

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕ-
ЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)



Кафедра фундаментальной и клинической биохимии

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА. ВИТАМИНЫ, ФЕРМЕНТЫ, ГОРМОНЫ

*Учебно-методическое пособие
для самостоятельной работы студентов медицинских вузов*

Краснодар

2019

УДК 61:577.15/17

ББК 28.707.2

Б 87

Составители: сотрудники кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России:
Е.Е. Брещенко, доцент кафедры, к.б.н., доцент;
К.И. Мелконян, доцент кафедры, к.м.н.

Под редакцией заведующего кафедрой фундаментальной и клинической биохимии Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, д.м.н., профессора **И.М. Быкова**

Рецензенты:

Профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор **Абушкевич В.Г.**

Заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор **И.И. Павлюченко**

Биологически активные вещества. Витамины, ферменты, гормоны: учебно-методическое пособие / Е.Е. Брещенко, К.И. Мелконян. Под редакцией проф. И.М. Быкова. – Краснодар, 2019. – 125 с.
ISBN 978-5-93491-827-0

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с требованиями ФГОС ВО на основе рабочих программ по дисциплинам «Биохимия», «Биологическая химия», «Биологическая химия – биохимия полости рта».

Настоящее учебно-методическое пособие предназначено для самостоятельной работы студентов всех факультетов медицинских вузов, изучающих биологическую химию.

Рекомендовано к изданию ЦМС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Протокол № 2 от 10 октября 2019 г.

УДК 61:577.15/17

ББК 28.707.2

ISBN 978-5-93491-827-0

© Брещенко Е.Е., Мелконян К.И.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| ПРЕДИСЛОВИЕ..... | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
| Список сокращений..... | 7 |
| 1. Глава ВИТАМИНЫ..... | 8 |
| 1.1. История открытия. Общие понятия..... | 8 |
| 1.2. ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ..... | 15 |
| Витамин А..... | 15 |
| Витамин D..... | 16 |
| Витамин К..... | 19 |
| Витамин Е..... | 20 |
| 1.3. ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ..... | 21 |
| Витамин В ₁ | 21 |
| Витамин В ₂ | 23 |
| Витамин В ₃ | 25 |
| Витамин В ₅ | 27 |
| Витамин В ₆ | 29 |
| Витамин В ₉ | 30 |
| Витамин В ₁₂ | 32 |
| Витамин В _Н (Н)..... | 34 |
| Витамин С..... | 35 |
| 1.4. Использование витаминов с лечебной целью..... | 37 |
| КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ | |
| по разделу «ВИТАМИНЫ»..... | 39 |
| ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ | |
| по разделу «ВИТАМИНЫ»..... | 40 |
| 2. Глава ФЕРМЕНТЫ..... | 48 |
| 2.1. История открытия. Общие понятия. Свойства | |
| ферментов..... | 48 |
| 2.2. Особенности ферментативного катализа..... | 50 |
| 2.3. Зависимость скорости ферментативной реакции | |
| от параметров её проведения..... | 55 |
| 2.4. Эффекторы. Активаторы и ингибиторы..... | 58 |

| | |
|--|------------|
| 2.5. Регуляция активности ферментов..... | 62 |
| 2.6. Классификация и номенклатура ферментов..... | 65 |
| 2.7. Энзимология: энзимопатии, энзимодиагностика и энзимотерапия..... | 68 |
| КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ | |
| по разделу «ФЕРМЕНТЫ»..... | 74 |
| ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ | |
| по разделу «ФЕРМЕНТЫ»..... | 75 |
| 3. Глава ГОРМОНЫ..... | 86 |
| 3.1. История открытия. Общие понятия..... | 86 |
| 3.2. Иерархия регуляторных систем. Гормоны центральных эндокринных желёз – гипоталамуса и гипофиза..... | 90 |
| Гормон роста (соматотропин)..... | 93 |
| 3.3. Механизмы действия гормонов..... | 95 |
| 3.4. Строение, механизмы действия, биологические эффекты гормонов периферических эндокринных желёз..... | 99 |
| Инсулин..... | 99 |
| Глюкагон..... | 100 |
| Кортизол..... | 101 |
| Альдостерон..... | 102 |
| Адреналин и норадреналин..... | 103 |
| Паратгормон..... | 105 |
| Кальцитонин..... | 105 |
| Тироксин..... | 105 |
| Половые гормоны..... | 108 |
| Эйкозаноиды..... | 110 |
| 3.5. Метаболизм гормонов (инактивация)..... | 111 |
| 3.6. Заместительная терапия при гипопродукции гормонов..... | 112 |
| КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ | |
| по разделу «ГОРМОНЫ»..... | 113 |
| ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ | |
| по разделу «ГОРМОНЫ»..... | 114 |
| ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА..... | 123 |
| РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА..... | 125 |

ПРЕДИСЛОВИЕ

Цель учебно-методического пособия – систематизировать, обобщить и адаптировать большой объем сложного материала к его восприятию студентами 1-2 курса медицинского вуза.

Пособие состоит из трёх глав, каждая из которых посвящена одной из главных групп биологически активных соединений живого организма.

В первой части пособия в краткой форме обобщены современные данные о свойствах витаминов, представлены главные понятия витаминологии – витамины, витаминоподобные соединения, суточная потребность, авитаминозы, гипо- и гипervитаминозы и их причины, а также даётся достаточно подробная характеристика каждого витамина и биохимических процессов, в которых эти витамины принимают участие.

Второй раздел учебно-методического пособия содержит сведения о ферментах – их биологической природе, роли в процессах жизнеобеспечения, свойствах, особенностях функционирования, классификации и номенклатуре, ингибировании и активации ферментов. Здесь же представлены примеры катализируемых реакций, зависимости ферментативной активности от параметров проведения реакции и способы её регуляции.

Третья часть пособия посвящена соединениям-биорегуляторам – гормонам. В ней даны общие представления об этом классе биологически активных веществ: химическая природа, разные способы классификации, прогормоны, типы регуляторных систем и их взаимосвязанность в живом организме, освещены принципы рецепции и механизмов действия гормонов. Значительное внимание уделено индивидуальным гормонам, их участию в определённых биохимических и физиологических процессах, влиянию на метаболизм.

В учебно-методическое пособие «Биологически активные вещества. Витамины, ферменты, гормоны» включены формулы витаминов и их активных форм, представлены типы процессов, идущих при их участии, и биохимические реакции, катализируемые ферментами, в состав которых входят активные формы витаминов (коферменты), а также схемы строения и действия ферментов, типы катализируемых ими реакций, формулы гормонов, схемы строения рецепторов и т.д.

Для самоконтроля в учебно-методическом пособии по каждому из разделов имеются тестовые и другие контрольные материалы по темам пособия.

Данное пособие рассчитано на развитие у студентов познавательной активности, формирования комплекса компетенций, понимания значимости роли биологически активных соединений в процессах метаболизма, связи биохимии с физиологией, фармакологией, клиническими дисциплинами.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов, изучающих курс биологической химии, а также может оказать помощь ординаторам и аспирантам, обучающимся по специальности 03.01.04 – «Биологическая химия».

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее учебно-методическое пособие включает в себя сведения о трёх наиважнейших классах биологически активных соединений – витаминах, ферментах и гормонах.

В настоящее время хорошо известно, что в пище кроме основных пищевых веществ – белков, жиров и углеводов – должны присутствовать и минорные компоненты – витамины и минеральные вещества.

Наука о витаминах – витаминология – сформировалась всего лишь немногим более столетия назад. В настоящее время витаминологию рассматривают как одну из важнейших составных частей медико-биологической науки о питании – нутрициологии. Витамины имеют чрезвычайно большое значение в процессах жизнедеятельности человека и животных, они участвуют в таких важных процессах, как зрение, свёртывание крови, минерализации костной ткани, в виде коферментов включаются в состав ферментов. При участии витаминов протекает огромное количество биохимических реакций, без них невозможны процессы обеспечения организма энергией, процессы распада и синтеза биологически значимых соединений, обезвреживания токсических эндогенных и экзогенных веществ. Нарушения обмена витаминов – их недостаток или избыток – приводит к патологическим изменениям в живом организме.

Соединения белковой природы, катализирующие биохимические реакции, называемые ферментами, абсолютно необходимы для обеспечения функционирования живого организма. Можно сказать, что жизнь – это совокупность химических реакций, протекание которых невозможно без участия ферментов. Ферментативный спектр человека содержит несколько тысяч ферментов, от координированной работы которых зависит состояние целостного организма. Ферменты обладают рядом уникальных свойств, обеспечивающих биохимические и физиологические процессы – высокую специфичность, мягкие условия работы, возможность тонкой регуляции их активности. Энзимология, наука о биокатализаторах, занимает важное место в ряду медицинских наук.

Слаженное, строго координированное протекание процессов в живом организме обеспечивается третьим классом соединений, описанных в настоящем пособии – гормонами. Эти вещества, выделяемые в чрезвычайно малом количестве железами внутренней секреции, оказывают регулирующий эффект на все биохимические и физиологические процессы организма. Гипо- или гиперсекреция гормонов могут приводить к тяжелейшим расстройствам метаболизма.

Будущему врачу понимание механизмов действия витаминов, ферментов и гормонов, их роли в процессах жизнедеятельности, причин и последствий нарушений их обмена способствует формированию профессиональной компетентности.

Список сокращений

CH₃B₁₂ – метилкобаламин,
АКТГ – адренокортикотропный гормон,
АМФ – аденозинмонофосфат
АДФ – аденозиндифосфат
АТФ – аденозинтрифосфат
АЛТ – аланинаминотрансфераза,
АСТ – аспартатаминотрансфераза,
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
дАВ₁₂ – дезоксиаденозилкобаламин,
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФФ – диизопропилфторфосфат,
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт,
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1,
кДа – килодальтон
КК – креатинкиназа,
КоА – кофермент А (кофермент ацилирования)
ЛГ – лютеинизирующий гормон,
ЛДГ – лактатдегидрогеназа,
ЛПГ – липотропный гормон,
МСГ – меланоцитстимулирующий гормон,
НАД – никотинамидадениндинуклеотид,
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ПАБК – парааминобензойной кислоты
ПФ – пиридоксальфосфат
РНК –рибонуклеиновая кислота
СТГ – соматотропный гормон,
Т₃ – трийодтиронин
Т₄ – тетраiodтиронин
ТГФК – тетрагидрофолиевая кислота
ТТГ – тиреотропный гормон,
ТПФ – тиаминпирофосфат,
УДФГК – уридиндифосфоглюкуроновая кислота
УТФ – уридиндифосфат
ФАД – флавинадениндинуклеотид
ФАФС – фосфоаденозилфосфосульфат,
ФМН – флавинмононуклеотид,
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон ,
ц-3,5-АМФ – циклический 3,5 аденозинмонофосфат
ц-3,5-ГМФ – циклический 3,5 гуанозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система,
ЦТФ – цитидинтрифосфат

1. ВИТАМИНЫ

1.1. История открытия. Общие понятия

Витамины – низкомолекулярные органические соединения, не синтезируемые в организме человека и животных, являющиеся незаменимыми факторами питания и обладающие высокой биологической активностью.

Ещё в древние времена люди замечали взаимосвязь между пищей и состоянием здоровья. Так, древняя египетская медицина предполагала, что для избавления от куриной слепоты необходимо есть большое количество куриной печени. Сейчас известно, что в этом продукте содержится витамин А, который отвечает, помимо прочего, за сумеречное зрение. В середине восемнадцатого века врач Джеймс Линд, долгое время проведший в плавании, обнаружил зависимость между употреблением матросами кислых продуктов и вероятностью развития у них цинги. Эти исследования были подтверждены знаменитым капитаном Джеймсом Куком, и уже в конце XVIII века лаймы и лимоны (или сок из них) стали обязательной частью рациона английских моряков.

В 1880 г. русский учёный Н.И. Лунин, изучавший роль минеральных веществ в питании, заметил, что мыши, которых кормили искусственным молоком, в состав которого входили казеин, жир, сахар и соли, все равно погибали, в то время как животные, получавшие натуральное молоко, были здоровы и чувствовали себя нормально. Ученый сделал вывод, что в молоке есть и другие незаменимые для питания вещества.

В 1889 г. Х. Эйкман проводил эксперименты на заключённых и высказал предположение, что в шелухе риса содержится вещество, предотвращающее полиневриты. Казимир Функ в 1912 г. выделил тиамин и назвал класс веществ «витаминами» (аминами жизни). А в 1929 году ученые Фредерик Хопкинс и Христиан Эйкман получили Нобелевскую премию за открытие витаминов. К сожалению, заслуги Лунина и Функа не были в то время признаны ни российским, ни зарубежным научными сообществами.

В настоящее время известно около 20 витаминов, и все они обладают общими свойствами.

Общие свойства витаминов:

- они не синтезируются в организме человека и, следовательно, должны поступать с пищей;
- они не являются ни пластическим, ни энергетическим материалом, но обеспечивают нормальный метаболизм, т.е. пластические и энергетические процессы без них невозможны;
- обладают высокой биологической активностью, следовательно, потребность в них очень маленькая (измеряется миллиграммами);
- это соединения различной химической природы, но обязательно низкомолекулярные;

- организм чувствителен как недостатку, так к избытку этих соединений, причём и недостаток, и избыток вызывает заболевания со своей характерной клинической картиной.

Классификация. Витамины имеют очень разнообразные строение и функции, поэтому их классификация – достаточно сложная задача. Единственная принятая классификация делит витамины по растворимости на:

1. жирорастворимые (А, Д, Е, К);
2. водорастворимые (группа В, С, Р).

Выделяют также группу **витаминоподобных веществ**, к которой относятся холин, инозит, оротовая, липоевая и парааминобензойная кислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, карнитин, биофлавоноиды (кверцетин, чайные катехины) и ряд других соединений, обладающих теми или иными свойствами витаминов. Витаминоподобные вещества похожи по действию на витамины, но отличающиеся рядом особенностей:

- они могут синтезироваться в организме, но в недостаточных количествах;
- их биологическая активность значительно ниже, поэтому потребность значительно больше (измеряется граммами);
- они могут являться энергетическим или пластическим материалом (например, холин участвует в построении мембран, а полиненасыщенные жирные кислоты могут как входить в состав биомембран, так и использоваться в качестве источников энергии);
- при недостатке витаминоподобных веществ имеют место нарушения метаболизма, но без характерной клинической картины.

Витаминоподобные соединения также классифицируют по растворимости:

1. жирорастворимые (коэнзим Q, витамин F – полиненасыщенные жирные кислоты);
2. водорастворимые (холин, карнитин, пангамовая, липоевая и оротовая кислоты, инозит и др.).

У всех витаминов **три типа названий**:

1. буквенное (по мере открытия – А, В и т.д.);
2. химическое (В₁ – тиамин, серный амин, В₂ – рибофлавин и т.д.);
3. клиническое, складываемое из названия заболевания, которое предотвращается данным витамином + приставка анти- (антирахитический, антинеуритный и т.д.)

Большинство известных витаминов представлено не одним, а несколькими соединениями (**витамерами**), обладающими сходной биологической активностью (табл. 1 и 2). Для наименования групп подобных родственных соединений применяют буквенные обозначения; витамеры принято обозначать терминами, отражающими их химическими природу. Примером может слу-

жить витамин В₆, группа которого включает три витамера: пиридоксол, пиридоксаль и пиридоксамин.

Таблица 1. Названия, суточная потребность и функции жирорастворимых витаминов

| Витамин | Витамеры | Потребность, мг/сут | Специфические функции витаминов |
|--|---|----------------------------|--|
| Витамин А, антиксерофтальмический | Ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота | 2-2,7 | В форме ретиналя входит в состав зрительных пигментов родопсина и йодопсина, обеспечивающего восприятие света и цвета (превращение светового импульса в электрический). В форме ретинилфосфата участвует как переносчик остатков сахаров в биосинтезе гликопротеинов |
| Витамин D (кальциферолы), антирахитический | Эргокальциферол (витамин D ₂); холекальциферол (витамин D ₃) | 0,01-0,025 | Гормон, участвующий в поддержании гомеостаза кальция в организме; усиливает всасывание кальция и фосфора в кишечнике и его мобилизацию из скелета; влияет на дифференцировку клеток эпителиальной и костной ткани, кроветворной и иммунной систем |
| Витамин Е (токоферолы), антистерильный | α-, β-, γ-, δ-токоферолы | 5,0 | Играет роль биологического антиоксиданта, инактивирующего свободно-радикальные формы кислорода, защищает липиды биологических мембран от перекисного окисления |
| Витамин К (нафтохинон), антигеморрагический | Филлохинон (витамин К ₁); менахиноны (витамины К ₂); 2-метил-1,4-нафтохинон (менадион, витамин К ₃) | 1,0 | Участвует в активации синтеза и в модификации белков-факторов свертывания крови и костного белка остеокальцина |

**Таблица 2. Названия, суточная потребность и функции
водорастворимых витаминов**

| Витамин | Витамеры | По- треб- ность, мг/сут | Активные формы ви- таминов | Специфические функции витаминов |
|--|---|--|---|---|
| Витамин В₁ (тиамин), ан- тиневритный | Тиамин | 1-3 | Тиамин- дифосфат (ТПФ, тиа- минпиро- фосфат, ко- карбоксила- за) | В форме ТПФ является ко- ферментом ферментов уг- леводного и энергетиче- ского обмена |
| Витамин В₂ (рибофла- вин), вита- мин роста | Рибофла- вин | 1,7-2,6 | Флавинмо- нонуклеотид (ФМН), фла- винаденин- динуклеотид (ФАД) | В форме ФМН и ФАД об- разует простетические группы флавиновых окси- доредуктаз – ферментов энергетического, липидно- го, аминокислотного обме- на |
| Витамин В₃ (пантотено- вая кислота), антидерма- титный | Пантоте- новая кис- лота | 3-5 | Кофермент А (коэнзим А; КоА) | В форме КоА входит в со- став трансацилаз, участву- ет в процессах биосинтеза, окисления и других пре- вращениях жирных кислот и стерина (холестерина, стероидных гормонов), в процессах ацетилирования, синтезе ацетилхолина |
| Витамин В₅ (ниацин, РР), антипеллаг- рический | Никотино- вая кисло- та, нико- тинамид | 15-25 | Никотина- мидаденин- динуклеотид (НАД); ни- котинамида- дениндинук- леотид- фосфат (НАДФ) | В форме НАД и НАДФ яв- ляется первичным акцеп- тором и донором электро- нов и протонов в окисли- тельно-восстановительных реакциях, катализируемых различными дегидрогена- зами |

| | | | | |
|---|---|-------|--|--|
| Витамин В₆ (пиридоксин), анти-дерматитный | Пиридоксаль, пиридоксол, пиридоксамин | 2-3 | Пиридоксальфосфат (ПФ) | В форме ПФ является ко-ферментом большого числа ферментов азотистого обмена (трансаминаз, декарбоксилаз аминокислот) и ферментов, участвующих в обмене серосодержащих аминокислот, триптофана, синтезе гема |
| Витамин В₉ (фолиевая кислота, фолат), анти-анемический | Фолиевая кислота | 1-2,2 | Тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК) | В форме ТГФК осуществляет перенос одноуглеродных фрагментов при биосинтезе пуриновых оснований, тимидина, метионина |
| Витамин В₁₂ (кобаламин), антианемический | Цианкобаламин, оксикобаламин | 0,003 | Метилкобаламин (СН ₃ В ₁₂), дезоксиаденилкобаламин (дАВ ₁₂) | В форме СН ₃ В ₁₂ участвует в синтезе метионина из гомоцистеина; в форме дАВ ₁₂ участвует в расщеплении жирных кислот и аминокислот с разветвленной цепью или нечетным числом атомов углерода |
| Биотин (витамин Н, В_н), антисеборейный | Биотин | 0,25 | Остаток биотина, связанный с ε-аминогруппой остатка лизина в молекуле апофермента (биоцитин) | Входит в состав транскарбоксилаз и карбоксилаз, осуществляющих начальный этап биосинтеза жирных кислот и гликонеогенеза |
| Витамин С (аскорбиновая кислота), антикорбутный | Аскорбиновая кислота, дегидроаскорбиновая кислота | 75 | Неизвестны | Является компонентом многих гидроксилаз, участвует в гидроксилировании пролина и лизина в процессе созревания коллагена, в синтезе стероидных гормонов и др. |

Источники витаминов:

1. животная и растительная пища (основной);
2. синтез микрофлорой толстого кишечника;
3. **провитамины** – соединения, содержащие в своей структуре витамины, но не обладающие биологической активностью. Провитамин может синтезироваться или поступает с пищей (например, никотиновая кислота, β -каротин и др.);
4. витамины – лекарственные формы.

Суточная потребность в витаминах колеблется в пределах от 3 мкг (B_{12}) до 75-100 мг для аскорбиновой кислоты. Потребность в витаминоподобных соединениях измеряется граммами.

Нарушения обмена витаминов бывают двух типов:

- гипо- и авитаминозы;
- гипервитаминозы.

Гипо(а)витаминозы – заболевания, возникающие вследствие недостаточности или отсутствия витаминов в организме.

Гипо(а)витаминозы могут быть алиментарными (экзогенными, связанными с недостатком витаминов в пище) и вторичными (эндогенными), которые развиваются из-за:

- повышенной потребности в витаминах (при беременности, лактации, стрессах, заболеваниях и др.);
- нарушения процессов всасывания, транспорта и резервирования витаминов;
- нарушения усвоения витаминов на клеточном уровне (образования активных форм, взаимодействия с апоферментами и т.д.);
- поступления антивитаминов.

Гиповитаминозы могут проявляться как:

Витаминдефицитные состояния – заболевания, обусловленные дефицитом в пище того или иного витамина. Это экзогенные гипо- и авитаминозы. Лечат введением лечебных доз витамина.

Витаминзависимые состояния – заболевания, в основе которых лежит снижение активности ферментов, обеспечивающих превращение витамина в активную форму, или снижена чувствительность клеточных рецепторов к активной форме витамина (витамин D-зависимый рахит – дефект почечной или печеночной гидролаз, превращающих витамин D в активную гидроксильную форму). Лечат витаминзависимые состояния введением сверхбольших доз витаминов.

Витаминрезистентные состояния – генетически неоднородные заболевания, характеризующиеся неспособностью организма усваивать витамин на клеточном уровне (отсутствие фермента, превращающего витамин в кофермент или активную форму, отсутствие на клеточной поверхности рецепторов,

воспринимающих активную форму витамина). Лечение витаминами этого типа патологии неэффективно.

Гипервитаминозы – заболевания, возникающие вследствие избыточного поступления витаминов в организм (острые или хронические отравления витаминами). Гипервитаминозы характерны для жирорастворимых витаминов, поскольку они в отличие от водорастворимых могут накапливаться в некоторых органах и тканях.

Антивитамины – вещества, имеющие структурное сходство с витаминами или вызывающие их модификацию. Действие структурноподобных антивитаминов основано на конкурентных взаимоотношениях с витаминами (в частности, при биосинтезе коферментов и взаимодействии с апоферментами): заняв место витаминов в структуре фермента, антивитамины не выполняют их специфических функций, в связи с чем развиваются различные расстройства процессов метаболизма. Например, широко известны антивитамины витамина К – дикумарол, варфарин, ацетилсалициловая кислота (аспирин).

Вторую группу составляют антивитамины биологического происхождения, разрушающие или связывающие молекулы витаминов: например, ферменты тиаминазы (содержатся в сырой рыбе, моллюсках, продуцируются некоторыми кишечными бактериями) вызывают распад молекул тиамина, аскорбатоксидаза катализирует разрушение витамина С, яичный белок авидин связывает биотин в биологически неактивный комплекс нарушая его всасывание.

Некоторые антивитамины обладают антимикробной активностью и применяются в качестве химиотерапевтических средств. Так, сульфаниламидные препараты являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты, используемой бактериями для синтеза необходимой для их жизнедеятельности фолиевой кислоты; сульфаниламид, вытесняющий парааминобензойную кислоту из комплекса с ферментом, способствует, таким образом, снижению роста бактерий и их гибели. Аминоптерин и аметоптерин (также антивитамины фолиевой кислоты) тормозят синтез белка и нуклеиновых кислот в клетках и применяются для лечения больных с некоторыми злокачественными новообразованиями.

2. ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

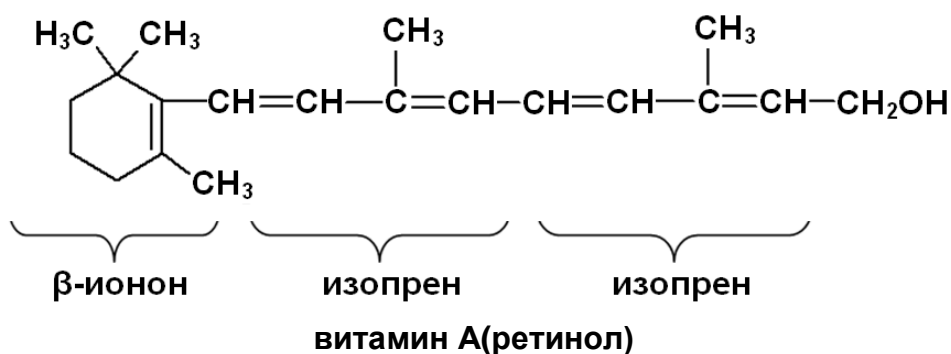
Общая характеристика жирорастворимых витаминов

- растворяются в жирах;
- легко всасываются, но для их всасывания необходимы жиры (как растворитель) и жёлчные кислоты;
- в организме человека имеется депо (печень, жировая ткань);
- возможно развитие как гипер-, так и гиповитаминоза, но более характерен гипервитаминоз;
- каждый жирорастворимый витамин работает по индивидуальному механизму;
- молекулярные аспекты действия некоторых из них до конца не выяснены.

Функции жирорастворимых витаминов:

- повышают устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов внешней среды;
- принимают активное участие в окислительно-восстановительных реакциях и защите клеточных мембран от активных форм кислорода (vit A, E);
- являются антисклеротическими факторами;
- обеспечивают свето- и цветоощущение (vitA);
- участвуют в процессах свертывания крови (vit K);
- контролируют фосфорно-кальциевый обмен (vit Д);
- влияют на онтогенез (vit A, E).

Витамин А (ретинол, антиксерофтальмический) – жирорастворимый витамин, в своей структуре содержит β -иононовое кольцо и два изопреновых фрагмента.



Источники витамина А – печень крупного рогатого скота и свиней, яичный желток, молочные продукты, рыбий жир. В виде провитаминов – α -, β - и γ -каротинов – содержится моркови, томатах, перце, салате. Суточная потребность в ретиноле 2-2,7 мг, каротинах – 5 мг.

Витамин А проявляет свою биологическую активность в нескольких формах – ретинола, ретиналя и ретиноевой кислоты. Ретиналь и ретиноевая кислота являются окисленными производными ретинола.

Биологическая роль.

- участвует в свето- и цветовосприятии, т.к. в виде ретиналя является составной частью зрительных пигментов – родопсина и йодопсина, содержащихся в сетчатке глаза;
- регулирует рост и дифференцировку клеток, репродукцию и эмбриональное развитие (ретиноевая кислота);
- обеспечивает регенерацию эпителиальной ткани.

Гиповитаминоз А:

- нарушение сумеречного зрения – «куриная слепота», или гемералопия;
- сухость роговицы – ксерофтальмия – является следствием закупорки слёзного протока ороговевшими эпителиальными клетками;
- размягчение роговицы – кератомалиция;
- дерматиты;
- кератоз эпителиальных клеток всех органов (кожи, эпителия ЖКТ, мочеполовой системы, дыхательного аппарата).

Важнейшей причиной недостаточности витамина А является нарушение обмена липидов – их всасывания и транспорта.

Гипервитаминоз:

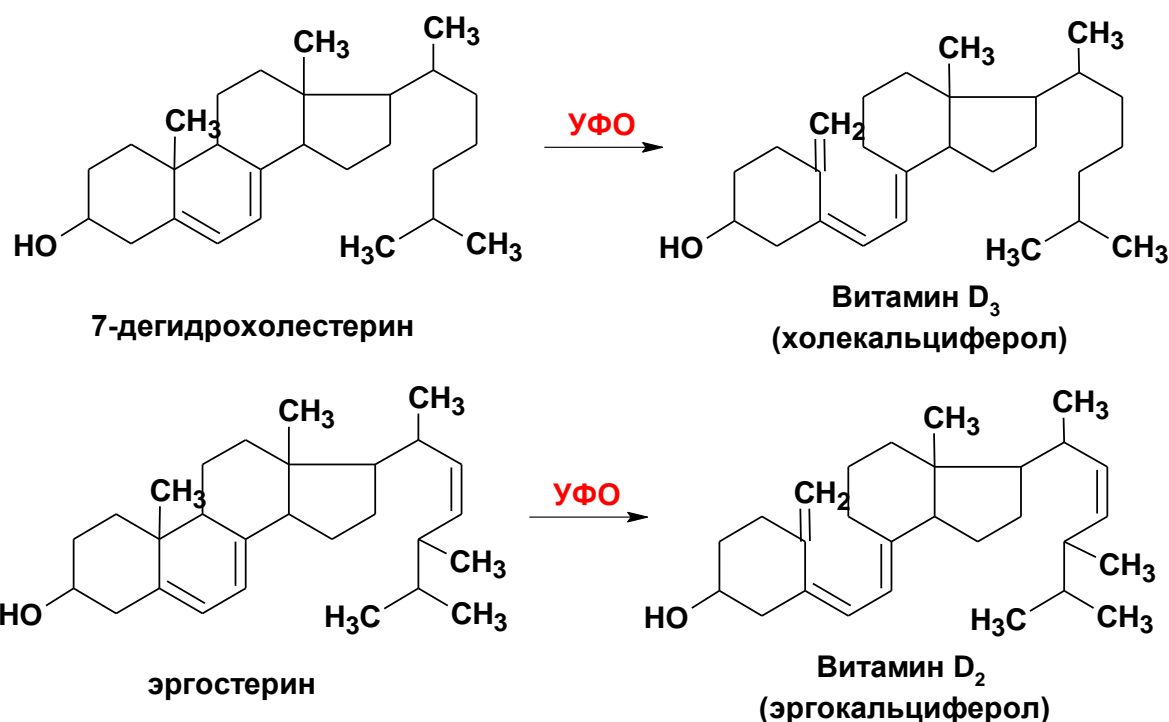
- кожные высыпания, шелушение кожи, гиперкератоз;
- выпадение волос;
- общее истощение организма;
- тошнота и рвота;
- воспаление глаз;
- увеличение содержания холестерина в крови;
- нарушение работы почек и мочевыводящей системы;
- тератогенное действие, при котором происходит нарушение эмбрионального развития с возникновением морфологических аномалий и пороков развития.

Витамин D (кальциферол, антирахитический витамин) относится к группе жирорастворимых витаминов и существует в виде нескольких соединений, различающихся по химическому строению и биологической активности. Наибольшей активностью обладают две формы – холекальциферол D₃ и эргокальциферол D₂.

Источники витамина D – яйца, сливочное масло, рыбий жир, а также синтез в коже из провитаминов. Суточная потребность в витамине D составляет 10-25 мкг (500-1000 МЕ) в зависимости от возраста, физиологического состояния организма, соотношения солей кальция и фосфора в рационе.

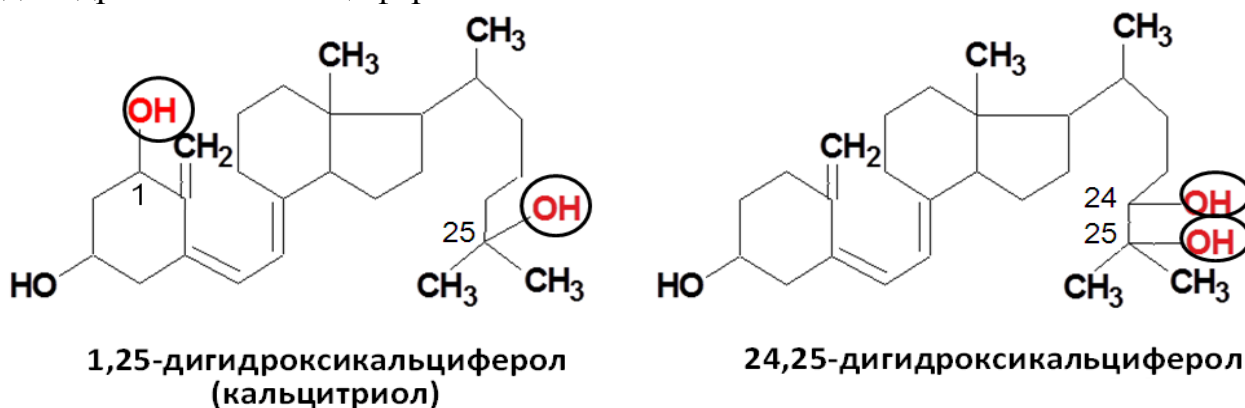
Провитаминами кальциферолов являются 7-дегидрохолестерин (для D₃), образующийся в коже из холестерина, и эргостерин – стерид растительного

происхождения (для D₂). Провитамины превращаются в витамины при облучении ультрафиолетовыми лучами.



Активной формой витамина D является его гидроксильированное производное – 1,25-дигидроксикальциферол (кальцитриол), образующийся в печени и почках под действием специфических ферментов – гидроксилаз.

Гидроксильирование происходит последовательно: сначала печеночная гидроксилаза включает кислород в 25-е положение, а затем образовавшийся кальцидиол направляется в почки и там гидроксильруется по первому положению. Гидроксильная группа может образовываться также и у 24-го атома углерода, в этом случае образуется другой активный метаболит – 24,25-дигидроксихолекальциферол.



Биологическая роль. Кальцитриол выполняет гормональную функцию, действуя на ряд органов:

- в кишечнике усиливает всасывание кальция и фосфора;
- в почечных канальцах увеличивает реабсорбцию кальция и фосфора;

- в костной ткани вызывает резорбцию и выведение кальция и фосфора в кровь.

Результатом действия кальцитриола является повышение уровня кальция и фосфора в крови.

Роль второго метаболита (24,25-дигидроксихолекальциферола) до конца не выяснена.

Гипо(а)витаминоз. Несбалансированная по кальцию и фосфору пища, недостаточность воздействия солнечного света, а также дефицит витамина D в пищевом рационе приводят к заболеванию рахитом. Это заболевание связано с замедлением процессов минерализации и нарушением костеобразования у детей.

Биохимические проявления рахита: нарушение всасывания и реабсорбции кальция и фосфатов приводит к снижению их уровня в крови, повышению соотношения кальция и фосфора. Это влечет за собой развитие рахита – нарушение минерализации костей, позднее зарастание родничков и прорезывание зубов, размягчение костей (остеомаляция) и их искривление, изменение формы грудной клетки («килеобразная» грудь), увеличение живота из-за атонии мышц, на костно-хрящевой границе рёбер образуются утолщения, так называемые «рахитические чётки».

Существуют несколько типов рахитов – витамин-D-дефицитные, витамин-D-зависимые и витамин-D-резистентный.

Витамин-D-зависимый наследственный рахит I типа, при котором имеется рецессивный дефект почечной α -1-гидроксилазы. Проявляется задержкой развития, рахитическими особенностями скелета и т.д. Лечение – препараты кальцитриола или большие дозы витамина D.

Витамин-D-зависимый наследственный рахит II типа, при котором наблюдается дефект **тканевых рецепторов** кальцитриола. Клинически заболевание схоже с I типом, но дополнительно отмечаются аллопеция, эпидермальные кисты, мышечная слабость. Лечение варьирует в зависимости от тяжести заболевания, помогают большие дозы кальциферола.

Витамин-D-резистентный рахит – заболевание, при котором в крови снижено содержание фосфатов и активной формы витамина D, в результате чего кости становятся болезненными, мягкими и легко деформируются. Это очень редкое заболевание является наследственным. Генетический дефект вызывает почечное расстройство, при котором фосфаты в большом количестве выводятся с мочой, что приводит к снижению их содержания в крови. Поскольку фосфаты требуются для роста костей, их дефицит вызывает нарушение развития костей.

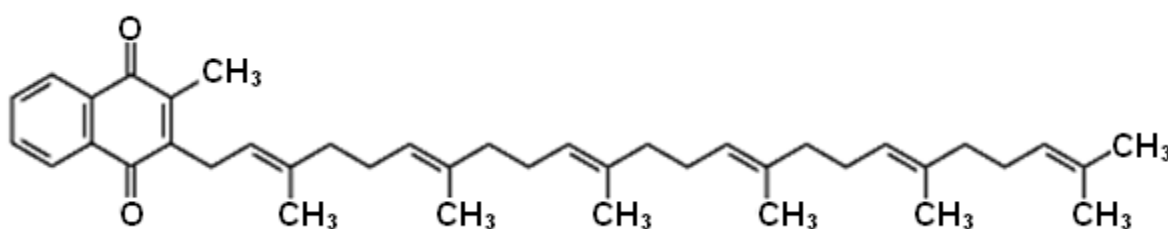
D-авитаминоз взрослых характеризуется развитием остеопороза вследствие удаления кальция из костной ткани.

Гипервитаминоз. Поскольку витамин D повышает содержание кальция в крови, его избыточное потребление может привести к избыточной концентрации кальция в организме. При этом кальций может проникать в стенки сосудов и провоцировать образование атеросклеротических бляшек. Гиперви-

таминоз также сопровождается увеличением отложения фосфатов кальция в костях и в тех органах, в которых в физиологических условиях он не депонируется (почки, легкие, суставы).

Витамин К (нафтохинон, антигеморрагический) – жирорастворимый витамин, существует в виде нескольких биологически активных форм, производных 2-метил-1,4-нафтохинона: филлохинон (витамин К₁), менахиноны (витамины К₂). Синтезированы искусственные аналоги витамина К – менадион (витамин К₃) и викасол.

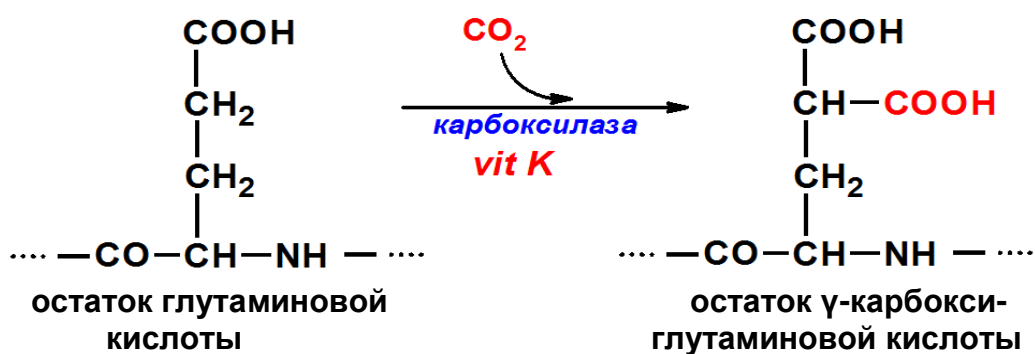
Источники витамина К – капуста, шпинат, корнеплоды, фрукты, печень. Витамин К синтезируется микрофлорой толстого кишечника. Суточная потребность в витамине К составляет около 1 мг.



витамин К₁(филлохинон)

Биологическая роль. Витамин К участвует в процессах свёртывания крови следующим образом:

- стимулирует синтез II, VII, IX и X факторов свёртывания крови в печени;
- обеспечивает γ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты этих факторов для лучшего взаимодействия с ионами Ca^{2+} .



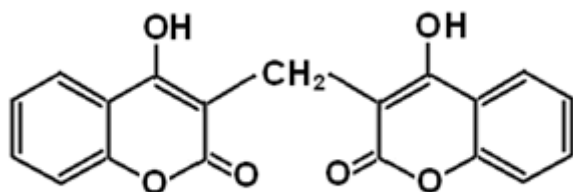
Гиповитаминоз К:

- нарушение синтеза и модификации факторов свёртывания крови и, как следствие, снижение свёртываемости крови и кровотечения.

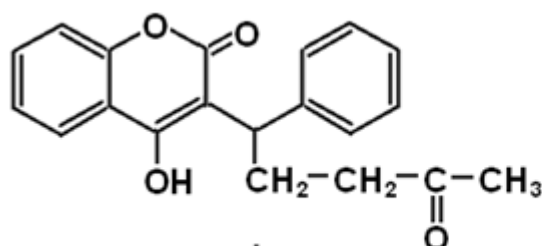
Наиболее частыми **причинами** гиповитаминоза К являются нарушения всасывания липидов и самого витамина, а также длительный прием антибиотиков, подавляющих микрофлору кишечника, или средств для лечения тромбозов – антивитаминов К.

Гипервитаминоз К развивается только у новорождённых при передозировке витамина и характеризуется развитием гемолитического синдрома.

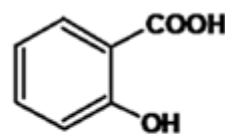
При гипервитаминозах и повышенной свёртываемости крови используют антивитамины К – структурные аналоги нафтохинона: дикумарол, варфарин, салициловую кислоту и её производные.



дикумарол

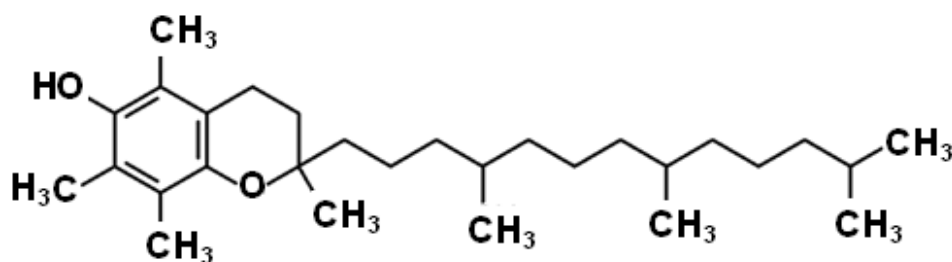


варфарин



салициловая
кислота

Витамин Е (токоферол, антистерильный, витамин размножения) – жирорастворимый витамин, представленный несколькими биологически активными формами – α -, β -, γ -, δ -токоферолами.



витамин Е (α -токоферол)

Источники витамина Е: растительные масла, салат, капуста, семена злаков, сливочное масло, яичный желток. Суточная потребность 5 мг.

Биологическая роль. Витамин Е – один из самых мощных природных антиоксидантов, он связывает свободные радикалы, и тем самым:

- предотвращает повреждение липидов мембран и ДНК;
- повышает биологическую активность витамина А за счет защиты его ненасыщенной боковой цепи от окисления.

Гиповитаминоз Е:

- бесплодие;
- гемолитическая анемия из-за окисления мембран эритроцитов;

- поражение нервной системы, атаксия, мышечная дистрофия.

Причиной гиповитаминоза витамина Е является нарушение переваривания, всасывания и транспорта липидов.

Гипервитаминоз:

- головная боль, повышенная утомляемость;
- расстройства работы желудочно-кишечного тракта.

3. ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Общая характеристика водорастворимых витаминов:

- не накапливаются в организме человека, избыток выводится с мочой;
- для них более характерны гипо(а)витаминозы;
- являются составной частью активного центра ферментов;
- часть из них требуют особых механизмов всасывания.

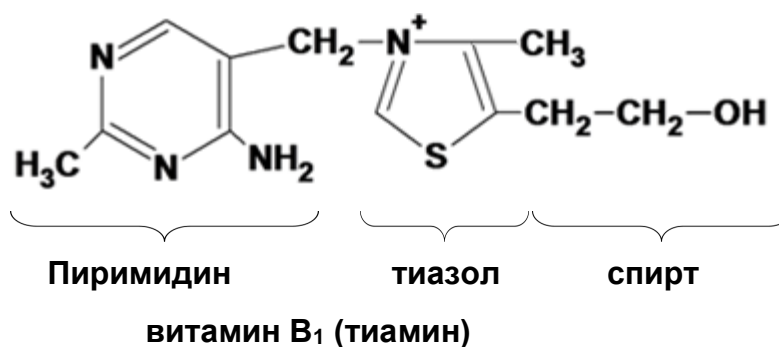
Все водорастворимые витамины работают в организме по одной общей схеме:



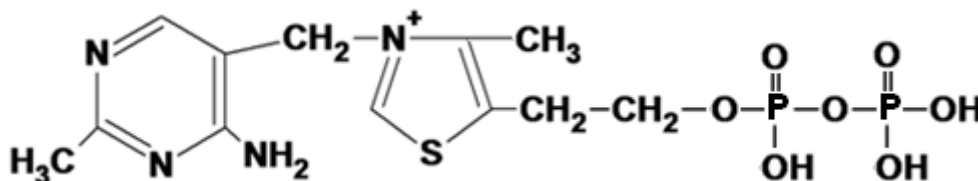
Пути образования коферментной формы для различных витаминов разные, это могут быть реакции фосфорилирования, гидрирования, образование нуклеотидов и т.д.

Готовый кофермент взаимодействует с белковой частью фермента (апоферментом), образуя так называемый «холофермент», или рабочую форму фермента.

Витамин В₁ (тиамин, антиневритный, аневрин) относится к группе водорастворимых витаминов. В составе тиамин определяется пиридинозное кольцо, соединенное с тиазоловым кольцом.



Коферментной формой витамина является **тиаминдифосфат (ТДФ)** (**тиаминпирофосфат (ТПФ)**).



тиаминпирофосфат (ТПФ)

Источники витамина В₁ – мясо, печень и почки крупного рогатого скота, широко распространён в продуктах растительного происхождения: чёрный хлеб, злаки, горох, фасоль, дрожжи. Суточная потребность 1,0-3,0 мг. Потребность в тиаминах возрастает в случае увеличения в рационе углеводной пищи.

Всасывается в тонком кишечнике в виде свободного тиамина. Витамин фосфорилируется непосредственно в клетке-мишени.

Биологическая роль витамина В₁:

- в составе пируват- и α-кетоглутаратдегидрогеназных комплексов ТПФ участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата и α-кетоглутарата;
- в составе транскетолазы ТПФ участвует в пентозофосфатном пути превращения углеводов.

Гипо(а)витаминоз. Основным признаком недостаточности витамина В₁ – это полиневрит, в основе которого лежат дегенеративные изменения нервов. Вначале развивается болезненность вдоль нервных стволов, затем – потеря кожной чувствительности, и наступает паралич (бери-бери). Также одним из признаков недостаточности или полного отсутствия витамина В₁ является нарушение сердечной деятельности (нарушении сердечного ритма, увеличении размеров сердца и появление болей в области сердца). Помимо вышеперечисленного могут встречаться следующие проявления: нарушения секреторной и моторной функций ЖКТ; снижение кислотности желудочного сока; потеря аппетита; атония кишечника.

Причины гипо(а)витаминоза. Недостаток в организме витамина связан чаще всего с пониженным и нерациональным питанием, возникает во время приема мочегонных препаратов в больших дозировках, при заболеваниях щитовидной железы, сахарном диабете, систематическом употреблении алкоголя. Причиной гиповитаминоза может быть также нарушение всасывания витамина и превращения его в активную форму.

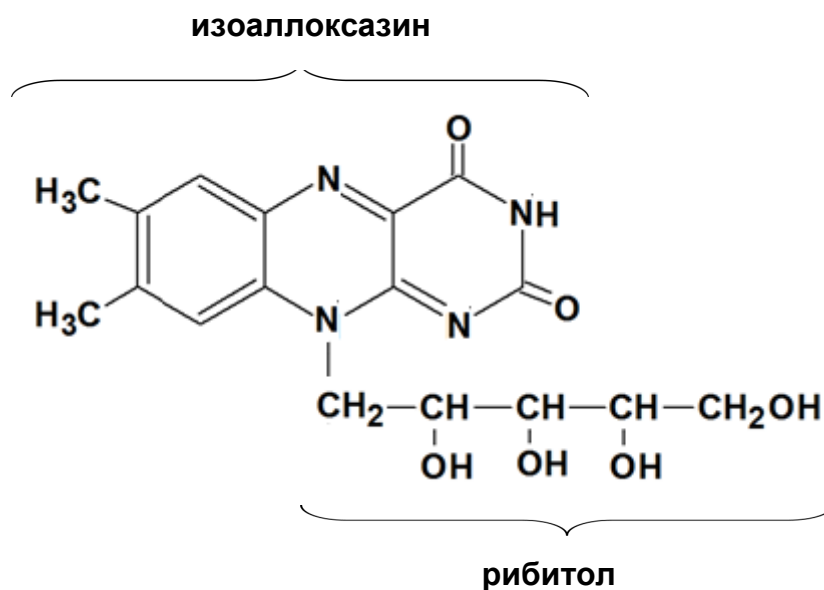
Антивитамины тиамина (В₁). В кишечнике имеется бактериальная тиаминаза, разрушающая тиамин. Также этот фермент активен в сырой рыбе, устрицах.

Лекарственные формы. Свободный тиамин и ТПФ (кокарбоксилаза).

Витамин В₂ (рибофлавин, витамин роста) водорастворимый витамин, представляет собой кристаллы жёлтого цвета (отсюда название *рибофлавин*: от лат. *flavos* – жёлтый). В основе витамина В₂ лежит структура изоаллоксазина, соединённого со спиртом рибитолом.

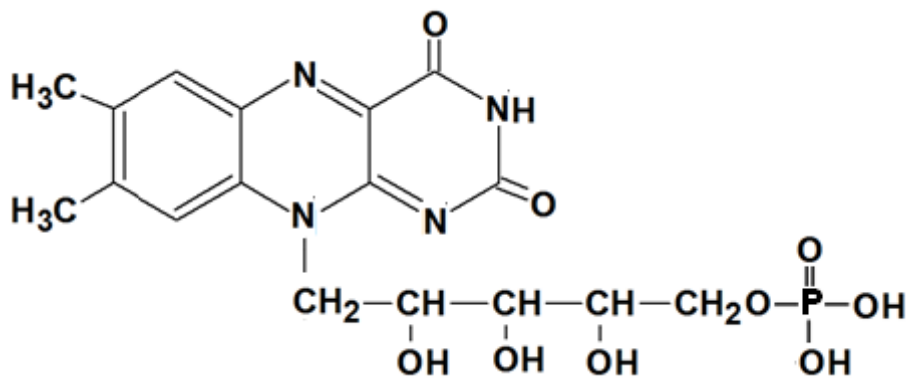
Источники витамина В₂. Достаточное количество содержат мясные продукты, печень, почки, молочные продукты, дрожжи. Также витамин образуется кишечными бактериями. Суточная потребность в витамине В₂ взрослого человека составляет 1,7-2,6 мг.

Биологическая роль. Рибофлавин в активной форме входит в состав окислительно-восстановительных ферментов.



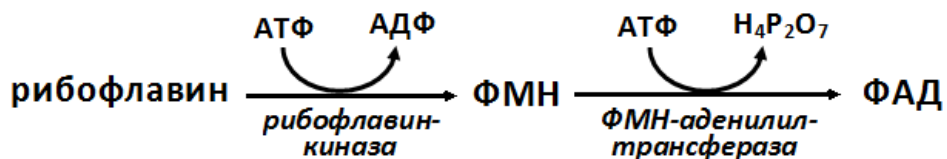
витамин В₂ (рибофлавин)

Коферментные формы витамина В₂ дополнительно содержат либо только фосфорную кислоту – **флавиномононуклеотид (ФМН)**, либо фосфорную кислоту, дополнительно связанную с АМФ – **флавинадениндинуклеотид (ФАД)**.

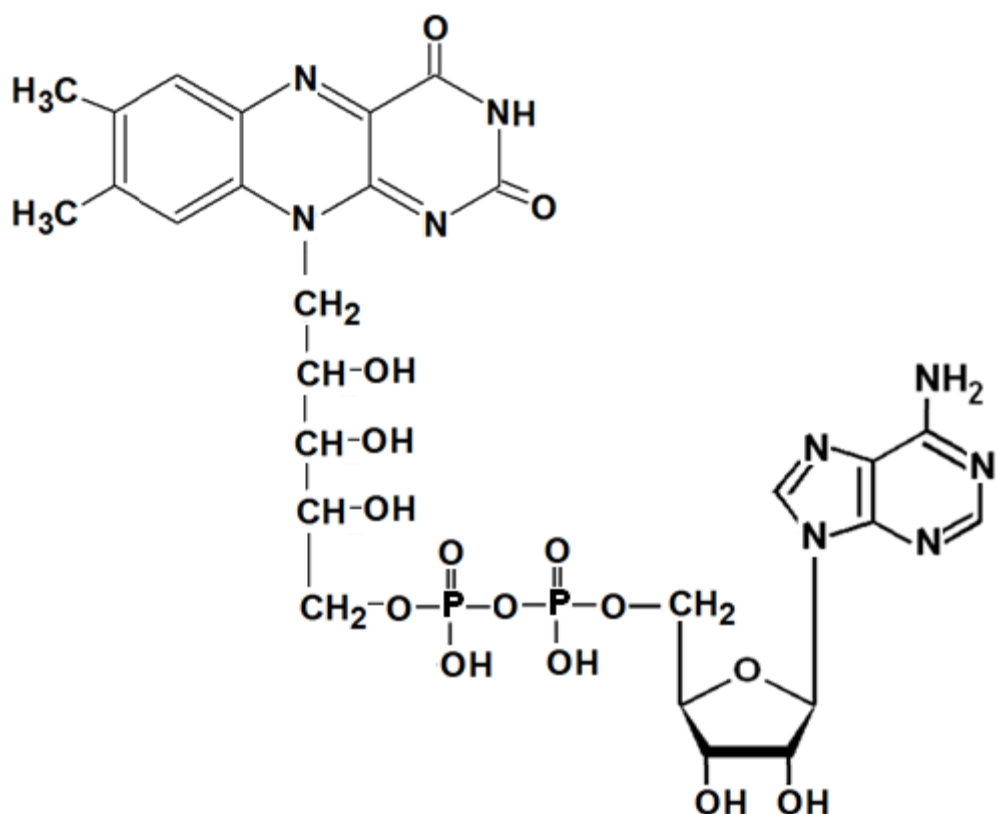


флавиномононуклеотид (ФМН)

После всасывания витамина в слизистой оболочке кишечника образование коферментов ФМН и ФАД происходит по схеме:

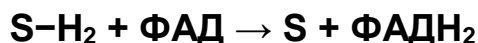


Коферменты ФМН и ФАД входят в состав оксидоредуктаз двух типов – дегидрогеназ и оксидаз.

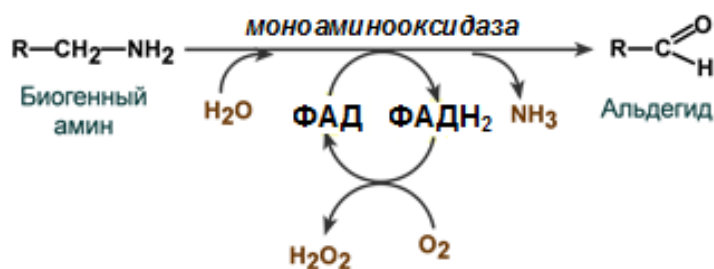


флавинадениндинуклеотид (ФАД)

– **дегидрогеназы** обеспечивают отщепление двух атомов водорода ($2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$) от окисляемого субстрата в окислительно-восстановительных реакциях энергетического обмена:



– **оксидазы** катализируют окисление субстратов с участием молекулярного кислорода. Например, прямое окислительное дезаминирование аминокислот или обезвреживание биогенных аминов:



Гипо(а)витаминоз. Недостаточность рибофлавина приводит к остановке роста у молодых организмов. В первую очередь страдают высокоаэробные ткани – эпителий кожи и слизистых. Проявляется как сухость ротовой полости, губ и роговицы; хейлит, т.е. трещины в уголках рта и на губах («заеды»), глоссит (воспаление языка, «фуksиновый язык»), шелушение кожи в районе носогубного треугольника, мошонки, ушей и шеи, конъюнктивит и блефарит. Сухость конъюнктивы и ее воспаление ведут к компенсаторному увеличению кровотока в этой зоне и улучшению снабжения ее кислородом, что проявляется как васкуляризация роговицы. Кроме того, при авитаминозе В₂ развиваются общая мышечная слабость и слабость сердечной мышцы.

Причинами гипо- и авитаминозов может быть как пищевая недостаточность, так и хранение пищевых продуктов на свету, фототерапия, алкоголизм и нарушения ЖКТ.

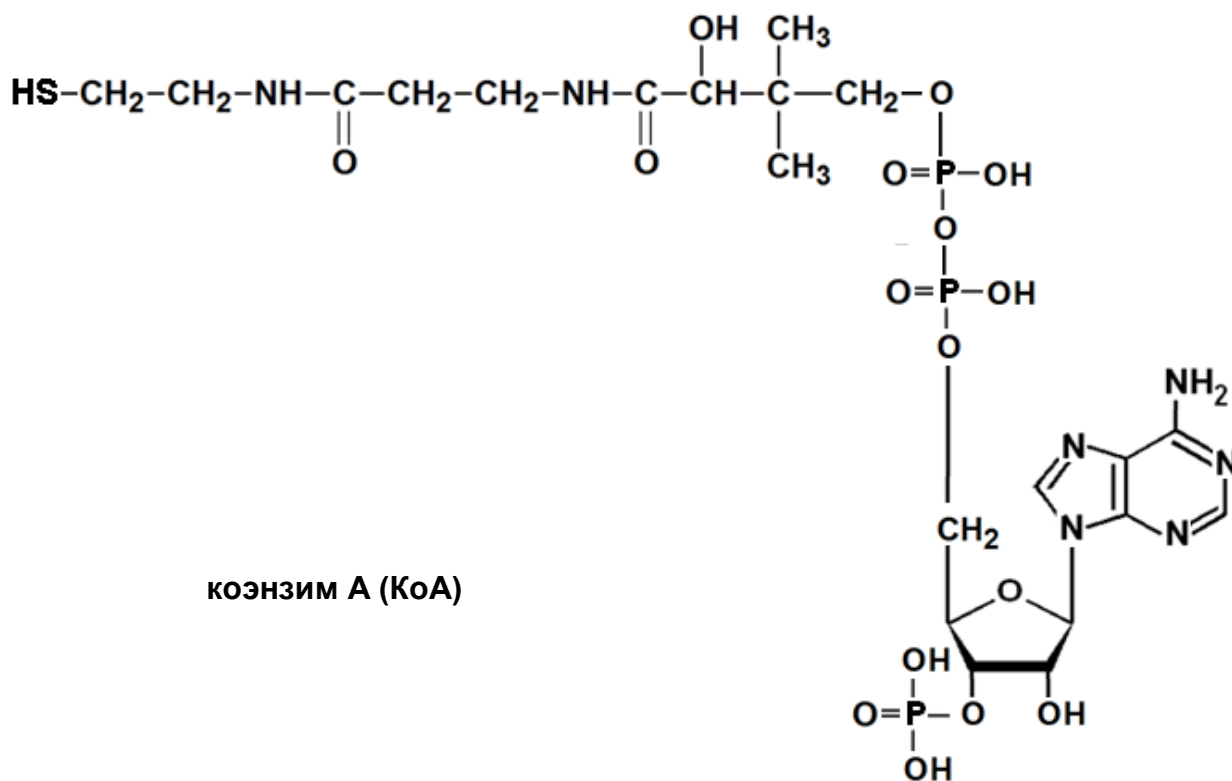
Лекарственные формы. Свободный рибофлавин, ФМН и ФАД (коферментные формы).

Витамин В₃ (пантотеновая кислота, антидерматитный) белый мелкокристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Название «пантотеновая кислота» происходит от греческого слова «pantos», что означает «всё» или «весь», поскольку это вещество найдено во всех живых клетках растений, животных и микроорганизмов. Пантотеновая кислота состоит из остатков D-2,4-дигидрокси-3,3-диметилмасляной кислоты и β-аланина, соединённых между собой амидной связью:



витамин В₃ (пантотеновая кислота)

Биологическая роль. Коферментной формой пантотеновой кислоты является кофермент ацилирования (кофермент А, коэнзим А, КоА, HS-КоА).



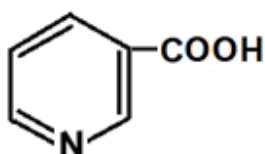
- в реакциях энергетического обмена, например, в окислительном декарбоксилировании пирувата и в цикле трикарбоновых кислот;
- в реакциях окисления и синтеза жирных кислот;
- в реакциях синтеза триацилглицеридов и фосфолипидов;
- в реакциях синтеза ацетилхолина и гликозаминогликанов, образования гиппуровой кислоты, холестерина, кетоновых тел и желчных кислот.

Причина – пищевая недостаточность, дисбактериозы.

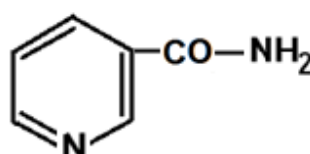
Витамин В₅ (РР, ниацин, никотиновая кислота, никотинамид, антипеллагрический).

Никотиновая кислота представляет собой соединение пиридинового ряда, содержащее карбоксильную группу, никотинамид отличается наличием амидной группы.

Источники витамина В₅ – растительная и животная пища: рис, хлеб, бобовые, картофель, арахис, грибы, мясные продукты, особенно печень. Также, в небольшом количестве, синтезируется в организме из триптофана – одна из 60 молекул триптофана превращается в одну молекулу витамина. Суточная потребность 15-25 мг.



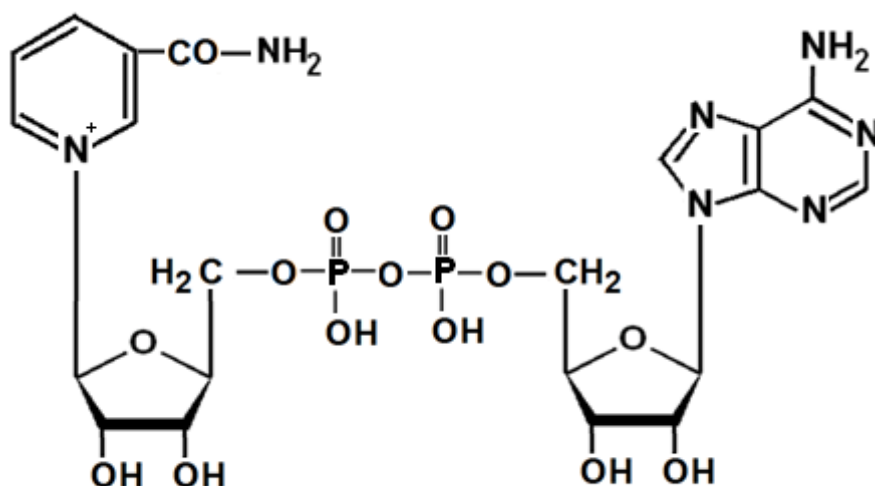
никотиновая кислота



никотинамид

витамин В₅, РР

Биологическая роль. Витамин В₅ входит в состав НАД и НАДФ, являющихся коферментами большого числа **дегидрогеназ**, обратимо действующих в окислительно-восстановительных реакциях.

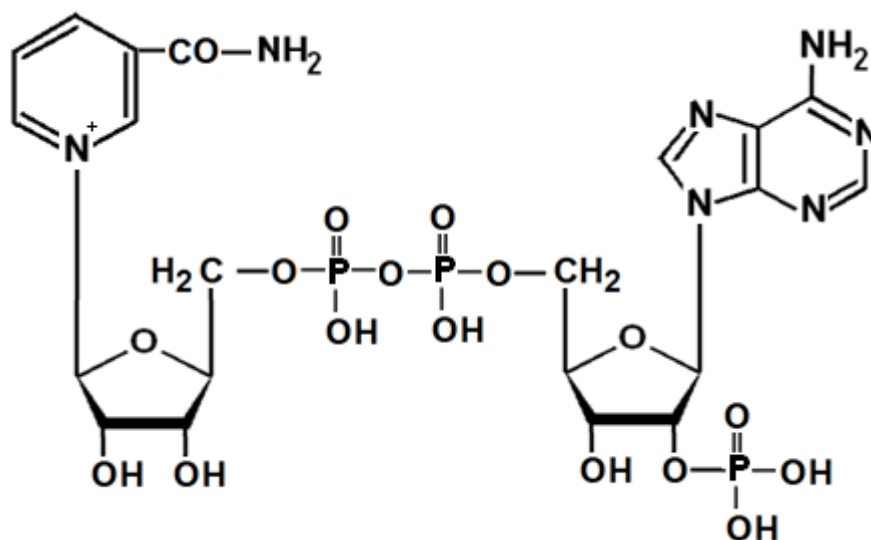


никотинамидадениндинуклеотид (НАД)

НАД- и НАДФ-зависимые ферменты принимают участие в обмене углеводов, липидов, аминокислот, нуклеиновых кислот. Участвуют в реакциях

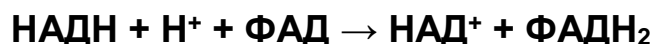
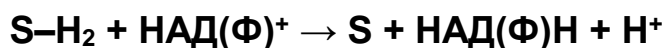
- синтеза и окисления карбоновых кислот, холестерина;
- обмена глутаминовой кислоты и других аминокислот;
- обмена углеводов: пентозофосфатный путь, гликолиз;

- окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты;
- цикла трикарбоновых кислот.



никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)

В процессе биологического окисления НАД и НАДФ выполняют роль промежуточных переносчиков электронов и протонов между окисляемым субстратом и флавиновыми ферментами.



НАДФ участвует в процессах обезвреживания токсических веществ, а также в работе антиоксидантной системы организма.

Гипо(а)витаминоз. Недостаток витамина РР – заболевание пеллагры (итал.: *pelleagra* – шершавая кожа).

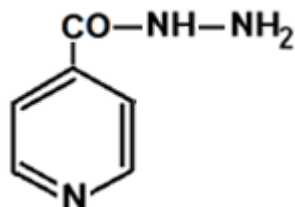
Проявляется как «синдром трех Д»:

- деменция (нервные и психические расстройства, слабоумие);
- дерматиты (фотодерматиты);
- диарея (расстройство пищеварения).

При отсутствии лечения заболевание кончается летально. У детей при гиповитаминозе наблюдается замедление роста, похудание, анемия. Симптомы пеллагры особенно резко выражены у больных с недостаточным белковым питанием. Это объясняется недостатком аминокислоты триптофан, который является предшественником никотинамида, частично синтезируемого в тканях человека и животных при участии витамина В₆, а также недостатком других витаминов.

Причиной гипо(а)витаминоза может быть пищевая недостаточность самого витамина или триптофана, а также болезнь Хартнупа – нарушение всасывания триптофана и некоторых других аминокислот.

Антивитамины. Производное изоникотиновой кислоты **изониазид**, используемый для лечения туберкулеза.



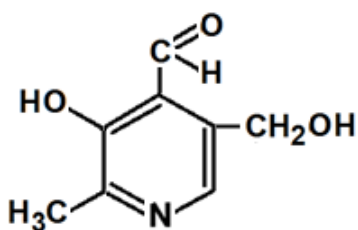
изониазид

Механизм действия изониазида точно не выяснен, но по одной из гипотез – замена никотиновой кислоты в реакциях синтеза никотинамидадениндинуклеотида (**изо-НАД вместо НАД**). В результате нарушается протекание окислительно-восстановительных реакций и подавляется синтез миколовой кислоты, структурного элемента клеточной стенки микобактерий туберкулеза.

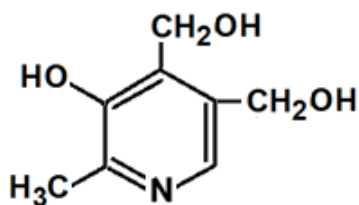
Витамин В₆ (пиридоксин, антидерматитный)

Витамин существует в виде пиридоксина – трёх соединений: пиридоксаль, пиридоксол и пиридоксамин.

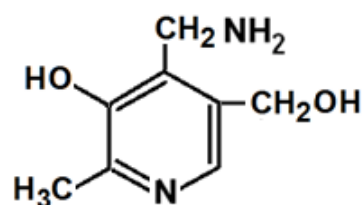
Источники витамина В₆ – злаки, бобовые, дрожжи, печень, почки, мясо, также синтезируется кишечными бактериями. Суточная потребность 2-3 мг.



пиридоксаль



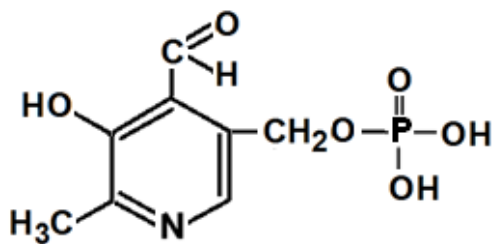
пиридоксол



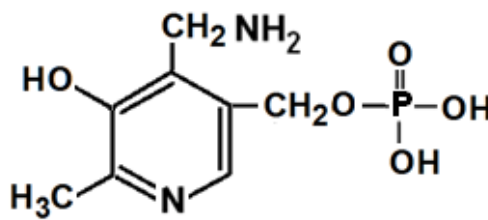
пиридоксамин

витамин В₆ (пиридоксин)

Биологическая роль. Коферментная форма – пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат – продукты фосфорилирования витамина при участии АТФ.



пиридоксальфосфат (ПФ)



пиридоксаминфосфат

Наиболее известная функция пиридоксина коферментов – **перенос аминогрупп и карбоксильных групп** в реакциях метаболизма аминокислот:

- кофермент **аминотрансфераз**, переносящих аминогруппы между аминокислотами и α -кетокислотами, т.е. синтезирующих заменимые аминокислоты;
- кофермент **декарбоксилаз**, участвующих в отщеплении карбоксильных групп аминокислот, приводящем к образованию биогенных аминов.

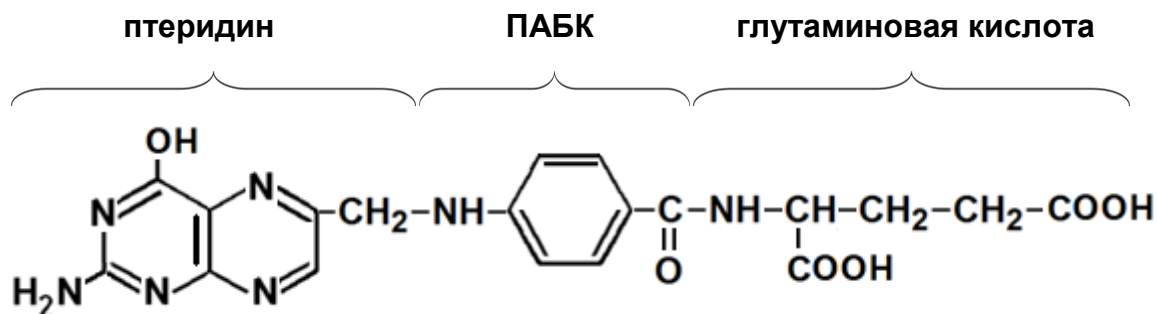
Кроме этого, является коферментом фосфорилазы гликогена, участвует в синтезе гема, сфинголипидов.

Гипо(а)витаминоз. Повышенная возбудимость ЦНС, судороги (из-за недостатка синтеза нейромедиатора γ -аминомасляной кислоты ГАМК), полиневриты, пеллагроподобные дерматиты, эритемы и пигментация кожи, отеки, анемии.

Причина. Пищевая недостаточность, хранение продуктов на свету и консервирование, использование ряда лекарств (антитуберкулезные средства, L-ДОФА, эстрогены в составе противозачаточных средств), беременность, алкоголизм.

Витамин В₉ (Вс, фолиевая кислота, витамин роста, антианемический)

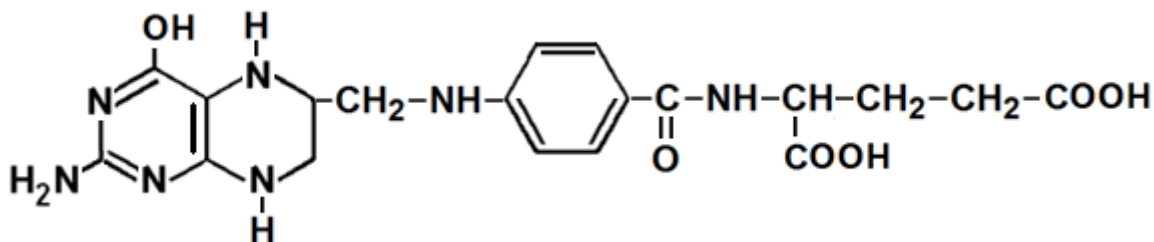
Витамин представляет собой комплекс из трех составляющих – птеридина, парааминобензойной кислоты (ПАБК) и глутаминовой кислоты.



витамин В₉ (фолиевая кислота)

Источники витамина В₉ – растительные продукты, дрожжи, мясо, печень, почки, желток яиц. Витамин активно синтезируется дружественной кишечной микрофлорой. Суточная потребность 1-2,2 мг.

Биологическая роль. Коферментной формой витамина является тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК), которая входит в состав **трансметилаз**. Непосредственная функция тетрагидрофолиевой кислоты – перенос одноуглеродных фрагментов (метильных, метиленовых, метинильных и других) и их превращения.



тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК)

Благодаря способности переносить одноуглеродные фрагменты витамин:

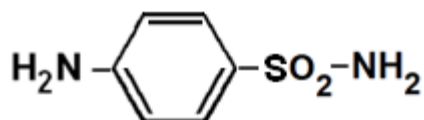
- участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований, следовательно, в синтезе ДНК;
- участвует в обмене аминокислот – обратимом превращении глицина и серина, синтезе метионина из гомоцистеина;
- взаимодействует с **витамином В₁₂**, содействуя выполнению его функций при превращении метионина в гомоцистеин.

Гипо(а)витаминоз. Из-за недостаточности фолиевой кислоты нарушается процесс синтеза пуриновых нуклеотидов и тимина, а, следовательно, и биосинтеза ДНК в клетках костного мозга, в которых в норме осуществляется эритропоэз. При этом клетки не теряют способности расти, но в них происходит нарушение синтеза ДНК с остановкой деления, и это приводит к образованию мегалобластов (крупных клеток) и мегалобластической анемии. Лейкопения присутствует по той же причине. Отмечается замедление роста.

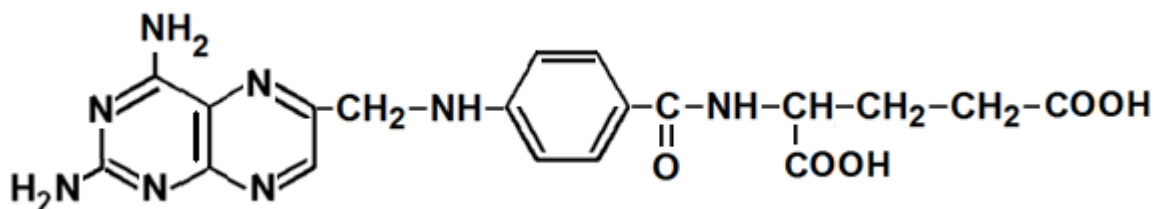
Причиной гипо(а)витаминоза витамина В₉ практически никогда не является пищевая недостаточность, т.к. фолиевая кислота содержится во многих продуктах и в необходимом количестве синтезируется кишечными бактериями. Чаще всего это следствие приёма авитаминов – структурных аналогов витамина В₉.

Антивитамины фолиевой кислоты (В₉).

К ним относятся амино- и аметоптерины, сульфаниламиды, которые блокируют реакции, связанные с переносом и использованием одноуглеродного радикала в синтезе нуклеиновых и других соединений. Эти вещества используют при лечении бактериальных инфекций (сульфаниламиды) и для подавления роста опухолевых клеток.



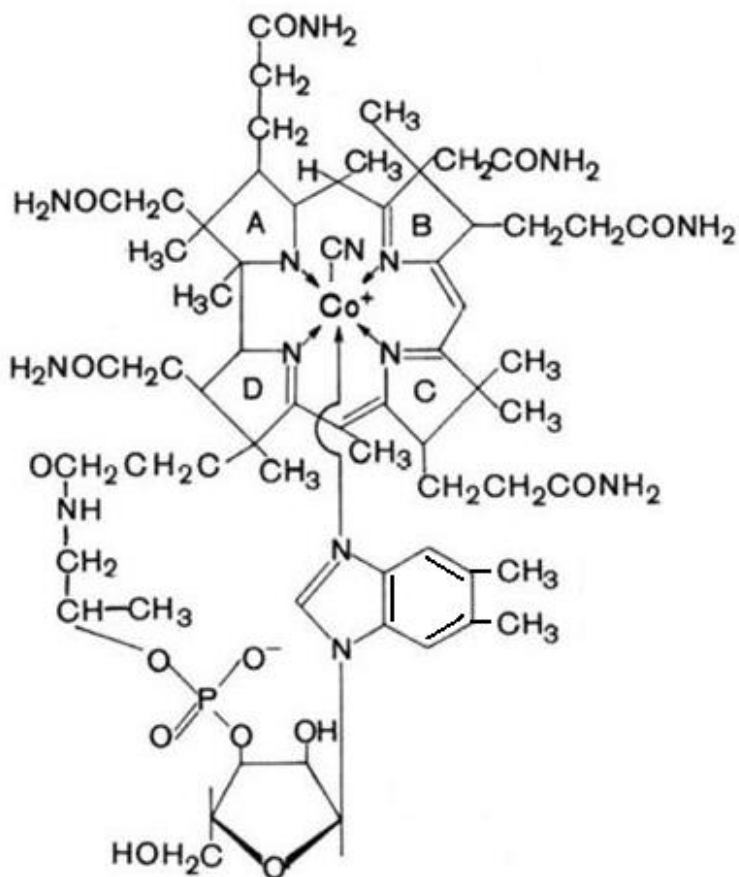
сульфаниламид (стрептоцид)



аминоптерин (метотрексат)

Витамин В₁₂ (кобаламин, цианкобаламин, антианемический).

Содержит 4 пиррольных кольца, ион кобальта (с валентностью от Co^{3+} до Co^{6+}), группу CN^- . В организме при синтезе коферментных форм цианидная группа CN^- заменяется метильной или 5'-дезоксиаденозильной.



витамин В₁₂ (кобаламин)

Источники витамина В₁₂. Витамин содержат только животные продукты: печень, рыба, почки, мясо. Также он синтезируется кишечной микрофлорой (однако возможность всасывания витамина в нижних отделах ЖКТ не доказана). Суточная потребность 0,003мг. В печени нормально питающегося человека содержится до нескольких миллиграммов цианкоболамина.

Для всасывания в кишечнике необходим внутренний фактор Касла (анти-анемический фактор) – гликопротеин, синтезируемый обкладочными клетками желудка только в присутствии соляной кислоты. В крови транспортируется в виде гидроксикобаламина специфическими транспортными белками (α - и β -глобулинами).

Биологическая роль. Витамин В₁₂ участвует в двух видах реакций – реакции **изомеризации** и **метилования**. Участвует в процессах:

- окисления остатков жирных кислот с нечетным числом атомов углерода;
- утилизации углеродного скелета треонина, валина, лейцина, изолейцина, метионина, боковой цепи холестерина;
- трансметилирования аминокислоты гомоцистеина при синтезе метионина, который в дальнейшем активируется и используется для синтеза адреналина, креатина, холина, фосфатидилхолина и др.;
- превращения производных фолиевой кислоты, необходимых для синтеза нуклеотидов – предшественников ДНК и РНК.

Гипо(а)витаминоз. Макроцитарная (мегалобластная) анемия, при которой снижено количество эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови. Она возникает чаще у пожилых, но может быть и у детей. Непосредственной причиной анемии является потеря фолиевой кислоты (В₉) клетками при недостаточности витамина В₁₂ и, как следствие, замедление деления клеток из-за снижения ДНК.

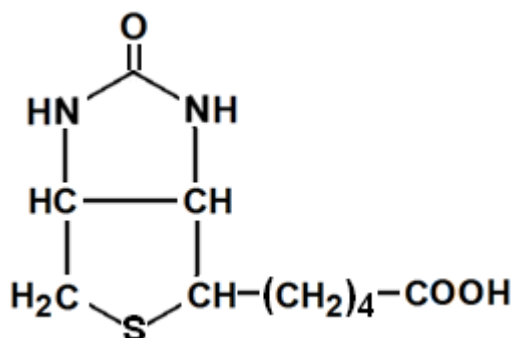
Анемия при отсутствии кобаламина (в отличие от недостаточности фолиевой кислоты) сопровождается нарушением деятельности нервной системы из-за накопления промежуточных продуктов окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода.

Причины авитаминоза. Пищевая недостаточность, как правило, наблюдается у вегетарианцев. Чаще причиной гиповитаминоза В₁₂ является не отсутствие витамина в пище, а плохое всасывание в результате заболеваний желудка и кишечника (атрофический и гипацидный гастрит, энтериты). Также иногда встречаются аутоиммунные нарушения, при которых образуются антитела против обкладочных клеток желудка и против внутреннего фактора Касла, что препятствует всасыванию витамина. При этом развивается анемия, называемая пернициозной.

Витамин В_Н (Н, биотин, антисеборейный)

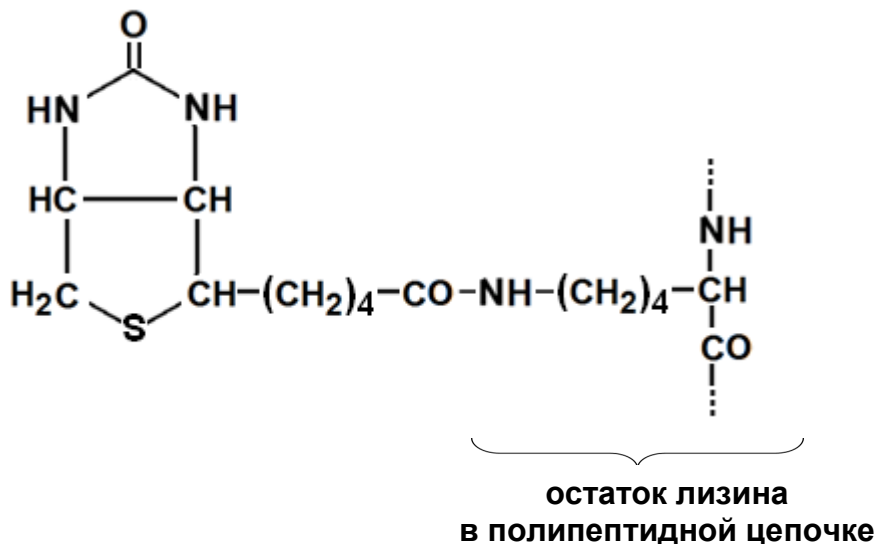
В основе строения биотина лежит тиофеновое кольцо, к которому присоединена молекула мочевины, а боковая цепь представлена валерьяновой кислотой.

Источники витамина В_Н. Биотин содержится почти во всех продуктах животного и растительного происхождения. Наиболее богаты этим витамином печень, почки, молоко, желток яйца. В обычных условиях человек получает достаточное количество биотина в результате бактериального синтеза в кишечнике. Суточная потребность в биотине не превышает 0,25 мг/сут.



витамин В_Н (Н, биотин)

Коферментная форма – биоцитин, представляющий собой молекулу биотина, присоединённую к ε-аминогруппе остатка лизина в полипептидной цепи фермента.



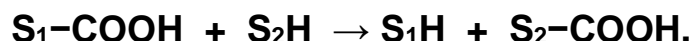
биотин-кофермент (биоцитин)

Биологическая роль. Биотин выполняет коферментную функцию в составе ферментов двух типов – карбоксилаз и транскарбоксилаз:

- **карбоксилазы** катализируют реакции образования карбоксильной группы (протекающие с участием АТФ):



- **транскарбоксилазы** участвуют в реакциях транскарбоксилирования (протекающие без участия АТФ), при которых субстраты обмениваются карбоксильной группой:



В организме биотин используется в образовании малонил-КоА из ацетил-КоА при синтезе жирных кислот, в синтезе пуринового кольца, а также в процессах синтеза глюкозы (глюконеогенезе).

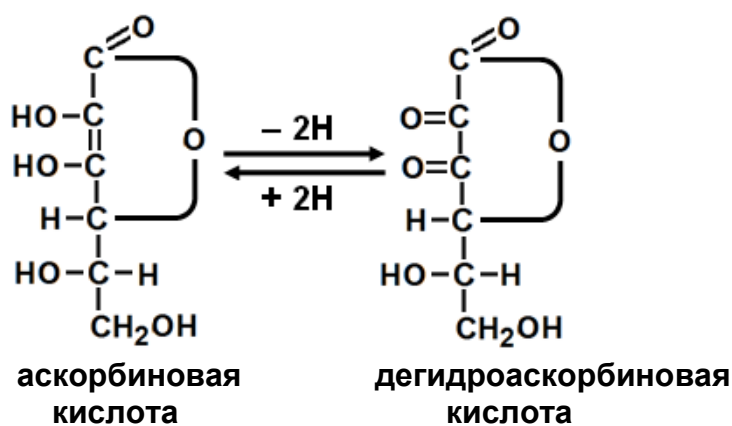
Гипо(а)витаминоз. Клинические проявления недостаточности биотина у человека встречаются редко, поскольку бактерии кишечника обладают способностью синтезировать этот витамин в необходимых количествах. При недостаточности биотина у человека развиваются явления специфического дерматита, характеризующегося покраснением и шелушением кожи, а также обильной секрецией сальных желёз (себорея).

Причиной недостаточности являются дисбактериозы кишечника, например, после приёма больших количеств антибиотиков или сульфамидных препаратов, вызывающих гибель микрофлоры кишечника, или поступление антивитамина.

Антивитамины биотина (Н). Белок яйца авидин – это белковая фракция, приводящая к дефициту биотина за счёт перевода его в неактивное состояние. Это вещество связывает биотин и препятствует его всасыванию в кровь. При нагревании происходит денатурация (необратимое нарушение структуры) авидина в яичном белке, и поэтому приготовленные яйца не мешают усваивать биотин.

Витамин С (аскорбиновая кислота, антицинготный, антискорбутный)

Витамин является производным глюкозы. У большинства млекопитающих и птиц, кроме человека, обезьян и морских свинок, витамин С синтезируется в печени, почках и других органах из простых моносахаридов. Может существовать в восстановленной (аскорбиновая кислота) и окисленной (дегидроаскорбиновая кислота) формах.

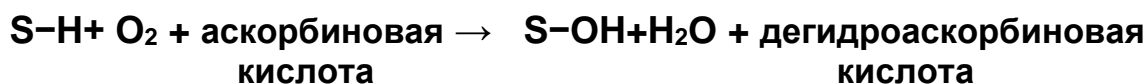


витамин С

Источники витамина С – почти все овощи, фрукты, ягоды. Особенно богаты аскорбиновой кислотой облепиха, черная смородина, красный перец, салат, хрен, петрушка, цитрусовые, белокочанная капуста, плоды шиповника, грецкий орех. Суточная потребность в витамине С: для младенцев – 30-35 мг, детей от 1 до 10 лет – 35-50 мг, подростков и взрослых – 50-100 мг.

Биологическая роль.

- участвует в окислительно-восстановительных реакциях в качестве кофермента оксидоредуктаз, катализирующих реакции гидроксилирования:



(такие реакции протекают при созревании коллагена – гидроксилирование остатков пролина и лизина, при синтезе гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, желчных кислот, гормонов надпочечников и тиреоидных гормонов, серотонина, карнитина (витаминоподобного вещества В_Т);

- является антиоксидантом;
- восстанавливает Fe³⁺ до Fe²⁺, способствуя его всасыванию;
- повышает защитные силы организма.

Гипо(а)витаминоз. Отмечается нарушение иммунитета, особенно легочного, развивается общая слабость, быстрая утомляемость, похудание, одышка, боли в сердце, отек нижних конечностей. Снижается всасываемость железа в кишечнике, что вызывает снижение синтеза гема и гемоглобина и, как следствие, железодефицитную анемию.

Полное отсутствие витамина приводит к **цинге** – самому известному проявлению недостаточности аскорбиновой кислоты. Проявления цинги связаны в первую очередь с нарушением синтеза коллагена и протеогликанов соединительной ткани. При этом поражается кровеносная система: сосуды становятся хрупкими и проницаемыми, что служит причиной мелких точечных кровоизлияний под кожу – так называемых петехий; часто отмечаются кровоизлияния и кровотечения во внутренних органах и слизистых оболочках. Для цинги характерна также кровоточивость десен; дегенеративные изменения со стороны одонтобластов и остеобластов приводят к развитию кариеса, расшатыванию, разламыванию, а затем и выпадению зубов. У больных цингой наблюдаются, кроме того, отеки нижних конечностей и боли при ходьбе.

Единственной **причиной** цинги является недостаток в пище свежих фруктов и овощей.

4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИТАМИНОВ С ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЬЮ:

- профилактика и лечение экзогенных авитаминозов;
- лечение витаминзависимых состояний;
- использование в качестве протективных средств при лечении соматических заболеваний;
- восполнение недостатка витаминов при ингибировании синтеза микрофлорой кишечника при лечении антибиотиками и сульфаниламидами.

Однако при назначении и употреблении витаминов необходимо помнить, что витамины взаимодействуют друг с другом, причём взаимодействие это может быть как положительным (синергическим) так и отрицательным (антагонистическим). При этом один и тот же витамин может быть синергистом для одного, но антагонистом для другого. Так, витамин С (аскорбиновая кислота) восстанавливает окисленный витамин Е (токоферол), а также предохраняет витамин А (ретинол) от окисления, тем самым увеличивая их антиоксидантные свойства, но ухудшает всасывание рибофлавина. Рибофлавин (витамин В₂) необходим для превращения пиридоксина (витамин В₆) в активную форму, но при этом окисляет витамин В₁ (тиамин), т.е. снижает его активность. Кроме этого, и микроэлементы оказывают влияние на витамины. Основные взаимодействия витаминов и минеральных веществ и их направленность представлена в таблице 3.

Таблица 3. Взаимное влияние некоторых витаминов и минералов

| Витамин, на который оказывается влияние | Витамин, минерал | Тип взаимодействия | Оказываемое действие |
|---|----------------------------|--------------------|--|
| Витамин А | Витамины С, Е | + | Предохраняют витамин А от окисления |
| Витамин В ₁ | Витамин В ₂ | – | Окисляет витамин В ₁ |
| | Витамин В ₁₂ | – | Усиливает аллергические реакции на витамин В ₁ |
| Витамин В ₂ | Витамины С, В ₃ | – | Ухудшают абсорбцию витамина В ₂ |
| Витамин В ₆ | Витамин В ₂ | + | Необходим для превращения витамина В ₆ в активную форму |
| Витамин В ₉ | Цинк | – | Ухудшает транспорт витамина В ₉ |
| | Витамин В ₁ | – | Разрушает фолиевую кислоту |
| | Витамин В ₃ | + | Улучшает усвоение витамина |

| | | | |
|-------------------------|-------------------------|---|---|
| | | | В ₉ |
| Витамин В ₁₂ | Витамин С, железо, медь | — | Под их действием витамин В ₁₂ превращается в бесполезные аналоги |
| | Кальций | + | Необходим для абсорбции В ₁₂ |
| Витамин С | Витамин В ₃ | + | Улучшает усвоение аскорбиновой кислоты |
| | Медь, железо, марганец | — | Способствуют окислению аскорбиновой кислоты |
| Витамин Е | Витамин С | + | Восстанавливает окисленный витамин Е |

Контрольные вопросы

Раздел «ВИТАМИНЫ»

1. Витамины, химическая природа, классификация, биологическая роль.
2. Общебиологические признаки витаминов. Функции витаминов.
3. Источники витаминов для человека, потребность в витаминах.
4. Нарушения обмена витаминов. Алиментарные и вторичные а- и гиповитаминозы. Гипервитаминозы.
5. Антивитамины, понятие, роль в процессах метаболизма.
6. Понятие о витаминзависимых, витаминдефицитных и витаминрезистентных состояниях.
7. Витаминаподобные вещества, понятие, отличия от витаминов.
8. Общая характеристика группы жирорастворимых витаминов.
9. Витамин А, химическая природа, биологическая роль, суточная потребность. Проявления гипо- и гипервитаминозов.
10. Витамин D, химическая природа, роль в процессах минерализации, суточная потребность.
11. Провитамины группы D. Активные формы витаминов группы D. Роль почечных и печеночных гидролаз в их образовании.
12. Проявление гипо- и гипервитаминозов D. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при рахите.
13. Витамин К, химическая природа, потребность, биологическая роль. Проявления недостаточности витамина К.
14. Витамин Е, химическая природа, потребность, биологическая роль. Проявления недостаточности витамина Е.
15. Общая характеристика водорастворимых витаминов.
16. Коферментная функция витаминов группы В.
17. Витамин В₁, химическое строение, потребность, биологическая роль. Проявления недостаточности витамина В₁.
18. Витамин В₂, химическое строение, потребность, биологическая роль, проявления гипо- и авитаминоза.
19. Витамин В₃, химическое строение, потребность, биологическая роль, проявления гипо- и авитаминоза.
20. Витамин РР (В₅), химическое строение, биологическая роль, проявления недостаточности.
21. Витамин В₆, химическое строение, биологическая роль, проявления авитаминоза.
22. Витамин В₉, химическое строение, биологическая роль, проявления недостаточности. Антивитамины фолиевой кислоты.
23. Витамин В₁₂, химическая природа, роль в процессах метаболизма, проявление недостаточности.
24. Биотин, химическое строение, биологическая роль, проявления авитаминоза.

25. Витамин С, строение, роль в процессах жизнедеятельности, суточная потребность. Цинга, причины возникновения, механизм поражения соединительной ткани при цинге.
26. Использование витаминов в лечебных целях

Тестовые задания по теме «ВИТАМИНЫ»

1. Витамины – это...

- а) высокомолекулярные органические соединения различного химического строения
- б) низкомолекулярные органические соединения различного химического строения
- в) низкомолекулярные органические вещества, содержащие аминокислоты
- г) высокомолекулярные органические вещества, содержащие аминокислоты

2. Выберите правильные утверждения: Витамины...

- а) могут входить в состав ферментов
- б) участвуют в биохимических процессах
- в) синтезируются только в растениях
- г) могут превращаться в провитамины
- д) могут синтезироваться микрофлорой толстого кишечника

3. Авитаминоз – это

- а) отсутствие витаминов
- б) избыток витаминов
- в) недостаток витаминов
- г) может привести к гиповитаминозу

4. К жирорастворимым витаминам относятся:

- а) токоферол
- б) биотин
- в) рибофлавин
- г) ретинол
- д) эргокальциферол

5. Какие из утверждений о витаминоподобных соединениях верны?

- а) это низкомолекулярные органические соединения различного химического строения
- б) обладают меньшей биологической активностью, чем витамины
- в) обладают такой же биологической активностью, что и витамины
- г) потребность в них составляет от 1 до нескольких мг в сутки
- д) потребность в них составляет от 1 до нескольких г в сутки

6. К водорастворимым витаминам относятся

- а) биотин
- б) токоферол
- в) рибофлавин
- г) тиамин
- д) ретинол

7. Установить соответствие:

| <i>витамин</i> | <i>активная (коферментная форма)</i> |
|-------------------------|--------------------------------------|
| 1) рибофлавин | а) пиридоксальфосфат |
| 2) пиридоксин | б) ФАД |
| 3) тиамин | в) ТГФК |
| 4) фолиевая кислота | г) ТПФ |
| 5) пантотеновая кислота | д) КоА |

8. Жирорастворимые витамины:

- а) А, D₂, B₂, К;
- б) А, D₃, Е, К;
- в) С, B₁, B₂, Е;
- г) А, Е, Д, B₃.

9. Какой витамин в организме превращается в гормон?

- а) витамин А
- б) витамин D
- в) витамин Е
- г) витамин К
- д) витамин С

10. Антивитамины – это:

- а) вещества, вызывающие конкурентное торможение химических реакций
- б) это модификаторы витаминов химической природы
- в) вещества, введение которых вызывает гипо- и авитаминоз
- г) это соединения повышающие активность витаминов.

11. Какой водорастворимый витамин является сильнейшим антиоксидантом?

- а) фолиевая кислота
- б) пантотеновая кислота
- в) аскорбиновая кислота
- г) биотин
- д) цианкобаламин

12. Суточная потребность в каком витамине возрастает при избытке белков в пище?

- а) В₂
- б) В₃
- в) В_Н
- г) А
- д) В₆

13. Суточная потребность в каком витамине возрастает при избытке углеводов в пище?

- а) В₁
- б) В₂
- в) В₃
- г) В₅
- д) В₆
- е) В₉

14. Антидерматитными витаминами являются

- а) витамин Е
- б) витамин В₆
- в) витамин В₃
- г) витамин С
- д) витамин В₁₂

15. Суточная потребность в каком витамине возрастает при избытке жиров в пище?

- а) В₁
- б) В₂
- в) В₃
- г) В₆
- д) С

16. Какой симптом отсутствует при гипервитаминозе D:

- а) анемии
- б) ломкость костей
- в) кальциноз мягких тканей
- г) кровотечения
- д) кератоз

17. Торможение роста, снижение массы тела, поражение кожи, слизистых оболочек и глаз (конъюнктивиты), отек, изъязвление и размягчение роговицы являются характерными симптомами гиповитаминоза:

- а) С
- б) В₁
- в) В₂
- г) А
- д) D

18. Витамин А участвует в:

- а) регуляции обмена кальция
- б) зрительном процессе
- в) регенерации эпителия
- г) созревании коллагена
- д) переносе электронов и протонов

19. В состав дегидрогеназ входят витамины:

- а) фолиевая кислота
- б) рибофлавин
- в) никотинамид
- г) пантотеновая кислота
- д) биотин

20. Дикумарин, салициловая кислота, варфарин вызывают резкое снижение в крови протромбина. Антивитаминами какого витамина они являются?

- а) А
- б) К
- в) В₆
- г) С
- д) В₉

21. Коферментом трансметилирования является:

- а) КоА
- б) пиридоксальфосфат
- в) ТГФК
- г) В₁₂
- д) НАДФ

22. Гипервитаминоз какого витамина приводит к нарушению эмбриогенеза и вызывает «уродства плода»?

- а) А
- б) К
- в) В₆
- г) С
- д) В₉

23. Пиридинзависимые дегидрогеназы содержат...

- а) витамин В₁
- б) витамин В₂
- в) витамин РР
- г) витамин Н
- д) витамин В₆

24. Флавинзависимые дегидрогеназы содержат...

- а) витамин РР
- б) витамин В₂
- в) кобаламин
- г) витамин D₂
- д) витамин В₆

25. Витамин В₂ является составной частью кофермента:

- а) флавинадениндинуклеотида
- б) никотинамидадениндинуклеотида
- в) биотина
- г) пиридоксальфосфата

26. Витамин В₅ является кофактором:

- а) ФАД-зависимых дегидрогеназ
- б) НАД-зависимых дегидрогеназ
- в) трансаминаз
- г) декарбоксилаз

27. Увеличение проницаемости сосудов, кровоточивости десен, разрушение и выпадение зубов возникают при недостаточности витамина:

- а) холекальциферола
- б) тиамина
- в) аскорбиновой кислоты
- г) биотина
- д) пантотеновой кислоты

28. В реакциях трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот принимает участие витамин:

- а) цианокобаламин
- б) аскорбиновая кислота
- в) пиридоксин
- г) филлохинон
- д) пантотеновая кислота

29. В состав метилтрансфераз входят следующие витамины:

- а) аскорбиновая кислота
- б) фолиевая кислота

- в) пантотеновая кислота
- г) рибофлавин
- д) цианкобаламин

30. Установите соответствие между коферментами и ферментами:

коферменты:

- 1) НАД
- 2) КоА
- 3) пиридоксальфосфат
- 4) биотин
- 5) ТПФ

ферменты:

- а) ацетилтрансферазы
- б) карбоксилазы
- в) дегидрогеназы
- г) трансаминазы, декарбоксилазы
- д) окислительного декарбоксилирования альфа-кетокислот и транскетолазы

31. Витамины, не содержащие гетероциклы в своей структуре:

- а) ретинол
- б) пиридоксин
- в) холекальциферол
- г) рибофлавин
- д) тиамин

32. Антиоксидантами считают витамины

- а) Н
- б) В₆
- в) А
- г) Е
- д) С

33. Причинами гиповитаминозов могут быть

- а) недостаток витамина в пище
- б) нарушение транспорта витамина
- в) нарушение синтеза кофермента из витамина
- г) генетические дефекты апофермента

34. Витамин, суточная потребность в котором для человека наименьшая

- а) А
- б) В₁
- в) С
- г) D
- д) Е

35. Какая пара витаминов содержит атом серы в своем составе

- а) тиамин и биотин

- б) тиамин и фолиевая кислота
- в) пиридоксин и биотин
- г) биотин и рибофлавин

36. Витамин, который необходим для переноса CO₂-групп

- а) тиамин
- б) биотин
- в) кобаламин
- г) пиридоксин
- д) аскорбиновая кислота

37. При недостатке витамина В₁ развивается

- а) склероз
- б) рахит
- в) пеллагра
- г) цинга
- д) бери-бери

38. Витамины, необходимые для переноса атомов водорода

- а) тиамин
- б) рибофлавин
- в) фолиевая кислота
- г) никотинамид
- д) биотин

39. В состав кофермента А входит витамин

- а) В₁
- б) В₂
- в) В₃
- г) В₆
- д) В₁₂

40. Какой витамин необходим для переноса аминогрупп?

- а) В₆
- б) В₂
- в) В₃
- г) В₉
- д) В₁₂

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ по разделу «ВИТАМИНЫ»

| Номер задания | Правильный ответ | Номер задания | Правильный ответ | Номер задания | Правильный ответ | Номер задания | Правильный ответ |
|---------------|---|---------------|------------------|---------------|---|---------------|------------------|
| 1 | б | 11 | в | 21 | в, г | 31 | а, в |
| 2 | а, б, д | 12 | д | 22 | а | 32 | в, г, д |
| 3 | а | 13 | а | 23 | в | 33 | а, б, в, г |
| 4 | а, г, д | 14 | б, в | 24 | б | 34 | г |
| 5 | а, б, д | 15 | в | 25 | а | 35 | а |
| 6 | а, в, г | 16 | а, г, д | 26 | б | 36 | б |
| 7 | 1 – б 2 – а 3 – г 4 – в 5 – д | 17 | г | 27 | в | 37 | д |
| 8 | б | 18 | б, в | 28 | в | 38 | б, г |
| 9 | г | 19 | б, в | 29 | б, д | 39 | в |
| 10 | а, б, в | 20 | б | 30 | 1 – в 2 – а 3 – г 4 – б 5 – д | 40 | а |

2. ФЕРМЕНТЫ

2.1. История открытия. Общие понятия. Свойства ферментов

В основе всех жизненных процессов лежат тысячи химических реакций. Они идут в организме без применения высокой температуры и давления, т.е. в мягких условиях. Возможность строго координированных процессов метаболизма в живом организме осуществляется благодаря присутствию в клетках особых биологических катализаторов – ферментов. Значение ферментов точно и образно определил И.П.Павлов, назвав их «возбудителями жизни». **Ферменты** (латин. *fermentum* – «бродило», «закваска») – особый класс белков, влияющих на скорость химических процессов в живом организме. Другое название биокатализаторов – **энзимы (Е)** (греч. *en* – в, внутри, *zyme* – дрожжи, т.е. «в дрожжах»).

Люди использовали ферменты с глубокой древности: хлебопечение, виноделие, пивоварение, изготовление сыров и молочнокислых продуктов – всё это ферментативные процессы. Ещё в начале XIX века было известно, что мясо переваривается желудочным соком, а слюна превращает крахмал в сахар. Однако механизм этих явлений был неизвестен.

История биохимии – это в значительной степени история изучения ферментов. Экспериментальное изучение ферментативных процессов началось в XVIII столетии, когда французский естествоиспытатель Р. Реомюр поставил опыты, чтобы выяснить механизм переваривания пищи в желудке хищных птиц. В 1814 г. действительный член Петербургской Академии наук К.С. Киргофф выяснил, что проросший ячмень способен превращать полисахарид крахмал в дисахарид мальтозу, а экстракт дрожжей расщепляет свекловичный сахар на моносахариды – глюкозу и фруктозу. В 1836 г. немецкий учёный Т. Шванн открыл в желудочном соке фермент пепсин (греч. *pepto* – «варю»), под влиянием которого и происходит переваривания мяса в желудке.

В конце XIX столетия возникают первые представления о ферментах как о биологических катализаторах, однако вначале предполагали, что их деятельность неотделима от живых клеток (1860, Пастер). В 1897 г. Э. Бухнеру удалось показать, что ферменты, полученные в виде экстракта из живых клеток, способны катализировать спиртовое брожение. Так было впервые доказано, что основные метаболические процессы, связанные с производством энергии, могут функционировать независимо от клеточной структуры.

Первым ферментом, полученным в чистом кристаллическом виде, была уреаза – фермент, разрушающий мочевины. Впервые выделение этого фермента провел Дж. Самнер и привел доказательства того, что фермент имеет белковую природу. В тот период его мнение не поддерживалось научным сообществом. Представление о белковой природе ферментов стало общепринятым после того, как Д. Нортроп в 1936 г получил кристаллы пепсина, трипсина и химотрипсина.

Вещество, химические превращения которого катализирует фермент, носит название «**субстрат**» (обозначается **S**).

Поскольку ферменты представляют собой белки-катализаторы, то им присущи три группы свойств – свойства белков, свойства катализаторов и собственные свойства ферментов, которыми не обладают ни прочие белки, ни другие катализаторы.

Свойства ферментов как белков:

- имеют высокую молекулярную массу;
- состоят из остатков аминокислот, соединённых пептидными связями;
- имеют сложную структурную организацию (первичную, вторичную, третичную и, некоторые, четвертичную структуры);
- образуют вязкие коллоидные растворы, обладающие способностью преломлять, рассеивать и поглощать свет;
- не способны к диализу через полупроницаемые мембраны;
- способны обратимо и необратимо осаждаться из растворов;
- чувствительны к действию температуры и т.д.

Свойства ферментов как катализаторов:

- катализируют только термодинамически возможные реакции;
- не потребляются в ходе реакции и не входят в состав конечных продуктов;
- в случае обратимости реакции ускоряют и прямую и обратную реакции, т.е. не влияют на константу равновесия;
- ведут реакцию «в обход энергетического барьера» (рис. 1):

например, реакция $A \rightarrow B$ имеет большую энергию активации, которую можно придать с помощью увеличения температуры, давления и т.п., а можно с помощью катализаторов:



Рис. 1. Энергия активации реакции без фермента и в его присутствии

- чувствительны к изменению параметров проведения реакции (температуре, рН, концентрации катализатора и реагирующих веществ);
- чувствительны к действию эффекторов – активаторов и ингибиторов.

Собственные свойства ферментов:

- высокая биологическая активность;
- ферментная специфичность:
 - специфичность действия;
 - субстратная специфичность.
- иная зависимость от факторов, влияющих на скорость реакции;
- наличие механизмов регуляции активности.

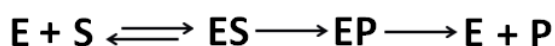
2.2. Особенности ферментативного катализа

Катализ (греч. *κατάλυσις* от *καταλύειν* – «разрушение») – изменение скорости химической реакции в присутствии катализаторов. Существует две основные теории катализа:

- гетерогенный катализ, при котором реагирующие вещества и катализатор находятся в разных агрегатных состояниях, и химическая реакция ускоряется за счёт повышения концентрации реагирующих соединений на поверхности раздела фаз;
- гомогенный катализ: действие катализатора связано с тем, что он вступает во взаимодействие с реагирующими веществами с образованием промежуточных соединений, это приводит к снижению энергии активации.

Для ферментов существует собственная теория – **теория ферментативного катализа**, включающая в себя элементы и гомогенного, и гетерогенного катализаторов. Суть её заключается в следующем:

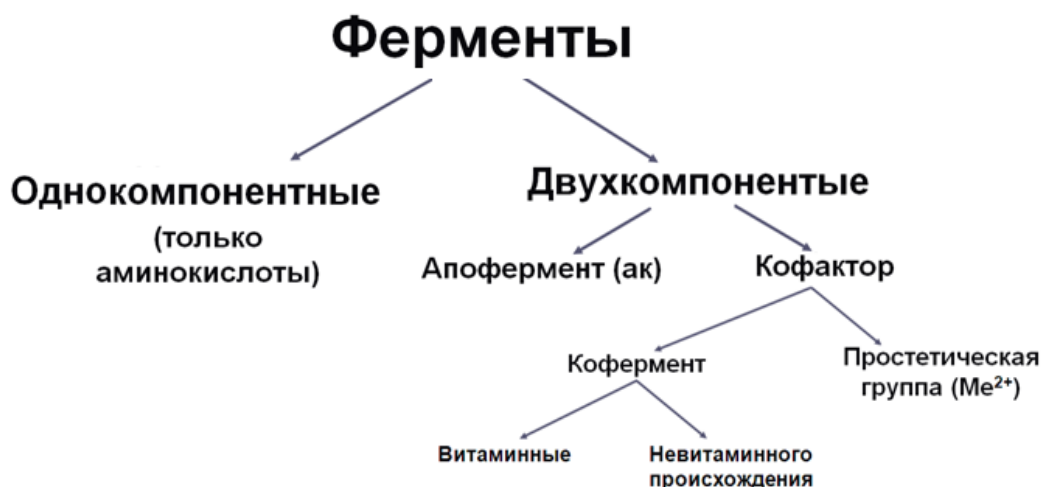
- фермент адсорбирует в активном центре субстрат и образует с ним нестойкое промежуточное соединение (фермент-субстратный комплекс);
- затем в активном центре происходят химические превращения субстрата, и фермент-субстратный комплекс преобразуется в фермент-продуктный комплекс;
- фермент-продуктный комплекс диссоциирует на свободный фермент и продукт реакции.



Ферменты обладают чрезвычайно высокой каталитической активностью по сравнению с минеральными катализаторами, так, реакцию разложения пероксида водорода платиновая чернь ускоряет в 2×10^4 раза, снижая энергию активации с 18 до 12 ккал/моль, а в присутствии фермента каталазы скорость реакции возрастает в 2×10^{11} раза с энергией активации 2 ккал/моль. Высокая биологическая активность ферментов определяется, по-видимому, белковой природой и строением активного центра.

Химический состав ферментов

Как любые белки, ферменты могут быть простыми или сложными, т.е. содержать не только белковый, но и небелковый компоненты. В этом случае ферменты называются двухкомпонентными.



Кофактором называется небелковая часть ферментов, которая может быть:

- **простетической группой**, в том случае, когда она прочно связана с белковой частью (ионы металлов, гем и т.д.), и её невозможно отделить от апофермента, не разрушив при этом фермент;
- **коферментом**, если связи с апоферментом непрочные, соединение белковой и небелковой частей происходит только на время биокатализа, и затем образованный комплекс легко разрушается.

Деление кофакторов на простетические группы и коферменты довольно условно.

Существует несколько классификаций коферментов.

1. по химическому строению:

- алифатические (липоевая кислота);
- ароматические (коэнзим Q – убихинон);
- гетероциклические (тиаминпирофосфат, биотин-кофермент, пиридоксальфосфат);
- нуклеотидные (ФМН и ФАД, НАД и НАДФ, КоА, АТФ, ЦТФ, УТФ, УДФГК, ФАФС).

2. по функциям:

- переносчики электронов и протонов (липоевая кислота, ФМН, ФАД, НАД, НАДФ, коэнзим Q);
- переносчики групп (ТПФ, ПФ, ТГФК, КоА, биотин-кофермент);
- коферменты синтеза и изомеризации (АТФ, биотин-кофермент, коферментные формы B_{12} , КоА).

3. по механизму действия:

- с высоким потенциалом переноса энергии (переносчики энергии – АТФ);
- коферменты, участвующие в окислительно-восстановительных реакциях (липоевая кислота, коэнзим Q, ФМН, ФАД, НАД, НАДФ);
- коферменты, формирующие активный центр фермента (все витаминсодержащие коферменты).

Взаимодействие фермента и субстрата происходит в определённом месте фермента, называемом активным центром. **Активный центр** – участок, в котором происходит узнавание, связывание и превращение субстрата. Активный центр формируется остатками аминокислот, которые в первичной структуре могут располагаться на значительном расстоянии друг от друга, но при формировании нативной конформации оказываются сближены (рис. 2).

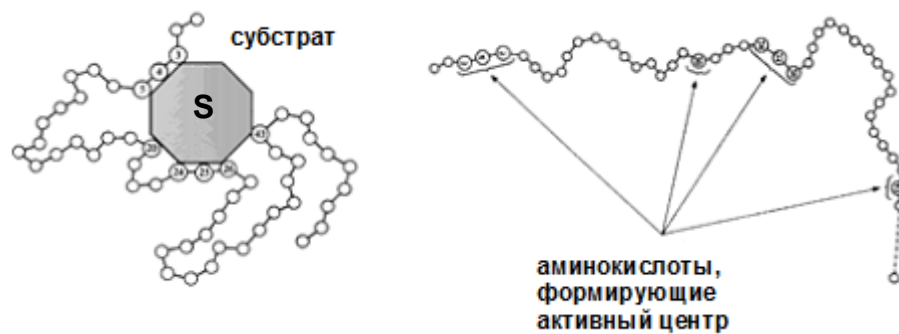


Рис. 2. Аминокислоты, участвующие в формировании активного центра

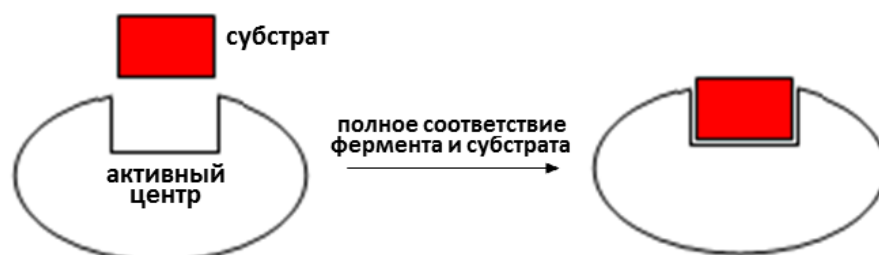
В активном центре выделяют два участка:

- **связывающий** (контактный, якорный) – отвечает за связывание и ориентацию субстрата в активном центре,
- **каталитический** – непосредственно отвечает за осуществление реакции.

Если фермент двухкомпонентный, то в активном центре кроме радикалов аминокислот обязательно присутствует и кофактор.

Существует две **теории конформации активного центра**:

1. теория Фишера (теория жёсткой матрицы, «ключа и замка»): в ферменте существует полностью сформированный активный центр, в котором по принципу комплиментарности происходит взаимодействие фермента и субстрата:

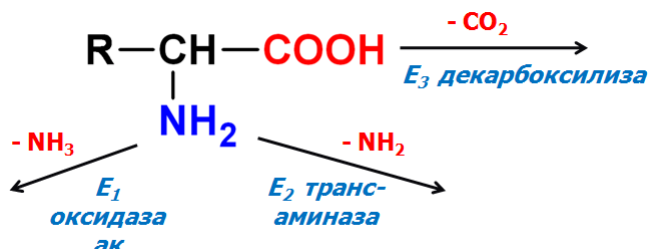


2. теория Кошленда (теория индуцированного соответствия, «руки и перчатки»): в ферменте существует активный центр, который полностью формируется только при взаимодействии фермента и субстрата, т.е. «подстраивается» под субстрат:



Специфичность ферментов. Ферменты обладают высокой специфичностью – каталитической и субстратной.

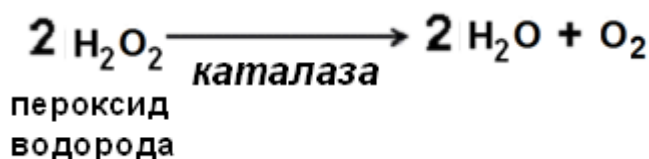
Каталитическая специфичность, или специфичность действия – способность фермента катализировать превращение субстрата по одному из возможных путей превращения. Так, один и тот же субстрат может вступать в различные химические реакции, каждая из которых катализируется собственным ферментом, например, для аминокислот характерны реакции декарбоксилирования (фермент декарбоксилаза), дезаминирования (фермент оксидаза аминокислот) и трансаминирования (фермент трансаминаза):



Другой тип специфичности называется «**субстратная специфичность**» – это способность фермента узнавать, связывать и катализировать превращение только определённых субстратов, может быть:

- абсолютная;
- относительная;
- стереоспецифичность.

Абсолютная специфичность: фермент может взаимодействовать только с одним-единственным субстратом. Например, уреаза расщепляет только мочевину, а каталаза – только перекись водорода:



2.3. Зависимость скорости ферментативной реакции от параметров её проведения

2.3.1. Зависимость скорости от температуры

Согласно правилу Вант-Гоффа при повышении температуры на каждые 10 градусов скорость химической реакции увеличивается приблизительно в 2-4 раза. Это правило выполняется и для ферментов, но только в пределах до 40-42°C, затем скорость реакции начинает снижаться, что связано с денатурацией белка.



Рис. 3. Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры

Температура, при которой скорость реакции максимальна, называется температурным оптимумом (t_{opt}). Температурный оптимум большинства растительных ферментов 40-60°C, а большинства животных ферментов 40-50°C. Для большинства ферментов человека этот показатель находится в пределах 37-40°C (рис. 3).

Холодовая инактивация ферментов обратима, термическая — нет, т.к. она связана с разрушением нативной структуры белка-фермента. Лишь очень немногие ферменты способны в определенных условиях выдерживать нагревание до 100°C с сохранением активности.

2.3.2. Зависимость скорости от кислотности среды (от pH)

Ферменты проявляют максимальную активность при строго определенных значениях pH, которые называются pH_{opt} . Для большинства ферментов оптимум pH лежит в пределах физиологических значений — 6,0-8,0, однако для некоторых может значительно отличаться (рис. 4).

Зависимость скорости реакции от концентрации водородных ионов определяется двумя факторами:

- ионы H^+ и OH^- влияют на степень диссоциации ионогенных групп, т.е. на конформацию белка;

- ионы H^+ и OH^- влияют на сродство фермента и субстрата, т.к. могут вызывать и изменения конформации субстрата.



Рис. 4. Зависимость скорости ферментативной реакции от pH

При небольшом сдвиге кислотности среды от оптимума скорость реакции уменьшается обратимо, при значительном – может наступить кислотная (или щелочная) денатурация, и фермент инактивируется необратимо.

2.3.3. Зависимость скорости от концентрации фермента

При увеличении количества молекул фермента скорость реакции возрастает непрерывно и прямо пропорционально количеству фермента, т.к. большее количество молекул фермента производит большее число молекул продукта.

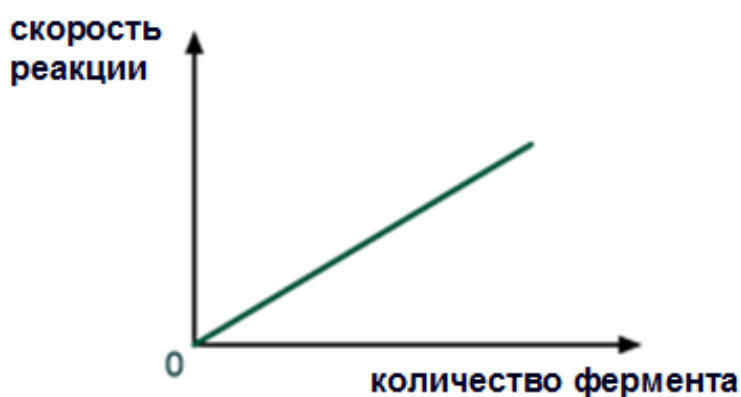
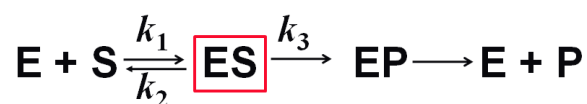


Рис. 5. Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации фермента

2.3.4. Зависимость скорости от концентрации субстрата

Общее уравнение ферментативной реакции имеет следующий вид:



В целом скорость реакции зависит от фермент-субстратного комплекса, т.е. от скорости образования этого комплекса и скорости его разрушения или превращения в фермент-продуктный. Каждая из этих реакций характеризуется своей константой скорости (k). Для упрощения уравнения была введена объединённая константа Михаэлиса, которая учитывает все три константы:

$$K_m = \frac{k_2 + k_3}{k_1}$$

Зависимость скорости от концентрации субстрата описывается уравнением Михаэлиса-Меттлен:

$$V = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

При увеличении концентрации субстрата скорость реакции сначала возрастает, т.к. к катализу добавляемых молекул субстрата подключаются новые и новые молекулы фермента. Т.е. скорость накопления продукта возрастает, и это означает увеличение активности фермента. Затем скорость перестаёт увеличиваться (плато на кривой), когда все молекулы фермента заняты молекулами субстрата и непрерывно ведут катализ, здесь скорость реакции максимальна, т.е. наступает насыщение фермента (рис. 6).

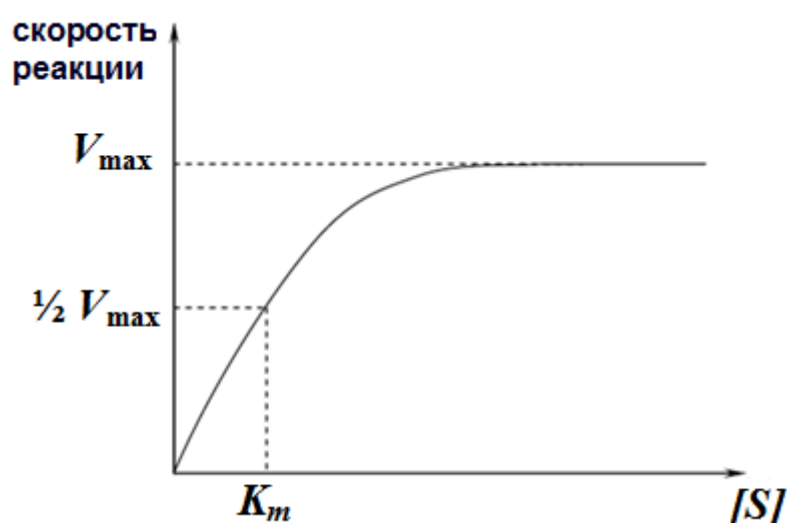


Рис. 6. Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата

1. на начальных этапах **концентрация субстрата значительно меньше K_m** ($[S] \ll K_m$). В этом случае знаменатель уравнения мало изменяется при изменении $[S]$, а величина скорости реакции V прямо пропорциональна $[S]$ (график линеен).

2. когда **концентрация субстрата значительно больше K_m** ($[S] \gg K_m$), величиной K_m можно пренебречь и при решении получим, что скорость реакции максимальна (плато на графике).

3. если **концентрация субстрата равна величине константы Михаэлиса** ($[S] = K_m$), по уравнению Михаэлиса-Ментен получаем, что скорость реакции V будет равна половине максимальной V_{max} ($V = \frac{1}{2} V_{max}$).

Таким образом, **K_m** соответствует концентрации субстрата, при которой скорость реакции равна половине максимальной.

2.4. Эффекторы. Активаторы и ингибиторы

Эффекторами называют вещества, которые оказывают действие непосредственно на фермент, изменяя его активность. По направлению влияния эффекторы (модификаторы) бывают положительными (**активаторы**) и отрицательными (**ингибиторы**).

Активаторами, увеличивающими скорость ферментативных реакций, могут быть:

- неорганические вещества (ионы металлов; кислоты, например, соляная – активатор пепсина; анионы, например, Cl^- – активатор амилазы);
- низкомолекулярные органические вещества (например, соли жёлчных кислот, активирующие панкреатическую липазу);
- белки-ферменты.

Основные механизмы действия активаторов:

- служат «площадкой» для взаимодействия фермента и субстрата;
- повышают сродство фермента и субстрата;
- отщепляют ингибитор.

Если в роли активатора выступает белок, то активация протекает по механизму частичного (ограниченного, локального) протеолиза: от неактивного предшественника (профермента) отщепляется пептид (рвётся одна или несколько пептидных связей), и фермент переходит в активную форму за счёт формирования активного центра (рис. 7).

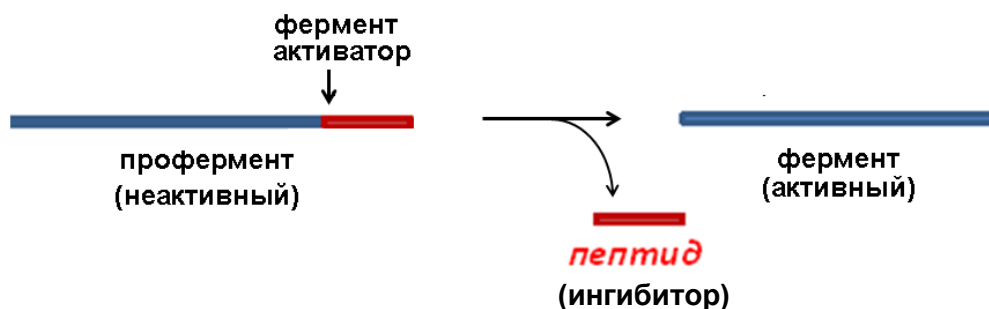


Рис. 7. Схема активации по механизму частичного протеолиза

По такому механизму активируются протеолитические ферменты желудочного тракта (пепсин, трипсин, эластаза и др.), многие факторы свёртывания крови, фибринолитической системы.

Ингибирование по типу влияния на фермент может быть обратимым (при удалении ингибитора фермент полностью восстанавливает свою активность) и необратимым (восстановление активности невозможно).

По механизму действия ингибирование бывает:

- конкурентным;
- неконкурентным;
- бесконкурентным;
- субстратным;
- аллостерическим.

Конкурентное ингибирование имеет место в том случае, когда ингибитор имеет структурное сходство с субстратом и конкурирует с ним за место в активном центре фермента, что приводит к уменьшению связывания субстрата с ферментом и нарушению катализа.

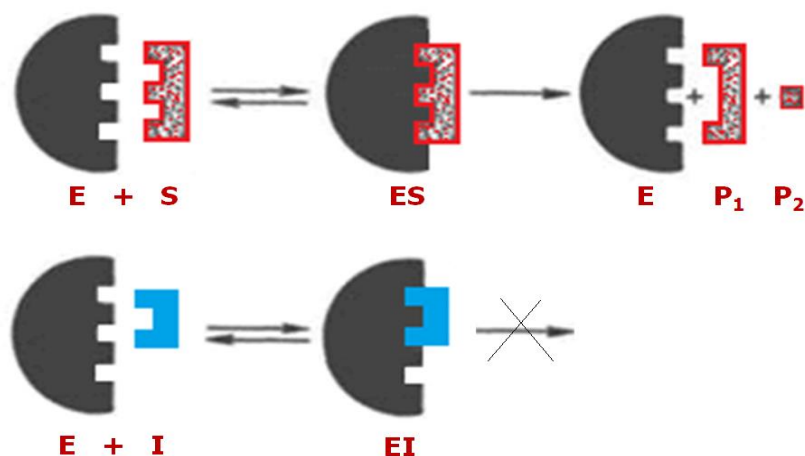


Рис. 8. Схема конкурентного ингибирования (Е – фермент, S – субстрат, I – ингибитор, P₁ и P₂ - продукты реакции)

Особенность конкурентного ингибирования состоит в возможности усилить или ослабить ингибирование путём изменения концентраций субстрата и ингибитора. Это свойство широко используется в клинике: многие лекарственные средства являются конкурентными ингибиторами ферментов. Например, сульфаниламиды – структурные аналоги парааминобензойной кислоты (фрагмента фолиевой кислоты, витамина В₉) используют для лечения бактериальных инфекций.

В качестве других примеров лекарственных конкурентных ингибиторов можно привести ингибитор синтеза холестерина ловастатин, ингибирующий ГМГ-S-КоА-редуктазу; антикоагулянты, конкуренты витамина К – дикумарол и варфарин; средство для лечения подагры аллопуринол, ингибирующий ксантиноксидазу.

Конкурентные ингибиторы используются также как антитоды при отравлениях, например, этиловый спирт может быть использован при отравлении метанолом, так как между этими спиртами происходит конкуренция за активный центр алкогольдегидрогеназы.

Неконкурентное ингибирование вызывается веществами, не имеющими структурного сходства с субстратом. Неконкурентные ингибиторы взаимодействуют с функциональными группами белка-фермента или в самом активном центре («выключая» активный центр – А), или вне активного центра (приводя к изменению конформации активного центра – В) – рисунок 9.

Обычно в обоих случаях образуются прочные ковалентные связи, что является причиной необратимости неконкурентного ингибирования. По принципу неконкурентного ингибирования действуют:

- соли тяжёлых металлов (вызывают денатурацию белка и разрушение активного центра – неспецифическое ингибирование);

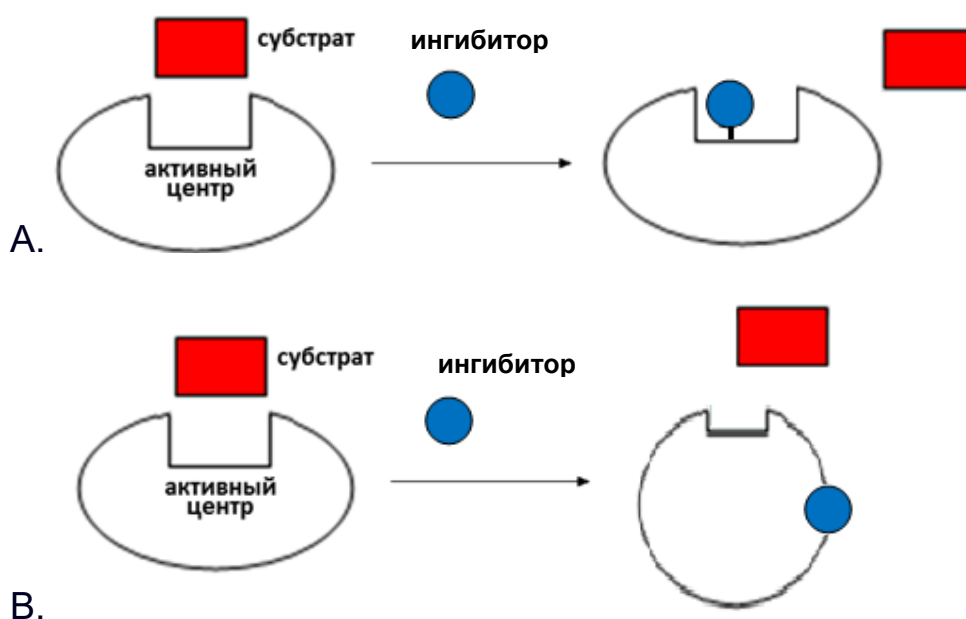


Рис. 9. Схема неконкурентного ингибирования

- некоторые яды (цианиды связываются с активным центром цитохром-оксидазы и нарушают образование АТФ);
- фосфорорганические вещества, пестициды, инсектициды (ДФФ – ди-изопропилфторфосфат прочно и необратимо связывается с гидроксигруппой серина в активном центре фермента ацетилхолинэстеразы, гидролизующей ацетилхолин в нервных синапсах);
- боевые отравляющие вещества (зарин, зоман, табун – ингибиторы холинэстеразы).

Особенности неконкурентного ингибирования:

- степень ингибирования не зависит от концентрации субстрата;
- ингибирование необратимо;
- ингибирование наступает при малых количествах ингибитора.

Необратимые ингибиторы используются в лечебной практике: ацетилсалициловая кислота (аспирин) ингибирует циклооксигеназу – ключевой фермент синтеза простагландинов – веществ, вызывающих повышение температуры и болевой синдром при воспалениях. Эта кислота входит в состав средств, использующихся при воспалительных заболеваниях и лихорадочных состояниях. Пенициллин необратимо влияет на фермент транспептидазу, нарушая образование клеточной стенки бактерий.

Бесконкурентное ингибирование. Бесконкурентным ингибированием называется торможение ферментативной реакции, вызванное присоединением ингибитора только к комплексу фермент-субстрат с образованием тупикового продукта ESI. Ингибитор вызывает такие конформационные изменения фермента, которые не дают возможности превращать субстрат в продукт реакции.



Субстратное ингибирование – ингибирование избытком субстрата. Между молекулами субстрата происходит своеобразная конкуренция за место в активном центре, в результате чего скорость реакции снижается. Такое ингибирование обратимо.

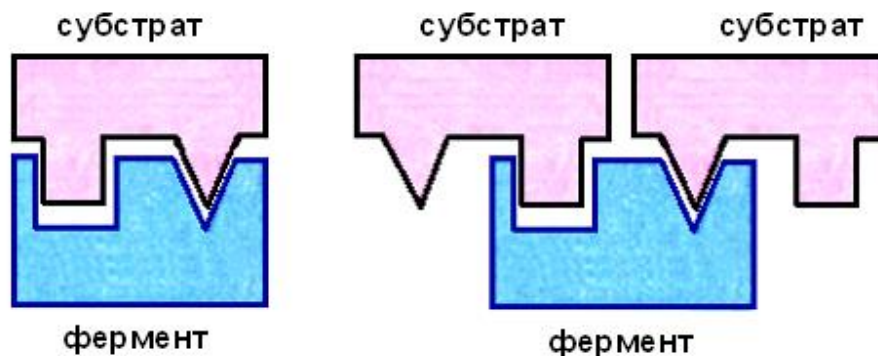


Рис. 10. Схема субстратного ингибирования

Аллостерическое ингибирование. Аллостерическая активация и ингибирование являются очень распространённым методом регуляции активности ферментов.

2.5. Регуляция активности ферментов

Возможность регулировать активность ферментов в соответствии с потребностями клетки и целостного организма относится к важнейшим свойствам этих веществ.

Ферменты должны работать со строго определённой активностью и в строго определённых направлениях.

В регуляции метаболизма принимают участие несколько факторов.

1. Количество фермента в клетке, которое определяется двумя факторами:

- скоростью его синтеза;
- скоростью распада.

В живом организме существует два типа ферментов:

- **конститутивные** (ферменты жизнеобеспечения – энергетического обмена, синтеза нуклеиновых кислот, белков, липидов и т.д.), они синтезируются с постоянной скоростью и с постоянной скоростью разрушаются;
 - **индуцибельные (адаптивные)** – ферменты, обеспечивающие выполнение специфических функций; синтез этих ферментов возрастает при наличии соответствующих стимулов (индукторов). Например, при беременности и после родов в молочной железе индуцируется синтез фермента лактозосинтазы под воздействием лактотропного гормона
2. Доступность фермента и субстрата (например, при отсутствии инсулина глюкоза не может проникнуть в клетки, где находятся ферменты её метаболизма).
3. Регуляция активности самого фермента:
- компонентами самой клетки (температурой, pH, количеством субстрата, компартментализацией ферментов [**компартментализация** – это сосредоточение ферментов и их субстратов в одном компартменте (одной органелле) – в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, лизосомах, ядре, плазматической мембране и т.п.], наличием транспортных систем, наличием эффекторов);
 - аллостерическая регуляция;
 - химическая модификация (ковалентная и нековалентная);
 - частичный протеолиз.

Аллостерическая регуляция. Многие ферменты наряду с активным имеют дополнительный аллостерический центр (греч. *άλλος* – иной, другой), к которому присоединяется не субстрат, а эффектор – активатор или ингибитор. Этот центр называют также регуляторным, а ферменты, обладающие таким центром – аллостерическими, или регуляторными, ферментами. Обычно

аллостерические ферменты построены из двух и более субъединиц: одни субъединицы содержат каталитический центр, другие имеют аллостерический центр и являются регуляторными. Присоединение эффектора к аллостерическому центру регуляторной субъединицы изменяет конформацию белка и, соответственно, активность каталитической субъединицы (рис.11).

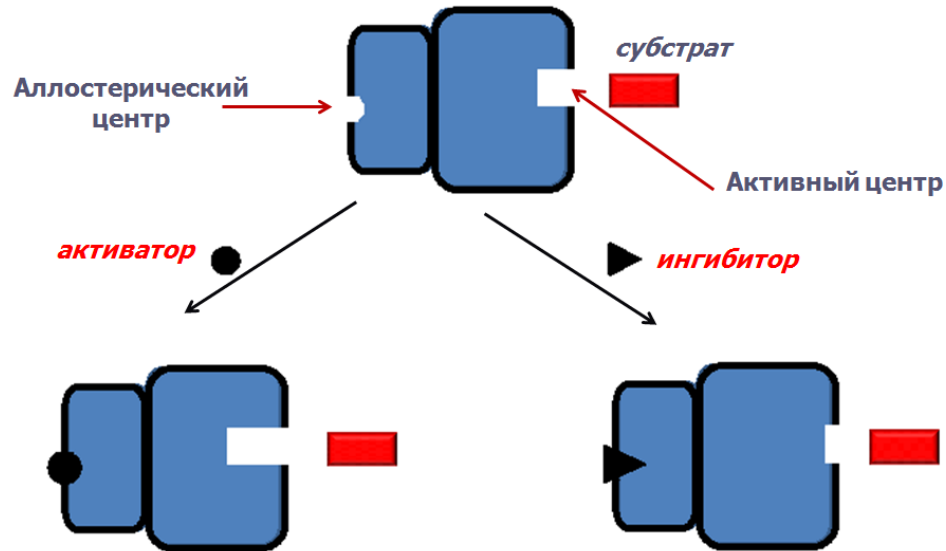
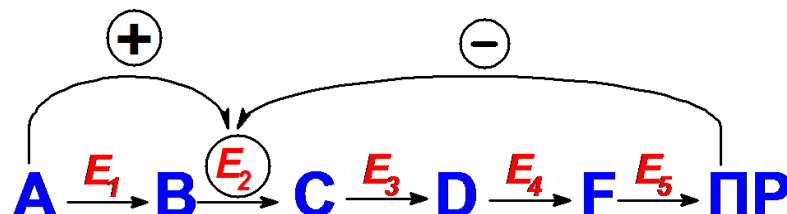


Рис. 11. Схема аллостерической регуляции активности фермента

В роли аллостерических регуляторов очень часто выступают компоненты самого биохимического процесса – исходные вещества и конечные продукты, а также вещества, участвующие в сопряжённых реакциях, поэтому аллостерическую регуляцию часто называют саморегуляцией.

В живом организме многие процессы протекают многостадийно, т.е. являются «метаболическими цепями», или «метаболическими путями» (гликолиз, распад и синтез жирных кислот, холестерина и т.д.) или «метаболическими циклами» (цикл Кребса, цикл мочевинообразования). В таких многостадийных процессах часто имеется регуляторный фермент, от которого зависит скорость всего метаболического пути. Конечные продукты (иногда промежуточные метаболиты) – ингибиторы, исходные субстраты – активаторы.



Такой фермент обычно катализирует одну из начальных стадий, например, в процессе окисления глюкозы – гликолизе, протекающем в зависимости от условий в 10 или 11 стадий, регуляторным ферментом является фосфофруктокиназа, катализирующая третью реакцию. В окислительных процес-

сах, протекающих с образованием энергии, аллостерическими ингибиторами часто является АТФ, а активатором – АДФ, АМФ и фосфорная кислота.

Активация путём **диссоциации-ассоциации** характерная для олигомерных ферментов, состоящих из каталитических и регуляторных субъединиц. В отсутствие активатора субъединицы соединены таким образом, что каталитические протомеры не могут проявлять свою активность. Появление активатора приводит к диссоциации олигомера и активации фермента, при отщеплении модификатора регуляторные и каталитические субъединицы вновь объединяются (ассоциируют) в неактивный комплекс. Такая модификация не является ковалентной.

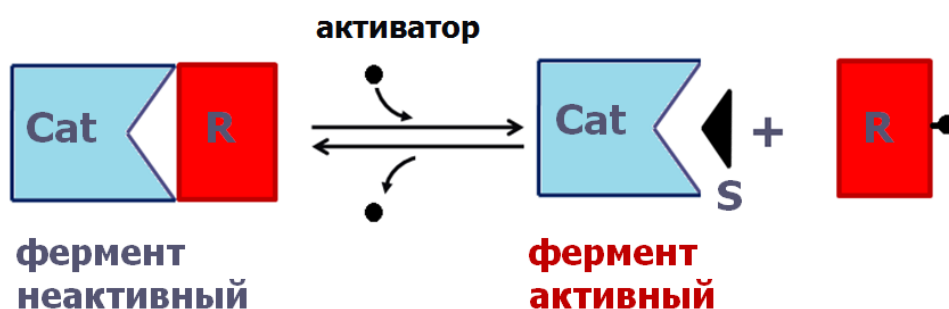


Рис. 12. Схема регуляции активности фермента путём диссоциации и ассоциации

Фосфорилирование и дефосфорилирование (ковалентная модификация) – один из наиболее распространённых способов регуляции активности ферментов. Такая модификация заключается в обратимом присоединении или отщеплении фосфорной кислоты. Фосфорилирование фермента происходит по остаткам серина и тирозина. Присоединение фосфорной кислоты к белку осуществляют ферменты **протеинкиназы**, отщепление – **протеинфосфатазы**.

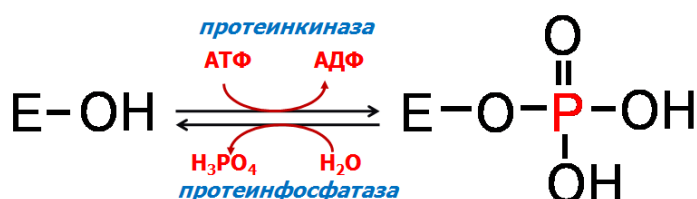


Рис. 13. Схема регуляции активности фермента путём фосфорилирования и дефосфорилирования

Ферменты могут быть активны как в фосфорилированном, так и в дефосфорилированном состоянии. Например, при фосфорилировании ферментов, участвующих в обмене гликогена, фермент распада гликогена (гликогенфосфорилаза) находится в активном состоянии, а фермент синтеза гликогена (гликогенсинтаза) – в неактивном. В дефосфорилированном состоянии, наоборот, гликогенфосфорилаза неактивна, а гликогенсинтаза активна. Та-

ким образом противоположно направленные процессы никогда не идут одновременно.

Процессы диссоциации-ассоциации и фосфорилирования-дефосфорилирования не происходят спонтанно, а начинаются только при поступлении гормонального сигнала.

При **частичном протеолизе** происходит отщепление пептида от неактивного предшественника, в результате чего формируется правильная конформация белка-фермента, и он переходит в активное состояние.

2.6. Классификация и номенклатура ферментов

В природе существует огромное множество ферментов, и по мере развития биохимии возникла необходимость систематики номенклатуры. Эта необходимость диктовалась, прежде всего, стремительным ростом числа вновь открываемых ферментов, которым разные исследователи присваивали названия по своему усмотрению. Более того, одному и тому же ферменту часто давали два или несколько названий, что вносило путаницу в номенклатуру.

В 1961 г. в Москве V Международный биохимический союз принял современную классификацию. В основу классификации положен тип химической реакции, катализируемой ферментом. В соответствии с этой классификацией все ферменты делятся:

- на **классы** – по типу катализируемой реакции;
- каждый класс подразделяется на **подклассы** – по природе атакуемой химической группы;
- подклассы делятся на **подподклассы** – по характеру атакуемой связи или по природе акцептора.

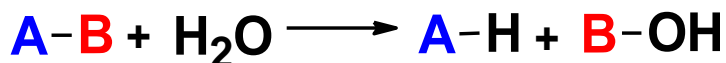
Существует шесть классов ферментов:

1. **оксидоредуктазы** – ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные реакции, лежащие в основе биологического окисления. Систематическое название строится по принципу «донор-акцептор-оксидоредуктаза» (например, лактат:НАД⁺ оксидоредуктаза). К оксидоредуктазам относятся дегидрогеназы, оксидазы, моно- и диоксигеназы, пероксидазы. Этот класс насчитывает 22 подкласса.
2. **трансферазы** – ферменты, катализирующие межмолекулярный перенос атомов или функциональных групп (т.е. от донора к акцептору):



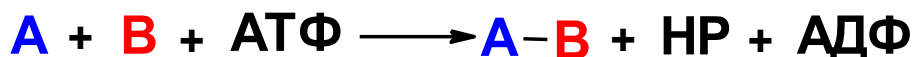
В классе трансфераз девять подклассов в зависимости от типа переносимой группы (аминотрансферазы, ацилтрансферазы, метилтрансферазы и т.д.)

3. **гидролазы** – ферменты, осуществляющие реакции гидролиза, т.е. реакции расщепления химической связи с присоединением воды в ионной форме по месту разрыва:



В классе гидролаз 13 подклассов, различающихся по типу гидролизуемой связи – пептидазы, фосфатазы, эстеразы (гидролизуют сложноэфирные связи), гликозидазы и т.д.

4. **лиазы** – ферменты, катализирующие негидролитический разрыв химических связей (C–O, C–C, C–N и других связей). Эти реакции могут сопровождаться образованием двойной связи или присоединением групп к месту двойной связи. Включает семь подклассов.
5. **изомеразы** катализируют реакции изомеризации, взаимопревращения оптических и геометрических изомеров, а также внутримолекулярный перенос групп (в этом случае они называются также «мутазы»). Существует пять подклассов изомераз.
6. **лигазы (синтетазы)** – ферменты, катализирующие присоединение друг к другу двух молекул с использованием энергии высокоэнергетических связей АТФ (или других нуклеозидтрифосфатов):



Для ферментов принято несколько типов названий – систематическое (в соответствии с международной классификацией), рабочее (более простое и удобное), тривиальное.

Систематическое название должно дать исчерпывающую и однозначную информацию о ферменте – название субстрата, тип катализируемой реакции, тип используемого кофермента и т.д. Такое название строится в соответствии с международной классификацией ферментов (например, лактат: НАД⁺-оксидоредуктаза, ацетил-КоА: холин-О-ацетил-трансфераза). Однако пользоваться такими названиями неудобно, в литературе и лабораторно-клинической практике используют рабочие названия.

Рабочее название фермента содержит суффикс «аза», присоединённый к названию субстрата и типу реакции, катализируемой ферментом (аденилатциклаза, глутаматдегидрогеназа, гликогенфосфоорилаза).

Наряду с этими основными названиями используются также и тривиальные, исторически устоявшиеся названия, не дающие представления ни о субстрате, ни о типе катализируемой реакции – пепсин, трипсин, тромбин, плазмин и т.д.

В соответствии с международной классификацией и принятыми в 1972 г. «Правилами номенклатуры ферментов» каждому ферменту присвоен четырехзначный классификационный номер, включающий класс, подкласс, подподкласс и порядковый номер в подподклассе.



Например, по классификатору ферментов:

Класс 1 – оксидоредуктазы,

Подкласс 1 – окисляет гидроксильную группу,

Подподкласс 1 – акцептором водорода является НАД:

алкогольдегидрогеназа имеет номер КФ 1.1.1.1. – это оксидоредуктаза, действует на ОН-группу донора с НАД в качестве акцептора с первым порядковым номером в своем подподклассе;

лактатдегидрогеназа – КФ 1.1.1.27, действует на ОН-группу донора с НАД в качестве акцептора с порядковым номером 27 в своем подподклассе.

Изоферменты (изоэнзимы) – ферменты, катализирующие одну и ту же реакцию, но отличающиеся по первичной структуре и локализованные в разных тканях. Причиной появления изоформ ферментов являются небольшие генетические различия в первичной структуре. Изоэнзимы отличаются сродством к субстрату, максимальной скоростью катализируемой реакции, чувствительностью к ингибиторам и активаторам, условиями работы (оптимум pH и температуры). Чаще всего изоферменты являются олигомерными белками и «собранны» из разных типов протомеров. Например, димерный фермент **креатинкиназа** (КК) представлен тремя изоферментными формами, составленными из двух типов субъединиц: М (англ. muscle – мышца) и В (англ. brain – мозг). Креатинкиназа-1 (КК₁) состоит из субъединиц типа В и локализуется в головном мозге, креатинкиназа-2 (КК₂) – по одной М- и В-субъединице, активна в миокарде, креатинкиназа-3 (КК₃) содержит две М-субъединицы, специфична для скелетной мышцы.



Рис. 14. Изоферменты креатинкиназы

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) является тетрамером и состоит из субъединиц типа М (англ. muscle – мышца) и Н (англ. heart – сердце). Существует пять типов ЛДГ с различным составом и локализацией.

Лактатдегидрогеназы типов 1 (H_4) и 2 (H_3M_1) присутствуют в тканях с аэробным обменом (миокард, мозг, корковый слой почек), обладают высоким сродством к молочной кислоте (лактату) и превращают его в пируват. ЛДГ₄ (H_1M_3) и ЛДГ₅ (M_4) находятся в тканях, склонных к анаэробному обмену (печень, скелетные мышцы, кожа, мозговой слой почек), обладают низким сродством к лактату и катализируют превращение пирувата в лактат. В тканях с промежуточным типом обмена (селезенка, поджелудочная железа, надпочечники, лимфатические узлы) преобладает ЛДГ₃ (H_2M_2). Определение активности разных изоферментов ЛДГ в сыворотке крови имеет клинико-диагностическое значение.

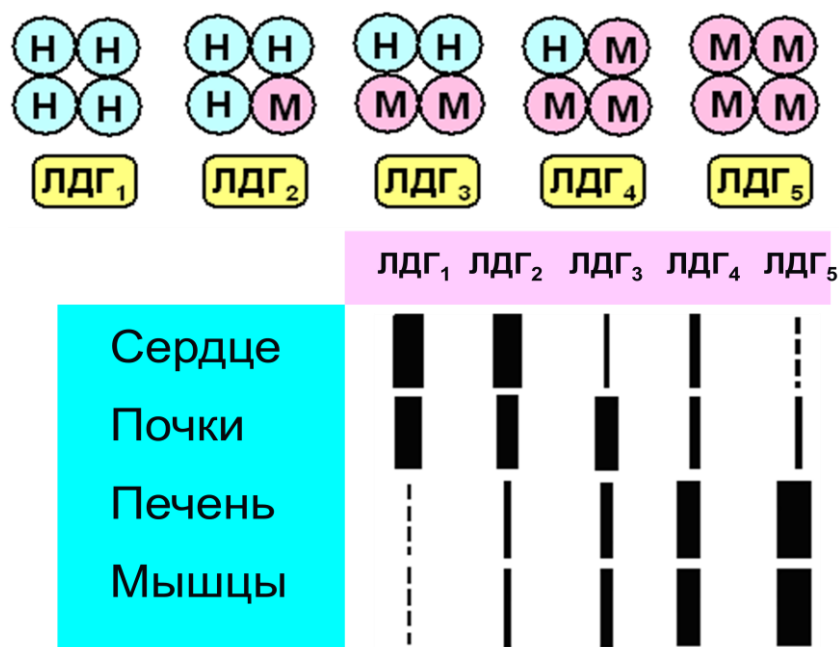


Рис. 15. Изоферменты лактатдегидрогеназы

2.7. Энзимология: энзимопатии, энзимодиагностика и энзимотерапия

Раздел биохимии, изучающий строение, механизм действия и молекулярную структуру ферментов, нарушение их функционирования, а также выделение, процессы биосинтеза ферментов и их практическое применение носит название **ЭНЗИМОЛОГИЯ**, в неё входят, в том числе энзимодиагностика и энзимотерапия.

Практически любое заболевание – это **энзимопатия** (энзимопатология) – количественное или качественное нарушение ферментов, сопровождающееся болезнью. В большинстве случаев энзимопатии приводят к снижению коли-

чества или активности ферментов, что в свою очередь ведёт к нарушению метаболических процессов. По происхождению энзимопатии принято делить на первичные и вторичные (рис. 16).

Первичные энзимопатии – заболевания, связанные с дефектом генетического аппарата и являющиеся наследственными. Вторичные(приобретенные) энзимопатии возникают как следствие заболеваний органов, вирусных инфекций, токсических воздействий и т.п., что приводит к нарушению синтеза фермента или условий его работы, например, гипераммониемия при заболеваниях печени, при которых ухудшается синтез мочевины и в крови накапливается аммиак, а при панкреатитах наблюдается уменьшение секреции пищеварительных ферментов и ухудшение пищеварения.

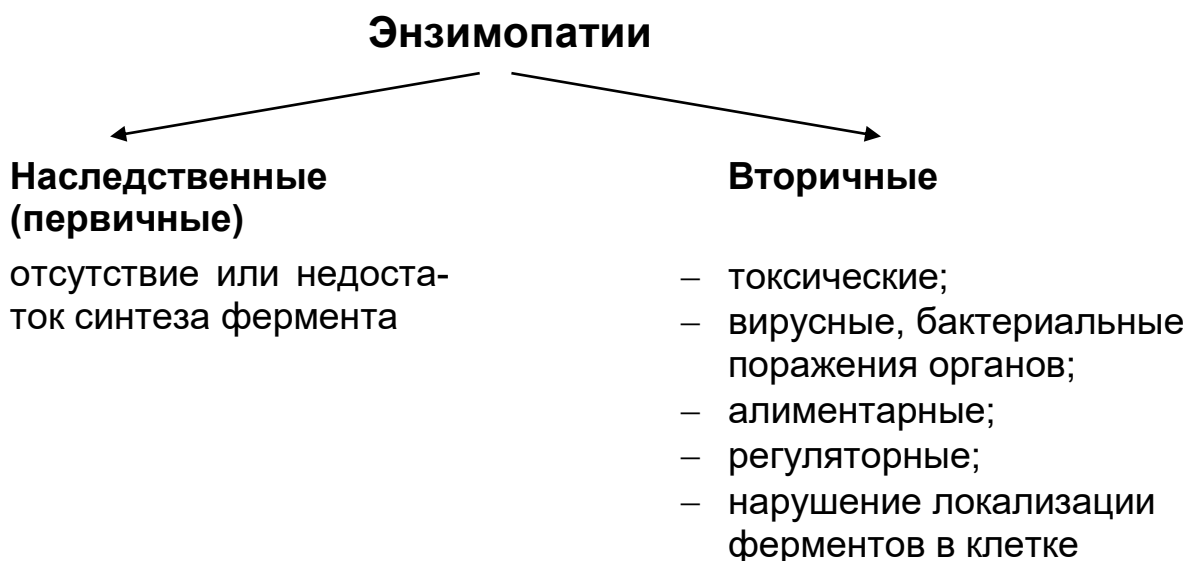


Рис. 16. Типы энзимопатий

Наследственные энзимопатии являются следствием нарушений в ДНК и могут иметь различный характер.



Рис. 17. Типы наследственных энзимопатий

Например, фенилкетонурия – наследственная болезнь, связанная с отсутствием фенилаланинмонооксигеназы (фенилаланингидроксилазы), галактоземия – отсутствие ферментов метаболизма галактозы.

Вторичные энзимопатии:

- токсические: обусловлены конкурентным или неконкурентным ингибированием ферментов (например, ядами, фосфорорганическими соединениями, боевыми отравляющими веществами и т.д.). Они могут действовать как на стадии биосинтеза фермента, так и блокировать уже готовый фермент.
- алиментарные энзимопатии являются следствием нерационального питания: недостаток витаминов, микроэлементов – причина нехватки кофакторов, недостаток белка – причина нехватки аминокислот для синтеза апофермента.
- регуляторные энзимопатии связаны с нарушением функционирования эндокринной системы, а поскольку все процессы в организме регулируются гормонами, то недостаток или избыток гормонов приведёт к нарушению работы ферментов.
- поскольку все ферментативные процессы «привязаны» к определённым клеточным структурам, то нарушение локализации ферментов (компарментализации) приведёт и к нарушению их функций.

Кроме деления ферментов на конститутивные и адаптивные существует и другой принцип классификации – деление на **ферменты жизнеобеспечения** (одинаковые во всех клетках и участвующих в синтезе белков, ДНК и РНК, в энергетическом обмене) и **органспецифические ферменты** (выполняющие специфические функции в определённых органах: в печени находятся ферменты синтеза мочевины, в щитовидной железе – йодпероксидаза, в надпочечниках – ферменты синтеза кортикостероидов и т.д.).

Ферментный состав организма меняется в онтогенезе (например, у новорожденных практически отсутствуют ферменты поджелудочной железы, но к двум годам жизни они уже синтезируются в адекватном количестве) и при болезнях (наследственные и вторичные энзимопатии).

Изучение и использование ферментов в клинике называется **«клиническая энзимология»**, включающая в себя энзимодиагностику и энзимотерапию.

Энзимодиагностика – использование определения активности ферментов в диагностических целях. Практически любое заболевание сопровождается изменением ферментного спектра, поэтому определение активности ферментов – один из важнейших критериев для постановки диагноза и разработки тактики лечения. Как правило, для энзимодиагностики используют биологические жидкости – слюну, спинномозговую жидкость, и, чаще всего, кровь.

Ферменты крови по происхождению делятся на:

- собственные ферменты крови (синтезируются печенью для обеспечения функционирования крови – ферменты свёртывающей, противосвёртывающей, фибринолитической систем). Эти ферменты часто называют секреторными;
- ферменты секретов и экскретов (попадающие в кровь из пищеварительных соков, жёлчи и т.д.);
- органспецифические (тканевые, индикаторные), синтезируемые клетками для собственных нужд, но в очень маленьком, строго постоянном количестве попадающие в кровь. Изменение их активности может свидетельствовать о нарушениях в тех или иных органах. Эти изменения могут носить различный характер:
 - повышение активности может быть результатом ускорения процессов синтеза (щелочная фосфатаза при рахите, гепатите), некроза клеток, понижения выведения, повышении проницаемости клеточных мембран;
 - снижение активности вызывается уменьшением числа клеток, секретирующих фермент (холинэстераза при циррозе печени), недостаточностью синтеза, увеличением выведения фермента, торможением активности (в результате действия протеиназ);
 - исчезновение фермента может быть вызвано некрозом ткани (при некрозе поджелудочной железы сначала активность ферментов в крови увеличивается, а затем падает до нуля).

Степень изменения активности исследуемых ферментов зависит от массы пораженного органа, распределения ферментов между тканями, локализации ферментов во внутриклеточных органеллах. Так, аланинаминотрансфераза локализована в цитоплазме, а аспартатаминотрансфераза и в цитоплазме, и в митохондриях; глутаматдегидрогеназа – митохондриальный фермент. При воспалительных процессах в первую очередь выходят цитоплазматические ферменты, при прогрессировании заболевания наблюдается некроз клеток и происходит разрушение органелл.

Примеры используемых в энзимодиагностике ферментов представлены в таблице 4.

В настоящее время для диагностики используют так называемый «диагностический ферментный спектр» – комплекс ферментов, изменения которых характерно для того или иного заболевания. Например, острые гепатиты характеризуются резким увеличением активности аланин- и аспартатаминотрансфераз и альдолазы. При механических желтухах характерным является нарастание содержания щелочной фосфатазы без большого увеличения активности аминотрансфераз и альдолазы.

**Таблица 4. Использование определения активности ферментов
в диагностических целях**

| Фермент | Примеры использования |
|--|---|
| Лактатдегидрогеназа (изофермент ЛДГ ₁) | Инфаркт миокарда |
| Аспаратаминотрансфераза (АСТ) | Инфаркт миокарда |
| Аланинаминотрансфераза (АЛТ) | Заболевания печени, инфаркт миокарда |
| Креатинкиназа (КК) (изофермент ММ – мышечный тип, изофермент МВ – сердечный тип) | Прогрессирующая дистрофия Инфаркт миокарда |
| Кислая фосфатаза | Рак предстательной железы |
| α -Амилаза | Воспалительные процессы в поджелудочной и слюнных железах |

Энзимотерапия – использование ферментов с лечебной целью. В связи с белковой природой ферментов их использование ограничено. Основными направлениями энзимотерапии являются:

- ферментозаместительная терапия (при нарушении секреции пищеварительных желёз – пепсидил, панкреатин, мезим, фестал, креон и т.д.);
- противовоспалительная терапия (трипсин, химотрипсин, коллагеназу применяют для ускорения отторжения некротизированных тканей, для очистки трофических язв, ожоговых поверхностей; рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза входят в состав глазных капель для лечения вирусных конъюнктивитов);
- фибринолитическая терапия (стрептокиназу и урокиназу используют как активаторы фибринолиза при тромбозах);
- литическая терапия (для рассасывания рубцов, спаек применяется лидаза – лекарственная форма гиалуронидазы, гидролизующая компоненты межклеточного матрикса).

В настоящее время широкое применение находят **иммобилизованные ферменты** – ферменты, искусственно связанные с нерастворимым инертным носителем (например, целлюлозой), но сохраняющие свои каталитические свойства. К преимуществам иммобилизованных ферментов относятся:

- более высокая стабильность ферментных препаратов;
- возможность их удаления из реакционной среды и их повторного использования;
- возможность контроля протекания процесса;
- длительность хранения;
- возможность создания непрерывных процессов на ферментных колонках;
- получение продукта реакции, не загрязнённого ферментом.

Ферменты широко применяются в качестве аналитических реагентов: многие биохимические исследования проводят ферментативными способами, например, глюкозооксидаза используется для определения содержания глюкозы в крови, уреазы – для определения концентрации мочевины, липаза – липидов.

В клинической и лабораторной практике часто возникает необходимость в определении активности фермента. Если качественное определение фермента производят по исчезновению субстрата или появлению продукта реакции, то количественное определение – это фактически измерение скорости превращения субстрата в продукт, т.е. количество превращённого субстрата в единицу времени. Существует два наиболее принятых типа единиц активности: МЕ (международная единица активности) и катал – единица измерения активности фермента в Международной системе единиц (СИ).

Международная (стандартная) единица активности – это количество фермента, которое катализирует превращение 1 мкмоль субстрата в минуту в оптимальных условиях:

$$1 \text{ МЕ} = \frac{1 \text{ мкмоль превращенного S}}{1 \text{ мин}}$$

Катал – это количество фермента, которое катализирует превращение в оптимальных условиях 1 моля субстрата за одну секунду:

$$1 \text{ катал} = \frac{1 \text{ моль превращенного S}}{1 \text{ секунда}}$$

Соотношение этих двух единиц составляет:

$$1 \text{ кат} = 6 \times 10^7 \text{ МЕ}$$

$$1 \text{ МЕ} = 16,67 \text{ нкат}$$

Наряду с международными единицами и каталами активности ферментов могут выражаться и другими единицами, например, активность протеиназ часто определяют в «тирозиновых единицах», активность амилазы – в амилокластических, аминотрансфераз – условных.

Контрольные вопросы по теме «Ферменты»

1. Ферменты, понятия, химическая природа, роль в процессах метаболизма.
2. История открытия и изучения ферментов.
3. Свойства ферментов как катализаторов.
4. Особенности ферментативного катализа.
5. Теория ферментативного катализа, механизм действия ферментов.
6. Специфичность действия ферментов. Специфичность действия и субстратная специфичность, понятие, типы.
7. Зависимость скорости ферментативной реакции от pH, оптимум pH действия ферментов (примеры).
8. Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры, понятие о температурном оптимуме.
9. Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата. Константа Михаэлиса. Уравнение Михаэлиса–Ментен.
10. Понятие об эффекторах, типы эффекторов.
11. Активаторы, их роль в ферментативном катализе. Механизм действия активаторов.
12. Ингибирование ферментов, понятие, типы.
13. Механизм конкурентного ингибирования.
14. Механизм неконкурентного ингибирования.
15. Лекарственные препараты – ингибиторы ферментов. Примеры.
16. Кофакторы ферментов: ионы металлов и коферменты. Роль кофакторов в катализе.
17. Классификация коферментов по строению и функциям.
18. Понятие об активном центре ферментов. Теории конформации активного центра.
19. Регуляция действия ферментов, типы регуляции, физиологическое значение.
20. Аллостерическая регуляция: аллостерический центр, аллостерические активаторы и ингибиторы.
21. Четвертичная структура аллостерических ферментов. Кооперативные изменения конформации протомеров при функционировании.
22. Регуляция активности ферментов путем фосфорилирования и дефосфорилирования.
23. Участие ферментов в проведении гормонального сигнала в клетку.
24. Изоферменты, понятие, роль.
25. Многообразие ферментов. Международная классификация и номенклатура ферментов. Принципы.
26. Различия ферментного состава органов и тканей. Органоспецифические ферменты.
27. Изменения активности ферментов в процессе развития.
28. Изменения активности ферментов при болезнях.
29. Энзимопатии, понятие, причины возникновения. Классификация энзимопатий.

- 30. Наследственные энзимопатии. Механизм возникновения.
- 31. Определение ферментов плазмы крови с диагностической целью. Происхождение ферментов плазмы крови.
- 32. Применение ферментов с лечебной целью (энзимотерапия).
- 33. Принцип качественного открытия и количественного определения активности ферментов. Единицы измерения активности ферментов.
- 34. Имобилизованные ферменты, понятие, использование в практике.

Тестовые задания по теме «ФЕРМЕНТЫ»

1. По своей химической природе ферменты являются:

- а) белками
- б) углеводами
- в) липидами
- г) металлами

2. Отличие ферментов от неорганических катализаторов:

- а) не изменяются в процессе реакции
- б) не катализируют термодинамически невозможные реакции
- в) не сдвигают положение равновесия обратимых реакций
- г) обладают специфичностью

3. Какие общие свойства характерны для ферментов и неорганических катализаторов:

- а) не сдвигают равновесия
- б) высокая специфичность
- в) не расходуются в процессе реакции
- г) физиологические условия протекания

4. Простой фермент состоит из:

- а) аминокислот
- б) аминокислот и ионов металлов
- в) аминокислот и витаминов
- г) аминокислот и липидов

5. Сложный фермент состоит из:

- а) аминокислот
- б) аминокислот и кофактора
- в) глюкозы и ионов металлов
- г) нуклеотидов

6. Что содержится в составе активного центра у простых ферментов:

- а) нуклеиновые кислоты

- б) ионы металлов
- в) аминокислоты
- г) углеводы
- д) аминокислоты и витамины

7. Какие вещества содержатся в составе активного центра у сложных ферментов?

- а) только аминокислоты
- б) аминокислоты и кофактор
- в) аминокислоты и углеводы
- г) фосфолипиды

8. Термолабильность ферментов – это:

- а) независимость их активности от изменений температуры
- б) изменение активности ферментов под действием различных температур
- в) способность противостоять низким температурам
- г) способность противостоять высоким температурам

9. Как определяют активность фермента?

- а) по скорости убывания субстрата
- б) по изменению конформации субстрата
- в) по скорости образования фермент-субстратного комплекса
- г) по изменению температуры

10. Что такое Константа Михаэлиса?

- а) концентрация субстрата, при которой скорость реакции является максимальной
- б) концентрация субстрата, при которой скорость реакции равна половине максимальной
- в) насыщающая концентрация субстрата
- г) концентрация продукта

11. Что такое активный центр фермента?

- а) участок фермента, отвечающий за связывание субстрата и образование продукта
- б) участок фермента, отвечающий за регуляцию активности
- в) участок фермента, отвечающий за связывание с клеточными структурами
- г) участок фермента, отвечающий за присоединение кофактора

12. Что такое кофактор?

- а) небелковая часть фермента
- б) белковая часть фермента

- в) часть аллостерического центра
- г) часть конкурентного ингибитора

13. Чем отличаются коферменты от простетических групп?

- а) прочностью связи с апоферментом
- б) прочностью связи с аллостерическим центром
- в) местоположением в молекуле фермента
- г) ролью в процессе ферментного катализа

14. Выберите причину, по которой температура тела выше 40 градусов опасна для жизни человека:

- а) из-за денатурации многих белков, включая ферменты
- б) из-за резкого увеличения скорости ферментативных реакций и истощения запасов субстратов
- в) из-за переполнения клеток продуктами ферментативных реакций
- г) из-за теплового разрушения небелковых лигандов ферментов

15. Выберите вариант ответа, который отражает значение сдвига рН в любую сторону от оптимального значения:

- а) не изменяет конформацию фермента
- б) изменяет конформацию фермента
- в) изменяет первичную структуру фермента
- г) разрушает дисульфидные связи в ферменте

16. Ферменты ускоряют химические реакции за счёт:

- а) повышения температуры реакции
- б) снижения температуры реакции
- в) снижения энергии активации
- г) повышения энергии активации

17. Чем будет вызвано изменение конформации фермента при алкалозе?

- а) разрушением водородных и ионных связей
- б) разрушением дисульфидных связей
- в) разрушением пептидных связей
- г) разрушением гидрофобных связей

18. Вследствие чего денатурация фермента приводит к его инактивации?

- а) изменения конформации активного центра или его утраты
- б) разрушения кофактора в активном центре
- в) исчезновения аллостерического центра
- г) расщепления молекулы фермента на отдельные фрагменты

19. На что действуют ферменты при относительной специфичности?

- а) один субстрат

- б) субстраты из одного биологического класса молекул
- в) определенный тип связи
- г) любые субстраты

20. Отметьте вариант ответа, который отражает теорию Фишера:

- а) субстрат должен абсолютно соответствовать конформации активного центра
- б) субстрат может не соответствовать конформации активного центра фермента
- в) кофактор должен абсолютно соответствовать конформации активного центра
- г) кофактор может не соответствовать конформации активного центра

21. Отметьте вариант ответа, который отражает теорию Кошланда:

- а) активный центр имеет необходимую конформацию до взаимодействия с субстратом
- б) активный центр фермента формируется окончательно при связывании с субстратом
- в) активный центр фермента формируется окончательно при связывании с коферментом
- г) форма активного центра не зависит строения кофактора и субстрата

22. По какой причине для обработки гнойных ран используются пептидазы?

- а) потому что они расщепляют белки разрушенных клеток и этим очищают рану
- б) потому что они расщепляют гликолипиды разрушенных клеток и этим очищают рану
- в) потому что они расщепляют нуклеиновые кислоты и этим очищают рану
- г) потому что они расщепляют углеводы разрушенных клеток и этим очищают рану

23. Скорость ферментативной реакции повышается при

- а) уменьшении температуры
- б) увеличении количества фермента
- в) денатурации фермента
- г) недостатке кофермента
- д) добавлении специфического активатора

24. Конкурентное ингибирование снимается

- а) повышением температуры
- б) добавлением продукта реакции
- в) избытком субстрата

г) ионами тяжелых металлов

25. Ферменты увеличивают скорость реакции

- а) повышая энергию активации реакции
- б) в ходе реакции уменьшая изменение свободной энергии (ΔG)
- в) понижая энергию активации реакции
- г) изменяя константу равновесия реакции

26. Какой из ферментов относится к классу оксидоредуктаз?

- а) амилаза
- б) трипсин
- в) каталаза
- г) холинэстераза
- д) пепсин

27. Каталитической активностью обладает

- а) инсулин
- б) миоглобин
- в) тромбин
- г) пепсин
- д) кератин

28. Гемопротеином не является фермент

- а) трипсин
- б) цитохром С
- в) каталаза
- г) глутаматдегидрогеназа
- д) пепсин

29. Обратимым может быть ингибирование

- а) аллостерическое
- б) конкурентное
- в) неконкурентное
- г) субстратное
- д) ингибирование продуктом реакции

30. Ферменты, катализирующие одну и ту же реакцию, но отличающиеся по составу и физико-химическим свойствам называются:

- а) изоферменты
- б) сопряженные ферменты
- в) конкурирующие ферменты
- г) лимитирующие ферменты

31. Единицей активности фермента является:

- а) ммоль/сек
- б) мг/мин
- в) катал
- г) дюйм

32. Апоферментом называют:

- а) простетическую группу фермента
- б) белковую часть фермента
- в) профермент
- г) 2-х компонентный фермент

33. Аллостерический центр фермента представляет собой участок его молекулы, с которым связываются:

- а) активаторы
- б) субстраты
- в) ингибиторы

34. К ферментам с относительной, или групповой, специфичностью относятся:

- а) фумараза
- б) трипсин
- в) аргиназа
- г) липаза
- д) уреаза

35. Ингибиторами являются соединения:

- а) повышающие активность ферментов
- б) понижающие активность ферментов
- в) не влияющие на активность ферментов

36. Какой тип реакции катализируют следующие классы ферментов:

- | | |
|---------------------|--|
| 1. Оксидоредуктазы; | а) внутримолекулярный перенос групп с образованием изомерных форм; |
| 2. Трансферазы; | б) образование или разрыв двойных связей; |
| 3. Гидролазы; | в) синтез веществ с участием АТФ; |
| 4. Лиазы; | г) ОВ реакции; |
| 5. Изомеразы; | д) межмолекулярный перенос групп атомов; |
| 6. Лигаза | е) гидролиз связей с использованием воды. |

37. Аллостерический центр регулирует активность фермента:

- а) путем изменения конфигурации активного центра
- б) путем изменения конфигурации кофактора
- в) путем изменения пространственного строения фермента
- г) за счет гидролиза субстрата

38. Классификация ферментов основывается:

- а) на их молекулярной массе
- б) на строении их молекулы
- в) на механизме их действия на различные химические связи и субстраты
- г) на способе связывания с коферментом

39. Вещества, которые влияют на активность фермента, называют:

- а) эффекторами
- б) электролитами
- в) витаминами
- г) микроэлементами
- д) модификаторами

40. Под действием ингибиторов ферменты:

- а) активируются
- б) не изменяют своей активности
- в) теряют активность
- г) распадаются на свои составные части

41. Ферменты не обладают такими свойствами:

- а) чувствительностью к температуре
- б) чувствительностью к изменению pH
- в) чувствительностью к действию ингибиторов
- г) чувствительностью к изменению осмотического давления

42. Скорость ферментативных реакций в клетке регулируется:

- а) изменением скорости синтеза ферментов
- б) изменением осмотического давления крови
- в) изменением скорости всасывания продуктов гидролиза в кишечнике
- г) задержкой выведения продуктов обмена

43. Согласно международной номенклатуре ферменты подразделяют на:

- а) 14 классов
- б) 3 класса
- в) 6 классов
- г) 5 классов

44. По международной классификации существуют классы ферментов:

- а) трансферазы
- б) алкогольдегидрогеназы
- в) амилазы

- г) лигазы
- д) липазы

45. Оксидоредуктазы катализируют:

- а) гидролиз белков
- б) гидролиз липидов
- в) окислительно-восстановительные реакции
- г) присоединение метильных групп

46. Трансферазы катализируют:

- а) межмолекулярный перенос групп
- б) внутримолекулярный перенос групп
- в) гидролиз липидов
- г) окислительно-восстановительные реакции
- д) реакции изомеризации

47. Ферменты, участвующие в разрыве –С–С– связей без участия воды, относятся к классу:

- а) лиаз
- б) лигаз
- в) трансфераз
- г) гидролаз
- д) изомераз

48. Какой фермент осуществляет гидролитический распад дисахарида?

- а) липаза
- б) амилаза
- в) лактаза
- г) пептидаза
- д) сахараза

49. Энзимопатии – заболевания, связанные с недостаточной функцией:

- а) белков
- б) белков-ферментов
- в) углеводов
- г) углеводно-белковых комплексов
- д) гормонов

50. При изменении концентрации субстрата активность фермента:

- а) не изменяется
- б) активность фермента постоянно повышается с увеличением концентрации субстрата
- в) с увеличением концентрации субстрата активность фермента повышается до определенного предела

51. При превращении профермента в фермент происходит:

- а) изменение активного центра
- б) присоединение кофактора
- в) отщепление части полипептидной цепи, изменение структуры фермента, формирование активного центра
- г) образование субстрат-энзимного комплекса

52. Эффект положительной кооперативности олигомерных ферментов – это:

- а) эффект усиления первоначального действия ферментов
- б) эффект ослабления первоначального действия ферментов
- в) обратимое ингибирование
- г) необратимое ингибирование

53. Обратимое ингибирование активности фермента возможно:

- а) при врожденном нарушении первичной структуры фермента
- б) при действии солей тяжелых металлов
- в) при действии высокой температуры
- г) при избытке субстрата

54. При действии ингибитора, обладающего структурным сходством с субстратом, наблюдается следующий вид торможения:

- а) неконкурентное
- б) конкурентное
- в) аллостерическое
- г) неспецифическое

55. Необратимые ингибиторы ферментов:

- а) гормоны
- б) соли тяжелых металлов в высоких концентрациях
- в) соли щелочноземельных металлов
- г) избыток субстрата

56. Изоферменты – это:

- а) ферменты, отличающиеся по физико-химическим свойствам, катализирующие одну и ту же реакцию
- б) мультимеры, обладающие одинаковыми физико-химическими свойствами
- в) ферменты, катализирующие разные химические реакции
- г) ферменты, способные катализировать несколько химических реакций

57. К модификации фермента не относится:

- а) денатурация апофермента
- б) ограниченный протеолиз
- в) присоединение химических группировок
- г) аллостерический эффект

58. При действии низкой температуры с ферментом происходит:

- а) денатурация
- б) необратимая инактивация
- в) обратимая инактивация

59. Ферменты – это:

- а) вещества, которые используются в ходе реакции
- б) вещества, которые в ходе реакции претерпевают изменения, но по ее завершении возвращаются в исходное состояние
- в) белковые катализаторы
- г) вещества, которые образуют комплекс с субстратом и разрушаются в ходе реакции
- д) вещества, ускоряющие химическую реакцию

60. Укажите класс ферментов, представители которого требуют затрат энергии для осуществления катализа:

- а) оксидоредуктазы
- б) трансферазы
- в) гидролазы
- г) лиазы
- д) изомеразы
- е) лигазы

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ по разделу «ФЕРМЕНТЫ»

| Номер задания | Правильный ответ | Номер задания | Правильный ответ | Номер задания | Правильный ответ | Номер задания | Правильный ответ |
|---------------|------------------|---------------|------------------|---------------|--|---------------|------------------|
| 1 | а | 16 | в | 31 | в | 46 | а |
| 2 | г | 17 | а | 32 | б | 47 | а |
| 3 | а, в | 18 | а | 33 | а, в | 48 | в, д |
| 4 | а | 19 | в | 34 | б, г | 49 | б |
| 5 | б | 20 | а | 35 | б | 50 | в |
| 6 | в | 21 | б | 36 | 1 – г 2 – д 3 – е 4 – б 5 – а 6 – в | 51 | а, в |
| 7 | б | 22 | а | 37 | а, в | 52 | а |
| 8 | б | 23 | б, д | 38 | в | 53 | г |
| 9 | а | 24 | в | 39 | а, д | 54 | а |
| 10 | б | 25 | в | 40 | в | 55 | б |
| 11 | а | 26 | в | 41 | г | 56 | а |
| 12 | а | 27 | в, г | 42 | а | 57 | а |
| 13 | а | 28 | а, г, д | 43 | в | 58 | а, б |
| 14 | а | 29 | а, б, г, д | 44 | а, г | 59 | б, в, д |
| 15 | б | 30 | а | 45 | в | 60 | е |

3. ГОРМОНЫ

3.1. Общие представления, история открытия

Гормоны (греч. *ὁρμάω, hormao* – двигаю, побуждаю, привожу в движение) – биологически активные вещества, вырабатываемые в организме специализированными клетками, тканями или органами (железами внутренней секреции, эндокринными железами) и осуществляющие регуляцию деятельности других органов и тканей, метаболических процессов и физиологических функций организма.

Наука о гормонах, **эндокринология**, так же, как и прочие разделы биохимии – дисциплина молодая. Первые серьёзные работы, положившие начало эндокринологии, были проведены в 1855 году английским врачом Т. Аддисоном, который первым смог описать бронзовую болезнь, причиной которой была дисфункция надпочечников. Другим основоположником эндокринологии является французский медик К. Бернар, изучавший процессы внутренней секреции и соответствующие железы организма – органы, секретирующие в кровь те или иные вещества.

Впоследствии свой вклад в данную отрасль науки внес другой французский врач – Ш. Броун-Секар, установивший связь между развитием определенных заболеваний и недостаточностью функции желез внутренней секреции и показавший, что при терапии указанных болезней могут быть успешно использованы экстракты соответствующих желез.

Термин «гормон» был впервые использован в работах английских физиологов У. Бейлисса и Э. Старлинга в 1902 году, который можно считать годом рождения науки о биорегуляторах. Исследователи ввели это название в ходе изучения гормона секретина, открытого ими же тремя годами ранее. Этот гормон вырабатывается в двенадцатиперстной кишке и отвечает за интенсивность выработки некоторых пищеварительных соков.

В настоящее время науке известно более 100 вырабатываемых железами внутренней секреции веществ, для которых характерна гормональная активность и которые регулируют обменные процессы.

Для нормального функционирования многоклеточного организма, необходима чёткая координация взаимодействия клеток, органов и тканей.

Основными системами регуляции метаболизма являются:

- центральная и периферическая нервная системы через нервные импульсы и нейромедиаторы;
- эндокринная система через эндокринные железы и гормоны, секретируемые в кровь;
- паракринная и аутокринная системы через соединения, секретируемые в межклеточное пространство (простагландины, биогенные амины);
- иммунная система через специфические белки (цитокины, антитела).

Основные системы межклеточной коммуникации– аутокринная, паракринная и эндокринная системы регуляции.

Аутокринная и паракринная регуляции обеспечиваются посредством различных соединений, которые секретируются клетками в межклеточное пространство, взаимодействуют с рецепторами своих же клеток (аутокринно – А) или близлежащих соседних клеток (паракринно – В) и оказывают регуляторный эффект.

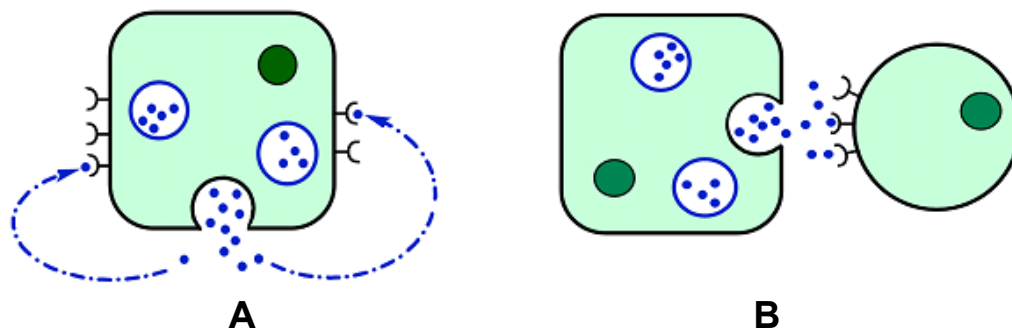


Рис. 18. Система регуляции аутокринная (А) и паракринная (В)

По этому механизму регуляторное действие оказывают:

Факторы роста– регуляторные белки, выделяемые той же тканью, к которой они принадлежат (гепатоцитами, лимфоцитами), они взаимодействуют с рецепторами собственных клеток и регулируют рост и дифференцировку этих клеток (фактор роста эпидермиса, фактор роста тромбоцитов и др.).

Цитокины – регуляторные белки, участвующие в иммунном ответе и контролирующие степень воспалительной реакции. Они обладают как аутокринным, так и паракринным действием.

Лимфокины – представители цитокинов, полипептиды, которые осуществляют передачу сигнала от одних клеток к другим. Это биологически активные молекулы, выделяемые всеми популяциями лимфоцитов и составляющие молекулярную основу воспалительной реакции и иммунного ответа. К ним относятся интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухолей и др.

Каждый из них, в зависимости от условий, может стимулировать или ингибировать клеточную дифференцировку, оказывать различные воздействия на одну и ту же клетку.

Эндокринная регуляция обеспечивается гормонами, секретирующимися непосредственно в кровь и доставляемыми ею к органам-мишеням. Ткани (органы, клетки) с высокой чувствительностью к гормонам, т.е. ткани, в которых гормоны вызывают наиболее выраженные сдвиги в обмене и функциях, называют «мишенями» для данного гормона. Клетки-мишени реагируют на появление гормона за счёт наличия в них специфических рецепторов к данному гормону.

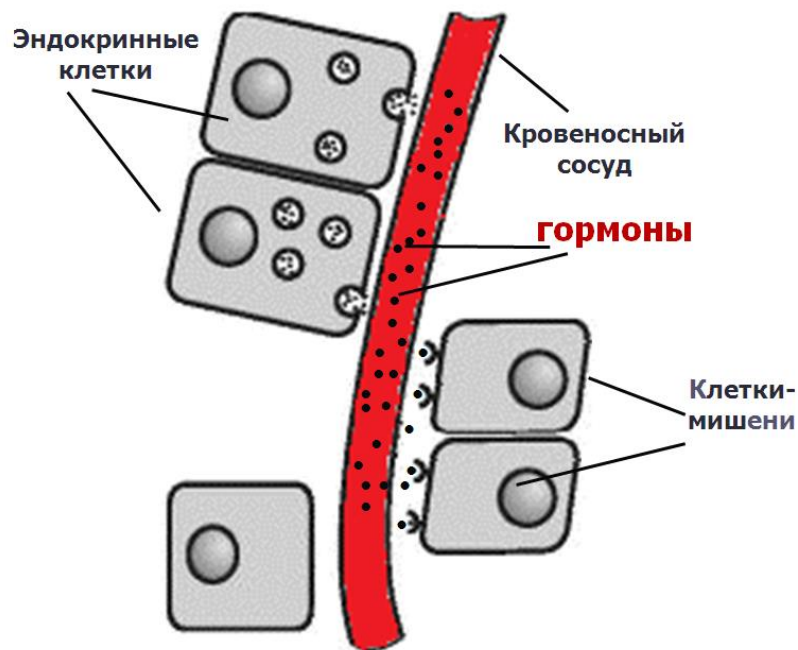


Рис. 19. Система эндокринной регуляция

Недостаточное или избыточное выделение гормонов приводит к эндокринным заболеваниям. С нарушениями гормональной регуляции, ее дискоординацией во многом связаны процессы старения, онкологические и другие заболевания.

Главные **эндокринные железы млекопитающих** – гипофиз, щитовидная и паращитовидные железы, кора надпочечников, мозговое вещество надпочечников, островковая ткань поджелудочной железы, половые железы (семенники и яичники), плацента и гормон-продуцирующие участки желудочно-кишечного тракта. В организме синтезируются также и некоторые соединения гормоноподобного действия. Совокупность регулирующего действия гормонов на организм – **гормональная регуляция**. Влияние гормонов на метаболизм осуществляется через ферментные системы: гормоны изменяют скорость биосинтеза ферментов (а значит их количество в клетке) или биологическую активность ферментов, или скорость транспорта веществ через мембраны клеток.

Физиологическое действие гормонов направлено на:

- обеспечение гуморальной, т.е. осуществляемой через кровь, регуляции биологических процессов;
- поддержание целостности и постоянства внутренней среды (гомеостаза), гармоничного взаимодействия между клеточными компонентами тела;
- регуляцию процессов роста, созревания и репродукции.

Для гормонов характерны следующие **общебиологические признаки**:

- дистантность действия;
- высокая биологическая активность;

- высокая специфичность регулирующего действия;
- опосредованность действия через ферментные системы;
- высокая скорость метаболизма (они вырабатываются в ответ на сигнал, выполняют функцию и тут же подвергаются инактивации);
- деятельность гормонов контролируется нервной системой.

Гормоны переносят информацию, или сигнал, от нервной системы к органам и тканям (**орган-мишень**), способным воспринимать этот сигнал за счет клеток-мишеней. Клетка-мишень имеет **рецепторы** к данному гормону, основным компонентом рецептора является рецепторный белок, способный высоко избирательно распознавать и связывать гормон с образованием (по принципу комплементарности) гормон-рецепторного комплекса. Рецепторы к гормонам могут быть встроены в цитоплазматическую мембрану, «плавать» по мембране или находиться в цитозоле и даже ядре клетки. В соответствии с расположением рецептора к тем или иным гормонам выделяют гормоны мембранного и цитозольного (внутриклеточного) способов рецепции.

Существует несколько принципов **классификации гормонов**:

1. по месту синтеза:
 - гормоны гипоталамуса (статины и либерины);
 - гормоны гипофиза (тропные гормоны – соматотропин, тиреотропин, меланотропин и др.);
 - гормоны щитовидной железы (йодтиронины, кальцитонин);
 - гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон);
 - половые гормоны и т.д.
2. по регуляторному действию:
 - гормоны, регулирующие обмен углеводов (инсулин, глюкагон, глюкокортикоиды);
 - гормоны, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен (паратгормон, кальцитонин) и т.д.
3. по химической природе:
 - гормоны пептидной природы (пептиды, простые белки, гликопротеины);
 - производные аминокислот (адреналин, гистамин);
 - гормоны липидной природы (стероиды, эйкозаноиды).
4. по способу рецепции и механизму действия:
 - гормоны мембранного способа рецепции (опосредованного механизма действия);
 - гормоны внутриклеточного способа рецепции (прямого механизма действия).

Многие регуляторные молекулы синтезируются в виде неактивных предшественников – **прогормонов**, которые являются непосредственными биологическими предшественниками гормонов и превращающиеся в гормоны либо непосредственно в секреторных клетках, либо в периферических тканях. В

виде прогормонов синтезируются гормоны пептидной природы и тироксин. Активация прогормонов чаще всего происходит путём частичного протеолиза. Так, инсулин в β -клетках островков Лангерганса синтезируется сначала в виде препроинсулина, который превращается в проинсулин, а выделяется в кровь уже в виде активного инсулина. В α -клетках образуется проглюкагон, который также, в результате частичного протеолиза, превращается в глюкагон. Некоторые гормоны синтезируются в виде общего предшественника, из которого по мере необходимости могут образовываться разные гормоны. Так проопиомеланокортин (ПОМК), синтезирующийся в передней и средней долях гипофиза является общим предшественником кортикотропина, β - и γ -липотропинов, α -, β -и γ -меланоцитстимулирующих гормонов, эндорфинов и энкефалинов.

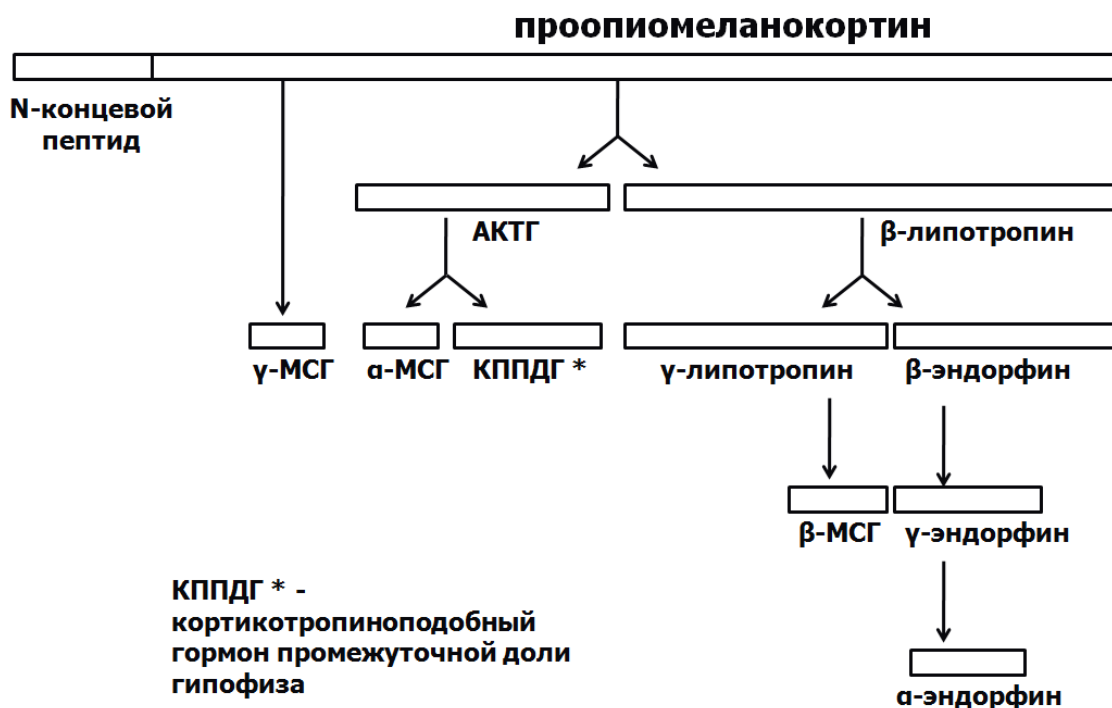


Рис. 20. Схема образования гормонов из общего предшественника – проопиомеланокортина

Биологический смысл синтеза прогормонов – создание резерва гормонов для последующей их быстрой активации и секреции в случае необходимости.

3.2. Иерархия регуляторных систем. Гормоны центральных эндокринных желёз – гипоталамуса и гипофиза

Действие гормонов регулируется центральной нервной системой и находится в строгом взаимодействии и соподчинении, называемом иерархией регуляторных систем. Местом непосредственного взаимодействия центральной нервной и эндокринной систем является гипоталамус. На стимулирующее или тормозящее воздействие нервные клетки гипоталамуса отвечают выбросом стимулирующих или ингибирующих гормонов, которые носят групповое

название **«рилизинг-факторы»** (от англ. *release* – освобождать), (**либерины и статины**) (табл. 5.) Эти нейрогормоны через короткие сосуды достигают аденогипофиза (средней доли гипофиза), где стимулируют (либерины) или ингибируют (статины) биосинтез и секрецию так называемых **тропинов**, или тропных гормонов гипофиза.

Все рилизинг-факторы представляют собой небольшие по размеру пептиды (от трёх аминокислотных остатков у тиреолиберина, до 56 у пролактостатина). Количество образуемых либеринов и статинов ничтожно мало и составляет 10^{-9} - 10^{-12} г/сут.

Таблица 5. Гормоны гипоталамуса (статины и либерины)

| Гипоталамический гормон | Функция |
|--------------------------------|---|
| Тиреолиберин | Стимулирует секрецию тиреотропина |
| Кортиколиберин | Стимулирует секрецию кортикотропина |
| Гонадолиберин | Стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона |
| Фоллилиберин | Стимулирует секрецию фолликулстимулирующего гормона |
| Соматолиберин | Стимулирует секрецию соматотропина |
| Соматостатин | Ингибирует секрецию соматотропина |
| Пролактолиберин | Стимулирует секрецию пролактина |
| Пролактостатин | Ингибирует секрецию пролактина |
| Меланолиберин | Стимулирует секрецию меланотропина |
| Меланостатин | Ингибирует секрецию меланотропина |

В гипоталамусе также образуются два гормона, не являющиеся рилизинг-факторами,

- вазопрессин (антидиуретический гормон), нормальная концентрация которого обеспечивает постоянство артериального давления, объема циркулирующей крови и уровня солей в жидкостях организма;
- окситоцин, влияющий на половую сферу, родовую деятельность и выделение грудного молока.

Эти гормоны депонируются в задней доле гипофиза и секретируются именно оттуда.

Тропные гормоны в свою очередь, выделяясь непосредственно в кровь, действуют на периферические эндокринные железы, стимулируя выработку

ими соответствующих гормонов, или непосредственно на ткани-мишени. Функции тропных гормонов гипофиза представлены в таблице 6.

Таблица 6. Гормоны передней доли гипофиза

| Гормон | Клетки-мишени | Биологическая функция |
|--|---------------------------|--|
| Гормон роста, соматотропный гормон (СТГ) | Все клетки | Стимулирует постнатальный рост скелета и мягких тканей. Участвует в регуляции энергетического и минерального обмена |
| Пролактин | Клетки молочных желез | Стимулирует лактацию |
| Тиреотропин, тиреотропный гормон (ТТГ) | Клетки щитовидной железы | Стимулирует синтез йодтиронинов |
| Лютеинизирующий гормон (ЛГ) | Клетки половых желез | У женщин индуцирует овуляцию У мужчин индуцирует синтез андрогенов в клетках Лейдига |
| Фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ) | Клетки половых желез | У женщин стимулирует рост фолликулов У мужчин стимулирует сперматогенез |
| Адренокортикотропный гормон, кортикотропин (АКТГ) | Клетки коры надпочечников | Стимуляция роста надпочечников и продукции кортикостероидов |
| Меланоцит-стимулирующие гормоны (α -МСГ, β -МСГ) | Меланоциты | Усиливают меланиногенез и количество пигментных клеток, способствуют распределению меланина |
| α -эндорфин β -эндорфин | Клетки нервной системы | Обезболивание; влияние на поведение (питание, эмоции, обучение); регуляция (на центральном уровне) температуры тела и кровяного давления |
| Липотропные гормоны | Клетки жиров | Активируют триглицеридлипазу, уси- |

| | | |
|----------------|-----------|-------------------------|
| (β-ЛПГ, γ-ЛПГ) | вой ткани | ливают мобилизацию жира |
|----------------|-----------|-------------------------|

Гормон роста (соматотропин, соматотропный гормон, СТГ) – полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка, синтезируется в адено-гипофизе. Основными регуляторами синтеза и секреции являются гормоны гипоталамуса соматостатин и соматолиберин, однако эти процессы активизируется также:

- гипогликемией (при физической нагрузке и кратком голодании);
- гормонами – эстрогенами и андрогенами, трийодтиронином (особенно у детей, через высвобождение соматолиберина), вазопрессином и инсулином;
- аминокислотами (например, аргинином);
- медленной фазой сна (вскоре после засыпания, особенно у детей);
- стрессом (тревога, холод, боль).

С возрастом способность гипофиза секретировать СТГ в ответ на физиологические стимулы снижается.

Рецепторы к соматотропину находятся на плазматических мембранах всех клеток организма, но наиболее выраженное действие он оказывает на костную, хрящевую, мышечную и жировую ткани, а также на печень. Гормон в состоянии действовать как напрямую, так и через индукцию синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1, соматомедин С) в их клетках.

СТГ оказывает влияние на все виды обмена в организме:

белковый обмен:

- вызывает положительный азотистый баланс;
- повышает транспорт аминокислот в печень, мышечную, хрящевую и костную ткани;
- активизирует все стадии биосинтеза белка, особенно интенсивно в детском и подростковом возрасте.

обмен нуклеиновых кислот:

- активизирует синтез РНК и ДНК.

углеводный обмен:

- снижает чувствительность к инсулину, подавляет переход глюкозы в периферические ткани, что вызывает гипергликемию;
- стимулирует глюконеогенез в **печени**, что также вызывает гипергликемию (при гиперпродукции гормона роста возможно развитие сахарного диабета);
- в **печени** повышает запасы гликогена;
- в **мышцах** подавляет гликолиз и стимулирует синтез гликогена;
- у детей стимулирует образование хондроитинсульфата в костной ткани.

липидный обмен:

- активизирует липолиз;

- вызывает накопление жирных кислот в крови и, при недостатке инсулина, кетогенез. В целом СТГ переводит ткани на использование жирных кислот.

минеральный обмен:

- стимулирует активацию витамина D в почках. Формирует положительный баланс ионов Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , фосфатов.

Гипопродукция соматотропина приводит к замедлению ростовых процессов. При недостатке СТГ в детском возрасте наблюдается нарушение роста при сохранении нормальных пропорций тела и психического развития – гипофизарный нанизм, или карликовость. **Избыток** гормона роста у детей приводит к развитию гигантизма – значительному увеличению роста, у взрослых вызывает акромегалию (греч.*ακρος* –конечность, крайний, *megas* – большой). Происходит непропорциональное увеличение костей у взрослых (увеличение кистей и стоп, носа и нижней челюсти, промежутки между зубами), огрубление черт лица, увеличение размеров внутренних органов.

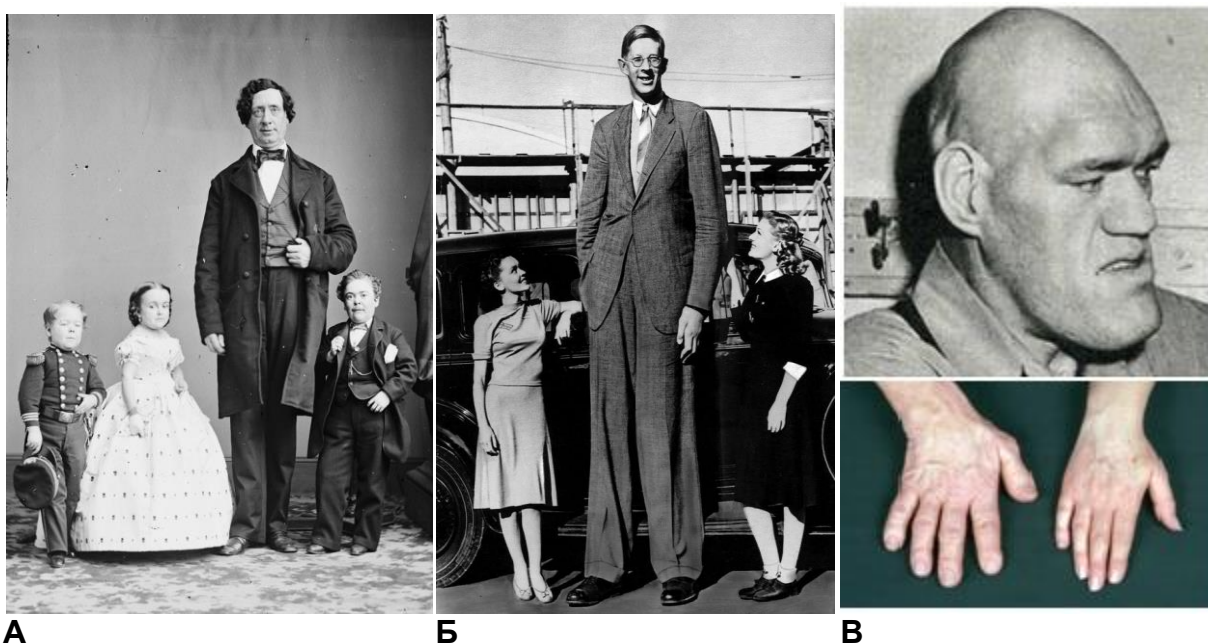


Рис. 21. Нарушения секреции соматотропного гормона (А – нанизм, Б – гигантизм, В – акромегалия)

Гипоталамо-гипофизарная система контролирует секрецию многих важнейших гормонов, таких как тироксин, кортизол, эстрадиол, прогестерон и тестостерон.

Вся гормональная система подчиняется принципам обратной связи, т.е. на секрецию гормонов влияет как концентрация самого гормона в крови, так и изменение того показателя, на уровень которого действует данный гормон.

Это можно проиллюстрировать на примере кортизола, основного глюкокортикоидного гормона надпочечников. Кортизол является регулятором углеводного обмена организма, увеличивая концентрацию глюкозы в крови за счёт гликонеогенеза, а также принимает участие в развитии стрессовых реак-

ций. Его продукция регулируется по механизму обратной связи, который действует на уровне гипоталамуса. Когда в крови снижается уровень кортизола, гипоталамус секретирует кортиколиберин – рилизинг-фактор, стимулирующий выделение гипофизом кортикотропина (адренокортикотропного гормона, АКТГ). Повышение уровня АКТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию кортизола в надпочечниках, и в результате содержание кортизола в крови возрастает. Повышенный уровень кортизола подавляет затем по механизму обратной связи выделение кортиколиберина – и содержание кортизола в крови снова снижается. Повышение уровня глюкозы в крови также снижает секрецию кортизола.

Взаимоподчинённость регуляторных систем и их регуляция представлена на рисунке.

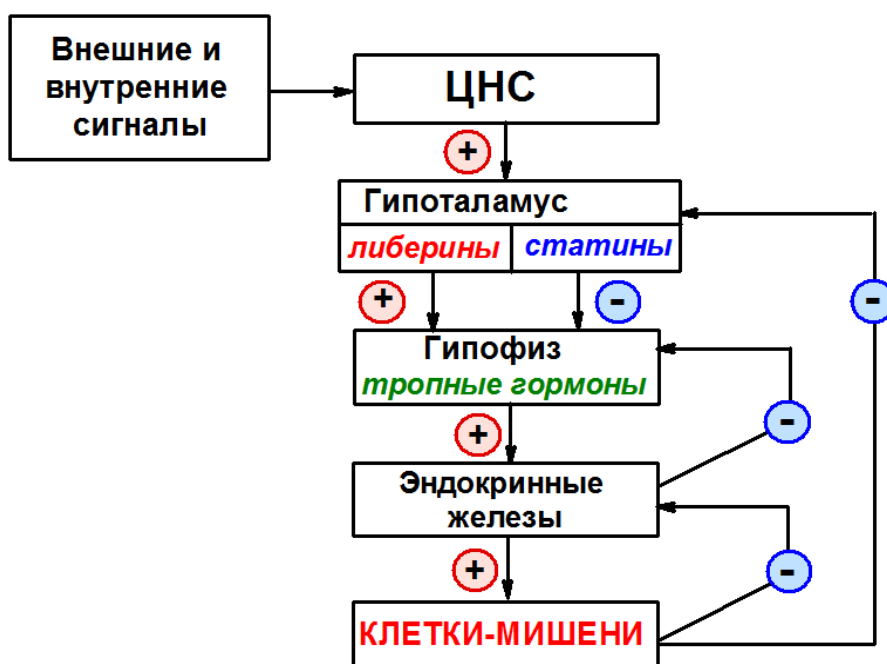


Рис. 22. Иерархия и взаимодействие регуляторных систем

Однако ряд эндокринных желёз не подчиняется гипоталамо-гипофизарной системе (трансгипофизарный путь), а работает по парагипофизарному пути, т.е. активируется непосредственно импульсами из ЦНС (мозговое вещество надпочечников, нейрогипофиз и др.) На секрецию гормонов влияют также субстраты и метаболиты, например, повышение концентрации глюкозы в крови вызывает высвобождение инсулина, который усиливает потребление и утилизацию глюкозы в тканях; изменение содержания кальция в крови стимулирует секрецию паратиреоидного гормона или кальцитонина.

3.3. Механизмы действия гормонов

В зависимости от химической природы гормоны действуют на клетки-мишени по двум основным механизмам – прямому или опосредованному.

Гидрофильные гормоны, к которым относятся все белковые, пептидные гормоны, а также производные аминокислот (кроме гормонов щитовидной железы – три- и тетраiodтиронинов), оказывают своё влияние через рецепторы, встроенные в мембраны клеток-мишеней (рис. 23).

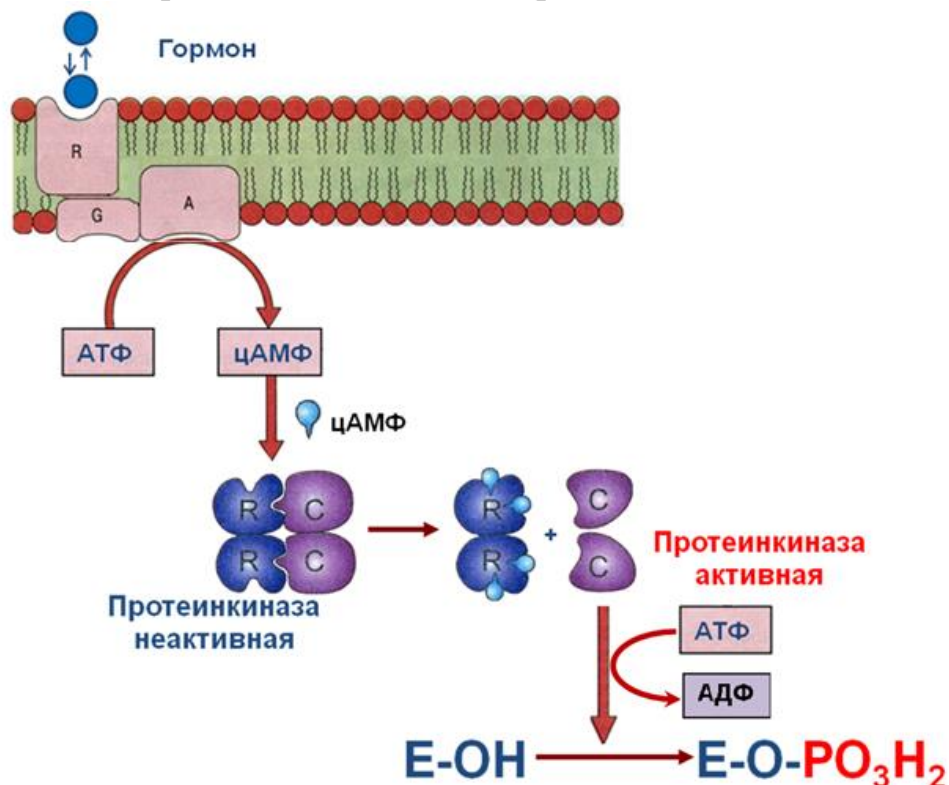


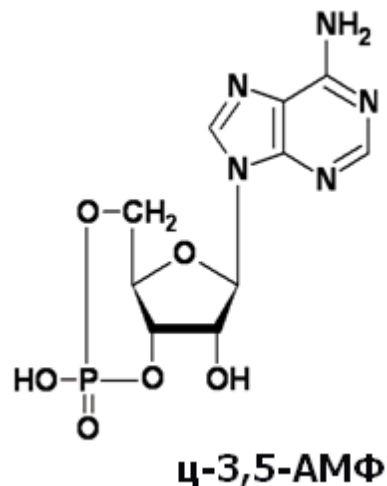
Рис. 23. Механизм действия гормонов мембранного способа рецепции

В этом случае присоединение гормона к рецептору (R) происходит с наружной стороны мембраны клетки, а сигнал передаётся через сопрягающий белок (G) на фермент аденилатциклазу (A), расположенную на внутренней стороне мембраны. Аденилатциклаза, переходя в активное состояние, катализирует превращение АТФ в циклический 3,5-АМФ (ц-3,5-АМФ).

Циклический 3,5-АМФ является **вторичным мессенджером (посредником)** в передаче сигнала от нервной системы к ферментным системам клетки. Он в свою очередь активирует протеинкиназу – фермент, фосфорилирующий внутриклеточные ферменты, которые при этом изменяют свою активность. В результате изменения активности ферментов усиливаются (или ослабевают) биохимические процессы, направленные на поддержание гомеостаза.

Такой способ рецепции называется мембранным, а механизм действия – опосредованным.

Примером подобного действия может служить



процесс мобилизации в печени гликогена, который является резервной формой глюкозы крови. При снижении в крови содержания глюкозы увеличивается секреция глюкагона α -клетками островкового вещества поджелудочной железы. Глюкагон связывается с рецепторами, расположенными на внешней поверхности клеток печени, и в клетке начинается синтез ц-3,5-АМФ. Циклический 3,5-АМФ активирует протеинкиназу, фосфорилирующую внутриклеточные белки. В результате каскада реакций в активное состояние переходит фермент фосфорилаза гликогена, катализирующая распад гликогена. Образующаяся при этом свободная глюкоза поступает в кровь, и уровень её повышается.

В качестве вторичного мессенджера может выступать не только циклическая 3,5-АМФ, но и другие соединения – ц-ГМФ, Ca^{2+} -кальмодулин, инозитолфосфатид, оксид азота (NO).

В отличие от гидрофильных гормоны липофильной природы – стероиды и тироксин – не нуждаются во вторичном посреднике, а действуют по прямому механизму.

Липофильные гормоны проникают в клетку через плазматическую мембрану в цитозоль, где и происходит их взаимодействие с рецепторными белками. Образовавшийся гормон-рецепторный комплекс транспортируется в ядро и влияет непосредственно на генетический аппарат клетки, изменяя (усиливая или ослабляя) процесс транскрипции (синтеза РНК), и как следствие, и синтеза белка. Изменение количества белка влечёт за собой и изменения гомеостатических показателей. Схема цитозольного механизма действия гормонов представлена на рисунке 24.

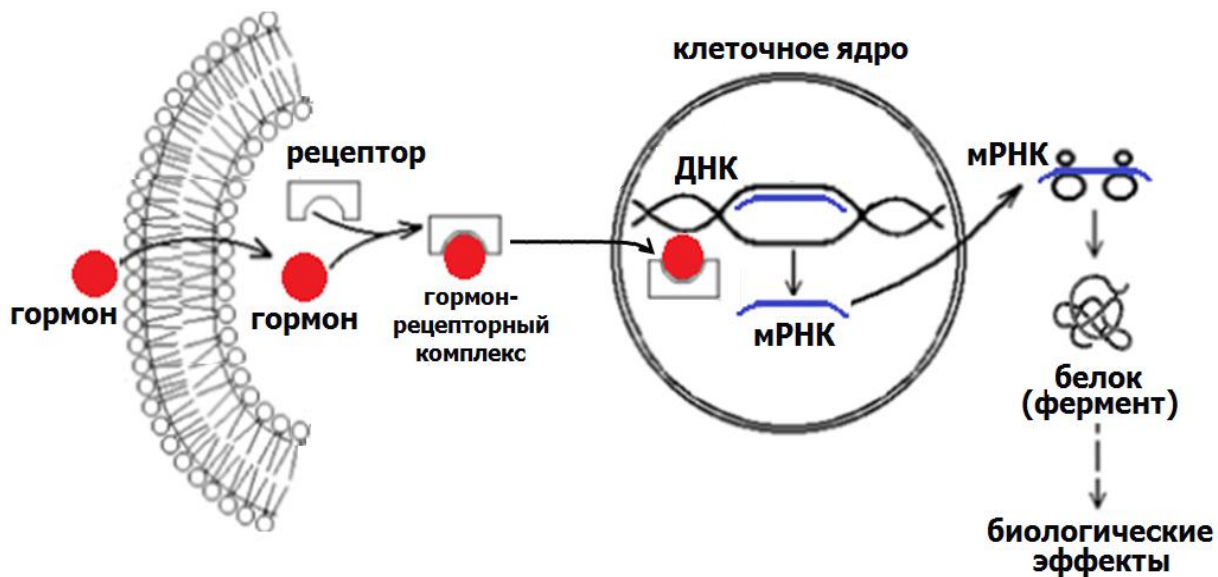


Рис. 24. Механизм действия гормонов цитозольного способа рецепции

Например, при уменьшении содержания в крови катионов натрия, поддерживающих осмотическое давление, усиливается секреция альдостерона – минералокортикоида, гормона коры надпочечников. Альдостерон стимулирует в почках синтез м-РНК, а затем Na-связывающего белка, обеспечивающего реабсорбцию натрия в почечных канальцах и повышение его количества в крови.

Поскольку стероидные гормоны влияют на активность генов в хромосомах, то для них более характерна, чем для гормонов с мембранно-внутриклеточным типом действия, регуляция роста и дифференцировки клеток, т.е. влияние на развитие организма.

Таким образом, механизмы действия гормонов различной химической природы можно представить следующим образом:

Опосредованный механизм действия (пептидные гормоны, адреналин)

Прямой механизм действия (стероидные гормоны, тироксин)

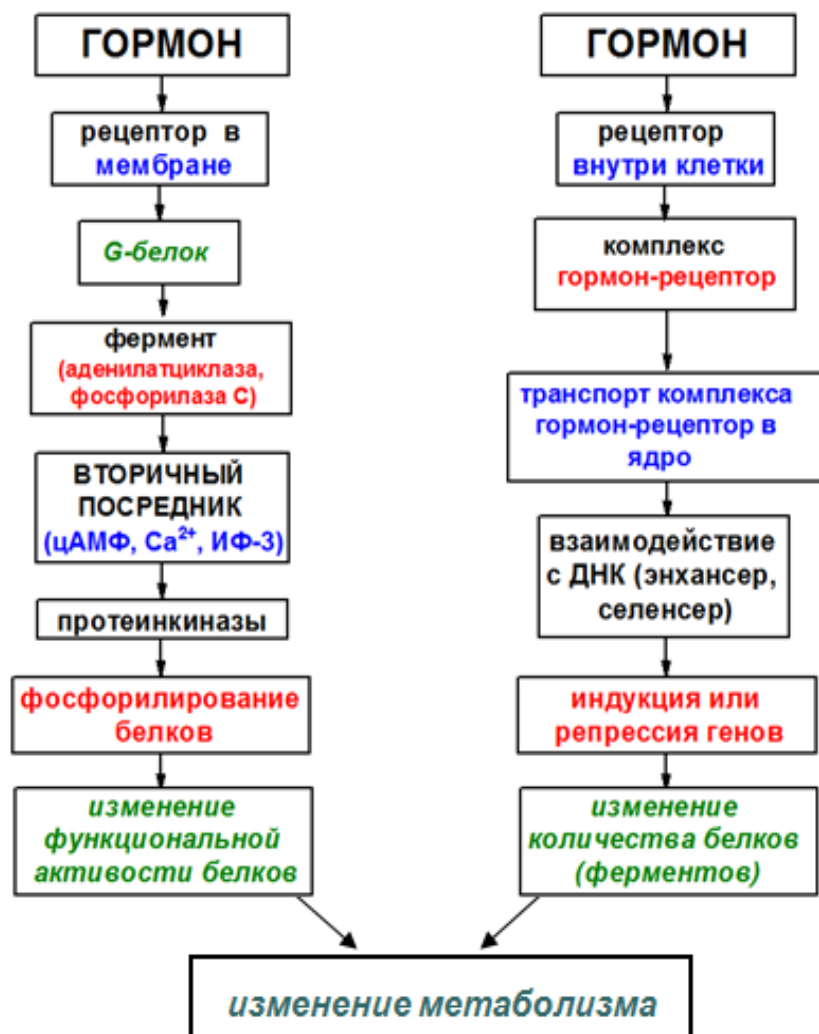


Рис. 25. Схема действия гормонов различных способов рецепции

3.4. Строение, механизмы действия, биологические эффекты гормонов периферических эндокринных желёз

Инсулин – гормон, синтезирующийся в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, представляет собой белок, состоящий из 51 аминокислотного остатка. Первичная структура инсулина представлена двумя полипептидными цепями А (21 ак) и В (30 ак), соединённых между собой двумя дисульфидными мостиками.

Инсулин образуется в виде предшественника – препроинсулина, от которого сразу после синтеза отщепляется N-концевой сигнальный L-пептид из 24 аминокислот, и получается прогормон – проинсулин. В молекуле проинсулина можно выделить три участка – А-цепь, В-цепь и С-пептид (англ. *connecting* – связующий). В аппарате Гольджи проинсулин находится в секреторных гранулах вместе с ферментами, необходимыми для «созревания» гормона. По мере перемещения гранул к плазматической мембране образуются дисульфидные мостики, вырезается связующий С-пептид (33 аминокислоты) и формируется готовая молекула инсулина.

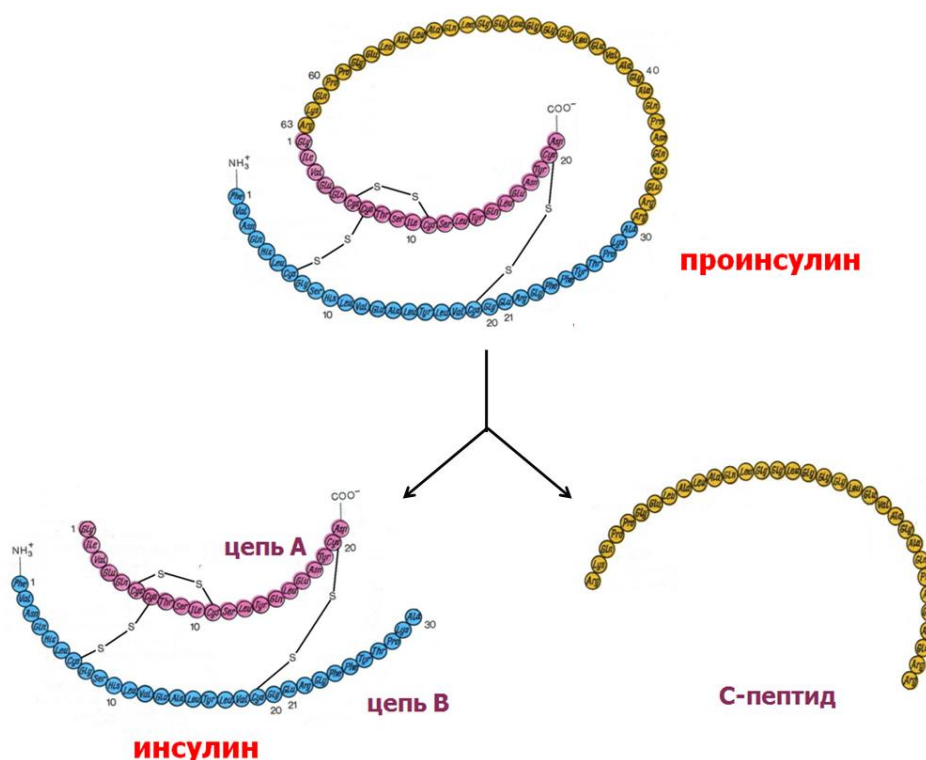


Рис. 26. Схема активации инсулина

В регуляции секреции инсулина ведущую роль играет концентрация глюкозы в крови. Так, повышение содержания глюкозы вызывает увеличение образования инсулина в панкреатических островках, а снижение ее содержания, наоборот, – замедление секреции. Этот способ контроля по типу обратной связи рассматривается как один из важнейших механизмов регуляции содержания глюкозы в крови. На образование и выделение инсулина оказы-

вают влияние, кроме того, электролиты (особенно ионы кальция), аминокислоты, глюкагон и секретин.

Инсулин относится к гормонам со смешанным механизмом действия. Сложно устроенные инсулиновые рецепторы обеспечивают разнообразные эффекты в различных тканях и типах обменных реакций. Рецепторы к инсулину имеются практически во всех тканях, но наиболее чувствительны к нему печень, жировая и мышечная ткани.

Происходящие под действием инсулина процессы можно разделить на быстрые, проявляющиеся через несколько секунд или минут (транспорт глюкозы и ионов в клетку, фосфорилирование белков, активация или ингибирование ферментов), и медленные, наступающие через несколько часов и суток (биосинтез ДНК, белка, пролиферация клеток).

Главное действие инсулина – снижение концентрации глюкозы в крови, инсулин – единственный гипогликемический гормон. Гипогликемическое действие достигается за счёт:

- увеличения проницаемости мембран мышечной и жировой тканей для глюкозы,
- активации процессов окисления глюкозы,
- усиления синтеза гликогена во всех тканях,
- усиления синтеза жирных кислот, нейтрального жира в печени и жировой тканях,
- инактивации гликонеогенеза,
- торможения влияния глюкагона и адреналина.

В обмене белков инсулин оказывает выраженный анаболический эффект, усиливая транспорт аминокислот в клетки, активируя синтез и тормозя распад белка.

Недостаток инсулина или снижение чувствительности инсулиновых рецепторов приводит к развитию самого распространённого эндокринного заболевания – сахарного диабета.

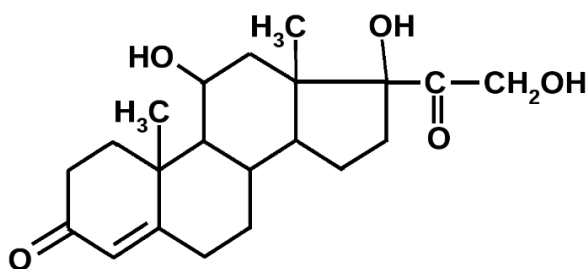
Глюкагон синтезируется в основном в α -клетках панкреатических островков поджелудочной железы, а также в ряде клеток кишечника. Он представлен одной линейно расположенной полипептидной цепью, в состав которой входит 29 аминокислотных остатков. Так же, как инсулин и большинство пептидных гормонов глюкагон синтезируется в виде предшественника – проглюкагона, а затем в аппарате Гольджи превращается в зрелый глюкагон. Синтез и секреция глюкагона контролируется в основном концентрацией глюкозы в крови по принципу обратной связи.

Глюкагон оказывает гипергликемическое действие, т.е. является антагонистом инсулина. Главными органами-мишенями для глюкагона являются печень и жировая ткань. Он действует по опосредованному механизму (вторичный посредник – ц-3,5-АМФ), активируя фосфоорилазу гликогена, стимулируя распад гликогена и тормозя его синтез, т.е. вызывает повышение уров-

ня глюкозы в крови. В жировой ткани этот гормон активирует липолиз, что приводит к росту концентрации в крови свободных жирных кислот.

В корковом веществе надпочечников синтезируются гормоны стероидной природы, называемые кортикостероидами или кортикоидами. Кортикостероиды делятся на две группы – **глюкокортикоиды** (оказывающие влияние на обмен углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот) и **минералокортикоиды** (влияющие преимущественно на обмен солей и воды). В коре надпочечников синтезируются в небольшом количестве также и половые гормоны.

Кортизол – гормон коркового вещества надпочечников, вещество стероидной природы, главный глюкокортикоид.



Предшественником кортизола, так же как и всех стероидов, является холестерин. Кортизол действует по прямому механизму, усиливая транскрипцию и синтез белков в клетках. Органов-мишеней для него несколько: печень, в которой увеличивается образование ферментов гликонеогенеза и, как следствие, синтез глюкозы и гипергликемия. В мышечной, соединительной и лимфоидной и жировой тканях глюкокортикоиды, напротив, усиливают катаболические процессы, вызывают распад липидов и белков, а образовавшиеся при этом свободные аминокислоты и глицерол используются в печени на гликонеогенез. Гипергликемия развивается также за счёт уменьшения проницаемости клеточных мембран для глюкозы, снижения синтеза гликогена в мышцах и уменьшения окисления глюкозы.

Кортизол оказывает также и небольшой минералокортикоидный эффект.

Секреция кортизола регулируется гормоном гипофиза – кортикотропином (адренокортикотропным гормоном, АКТГ). В свою очередь синтез АКТГ в гипофизе, а значит, и кортикостероидов в корковом веществе надпочечников регулируется гипоталамусом, который секретирует кортиколиберин.

Нарушения секреции глюкокортикоидов бывают двух типов – гипо- и гиперкортицизм. Причём они могут быть связаны как с патологией коры надпочечников, так и с нарушениями в гипофизе.

Гипокортицизм, болезнь Аддисона, или «бронзовая болезнь» – снижение секреции глюкокортикоидов. Причинами первичной недостаточности коры надпочечников (при которой поражена или плохо функционирует сама кора надпочечников) могут быть аутоиммунные агрессии, туберкулез, гипоплазии, опухоли или метастазы в надпочечниках, генетические дефекты син-

теза гормонов, снижение чувствительности надпочечников к АКТГ. Для этого заболевания характерны:

- гипогликемия,
- повышенная чувствительность к инсулину,
- анорексия и снижение веса,
- слабость,
- гипотензия,
- гипонатриемия и гиперкалиемия,
- усиление пигментации кожи и слизистых (компенсаторное увеличение количества АКТГ, обладающего небольшим меланотропным действием).

Вторичная недостаточность возникает при дефиците АКТГ или снижении его эффекта на надпочечники – возникают все симптомы гипокортицизма, кроме пигментации.

Гиперкортицизм также бывает первичным и вторичным. Первичный – **синдром Кушинга** (синдром гиперкортицизма, **стероидный диабет**) проявляется:

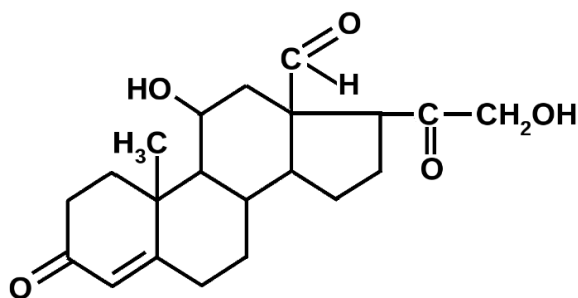
- снижением толерантности к глюкозе – аномальная гипергликемия после еды или сахарной нагрузки,
- гипергликемией из-за активации глюконеогенеза,
- ожирением лица и туловища (связано с повышенным влиянием инсулина при гипергликемии на жировую ткань) – буйволиный горбик, фартучный (лягушачий) живот, лунообразное лицо,
- глюкозурией,
- повышением катаболизма белков и повышение азота крови,
- остеопорозом и усилением потерь кальция и фосфатов из костной ткани,
- снижением роста и деления клеток – лейкопения, иммунодефициты, истончение кожи, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,
- нарушением синтеза коллагена и гликозаминогликанов,
- гипертензией из-за активации ренин-ангиотензиновой системы.

Вторичная – **болезнь Иценко-Кушинга** (избыток АКТГ) проявляется схоже с первичной формой.

Кроме влияния на обменные процессы кортизол участвует в стрессовых реакциях организма и обладает противовоспалительным действием.

Альдостерон – главный минералокортикоид, регулирующий водно-электролитный обмен. Обладает небольшим глюкокортикоидным действием (Способ рецепции цитозольный, механизм действия прямой.)

Стимулом для усиления секреции альдостерона являются снижение давления в приводящей артериоле почек или снижение ионов натрия в первичной моче в дистальных канальцах почек.



Альдостерон усиливает реабсорбцию ионов натрия в почках и потерю ионов калия за счёт:

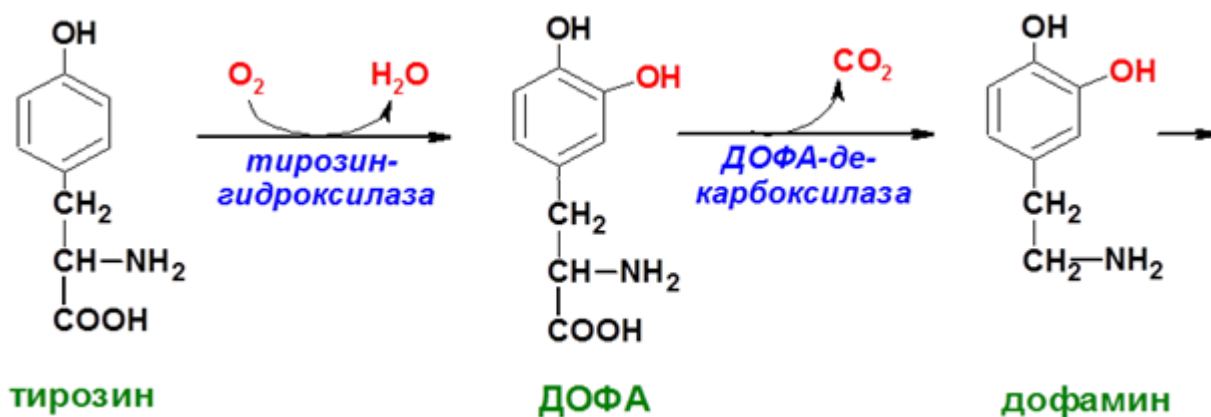
- стимуляции образования Na-каналов на апикальной мембране клеток почечного эпителия,
- увеличения количества Na^+, K^+ -АТФазы на базальной мембране эпителиальных клеток,
- увеличения нарабатываемой в клетке энергии для работы Na^+, K^+ -АТФазы.

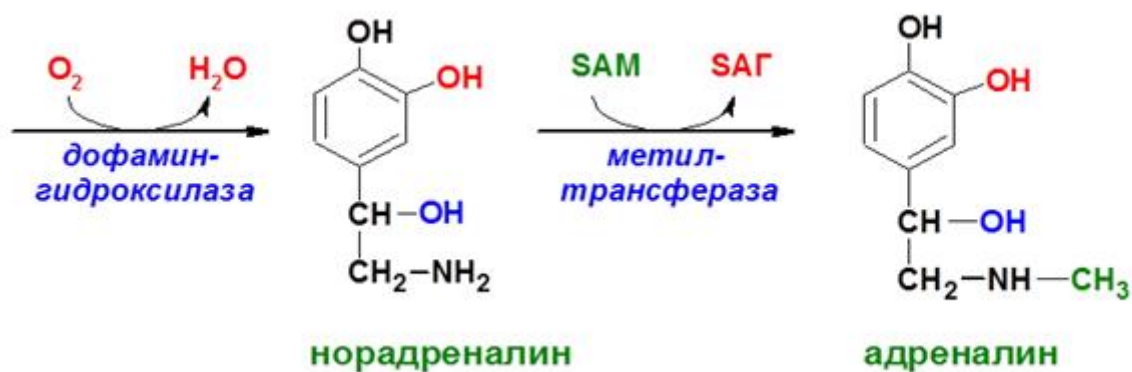
Гиперсекреция альдостерона бывает первичной и вторичной.

Синдром Конна (первичный альдостеронизм) – возникает при аденомах клубочковой зоны коры. Характеризуется гипертензией, гипернатриемией, алкалозом.

Вторичный гиперальдостеронизм – гиперплазия и гиперфункция юкстагломерулярных клеток и избыточная секреция ренина и ангиотензина II (участвующих в стимуляции секреции альдостерона). Отмечается повышение артериального давления и появление отеков.

Адреналин и норадреналин (общее название катехоламины) синтезируются в мозговом веществе надпочечников (80% всего адреналина) и нервных синапсах (80% норадреналина) из аминокислоты тирозина. Роль адреналина является гормональной, норадреналин преимущественно выступает в роли нейромедиатора. Стимуляция секреции катехоламинов вызывается нервным импульсом, на интенсивность которого влияет, в том числе, стресс. Уменьшение синтеза происходит под действием гормонов щитовидной железы.





Катехоламины являются гидрофильными гормонами и действуют по опосредованному механизму. Им специфичен ряд рецепторов (α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, β_3 -адренорецепторы), локализованных в разных органах, влияние на которые катехоламинов вызывает многочисленные (в том числе и разнонаправленные) биохимические и физиологические эффекты:

- увеличение силы и частоты сердечных сокращений,
- увеличение тонуса гладкомышечной мускулатуры сосудов и повышение артериального давления,
- усиление кровотока и стимуляция обмена глюкозы в мозге,
- усиление мышечной сократимости,
- расширение бронхов, улучшение вентиляции и потребления кислорода,
- снижение деятельности органов, не помогающих задаче «срочного выживания» – ЖКТ и почек.

В целом катехоламины отвечают за биохимические реакции адаптации к **острому стрессу**, эволюционно связанному с мышечной активностью – «**борьба или бегство**»:

- усиление продукции жирных кислот в жировой ткани для работы мышц,
- мобилизация глюкозы из печени для повышения устойчивости ЦНС,
- мобилизация липидов в жировой ткани,
- обеспечение энергетических потребностей работающих мышц за счет поступающей глюкозы и жирных кислот,
- усиление гликогенолиза в мышцах,
- снижение анаболических процессов через уменьшение секреции инсулина.

Норадреналин отличается от адреналина гораздо более сильным сосудосуживающим действием, но значительно меньшим стимулирующим влиянием на сокращения сердца, слабым действием на гладкую мускулатуру бронхов и кишечника, слабым влиянием на обмен веществ (отсутствием выраженного гипергликемического, липолитического и общего катаболического эффекта). Норадреналин также принимает участие в реализации реакций типа «бей или беги», но в меньшей степени, чем адреналин.

Паратгормон и кальцитонин – гормоны, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен.

Паратгормон (паратиреоидный, паратирин) синтезируется в клетках паращитовидных желёз. Представляет собой полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков; как и прочие пептидные гормоны, синтезируется в виде бóльшего по размерам предшественника. Способ рецепции мембранный, механизм действия опосредованный через аденилатциклазу и образование циклической АМФ. Стимулом к образованию и секреции паратгормона является гипокальциемия.

Паратиреоидный гормон увеличивает концентрацию кальция (является гиперкальциемическим) и снижает концентрацию фосфатов в крови. Органами-мишенями для паратгормона являются костная ткань и почки.

В костной ткани:

- активируются остеокласты и происходит деструкция костной ткани, при этом в кровь выделяются и кальций, и фосфаты.

В почках:

- увеличивается реабсорбция кальция и магния,
- уменьшается реабсорбция фосфатов, аминокислот, карбонатов, натрия, хлоридов, сульфатов,
- также гормон стимулирует образование кальцитриола (гидроксилирование по C_1).

Поскольку **кальцитриол** необходим для всасывания кальция в кишечнике, паратгормон косвенно участвует и в этом процессе.

Кальцитонин – гипокальциемический гормон. Представляет собой пептид, включающий 32 аминокислоты с молекулярной массой 3,6 кДа.

Синтез осуществляется в парафолликулярных клетках щитовидной железы. Активация синтеза и секреции происходит при увеличении концентрации ионов кальция в крови. Активирующим действием в отношении кальцитонина обладает также глюкагон.

Механизм действия – опосредованный, аденилатциклазный. Мишенями являются костная ткань и почки.

Эффект кальцитонина заключается в уменьшении концентрации кальция и фосфатов в крови:

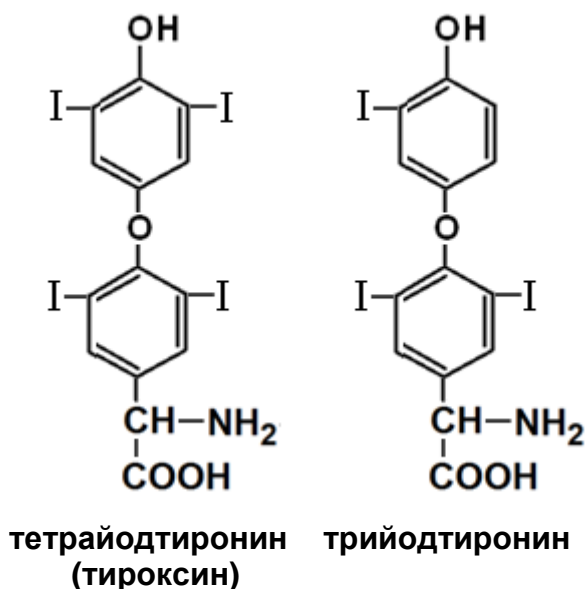
- в костной ткани подавляет активность остеокластов, что улучшает вход кальция и фосфатов в кость, и, следовательно, минерализацию;
- в почках подавляет реабсорбцию ионов Ca^{2+} , фосфатов, Na^+ , K^+ , Mg^{2+} .

Тироксин (тетрайодтиронин, T_4) вырабатывается фолликулярными клетками щитовидной железы под контролем тиреотропного гормона (ТТГ) и накапливается в ткани щитовидной железы. Высвобождение тироксина из щитовидной железы в кровь регулируется его концентрацией в крови по принципу обратной связи. Избыток тироксина подавляет его собственное

выделение, тормозя выделение тиреолиберина гипоталамусом и тиреотропного гормона аденогипофизом.

Ещё бóльшей активностью обладает его дейодированное производное – **трийодтиронин (Т₃)**.

Йодтиронины синтезируются в фолликулах щитовидной железы в составе белка – тиреоглобулина. Этот белок отличается очень высоким содержанием остатков тирозина (115 остатков из приблизительно 5500).



В образовании тирокина можно выделить несколько этапов:

- окисление йода йодпероксидазой при участии пероксида водорода,
- йодирование остатков тирозина в тиреоглобулине под действием тиреопероксидазы с последовательным образованием остатков монойодтирозинов и дийодтирозинов,
- конденсация йодированных остатков тирозина и образование тетра- и трийодтиронинов,
- гидролиз йодтиреоглобулина лизосомальными ферментами с освобождением Т₃ и Т₄.

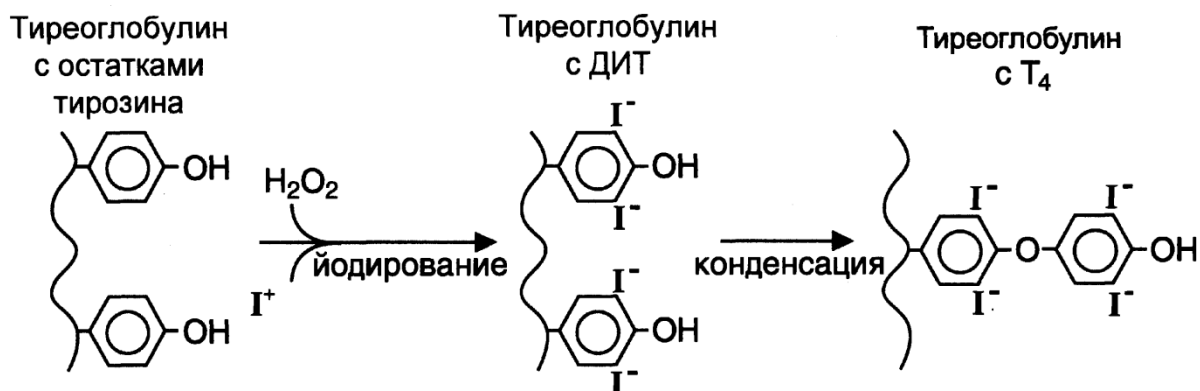


Рис. 27. Схема синтеза йодтиронинов

Механизм действия йодтиронинов цитозольный, клетки-мишени имеются во всех тканях, но наибольший эффект этих гормонов проявляется в печени, сердце, почках, скелетных мышцах, к ним также чувствительны нервная и жировая ткани.

Йодтиронины участвуют во всех видах обмена:

энергетический обмен:

- увеличивают потребление клеткой кислорода,
- усиливают синтез ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные реакции, образование и использование АТФ,
- усиливают теплопродукцию.

белковый обмен:

- усиливают транспорт аминокислот в клетки,
- активируют синтез дифференцировочных белков в ЦНС, гонадах, костной ткани и обуславливают дифференцировку, развитие и рост этих тканей.
 - у **детей** действие тиреоидных гормонов в целом **анаболическое**, т.к. трийодтиронин усиливает выделение **соматолиберина**, что стимулирует секрецию гормона роста,
 - у **взрослых** действие тиреоидных гормонов в основном **катаболическое**.

углеводный обмен:

- усиливают всасывание углеводов,
- увеличивают гликонеогенез и гликогенолиз,
- повышают уровень глюкозы в крови.

липидный обмен:

- стимулируют липолиз, β -окисление жирных кислот.

нуклеиновый обмен:

- активируют начальные стадии синтеза пуринов и синтеза пиримидинов, стимулируют дифференцировочный синтез нуклеиновых кислот.

Нарушение секреции йодтиронинов может быть как в сторону усиления, так и в сторону снижения.

Гипотиреоз у новорождённых и младенцев приводит развитию **кретинизма**, при котором происходит резкое снижение скорости метаболических процессов, остановка роста, наблюдаются специфические изменения кожи, волос, мышц, необратимо нарушается физическое и умственное развитие. Гипотиреоз может быть связан как с патологией самой щитовидной железы, так и с нарушением работы гипофиза и гипоталамуса.

У взрослых гипофункция щитовидной железы проявляется заболеванием **микседема** (от греч. *туха* – слизь, *oedema* – отек), или слизистый отёк. Для заболевания характерны нарушения водно-солевого, основного и жирового обмена. У больных отмечаются отёчность вследствие накопления гликозами-

ногликанов и воды в соединительной ткани, патологическое ожирение, резкое снижение основного обмена, кожа становится сухой, температура тела снижается, наблюдаются нарушения психики. Гипотиреозидизм сравнительно легко поддается лечению препаратами щитовидной железы.

Существует ещё одна форма гипотиреоза, обусловленная недостатком йода – **эндемический зоб** (нетоксический зоб). Это заболевание встречается у людей, живущих в регионах, в которых вода и почва содержит недостаточно йода. При снижении поступления йода уменьшается продукция йодтиронинов. Из-за уменьшения содержания в крови T_3 и T_4 нарушается регуляция по принципу обратной связи, и усиливается секреция ТТГ, под действием которого происходит компенсаторное разрастание ткани щитовидной железы, но секреция гормонов при этом не увеличивается. Болезнь не приводит к серьёзным нарушениям функций организма, а лечение сводится к обогащению продуктов питания, в частности поваренной соли, неорганическим йодом.

Гипертиреоз – повышенная функция щитовидной железы (гиперфункция). Наиболее частой формой гипертиреоза является заболевание, называемое «зоб диффузный токсический» (болезнь Грейвса, или базедова болезнь). При нём происходит резкое повышение обмена веществ, сопровождаемое усиленным распадом тканевых белков и развитием отрицательного азотистого баланса. Наиболее характерные проявления болезни:

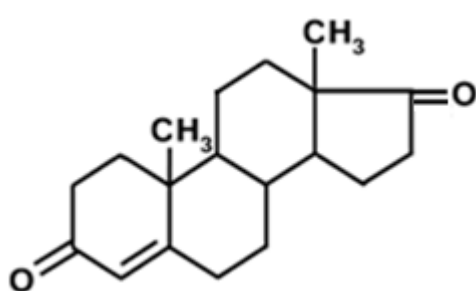
- резкое увеличение числа сердечных сокращений (тахикардия),
- пучеглазие (экзофтальм),
- зоб, т.е. увеличенная в размерах щитовидная железа,
- снижение массы тела при нормальном или повышенном аппетите,
- повышение температуры тела,
- потливость,
- общее истощение организма,
- а также психические расстройства.

Причинами гипертиреоза могут быть опухоли и гиперплазии щитовидной железы, тиреоидит, избыточное поступление в организм йода и йодсодержащих препаратов, аутоиммунные реакции. При гиперфункции щитовидной железы и, в частности, токсическом зобе показано оперативное удаление всей железы или введение радиоактивного изотопа йода, частично разрушающего ткань железы, либо антагонистов тироксина, тормозящих синтез тиреоидных гормонов (например, тиомочевина, тиюрацил или метилтиоурацил).

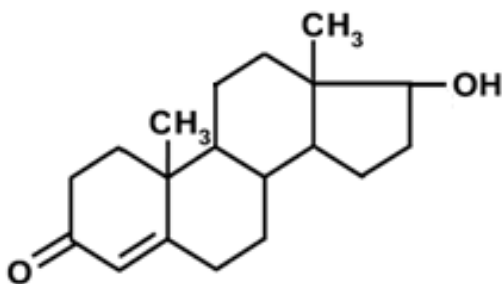
Половые гормоны.

К мужским половым гормонам – андрогенам – относятся андростерон и тестостерон. Половые гормоны – производные холестерина, т.е. стероиды. Биосинтез андрогенов осуществляется главным образом в семенниках (в клетках Лейдига) и частично в яичниках и надпочечниках. Регуляция биосинтеза андрогенов в семенниках осуществляется гонадотропными гормонами гипофиза (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего), андрогены,

в свою очередь, регулируют секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи.



андростерон

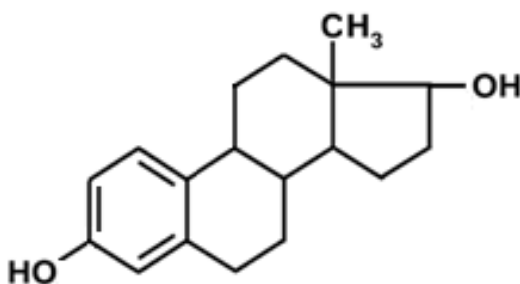


тестостерон

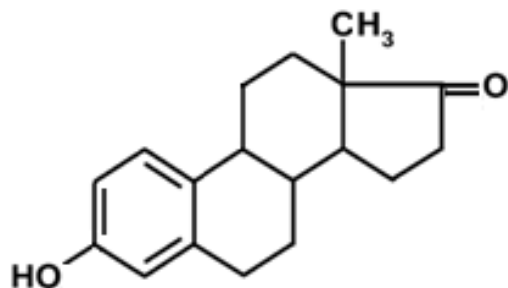
Механизм действия половых гормонов – цитозольный. Их влияние сказывается в первую очередь на дифференцировке и развитии клеток мужской репродуктивной системы:

- в эмбриональном периоде они оказывают существенное влияние на дифференцировку мужских половых желез,
- во взрослом организме регулируют развитие мужских вторичных половых признаков, сперматогенез в семенниках и т.д.,
- обладают ярко выраженным анаболическим действием, усиливают синтез РНК, ДНК, белка во всех тканях, особенно в мышцах, а также липидов, полисахаридов большинства тканей.

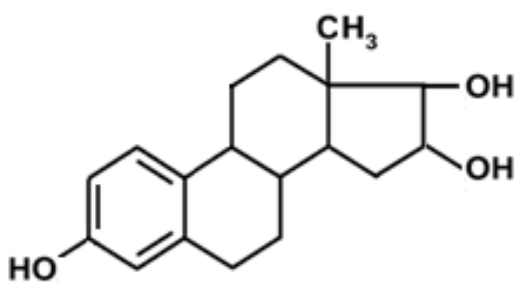
Женские половые гормоны также относятся к стероидам, обладают цитозольным способом рецепции, прямым механизмом действия. В отличие от мужских существует два типа женских половых гормонов – эстрогены и гестагены. К эстрагенам относятся эстрадиол, эстрон и эстриол, к гестагенам – прогестерон. Эстрогены синтезируются в фолликулах яичников, прогестерон – в желтом теле. При беременности эстрогены и прогестерон синтезируются также в плаценте. Активация синтеза и секреции осуществляется гипофизарными гормонами: синтез эстрогенов – лютеинизирующим и фолликулостимулирующим, синтез прогестерона – лютеинизирующим гормоном. Снижение синтеза происходит под действием половых гормонов по механизму обратной отрицательной связи.



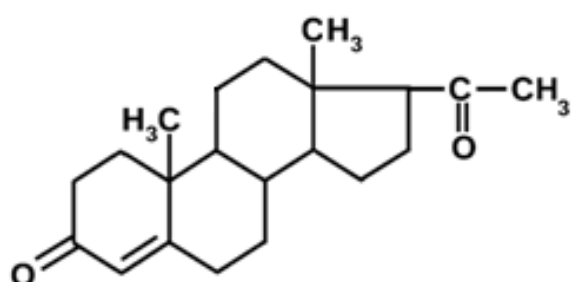
эстрадиол



эстрон



эстриол



прогестерон

Синтез эстрогенов и прогестерона начинается после наступления половой зрелости, и основная биологическая роль их заключается в обеспечении репродуктивной функции организма женщины. Эстрогены стимулируют:

- синтез нуклеиновых кислот и белков в тканях половой системы и организма в целом,
- развитие вторичных половых признаков, распределение жира и оволосение по женскому типу,
- созревание яйцеклетки,
- создание оптимальных условий, обеспечивающих возможность оплодотворения яйцеклетки после овуляции,

Прогестерон выполняет ряд специфических функций:

- подготавливает слизистую оболочку матки к успешной имплантации яйцеклетки в случае её оплодотворения,
- при наступлении беременности обеспечивает её сохранение,
- оказывает тормозящее влияние на овуляцию,
- стимулирует развитие ткани молочной железы.

Эйкозаноиды – группа липофильных биологически активных веществ, обладающих значительным регуляторным действием и синтезирующихся во всех клетках организма. Исходными веществами для синтеза эйкозаноидов являются полиненасыщенные жирные кислоты, главным образом арахидоновая (эйкозатетраеновая). Существует несколько групп эйкозаноидов – простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены. Общее число их представителей составляет несколько десятков.

Эйкозаноиды называют «гормонами местного действия», они влияют на метаболизм продуцирующей клетки по аутокринному механизму или на окружающие клетки – по паракринному.

Образование разных типов эйкозаноидов происходит под действием двух ферментов – циклооксигеназы и липооксигеназы (рис. 27).

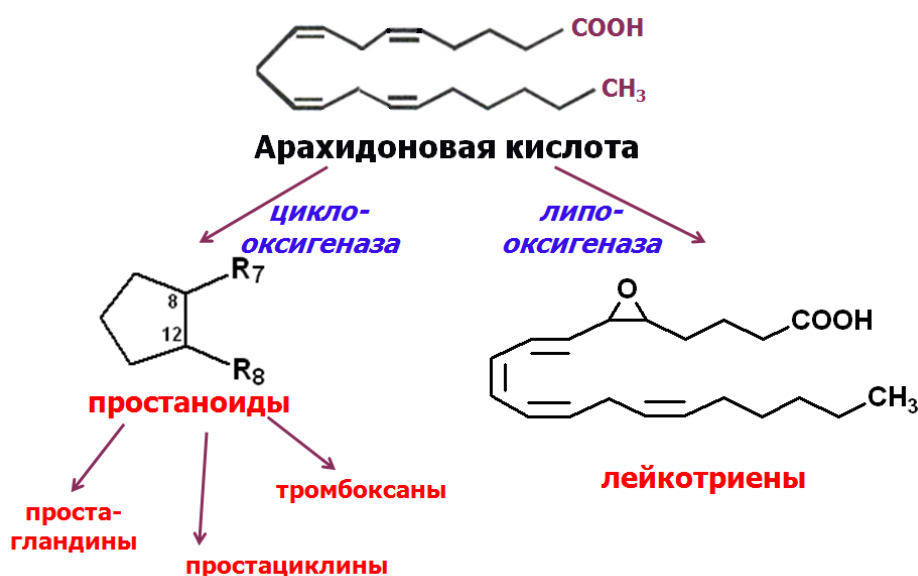


Рис. 28. Схема образования эйкозаноидов

Образующиеся биологически активные соединения:

- регулируют тонус гладкомышечной мускулатуры,
- участвуют в работе систем гемостаза,
- участвуют в воспалительных реакциях,
- являются медиаторами боли,
- принимают участие в передаче гормонального сигнала,
- влияют на секрецию экзокринных и эндокринных желёз.

3.5. Метаболизм гормонов (инактивация)

Гормоны относятся к соединениям с быстрым метаболизмом, их инактивация происходит в течение небольшого времени (обычно от нескольких секунд до нескольких минут). Гормоны теряют свою активность как в клетках-мишенях, после их проникновения внутрь клетки, так и в клетках органов, которые могут и не являться мишенями для данного гормона, главным образом в печени и почках. Необходимость быстрой инактивации определяется чрезвычайно высокой активностью гормонов.

Путь инактивации зависит от химической природы гормона:

- основной путь для пептидных гормонов – протеолиз,
- инсулин теряет свою активность как в результате протеолиза, так и за счёт разрушения дисульфидных мостиков между цепями А и В,
- стероидные гормоны подвергаются в печени окислительно-восстановительным реакциям, а также реакциям конъюгации,
- катехоламины инактивируются специальными ферментами (моноаминоксидазой и катехол-ортометилтрансферазой),
- инактивация тиреоидных гормонов происходит посредством дейодирования, дезаминирования, а также путём образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой.

3.6. Заместительная терапия при гипопродукции гормонов

Поскольку нарушения функции эндокринных желез могут быть двух типов – гипо- или гиперфункция, то лечение эндокринных нарушений соответственно направлено или на возмещение недостающего гормона, или на подавление избыточного синтеза.

Для лечения заболеваний, связанных со снижением продукции гормонов в клинике широко используется **заместительная терапия**. При этом могут применяться как искусственно синтезированные гормоны полностью идентичные человеческим, так и аналоги гормонов, обладающие регуляторной активностью. Так, при сахарном диабете применяют инсулин, идентичный по структуре инсулину человека (препараты Инсултрап, Инсуман и т.д.), а также его препараты пролонгированного действия – суспензию цинк-инсулина аморфного, протамин-цинк-инсулина и др. При гипофункции щитовидной железы используют L-тироксин, или левотироксин – синтетический аналог тироксина. При недостаточности функций паращитовидной железы применяют аналоги паратирина, при гипофизарной карликовости – соматотропин, при нарушении половой функции – гонадотропин. Несахарный диабет (заболевание, связанное со снижением секреции гормона гипоталамуса – вазопрессина, или антидиуретического гормона) лечат, используя искусственный гормон десмопрессин. Широкое применение в клинике нашли мужские и женские половые гормоны: например, производные тестостерона, эстрон, эстрадиол и их синтетические аналоги (синестрол, метилэстрадиол, диэтилстильбэстрол). Они используются при заболеваниях, связанных с недостаточной функцией половых желёз, а также в постменопаузальный период.

Использование гормонов как фармпрепаратов не ограничивается заместительной терапией: стероидные гормоны, в основном, глюкокортикоиды – кортизон и гидрокортизон (а также их синтетические аналоги – преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, синафлан и др.) широко применяются для лечения различных аллергических и аутоиммунных заболеваний (дерматозов, ревматизма), в качестве противовоспалительных средств, а также при коллагенозах – заболеваниях, связанных с поражением соединительной ткани.

Контрольные вопросы

Раздел «ГОРМОНЫ»

1. Основные системы межклеточной коммуникации: аутокринная, паракринная, эндокринная.
2. Гормональная регуляция как механизм межклеточной и межорганной координации обмена веществ.
3. Гормоны, понятие, химическая природа, биологическая роль.
4. Иерархия регуляторных систем. Место гормонов в регуляции метаболических процессов и физиологических функций организма.
5. Общебиологические свойства гормонов. Прогормоны, понятие. Биологический смысл выделения прогормонов.
6. Классификация гормонов по химическому строению и биологическим функциям.
7. Клетки-мишени и клеточные рецепторы гормонов. Строение клеточного рецептора.
8. Механизм передачи гормонального сигнала в клетку.
9. Механизм действия гормонов цитозольного способа рецепции.
10. Регуляция гормонами опосредованного (мембранного) механизма действия.
11. Циклический 3,5 АМФ как посредник между гормонами и внутриклеточными системами регуляции. Другие посредники передачи гормонального сигнала.
12. Синтез и секреция гормонов пептидной природы.
13. Либерины, статины, химическая природа, представители, механизм регулирующего действия.
14. Тропные гормоны аденогипофиза, химическая природа, представители, механизм регулирующего действия.
15. Строение, биосинтез и регуляция секреции инсулина. Роль инсулина в регуляции обмена углеводов, липидов, белков.
16. Глюкагон, химическое строение, механизм действия, влияние на метаболизм.
17. Кортизол, химическое строение, механизм регулирующего действия, влияние на метаболизм. Нарушения метаболизма при гипо- и гиперкортицизме.
18. Адреналин и норадреналин, биосинтез, механизм регуляторного действия.
19. Альдостерон, химическое строение, роль в регуляции водно-электролитного обмена.
20. Паратгормон и кальцитонин, химическая природа, механизм регуляции фосфорно-кальциевого обмена.
21. Тироксин, строение, биосинтез, механизм регулирующего действия.
22. Нарушения метаболизма и физиологических функций при гипо- и гипертиреозидизме. Причины.

23. Половые гормоны: строение, механизм действия, влияние на метаболизм и физиологические функции.
24. Гормон роста, строение, функции. Механизм регулирующего действия.
25. Регуляция синтеза и секреции гормонов по принципу обратной связи.
25. Эйкозаноиды. Химическая природа, роль в регуляции метаболических процессов и физиологических функций. Основные представители.
26. Метаболизм гормонов (инактивация).
27. Заместительная терапия при гипопродукции гормонов.

Тестовые задания по теме «ГОРМОНЫ»

- 1. Какие свойства характерны для гормонов:**
 - а) действуют при очень низких концентрациях
 - б) действуют через специфические белки-рецепторы
 - в) поступают в клетки-мишени из крови
 - г) обладают относительной стабильностью
 - д) секретируются специализированными эндокринными клетками
 - е) обладают дистантностью действия
- 2. Гормоны контролируют:**
 - а) рост и развитие организма
 - б) развитие и состояние нервной системы
 - в) половое развитие и функции воспроизводства
 - г) все виды метаболизма
 - д) адаптацию и приспособление
- 3. По химическому строению гормоны могут быть:**
 - а) белками
 - б) пептидами
 - в) липидами
 - г) нуклеотидами
 - д) углеводами
 - е) производными аминокислот
- 4. Регуляторный эффект действия гормонов связан:**
 - а) с влиянием на активный центр фермента
 - б) с выполнением функции посредников между ЦНС и ферментными системами клеток
 - в) с изменением специфичности ферментов
 - г) с влиянием на активность ферментов
 - д) с изменением проницаемости клеточных мембран

- 5. Расположите в порядке очередности процессы механизма передачи гормонального сигнала гормонами мембранного способа рецепции:**
- а) фосфорилирование фермента
 - б) взаимодействие гормона со специфическим рецептором
 - в) активация протеинкиназы
 - г) образование цАМФ
 - д) активация аденилатциклазы
 - е) изменение активности фермента
- 6. Рецепция гормонов (мембранно-внутриклеточная или цитозольная) зависит от:**
- а) места синтеза гормона
 - б) роли гормона
 - в) химического строения гормона
 - г) химического строения рецептора
 - д) соответствующего тропного гормона гипофиза
- 7. Укажите, каким механизмом действия обладают гормоны следующих классов:**
- | | |
|----------------|----------------------------|
| 1) мембранный | а) производные стерана |
| 2) цитозольный | б) пептидные гормоны |
| | в) сложные белки |
| | г) тиреоидные гормоны |
| | д) производные аминокислот |
- 8. В чем заключается воздействие гормонов на организм:**
- а) изменение активности фермента
 - б) изменение проницаемости мембран клеток
 - в) активация синтеза ферментов
 - г) распад ферментов
 - д) активация взаимодействия фермента и субстрата
- 9. Определите иерархию действия гормонов, подчиненных гипоталамо-гипофизарной регуляции:**
- а) ЦНС→рилизинг-факторы→аденогипофиз→органы-мишени;
 - б) ЦНС→рилизинг-факторы→передняя доля гипофиза→кровь→органы-мишени;
 - в) ЦНС→гипоталамус→задняя доля гипофиза→кровь→органы-мишени;
 - г) ЦНС→гипоталамус→рилизинг-факторы→гипофиз→кровь→ периферическая железа внутренней секреции→органы-мишени

10. Наиболее точно механизму передачи информации в клетке соответствует следующая классификация гормонов:

- а) по химическому строению
- б) по месту выработки
- в) по типу действия – анаболические, катаболические

11. Активация цАМФ-зависимой протеинкиназы происходит следующими способами:

- а) происходит диссоциация субъединиц
- б) происходит ограниченный протеолиз
- в) происходит химическая модификация
- г) действуют соответствующие белки-активаторы
- д) идет присоединение гормона

12. Вторичными посредниками гормонов в клетке могут быть:

- а) ионы кальция
- б) ц-АМФ
- в) АТФ
- г) ГДФ
- д) кальмодулин

13. К гормонам-производным аминокислот относятся:

- а) вазопрессин – регулятор тонуса сосудов
- б) АКТГ – регулятор гормонов коры надпочечников
- в) меланин – красящий пигмент кожи, глаз, волос
- г) глюкагон – регулятор углеводного и жирового обменов
- д) адреналин – регулятор тонуса сосудов

14. Какие утверждения неверны?

- а) эффект гормонов проявляется через взаимодействие с рецепторами
- б) все гормоны синтезируются в передней доле гипофиза
- в) под влиянием гормонов происходит изменение активности ферментов
- г) гормоны индуцируют синтез ферментов в клетках-мишенях
- д) синтез и секреция гормонов регулируются по механизму обратной связи
- е) все гормоны синтезируются в виде неактивных предшественников

15. Инсулин:

- а) синтезируется в α -клетках островков Лангерганса
- б) синтезируется в виде неактивного предшественника
- в) состоит из 2-х полипептидных цепей

- г) превращается в активный гормон путем ограниченного протеолиза
- д) обладает цитозольным механизмом действия
- е) является гликопротеином

16. Назовите гормоны, обладающие мембранным механизмом действия.

- а) производные арахидоновой кислоты
- б) производные стерана
- в) производные сложных белков
- г) тиреоидные гормоны
- д) производные аминокислот

17. Найдите свойства, характеризующие рецепторы гормонов:

- а) это белки, обладающие тканевой специфичностью;
- б) это белки, образующие гормоно-рецепторный комплекс только при больших концентрациях;
- в) это белки, обладающие насыщенностью (1 гормон – 1 рецептор);
- г) рецепторы имеют сродство к гормону при минимальных концентрациях;
- д) белки-рецепторы не обладают тканевой специфичностью.

18. К гормонам задней доли гипофиза относятся:

- а) вазопрессин;
- б) пролактин;
- в) окситоцин;
- г) кортикотропин;
- д) соматотропин.

19. Гормоны могут вмешиваться в метаболизм...

- а) изменяя активность ферментов
- б) увеличивая количество ферментов
- в) входя в состав ферментов
- г) влияя на проницаемость клеточных мембран и, следовательно, на контакт фермента с субстратом
- д) денатурируя ферменты
- е) повышая растворимость ферментов

20. Релизинг-факторы и тропные гормоны не требуются для выработки...

- а) кортизола
- б) прогестерона
- в) кальцитонина
- г) адреналина
- д) паратгормона
- е) эстрадиола

21. Продукцию инсулина модулируют:

- а) глюкоза
- б) адреналин
- в) глюкагон
- г) АКТГ
- д) АДГ

22. Недостаточная секреция какого гормона может привести к развитию диабетической гипергликемии?

- а) глюкокортикоидов
- б) тироксина
- в) глюкагона
- г) инсулина

23. Какие гормоны обладают гипергликемическим действием?

- а) адреналин и глюкагон
- б) адреналин и инсулин
- в) инсулин и глюкагон
- г) тироксин и глюкокортикоиды
- д) инсулин и тироксин

24. Гормоны коры надпочечников по химической природе представляют собой:

- а) производные аминокислот
- б) пептиды
- в) стероиды
- г) белки

25. В поджелудочной железе синтезируются гормоны:

- а) альдостерон
- б) инсулин
- в) гормон роста
- г) паратгормон
- д) глюкагон

26. Установить соответствие:

гормоны

- 1) глюкагон
- 2) соматотропин
- 3) кальцитонин
- 4) кортикостерон

место выработки

- а) щитовидная железа
- б) кора надпочечников
- в) поджелудочная железа
- г) гипофиз

27. Какие гормоны понижают содержание глюкозы в крови?

- а) адреналин
- б) паратгормон
- в) глюкагон
- г) инсулин
- д) тироксин

28. Гормоны мозгового вещества надпочечников по химической природе представляют собой:

- а) производные аминокислот
- б) пептиды
- в) стероиды
- г) белки

29. К гормонам щитовидной железы относятся:

- а) альдостерон
- б) инсулин
- в) кальцитонин
- г) паратгормон
- д) тироксин

30. Установить соответствие:

место выработки

- 1) щитовидная железа
- 2) кора надпочечников
- 3) поджелудочная железа
- 4) гипофиз
- 5) мозговое вещество надпочечников

гормоны

- а) йодтиронины
- б) соматотропин
- в) инсулин
- г) адреналин
- д) альдостерон

31. Уровень глюкозы в крови не регулируют

- а) паратгормон
- б) инсулин
- в) альдостерон
- г) адреналин
- д) кортизол

32. К эйкозаноидам не относится

- а) простагландины
- б) лейкотриены
- в) альдостерон
- г) простаглицлины
- д) тромбоксаны

33. В надпочечниках синтезируются

- а) кортикотропин
- б) адреналин
- в) тестостерон
- г) глюкагон
- д) альдостерон

34. Мембранный способ рецепции характерен для гормонов

- а) тироксина
- б) глюкагона
- в) тестостерона
- г) адреналина
- д) вазопрессина

35. Какие обмены веществ контролируют следующие гормоны:

- | | |
|-----------------|---|
| 1) кальцитонин | а) оказывает влияние на дифференцировку мужских половых желез |
| 2) соматотропин | б) оказывает влияние на водно-электролитный обмен |
| 3) инсулин | в) регулирует уровень кальция в крови |
| 4) андростерон | г) оказывает влияние на рост скелета |
| 5) альдостерон | д) снижает уровень глюкозы |

36. Гормональная регуляция активности ферментов происходит путем:

- а) ускорения синтеза ферментов
- б) ускорения распада фермент-субстратного комплекса
- в) активации синтеза ц-АМФ
- г) фосфорилирования субстратов
- д) фосфорилирования ферментов

37. Прогормоны – это:

- а) гормоны, регулирующие одни и те же процессы
- б) гормоны, активируемые одним и тем же либерином
- в) неактивные предшественники гормонов
- г) неактивные метаболиты гормонов

38. Результатом действия гормона внутриклеточного способа рецепции является:

- а) изменение активности аденилатциклазы
- б) изменение скорости синтеза внутриклеточных белков
- в) изменение проницаемости клеточных мембран
- г) усиление процессов фосфорилирования

д) уменьшение концентрации ц-3,5АМФ

39. В регуляции водно-электролитного обмена участвуют:

- а) вазопрессин
- б) окситоцин
- в) адреналин
- г) альдостерон
- д) тироксин

40. Фосфорно-кальциевый обмен контролируется гормонами:

- а) глюкагон
- б) кортизол
- в) кальцитонин
- г) паратгормон
- д) альдостерон

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ по разделу «ГОРМОНЫ»

| Номер задания | Правильный ответ | Номер задания | Правильный ответ | Номер задания | Правильный ответ | Номер задания | Правильный ответ |
|---------------|-------------------------|---------------|------------------|---------------|---|---------------|---|
| 1 | а, б, в, д, е | 11 | а | 21 | а, б, в | 31 | а, в |
| 2 | а-д | 12 | а, б, д | 22 | г | 32 | в |
| 3 | а, б, в, е | 13 | д | 23 | а, г | 33 | б, в, д |
| 4 | б, г, д | 14 | б, е | 24 | в | 34 | |
| 5 | б, д, г, в, а, е | 15 | б, в, г | 25 | б, д | 35 | 1 – в 2 – г 3 – д 4 – а 5 – б |
| 6 | в | 16 | в, д | 26 | 1 – в 2 – г 3 – а 4 – б | 36 | а, в, д |
| 7 | 1 – б, в, д 2 – а, г | 17 | а, в, г | 27 | г | 37 | в |
| 8 | а, б, в | 18 | а, в | 28 | а | 38 | б |
| 9 | г | 19 | а, б, г | 29 | в, д | 39 | а, г |
| 10 | а | 20 | в, г, д | 30 | 1 – а 2 – д 3 – в 4 – б 5 – г | 40 | в, г |

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Березов, Т.Т. Биологическая химия : учебник /Т.Т.Березов, Б.Ф. Коровкин. – Москва : «Медицина», 2016. – 704 с.: ил. – ISBN 978-5-225-10013-1я. – Текст : непосредственный.
2. Биологическая химия : с упражнениями и задачами : учебное пособие / Под ред. Е.С. Северина.– 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 624 с. – ISBN 978-5-9704-1736-2. – Текст : непосредственный.
3. Биологическая химия. Ситуационные задачи и тесты : учеб.пособие / А.Е. Губарева [и др.] ; под ред. А.Е. Губаревой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 528 с. – Текст : непосредственный.
4. Биохимия : учебник /под ред. Е.С. Северина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 780с. : ил. – ISBN 978-5-9704-3762-9. – Текст : непосредственный.
5. Василенко, Ю.К. Биологическая химия : учебное пособие / Ю.К. Василенко. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – 432 с. – ISBN 978-5-98322-775-0. – Текст : непосредственный.
6. Верин, В.К. Гормоны и их эффекты : справочник / В.К. Верин, В.В. Иванов. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. – 126 с. – ISBN 978-5-93929-179-8. – Текст : непосредственный.
7. Диксон, М. Ферменты. В 3-х томах / М. Диксон, Э.К. Уэбб ; перевод с английского. – Москва : Издательство: Книга по Требованию, 2012. – ISBN: 978-5458325158. – Текст : непосредственный.
8. Клиническая биохимия / Под ред. член-корр. РАН В.А. Ткачука. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2006. – 506 с. – Текст : непосредственный.
9. Ленинджер, А. Основы биохимии. В 3-х томах / А. Ленинджер ; перевод с английского. – Москва : Мир, 1985. – Текст : непосредственный.
10. Масловская, А.А. Биохимия гормонов / А.А. Масловская. – Гродно : Издательство ГрГМУ, 2012. – ISBN 978-985-558-069-1. – Текст : непосредственный.
11. Морозкина, Т.С. Витамины: Краткое руководство для врачей и студентов медицинских, фармацевтических и биологических специальностей / Т.С. Морозкина, А.Г. Мойсеёнок. – Минск : ООО «Асар». 2002. – 112 с. : ил. – ISBN 978-6572-55-X. – Текст : непосредственный.
12. Опарин, А.И. Ферменты, их роль и значение в жизни организмов / А.И. Опарин. – Москва : Книга по Требованию, 2016. – 52 с. – ISBN 978-5-458-59252-9. – Текст : непосредственный.
13. Парк, Д.В. Биохимия чужеродных соединений. / Дэвид В. Парк : перевод с английского Э.А. Мишурова. – Москва : Медицина, 1973. – 287 с. – Текст : непосредственный.
14. Плакунов, В.К. Основы энзимологии / В.К. Плакунов. – Москва : Логос, 2001. – 128 с. : ил. – ISBN5-94010-027-9. – Текст : непосредственный.

15. Северин, Е.С. Биологическая химия. / Северин, Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008 – 364 с. – ISBN 5-89481-458-8.– Текст : непосредственный.
16. Смирнов, В.А. Витамины и коферменты : учебное пособие /В.А. Смирнов, Ю.Н. Климочкин. – Самара: Самарский гос. техн. ун-т, 2008. – 91 с. : ил. – ISBN 978-5-7964-1103-2. – Текст : непосредственный.
17. Тимин, О.А. Лекции по общей биохимии / О.А. Тимин. – 2018. – Текст : электронный. Режим доступа: URL: <http://biokhimija.ru/>
18. Цыганенко, А.Я. Клиническая биохимия : учебное пособие для студентов медицинских вузов / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, И.В. Завгородний. – Москва : «Триада-Х», 2002. – 504 с. – ISBN 5-8249-0073-6. – Текст : непосредственный.
19. Чиркин, А.А. Биохимия : Учебное руководство / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – Москва : Медицинская литература, 2010. – 624 с.: ил. – ISBN 978-5-91803-002-8.– Текст : непосредственный.
20. Шушкевич, Н. И. Биохимия гормонов : учеб. пособие по мед. биохимии / Н. И. Шушкевич ; Владимирский государственный университет. – Владимир : Изд-во Владимирского государственного университета, 2009 – 68 с. – Текст : непосредственный.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ

1. Березов, Т.Т. Биологическая химия : учебник /Т.Т.Березов,Б.Ф. Коровкин. – Москва : «Медицина», 2016. – 704 с.: ил. – ISBN 978-5-225-10013-1я. – Текст : непосредственный.
2. Биологическая химия : с упражнениями и задачами : учебное пособие / Под ред. Е.С. Северина.– 2-е изд., перераб. и доп.– Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 624 с. – ISBN 978-5-9704-1736-2.– Текст : непосредственный.
3. Биохимия : учебник / под ред. Е.С. Северина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 780с. : ил. – ISBN 978-5-9704-3762-9. – Текст : непосредственный.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Морозкина, Т.С. Витамины: Краткое руководство для врачей и студентов медицинских, фармацевтических и биологических специальностей / Т.С. Морозкина, А.Г. Мойсеёнок. – Минск : ООО «Асар». 2002. – 112 с. : ил. – ISBN 978-6572-55-X. – Текст : непосредственный.
2. Опарин, А.И. Ферменты, их роль и значение в жизни организмов / А.И. Опарин. – Москва : Книга по Требованию, 2016. – 52 с. – ISBN 978-5-458-59252-9. – Текст : непосредственный.
3. Верин, В.К. Гормоны и их эффекты : справочник / В.К. Верин, В.В. Иванов. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. – 126 с. – ISBN 978-5-93929-179-8. – Текст : непосредственный.
4. Клиническая биохимия / Под ред. член-корр. РАН В.А. Ткачука. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2006. – 506 с. – Текст : непосредственный.
5. Чиркин, А.А. Биохимия : Учебное руководство / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – Москва : Медицинская литература, 2010. – 624 с.: ил. – ISBN 978-5-91803-002-8.– Текст : непосредственный.
6. Биологическая химия. Ситуационные задачи и тесты : учеб.пособие / А.Е. Губарева [и др.] ; под ред. А.Е. Губаревой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 528 с. – SBN 978-5-9704-3561-8 – Текст : непосредственный.
7. Интернет-ресурс <http://biokhimija.ru/>