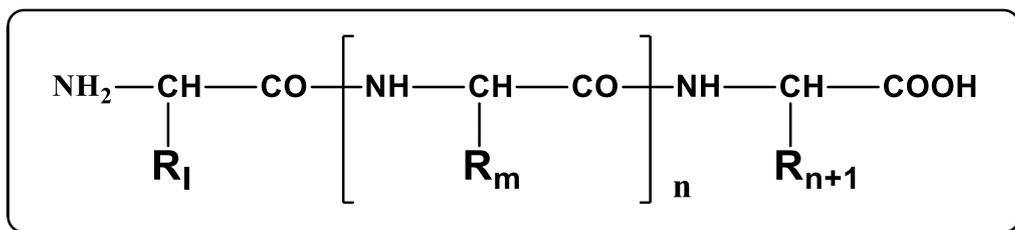


Рисунок 2.28. Структура биополимера белковой (полипептидной) природы

Наличие амино группы и карбоксильной функции на концах полипептидной цепочки, в купе с нелинейной конформационной подвижностью её, создаёт предпосылки внутримолекулярного их взаимодействия, т. е. образования новой дополнительной пептидной связи и, соответственно, циклических полипептидов. Циклопептиды образованные двумя аминокислотами выделены в отдельную группу под названием дикетопиперазины – как производные шестичленного азотистого гетероцикла пиперазина. Все остальные циклопептиды классифицируют согласно количеству аминокислот их образующих – так могут быть гексапептиды, гептапептиды и т. д. (рис. 2.29).

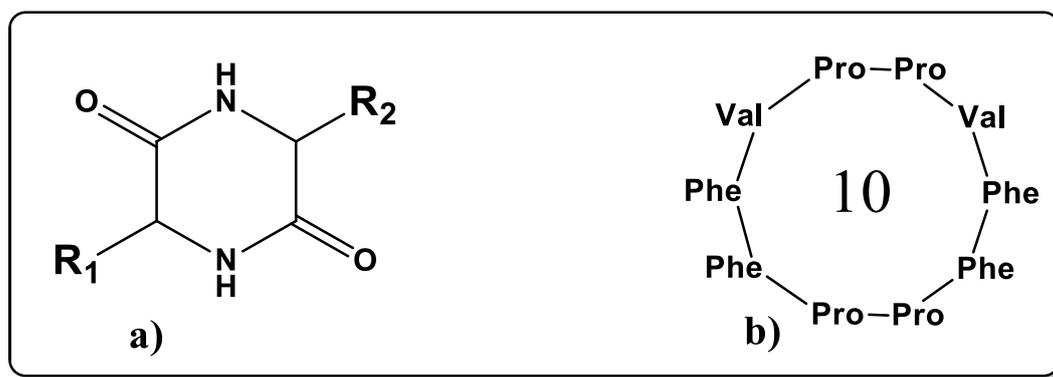


Рисунок 2.29. Структуры: а) дикетопиперазинов, б) декациклопептида антаманида

Дикетопиперазины представлены соединениями симметричной структуры ($R_1 = R_2$) и несимметричными соединениями ($R_1 \neq R_2$). Циклопептиды наиболее характерны с содержанием от 6-ти до 10-ти аминокислотных фрагментов. Для них же характерны и модификации аминокислот, чаще всего алкилированием по атому азота пептидной связи ($NH \rightarrow NCH_3$), а также структурным участием аминокислот D-конфигурации.

Также часты варианты с включением в цикл наряду с аминокислотами и соответствующие гидрокси-кислоты D-конфигурации, например, молочной кислоты. Класс таких симбиозных циклических структур определяют, как депсипептиды. Все циклические полипептиды являются вторичными метаболитами грибов и микроорганизмов, и представляют определённый фармакологический интерес.

Анализ полимерной структуры, представленной на рис. 3.11 показывает бесконечную возможность белковых образований, так как 22-е аминокислоты могут быть расставлены в этой цепочке в самом различном порядке, в самом различном количестве при самых различных значениях “n”, которые для молекул белков всегда велики. Массу белковых молекул принято указывать в единицах **кДа** (кДа = 1000 Да, где Да равен одному Дальтону, который равен 1/12 массы атома углерода C^{12}). Диапазон молекулярных масс белковых молекул лежит в пределах от 10 кДа до 1000 кДа. Иногда и более.

Разнообразие и значимость белковых образований конечно же потребовали соответствующей классификации, которая оказалась не однозначной в связи с вышесказанным. Можно выделить три основных подхода к этой проблеме: химический, основанный на молекулярных структурах белков; биологический, основанный на клеточных структурах (цитология); медицинский или физиологический, основанный на их роли в физиологических и патофизиологических процессах. Все эти подходы связаны между собой, как звенья одной цепи

и, в определённой степени, зависимы друг от друга. А эта зависимость определяется структурными уровнями белковых образований, которых четыре: первичные, вторичные, третичные и четвертичные структуры белков. В настоящее время строение белков на всех уровнях определяется экспериментально методами химической деградации, хроматографии, ЯМР спектроскопии, Рентгеноструктурного анализа, Криогенной электронной спектроскопии. Все эти данные помещаются в соответствующий банк PDB (Protein Data Bank).

Первичная структура белка описывает последовательность аминокислотных остатков в полипептидной цепи молекулы, которая определяется методами химической деградации и из данных Рентгеноструктурного анализа. Следует отметить, что первичная структура является самым фундаментальным уровнем, определяющим все остальные. Записывается она обычно в трёхбуквенной транскрипции (рис. 2.30), в случае очень длинных цепочек – в однобуквенной, но последняя менее наглядная.

Первичная структура белка трипсина

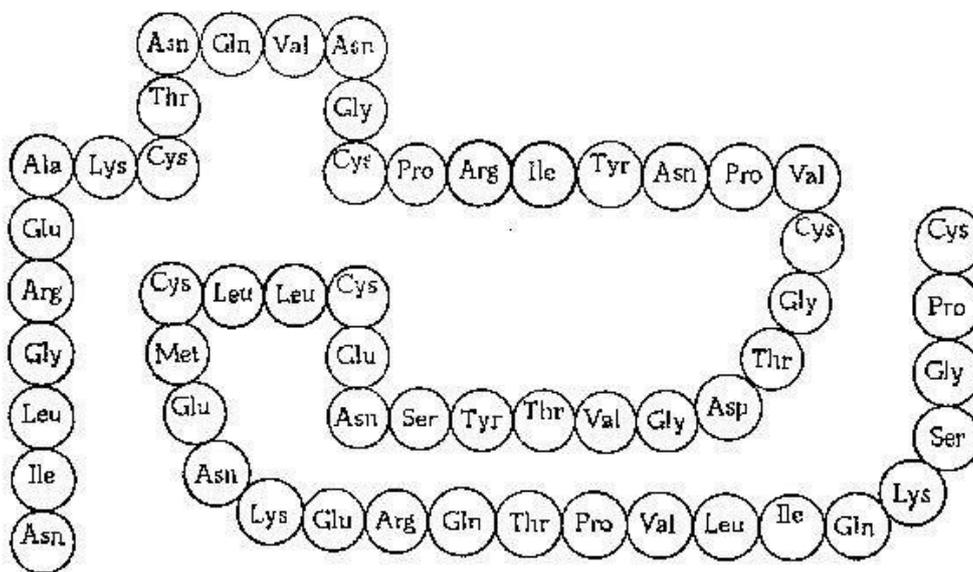


Рисунок 2.30. Первичная структура молекулы трипсина

Вторичная структура белков – это первый этап пространственной организации полимерной молекулы белка, определяемый водородными связями

пептидных функций, как внутримолекулярными, так и межмолекулярными. Основными видами вторичной структуры являются α -структура (винтовая или 3D-спиральная) и β -структура (складчатая). Винтовая α -структура стабилизируется внутримолекулярными водородными связями $>C=O \cdots H-N<$, складчатая β -структура стабилизируется межмолекулярными водородными связями той же природы (рис. 2.31).

Вторичная структура белка

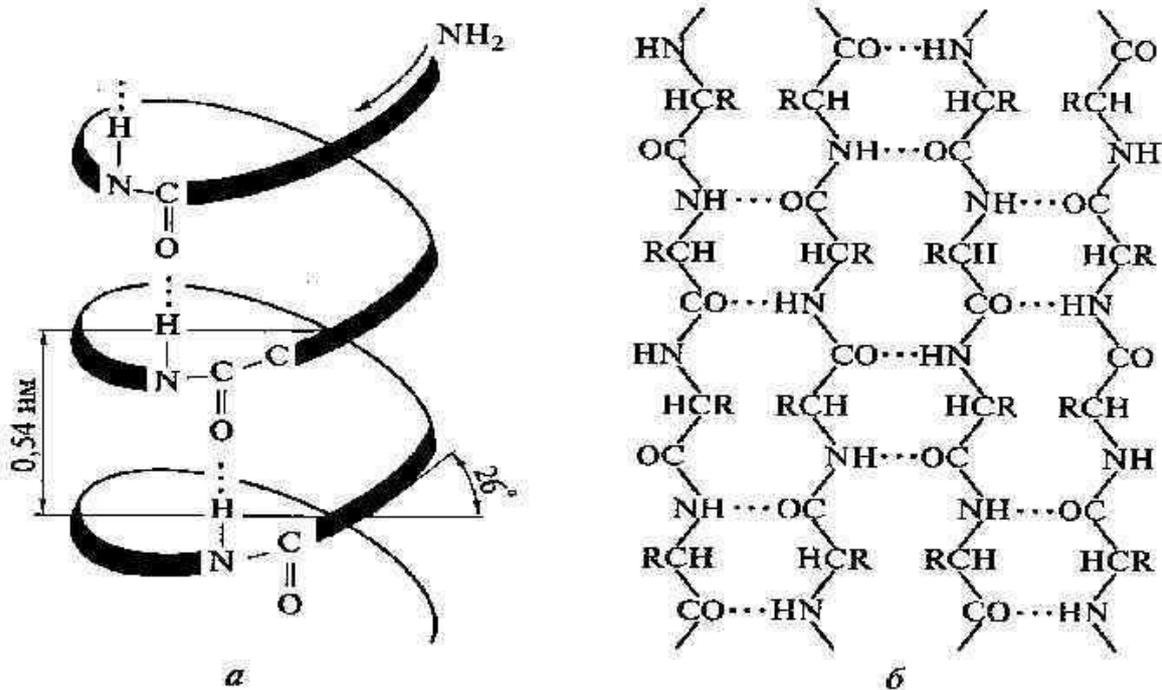
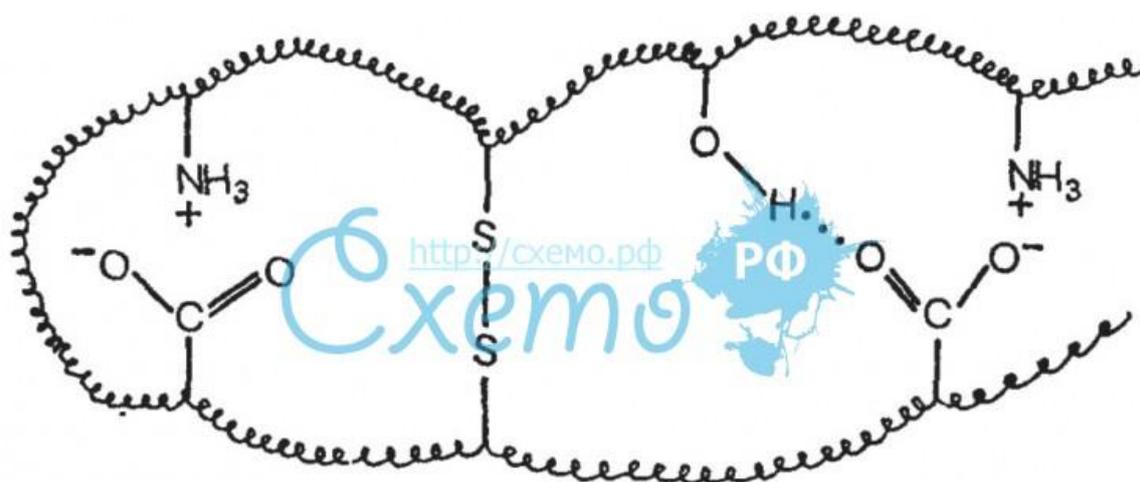


Схема α -спирали (а) и β -структуры (б) молекулы белка

Рисунок 2.31

Третичная структура белков – образование их это второй этап пространственной организации полипептидных биополимеров, контролируемый взаимодействиями функциональных групп боковых фрагментов **R**. Вид этих взаимодействий может быть самым различным: это разнообразные водородные связи, электростатические притяжения ионов, ковалентные связи, гидрофильно-липофильные взаимодействия (рис. 2.32 = 16.12).



Р и с. 16.12. Третичная структура белка (образование клубков)

Рисунок 2.32. Схема взаимодействий, фиксирующих третичную структуру молекулы белка

Важнейшее место в формировании третичной структуры белка играют дисульфидные связи, образованные взаимодействием двух цистеиновых фрагментов. Эта связь выгодно отличается от довольно слабых водородных связей своей прочностью в обычных условиях и, в тоже время, выигрышна по сравнению с другими ковалентными связями, возможностью в белках своей лабильностью. Т. е. она может разрушаться и снова восстанавливаться в достаточно мягких условиях при действии соответствующих ферментов (redox ферментов).

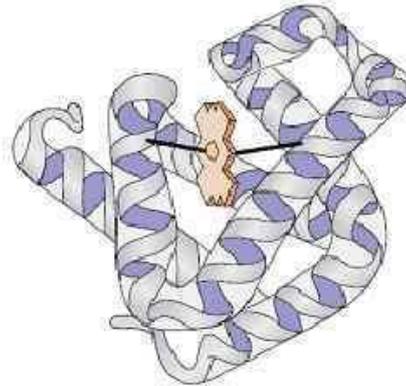
Форма молекулы, образованной такими внутримолекулярными реакциями, может быть определена как глобула (клубок жёстко фиксированной формы) или, как сейчас принято называть, домен. На рисунке 2.33 представлены два вида третичных структур: глобулярная миоглобина образована одной полипептидной цепочкой и фибриллярная коллагена образованная из нескольких полипептидных цепочек.

Третичная структура белка (нативная)

формируется за счет множественных сильных и слабых взаимодействий, возникающих между боковыми радикалами аминокислотных остатков



коллаген
(фибриллярный белок)



миоглобин
(глобулярный белок)

Рисунок 2.33. Строение миоглобина и коллагена

Четвертичная структура белков, в какой-то степени, несколько неопределённая структура. Главное, что можно сказать о ней – то, что это комплекс нескольких полипептидных цепочек, нескольких доменов, связанных между собой самыми различными связями (слабыми водородными, например, и прочными ковалентными). Рассмотренный выше коллаген, как раз и является примером белковой структуры, которая может быть отнесена и к третичной и четвертичной формам, хотя последнее предпочтительней, поскольку построена из нескольких полипептидных цепочек. Очень часто четвертичные структуры образованы разнородными доменами и связаны между собой с участием соединений не белковой природы, в том числе и неорганическими. Примером тому может служить молекула гемоглобина, в образовании которой кроме полипептидных цепочек участвует молекула порфирина и атом железа – и всё это в четырёхкратном исполнении (рис. 2.34).

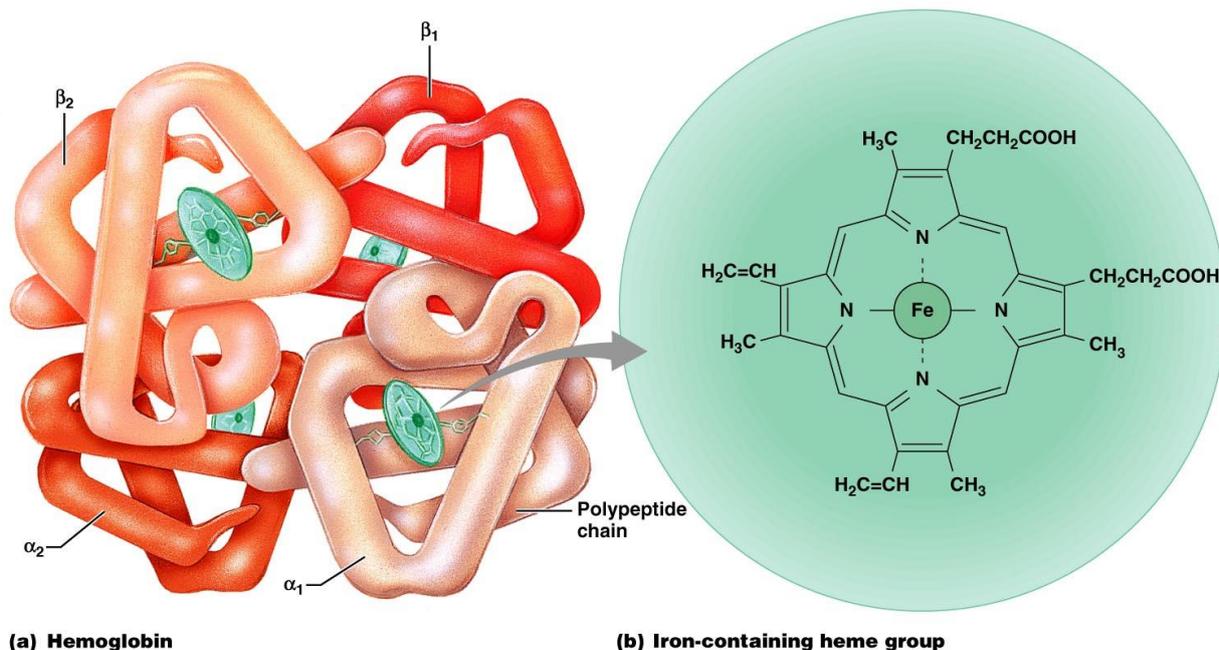


Рисунок 2.34. Структура молекулы гемоглобина

Анализ этой экспериментально полученной структуры гемоглобина показывает участие в образовании четвертичной структуры его практически всех типов связывания – липофильные взаимодействия алкильных и олефиновых групп, гидрофильные и ковалентные атрактивы карбоксильных функций, донорно-акцепторные связи $N \rightarrow Fe$. Особенно характерно связывание атома железа с белковыми составляющими гемоглобина через имидазольный фрагмент гистидина (рис. 2.35).

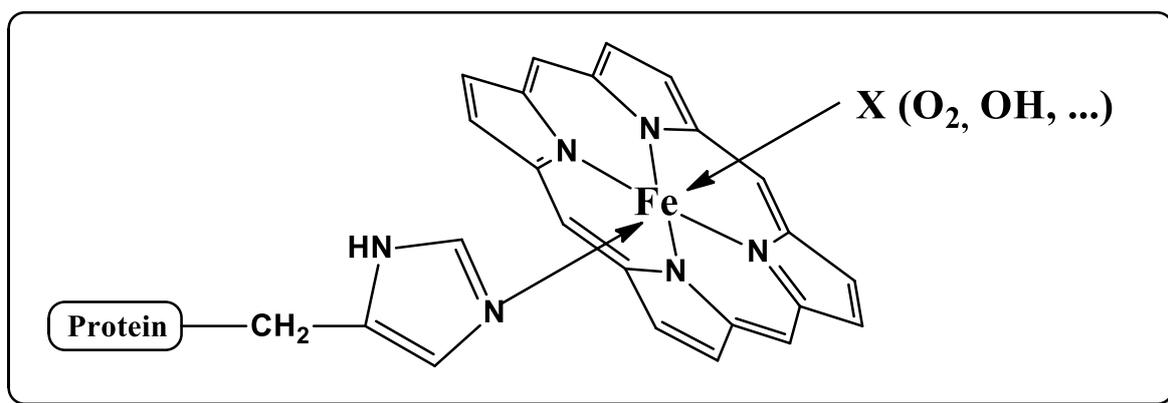


Рисунок 2.35. Фрагмент связывания белковой молекулы с гемом гемоглобина по типу комплексообразования

Химические свойства белков и полипептидов определяются функциональными группами фрагментов R_n . Практически все белковые молекулы со-

держат весь набор аминокислотных функционалов, что не позволяет определять их свойства однозначно. Более или менее, это возможно для полипептидов небольшой молекулярной массы в тех случаях, когда в их структуре имеет место существенное преобладание родственных функциональных групп. Например, как это имеет место в случае энкефалинов (рис. 2.36) или антаманида (см. рис. 2.29), структуры которых почти нацело представлены липофильными аминокислотными компонентами.

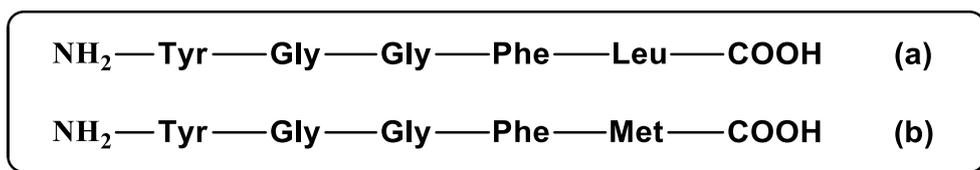


Рисунок 2.36. Первичные структуры лейцин-энкефалина (а) и метионин-энкефалина (б)

Поэтому в нативных белках имеет смысл говорить о химических свойствах не молекулы в целом, а отдельных её участков, составленных из родственных по свойствам боковых функций (рис. 2.37).

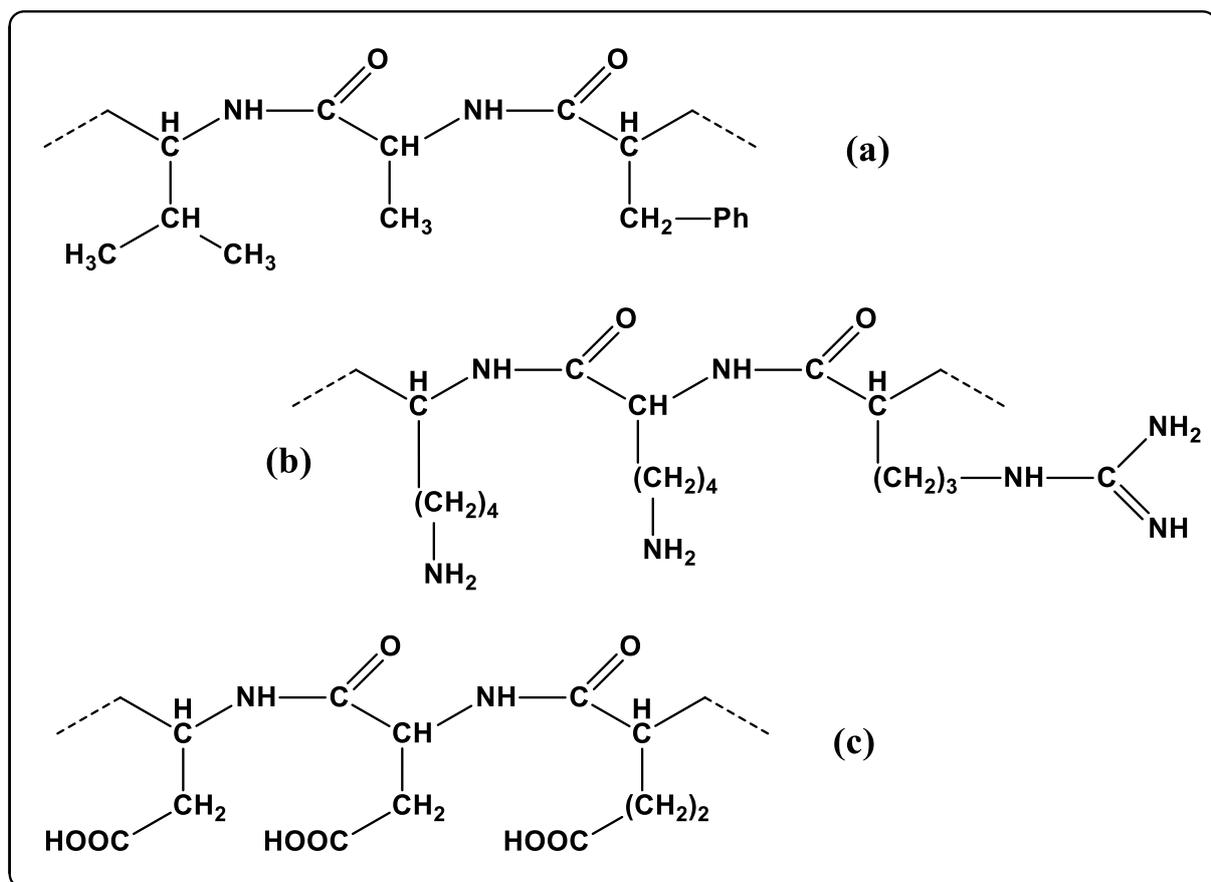


Рисунок 2.37. Структурные участки белковых молекул: (а) липофильного свойства, (б) основного характера, (с) с кислотной реакцией

В ряде случаев, белковые молекулы всё-таки имеют некоторую предпочтительность аминокислотного состава, так в полипептидах коллагена треть аминокислотного состава приходится на глицин. Такой состав обеспечивает гидрофобность белка и определённую регулярность вторичной его структуры. Другой пример, в полипептидной цепи нейротоксина-II (яд кобры) около 20 % аминокислотного состава приходится на долю основных аминокислот (His, Lys, Arg), тогда как количество кислых аминокислот (Asp, Glu) менее 10 %. По этому поводу, следует отметить, что, как правило, белковые, полипептидные и аминокислотные образования с высоким содержанием фрагментов аминокислот основного характера проявляют высокую разноплановую медико-биологическую активность. Специфичность полипептидов становится более заметной при формировании апоферментной (полипептидной) составляющей ферментов, поскольку образуются они расщеплением высокомолекулярных белковых молекул на меньшие по размеру, но более специфичные по химическим и супрамолекулярным свойствам.

Липиды. Липиды вместе с углеводами, белками и нуклеиновыми кислотами образуют один из четырёх главных классов веществ, формирующих живую ткань, живую клетку. В живой природе липиды представлены двумя типами веществ: а) жирными кислотами и их производными, б) изопреноидами. Они близки между собой по физико-химическим характеристикам, отчасти и по биологическим свойствам, но принципиально различаются путями биосинтеза, которые будут рассмотрены в следующей главе

Жирные кислоты. К жирным кислотам относят те карбоновые кислоты, R-COOH, которые имеют достаточно большую величину углеводородного радикала R, и имеют вполне определённое отношение к живым системам. Жирными их называют по причине первоначального их выделения из жиров. Размерность углеводородной цепочки типичных природных жирных кислот колеблется в диапазоне C₁₀ – C₂₂, хотя нередко жирные природные кислоты и с большей молекулярной массой.

Закономерности строения жирных кислот, классификация и номенклатура. В самом общем случае, природные жирные кислоты можно разделить на пять групп: а) насыщенные жирные кислоты, б) ненасыщенные жирные кислоты, в) жирные кислоты с усложнённой углеводородной цепочкой, г) оксигенированные жирные кислоты, д) производные жирных кислот.

При структурном анализе жирных кислот, в первую очередь, отметим правило чётности их углеродного состава – все природные жирные кислоты нативного биосинтеза содержат чётное число атомов углерода; во-вторых, ненасыщенные жирные кислоты, опять же нативные, всегда имеют Z (*цис*) конфигурацию всех

своих двойных связей; в-третьих, полиеновые жирные кислоты, как правило, являются метиленразделёнными, т.е. олефиновые связи разделены метиленовым фрагментом ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$). Все отклонения от этих положений, а они имеются, являются следствием вторичных метаболических процессов.

Для жирных кислот, повсеместно распространённых в живых системах, можно назвать их базовыми, обычно применяется тривиальная исторически сложившаяся номенклатура (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая кислоты). Как всегда, названия любых жирных кислот могут построены согласно, правилам IUPAC, по следующей схеме: в начале цифрой указывается количество атомов углерода основной цепочки, следом через двоеточие указывается количество кратных связей, далее в скобках указывается положение и конфигурация этих связей. При наличии в структуре жирной кислоты какой-либо функциональной группы ($-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $\text{C}=\text{O}$ и др.), их положение указывается обычным образом, цифрой и префиксом. В таблице 2.3.1 приведены наиболее типичные примеры жирных кислот с соответствующим номенклатурным исполнением.

Таблица 2.6

Некоторые ключевые жирные кислоты

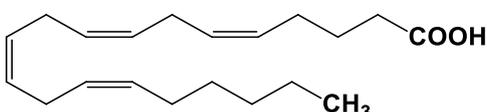
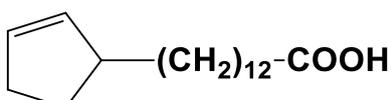
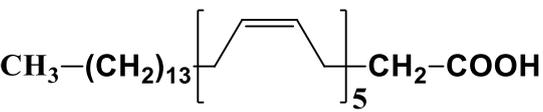
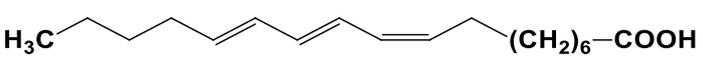
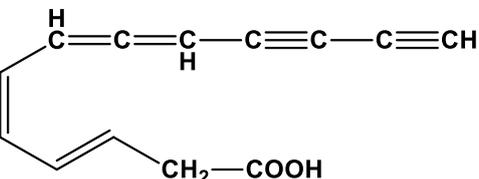
Название	Структура	Шифр IUPAC
Пальмитиновая	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$	16:0
Стеариновая	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$	18:0
Олеиновая	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	18:1 (9Z)
Линолевая	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	18:2 (9Z, 12Z)

Природные жирные кислоты замечательны весьма широким спектром структурного разнообразия, связанного с их природными источниками. При этом не всегда можно определить их привязанность к пути биосинтеза – толи они яв-

ляются продуктами первичного пути биосинтеза, толи они являются продуктами вторичного метаболизма. Часто они содержатся в природных источниках в небольших концентрациях, но их физиологическая роль при этом бывает весьма существенной. Здесь следует отметить полиеновые кислоты, сопряжённые кислоты и кислоты с E-конфигурацией олефиновой связи, этилен разделённые полиеновые кислоты, кислоты с циклическими фрагментами (см. табл. 2.7).

Таблица 2.7

Ненасыщенные жирные кислоты разные

Название	Структура	Источник и свойства
Арахидоновая		Встречается только в животных жирах
Хальмугровая		В масле из семян <i>Hydnocarpus</i> <i>Wigtinia</i>
Стеркуловая		В масле из семян растений семейств <i>Malvaceae</i> , <i>Bombacaceae</i> , <i>Tiliaceae</i>
Флеиновая 36:5 (4Z, 8Z, 12Z, 16Z, 20Z)		Найдена в микобактериях
Элеостеариновая		Основной компонент тунгового масла
Микомицин		Антибиотик, продуцируемый <i>Streptomyces mitakaensis</i>

В последнее время введена дополнительная классификация ненасыщенных жирных кислот по положению последней олефиновой связи, т. е. наиболее удалённой от карбоксильной группы. Выделяют ω -3 и ω -6 жирные кислоты – это те полиеновые кислоты, в которых двойная связь начинается от 3-го и, соответственно, от 6-го атомов углерода при нумерации с хвоста молекулы:

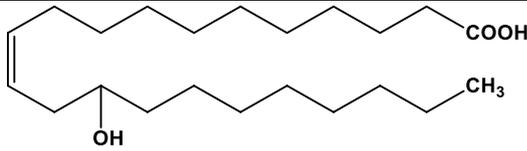
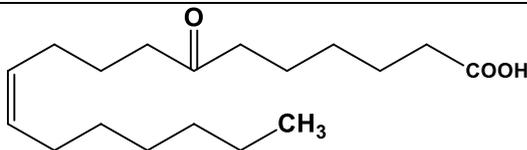


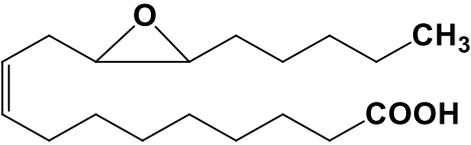
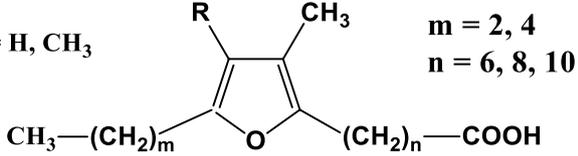
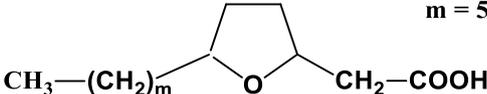
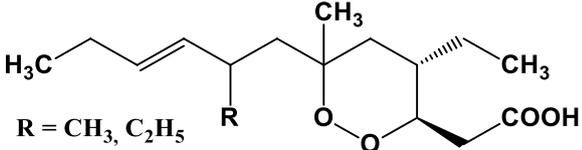
Наибольшее внимание обращается на (ω -3) жирные кислоты, которые являются основными или существенными компонентами жиров морских организмов, рыбьего жира в первую очередь. Положительный протекторный фармакологический эффект их достоверно установлен по ряду позиций. Наиболее хорошо изучены и показан положительный эффект для следующих кислот: альфа-линолевая 18:3(9Z, 12Z, 15Z); тимнодоновая 20:5(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z); цервоновая 22:6 (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z); низиновая 24:6(6Z, 9Z, 12Z, 15Z, 18Z, 21Z). Роль (ω -6) жирных кислот в биохимических процессах вообще не ясна.

Спектр природных жирных кислот в значительной степени расширен за счёт их оксигенированных производных, которые скорее всего являются вторичными метаболитами, но при этом их биохимические свойства и биологические функции значимы и сопоставимы со свойствами нативных жирных кислот. Такие кислоты дополнительно к своей карбоксильной группе содержат практически любые кислородные функции, как то: спиртовые, кетонные, эпоксидные, пероксидные, фурановые циклы, карбоксильные (табл. 2.8).

Таблица 2.8

Некоторые оксигенированные жирные кислоты

Название и шифр	Структура	Источник и свойства
Рицинолевая 12-гидрокси-18:1(9Z)		Основная кислотная компонента (до 90 %) касторового масла
7-оксо-18:1(11Z)		Из масла зёрен <i>Gardenia lucida</i>

Название и шифр	Структура	Источник и свойства
Верноловая кислота		Из масла зёрен <i>Vernolia anthelminitien</i>
Фурановые жирные кислоты	$R = H, CH_3$  $m = 2, 4$ $n = 6, 8, 10$	Найдены в липидах рыб, в грибах, в водорослях, в плазме крови человека, в растениях
Тетрагидрофурановые жирные кислоты	 $m = 5, 7 - 14$	В плазме крови человека
Плакортиды	 $R = CH_3, C_2H_5$	Из губок <i>Placortis</i>

Производные жирных кислот. Жирные кислоты представляют собой типичные амфифильные соединения с липофильной углеводородной цепочкой и гидрофильной карбоксильной функцией. Последняя, к тому же, отличается высокой реакционной способностью в реакциях нуклеофильного замещения со спиртами и аминами. В тех случаях, когда спиртовой компонентой является глицерол, образуются глицериды – основа жироподобных веществ. К жироподобным веществам относятся простые жиры (сложные эфиры по всем трём гидроксилам), фосфолипиды (одна из спиртовых функций этерифицирована фосфорной кислотой), алкилдиацилглицериды и плазмогены (одна из спиртовых функций этерифицирована другим спиртом, образуя связь простого эфира).

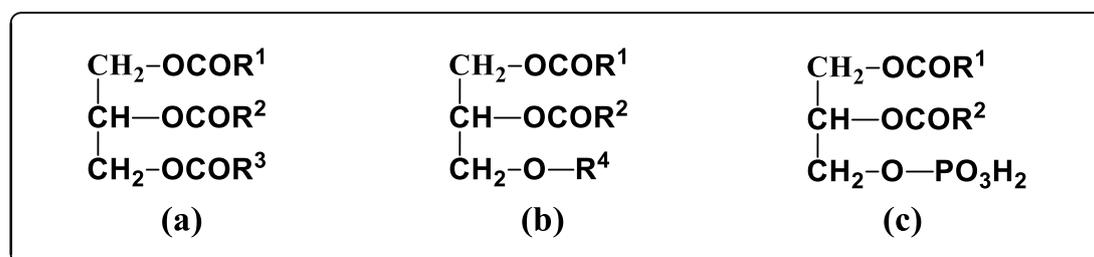


Рисунок 2.38. Жироподобные соединения: (a) простые жиры, триацилглицериды, (b) алкилдиацилглицериды и плазмогены, (c) фосфоглицериды, фосфатидная кислота. $R^1 - R^3$ радикалы жирных кислот, R^4 алкильные и алкенильные радикалы высших спиртов

Особая группа липидов представлена фосфолипидами, в которых фосфатный фрагмент этерифицирован ещё одной спиртовой компонентой. Эти вторые спиртовые компоненты являются бифункциональными и полифункциональными соединениями, обеспечивающими усиление гидрофильности фосфатного звена за счёт дополнительных водородных связей и внутримолекулярного солеобразования. Внутримолекулярному солеобразованию благоприятствует введение спиртовых компонент содержащих аминные функции (β -этаноламин, холин, серин). Производные с фрагментом β -этаноламина составляют группу кефалинов, а с фрагментом холина – лецитинов, веществ с широким спектром физиологических функций (рис. 2.39).

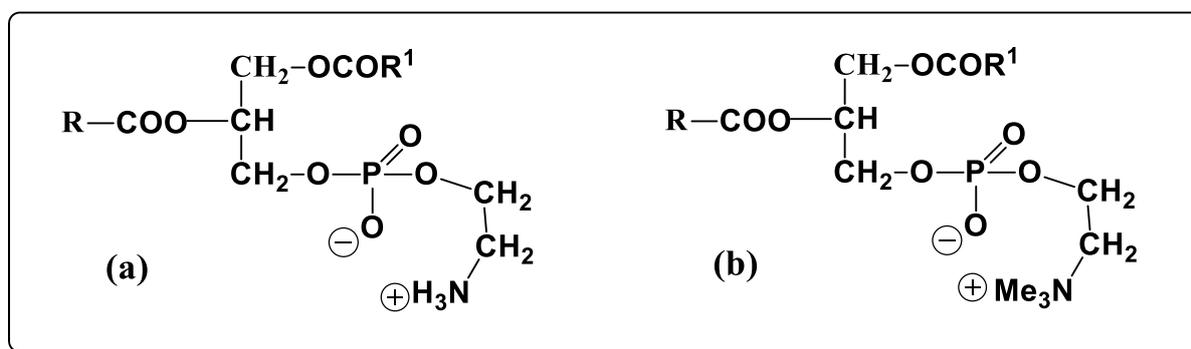


Рисунок 2.39. Структуры: (a) кефалинов и (b) лецитинов

Дополнительные водородные связи образуют фосфолипиды с фрагментами глицерина, глюкозы и миоинозитола (рис. 2.40).

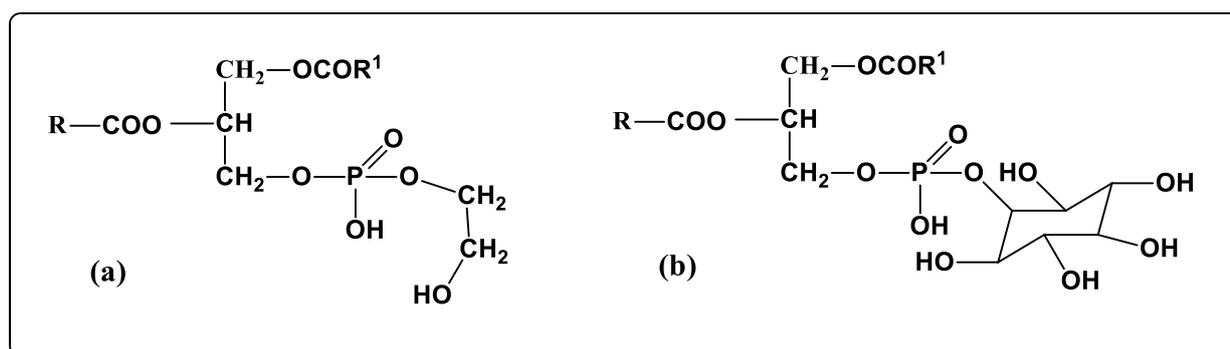


Рисунок 2.40. Структуры: (a) фосфатидилглицеролов, (b) фосфатидилинозитолов

Сфинголипиды представляют собой весьма важную, разнообразную группу липидов образованную длинноцепочечными аминоспиртами и жирными кислотами. Аминоспирты (сфингонин и сфингозин) являются диольными

и содержат алкильную группу у сфинголина и алкенильную группу у сфингозина с содержанием от 12 до 22 атомов углерода в цепочки. Сфинголипиды на основе сфингозина, основная группа сфинголипидов, в большом количестве содержится в нервной ткани, играют важную роль в передаче клеточного сигнала и в клеточном распознавании. Выделяют три основных типа сфинголипидов:

Церамиды – наиболее простые сфинголипиды, являющиеся жирнокислотными амидами сфингозина.

Сфингомиелины – в дополнение к структуре церамида содержат заряженную полярную группу фосфохолина или фосфоэтаноламина (рис. 2.41).

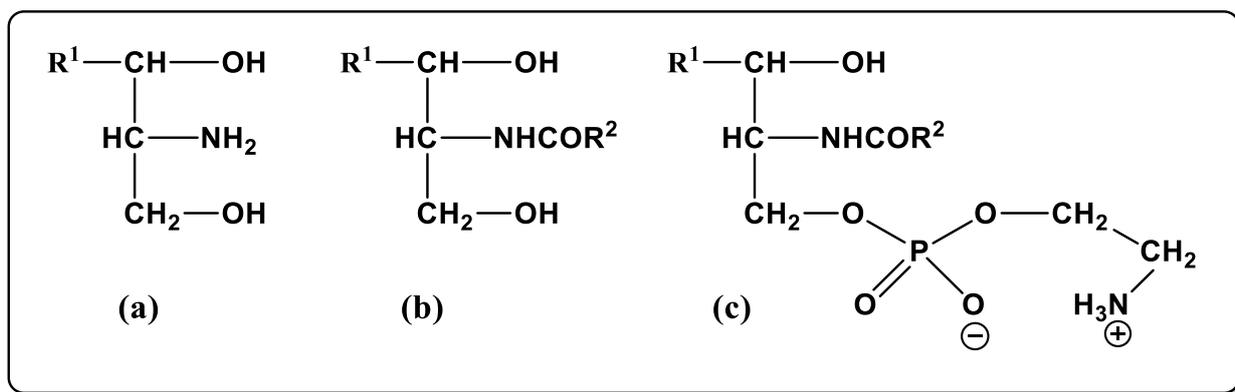


Рисунок 2.41. Сфинголипида: (a) сфингозин, (b) церамиды, (c) сфингомиелины

Глико сфинголипиды – в дополнение к структуре церамида содержат O-гликозидный фрагмент по концевой спиртовой функции сфингозина. Если гликозиды образованы моносахарами глюкозой или галактозой, то это *цереброзиды*; если они образованы олигосахаридами с обязательным участием сиаловой кислоты, то это *ганглиозиды* (рис. 2.42).

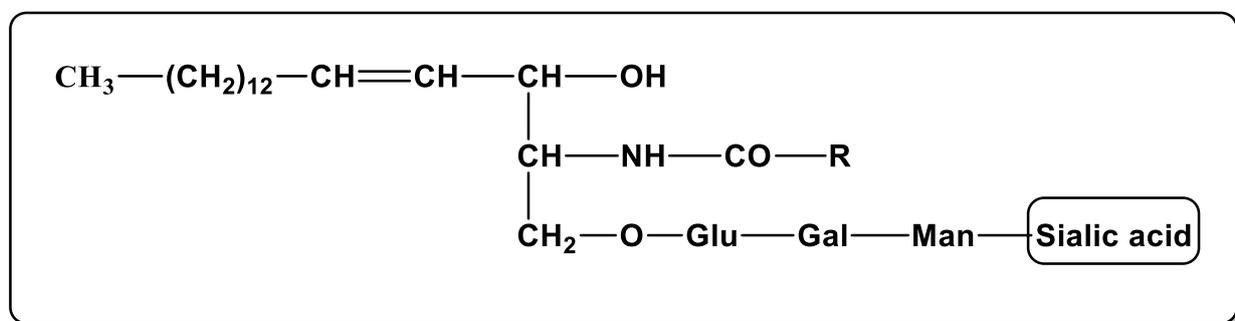


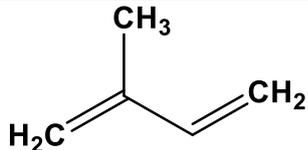
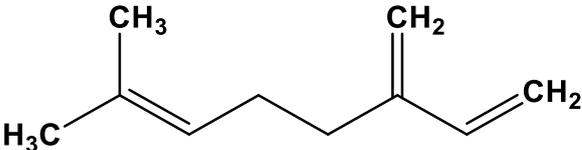
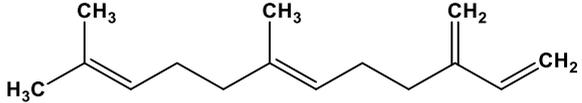
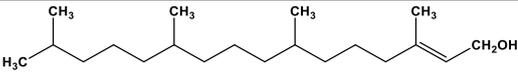
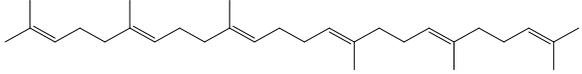
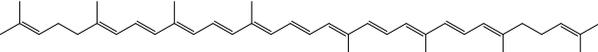
Рисунок 2.42. Структура ганглиозидов

Изопреноиды самый многочисленный класс природных соединений, представленный большим структурным разнообразием углеводородного скелета. Причислен к липидам на том основании, что абсолютное большинство из них обладают ярко выраженным липофильным характером, что в итоге и отражается в характере взаимодействия их с классическими липидами, производными жирных кислот. Абсолютное большинство изопреноидов являются продуктами биохимической деятельности растительных организмов, но у животных и у человека, в частности, отдельные представители этого класса играют немаловажную роль.

Изопреноидами (бытует более узкое название, терпеноиды) они названы согласно их структуре и пути биосинтеза. Структурно они все связаны фрагментом изопрена (C_5H_8) и классифицируются согласно количеству этих звеньев в углеводородном скелете молекулы. Исторически сложилось так, что впервые были выделены самые простые изопреноиды с двумя изопреновыми звеньями (содержание углерода C_{10}) и были названы монотерпенами. Поэтому в самом общем плане и закрепилась терпеновая терминология и классификация (табл. 2.9).

Таблица 2.9

Классификация изопреноидов

Тип	Число углеродов	Строение	Название
Гемитерпены	5		Изопрен
Монотерпены	10		Мирцен
Сесквитерпены	15		Фарнезен
Дитерпены	20		Фитол
Тритерпены	30		Сквален
Тетратерпены	40		Ликопин

Характерной химической особенностью изопреноидов, является склонность их к различным изомеризациям и перегруппировкам с последующими функциональными модификациями, которые в итоге и обеспечивают многочисленность класса. Приведём только некоторые примеры изопреноидов, которые традиционно назовём здесь терпеноидами, составляющие собой группу веществ растительного происхождения и значимые для нас, как вещества «бенефисной» активности. Т. е. вещества полезные человеку в большей степени, чем самому растению, и тем самым, предоставляемые нам в качестве бенефисного подарка. Особо следует выделить перспективные фармакологически активные соединения: артемизинин (противомалярийная активность) и таксол (противоопухолевое лекарство) – являясь нативными лекарственными субстанциями, они перспективны ещё и в качестве синтетических платформ для создания новых веществ соответствующих медико-биологических свойств (рис. 2.43).

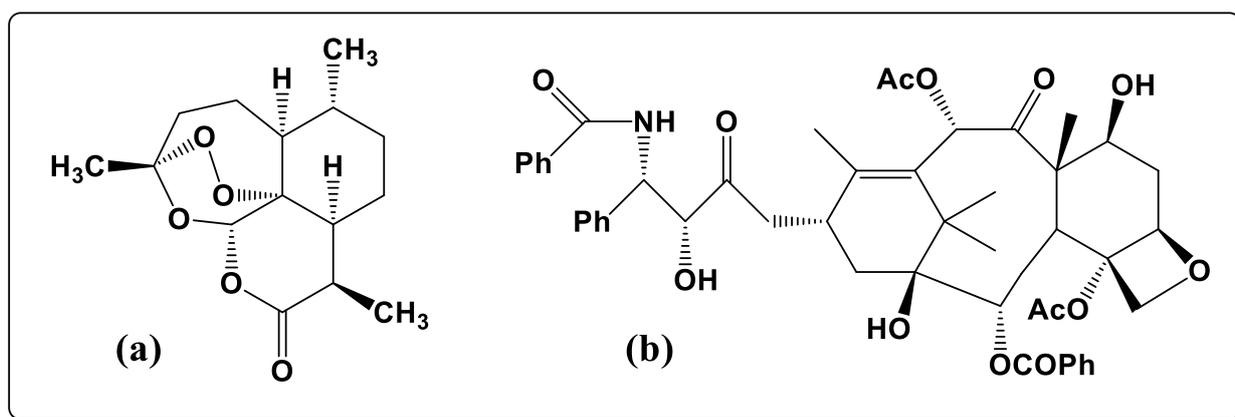


Рисунок 2.43. (а) сесквитерпеноид артемизинин из *Artemisia annua* L.;
дитерпеноид таксол из растений *Taxus baccata*

Другая группа изопреноидов медико-биологической значимости представлена тритерпеноидами и тетратерпеноидами. Тритерпеноиды являющиеся продуктами вторичного метаболизма сквалена образуют физиологически важный класс соединений, стероиды, фундаментальная структура которых представлена тетрациклическим углеводородным скелетом. На первом этапе метаболизма сквалена образуются два терпеноида, циклоартенол и ланостерол, первый из них является родоначальником большого числа растительных стероидных соединений (сапогенины, витостероиды, лимонииды и др.), тогда как ланостерол даёт начало стероидам животных организмов (холестерол и продукты его метаболизма). См. рис. 2.44.

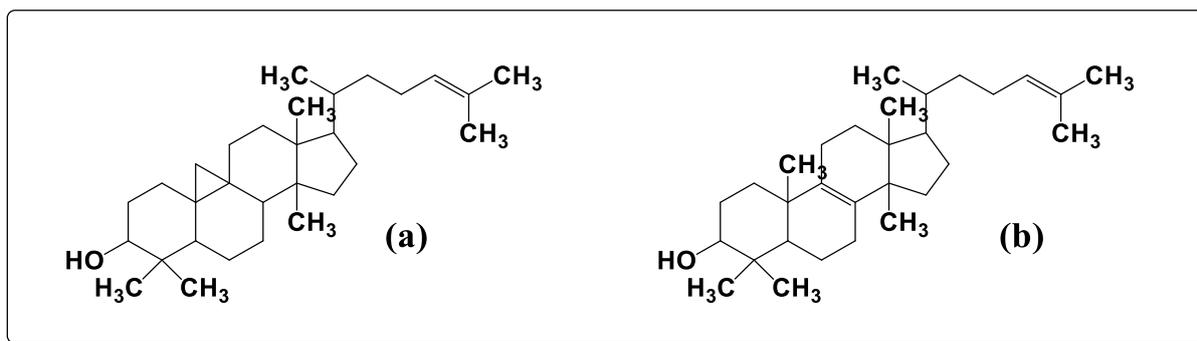


Рисунок 2.44. (a) циклоартенол, (b) ланостерол

Тетратерпены представлены группой каротиноидов, небольшой, но уникальной по структуре – их углеродный скелет содержит сопряжённую полиеновую систему. Одиннадцать π -связей образуют единую сопряжённую систему, которая обеспечивает молекуле высокое сродство к радикальным частицам и световому излучению. В связи с последним фактором, каротиноиды поглощают свет в видимой области спектра ($\lambda_{\text{max}} = 500\text{-}450$ нм, жёлто-оранжевая окраска). В растениях они обеспечивают антиоксидантную защиту, в организме человека выполняют функцию провитамина А (рис. 2.45).

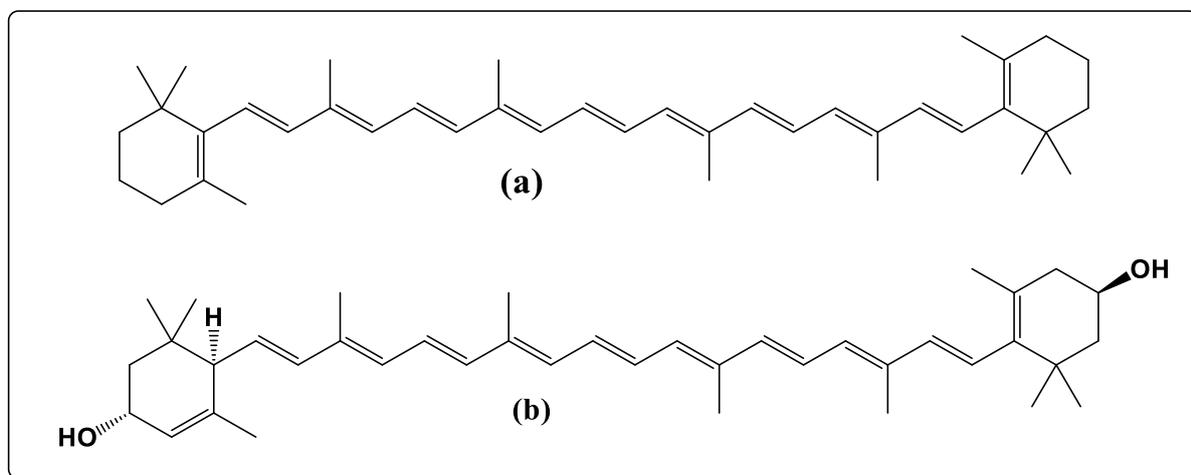


Рисунок 2.45. (a) β -каротин, главный каротиноид тканей зелёных растений, морских водорослей, цветков *Narcissus*; (b) лютеин, широко распространён в зелёных растениях, плодах, семенах, содержится также в яйцах и животных жирах

Глава 3. Молекулярные основы клеточных структур

Теперь, когда нам известны структуры главных составляющих живой клетки (углеводы, белки и липиды), можно построить теоретическую, в связи с экспериментальными данными, модель живой клетки и её принципиальных

фрагментов. Вполне очевидно, что здесь на первый план выступают взаимодействия супрамолекулярного характера как однородных молекул, так и разнородных. А именно, липид-липидные взаимодействия, протеин-липидные взаимодействия, протеин-углеводные взаимодействия, липид-углеводные взаимодействия, протеин-протеиновые взаимодействия, углевод-углеводные взаимодействия. Принципиально, природа этих взаимодействий может быть четырёх типов: дисперсионные взаимодействия, водородные связи, электростатические взаимодействия, ковалентные связи. Дисперсионные взаимодействия энергетически наиболее слабые, ковалентное связывание наиболее прочное. Часто при образовании супрамолекулярных и клеточных структур участвуют взаимодействия разных типов даже в самом простом структурном варианте. В высшей степени значимо этот вариант супрамолекулярного взаимодействия проявляется по липид-липидному варианту. Молекула фосфолипида является собой типичную ярко выраженную амфифильную систему, углеводородный радикал которой обладает липофильным характером, а цвитерионный фосфатный фрагмент – гидрофильным. Липофильные углеводородные цепочки этих молекул, как бы, слипаются между собой за счёт дисперсионных сил, тогда как биполярные фосфатные группы соседних молекул ассоциируются друг с другом электростатическим притяжением. Этот процесс носит полимеризационный характер образуя амфифильную плёнку, которая обладает свойствами поверхностной активности (рис. 3.1).

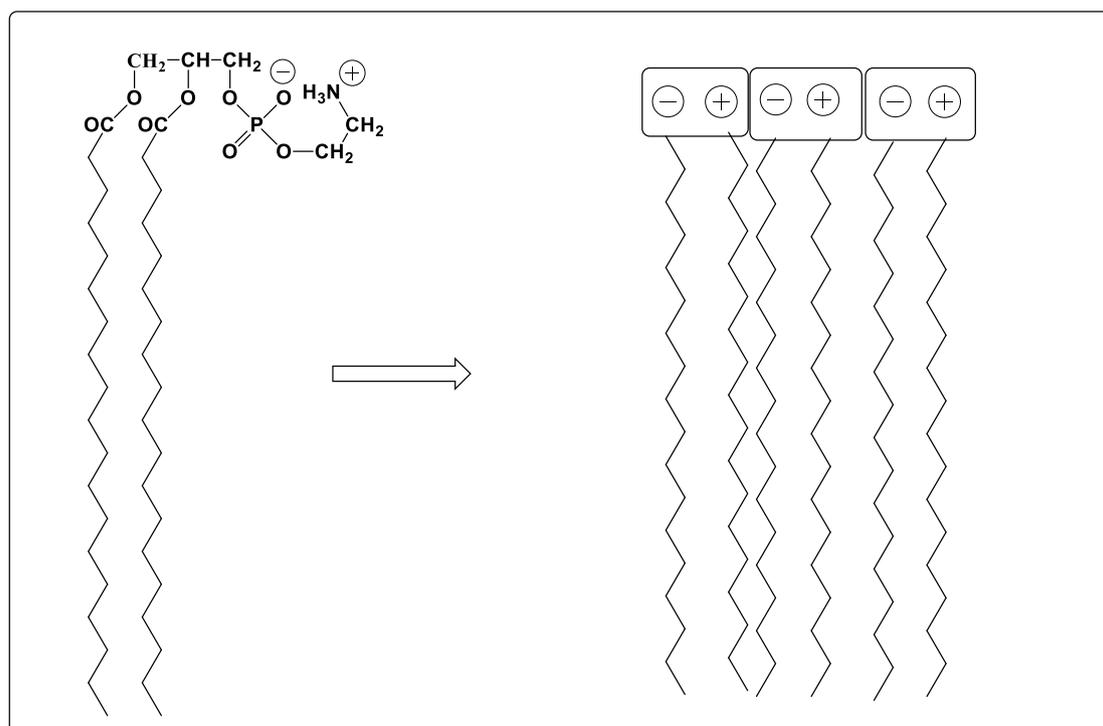


Рисунок 3.1. Структура фосфолипида и способ образования им липидного слоя

Стабильность этого взаимодействия и этого свойства возрастает при ассоциации двух плёнок друг с другом своими липофильными слоями, образуя двойной липидный слой. Двойной липидный слой в водной среде, а таковой является среда живой клетки, в итоге формирует мембрану, точнее, её фундаментальную основу (рис. 3.2).

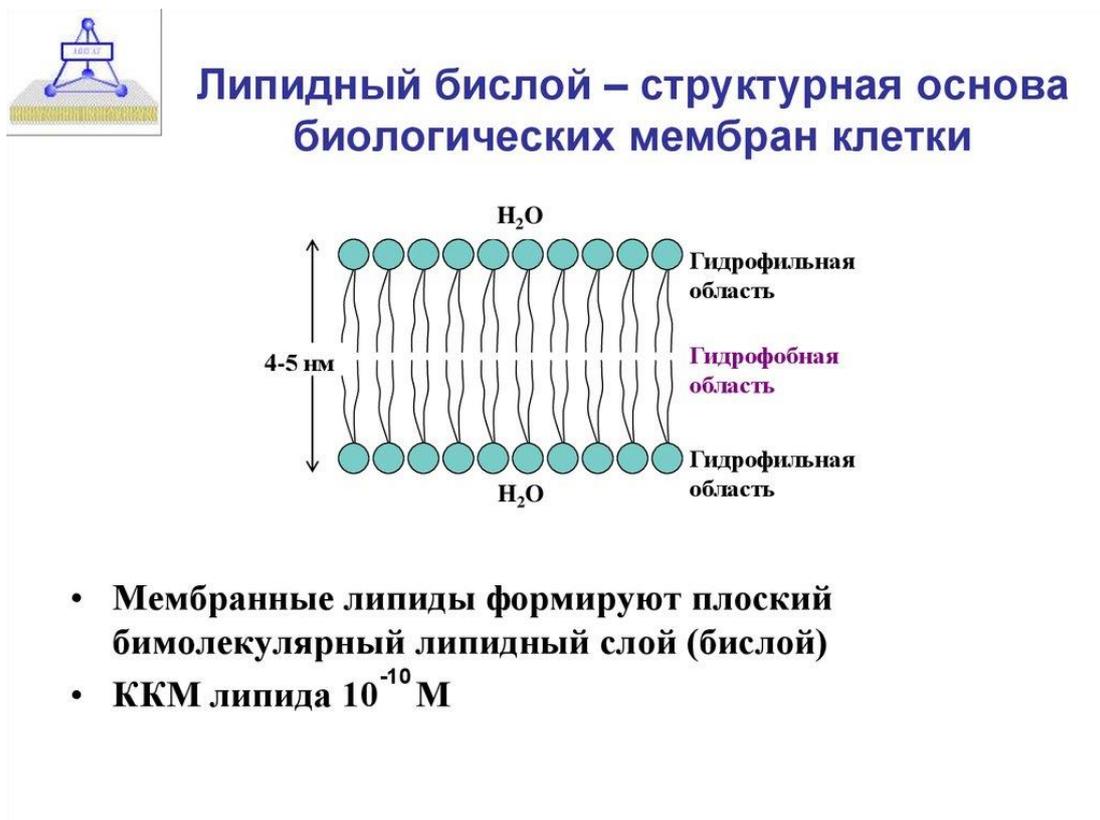


Рисунок 3.2. Мембрану образующий двойной липидный слой

Биомеханические свойства липидных мембран достаточно разнообразны по степени жёсткости и текучести и определяются они химическим составом оных. Если мембрана (её фосфолипидный бислой) построена только с участием насыщенных жирных кислот, то такая мембрана будет обладать склонностью формировать жёсткую кристаллическую упаковку, со всеми ей сопутствующими свойствами – достаточно резкий переход из кристаллического состояния в жидкое и обратно при температурных флюктуациях (достаточно вспомнить свойства парафина). Тогда как живая клетка должна обладать фазовой подвижностью, т. е. сохранять свою жидкокристаллическую структуру в определённом температурном диапазоне. Другими словами, не затвердевать и не разжижаться, а достигается это нарушением упаковочной структуры мембраны внедрением в неё фрагментов ненасыщенных жирных кислот (рис. 3.3) и, в значительной степени, молекул холестерина (рис. 3.4).

Упаковка насыщенных (А) и ненасыщенных (В) жирнокислотных радикалов в мембране

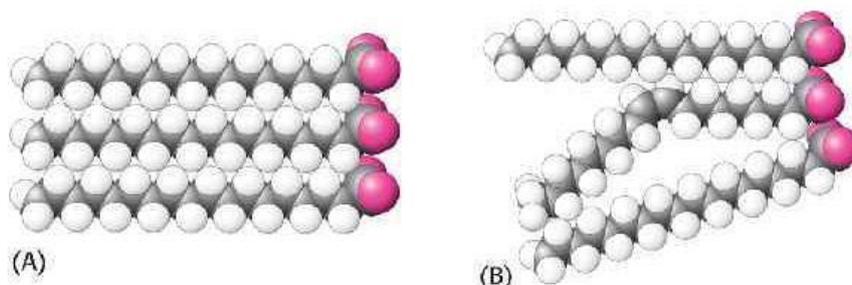


Рисунок 3.3. Упаковка насыщенных (А) и ненасыщенных (В) жирнокислотных радикалов в клеточной мембране

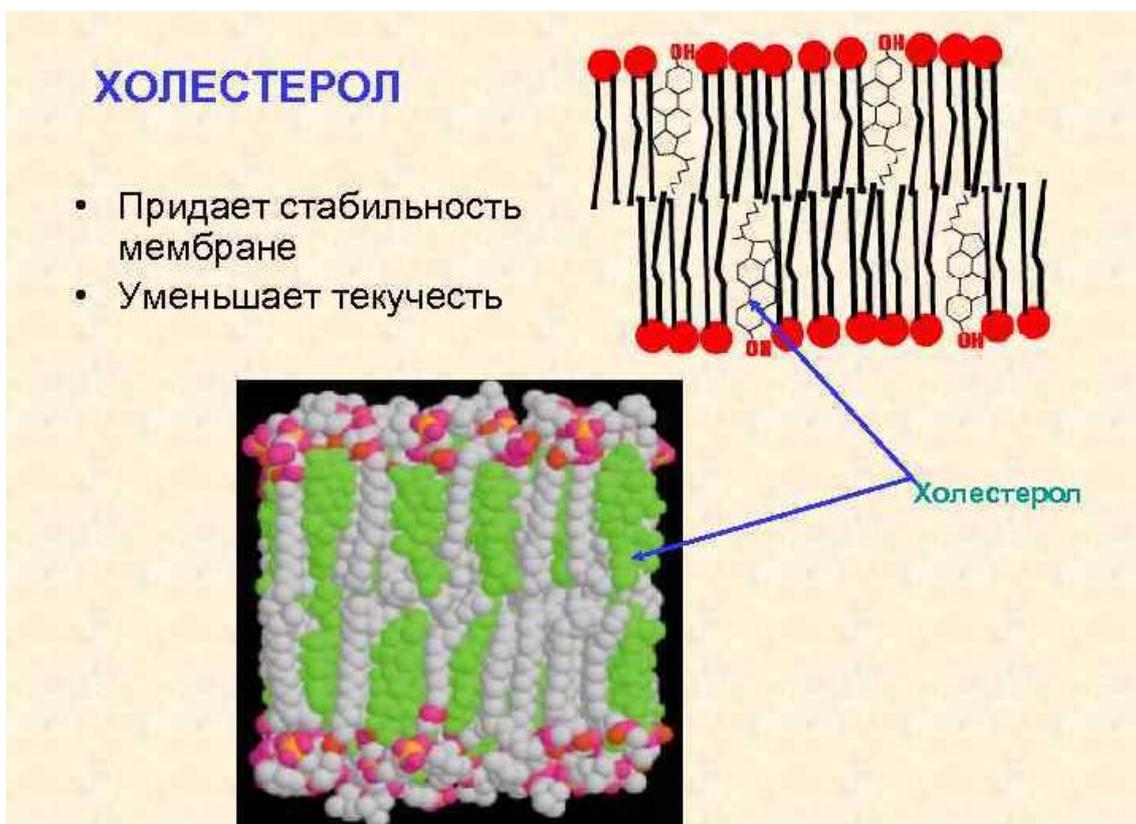


Рисунок 3.4. Структура двойного липидного слоя с включением холестерина, красным отмечены гидрофильные фрагменты фосфолипидов и холестерина

Последующая модификация липидной мембраны осуществляется подключением белковых и углеводных молекул, которые фактически и «оживляют» её. Так как мембрана выполняет не только барьерную функцию, но и транспортную, то появляется необходимость формирования соответствующих мембранных каналов. Многообразие соединений, доставляемых внутрь клетки и выходящих

наружу из неё позволяет однозначно утверждать, что этих каналов должно быть много и должны они быть специфичными. Достаточно убедительно (экспериментально) показано, что структура канала представляет собой отверстие или пору в мембране, закреплённую белковым слоем, который выполняет роль «фунтировки» её и специфического пропускного контроля. Закрепление канала осуществляется: а) липофильными (дисперсионными) взаимодействиями липид-белок, т. е. в молекуле белка должен присутствовать определённый набор липофильных аминокислот; б) образованием амидной (пептидной) связи концевой аминокислотного фрагмента белковой молекулы с фосфатной функцией фосфолипида в билипидном слое. В свою очередь, фосфатный фрагмент липидного слоя может этерифицироваться углеводными молекулами, образуя гликолипиды формирующие наружный слой плазматической мембраны. Эти, последние участвуют в межклеточных взаимодействиях и контактах разного рода (рис. 3.5).

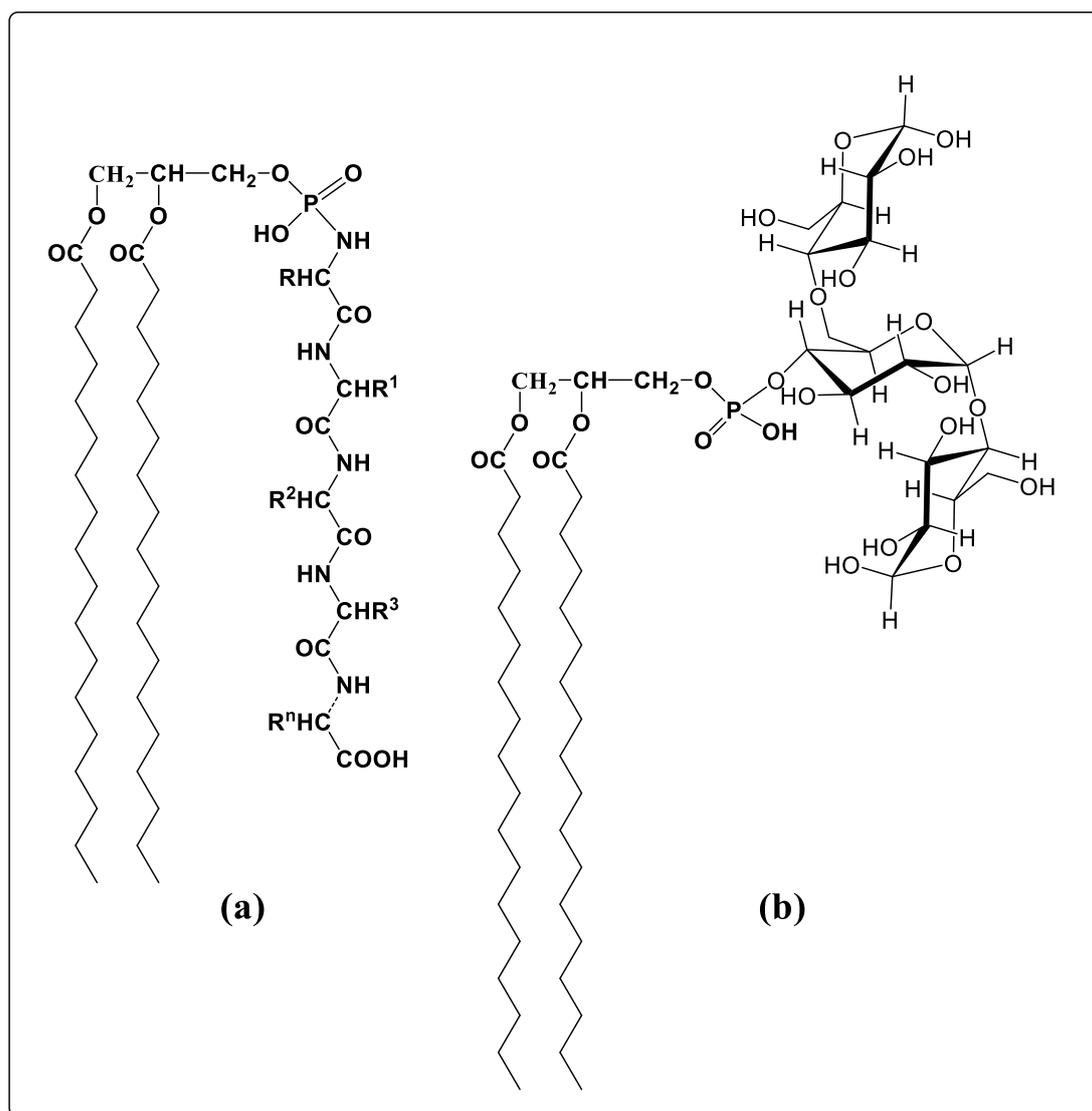
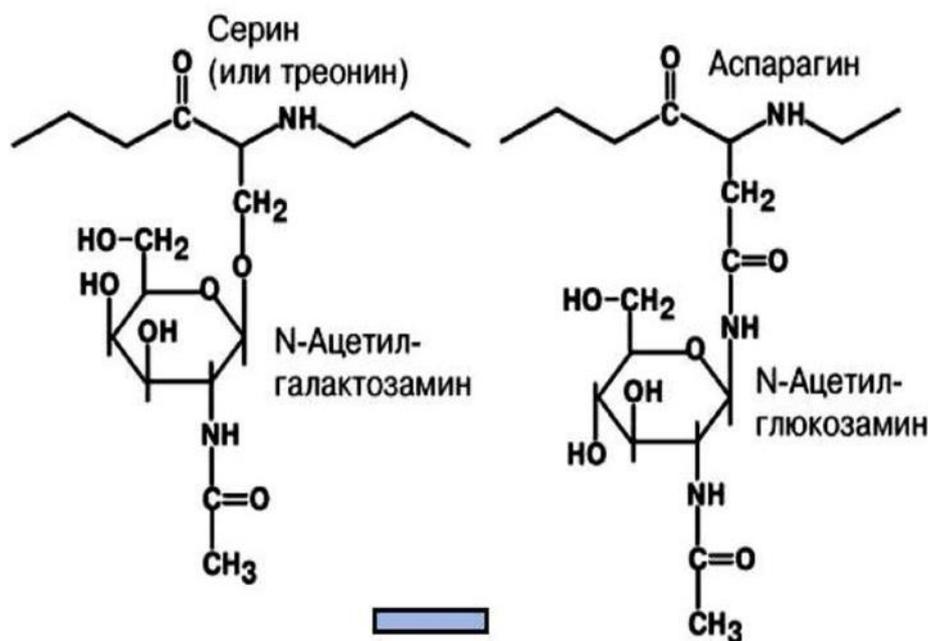


Рисунок 3.5. Структуры (а) липопротеинов и (б) гликолипидов

Сюда же следует отнести ещё и класс гликопротеинов – веществ образованных ковалентным связыванием белков с одной или несколькими молекулами углеводов – с моносахаридами и олигосахаридами (рис. 3.6).

Гликопротеины



Способ присоединения углеводного остатка к белку

Рисунок 3.6. Строение гликопротеинов

Т. е. открываются таким образом следующие классы биоорганическим образований: липопротеин, гликолипиды и гликопротеины, которые играют существенную роль не только в формировании структуры клеточных мембран (нерастворимые в воде), но и в различных биохимических и физиологических ситуациях (водорастворимые вещества). Из этих комплексных структур особо следует выделить растворимые в воде, так называемые ещё свободные, липопротеины, также растворимые в плазме крови, в молоке и других физ. растворах – ключевые соединения транспорта и метаболизма липидов. Принципиально выделяют три группы оных: хиломикроны, липопротеины низкой плотности (ЛНП) и липопротеины высокой плотности (ЛВП), которые различаются размером мицел и компонентным составом (табл. 3.1).

Свободные липопротеины

Название	Размер частиц	Состав частиц
Хиломикроны	75–1200 нм	Фосфолипиды (4 %), триглицериды (90 %), холестерол (5 %), протеин (1 %)
ЛНП	18–26 нм	Фосфолипиды (20 %), триглицериды (10 %), холестерол (45 %), протеин (25 %)
ЛВП	8–11 нм	Фосфолипиды (30 %), триглицериды (5 %), холестерол (20 %), протеин (45 %)

Следует отметить зависимость атеросклеротических заболеваний от состава липопротеинов, циркулирующих в плазме крови – вероятность формирования атеросклеротических отложений находится в прямой зависимости от содержания липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и очень низкой плотности (ЛОНП). Косвенно это можно связать с содержанием холестерола (см. табл. 3.1) и соответственно с повышенной липофильностью комплекса, которая способствует прилипанию их к стенкам сосудов. Тогда как, повышенное содержание белка в комплексе увеличивает его гидрофильность, а значит и растворимость в плазме крови.

К настоящему моменту экспериментально (методами ЯМР, рентгеноструктурного анализа, криогенной электронной микроскопии) установлено строение многих клеточных (мембранных) каналов. Разнообразие и сложность их очевидна из этих данных, да это и ожидаемо, так как пропускная способность каналов обязана быть строго специфичной, вплоть до энантиомерных структур. Как видно из примеров, приведённых на рис. 3.7, мембранные каналы различаются диаметром в широком диапазоне, количеством и качеством белковых единиц, симметрией – только такое разнообразие и может обеспечить высокую селективность их транспорта, а следовательно, и выживаемость клетки. Один из механизмов воздействия (физиологического, фармакологического и токсикологического) на клетку и заключается в нарушении функции того или иного мембранного канала – канал может быть закупорен веществом и перестанет работать, или же наоборот – может быть разрушена его белковая футеровка и он станет пропускать всё без разбора.

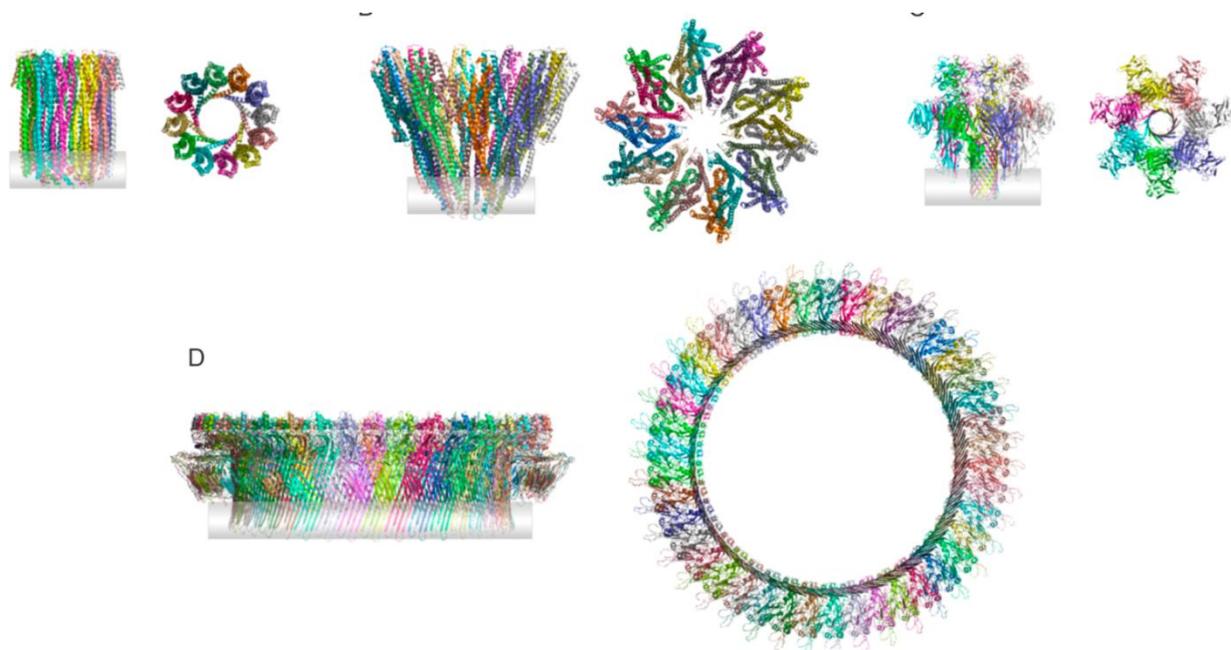
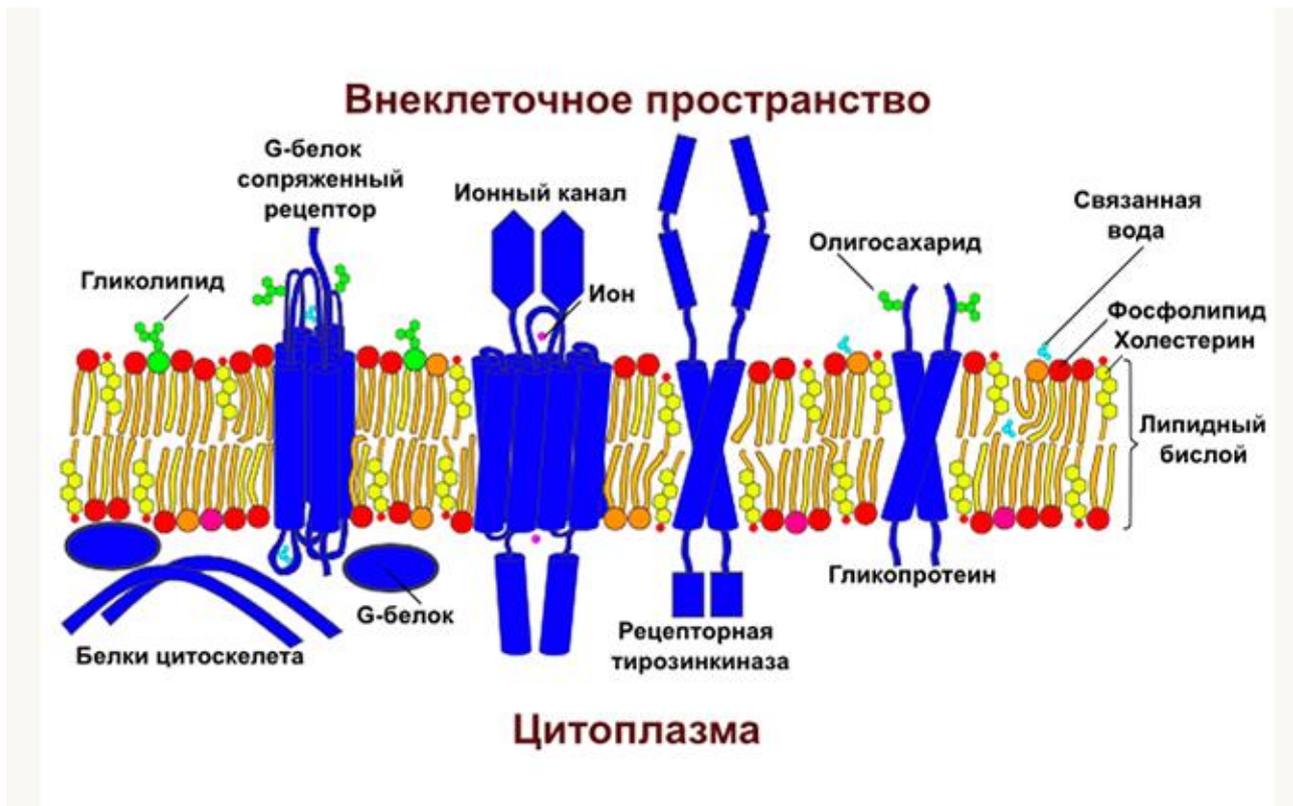


Рисунок 3.7. Примеры структур клеточных каналов, вид сверху и сбоку (как бы в фас и профиль)

Таким образом, в формировании клеточной структуры в обязательном порядке принимают участие все фундаментальные биоорганические молекулы (углеводы, белки и липиды) на всех уровнях межмолекулярных взаимодействий (дисперсионные взаимодействия, взаимодействия через водородные связи, ионные и ковалентные связывания). Наиболее универсальны и разносторонни здесь участия белковых образований обязанные, практически, безграничным структурным и химическим возможностям этих биополимеров. По свойствам и асположению мембранных белковых молекул следует отметить белки: интегральные, периферийные, погружённые, трансмембранные, барьерные, транспортные, рецепторные, ферментативные. В связи с этим, принципиальная схема строения клеточной мембраны может быть представлена на рис. 3.8.



Клеточная мембрана

Строение клеточной мембраны (схема)

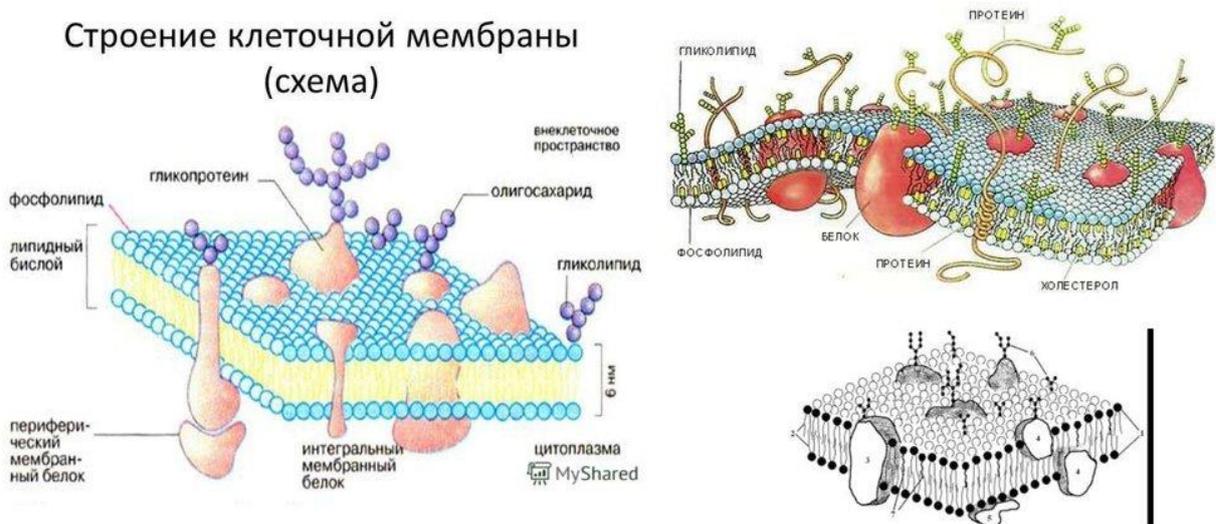


Рисунок 3.8. Принципиальная схема строения клеточной мембраны

Мембраны *Mycobacterium tuberculosis* представляют существенный интерес ввиду их феноменальной устойчивости по отношению к различным лекарственным субстанциям и физико-химическим воздействиям среды. Интересно то, что клеточная оболочка микобактерий также необычна и по своей химической структуре. Она многослойная и с большим разнообразием липидных компонент. См. рис. 3.9.

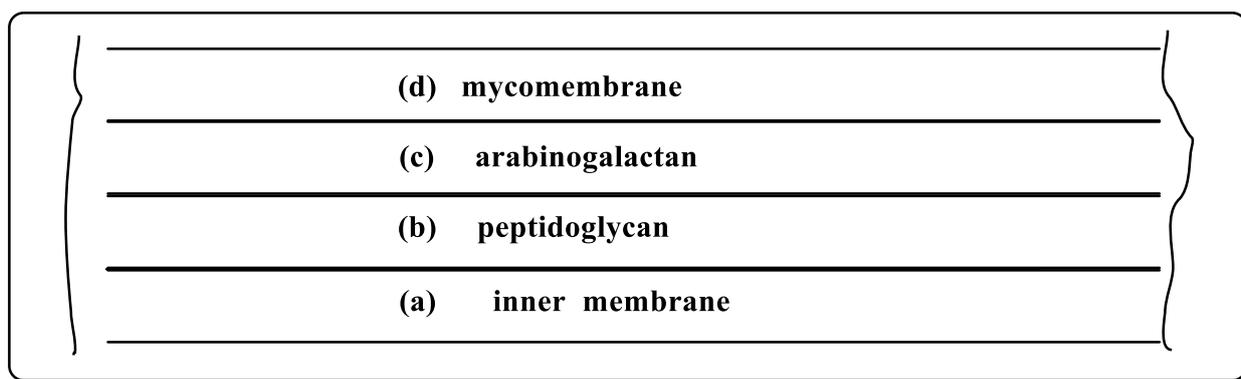


Рисунок 3.9: а) внутренняя мембрана – классический двойной липидный слой,
 б) промежуточная мембрана построена из пептидосахаридов,
 с) полисахарид арабинозы и галактозы, часть микомембраны,
 д) собственно микомембрана построена на основе миколовых жирных кислот

Самыми необычными структурными элементами здесь являются миколовые кислоты – длинноцепочечные разветвлённые жирные кислоты, содержащие от 60 до 90 атомов углерода в основной цепи. Для них характерно отсутствие олефиновых связей, что вместе с отсутствием холестероловых молекул в мембране, делает их химически устойчивыми, а присутствие в основной цепи циклопропановых фрагментов обеспечивает им жидко-кристаллические свойства. В целом, внешняя мембрана (микомембрана) формируется сложноэфирной связью миколовых кислот с полисахаридом арабиногалактаном. Пример типичной миколовой кислоты приведён на рис. 3.10.

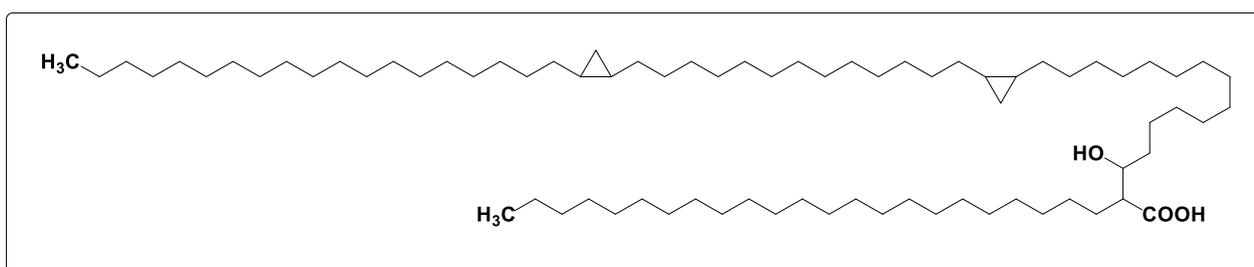


Рисунок 3.10. Структура молекулы α -миколовой кислоты

Глава 4. Низкомолекулярные биорегуляторы и вторичные метаболиты

В настоящий раздел включены все те классы или группы биологически активных соединений, которые выполняют функции катализаторов и стимуляторов биохимических и физиологических процессов в живых системах. При этом, биохимические и физиологические процессы в той или иной степени

взаимосвязаны, так же как и биорегуляторы с вторичными метаболитами. Наиболее общей характеристикой для всех этих веществ можно считать их высокую функциональную активность в очень малых концентрациях, часто в условиях *in situ*. На основании выше сказанного, в этом раздел включены: ферменты, витамины, гормоны, вторичные метаболиты растений.

Ферменты (энзимы). Ферменты (или энзимы, синоним) представляют собой биоорганические вещества, основной функцией которых является биохимический катализ. Ферментативный катализ отличается высокой селективностью по отношению к субстратам и высокой эффективностью в условиях жизнедеятельности организма, т. е. существенное ускорение процессов при низких концентрациях катализатора в мягких температурных диапазонах. Достигается всё это особенностью строения ферментов, принципиально построенных по следующей схеме – имеется белковая часть (апофермент) и небелковый фрагмент (кофермент). Апоферментная часть отвечает за транспорт и локализацию фермента, что в сумме обеспечивает его селективность (специфичность) по отношению к субстрату – многообразие белковых структур этой способности фермента и отвечает. Кофермент представляет собой низкомолекулярный фрагмент молекулы фермента ответственный за выполнение соответствующей химической реакции, т.е. это химически активная часть фермента, которая чаще всего связана с апоферментом через фосфатный линкер (рис. 4.1). Следует отметить, что часто роль ко-энзима выполняют катионы металлов (металло-энзимы), чаще всего это железо, цинк, медь.

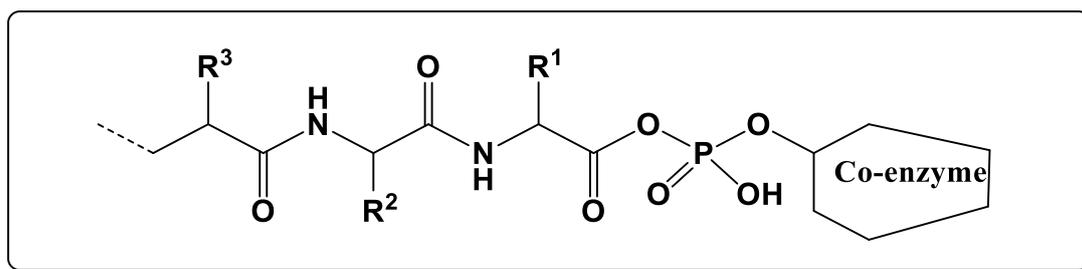


Рисунок 4.1. Строение фермента

В настоящее время принята четырёх-цифровая энзим классификация, **Е.С.а.б.с.д. (КФ. k,l,m,n)**, согласно которой каждому ферменту присваивается классификационный номер из четырёх цифр, где первая цифра обозначает класс, вторая – подкласс, третья – подподкласс, четвёртая – индивидуальный номер. Здесь мы расшифруем содержание первой цифры – их семь всего –

остальные цифры весьма многочисленны, потому и опустим их описание до соответствующего момента. Окончания в названиях ферментов – *аза*.

На первом этапе классификации энзимы подразделяют на семь классов согласно типам реакций ими катализируемых:

Е.С.1 – *оксидоредуктазы* катализируют окислительно-восстановительные реакции, рекомендуемые названия *редуктазы* (*дегидрогеназы*) и *оксидазы*.

Е.С.2 – *трансферазы* осуществляют перенос функциональных групп от одной молекулы (рассматриваемой в качестве донора) к другой (рассматриваемой как акцептор).

Е.С.3 – *гидролазы* катализируют гидролитическое расщепление связей С-О, С-N, С-С и некоторые другие.

Е.С.4 – *лиазы* катализируют негидролитические элиминирующие разрывы связей, ведущие к образованию двойных связей и циклов.

Е.С.5 – *изомеразы* катализируют структурные и геометрические изменения внутри одной молекулы.

Е.С.6 – *лигазы* катализируют образование новых связей, называемые ещё *синтетазы*.

Сравнительно недавно, *Международным союзом биохимии и молекулярной биологии* введён новый класс ферментов, ответственный за перенос ионов и молекул через мембраны или их разделение в мембранах.

Е.С.7 – *транслоказы* катализируют селективность мембранного транспорта. ЕС. 7.1 – транслокация H^+ ; ЕС.7.2 – транслокация неорганических катионов и их хелатов; ЕС. 7.3 – транслокация неорганических анионов; ЕС. 7.4 – транслокация аминокислот и пептидов; ЕС.7.5 – транслокация углеводов и их производных; ЕС. 7.6 – транслокация других соединений.

Следует отметить – если действие первых шести классов ферментов определяется химической природой конкретного кофермента, то в случае транслоказ действие определяется структурами соответствующих мембранных каналов построенных комплексным участием белков, углеводов и липидов.

Например, глюкозооксидазе присвоен шифр ЕС. 1.1.3.4, что означает:

ЕС. 1 – оксидоредуктазы.

ЕС. 1.1 – алкогольоксиоредуктазы.

ЕС. 1.1.3 – оксидоредуктазы, окисляющие группу СН-ОН и восстанавливающие кислород.

ЕС. 1.1.3.4 – оксидоредуктазы, окисляющие спиртовую группу глюкозы в присутствии кислорода.

Витамины и коферменты. Эти две группы низкомолекулярных соединений, объединены в один класс поскольку близки по своим биохимическим обязанностям и чаще всего между ними трудно провести однозначную границу. В большинстве случаев, они поставляются в наш организм с продуктами питания – это витамины; в ряде случаев, они полностью или частично синтезируются из соответствующих предшественников в организме человека – это витаминоподобные вещества; кроме того, некоторые соединения причастные к этому классу выполняют биохимические функции самостоятельно, апоферментом, т. е. работают как коферменты. На основании этих рассуждений, мы проанализируем все их на основании химической (биохимической) функциональности.

Витамин С (аскорбиновая кислота). Витамин С самый популярный в природе витамин, поскольку требуется человеческому организму постоянно и в больших (по витаминным меркам) дозах. Он синтезируется всеми зелёными растениями, пресмыкающимися и земноводными. Это водорастворимый витамин, участвующий в разнообразных биохимических процессах, многие из которых связаны с его антиоксидантными свойствами. Окисление аскорбиновой кислоты протекает в две стадии: первая стадия обратимо приводит к дегидроаскорбиновой кислоте, вторая стадия – необратимо к щавелевой кислоте. См. рис. 4.2.

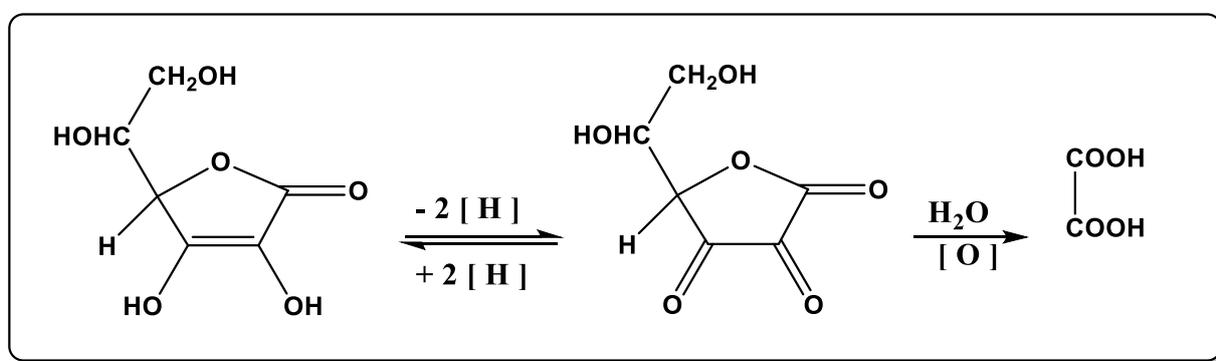


Рисунок 4.2. Схема окислительного превращения аскорбиновой кислоты

Витамин А (ретиноиды). Семейство из трёх основных соединений одинаковой дитерпеновой структуры с ярко выраженной липофильностью: ретинол (витамин А₁), ретиналь (витамин А₁ альдегид), ретиноевая кислота (витамин А₁ кислота). Кроме того, описана также группа витамина А₂ – имеет на одну олефиновую связь больше (фрагмент $C^3=C^4$). См. рис. 4.3.

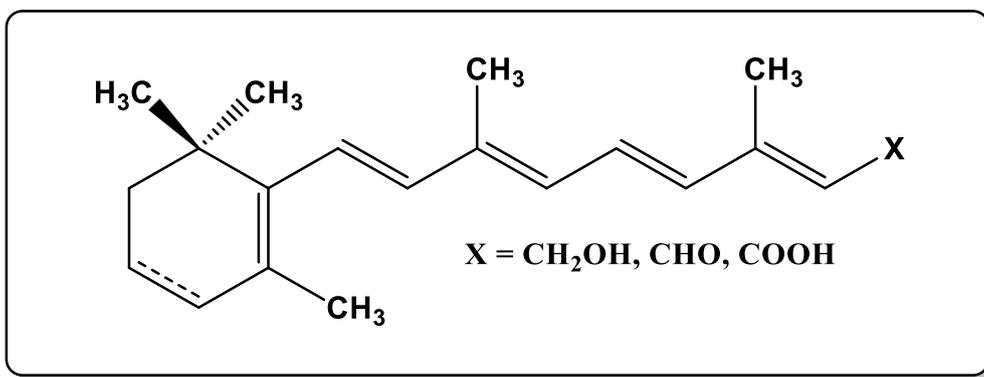


Рисунок 4.3. Структуры ретиноидов

Достаточно длинная π -сопряжённая цепочка ретиноидов обеспечивает им способность поглощения света видимой области спектра – все они окрашены. Второе, ретиналь легко окисляется обеспечивая тем самым антиоксидантную защиту липидов. В-третьих, альдегидная группа легко вступает в конденсацию с аминогруппой лизинового фрагмента молекулы белка образуя родопсин, который выполняет функцию светочувствительного элемента зрительной системы человека. См. рис. 4.4.

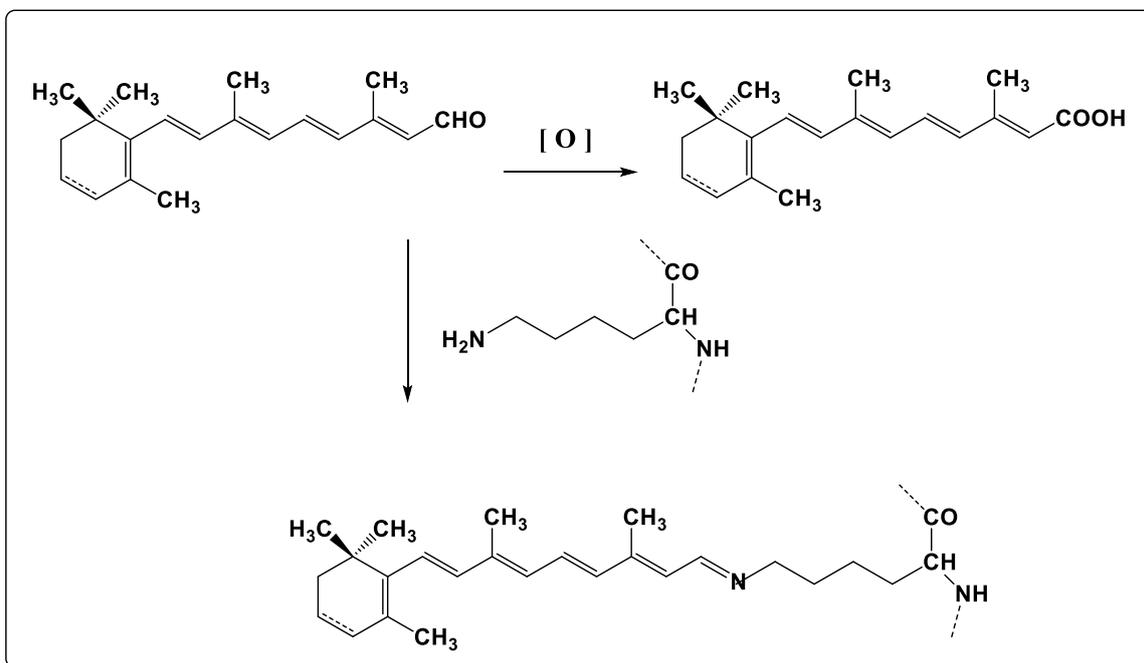


Рисунок 4.4. Биохимические функции ретиналя

Витамины группы А содержатся только в животных: в печени трески и акул, в молочных продуктах, в яйцах птиц (желток). Провитамином ретиналя

является β -каротин, который содержится исключительно в растениях и, попадая в организм животных, претерпевает переход в ретиналь реакцией окисления.

Уникальность витамина А и, соответственно, родопсина определяется его полиеновой сопряжённой системой (6–7 π -связей). В молекуле ретиналя 6 π -связей определяют его электронную конфигурацию, которая представлена шестью занятыми уровнями и шестью вакантными уровнями. При взаимодействии со световым излучением видимой и ультрафиолетовой области спектра в молекуле ретиналя (и родопсина) возможны 36 электронных переходов – следовательно, и такое же количество полос поглощения в спектре, практически, это сплошное поглощение. Эти переходы могут сопровождаться изменением и геометрической конфигурации полиенового фрагмента молекулы родопсина за счёт *trans-cis* изомеризаций. Таких геометрических переходов тоже может быть несколько. Таким образом, совместное действие электронного и геометрического эффектов обеспечит молекуле процесс разнообразно-селективного поглощения света (изображения) и трансляцию его в ЦНС. См. рис. 4.4 – бис.

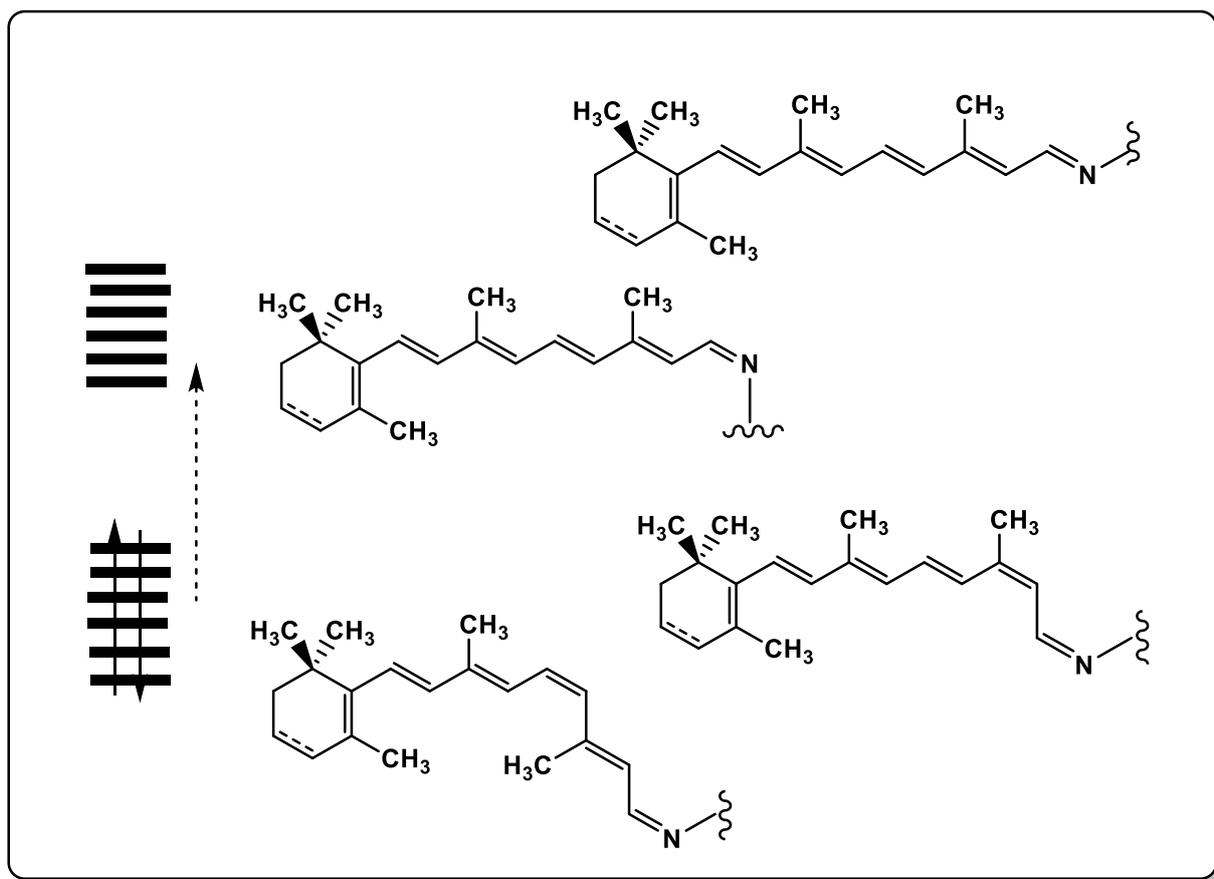


Рисунок 4.4 – бис. Электронная π -конфигурация и геометрические изомеры (варианты) молекулы родопсина

Витамин D (кальциферолы). Это группа соединений очень близких по структуре, различают четыре соединения $D_1 - D_4$. Чисто природным (т. е. нативным) является только один из них, витамин D_3 , холекальциферол, остальные три соединения, скорее можно назвать провитаминами легко переходящими в D_3 . Активной формой холекальциферола является его дигидроксипроизводное, которое ответственно за транспорт фосфата кальция в ходе соответствующего обмена. См. рис. 4.5.

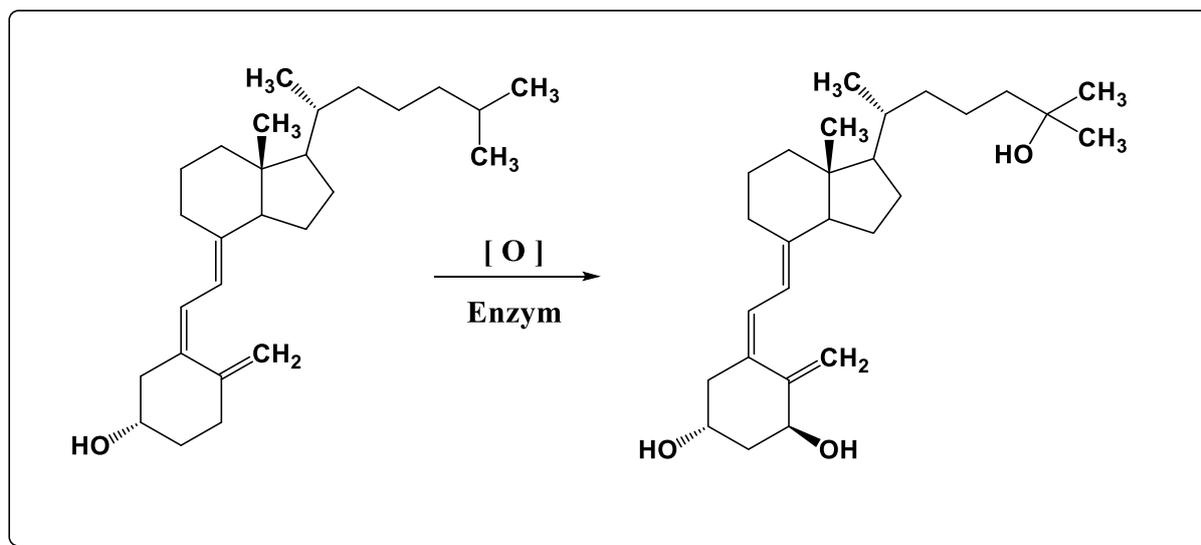


Рисунок 4.5. Холекальциферол (D_3) и его превращение в дигидроксихолекальциферол

Инозитол (мио-инозит, мезо-инозит). Один из стереоизомеров циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексола, обладающий витаминной активностью, хотя формально и не внесён в таблицу витаминов. Правильнее называть его витаминоподобным веществом, поскольку большей частью он синтезируется в организме человека из глюкозы. Это вещество необходимо для ряда биохимических процессов как в растительных, так и в животных организмах, где он обычно фигурирует в виде фосфатов различной степени этерификации. Максимальная степень фосфорилирования инозитола достигается этерификацией всех его спиртовых функций, образуя фитиновую кислоту. Фитиновая кислота – основная форма хранения фосфора во многих тканях растений. В различных процессах метаболизма инозитол участвует в виде 1,4,5-трифосфата. См. рис. 4.6.

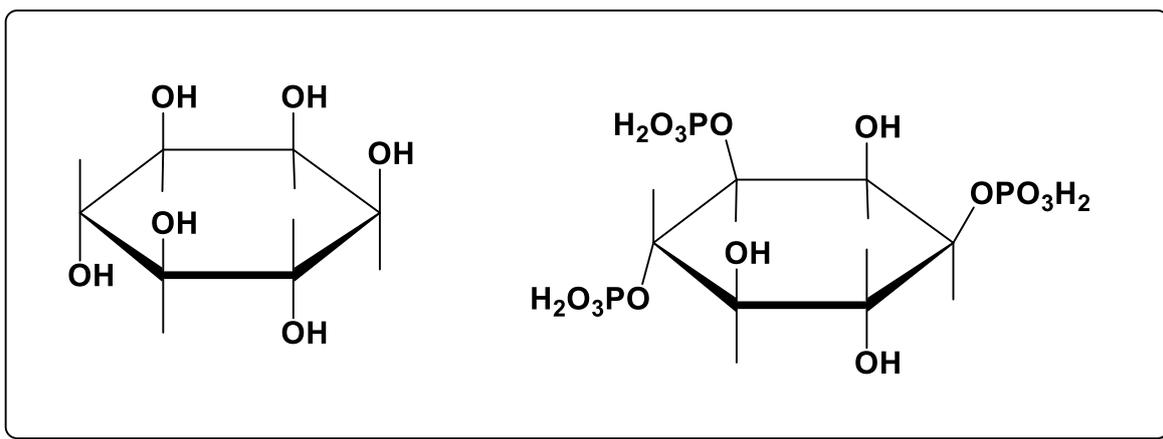


Рисунок 4.6. Инозитол и 1,4,5-трифосфат инозитола

Витамин U (метионинметилсульфоний хлорид) химически и биохимически тесно связан с коферментом **SAM** (*S*-аденозилметионин), в связи с чем их и рассмотрим в одной схеме. Общим структурным фрагментом этих двух соединений является атом серы в сульфониевом валентном состоянии, где одним из радикалов при нём является метильная группа, легко вступающая в реакции метилирования различных функций. Эти два соединения связаны ещё между собой, можно сказать, родственной связью, поскольку витамин U и образуется из *S*-аденозилметионина. См. рис. 4.7.

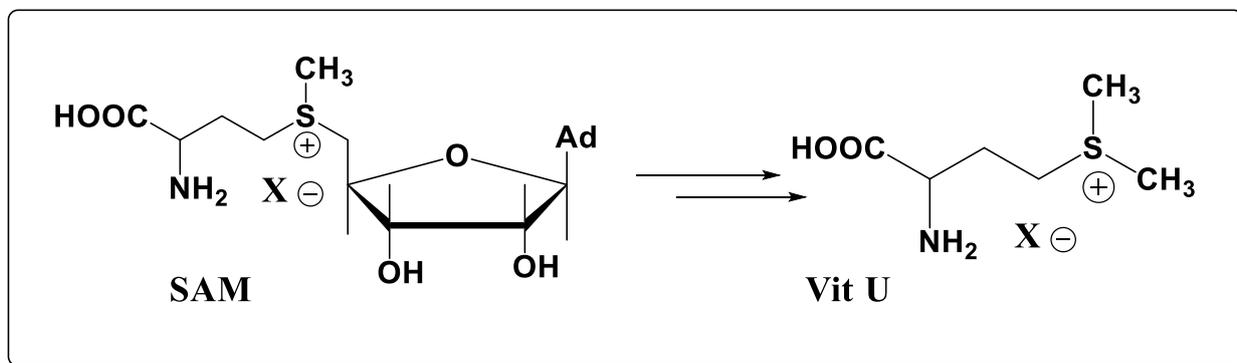


Рисунок 4.7. Структуры *S*-аденозилметионина и витамина U

Продуцируется витамин U многими растениями (в основном овощами) наиболее богаты им спаржа, капуста, сельдерей, листья чая. *S*-Аденозилметионин присутствует, а следовательно и функционирует, во всех живых организмах; используется в качестве лекарственной субстанции, обладающей противовоспалительной активностью, а также для лечения хронических заболеваний печени.

Витамины-коферменты. Здесь мы выделяем группу витаминов, участвующих в биохимических процессах только в качестве коферментов. Следует только отметить, что это деление несколько условно, так как абсолютное большинство биохимических процессов катализируются несколькими ферментами, т. е. каскадом последовательных реакций. В эту группу, в первую очередь, следует внести витамины, обозначенные как *витамины V_i* .

Витамин V_1 (тиамин) синтезируется многими растениями и микроорганизмами, наиболее богаты им дрожжи, зерновые, бобовые. В виде кофермента (тиаминдифосфата) участвует в реакциях окислительного декарбоксилирования, в процессах с переносом двух-углеродного фрагмента. См. рис. 4.8.

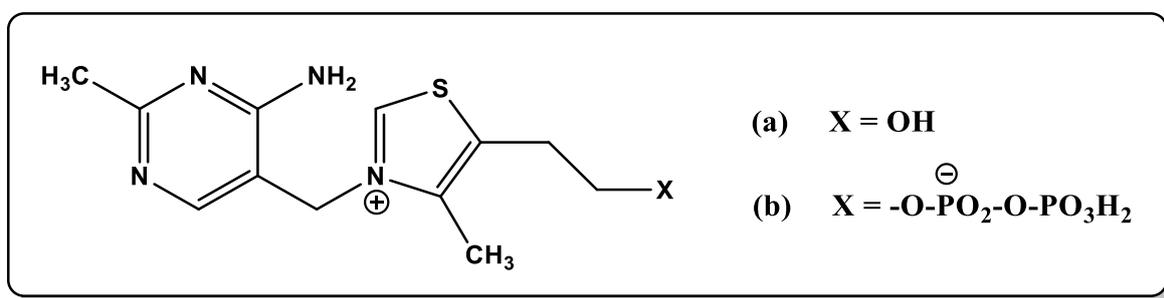


Рисунок 4.8. Витамин V_1 а) тиамин, б) тиаминдифосфат

Витамин V_2 (рибофлавин) в качестве прекурсора формирует *флавиновые коферменты* и ферменты (ФМН и ФАД), участвующие в окислительно-восстановительных процессах. Главными источниками рибофлавина являются молочные продукты, яйца, печень, дрожжи, гречка. См. рис. 4.9.

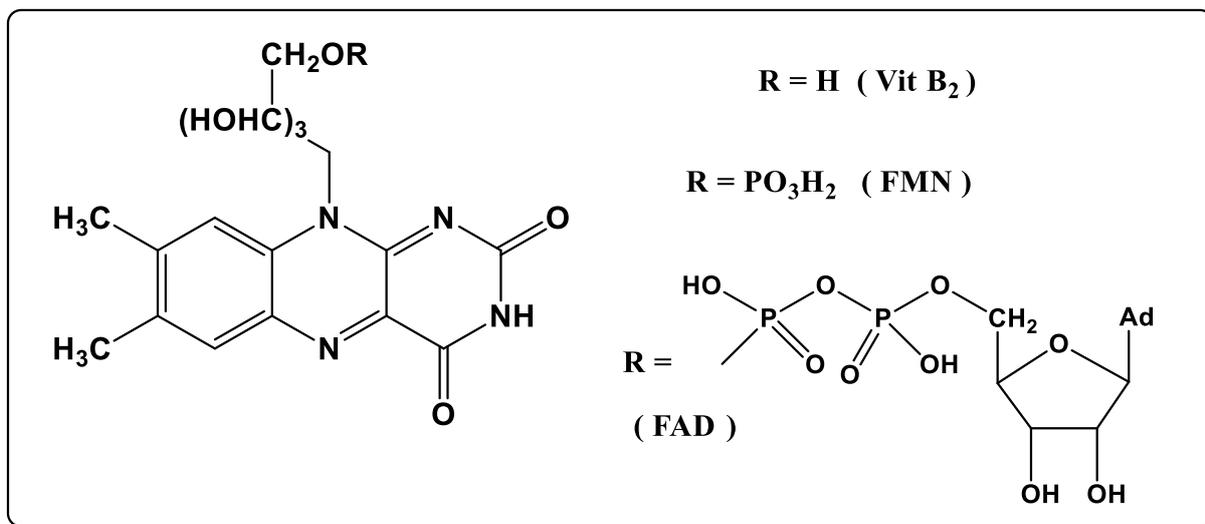


Рисунок 4.9. Рибофлавин ($R = \text{H}$) и флавиновые коферменты

Витамин В₃ (пантотеновая кислота) синтезируется зелёными растениями и микроорганизмами, в том числе и микрофлорой млекопитающих (и человека, в том числе). Пантотеновая кислота самостоятельных функций не выполняет, а является обязательной самостоятельной составной частью широко распространённого в живой природе, ключевого во многих биосинтетических схемах, кофермента А (CoA-SH). См. рис. 4.10.

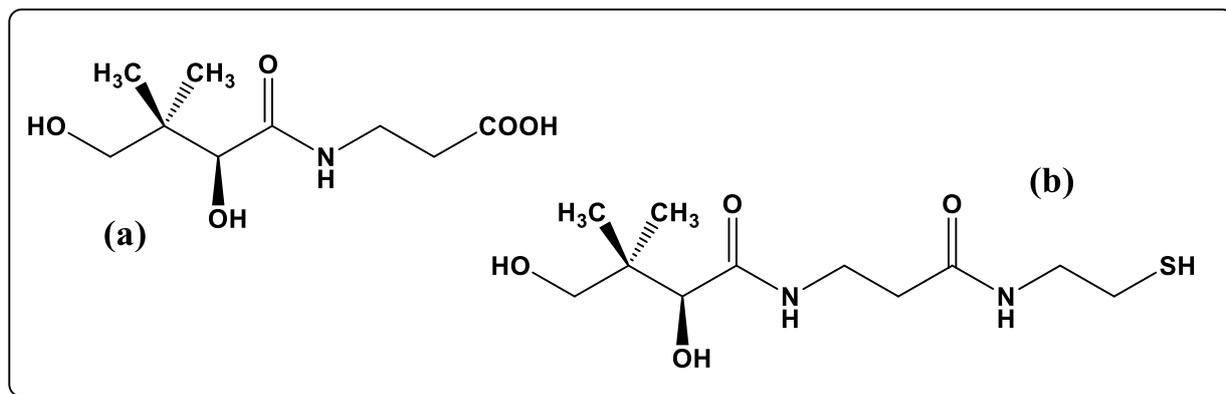


Рисунок 4.10. а) пантотеновая кислота,
 б) пантетеин, переходное соединение от пантотеновой кислоты к коферменту А

Витамин В₆ (пиридоксин) представляет собой группу из трёх соединений (пиридоксол, пиридоксаль, пиридоксамин), активными формами которого являются пиридоксаль и пиридоксамин, участвующие в биосинтезе протеиногенных аминокислот. Продуцируется витамин многими растительными и животными организмами, а следовательно, и содержится в большинстве продуктов нашего питания. Это и понятно, там, где имеет место биосинтез аминокислот и белков, этот витамин необходим (и он либо производится, либо потребляется из других источников, скорее всего из растений и микроорганизмов). См. рис. 4.11.

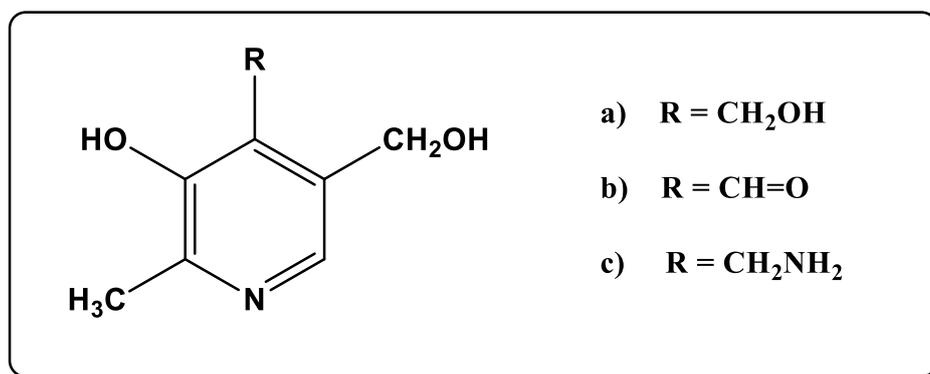


Рисунок 4.11. а) пиридоксол, б) пиридоксаль, в) пиридоксамин

Главная реакция пиридоксина в качестве кофермента – это реакция переаминирования, незаменимая в биосинтезе многих аминокислот, а также интересная с химической точки зрения своей имин-иминной таутомерией в ходе этого процесса. Пиридоксамин взаимодействует с α -кетано-кислотами образуя Шиффово основание, которое может существовать в двух таутомерных формах – их гидролиз может привести к α -аминокислоте + пиридоксаль, либо иметь обратимый характер (пиридоксамин + α -кетано-кислота). См. рис. 4.11-бис.

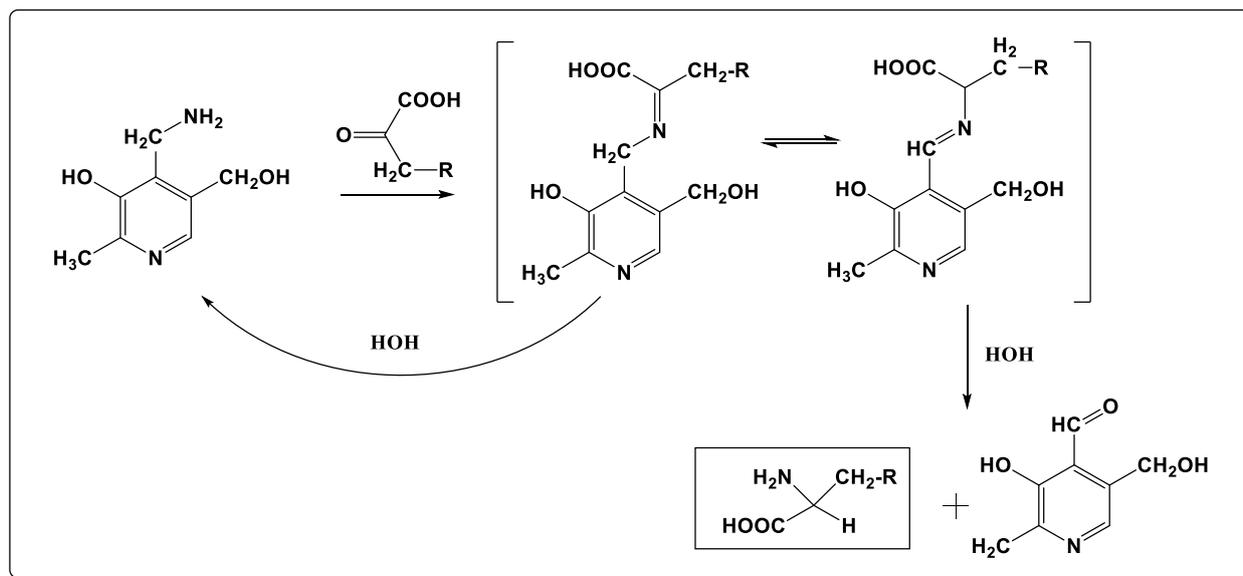


Рисунок 4.11-бис. Схема реакции переаминирования с участием пиридоксамина и α -кетано-кислоты

Витамин В₉ (В₉), тоже самое, что фолатин или фолиевая кислота, широко распространена в живой природе и присутствует во всех животных, растительных и микробных клетках. Животные её не синтезируют. Биологически активная форма фолацина, работающая в качестве кофермента – это её гидрированное производное, тетрагидрофолиевая кислота. В коферментно связанной форме выполняет функции переносчика одноуглеродных фрагментов в биосинтетических схемах. См. рис. 4.12.

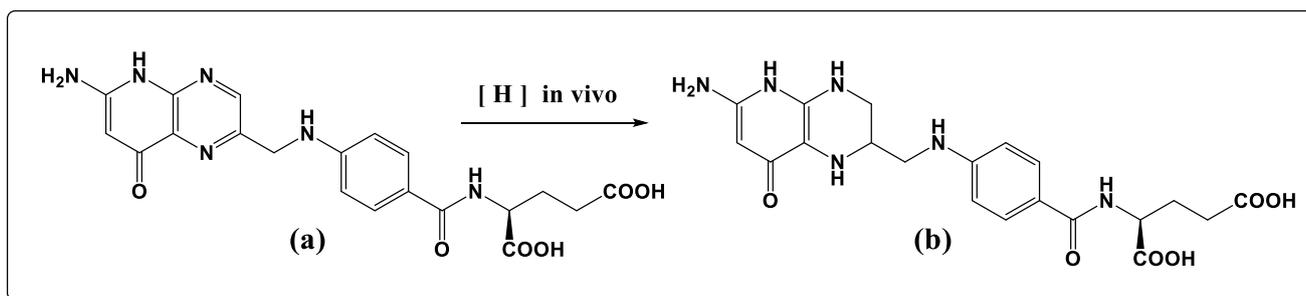


Рисунок 4.12. а) фолиевая кислота, б) тетрагидрофолиевая кислота

Биотин (витамин H, витамин B₇, кофермент R) Типичный витамин-кофермент, широко распространён в природных источниках: его много в печени и в почках животных, им богаты зёрна ржи и цветная капуста. Связь биотина с апоферментом образуется реакцией его карбоксильной функции с ε-амино группой лизина в белковой цепочке. Основная биохимическая реакция, которую осуществляет биотин – карбоксилирование органических кислот (транскарбоксилаза). См. рис. 4.13.

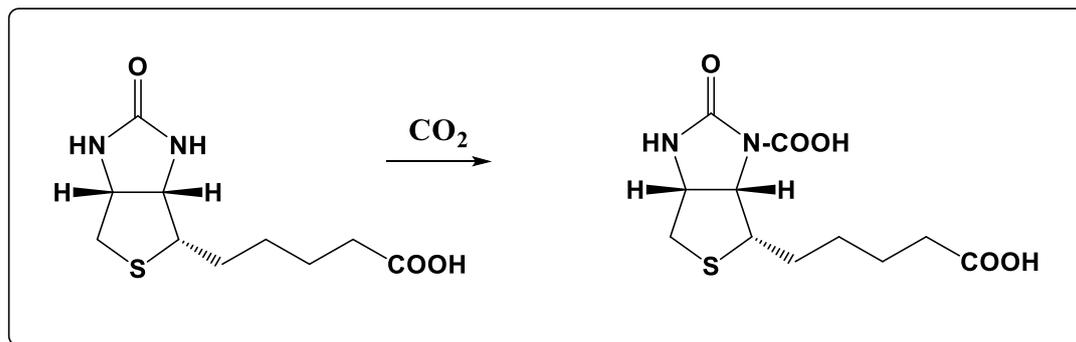


Рисунок 4. 13. Биотин и его реакция с двуокисью углерода, образующая N-карбокси-биотин, который и выполняет функцию переносчика карбоксильной группы в молекулу субстрата, например, биосинтез малоновой и кето-янтарной кислот

Карнитин (витамин B_T). По своему химическому содержанию – это γ-амино-β-гидрокси-масляная кислота, которая присутствует в тканях растений, животных и микроорганизмов. Основную свою коферментную функцию он выполняет участием в процессах переноса жирных кислот через мембраны из цитоплазмы в митохондрии. На этом основании, можно отнести карнитин к коферментам, формирующим ферменты класса EC.7 – транслоказы. См. рис. 4.14.

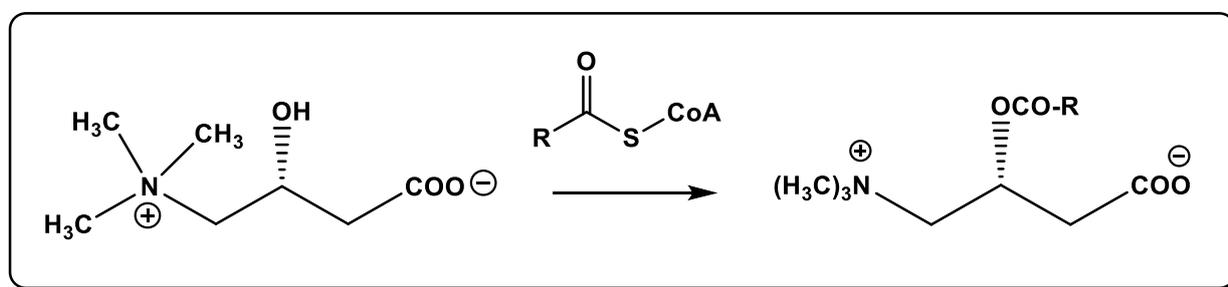


Рисунок 4.14. Карнитин и его реакция с активированной жирной кислотой

Витамин K (филлохинон и менахиноны). Группа соединений, являющаяся производными нафтохинона и изопреноидов – меротерпеноиды, фактиче-

ски. Витамин К содержится в зелёных листовых овощах, в пшенице и других злаках, в некоторых фруктах (киви и бананы), в мясе, в молочных продуктах, в яйцах, в сое. Различают два вида витаминных веществ этой группы: K_1 (филлохинон) и серия витаминов K_2 (менахиноны). Витамины группы К выполняют свою основную функцию как кофермент реакций γ -карбоксилирования фрагмента глютаминовой кислоты в неактивной форме факторов свёртывания крови – протромбина. См. рис. 4.15.

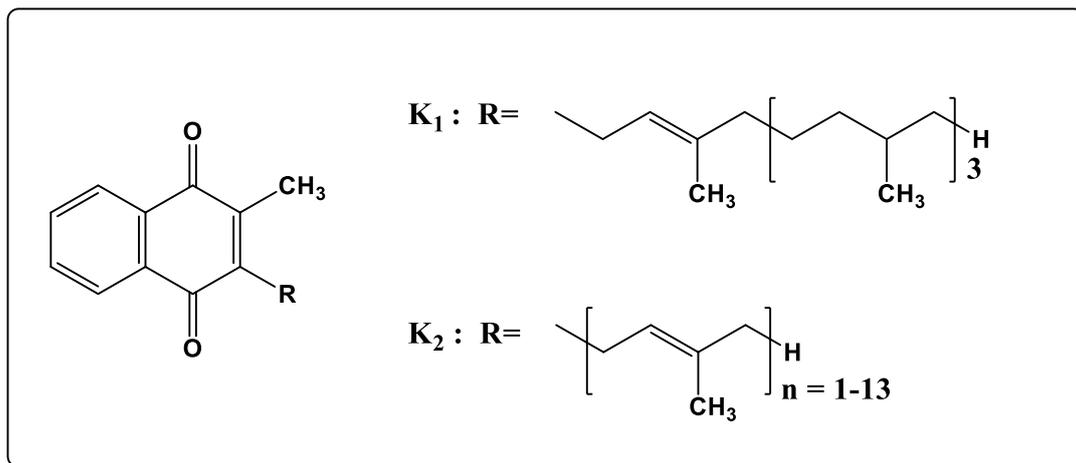


Рисунок 4.15. структуры витаминов K_1 и K_2

Витамин PP (ниацин) представлен никотиновой кислотой и её амидом, последний является активной формой, выполняющей коферментную функцию в *redox* ферментах EC.1... класса. Организм человека синтезирует этот витамин самостоятельно, но в недостаточном количестве. Много его содержится в дрожжах, в сушёных грибах, в мясе и печени, в некоторых крупах. Никотинамидные коферменты (ферменты, NAD и NADP) весьма наглядно демонстрируют обратимый характер ферментативных реакций. См. рис. 4.16.

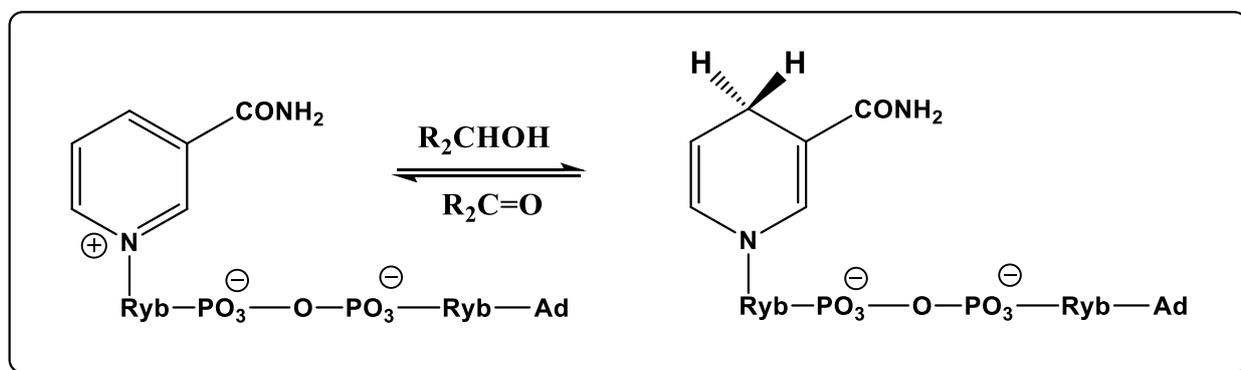


Схема 4.1.16. Окислительно-восстановительные реакции системы $NAD^+ - NADH$ (Ryb – фрагмент рибозы, Ad – фрагмент аденина). Redox – система

В никотинамидной redox системе реагирующим центром служит фрагмент никотинамида, а наличие фосфатных групп и пуринового азотистого основания, позволяют молекуле в целом существенно влиять на pH среды или регулировать её на локальном участке клетки.

Механизмы действия ферментов отличаются разнообразием и сложностью строения, соответствующего активного переходного сайта. Часто в каталитическом действии одной реакции участвуют несколько ферментов одновременно или последовательно. В формировании переходного активного сайта кроме кофермента могут участвовать фрагменты и апофермента.

Кофермент А (CoA, CoA-SH). Полифункциональность молекулы фермента, а точнее, его коферментной части, открывает возможность внутримолекулярного катализа основной катализируемой реакции. Так, кофермент А (CoA, CoA-SH) – кофермент, занимающий одно из центральных мест в биохимических процессах различного направления – во всех случаях он связывается с ацильным остатком тиоэфирной связью реакцией нуклеофильного замещения в карбоксильной функции. Меркапто-группа, являясь активным нуклеофилом, увеличивает свою нуклеофильность основным катализом аденинового фрагмента, расположенного на удалённом конце молекулярной цепочки, но пространственно сближенного с ней (рис. 4.17).

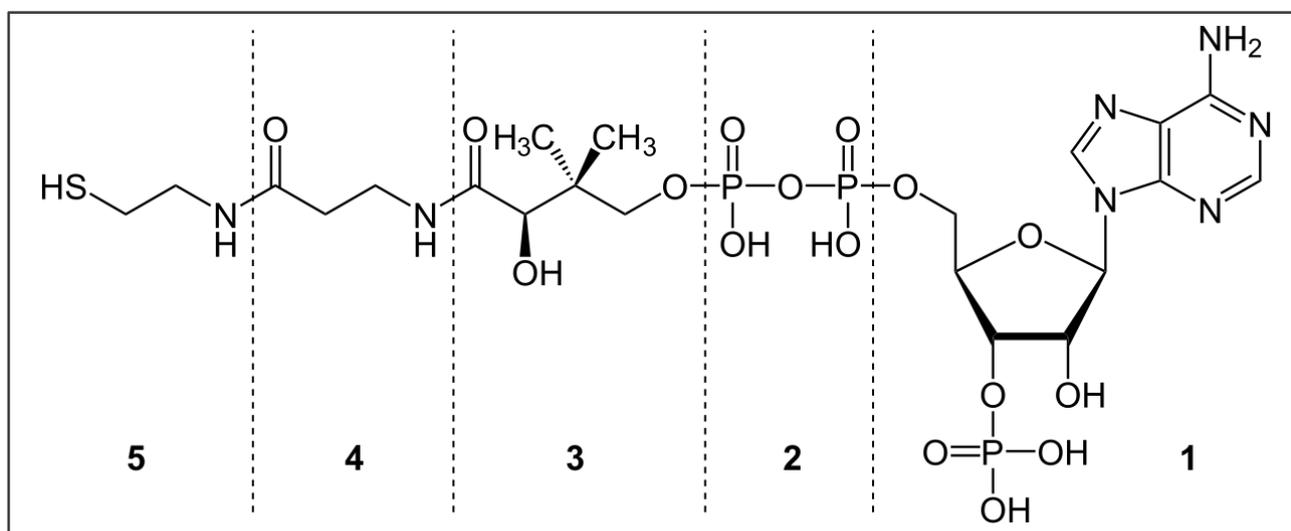


Рисунок 4.17. Структура кофермента А

В молекуле кофермента А в качестве фармакофорных функций следует выделить тиольную функцию (нуклеофил), адениновый гетероцикл (основание) и фрагменты фосфорной кислоты. Нуклеофильное замещение в карбоксильной группе активируется по двум направлениям – активация нуклеофила (-SH

в данном случае) адениновым основанием и активация карбоксила фрагментом фосфорной кислоты (рис. 4.18). Таким образом, кофермент А единолично активирует и реагент (нуклеофильный центр), и субстрат (электрофильную функцию), что существенно снижает энергетический барьер реакции.

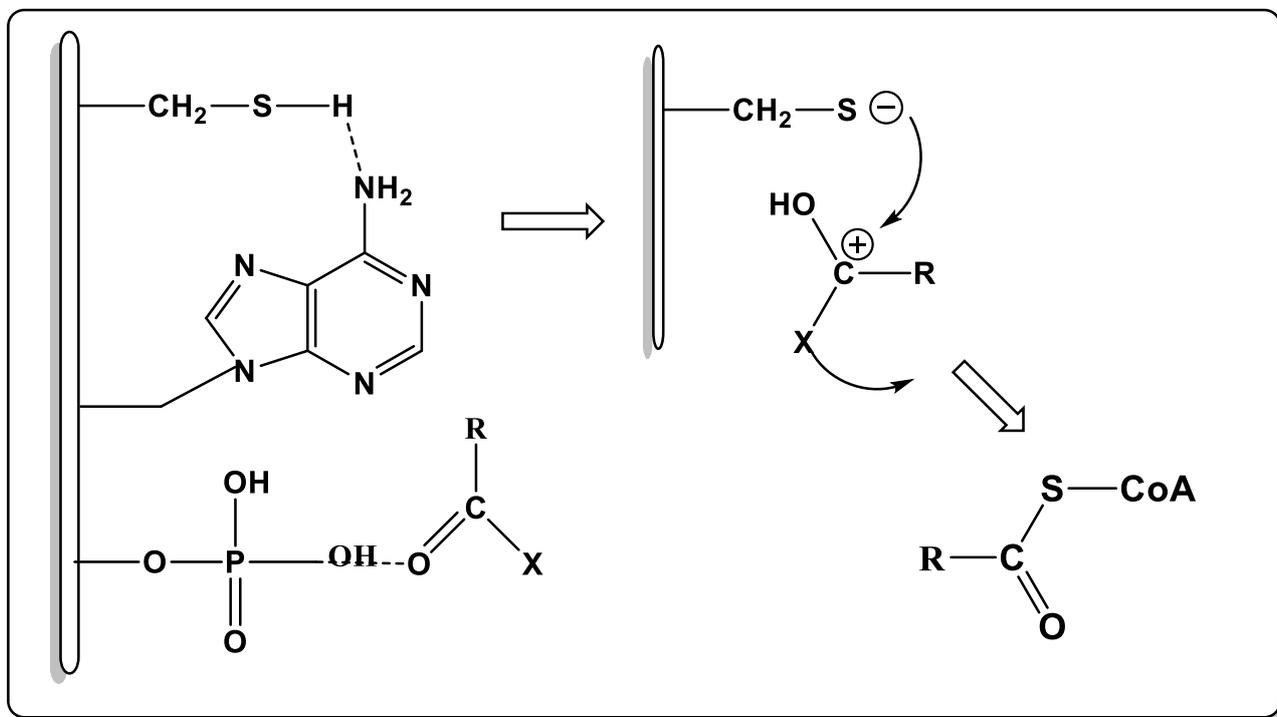


Рисунок 4.18. Принципиальная схема активации карбоксильной функции и её производных коферментом-А

Следует отметить, что кроме того, что ацильные Со-А-производные различных карбоновых кислот энергетически легко образуются, они же и легко отщепляют коферментный фрагмент $-\text{S-CoA}$ при действии других нуклеофилов. Это сочетание двух реакций живая клетка широко использует на различных путях метаболизма.

Аденозинтрифосфат (АТФ, АТР). Кофермент, участвующий почти во всех биохимических процессах, являясь источником фосфатных групп и энергии необходимых для выполнения ферментативного катализа. В теле теплокровных (человека, в том числе) содержание АТФ очень велико по сравнению с другими коферментами – скелетные мышцы содержат его до 4г/кг. У человека скорость обмена АТФ составляет около 50 кг в сутки! Уникальные свойства этого кофермента обязаны макроэргичности фосфорно-ангидридных фрагментов, которые реагируют с различными нуклеофилами с выделением оптимального количества энергии необходимого для реакции. См. рис. 4.19.

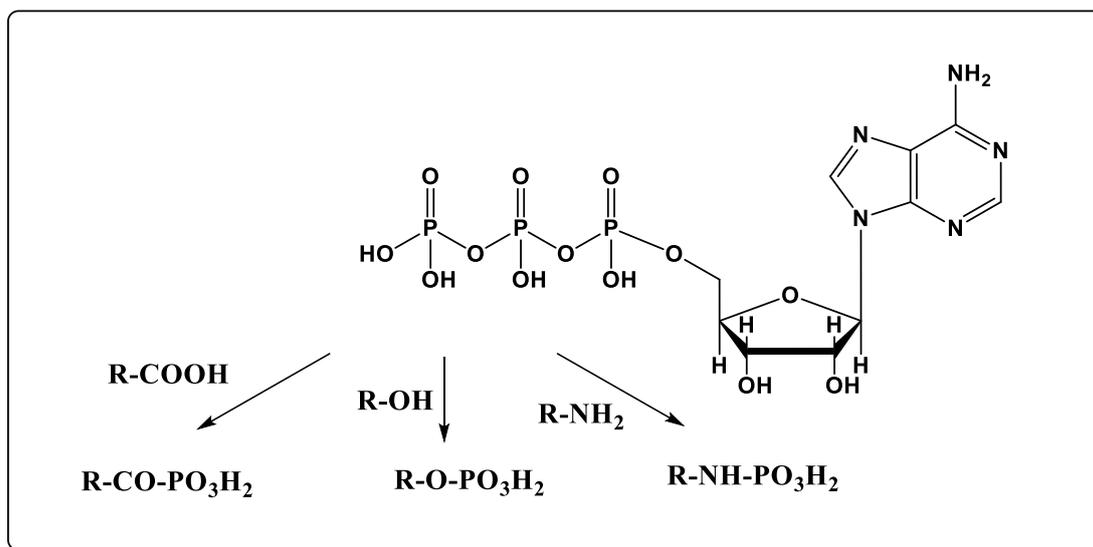


Рисунок 4.19. Аденозинтрифосфат и его реакции с соединениями нуклеофильного характера

Убихиноны и пластохиноны (коферменты Q) имеются в большинстве аэробных организмов – от бактерий до высших растений и животных. По химической принадлежности они могут быть отнесены к классу меротерпеноидов, молекулы которых являют собой продукт сопряжённого биосинтеза (шикиматный + мевалоновый). Бензохиноновый фрагмент обеспечивает молекуле электроноакцепторный характер, полиизопреновый – липофильные свойства. Для млекопитающих характерными являются убихиноны (наиболее значимый Q₁₀, где цифрой обозначено количество изопреновых звеньев). Пластохиноны характерны только для растений (наиболее популярен PQ₉). Основная функция убихинонов – перенос электронов и протонов в процессах дыхания и фосфорилирования, функция пластохинонов – такая же, но только в процессе фотосинтеза. См. рис. 4.20.

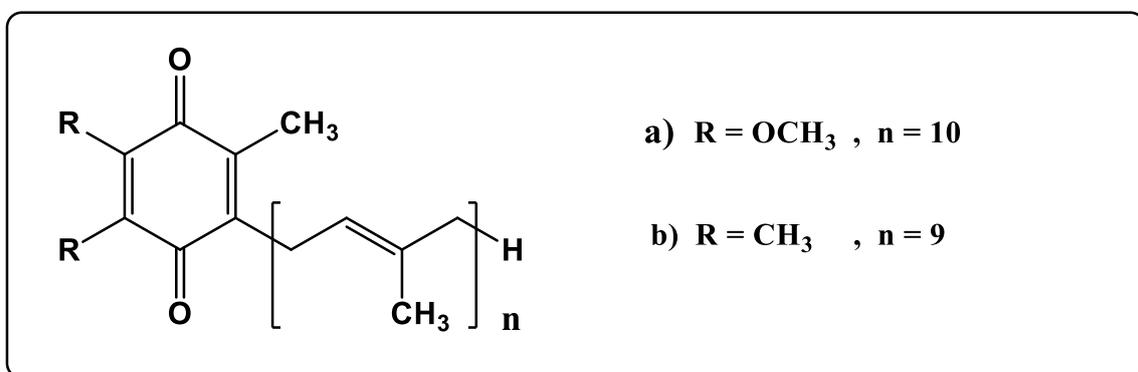


Рисунок 4.20. а) убихинон, б) пластохинон

Липоевая кислота (+), синтезируется в организме человека, также поступает с продуктами питания, в основном мясного характера. Является ростовым фактором многих бактерий (включая молочнокислые). С апоферментом связана амидной связью своей карбоксильной группы и ε-аминогруппы остатка лизина в белковой цепи. Основная её биохимическая функция обязана способности дисульфидной связи восстанавливаться до бис-меркаптанового состояния, последняя, в свою очередь, может легко окисляться до исходного дисульфида (*redox* свойства). См. рис. 4.21.

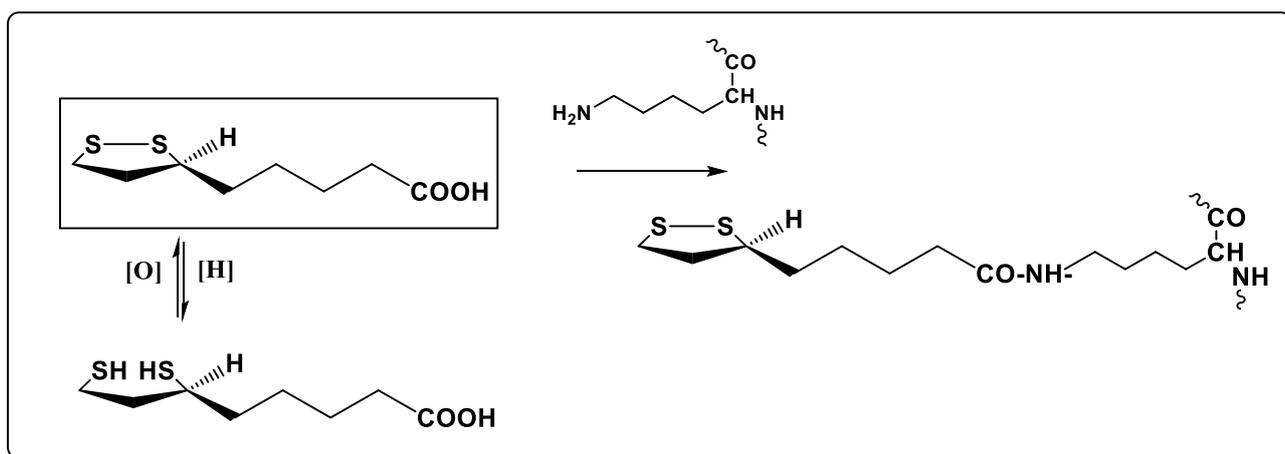


Рисунок 4.21. Липоевая кислота, её ферментная форма и *redox* свойства

Некоторые витамины-коферменты. Несколько соединений, выполняющих функции и витаминов, и коферментов, сведём в один небольшой раздел, поскольку не являются фундаментальными для биохимии человека и, подчас, их можно рассматривать как БАДы. **Витамин E** (токоферолы) продуцируются злаковыми, поэтому наибольшие их концентрации достигаются в растительных маслах. По химической структуре это меротерпеноиды, по биологическому действию – биоантиоксиданты. **Витамин L** (антраниловая кислота) родоначальник биосинтеза ряда алкалоидов. **Витамин B_x** (пара-аминобензойная кислота), широко распространён в природе, наибольшее содержание в пекарских и пивных дрожжах. Ростовый фактор микроорганизмов. См. рис. 4.22.

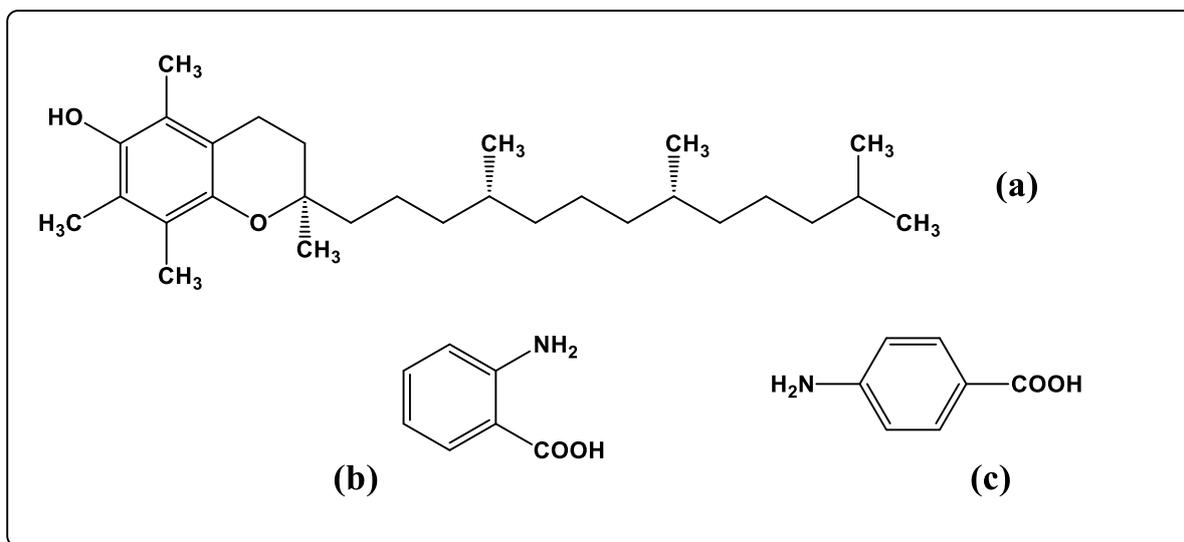


Рисунок 4.22. а) α -токоферол, б) антраниловая кислота, в) пара-аминобензойная кислота

Цитиколин – коэнзим, являющийся холиновым производным нуклеотида цитидина, участвует в биосинтезе лецитина. Выделен из печени животных и дрожжей. Обладает церебральным сосудорасширяющим эффектом. *Уридиндифосфатглюкоза* – коэнзим, выделенный из пекарских дрожжей, катализирует конверсию галактозо-1-фосфата в глюкозо-1-фосфат. Является типичным представителем целой группы природных нуклеозиддифосфатсахаров. *Кофермент М* (2-меркаптоэтансульфовая кислота) – коэнзим самой простой химической структуры, является сильной кислотой и эффективным восстановителем. Он присущ только бактериям, в основном, анаэробным метаносинтезирующим архебактериям, где он выполняет ключевую роль в процессах образования метана из одноуглеродных метаболитов различного происхождения. См. рис. 4.23.

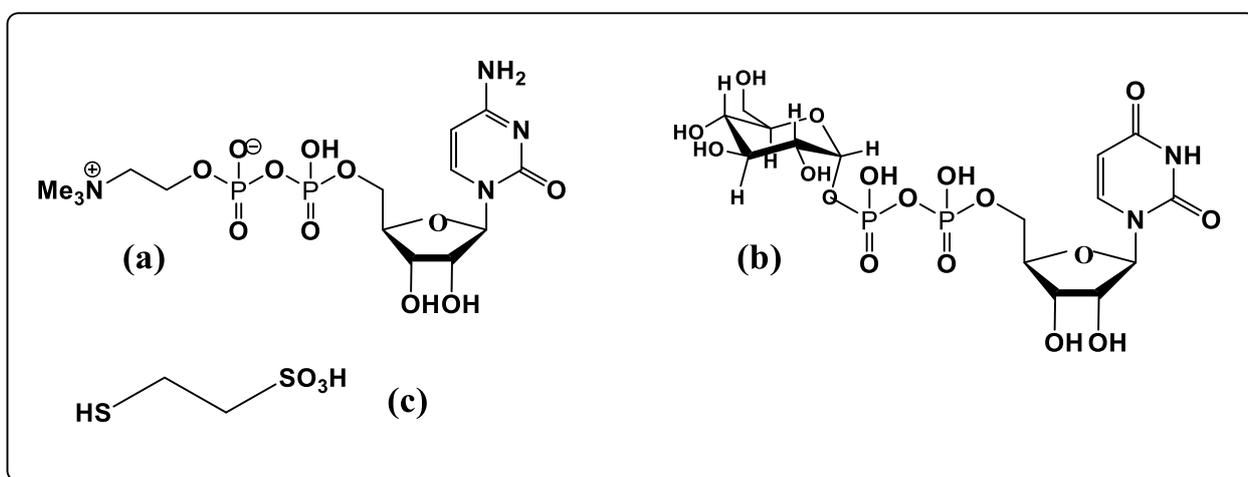


Рисунок 4.23. а) цитиколин, б) уридиндифосфатглюкоза, в) кофермент М

Металло-коэнзимы. Общеизвестно наличие и значение микроэлементов в живых системах, а те из них, которые участвуют в катализе биохимических реакций следует выделить в отдельную группу, так называемых, энзим образующих элементов. Главными здесь являются элементы: железо (Fe), цинк (Zn) и медь (Cu). Другие, более редкие элементы, тоже участвуют в тех или иных биохимических реакциях, но их участие более эпизодическое, а иногда и временное, т. е. *in situ*. Здесь можно отметить элементы: Ca, Mg, Mn, Mo, Co, Ni.

Формирование ферментов на основе металлов осуществляется реакциями комплексообразования в основном по двум направлениям: комплексование катиона металла в различных валентных состояниях с боковыми функциональными группами белковых молекул и образование комплексов этих же металлов с порфириновыми гетероциклами. Катион металла образует ионные связи с анионами функционалов (карбоксилат анион, сульфид анион) или же донорно акцепторные связи с азотистыми основаниями и другими им подобными функциями. Иногда эти два типа трудно разделить – так сульфидгидрильная группа может выступать как донор электронов в виде R-SH функции, так же как и в виде сульфид аниона R-S⁻. Функциональный характер металло-коэнзимов определяется следующими факторами: во-первых, валентностью металла и её лабильностью, т. е. способностью к *redox* действиям (характерно для железа и меди); во-вторых, максимальным координационным числом атома металла (для железа шесть, для цинка пять, для меди обычно четыре); в-третьих, кислотность атома металла по Льюису (наиболее характерно для цинка).

Цинк-энзимы образуют активный сайт координацией с амнокислотными компонентами белковых молекул (гистидина, цистеина, аспарагиновой кислоты) с использованием как ионных, так и донорно-акцепторных связей. Обычно таких связей три-четыре, на оставшиеся координационные вакансии (одно-две) катион цинка присоединяет молекулы или фрагменты молекул, подлежащие активации. Цинк-энзимовая активация основана на Льюисовской кислотности этого металла (Zn²⁺), которая не осложнена *redox*-свойствами (рис. 4.24).

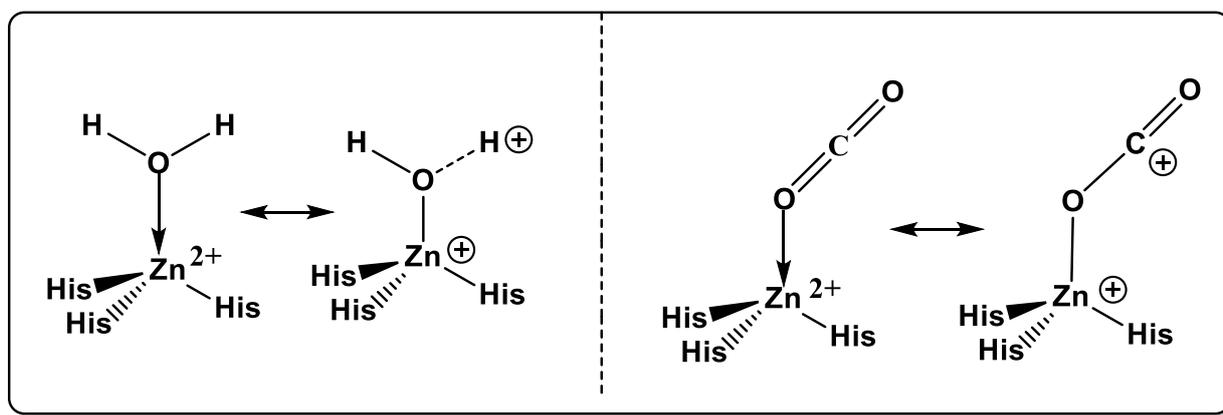


Рисунок 4.24. Кислотный каталитический эффект цинк-энзима

Купрум-энзимы (Cu-энзимы). Ион меди лежит в основе энзимов, ответственных за перенос кислорода, перенос электрона, т. е. выполняющих redox-функции (оксидазы, супероксид дисмутаза, оксигеназы). Отметим, что свои redox-свойства купрум-энзимы часто выполняют в ансамбле с другими redox-коэнзимами, поскольку биохимические реакции такого типа либо мультиэлектронные и многокомпонентные, либо представляют собой перенос электрона по цепочке молекул. Купрум-энзимы кроме своих redox-свойств способны ещё выполнять кислотно каталитические функции, как кислоты Льюиса. Валентность атома меди в его ферментах обычно 2^+ , иногда 1^+ ; координационное число достигает значения 5. Так же, как и в случае цинк-энзимов, основными лигандами иона меди при формировании активного сайта являются имидазольные фрагменты гистидиновых аминокислот в белках – их может быть до четырёх на один атом металла. В качестве дополнительных лигандов выступают фрагменты тирозина, аргинина и цистеина белковой цепи. Иногда активный сайт купрум-энзимов образуется с участием двух-трёх атомов меди. На рисунке 4.25 приведены структуры медь-содержащих коэнзимов.

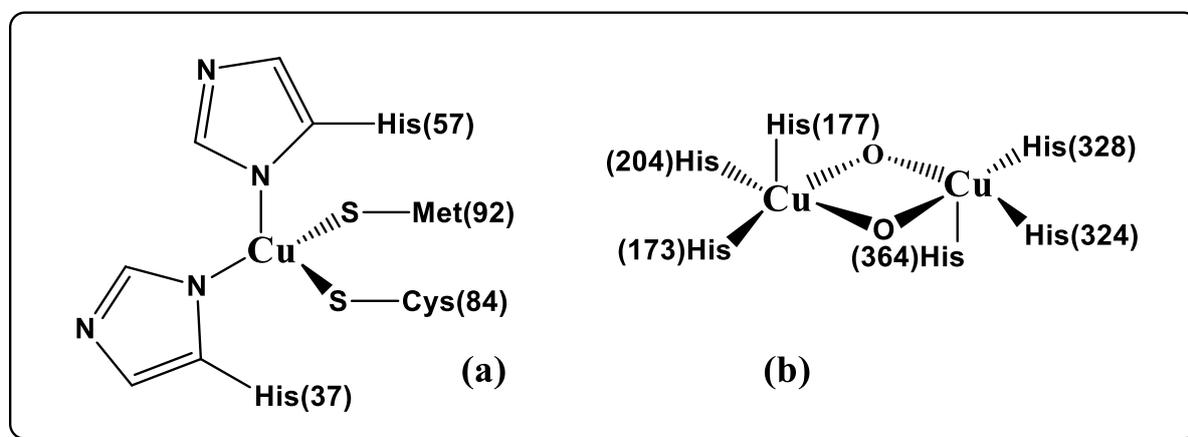


Рисунок 4.25. (a) пластоцианин; (b) оксигемоцианин; в скобках указаны номера аминокислот по расположению их в соответствующих белковых молекулах

Fe-энзимы. Железосодержащие ферменты необходимы практически для всех форм живых организмов, исключением являются микобактерии. Валентность атома железа в ферментах обычно 2+ или 3+, более высокие степени окисления железа в биохимических процесса являются «оперативными», т. е. фигурируют как промежуточные по ходу круговорота некоторых энзимов. В структурном плане можно выделить три группы феррум-энзимов: а) гемовые энзимы образованы с обязательным участием порфиринового фрагмента в качестве лиганда, где атом железа координирован в плоскости порфиринового цикла по четырём его атомам азота, пятой координационной связью он связан с молекулой белка через цистеин, а последнюю свою вакансию (шестую) предоставляет для взаимодействия с электроно-донорами разного типа (O_2 , H_2O , ROH , CO , CN и др.); б) нон-гемовые энзимы образованы ионными и координационными взаимодействиями атома железа с аминокислотными фрагментами белковых молекул, типичны здесь имидазольный цикл гистидина и сульфидная функция цистеина; в) феррум-сульфидные энзимы отличаются большим структурным разнообразием и лабильностью своих *redox* свойств, поскольку составлены из нескольких атомов железа и нескольких атомов серы. См. рис. 4.26.

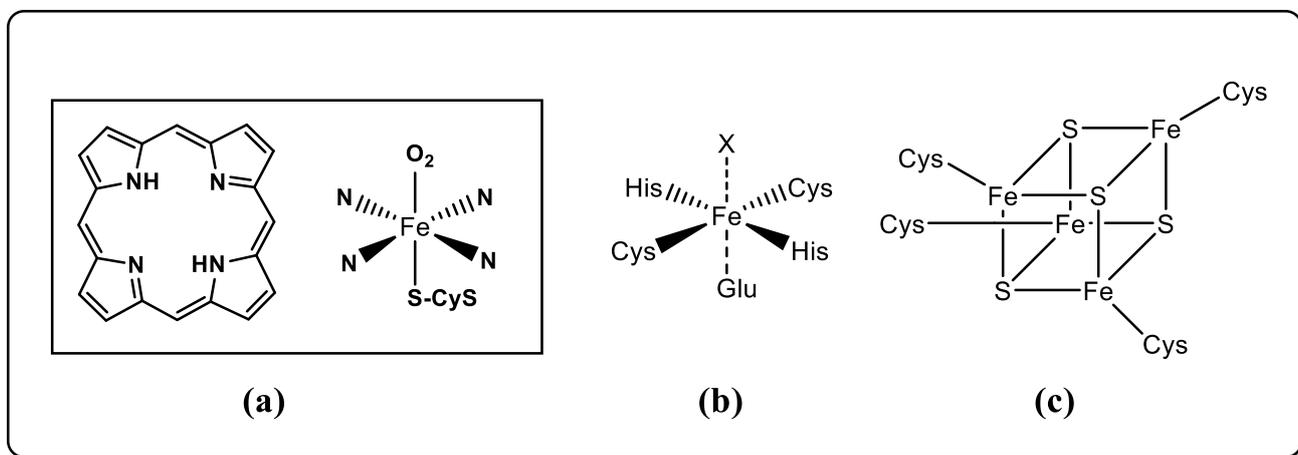


Рисунок 4.26. Схемы ферро-энзимов: а) гемо-энзимы, б) нон-гемовые энзимы, в) феррум-сульфидные энзимы

Кобальт-энзимы (витамин B_{12} , кобаламины). Группа соединений с атомом кобальта в качестве комплексообразователя, структурно сходные с гемо-энзимами железа, с той лишь разницей, что порфириновый скелет молекулы в некоторой степени модифицирован (корриновый цикл). Продуцируется витамин микроорганизмами, в том числе и микрофлорой человека, но в недостаточ-

ном количестве. Хорошими источниками витамина являются некоторые виды рыб (печень и почки тунца и лосося), говяжья, свиная и куриная печень. Химическая структура кобаламинов самая сложная в ряду витаминов, поэтому только отметим наличие в его координационной сфере одной подвижной функциональной группы X, которая и фигурирует в некоторых обменных биохимических процессах с участием кофермента В₁₂. См. рис. 4.27.

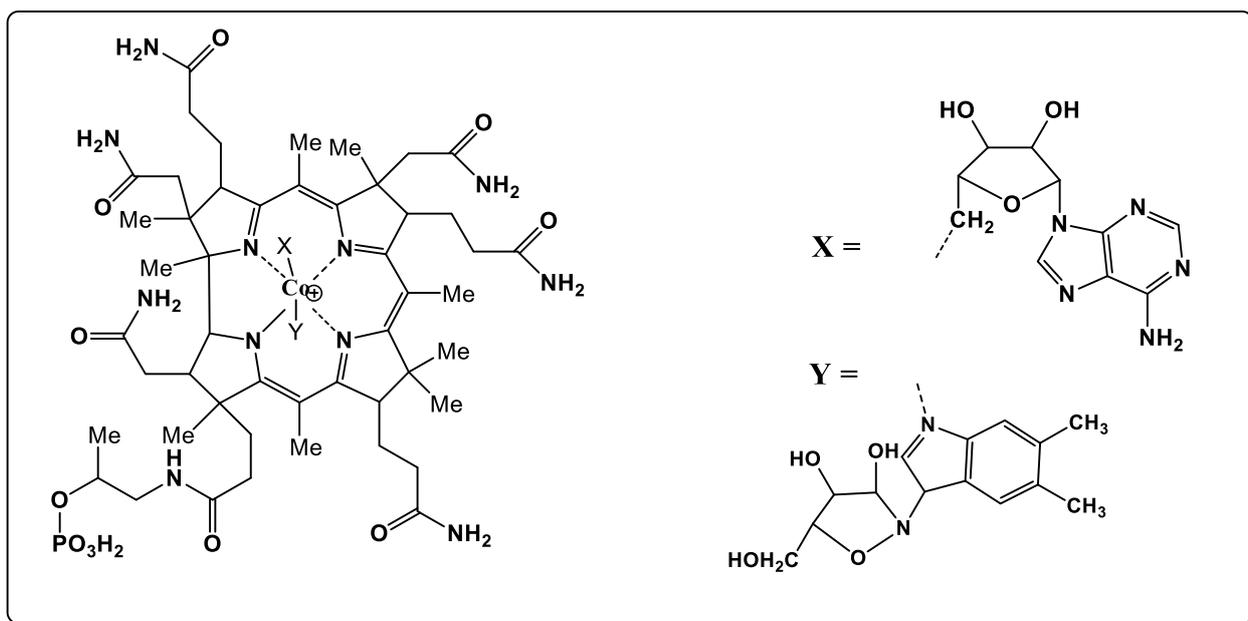


Рисунок 4.27. Структура кобаламина – активной формы витамина В₁₂

Особенностью молекулы кобаламина является связь кобальта с атомом углерода аденозильного фрагмента (фрагмент X на рис. 4.25), при диссоциации которой образуется карбанион аденозила, так как электроотрицательность кобальта ниже углеродной. Оный карбанион (X⁻) и обеспечивает активность витамина В₁₂ в биохимических реакциях связанных с перемещением протона и карбокатионов – в основном это процессы окислительного характера и изомеризацию

Можно заметить всё-таки – значимость витамина В₁₂, сравнительно с другими витаминами, обратно пропорциональна сложности его молекулярной структуры.

Глава 5. Гормоны

Гормоны можно определить, в самом общем виде, как биологически активные вещества, вырабатываемые железами внутренней секреции и оказыва-

ющие регулирующие действие на обмен веществ и физиологические функции. Их функции часто, прямо или косвенно, совпадают с действием витаминов и коферментов, но в отличие от оных они не приносятся в организм извне (например, с продуктами питания), а полностью синтезируются в организме.

Классификация гормонов, достаточно однозначно, базируется на их химической природе: а) стероидные гормоны, б) производные жирных кислот, в) производные аминокислот, г) полипептидные и белковые гормоны.

Стероидные гормоны. По химической природе гормоны этого класса являются производными стеранового ряда – углеводорода нор-тритерпенового происхождения. Их происхождение тесно связано с ключевым соединением, холестерином, который, в свою очередь, обязан стартовому соединению сквалелу. Вся эта группа веществ объединена серией метаболических превращений под общим названием – холестероловый каскад. См. рис. 5.1.

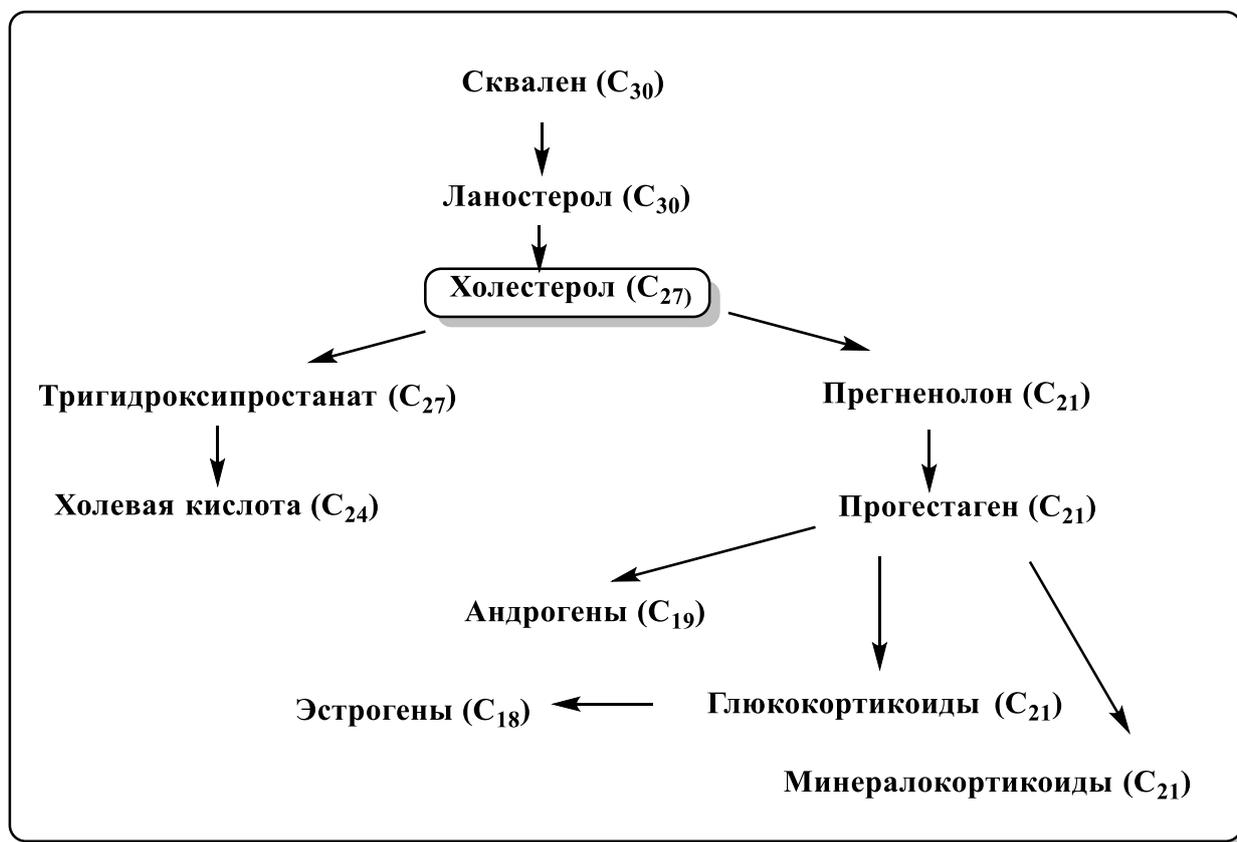


Рисунок 5.1. Схема холестеролового каскада

Из схемы видно, что истинным тритерпеном является только исходный сквален и продукт его каскадной циклизации ланостерол (уникальная реакция одностадийного превращения ациклического углеводорода в тетрациклический). Все последующие превращения каскада сводятся к деградации углеводо-

родного скелета через реакции окисления, декарбоксилирования и окисгенирования. См. рис. 5.2.

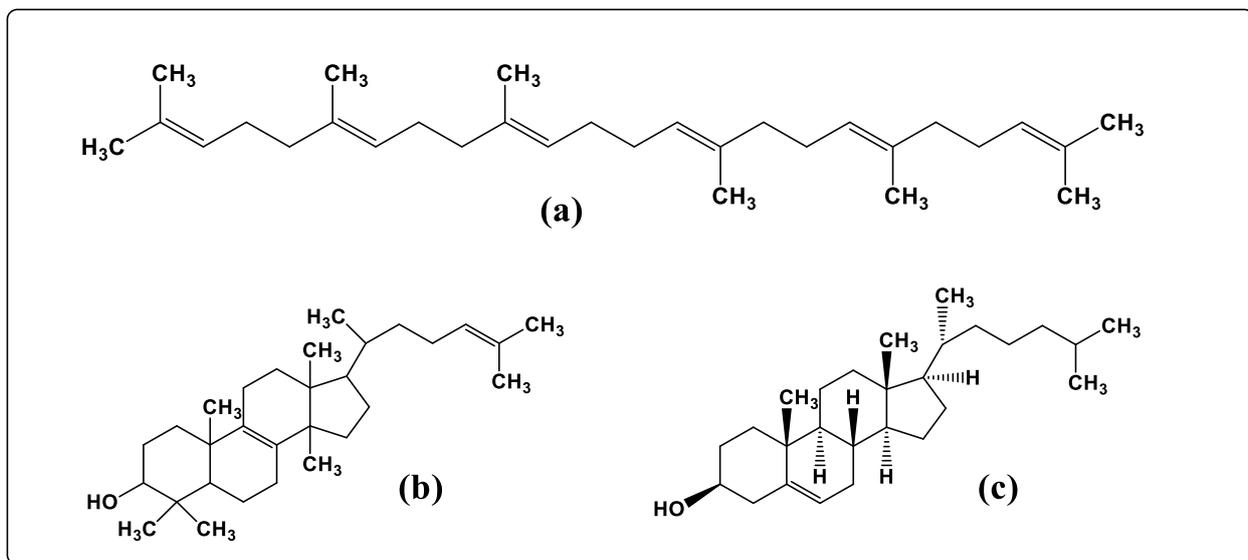


Рисунок 5.2. а) сквален, б) ланостерол, с) холестерол

Выделяют стероиды из спинного мозга животных и желчи рогатого скота, из щелочного гидролизата дрожжей, из растительных масел и животных жиров. Т. е. они входят в состав липидных систем любых организмов, но не являются липидами по своей химической природе – их отношение к липидам можно определить, как липофильность. Все стероидные гормоны подразделяют: на кортикостероиды, которые регулируют водный, солевой и углеводный обмен; андрогены – мужские половые гормоны, которые стимулируют развитие и функционирование мужской гениатальной системы; эстрогены – регулируют формирование женских половых органов и молочных желез, контролируют беременность и лактацию; желчные кислоты, выполняющие решающую роль в обмене жиров. На рисунке 5.3 приведены структуры типичных представителей стероидных гормонов.

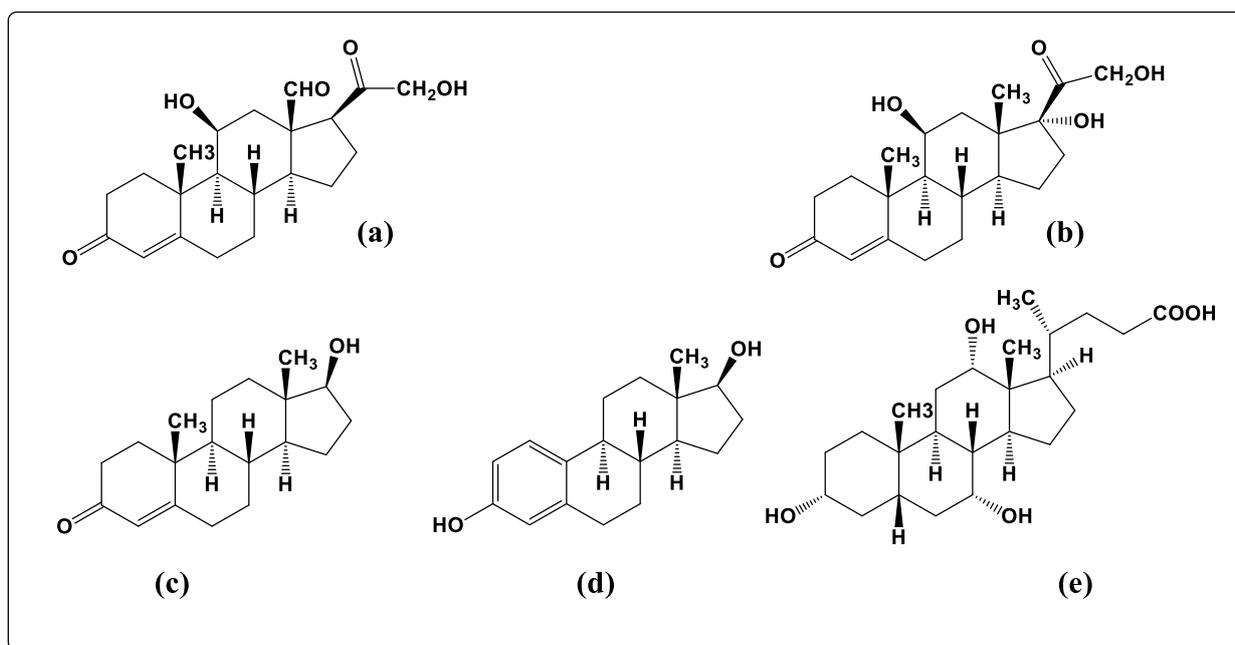


Рисунок 5.3. а) альдостерон, главный минералокортикоид;
 б) кортизол, мощный глюкокортикостероид; с) тестостерон, главный мужской половой гормон; д) эстрадиол, главный женский половой гормон; е) холевая кислота, базовое соединение желчных кислот, стимулируют расщепление и усвоение жиров

Гормоны от арахидоновой кислоты (эйкозаноиды). Под общим названием – эйкозаноиды (от греческого *eicosa* двадцать) – рассматриваются окисленные производные арахидоновой кислоты [20:4 (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)], которые следует разделить на три главные группы: простагландины (обозначают PG); тромбоксаны (TX) и лейкотриены (LT). Иногда к эйкозаноидам относят окисленные производные и других полиненасыщенных жирных кислот: эйкозатриеновой (20:3) и эйкозапентаеновой (20:5).

Простагландины можно рассматривать как производные гипотетической простановой кислоты, или ещё их относят к циклопентановым оксипептидам, узловым структурным фрагментом которых является окисгенированный циклопентан. В зависимости от характера функционализации циклопентанового цикла кислородными функциями их классифицируют и обозначают так как указано на рис. 5.4.

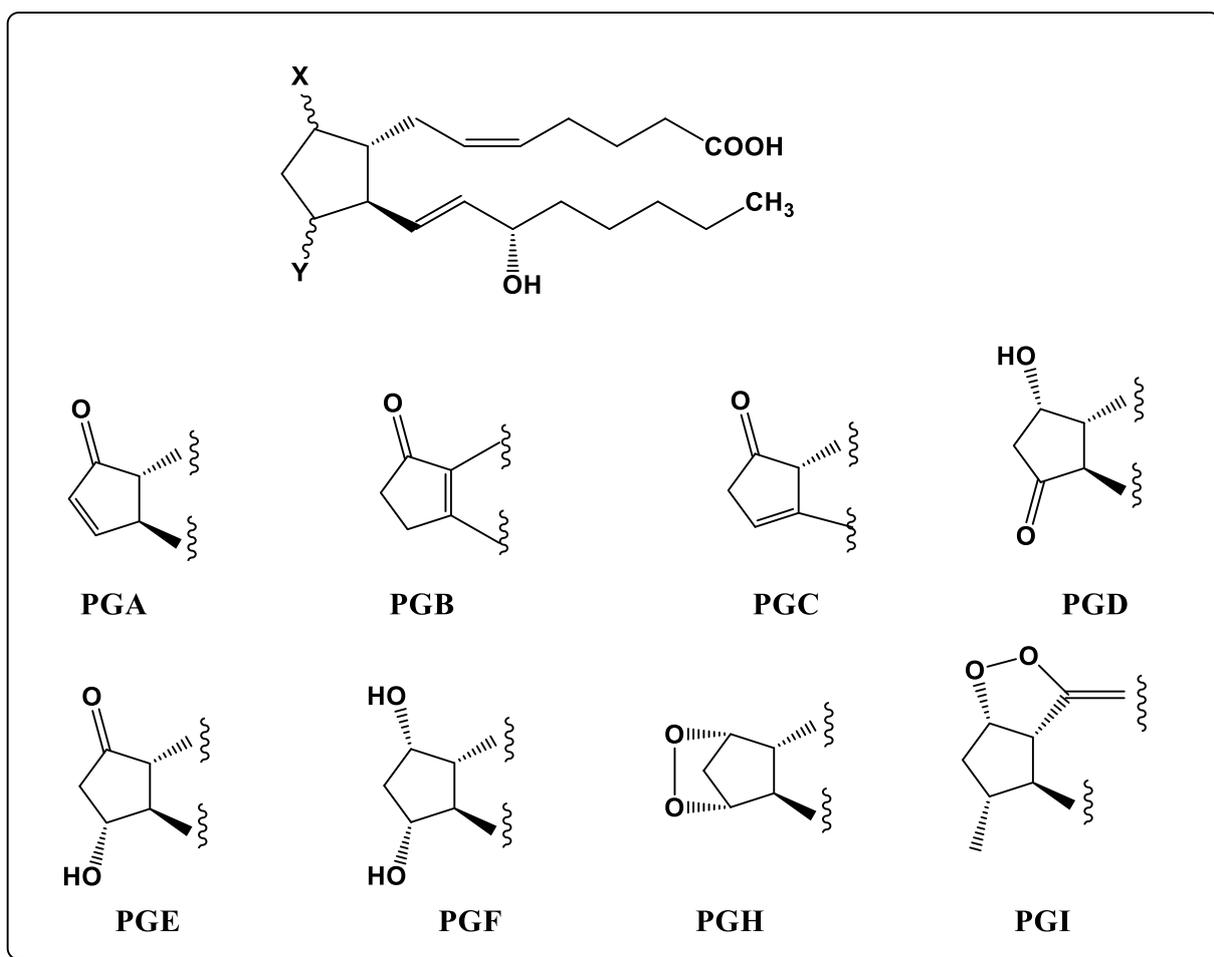


Рисунок 5.4. Простагландины

Простагландины содержатся практически во всех клетках млекопитающих, но в очень малых концентрациях ($10^{-8} - 10^{-9}$ весовых процента), ввиду своей нестабильности и особенностей физиологического предназначения. Единственно известное исключение составляют так называемые горгониевые кораллы (*Plexanra homomalla*), содержание простагландина PGA в которых достигает 2 % от сухого веса. Простагландины обладают очень разнообразной физиологической активностью: они участвуют в поддержании гомеостаза организма, в воздействии на болевые рецепторы, регулировании иммунного ответа, в родовой деятельности; они обуславливают повышение температуры тела, оказывают транквилизирующий эффект и др. Можно отметить некоторые из них, используемые в медицинской практике: PGE – стимулирует работу гладких мышц при родовой деятельности; PGF – снижает секрецию прогестерона; PGI – ингибирует агрегацию тромбоцитов, расширяет артерии.

Тромбоксаны – представители семейства эйкозаноидов, связанные с процессом свёртывания крови. Образуются из арахидоновой кислоты с помощью

фермента циклооксигеназы. Наиболее значимые из них тромбоксан A_2 и тромбоксан B_2 . См. рис. 5.5.

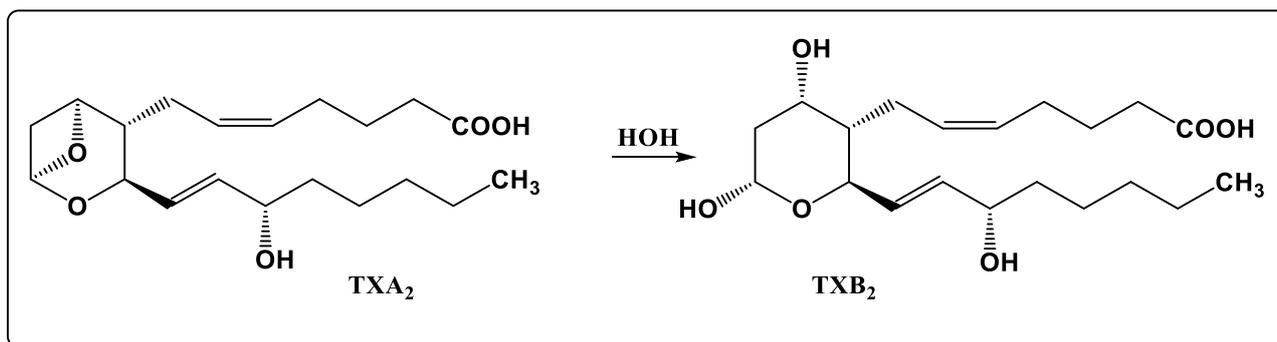


Рисунок 5.5. Тромбоксыны

Тромбоксыны сужают сосуды, повышают артериальное давление и активируют агрегацию тромбоцитов. Следует отметить действие аспирина в этой ситуации – он ингибирует циклооксигеназу, что снижает образование тромбоксанов в тромбоцитах. Учитывая нестабильность тромбоксана A_2 (время полураспада 30 сек.), можно предполагать, что активной формой тромбоксанов, всё-таки, является тромбоксан B_2 .

Лейкотриены – группа производных арахидоновой кислоты образующихся при окислении последней 5-липоксигеназой в качестве ключевой реакции биосинтеза всей серии лейкотриенов. Известно 6 типов лейкотриенов, общим структурным фактором которых является наличие 4-х олефиновых связей в основной углеродной цепочке, три из них образуют сопряжённую триеновую систему, что и послужило основанием их названия (*-триены*). Далее, их подразделяют на две подгруппы: свободные лейкотриены (LTA₄ и LTB₄) и пептидные лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTF₄). Если первая группа представлена ненасыщенными гидроксикислотами, то вторая группа представлена этими же ненасыщенными гидроксикислотами дополнительно связанными с короткими пептидами через цистеиновый фрагмент. См. рис. 5.6.

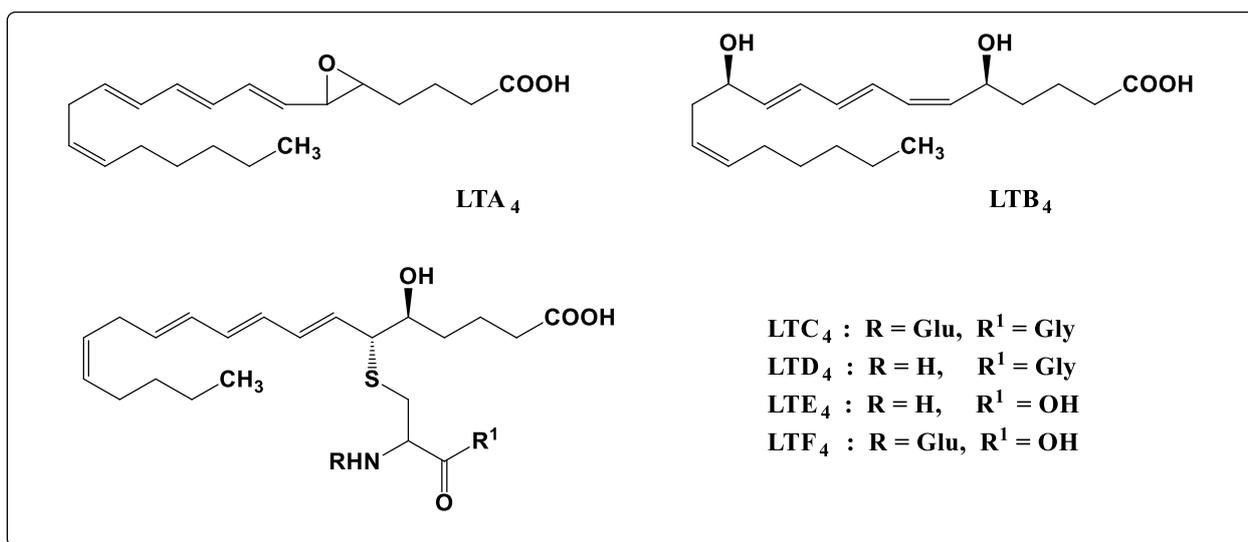


Рисунок 5.6. Лейкотриены

Лейкотриены участвуют в астматических и аллергических реакциях и поддерживают воспалительные процессы. Некоторые антагонисты лейкотриеновых рецепторов, такие как монтелукаст и зафирлукаст, используются для лечения астмы. Лейкотриены – очень важные агенты воспалительного ответа. Некоторые из них, такие как LTB_4 , обладают хемотаксическим действием на мигрирующие нейтрофилы и, таким образом, помогают доставить необходимые клетки в ткань. Лейкотриены также обладают мощным действием при бронхоспазме и повышают проницаемость сосудов. Лейкотриены – LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 – относятся к мощным бронхоконстрикторам. Эти лейкотриены способны повышать тонус гладких мышц ЖКТ. Лейкотриены вызывают очень неприятный аспиринный бронхоспазм, возникающий при приёме неселективных НПВС (нестероидные противовоспалительные препараты), таких как аспирин и др.

Гормоны от аминокислот. Целая серия веществ гормональной активности синтезируются железами внутренней секреции из аминокислот – чаще всего, реакциями декарбоксилирования оных с сопутствующими незначительными химическими модификациями. Их можно даже и классифицировать в связи с родоначальными аминокислотами – в основном, или даже исключительно, гормоны этой группы являются производными ароматических-гетероциклических аминокислот. С тирозином связаны тироксин, дофамин, адреналин + норадреналин; из триптофана образованы мелатонин и серотонин; декарбоксилирование гистидина приводит к гистамину. См. рис. 5.7.

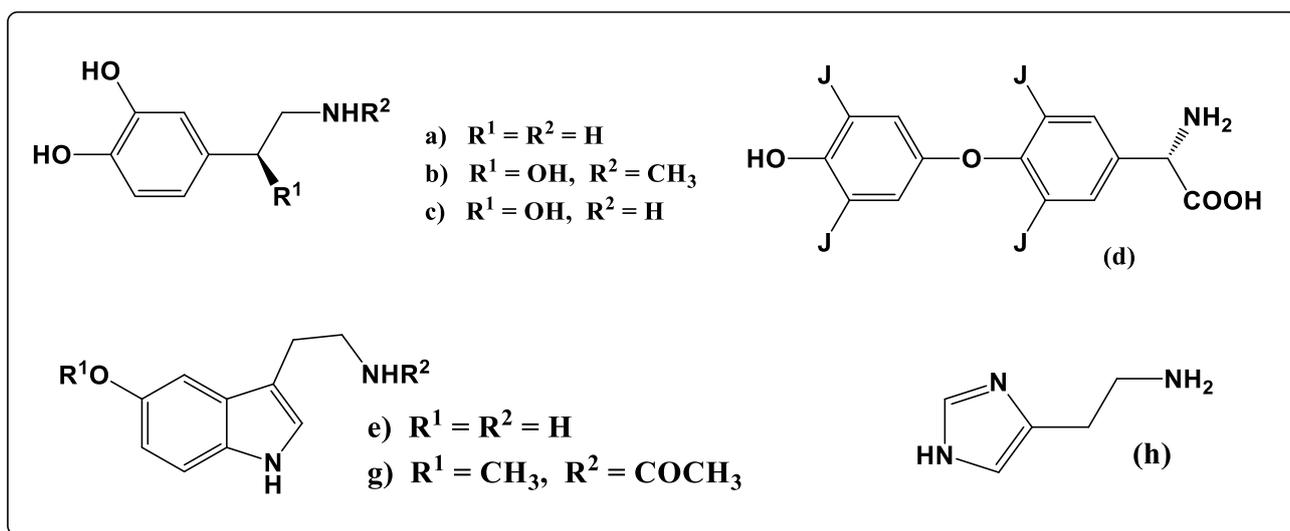


Рисунок 5.7. а) дофамин, б) адреналин, в) норадреналин, д) тироксин, е) серотонин, г) мелатонин, ж) гистамин

Физиологическое действие этой группы гормонов можно охарактеризовать как итоговое поведенческое – т. е. их разноплановое действие на различных этапах взаимодействия с рецепторами в купе с другими гормонами влияет на реакцию и поведение человека. Это может быть эффект удовольствия (серотонин), состояние эйфории (гормоны дофаминовой группы), реакция на ситуацию опасности, «бей или беги» (адреналин и норадреналин). Они участвуют в регуляции процессов связанных с сокращением гладких мышц – сосудов, в частности, что отражается на артериальном давлении (серотонин и гистамин). Гистамин выступает ещё как медиатор аллергических реакций немедленного типа, а мелатонин – как регулятор циркадного ритма.

Полипептидные гормоны. Это самая многочисленная группа гормонов, что связано со структурным разнообразием этого класса природных соединений, обусловленного количеством аминокислотных единиц в полипептидной цепи и последовательностью их соединения между собой. Интересен и способ их биосинтеза – они могут быть получены последовательной конденсацией аминокислот согласно генетической программе, а также «вырезанием» определённых полипептидных участков из глобальной белковой молекулы, своего рода универсальной заготовки. Такая универсальная белковая заготовка может быть источником серии полипептидных гормонов.

Вазопресин, состоит из 9-ти аминокислот (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg(Lys)-Gly), антидиуретический гормон, снижает кровяное давление.

Глюкагон, состоит из 29-ти аминокислот, стимулирует в печени превращение гликогена в глюкозу.

Инсулин. Молекула инсулина образована двумя полипептидными цепями (30 АК + 21 АК), соединёнными двумя дисульфидными мостиками. Основное действие гормона – регулирование углеводного обмена, в частности – утилизация глюкозы в процессе углеводного обмена.

Окситоцин, состоит из 9-ти аминокислот (Gly-Leu-Pro-Cys-Asn-Gln-Ile-Tyr-Cys), нейропептид. Стимулирует лактацию и сокращение движения матки. Гормон доверия.

Некоторые низкомолекулярные пептиды широко представлены в нервных тканях теплокровных и обладают активностью по отношению к этим тканям. Так, были выделены два пентапептида (*энкефалины*), обладающих наркотическим действием, но в отличие от морфия, не обладающие эффектом привыкания: лейцин-энкефалин (NH₂-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-COOH) и метионин-энкефалин (NH₂-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-COOH). Впоследствии из тканей гипофиза и гипоталамуса млекопитающих были выделены и другие полипептиды с аналогичными физиологическими свойствами. Такие полипептиды получили название опиодные полипептиды, и все они характеризуются присутствием фрагмента энкефалина в N-концевой области цепи.

Часть II. Динамическая биохимия (обмен веществ)

Обмен веществ складывается из процессов – *катаболизма* и *анаболизма*. Катаболизм – это ферментативное расщепление крупных биоорганических молекул (углеводов, жиров и белков) до мономерных единиц и более мелких молекул-интермедиатов, вплоть до полного их «сгорания» с выделением CO_2 , H_2O , NH_3 и свободной энергии, утилизируемой в виде АТФ. Анаболизм – это ферментативный синтез биоорганических молекул, являющихся компонентами клеточных структур и участниками биохимических процессов, из простых предшественников. Катаболизм и анаболизм протекает в клетках одновременно. На некоторых этапах катаболизма химическая энергия запасается, а на определённых этапах анаболизма она расходуется. Результатом метаболизма углеводов в основном является энергия и в небольшой доле продукты биосинтеза, метаболизм белков в основном направлен на биосинтез самых различных биоорганических молекул, жиры расходуются на биосинтез веществ и производство энергии в соизмеримой степени.

Следует ещё определить, так называемые, *амфиболические* пути метаболизма, или их ещё можно назвать сопряжённым путём – это тот вариант, когда продукт катаболизма одного вещества, становится исходным соединением (анаболиком) для биосинтеза другого вещества.

Глава 6. Ключевые пути биосинтеза

При анализе схем и путей биосинтеза всего того огромного количества органических соединений, функционирующих в живых системах, удивляет насколько экономно решает эту задачу природа – синтез миллионов соединений обеспечивается всего несколькими изначальными синтетическими схемами. Невольно вспоминается постулат Уильяма Оккама: «бессмысленно затрачивать больше усилий на то, что может быть достигнуто меньшим».

Фотосинтез. Биосинтез всей органической материи начинается конечно же с фотосинтеза, очень простого по схеме реакции, но очень сложного по механизму реакции, а точнее, реакций. Конечный продукт этого процесса, глюкозу, можно считать исходным соединением последующих реакций, представленных на рис. 6.1. Все пути перехода от глюкозы, через пировиноградную кислоту, которую можно считать ключевым соединением основных биохимических путей, к стартовым веществам главных биохимических направлений, являются многостадийными, катализируемыми особыми катализаторами, ферментами,

детальное описание которых будет рассмотрено отдельным разделом. При описании же ключевых биохимических реакций, приведём лишь принципиальную схему превращений, класс участвующих ферментов и конкретные примеры их в реакциях этого этапа.

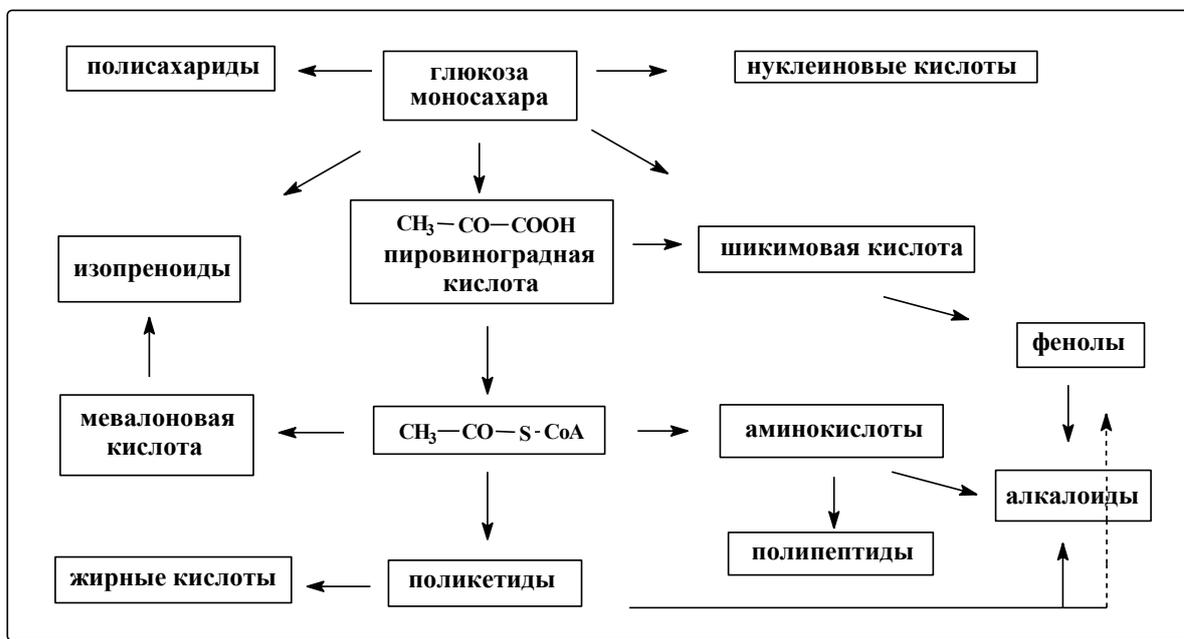
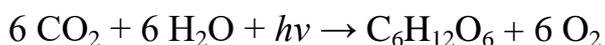


Рисунок 6.1. Общая схема биосинтетических путей

Превращение углекислоты и воды в глюкозу при действии квантов света, видимого (в основном) и ближнего ультрафиолетового (в незначительной степени) диапазона представляет собой многостадийный процесс, в основе которого лежит окислительно-восстановительный процесс, где вода выступает в качестве восстановителя, углекислота – в качестве окислителя.



Эта простая, на первый взгляд, реакция катализируется сложнейшим комплексом ферментов, представленных двумя фотосистемами, ФС I и ФС II, каждая из которых образована несколькими ферментами, редуктазами и оксидазами. Здесь только отметим: фотосинтез – это единственный процесс в биосфере, ведущий к увеличению свободной энергии биосферы за счёт внешнего источника, световой энергии, и тем самым обеспечивающий существование всех организмов – автотрофных и гетеротрофных.

Ежегодно в результате фотосинтеза на Земле образуется 150 млрд. тонн органического вещества и выделяется около 200 млрд. тонн свободного кисло-

рода. Так что роль фотосинтеза в нашей жизни переоценить очень трудно, даже невозможно.

Глюкоза конечно же является главным прямым продуктом фотосинтеза, но образование других моносахаридов, некоторых аминокислот и жирных кислот также имеет место, хотя и не в такой степени.

Гликолиз – ферментативный не гидролитический процесс распада моносахаров (главным образом глюкозы) до молочной кислоты в анаэробных условиях и до углекислоты и воды в аэробных условиях, обеспечивает энергией клетку и поставляет материал (пировиноградную кислоту и енол-пируват) для последующих биосинтетических реакций. Разделение метаболизма углеводов на анаэробную и аэробную фазы носит условный характер, так как различаются они скоростями реакций, конечными продуктами и энергетическим выходом – аэробный путь энергетически более предпочтителен.

Не вдаваясь в детали процесса гликолиза, это будет сделано позже, отметим ключевые продукты его, находящиеся на ключевых позициях последующих этапов биосинтеза и метаболизма: из молочной кислоты окислением получается *пировиноградная кислота (пируват)*, таутомерная форма её, *енол-пируват*, зафиксированная в виде фосфатного эфира, 3-фосфаты *глицеринового альдегида* и *глицериновой кислоты* (рис. 6.2)

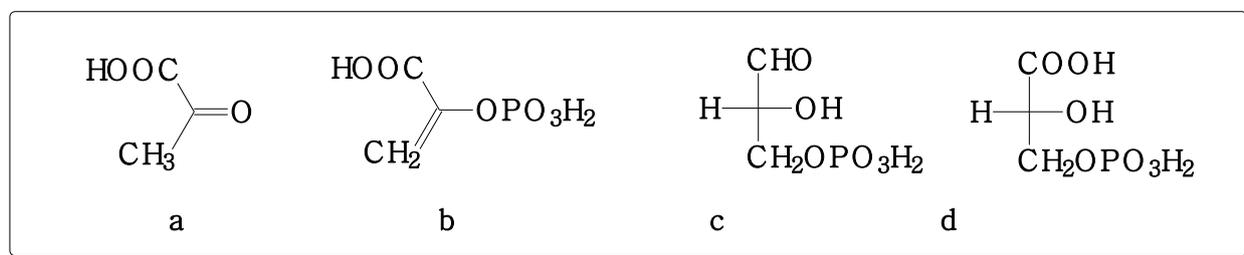


Рисунок 6.2. а) пируват, б) фосфат енол-пирувата, в) 3-фосфат глицеринового альдегида, д) 3-фосфат глицериновой кислоты

Особое место в ряду реакций гликолиза занимает процесс превращения пировиноградной кислоты в **ацетил-кофермент А** ($\text{CH}_3\text{CO-Co-A}$), настоящее превращение описывается как реакция окислительного декарбоксилирования, катализируемая мультиферментным пируватдегидрогеназным комплексом, высоко интегрированной системой из трёх видов ферментов (оксидазы, декарбоксилазы и трансферазы).



На этой реакции и её главном продукте следует остановиться особо – во-первых, реакция катализируется несколькими различными ферментами, работающими в определённой последовательности в едином комплексе. Пируват декарбоксилируется тиаминдифосфатом, окислительно-восстановительный процесс осуществляется ферментной парой NAD^+ - NADH , транспорт ацетильной группы осуществляется трансацетилазой. Структурной особенностью ацетил- CoA является лёгкость нуклеофильного замещения коферментного фрагмента из-за непрочности связи C-S и полярности связи C=O (рис. 6.3).

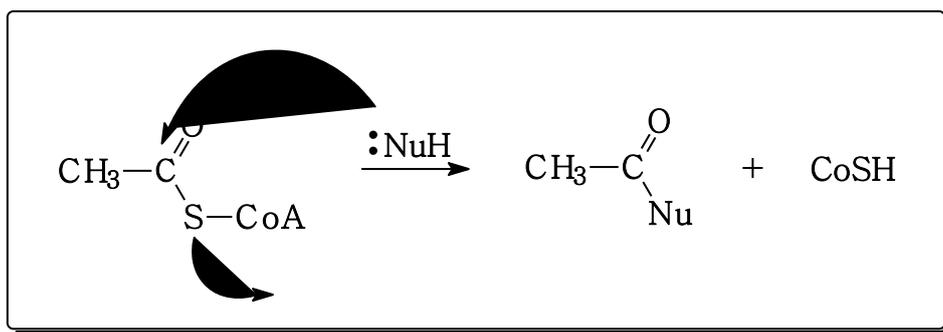


Рисунок 6.3. Схема нуклеофильного замещения в молекуле ацетил- CoA

В качестве нуклеофильных реагентов могут участвовать нейтральные соединения с неподелённой электронной парой на атомах азота, кислорода и серы, отрицательно заряженные частицы (анионы) и соединения с поляризованной связью; в последнем случае, биохимически важна реакция с участием связи углерод-водород поляризованной электроноакцепторной группой у атома углерода, с одной стороны, и атакой основания на атом водорода с частичным положительным зарядом, с другой стороны (рис. 6.4).

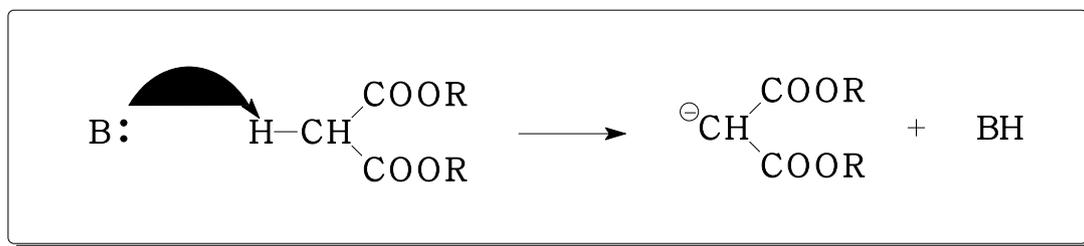


Рисунок 6.4. Формирование карбанионного центра (C -нуклеофила) в молекуле малонового эфира (малоната)

Таким образом, мы можем рассматривать ацетил- CoA как вещество поставляющее группировку $\text{CH}_3\text{CO-}$ для различных биохимических реакций и можем назвать его «активный ацетил».

Поликетидный путь биосинтеза основан на двойственной реакционной способности ацетил-СоА – при атаке основанием (катализатор) метильной группы ацетила отщепляется полностью или частично отходит катион водорода, образуя нуклеофильный центр с полным или частичным отрицательным зарядом на углероде, который, в свою очередь, атакует электрофильный центр карбонильной группы второй молекулы ацетил-СоА, вытесняя коферментный фрагмент и образуя новую углерод-углеродную связь. Таким образом, из двух двух-углеродных фрагментов образуется один четырёх-углеродный. Этот процесс димеризации ацетил-СоА может протекать и другим путём – с подключением молекулы углекислоты как промежуточного электрофильного реагента – более длинным, но энергетически более выгодным, так как углерод молекулы $O=C=O$ электрофильнее ацетильного, а протон метиленовой группы интермедиата малоната «кислее», опять же, ацетильного (рис.6.5).

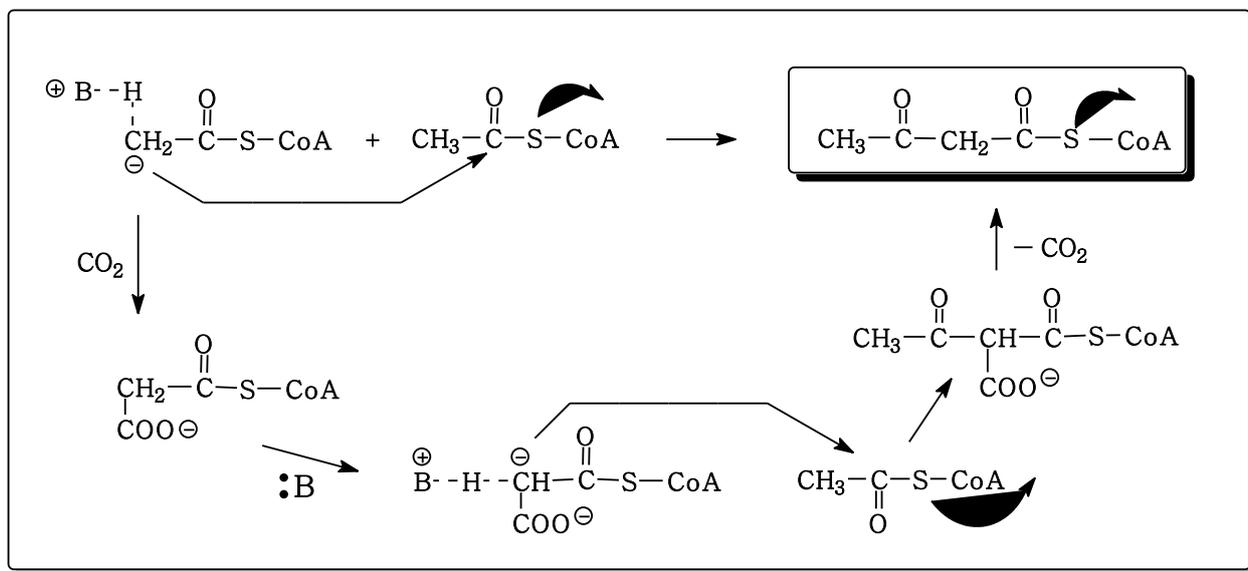


Рисунок 6.5. Принципиальная схема реакций поликетидного синтеза

Можно с большой уверенностью сказать, что поликетидный путь биосинтеза является ключевым во всей биосинтетической схеме. По указанной выше схеме, процесс образования С-С связей может иметь характер поликонденсации и приводить к образованию длинных углерод-углеродных цепочек – основное направление в биосинтезе липидов. Кроме того, возможен и другой путь продолжения этого типа реакции, а именно – карбанион ацетил-кофермента А нуклеофильно присоединяется по β -карбонильной кетонной группе, формируя тем самым уже разветвлённую углерод-углеродную цепочку мевалоновой кислоты, которая является стартовым соединением мевалонового пути биосинтеза изопреноидов. См. рис. 6.6.

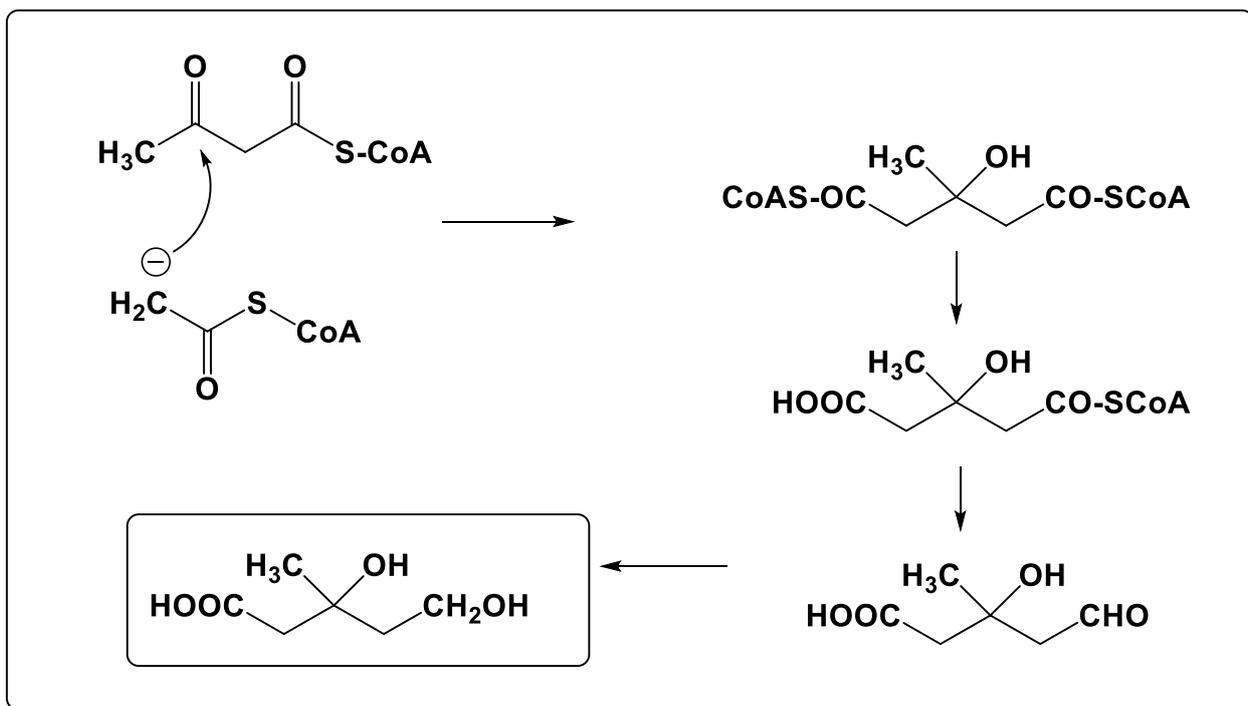


Рисунок 6.6. Схема образования мевалоновой кислоты, последняя выделена

Мевалоновый путь биосинтеза. Мевалоновая кислота фосфорилируется по первичной спиртовой группе до соответствующего пирофосфата и, таким образом, она временно защищена. На следующем этапе происходит синхронное отщепление молекулы воды и декарбоксилирование с образованием сначала изопентилпирофосфата (IPP), который далее изомеризуется в диметилаллилпирофосфат (DMAPP). См. рис. 6.7.

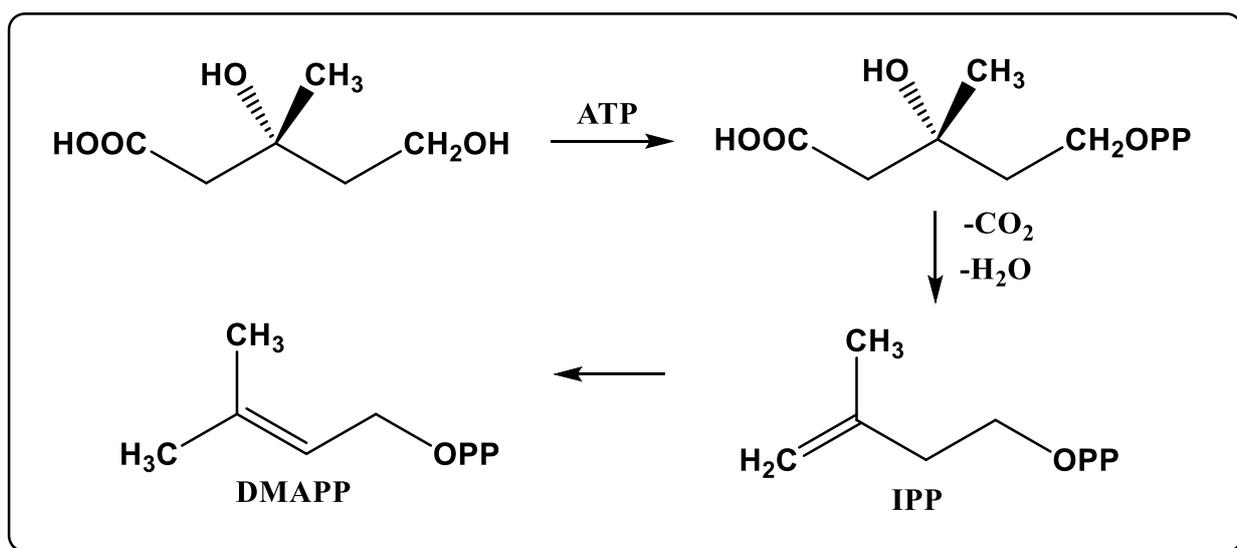


Рисунок 6.7. Схема образования «изопреноидных» блоков (IPP и DMAPP) мевалонового пути биосинтеза

Относительно недавно (первые публикации в 1993 году) было обнаружено, что эти два «изопреноидных блока», источники «активного изопрена», в ряде случаев образуются по другой схеме, названной *мевалон-независимой*, и характерной для бактерий, водорослей и многих растений. Мевалон-независимый путь биосинтеза IPP и DMAPP можно считать исключительно углеводным, поскольку молекулы только такого строения принимают участие во всех его этапах. D-глюкоза в результате реакций гликолиза (будет рассмотрен ниже в разделе посвящённом углеводному обмену) образует пировиноградную кислоту и фосфат глицеринового альдегида, конденсация которых приводит к 5-фосфат-1-дезоксиксилулозе. На следующем этапе фосфат дезоксиксилулозы изомеризуется в соответствующее разветвлённое производное – метилэритрол фосфат (MEP) – соединение с фактически готовым изопреноидным звеном. См. рис. 6.8.

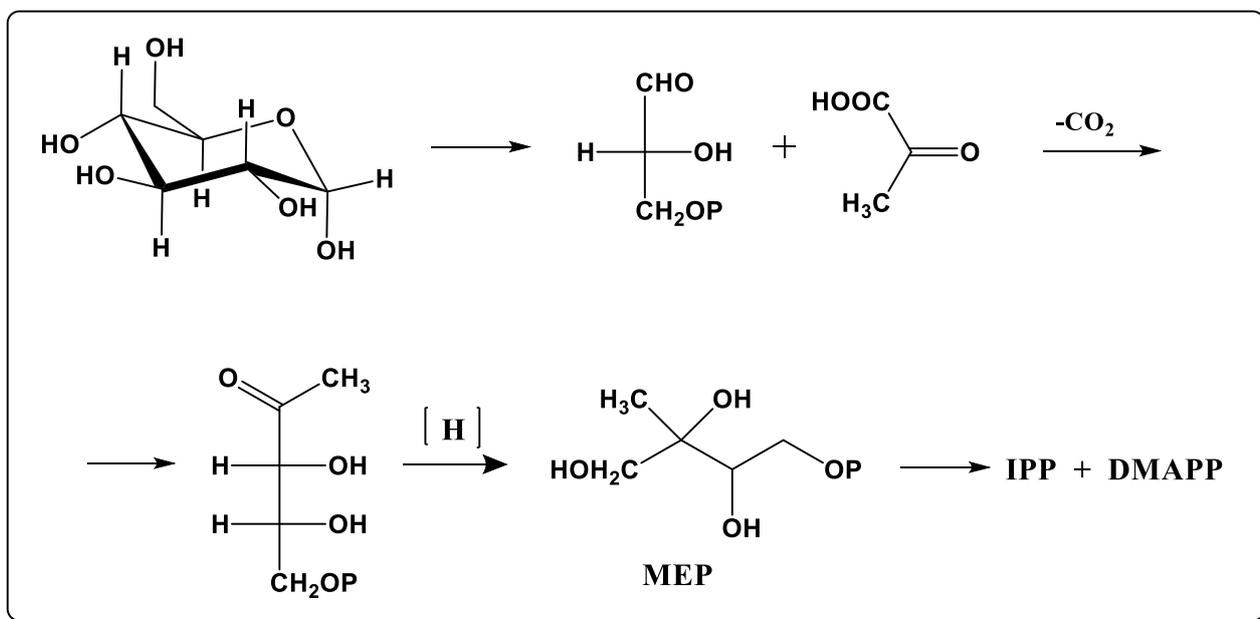


Рисунок 6.8. Схема мевалон-независимого пути образования «изопреноидных блоков»

Молекулы изомерных «активных изопренов», IPP и DMAPP, отличающиеся всего лишь положением двойной связи, существенно различаются своими химическими возможностями: DMAPP имеет аллильную пирофосфатную группу благоприятную для нуклеофильного замещения. В тоже время, молекула IPP может выступать в качестве нуклеофила с нуклеофильным центром на атоме $\text{CH}_2=$. Таким образом, взаимодействие изомерных «активных изопренов» между собой оказывается разрешённым по их электронному характеру и может реализоваться по синхронному механизму аллильного нуклеофильного замеще-

ния при соответствующей фермент-катализирующей поддержке. Конденсация протекает с подключением катионов Mg^{2+} или Mn^{2+} , которые, координируясь с пирофосфатным фрагментом, способствуют его отщеплению. Результатом этой реакции является геранил-пирофосфат, который замечателен тем, что имеет опять же аллильную пирофосфатную группу, способную опять же нуклеофильно замещаться при действии следующей молекулы IPP. В таком ракурсе процесс может идти и далее, по пути удлинения полиизопренильной цепочки. См. рис. 6.9.

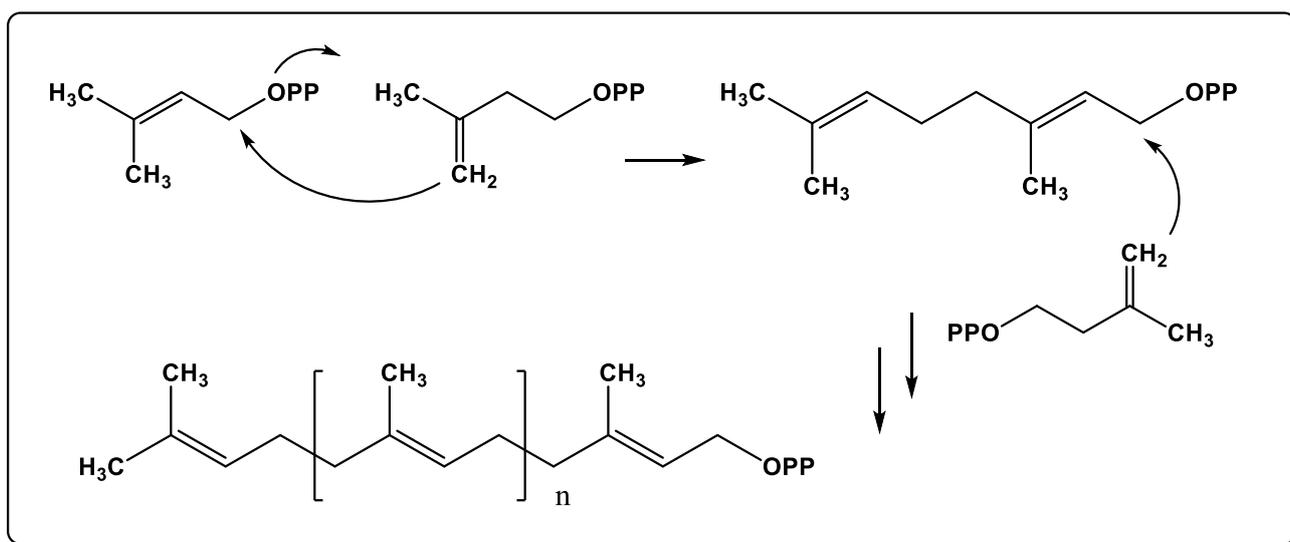


Рисунок 6.9. Схема конденсации «активных изопренов», IPP и DMAPP

Кроме пути образования полиизопреновых цепочек, ведущего к ациклическим изопреноидам (терпеноидам), большое разнообразие изопреноидных структур формируется при высвобождении соответствующих аллил-катионов при отщеплении пирофосфатного фрагмента. Аллил-катионы могут претерпевать следующие превращения: а) нейтрализация его положительного заряда отщеплением протона – получают соответствующие олефины, б) нейтрализация положительного заряда присоединением аниона, как правило гидроксила – получают спирты, в) внутримолекулярное присоединение катиона по одному из олефиновых фрагментов молекулы – получают циклические структуры, г) характерными реакциями циклических интермедиатов катионного типа в ряду терпеноидов являются процессы связанные с гидридными сдвигами, д) также характерны скелетные перегруппировки обязанные взаимодействию карбокатионного центра с одинарными и двойными углерод-углеродными связями. Все эти превращения, реализуемые в различных сочетаниях с различными по содержанию изопреновых звеньев терпеноидами, которые можно назвать архи-

тектурными реакциями, в итоге и приводят к самому многочисленному классу природных соединений – *изопреноидам*. См. рис. 6.10.

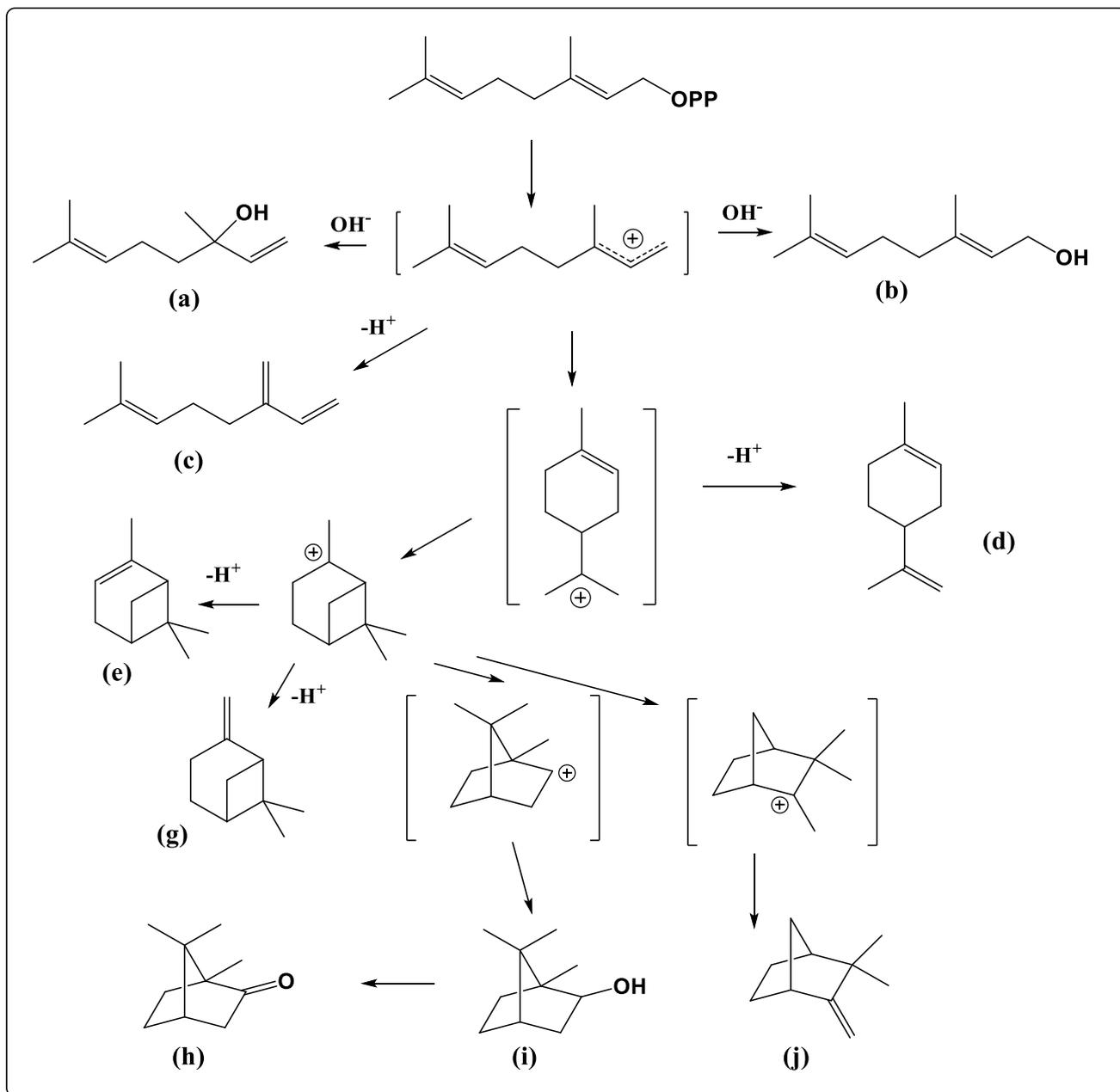


Рисунок 6.10. Каскад архитектурных реакций геранил-пирофосфата: а) линалоол, б) гераниол, с) мирцен, д) лимонен, е) α -пинен, г) β -пинен, h) камфора, и) борнеол, j) камфен

Шикиматный путь биосинтеза. Все группы веществ, составляющие класс природных фенольных соединений, содержат (как обязательный) бензольный фрагмент с кислородными функциями – фенольными, карбоксильными, карбонильными и т. п. Универсальным источником (ключевым соединением) биосинтеза всех этих веществ служит шикимовая кислота, образование которой начинается с альдольной конденсации 4-фосфат-эритрозы с фосфатом

енолпирувата. Образовавшаяся на этом этапе гептоза далее переходит в дегидрохинную кислоту путём уже внутримолекулярной альдольной конденсации. Последующие реакции дегидратации и гидрирования карбонильной функции и приводят к шикимовой кислоте. См. рис. 6.11.

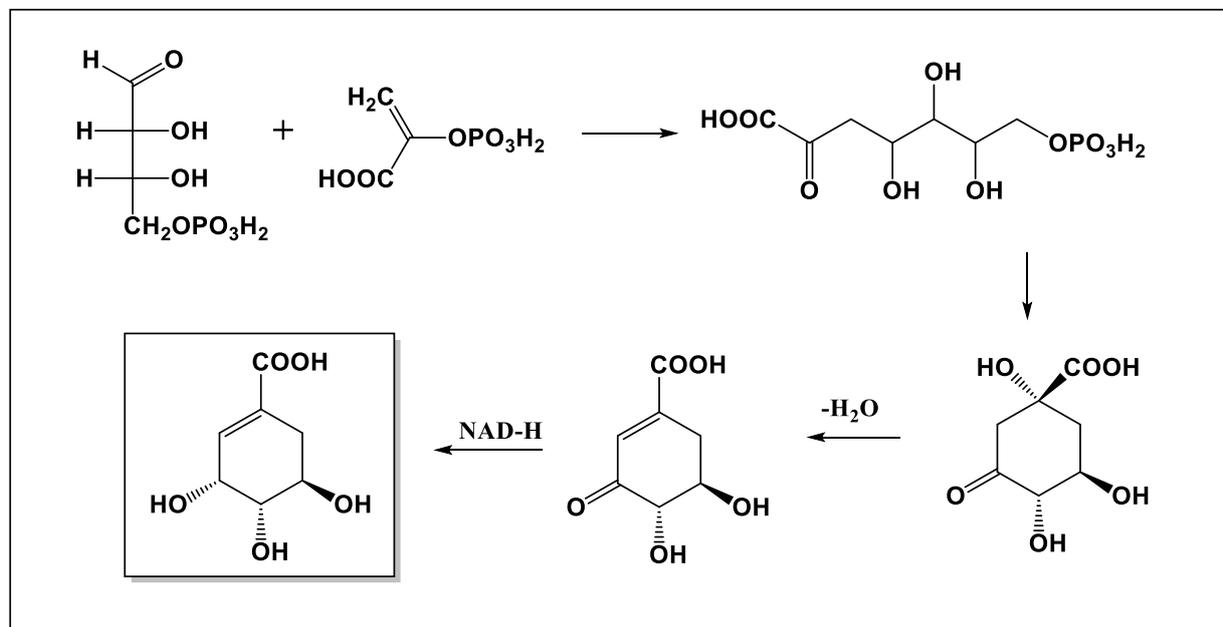


Рисунок 6.11. Схема реакций образования шикимовой кислоты

Шикимовая кислота уже достаточно простыми реакциями – дегидратации и дегидрирования – может переходить в простые фенолокислоты, такие как галловая кислота (продукт удаления четырёх атомов водорода), парагидроксибензойная кислота (продукт удаления двух молекул воды), протокатеховая кислота (продукт удаления двух атомов водорода и одной молекулы воды). Удаление атомов водорода от шикимовой кислоты осуществляется ферментами дегидрогеназами (оксидазами), такими как: НАД⁺, НАДФ⁺, ФАД, ФМН, класса КФ.1...Реакции дегидратации катализируются ферментами класса лиаз категории КФ.4.2. См. рис. 6.12.

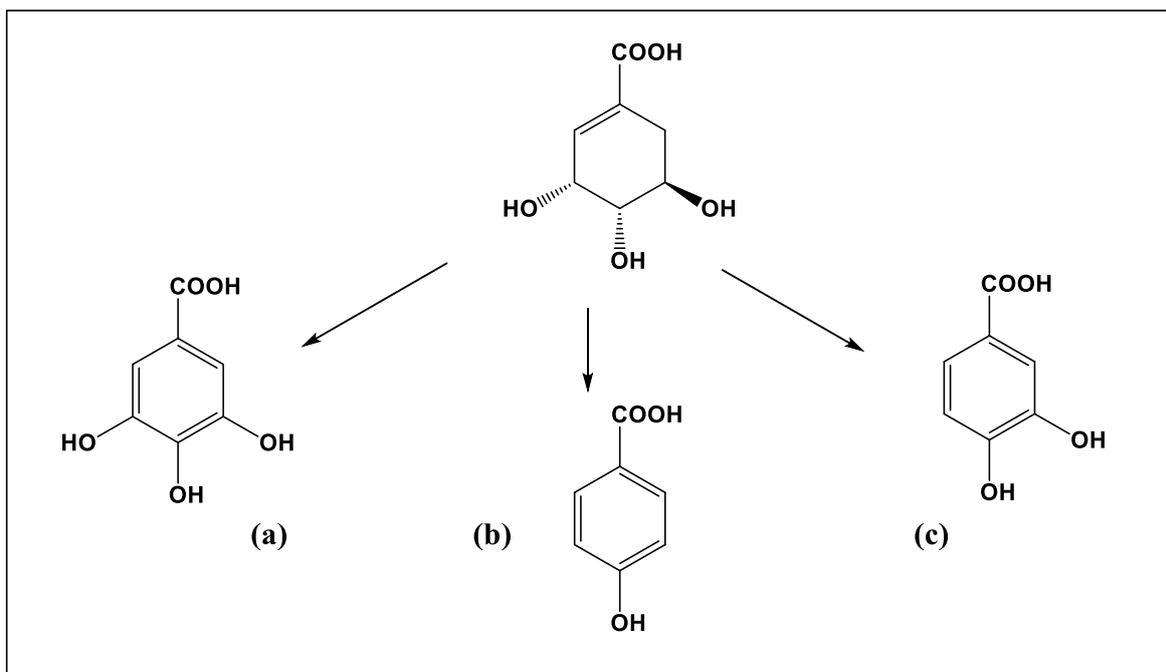


Рисунок 6.12: а) галловая кислота, б) пара-гидроксibenзойная кислота, в) протокатеховая кислота

Следующий, можно сказать, ключевой этап шикиматного пути биосинтеза – это реакция фосфата шикимовой кислоты с фосфатом енольной формы пировиноградной кислоты, ведущая к образованию хоризмовой кислоты с последующей перегруппировкой её в префеновую кислоту. Обе эти кислоты в дальнейшем развивают самостоятельные пути биосинтетических превращений. См. рис. 6.13.

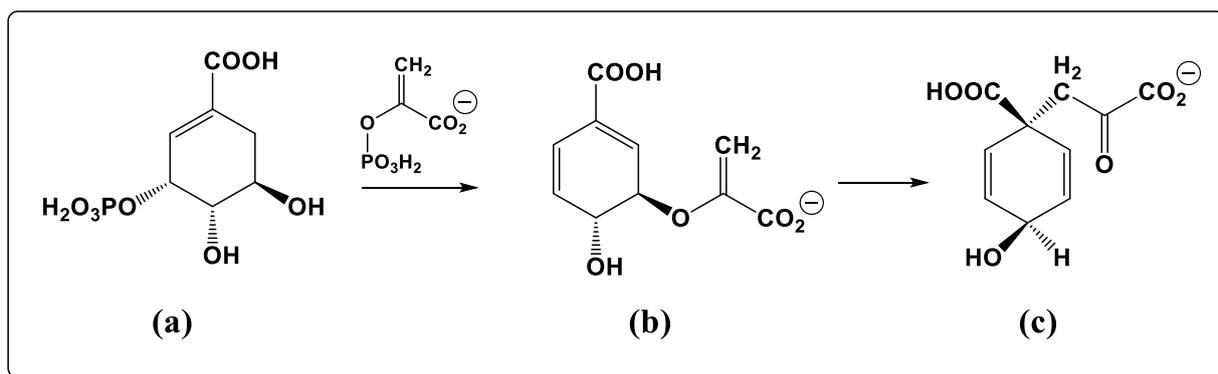


Рисунок 6.13: а) фосфат шикимовой кислоты, б) (-)-хоризмовая кислота, в) префеновая кислота

Хоризмовая кислота постадийно – отщеплением гидроксила, присоединением аминогруппы к аллильному катиону, элиминированием фрагмента пировиноградной кислоты – образует, в зависимости от структуры фермента, либо

пара-аминобензойную кислоту, либо анраниловую кислоту. Пара-аминобензойная кислота широко используется микроорганизмами как фактор роста и последующих биохимических превращений. Анраниловая кислота является источником триптофана и других индольных природных биологически важных природных соединений, таких как алкалоиды. См. рис. 6.14.

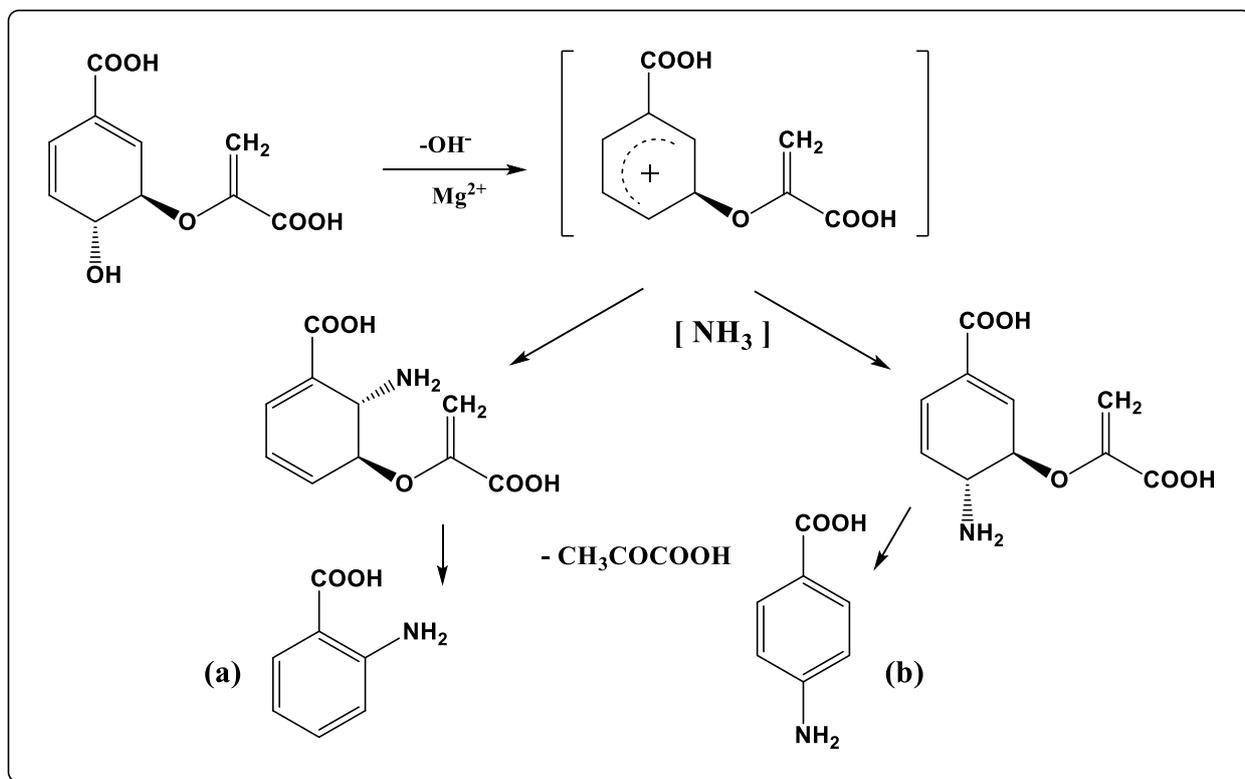


Рисунок 6.14: а) анраниловая кислота, б) пара-аминобензойная кислота

Анраниловая кислота и префеновая кислота являются предшественниками ароматических протеиногенных аминокислот – триптофана, фенилаланина и тирозина. См. рис. 6.15.

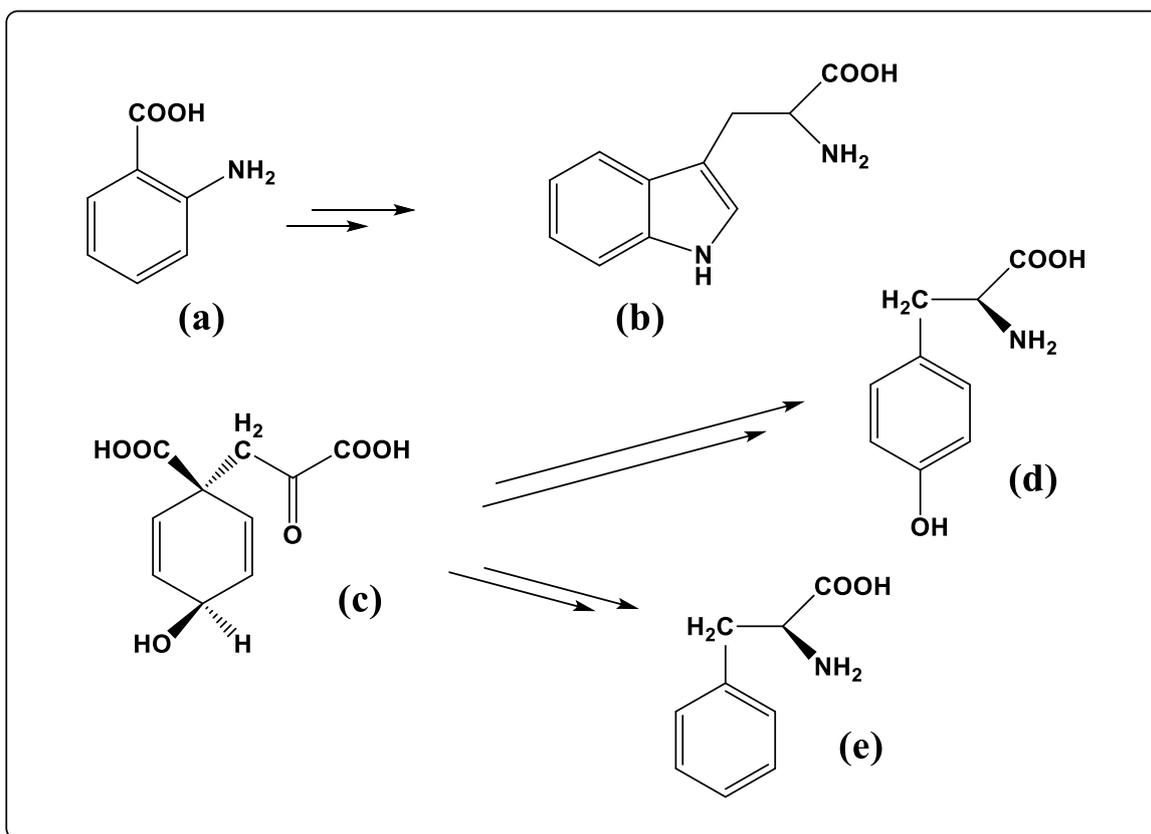


Рисунок 6.15: а) антралиловая кислота, б) триптофан, в) префеновая кислота, д) тирозин, е) фенилаланин

Префеновая кислота интересна ещё тем, что на пути к указанным выше ароматическим аминокислотам промежуточно образуются соответствующие α -кетокислоты, которые последовательными реакциями восстановления и дегидратации образуют коричные кислоты. Эти же коричные кислоты образуются и из соответствующих аминокислот этого биосинтетического пути реакциями дезаминирования. См. рис. 6.16.

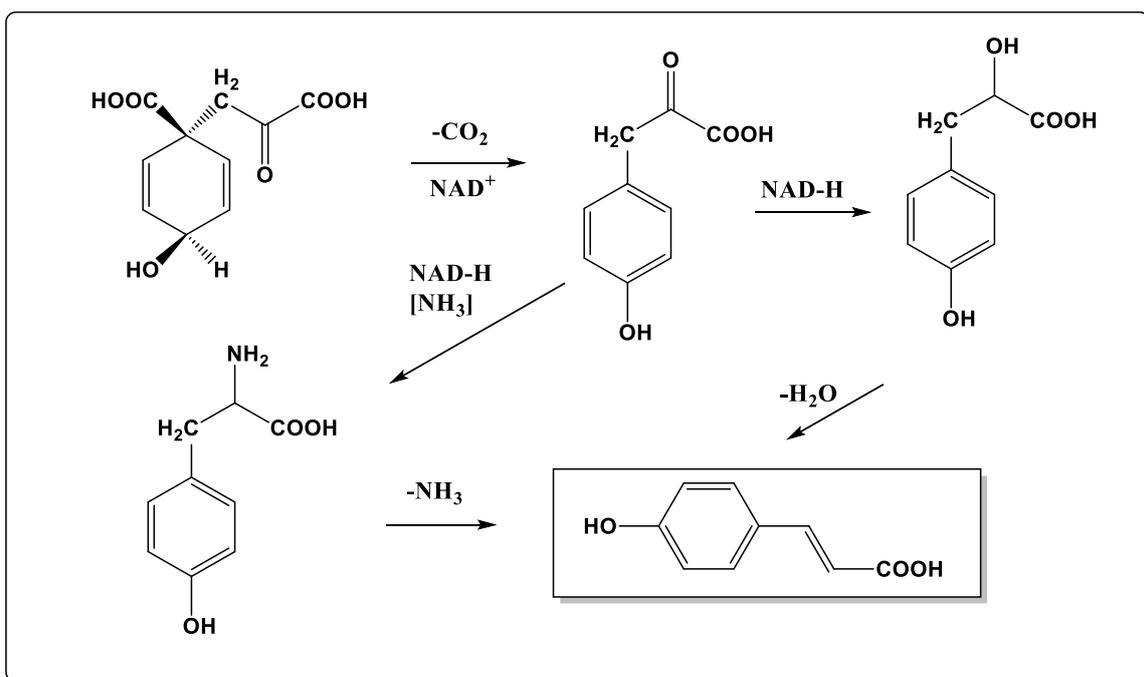


Рисунок 6.16. Пути образования коричных кислот на примере биосинтеза пара-кумаровой кислоты

Феноло-коричные кислоты, как правило, не накапливаются в природных источниках, в растениях главным образом, но в значительной степени служат предшественниками биосинтеза большого класса природных соединений – ароматических гетероциклических соединений с атомом кислорода в гетероцикле. Таковыми являются кумарины, флавоноиды, антоцианы и другие, структурно близкие к ним, соединения из различных природных источников. Ключевым гетероциклом этих соединений является шестичленный цикл с атомом кислорода, пирановый цикл, ароматический характер которого достигается подключением карбонильной функции, либо преобразование атома кислорода в оноевое валентное состояние. См. рис. 6.17.

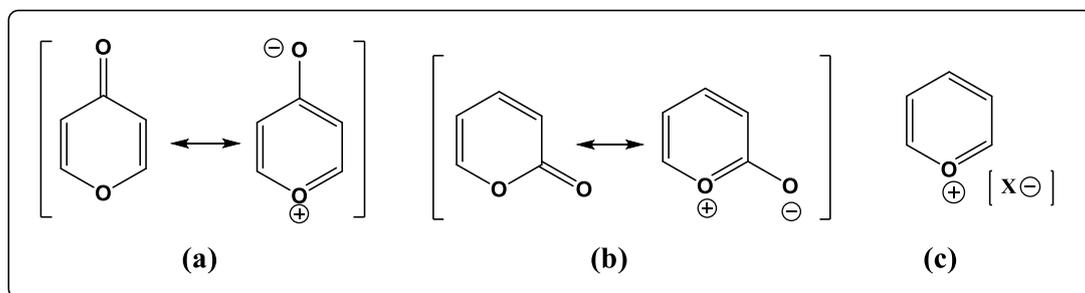


Рисунок 6.17: а) электронное состояние γ -пирона, б) электронное состояние α -пирона, в) ароматический характер соли пирилия

Так как формирование пиранового гетероцикла стартует от феноло-коричных кислот, то полученные конечные продукты будут иметь бензо-

конденсированную структуру с фенольными функциями в бензольном фрагменте. Схема образования кумаринов, наиболее простая в этом ряду биосинтетических превращений, начинается гидроксированием пара-кумаровой кислоты в орто-положение по отношению к карбоксильной функции с последующей внутримолекулярной этерификацией – фактически образование ароматического лактона, который после дегидрирования и образует кумариновую систему. См. рис. 6.18.

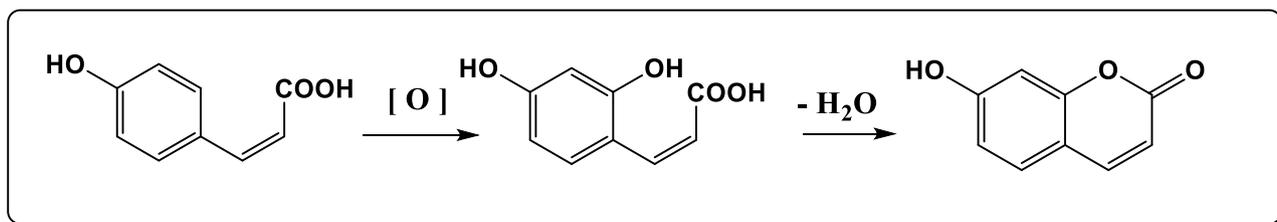


Рисунок 6.18. Схема образования кумаринов

Второй путь биохимического синтеза на основе феноло-коричных кислот основан на взаимодействии их с типичным интермедиатом поликетидного пути биосинтеза, малонил-S-CoA. Две молекулы последнего конденсируясь с активированной феноло-коричной кислотой образуют поликетид-фенольный продукт, который после отщепления молекулы воды образует гидроксированный халкон, способный к формированию γ -пиронового цикла внутримолекулярной реакцией присоединения фенольной функции по электрофильной C=C связи. См. рис. 6.19.

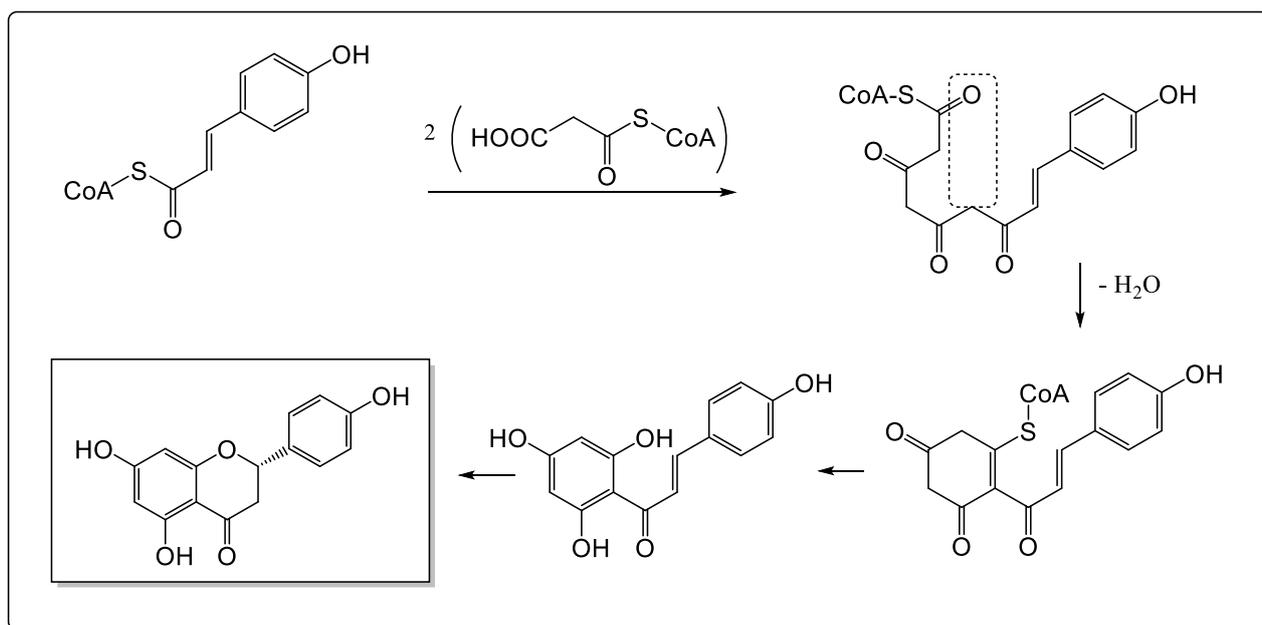


Рисунок 6.19. Схема биосинтеза флавоноидов
(в данном случае, простейшего из них, нарингенина)

Глава 7. Углеводный обмен

Углеводы участвуют во многих метаболических процессах, но прежде всего они являются основными поставщиками энергии. Главными потребителями углеводов при этом являются клетки мозга и эритроцитов.

Переваривание и всасывание углеводов. Углеводы поступают с пищей в организм человека в виде моносахаридов (глюкоза и фруктоза), дисахаридов (сахароза, лактоза и мальтоза) и полисахаридов (крахмал). Все они на разных этапах всасывания доводятся до моносахаридного состояния, главным образом до глюкозы, т. е. они приводятся, как бы, к «общему знаменателю». Эта серия биохимических реакций контролируется группой ферментов – амилазами. Этап транспорта глюкозы из крови в клетки осуществляется двумя основными способами: путём облегчённой диффузии, когда скорость трансмембранного потока зависит только от градиента её концентрации (пассивный транспорт); либо с участием глюкозных транспортёров (активный транспорт). Последние представлены группой транс-мембранных белков, к которым и относится инсулин. Основные патологии процессов переваривания и всасывания обусловлены двумя причинами: либо дефектами ферментов, участвующих в гидролизе углеводов; либо нарушением всасывания продуктов переваривания – в обоих случаях возникает осмотическая диарея.

После всасывания глюкоза утилизируется по двум направлениям – в первую очередь, она направляется на «работу», которая заключается в её «сгорании» в цикле Кребса с целью получения энергии и интермедиатов биохимических процессов. Избыточная же её часть аккумулируется в виде полимера, гликогена. Последний представляет собой разветвлённый полимер со структурой аналогичной строению крахмала (см. рис. 2.11)

Метаболизм гликогена (гликогенез – биосинтез гликогена). Гликоген – одна из самых главных форм запасания углеводов у грибов, животных и человека. Образуется он поликонденсацией глюкозы через стадию активации её сначала действием АТФ (аденозинтрифосфата), а потом – УТФ (уридинтрифосфата). Полученная таким путём уридиндифосфатглюкоза взаимодействуя со спиртовой функцией при C^4 другой молекулы глюкозы (свободной или в составе олигосахарида) образует новую О-гликозидную связь по механизму синхронного нуклеофильного замещения. В энергетическом аспекте гликогенез является эндергоническим процессом. См. рис. 7.1.

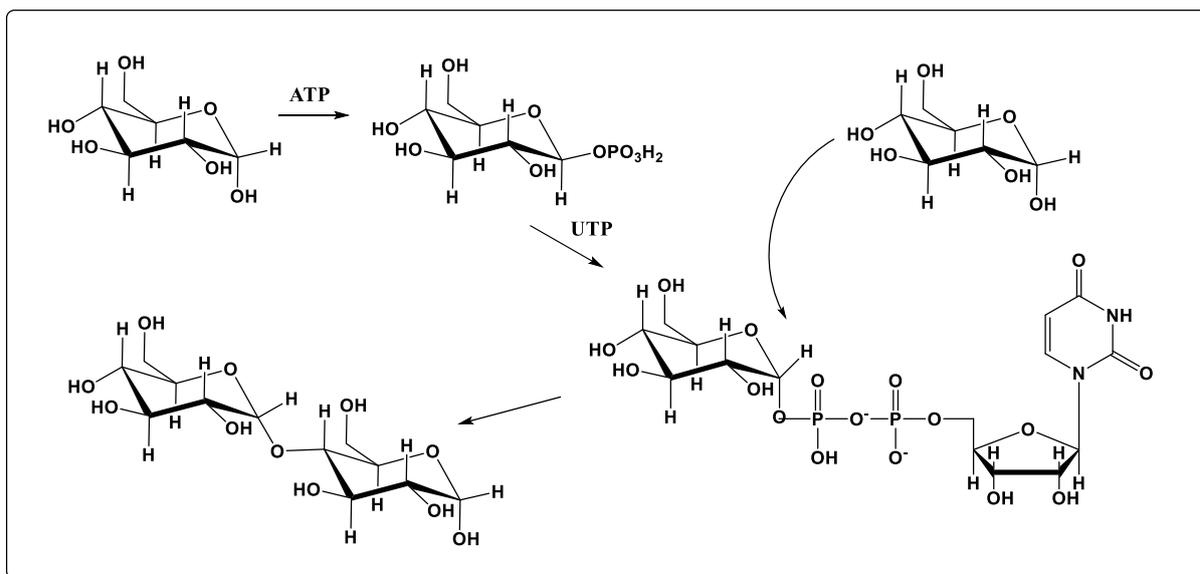


Рисунок 7.1 Путь образования гликогена – гликогенез

Гликогенолиз – процесс расщепления гликогена по мере необходимости до мономерной глюкозы осуществляется реакцией деполимеризации, катализируемой ферментом фосфорилазой. Фермент специфично катализирует фосфоролитическое расщепление гликозидной связи C¹ - O - C⁴ α-конфигурации концевой глюкозного фрагмента. Целевым продуктом этого процесса является глюкозо-1-фосфат, который и направляется на следующий этап углеводного обмена, на его «сгорание» – гликолиз. Следствием такого направления гликогенолиза (отщепление концевой глюкозы) является прямая зависимость скорости высвобождения глюкозы от степени разветвления исходной молекулы гликогена. См. рис. 7.2.

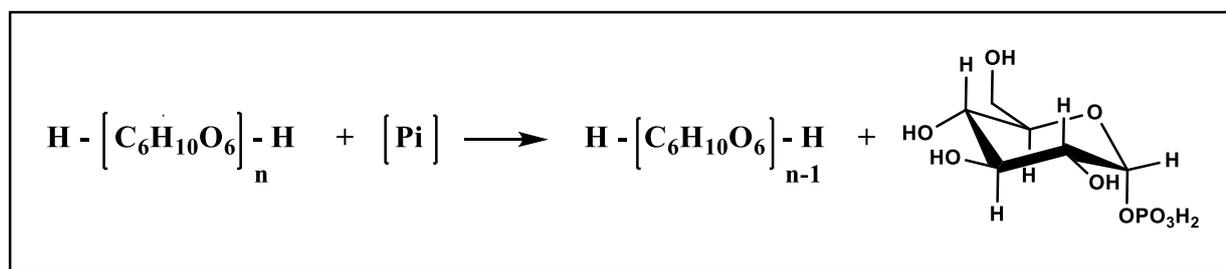


Рисунок 7.2. Принципиальная схема гликогенолиза

Регулирование процессов метаболизма гликогена (гликогенеза и гликогенолиза) осуществляется гормонами: адреналином, глюкагоном и гормоном-медиатором, циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ, сАМР). См. рис. 7.3.

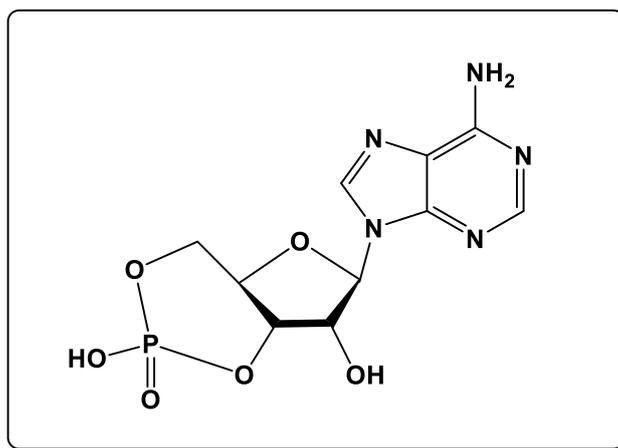


Рисунок 7.3 Структура молекулы цикло-аденозилмонофосфата

Гликолиз – это, можно сказать, уже чисто химический процесс, хотя и катализируемый ферментами, т. е. биохимическими катализаторами. И, самое важное, что это фактически первый этап усвоения (сгорания) глюкозы и других моносахаридов (фруктозы, маннозы и галактозы), который приводит к образованию комплекса метаболитов (пировиноградная кислота + енолпируват + молочная кислота), сопровождающийся некоторым запасанием энергии в виде АТФ и NADH. В биомедицинском аспекте следует отметить следующие моменты: а) процесс может протекать и в отсутствии кислорода, что позволяет поддерживать работу скелетных мышц в условиях недостаточности аэробного (кислородного) окисления; б) в тоже время, в сердечной мышце, адаптированной к работе в аэробных условиях, возможности гликолиза становятся ограниченными, что и сопровождается ишемией; в) в быстро растущих раковых клетках гликолиз идёт со скоростью значительно превышающей её потребление последующими реакциями цикла Кребса, что приводит к закислению опухолевых тканей – фактор, который может быть использован в терапии некоторых форм канцерогенеза.

Всю цепочку реакций гликолиза можно разделить на три этапа: первый этап представлен реакциями активации молекулы глюкозы (или другого моносахарида) через фосфат производные; второй этап (можно считать его ключевым) представлен реакцией разрыва углеводного цикла на две триозные молекулы; и третий этап характеризуется комплексом реакций функционализации ведущим к пировиноградной кислоте и еше с ней.

1-ый этап: глюкоза фосфорилируется действием АТФ с ферментом глюкокиназой и Mg²⁺ в качестве ко-фактора по шестому атому углерода (реакция показательна тем, что образование фосфата идёт по первичной спиртовой группе согласно положениям классической органической химии, а участие магния

способствует движению фосфатных и пирофосфатных функций в таких превращениях). Далее, α -D-глюкозо-6-фосфат изомеризуется в α -D-фруктозо-6-фосфат действием фосфоглюкоизомеразы. Третьей реакцией этого этапа является этерификация фосфатом второй первично-спиртовой функции фруктозофосфата с образованием фруктозо-1,6-дифосфата (фермент фосфофруктокиназа). См. рис. 7.4.

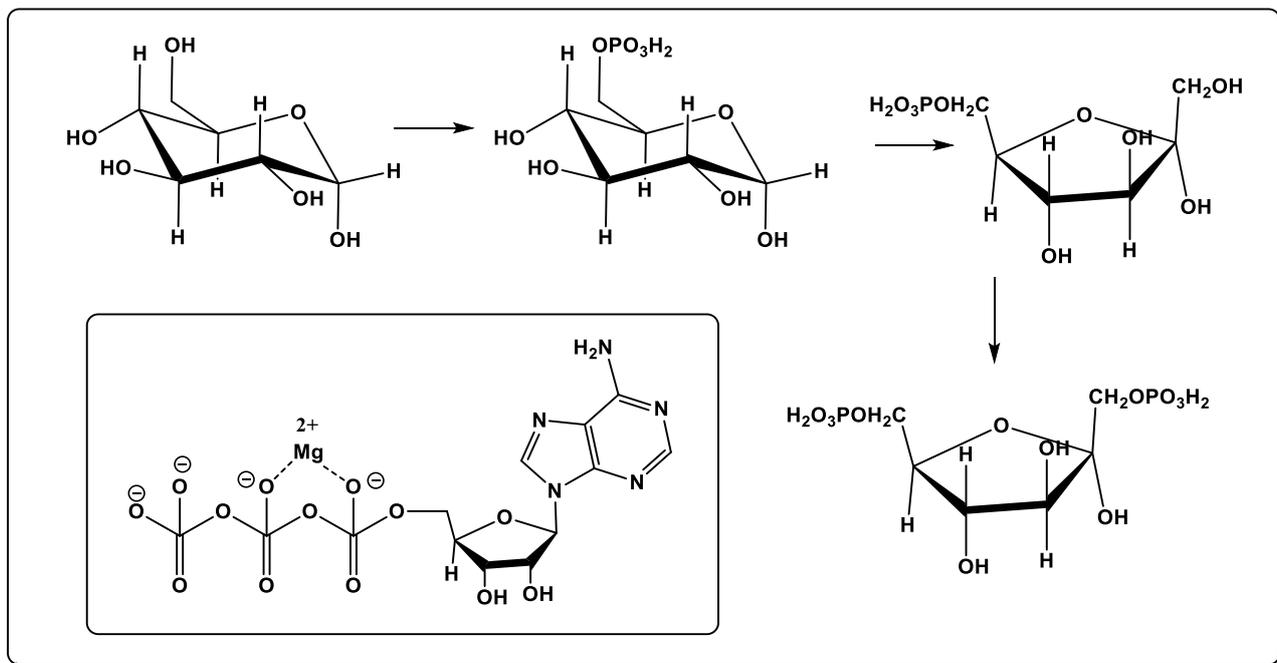


Рисунок 7.4. Схема реакций первого этапа
(выделена структура АТФ активированного коферментом Mg^{2+})

Второй этап гликолиза включает в себя всего лишь одну реакцию, но реакцию существенную, можно сказать, ключевую всего процесса – фруктозо-1,6-дифосфат расщепляется на две триозных молекулы, диоксиацетон-фосфат и D-глицеральдегид-3-фосфат. Реакция катализируется ферментом альдолазой (шифр ЕС 4.1.2.13), активность которого существенно выше в тканях злокачественных опухолей; в эритроцитах активность этого ферменте в 100 раз выше, чем в сыворотке крови. Генетически обусловленная неполноценность этого фермента является причиной наследственной непереносимости фруктозы. См. рис. 7.5.

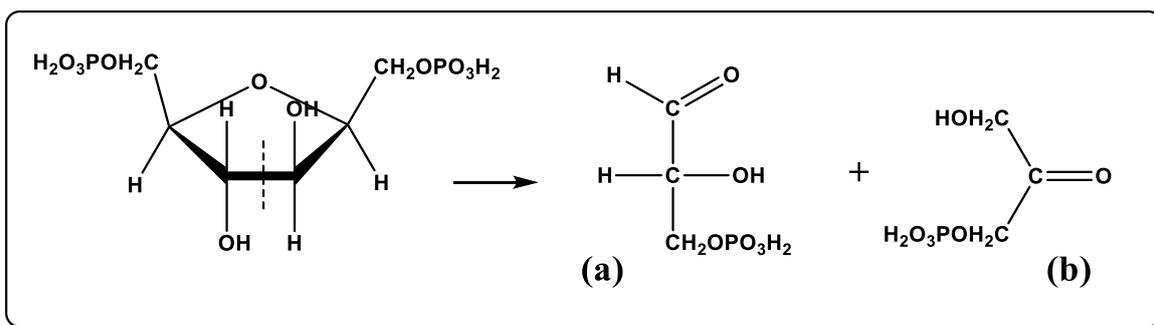


Рисунок 7.5. Реакция расщепления фруктозо-1,6-дифосфата до D-глицеральдегид-3-фосфата (a) и дигидроксиацетон-фосфата (b)

Третий этап гликолиза состоит из нескольких реакций преобразования выше описанных триозо-фосфатов (рис. 7.5) в конечный продукт, пировиноградную кислоту. В первую очередь, фосфат дигидроксиацетона изомеризуется (фермент триозофосфатизомераза) в фосфат глицеринового альдегида, делая таким образом последний единственным продуктом распада фруктозо-1,6-дифосфата. На следующей стадии фосфат глицеринового альдегида окисляется до соответствующего фосфата глицериновой кислоты – окисление осуществляется коферментной redox системой NAD^+ - NADH . Далее следуют процессы переноса фосфатной группы из положения 3-фосфат в положение 2-фосфат, дегидратация 2-фосфат-глицериновой кислоты до фосфоенолпирувата (фосфат енольной формы пировиноградной кислоты), гидролиз которого высвобождает енольную форму пировиноградной кислоты, тут же самопроизвольно изомерирующейся в пировиноградную кислоту. См. рис. 7.6.

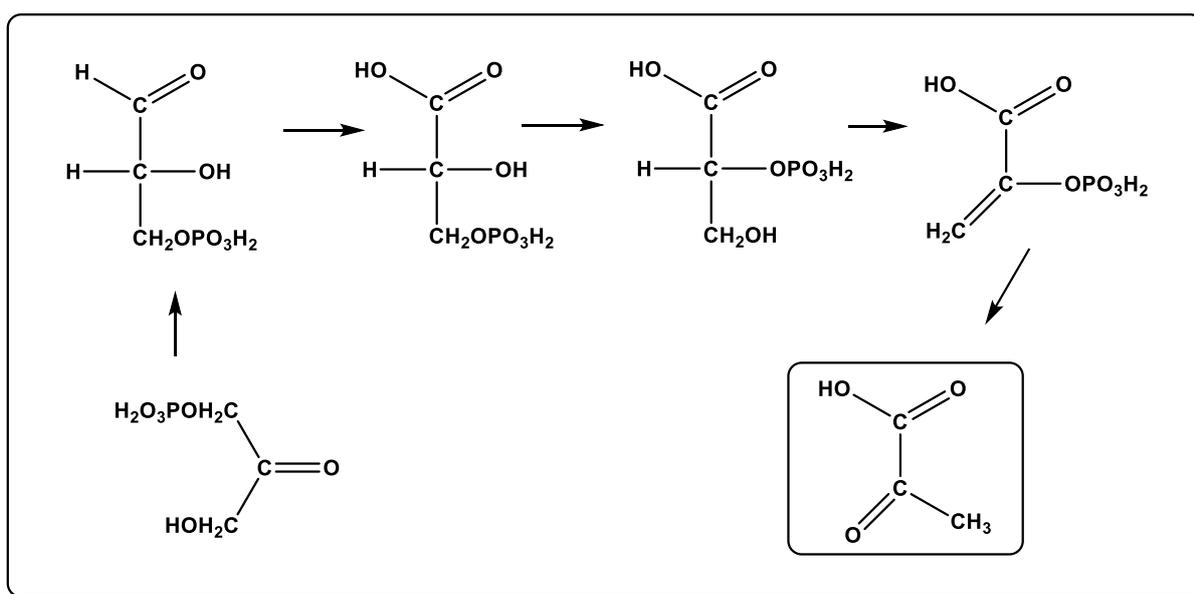


Рисунок 7.6. Схема образования пировиноградной кислоты в процессе гликолиза

Дальнейшая судьба пировиноградной кислоты и её производных складывается следующим образом: во-первых, её предшественник, фосфат енолпируват, в ряде случаев выступает как самостоятельная субстанция в некоторых биохимических синтезах; во-вторых, в анаэробных условиях (недостаток кислорода как окислителя) пировиноградная кислота выступает как окислитель в реакции с NADH, образуя L-молочную кислоту; а самое главное направление – её окислительное декарбоксилирование с образованием ацетил-CoA, который и направляется в окончательную стадию «сгорания» глюкозы, в цикл Кребса. См. рис. 7.7.

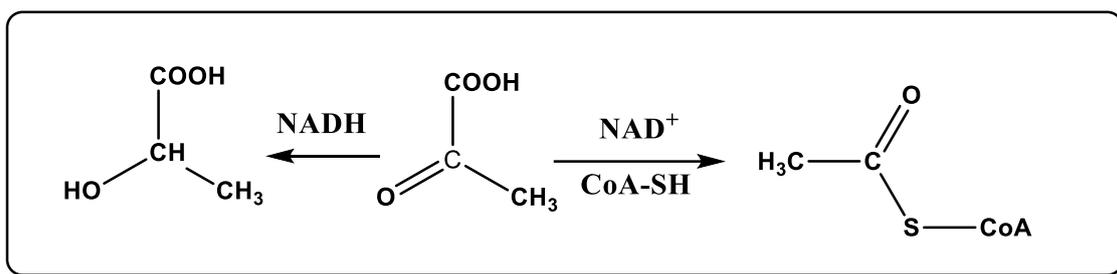


Рисунок 7.7. Превращения пировиноградной кислоты в молочную кислоту и в ацетил-кофермент А (Ac-S-CoA, активный ацетил)

Цикл Кребса часто называют «циклом трикарбоновых кислот» или «циклом лимонной кислоты». Но как мы увидим далее, возможно и название «цикл кето-янтарной кислоты» и, логически, такое химическое определение процесса сжигания ацетильной группы является более последовательным, поскольку именно это соединение начинает процесс, и оно же образуется на завершающей его стадии. Итак, последовательные реакции цикла Кребса по порядку.

Стадия 1 – образование лимонной кислоты (или её аниона) присоединением ацетильного фрагмента от Ac-S-CoA к молекуле кето-янтарной кислоты (оксалоацетату). Это типичное нуклеофильное присоединение по карбонильной группе, кетонной в данном случае, катализируемое основанием. Основной катализ может осуществляться азотистыми гетероциклическими фрагментами фермента цитратсинтезы, имидазолом, или внутримолекулярно адениновым фрагментом кофермента-А, в любом варианте генерируется *in situ* карбоанионный центр (очень активный нуклеофил) на ацетильном фрагменте. В свою очередь, кетонная функция оксалоацетата активирована электроно-акцепторным эффектом двух карбоксильных функций. Т. е. налицо все условия эффективного нуклеофильного присоединения по карбонильной функции. См. рис. 7.8.

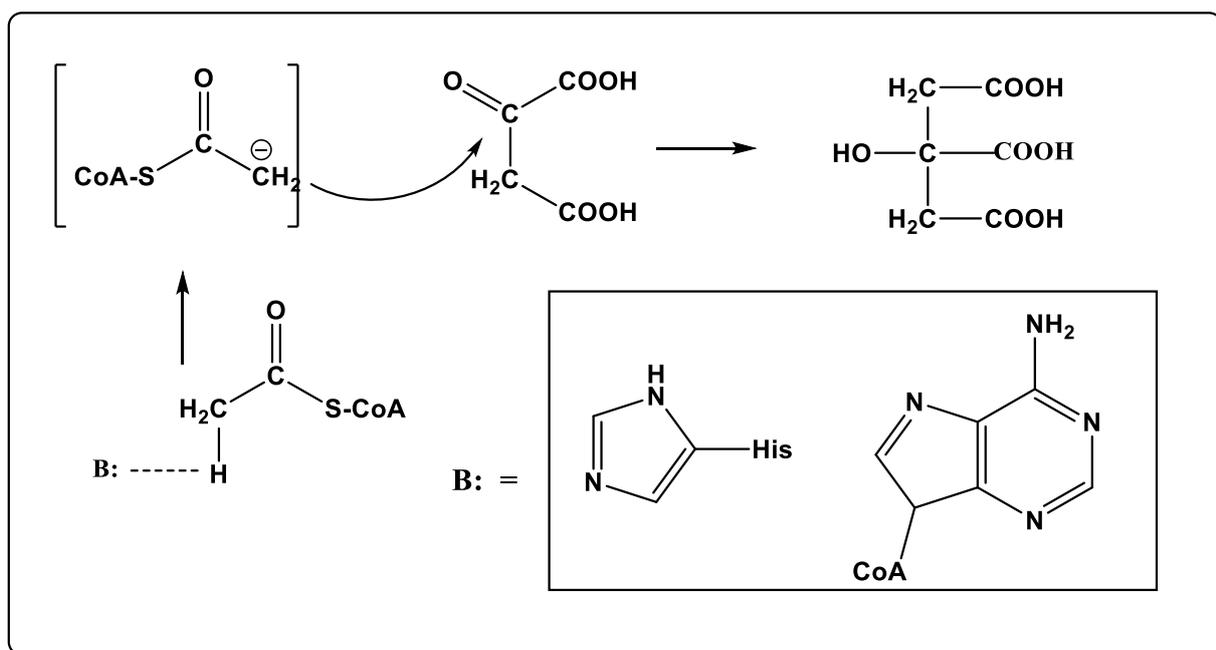


Рисунок 7.8. Схема образования лимонной кислоты в цикле Кребса

Стадия 2 – изомеризация лимонной кислоты в изо-лимонную кислоту происходит при катализе аконитазой, фермент назван по названию промежуточно образующейся аконитовой кислоты. В принципе, процесс дегидратации и гидратации на этой стадии является равновесным, но он сдвигается в сторону образования изолимонной кислоты поскольку последняя постоянно выводится на следующий этап цикла Кребса. См. рис. 7.9.

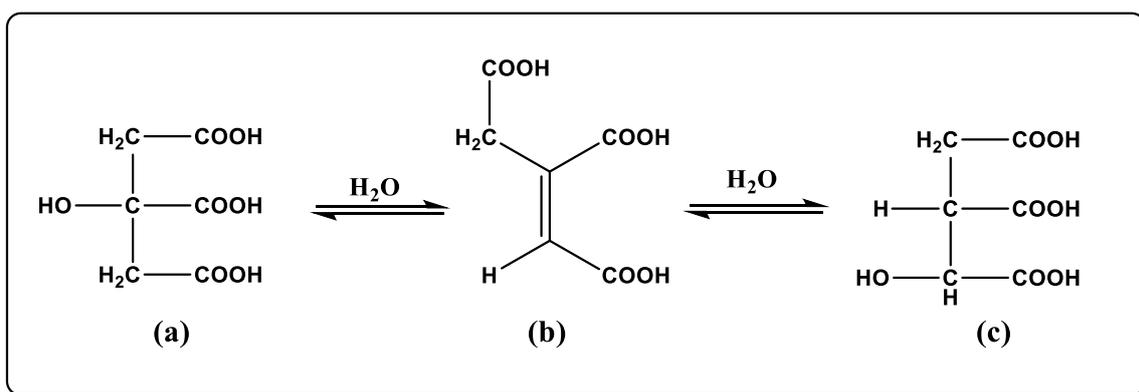


Рисунок 7.9: а) лимонная кислота, б) аконитовая кислота, с) изолимонная кислота

Стадия 3 – окисление изолимонной кислоты до кетоглутаровой кислоты протекает при действии коферментной системы NAD(P)^+ и сопровождается декарбоксилированием с выделением CO_2 . См. рис. 7.10.

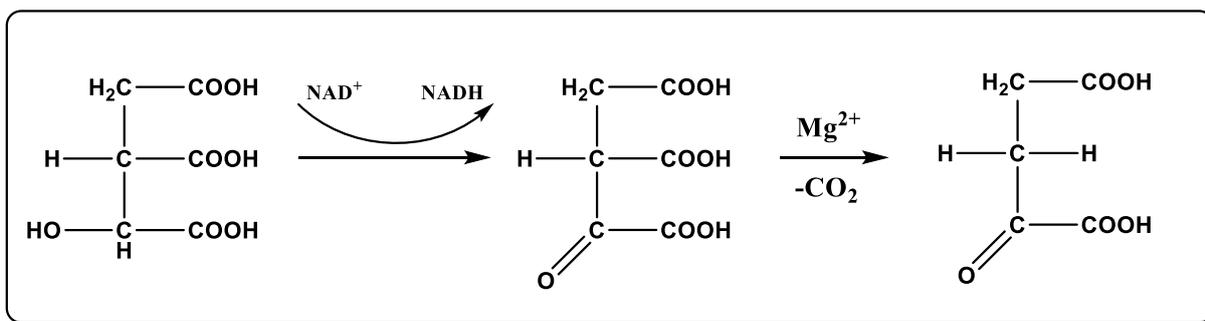


Рисунок 7.10. Схема окисления изолимонной кислоты до α -кетоглутаровой кислоты

Стадия 4 – окисление кетоглутаровой кислоты до янтарной кислоты реакцией окислительного декарбоксилирования осуществляемая NAD^+ с участием кофермента-А. См. рис. 7.11.

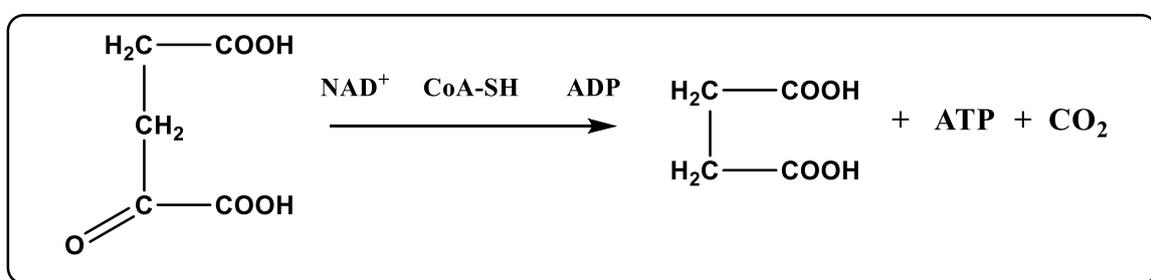


Рисунок 7.11. Суммарная схема превращения кетоглутаровой кислоты в янтарную

Стадии 5–7 можно объединить в одну схему. Окисление янтарной кислоты до фумаровой осуществляется действием фермента сукцинатдегидрогеназы с его активной частью флавиновым коферментом FAD; далее, фумаровая кислота присоединяет молекулу воды при катализе фумаратгидратазой образуя L-молочную кислоту; окисление которой до кетоянтарной кислоты осуществляет малатдегидрогеназа. И таким образом, цикл замыкается на кетоянтарной кислоте, которая снова готова принять на себя активный ацетил (Ac-S-CoA). См. рис. 7.12.

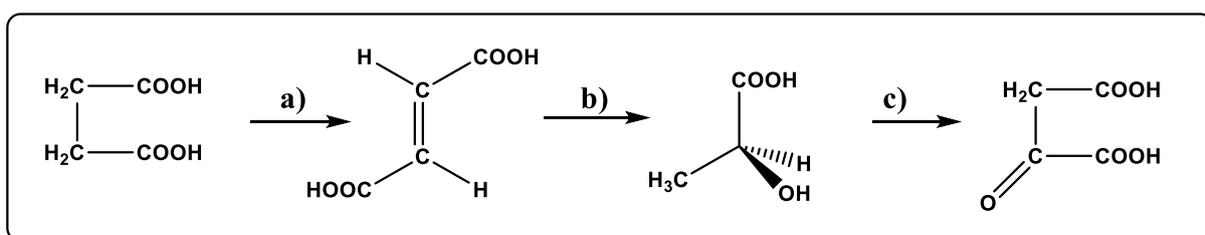


Рисунок 7.12: а) сукцинатдегидрогеназа (FAD),
 б) фумараза действует стереоспецифично, взаимодействует только с транс-изомерной кислотой и образует только L-молочную кислоту, с) малатдегидрогеназа (NAD^+)

Общие замечания по реакциям цикла Кребса: 1) все реакции цикла протекают внутри митохондрий, 2) все ферменты процесса завязаны в один мультиферментный комплекс, что обеспечивает эффективный переход продуктов реакции одной стадии к следующей, 3) работа всей группы ферментов цикла обеспечивается специфическим действием четырёх витаминов группы В (рибофлавина, ниацина, тиамина и пантотеновой кислоты), 4) реакции цикла Кребса являются основным энергетическим источником всего организма – при сгорании одной молекулы глюкозы образуется 30–32 молекулы АТФ, 5) роль реакций цикла Кребса не ограничивается окислением углеводов – этот путь является ключевым в метаболизме жиров и белков (катаболические реакции), промежуточные продукты цикла задействованы во многих анаболических процессах; таким образом, цикл Кребса является *амфиболическим* путём, он связывает катаболические и анаболические процессы.

Пентозофосфатный путь. Пентозофосфатный путь является альтернативным путём окисления глюкозы. Ферменты пентозофосфатного пути локализованы во внемитохондриальном пространстве клетки – в цитозоле. Как и в процессе гликолиза, окисление осуществляется реакцией дегидрирования, однако акцептором водорода в этом случае служит не NAD^+ , а NADP^+ , что очевидно связано с большей гидрофильностью последнего. Пентозофосфатный путь не приводит к образованию АТФ, он выполняет две главные функции: синтез NADPH для восстановительных реакций и обеспечение рибозой синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Наиболее активно пентозофосфатный путь протекает в жировой ткани, печени, коре надпочечников, эритроцитах, молочной железе в период лактации, семенниках. Все реакции пути можно разделить на две фазы: окислительную и неокислительную.

Окислительная фаза пентозофосфатного пути стартует от глюкозо-6-фосфата, как и главный путь связанный с гликолизом, но среда и другие ферменты уводят её в другое русло. Этот этап трёх-ступенчатый – глюкозо-6-фосфат действием NADP^+ окисляется до соответствующего лактона (окисление спиртового гидроксила при C^1); далее, лактон гидролизуется до 6-фосфат-глюконовой кислоты, которая подвергается декарбоксилированию с образованием рибулозо-5-фосфата. Последний изомеризуется в рибозо-5-фосфат, который можно считать главным итогом пентозофосфатного пути углеводного обмена, поскольку рибоза необходимый компонент в биосинтезе РНК и ДНК. См. рис. 7.13.

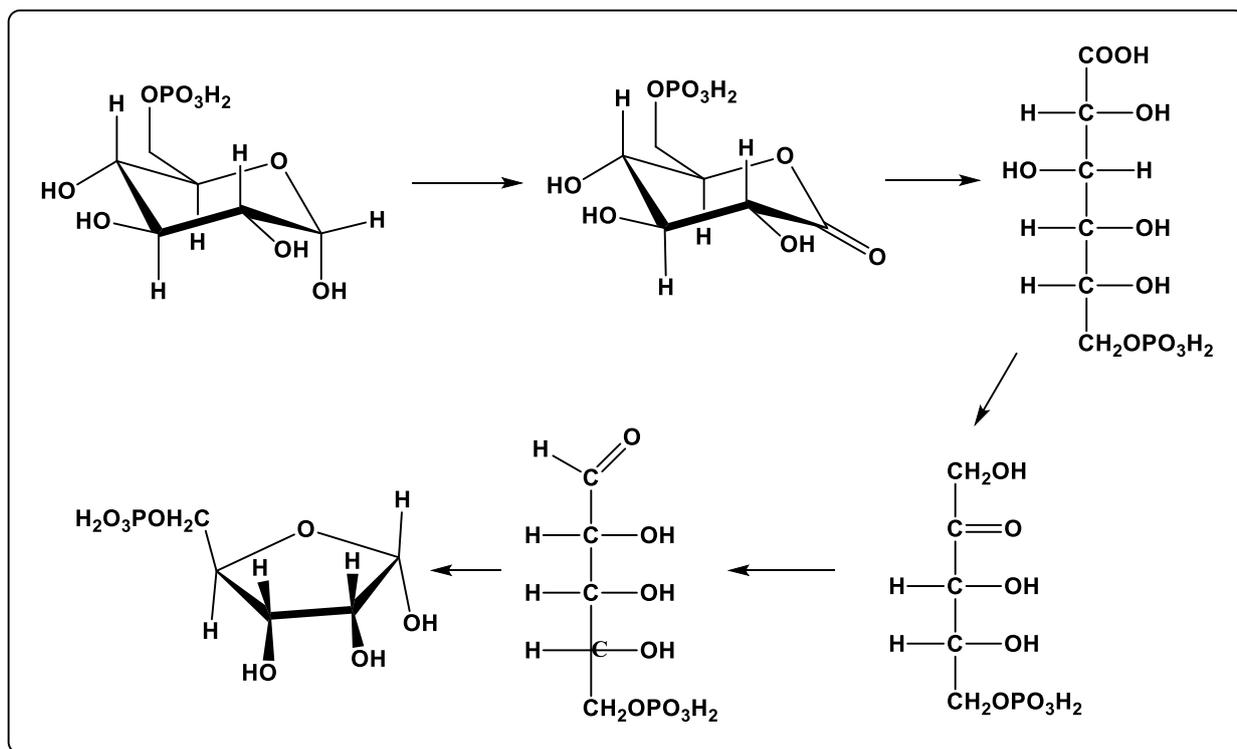


Рисунок 7.13. Схема образования рибозы пентозофосфатным путём преобразования глюкозы в ходе углеводного обмена

Метаболизм фруктозы. В принципе, фруктоза может фосфорилироваться по двум первичным спиртовым группам – при C_1 и при C_6 . Фермент фруктокиназа катализирует реакцию в положение C_1 с образованием фруктозо-1-фосфата, который далее расщепляется альдозазой на D-глицеральдегид и дигидроксиацетон с последующим метаболизмом их по гликолитическому пути. Характерно то, что этот фермент не катализирует фосфорилирование глюкозы и на его активность не влияет ни голодание, ни инсулин – в следствие чего, фруктоза нормальным образом выводится из крови у больных диабетом типа-I. См. рис. 7.14.

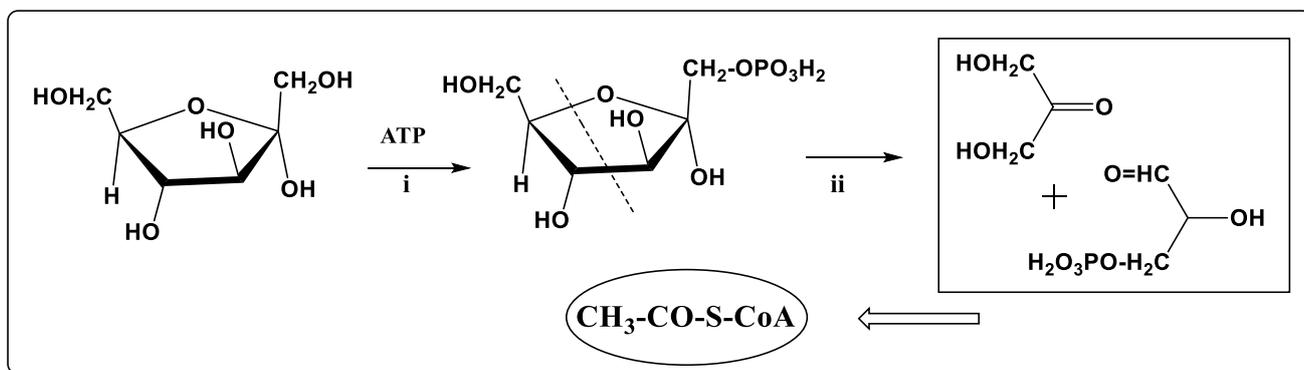


Рисунок 7.14. Схема метаболизма фруктозы: i – фруктокиназа, ii – альдозаза B

Метаболизм галактозы. Галактоза образуется в кишечнике при гидролизе дисахарида лактозы (молочного сахара). Далее галактоза фосфорилируется действием АТФ при катализе галактокиназой до галактозо-1-фосфата, который эпимиризуется до глюкозо-1-фосфата. В свою очередь, глюкозо-1-фосфат может идти в гликолиз обычным путём (см. рис. 7.4 –7.7), либо образовать лактозу при реакции с уридиндифосфат-галактозой в молочной железе (последняя образуется из галактозо-1-фосфата действием уридиндифосфат-глюкозы). См. рис. 7.15.

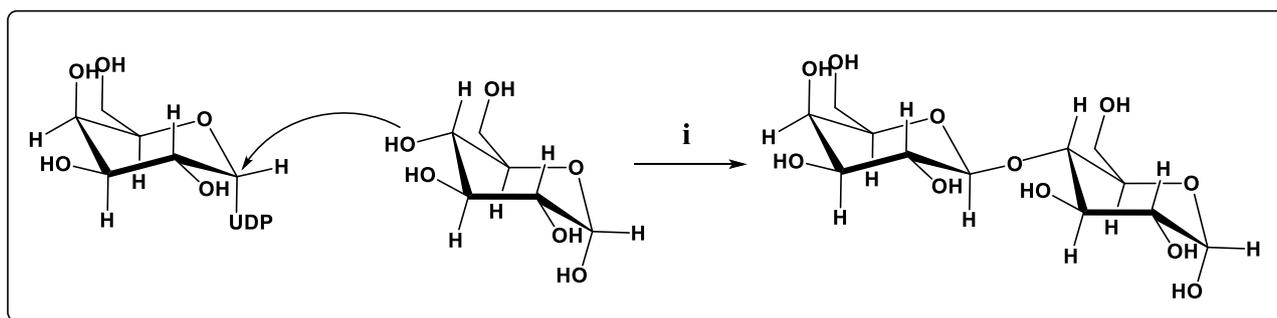


Рисунок 7.15. Образование лактозы из уридиндифосфат (UDP)-галактозы и глюкозы (*i* – лактозосинтаза)

Метаболизм аminosахаров. Аминосахара являются важными компонентами гликопротеинов, некоторых гликосфинголипидов и гликозаминогликанов. Существует целая группа аминогликозидных антибиотиков с ключевыми фрагментами стрептидина и 2-дезоксисистрептамина (стрептомицин, канамицины, неомицин и др.). Наибольшее значение среди них имеют гексозамины (глюкозамин, галактозамин, маннозамин) и сиаловая кислота (наноza). А из гексозаминов главным аminosахаром является, конечно же, аминоглюкоза. Её образование осуществляется через стадию аминирования фруктозо-6-фосфата, который, в свою очередь, получается изомеризацией глюкозо-6-фосфата. Аминирование же фруктозо-6-фосфата осуществляется классической реакцией переаминирования с участием глутамина в качестве донора аминогруппы. При этом, реакция переаминирования должна иметь окислительный характер, т. е. окислительное переаминирование. См. рис. 7.16.

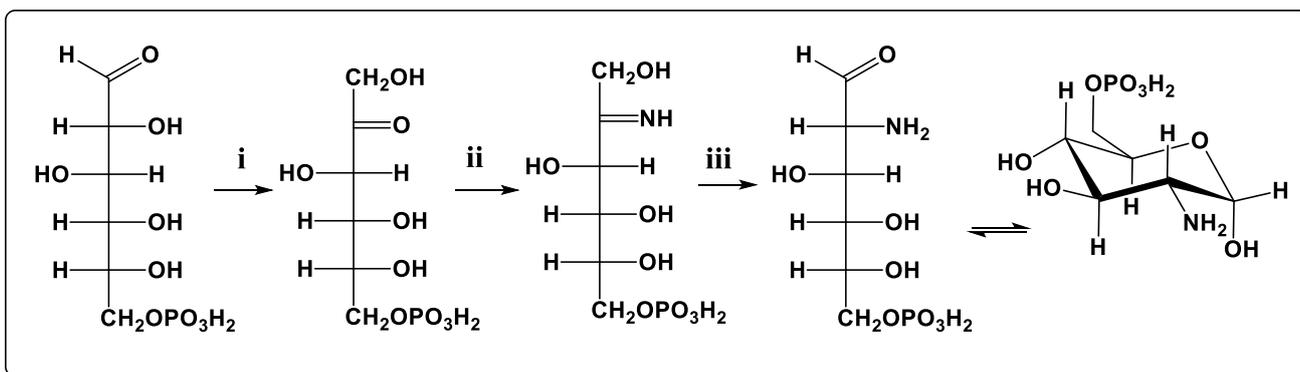


Рисунок 7.16. Биосинтез 2-амино-глюкозы: *i* – изомеризация во фруктозу, *ii* – окислительное переаминирование, *iii* изомеризация фруктозо-имина в аминокглюкозу

Аминосакхара как фрагменты обычно участвуют в N-ацетильной форме, донором ацетильной функции является ацетил-СоА. Раиболее интересным N-ацетилированным моносахаридом является ацетил-нейраминовая кислота – главный представитель сиаловых кислот – которая изначально образуется из аминманнозы нуклеофильным присоединением к ней трёх-углеродного фрагмента енолпириват-фосфата. См. рис. 7.17.

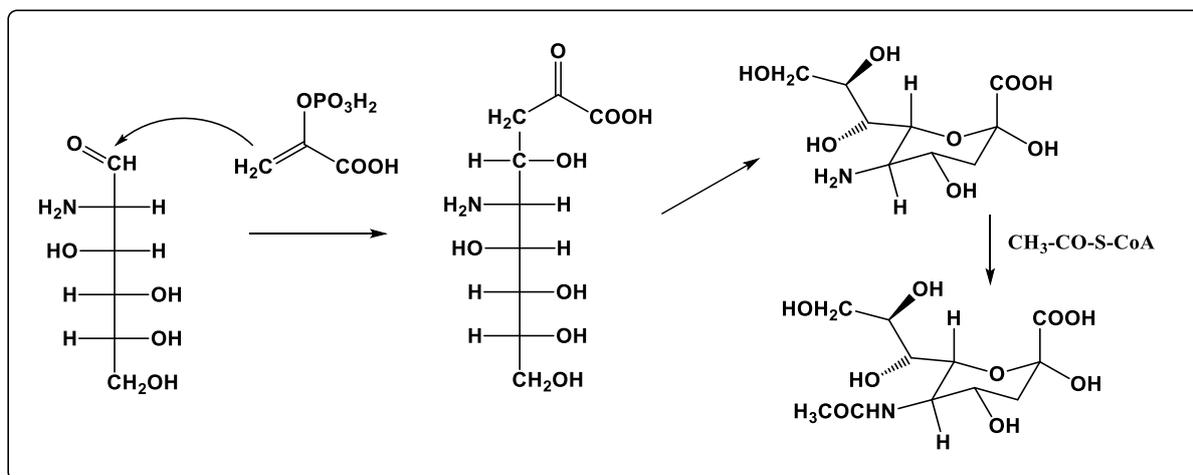


Рисунок 7.17. Биосинтез нейраминовой кислоты и её ацетильного производного-сиаловой кислоты

Сиаловые кислоты, их несколько, отличаются лишь характером и степенью ацилирования – часть из них представлена O-ацильными производными или совместными O- и N-ацил производными нейраминовой кислоты. Они являются важными компонентами олигосахаридной составляющей надмембранного комплекса (гликокаликса), отвечающего за взаимодействие клетки с биологически активными веществами, с вирусами и бактериями в том числе (восприятие сигнала, либо его отторжение).

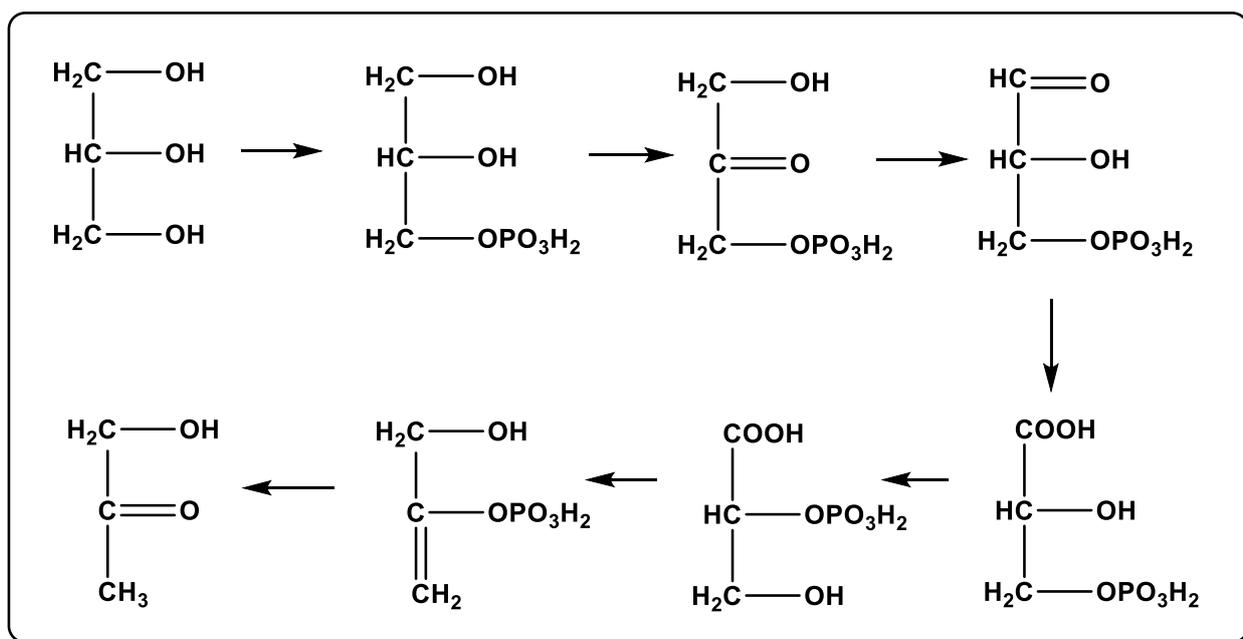


Рисунок 7.19. Схема реакций метаболизма глицерола до пировиноградной кислоты

Настоящую цепочку биохимических превращений глицерола до пировиноградной кислоты обеспечивают ферментные системы ($\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$), ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$) и фосфатизомеразы.

Достаточно значимым энергетическим поставщиком в организме человека является банк аминокислот белкового происхождения. Все они, после определённых метаболических преобразований, образуют соединения способные, в силу своих химических структур, включаться в гликолиз или напрямую в цикл Кребса. Общим этапом включения α -аминокислот в процессы глюконеогенеза является реакция их окислительного дезаминирования, которая катализируется трансаминазой. Так, аланин синтезируется в пировиноградную кислоту, которая после преобразования в ацетил-кофермент А включается в цикл Кребса. Тогда как аспаргиновая кислота синтезируется этой же реакцией окислительного дезаминирования до кето-янтарной кислоты, которая напрямую включается в цикл Кребса. При этом следует заметить, что эта, последняя, реакция весьма важна для включения в цикл, поскольку с кето-янтарной кислоты и начинается, собственно, усвоение активного ацетила, а в конечном счёте — «сгорание» глюкозы. См. рис. 7.20.

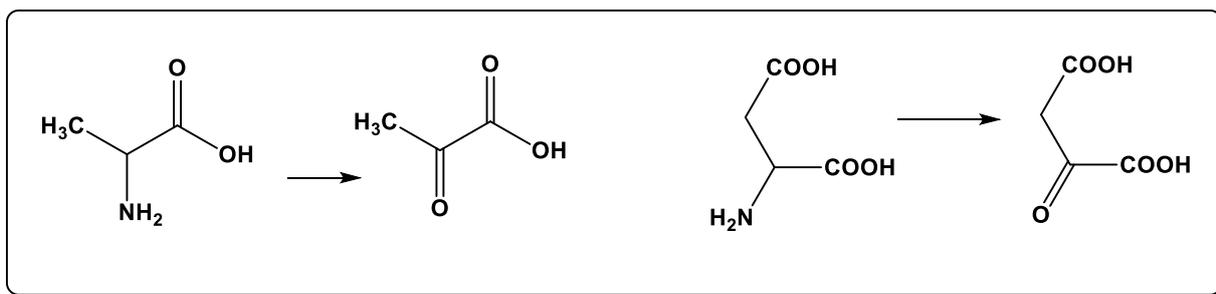


Рисунок 7.20. Общая схема преобразования α -аминокислот в соответствующие α -кето-кислоты реакцией окислительного дезаминирования. Примеры: аланин \rightarrow пировиноградная кислота, аспарагиновая кислота \rightarrow кето-янтарная кислота

Кетон-альдегидная таутомерия. Во многих процессах метаболизма углеводов имеют место превращения альдоз в кетозы и обратные – кетоз в альдозы (глюкоза \rightarrow фруктоза, рибулоза \rightarrow рибоза и т. п.). А так как эти реакции обратимы, то можно классифицировать их как таутомерные, которые в классическом варианте могут катализироваться как слабыми кислотами, так и слабыми основаниями, что в ферментативном варианте вполне доступно. При этом, этот вид таутомерных переходов может осуществляться не только в системе альдоза-кетоза, но и, как бы, в глубине цепи по схеме кетоза-кетоза, что обеспечивает структурную углеводную изомеризацию в самом общем плане (т. е. реализовать все возможные переходы карбонильной группы в ряду гексоз или пентоз, например). См. рис. 7.21.

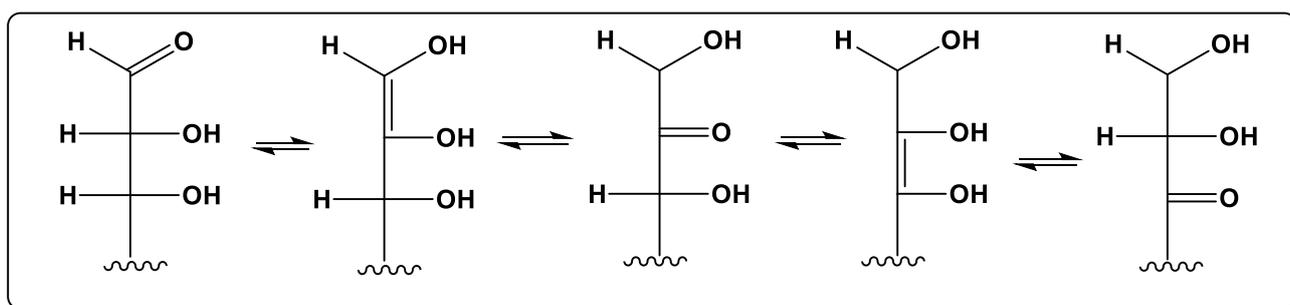


Рисунок 7.21. Схема таутомерных переходов в системе альдоза – кетоза

Патология углеводного обмена. Сюда, в первую очередь, отнесём болезни связанные с накоплением гликогена (*гликогенозы*). Термин «гликогеноз» является общим для группы наследственных заболеваний, характеризующихся отложением в тканях либо ненормально больших количеств гликогена, либо необычных его видов. Вся группа этих заболеваний (болезнь Гирке, болезнь Помпа, болезнь Кори, болезнь Андересена, синдром Мак-Ардя) связана с отсут-

ствием или недостаточностью ферментов ответственных за деградацию полисахаридов (крахмала, гликогена) до олигосахаридов и, в конечном счёте, до глюкозы. При такой патологии гликоген накапливается в клетках печени, в клетках скелетных мышц, в лизосомах, в почечных канальцах – в связи с чем становится недоступным для последующих превращений и сопровождается понижением уровня глюкозы в крови (углеводное голодание клеток). В этой ситуации организм для получения энергии начинает расщеплять жиры с образованием большого количества кетоновых тел.

Основными метаболическими процессами, обеспечивающими усвоение глюкозы, являются гликолиз и пентозофосфатный путь. Незначительным в количественном плане, но весьма важным для экскреции продуктов метаболизма и чужеродных веществ (ксенобиотиков) в виде глюкоуридов является образование глюкоуриновой кислоты из глюкозы (путь уроновой кислоты). Недостаточная эффективность этого пути приводит к *идиопатической пентозурии*. Это нарушение метаболизма связано с отсутствием фермента катализирующего восстановление L-ксилулозы до ксилитола и сопровождается большим количеством L-ксилулозы в моче больного. Превращение L-глюкозы в ксилитол необходимо для осуществления перехода ксилитол→D-ксилулоза, а последняя уже нормально усваивается по пентозо-фосфатному пути. Единственный недостаток этого вида нарушения метаболизма – завышенные показатели уровня глюкозы при биохимическом анализе биологических жидкостей. В тоже время, парентеральное введение ксилитола может приводить к оксалозу, при котором происходит отложение оксалата кальция в почках и мозгу.

Идиопатическая фруктозурия наблюдается при отсутствии в печени фруктокиназы. В связи с этим, фруктоза и сорбитол накапливаются в хрусталике глаза, причём их концентрация увеличивается при диабете, что очевидно связано с их участием в патогенезе диабетической катаракты.

Нарушение метаболизма галактозы наблюдается при галактоземии, которая сопровождается увеличением её концентрации в крови и тканях. В тканях глаза она восстанавливается до галактиола, накопление которого способствует развитию катаракты. Один из вариантов нарушения метаболизма галактозы наблюдается при дефиците фермента уридилтрансферазы, в результате происходит накопление в печени галактозо-1-фосфата и снижение концентрации неорганического фосфата. В результате возникает нарушение функции печени, а затем расстройство психики.

Сахарные диабет наиболее распространённые патологии углеводного обмена. Различают два вида сахарного диабета – сахарный диабет 1-го типа и сахарный диабет 2-го типа. Сахарный диабет 1-го типа связан с дефицитом инсулина в организме вследствие недостаточной его секреции β -клетками поджелудочной железы. Вследствие инсулиновой недостаточности, инсулин зависимые ткани (печёночная, жировая и мышечная) теряют способность усваивать глюкозу крови (гипергликемия) и как следствие повышают уровень глюкозы в крови. Другими словами, отсутствует инсулин – отсутствует транспорт глюкозы в клетки – нет энергии от «сгорания» глюкозы. Сахарный диабет 2-го типа (инсулин независимый диабет) характеризуется хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения взаимодействия инсулина с клетками тканей. Если сахарный диабет 1-го типа положительно реагирует на лекарственное введение инсулина, то при сахарном диабете 2-го типа уровень глюкозы не реагирует на эту терапию.

Глава 8. Обмен липидов

Переваривание и всасывание липидов. До 90 % пищевых липидов представлено жирами, которые весьма гидрофобны и потому не могут всасываться напрямую, в связи с чем они предварительно расщепляются (гидролиз) липазой до глицерина и соответствующих жирных кислот. Так как гидролиз эффективен в щелочной среде, то и основное переваривание жиров происходит в тонком кишечнике при участии панкреатической липазы, которая предварительно активируется желчными кислотами. Кроме того, желчные кислоты эмульгируют жиры, обеспечивая тем самым двухфазный характер реакции. Желчные кислоты биосинтезируются в печени из холестерина через ряд промежуточных соединений. Ключевыми желчными кислотами можно считать холевую и хенодезоксихолевую кислоты, их активными формами являются таурин и глицин производные (первичные желчные кислоты), которые в кишечнике претерпевают последующие процессы деконъюгирования и дегидроксилирования с образованием вторичных желчных кислот. В эмульгировании жиров и сопутствующих процессах их гидролиза и всасывания участвует весь комплект желчных кислот, очевидно, с некоторой дифференциацией по этапам и типам субстратов. См. рис. 8.1.

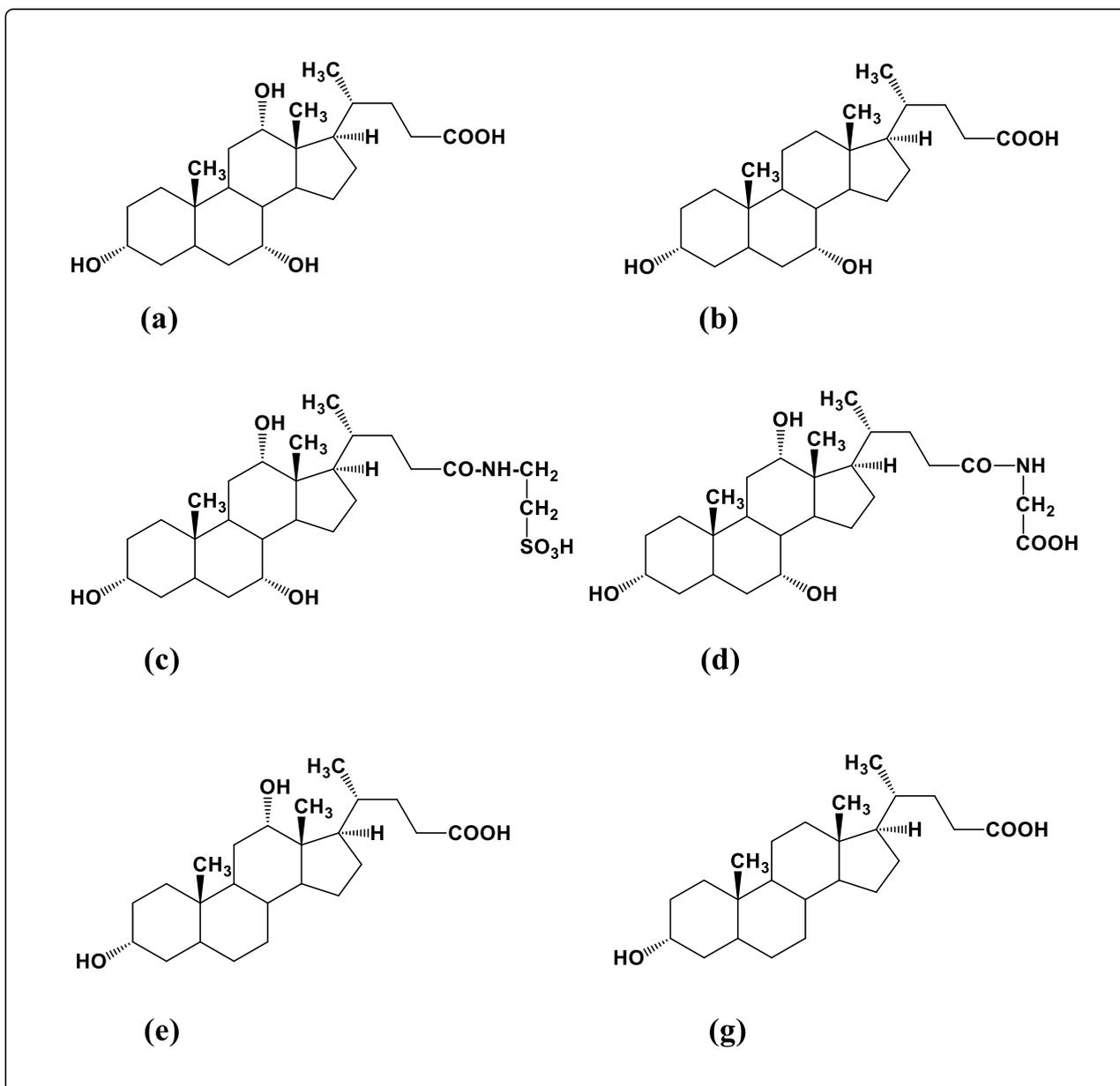


Рисунок 8.1. Желчные кислоты: а) холевая кислота, б) хенодезоксихолевая кислота, в) таурохолевая кислота, д) гликохолевая кислота, е) дезоксихолевая кислота, г) литохолевая кислота

Желчные кислоты образуют комплексы с жирами и с жироподобными веществами за счёт липофильных взаимодействий (дисперсионные взаимодействия углеводородных фрагментов молекул) таким образом, что липофильная часть комплекса оказывается внутри его, а гидрофильные функции снаружи, обеспечивая тем самым лёгкость процесса всасывания. В этом же комплексе происходит процесс гидролиза жиров до жирных кислот и глицерина. Далее глицерин всасывается самостоятельно по причине своей высокой гидрофильности, а жирные кислоты в виде комплекса с холевыми (желчными) кислотами.

Желчные кислоты способствуют также всасыванию жирорастворимых витаминов, биологически активных добавок и гидрофобных (липофильных) лекарств.

Из всосавшихся глицерина и освободившихся из комплексов жирных кислот в кишечной стенке происходит синтез жиров (ресинтез), которые далее транспортируются в кровь с участием транспортных белков (ферменты транслоказы, ЕС.7...). См. рис. 8.2.

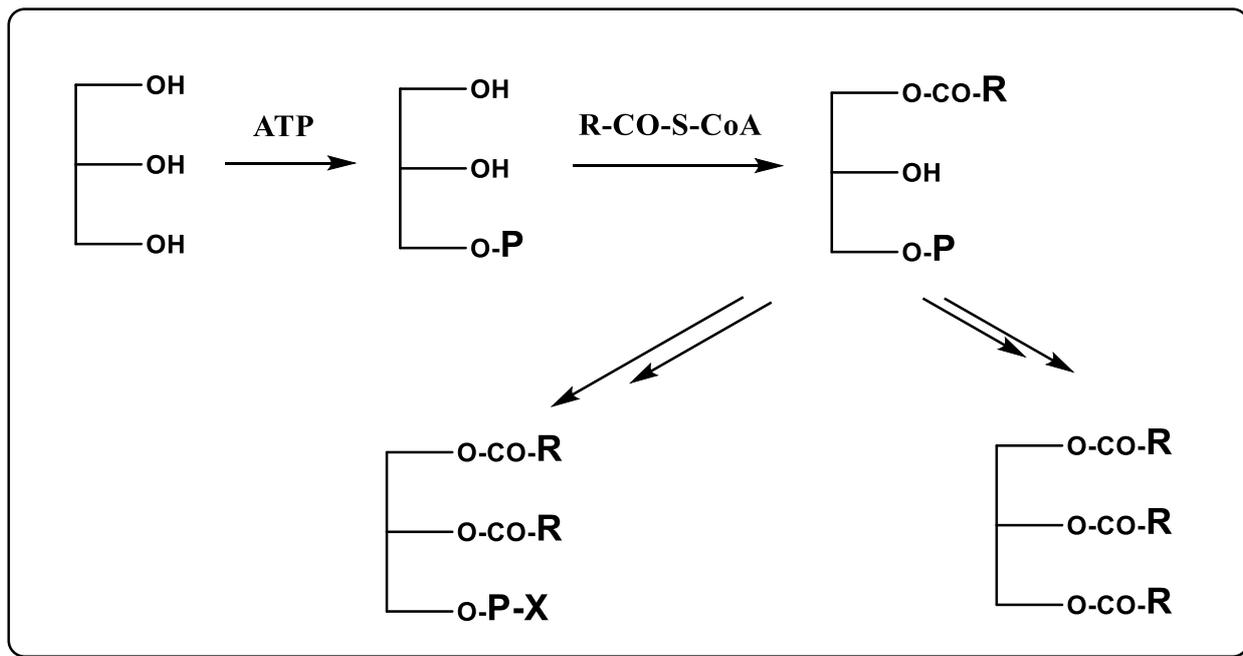


Рисунок 8.2. Биосинтез триацилглицеролов и фосфолипидов, где **P** – фосфата фрагмент, **R** – углеводородный радикал жирных кислот, **X** – молекулярные фрагменты этаноламина, холина, инозитола, серина

Транспортные белки с жировыми молекулами образуют липопротеины с минимальным содержанием белковой компоненты, хиломикроны. Хиломикроны представляют собой сложное, крупное по размеру (до 1 мк) молекулярное сооружение, где триглицериды, фосфолипиды, холестерол и липопротеины связаны между собой супрамолекулярными и ковалентными связями. В виде хиломикронов жировые молекулы и «путешествуют» далее.

Таким образом, в кишечнике жиры расщепляются до глицерина и жирных кислот только для того, чтобы преодолеть барьер кишечной стенки и попасть в кровоток для выполнения основных своих физиологических функций – создания жировой ткани, строительства клеточных фрагментов (фосфолипидов мембран), выработки энергии (термогенез).

Жировая ткань выполняет следующие функции: 1) механическая защита различных органов тела, 2) тепловая защита по причине низкой теплопроводности её, 3) среда для биохимических синтезов липофильных биологически активных веществ, гормонов в первую очередь, 4) аккумулятор энергетически самых ёмких веществ организма.

Окисление жирных кислот (биологическое сгорание) имеет место после гидролиза липидов и протекает в несколько этапов и, в этом плане, напоминает энергообразование в цикле Кребса. Следует заметить, что при сгорании жирных кислот энергии выделяется в два раза более по сравнению с углеводами.

Процесс окисления осуществляется в митохондриях, куда свободная жирная кислота проникнуть не может в силу своей липофильности – проблема решается с помощью карнитина, который образует с S-CoA производным жирной кислоты аддукт весьма гидрофильного свойства. Этот аддукт проходит через мембрану и уже внутри митохондрий при действии фермента карнитин-ацил-трансферазы разлагается на исходные. Теперь жирная кислота находится в среде и условиях позволяющих осуществить её окисление. См. рис. 8.3.

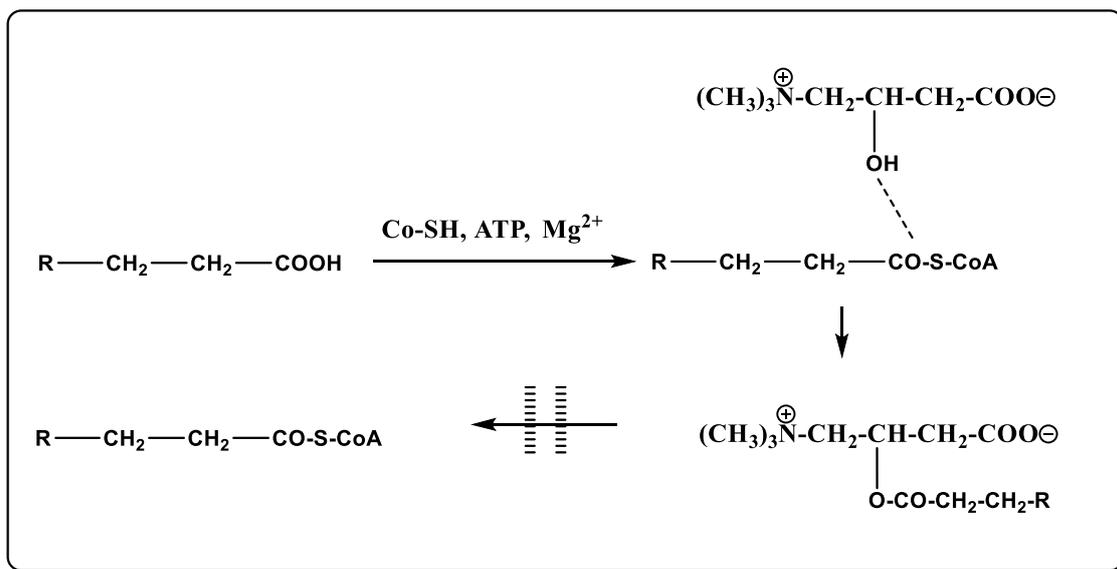


Рисунок 8.3. Схема транспорта жирной кислоты в митохондрию при действии карнитина

Основным путём, если не единственным биохимически разрешённым, является путь β-окисления, названный так согласно ключевому процессу, протекающему через разрыв β-связи углерод-углерод относительно карбоксильной группы. На первом этапе имеет место отщепление двух атомов углерода по связи C²-C³ катализируемое ацил-CoA-дегидрогеназой с формированием олефино-

вого фрагмента. Далее происходит гидратация двойной связи, в результате которой образуется β -гидроксиацил-СоА. Затем происходит дегидрирование (окисление) спиртовой функции с образованием β -кето-ацил-СоА производного, которое расщепляется по связи C^2-C^3 действием ацетил-СоА-ацилтрансферазы с образованием ацетил-S-СоА и ацил-S-СоА. В итоге этого превращения ацетил-S-СоА поступает в ферментативную систему цикла Кребса для «сгорания», а ацил-S-СоА представляет собой производное, уже укороченной на два углерода, жирной кислоты, которое может снова выйти на путь расщепления β -связи. Этот процесс может циклично повторяться до полного «сгорания» молекулы жирной кислоты. См. рис. 8.4.

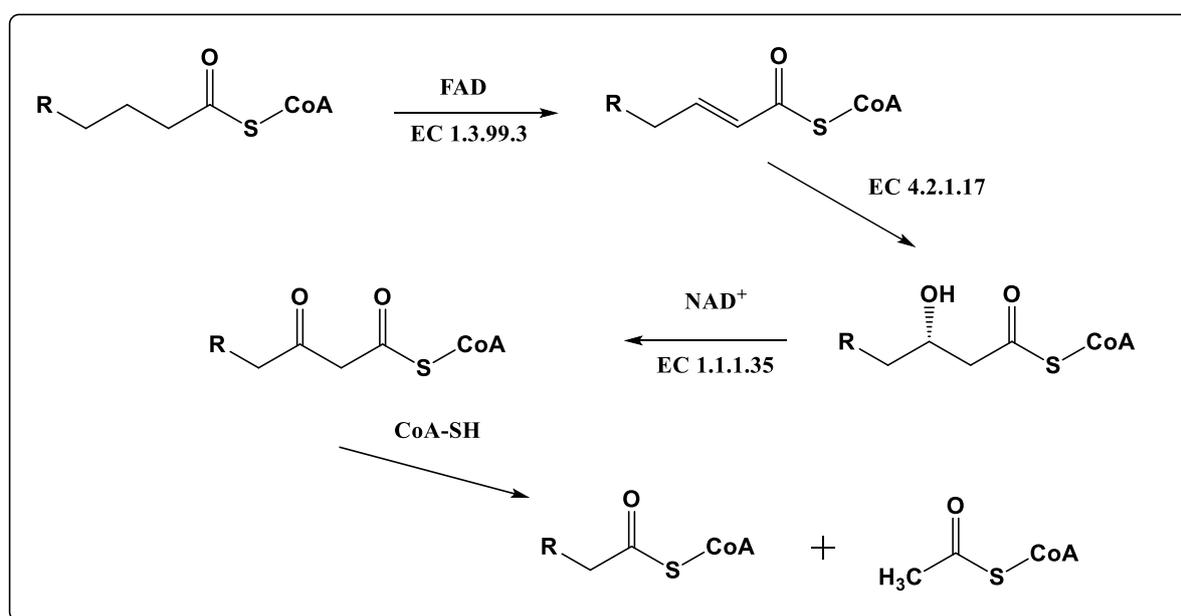


Рисунок 8.4. Схема последовательных реакций процесса β -окисления

Биохимические реакции окислительного пути расщепления жирных кислот в существенной степени соответствуют таким же реакциям классической органической химии – присоединение воды к α -ненасыщенным карбоновым кислотам согласно полярности двойной связи (против правила Марковникова); это и окисление вторичных спиртов до кетонов; кислотное расщепление β -кетано-кислот в условиях основного катализа до соответствующих кислот.

Реакции α -окисления имеют место в случае разветвлённых жирных кислот, когда заместитель (обычно метильная группа) занимает β -положение, что затрудняет первый этап процесса (дегидрирование). Поэтому процесс начинается с прямого гидроксирования активированной жирной кислоты в α -положение. После окислительного декарбоксилирования молекула от-

щепляет формил-коэнзим-А, который гидролизуется и окисляется до CO_2 , а нативная жирная кислота окажется укороченной на один атом углерода и со свободной от замещения β -позицией. Этот последний структурный фактор теперь открывает путь к последующему этапу окисления по β -схеме. См. рис. 8,5.

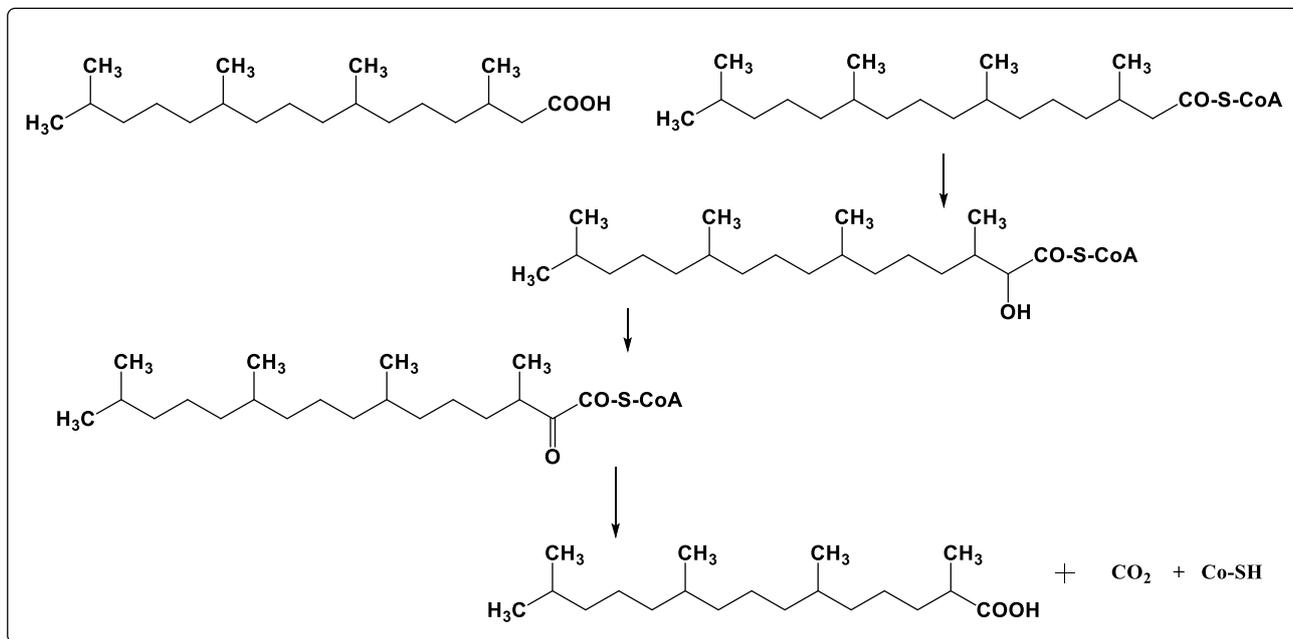


Рисунок 8.5. Схема реакций α -окисления фитановой кислоты

Метаболизм арахидоновой кислоты (арахидоновый каскад). Арахидоновая кислота (витамин F) содержится в некоторых животных жирах, но вряд ли в достаточных количествах и потому может синтезироваться в организме человека, в связи с чем её можно отнести к разряду витаминоподобных веществ. Основным источником для её синтеза служит линолевая кислота, незаменимая и обязательная в пищевом рационе человека. Этот биосинтетический путь включает в себя две основные реакции: 1) реакции дегидрирования углеводородной цепочки с образованием олефинового фрагмента при участии фермента десатуразы и кислорода, 2) реакции наращивания углеводородной цепочки на двух-углеродный фрагмент нуклеофильным замещением функции S-CoA на фрагмент ацетил-CoA в виде карбаниона, образованного основным катализом. См. рис. 8.6 и 8.7.

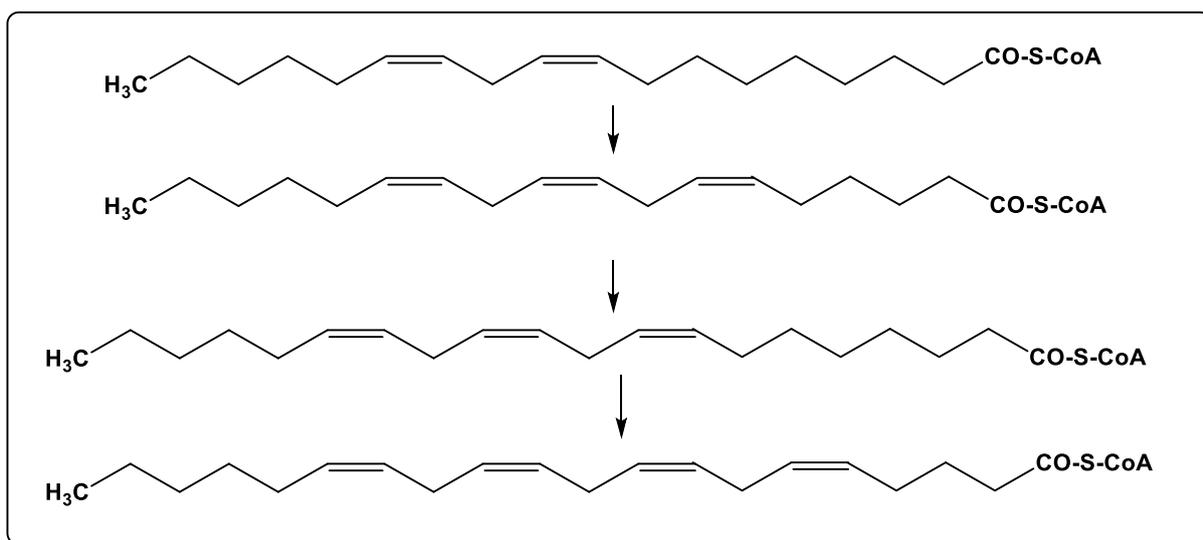


Рисунок 8.6. Общая схема преобразования линолевой кислоты в арахидоновую

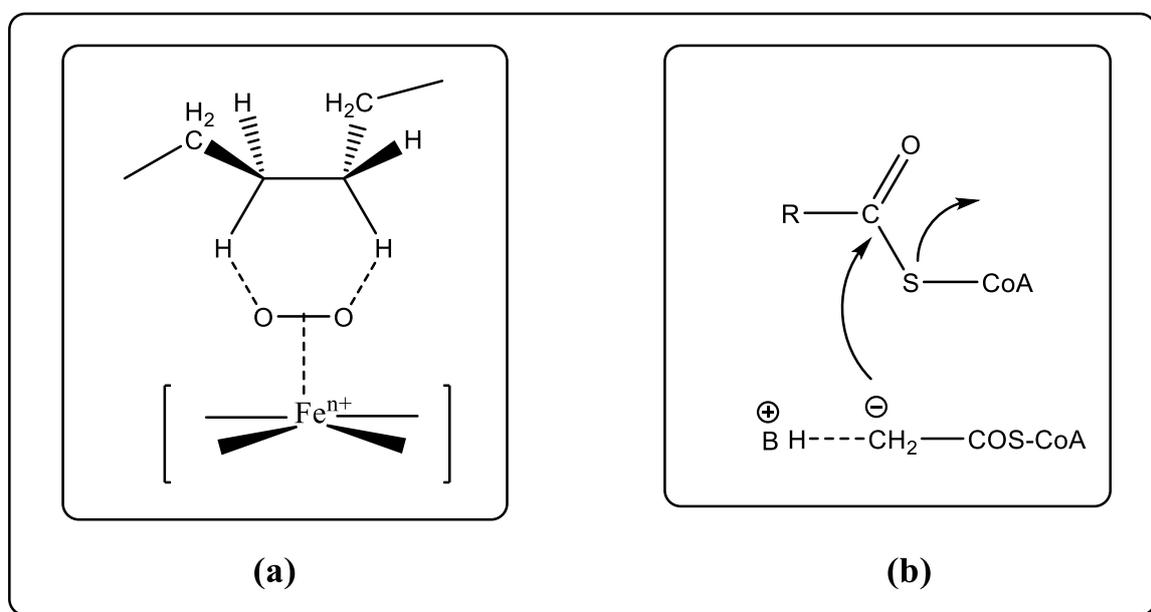


Рисунок 8.7: а) ключевой элемент переходного сайта взаимодействия десатуразы с углеводородным радикалом жирной кислоты, который ведёт к олефиновому фрагменту *cis* (*Z*)-конфигурации, б) ключевая реакция поликетидного пути биосинтеза, которая ведёт к образованию новой C-C в виде 2-х углеродного фрагмента, где каталитическим основанием может служить адениновый фрагмент молекулы кофермента А

Арахидоновая кислота является предшественником группы физиологически активных веществ – простагландинов, тромбоцитов и лейкотриенов. Арахидоновая кислота, обычно находится во 2-ом положении фосфолипидов плазматической мембраны, как это и характерно для ненасыщенных жирных кислот, откуда она извлекается действием фосфолипазы. Далее, метаболизм арахидо-

доновой кислоты может идти двумя путями – циклооксигеназный путь ведёт к образованию простагландинов и тромбоцитов, липооксигеназный путь ведёт к синтезу лейкотриенов.

Синтез простагландинов катализируется простагландин-эндопероксид-синтазой, в процессе участвуют две молекулы O_2 . Продуктом оксигеназной компоненты действия является эндоперекисное циклическое производное, которое под действием уже пероксидазной компоненты превращаются в простагландины и тромбоксаны. Клетки одного типа вырабатывают только один вид простаноидов, т. е. процесс биохимически и физиологически селективен. См. рис. 8.8.

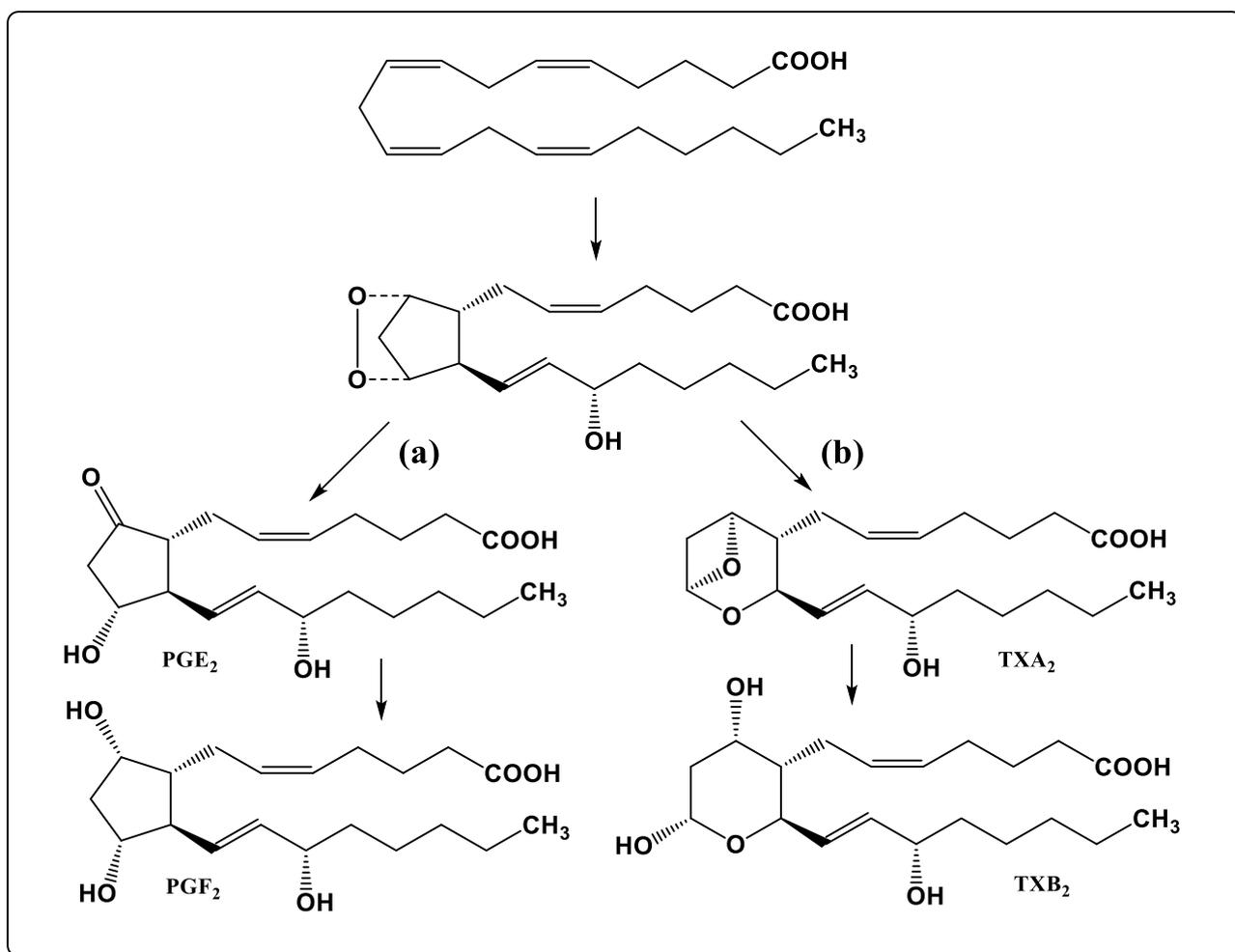


Рисунок 8.8. Пути метаболизма арахидоновой кислоты:
 а) простаноидный путь, б) тромбоксановый путь

Тромбоксаны синтезируются в тромбоцитах и после выхода в кровяное русло вызывают сужение кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов. В тоже время, простациклины (PGI_2) образуются в стенках кровеносных сосу-

дов и являются сильными ингибиторами агрегации тромбоцитов. Таким образом, тромбоксаны и простаглицлины являются антагонистами. Предполагается, что наличие полиеновых кислот эйкозанового типа в море продуктах снижает вероятность сердечно-сосудистых заболеваний по причине пониженной агрегации тромбоцитов и, соответственно, замедлением процесса свёртывания крови. Структуру простаглицлина см. на рис. 8.9.

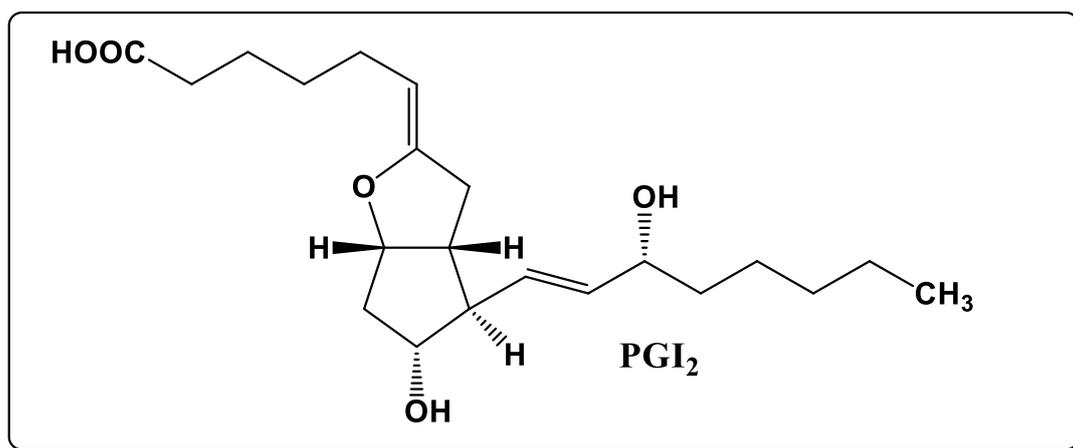


Рисунок 8.9. Простаглицлин, образуется из арахидоновой кислоты циклооксигеназным путём с подключением простаглицлинсинтазы

Синтез лейкотриенов реализуется из арахидоновой кислоты в лейкоцитах, клетках мастоцитомы, тромбоцитах и макрофагах по липоксигеназному пути метаболизма. Липоксигеназы катализируют введение кислородной функции в 5 -положение арахидоновой кислоты, в результате этого процесса происходит перераспределение π -связей из метилен-разделённой системы в сопряжённую триеновую (отсюда и название, лейкотриены). Первым образуется лейкотриен A_4 , который далее превращается в лейкотриен B_4 и лейкотриен C_4 . Лейкотриен C_4 образуется введением трипептида (цистеин-глицин-глутамат) в 6-е положение с образованием сульфидной связи. Последующими реакциями с участием депептидазы (поэтапное удаление глутаминовой кислоты и глицина) образуются лейкотриены D_4 и E_4 , основным функциональным элементом которых является цистеиновый фрагмент в 6-ом положении углеводородной цепочки. См. рис. 8.10.

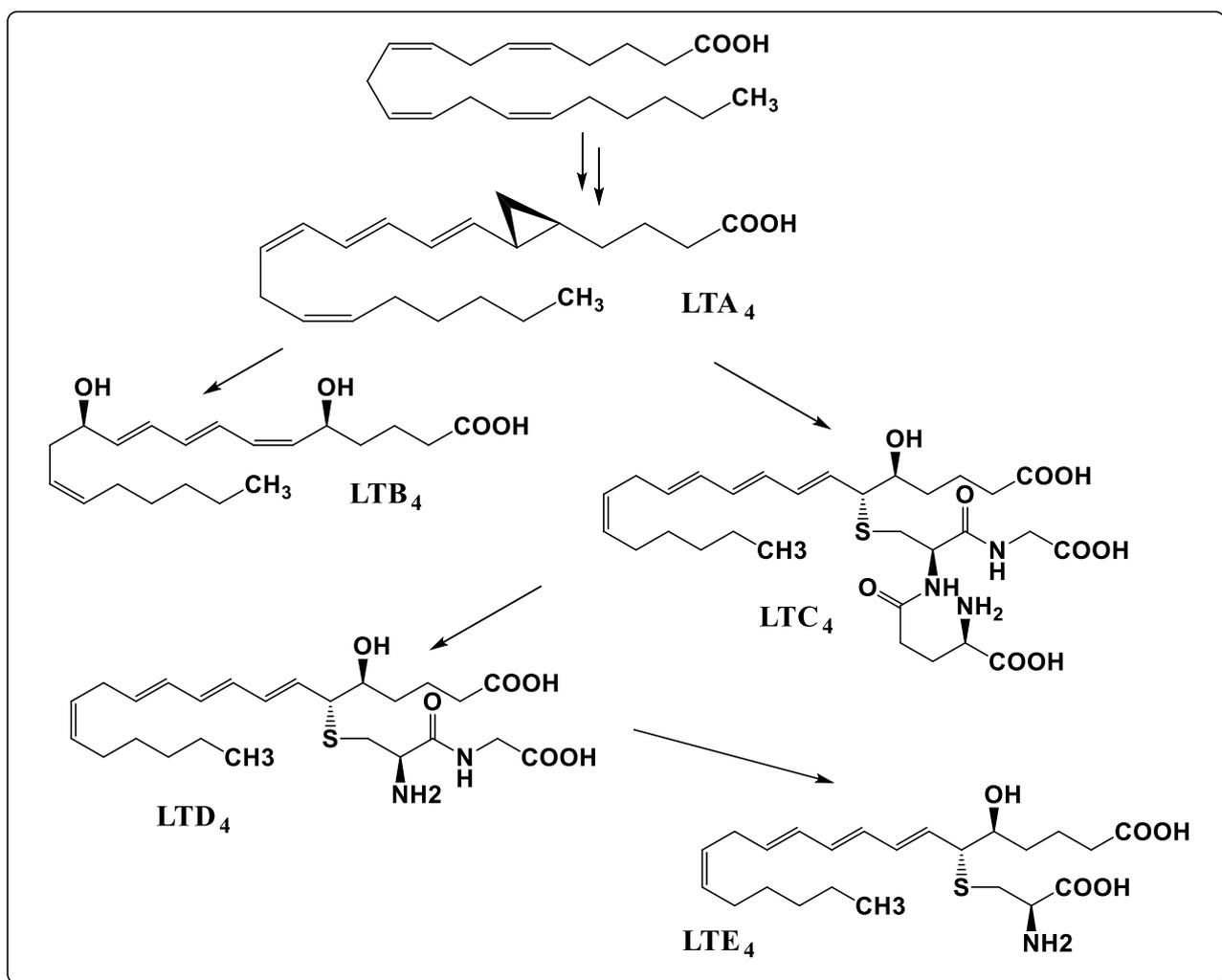


Рисунок 8.10. Схема синтетических преобразований арахидоновой кислоты в лейкотриены

Липогенез. Многие животные, человек в том числе, питаются с интервалами, вследствие чего возникает необходимость запасания большей части энергии, полученной с пищей, для использования её в промежутках между приёмами пищи. Основной путь запасания энергии лежит через метаболизм углеводов, точнее, путём консервации продуктов гликолиза (ацетил-кофермента-А) в виде жирных кислот и жиров. Первой реакцией биосинтеза жирных кислот является карбоксилирование ацетил-СоА введением CO_2 при катализе биотином. Образующийся при этом малонил-СоА отличается высокой активностью своей метиленовой группы в реакциях с промежуточным образованием карбанионного центра, столь необходимого для осуществления следующей реакции (см. синтеза на основе малонового эфира в классической органической химии). А следующая реакция, можно считать её фундаментальной, заключается в нуклеофильном замещении фрагмента $-\text{S}-\text{CoA}$ в соответствующем ацетильном (ацильном) производном, которое и приводит к наращиванию углеводородной цепи на два

углерода. Этот процесс проходит по-стадийно несколько раз до образования углеводородных цепочек необходимой размерности, для жирных кислот C₁₆ – C₁₈ и более. Кстати, отсюда становится понятным правило «чётности» в строении жирных кислот – на всём пути биосинтеза происходит присоединение (путём конденсации) двух-углеродного фрагмента. Поскольку результатом этих конденсаций являются кетонокислоты, в процесс полного завершения биосинтеза жирных кислот подключаются редуктазы. См. рис. 8.11.

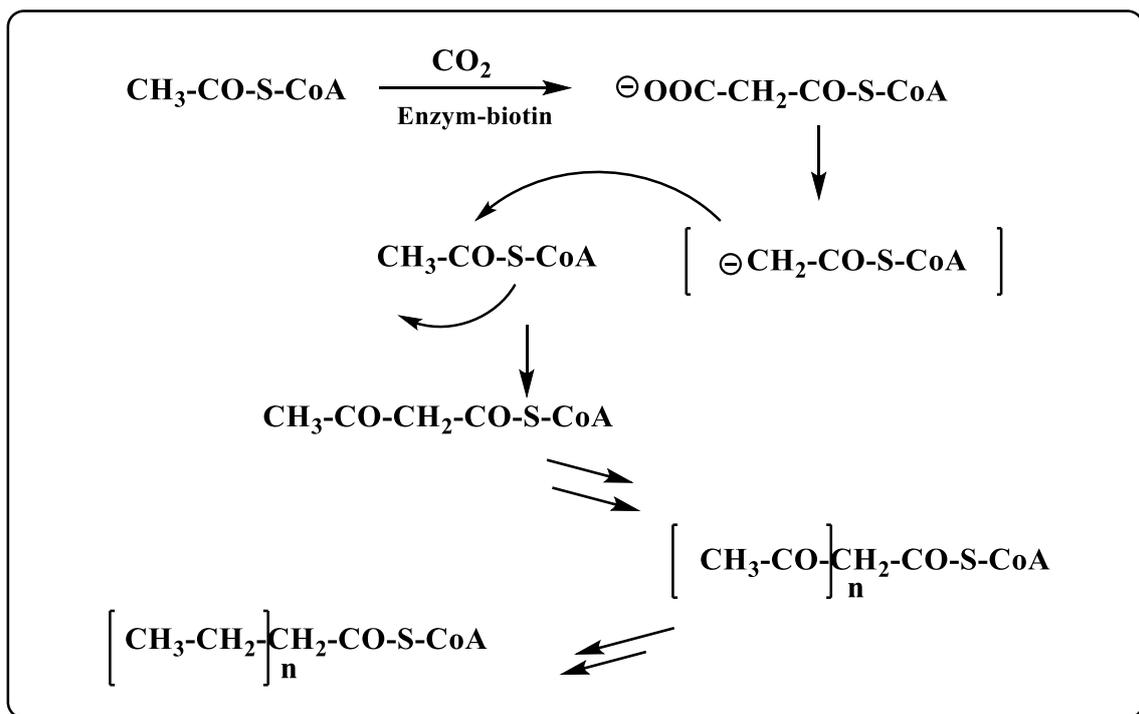


Рисунок 8.11. Схема биосинтеза жирных кислот из ацетил-CoA

Завершающим этапом формирования жирового запаса служит реакция активированной жирной кислоты, опять же, нуклеофильным замещением фрагмента –S-CoA при участии в качестве нуклеофила спиртовой функции молекулы глицерина. См. рис. 8.12.

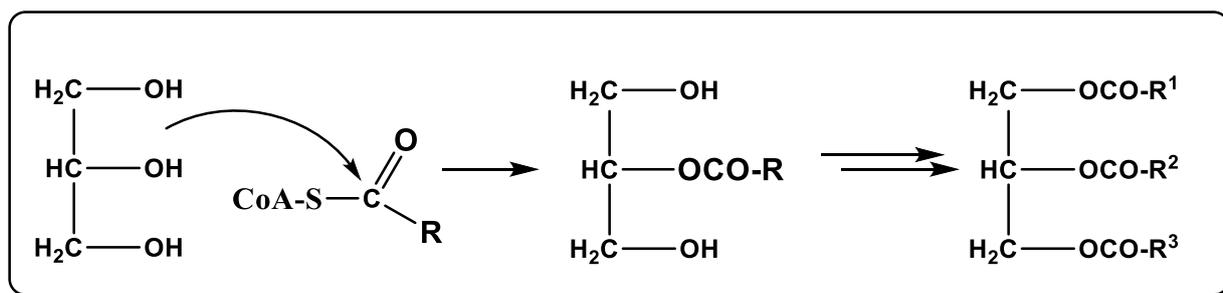


Рисунок 8.12. Схема образования триацилглицеридов

Кетогенез. В определённых метаболических условиях – недостаток углеводов в пищевом рационе, интенсивная физическая работа, длительное голодание – происходит быстрое окисление жирных кислот, в результате которого образуются значительные количества ацетоуксусной кислоты и 3-гидроксимасляной кислоты, а следом и ацетон. Все эти вещества вместе называют кетоновые тела. Схема их образования приведена на рис. 8.13.

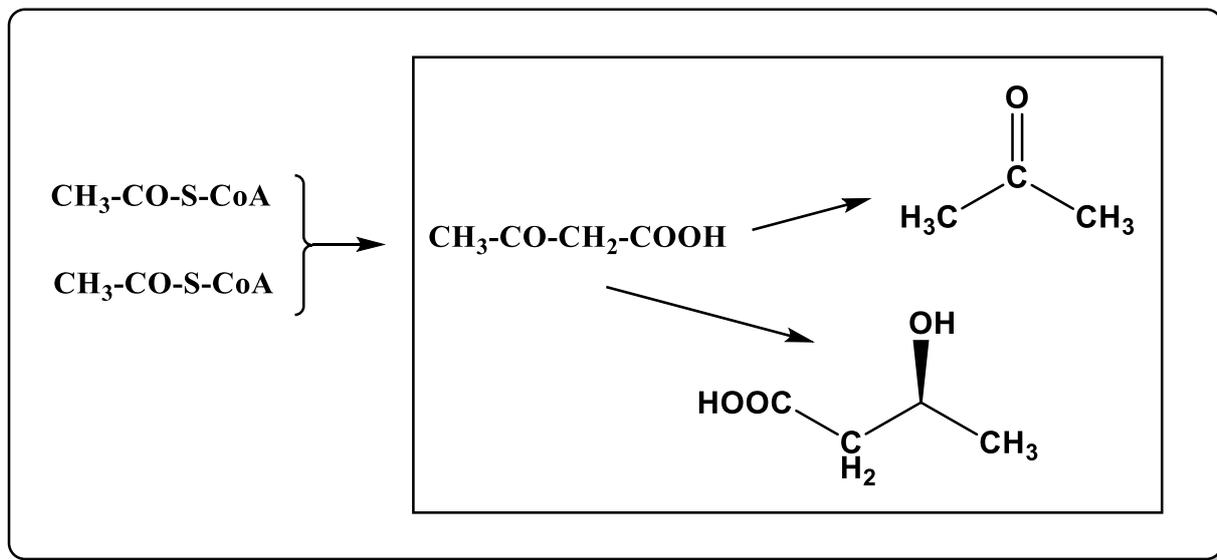


Рисунок 8.13. Схема образования комплекта соединений под общим названием «кетоновые тела»

Временное образование повышенного количества кетоновых тел, связанное с богатой жиром диетой и при тяжёлых физических нагрузках, определяется как непатологическая форма кетоза. В тоже время, постоянный повышенный уровень кетоновых тел скорее всего связан с сахарным диабетом – определяется как кетоацидоз, который может привести к летальному исходу.

Метаболизм холестерина. Холестерол относят к липидам согласно его физикохимических и биохимических свойств, тогда как по своему происхождению (биосинтезу) он достаточно далёк от классических липидов, являющиеся производными жирных кислот, образующихся по поликетидному пути биосинтеза. Холестерол же образуется по мевалоновому пути биосинтеза. Хотя, если анализировать биосинтез жирных кислот и изопреноидов (к которым и относится холестерол) от самого начала (*ab initio*), то оказывается, что всё начинается от ацетил-CoA, биосинтетическая судьба которого далее определяется разнообразием условий среды и разнообразием ферментов.

Холестерол является веществом жизненно необходимым для организма человека, с этой точки зрения его можно бы отнести к классу витаминов.

Но поскольку, он частично (около 50 %) синтезируется в организме человека, а другая часть поступает с продуктами питания, его скорее всего следует отнести к витаминopodobным веществам. Кстати, холестерин синтезируется только животными и, следовательно, содержится в продуктах питания только животного происхождения.

Первая реакция мевалонного пути биосинтеза является общей для всех путей биосинтеза и сводится к димеризации ацетил-СоА с образованием активной формы ацетоуксусной кислоты (фермент, ацетоацетил-СоА-синтаза). Но уже на следующем этапе «стрелка путей биосинтеза» переводится на мевалонный путь реакцией присоединения ещё одной молекулы ацетил-СоА по кетонной функции ацетоуксусной кислоты (фермент, гидроксигидрокси-метил-глутарат-СоА-синтаза). Образовавшаяся мевалоновая кислота характерна тем, что имеет разветвлённый углеродный скелет и её сопряжённое декарбоксилирование-дегидратация приводит к паре изопренильных единиц, которые сополимеризуются с формированием, в конечном случае, молекулы сквалена. Поэтапно, реакции катализируются: мевалонат-киназой, фосфомевалонат-киназой, пиррофосфомевалонат-киназой, изопентил-пиррофосфат-изомеразой, пренилтрансферазой, сквален-синтазой. См. рис. 8.14.

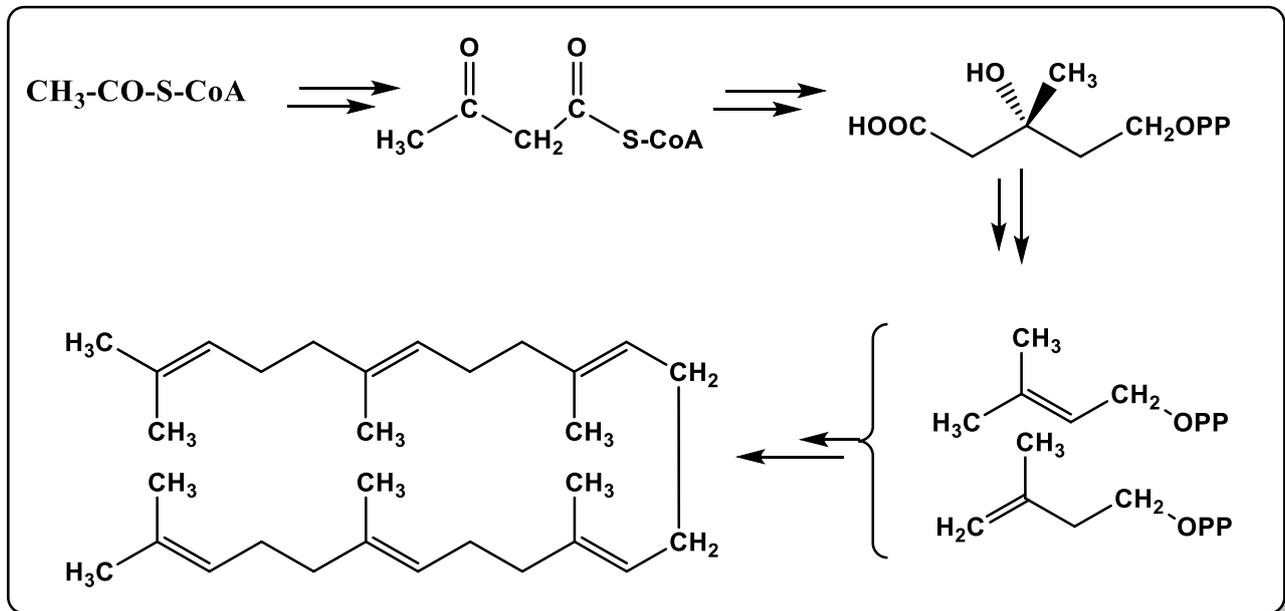


Рисунок 8.14. Схема биосинтеза сквалена

Одной из интереснейших биохимических реакций (фундаментально значимой и для классической органической химии) является реакция превращения сквалена в полициклические углеводороды со стерановым скелетом – ланостерол, циклоартенол, гидроксигопанол (гопаноиды). Суть процесса заключается

в следующем: Сквален эпоксируется по концевой олефиновой связи, после чего, эпоксидный цикл раскрывается кислотным катализом с образованием карбокатионного интермедиата, который и совершает эту уникальную реакцию многоцентрового электрофильного присоединения. Реакция протекает синхронно, строго стереоспецифично и селективно по организмам: ланостерол образуется только в клетках животных, циклоартенол в растениях, гопаноиды в бактериях и в других примитивных организмах. Катализируются реакция соответствующими циклазами, которые очевидно различаются апоферментным фрагментом, отвечающим за соответствующую конформационную укладку скваленовой цепочки в переходном сайте реакции. См. рис. 8.15.

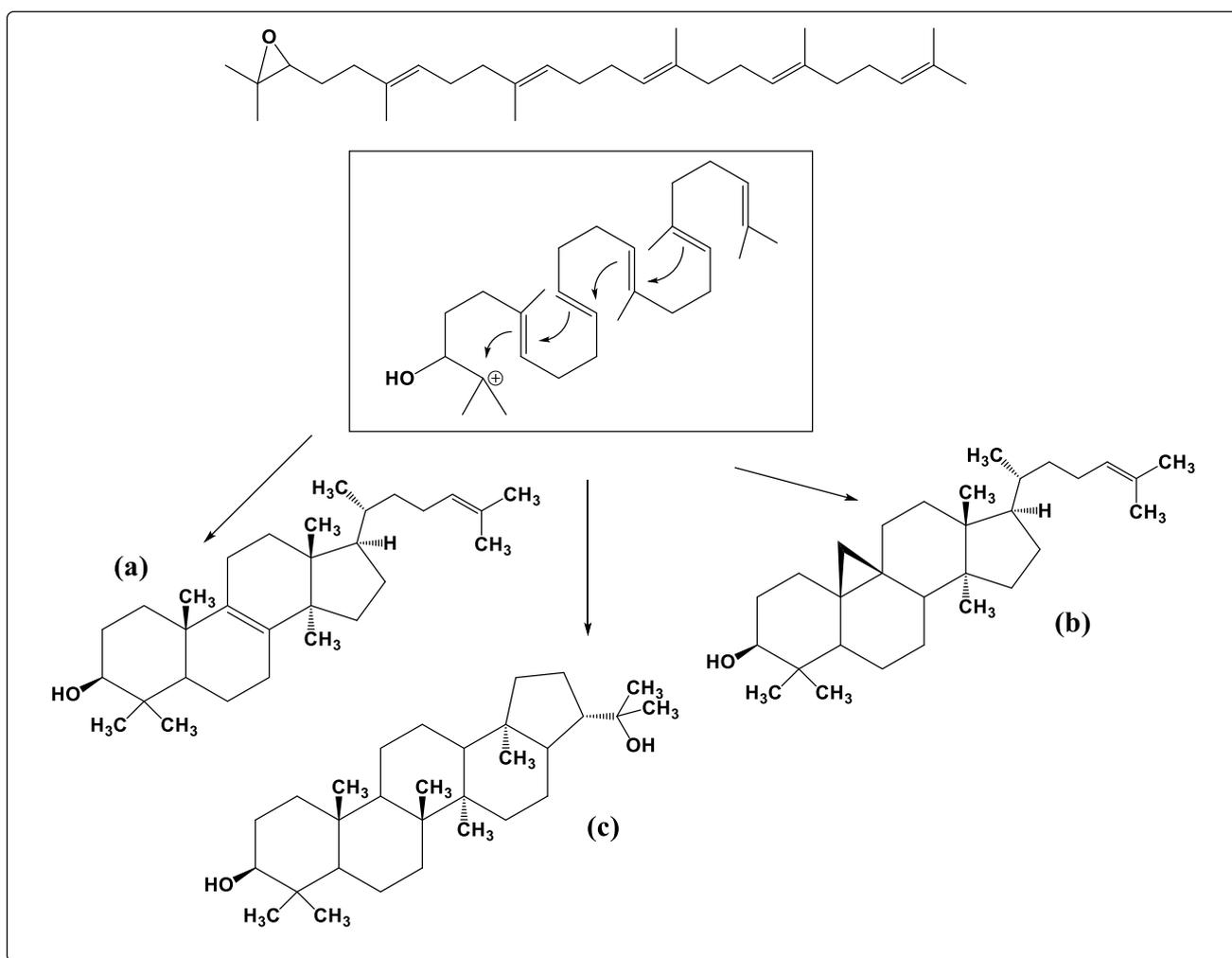


Рисунок 8.15. Схема образования полициклических изопреноидов со стерановым скелетом из сквалена: а) ланостерол, б) циклоартенол, в) гидроксигопанол

Холестероловый каскад. Все клетки, не утратившие ядро, способны синтезировать холестерол, биосинтез которого происходит в микросомах и цитозоле. Исходным изопреноидом синтеза холестерола является ланостерол – схема

этого превращения сводится к реакциям удаления метильных групп, олефиновой изомеризации и гидрирования двойной связи. Ключевым процессом этого пути превращения, конечно же, являются реакции удаления метильных групп, характерные для всех переходов холестеролового каскада. Наиболее вероятен двухэтапный переход – сначала метильная группа окисляется до карбоксильной функции (оксидаз такого процесса вполне достаточно), а далее имеет место реакция декарбоксилирования (процесс ферментативно также обеспечен). См. рис. 8.16.

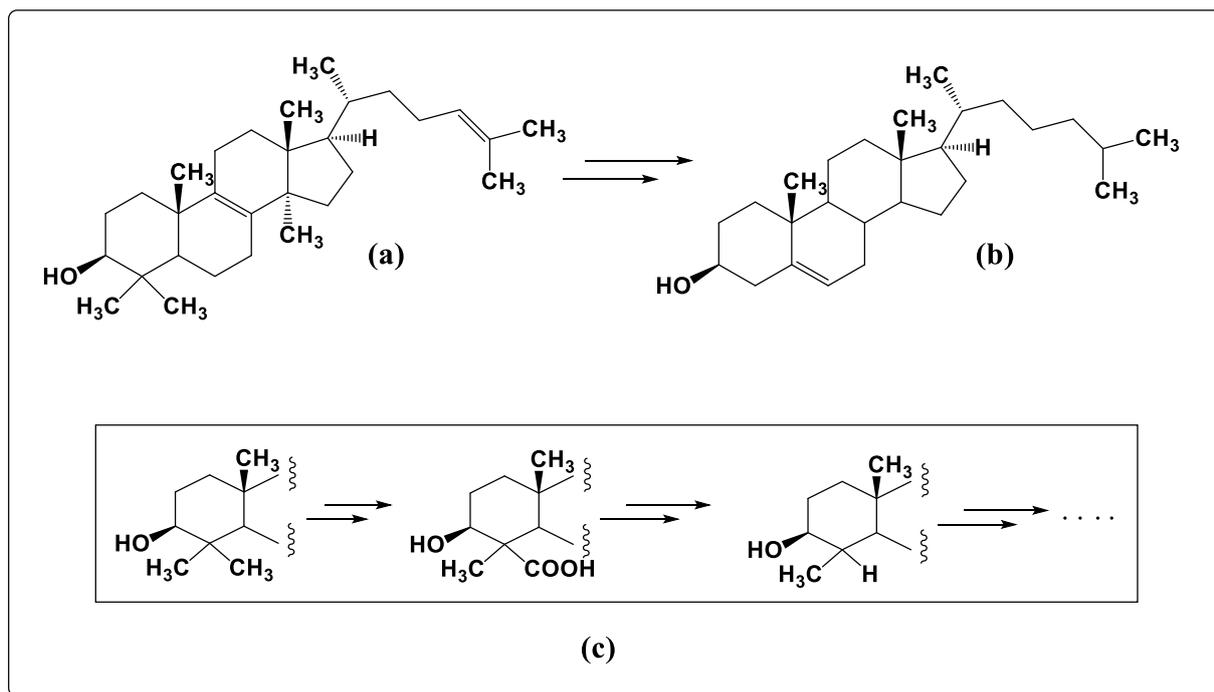


Рисунок 8.16. Принципиальная схема биосинтеза холестерина: а) ланостерол, б) холестерол, с) схема процесса деметилирования (укорачивание углеводородной цепочки)

Холестерол синтезированный организмом человека и поступивший с пищей смешиваются и в дальнейшем поступают их печени в кровоток как в свободной форме, так и в связанной в виде эфиров жирных кислот, ненасыщенных в основном, а также в комплексе с белками образуя хиломикроны, липопротеины низкой плотности и липопротеины высокой плотности. Содержание холестерина в этих комплексах обратно пропорционально их плотности – чем больше холестерина в комплексе, тем ниже его плотность и тем выше его липофильность (и следовательно, гидрофобность). Последний фактор способствует явлению «ваисаливания» липопротеинов из водного раствора, каковым является кровь, образуя тем самым сосудистые бляшки. Липофильность холестерина, а точнее его амфифильность, используется организмами при построении кле-

точных мембран – его углеводородный скелет по размеру соответствует размерности липидного слоя мембран, в тоже время, пространственная структура этого углеводородного скелета весьма нерегулярная, в связи с этим, холестерол естественным образом включается в липидный слой нарушая его регулярность и придавая мембране жидко-кристаллические свойства.

Но это всё физико-химическое поведение холестерина – собственно холестероловый каскад связан с его химическими преобразованиями, которые ведут к желчным кислотам, половым гормонам, кортикостероидам, витамину D.

Биосинтез первичных желчных кислот (холевой и хенодезоксихолевой) происходит в печени, где основными реакциями являются: гидроксилирование (введение спиртовой функции в положение-7, в первую очередь) протекает с участием кислорода, NADPH и цитохрома P-450; далее следуют реакции гидрирования по C=C связи и укорачивание боковой углеводородной изооктановой цепи. В желчь желчные кислоты поступают в виде конъюгатов с глицином и таурином. См. рис. 8.1. и предшествующий ему текст.

Кортикостероиды (рис. 8.17) – подкласс стероидных гормонов, производимых исключительно корой надпочечников – глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Естественными главными (а всего их выделено из экстракта надпочечников несколько десятков) глюкокортикоидами человека и животных являются кортизол и кортизон – их активность различна для различных организмов, если для человека главным является кортизол, то для некоторых животных часто это кортизон. Кортизол секретируется действием аденокортикотропного гормона, а тот, в свою очередь, секретируется кортикотропин-рилизинг-гормоном. Действие кортизола сводится к усилению синтеза глюкозы и гликогена в печени (в гепатоцитах), тогда как в мышцах распад (сгорание) глюкозы замедляется. Конечный эффект действия кортизола, таким образом, заключается в сохранении энергетических ресурсов организма. Кортизон стимулирует синтез углеводов из белков, повышает устойчивость организма к стрессу.

Главным минералокортикостероидом является альдостерон, регуляция его синтеза и секреция осуществляется ангиотензином-II, что даёт основание считать его частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обеспечивающей регуляцию водно-солевого обмена, регулирует в крови содержание Na^+ и K^+ . Конечный результат его действия – увеличение объёма циркулирующей крови и повышение системного артериального давления.

Кортизол является регулятором углеводного обмена, а также принимает участие в развитии стрессовых реакций. Для него характерен суточный ритм секреции – минимальная концентрация отмечается в вечерние, а максимальная в утренние часы. Кортизон второй по значимости глюкокортикоидный гормон человека, стимулирует синтез углеводов из белков, повышает устойчивость к стрессу.

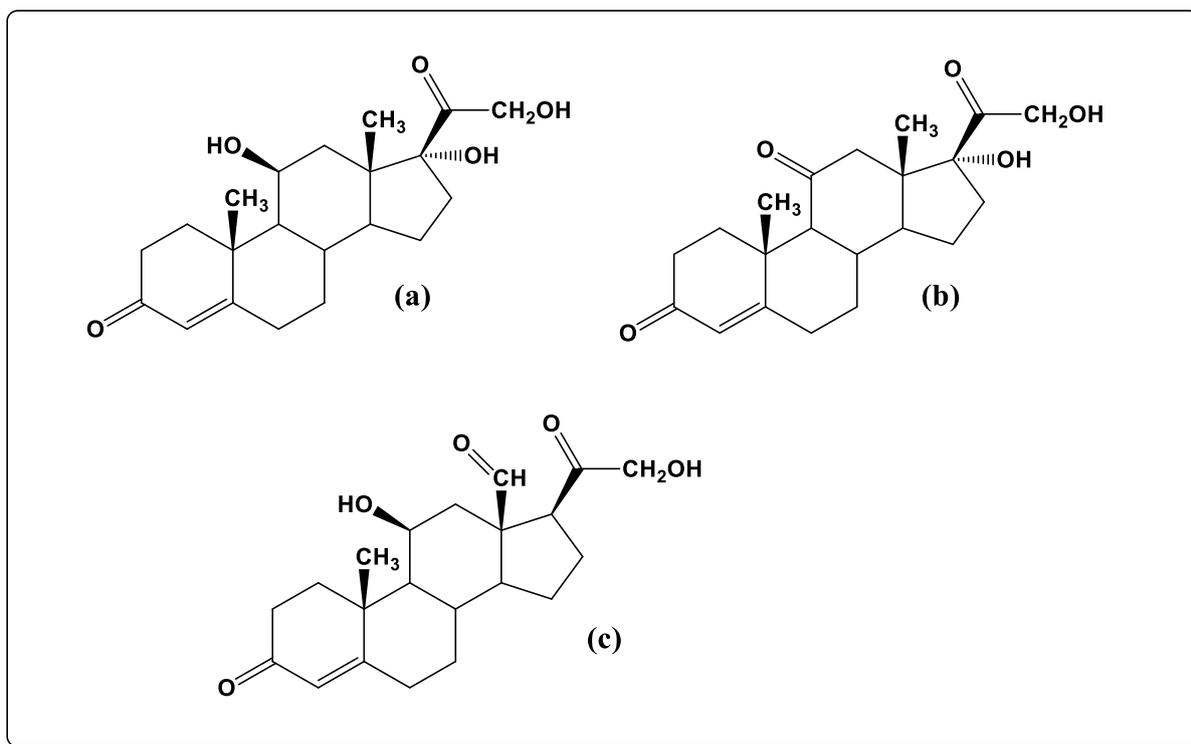


Рисунок 8.17. а) кортизол, б) кортизон, с) альдостерон

Половые стероидные гормоны подразделяют на три принципиальных группы: прогестогены (гестогены), андрогены и эстрогены.

Прогестогены биосинтезируются в основном жёлтым телом яичников и частично корой надпочечников, а также плацентой плода. Главный из них, прогестерон, ещё называют гормоном беременности, имеет много функций, связанных с развитием эмбриона. Биосинтез гестогенов начиная от холестерина, через ключевое соединение прегнелон, образует серию соединений этого ряда с кетонной, енонной и спиртовыми функциями – постоянной для всех соединения является ацетильная группа при C₁₇. См. рис. 8.18.

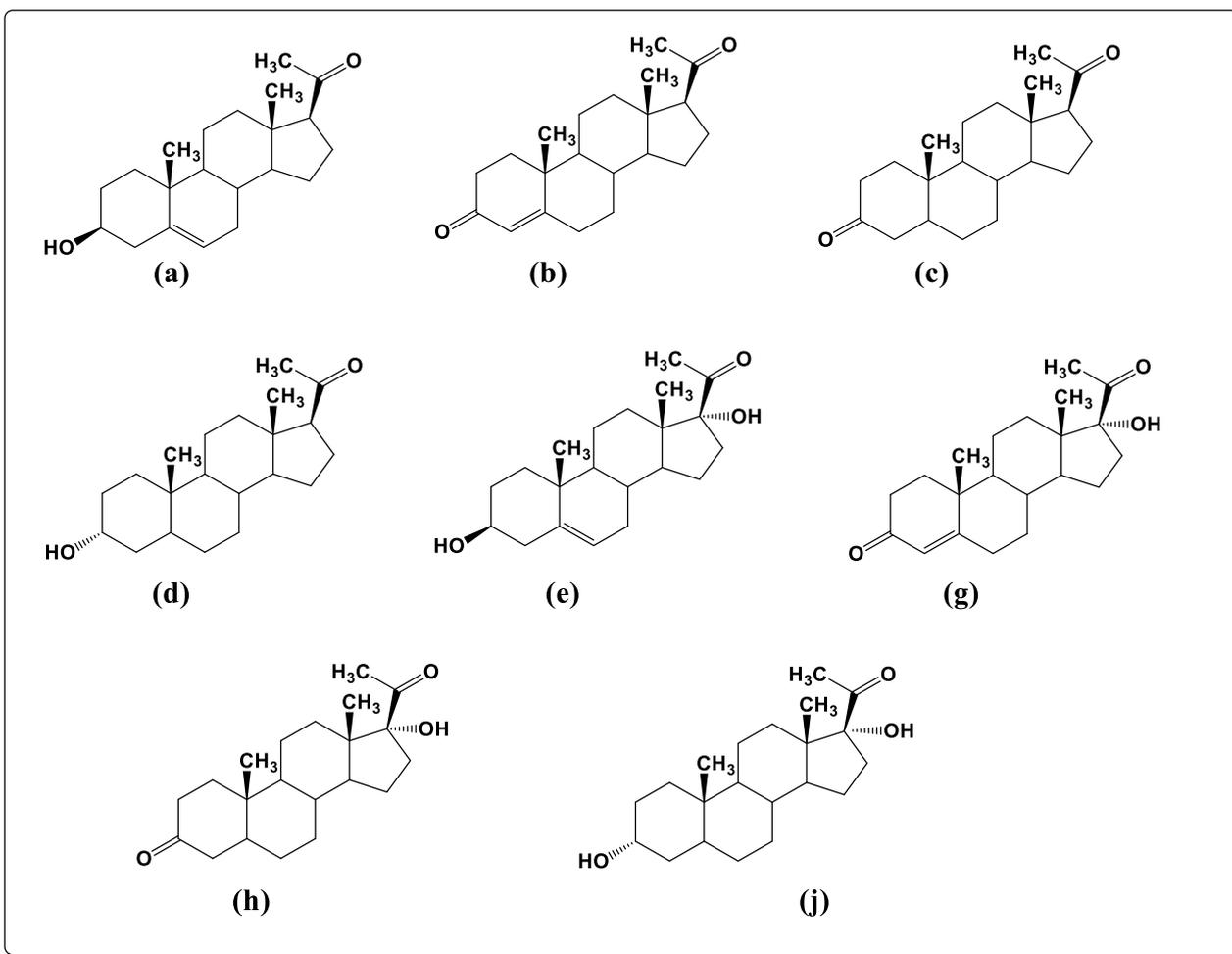


Рисунок 8.18. а) прегненолон, б) прогестерон, с) аллопрегнандион, д) аллопрегнанонон, е) 17-гидроксипрегненолон, г) 17-гидроксипрогестерон, з) 17-гидроксиаллопрегнандион, и) 17-гидроксиаллопрегнанонон

Андрогены – общее собирательное название группы стероидных мужских половых гормонов, производимых половыми железами (семенниками у мужчин и яичниками у женщин), отчасти и корой надпочечников – контролируют развитие мужских вторичных и третичных половых признаков у обоих полов. Исходным соединением для биосинтеза андрогенов служит 17-гидрокси-прегненолон см. рис. 8.18. Характерными биохимическими превращениями указанного прогестерона на пути к андрогенам являются реакции ведущие к удалению ацетильной функции при атоме C^{17} и заменой её на спиртовую или кетонную функции. Главным андрогеном безусловно считается тестостерон. См. рис. 8.19.

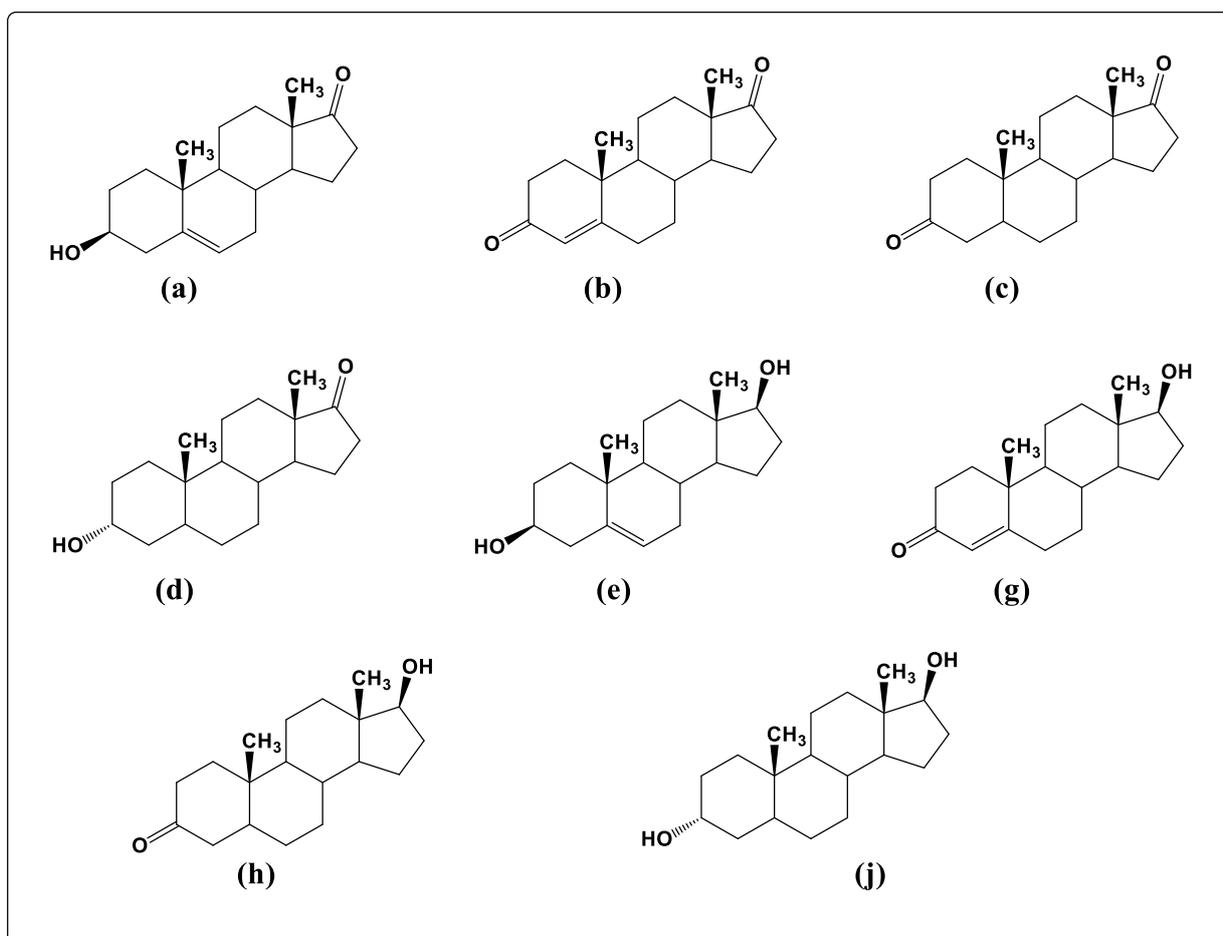


Рисунок 8.19. а) андренолон, б) андрендион, с) андрандион, д) андростерон, е) андрендиол, г) **тестостерон**, h) андрололон, j) андрандиол

Эстрогены – общее собирательное название подкласса стероидных женских половых гормонов, производимых, в основном, фолликулярным аппаратом яичников у женщин. Также производятся яичками у мужчин, корой надпочечников и другими внегонадными тканями у обоих полов. Они образуются из андрогенов, казалось бы, простым путём – превращением циклогексанового цикла в бензольный – но это дегидрирование осложнено наличием метильной группы при узловом атоме углерода C^{10} , которую удалить уже не просто (см. рис. 8.15). Фермент, отвечающий за процесс превращения андрогенов в эстрогены, ароматаза, составлен из белковой молекулы с ко-фактором цитохром Р 450 (ЕС 1.14.14.1), который окисляет эту метильную группу и отщепляет её уже в виде формиата, образуя таким образом фенольный фрагмент. Общая схема всех превращений от андрогенов в эстрогены см. на рис. 8.20.

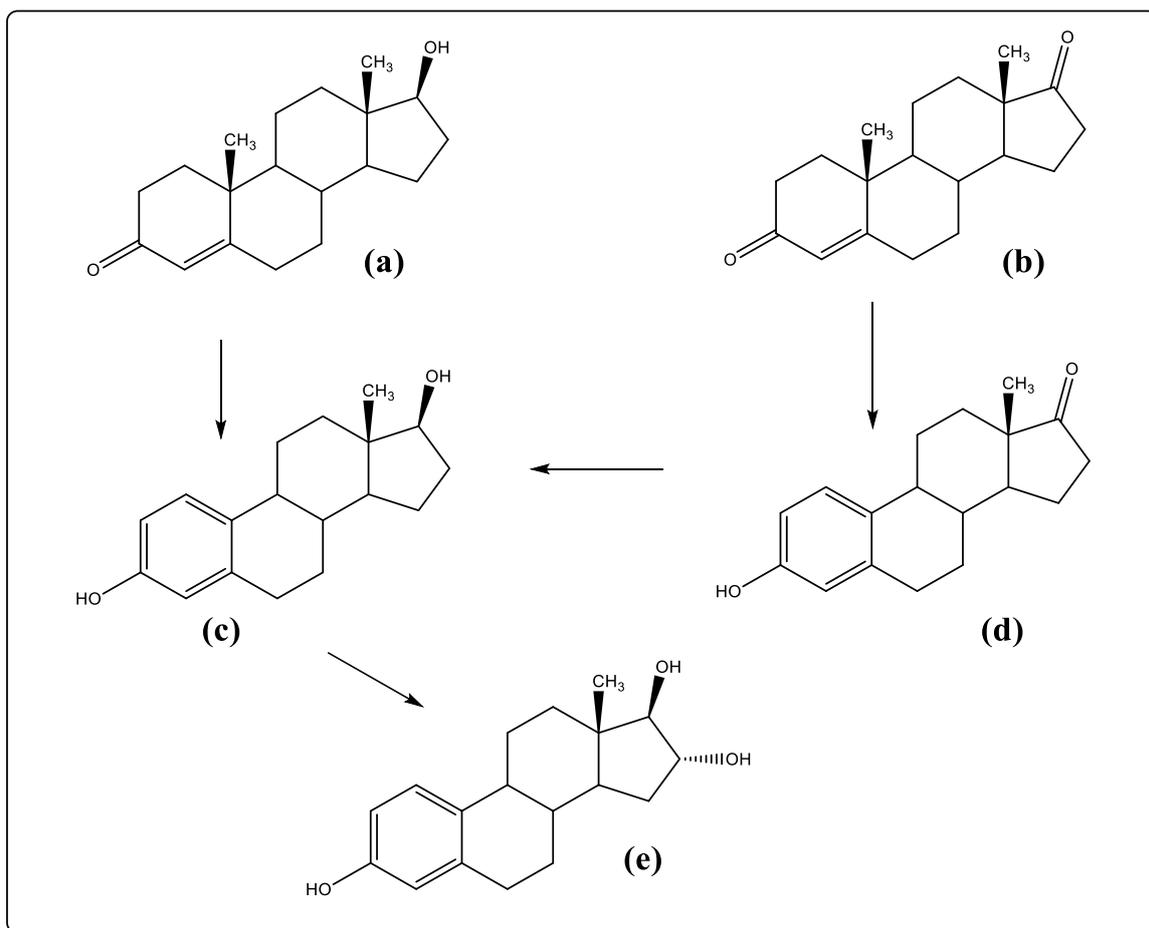


Рисунок 8.20: а) тестостерон, б) андростендион, в) эстрадиол, д) эстрон, е) эстриол

Витамин D и кальцевый обмен. В общем плане, под витамином D подразумевается группа родственных соединений изначально образующихся из холестерина и потому можно считать его (а точнее витамин D₃) последней ветвью холестеролового каскада. Всего группа витаминов D насчитывает пять витаминов, из которых нативным соединением является витамин D₃ (холекальциферол). В организм человека холекальциферол поступает двумя путями: с продуктами питания (жир, яичный желток, печень рыб, особенно трески) и биосинтезируется в мальпигиевом слое эпидермиса неферментативной реакцией фотолиза. См. рис. 8.21.

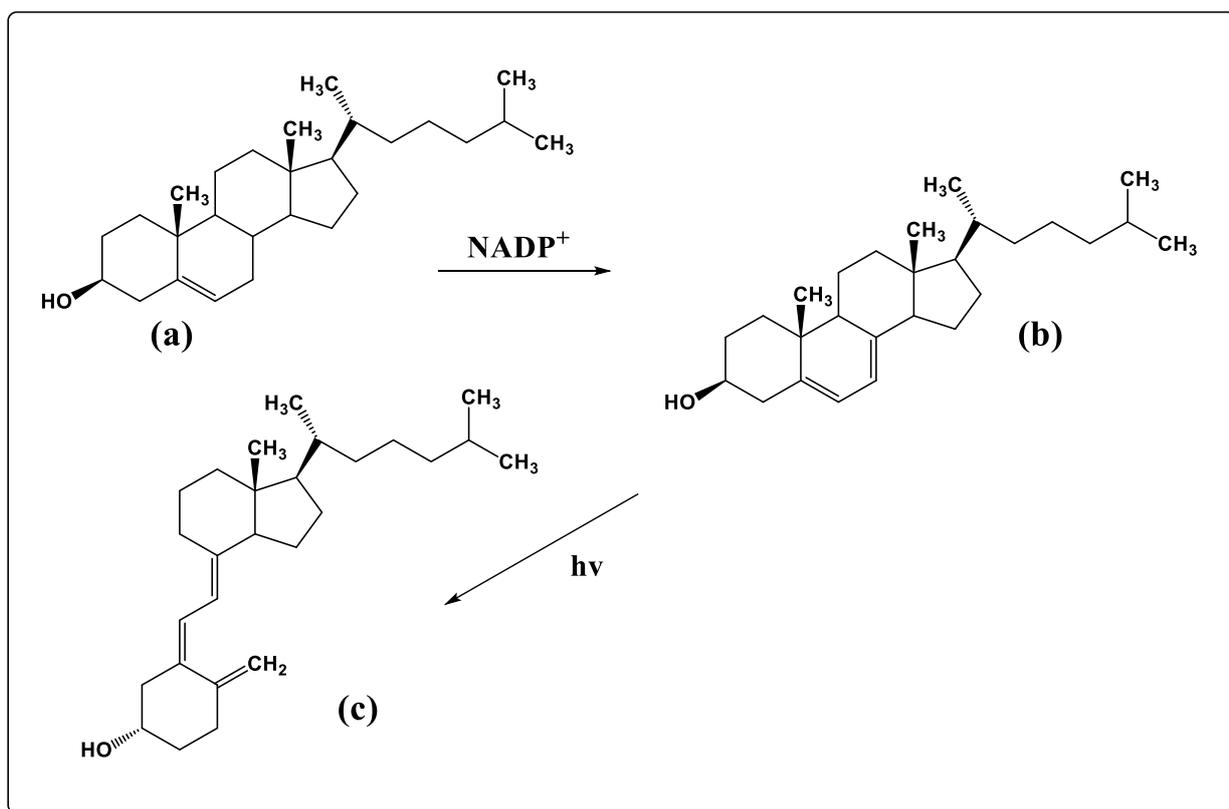


Рисунок 8.21 а) холестерол, б) дегидрохолестерол, в) холекальциферол (D_3)

В клеточных мембранах грибов и простейших содержится эргостерол, где он выполняет те же функции, что и холестерол в клетках животных и человека. Так вот, этот стероид при облучении УФ светом претерпевает биохимический переход, аналогичный выше описанному для дегидрохолестерола, с образованием витамина D_2). См. рис. 8.22.

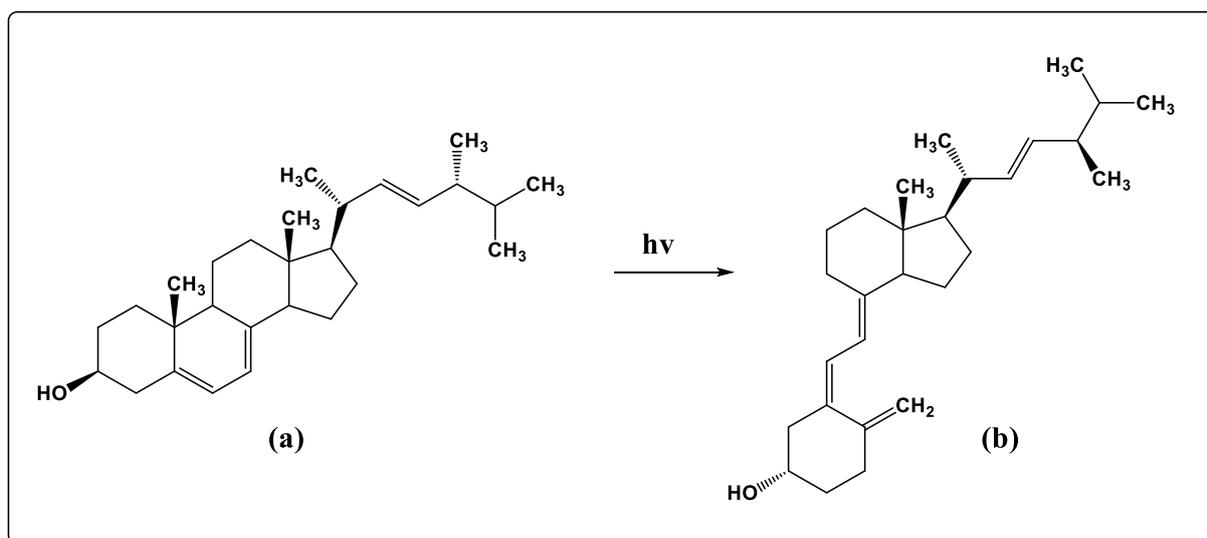


Рисунок 8.22 а) эргостерол, б) эргокальциферол (витамин D_2)

Основная биологическая функция витаминов группы D – это обеспечение кальций-фосфатного транспорта в ходе обмена костной ткани. А активной формой витаминеров D является их дигидроксипроизводные (кальцитриолы). Структурные особенности кальцитриола следующие : значительный по размеру липофильный углеводородный скелет, наличие в молекуле трёх гидрофильных спиртовых функций «разбросанных» по молекуле, конформационно-конфигурационная подвижность углеводородного скелета. Этот последний фактор позволяет молекуле приобрести пространственную форму, где гидроксильные группы окажутся в достаточно локальной области молекулярного пространства и образовать комплекс с ионом кальция в виде фосфата. [Высокое сродство солей кальция к гидроксилу спиртов и воды – известный химический факт.] См. рис. 8.23.

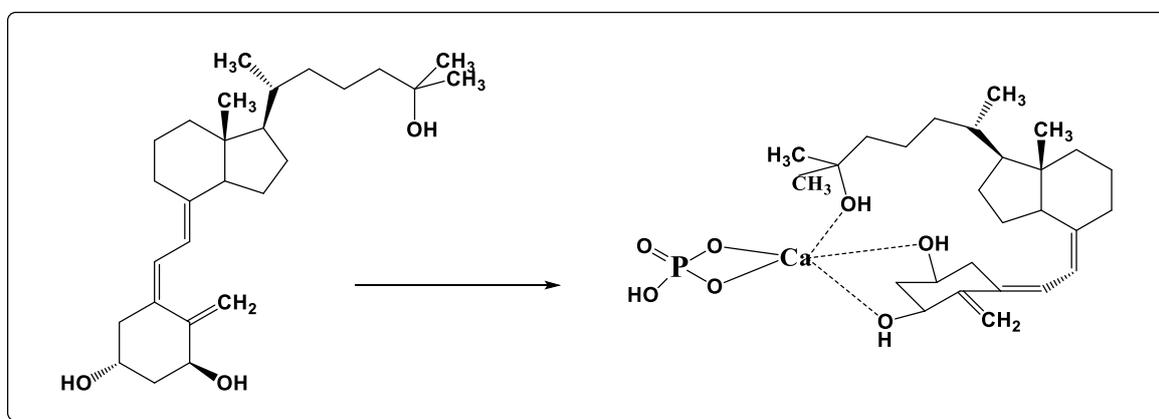


Рисунок 8.23. Структура кальцитриола и его комплекса с кальций-фосфатом (апатитом)

В обмене костной ткани участвуют ещё два гормона: паратиреоидный гормон угнетает формирование костной ткани с помощью кальцитриола и кальцитонин, который тормозит процесс резорбции кости. Оба гормона имеют полипептидную природу. Таким образом, кальцитриол служит «перевозчиком» кальций-фосфата в обе стороны процесса.

Патология липидного обмена. В первую очередь, отметим такое масштабное явление как *ожирение*, от которого страдает около 250 млн. человек во всём мире. Ожирение – многофакторное хроническое заболевание – способствует развитию и прогрессированию таких заболеваний, как – сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца и др. В принципе, фактор ожирения можно считать как сопутствующий другим патологиям, как провоцирующий другие заболевания и как результат

других патологических нарушений, включая генетические. Более конкретные патологии выделим ниже.

Липидозы – ряд заболеваний характеризуется накоплением избыточных количеств определённых липидов в клетках, чаще всего в нервных. Эти заболевания можно разделить на три группы: 1) болезни, обусловленные истинной демиелинизацией нервных волокон; 2) сфинголипидозы; 3) лейкодистрофии. При рассеянном склерозе, который относится к первой группе заболеваний, наблюдается уменьшение содержания фосфолипидов и сфинголипидов в белом веществе мозга; в результате белое вещество по составу становится похожим на серое. В белом веществе обнаруживаются эфиры холестерина, отсутствующие в норме, а спинномозговая жидкость характеризуется повышенным содержанием фосфолипидов. *Сфинголипидозами* называют группу наследственных заболеваний, проявляющихся чаще всего в детском возрасте. Эти заболевания относятся к большой группе лизосомных болезней, которые характеризуются рядом постоянных признаков: 1) в тканях накапливаются сложные липиды на основе церамида, 2) при этих заболеваниях наблюдается недостаток специфического фермента в лизосомах, необходимого для гидролиза соответствующего липида. Согласно этому специфического фермента их (болезни) и классифицируют (их более десятка).

Жировой гепатоз (жировое перерождение печени) наблюдается как следствие внутриклеточного и межклеточного накопления жира. Когда накопление становится хроническим, в клетках печени происходят фиброзные изменения, приводящие к циррозу печени и нарушению её функций. Самой распространённой причиной гепатоза является алкогольная зависимость, а также инсулиннезависимый сахарный диабет.

Кетоацидоз (*кетонемия, кетонурия, кетоз*). В определённых метаболических условиях, когда происходит быстрое окисление жирных кислот (жирная пища при недостатке углеводов, при тяжёлой физической работе, при голодании, при сахарном диабете 1-го типа) в печени образуются значительные количества кетоновых тел (ацетоуксусная кислота, 3-гидрокси-масляная кислота и ацетон), которые диффундируют в кровь. Состояние, которое характеризуется повышенным содержанием кетоновых тел в крови или моче, называется соответственно кетонемией или кетонурией. Ацетоуксусная и гидроксималяная кислоты являются умеренно сильными кислотами и при хроническом выведении этих кислот из организма в виде солей щелочных металлов приводит к истощению щелочного резерва и *кетоацидозу*. При неконтролируемом сахарном диабете кетоацидоз может иметь фатальные последствия.

Болезнь (синдром) Рефсума – наследственное заболевание, которое проявляется в том, что вследствие дефекта выработки ферментной системы α -окисления в организме человека накапливается фитановая кислота. Последняя является продуктом метаболизма фитола, обязательного молекулярного фрагмента хлорофилла. См. рис. 8.24 (а также рис. 8.5).

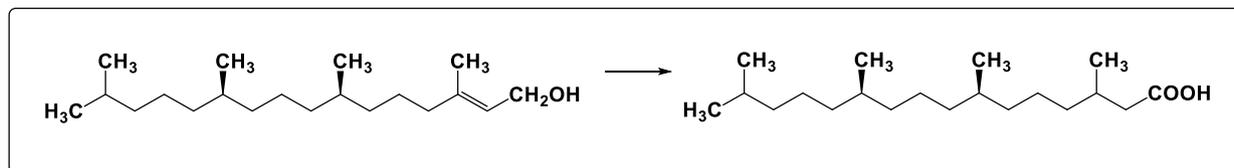


Рисунок 8.24. Превращение фитола в фитановую кислоту

Повышение концентрации фитановой кислоты в клетках центральной и периферической нервных системах, а также в тканях внутренних органов, до определённого уровня (до половины от общего количества жирных кислот в миелине) приводит к перекисному окислению липидов и деструкции миелиновой оболочки. Следствием сего явления является целый букет возможных заболеваний: мозжечковая атаксия, полинейропатия, anosmia, глухота, зрительные расстройства и др. Интересное следствие из всего этого – ограничение зелёных фруктов и овощей в диете при установленном диагнозе.

Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Эти два диагноза взаимосвязаны между собой практически одними и теми же нарушениями в липидном обмене, сопровождающимся повышенным содержанием липидов в плазме крови. При этом, коррелируется это (этих) заболеваний с содержанием холестерина – чем его больше, тем выше риск; и с содержанием триацилглицеридов в связанной форме в виде липопротеинов. Опять же, важна здесь и роль полиненасыщенных жирных кислот. Очевидно, что баланс этих трёх факторов и определяет патогенез липидного обмена и соответствующую патологию. Основной фактор развития атеросклероза – высокое содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). А так как, в самом общем виде, липопротеины есть необходимая субстанция метаболизма липидов, то благоприятным фактором является более высокое (предпочтительное) содержание в крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Суть в том, что ЛПОНП и ЛПНП содержат в комплексе большую долю липидов (триацилглицеридов и холестерина), что делает их более липофильными и менее водорастворимыми – как итог, они будут иметь тенденцию «прилипания»

к стенкам сосудов (образование атеросклеротических бляшек), тогда как липопротеины высокой плотности, в силу, большего содержания белковой компоненты более гидрофильны и, следовательно, будут «благополучно» следовать по кровеносным сосудам. Предотвращению процесса атеросклеротического образования благоприятствует диета с низким содержанием холестерина и насыщенных жирных кислот (твёрдые жиры) и высокой долей сложных углеводов. Функция полиненасыщенных жирных кислот в процессах связанных с атеросклерозом, очевидно обязана их способностью достаточно легко гидроксильроваться (окисляться) по метиленовой группе расположенной между двумя С=С связями, т. е. характерный молекулярный фрагмент метилен разделённых жирных кислот. Такие гидроксильрованные жирные кислоты становятся более гидрофильными, что способствует переходу соответствующих липопротеинов в водную среду крови (растворение атеросклеротических бляшек). Кстати, показано, что растворению атеросклеротических бляшек способствуют серу содержащие аллильные соединения из растений семейства *Amaryllidaceae* подсемейства *Allioidae* (лук, чеснок и т. п.); а также, меротерпеноиды из растений семейства *Cannabaceae* (каннабиноиды). См. рис. 8.25.

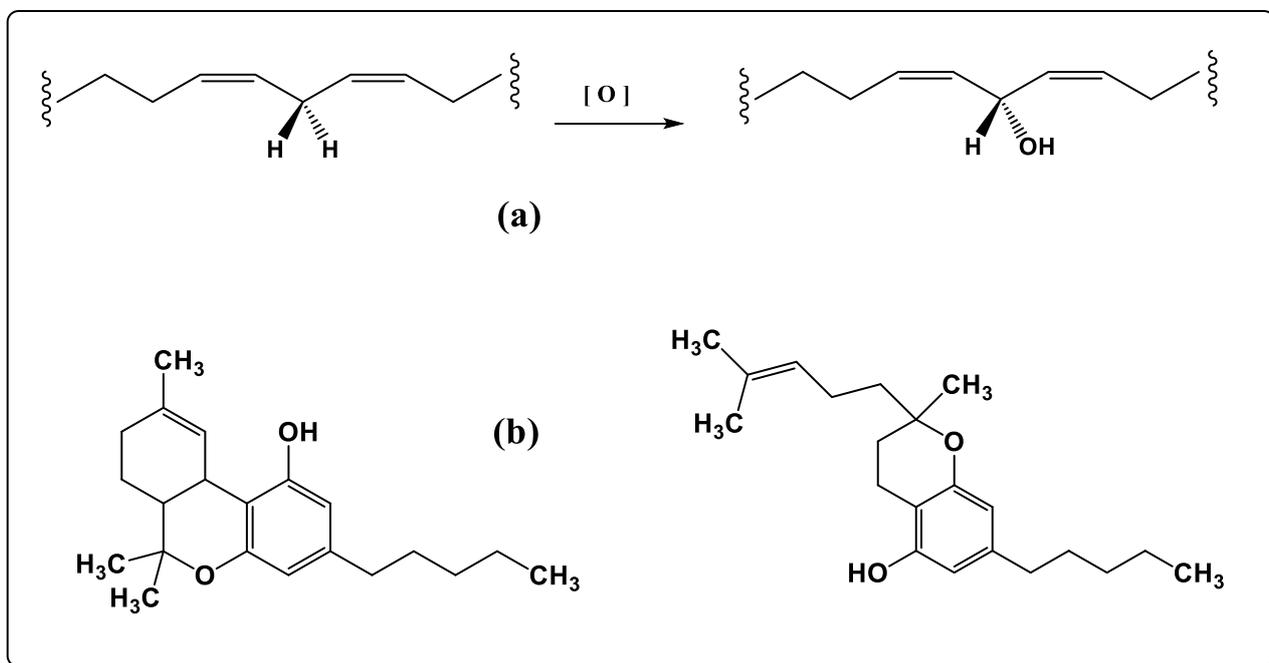


Рисунок 8.25. а) схема окисления метиленового фрагмента метилен-разделённых полиненасыщенных жирных кислот, б) представители меротерпеноидов семейства каннабиноидов – слева тетрагидроканнабинол, справа каннабихромен

Жёлчнокаменная болезнь. Образование жёлчных камней имеет место в жёлчном пузыре и в жёлчных протоках, как результат кристаллизации солей желчных кислот из жёлчи. Жёлчь представляет собой конъюгаты всей серии жёлчных кислот (см. рис. 8.1), включая холестерин и фосфолипиды в виде водной эмульсии. Кроме того, в жёлчи имеются белки, билирубин, органические анионы и катионы металлов – значительные количества ионов натрия и калия, в небольших количествах разные другие (медь, цинк, магний и другие металлы случайного попадания, такие как ртуть и свинец). При нарушении холестеринового обмена, ведущего к образованию излишков холестерина (гиперхолестеролемиа) жёлчь становится более липофильной, что приводит к кристаллизации солей жёлчных кислот, умеренно гидрофильных по своей природе.

Глава 9. Метаболизм белков и аминокислот

Белковый обмен отличается от всех выше рассмотренных своим разнообразием и, соответственно, своей значимостью, а также и сложностью процессов с ним связанных. В пищевой рацион человека входят белки растительного и животного происхождения: растительные белки поставляются в основном бобовыми и злаками; источниками животных белков являются мясная продукция, рыба, яйца, молочная продукция. Так как для полноценного белкового обмена человеку необходим весь набор аминокислот и в достаточном количестве каждой из них, то естественно, что и набор белков содержащих продуктов питания должен соответствовать этому требованию. Сразу отметим, что растительный белок этому требованию не отвечает. С чем это связано? А связано это с качественно-количественным аминокислотным составом их белков.

Все протеиногенные аминокислоты в соответствии с их биосинтезом подразделяют на «заменимые» и «незаменимые». Хотя это деление несколько условное, но определённое качественное значение имеет в связи с их биосинтезом – а именно, биосинтез заменимых аминокислот требует использования меньшего количества ферментов (от одного до трёх), тогда как биосинтез незаменимых аминокислот более трудоёмкий (ферменто-ёмкий) необходимо подключение от пяти до десяти ферментов. Так вот, в составе растительных белков это соотношение не в пользу заменимых аминокислот.

Потребности человека в аминокислотах
(в скобках указано количество ферментов необходимое для их биосинтеза)

Незаменимые	Заменимые
Аргинин (7)	Аланин (1)
Валин (1)	Аспарагин (1)
Гистидин (6)	Аспарат (1),
Изолейцин (8)	Глицин (1)
Лейцин (3)	Глутамат (1)
Лизин (8)	Глутамин (1)
Метионин (5)	Пролин (3)
Треонин (6)	Серин (3)
Триптофан (5)	Тирозин (1)
Фенилаланин (10)	Цистеин (2)

Переваривание белков. На первом этапе белок подвергается ферментативному воздействию в желудке ферментом пепсином, который активен при рН 2.0-3.0 и полностью теряет активность при рН выше 5.0. Главная особенность этого фермента – способность переваривать (расщеплять) белок коллаген, главная составляющая часть межклеточной соединительной ткани мяса. В результате этой деструкции образуются полипептиды достаточно большого размера, так как пепсин специализируется на расщеплении центральных пептидных связей белковых молекул. Пепсин протеолитический фермент класса гидролаз (ЕС 3.4.23.1), 1 г пепсина может расщеплять за 2 часа 50 кг яичного альбумина, створожить 100 т молока. Поступая в кишечник, под воздействием ферментов трипсина (ЕС 3.4.21.4) и химотрипсина, полипептиды расщепляются далее до дипептидов и трипептидов. Последний этап расщепления белковых субстанций это гидролиз последних пептидных связей до индивидуальных аминокислот при катализе пептидазами. Максимальная активность трипсина и химотрипсина наблюдается в слабо щелочной среде при рН 7.6-8.2. Специфичность гидролитического действия пищеварительных ферментов отражена в табл. 9.2.

Специфичность расщепляющего действия пептидных связей
пищеварительных ферментов (X – любая другая аминокислота)

Пепсин	Химотрипсин	Трипсин
Leu – Gly	Trp – X	Arg – X
X – Tyr	Phe – X	Lys – X
X - Phe	Tyr – X	

Следующий этап переваривания белков – транспорт индивидуальных аминокислот через мембраны клеток, как в кишечнике, так и в других тканях, осуществляется при помощи двух механизмов: вторичный активный транспорт и глутатионовая транспортная система.

Вторичный активный транспорт основан на использовании низкой концентрации ионов натрия внутри клетки. Индивидуальная аминокислота связывается специфическим белком-транспортёром с участием катиона натрия на поверхности эритроцитов образуя комплекс, который движется по градиенту концентрации соответствующего канала внутрь клетки. Внутри клетки комплекс диссоциирует на компоненты и белок-транспортёр возвращается на исходную позицию.

Глутатионовая транспортная система, обычно характерная для транспорта нейтральных аминокислот, основана на реакции трипептида глутатиона (глутамил-цистеил-глицин) с индивидуальной аминокислотой, которая приводит к образованию соответствующего тетрапептида с новой пептидной связью. Тетрапептид перемещается внутрь клетки, опять же, по соответствующему мембранному каналу, где и распадается полностью на аминокислоты. Далее происходит ресинтез глутатиона, и он выводится из клетки. Структура глутатиона оригинальна тем, что пептидная связь между цистеином и глутаминовой кислотой со стороны последней образована γ -карбоксильной функцией, оставляя аминокислотный фрагмент её свободной. Таким образом, глутатион выглядит как специфическая аминокислота с достаточно широким спектром химических и биохимических возможностей – повышенная кислотность, *redox* свойства, способность к комплексообразованию и солеобразованию. Вот этот, последний момент, и может обеспечить эффективный захват свободной аминокислоты глутатионом для транспорта через мембрану. См. рис. 9.1. Внутри клетки комплекс диссоциирует на компоненты, освободившаяся аминокислота уходит на последующие процессы, а свободный глутатион возвращается в меж-

клеточное пространство, где снова осуществляет захват свободной аминокислоты, т. е. процесс приобретает характер цикличности.

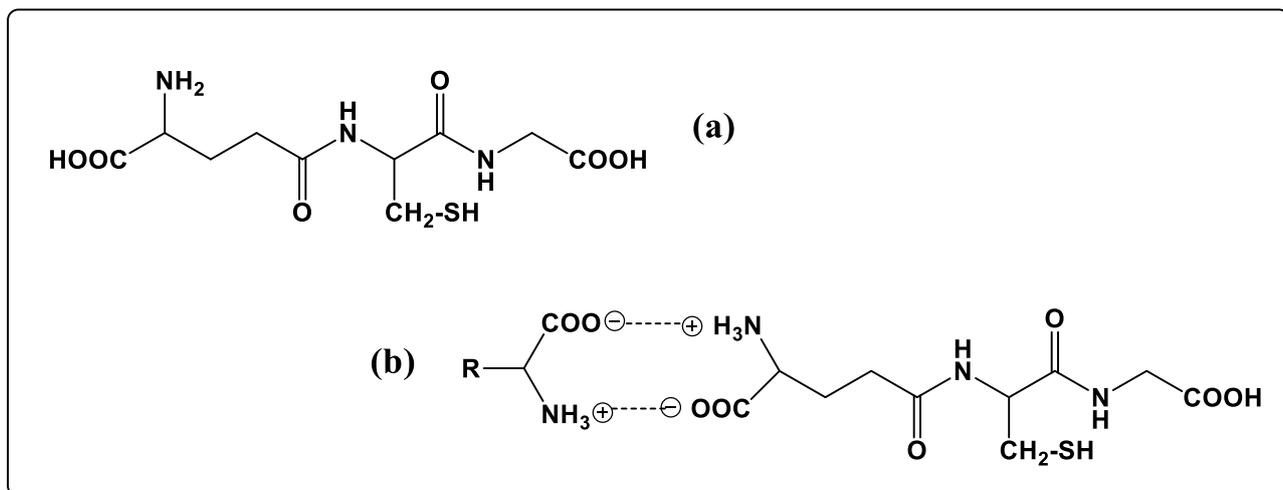


Рисунок 9.1. а) Структура глутатиона, б) ионный комплекс глутатиона с молекулой аминокислоты (двойная соль)

Биосинтез аминокислот. Из-за отсутствия в составе пищи или присутствия в недостаточных количествах некоторых аминокислот возникает необходимость их нативного биосинтеза организмом. А начинается этот процесс в природе, в самом глобальном подходе, с азотофиксации, столь же важного, как и фиксация углекислого газа.

Азотофиксация. Растениями (а тем более и животными) атмосферный азот не фиксируется и не усваивается. Эти функции выполняют прокариоты – бактерии рода *Rhizobium*, живущие симбиотрофно в корневых клетках растения-хозяина (бобовые, облепиха, ольха), свободно живущие бактерии типа *Klebsiella pneumonia* и фотосинтезирующие сине-зелёные водоросли (цианобактерии). Фиксация азота сводится к поглощению его бактериями, где он связывается в виде комплекса с ферментом нитрогеназой, осуществляющим поэтапное восстановление азота до аммиака. [Нитрогеназа представляет собой металло-энзим, в котором металлы молибдена и железо-сульфидные кластеры связаны несколькими белковыми цепями в единый домен].

Второй путь усвоения азота осуществляется растениями, которые поглощают его в виде нитратов, т. е. в связанном виде из почвы, где они образуются различными способами: либо это результат окисления аммиака, выделяющегося при разложения органических веществ; либо это соли азотной кислоты (селитры) минерального происхождения; либо это окислы азота, образующихся в результате атмосферных процессов (электрические грозовые разряды). Вос-

становление нитратов до аммиака протекает в два этапа: сначала под действием нитрат-редуктазы образуются нитриты, которые на втором этапе уже нитрит-редуктазой восстанавливаются до аммиака.

В организме млекопитающих к образованию аммиака приводит ещё один путь, а именно – гидролиз мочевины катализируемый уреазой бактериальной флоры кишечника:



Первичная ассимиляция аммиака. Включение аммиака в биосинтез органических азотсодержащих соединений может происходить различными путями. Предшественники углеродного скелета аминокислот поступают из трёх источников: из гликолиза (3-фосфат глицериновой кислоты, фосфоенолпируват, пировиноградная кислота – пируват); из цикла Кребса (α -кето-глутаровая кислота, кето-янтарная кислота); из пентозофосфатного пути (рибозо-5-фосфат, эритрозо-4-фосфат). Однако, у большинства видов организмов наиболее важными являются реакции α -кетокислот с аммиаком, катализируемые глутаматдегидрогеназой и глутаминсинтетазой. В биохимическом плане, α -кетокислоты доступны, поскольку образуются на путях углеводного обмена и поликетидного биосинтеза в достаточно широком структурном и физиологическом диапазонах.

Восстановительное аминирование α -кетоглутаровой кислоты катализируется глутаматдегидрогеназой и приводит к образованию L-глутаминовой кислоты – соединению, которое является ключевым в биосинтезе многих других аминокислот. Другая, столь же значимая, реакция связывания аммиака катализируется глутаминсинтетазой и приводит к образованию амида глутаминовой кислоты, глутамину. См. рис. 9.2. По аналогичной схеме может синтезироваться аспарагиновая кислота и её амид (аспарагин) из кето-янтарной кислоты.

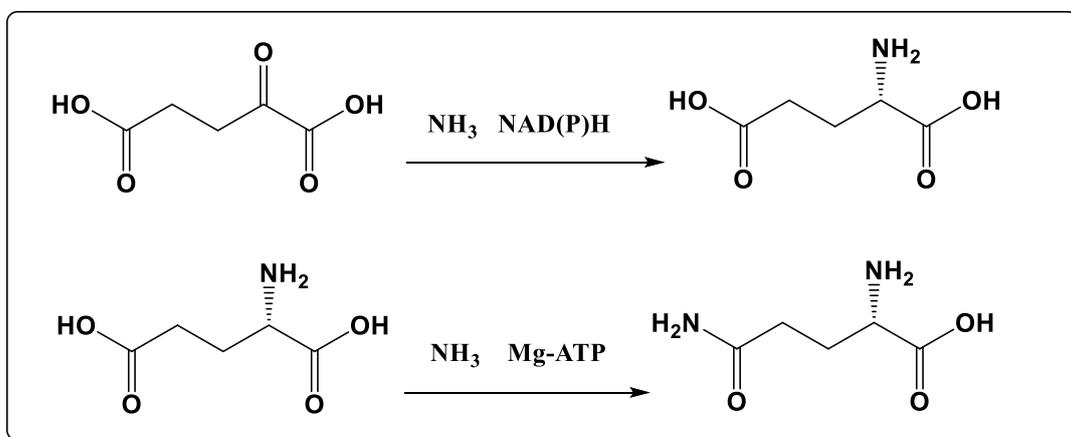
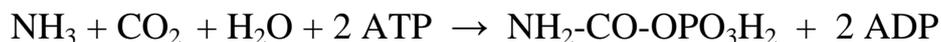


Рисунок 9.2. Реакции ассимиляции аммиака с образованием глутаминовой кислоты и глутамина (амида глутаминовой кислоты)

Большое значение имеет реакция связывания аммиака в виде карбамоил-фосфата, катализируемая карбамоил-фосфат синтетазой с участием Mg^{2+} . Карбамоилфосфат фактически является смешанным ангидридом от фосфорной кислоты и ацетамида, и потому легко реагирует как ангидрид кислоты осуществляя химический транспорт амидного фрагмента ($-CO-NH_2$) на путях биосинтеза азотистых гетероциклов (оротаты, пиримидины), а также в метаболизме аммиака по схеме орнитинового цикла.



Переаминирование (трансаминирование). Реакция переаминирования является следующим этапом внедрения органического азота в биохимическую процедуру на пути к амнокислотам и, соответственно, к белкам. Принципиальная схема процесса основана на превращении α -кетокислот в соответствующие α -аминокислоты при действии глутаминовой кислоты, глутамина или пиридоксамина (B_6) в качестве доноров аминогруппы. Процесс основан на трёх главных превращениях: а) образование азометиновых соединений, называемых иногда основаниями Шиффа, по схеме конденсации кетонной функции с аминной группой; б) азометин-иминный таутомерный переход; в) гидролиз имина (азометина) до новой аминокислоты и кетокислоты. См. рис. 9.3.

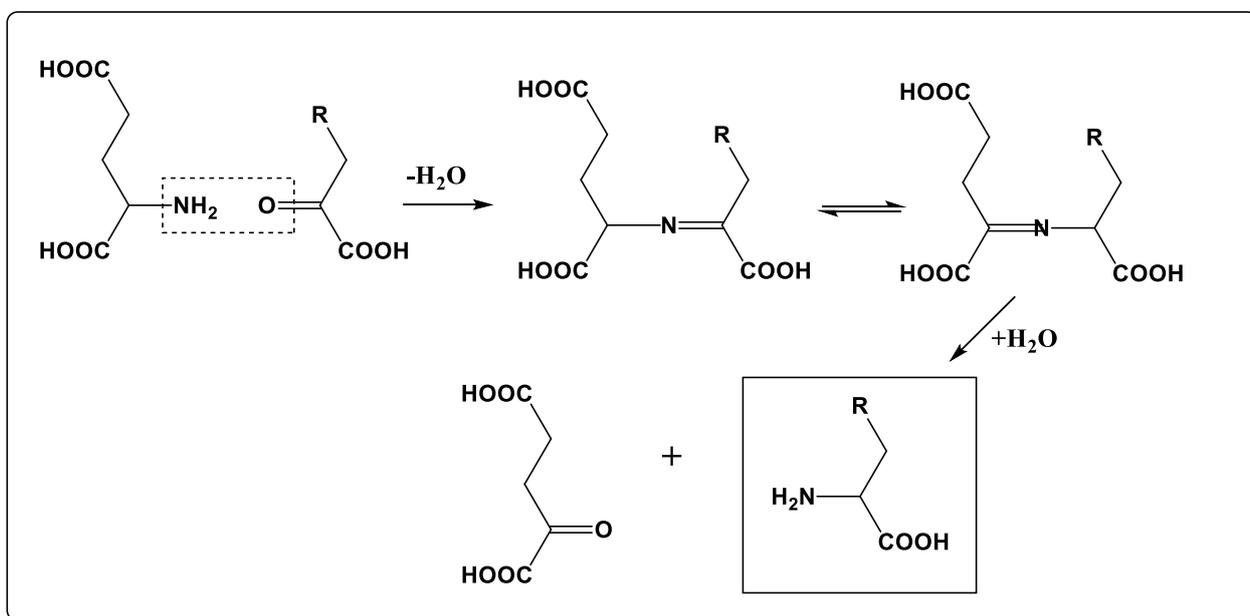


Рисунок 9.3. Принципиальная схема процесса переаминирования

Так как основания Шиффа легче образуются альдегидами, чем с кетонами, то процесс переаминирования может идти с промежуточным участием витамина B_6 , с его альдегидной формой, пиридоксальем. Пиридоксаль вступает в реакцию трансаминирования с одним из носителей аминной функции, пре-

вращаясь в пиридоксамин, который теперь становится донором амино группы в реакции с соответствующей кето-кислотой. См. рис. 9.4.

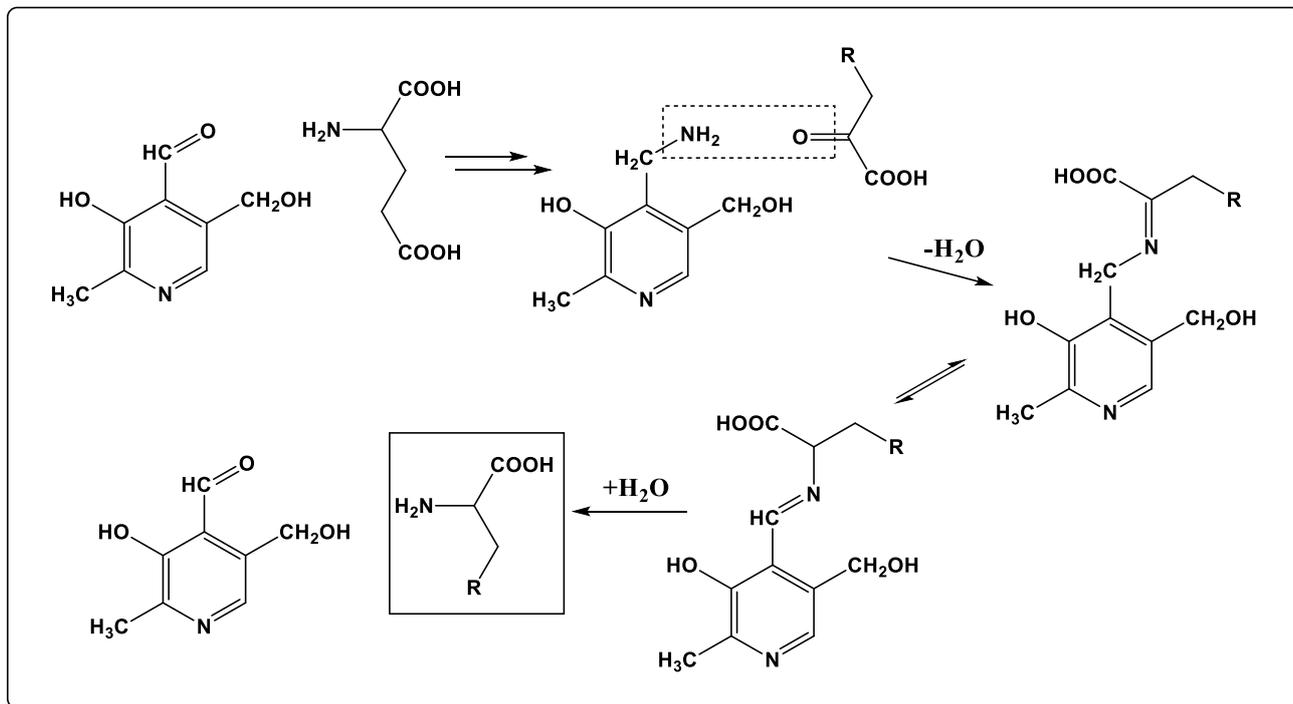


Рисунок 9.4. Схема реакций переаминирования с участием пиридоксала (B₆)

Специфический биосинтез некоторых аминокислот. Выше описанными реакциями переаминирования напрямую реализуются следующие переходы: аланин из пировиноградной кислоты действием глутамовой кислоты, аспарагиновая кислота из кето-янтарной кислоты действием глутаминовой кислоты, аспарагин из аспарагиновой кислоты действием глутамина.

В ряде случаев, реакции переаминирования предшествуют подготовительные реакции формирования соответствующих кетокислот. Например, образование серина начинается от 3-фосфата глицериновой кислоты, которая окисляется до 3-фосфата гидроксипировиноградной кислоты, далее в результате переаминирования глутаминовой кислотой образуется фосфосерин, а уже после дефосфорилирования и сам серин. См. рис. 9.5.

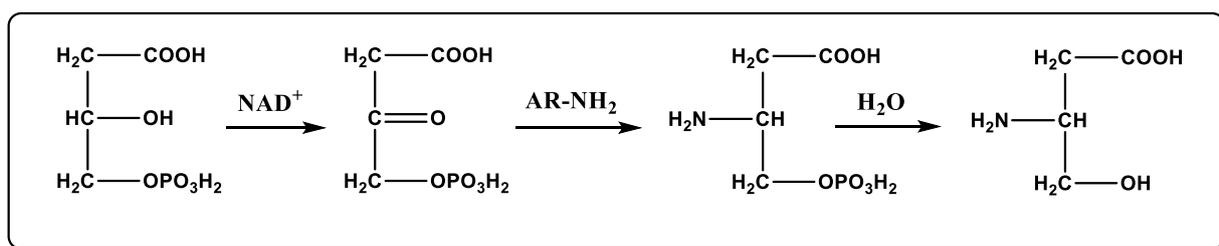


Рисунок 9.5. Схема биосинтеза серина

Биосинтез глицина служит примером того случая, когда аминокислота может быть синтезирована разными путями. Синтез глицина может быть осуществлён прямым переаминированием глиоксалевой кислоты глутаматом, а также серией реакций из холина (реакции окисления и деметилирования) и из серина действием тетрагидрофолиевой кислоты, как переносчика одноуглеродных фрагментов. См. рис. 9.6.

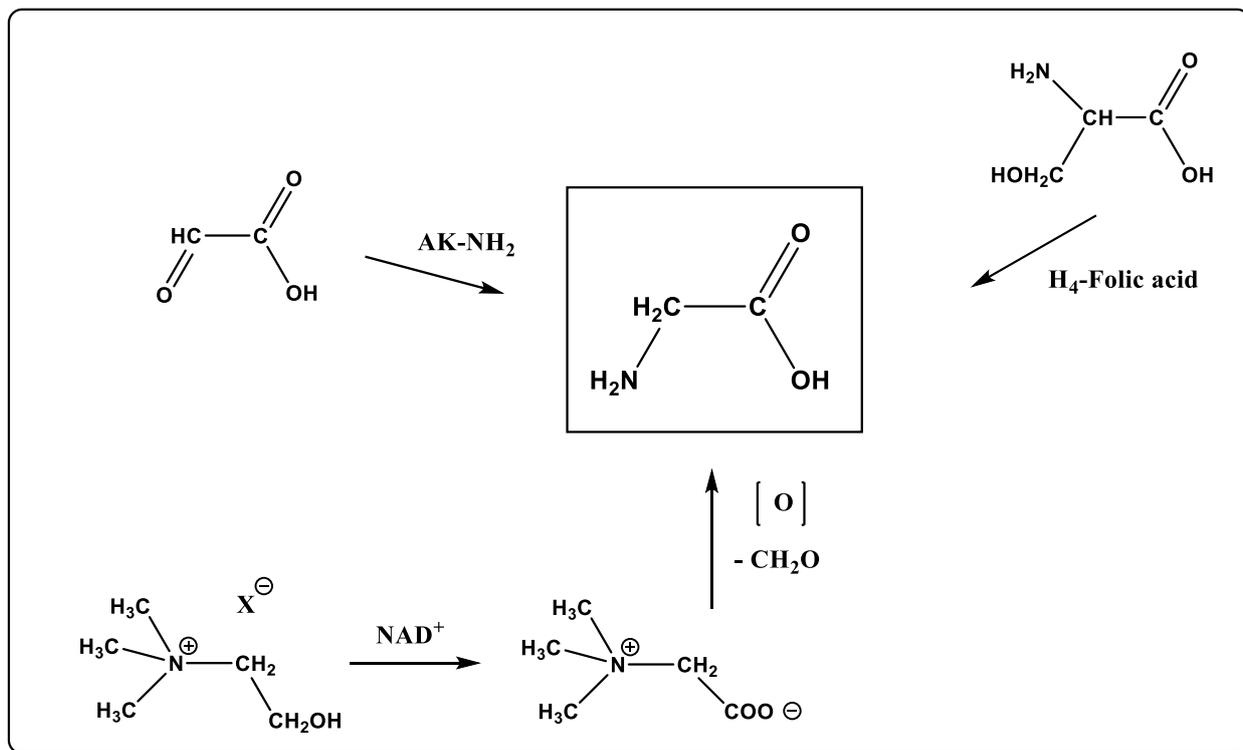


Рисунок 9.6. Биосинтетические пути образования глицина

В ряде случаев, определённая аминокислота может синтезироваться из другой аминокислоты или даже с участием двух аминокислот. Так, синтез молекулы пролина осуществляется из глутаминовой кислоты внутримолекулярной циклизацией удалённых, но сближенных в пространстве, функциональных групп. [Кстати, здесь следует отметить энергетическую выгодность внутримолекулярных процессов, для биохимических реакций в особенности, поскольку сближенность взаимодействующих функций в пространстве – это уже снижение энергии переходного состояния, иногда даже не требующего ферментативного пособничества.] Итак, глутаминовая кислота фосфорилируется по удалённой карбоксильной группе действием АТФ, после чего активированная таким способом карбоксильная группа восстанавливается до альдегидной. Альдегидная группа с аминогруппой внутримолекулярно образует циклический имин

(реакция неферментативная, согласно выше сказанному), который при гидрировании соответствующей редуктазой и образует пролин. См. рис. 9.7.

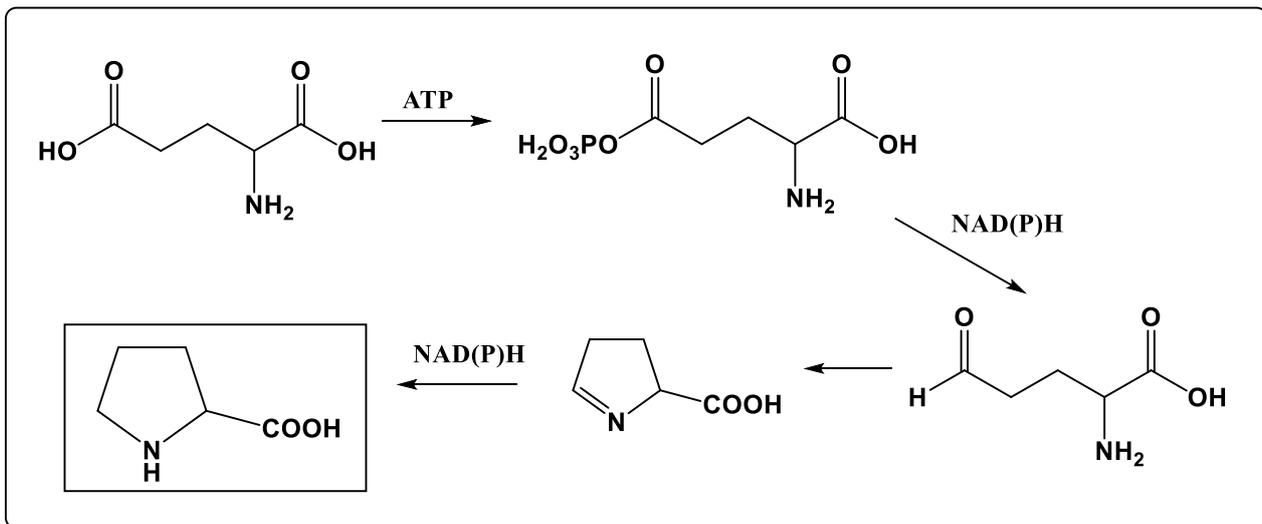


Рисунок 9.7. Биосинтез пролина из глутаминовой кислоты

Ещё существует вариант биосинтеза одной аминокислоты из двух других. Так, цистеин синтезируется из метионина (служит донором атома серы) и серина, который предоставляет углеродный скелет. Предварительно метионин переводится в гомоцистеин, который вступает в реакцию с серином образуя цистатионин (катализируется цистатионин-β-синтазой). Ферментативный гидролиз цистатионина цистатионин-γ-лиазой в купе с пиридоксаль-5'-фосфатом приводит к гомосерину и цистеину. См. рис. 9.8.

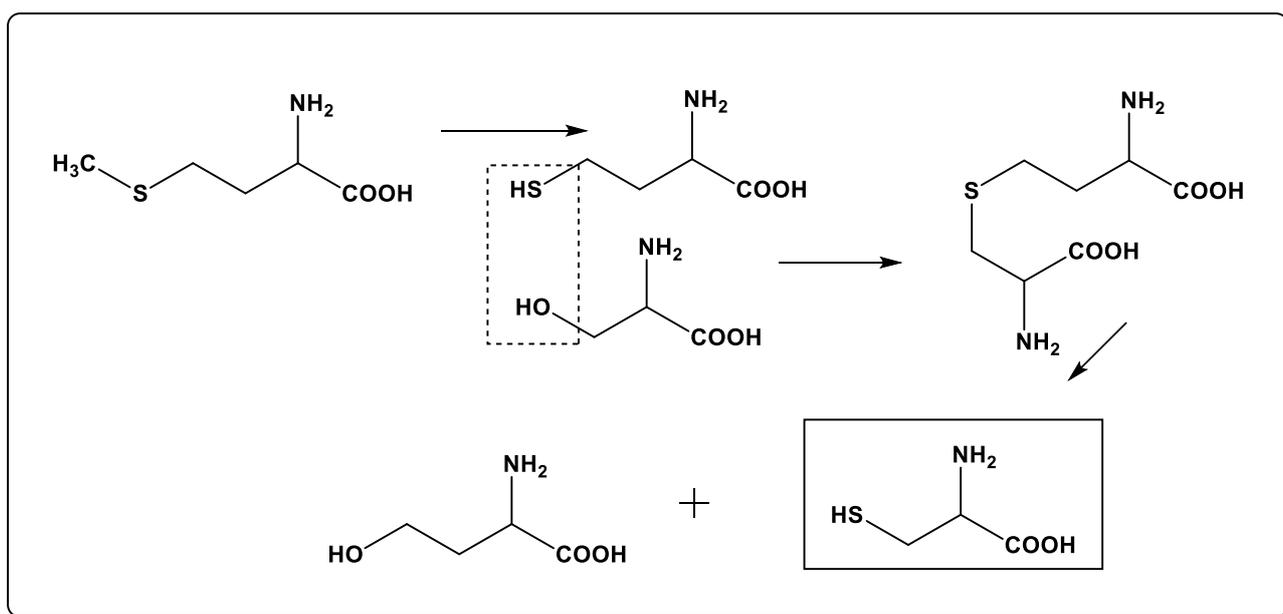


Рисунок 9.8. Биосинтез цистеина

Ароматические и гетероциклические аминокислоты в основном синтезируются бактериями и растениями и путь их биосинтеза стартует от шикимовой кислоты (шикиматный путь биосинтеза), которая при взаимодействии с фосфоенолпируватом образует хоризмовую кислоту с последующим переходом её в префеновую кислоту. Кстати, превращение хоризмовой кислоты в префеновую служит редким биологическим примером перегруппировки Кляйзена. См. рис. 9.9.

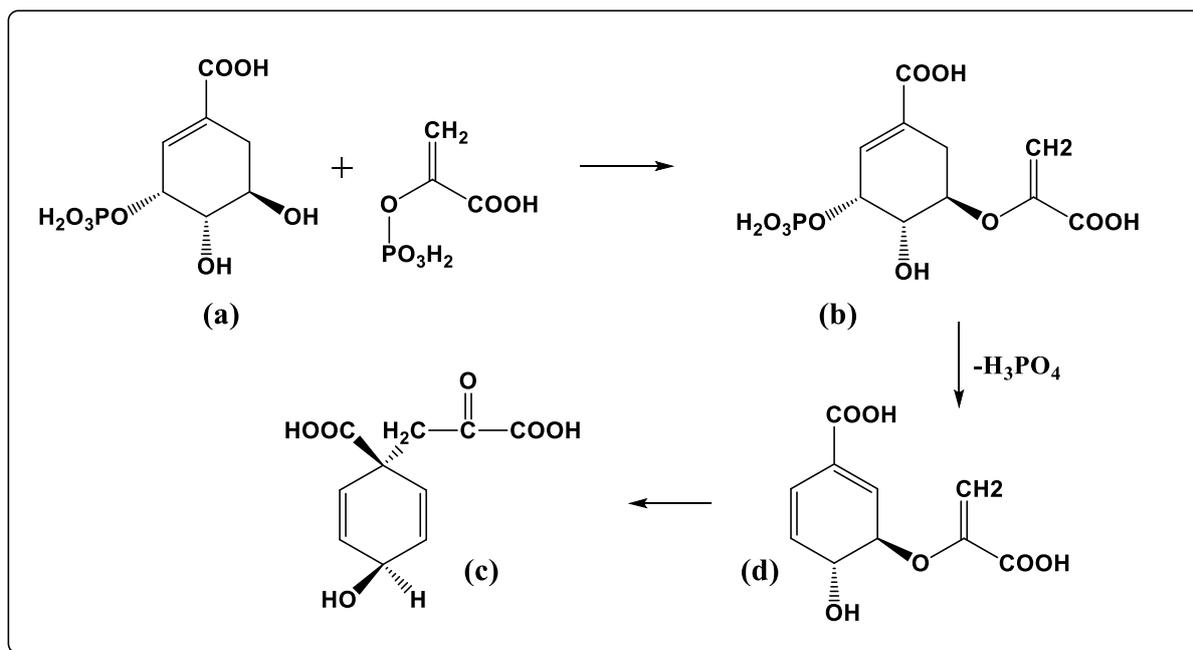


Рисунок 9.9: а) фосфат шикимовой кислоты, б) аддукт фосфата шикимовой кислоты с фосфоенолпируватом, с) префеновая кислота, д) хоризмовая кислота

Триптофана биосинтез берёт своё начало от хоризмовой кислоты, которая превращается в анраниловую кислоту реакцией с глутамином, который выступает в роли азотистого донора. Анраниловая кислота при реакции с PRPP образует соответствующий N-гликозид 5-фосфат рибозы, которая тем самым вносит в молекулу необходимую для дальнейших превращений углеводородную цепочку. На завершающей стадии процесса аминокислотная функция формируется с участием серина и пиридоксальфосфата (PLP) в качестве кофермента триптофансинтазы. См. рис. 9.10.

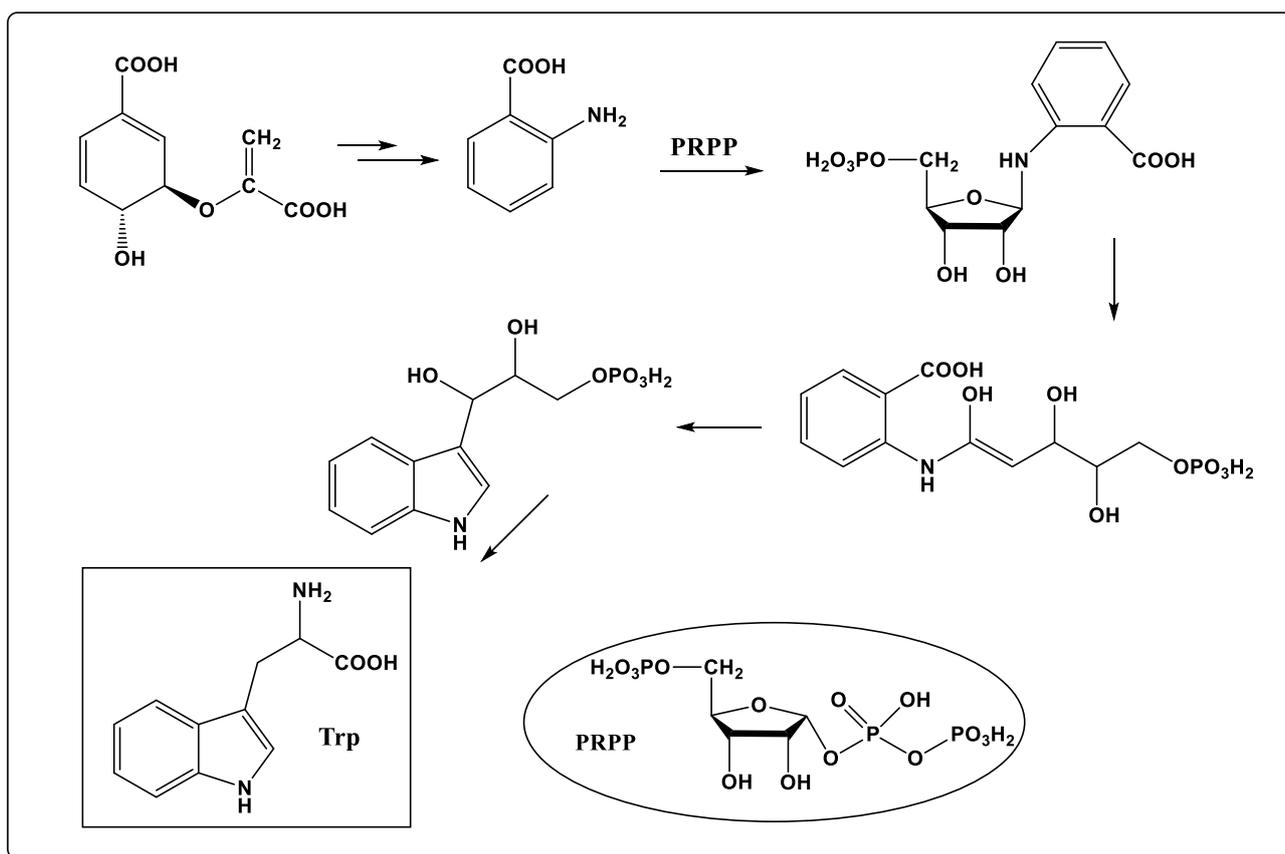


Рисунок 9.10. Схема биосинтетического пути к триптофану

В свою очередь, из префеновой кислоты двумя параллельными путями синтезируются ароматические аминокислоты фенилаланин и тирозин. Сначала префеновая кислота ароматизируется с одновременным превращением метиленовой группы в кетонную – ароматизация циклогексадиенового фрагмента достигается реакциями дегидрогенизации (тирозиновый путь) и дегидратации (фенилаланиновый путь); замена эндо-метиленового звена на карбонильную, скорее всего, осуществляется переносчиком одноуглеродных фрагментов, тетрагидрофолиевой кислотой (B_9). Полученные таким способом ароматические α -кето-кислоты переводятся в соответствующие аминокислоты действием глутаминовой кислоты по схеме реакции переаминирования. См. рис. 9.11.

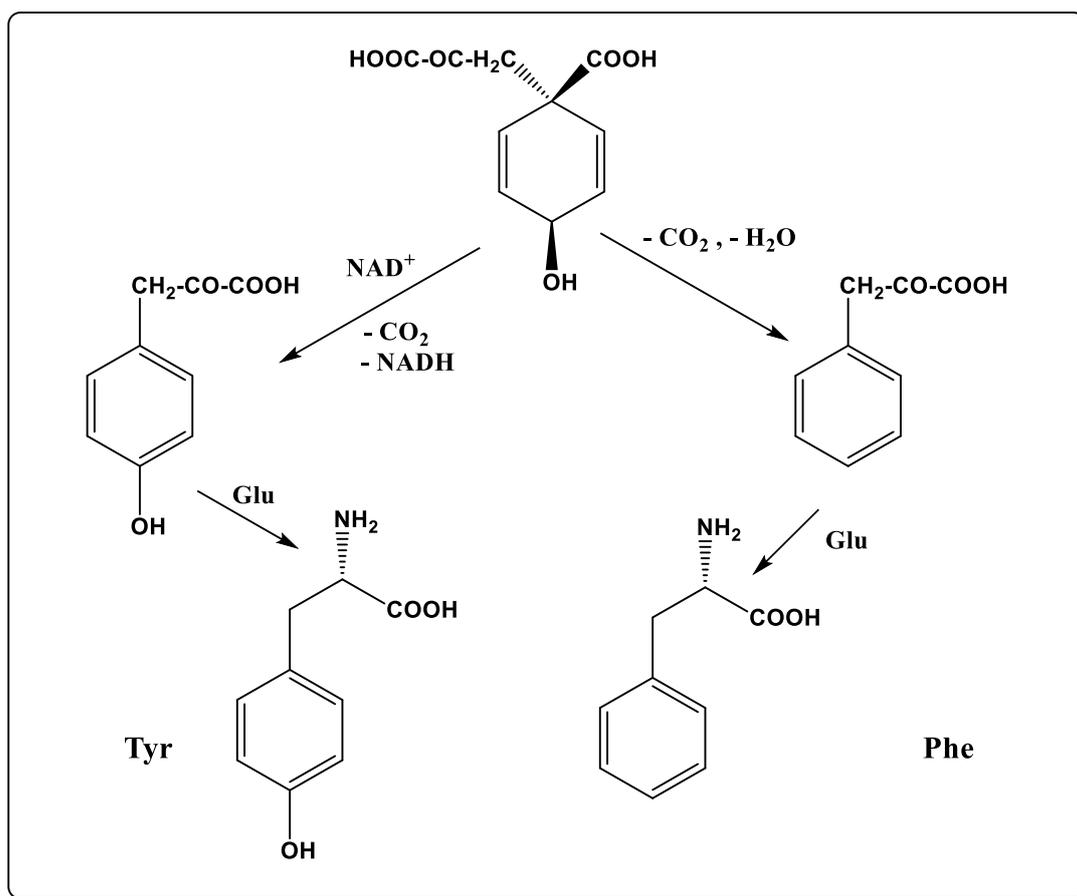


Рисунок 9.11. Схема преобразования префеновой кислоты в ароматические аминокислоты, тирозин и фенилаланин

Биосинтез пептидов. Биоактивные короткоцепочечные пептиды, выполняющие роль специфических внутриклеточных реагентов, нейромедиаторов или гормонов, синтезируются в основном двумя путями: либо это последовательное ацилирование (амидирование) аминокислот, либо это специфическое гидролитическое расщепление белков и длинноцепочечных полипептидов.

По первому пути образуются очень маленькие пептиды (чаще всего трипептиды и тетрапептиды) реакциями катализируемыми соответствующими синтетазами. Процесс начинается с активации карбоксильной функции аминокислоты действием АТФ или другим энергоёмким пирофосфатом – образуется смешанный ангидрид, который легко образует амид при нуклеофильной атаке азотистой функцией другой аминокислоты. И так, этот процесс может повторяться последовательно несколько раз. См. рис. 9.12.

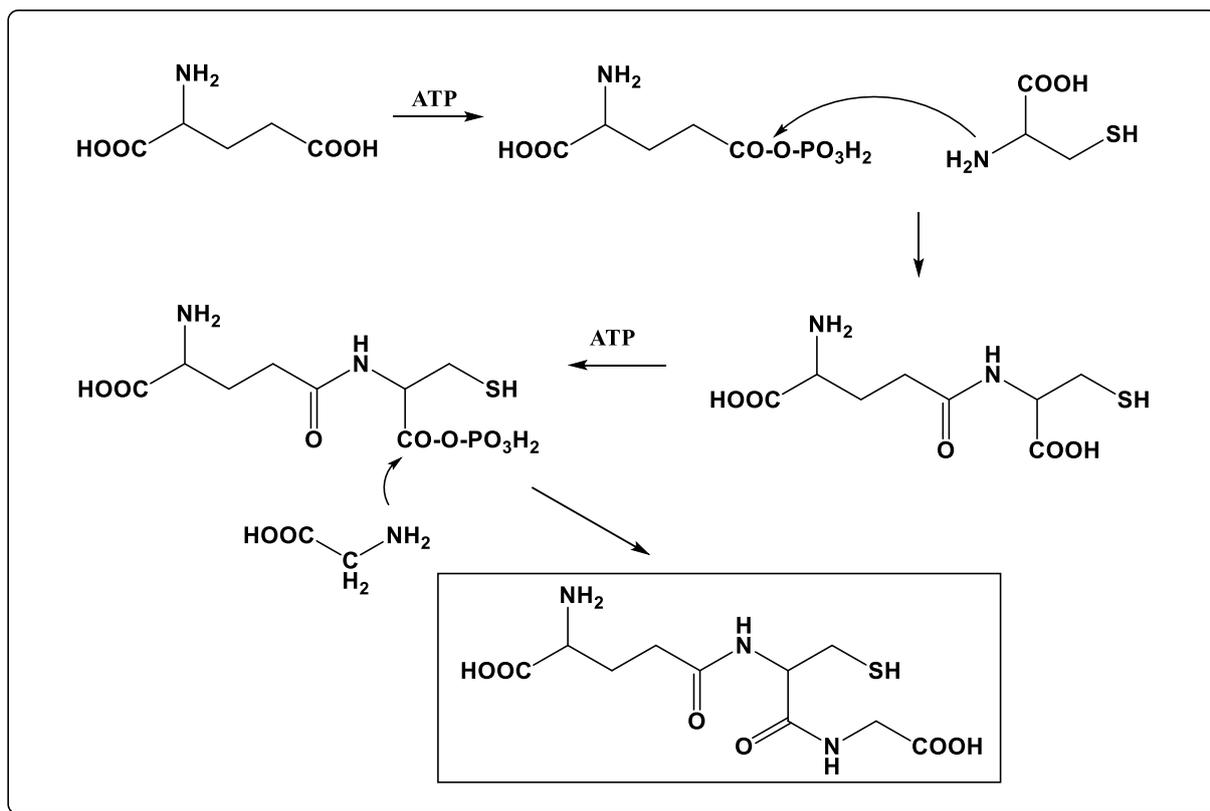


Рисунок 9.12. Биосинтез трипептида γ -Glu-Cys-Gly (глутатион)

Второй подход (гидролитическое расщепление белковых молекул) используется гораздо чаще, поскольку использование первого метода для получения несколько больших пептидов требует и большего количества ферментов – на каждую пептидную связь новый фермент-синтетазу. Суть второго метода заключается в том, что одна большая белковая молекула может служить заготовкой, из которой под контролем одного специфического фермента «вырезается» фрагмент соответствующего пептидного содержания. Не исключено, что из одной белковой молекулы может быть извлечено несколько полипептидов различного физиологического содержания. Ярким примером тому служит процесс образования семейства пептидов из проопиомеланокортина (ПОМК) – это семейство состоит из пептидов, действующих либо как гормоны (адренокортикотропин, липотропин, меланоцит-стимулирующий гормон), либо как нейромедиаторы или нейромодуляторы. Проопиомеланокортин синтезируется в виде молекулы белка-предшественника, состоящей примерно из 285 аминокислотных фрагментов, и подвергается различному процессингу в различных отделах гипофиза с образованием: адренокортикотропного гормона (АКГТ), липотропинов (ЛПГ), меланостимулирующих гормонов (МСГ), кортикотропиноподобный пептид (КППДГ) и эндорфины. См. рис. 9.13.



Рисунок 9.13. Схема процессинга Проопиомеланокортина (ПМК) с образованием семейства биологически активных пептидов (в скобках цифры указаны пептидные участки вырезаемые из молекулы белка-носителя, белка-заготовки)

Полипептидные гормоны. Здесь мы, не вдаваясь в физиологию, приведём краткий банк гормонов аминокислотно-пептидной природы – своего рода банк ключевых слов. Несколько соединений уже приведены на рисунках 9.11 и 9.12. В скобках указано количество аминокислот участвующих в формировании полипептидной цепи гормона.

Гормоны гипоталамуса – гормон роста человека, ГР (191 АК); пролактин, ПРЛ (198 АК) инициирует и поддерживает лактацию у млекопитающих; вазопресин (9АК) повышает артериальное давление; окситоцин ОТ (9 АК) стимулирует сокращение гладких мышц при родах.

Гормоны щитовидной железы – кальцитонин КТ (32 АК) вместе с кальцитриолом участвует в метаболизме кальция; паратиеродный гормон ПТГ (115 АК) также участвует в метаболизме кальция; тиреоглобулин (~5000 АК) предшественник тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), см. рис. 9.14.

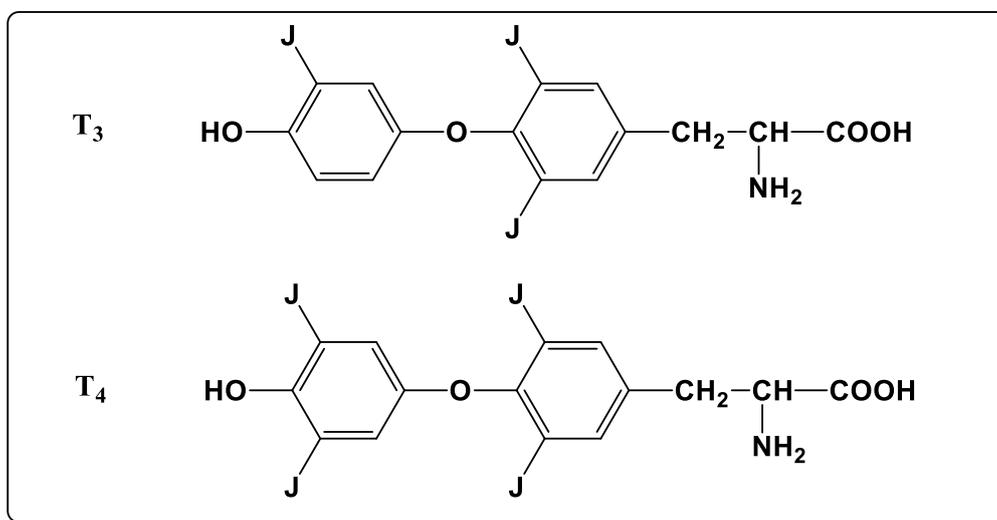


Рисунок 9.14. Структуры тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3)

Главный гормон поджелудочной железы инсулин, его молекула состоит из двух полипептидных цепочек (21 АК + 30 АК) связанных двумя дисульфидными мостиками, характеризуется многогранным влиянием на обменные процессы, на обмен глюкозы в особенности. Глюкагон (29 АК) и соматостатин (14 АК).

Гормоны желудочно-кишечного тракта: гастрины (14-34 АК), секретин (27 АК), глюкагон (14 АК), мотилин (20 АК), бомбезин (14 АК), соматостатин (14 АК), холецистокинин (39 АК), ЖИП – желудочный ингибиторный полипептид (43 АК), ВИП – вазоактивный интестинальный полипептид (19 АК), ПП – панкреатический полипептид (36 АК).

Кальмодулин-кальций связывающий белок-полипептид (148 АК) – интегральная субъединица целого ряда ферментов (протеинкиназы, протеинфосфотазы, фосфодиэстеразы), обнаружен в цитоплазме всех эукариотических клеток. Так как его участие вместе с ионом кальция обязательно во всех процессах обмена, то кальмодулин- Ca^{2+} можно отнести к разряду гормонов.

Производные аминокислот. Отдельно следует рассмотреть производные протеиногенных аминокислот, не пептидного характера, образованные химическими превращениями и обладающие той или иной биологической активностью, часто гормональной. Несколько примеров такого рода уже были приведены в разделе 5 (см. рис. 5.7).

Катехоламины – основные гормоны мозгового вещества надпочечников представлены тремя соединениями – дофамином, норадреналином, адреналином – синтезируемым в хромоаффинных клетках мозгового слоя надпочечников из тирозина. На первой стадии тирозин-гидроксилаза с тетрагидроптеридином в качестве кофактора стимулирует реакцию гидроксилирования ароматического цикла, превращая L-тирозин в L-дигидроксифенилаланин. Следующим этапом ДОФА-декарбоксилаза с пиридоксальфосфатом в качестве кофермента превращает дигидроксифенилаланин в дофамин. Далее, дофамин- β -гидроксилаза гидроксилирует алифатический фрагмент молекулы ДОФА, образуя норадреналин. Норадреналин N-метируется соответствующей метилтрансферазой, образуя адреналин. Дофаминовый комплекс обеспечивает адаптацию к острым и хроническим стрессам – основные элементы реакции «борьба или бегство». Схему биосинтеза их см. рис. 9.15.

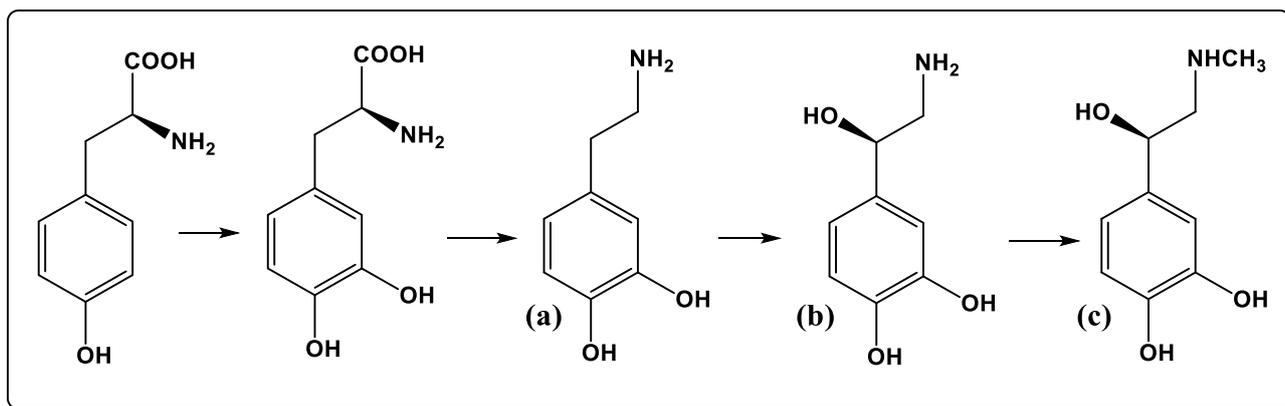


Рисунок 9.15. Схема биосинтеза катехоламинов,
а) дофамин, б) норадреналин, с) адреналин

Полиамины являются продуктами реакций декарбоксилирования аминокислот, содержащих дополнительную аминогруппу, лизина и орнитина, с последующим подключением метионина, связанного в ферментативной форме аденозилметионина (SAM). При декарбоксилировании лизина образуется кадаверин, который далее включается в физиологические процессы разного свойства в различных организмах.

Декарбоксилирование орнитина приводит к образованию путресцина, который далее реагирует с декарбоксилированным S-аденозилметионином образуя спермидин на первом этапе. Спермидин вновь реагирует со второй молекулой декарбоксилированного S-аденозилметионина образуя спермин. См. рис. 9.16.

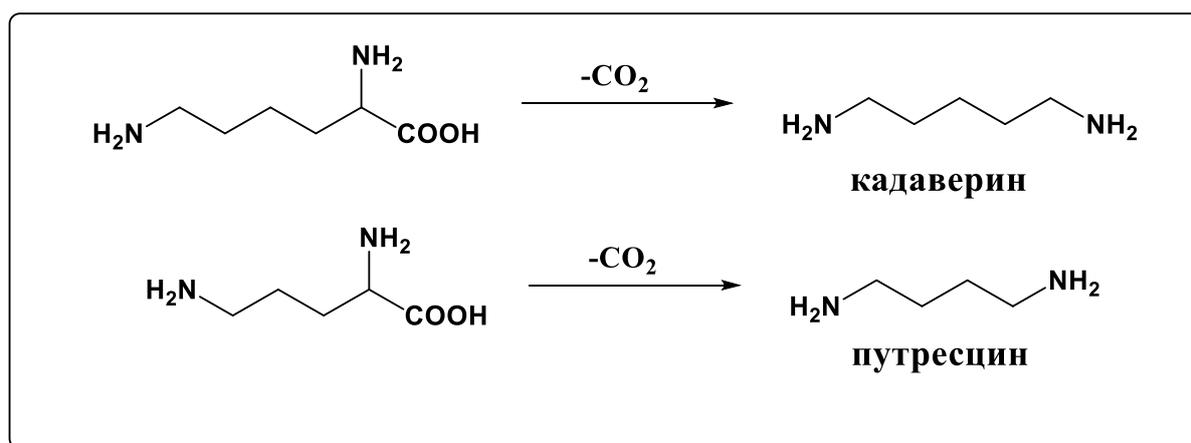


Рисунок 9.16. Декарбоксилирование лизина и орнитина до аминов

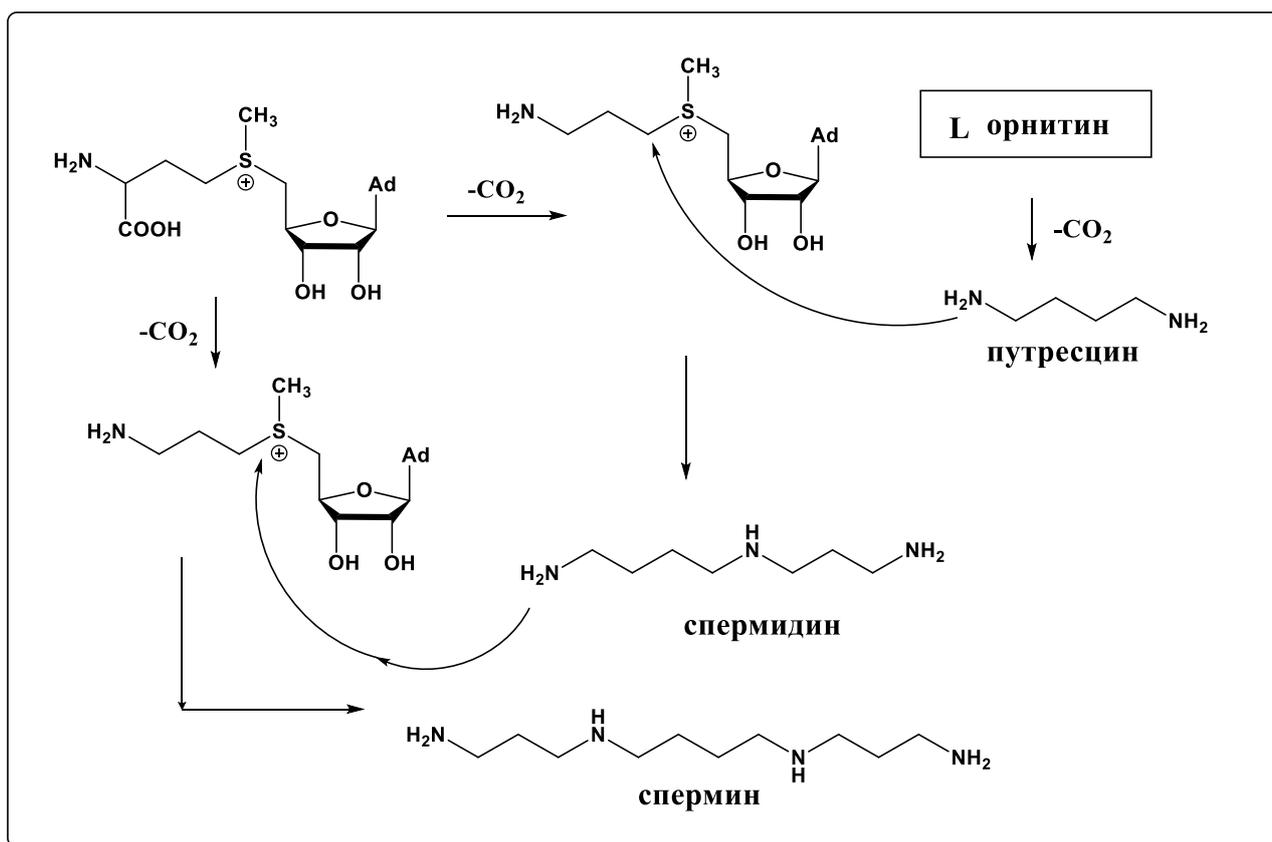


Рисунок 9.17. Схема биосинтеза спермина и спермидина

Катаболизм азота аминокислот. В процессе обмена аминокислот образуется аммиак в существенных количествах, как самый значимый продукт процесса их катаболизма. Продукт токсичный для организма, для работы центральной нервной системы. Его вывод из организма осуществляется превращением аммиака в мочевины – высокорастворимое в воде и водных растворах нетоксичное вещество. Образование аммиака происходит при реакциях переаминирования, при дезаминировании, а также при бактериальном разложении белка и других азот содержащих веществ в жидкостях, секретируемых в желудочно-кишечный тракт. Главный путь удаления азота у человека – в виде мочевины, которая синтезируется в печени, затем поступает в кровь и экскретируется почками.

Образование мочевины является циклическим процессом, где ключевую роль выполняет орнитин (потому процесс чаще всего и называют орнитиновым циклом), который не является протеиногенной аминокислотой, но может быть биосинтезирован реакцией переаминирования глутаминовой кислоты через её γ -полуальдегид. Вначале молекула аммиака связывается действием CO₂ и АТФ до карбамоилфосфата – весьма активного ацилирующего агента, который и вступает далее в реакцию с орнитином, образуя аминокислоту цитруллин.

На следующей стадии, цитруллин конденсируется с аспарагиновой кислотой образуя соответствующее азометиновое производное, которое расщепляется до аргинина и фумаровой кислоты. На последней стадии аргинин гидролизуется при катализе аргиназой до орнитина и мочевины. Таким образом, завершается процесс аммиачной детоксикации и возвращения орнитина на исходную позицию орнитинового цикла. См. рис 9.18.

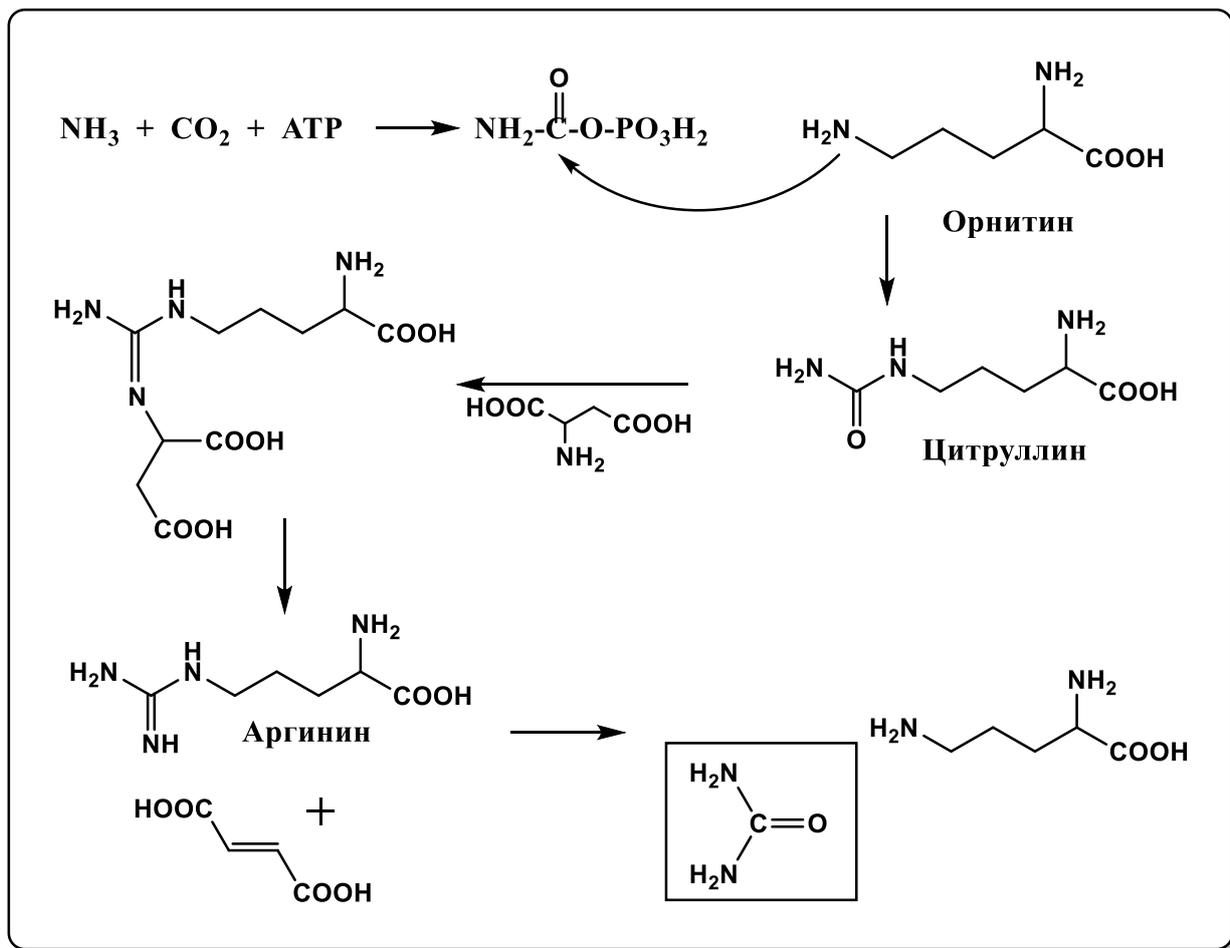


Рисунок 9.18. Схема реакций орнитинового цикла

Порфирины – представляют собой макроциклические соединения, составленные из четырёх пиррольных фрагментов соединёнными между собой $=\text{CH-}$ звеньями, создавая тем самым единую макроциклическую π -систему. Характерными свойствами соединений этого класса является их способность образовывать внутри циклические комплексы с ионами металлов и высокая мобильная хромофорность цикла в целом. Эти свойства позволяют живым организмам формировать специфические коферментные системы – примерами служат железопорфирины, входящие в состав гемоглобина, миоглобина, цитохромов и т. д. Принципиальная схема образования этих коферментов выглядит

следующим образом: достаточно простые функциональные группы ($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{COOH}$) расположены с внешней стороны макроцикла в качестве заместителей; в центре макроцикла координируется атом металла (Mg , Fe , Co и возможны другие); дополнительной донорно-акцепторной связью атом металла, типично для атома железа, координируется с белковой молекулой. Ещё одна координационная связь остаётся вакантной для взаимодействия с реагентами (O_2 , $\text{C}=\text{O}$, CN , H_2O , NH_2 , CH_3 и т. п.). Порфириновый цикл с заместителями и металлом образуют плоскость, белок и реагент располагаются над и под этой плоскостью. См. рис. 9.19.

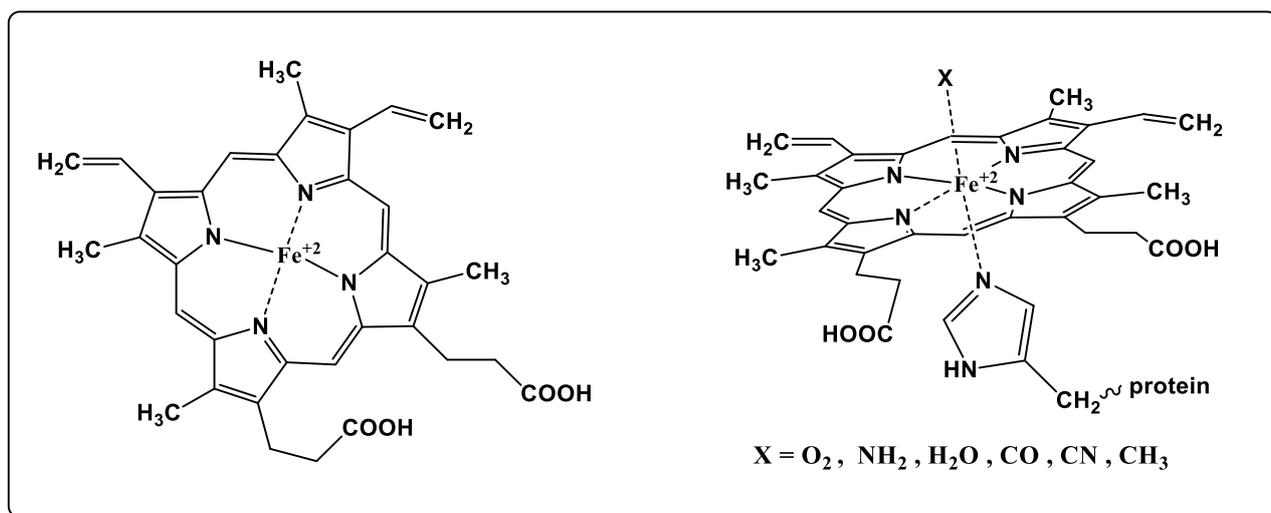


Рисунок 9.19. Структура гемоглобина

Биосинтез порфиринов. Интересно то, что хлорофилл – растительный пигмент фотосинтезирующей системы и гем – железопорфирин гемоглобина синтезируются в живых клетках по общему метаболическому пути. Исходным материалом являются «активный сукцинат» – сукцинил-СоА, образующийся в реакциях цикла Кребса, и аминокислота глицин активированная пиридоксальфосфатом. В результате этой конденсации образуется α -амино- β -кетoadипиновая кислота, которая сразу же декарбоксилируется до δ -аминолевулиновой кислоты. Следующая реакция происходит в цитозоле при катализе цинк содержащим ферментом АЛК-дегидратазой и представляет собой не что иное как двойную конденсацию с образованием производного пиррола, порфобилиногена – непосредственного предшественника порфирина. См. рис. 9.20.

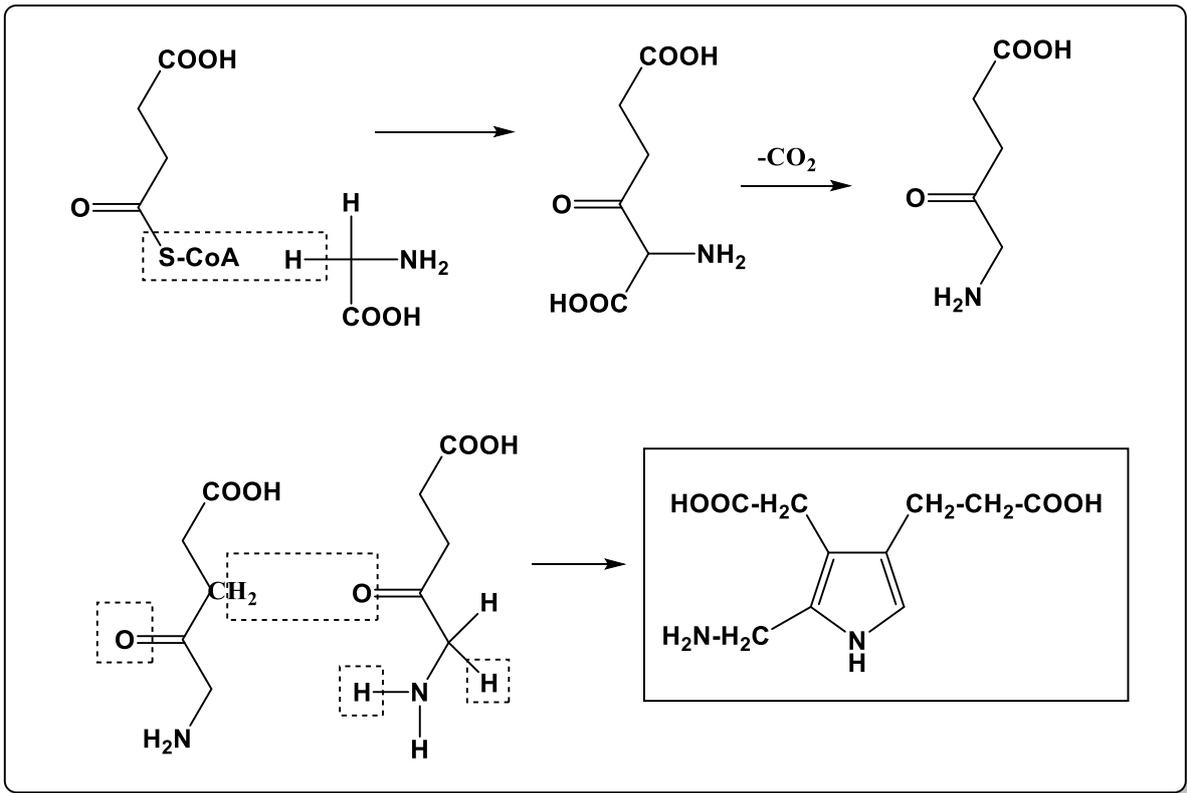


Рисунок 9.20. Схема биосинтетического пути образования порфобилиногена

Четыре молекулы порфобилиногена конденсируются в циклическую систему уропорфириногена отщеплением молекул аммиака. Уропорфириноген является интермедиатом биосинтеза гема, но ещё не имеет единой сопряжённой системы. Такой гидрированный предшественник порфирина легко автоокисляется уже при действии света, образуя π -сопряжённый макроцикл. Химическая модификация внешних функциональных групп осуществляется комплексом последовательных реакций – декарбоксилирования, дегидрирования – образуя протопорфирин. См. рис. 9.21.

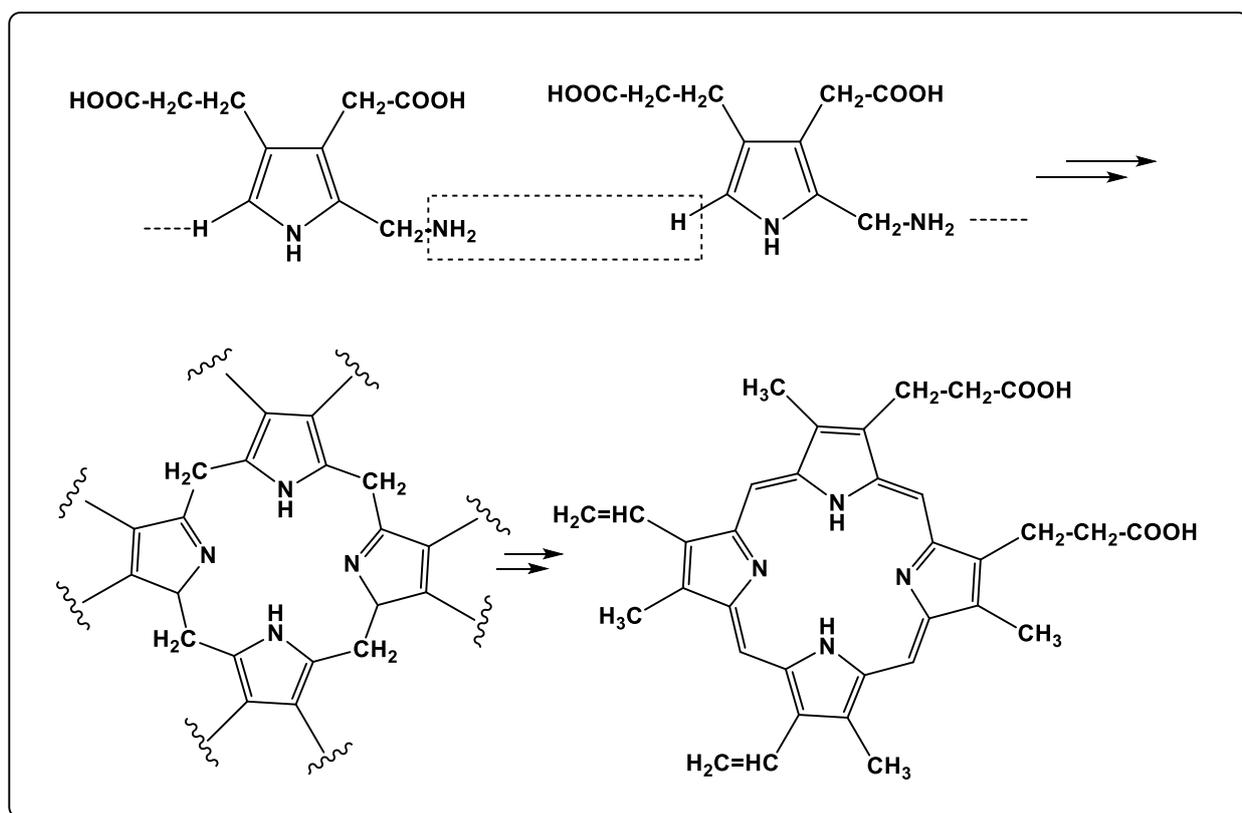


Рисунок 9.21. Схема биосинтеза протопорфирина

Если реакционные стадии образования порфобилиногена протекают в цитозоле, то последние стадии на пути к гему протекают уже в митохондриях, включая завершающий процесс включение в порфириновый цикл атома железа (Fe^{2+}) – это уже гем гемоглобина, который и выполняет свою основную физиологическую функцию в виде кофактора различных оксидаз у животных, обладающих кровообращением.

Одним из существенных моментов в метаболизме гемоглобина является разложение (катаболизм) гема после освобождения его от белковой части. При действии гемоксигеназы + O_2 + NADPH + H^+ удаляется атом железа и окисляется $-\text{CH}=\text{}$ мостик, до CO_2 , между пиррольными фрагментами, содержащими винильные остатки. В результате этого процесса образуется линейный тетрапиррол – биливердин (зелёный пигмент желчи, характерен для птиц и земноводных) – который после восстановления билирубинредуктазой образует билирубин (жёлтый пигмент желчи человека). См. рис. 9.22.

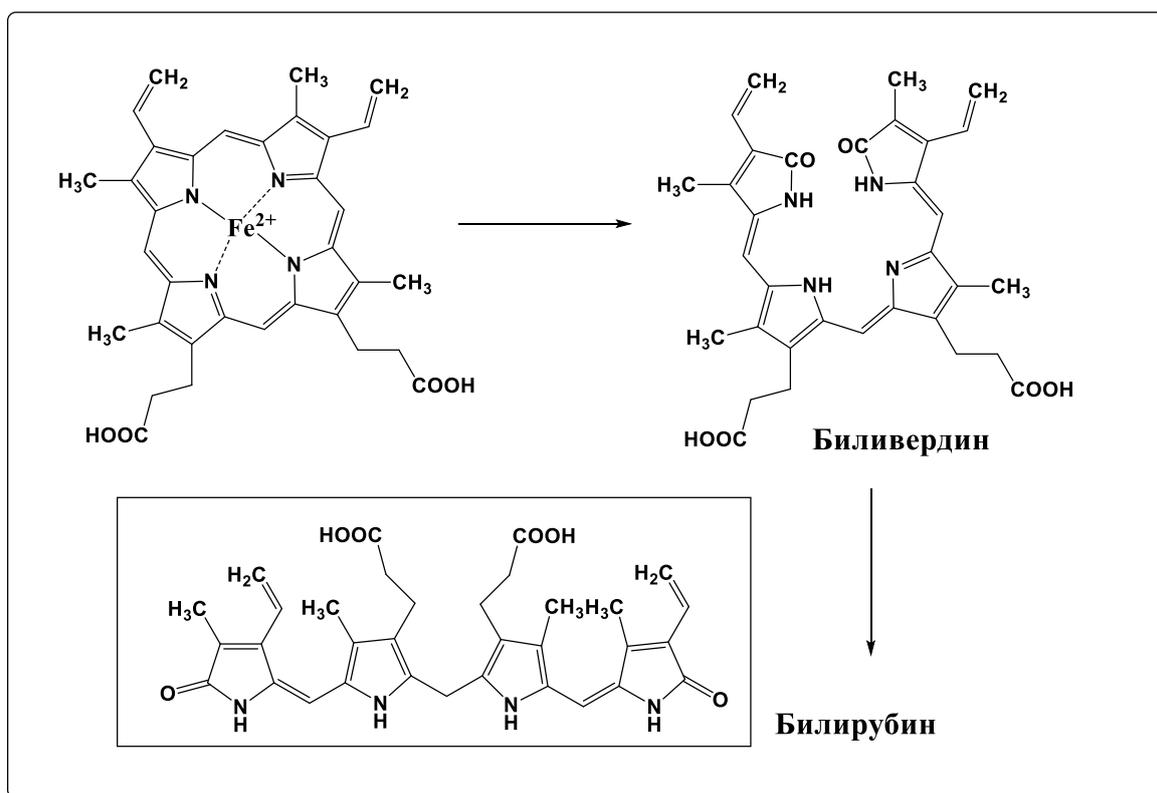


Рисунок 9.22. Катаболизм гема гемоглобина до билирубина

Билирубин и желтуха. Характерная окраска билирубина оказалась важным и специфическим маркёром патологических изменений, которые затрагивают печень (в первую очередь) и другие органы. Это проявление нарушения метаболизма, под названием «желтуха», обязано накоплению избыточного билирубина в организме, который не выводится по причине недостаточности печени и желчевыводящих путей, что связано с целым рядом заболеваний, весьма распространённых у детей и взрослых.

Аминокислоты и биосинтез алкалоидов. Среди всех классов природных соединений класс алкалоидов – один из наиболее многочисленных, а по структурному разнообразию – бесспорно, является лидером в живом мире. Отсюда вытекает и многообразие биосинтетических путей их образования, обусловленное пакетом реакций (образование Шиффовых оснований, реакция Манниха, окислительное сочетание фенолов и др.) и банком предшественников. Среди последних, безусловно ключевыми соединениями являются аминокислоты – как правило протеиногенные (исключением является антраниловая кислота). В соответствии с чем проведена и биохимическая классификация алкалоидов. См. табл. 9.3.

Аминокислотная классификация алкалоидов

Аминокислота	Соответствующие алкалоиды
L-Орнитин	Пирролидины, тропановые алкалоиды, пирролизидины
L-Аспарагиновая кислота	Пиридины, изохиноклидины
L-Лизин	Пиперидины, хинолизидины
L-Фенилаланин	Эфедрин, бензилизохинолины
L-Тирозин	Изохинолины, бензилизохинолины, беталаинвы, циклопептидные алкалоиды
L-Гистидин	Эрготионеин
Антраниловая кислота	Протоалкалоиды, хинолины, хиназолины

В качестве вспомогательных соединений при биосинтезе алкалоидов подключаются первичные продукты фотосинтеза, продукты мевалонового биосинтеза, шикиматы – образуя классы соединений сопряжённого биосинтеза.

Так как абсолютное большинство алкалоидов представлено азотистыми гетероциклами, то им и соответствуют реакции указанные выше в варианте внутримолекулярного циклообразования. Например, лизин предварительно метилируется по удалённой аминогруппе, после чего декарбоксилируется. Первичная аминогруппа N-метил-диамино-пентана окислительно дезаминируется с образованием соответствующего N-метил-5-амино-пентанала, последний и претерпевает внутримолекулярную конденсацию формируя тем самым пиперидиновый цикл. Последующими его функционализациями получают анабазин и седамин. См. рис. 9.23.

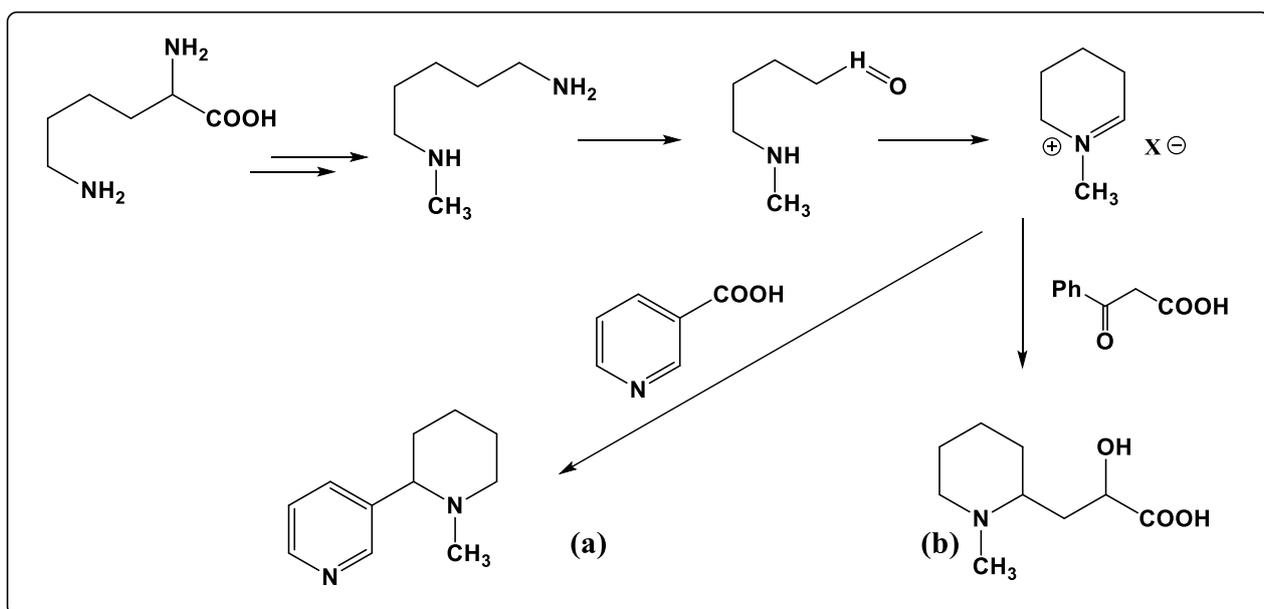


Рисунок 9.23. Схема образования алкалоидов из лизина: а) анабазин, б) седамин

Аналогично лизину в реакциях биосинтеза ведёт себя орнитин, образуя алкалоиды тропанового и пирролидинового типов. Орнитин последовательно подвергается реакциям N-метилирования, декарбоксилирования, окислительно-дезаминирования, внутримолекулярной конденсации. Результатом этой серии превращений (но не конечным продуктом) является соль N-метилпирролиния, которая может присоединять по активированной азометиновой связи генерируемые *in situ* карбанионы. Если в качестве про-карбаниона выступает ацетоуксусная кислота, то через ряд стадий образуется тропановая система; если в этой роли выступает никотиновая кислота – приходим к никотину. См. рис. 9.24.

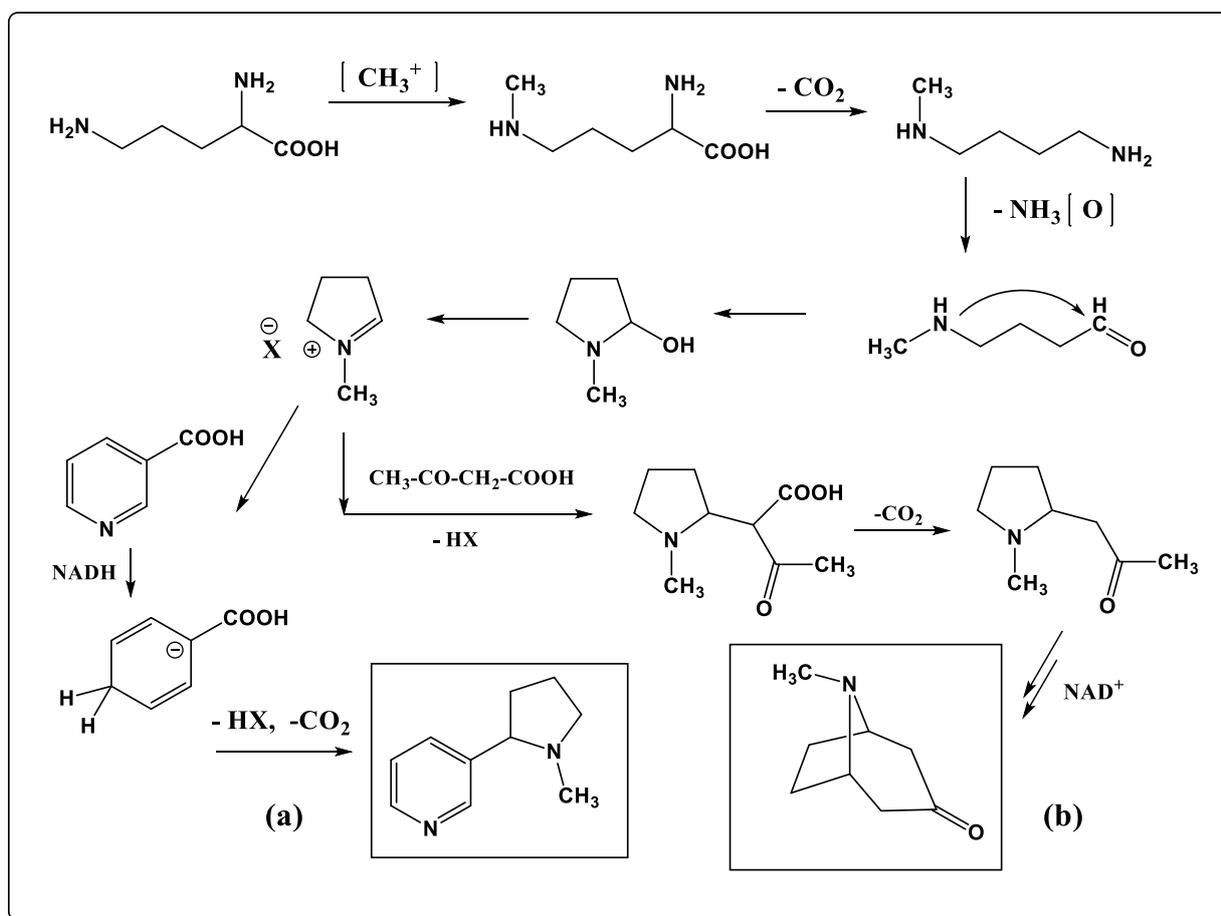


Рисунок 9.24. Схема биосинтеза алкалоидов пирролидинового и тропанового рядов из орнитина: а) никотин, б) тропанон

Алкалоиды, содержащие пиридиновый фрагмент, как правило получают его через никотиновую кислоту (см. рис. 9.23 и 9.24). Кроме того, никотиновая кислота в качестве витамина и кофермента участвует в различных биохимических процессах не связанных с биохимией алкалоидов. Так что её биосинтез имеет ключевое значение и для растений, и для животных. К тому же, её биосинтез так же имеет аминокислотное происхождение, а именно, от аспарагиновой кислоты. На начальном этапе аспарагиновая кислота, конденсируясь с 3-фосфатом глицеринового альдегида, образует дигидрокси-пиперидиндикарбоновую кислоту, которая преобразуется в никотиновую кислоту последовательными реакциями дегидратации и декарбоксилирования. См. рис. 9.25.

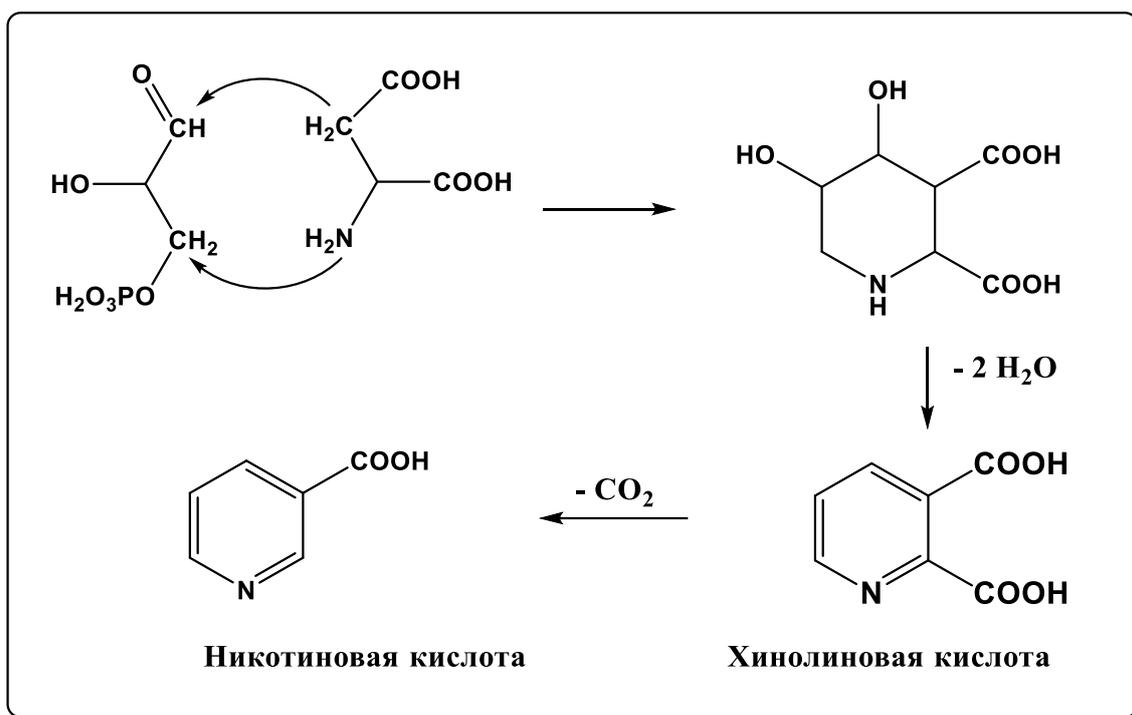


Рисунок 9.25. Схема биосинтеза никотиновой кислоты

Вершиной биохимических синтезов в области алкалоидов можно считать биосинтез морфиновых алкалоидов, который начинается от тирозина. Тирозин гидроксилируется в бензольное кольцо и после дезаминирования образует 3,4-дигидроксифенилпировиноградную кислоту. Параллельно, гидроксильный тирозин декарбоксилируется с образованием дофамина. В результате циклизации по Манниху образуется бензилизохинолиновое производное, которое подвергается внутримолекулярному окислительному сочетанию с образованием частично гидрированной фенантреновой системы. Последующее присоединение фенольного гидроксильного фрагмента по диеновому фрагменту и реакции деметилирования метокси функций приводят к серии морфиновых алкалоидов (алкалоиды опийного мака, *Papaver somniferum* L.) – морфин, кодеин, тебаин. См. рис. 9.26.

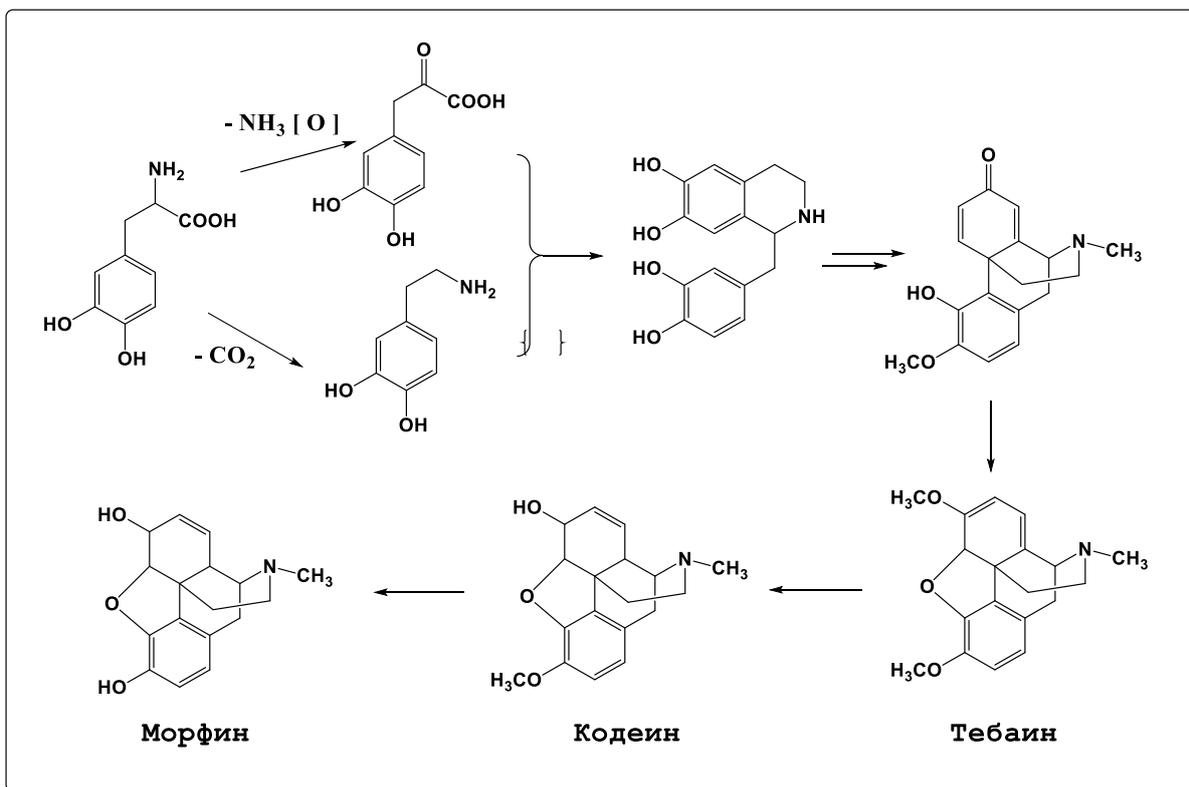


Рисунок 9.26. Принципиальная схема биосинтеза опиумных алкалоидов

Из схемы биосинтеза морфиновых алкалоидов интересно отметить реакции удаления метильных групп из метоксильных функций (тебаин → кодеин → морфин) – в принципе это реакция гидролиза функции простого эфира, требующая жёстких условий, здесь же, в условиях *in vivo*, она протекает легко. Это превращение осуществляется аминокислотным производным, S-аденозилгомоцистеином (SAGC), обладающим высоким сродством к карбокатионам. В выше указанных превращениях SAGC не только осуществляет гидролиз метоксильных групп до гидроксильных, но и синтезирует тем самым S-аденозилметионин (SAM), широко известный кофермент реакций метилирования. См. рис. 9.27.

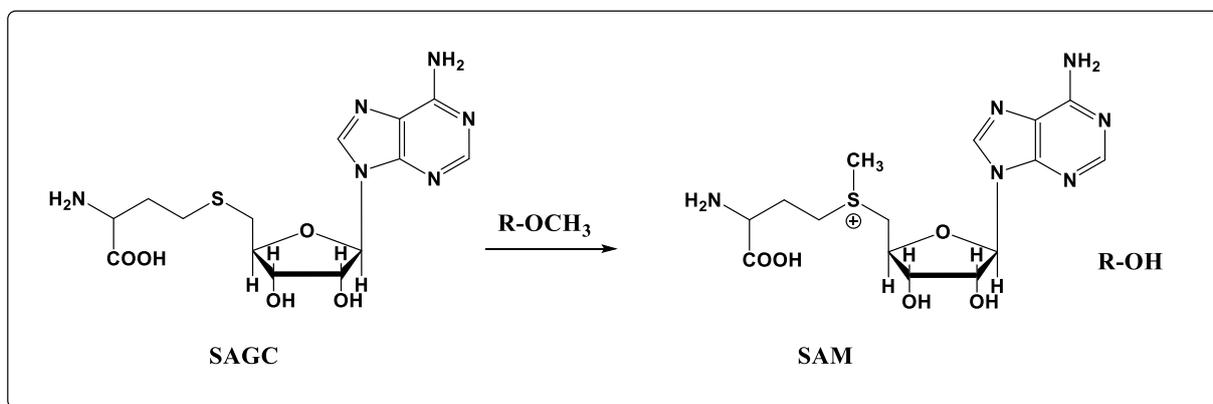


Рисунок 9.27. Реакция деметилирования эфиров с образованием SAM

Патология аминокислотного и белкового обмена. Наиболее часто встречающимися болезнями, связанными с нарушением аминокислотного обмена, являются *фенилкетонурия и альбинизм*. В норме аминокислота фенилаланин с помощью фермента фенилаланингидроксилазы превращается в аминокислоту тирозин, которая в свою очередь под действием фермента тирозиназы превращается в пигмент меланин. При нарушении активности этих ферментов развиваются наследственные заболевания человека фенилкетонурия и альбинизм. Фенилаланин принадлежит к числу незаменимых аминокислот и только часть его расходуется для синтеза белка, основное количество этой аминокислоты окисляется до тирозина. Если соответствующий фермент не активен, то фенилаланин накапливается в сыворотке крови в значительных количествах в виде фенилпировиноградной кислоты, высокая концентрация которой приводит к нарушению формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов в ЦНС. Фенилпировиноградная кислота является нейро-тропным ядом и стимулирует развитие целой серии нарушений высшей нервной деятельности. У больных наблюдается слабая пигментация из-за нарушения синтеза меланина (альбинизм). См. рис. 9.28.

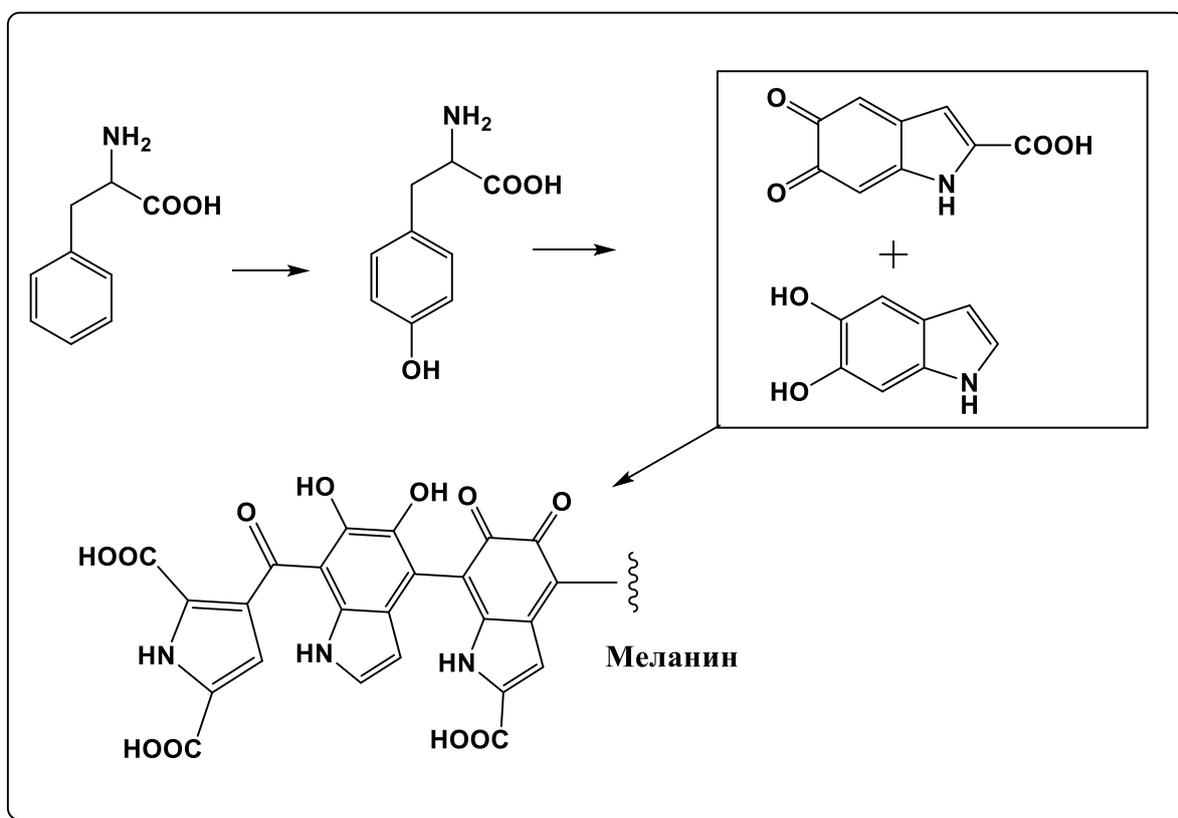


Рисунок 9.28. Схема образования меланина из фенилаланина

Метаболические нарушения цикла мочевины (орнитиновый цикл). Известны метаболические нарушения, обусловленные недостатком того или иного фермента, катализирующих в печени реакции синтеза мочевины (см. рис. 9.18). Поскольку в цикле мочевины аммиак превращается в нетоксичную мочевины, все нарушения синтеза мочевины вызывают аммиачное отравление. Клиническими симптомами, общими для всех нарушений цикла мочевины, являются рвота (у детей), отвращение к богатым белками продуктам, нарушение координации движений, раздражительность, сонливость и умственная отсталость. Клинические проявления и методы лечения всех ниже рассмотренных заболеваний весьма сходны. Значительное улучшение наблюдается при ограничении белка в диете, при этом могут быть предотвращены многие нарушения мозговой деятельности. Пищу следует принимать часто и небольшими порциями, для того чтобы избежать быстрого повышения уровня аммиака в крови. Эти заболевания классифицируются в зависимости от недостатка определённого фермента: гипераммониемия типа-I и гипераммониемия типа II связаны с необеспеченностью реакций связывания аммиака до стадии образования цитруллина; цитруллинемия связана с отсутствием аргининосукцинат-синтазы; аргининосукцинатная ацидурия характеризуется повышенным содержанием аргининосукцината в крови, в спинномозговой жидкости и моче (сопровождается нарушением роста волос, в раннем возрасте приводит к фатальному исходу); гипераргининемия сопровождается повышенным содержанием аргинина в крови и спинномозговой жидкости.

Превращения углеродного скелета аминокислот в амфиболические интермедиаты. В процессе метаболизма аминокислоты не только являются строительными блоками различных биологически важных классов соединений, о чём уже сказано выше, но и могут подключаться к процессам энергетического характера. Установлено, что аминокислоты могут превращаться в углеводы и жиры реакциями амфиболического пути переходов.

Обычно первой стадией катаболизма аминокислот являются реакции удаления α -амино-группы, как правило реакцией переаминирования. Выделяющийся при этом аммиак может утилизироваться либо в анаболических процессах (синтез аминокислот и белка), либо выводится из организма через цикл мочевины. Дезаминированные производные представляют собой окисленные углеводороды, которые включаются в цикл Кребса на той или иной его стадии. Теперь все аминокислоты можно сгруппировать на основе продуктов, образующихся при амфиболическом пути метаболизма – это четыре группы: 1) аминокислоты, образующие α -кето-глутаровую и α -кето-янтарную кислоты (Asp,

Asn, Glu, Gln, Pro, Arg, His); 2) аминокислоты, образующие пировиноградную кислоту (Gly, Ala, Ser, Cys, Thr, Sec); 3) аминокислоты, образующие ацетил-кофермент-А (Tyr, Phe, Lys, Trp); 4) аминокислоты, образующие сукцинил-кофермент-А (Met, Leu, Ile, Val).

Схема катаболизма аминокислот первой группы включает стадии последовательного дезаминирования, начиная с удалённой азотистой функции, и является достаточно общей для соответствующих аминокислот. Образующиеся кето-янтарная и α -кетоглутаровая кислоты могут включаться в цикл Кребса, также в биосинтез α -аминокислот. Например, см. рис. 9.29.

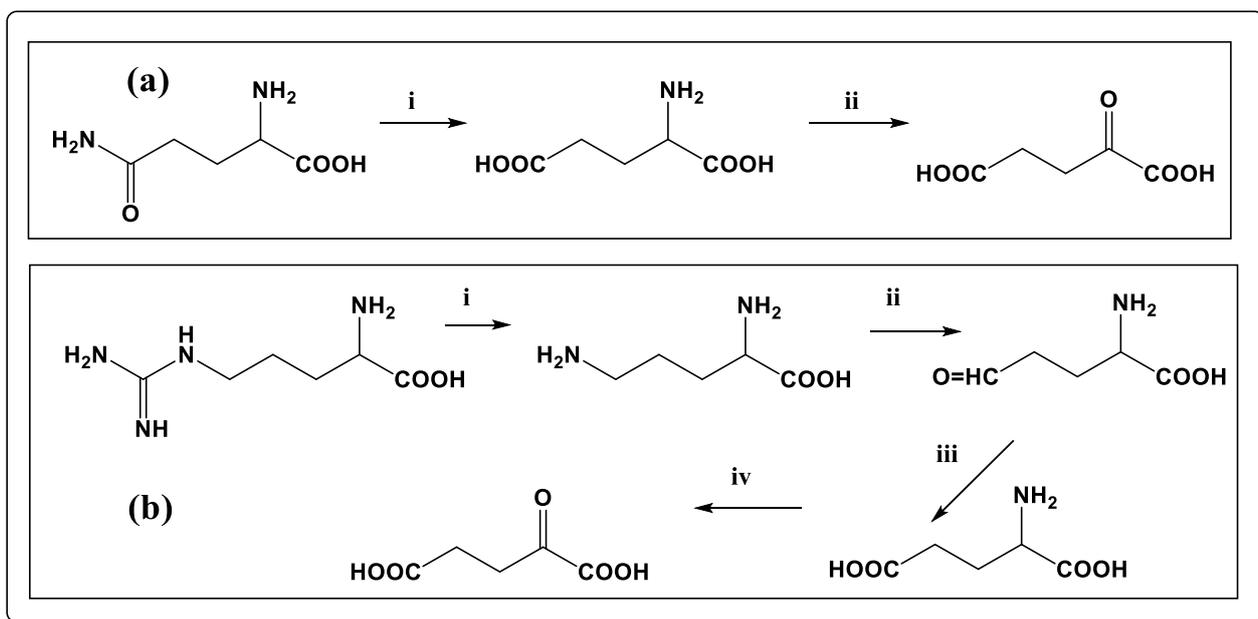


Рисунок 9.29. Катаболизм: а) глутамин (i- глутаминаза, ii – трансаминаза; б) аргинин (i – аргиназа, ii – трансаминаза, iii – глутамат-полуальдегид-дегидрогеназа, iv -трансаминаза)

Реакции катаболизма аминокислот второй группы весьма разнообразны, а объединяет их только продукт, пировиноградная кислота (пируват). Так, глицин сначала трансформируется в серин действием метилен-тетрагидро-фолата, а затем по общей схеме катаболизма серина преобразуется в пируват. Аланин преобразуется в пировиноградную кислоту в одну стадию реакцией переаминирования. В молекуле цистеина сначала сульфидная сера окисляется до сульфидной, далее следуют реакции окислительного дезаминирования и десульфирования. Треонин преобразуется в пируват через стадию превращения его в глицин-серин. См. рис. 9.30.

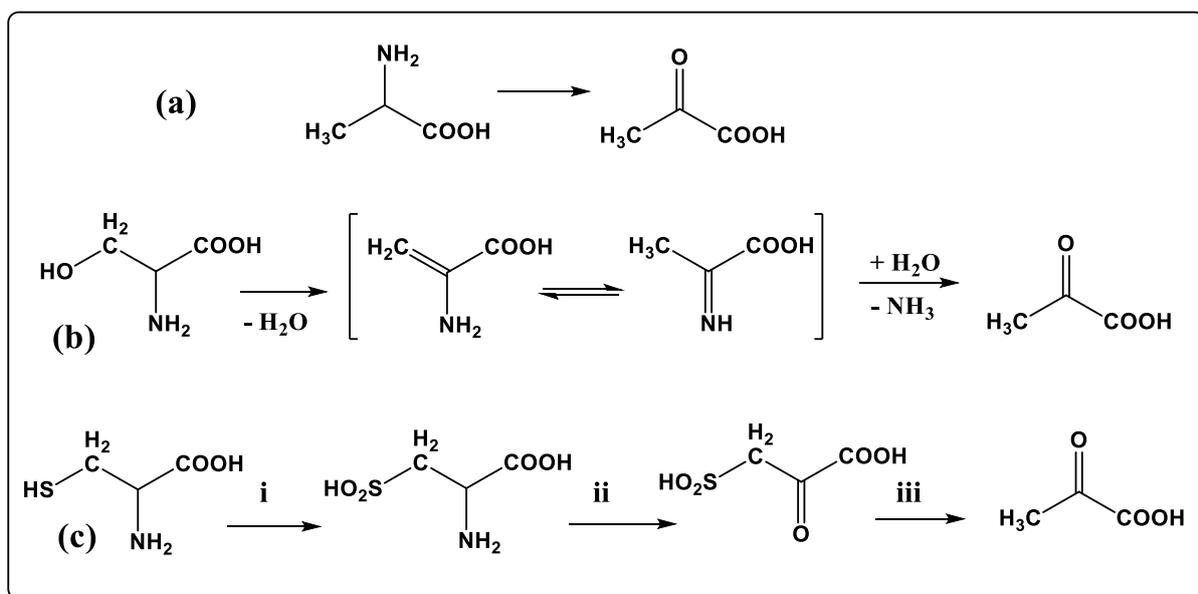


Рисунок 9.30. Катаболизм: а) аланина реакцией окислительного дезаминирования, б) серина, в) цистеина (i – цистеиндиоксигеназа, ii – трансаминаза, iii – десульфиназа)

Полученная во всех этих случаях пировиноградная кислота через стадию образования ацетил-кофермента-А отправляется в цикл Кребса.

В отличие от катаболизма кислот предыдущей группы, которые могут превращаться в ацетил-кофермент-А через стадию образования пирувата; третья группа аминокислот образует активный ацетил минуя эту промежуточную стадию – сюда входят ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин, триптофан), основная аминокислота лизин и нейтральная аминокислота с разветвлённой углеводородной цепочкой лейцин.

Лизину принадлежит наиболее простая схема катаболизма, которой присущ первый этап дезаминирования через процесс удаления ε-аминогруппы (кстати, он не очень прост), и только после образования α-аминоадипиновой кислоты имеет место удаление второй аминогруппы. Полученная α-кетоадипиновая кислота далее декарбоксилируется с участием ацетил-кофермента до производного глутаровой кислоты. См. рис. 9.31.

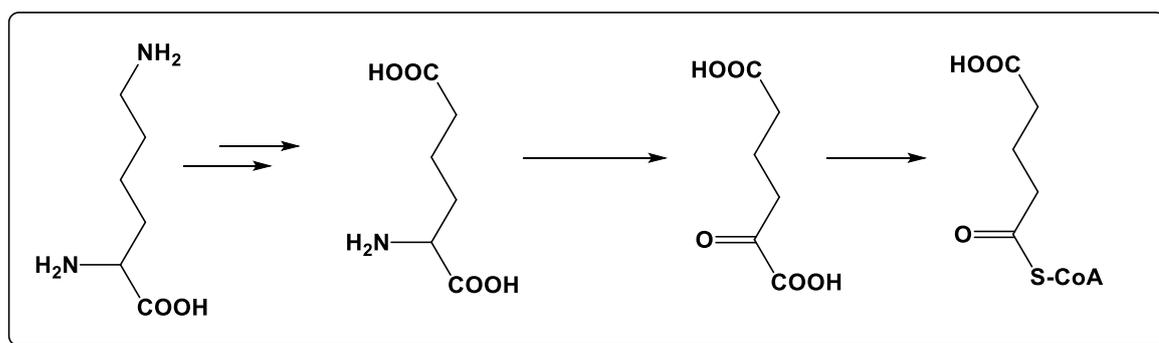


Рисунок 9.31. Схема катаболизма молекулы лизина

Фенилаланин и тирозин катаболизируются практически по одному пути, свойственному тирозину, поскольку фенилаланин сначала преобразуется в тирозин. Пять последовательных ферментативных реакций превращают тирозин в фумаровую и ацетоуксусную кислоты, последняя далее подвергается тиоли- тическому расщеплению до ацетата и ацетил-кофермента-А. См. рис. 9.32.

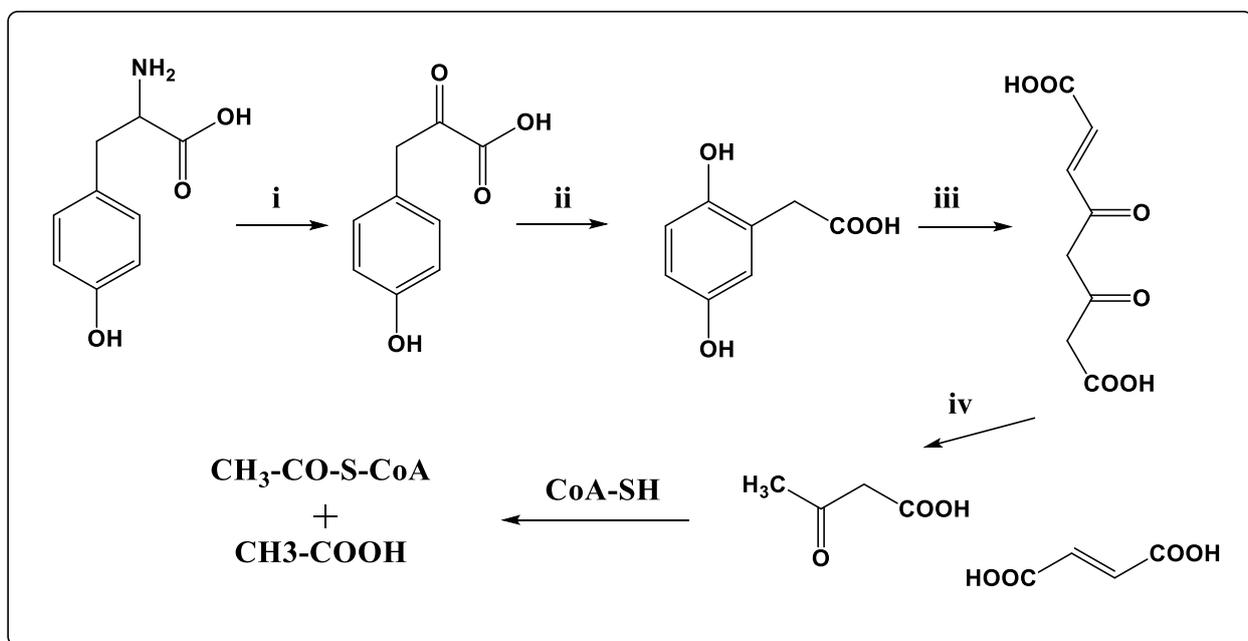


Рисунок 9.32. Схема катаболизма тирозина: i – окислительное дезаминирование с участием пиридоксальфосфата, ii – окислительное декарбоксилирование с участием медь содержащим металлопротеином, iii – окисление гомогентизата железосодержащим металлопротеином, iv – фумарилацетоацетат-гидролаза

Сукцинил-кофермент А в процессе катаболизма образуют следующие аминокислоты: метионин, лейцин, валин и изолейцин.

Метионин на первом, ключевом, этапе образует с АТФ широко известный и вездесущий кофермент S-аденозил-L-метионин (SAM), который участвует в большинстве реакций метилирования, а также образует на различных стадиях катаболизма гомоцистеин, цистатионин, гомосерин и цистеин. В итоге, гомоцистеин приходит к пропионил-СоА, а гомосерин – к α-кето-масляной кислоте. См. рис. 9.33.

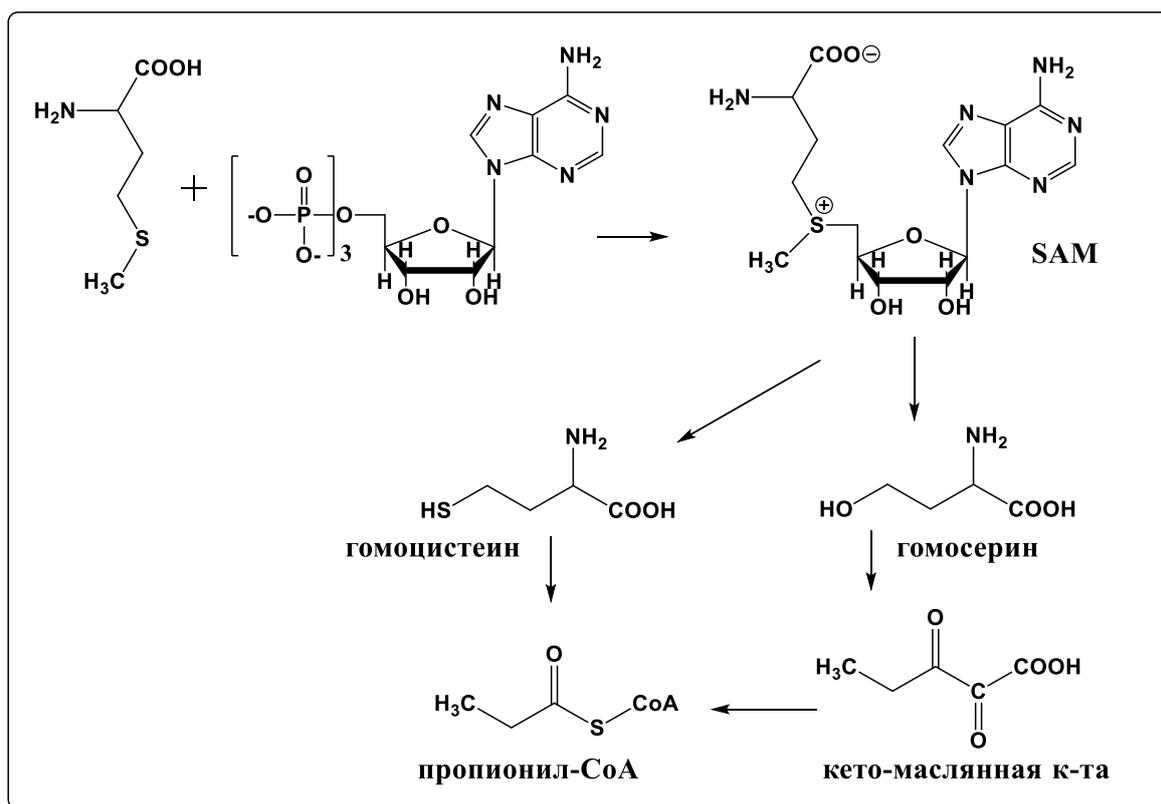


Рисунок 9.33. Схема образования *S*-аденозил-метионина (SAM) и главные пути его катаболизма (катаболизм метионина)

Катаболизм алифатических аминокислот (лейцина, валина, изолейцина) имеет достаточно общий характер трёх первых реакций – первая реакция окислительного дезаминирования образует соответствующие α-кетокислоты, вторая реакция окислительного декарбоксилирования образует соответствующие ацил-СоА-тиоэфиры и третья реакция, дегидрогенирование, приводит к α-β-ненасыщенным тиоэфирам ацил-СоА. См. рис. 9.34.

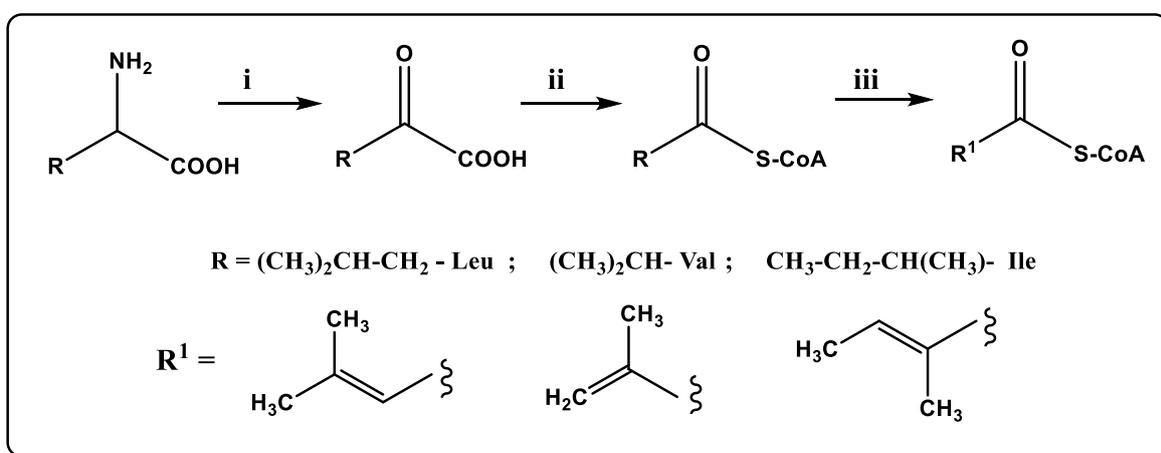


Рисунок 9.34. Первые три стадии катаболизма лейцина, валина и изолейцина (i – окислительное дезаминирование, ii – окислительное декарбоксилирование, iii – дегидрогенирование)

Следующий, финальный, этап метаболизма лейцина, валина и изолейцина также может быть описан общим блоком из трёх реакций с вариациями на каждый конкретный случай. Этот блок представлен следующими превращениями: а) гидратация олефинового фрагмента, б) окисление полученной спиртовой функции, в) расщепление молекулы на фрагменты утилизируемые либо в цикле Кребса, либо в последующих, уже анаболических, реакциях. Рассмотрим этот блок реакций на примере катаболизма изолейцина. См. рис. 9.35.

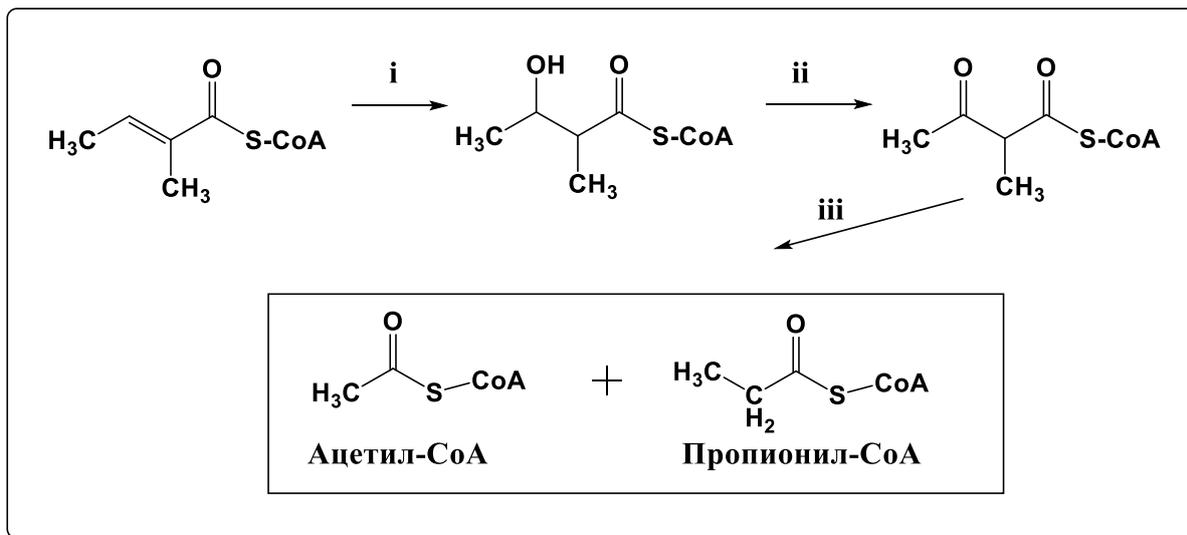


Рисунок 9.35. Конечный этап катаболизма изолейцина: *i* – гидратация тиглил-СоА, катализируемая кроназой; *ii* – дегидрогенирование α-метил-β-гидроксибутирил-СоА; *iii* – тиолиз α-метилацетоацетил-СоА

Патология катаболизма углеродного скелета аминокислот. Многие нарушения катаболизма аминокислот чаще всего наблюдается у детей и нередко заканчиваются фатальным исходом в раннем возрасте; а при отсутствии соответствующего лечения могут вызвать необратимые изменения мозга. Как правило, нарушения катаболизма аминокислот связано с малой активностью тех или иных ферментов (или даже полным их отсутствием) по отношению к определённым аминокислотам. Здесь выжны предельно ранняя диагностика с последующей диетой, бедной теми аминокислотами, катаболизм которых нарушен. Ниже рассмотрим наиболее серьёзные нарушения катаболизма аминокислот.

Гистидинемия – метаболическое нарушение катаболизма гистидина, обусловленное дефицитом фермента гистидиназы, который катализирует процесс дезаминирования гистидина – первая реакция на пути катаболизма гистидина.

Свыше половины больных гистидинемией характеризуются умственной отсталостью и дефектами речи.

Первичная гипероксалурия – метаболическое нарушение катаболизма глицина, которое сопровождается образованием щавелевой кислоты (оксалата) и соответственно оксалатных камней в мочевыводящих путях; далее развивается нефрокальциноз и рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей. Летальный исход наступает в детском или молодом возрасте от почечной недостаточности или гипертонии. Метаболический эффект состоит в нарушении катаболизма глиоксилата до аммиака и CO_2 , катализируемое глицинсинтазным комплексом, вследствие этого избыток глиоксиловой кислоты окисляется до щавелевой кислоты. См. рис. 9.36.

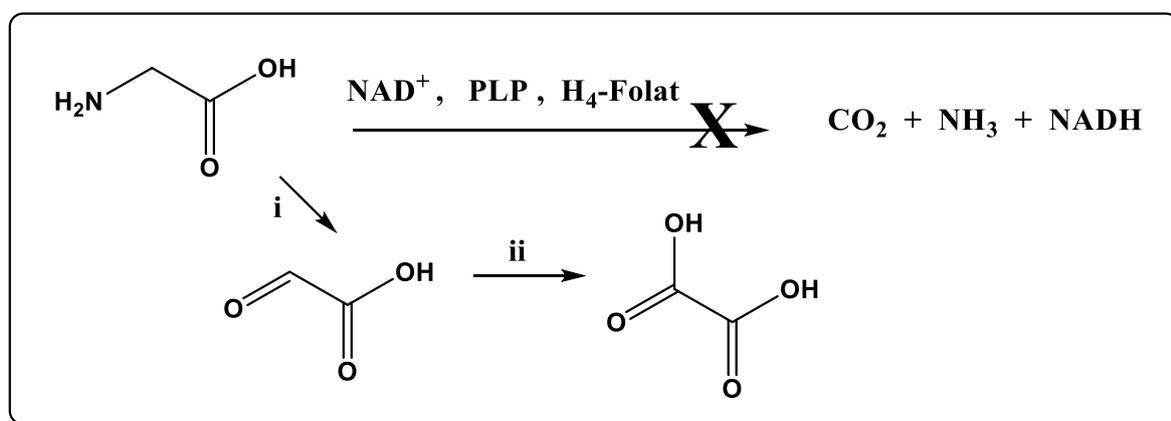


Рисунок 9.36. Катаболизм глицина: верхняя строка – нормальный путь, нижняя строка – путь щавелевой кислоты (i – окислительное дезаминирование, ii – любая оксидаза)

Нарушение метаболизма серосодержащих аминокислот, в связи с которыми отметим здесь три следующих заболевания. *Цистинурия*, называемая ещё цистин-лизинурия (повышенная экскрекция цистеина наряду с азотистыми аминокислотами, лизином, аргинином и орнитинном) – сопровождается образованием цистеиновых камней в почечных канальцах. *Цистиноз*, наследственное заболевание, при котором наблюдается образование формирования кристаллов цистина во многих тканях и органах, которое сопровождается повышенным содержанием в моче всех аминокислот. В итоге, нарушается целый ряд функций почек – летальный исход обычно наступает в раннем возрасте при явлениях острой почечной недостаточности. *Гомоцистинурии (I–IV)* – связаны с дефектами ферментов, обеспечивающих нормальный метаболизм метионина, сопровождающиеся повышенным содержанием гомоцистина. Возможной причиной нарушения метаболизма метионина может служить гиповитаминоз B_6 и B_{12} ,

а также фолиевой кислоты. Диета с низким содержанием метионина может предотвратить патологические изменения, если она соблюдается с раннего возраста.

Нарушение метаболизма тирозина характеризуется накоплением метаболитов, снижающих активность ряда ферментов нормального пути катаболизма его. *Тирозинемия типа I (тирозиноз)*, *тирозинемия типа II (синдром Рихнера-Ханхарта)* и *тирозинемия новорожденных* определяются дефектами ферментов: тирозинтрансаминазы, гидроксифенилпируват-гидроксилазы, гомогентизат-оксидазы и фумарилацетоацетат-гидролазы. Т. е. катаболизм тирозина может быть нарушен практически на любом его этапе (см. рис. 9.32) и патологии всех этих отклонений достаточно серьёзные.

Главное метаболическое нарушение катаболизма фенилаланина состоит в блокировании превращения его в тирозин, следствием чего является *фенилкетонурия*. В результате процесс замыкается на стадии реакции переаминирования с образованием главного метаболита, токсичной фенилпировиноградной кислоты (фенилпирувата) Клинические симптомы – умственная отсталость, припадки, психозы, экзема, «мышинный» запах. Заболевание наследственное.

Описаны два типа метаболического нарушения катаболизма лизина – периодическая *гиперлизинемия* с сопутствующей гипераммониемией и стойкая гиперлизинемия без сопутствующей гипераммониемии. Заболевания характеризуются достаточно тяжёлыми последствиями – тяжёлый криз и коматозное состояние, умственная отсталость. Оба они являются следствием дефектности ферментов, осуществляющих катаболизм лизина до ацетоацетил-СоА, и в обоих случаях первичное нарушение, вероятно, блокирует превращение лизина и α-кето-глутаровой кислоты в сахаропин. См. рис. 9.37.

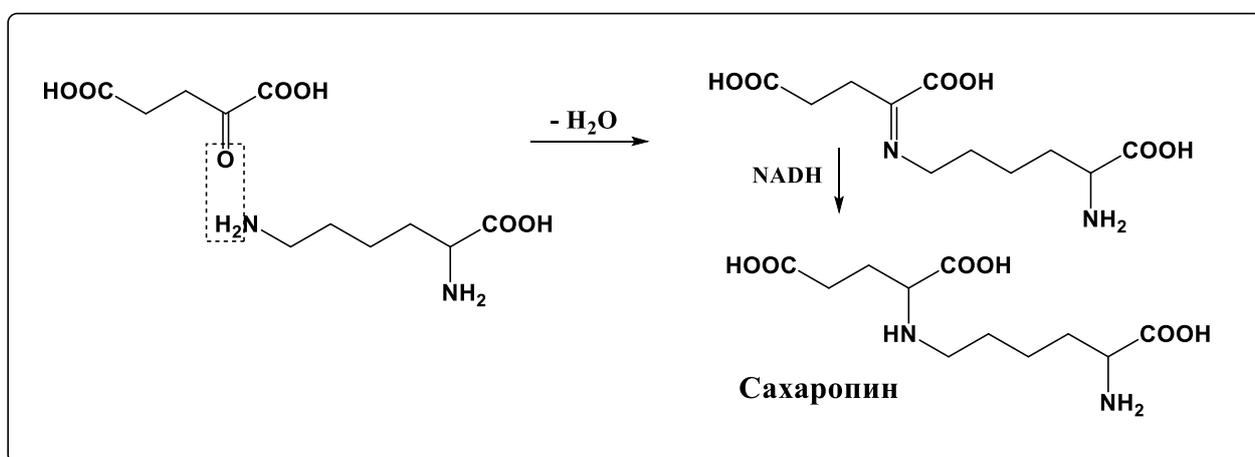


Рисунок 9.37. Блокируемый участок катаболизма лизина

Метаболические нарушения катаболизма триптофана (*болезнь Хартнупа*), наследственное нарушение, характеризуется появлением сыпи на коже, как при пеллагре (недостаточность витамина РР), перемежающейся мозжечковой атаксией, и умственной отсталостью, а также поражением печени и желудочно-кишечного тракта. Сопровождается образованием значительных количеств индолацетата (α -N-[индол-3-ацетил]глутамин) и неусвоенного триптофана. См. рис. 9.38.

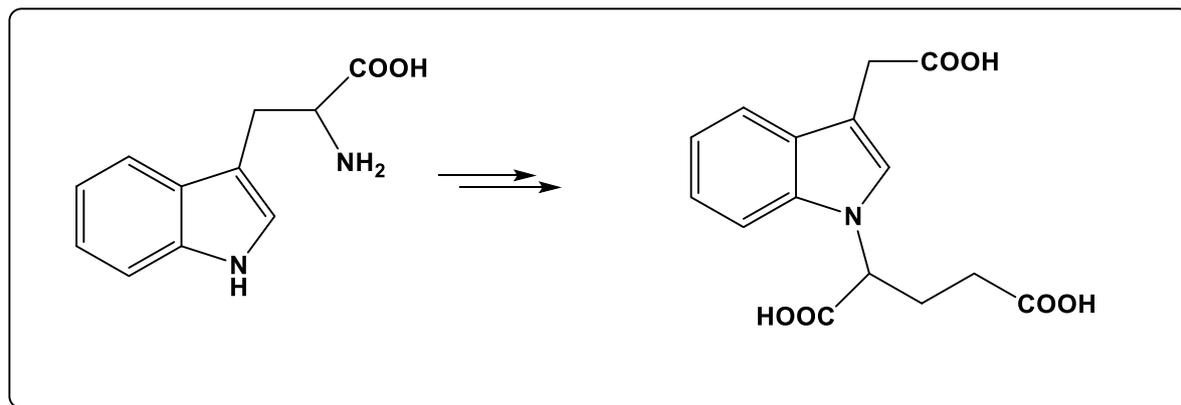


Рисунок 9.38. Превращение триптофана в индолацетат

Метаболические нарушения катаболизма разветвлённых аминокислот (Leu, Ile, Val). Известно четыре метаболических нарушения катаболизма этих аминокислот, из которых наиболее обстоятельно изучена болезнь «кленового сиропа», названная так в связи с тем, что запах мочи таких больных имеет характерный запах кленового сиропа или жжёного сахара. В биохимическом плане, заболевание характеризуется повышенным содержанием указанных аминокислот и соответствующих им α -кетокислот в плазме и в моче. Поэтому болезнь ещё определяют как *кетонурия разветвлённых аминокислот*. Это заболевание выделяется ещё тем, что метаболическое нарушение является общим для всех трёх аминокислот, а именно – отсутствие или сильное снижение активности декарбоксилазы α -кетокислот, катализирующей превращение всех трёх разветвлённых аминокислот в ацил-СоА-тиоэфиры с выделением CO_2 . Отмечено также присутствие в моче разветвлённых α -гидроксикислот, образующихся восстановлением соответствующих α -кетокислот, что вписывается в общую схему нарушения их катаболизма. См. рисунок 9.34 – блокирована стадия (ii). Заболевание определено для детей в раннем возрасте, при отсутствии лечения летальный исход наступает к концу первого года жизни, у выживших детей отмечены выраженные нарушения мозговой деятельности.

Гипервалинемия обусловлена нарушением переаминирования валина (рис. 9.34 – блокирована стадия i), тогда как катаболизм лейцина и изолейцина не нарушается. *Скачкообразная кетонурия* – одна из форм болезни «кленового сиропа», ослабленная форма. *Изовалериановая ацидемия* как результат нарушения катаболизма лейцина, который прерывается на стадии дегидрогенизации изовалериал-СоА (рис. 9.34 – блокирована стадия iii).

Глава 10. Метаболизм нуклеиновых кислот (ДНК и РНК)

Усвоение. Нуклеиновые кислоты поступают в организм с пищей главным образом в составе нуклеопротеинов и высвобождаются в результате действия протеолитических ферментов кишечника. Панкреатический сок содержит комплекс ферментов типа гидролаз, который расщепляют ДНК и РНК последовательно до: нуклеотиды → нуклеозиды → пуриновые и пиримидиновые основания → окисленные продукты (пурины до мочевой кислоты; пиримидины до аммиака и углекислого газа, а также β-аланина и β-аминоизомасляной кислоты). См. рис. 10.1 и рис. 10.2.

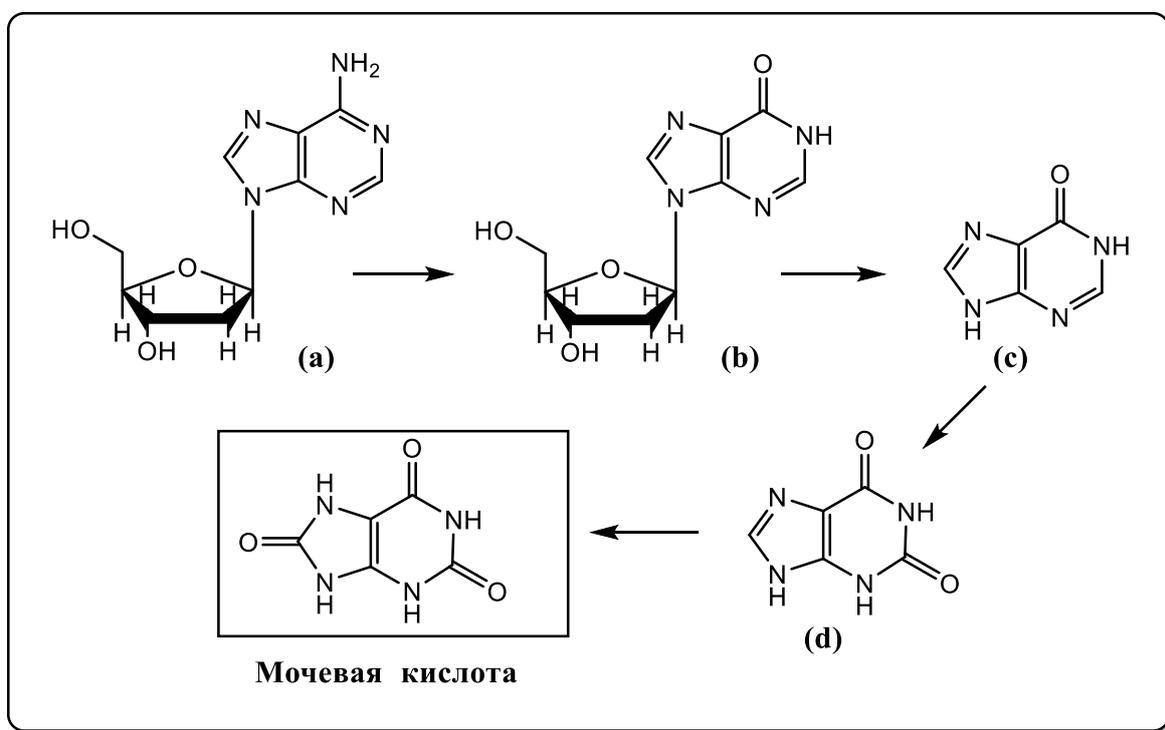


Рисунок 10.1. Катаболизм пуриновых нуклеозидов, на примере аденозина:

a) аденозин, b) инозин, c) гипоксантин, d) ксантин

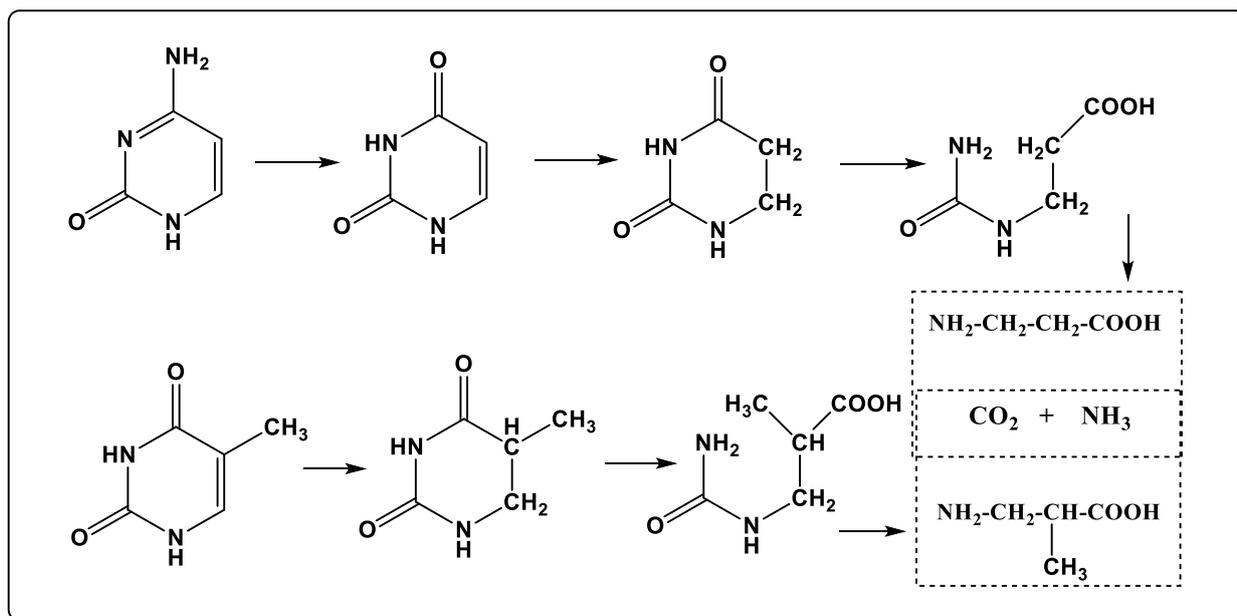


Рисунок 10.2. Катаболизм пиримидиновых нуклеозидов на примере цитозина (верхняя строка) и тимина (нижняя строка), общий продукт для обоих путей – аммиак и углекислота, по верхней строке образуется β -аланин, по нижней β -аминоизомасляная кислота (можно назвать α -метил- β -аланин, чтобы подчеркнуть родство обоих путей катаболизма)

Из этой схемы очевидно, что никакие интермедиаты или фрагменты ДНК и РНК, поступившие с питанием, не усваиваются организмом человека и, соответственно, не используются в последующих биосинтезах нуклеиновых кислот уже в организме «хозяина». А, следовательно, биосинтез пуриновых и пиримидиновых оснований, их нуклеозидов, их нуклеотидов и в конце концов ДНК и РНК совершается в организме хозяина *de novo*, т. е. с самого начала. А это значит – из аминокислот.

Биосинтез пуриновых нуклеотидов *de novo* начинается от PRPP, в котором при действии глутамина пирофосфатный фрагмент замещается на аминогруппу с последующим амидированием её глицином. В полученный глицинамид-рибонуклеотид (GAR) с помощью формил-фолата вводится формильная функция, образуя формилглицинамидрибонуклеотид (FGAR), в котором глутамин замещает карбонильную функцию на аминную реакцией переаминирования и далее уже следует внутримолекулярная конденсация, приводящая к созданию имидазольного фрагмента (AIR – 5-аминоимидазолрибонуклеотид) будущего пурина. См. рис. 10.3.

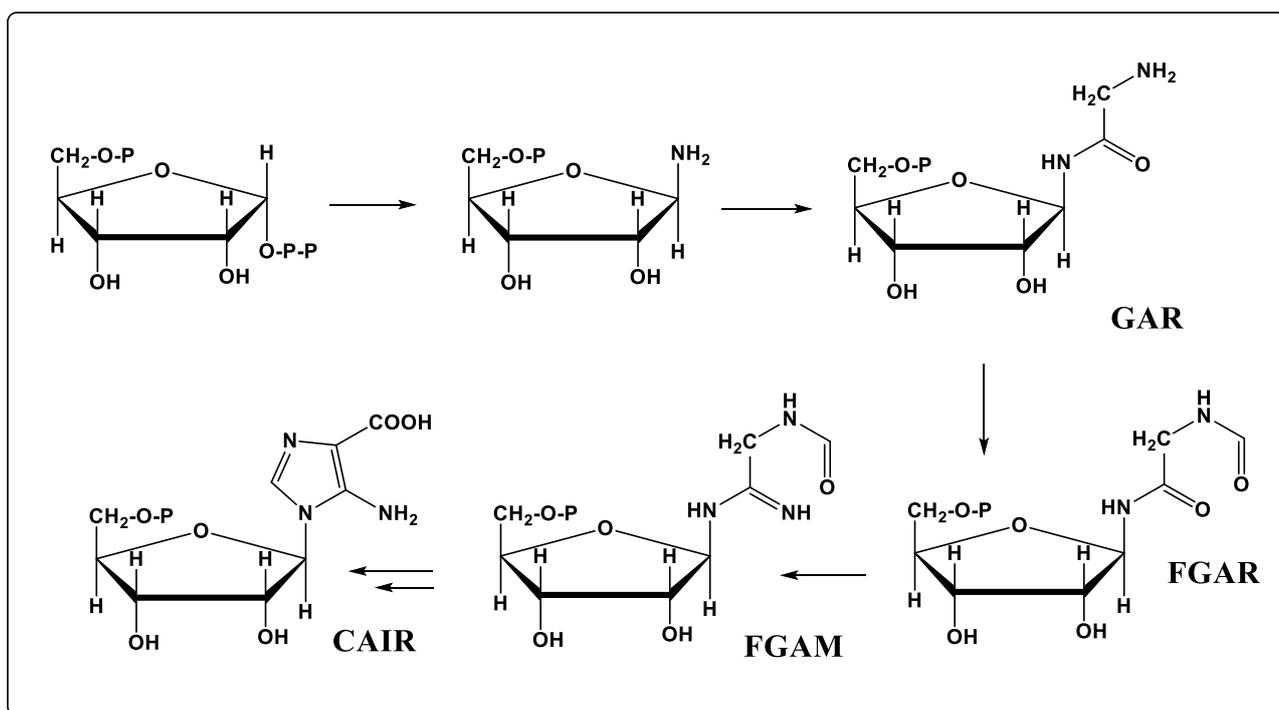


Рисунок 10.3. Схема реакций биосинтеза пуринового нуклеотида – его первого этапа – образования имидазольного фрагмента

Формирование пиримидинового фрагмента пурина начинается с амидирования карбоксильной группы молекулы CAIR действием аспарагиновой кислоты с последующим формилированием аминной функции – теперь молекула N-формиламиноимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид (FAICAR) готова для формирования пиримидинового фрагмента молекулы пурина внутримолекулярной конденсацией. Так образуется первый интермедиат (инозинат, IMP) с полностью готовым пуриновым циклом синтетического пути пуриновых нуклеотидов. См. рис. 10.4.

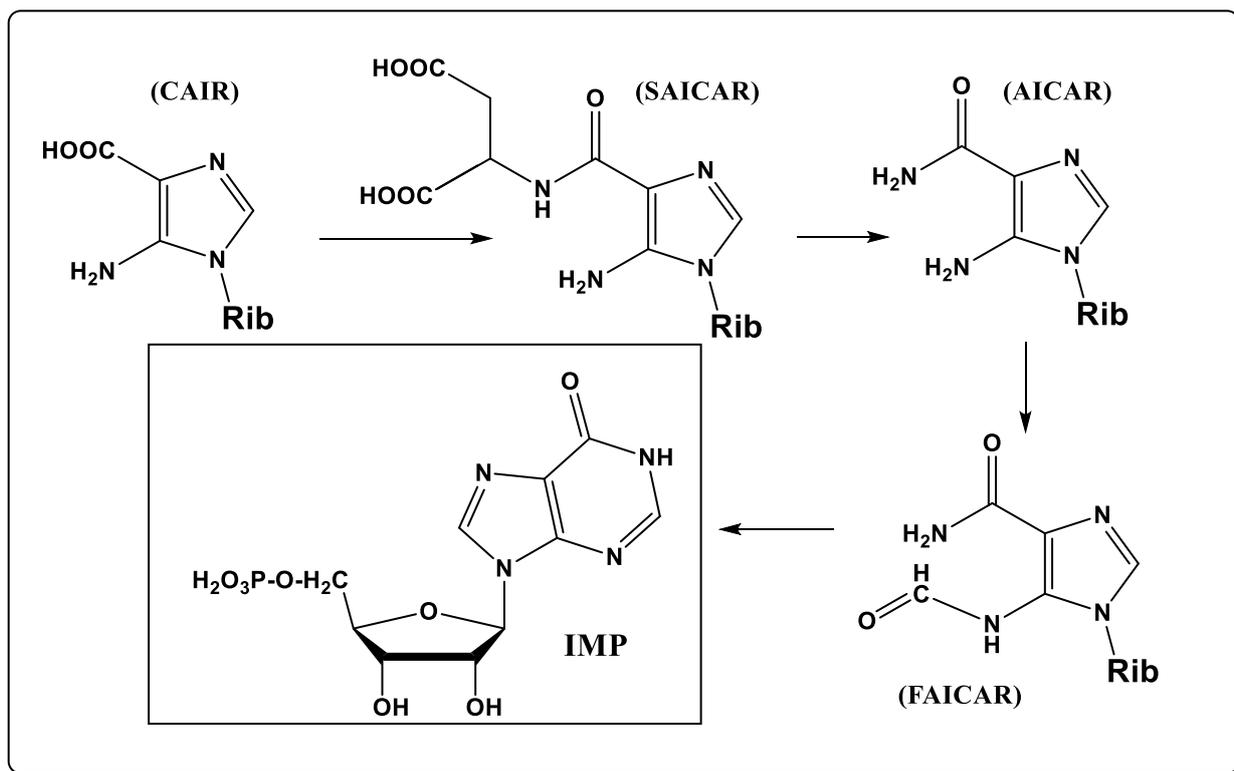


Рисунок 10.4. Схема образования пуриновых нуклеотидов на примере биосинтеза инозинмонофосфата (IMP): Rib – рибоза, SAICAR – N-сукцинил-5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид, AICAR – 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид. CAIR и FAICAR см. в тексте выше

Инозинмонофосфат является общим предшественником двух других пуриновых нуклеотидов – гуанозинмонофосфата (GMP) и аденозинмонофосфата (AMP). В обоих вариантах имеют место реакции переаминирования инозинмонофосфата аминокислотами – аспарагиновой кислотой на пути к аденозинмонофосфату, глутамином на пути к гуанозинмонофосфату. В последнем случае IMP предварительно окисляется до ксатозинмонофосфата (XMP). См. рис. 10.5. и рис. 10.6.

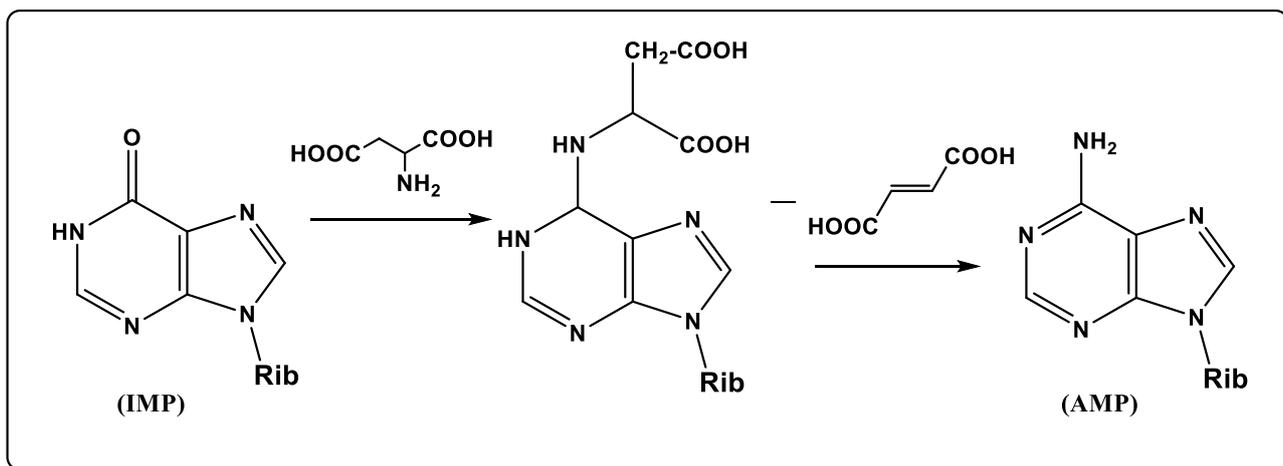


Рисунок 10.5. Биосинтез аденозинмонофосфата (AMP) из инозинмонофосфата (IMP)

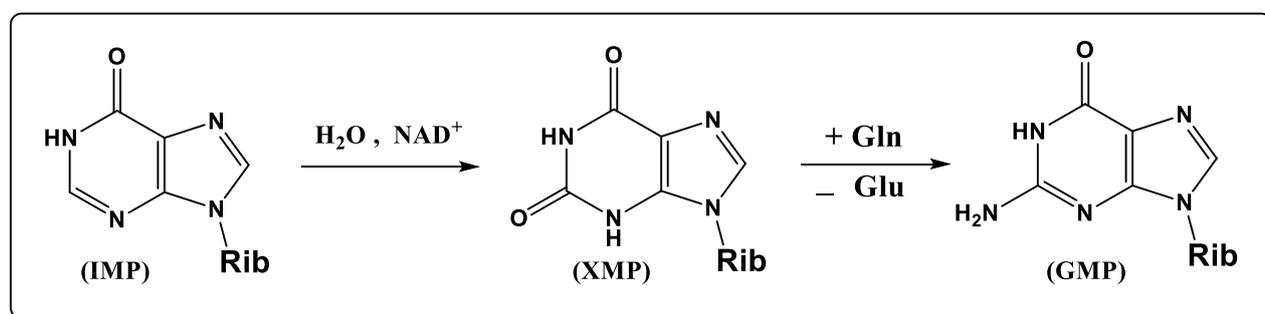


Рисунок 10.6. Биосинтез гуанозинмонофосфата (GMP) из инозинмонофосфата (IMP)

Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов несколько проще сравнительно с пуринами, но при этом оба пути имеют ряд общих предшественников – CO₂, аспарагиновая кислота, глутамин, 5-фосфорибозил-1-пирофосфат (ФРПФ). В ряде случаев необходимо присутствие тетрагидрофолиевой кислоты, как переносчика одноуглеродных фрагментов. В отличие от пуринового пути, где синтез начинается с рибозного фрагмента, на пиримидиновом пути этот фрагмент включается в молекулу на последних этапах. Синтез пиримидинового цикла начинается с образования карбамоилфосфата, который взаимодействует с аспарагиновой кислотой образуя карбамоиласпарагиновую кислоту (КАК). На втором этапе имеет место внутримолекулярная реакция амидирования с образованием циклической структуры дигидрооротовой кислоты (ДГОК), которая после дегидрирования образует оротовую кислоту (ОК) – пиримидиновый цикл готов. См. рис. 10.7.

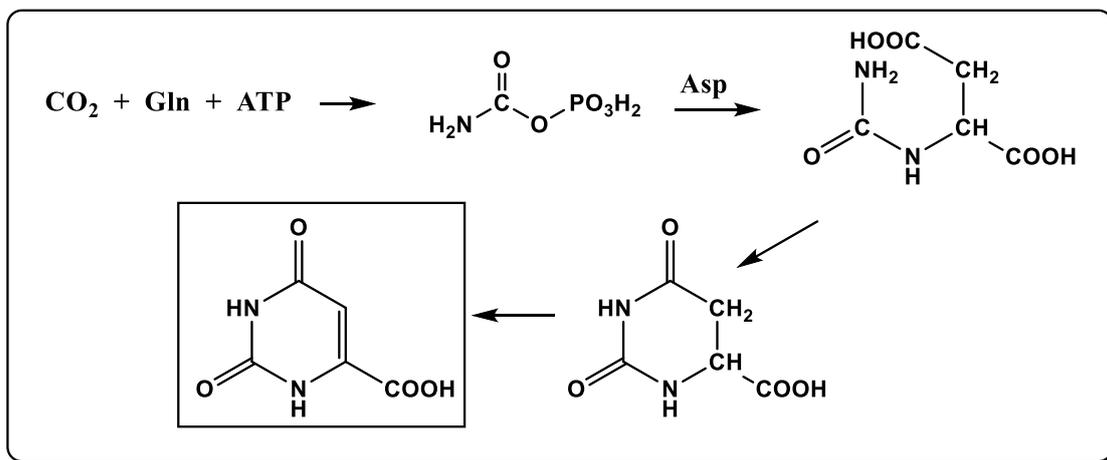


Рисунок 10.7. Биосинтез оротовой кислоты

Далее следуют реакции функциональной модификации оротовой кислоты – введение фрагмента фосфорирбозы действием ФРПФ и декарбоксилирование – образуется первый пиримидиновый нуклеотид, уридинмонофосфат (UMP). Далее, уридиновый фрагмент подвергается переаминированию действием глутамина, что в итоге образует цитидинтрифосфат (CTP). В свою очередь, уридинмонофосфат сначала дегидроксилируется с преобразованием фуранового фрагмента в дезоксифурановый, а потом метилируется действием метилен-тетрагидрофолевой кислоты с образованием тимидинмонофосфата (TMP). См. рис. 10.8.

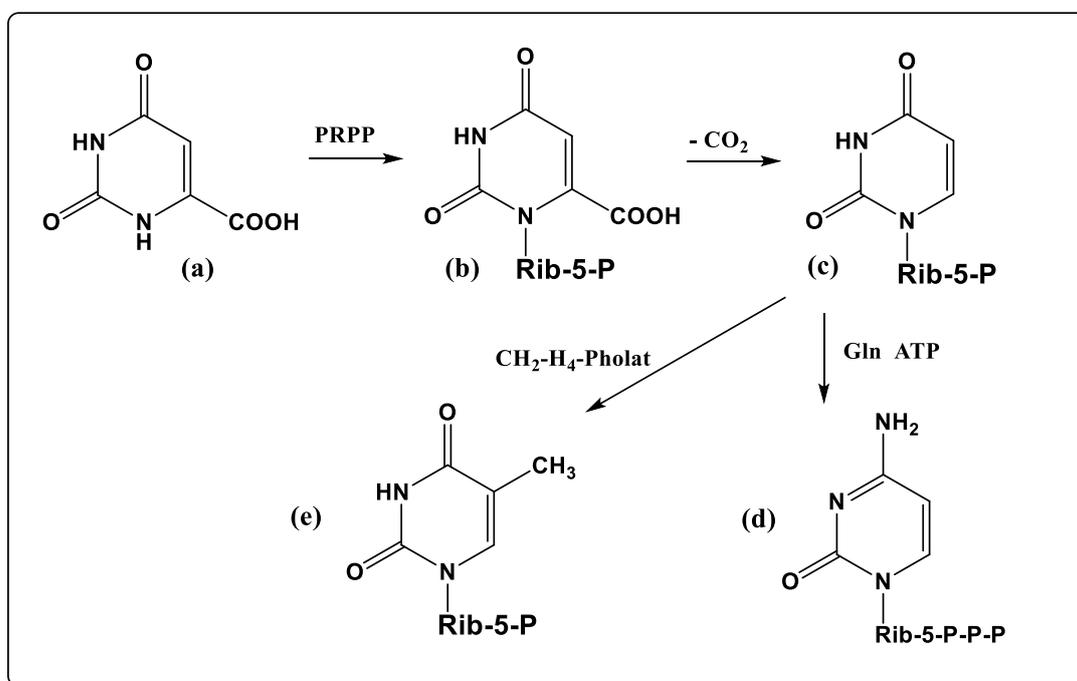


Рисунок 10.8. Схема образования пиримидиновых нуклеотидов из оротовой кислоты: а) оротовая кислота, б) оротидинмонофосфат, в) уридинмонофосфат, UMP, д) цитидинтрифосфат, CTP, е) тимидинмонофосфат, TMP; PRPP – 5-фосфат-рибозо-1-пирофосфат, CH₂-H₄-Pholat – метилен-тетрагидрофолевая кислота

Таким образом, рассматривая все схемы биосинтеза нуклеотидов становится вполне очевидным, что их структура, а следовательно и строение соответствующих нуклеиновых кислот, определяются синтезом *de novo* из аминокислот в соответствие с «указаниями» ферментной команды и генетического «штаба» организма-хозяина. Подключение генетического материала «со стороны» исключено согласно путям катаболизма ДНК и РНК (см. рис. 10.1 и рис. 10.2).

Естественным образом возникает вопрос о путях и причинах нарушения работы нуклеиновых кислот с их трагическими последствиями. Очевидно, что это последствия структурного характера, вызванные химическими модификациями нуклеиновых кислот, ДНК в первую очередь. А в последних уязвимым местом могут быть, опять же в первую очередь, нуклеиновые основания, являющиеся активными нуклеофилами и N-H кислотами. Их химические модификации могут приводить либо к летальному исходу определённой ДНК – она теряет способность к репликации – либо нарушается генетический код за счёт взаимного превращения нуклеиновых оснований. Всё это называется *мутациями*, результатами которых является либо гибель клетки, но это ещё не худший вариант, либо неконтролируемая репликация, а это уже канцерогенез.

Наиболее типичные химические процессы ведущие к мутациям ДНК обязаны их взаимодействию с электрофилами, в результате чего N-H фрагмент меняется на N-R, в связи с чем теряется одна водородная связь столь необходимая для формирования супрамолекулярных взаимодействий и структур, таких как винтовая лестница ДНК. Примером таких химических модификаций служит реакция вторичного амина (тимидина, например) с диметилсульфатом. Тот же тимидин при действии УФ облучения димеризуется по схеме (2 + 2) обеспечивая жёсткую сшивку двух ветвей ДНК. Другой тип химической модификации связан с реакцией азотистой кислоты с функцией первичного амина, в результате которой последняя преобразуется в гидроксильную с последующей изомеризацией в карбонильную. Если этому воздействию подвергается цитозин, то он преобразуется в урацил. См. рис. 10.9.

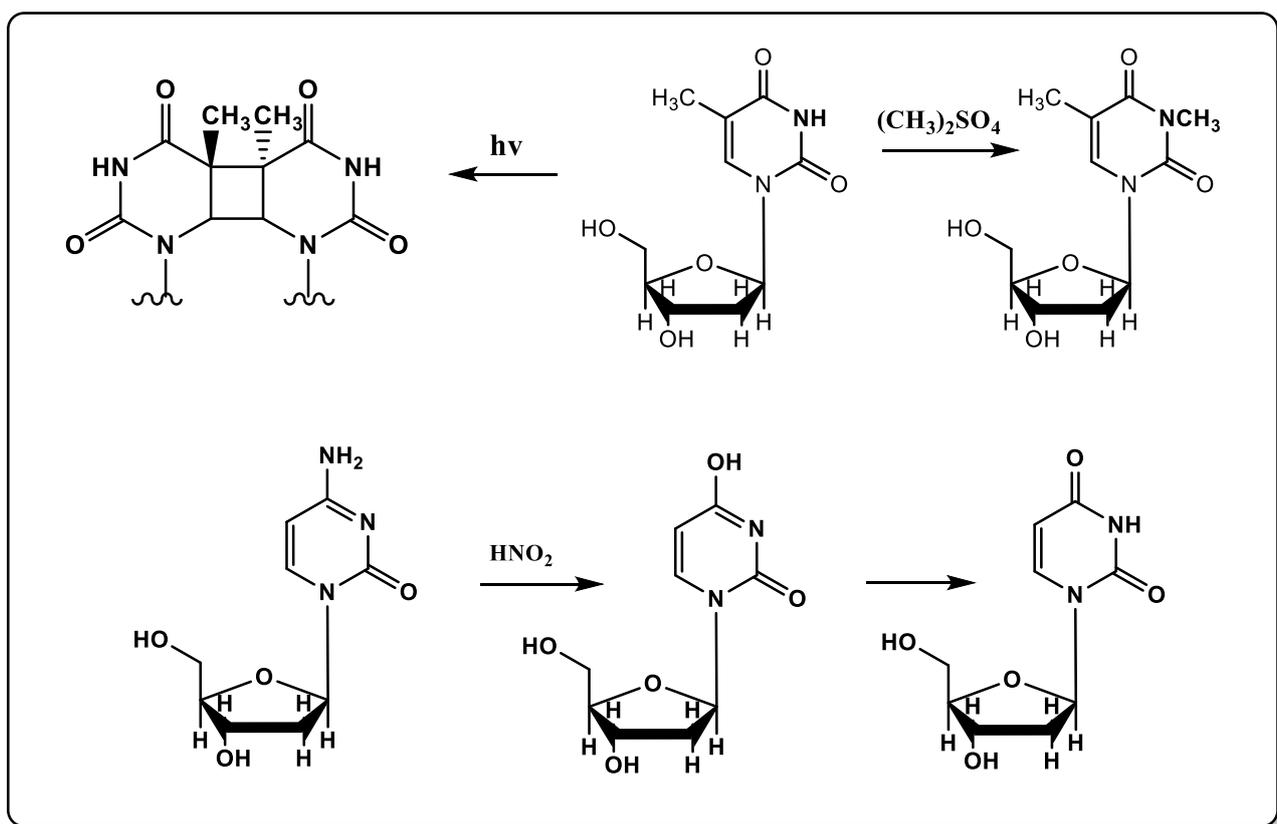


Рисунок 10.9. Примеры химических мутаций: верхняя строка – мутации тимидина; нижняя строка – мутации цитидина

Механизмы реакций мутаций с успехом используются в терапии раковых заболеваний, т. е. эти же реакции мутации перенесены на раковые клетки. При этом, успех этого подхода определяется теперь селективностью действия мутирующих агентов, каковыми являются соединения с нуклеофильными функциональными группами (эпоксиды, азиридины, оксетаны, изонитрилы, галоидные алкилы, метилен- γ -лактоны и т. п.). См. рис. 10.10.

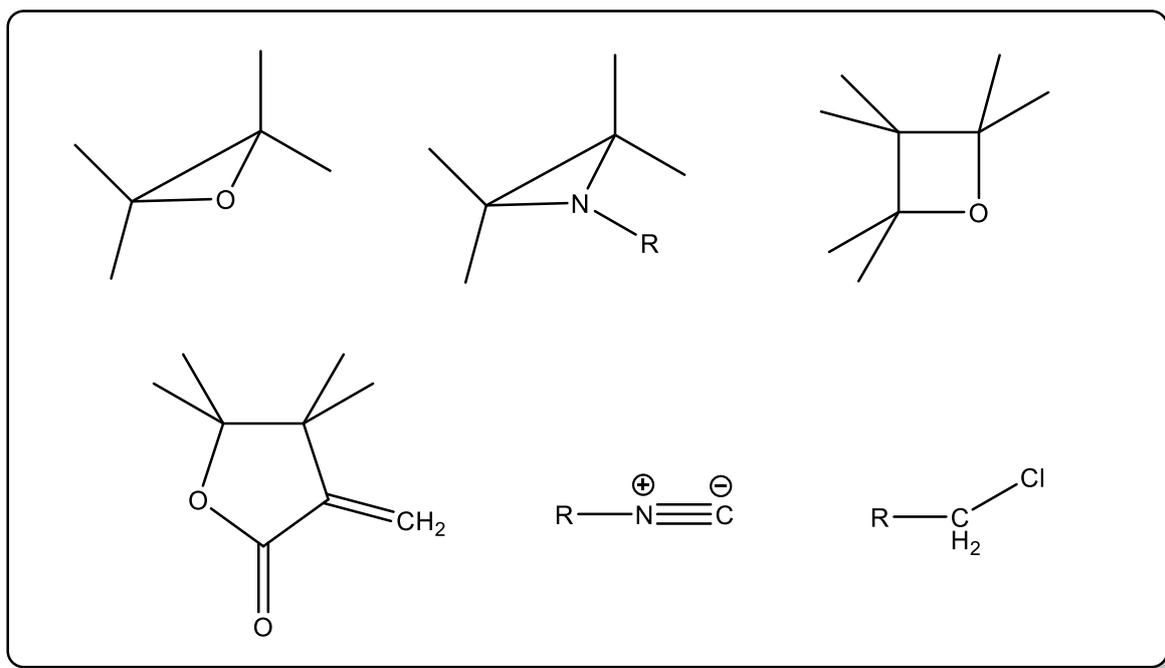


Рисунок 10.10. Типичные нуклеофильные функции, используемые в качестве фармакофоров в онко-терапии

Подбор таких фармакофорных соединений должен быть выполнен так, чтобы осуществить взаимодействие реагента с обеими цепями ДНК раковой клетки, т. е. лишить её возможности к репликации (механизм алкилирования). См. рис. 10.11.

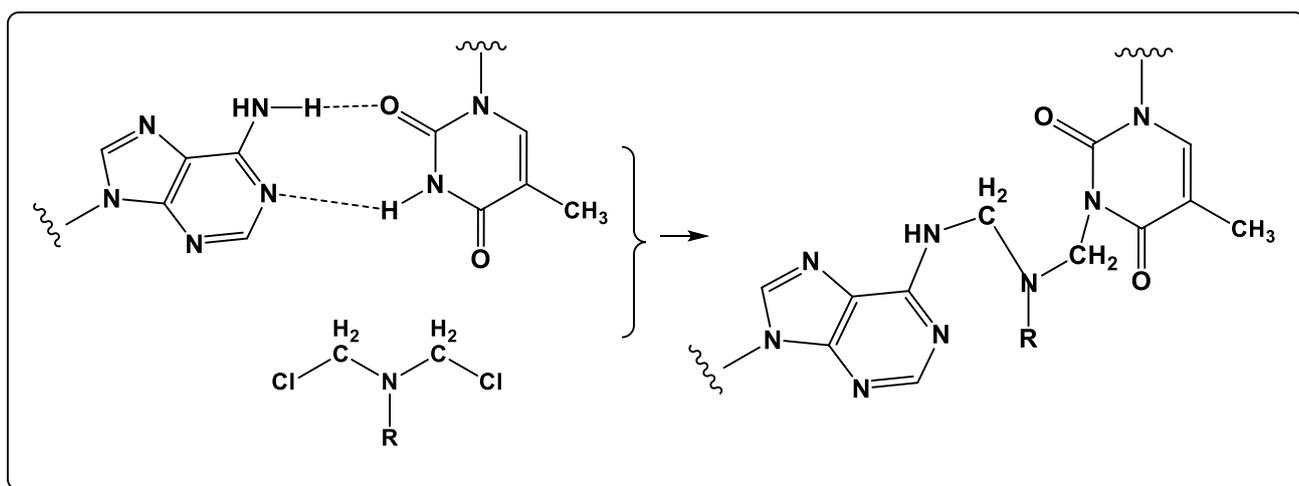


Рисунок 10.11. Схема алкилирования нуклеотидной пары А – Т азотистыми ипритами

Глава 11. Биохимия и фармацевтика

Биохимия и фармацевтика два важнейших направления тесно связанные между собой не чем иным, как человек и здоровье. Самым общим звеном, определяющим эту связку, следует считать химию природных соединений поскольку она является базисной дисциплиной как для биохимии – химия углеводов, жирных кислот и изопреноидов, аминокислот и белков, а также биологически значимых их производных (ферменты, гормоны, нуклеотиды); так и для фармацевтики, а именно того её направления, которое направлено на создание лекарственных субстанций, поскольку отправными позициями здесь всегда служили и служат определённые классы природных соединений (алкалоиды, стероиды, гликозиды, изопреноиды и т. д.). Вот эту последнюю позицию мы и рассмотрим в качестве отправного положения настоящей главы, которое можно назвать не иначе как «медицинская химия».

Всякая химия начинается с классификации – не отступим и мы от этого правила. Классификация лекарственных веществ формировалась по мере развития лекарственной химии и к настоящему времени сформировалось три поколения лекарств, которые связаны с классом природных соединений и временем их вхождения в ситуацию.

Первое поколение лекарственных веществ сформировалось на базе алкалоидов и началось оно с биологически активных природных соединений таких как морфин, кокаин, хинин и т. п. Для многих из них характерно сочетание полезных свойств с негативными, и потому, стало естественным стремление к химической модификации их таким образом, чтобы избавиться от негативных эффектов сохранив их положительную нативную функцию. В каждом случае события развивались по одной общей схеме – при каких-то химических модификациях сохранялся весь пакет медико-биологической активности, либо вместе с отрицательным действием пропадал и положительный, как правило, основной эффект. Но иногда, химическая модификация полностью заменяла все исходные фармакологические эффекты на новый тип медико-биологического действия.

Ярким примером такой ситуации служат исследования по фармацевтике морфина, который является эффективным анальгетиком общего спектра действия, но при этом, к нему достаточно быстро развивалась наркотическая зависимость. Во время Второй мировой войны он массово использовался благодаря своему обезболивающему эффекту, столь необходимому при ранениях и операциях. Но пролонгированный результат – большое количество наркоманов (то-

гда их называли морфинистами) в послевоенный период. Обширные исследования по химической модификации морфина не привели к ожидаемому результату, но были получены вещества несколько иного действия. Так налоксон оказался эффективным конкурентным антагонистом опиоидных рецепторов – блокируя μ -рецепторы и благодаря высокому сродству к этому рецептору он вытесняет наркотические анальгетики из мест их связывания, ликвидируя таким образом симптомы передозировки опиоидов и устраняет действие как эндогенных опиоидных пептидов, так и экзогенных опиоидных анальгетиков. Характерно, что он устраняет действие широкой группы наркотических средств, как агонистов, так и агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов. Другое производное морфина, налтрексон, аналогичное по действию, но более мощное и более пролонгированное сравнительно с налоксоном. Производное морфина, налмефен, оказалось достаточно эффективным при лечении алкоголизма. См. рис. 11.1.

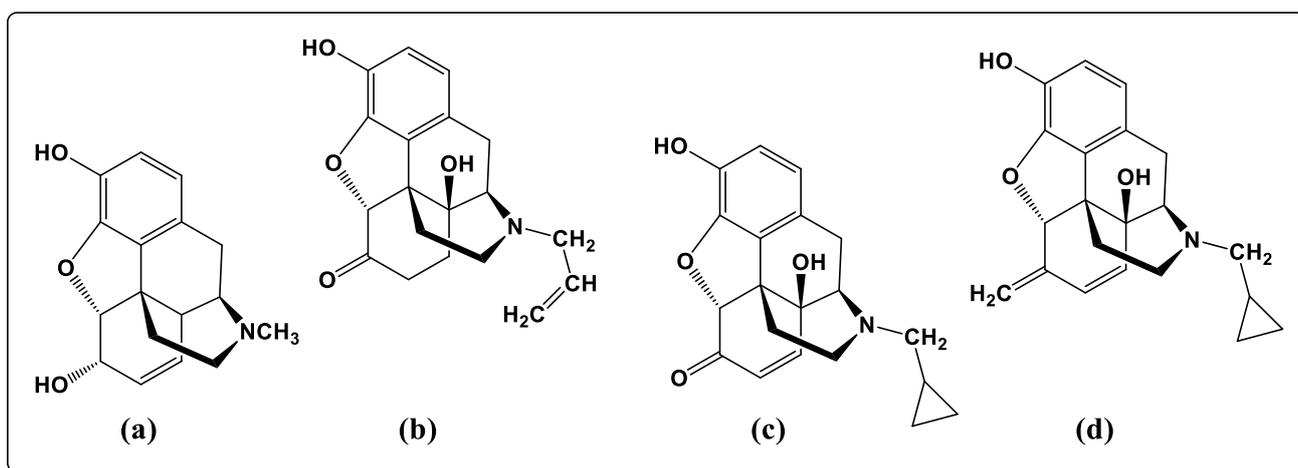


Рисунок 11.1: а) морфин, б) налоксон, с) налтрексон, д) налмефен

Аналогичная ситуация имела место в случае тропановых алкалоидов, кокаина в том числе. В итоге всех попыток удаления нежелательного наркотического эффекта в этих природных соединениях были получены их производные с новыми медико-биологическими свойствами. Например, гиосцина бутилбромид – М-холиноблокатор, снижающий тонус гладких мышц, повышающий частоту сердечных сокращений. Его используют при язвенной болезни желудка, спастических состояниях ЖКТ (почечная колика, холецистит, кишечная колика). Другой характерный пример, тиотропия бромид – М-холинолитик длительного действия, применяется для лечения хронической обструктивной болезни лёгких, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. См. рис. 11.2.

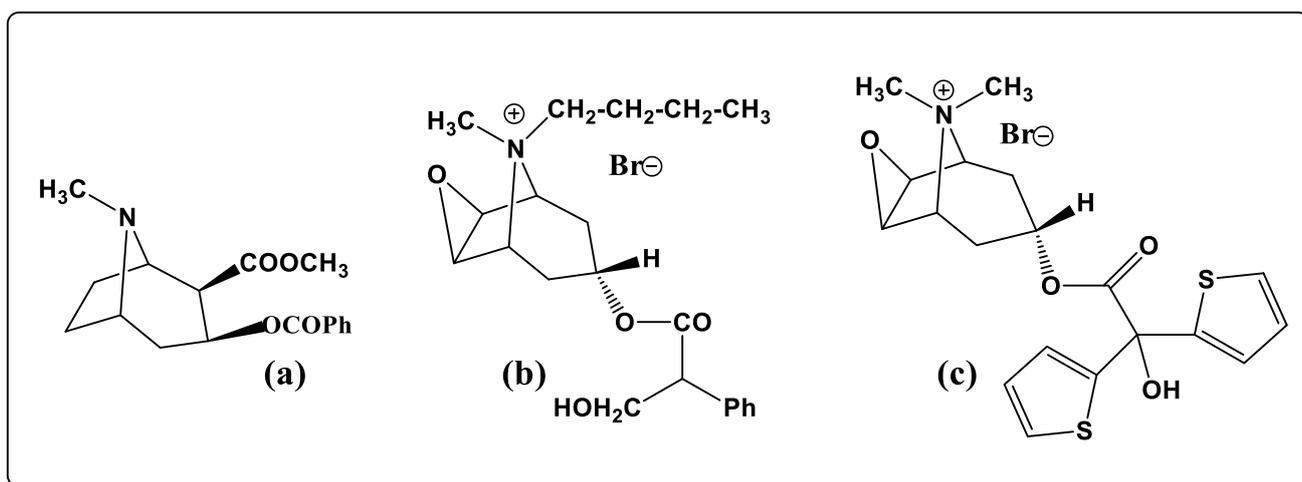


Рисунок 11.2 а) кокаин, б) гиосцина бутилбромид, в) тиотропия бромид

Большое разнообразие алкалоидов в структурном и фармакологическом аспектах обеспечило широкий спектр исследований с целью усовершенствования их нативных медико-биологических свойств, а также получения веществ с новой, порой неожиданной, лекарственной активностью. Таким образом, можно констатировать формирование алкалоидов в качестве веществ *фармакофорной платформы первого поколения*. Это не значит, что следующее поколение лекарств придёт на смену первому – нет, оно будет, и продолжает, развиваться самостоятельно по своему собственному алгоритму, как и каждое последующее поколение. Отголоском, и притом существенным, является тот факт, что большинство новых находок в области лекарственной химии получают на базе химии различных азотистых гетероциклов, к каковым и относятся алкалоиды. Второе поколение, о котором речь пойдёт ниже, просто-напросто сформировалось позже и развивалось, и развивается также своим путём.

Следующий этап развития медицинской химии тесно связан с биохимическими достижениями в области гормонов, стероидных гормонов в первую очередь. На базе этих исследований сформировалась лекарственная химия *второго поколения*. Также как и в предыдущем случае, химической модификацией различных представителей этого класса низкомолекулярных регуляторов было получено не мало практически значимых результатов. Особенно это касается производных на основе андрогенов и эстрогенов. См. рис. 11.3.

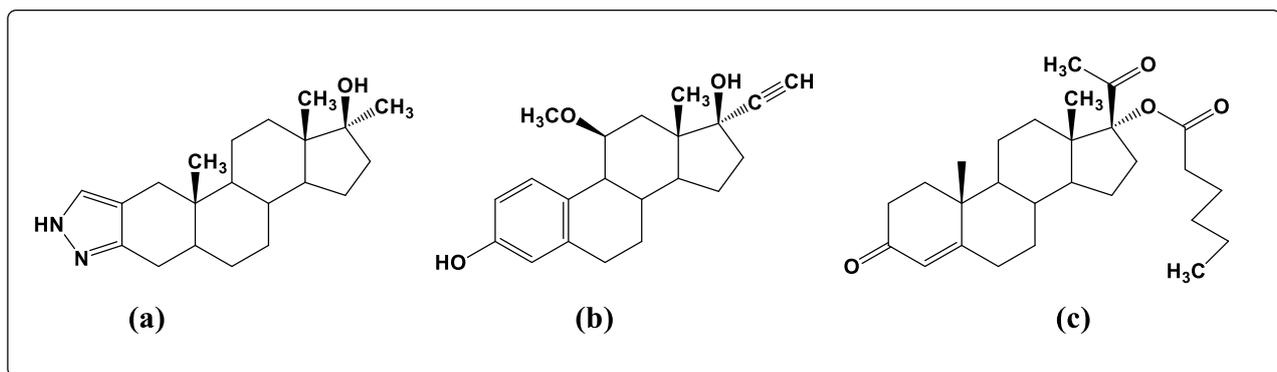


Рисунок 11.3: а) станозолол, андроген стимулирующий рост белка и кальцификацию костной ткани (допинг запрещённый к применению спортсменами); б) мокэстрол, самый активный из всех эстрогенов (природных и синтетических); в) делалутин, гестаген, более активен чем прогестерон, активен при оральном введении

Одним из интереснейших случаев вариации стероидной платформы в качестве медико-биологической субстанции является открытие в природных источниках (из морских туникатов *Riterella tokioka*) риттеразина В; соединения, в котором два стероидных фрагмента объединены пиразиновым циклом. Замечательно то, что риттеразин В на настоящий момент времени является самым активным противораковым соединением из протестированных в NCI (National Cancer Institute). Оно проявляет суб-нано-молекулярную активность против P388 клеток лейкемии (0.17 nM IC₅₀). См. рис. 11.4.

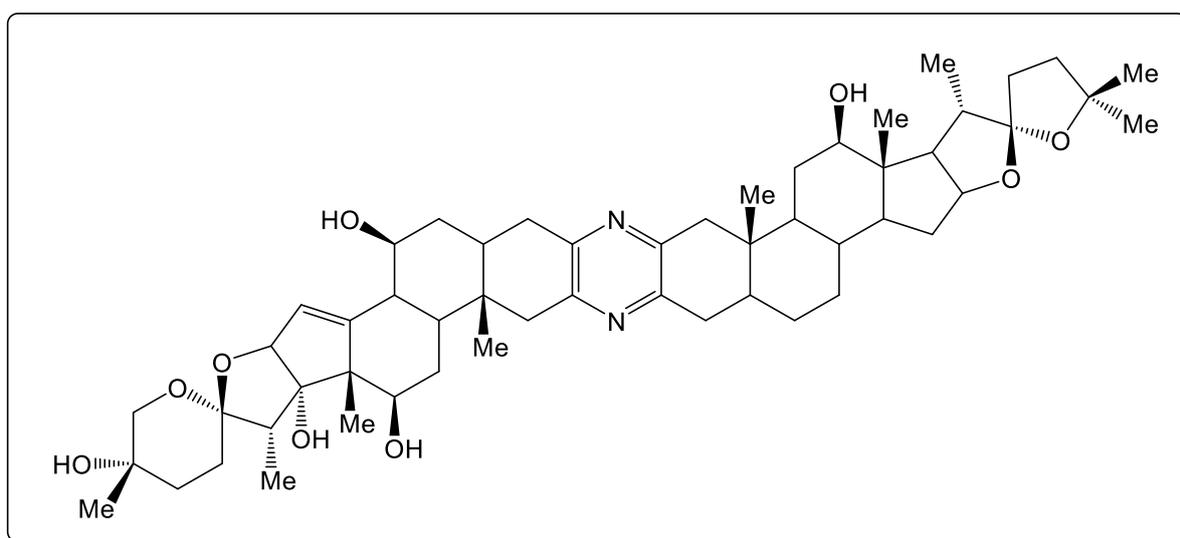


Рисунок 11.4. Структура молекулы Риттеразина В (Ritterazine B)

Молекула риттеразина интересна ещё и тем, что кроме фармакофорной платформы бис-стероидной структуры она предоставляет и фармакофорные

функции спиранового типа, весьма перспективные в исследованиях и практике медицинской химии (в фармацевтике). Такое сочетание фармакофоров позволяет предположить и механизм действия настоящей лекарственной субстанции как алкилирование через интеркаляцию – бис-стероидный молекулярный фрагмент обеспечивает интеркаляцию риттеразина внутрь винтовой лестницы ДНК, а спирановые бициклические эфиры завершают сшивку её цепочек взаимодействуя с нуклеиновыми основаниями.

Третье поколение лекарственных субстанций, безусловно самое разнообразное и многочисленное, представлено антибиотиками. Антибиотики продуцируемые различными микроорганизмами по сути являются средствами химического взаимодействия между различными представителями микрофлоры и микрофауны. Для человечества эти вещества можно рассматривать в качестве бенефиса. Уже на основе этого определения становится ясно, что мы их можем использовать на своё усмотрение в борьбе с микроорганизмами патогенного характера. Представить всю классификацию антибиотиков в настоящем издании достаточно затруднительно ввиду их многочисленного разнообразия, но наиболее основательные из них всё же приведём, основываясь на их ключевых (фармакофорных) молекулярных фрагментах.

На рисунке 11.5 в общем виде приведены структуры β -лактамных антибиотиков, фармакофорной функцией которых является 4-х членный азотистый гетероцикл, модифицированный несколькими функциональными группами. Модифицированы эти антибиотики как в нативном варианте, так химическими и микробиологическими превращениями (полусинтетические антибиотики).

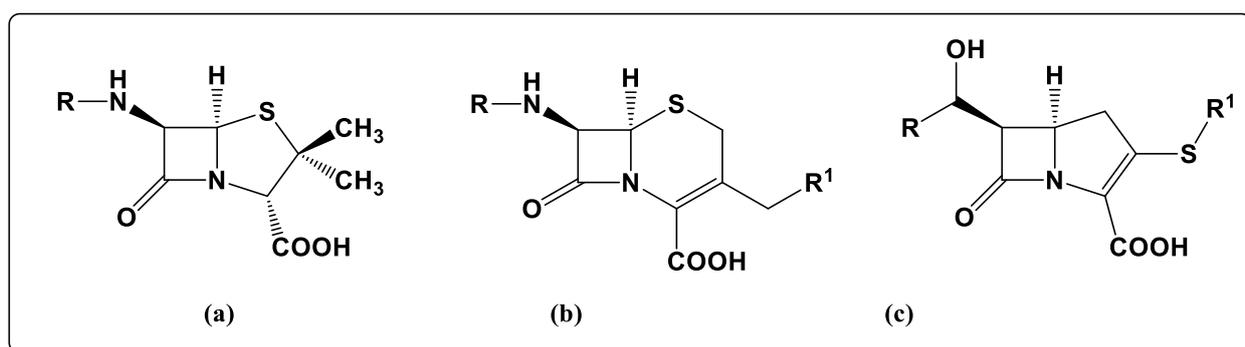


Рисунок 11.5. β -лактамные антибиотики:
а) пенициллины, б) цефалоспорины, в) карбапенемы

Тетраценовые антибиотики представлены двумя группами субстанций – тетрациклинами и антрациклинами. Антрациклиновая группа характеризуется в структурном плане своей амфифильностью – её тетрациклическая платформа

образует O-гликозиды с различными моно- и олигосахаридами, часто экзотической структуры. Ещё антрациклины замечательны своими медико-биологическими свойствами – в отличие от тетрациклинов, эта группа антибиотиков кроме антибактериальной активности обладает свойствами антинеопластиков и потому (что очень важно) используется в химиотерапии раковых заболеваний (лимфосаркомы, саркомы мягких тканей, острые лейкозы, ретикуло-саркомы и некоторые другие). См. рис. 11.6.

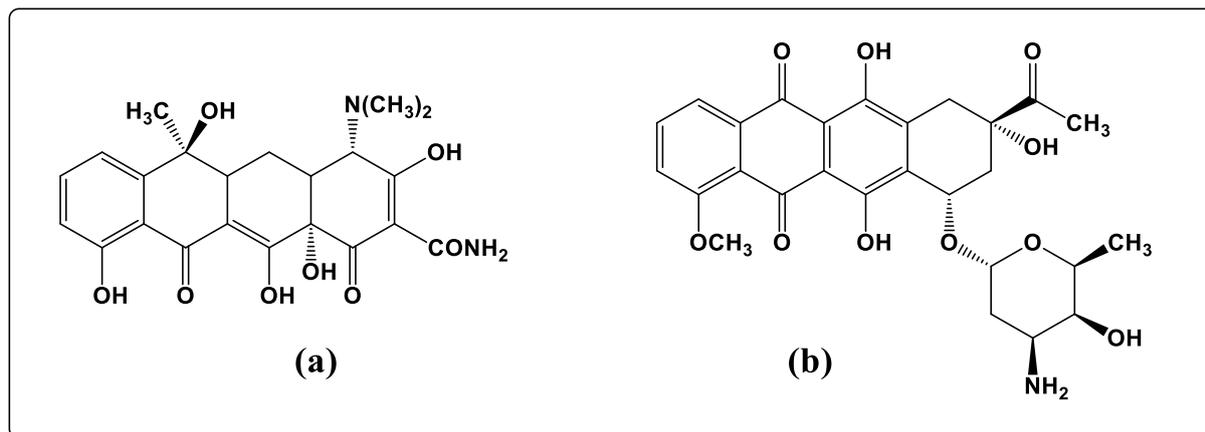


Рисунок 11.6. Молекулярные структуры антибиотиков тетраценового ряда:
а) тетрациклин, б) рубомицин (дауномицин)

Аминогликозидные антибиотики характеризуются обязательным присутствием в молекуле фрагментов аминсахаров и аминоциклогексанолов (аминопроизводные одного из стереоизомеров инозитола). Последние (стрептидин и 2-дезоксистрептамин) являются агликонами O-гликозидов различных аминсахаров, как моносахаров, так и олигосахаридов. Аминогликозидные антибиотики обладают бактерицидной активностью в отношении стафилококков, большого числа грамотрицательных бактерий и микобактерий туберкулёза, что очень важно. Их недостатком можно считать некоторую токсичность – нефро- и ото-токсичность. Ключевыми структурными элементами аминогликозидных антибиотиков являются стрептидин (антибиотик стрептомицин, первый, оказавшийся эффективным против туберкулёза и чумы) и 2-дезоксистрептамин (антибиотики группы канамицина, более активны и менее токсичны, чем стрептомицин). Рис. 11.7.

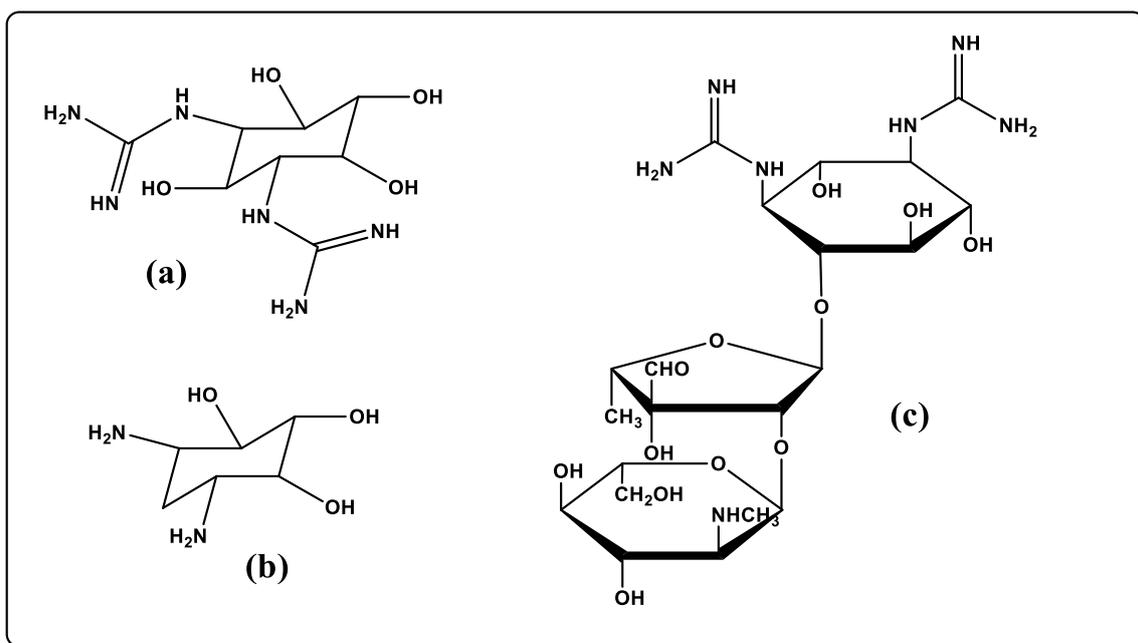


Рисунок 11.7 Аминогликозидные антибиотики:
 а) стрептидин, б) 2-дезоксистрептамин, с) стрептомицин

Пептидные антибиотики. Антибиотики этой группы очень разнообразны, поскольку в их построении участвуют кроме протеиногенных аминокислот и непротеиногенные, в широком диапазоне варьирует их степень полипептидности. Кроме того, нередки случаи подключения аминокислот D-конфигурации и других бифункциональных соединений (окси-кислот, часто). Особый интерес представляют антибиотики с циклической полипептидной цепочкой. Общей структурной особенностью этих антибиотиков является основное участие в формировании их структур липофильных аминокислот, что обеспечивает им лёгкость трансмембранного ионного транспорта. Некоторые примеры циклопептидных антибиотиков приведены на рис. 11.8.

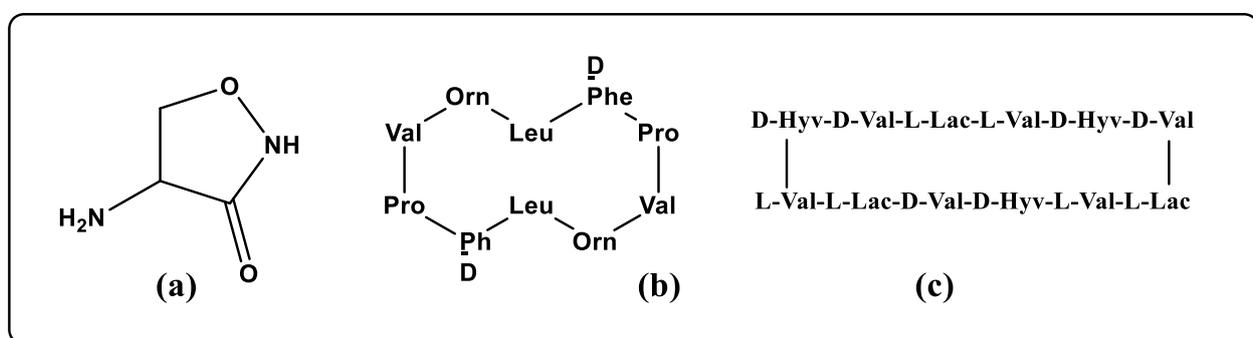


Рисунок 11.8. Пептидные антибиотики: а) циклосерин, проявляет противотуберкулёзную активность; б) грамицидин S, транспортирует ионы по механизму «гость-хозяин»; с) валиномицин, специфический агент к ионам калия, в его присутствии проницаемость мембран чувствительных бактериальных клеток увеличивается в 1000 раз, это неминуемо приводит к их гибели. Lac – молочная кислота, Hyv – α -гидрокси-валериановая кислота

Макролидные антибиотики. Антибиотики этой группы представлены природными соединениями, имеющими структуру макроцикла с обязательным сложноэфирным фрагментом, т. е. их можно считать макроциклическими лактонами, однако встречаются и макроциклы с амидной связью – макроциклические лактамы. Размер цикла может колебаться в достаточно широком интервале, с числом атомов в цикле от 10 до 40. Продуцируются они, в основном, актиномицетами и стрептомицетами. Макролидные антибиотики подавляют рост грамположительных бактерий, в том числе пенициллин-резистентных штаммов стафилококков и микоплазм, грам-отрицательных кокков, спирохет, больших вирусов и простейших. Антибиотики подгруппы полиеновых макролидов как правило обладают антифунгицидной активностью и инертны по отношению к бактериям. Их также положительно характеризует низкая токсичность: LD₅₀= 1-3 г/кг (мыши). Например, см. рис. 11.9 (нистатин А).

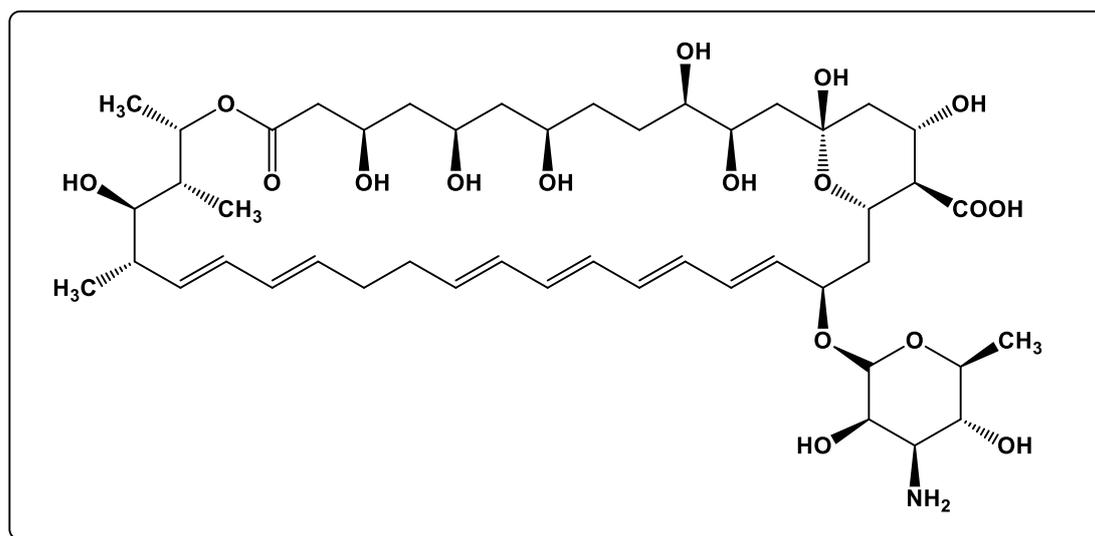


Рисунок 11.9. Структура макролидного антибиотика нистатина

Предполагаемое четвёртое поколение лекарственных веществ ожидается от исследований в области полициклоэфиров (ПЦЭ), соединений, выделенных из морских организмов – из микроорганизмов, моллюсков и рыб – при этом, биосинтетическими источниками этих соединений являются динофлагелляты (микроорганизмы, возможно вид планктона или одноклеточные, периодически возникающие в виде «красных приливов» в рифовых зонах. Структура ПЦЭ представляет собой цепочку из циклических эфиров разного размера, от пятичленных до девятичленных, соединённых между собой по способу конденсации и как спиро-бициклические соединения. Молекулярная масса их колеблется от нескольких сотен (окадаевая кислота – 805) до нескольких тысяч (майтоток-

син – 3424). Эти соединения являются также рекордсменами по токсичности среди небелковых токсинов. Ключевым представителем класса ПЦЭ считается окадаевая кислота. См. рис. 11.10.

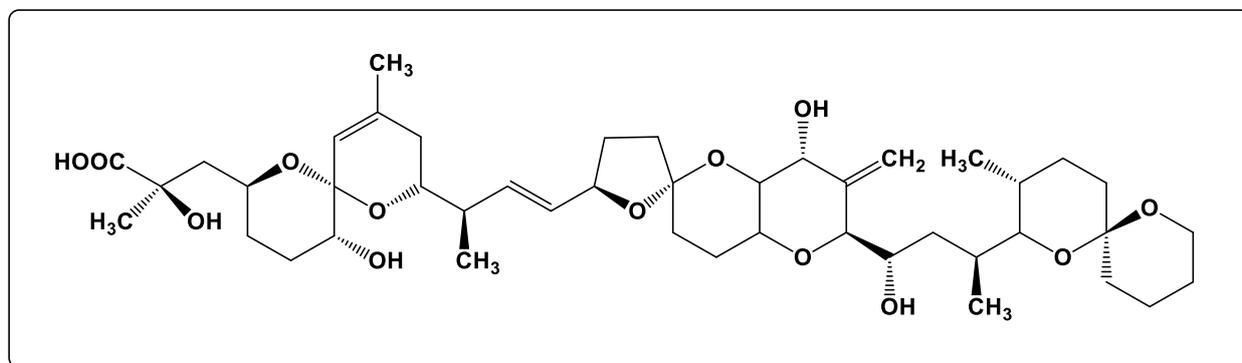


Рисунок 11.10. Структура молекулы окадаевой кислоты

Биохимическая фармакология – так можно определить современный подход к решению медицинских проблем, которые принципиально могут быть решены на терапевтическом уровне, а это значит на молекулярном уровне. Сейчас, когда уже возможно установить точную структуру клеток в целом, клеточных фрагментов, а также индивидуальных ферментов, то становится возможным определить и химизм взаимодействия лекарство-мишень. Под мишенью здесь понимается весь тот набор клеточных фрагментов (мембранные каналы, специфические белки, рецепторы, ферменты), которые определяют весь ход метаболизма как нормального, так и патологического. Знание химизма нормального метаболизма на всех его этапах вместе с данными биохимических исследований патологического процесса позволяют сделать выбор в пользу того или иного способа химиотерапии.

В исследовательском варианте, возможно провести анализ зависимости активности ряда веществ от их структуры (SAR – Structure Activity Relation) и выявить наилучшие варианты или тенденцию поиска новых субстанций. Эта методология хорошо отработана по химиотерапии раковых заболеваний (хотя проблема полностью не решена, но есть и результаты и видение решения проблемы) – см. раздел по метаболизму нуклеиновых кислот (рис. 10.9 – 10.11).

Многие ферменты ответственные за различные патологические реакции, как правило, сопровождающиеся воспалительными реакциями, содержат в своей структуре цистеиновый фрагмент. Поскольку сульфидная сера меркаптанной группы цистеина является самой активной нуклеофильной функцией из всех фрагментов любой белковой молекулы, то вполне логично ожидать адекватной

реакции её с лекарственными субстанциями содержащими электрофильные фармакофоры. Такую активность по отношению к цистеин содержащим ферментам показали β -лактоны и активированные нитрилы кислот. См. рис. 11.11.

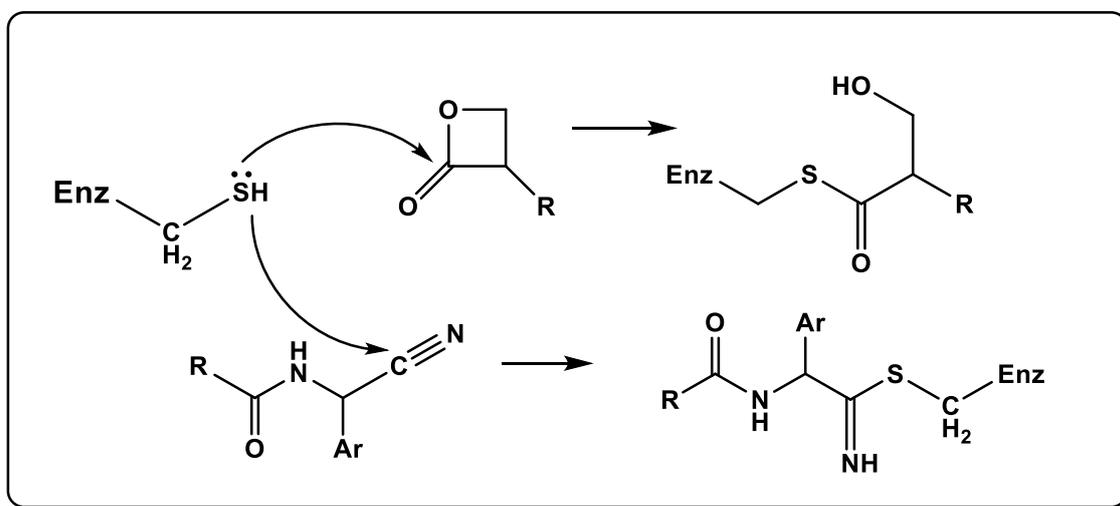


Рисунок 11.11. Схема реакций цистеин содержащих ферментов с субстанциями электрофильного характера: β -лактонами (верхняя строка) и активированными нитрилами кислот

Амиды и пептиды в фармацевтике и фармакологии (можно сказать в медицинской химии. Анализ литературных данных в области медицинской химии за многие года, охватывающий как синтез возможных лекарственных веществ, так и их медико-биологический свойства, обнаружил очень чёткую тенденцию в их структурном исполнении – абсолютное большинство из них, невзирая на класс веществ содержат амидные фрагменты. В первую очередь, это амидные связи типа пептидных (-CO-NH-). Но достаточно часто фигурируют амиды других типов: сульфамидные (-SO₂-NH-), уреиды (-CO-NH-CO-) а также их гибриды (-CO-NH-SO₂-) в последнее время, даже амиды фосфоновых кислот [-NH-PO(OR)-R]. Теперь, если учесть то, что ферменты, как правило, имеют апоферментную составляющую полипептидного характера, напрашивается вывод о химической реакции *полипептид-амид*. Любая амидная функция является бифильной – карбонильная группа электрофильна (также как и сульфонная или фосфонная), азотистая составляющая нуклеофильна. Можно считать взаимодействие двух таких фрагментов разрешённым через 4-х центровое циклическое переходное состояние. См. рис. 11.12.

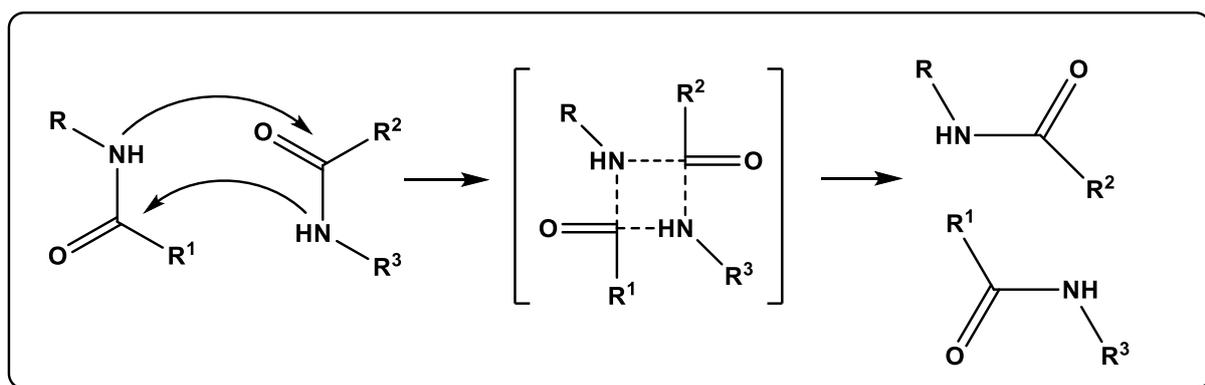


Рисунок 11.12. Схема реакции «переамидирования»

В результате такой реакции, которую можно назвать «реакцией переамидирования», поскольку в результате её образуются два новых амидных производных. Это уже будут другие амиды (пептиды) с другими свойствами, в том числе и с медико-биологическими. По крайней мере, если это случится с патологическим ферментом, то он перестанет существовать в своей предыдущей ипостаси.

Вполне естественно, что подобное взаимодействие апофермента с сульфонамидом будет более эффективным и необратимым (кстати, следует заметить, реакция переамидирования между близкими по строению пептидами может носить и обратимый характер). См. рис. 11.13.

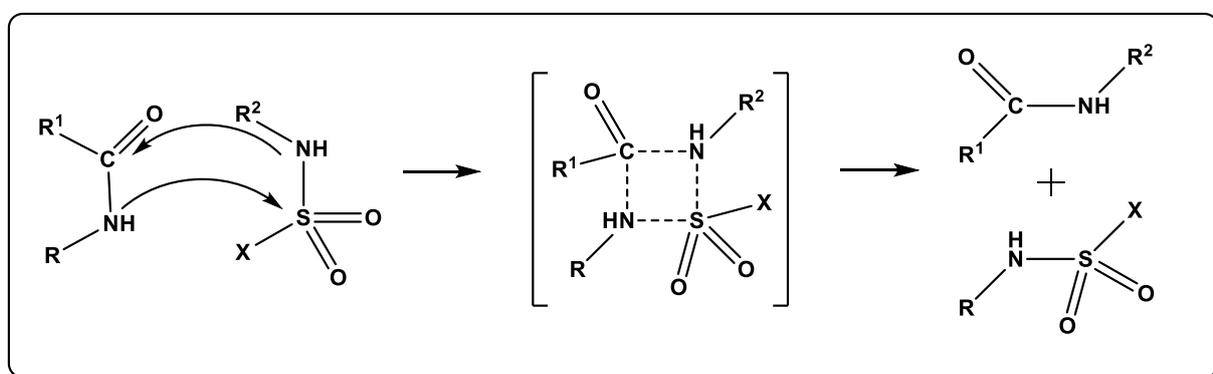


Рисунок 11.13. Схема реакции переамидирования между пептидом и сульфонамидом

Аналогичным образом могут протекать реакции некоторых других амидов с пептидными фрагментами ферментов (с апоферментами). А фармакологическая селективность процесса вполне очевидно, что будет определяться структурным окружением амидной связи лекарственной субстанции, которое теоретически трудно предсказуемо и находится экспериментально интуитивно-эмпирическим путём. Обычно, последний подход следует осуществлять с учётом супрамолекулярных взаимодействий описанных в части-I (раздел 1, свойства основных биогенных функциональных групп, фрагментов и молекул).

Приложения

Приложение I

Экспериментальные подходы, используемые в биохимии

Поскольку биохимия наука достаточно многогранная в теоретическом, концептуальном и прикладном аспектах, то и её экспериментальный подход занимает методы смежных и составляющих дисциплин. Это биологические, химические, физико-химические и физические методологии и методы. В общем плане, подход состоит из трёх составных частей: 1) выделение биомолекул и органелл составляющих клетку; 2) определение структур биомолекул; 3) использование различных препаратов для анализа функций биомолекул и их метаболитов.

Выделение биомолекул. Для выяснения функции любой биомолекулы необходимо прежде всего получить её в чистом виде. Здесь, в различной последовательности, используют: 1) фракционирование солями (например, осаждение с сульфатом аммония); 2) хроматография (бумажная, ионообменная, аффинная, тонкослойная, газо-жидкостная, жидкостная); 3) гель-фильтрация; 4) электрофорез (на бумаге, высоковольтный, в агарозе, в ацетатцеллюлозе, в крахмальном геле, в полиакриламиде, в полиакриламиде в присутствии додецилсульфата); 5) ультрацентрифугирование; 6) кристаллизация из пересыщенных растворов (метод очень важен для получения монокристаллов белков). Как правило, очистить биомолекулы до состояния индивидуальности удаётся лишь при последовательном применении нескольких таких методов.

Определение структуры биомолекул. Определение структуры достаточно низкомолекулярных биомолекул (около 1000 Д) при комплексном использовании спектральных методов (масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия и ИК-спектроскопия) практически всегда однозначно. Для определения структуры высокомолекулярных биомолекул, в первую очередь, белков и белковообразующих молекул (ферментов) незаменим метод рентгено структурного анализа (РСА). В этом случае, наиболее трудоёмкая задача – это выращивание монокристалла, тогда как аппаратная часть и математическое обеспечение расшифровки лауэграмм достаточно хорошо уже разработаны. В последнее время разработан и внедрён в биохимические исследования метод криоэлектронной микроскопии высокого разрешения для определения структур биомолекул в растворе включая и биомолекулярные образования на клеточном уровне. Суть ме-

тогда – биообъект мгновенно охлаждается (замораживается) до температуры жидкого азота вследствие чего образовавшаяся твёрдая фаза сохраняет нативную структуру биообъекта. После чего, производится обследование образца электронной микроскопией высокого разрешения. В итоге, мы получаем структуру объекта в виде изображения на молекулярно-атомарном уровне. Таким способом удаётся, увидеть структуру клеточных мембран, клеточных оболочек и мембранных каналов; изучить строение комплексов биообъектов (клеток) с лекарственными и им подобными субстанциями.

Исследование химических свойств индивидуальных веществ и фракций, полученных на предыдущих этапах работы, проводится как классическими химическими реагентами, так и специфическими биохимическими препаратами. Эти данные позволяют определить последовательность реакций того или иного пути метаболизма (как нормального, так и патологического) в жизнедеятельности организма.

Показатели биохимического анализа крови в норме

Название вещества	Показатели	Дети (1–14 лет)	Мужчины	Женщины
Белки	Общий белок, г/л	63–82	64–83	64–83
	Альбумины, г/л	36–85	33–50	33–50
	С-реактивный белок (СРБ), мг/л	отрицательный	до 0.5	до 0.5
Ферменты	Алпнинамино-трансфераза, ед/л	10–40	до 44	до 31
	Аспартатамино-трансфераза, ед/л	16–61	10–40	10–40
	Альфа-амилаза, ед/л	до 120	до 100	до 100
	Фосфатаза щелочная, ед/л	до 640	до 268	до 239
Липиды	Холестерол, ммоль/л	3.8–6.4	3.0–6.0	3.0–6.0
	Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	1.6–3.5	2.1–4.7	1.9–4.5
	Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0.9–1.9	0.7–1.83	0.9–2.2
Углеводы	Глюкоза, ммоль/л	3.4–6.1	3.8–5.82	3.8–5.82
	Фруктозамин, мкмоль/л	----	204–284	204–284
Пигменты	Билирубин общий, мкмоль/л	3.5–20.7	3.41–17.0	3.41–17.0
	Билирубин прямой, мкмоль/л	0.82–3.3	0.0–3.41	0.0–3.41

Низкомолекулярные азотистые вещества	Креатинин, мкмоль/л	35–110	63–115	54–97
	Мочевая кислота, мкмоль/л	0.16–0.41	210–319	146–349
	Мочевина, ммоль/л	4.4–7.3	2.38–6.39	2.39–6.39
Неорганические вещества и витамины	Железо, мкмоль/л	9.4–32.0	11.6–30.4	8.8–30.4
	Калий, ммоль/л	3.7–5.1	3.4–5.5	3.4–5.5
	Кальций, - « -	1.04–1.27	2.14–2.5	2.14–2.5
	Натрий, - « -	132–157	136–145	136–145
	Магний, - « -	0.7–1.3	0.67–1.04	0.67–1.04
	Фосфор, - «-	1.07–1.3	0.88–1.44	0.88–1.44
	Фолиевая кислота, нг/мл	3.17	3.1–17.1	3.1–17.1
	Витамин В ₁₂ , -«-	160–1300	181–900	181–900

Нормальные показатели общего анализа мочи

Показатель	Нормальные значения
Количество мочи в сутки	800–1500 мл
Относительная плотность в утренней порции	1.010–1.025
Цвет	Соломенно-жёлтый
Прозрачность	Прозрачная
Реакция (рН)	Нейтральная или слабокислая (5.0–7.0)
Белок	Отсутствует или следы (0.00–0.14 г/л)
Глюкоза	Отсутствует или следы (до 1.00 ммоль/л)
Кетоновые тела	Отсутствуют (менее 0.5 ммоль/л)
Билирубин	0.00–8.5 мкмоль/л
Уробилиноген	0.00–35 мкмоль/л
Гемоглобин	Отсутствует
Бактерии (нитритный тест)	Отсутствуют
Эритроциты	Муж.: единичные в поле зрения Жен.: до 3 в поле зрения
Лейкоциты	Муж.: до 3 в поле зрения Жен.: до 6 в поле зрения
Эпителиальные клетки	До 5 в поле зрения
Цилиндры	Отсутствуют, за исключением единичных гиалиновых цилиндров
Соли	Отсутствуют
Бактерии	Отсутствуют
Дрожжевые грибы	Отсутствуют
Паразиты	Отсутствуют

Рекомендуемая литература

1. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. – М.: Мир. – 2004. – Т. 1, 381 с.; Т.2, 414 с.
 2. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. – Казань. – 2001. – 376 с.
 3. Племенков В.В. Химия изопреноидов. – Калининград-Казань-Барнаул. – 2007. – 322 с.
 4. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. – М.: Мир. – 1991. – 544 с.
 5. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И., Зарубян С.Э. Биоорганическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 416 с.
 6. Ленинджер А. Основы биохимии. – М.: Мир. – 1985. – Т. 1, 367 с.; Т. 2. 368 с.; Т.3, 321 с.
 7. Органическая химия. Книга 2-ая. Специальный курс. / под ред. Р.А Тюкавкиной. – М.: Дрофа. – 2008. – 592 с.
-

Учебное издание

Племенков Виталий Владимирович

ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ

Учебное пособие

Компьютерная верстка
Т.В. Уточкиной

Дизайн обложки
Э.Р. Иванова

Подписано в печать 17.06.2021.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Формат 60x84 1/16. Гарнитура «Times New Roman». Усл. печ. л. 12,56.
Уч.-изд. л. 6,96. Тираж 65 экз. Заказ 31/6.

Отпечатано в типографии Издательства Казанского университета

420008, г. Казань, ул. Профессора Нужина, 1/37
тел. (843) 233-73-59, 233-73-28