

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**  
**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Кафедра биохимии**

**М.Ю. Языкова**

# **БИОХИМИЯ ТКАНЕЙ**

*Учебное пособие*

*Допущено Учебно-методическим объединением по классическому  
университетскому образованию в качестве учебного пособия для студентов,  
обучающихся по биологическим специальностям*

Издательство «Самарский университет»  
**2004**

*Печатается по решению Редакционно-издательского совета  
Самарского государственного университета*

**Языкова М.Ю.** Биохимия тканей: Учебное пособие. Самара:  
Издательство «Самарский государственный университет», 2004. 76 с.

В учебном пособии рассмотрены общие морфологические и функциональные особенности, а также биохимические процессы, характерные для основных типов тканей и органов.

УДК 571.1  
ББК 28.072

**Рецензент** ведущий научный сотрудник кафедры химической энзимологии МГУ, д-р биол. наук, проф. И.Ю. Сахаров

© Языкова М.Ю., 2004  
© Изд-во «Самарский  
университет», 2004

В курсе «Общей биохимии» рассматриваются общие закономерности метаболизма, свойства и функции различных биологических соединений (нуклеиновых кислот, белков, углеводов и низкомолекулярных биомолекул), а также другие биохимические процессы, характерные для тех или иных организмов. В данном пособии отражены биохимические особенности, которые характерны для основных типов тканей и органов. Ведь именно они позволяют конкретной ткани выполнять ее функции. Хорошо известно, что потенциальные способности, заложенные в геноме любой клетки организма, одинаковы, но при дифференциации клеток экспрессия одних генов подавляется, а других - усиливается. Этот процесс в конечном итоге и приводит к появлению специализированных клеток, формирующих ткани. Изучение биохимии тканей и органов необходимо для понимания их функционирования и в то же время чрезвычайно полезно для лучшего усвоения основных биохимических закономерностей, известных из курса общей биохимии. Биохимия тканей и органов служит прекрасным иллюстративным материалом для специалистов всех биохимических направлений. Совершенно необходимы знания в этой области в качестве фундаментальной базы при изучении физиологии человека и животных, фармакологических дисциплин и современной цитологии.

## **НЕРВНАЯ ТКАНЬ**

Перед тем как приступить к изучению биохимии нервной ткани, необходимо иметь представление об ее общих особенностях, причем не только биохимических, но также морфологических и функциональных.

### **Основные особенности нервной ткани**

1. Нервная ткань - это более сложная и гетерогенная организация различных структурных элементов, по сравнению с другими тканями человека и животных. Ее основной структурно-функциональной единицей является нейрон. Нейроны образуют сложные межнейрональные комплексы или ансамбли. Число нейронов в ЦНС высших животных составляет  $10^{12}$  -  $10^{15}$ .

Наряду с нейронами, в нервной ткани большую роль играют различные неироглиальные клетки - астроциты, олигодендроциты, клетки эпендимы и микроглии. Благодаря тесному взаимодействию нейрональных и глиальных клеток, обеспечивается функциональная деятельность нервной ткани.

2. Сложнейшая система межнейрональных и периферических связей осуществляется через специфические образования - синапсы, обеспечивающие передачу и модуляцию сигнала с помощью химических и электрических механизмов. На одном нейроне может быть от нескольких десятков

до нескольких тысяч синапсов. Именно благодаря синаптическим образованиям осуществляются межнейрональные, нейромышечные и нейросекреторные контакты.

3. Особую роль в функционировании нервной системы играет специфика в строении нейрональных мембран, способных к генерации и распространению нервного/импульса. Наличие миелиновых оболочек обеспечивает надежную электрическую изоляцию тел нейронов и их отростков для исключения неадекватного взаимодействия между нейронами при распространении нервного импульса, чем гарантируется высокая скорость проведения нервного импульса.

4. Уникальное строение нейронов, для которых характерна значительная разница между размерами центральной части клетки и длиной отростков, делает понятным существование в нервных клетках специфических транспортных систем, осуществляющих перенос метаболитов, ионов и т.д. Аксоплазматический ток обеспечивает постоянное обновление компонентов синаптических структур, осуществление обратной связи между отростками и телом нейрона, а также между отдельными компартментами клетки.

5. Нервная ткань характеризуется высоким содержанием и гетерогенностью липидов. Это существенно отличает нервную ткань от других тканей. На долю липидов приходится до 50% сухой массы нервной ткани. Для нервной ткани характерно наличие специфических липидов - ганглиозидов, галактоцереброзидов и полифосфоинозитидов, которые в других тканях либо отсутствуют, либо обнаруживаются в ничтожных количествах.

6. Характерная особенность нервной ткани - высокая интенсивность энергетического метаболизма. По потреблению кислорода и глюкозы мозг занимает первое место среди крупных органов животного и человека. Глюкоза служит преимущественным субстратом окисления в нервной ткани и не может быть заменена другими субстратами окисления [4].

7. Особенностью метаболизма нервной ткани являются альтернативные пути превращений  $\alpha$ -кетоглутарата, пирувата и др. Так, ГАМК-шунт является характерной для нервных клеток разновидностью цикла трикарбоновых кислот. Физиологическая роль этого пути заключается в образовании нейромедиатора -  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.

Основными вопросами биохимии нервной ткани являются следующие:

- 1) какова природа процесса возбуждения?
- 2) каков механизм передачи нервного импульса по аксону?
- 3) каковы молекулярные основы синаптической передачи?
- 4) каким образом химический состав и организация нервной ткани обеспечивают все эти явления?

Эти вопросы рассматриваются в данном разделе.

Нервные импульсы представляют собой электрические сигналы, создаваемые током ионов через плазматическую мембрану нейронов. В нейроне, как и в большинстве клеток,  $K^+$  содержится в высокой концентрации, а  $Na^+$  - в низкой. Градиенты концентраций этих ионов генерируются так называемым  $Na^+$ ,  $K^+$  насосом, или  $Na^+$ ,  $K^+$  АТФ-азой. Этот фермент присутствует во всех клеточных мембранах, в том числе и в мембране аксона.  $Na^+$ ,  $K^+$  АТФ-аза осуществляет векторный обмен ионов через мембрану против градиента концентрации за счет энергии гидролиза АТФ. Гидролиз каждой молекулы АТФ приводит к обмену трех ионов  $Na^+$ , переносимых из клетки во внешнюю среду, на два иона  $K^+$ , которые перемещаются в противоположном направлении. Разница концентраций ионов внутри и вне клетки приводит к поляризации цитоплазматической мембраны и обуславливает существование мембранного потенциала, который в нестимулированных аксонах составляет  $-60$  мВ (мембранный потенциал покоя). Нервный импульс, или потенциал действия, возникает при деполяризации мембраны, выходящей за пределы порогового уровня (с  $-60$  до  $-40$  мВ). За несколько миллисекунд мембранный потенциал становится положительным, достигая  $+30$  мВ, после чего снова становится отрицательным. Потенциал действия распространяется по нерву, достигая нервного окончания. Исследования А. Ходжкин и Э. Хаксли показали, что потенциал действия возникает в результате сильных кратковременных изменений проницаемости мембраны аксона для ионов  $Na^+$  и  $K^+$ . Деполяризация мембраны выше порогового уровня приводит к открытию  $Na^+$ -каналов. В силу существования высокого трансмембранного электрохимического градиента, концентрации ионы натрия устремляются в клетку. Вход  $Na^+$  усиливает деполяризацию мембраны и приводит к тому, что открывается еще большее число  $Na^+$ -каналов. Эта положительная обратная связь между деполяризацией и входом  $Na^+$  приводит к очень сильным изменениям мембранного потенциала: от  $-60$  до  $+30$  мВ за одну миллисекунду. Вход  $Na^+$  прекращается при достижении примерно  $+30$  мВ, так как это значение соответствует равновесному  $Na^+$ -потенциалу.  $Na^+$ -каналы спонтанно закрываются, и начинают открываться  $K^+$ -каналы. В результате ионы  $K^+$  входят в клетку, и примерно через 2 мс мембранный потенциал становится равным  $-75$  мВ, т.е. равновесном  $K^+$ -потенциалу. Уровень покоя ( $-60$  мВ) восстанавливается через несколько миллисекунд.

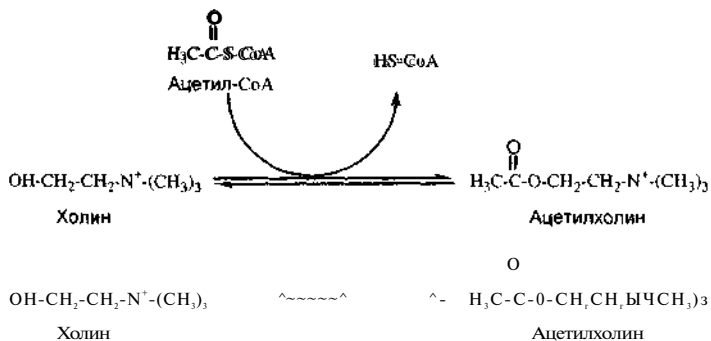
Как было сказано выше, вход ионов  $Na^+$  в аксон происходит не в случайных участках мембраны, а через структуры, которые имеют особую организацию и называются каналами. В структуру канала входит интегральный мембранный белок, обладающий свойством прочно связываться с тетродотоксином, сильнодействующим ядом рыбы-иглобрюха.

Тетродотоксин, связываясь с  $Na^+$ -каналом ( $K \gg 10^9 M$ ), препятствует току ионов  $Na^+$  и таким образом блокирует проведение нервных импульсов, что вызывает паралич\* дыхания. В связи с высокой специфичностью действия тетродотоксин с успехом используется при экспериментальных исследованиях, а также в процессе выделения  $Na^+$ -каналов [7].

## Передача нервного импульса

Взаимодействие между нервными клетками осуществляется в местах их соединения, называемых синапсами. Нервные импульсы передаются через большинство синапсов с помощью нейромедиаторов - небольших легко диффундирующих веществ, например, ацетилхолина или норадреналина. Ацетилхолин служит также медиатором в участках контакта между нервом и поперечнополосатой мышцей.

Пресинаптическая мембрана холинергического синапса (т.е. синапса, в котором в качестве нейромедиатора используется ацетилхолин) отделена от постсинаптической мембраны так называемой синаптической щелью шириной около 500 А. Окончание пресинаптического аксона наполнено синаптическими пузырьками, содержащими ацетилхолин. Предшественником ацетилхолина является холин, потребляемый с пищей. Синтез ацетилхолина происходит в цитоплазме нейрона при участии фермента холинацетилтрансферазы:



Затем ацетилхолин поступает в синаптические пузырьки. Пришедший к синапсу нервный импульс вызывает высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель. Молекулы ацетилхолина диффундируют через щель и достигают постсинаптической мембраны, где связываются с рецепторными молекулами. При этом происходит резкое изменение проницаемости мембраны, и значительно возрастает проводимость как для  $Na^+$ , так и для  $K^+$ . Это приводит к деполяризации постсинаптической мембраны, инициируя потенциал действия в постсинаптическом нейроне (мышечном волокне).



а также в качестве отравляющих веществ - нервно-паралитических ядов. Эти соединения могут вызвать смерть из-за остановки дыхания. Наиболее токсичны табун и зарин.

Блокаторами нервно-мышечного проведения служат также соединения, непосредственно воздействующие на ацетилхолиновый рецептор. К ним относится яд кураре, который на протяжении столетий использовали южноамериканские индейцы. Активным компонентом кураре является d-тубокурарин, который конкурирует с ацетилхолином за связывание с рецептором. Аналогичным путем действуют а-бунгаротоксин и кобратоксин.

Помимо ацетилхолина, известны и другие нейромедиаторы - моноамины, к которым относятся катехоламины, а также серотонин и гистамин. В группу катехоламинов входят норадреналин, адреналин и дофамин. Так, в гладкомышечных соединениях, которые иннервируются симпатическими нервами, медиатором служит норадреналин. Инактивация катехоламиновых нейромедиаторов осуществляется путем метилирования 3-ОН группы катехолового кольца. Реакцию катализирует катехол-О-метилтрансфераза. Другой путь инактивации этих нейромедиаторов - удаление аминогруппы в ходе окисления моноаминооксидазой.

Среди производных аминокислот выявлен еще один нейромедиатор. Это у-аминомасляная кислота (ГАМК). ГАМК увеличивает проницаемость постсинаптических мембран для  $K^+$  и тем самым отдаляет мембранный потенциал от порогового уровня, при котором возникает потенциал действия; таким образом, ГАМК - это тормозной медиатор. ГАМК образуется при декарбоксилировании глутамата в реакции, катализируемой глутамат-декарбоксилазой. Простетической группой этой декарбоксилазы служит пиридоксальфосфат. ГАМК инактивируется путем трансаминирования с образованием полуальдегида янтарной кислоты, который далее окисляется в сукцинат (рис. 2).

Глицин является тормозным медиатором в спинном мозге и в большинстве структур ствола мозга, где он находится в высокой концентрации. В сумме рецепторы глицина и ГАМК составляют половину всех синаптических рецепторов мозга.

Очевидно, существует большое число типов рецепторов, каждый из которых специфичен по отношению к своему медиатору. Возбуждающий или тормозной характер действия определяется не свойствами самого медиатора, а специфическими конформационными изменениями рецепторов постсинаптической мембраны, индуцируемыми связыванием медиаторов.



Одной из морфологических особенностей нервной ткани, отличающих ее от других тканей, является выраженная гетерогенность ее клеточного состава. Нейроны составляют лишь небольшую часть клеток ЦНС. Глиальные клетки значительно преобладают над нервными и занимают весь объем между сосудами и нейронами. Отличительной особенностью нейроглиальных клеток является отсутствие аксонов. Большинство центральных нейронов окружено клетками нейроглии — астроцитами и олигодендроцитами. Функции глиальных клеток разнообразны. В первую очередь они обеспечивают питание нервных клеток, поскольку нейроны не контактируют с капиллярами, а отделены от них клетками нейроглии. Кроме того, глиальные клетки поглощают калий, который освобождается из нейронов при прохождении нервного импульса, а также участвуют в удалении нейромедиаторов и других сильнодействующих агентов, выделяющихся при нейрональной активности [4].

Аксоны и дендриты периферической нервной системы, клеточные тела в сенсорных ганглиях и нервные волокна в белом веществе центральной нервной системы окружены миелиновой оболочкой. Миелиновая оболочка — высокоорганизованная структура, образованная сильно растянутой плазматической мембраной олигодендроглиальной клетки, которая, многократно закручиваясь вокруг аксона, образует пятислойную структуру белок-липид-белок-липид-белок. Между участками аксона, покрытыми миелиновой оболочкой, остаются немиелинизированные зоны, называемые перехватами Ранвье. В расчете на сухую массу содержание липидов в миелине составляет 70-80%, а белка — 20-30%. На липиды миелина приходится 65% липидов всего белого вещества мозга. В зрелом миелине отношение холестерина: фосфолипиды: галактолипиды составляет 4:3:2. Холестерин обнаруживается в незатерифицированной форме; эфиры холестерина в норме присутствуют на ранних стадиях развития миелина, однако, они обнаруживаются при таком заболевании, как рассеянный склероз. Преобладающим фосфолипидом является фосфатидилэтаноламин, а преобладающими галактолипидами — цереброзиды. Дифосфо- и трифосфоинозитиды входят в состав миелиновой оболочки, а также являются компонентами аксональных мембран. Белки миелиновой оболочки представлены основным белком ( $p/ = 10,6$ ), на долю которого приходится 30% общего содержания белка миелиновой оболочки, и протеолипидами. Протеолипиды представляют собой белково-липидные соединения, нерастворимые в воде, но растворимые в смеси хлороформ-метанол. Основным белком и протеолипидами являются интегральными компонентами миелиновой оболочки.

Наличие миелиновой оболочки позволяет проводить импульс в аксоне с минимальной затратой энергии [7].

## Метаболизм углеводов

При нормальных условиях энергетические потребности зрелого мозга почти полностью обеспечиваются за счет глюкозы. У человека (в покое) на долю мозга приходится приблизительно 20% потребления кислорода, в то время как его масса составляет лишь 2% массы тела. Мозг эффективно поглощает глюкозу из крови в количестве, достаточном для обеспечения наблюдаемой скорости дыхания. Если снабжение мозга глюкозой уменьшается, скорость дыхания падает, и функции мозга оказываются под угрозой. Более 90% глюкозы подвергается метаболизму по гликолитическому пути и окислению в цикле трикарбонных кислот. Способность клеток мозга к гликолизу превышает их способность к окислительному метаболизму. Лимитирующим фактором последнего является активность изоцитратдегидрогеназы. Гликолитические ферменты локализуются не только в теле клетки, но и в нервных окончаниях. Протекающий в пресинаптических нервных окончаниях гликолиз обеспечивает энергией функционирование синапса. Фосфоглюконатный путь функционирует во всех клетках мозга; генерируя NADPH, он обеспечивает синтез жирных кислот и стероидов.

Содержание гликогена в мозге составляет примерно 0,1%, следовательно, метаболизм мозга не может долго поддерживаться за счет резерва углеводов. Это обстоятельство может быть причиной комы, наступающей при гипогликемии, вызываемой введением инсулина. Кома и необратимые нарушения наступают даже после кратковременной гипоксии [7].

Жирные кислоты не могут служить источником энергии для мозга, так как они связаны с альбумином и не способны проникать через гематоэнцефалический барьер. При голодании глюкозу в качестве источника энергии заменяют кетоновые тела (ацетоацетат и 3-гидроксibuтират), которые образуются в печени (рис. 12). Ацетоацетат активируется путем переноса Co A с молекулы сукцинил-CoA, при этом образуется ацетоацетил-CoA, который затем расщепляется тиолазой с образованием двух молекул ацетил-CoA, которые включаются в цикл трикарбонных кислот (рис. 14) [6].

## Метаболизм аминокислот и белков

Аминокислоты и пептиды играют исключительно важную роль в метаболизме и функционировании головного мозга. В ткани мозга содержатся все аминокислоты, необходимые не только для построения белков, но и ряда гормонов, витаминов, нуклеотидов и других биологически активных веществ, пептидов и других жизненноважных соединений. Не менее существенна энергетическая роль аминокислот головного мозга, поскольку аминокислоты глутаминовой группы непосредственно связаны с циклом трикарбонных кислот.

При нормальных физиологических условиях головной мозг характеризуется постоянством состава и распределением свободных аминокислот. Нервная ткань обладает способностью поддерживать относительно постоянное урвня аминокислот при различных физиологических и даже некоторых патологических состояниях. Аминокислотный пул мозга имеет характерный состав, отличающийся от состава его в других органах. Фонд свободных аминокислот мозга составляет в среднем 34 мкмоль на 1г ткани, в 10 раз превышая содержание аминокислот в плазме крови.

Аминокислотный пул нервной ткани отличается от других тканей прежде всего высокой концентрацией глутамата и его производных - глутамина, аспарагиновой, N-ацетиласпарагиновой и у-аминоасляной кислот (ГАМК), а также их интенсивным метаболизмом. Эти пять аминокислот составляют 95% фонда всех свободных аминокислот головного мозга, а ГАМК и N-ацетиласпарагиновая кислоты локализованы в основном в нервной ткани.

Несмотря на постоянство качественного состава и концентраций аминокислот в мозге, содержание их в различных отделах мозга существенно отличается. Региональная неоднородность мозга в содержании аминокислот связана с морфологической, физиологической и функциональной гетерогенностью этого органа.

В различных субклеточных структурах имеются свои фонды аминокислот. Различные органеллы клеток мозга могут индивидуально контролировать уровень аминокислот, накапливая их против градиента концентрации. В то же время для субклеточных частиц других тканей, таких как печень, почки, мышцы и т.д., такое накопление не характерно.

Постоянство качественного состава аминокислот и их концентрацию в метаболических фондах не следует рассматривать как следствие статического состояния, так как имеет место отток свободных аминокислот из мозга в кровь, который восполняется их поступлением из циркулирующей крови часто против концентрационных градиентов, а также за счет их образования в реакциях внутриклеточного метаболизма. В организме все эти процессы сбалансированы сглаженным функционированием гомеостатических механизмов гемэнцефалического барьера и мембранным транспортом, благодаря чему относительное постоянство урвней свободных аминокислот в метаболических фондах нервной ткани поддерживается не только в состоянии нормы, но и при существенных изменениях физиологического состояния организма.

Выделяют несколько классов транспортных систем для аминокислот мозга. Транспортные системы существуют для аминокислот родственной структуры и зависят от ионного заряда аминокислот и от размера их молекул.

Мембранный перенос аминокислот имеет следующие особенности:

- 1) часто идет против высоких концентрационных градиентов;
- 2) зависит от температуры и рН среды;
- ?) ингибирование анаэробизом и ферментными ядами;

- 4) перенос аминокислот с активным мембранным транспортом ионов, в частности, ионов  $\text{Na}^+$ ;
- 5) конкурентное торможение мембранного транспорта аминокислот.

Большой интерес, представляют особые транспортные системы с высоким сродством к определенным аминокислотам. Такое высокоизбирательное поглощение было впервые найдено для глутаминовой кислоты. В дальнейшем было показано, что большинство аминокислот имеют две различные транспортные системы в ЦНС: одну - обычную с низким сродством и вторую - высокоизбирательную, специфичную только для данной аминокислоты. Такие высокоизбирательные транспортные системы обнаружены для глицина, ГАМК, таурина, L-глутамина, L-аспарагина, глутаминовой кислоты. Эти системы служат для инактивации действия нейротрансмиттера в очень короткое время, когда метаболические скорости недостаточно высоки и освобождение нейротрансмиттера и высокоизбирательное поглощение необходимы активации и инактивации его действия.

Глутамат и его производные являются доминирующими в количественном отношении в мозге всех изученных видов животных. В спинном мозге, так же как и в головном, концентрация глутамата и родственных ему аминокислот выше, чем других аминокислот. В периферических нервах позвоночных, наоборот, содержится значительно меньше глутамата, N-ацетиласпартата, чем в головном мозге, а ГАМК почти полностью отсутствует. Аналогичная картина наблюдается и у других классов позвоночных: рыб, амфибий, рептилий и птиц. Это связано со специальной ролью, которую играет глутамат и его производные в функциональной деятельности нервной ткани.

Аминокислоты глутаматовой группы подвергаются быстрому превращению в головном мозге, чему способствует их тесная связь с интенсивно протекающим в этом органе аэробным окислением. Основной энергетический субстрат мозга - глюкоза быстро превращается в аминокислоты. После инъекции меченой глюкозы, значительная часть изотопа, присутствующая в растворимой фракции мозга, обнаруживается в аминокислотах, особенно в глутамате, глутамине, аспартате и ГАМК. Это частично объясняется большим содержанием свободного глутамата, находящегося в равновесии с L-кетоглутаратом цикла трикарбоновых кислот. Утилизация глюкозы в мозге в значительной степени происходит через биосинтез и окисление аминокислот.

Непосредственным предшественником для синтеза глутамата в мозге является L-кетоглутаратовая кислота, которая может превращаться в глутамат путем прямого восстановительного аминирования с участием глутаматдегидрогеназы или путем переаминирования.

Ткань мозга обладает высокой глутаматдегидрогеназной активностью. Реакция обратима, однако равновесие сдвинуто в сторону прямой реакции, т.е. синтеза глутаминовой кислоты. Таким образом, в головном мозге

глутаматдегидрогеназная реакция участвует не столько в окисление глутамата, сколько в его синтезе из L-кетоглутаратовой кислоты, обеспечивая тем самым непрерывное превращение свободного аммиака в аминокислоты.

Основной же путь окисления и образования глутамата - переаминирование. Так, в митохондриях мозга 90% глутамата окисляется через трансаминирование с образованием аспартата. Фермент, катализирующий переаминирование глутамата со щавелевоуксусной кислотой (ЩУК) - аспартатаминотрансфераза, является наиболее мощной трансаминазой в головном мозге. Выделены два изоэнзима аспартатаминотрансферазы, локализованные в митохондриях и цитоплазме. Функциональная роль их различна: митохондриальный фермент связан в основном с циклом трикарбоновых кислот, цитоплазматический - определяет интенсивность глюконеогенеза. Активность аспартатаминотрансферазы в мозговой ткани значительно выше, чем в печени и особенно в почках.

В регуляции отношений между этими двумя путями, конкурирующими за один субстрат, важная роль принадлежит макроэргическим соединениям. Изолированная глутаматдегидрогеназа реагирует как с  $NAD^+$ , так и с  $NADP^+$ , в то время как в интактных митохондриях этот фермент взаимодействует преимущественно с  $NADP^+$ . Интенсивность этой реакции пропорциональна отношению  $NADP^+/NADPH$ . Макроэргические соединения способствуют восстановлению  $NADP^+$  через трансгидрогеназную реакцию и тем самым подавляют дезаминирование глутамата. Наоборот, трансаминазный путь требует участия макроэргических соединений, поэтому выбор между этими двумя реакциями определяется энергетическими возможностями митохондрий. Таким образом, глутаминовая кислота выполняет чрезвычайно важную функцию в энергетическом обеспечении головного мозга, которая заключается в поддержании метаболитов цикла трикарбоновых кислот на определенном уровне.

Длительная активация глутаматных рецепторов (высокими концентрациями глутамата), осуществляющаяся при нарушении функции нейронов, является фактором, вызывающим клеточную смерть. Этот процесс называется эксайтотоксическим эффектом глутамата. Эксайтотоксические механизмы гибели клеток являются ведущими при старении, ряде нейродегенеративных заболеваний, а также в случае нарушения мозгового кровообращения [1; 8; 16].

Еще одной важной функцией аминокислот глутаминовой группы является участие их в генерации (из аспартата) и нейтрализации (глутаминсинтазная реакция) аммиака в нервной ткани.

Цикл превращений ГАМК в мозге включает три сопряженные реакции, получившие название ГАМК-шунта. ГАМК-шунт является разновидностью цикла трикарбоновых кислот, характерной только для нервных клеток (рис. 2).

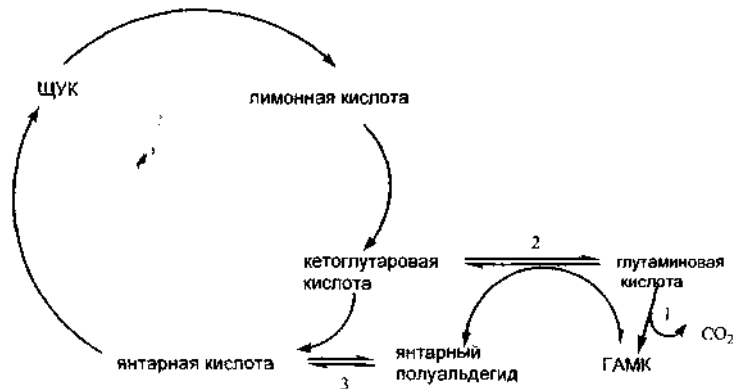


Рис. 2. Схема ГАМК-шунта: 1) глутаматдекарбоксилаза; 2) ГАМК-трансаминаза; 3) дегидрогеназа янтарного полуальдегида [4]

В мозге присутствует аминокислота таурин, образующаяся посредством окисления цистеина до цистеинсульфоновой кислоты, которая затем декарбоксилируется с образованием гипотаурина с последующим окислением его до таурина.

Ароматические аминокислоты - триптофан, фенилаланин и тирозин - важны как предшественники 5-гидрокситриптамина (серотонина) и катехоламинов, играющих важную роль в нейрональных процессах.

Триптофан является незаменимой аминокислотой и не синтезируется в мозге высших животных. Наиболее интересный путь метаболизма триптофана - синтез серотонина. В эпифизе серотонин превращается в гормон мелатонин.

Тирозин - один из важнейших источников нейромедиаторов - катехоламинов. Превращение тирозина в катехоламины является главным путем метаболизма тирозина в мозге и в надпочечниках (рис. 3).

Аминокислоты, которые поступают в мозг или образуются в нем, быстро включаются в белки. Синтез белка происходит в цитоплазматических рибосомах тела клетки и в митохондриях. Белки нервных окончаний постоянно обновляются. Скорость белкового синтеза достигает максимума в период развития и значительно снижается, когда организм достигает зрелого состояния. Недавно было обнаружено, что синтез белка напрямую связан с апоптозом (программируемой клеточной гибелью). Удивительным является тот факт, что индукция апоптоза зависит от скорости синтеза глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФД) - «классического» фермента гликолиза. Анализ внутриклеточного распределения ГАФД показал, что большая часть белка локализована в ядрах и митохондриях, в то же время в цитозоле количество фермента практически не менялось.

Физиологическая связь апоптоза нейронов с биосинтезом ГАФД подтверждается тем фактом, что использование веществ замедляющих синтез ГАФД (к ним в частности относятся препараты для лечения слабоумия) приводит к замедлению апоптоза нейронов [16; 18; 13; 19].

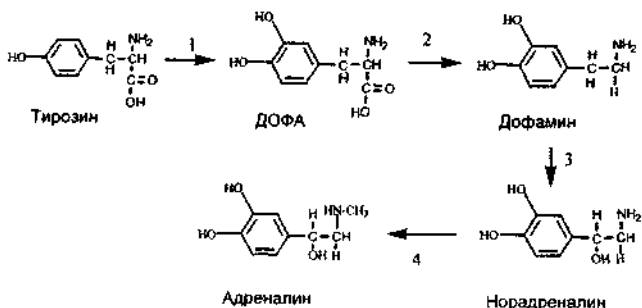


Рис. 3. Синтез катехоламиновых нейромедиаторов из тирозина: 1) тирозингидроксилаза; 2) ДОФА-декарбоксилаза; 3) дофамин- $\beta$ -гидроксилаза; 4) фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза [4; 6]

### Метаболизм липидов

Имеющиеся в мозге в большом количестве липиды входят в состав мембран нейронов, а также миелиновых оболочек. Удивительное постоянство состава липидов в зрелом мозге позволяет предполагать, что скорость их обновления относительно низка. Метаболизм холестерина, цереброзидов, фосфатидилэтанолamina и сфингомиелина протекает в мозге медленно. Фосфатидилхолин и фосфатидилинозитиды обновляются быстро: оба эти липида синтезируются из глюкозы и жирных кислот. Холестерин синтезируется в мозге молодых животных в период роста. С возрастом способность к синтезу холестерина падает. Основная часть холестерина находится в мозге в неэтерифицированном состоянии; эфиры холестерина обнаруживаются в участках миелинизации. Пути биосинтеза фосфоглицеридов сходны с теми, которые осуществляются в других органах. Жирные кислоты образуются в основном из глюкозы, частично из ацетоацетата или цитрата.

Особый интерес в настоящее время вызывает предшественник в синтезе сфингомиелина - церамид. Церамиды участвуют в дифференцировке и гибели нейронов. Результат действия зависит от сигнала, которым активируется сфингомиелиназа (фермент, катализирующий распад сфингомиелина и рецепторов, чувствительных к церамидам) [9].

Соединительная ткань входит в состав хрящей, сухожилий, связок, матрикса кости, она находится в области почечной лоханки, мочеточников, мочеиспускательного канала; она подстиляет кожу, служит для фиксации кровеносных сосудов; она же составляет основу межклеточного связывающего вещества в паренхиматозных органах, таких, как печень, а также в мышцах. Механическая и поддерживающая функции соединительной ткани обеспечивается внеклеточными нерастворимыми нитями, которые образованы высокополимерными соединениями, погруженными в матрикс, называемый основным веществом. В число клеток соединительной ткани, ответственных за синтез нерастворимых нитей и растворимого матрикса, входят хондроциты и фибробласты, а также тучные клетки и макрофаги.

## **Коллаген**

Нерастворимые нити соединительной ткани состоят из коллагена - самого распространенного белка организма человека. Он составляет до 33% общего количества белка. Коллаген является основным фибриллярным элементом кожи, костей, сухожилий, хряща, кровеносных сосудов, зубов. Треть аминокислотных остатков, входящих в состав коллагена, представлена глицином; на долю пролина в сумме с 3- и 4-оксипролином приходится 21% остатков, а на долю аланина - 11%.

## **Структура**

Коллагеновые волокна построены из фибрилл, имеющих форму цилиндра диаметром от 5 до 200 нм. Организация фибрилл в волокнах разных тканей различна. Коллагеновые волокна сухожилий и кожи образованы связками параллельных фибрилл, в то время как фибриллы в заживающей ране организованы хаотично. При экстракции кожи очень молодых животных холодными солевыми растворами или при длительной экстракции нерастворимого коллагена разведенной кислотой получают раствор образующих коллагеновые фибриллы единиц, называемых тропоколлагенами. Молекулы тропоколлагена ( $300 \text{ OOO}_4$ ) имеют толщину 1,5 нм и длину 300 нм. Они образованы тремя субъединицами, каждая из которых представляет собой полипептидную цепь, содержащую примерно 1000 аминокислот. Отдельная цепь представляет собой плотную левозакрученную спираль, а три цепи образуют структуру, похожую на кабель, слегка закрученную в правую спираль. I

Уникальная структура тропоколлагена обусловлена высоким содержанием в нем глицина и иминокислот (пролина и оксипролина). Пирролидиновые кольца иминокислот имеют особые стереохимические свойства, которые способствуют формированию вторичной структуры в виде трехцепочечных спиралей.



Эта структура оказывается возможной также благодаря тому, что каждый третий остаток в последовательности представлен глицином, а-углеродный атом которого погружен внутрь молекулы, где R-группа другой аминокислоты разместиться не может. Три цепи стабилизируются водородными связями между СО- и NH-группами пептидных связей соседних цепей. В тропоколлагене, в отличие от глобулярных белков, R-группы всех аминокислот находятся на внешней стороне молекулы и не участвуют в стабилизации структуры, хотя возможно, что они участвуют в межмолекулярном взаимодействии при образовании фибрилл и волокон.

Существуют специфические типы коллагенов, характерные для различных тканей и различающиеся аминокислотным составом образующих их молекул тропоколлагена. Так, коллаген типа I присутствует в коже, костях и сухожилиях. Коллаген, входящий в состав хряща, относится к типу II.

Фибриллы коллагена образованы молекулами тропоколлагена, уложенными конец к концу и бок о бок. Параллельные цепи тропоколлагеновой фибриллы уложены так, что начало соседней цепи смещено на четверть длины (рис. 6, А). Такое расположение обеспечивает перекрывание, необходимое для взаимодействия N-концевого участка одной молекулы с С-концевым участком другой. В коллагене новорожденных или молодых животных взаимодействие в перекрывающихся участках осуществляется за счет нековалентных взаимодействий, поэтому эти коллагены хорошо растворяются в водных растворах.

Если нерастворимые коллагены экстрагировать кипящей водой, они частично солюбилизируются, образуя растворы - желатины, которые содержат тропоколлагеновые цепи и их фрагменты; при охлаждении таких растворов образуются гели.

Коллаген характеризуется высокой устойчивостью по отношению к протеолитическим ферментам. Однако существуют ферменты - коллагеназы, специфически расщепляющие коллаген. Один тип коллагеназы синтезируется бактериями *Clostridium histolyticum* (бактерии, вызывающие газовую гангрену). Этот фермент расщепляет полипептидную цепь коллагена более чем в 200 участках, разрушая соединительнотканые барьеры организма-хозяина и способствуя тем самым проникновению высокопатогенного клостридия в организм. Сама бактерия не содержит коллагена и поэтому не подвержена действию коллагеназы. Второй тип - это тканевые коллагеназы, которые обнаруживаются у земноводных и млекопитающих в растущих или подвергающихся метаморфозу тканях, например, в хвостовом плавнике головастика в период метаморфоза [6].

## Биосинтез

Коллаген синтезируется фибробластами в виде высокомолекулярного предшественника, называемого проколлагеном, который имеет добавочные последовательности у N- и С-концов всех трех цепей тропоколлагена.

Дополнительные фрагменты не похожи на основную часть цепи. В них мало глицина, пролина и оксипролина. N-концевые пептиды содержат внутрипочечные дисульфидные связи, а С-концевые пептиды связаны межцепочечными дисульфидными связями. Эти фрагменты не образуют трехцепочечную спираль, а формируют глобулярные домены, структура которых совершенно не похожа на структуру тропоколлагена. Прокollaген секретируется из клетки фибробласта в составе везикул, образующихся в аппарате Гольджи; процессинг молекул проколлагена (удаление дополнительных фрагментов) происходит вне клетки под действием протеолитических ферментов - проколлаген-пептидаз. Концевые пептиды препятствуют несвоевременному формированию волокна. Возможно, они участвуют в переносе проколлагена через мембрану фибробласта. На более раннем внутриклеточном этапе дополнительные пептиды способствуют взаимной ориентации и соединению трех цепей для последующего образования тройной спирали.



**Рис. 4. Формирование коллагенового волокна [6]**

Особое значение при этом имеют межцепочечные дисульфидные связи. Кроме того, в ходе формирования структуры коллагена, цепи проколлагена претерпевают ряд посттрансляционных модификаций. Так, аминокислоты оксипролин и оксилизин образуются при гидроксилировании пролина и лизина при участии пролилгидроксилазы и лизилгидроксилазы - ферментов, содержащих в активном центре атом железа в ферроформе. Донором атома кислорода, присоединяющегося к С-4 пролина или к С-5 лизина, служит кислород. Второй атом кислорода включается в сукцинат, образующийся из второго обязательного участника этой реакции -  $\alpha$ -кетоглутарата. Особенность реакций гидроксилирования состоит в том, что для их осуществления необходим восстановительный агент, которым служит аскорбиновая кислота,

благодаря которой сохраняется ферроформа железа в активном центре ферментов. Процесс гидроксирования пролина начинается еще на стадии трансляции коллагеновой мРНК на рибосомах и завершается после образования трехцепочечной структуры. Рассматриваемая реакция гидроксирования высокоспецифична. Свободный пролин не может служить субстратом реакции. Гидроксированию подвергаются участки неспирализованной полипептидной цепи. Гидроксированию по С-4 подвергаются только те остатки пролина, которые расположены со стороны аминогруппы глицинового остатка. Гидроксильные группы оксипролина, участвуя в образовании водородных связей и поперечных сшивок, способствуют стабилизации трехцепочечной спирали проколлагена. Недостаточность гидроксирования коллагена приводит к разнообразным поражениям кожи и ломкости сосудов, четко выраженных при цинге. Цинга обусловлена недостаточностью аскорбиновой кислоты, которая необходима для нормального функционирования пролилгидроксилазы. Коллаген, синтезированный в отсутствие аскорбиновой кислоты, характеризуется низкой степенью гидроксирования и, следовательно, не может образовывать нормальные по структуре волокна.

После завершения гидроксирования в состав проколлагена вводятся углеводные группы: галактоза или галактозил-глюкоза образуют O-гликозидную связь с 5-ОН группой оксипролина.

При объединении тримеров тропоколлагена в фибриллы между  $\alpha$ -цепями образуются поперечные ковалентные связи, которые повышают прочность коллагенового волокна. В образовании внутримолекулярных поперечных связей в коллагене участвуют боковые цепи лизина. На первом этапе происходит превращение  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub>- группы лизина в альдегид при участии лизилоксидазы. Далее два альдегида вступают в реакцию альдольной конденсации.

Альдольная поперечная связь в результате взаимодействия с боковой цепью гистидина может превращаться в гистидин-альдольную поперечную связь. Альдегидная группа этого альдоль-гистидинового комплекса способна давать шиффово основание с другой боковой цепью гидроксипролина. В итоге возможно связывание четырех боковых цепей друг с другом, причем некоторые из этих цепей могут принадлежать разным молекулам тропоколлагена.

У больных редкой наследственной болезнью, называемой синдромом Элера-Данло тип V, наблюдается дефицит лизилоксидазы, а коллагены характеризуются необычно высокой растворимостью, вследствие низкого содержания альдегидов лизина и оксипролина и, соответственно, поперечных сшивок [6].

Эластин - второй главный белок соединительной ткани. Это основной компонент эластических волокон, обладающий способностью растягиваться в несколько раз в длину, а при снятии нагрузки быстро восстанавливать исходную форму  $L$  размер. Эластин находится в большом количестве в стенках кровеносных сосудов, особенно в дуге аорты, расположенной около сердца, и в связках. Очень богаты эластином шейные связки травоядных животных. В коже, сухожилиях и рыхлой соединительной ткани эластина относительно мало. Нити очищенного эластина подобны резиновым и имеют выраженный желтый цвет. Нативные волокна эластина построены из сферических молекул, соединенных в волокнистые тяжи с помощью жестких поперечных сшивок. В образовании поперечных сшивок принимает участие лизин. Из четырех лизиновых остатков, принадлежащих двум, трем или даже четырем различным пептидным цепям, образуются соединения, называемые десмозином и изодесмозином. Три остатка лизина сначала окисляются до соответствующих альдегидов, а затем конденсируются с четвертым остатком с образованием десмозина или изодесмозина. Второй тип поперечных сшивок в эластине образуется с участием лизин-норлейцина.

Нити нативного эластина не перевариваются трипсином или химотрипсином, но медленно гидролизуются пепсином при pH 2. Поджелудочная железа секретирует проэластазу, которая активируется трипсином с образованием эластазы. Последний фермент, являющийся протеиназой с широкой специфичностью, гидролизует эластин. В результате гидролиза нити исчезают, и образуется раствор желтого цвета, содержащий аминокислоты, пептиды и смесь поперечно сшитых пептидов.

## **Протеогликаны**

### **Структура**

Протеогликаны образуют основное вещество внеклеточного матрикса соединительной ткани. Это полианионные вещества большой молекулярной массы, которые содержат большое число различных гетерополисахаридных боковых цепей, ковалентно связанных с полипептидным остовом. В отличие от простых гликопротеидов, которые содержат только несколько процентов углеводов (по массе), протеогликаны могут содержать более 95% углеводов. По свойствам протеогликаны более сходны с полисахаридами, чем с белками. Полисахаридные группы протеогликанов можно получить после обработки протеолитическими ферментами. Эти группы вначале назывались мукополисахаридами, но предпочтительнее термин гликозаминогликаны, так как все они содержат глюкозамин и галактозамин. Представителями гликозаминогликанов являются гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты.

дерматансульфаты, кератансульфаты, гепарин и гепарансульфат. Молекулярные массы гликозаминогликанов находятся в пределах от 10 Да для гепарина до 10 Да для гиалуроновой кислоты.

В составе хрящей протеогликаны образуют стабильные агрегаты с молекулярной массой  $(30 - 210) \cdot 10^6$  Да, в состав которых входят гиалуроновая кислота, дезагрегированные протеогликаны (так называемые протеогликановые субъединицы) и низкомолекулярные белки. Агрегаты протеогликанов имеют структуру бутылочной щетки (рис. 5).

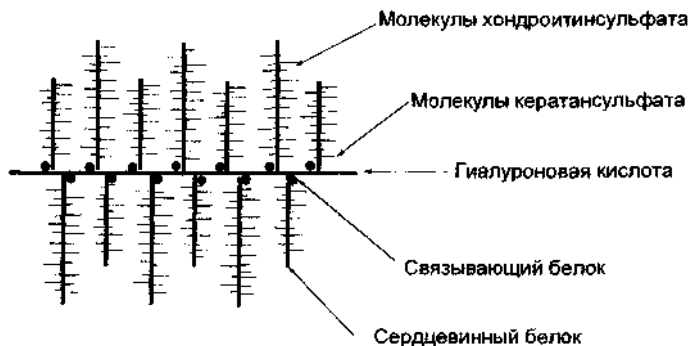


Рис. 5. Модель щеточной структуры протеогликанов из хряща [6;7]

Согласно данной модели, гиалуроновая кислота образует длинную нить, к которой по всей длине присоединено большое количество протеогликановых субъединиц различной длины, располагающихся латерально по отношению к остову, а также связующих белков. Длина нити гиалуроновой кислоты может быть различной (от 450 до 4200 нм), но независимо от ее длины на каждые 30 нм приходится одна протеогликановая субъединица. Стержнем субъединицы протеогликана является полипептидный остов, который взаимодействует одним из концевых участков с гиалуроновой кислотой и связующим белком. Полипептидные цепи отходят от гиалуроновой кислоты, образуя структуру, подобную щетке. В области концевой участка полипептидного остова, контактирующего с гиалуроновой кислотой, находятся ковалентно связанные олигосахаридные цепи кератансульфата, а на более удаленном от контакта расстоянии - цепи хондроитинсульфата. Участок полипептидной цепи, взаимодействующий с гиалуроновой кислотой, имеет постоянный размер; протяженность другого участка, к которому присоединяются кератансульфаты и хондроитинсульфаты, может быть различной, что и является причиной вариаций молекулярной массы субъединиц протеогликанов.

Каждый из олигосахаридных фрагментов протеогликанов синтезируется в результате последовательного действия ряда гликозилтрансфераз, катализирующих перенос моносахарида с нуклеотид-сахара на соответствующий акцептор, которым может быть другой сахар или остаток аминокислоты в полипептиде. Олигосахаридная часть увеличивается каждый раз на один остаток. Гликозилирование происходит в аппарате Гольджи секреторных клеток, таких как хондроциты хряща. После освобождения из рибосом полипептидный компонент протеогликана переходит по каналам эндоплазматического ретикула в аппарат Гольджи, где связанные с мембранами трансферазы начинают последовательный синтез олигосахаридных групп. Полностью синтезированные молекулы поступают из аппарата Гольджи в область плазматической мембраны клетки и затем секретируются.

## **КОСТЬ**

### **Состав кости**

Большая часть сведений о природе костей и их формировании была получена при исследовании длинных костей. При вымачивании костей в растворах кислот их минеральные компоненты растворяются, и остается гибкий органический остаток, сохраняющий форму костей. Минеральная часть костей состоит главным образом из  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , а также включает карбонаты, фториды, гидроксиды и цитраты. В состав костей входит большая часть  $\text{Mg}^{2+}$ , около четверти  $\text{Na}^+$  и небольшая часть  $\text{K}^+$ , содержащихся в организме. Кристаллы кости относятся к гидроксиапатитам состава  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Кристаллы имеют форму пластинок или палочек толщиной около 8-15 А, шириной 20-40 А и длиной 200-400 А.

Органический матрикс состоит на 90-95% из коллагена, лишь очень небольшие количества протеогликанов обнаруживаются в сформировавшейся кости. Коллагеновые фибриллы костного матрикса образованы коллагеном того же типа, который входит в состав сухожилий и кожи.

### Структура и формирование кости

Образование кристаллов кости индуцируется обыкновенным трехцепочечным коллагеном. При этом определяющим фактором является определенная ориентация молекул тропоколлагена, а именно, их смещение на 1/4 длины относительно друг друга. При определенных условиях из растворенного тропоколлагена можно получить волокна, в которых молекулы тропоколлагена ориентированы без смещения (рис. 6, Б). В таких волокнах минерализация не происходит.

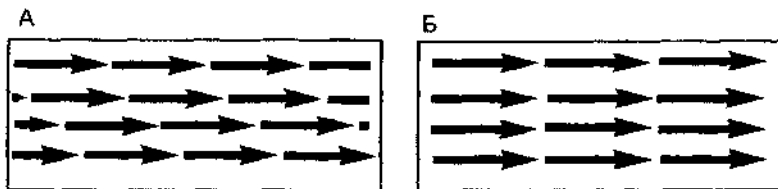


Рис. 6. *А* - ступенчатое расположение молекул тропоколлагена в нормальной коллагеновой фибрилле; *Б* - сегментированный коллаген, полученный из тропоколлагена в присутствии АТФ и уксусной кислоты. Острый конец стрелок соответствует С-концам молекул тропоколлагена [7]

В процессе минерализации минеральные компоненты поступают из окружающей жидкой фазы. Кристаллы образуются сначала в зоне коллагеновых волокон, затем они становятся центрами нуклеации для отложения гидроксиапатита в пространстве между коллагеновыми волокнами.

В процессе минерализации помимо коллагена и минеральных компонентов участвуют и другие факторы, поскольку коллаген соединительной ткани индуцирует отложение кальция только в кости. Формирование кости происходит только в непосредственной близости от остеобластов, причем минерализация начинается в хряще, который состоит из коллагена, находящегося в протеогликановом матриксе. В зоне кальцификации происходит деградация комплексов белок-полисахарид в результате гидролиза белкового остова лизосомальными протеазами клеток кости. По мере роста кристаллы вытесняют не только протеогликаны, но и воду. Плотная, целиком минерализованная кость полностью обезвожена. Коллаген составляет 20% массы и 40% объема такой ткани, остальное приходится на долю минеральной части. Возможно, что минерализации коллагена в коже, сухожилиях или артериях препятствует постоянное наличие протеогликанов. Кроме того, в плазме возможно присутствие ингибиторов кристаллизации.

Кость не является статичным депо минеральных веществ; она находится в динамическом состоянии, при этом активность остеобластов и остеокластов обеспечивает постоянство состава кости. После введения радиоизотопов Р, Са, Sr они вскоре появляются даже в плотных участках диафизов крупных костей. В растущую кристаллическую решетку кости могут внедряться ионы тяжелых металлов - свинец, радий, уран, а также элементы, образующиеся при распаде урана, например, стронций.

## Факторы, влияющие на метаболизм костей

Метаболизм костей тесно связан с метаболизмом кальция, фосфата и регулируется рядом витаминов, а также гормонов, среди которых витамин D, витамин А, аскорбиновая кислота, паратгормон, кальцитонин, эстрогены.

Витамин D, является предшественником 1,25-дигидрокси-кальциферола, который стимулирует всасывание  $Ca^{2+}$  в кишечнике. Основная часть кальция поступает в организм в виде фосфата кальция, потому что именно в такой форме он содержится в пищевых продуктах. Однако всасывание  $Ca^{2+}$  в кишечнике ограничено, вследствие плохой растворимости большинства его солей. У взрослых всасывается менее половины общего количества кальция, поступающего с пищей. Витамин D увеличивает всасывание кальция через несколько часов после введения; эта задержка во времени обусловлена необходимостью образования из витамина D его биологически активной формы - 1,25-дигидрокси-кальциферола, что происходит в печени и почках путем последовательного гидроксирования. Диоксипроизводное стимулирует образование в кишечнике  $Ca^{2+}$ -связывающего белка, который вместе с  $Ca^{2+}$ -зависимой АТФ-азой участвует в транспорте иона. Кроме того, 1,25-дигидрокси-кальциферол оказывает непосредственное влияние на метаболизм кости. Интоксикация витамином D приводит к рассасыванию кости и увеличению концентрации  $Ca^{2+}$  и неорганического фосфата в сыворотке крови. Повышение концентрации  $Ca^{2+}$  в крови приводит к увеличению концентрации этих ионов в моче и образованию камней в почках.

Аскорбиновая кислота имеет существенное значение для нормального развития скелета, так как при ее недостатке нарушается формирование коллагена (см. выше).

Паратгормон, гормон паращитовидных желез, участвует в метаболизме  $Ca^{2+}$  и неорганического фосфата. Введение гормона сначала вызывает деполимеризацию агрегатов протеогликанов в менее плотных частях костей, затем наблюдается исчезновение кристаллической структуры и матрикса.

Влияние кальцитонина противоположно влиянию паратгормона: кальцитонин стимулирует перенос  $Ca^{2+}$  и неорганического фосфата из крови в кости, ускоряет отложение кальция и ингибирует его выход из костей.

Нарушения метаболизма костной ткани, которые приводят к ее частичному рассасыванию, могут возникать вследствие неправильного образования матрикса (остеопороз). Остеопороз чаще всего наблюдается после менопаузы в результате снижения эстрогенной активности, что свидетельствует о существенной роли эстрогенов в метаболизме кости [7].



Мышцы образованы множеством удлиненных клеток - мышечных волокон, способных сокращаться и расслабляться. Мышцы хорошо снабжаются кровью, которая доставляет им питательные вещества и удаляет отходы метаболизма. У позвоночных выделяют три гистологических типа мышц:

1. Скелетные (поперечно-полосатые) мышцы. Это мышцы, прикрепляющиеся к костям. Они обеспечивают движение, быстро сокращаются и быстро утомляются. Скелетные мышцы иннервируются соматической нервной системой.

2. Гладкие мышцы. Эти мышцы находятся в стенках полых органов и обеспечивают самопроизвольное сокращение этих органов. Они сокращаются медленно и иннервируются вегетативной нервной системой.

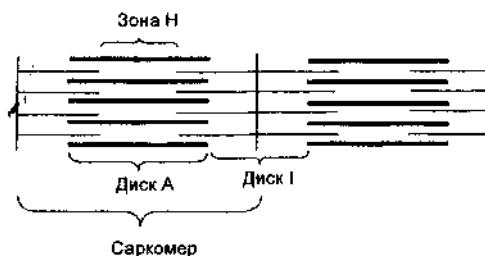
3. Сердечная мышца. Она имеется только в сердце, сокращается самопроизвольно и не подвержена утомлению.

## **Поперечнополосатые мышцы**

Поперечнополосатая мышца состоит из множества мышечных волокон, или мышечных клеток. Они имеют цилиндрическую форму и расположены параллельно друг другу. Это многоядерные клетки 0,01-0,1 мм в диаметре, достигающие нескольких сантиметров в длину. Ядра в волокнах расположены около его поверхности. Пучки мышечных волокон окружены коллагеновыми волокнами и соединительной тканью. Между волокнами также находится коллаген. На конце мышц коллаген вместе с соединительной тканью образует сухожилия, которые служат для прикрепления мышц к разным частям скелета. Каждое волокно окружено мембраной - сарколеммой, которая по своему строению сходна с обычной цитоплазматической мембраной.

В мышечных волокнах содержится большое количество миофибрилл, которые создают характерную поперечную исчерченность. Каждая миофибрилла состоит из белковых нитей двух типов - актиновых и миозиновых. Между миофибриллами находится множество митохондрий. Саркоплазма содержит сеть внутренних мембран - саркоплазматический ретикулум. Поперек волокна и между миофибриллами проходит система трубочек, называемая Т-системой, которая связана с сарколеммой. Саркоплазматический ретикулум участвует в захвате и высвобождении ионов  $Ca^{2+}$ , что влияет на активность АТФ-азы и, следовательно, на сократительную функцию мышечного волокна.

В световой микроскоп видна поперечная исчерченность волокна, которая выглядит как чередование светлых и темных полос, названных, соответственно, дисками I и А. Эта исчерченность обусловлена определенным расположением нитей актина (тонких филаментов) и миозина (толстых филаментов) (рис. 7).



**Рис. 7. Строение поперечно-полосатого мышечного волокна [3]**

Саркомер

**Рис. 7. Строение поперечно-полосатого мышечного волокна [3]**

В дисках А актиновые и миозиновые нити перекрываются, в то время как в диске I присутствуют только актиновые нити. Средняя часть диска А - более светлая (зона Н) [3].

Миозин (толстые филаменты)

Молекула миозина состоит из двух частей: длинного палочкообразного участка (хвоста) и присоединенного к одному из его концов глобулярного участка, который образован двумя одинаковыми «головками». Головки регулярно распределяются по всей длине миозиновой нити за исключением небольшого среднего участка, где их нет. В тех местах, где нити актина и миозина перекрываются, миозиновые головки могут прикрепляться к актиновым нитям. В молекуле миозина имеется два типа шарнирных соединений, благодаря которым головка миозина может присоединиться к актину или отсоединиться от него, а также, находясь в связанном с актином состоянии, менять свое направление. Шарниры представляют собой гибкие участки полипептидной цепи, легко расщепляемые гидролитическими ферментами. Миозиновые головки обладают АТР-азной активностью; гидролиз АТР обеспечивает энергию для мышечного сокращения.

Актин (тонкие филаменты)

Каждая актиновая нить образована двумя спиральными тяжами из глобулярных молекул актина (G-актина), закрученными один вокруг другого. Весь комплекс актиновых молекул называется F-актином (фибрилярным актином). С каждой молекулой F-актина связана одна молекула АТР. Ни одна из форм актина не обладает АТР-азной активностью.

Актиновые филаменты состоят из F-актина и двух вспомогательных белков - тропомиозина и тропонина. Тропомиозин - палочкообразный фибриллярный белок. Палочки тропомиозина соединены конец в конец и образуют два тяжа, закрученных в виде растянутой спирали вокруг F-актина. Тропомиозин регулирует включение и выключение сократительного механизма.

Тропонин - глобулярный белок, состоящий из трех субъединиц, каждая из которых выполняет определенную функцию. Тропонин Т связывает тропонин с тропомиозином, тропонин С чувствителен к ионам  $Ca^{2+}$  и может образовывать с ними обратимые комплексы, тропонин I ингибирует взаимодействие между актином и миозином. Оба вспомогательных белка подавляют взаимодействие актина с миозином в отсутствие ионов  $Ca^{2+}$ .

### **Теория скользящих нитей**

При сокращении мышечного волокна актиновые нити скользят относительно миозиновых, сдвигаясь по направлению к середине саркомера. При этом головки миозиновых нитей присоединяются к F-актину, образуя поперечные мостики; затем положение головок изменяется таким образом, что молекулы актина втягиваются внутрь диска А. По окончании этого процесса миозиновые головки отделяются от актина и присоединяются к другим, более отдаленным, участкам актиновой нити. Цикл присоединения и отделения поперечных мостиков может повторяться многократно и с различной частотой. Сокращение сопряжено с гидролизом АТФ: для осуществления одного цикла требуется одна молекула АТФ.

В состоянии покоя концентрация свободных ионов  $Ca^{+}$  в мышечных клетках очень мала. В этих условиях актиновые нити находятся в нерабочем состоянии (головки миозина удалены от актина), так как тропомиозин блокирует участки, к которым прикрепляются головки миозина. При стимуляции мышечного волокна нервным импульсом по сарколемме распространяется волна деполяризации, которая переходит внутрь саркомера. Импульс достигает саркоплазматического ретикулума и стимулирует высвобождение ионов  $Ca^{2+}$ , которые связываются с тропонином С. Тропонин С в свою очередь взаимодействует с тропонином I и снимает эффект системы тропонина, препятствующий образованию мостиков между актином и миозином. Миозиновая головка выводится из положения покоя и связывается с актином, образуя поперечный мостик. Энергия для образования таких мостиков высвобождается при гидролизе АТФ; за счет этой энергии происходит подтягивание актиновой нити к середине саркомера. При затухании возбуждения ионы  $Ca^{2+}$  откачиваются в цистерны саркоплазматического ретикулума при помощи АТФ-зависимого кальциевого насоса.

В состоянии покоя миозин прочно связывает ADP и неорганический фосфат (P<sub>i</sub>). При стимуляции мышечного волокна головка молекулы миозина присоединяется к тонкой нити в перпендикулярном направлении. Затем ADP и P<sub>i</sub> высвобождаются, а головка совершает поворот, принимая наклонное положение по отношению к тонкой нити. Таким образом, "рабочий ход" обеспечивается высвобождением связанных ADP и P<sub>i</sub>. На следующем этапе происходит связывание АТФ, которое приводит к отделению головки миозина от тонкой нити. Далее отсоединенная от актина головка миозина вновь занимает положение, перпендикулярное нити актина. Завершающий этап цикла - гидролиз АТФ головкой миозина, не связанной с актином [3; 11].

Гладкая мускулатура имеется в стенках кишечника, мочевого пузыря, стенках сосудов, мочеточников, матки, семявыносящих протоков. Гладкомышечные клетки — одноядерные, веретенообразные. Они скреплены соединительной тканью, состоящей в основном из коллагена. Клетки располагаются параллельно друг другу и образуют отдельные мышечные слои.

Отдельная гладкомышечная клетка в расслабленном состоянии около 20-200 мкм в длину и 2-5-мкм в диаметре. Актин расположен в ней продольными тяжами. Гладкие мышцы позвоночных также содержат миозиновые нити, которые могут отличаться от миозиновых нитей скелетных мышц. Поперечная исчерченность в гладких мышцах не наблюдается, поскольку отсутствует упорядоченность в расположении актиновых и миозиновых нитей. Механизм сокращения гладких и поперечнополосатых мышц в основе своей одинаков, хотя регуляция их совершенно различна.

Возбуждение в гладкой мускулатуре распространяется относительно медленно, что обуславливает медленное длительное сокращение мышцы и длительное расслабление. Мышцы способны к самопроизвольным ритмическим сокращениям.

Клетки иннервируются двумя видами вегетативных нервных волокон: одни из них относят к симпатической, а другие - к парасимпатической нервной системе. Противоположное действие этих систем позволяет осуществлять регуляцию работы гладкомышечной мускулатуры. На активность гладких мышц влияют адреналин и ряд других гормонов.

#### Энергетика мышечного сокращения

В гладких мышцах ионы  $\text{Ca}^{2+}$  также отвечают за инициацию сокращения, но регуляторный механизм не такой как в поперечно-полосатых мышцах. Нервный импульс. Нервный импульс вегетативной нервной системы открывает  $\text{Ca}^{2+}$  - канал в мембране гладкомышечных клеток и вызывает выход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  их внеклеточной среды внутрь клетки. В головке каждой молекулы миозина расположены два небольших белка - легкие цепи миозина. В гладкой мышце одна из таких цепей ингибирует связывание головки миозина с активным филаментом и таким образом предотвращает сокращение.  $\text{Ca}^{2+}$  активирует киназу легких цепей миозина, которая в присутствии АТФ фосфорилирует легкую цепь и снимает ингибирование, вызывая таким образом сокращение. Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  активируют киназу опосредованно, связываясь с белком кальмодулином, после конформационных изменений кальмодулина, комплекс  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин присоединяется к неактивной киназе легких цепей миозина и активирует ее. При снижении уровня ионов  $\text{Ca}^{2+}$  процесс идет в обратную сторону, а фосфотаза дефосфорилирует легкую цепь миозина, вызывая расслабление мышцы (рис. 8).

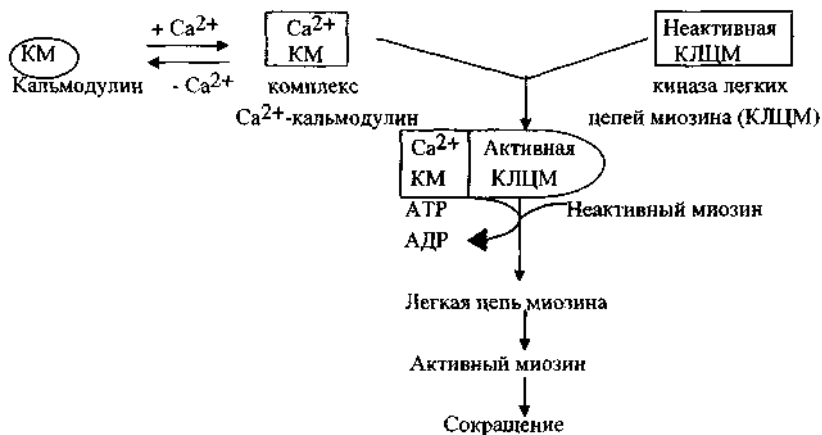


Рис. 8. Механизм активации сокращения гладкой мышцы ионами  $\text{Ca}^{2+}$  [9]

Рис. 8. Механизм активации сокращения гладкой мышцы ионами  $\text{Ca}^{2+}$  [9]

Обычно источником энергии для мышечного сокращения служит гликоген, а иногда используются жирные кислоты.

В покое мышце количество АТФ невелико, оно может обеспечить энергией около восьми одиночных сокращений. Такой уровень АТФ может поддерживаться при обычном аэробном метаболизме (дыхании). В процессе работы мышц АТФ быстро расходуется, и его уровень должен быстро восстанавливаться за счет других процессов.

В восстановлении уровня АТФ участвует содержащийся в мышцах крестинфосфат (фосфокреатин). Образующийся при мышечном сокращении АДР вновь фосфорилируется за счет креатинфосфата при участии креатинкиназы:



В работающей мышце запас креатинфосфата быстро истощается, следовательно, снижается концентрация АТФ и возрастают концентрации АДР и P<sub>i</sub>. Фермент аденилаткиназа катализирует реакцию синтеза АТФ из двух молекул АДР с образованием АМР:



Истощение запасов АТФ и возрастание концентраций АДР и АМР приводит к стимуляции гликолиза, цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования в работающей мышце. Относительный вклад каждого из этих процессов зависит от типа мышц. В красных мышцах уровень аэробного

обмена намного выше, чем в белых мышцах. Однако при очень интенсивной работе мышц поступающего кислорода вскоре оказывается недостаточно для поддержания окислительного фосфорилирования на должном уровне. В этих условиях конечный продукт гликолиза - пируват - превращается в лактат. Лактат переносится «током крови в печень, где из него образуется глюкоза (рис. 9). Часть глюкозы возвращается в мышцы и там превращается в гликоген; часть глюкозы превращается в гликоген в печени.

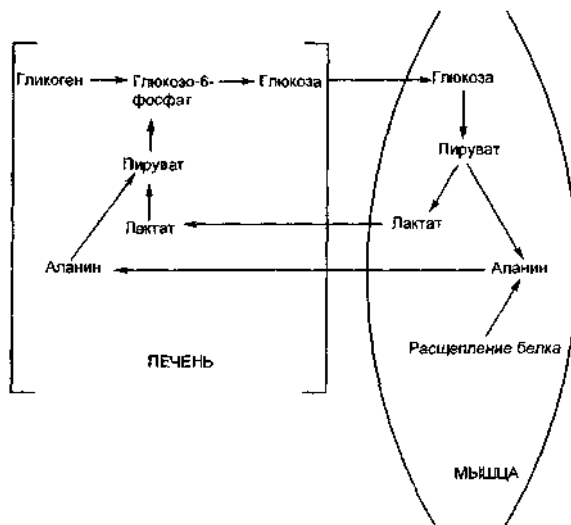


Рис. 9. Обмен метаболитами между печенью и мышцей [6]

Рис. 9. Обмен метаболитами между печенью и мышцей [6]

Интересным является тот факт, что тропонин способен образовывать комплекс с гликолитическим ферментом - лактатдегидрогеназой. Фермент в комплексе с тропонином сохраняет свою каталитическую активность, а образование комплекса зависит от присутствия ионов  $Ca^{2+}$  и pH среды. Возможное физиологическое значение такой ассоциации заключается в регуляции компартиментализации как самой ЛДГ, так и продуктов катализируемой реакции, делая их более доступными для дальнейших превращений [20].

### Сердечная мышца

Стенки сердца состоят из сердечных мышечных волокон, соединительной ткани и мельчайших кровеносных сосудов. Каждое мышечное волокно содержит одно или два ядра, миофиламенты и множество крупных митохондрий. Мышечные волокна разветвляются и соединяются между собой, образуя сложную сеть. Это обеспечивает быстрое распространение

волн сокращения по волокнам, так что каждая камера сокращается как одно целое. В стенках сердца не содержится никаких нейронов. Импульсы, вызывающие ритмические сокращения сердца, возникают в особом участке правого предсердия, называемом синоатриальным узлом. Он состоит из небольшого числа беспорядочно расположенных сердечных мышечных волокон, иннервированных окончаниями вегетативных нейронов. В клетках, соседствующих с узлом, возникают распространяющиеся потенциалы действия. Волна возбуждения проходит по мышечным волокнам предсердий, заставляя их сокращаться. Мышечные волокна предсердий и желудочков полностью разделены соединительнотканной предсердно-желудочковой перегородкой и связь между ними осуществляется только в одном участке правого предсердия - атриовентрикулярном узле. Ткань этого узла сходна с тканью синоатриального узла. От атриовентрикулярного узла отходит пучок специализированных волокон (атриовентрикулярный пучок) - единственный путь, по которому волна возбуждения передается от предсердий к желудочкам. Передача импульсов от синоатриального узла к атриовентрикулярному происходит с задержкой 0,15 с, благодаря чему сокращение предсердий заканчивается раньше, чем начинается сокращение желудочков. Атриовентрикулярный пучок переходит в пучок Гиса, который состоит из видоизмененных сердечных мышечных волокон и от которого отходят более тонкие веточки - волокна Пуркинье. Импульсы распространяются по всему миокарду желудочков. Оба желудочка сокращаются одновременно, выталкивая кровь в артерии.

Сердечная мышца обладает рядом особенностей, позволяющих ей выполнять роль насоса в течение всей жизни. Начав сокращаться, сердечная мышца уже не может отвечать на другие стимулы до тех пор, пока она не начнет расслабляться. Эта стадия носит название рефрактерного периода, а отрезок времени, в течение которого мышца не отвечает ни на какие стимулы, называется периодом абсолютной рефрактерности. У сердечной мышцы этот период более продолжителен, чем у мышц других типов, что позволяет ей энергично и быстро сокращаться, не испытывая утомления.

Частота сердечных сокращений регулируется нервными волокнами вегетативной нервной системы, которые берут начало в продолговатом мозге и подходят к синоатриальному узлу. Кроме того, существует целый ряд гуморальных факторов, действующих на синоатриальный узел или непосредственно на сердечную мышцу.

#### Особенности энергетического обмена

В основном энергетический обмен миокарда не имеет принципиальных отличий от энергетического обмена в организме. В качестве субстратов используются жирные кислоты, углеводы и аминокислоты. Однако сердце не имеет значительных запасов субстратов, при этом надежность

энергетического снабжения обеспечивается использованием широкого диапазона субстратов.

Особое место в энергетике миокарда занимает лактат, который наиболее коротким путем (через образование пирувата) поступает в цикл Кребса. Во время физической/нагрузки в крови резко возрастает уровень лактата, образующегося в ходе гликолиза в скелетных мышцах. При интенсивной нагрузке лактат может обеспечивать до 90% энергетических затрат.

Другой особенностью миокардиального энергетического обмена является высокий уровень окисления свободных жирных кислот, особенно на тошак и в состоянии покоя. При физической нагрузке относительный вклад свободных жирных кислот в энергетику сердца заметно снижается за счет резкого увеличения использования лактата.

Энергетический обмен миокарда имеет преимущественно аэробный характер: около 85% энергии обеспечивается с участием кислорода и лишь 15% за счет гликолиза. Это определяет высокий уровень потребления кислорода миокардом. В покое сердце потребляет 8-10 мл кислорода на 100 г ткани в минуту. Это примерно в 15 раз выше, чем потребление кислорода другими органами.

Основная часть энергии расходуется на обеспечение сократительной функции миокарда (70%), на работу ионных насосов (20%) и на структурный синтез. В связи с этим расход энергии сердцем определяется в основном частотой сердечных сокращений [8].

## **ЖИРОВАЯ ТКАНЬ**

У млекопитающих основным местом накопления триацилглицеролов является цитоплазма жировых клеток. Капли триацилглицерола сливаются, образуя большие глобулы, которые могут занимать почти весь клеточный объем. Жировые клетки специализированы для синтеза и хранения триацилглицеролов, а также для их мобилизации в качестве топливных молекул, способных переноситься с кровью к другим тканям.

Жирные кислоты играют две важные физиологические роли. Во-первых, они являются предшественниками фосфолипидов и гликолипидов - соединений, которые входят в состав биологических мембран. Во-вторых, жирные кислоты являются молекулами, выполняющими роль топлива. Выход энергии в результате полного окисления жирных кислот составляет около 9 ккал/г, тогда как для углеводов и белков эта величина равна около 4 ккал/г.



## Метаболизм жирных кислот

Жировая ткань специально приспособлена для этерификации жирных кислот и их высвобождения из триацилглицеролов. У человека основным местом синтеза жирных кислот является печень. Затем они секретируются в кровь в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Эти липопротеины плазмы - основной источник жирных кислот, используемый жировой тканью для синтеза триацилглицеролов. Функция жировой ткани состоит в активации этих жирных кислот и переносе активированных CoA-производных на глицерол. Глицерол-3-фосфат, промежуточный продукт этого биосинтеза, образуется при восстановлении дигидроксиацетонфосфата, который образуется из глюкозы в ходе гликолиза. Клетки жировой ткани не способны использовать эндогенный глицерол, так как не содержат соответствующей киназы. Поэтому для синтеза триацилглицеролов жировым клеткам необходима глюкоза.

Первым этапом в использовании жира как источника энергии является гидролиз триацил глицерол а под действием липаз. Активность липазы в жировой клетке регулируется гормонами. Адреналин, норадреналин, глюкагон и адренокортикотропный гормон стимулируют аденилатциклазу жировых клеток. Повышение концентрации циклического АМР активирует протеинкиназу, которая активирует липазу путем ее фосфорилирования. Таким образом, под действием вышеперечисленных гормонов происходит липолиз триацилглицеролов и освобождение жирных кислот. Транспорт жирных кислот к органам осуществляется при участии сывороточного альбумина, который служит акцептором жирных кислот.

Триацилглицеролы в жировой ткани постоянно гидролизуются и ресинтезируются (рис. 10). Глицерол, образующийся при гидролизе, переносится в печень. При избытке глицерол-3-фосфата жирные кислоты снова подвергаются этерификации. Если вследствие недостатка глюкозы создается дефицит глицерол-3-фосфата, они выделяются в плазму крови. Таким образом, концентрация глюкозы в жировых клетках - основной фактор, от которого зависит выделение жирных кислот в кровь.

## Метаболизм углеводов

Как уже было сказано выше, жировой ткани необходима глюкоза для синтеза глицерол-3-фосфата, который является промежуточным продуктом синтеза жирных кислот. Глицерол-3-фосфат образуется в ходе гликолиза из диоксиацетонфосфата. В то же время для жировой ткани характерна высокая активность пентозофосфатного пути, что связано с необходимостью генерировать NADPH для восстановительного биосинтеза жирных кислот из ацетил-CoA.



Рис. 10. Синтез и расщепление триацилглицеролов в жировой ткани [6]

Печень - самый крупный из внутренних органов, участвующих в гомеостазе. Она играет исключительно важную роль в обмене веществ, а также в обезвреживании и выведении токсичных веществ (табл. 1). Несмотря на огромное многообразие метаболических функций, выполняемых печенью, ее гистологическая структура сравнительно проста и однотипна. Метаболическая активность осуществляется клетками печени (гепатоцитами), которые составляют 80% массы этого органа и не проявляют никакой структурной или функциональной дифференциации. Кроме того, печень содержит клетки Купфера, относящиеся к ретикулоэндотелиальной системе. Они обладают способностью к фагоцитозу и участвуют в разрушении старых эритроцитов и в поглощении патогенных организмов.

Гепатоциты примыкают к венозным синусам, которые несут кровь из портальной вены и печеночной артерии, и к желчным канальцам, которые являются мельчайшими ответвлениями желчевыводящей системы. В целом печень представляет собой густую сеть из гепатоцитов, кровеносных сосудов и мелких желчных протоков. Такое строение обеспечивает макси-

мальный обмен веществами между клетками печени и кровью, и таким образом позволяет контролировать ее состав. Печень обеспечивает источниками энергии мозг, мышцы и другие органы. Вещества, всасываемые в кишечнике, попадают в печень, что позволяет ей регулировать концентрацию в крови многих метаболитов.

*Таблица 1*

**Основные функции печени**

<b>Функции печени</b>	
Обмен углеводов	Глюконеогенез Синтез и распад гликогена
Обмен жиров	Синтез жирных кислот Синтез и выведение холестерина Синтез липопротеинов Кетогенез Синтез желчных кислот 25-гидроксилирование витамина D
Обмен белков	Синтез белков плазмы Синтез мочевины
Обмен гормонов	Метаболизм и выведение стероидных гормонов Метаболизм полипептидных гормонов
Запасание	Гликоген, витамин А, витамин B <sub>12</sub> , железо
Метаболизм и экскреция билирубина, лекарств и чужеродных веществ	

**Регуляция содержания глюкозы в крови**

Печень поглощает большое количество глюкозы, превращая ее в гликоген. Этот процесс называется гликогенезом и стимулируется инсулином.

Таким образом, печень способна запасать больше 400 ккал. При необходимости печень может расщеплять гликоген, выделяя глюкозу в кровь (гликогенолиз):



Таким образом, печень выполняет роль буфера в регуляции содержания глюкозы в к.рови. Поглощение или выделение глюкозы печенью регулируется гормонами (глюкагоном и инсулином), а также концентрацией глюкозы. Глюкагон - полипептидный гормон с молекулярной массой 3,5 кДа, секретруемый ос-клетками поджелудочной железы. Основной орган-мишень глюкагона - печень. Глюкагон запускает каскад реакций, опосредуемый с АМР, что в конечном итоге приводит к активации фермента фосфорилазы *a*, участвующего в расщеплении гликогена. Кроме того, глюкагон ингибирует синтез жирных кислот и стимулирует расщепление триацилглицеролов.

В момент опасности, при стрессе или в условиях холода также происходит активация фосфорилазы *a* под действием адреналина, выделяемого мозговым слоем надпочечников, и норадреналина, освобождаемого окончаниями симпатических нейронов.

Инсулин - белковый гормон с молекулярной массой 5,8 кДа секретруется (3-клетками поджелудочной железы. Инсулин оказывает противоположное действие, стимулируя синтез гликогена в печени и подавляя глюконеогенез. Кроме того, под действием инсулина ускоряется гликолиз в печени, что приводит к ускорению синтеза жирных кислот. Высокая концентрация глюкозы приводит к пониженной секреции глюкагона и повышенной секреции инсулина поджелудочной железой. Вследствие этого, при повышенном содержании глюкозы в крови синтезируется гликоген. Кроме того, глюкоза способна переключать метаболизм гликогена с расщепления на синтез, регулируя активность фосфорилазы *a*. При высокой концентрации глюкоза связывается с фосфорилазой *a*, что делает фермент чувствительным к действию фосфатазы, превращающей фосфорилазу *a* в фосфорилазу *B*. Фосфорилаза *B* не способна расщеплять гликоген.

Высокое содержание инсулина после еды способствует проникновению глюкозы в мышцы и жировую ткань. Поступление глюкозы в жировую ткань обеспечивает образование глицерол-3-фосфата для синтеза триацилглицеролов.

При снижении концентрации глюкозы описанные выше процессы протекают в обратном направлении, что приводит к расщеплению гликогена и выделению глюкозы в кровь. Поглощение глюкозы жировой тканью и мышцами снижается из-за низкой концентрации инсулина. При уменьшении концентрации глюкозы в крови мышцы и печень используют в качестве источника энергии жирные кислоты.

Печень может выделять глюкозу в кровь не только расщепляя гликоген, но также синтезируя глюкозу из предшественников (глюконеогенез). Основными

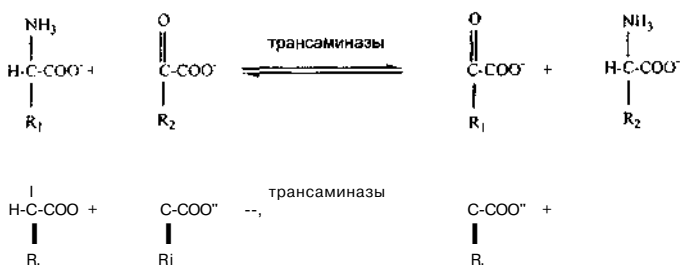
предшественниками глюкозы являются лактат и аланин, поступающие из мышц, глицерол, образующийся при расщеплении триглицеридов в жировой ткани, и глюкогенные аминокислоты, поступающие с пищей.

## Белковый обмен

Печень играет важную роль в белковом обмене, а именно, осуществляет реакции трансминирования, дезаминирования, образования мочевины и синтез белков плазмы. Образующийся аммиак может быть использован для синтеза определенных аминокислот или азотистых оснований, либо удален из организма.

### Трансминирование

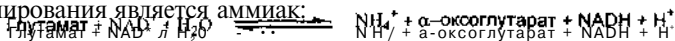
Это процесс синтеза аминокислот путем ферментативного переноса аминогруппы с аминокислоты на оксокислоту. Общий принцип этих реакций - обмен специфическими радикалами между аминокислотой и оксокислотой:



Данные реакции катализируются ферментами аминотрансферазами, называемыми также трансминазами. Простетической группой всех трансминаз служит пиридоксальфосфат, который является производным пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>). Трансминирование служит способом образования тех аминокислот, которых не хватает в пищевом рационе.

### Дезаминирование

Организм не способен запастись аминокислотами, и если аминокислоты не могут быть сразу использованы для биосинтеза белка, они подвергаются дезаминированию в печени. Обычно α-аминогруппа большинства аминокислот сначала переносится на α-оксоглутарат с образованием глутамата, который потом подвергается окислительному дезаминированию с образованием NH<sub>3</sub>. Этот процесс состоит в ферментативном отщеплении аминогруппы и одновременном окислении остатка молекулы с образованием углевода, который используется в процессе дыхания. Азотистым продуктом дезаминирования является аммиак:



глутаматдегидрогеназа

## Образование мочевины

Аммиак, образующийся при дезаминировании, превращается в мочевины - растворимый продукт, подлежащий удалению. Образование мочевины происходит в орнитиновом цикле, представленном на рис. 11.

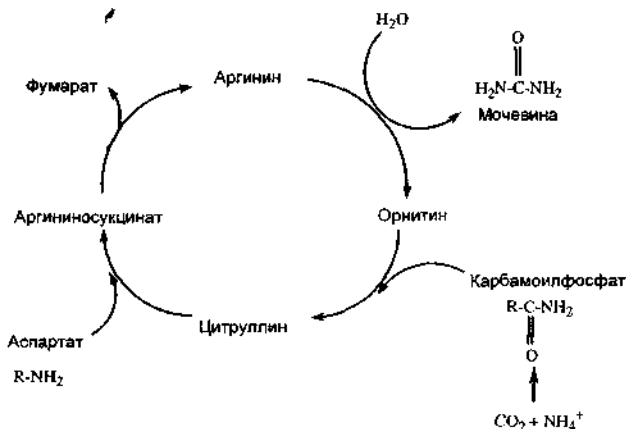


Рис. 11. Орнитиновый цикл [3]

Рис. 11. Орнитиновый цикл [3]

## Синтез белков плазмы

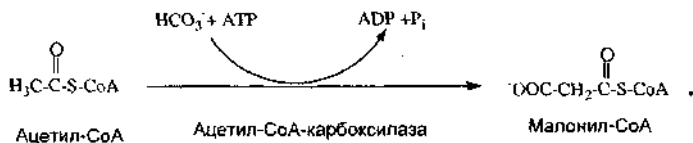
В печени синтезируется большинство белков плазмы - альбуминов, альфа- и бета-глобулинов. Альбумины служат переносчиками кальция, триптофана, билирубина, солей желчных кислот и некоторых стероидных гормонов. Альфа- и бета-глобулины участвуют в транспорте тироксина и инсулина, а также холестерина, липидов, железа и витаминов  $\text{B}_{12}$ , А, D и К.

## Обмен жирных кислот и регуляция липидного обмена

Печень играет главную роль в регуляции липидного метаболизма. Когда в организме имеется избыток энергии, жирные кислоты синтезируются в печени, этерифицируются и секретируются в кровь в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), которые являются основным источником жирных кислот для синтеза триглицеролов в жировой ткани. Жирные кислоты синтезируются в цитозоле путем присоединения двухуглеродных остатков к растущей цепи, закрепленной на ацилпереносящем белке.

## Синтез и расщепление жирных кислот

Активированный промежуточный продукт малонил-СоА образуется путем карбоксилирования ацетил-СоА:



Ацетильные группы переносятся из митохондрий в цитозоль с помощью цитратного челночного механизма (рис. 12). Этот же механизм обеспечивает генерирование NADPH, необходимого для восстановления присоединенного ацетильного остатка. Остальной NADPH поступает из пентозофосфатного пути. Цитрат стимулирует ацетил-СоА карбоксилазу - фермент, катализирующий решающий этап. Если в клетке имеется избыток АТФ и ацетил-СоА, то концентрация цитрата увеличивается и это стимулирует синтез жирных кислот.

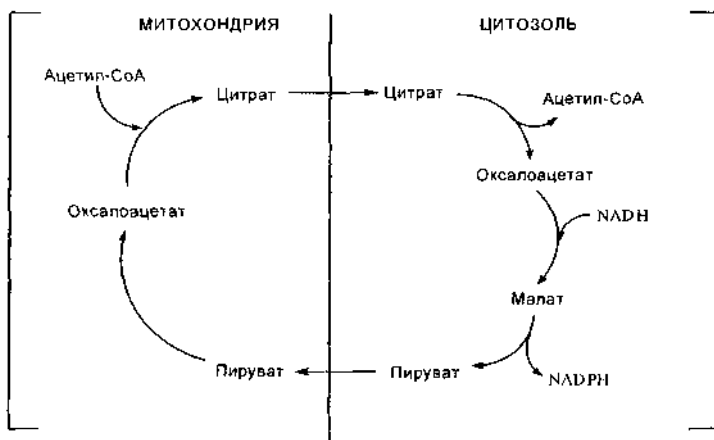


Рис. 12. Цитратный челночный механизм [6]

Рис. 12. Цитратный челночный механизм [6]

Расщепление жирных кислот происходит в митохондриальном матриксе. Они расщепляются до ацетил-СоА путем Р-окисления, в ходе которого от молекулы жирной кислоты последовательно отщепляются двухуглеродные фрагменты, так что на каждом этапе молекула укорачивается на два атома углерода. Затем, если поступает достаточное количество оксало-

ацетата, ацетил-CoA вступает в цикл трикарбоновых кислот. При недостатке оксалоацетата ацетил-CoA превращается в кетоновые тела.

### Образование кетоновых тел

Ацетил-CoA, образующийся при окислении жирных кислот, обычно включается в цикл трикарбоновых кислот, вступая в реакцию конденсации с оксалоацетатом, но только в том случае, когда количество жиров и углеводов в пище сбалансировано. В отсутствие углеводов или при нарушении их использования концентрация оксалоацетата снижается. В таких случаях дальнейший метаболизм ацетил-CoA идет по пути образования ацетоацетата и D-гидроксибутирата, которые называют кетоновыми телами (рис. 13).

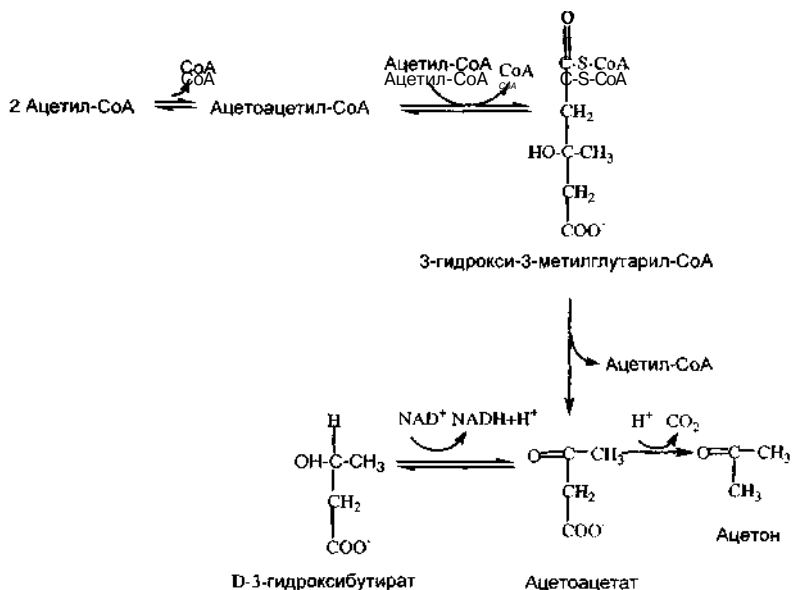


Рис. 13. Образование кетоновых тел в печени [6]



Рис. 13. Образование кетоновых тел в печени [6]

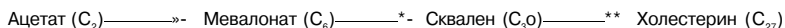
При восстановлении ацетоацетата в митохондриальном матриксе образуется 3-гидроксибутират. Из митохондрий печени эти соединения диффундируют в кровь и переносятся к периферическим тканям. Ацетоацетат и 3-гидроксибутират выполняют роль дыхательного топлива и являются важными источниками энергии. Так, сердечная мышца и корковый слой почек предпочитают использовать ацетоацетат. Мозг, для которого предпочтительным источником энергии является глюкоза, в условиях голодания или при диабете способен адаптироваться к использованию ацетоаце-





Мевалонат является предшественником сквалена,  $C_{30}$ -углеводорода, состоящего из шести изопреновых единиц. Дальнейшие реакции циклизации сквалена при участии NADPH и молекулярного кислорода и последующее удаление трех металльных групп приводят к образованию холестерина (*Chl*).

Таким образом, схематически синтез холестерина можно представить следующим образом;



Холестерин может поступать с пищей или синтезироваться *de novo*. Скорость образования холестерина в большой степени зависит от количества холестерина, потребляемого с пищей, так как холестерин подавляет синтез 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы - фермента, катализирующего синтез мевалоната.

В синтезе холестерина из сквалена и в превращении холестерина в стероидные гормоны и желчные кислоты очень важную роль играют реакции гидроксирования. Все эти реакции идут при участии NADPH и  $O_2$ , причем атом кислорода гидроксильной группы происходит из  $O_2$ . Второй атом кислорода восстанавливается до воды. Ферменты, катализирующие подобные реакции, называются монооксигеназами. Активация молекулярного кислорода обеспечивается системой, содержащей цитохром P450. Цитохром P450 является конечным компонентом цепи переноса электронов, обнаруженной в митохондриях надпочечников и в микросомах печени. Роль этой системы прежде всего в гидроксировании, а не в окислительном фосфорилировании.

#### Образование витамина D

Холестерин является предшественником витамина D, играющего центральную роль в метаболизме кальция и фосфора. Провитамин  $D_3$ , 7-дегидрохолестерин подвергается фотолизу под действием ультрафиолетового света, превращаясь в превитамин  $D_{31}$  который спонтанно изомеризуется в витамин  $D_3$ . Витамин  $D_3$  (холекальциферол) превращается в активный гормон (1,25-диоксикальциферол) в результате реакции гидроксирования, происходящей в печени и почках [5].

#### Образование желчных кислот

В печени из холестерина синтезируются первичные желчные кислоты: холевая и хенодеоксихолевая. Из этих кислот в кишечнике под воздействием бактериальной микрофлоры в результате реакций деконъюгации и деаглоксирования происходит образование вторичных желчных кислот из деоксихолеовой кислоты в печени и кишечнике образуется урсодеоксихолевая - третичная гидрофильная желчная кислота, которая составляет не более 5 % от общего пула желчных кислот (рис. 16).

До 90-95% желчных кислот реабсорбируется в основном в дистальном отделе подвздошной кишки, эта часть, которая миновала илеоцекальный клапан, - в толстой кишке. Таким образом, осуществляется энтерогепатическая циркуляция желчных кислот.

Желчные кислоты представляют собой амфипатические вещества, что связано с их молекулярной структурой, которая включает гидрофобную часть (представлена стероидным кольцом и боковой цепью) и гидрофильную часть, определяемую числом и позицией гидроксильных групп и карбоксильной группой на боковой цепи.

По возрастанию гидрофобных свойств желчные кислоты располагаются в следующем порядке: холевая (3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ ) > УДХК(3 $\alpha$ , 7 $\beta$ ) > хенодеоксихолевая (3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ ) > деоксихолевая (3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ ) > литохолевая (3 $\alpha$ ). Этот порядок одновременно определяет и увеличение токсичности желчных кислот: именно гидрофобные (соответственно липофильные) свойства обеспечивают проникновение желчных кислот в липидные слои, прежде всего в мембраны, как плазматические, так и мембраны митохондрий, что вызывает изменение их функционирования и в конечном итоге гибель клетки.



Рис. 16. Образование желчных кислот [14]

#### Синтез и секреция липопротеинов

Холестерин, триглицериды и другие липиды транспортируются жидкостями организма с помощью ряда липопротеинов, которые классифицируются по плотности в порядке ее возрастания: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины низкой плотности (ЛНП) и липопротеины высокой плотности (ЛВП).

Липопротеины синтезируются и секретируются печенью и кишечником. Они состоят из гидрофобного липидного ядра, окруженного полярными липидами и оболочкой из апобелков. Эти комплексы сольбилизируют сильногидрофобные липиды. Кроме того, белки, входящие в состав этих комплексов, несут сигналы, регулирующие поступление определенных липидов в специфические ткани-мишени и выход липидов из этих тканей. Хиломикроны переносят триацилглицеролы, холестерин и другие липиды пищи из кишечника в жировую ткань и печень. ЛОНП синтезируются главным образом в печени и доставляют новосинтезированные триацилглицеролы к жировой ткани. Роль ЛНП заключается в переносе холестерина (в виде эфира линолевой кислоты) к периферическим тканям и регуляции синтеза холестерина в этих тканях. При нарушении липидного обмена происходит увеличение концентрации ЛНП в плазме крови, и холестерин откладывается в тканях и, что более опасно, на стенках артерий, приводя к атеросклерозу. ЛВП синтезируются в печени и переносят холестерин от периферических тканей к печени (8; 14).

### **Запасание витаминов в печени**

В печени хранятся некоторые водорастворимые витамины - В, С, никотиновая кислота, В12 (цианкобаламин) и фолиевая кислота. Однако главные витамины, запасаемые в печени, это жирорастворимые витамины А, D, Е и К.

### **Запасание минеральных веществ**

Наряду с железом и калием в печени хранятся минеральные вещества, необходимые в очень малых количествах (микроэлементы), такие как медь, цинк, кобальт и молибден. Железо хранится в виде ферритина - комплекса железа с Р-глобулином. Железо освобождается при разрушении в печени старых эритроцитов и хранится до тех пор, пока не потребуются для образования новых эритроцитов в костном мозге.

### **Разрушение эритроцитов и гемоглобина**

Время жизни эритроцитов составляет около 110 дней. К концу этого периода они стареют и разрушаются макрофагами ретикулоэндотелиальной системы печени, селезенки и костного мозга. Гемоглобин расщепляется на гем и глобин. Глобин расщепляется на составляющие его аминокислоты, которые используются в соответствии с потребностями. От гема отщепляется железо, а остающиеся пиррольные кольца образуют зеленый пигмент биливердин, который превращается в билирубин - желтый пигмент, входящий в состав желчи. Желчные пигменты - это продукты, подлежащие удалению из организма.

Бактерии и другие патогенные организмы удаляются из крови купферовскими клетками, а токсины, которые они выделяют, обезвреживаются в результате ферментативных реакций, происходящих в гепатоцитах. Обезвреживание токсинов происходит путем реакций окисления, восстановления, метилирования или конденсации с другой органической или неорганической молекулой. Важную роль в детоксикации полициклических ароматических углеводородов играют реакции гидроксирования, катализируемые монооксигеназами. Введение гидроксильных групп позволяет присоединить к этим молекулам полярные группы, которые увеличивают растворимость модифицированных ароматических молекул. После детоксикации эти вещества выводятся почками.

Однако действие системы  $P_{50}$  не всегда полезно для организма, так как именно этим путем наиболее мощные канцерогены превращаются в химически активную форму.

Особенности строения делают печень чрезвычайно чувствительной к действию токсинов. Зона, окружающая центральную вену, характеризуется низкой активностью белка и гликогенсинтезирующих процессов. Однако гепатоциты этой зоны содержат высокие концентрации ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, прежде всего NADPH-цитохромредуктазный комплекс. Ферменты и ферментные комплексы локализованы на мембранах гладкого эндоплазматического ретикула гепатоцитов. Индукторы метаболизма ксенобиотиков одновременно увеличивают массу эндоплазматического ретикула.

## **КРОВЬ**

В отличие от всех других тканей, клетки крови взвешены в жидкой среде и циркулируют в замкнутой системе кровеносных сосудов. Кровь почти на 50% состоит из жидкой фазы (плазмы), содержащей кроме белков множество низкомолекулярных соединений. Эритроциты (красные кровяные клетки) составляют 45% объема крови, 5% занимают тромбоциты и лейкоциты. В 0,1 мл крови содержится около 500 эритроцитов, 25 тромбоцитов и 1 лейкоцит. Название «эритроцит» (erithros - красный) обусловлено присутствием в клетках красного пигмента - гемоглобина. Лейкоциты (leukos - белый) при центрифугировании образуют слой белого цвета над осадком эритроцитов. Тромбоциты (trombos - тромб) получили название по их способности формировать сгустки крови. При свертывании крови образуется жидкость, названная сывороткой, в отличие от плазмы, она не содержит ряд белков, участвующих в свертывании крови. К основным функциям крови относятся:

- 1) транспорт кислорода от легких к тканям и перенос углекислого газа от тканей к легким;

- 2) транспорт поглощенных организмом питательных веществ;
- 3) перенос конечных продуктов метаболизма в почки, кожу, легкие, кишечник для последующего их выведения;
- 4) поддержание в организме нормального кислотно-щелочного равновесия;,
- 5) регуляция баланса воды между циркулирующей жидкостью и тканевой жидкостью;
- 6) регуляция температуры тела путем равномерного распределения тепла;
- 7) защита от инфекций (осуществляется лейкоцитами и циркулирующими в плазме антителами), защита от кровотечений (свертывающая система крови);
- 8) регуляция метаболизма (транспорт сигнальных молекул);
- 9) транспорт различных метаболитов, в том числе и с помощью транспортных белков;
- 10) интегральная функция (связывание различных отделов организма).

## **Плазма крови**

Плазма крови - это водная транспортная фаза для питательных веществ и продуктов метаболизма, доставляемых в ткани, гормонов, неорганических ионов и конечных продуктов, выводимых из организма. Очень часто для транспорта плохо растворимых в воде соединений используются белки плазмы. Так как белки, в силу их высокой молекулярной массы, не проходят через почечный барьер, они переносят плохо растворимые в воде вещества к органам (чаще всего к печени), где эти вещества конъюгируют с глюкуроновой кислотой, образуя парные соединения, растворимые в воде. В печени синтезируются все белки для транспорта эндогенных липидов. Плазма крови содержит иммуноглобулины, некоторые ферменты, и низкомолекулярные соединения (глюкоза, фосфолипиды, холестерин, лактат, кетоновые тела, аминокислоты, мочевина, мочевая кислота и некоторые другие).

При фракционировании белки плазмы делятся на три основные группы: фибриноген, альбумин и глобулин. Белки плазмы поддерживают внутрисосудистое коллоидно-осмотическое давление, которое предотвращает слишком большой выход жидкости из сосудов во внесосудистое тканевое пространство. Наибольший вклад во внутрисосудистое коллоидно-осмотическое давление вносит альбумин, его концентрация в плазме выше, чем концентрация двух других главных белков.

### **Белки плазмы крови**

Альбумин синтезируется в печени, его молекулярная масса составляет 69000 дальтон, а единственная цепь состоит из 610 аминокислотных остатков. Важная роль альбумина заключается в том, что он является молекулой-переносчиком. С его помощью осуществляется транспорт билиру-

бина, жирных кислот, многих лекарственных соединений. Молекула альбумина содержит лиганд-связывающие высокоспецифичные участки, что позволяет ей транспортировать вещества, содержащиеся в плазме в следовых количествах. При снижении концентрации альбумина в плазме крови, сопровождающее некоторые патологические состояния наблюдается отек мягких тканей, связанный с понижением внутрисосудистого коллоидно-осмотического давления.

**Глобулин** сыворотки представляет собой сложную смесь белковых молекул, часто называемых  $\alpha$ -,  $\rho$ - и  $\gamma$ -глобулины. Данная классификация построена на электрофоретической подвижности глобулинов.

**Гликопротеины** содержат ковалентно связанные фрагменты олигосахаридов. Данные белки обнаруживаются во фракциях  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов. Многие протеины являются высокоспециализированными белками, например, иммуноглобулины.

**Липопротеины.** Белковая часть липопротеинов называется аполипопротеином или апобелком. В некоторых липопротеинах на ее долю приходится 60% (липопротеины высокой плотности), а в некоторых 1% (хиломикроны). Липопротеины состоят из липидного ядра и наружного слоя, сформированного фосфолипидами, холестерином и апобелками. Некоторые апобелки являются интегральной частью липопротеина и постоянно входят в его состав, другие могут свободно передвигаться. В состав липопротеинов плазмы входят один или несколько белков или полипептидов, которые называются апобелками. Апобелки А-I (28000 дальтон) и А-II (17400 дальтон) входят в состав липопротеинов высокой плотности. Апобелки типа В интегрированы в липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности и липопротеины средней плотности. Однако существуют различия в аминокислотном составе и молекулярной массе, например, апобелок В хиломикронов (В-48, 200000 дальтон) меньше апобелка В-100 (350000 дальтон) липопротеинов низкой плотности и имеет другой аминокислотный состав. Различия заключаются еще и в месте синтеза апобелков. В-48 синтезируется в кишечнике, а В-100 - печени. Апобелки С-I и С-II представляют собой небольшие полипептиды, которые свободно могут переходить от одного липопротеина к другому. Кроме того, С-II является активатором внепеченочной липопротеинлипазы и участвует в освобождении кровотока от триацилглицеролов.

Кроме апобелков А, В и С в плазме крови идентифицирован апобелок Е (10% от общего состава аминокислот в нем составляет аргинин). В целом, липопротеины служат переносчиками различных липидов и соединений не растворимых в водной фазе плазмы

**Имуноглобулины.** Важнейшими компонентами плазмы крови являются иммуноглобулины, или антитела. Термин «глобулин», как уже отмечалось, относится к ранней системе классификации: так обозначали белок, растворимый в солевом растворе. Существует несколько классов иммуноглобулинов,

одним из которых является IgG, вырабатываемый клетками в больших количествах при длительном контакте с антигеном. Молекула IgG имеет Y-образную форму и состоит из четырех полипептидных цепей: двух одинаковых легких L и двух тяжелых H, соединенных дисульфидными связями (рис. 17).

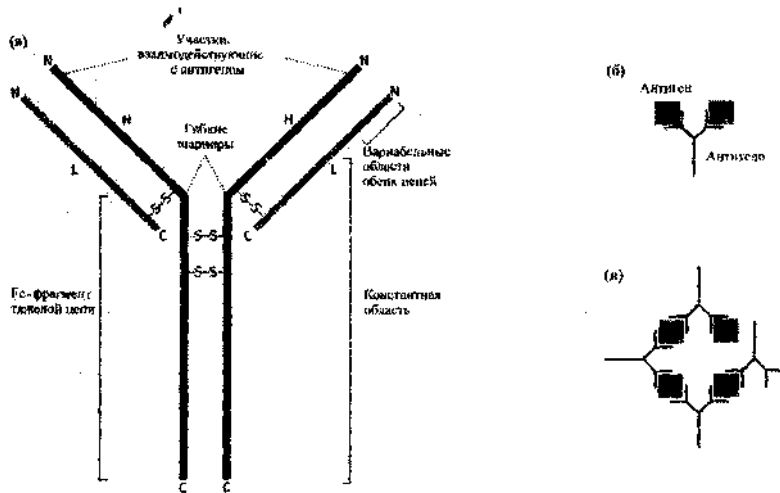


Рис. 17. (а) Молекула IgG. Молекулы IgM и IgA отличаются Fc-ферментами, но схожи в варибельной части. Н - тяжелая цепь; L - легкая. N и C соответственно обозначают amino- и карбокси- концы полипептида. Фрагмент Fc - C-концевая часть H цепей, ковалентно связанных в один домен S-S-связями. В названии отражена способность фрагмента (F) - одного из продуктов катализируемого папаином гидролиза молекулы антитела в области гибких шарниров - к кристаллизации (C).

(б) Поперечная связь антигена с отдельными специфическими эпитопами.

(в) Антигены с множественными антигенными детерминантами образуют с антителом поперечносшитый нерастворимый кластер [9]

N-концы L- и H-цепей содержат варибельные области, именно эти области двух цепей формируют антиген-связывающий участок на каждом луче. Связывание с антигеном осуществляется за счет нековалентных связей. Таким образом, антитело имеет два идентичных антиген-связывающих центра и может образовывать с молекулами антигена поперечную связь, этому также способствуют гибкие "шарнирные" области молекулы. Аналогичная структура свойственна и другим иммуноглобулинам. Некоторые из них, такие как IgM, состоят из пяти субъединиц, каждая из которых очень похожа на молекулы IgG. Молекула IgG бивалентна, она содержит два идентичных



участка связывания, каждый из которых может связываться с одним и тем же эпитопом (специфическая часть антигена, узнаваемая антителом).

Большинство вырабатываемых антител содержит множественные участки узнавания различных эпитопов данного антигена, поэтому взаимодействие антител с антигенами приводит к образованию множества молекул, которые активируют систему комплемента (комплекса белков крови, дополняющих действие антител в лизисе инвазивных клеток). Существует пять основных классов иммуноглобулинов, отличающихся один от другого константными областями H-цепей, ответственными за физиологическую функцию антител. Первым из синтезирующихся в организме антител является IgM. Это мультисубъединичная форма антитела с 10 антиген-связывающими участками особенно эффективна при обезвреживании вирусов и бактерий. IgM участвует в активизации комплемента и обеспечении фагоцитоза. Повторные введения того же антигена приводят к пассивному образованию IgG, который активирует систему комплемента и эффективно переносится через плацентарный барьер. IgA представляет первую линию защиты организма, так как вместе со специфическим секреторным пептидом транспортируется в слизистый слой кишечника, дыхательной системы, а также секретируется в молоко. IgE участвует в выделении гистамина и способствует развитию симптомов аллергии в присутствии специфического антигена или аллергена. IgE может приводить к синтезу фактора активации тромбоцитов, вызывающего их агрегацию. Функции IgD неизвестны.

Кроме основных рассмотренных типов белков плазма крови содержит также металлсвязывающие белки, например, трансферрин, а также ряд ферментов (фосфатазы, липазы, лактатдегидрогеназу, трансаминазы, ферроксидазу, креатинкиназу и др.). При разрушении тканей или при нарушении структуры мембран внутриклеточные ферменты высвобождаются во внутриваскулярное пространство. В таких случаях их каталитическая активность может служить количественным показателем степени повреждения тканей. Динамика активности ферментов плазмы крови может служить ранним диагностическим признаком паталогического процесса.

### **Свертывание крови**

Прекращение кровотечения после травматического повреждения кровеносных сосудов называется гемостазом. Выделяют четыре фазы гемостаза:

- 1) сокращение кровеносного сосуда. При этом уменьшается кровоснабжение дистальной от травмы области;
- 2) образование в месте повреждения рыхлой тромбоцитарной пробки или белого тромба;
- 3) формирование красного тромба;
- 4) частичное или полное растворение сгустка.

Процесс коагуляции (свертывания крови) относится к защитным ферментативным механизмам организма. С химической точки зрения, первоначальный сигнал очень слаб, а физиологический ответ на повреждение сосуда должен быть быстрым и массивным. В этом случае биохимическое усиление сигнала достигается с помощью каскада реакций. Свертывание крови можно рассматривать как совокупность двух процессов: каскадно развивающейся активности фермента, образующего сгусток, и образование самого сгустка. Каскадная активность основана на ограниченном протеолизе: неактивные предшественники протеиназ активизируются после того, как в их молекулах произошел разрыв определенных пептидных связей. Все необходимые предшественники протеиназ находятся в крови в неактивном состоянии, до момента повреждения стенок сосудов. Номенклатура факторов свертывания очень сложна, так как она не соответствует очередности участия факторов в процессе коагуляции. И по своей химической природе фактор может являться ферментом, либо аллостерическим регулятором (фактор IV -  $\text{Ca}^{2+}$ ), либо рецепторным белком (фактор V - Ас-глобулин).

#### Факторы свертывания крови

**Фактор I - фибриноген** - гликопротеин с молекулярной массой около 340000 дальтон, состоящий из 2946 последовательных аминокислот, представляет собой димер, в каждой субъединице которого содержатся три полипептидные цепи, соединенные дисульфидными мостиками. Фактор I в том виде, в каком он вырабатывается паренхиматозными клетками печени поступает в кровь и называется фибриногеном А, в отличие от фибриногена В, который осаждается из плазмы витамином К (производным р-нафтохинона). Под действием тромбина фибриноген превращается в нерастворимый в крови фибриллярный белок — фибрин, основное вещество (субстрат) тромба (сгустка).

В результате увеличения концентрации фибриногена в крови резко повышаются скорость оседания эритроцитов, вязкость крови, но не усиливается гемокоагуляция. Уменьшением количества фибриногена А ниже 1 г/л иногда обусловлены кровотечения (гипофибриногенемия).

Гипо- и афибриногенемия (полное отсутствие фибриногена в крови) бывают врожденными и приобретенными. Встречается и дисфибриногенемия — состояние, когда под действием тромбина фибриноген крови не превращается в фибрин, вследствие функциональной неполноценности молекулы фибриногена.

Фибриноген под влиянием тромбина превращается в фибрин по типу протеолитического дробления молекулы фибриногена. Вначале тромбин отщепляет от молекулы фибриногена 2 пептида А, образуя дез-А-мономеры фибрина (неполноценные мономеры фибрина). Затем отщепляются 2 пептида В, и возникают дез-АВ-мономеры, или полные мономеры фибри-

на. Оставшаяся молекула фибриногена - фибрин-мономер. Эта молекула приобретает способность соединяться с себе подобными и образовывать фибрин-полимер, который представляет гель (или сгусток). Сборка мономеров фибрина проходит этапы формирования димеров, из которых при продольном и поперечном сшивании образуются полимеры фибрина - протофибриллы, а затем нити фибрина. Тромб из такого фибрина легко растворяется фибринолизинем и потому не может обеспечить полноценный гемостаз. Это нередко бывает причиной кровоточивости и плохого заживления ран. Подобный фибрин называется растворимым (фибрин S, soluble). Полноценным, то есть устойчивым к фибринолизину, он может стать под действием фибриназы (фактора XIIIa). Образовавшийся фибрин называется нерастворимым фибрином (фибрин I, insoluble).

Фактор II - *протромбин* - относится к эуглобулинам. Под действием протромбиназы образуются  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -тромбины.  $\alpha$ -Тромбин обладает сильной свертывающей активностью в отношении фибриногена, но быстро нейтрализуется антитромбином III.  $\beta$ -Тромбин резистентен по отношению к гепарину и АТ III.  $\gamma$ -Тромбин не имеет свертывающей активности, но ему присуще эстеразное и фибринолитическое действие.

Фактор II синтезируется в печени при участии витамина K. Если нарушается функция печени, концентрация протромбина в крови снижается. Уровень протромбина, или его функция, снижается при эндо- или экзогенной недостаточности витамина K, когда синтезируется неполноценный протромбин (белки PIVKA). Скорость свертывания крови нарушается лишь при уменьшении концентрации протромбина ниже 40 %. Повышенный уровень фактора II способствует развитию тромбозов. Как правило, гиперпротромбинемия остается фактором риска, если появляется активная протромбиназа, снижаются активность антитромбина III и гепарина, а также угнетен фибринолиз.

Существенной особенностью факторов протромбинового комплекса является зависимость их активности от участия в их синтезе витамина K.

При его участии вырабатываемые в печени факторы имеют гамма-карбоксигруппировки, которые осуществляют реакцию с отрицательными группами тромбопластина через кальциевые мостики. Такая реконфигурация неактивного фактора обеспечивает ему раскрытие собственного активного центра, и таким образом происходит превращение в активную форму.

Фактор III - *тканевый тромбопластин* (неактивная тканевая протромбиназа, апопротеин C - термостабильный липопротеид). Разрушается при 75 °С. Его много в легких, тканях мозга, сердца, кишечника, матки, в эндотелии. Он, в основном, участвует в локальном гемостазе. При контакте с плазменными факторами (Vila, IV) способен активировать фактор X

(это внешний путь формирования протромбиназы). Из форменных элементов тканевый тромбопластин могут синтезировать только моноциты.

Фактор IV - *ионы кальция* - имеет первостепенное значение для активации протромбиназы и превращения протромбина в тромбин. Ускоряет фибриноген-фибриновую реакцию. Ионы кальция необходимы для взаимодействия факторов свертывания с фосфолипидной поверхностью клеток. У здоровых людей фактор IV определяется в концентрации 0,8-1,75 ммоль/л.

Кальций способен связывать гепарин, благодаря чему свертывание крови ускоряется. Без кальция нарушается агрегация тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка. Ионы кальция ингибируют фибринолиз.

Фактор V — *проакселерин, лабильный фактор, или Ас-глобулин*, — образуется в печени, но, в отличие от других печеночных факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX и X), его синтез не зависит от витамина K. Термолабилен, не адсорбируется серноокислым барием. Проакселерин плохо сохраняется в консервированной крови. Он необходим для образования внутренней протромбиназы, при этом заметно активирует фактор X, и для превращения протромбина в тромбин, когда в комплекс включаются фактор Xa, Ca<sup>2+</sup> и фосфолипид. Во время свертывания крови фактор V потребляется, как и фактор II, поэтому в сыворотке не обнаруживается. В случаях дефицита фактора V в различной степени нарушаются внешний и внутренний пути образования протромбиназы.

Фактор VI - *акселерин, или сывороточный Ас-глобулин*, - активная форма фактора V. В связи с тем, что отдельным фактором признается только неактивная, профакторная, форма коагулянта, акселерин исключен из употребления и номенклатуры факторов свертывания.

Фактор VII - *проконвертин, или конвертин* - синтезируется в печени при участии витамина K, долго остается в стабилизированной крови, хорошо переносит нагревание, поэтому называется стабильным фактором. Факторы XII, Xa, калликреин могут превращать фактор VII в VIIa и в основном способствуют образованию тканевой протромбиназы и превращению протромбина в тромбин. Фактор VII в циркулирующей крови активирует фактор X. Это действие усиливается после активации проконвертина тканевым тромбопластином. У больных с поражением печени и у подвергаемых лечению антикоагулянтами непрямого действия активность фактора VII снижается. Врожденным недостатком фактора VII обусловлено развитие геморрагического диатеза. Фактор VII, подобно факторам XIIa, XI, X, IX, Па и калликреину, является сериновой протеазой с аргинин-эстеразной активностью.

Фактор VIII - *антигемофильный глобулин А*, или *плазменный тромбопластический фактор А*, - относится к сложным гликопротеидам. Место его синтеза точно не установлено. Доказан синтез фактора VIII в печени, селезенке, клетках эндотелия, лейкоцитах, почках. Антигемофильный глобулин А быстро инактивируется при 20° и 37 °С. Он стабилен несколько часов при +4 °С и несколько недель при —20 °С. Быстро исчезает из консервированной крови. Фактор VIII дольше активен в присутствии цитрата натрия при рН 6,2-6,9, но быстро теряет активность в среде с ЭДТА. Он не адсорбируется на сульфате бария и гидроокиси алюминия. Этим пользуются для отделения фактора VIII от факторов II, VII, IX и X. В крови этот фактор циркулирует в виде комплекса из трех субъединиц, обозначаемых VIII<sub>к</sub>- (коагулирующая единица), VIII-АТ (основной антигенный маркер) и VIII-фВ (фактор Виллебранда, связанный с VН-АТ). VIII-фВ регулирует синтез коагулянтной части антигемофильного глобулина - VIII<sub>Р</sub>. При свертывании крови фактор VIII остается в неактивном состоянии.

Фактор IX - *Кристалмас-фактор, антигемофильный глобулин В, плазменный тромбопластиновый компонент* (plasma thromboplastin component - PTC) - образуется в печени. В процессе свертывания крови фактор IX не потребляется и остается в сыворотке еще в более активном состоянии, чем в плазме.

Фактор X - *фактор Стюарта-Прауэра* - гликопротеин с массой молекулы 54200-56000 дальтон. Вырабатывается в печени в неактивном состоянии при участии витамина К и состоит из двух полипептидных цепей: тяжелой (с молекулярной массой 38000 дальтон), на которой находится активный центр, и легкой - с остатком карбоксиглутаминовой кислоты, необходимой для присоединения к фосфолипидам. Быстро денатурирует при 56 °С. В консервированной крови при 4 °С сохраняется 2 месяца. Для обеспечения гемостаза достаточно 10 % фактора X.

Фактор X активируется трипсином и ферментом из яда гадюки Рассела. Фактор X трансформируется в X<sub>а</sub> под действием солевых растворов с высокой ионной силой.

Для приобретенного или врожденного недостатка фактора X характерно удлинение протромбинового времени, нормализующегося "старой" сывороткой. Вследствие врожденного недостатка фактора X, наследуемого по неполному аутосомному типу, возникает болезнь Стюарта-Прауэра, которая встречается как у мужчин, так и у женщин. Наклонность к кровоточивости определяется только у гомозиготных особей.

Фактор XI - *РТА (plasma thromboplastin anticedent)* - плазменный предшественник тромбопластина, гликопротеин с массой молекулы 160000 дальтон. Термоллабилен разрушается при 56 °С. В крови здоровых людей его

содержится 50-185 %. На 2/3 остается в плазме после адсорбции гидроокисью алюминия или серноокислым барием. В процессе свертывания крови не потребляется, поэтому обнаруживается в большом количестве в сыворотке.

Активная форма этого фактора (XIa) образуется при участии факторов XIIa, Флетчера и Фитцджеральда-Фложе. Форма XIa активирует фактор IX, который превращается в фактор IXa. Эта реакция осуществляется и трипсином в присутствии ионов кальция.

Врожденная недостаточность фактора XI наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Эта недостаточность выявляется у мужчин и женщин. Кровоточивость в основном отмечается после травм и операций.

Фактор XII - *фактор контакта Хагемана* - соединение с массой молекулы 80000 дальтон. Фактор XII вырабатывается в неактивном состоянии. Место его синтеза не известно. В лабораторных условиях активируется при соприкосновении с поверхностью стекла, каолина, целита, асбеста, углекислого бария; а в организме — при контакте с кожей, волокнами коллагена, хондроитинсерной кислотой, мицеллами насыщенных жирных кислот, бактериальными липополисахаридами, содержащими радикалы жирных кислот, эндотоксином, адреналином и норадреналином.

Фактор Хагемана - "инициатор" внутрисосудистой коагуляции, активирует прекалликреины плазмы, которые превращаются в ферменты калликреины, освобождающие кинины, и служит активатором фибринолиза. Калликреин активирует фактор XII в 10 раз сильнее, чем плазмин и фактор XIa. В жидкой среде фактор Флетчера оказывается наиболее важным активатором фактора Хагемана. В крови есть ингибитор активного фактора Хагемана.

Врожденный дефицит фактора XII наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Фактор XIII - *фибринстабилизирующий фактор, фибриназа, фактор Лаки-Лоранда* -  $\alpha$ 2-гликопротеид с массой молекулы 300000-340000 дальтон. Менее термостабилен, чем фибриноген. Определяется в сосудистой стенке, тромбоцитах, эритроцитах, почках, легких, мышцах, плаценте. В плазме находится в виде профермента, соединенного с фибриногеном. Фактор XIII под влиянием тромбина превращается в активную форму (XIIIa). В крови здоровых людей его содержится 80-120% (сгусток растворяется за 50-100 с). 10% фибриназы обеспечивают полноценный гемостаз, 2% этого фактора достаточны для остановки кровотечения.

Тромбы, образовавшиеся в присутствии фибриназы, очень медленно подвергаются лизису. Если активность фактора XIII снижается, сгустки очень быстро распадаются, даже когда фибринолитическая активность крови нормальная.

Установлено, что снижение активности фибриназы сопровождается уменьшением адгезивности и афегаии кровяных пластинок, и наоборот - при повышении активности фибриназы эти свойства тромбоцитов повышаются.

**Фактор Флетчера** — *плазменный прекалликреин*, участвующий в реакциях коагуляции в контактной фазе. Если фактора Флетчера нет в организме, нарушается общее время свертывания, хотя факторы I - XIII содержатся в крови в пределах нормы. При этом замедляется внутренняя система активации протромбина во время контакта плазмы со стеклом, каолином. Фактор Флетчера активирует факторы VII и IX. Тем самым он связывает внутреннюю и внешнюю системы активации фактора X. Прекалликреин трансформируется в калликреин под влиянием фактора XIIa.

Дефицит фактора Флетчера, подобно недостатку фактора Хагемана, клинически ничем не проявляется.

**Фактор Фитцджеральда (Фитцджеральда-Фложе)** - *высокомолекулярный кининоген плазмы (BM-кининоген)*, который переводится калликреином в кинин и участвует в активации фактора XI, ускоряя действие на последний фактора XIIa. В процессе свертывания крови этот фактор не потребляется. Его активность не снижается под влиянием не прямых антикоагулянтов.

Если фактора Фитцджеральда нет в организме, нарушается активация внутренней системы каолином. Недостаток фактора Фитцджеральда обнаруживается у больных случайно, потому что у них не бывает геморрагического диатеза.

**Фактор Виллебранда (VIII:FW, или VIII:фВ)** - крупномолекулярный компонент фактора VIII с молекулярной массой 1500000-2000000 дальтон, вырабатывается в эндотелии, выделяется в кровоток, в котором объединяется с коагуляционной частью фактора VIII (VIII:C, VIII:K), образуя полноценный 2-молекулярный комплекс - фактор VIII свертывания, или антигемофильный глобулин А. Часть фактора Виллебранда из эндотелия перемещается в субэндотелий и соединяется там с коллагеновыми волокнами и микрофибриллами, в которых находятся центры для связывания фактора Виллебранда. VIII<sup>^</sup>В несет в себе главный антигенный маркер фактора VIII, обозначаемый как VIII:Ag или VIII:EAf. Он также называется ристоцетин-кофактор (RiCoF). VIII: фВ необходим для адгезии тромбоцитов к субэндотелию. Именно через него тромбоциты адгезируются к коллагеновым волокнам и микрофибриллам. Благодаря связыванию VIII:Ag — VIII :фВ облегчается распластывание, а не адгезия тромбоцитов. Доказано также, что VIII<sup>^</sup>В стимулирует организм синтезировать коагуляционный компонент фактора VIII (VIII: K).

Все факторы организованы в систему, условно поделенную на внешний и внутренний путь формирования протромбина и тромбина (рис.18). Она имеет каскадное построение, что означает как многократное усиление ответа на первичный сигнал, так и строгую последовательность течения всего цикла реакций, когда продукт одной реакции служит катализатором другой.

Условно выделены **внешний механизм** образования тромбина, имеющий защитный характер при травме сосуда, и **внутренний механизм**, который имеет многопричинную активацию, и поэтому любые патологические состояния могут дать ему пусковой импульс.

Объединяющим и тот, и другой механизм фактором является необходимость участия в каскаде фосфолипидных мицелл и ионов кальция. Основным источником фосфолипидов для внешнего пути является тканевый тромбопластин-фосфолипопротеин, смешивающийся с кровью при травме. Белковыми участниками внешнего процесса являются факторы VII, IX, X и II (протромбин). Основным источником фосфолипидов внутреннего пути являются тромбоциты и эндотелиоциты. Активаторами белковых участников этого пути - факторов XII и XI - являются чужеродные поверхности, циркулирующие иммунокомплексы, калликреин-кининовая система, токсины, антифосфолипидные антитела и т.д. Независимо от начальной фазы оба пути затем вливаются в общий каскад, катализируемый факторами VIII и V. Финальным этапом является превращение протромбина в тромбин с последующей этапной полимеризацией фибриногена (рис. 18).

Как внешний, так и внутренний путь образования тромбина могут быть спровоцированы взаимодействием с измененной эндотелиальной выстилкой.

### **1. Внутренний механизм свертывания крови**

При повреждении эндотелиального слоя сосудов обнажаются коллагеновые волокна. Первой реакцией на это будет агрегация тромбоцитов в местах повреждения. Пусковым механизмом для образования тромба является адсорбция на поврежденной поверхности ряда белков крови, что приводит к взаимной аутокаталитической активности двух протеиназ, одна из них (фактор XII) запускает трехэтапный каскад реакций, результатом которого является активация еще одной протеиназы - фактора X. Фактор X, в свою очередь, активирует протромбин, превращая его в главный фермент свертывания крови - протеиназу тромбин. Именно тромбин непосредственно участвует в образовании сгустков крови (тромбов). Термин «внутренний механизм» отражает тот факт, что все компоненты свертывания крови находятся в ней самой, кровь, например, может свертываться и вне организма.



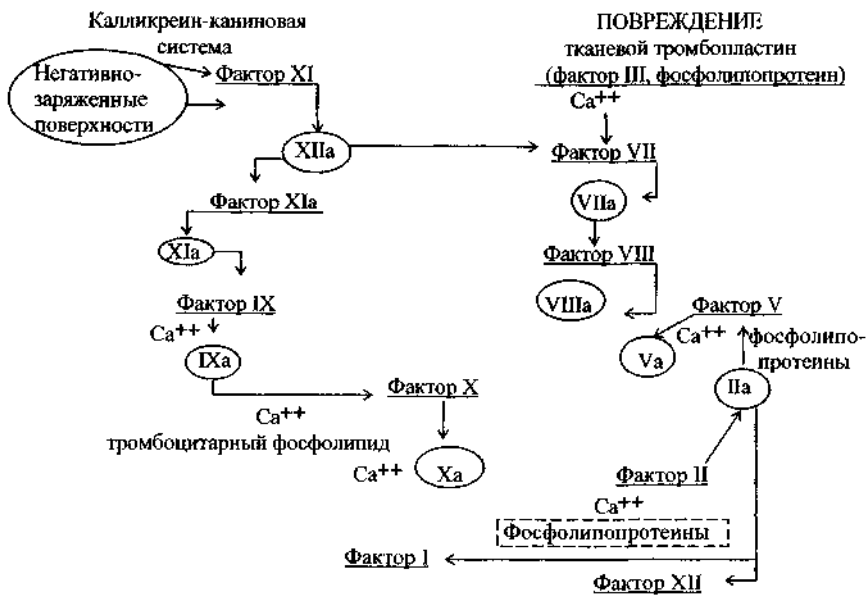


Рис. 18. Схема свертывания крови [10]

Рис. 18. Схема свертывания крови [10]

## 2. Внешний механизм свертывания крови

На внешнем пути сигнал проходит не от поврежденных сосудов, а от поврежденных тканей. Этим сигналом служит белковый комплекс, называемый тканевым фактором. Суть его действия заключается в активации протеиназы (фактор VII), которая затем активизирует фактор X.

Внешний и внутренний механизм свертывания соединяются на стадии активации фактора X. На конечном общем этапе происходит переход протромбина в тромбин и катализируемое тромбином превращение фибриногена в фибрин тромба.

## Антитромбиновая система

Антитромбиновая система крови представлена своими главными компонентами - антитромбином III (АТ III) и эндогенным гепарином.

Антитромбиновая активность крови действует как система «плавающих ловушек», исключительно на тромбин. Если главный активатор свертывания еще только должен появиться в крови в результате каскада превращений, то антитромбин III всегда находится в кровотоке, и его функция рассчитана на селективное связывание активированного протромбина, т.е. тромбина (рис. 19).

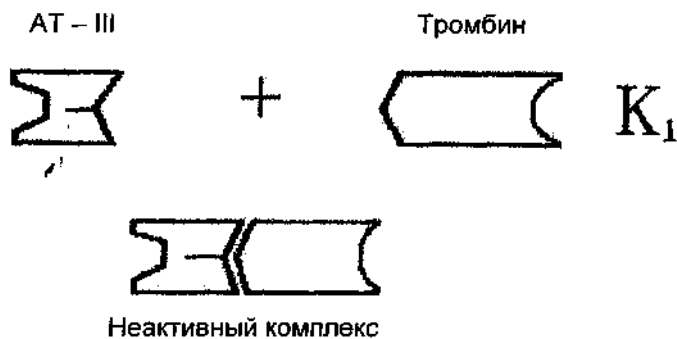


Рис. 19. Антитромбиновая активность крови [10]

Неактивный комплекс

Рис. 19. Антитромбиновая активность крови [10]

Несмотря на то, что в крови есть и другие сериновые протеазы - факторы свертывания, АТ III их не блокирует до тех пор, пока он не взаимодействует с гепарином, который в небольших количествах всегда есть в кровотоке здорового человека. В таком комплексе антитромбин инактивирует факторы Ха, IXa, XIa, XIIa и плазминоген.

Наличие в крови гепарина существенно для инактивации фактора ХНа, воспринимающего влияние других систем организма. В частности, наиболее существенным является этап образования комплекса, который взаимодействует с рецепторами нефиксированных клеток - тромбоцитов, а также фиксированных — тучными клетками, являющимися главным хранилищем гепарина и vasoактивных веществ - гистамина и серотонина.

### **Эритроциты**

Транспорт кислорода и углекислого газа осуществляется с помощью красных кровяных клеток - эритроцитов. В организме человека образуется 160 млн эритроцитов в минуту. Они циркулируют в крови 110 дней и затем разрушаются. Помимо основной кислородтранспортной функции, эритроциты участвуют в регуляции кислотно-щелочного равновесия, транспортируют и инактивируют многие гормоны и медиаторы, принимают участие в адсорбции и инактивации ядов. Зрелые эритроциты млекопитающих не имеют ядра и представляют собой сплюснутый двояковогнутый диск. Такая форма клетки поддерживается цитоскелетом и способствует усилению газообмена между эритроцитом и внеклеточной средой.

У эмбриона эритроциты образуются в печени и селезенке, у взрослых - в костном мозге плоских костей, в которых кроветворные стволовые клетки непрерывно размножаются и продуцируют предшественников всех типов клеток крови. Образование разных типов клеток крови регулируется

специфическими белками. Так, белок эритропоэтин, вырабатываемый в мозговом слое почек, стимулирует образование эритроцитов. Скорость образования эритропоэтина обратно пропорциональна парциальному давлению кислорода в ткани. При недостатке кислорода вырабатывается больше эритропоэтина и, следовательно, больше эритроцитов.

На разных стадиях эритроциты содержат ядро, однако, позднее у млекопитающих оно исчезает, и образуется незрелая красная клетка ретикулоцит, которая поступает в кровотоки. Ретикулоциты содержат мРНК и синтез белка в них происходит до тех пор, пока клетка в процессе созревания не превращается в эритроцит. При окрашивании клетки рибосомы и мРНК выглядят как темный пигментированный ретикулум. Отсюда и произошло название этих клеток - ретикулоциты. В зрелой клетке нет митохондрий, и для выработки энергии она использует гликолиз с образованием лактата. В зрелом эритроците активен пентозофосфатный путь, в ходе которого происходит восстановление NADPH.

### Гем и его синтез

Самой важной молекулой в доставке кислорода от легких к тканям является гемоглобин. Гемоглобин - это белок глобин, простетической группой которого является гем. Он представляет собой комплекс двухвалентного железа с протопорфирином (рис. 20). Последний образован четырьмя ирирольными кольцами: четыре замещенных пиррола связаны метиленовыми мостиками ( $=CH-$ ), так что создается система сопряженных двойных связей. Такая конъюгированная система двойных связей порфиринового кольца придает ему красноватый цвет.

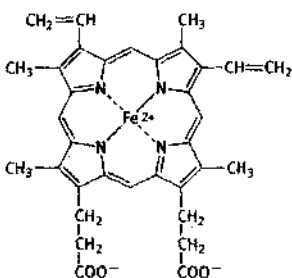


Рис. 20. Структура гемоглобина

Другие гемы, различающиеся своими боковыми цепями, обнаружены в цитохромах. В миоглобине гем расположен в углублении молекулы,

причем его гидрофильная часть обращена к поверхности, а гидрофобные группы - внутрь молекулы белка [9].

В геме четыре пиррольных атома N связаны с Fe<sup>2+</sup> (рис. 21), оставляя две из шести связей Fe<sup>2+</sup> свободными и доступными для других лигандов.

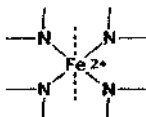


Рис. 21. Связывание Fe<sup>2+</sup> в геме



Рис. 21. Связывание Fe<sup>+</sup> в геме

Атом железа в геме может связываться с шестью лигандами: четыре связи заняты атомами пиррольного азота, а две другие расположены над и под плоскостью структуры [9].

### Синтез гема

Для синтеза гема необходимо только два исходных реагента: глицин и сукцинил-СоА. Эти вещества необходимы для синтеза аминоклевулиновой кислоты, реакцию образования которой катализирует фермент аминоклевулинатсинтаза (ALA-синтаза) (рис. 22).

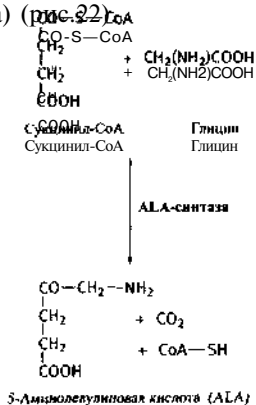


Рис. 22. Первая стадия синтеза гема, катализируемая 5-аминоклевулинатсинтазой (ALA-синтаза). Структуры приведены в неионизированной форме

5-аминолевулиновая кислота - единственный предшественник при синтезе порфирина. Две ее молекулы, использующиеся для образования пирроло-порфобилиногена (ПБГ), подвергаются дегидратации под действием ALA-дегидратазы (Рис. 23). Остальные стадии биосинтеза гема включают в себя соединение четырех молекул ПБГ в единую структуру, модификацию групп боковых цепей и образование хелатных комплексов с двухвалентным атомом железа. Промежуточными тетрапирролами на стадиях между образованием ПБГ и формированием гема являются бесцветные уро- и копропорфириногены (содержащие метиленовые мостики) и красный протопорфирин (содержащий метеновые мостики).

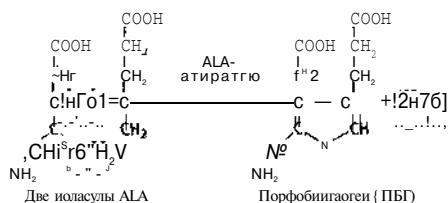


Рис. 23. Синтез порфобилиногена (ПБГ) - стадия дегидратации, катализируемая ALA-дегидратазой. Для простоты представлены неионизированные структуры. Порфобилиноген является монопирролом; гемоглобин - тетрапиррол [9]

Метаболический путь синтеза гема отличается тем, что первая реакция - синтез ALA - проходит внутри митохондрий, после чего ALA поступает в цитоплазму. Однако конечные три стадии снова протекают в митохондриях.

### Регуляция биосинтеза гема и доставка железа в эритроцит

Регуляция биосинтеза гема непосредственно связана с поступлением или хранением железа в клетке и может быть представлена рядом положений:

- 1) активность ALA-синтазы лимитирует весь процесс синтеза гема;
- 2) синтез ALA-синтазы, следовательно, и ее уровень регулируется количеством железа;
- 3) уровень железа зависит от количества рецептора трансферрина;
- 4) уровень железа по механизму обратной связи регулирует синтез белка-рецептора трансферрина.

При биосинтезе гема скоростью-лимитирующей стадией является синтез ALA. Синтез самого фермента ALA-синтазы регулируется в красных кровяных клетках на уровне трансляции. На 5'-нетранслируемом конце (то есть на участке инициации трансляции) мРНК фермента имеет шпильчатую петлю, названную железочувствительным элементом (IRE, iron-responsive element).

При низком уровне железа IRE-связывающий белок присоединяется к IRE и предотвращает трансляцию. При высоком уровне железа белок высвобождается в результате взаимодействия с железосерным кластером (небольшим комплексом, состоящим из железа, цистеина и неорганической серы), после чего начинается трансляция; таким образом достигается соответствие между скоростью синтеза гема и запасом железа.

Синтез гема начинается в проэритробласте, содержащем ядро, задолго до образования ретикулоцита, так что трансляция мРНК происходит в этих клетках и продолжается на стадии ретикулоцита.

Железо транспортируется в плазме крови в виде комплекса с белком трансферрином, который образуется в печени. Этот комплекс захватывается клетками в ходе рецептор-опосредованного эндоцитоза. В неэритроидных клетках захват определяется уровнем белка-рецептора трансферрина, синтез которого регулируется уровнем железа в клетке. Железо осуществляет контроль за стабильностью мРНК белка-рецептора трансферрина, которая содержит на 3'-конце молекулы железочувствительный элемент. При низком уровне железа в клетке IRE-связывающий белок присоединяется к мРНК белка-рецептора, защищая его от деградации. В тех случаях, когда уровень железа в клетке высок, IRE-связывающий белок отсоединяется, что приводит к снижению стабильности мРНК белка-рецептора трансферрина. Таким образом, железо вызывает «даун-регуляцию», или снижение числа рецепторов трансферрина, которые в свою очередь снижают потребление клетками железа. При низком уровне железа все происходит в обратном порядке. Пока не установлено, применим ли этот механизм к эритроидным клеткам, однако известно, что в эритроцитах есть рецепторы трансферрина, число которых увеличивается в процессе созревания клетки.

Запасы железа в эритроцитах находятся в виде ферритина - комплекса белка апоферритина и неорганического железа. Интересно, что синтез апоферритина регулируется по такому же механизму, как и синтез фермента ALA-синтазы: железо вызывает присоединение IRE-связывающего белка к мРНК апоферритина, способствуя синтезу белка.

Гем нужен для цитохромов в цепи транспорта электронов, а также и для других ферментов. Эритроциты более всего нуждаются в заполнении зрелой клетки гем-содержащим белком - гемоглобином. Следующей за красными кровяными клетками по количеству гема идет печень, благодаря высокому содержанию в ней цитохрома P450. Регуляция ALA-синтазы в разных клетках имеет определенные отличия. В печени гем дестабилизирует мРНК ALA-синтазы, а также тормозит транспорт молекул фермента в митохондрии.

мРНК фермента не имеет железо-чувствительного элемента, который существует в эритроидных клетках. Избыточная продукция ALA-синтазы и высокий уровень ALA в крови при острой перемежающейся порфирии у пациентов коррелирует с появлением свойственных этому заболеванию неврологических симптомов. У таких пациентов частично блокирован

путь биосинтеза гема. Хлорофилл также является тетрапирролом, однако, ALA у растений синтезируется в ходе другой реакции.

### **Распад гема**

Эритроциты разрушаются главным образом ретикулоэндотелиальными клетками селезенки, лимфатических узлов, костного мозга и печени. Удаление сиаловых кислот из гликопротеинов эритроцитарной мембраны служит сигналом их старения. Лишенные сиаловых кислот углеводные компоненты связываются с рецепторами этих клеток, что приводит к эндоцитозу старых эритроцитов. Фермент гемоксигеназа раскрывает тетрапиррольное кольцо, высвобождая железо для повторного использования, образуя линейный тетрапиррол - биливердин. Биливердин восстанавливается в билирубин. Последний не растворим в воде, но, связываясь с сывороточным альбумином переносится кровью в печень, где после присоединения двух остатков глюкуроновой кислоты он становится гораздо более полярным, а затем экскретируется с желчью в кишечник; модификация и частичная реабсорбция некоторых составных компонентов желчи придает желтый цвет моче (предполагается, что билирубин функционирует в качестве антиоксиданта).

### Регуляция синтеза глобина

Гемоглобин состоит из гема, связанного с белком глобином. Два компонента - глобин и гем — должны образовываться в относительно одинаковых количествах, для чего и существует координирующая регуляторная связь. В опытах с лизатами ретикулоцитов было показано, что в отсутствие гема протеинкиназа фосфорилирует один из факторов инициации синтеза белка. Он обладает способностью останавливать инициацию трансляции в красных кровяных клетках и таким образом предотвращать синтез глобина. В присутствии гема киназа инактивируется, а фосфатаза нормализует активность фактора инициации. Таким образом, синтез глобина происходит в том случае, когда присутствует гем. Этот механизм специфичен для эритроидных клеток.

### **Транспорт газов в кровь**

Растворимости кислорода в обычных растворах недостаточно для того, чтобы обеспечить ткани организма кислородом. Для этого необходимы переносчики кислорода в крови. Аналогичным образом CO<sub>2</sub> не может транспортироваться с достаточной скоростью от тканей к легким в простом растворе.

Неорганический ион Fe<sup>+</sup> может связываться с кислородом. Однако ионы Fe<sup>2+</sup> спонтанно окисляются в Fe<sup>3+</sup>, поэтому неорганическое железо само по себе не может быть хорошим переносчиком кислорода. Fe<sup>2+</sup> в составе гема

способно связывать кислород, но оно быстро окисляется до  $Fe^{3+}$ , образуя гематин. Вследствие чего, свободный гем также не является хорошим переносчиком кислорода. Для окисления гема необходимо, чтобы две его молекулы взаимодействовали с молекулой кислорода. Гем, расположенный в углублении белка, не способен к такому взаимодействию, поэтому ионы  $Fe^{2+}$  в составе гема гемоглобина гораздо более устойчивы к окислению, чем свободный гем. Важно отметить, что гем цитохромов электронтранспортной цепи находится поочередно в состояниях  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$ , а гем в гемоглобине функционирует только в состоянии  $Fe^{2+}$ , на которое взаимодействие с кислородом не влияет. Дело в том, что атом железа в гемоглобине связан с четырьмя атомами азота пиррольных колец, пятая и шестая координационные связи расположены непосредственно над и под плоскостью структуры гема; одна из этих связей соединена с остатком гистидина белка, а другая доступна для связывания с кислородом.

### **Структура миоглобина и его роль в связывании кислорода**

Миоглобин является красным пигментом мышц. Знакомство с его структурой поможет понять более сложный механизм насыщения гемоглобина кислородом.

Миоглобин просто снабжает мышечную клетку кислородом. Он захватывает кислород из крови и переносит его внутрь клетки, где тот используется митохондриями для выработки энергии. Миоглобин - сложный белок, состоящий из одной полипептидной цепи и связанной с ней молекулой гема. Белок имеет сферическую форму и содержит ряд  $\alpha$ -спиралей, а молекула гема расположена в углублении между двумя из них.

Насыщение миоглобина кислородом при увеличении парциального давления  $P_{O_2}$  характеризуется гиперболической кривой такого же типа, как и в случае кривой зависимости активности «классического» фермента от концентрации субстрата. Миоглобин обладает высоким сродством к кислороду и потому легко забирает его из оксигемоглобина крови. В мышцах, где концентрация кислорода падает в процессе транспорта электронов и образования  $H_2O$ , миоглобин отдает связанный кислород. Таким образом, в функциональном плане это очень простой переносчик кислорода.

Миоглобин стал первым белком, для которого была определена трехмерная структура, и это достижение считается поворотным пунктом в биохимии.

### **Структура гемоглобина**

Гемоглобин состоит из четырех белковых субъединиц, каждая из которых напоминает свернутую полипептидную структуру миоглобина и содержит гем, способный связывать кислород. Молекула гемоглобина взрослого человека состоит из двух идентичных  $\alpha$ - и двух идентичных  $\beta$ -субъединиц.



Молекула гемоглобина связывает четыре молекулы кислорода, по одной на каждую субъединицу. Насыщение гемоглобина кислородом описывается не гиперболической кривой, как в случае миоглобина, а сигмоидной, причем эта кривая сдвинута вправо по отношению к кривой, характерной для миоглобина (рис. 24). Для достижения 50% насыщения гемоглобина кислородом необходима более высокая концентрация кислорода, чем в случае с миоглобином, следовательно, миоглобин обладает более высоким сродством к кислороду. Гемоглобину необходимо забрать как можно больше кислорода из легких и отдать его капиллярам в тканях. Наибольшая крутизна сигмоидной кривой (свидетельствующая о наибольшей отдаче кислорода) наблюдается при давлении  $P_{O_2}$ , соответствующем его давлению в капиллярах. Насыщение гемоглобина кислородом происходит при более высоком давлении кислорода, которое характерно для легких.

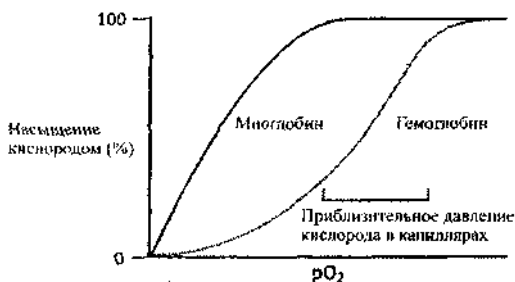


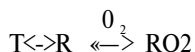
Рис. 24. Кривая насыщения гемоглобина кислородом [9]

Аллостерические ферменты, как правило, являются мультисубъединичными белками, которые подвергаются конформационному изменению при связывании с молекулой субстрата. Это приводит к изменению сродства фермента к последующим молекулам субстрата. То же самое применима и к связыванию кислорода с гемоглобином.

Несмотря на то, что молекулы гема в гемоглобине достаточно удалены друг от друга, первоначальное связывание кислорода с одной субъединицей ускоряет связывание молекул кислорода с остальными субъединицами. Это явление известно как гомотропный положительный кооперативный эффект (гомотропный потому, что участвует только кислород), который обуславливает сигмоидный характер кривой. Эффект заключается в том, что первоначальное сродство дезоксигемоглобина к кислороду в 200 раз ниже, чем то, которое имеет место на заключительном этапе связывания. Насыщение кислородом (оксигенация), соответствующее конечному отрезку кривой, ограничено числом участков его связывания.

## молекулы гемоглобина

В соответствии с согласованной моделью, гемоглобин существует в двух конформационных состояниях: "напряженном", или T (англ. tense) - состоянии с низким сродством к кислороду и "расслабленном", или R (англ. relax) - состоянии с высоким сродством к кислороду. Оба состояния находятся в свободном равновесии. В отсутствие кислорода преобладает T - состояние. При связывании кислорода увеличивается вероятность того, что все четыре субъединицы молекулы гемоглобина будут находиться в R-состоянии (высокого сродства); при этом равновесие  $T \leftrightarrow R$  сдвигается вправо:



С использованием метода рентгеноструктурного анализа была определена конформация тетрамерной структуры гемоглобина в оксигенированном и дезоксигенированном состояниях. Как уже упоминалось ранее, гемоглобин является тетрамером и состоит из двух идентичных  $\alpha$ - и двух идентичных  $\beta$ -субъединиц. В тетрамере их обозначают как  $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$  и  $\beta_2$ . По данным рентгено-структурного анализа, контакты между  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицами слегка различаются между собой.

Структуру гемоглобина необходимо рассматривать в виде двух гетеродимеров, образованных  $\alpha$ - и  $\beta$ - субъединицами:  $\alpha\beta$  и  $\alpha_2\beta_2$ . Именно взаимодействие между двумя гетеродимерами в тетрамере приводит к перестройке T $\rightarrow$ R, обусловленной связыванием кислорода.

Аллостерическое изменение инициируется небольшим перемещением атома железа при связывании кислорода с гемом, что и обуславливает переход T $\rightarrow$ R. Хотя гем является плоской молекулой, в дезоксигенированном состоянии атом железа располагается над плоскостью молекулы, поскольку размер атома слишком велик, чтобы встроиться в тетрапиррольную структуру. В дезоксигенированном гемоглобине тетрапиррольная структура не совсем плоская. Атом  $Fe^{2+}$  связывается с остатком гистидина одной из  $\alpha$ -спиралей, входящих в состав субъединицы.

Благодаря электронным изменениям, происходящим при связывании кислорода, атом железа в теме существенно уменьшается в диаметре и входит в плоскость тетрапиррола, что делает всю молекулу более плоской. При этом перестраивается и сама молекула белка. Этот незначительный сдвиг атома железа приводит к большим структурным изменениям в другом месте молекулы белка и оказывает влияние на структуру полипептидной цепи в целом. Это точка, где  $\alpha$ -субъединица одного димера взаимодействует с  $\beta$ -субъединицей другого (на границе  $\alpha_1\beta_2 / \alpha_2\beta_1$ ). При таком взаимодействии образуется ряд слабых связей между аминокислотными остатками двух субъединиц. В T-состоянии это один набор, в R-состоянии - другой набор связей, удерживающих димеры вместе. Таким образом, инициированное атомом

железа перемещение, приводит к замене одного набора связей между димерами на другой, что вызывает относительную ротацию димеров.

Следует отметить, что существование структур, соответствующих Т- и R- состояниям гемоглобина полностью доказано методами рентгеноструктурного анализа кристаллов гемоглобина и оксигемоглобина, соответственно. Однако, получить кристаллы частично окисленного гемоглобина невозможно, и потому структура последнего неизвестна. В связи с этим промежуточные стадии (если они имеются), при которых происходят взаимопревращения Т- и R- форм не установлены.

### Особенности гликолиза в эритроците

Главным поставщиком АТФ в эритроците является гликолиз. Энергетический метаболизм эритроцита складывается из гликолиза, 2,3-дифосфоглицератного и пентозофосфатного шунта, необходимого, главным образом, для производства NADPH.

Изучение гликолиза в эритроцитах представляет особый интерес для биохимиков, т.к. он имеет важную особенность, состоящую в том, что продукт глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназной реакции, 1,3-дифосфоглицерат, может использоваться не только 3-фосфоглицераткиназой с образованием АТФ и 3-фосфоглицерата, но и 2,3-дифосфоглицератмутазой. 2,3-Дифосфоглицератмутаза превращает 1,3-дифосфоглицерат в 2,3-дифосфоглицерат - вещество, понижающее сродство гемоглобина к кислороду. «2,3-Дифосфоглицератный шунт» был открыт в 1950 г. Рапопортом и Люберингом [17] (рис. 25), он снабжает эритроциты 2,3-дифосфоглицератом в таких количествах, которые диктуются метаболическим состоянием организма в данный момент.

Таким образом, гликолиз необходим эритроцитам не только для производства АТФ, обеспечивающего их энергетические запросы, но и для синтеза ДФГ, модулирующего функцию гемоглобина.

Следует также добавить, что образование NADH в процессе гликолиза необходимо для функции метгемоглобинредуктазы, которая удерживает железо гемоглобина в восстановленном состоянии.

Расхождение двух путей анаэробного расщепления глюкозы (дифосфоглицератный шунт) начинается на уровне 1,3-дифосфоглицерата - общего субстрата для 3-фосфоглицераткиназы и 2,3-дифосфоглицератмутазы. Интенсивность синтеза 2,3-дифосфоглицерата зависит от концентрации 1,3-дифосфоглицерата, образующегося в реакции, катализируемой глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой. 1,3-дифосфоглицерат может использоваться 3-фосфоглицераткиназой для синтеза АТФ или 2,3-дифосфоглицерат-мутазой для синтеза 2,3-дифосфоглицерата.

Таким образом, есть все основания предполагать тесное сопряжение функционирования трех ферментов: глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, 3-фосфоглицераткиназы и 2,3-дифосфоглицератмутазы [12].

На взаимодействие указанных выше ферментов могут накладываться отпечаток конкретные условия (рН, концентрация различных метаболитов) в различных участках кровяного русла, следствием чего может быть изменение эффективности образования АТФ и 2,3-дифосфоглицерата. Большое значение может иметь и способность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы к связыванию с мембранами эритроцитов, а также взаимодействие глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и других гликолитических ферментов друг с другом с образованием биферментных комплексов [12].

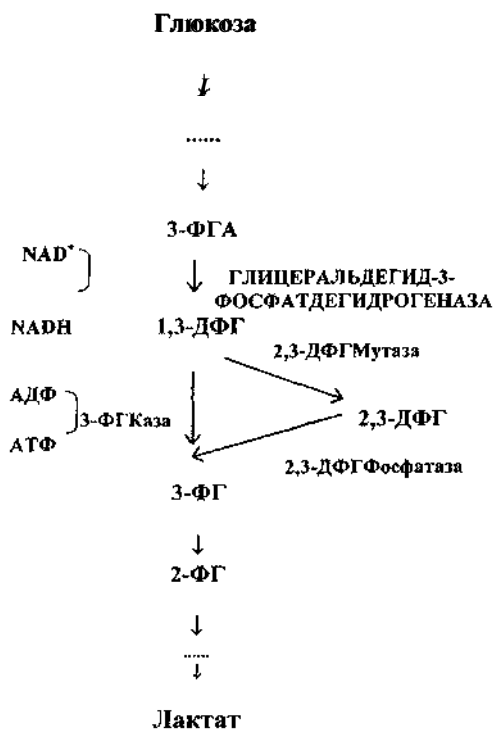


Рис. 25. 2,3-дифосфоглицератный шунт [17]

В одной из работ была предпринята попытка ответить на вопрос: почему некоторые гликолитические ферменты из эритроцитов склонны к ассоциации с эритроцитарной мембраной, а другие - нет. Было показано, что два из таких мембраносвязанных ферментов, глицеральдегид-3-фосфат-

дегидрогеназа и 3-фосфоглицераткиназа, контролируют эритроцитарный гликолиз и Na/K-транспорт. Чтобы проверить гипотезу о том, что мембраносвязанная фракция этих ферментов состоит из изоформ с повышенной способностью к ассоциации с мембраной, были частично очищены и охарактеризованы ферменты из цитозоля, а также ферменты, связанные с мембраной. Определение молекулярного веса методом гель-фильтрации, кинетические параметры, кривые зависимости активности от pH показали, что не существует принципиальных различий между мембранной и цитоплазматической 3-фосфоглицераткиназой и между мембранной и цитоплазматической глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназой. Ингибирующие антитела к глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназе не отличали ферменты, полученные из мембранной и цитоплазматической фракций. Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, прочно связанная с мембраной, составляла около 60% от общего эритроцитарного белка. Доля мембраносвязанной 3-фосфоглицераткиназы насчитывала только 1% от общего количества эритроцитарного фермента, причем этот белок легко удалялся с мембраны.

Хотя концентрация 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах изменяется в достаточно широком диапазоне, механизм регуляции содержания данного метаболита остается неизвестным. Возможно, что концентрация ДФГ в эритроцитах может колебаться в зависимости от pH плазмы крови, причем такого рода изменение может быть связано также с pH-зависимым образованием комплексов между глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой и 3-фосфоглицераткиназой или между дегидрогеназой и 2,3-дифосфоглицератмутазой. Нельзя также исключить возможность того, что зависящая от pH адсорбция на мембране эритроцитов отдельных ферментов этого участка метаболизма или их комплексов изменяет соотношение эффективности протекания гликолиза и 2,3-дифосфоглицератного шунта, поскольку этот процесс может влиять как на активность ферментов, так и на образование комплексов.

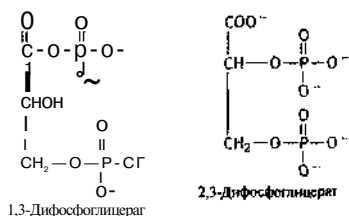
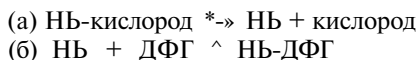


Рис. 26. Строение 1,3-Дифосфоглицерата и 2,3-Дифосфоглицерата

ДФГ играет важную роль в транспорте кислорода, снижая сродство гемоглобина к кислороду и таким образом повышая отдачу кислорода тканям; он сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо. Тетрамерная молекула гемоглобина имеет углубление вдоль всей молекулы. Боковые группы положительно заряженных аминокислот проецируются внутрь этого

углубления. Молекула ДФГ, имеющая четыре отрицательных заряда, по своей величине и конфигурации соответствует размеру углубления и образует ионные связи с положительно заряженными участками белка. При этом удерживать гемоглобин в дезоксигенированном состоянии помогает перекрестное сшивание р-субъединиц. В дезоксигенированном (Т) состоянии гемоглобин может вместить молекулу ДФГ. Однако при оксигенации в R-состоянии в результате конформационных изменений в белке углубление становится меньше и не может вместить молекулу ДФГ. Способность ДФГ прочно связываться и стабилизировать дезоксигенированное состояние благоприятствует освобождению кислорода в капиллярах.



Реакция Hb с ДФГ способствует сдвигу равновесия реакции (а) в сторону высвобождения кислорода.

Если кровь израсходовала весь свой запас ДФГ, гемоглобин остается фактически насыщенным кислородом даже при концентрации последнего ниже, чем в капиллярах ткани. Вследствие этого гемоглобин будет неспособен достаточно эффективно отдавать кислород тканям. Влияние ДФГ на связывание кислорода с гемоглобином показано на рис. 27.

Чем выше концентрация ДФГ, тем более выражено преобладание дезоксигенированной формы гемоглобина. Создается регуляторная система: при низком давлении кислорода в тканях в красных кровяных клетках синтезируется большее количество ДФГ, который способствует увеличению отдачи кислорода. При акклиматизации к условиям высокогорья содержание ДФГ в красных кровяных клетках увеличивается. Следует заметить, что хотя ДФГ и вызывает большую отдачу кислорода тканям, сниженное сродство гемоглобина к кислороду практически не влияет на степень оксигенации гемоглобина в легких. Нормальная молярная концентрация ДФГ в крови примерно эквивалентна концентрации тетрамерного гемоглобина.

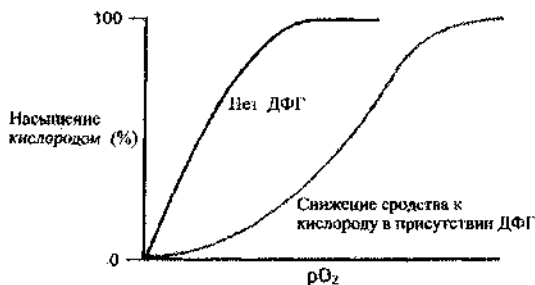


Рис. 27. Кривые насыщения гемоглобина кислородом, иллюстрирующие эффект 2,3-дифосфоглицерата (ДФГ) [9]

В регуляторной системе ДФГ есть еще одна особенность, которая показывает, как небольшие изменения в белках могут вызвать значительные физиологические эффекты. При снабжении плода кислородом необходимо, чтобы гемоглобин плода забирал кислород из оксигемоглобина матери через плаценту. Для этого гемоглобин плода должен иметь более высокое сродство к кислороду, чем материнский переносчик. Это достигается замещением р-субъединиц гемоглобина взрослого человека у-субъединицами плода, в каждой из которых отсутствует один из положительных зарядов р-субъединицы. Отсутствуют как раз те заряды, которые у гемоглобина взрослого человека находятся в углублении, в которое встраивается ДФГ. Имея на две ионные группировки меньше, гемоглобин плода связывает ДФГ менее прочно. Поэтому ДФГ менее эффективно снижает сродство гемоглобина к кислороду, что обеспечивает гемоглобину плода более высокое сродство к кислороду, по сравнению с материнским гемоглобином, который легко отдает свой кислород.

Влияние pH на связывание кислорода с гемоглобином

Гемоглобин в дезоксигенированном состоянии имеет более высокое сродство к протонам, чем оксигемоглобин. Другими словами, R-форма является более сильной кислотой, чем T-форма (дезоксигенированная); в результате, при связывании с кислородом, происходит диссоциация протонов от молекулы гемоглобина. Этот феномен известен как эффект Бора:

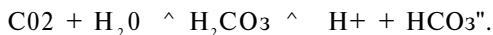


где  $n$  - величина 2-го порядка (число зависит от целого комплекса параметров).

Протоны высвобождаются, например, из остатков гистидина в белке. Причиной высвобождения являются конформационные изменения, возникающие при переходе из T-состояния в R-состояние, влияющие на ионизацию ( $pK_a$ ) аминокислотных остатков.

Роль изменений pH в транспорте кислорода и  $CO_2$

Эффект Бора, описанный выше, имеет важное физиологическое значение. Образующийся в тканях  $CO_2$  должен транспортироваться в легкие. Он поступает в эритроциты, где фермент карбоангидраза превращает его в  $H_2CO_3$ , который диссоциирует на бикарбонат-ион и протон:

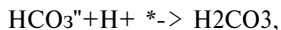


Протон сдвигает равновесие влево, заставляя  $HbO_2$  отдавать свой кислород - эффект, находящийся в соответствии с физиологическими потребностями.

$HCO_3^-$  пассивно продвигается через анионный канал по градиенту концентраций в сыворотку. Продвижение  $HCO_3^-$  сопровождается перемещением  $H^+$  поскольку нет канала, позволяющего ему пройти через мембрану эритроцита. Для сохранения электрического баланса (равновесия)

при выходе  $\text{HCO}_3^-$  клетки СГ перемещается внутрь ее через тот же анионный канал. Такое двойное перемещение известно как хлоридный сдвиг.

Растворенный  $\text{HCO}_3^-$  движется вместе с венозной кровью обратно в легкие. Здесь изменения концентрации протонов также помогают достичь желаемых физиологических результатов. Высвобождение протона из гемоглобина при оксигенации приводит к двум основным результатам: происходит образование  $\text{H}_2\text{CO}_3$  из  $\text{HCO}_3^-$  за счет простого равновесного процесса



что позволяет карбоангидразе образовать  $\text{CO}_2$ . Следует отметить, что субстратом карбоангидразы является  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (но не  $\text{HCO}_3^-$ ):



Разрушение  $\text{HCO}_3^-$  в эритроците обуславливает вход в него  $\text{HCO}_3^-$  сыворотки и выход СГ по градиенту концентраций, так что в легких происходит обратный хлоридный сдвиг, приводящий к выведению  $\text{CO}_2$  с выдыхаемым воздухом.

Небольшие количества  $\text{CO}_2$  переносятся с кровью в растворенном виде, однако большая часть (около 75%) транспортируется в виде  $\text{HCO}_3^-$ . Около 10-15%  $\text{CO}_2$  переносит гемоглобин.  $\text{CO}_2$  спонтанно взаимодействует с незаряженными  $\text{NH}_2$ -группами глобина с образованием карбаминных групп:



В этой реакции участвуют остатки лизина и аргинина, боковые аминокислоты которых имеют высокие значения  $\text{pK}_a$  и потому остаются преимущественно в незаряженном состоянии.

Таким образом, значительные изменения в концентрации иона водорода в крови связаны с транспортом  $\text{CO}_2$  и кислорода. При образовании кислоты в тканях значение  $\text{pH}$  в красных кровяных клетках должно снижаться. Буферные свойства  $\text{HCO}_3^-$ , фосфатов и самого гемоглобина играют существенную роль в поддержании физиологического значения  $\text{pH}$ . Эффект Бора, описанный выше, также играет роль буфера. При высвобождении кислорода гемоглобин принимает протоны, что составляет примерно половину ионов  $\text{H}^+$ , генерированных за счет  $\text{CO}_2$  в тканях, и это поддерживает  $\text{pH}$  в красных кровяных клетках на уровне физиологических значений.



### Библиографический список

1. Болдырев А.А. Карнозин / Под ред. Т.М. Турпаева. М., 1998.
2. Болезнь Альцгеймера и старение: от нейрологии до терапии / Под ред. С.И. Гаврилова. <http://Psychiatry.ru>
3. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология. М., 1990.
4. Нейрохимия / Под ред. акад. И.П. Ашмарина и проф. П.В. Стукалова. М., 1996.
5. Северин Е.С., Алейников Т.Л., Осипов Е.П. Обучение биохимии // <http://kromwel.dax/pages/materials.htm>.
6. Страйер Л. Биохимия. М., 1984.
7. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии. М., 1981.
8. Элементы патологической физиологии и биохимии / Под ред. акад. И.П. Ашмарина. М., 1997.
9. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология / Под ред. А.И. Арчакова, М.Н. Кирпичникова, А.Е. Медведева, В.П. Скулачева. М., 1999.
10. Баркаган З.С., Мамонт А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушения гомеостаза // Ньюдиамед, 2001.
11. Борбиев Т., Гарсия Дж. Г.Н., Верин А.Д. Роль фосфорилирования миозина и актинсвязывающих белков в индуцированной тромбином проницаемости эндотелия // Биорганическая химия. 2003. Т. 29. №5. С. 510-517
12. Фокина К.В., Языкова М.Ю., Даньшина П.В., Шмальгаузен Е.В., Муронец В.И. Участие глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы в регуляции образования 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах // Биохимия. 2000. Том 65. Выпуск 4. С. 83-88.
13. Broun V., Krynetski E., Krinetskaya N., Grienger D., Mukatira S., Murti K., Slaughter C, Paark H., Evans W. A novel CRMI-mediated nuclear export signal governs nuclear accumulation of GAPDH following genotoxic stress // JBS Papers in Press. Published on November 14, 2003.
14. Diraison F., Moulin P., Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease // Diabetes Metab. 2003. 29 (5). P. 478-85.
15. Ishitani R. Tanaka M. Sunaga K. Katsube N. Chuang D.M. Nuclear localization of overexpressed glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in cultured cerebellar neurons undergoing apoptosis // Molecular Pharmacology. 1998. 53 (4). P. 701-7.
16. Mazzola J.L., Sirover M.A. Subcellular alteration of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in Alzheimer's disease fibroblasts // J Neurosci Res. 2003 Jan 15; 71 (2). P. 279-85.
17. Rappoport S., Luebering J. The formation of 2,3-diphosphoglycerate in rabbit erythrocytes. The existence of a diphosphoglycerate mutase // J Biol Chem. 1950. 183. P. 507-516.
18. Saunders P.A. Chaleska-Franaszek E. Chuang D.M. Subcellular alteration of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in cerebellar granule cells under-

- going cytozine arabinoside-induced apoptosis // *Jornal of Neurochemistry*. 1997. 69 (5). P. 18-208.
19. Yang J., Chennathukuzhi V., Miki K., Deborah A. O'Brien., Norman B. Hecht. Mouse Testis Brain RNA-Binding Protein / Translin Selectively Binds to the Messenger RNA of the Fibrous Sheath Protein of gliceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-s and Suppresses its Translation in vitro // *Biology of reproduction*, 8003.68. P. 853 - 859.
20. Yazykova M.Y., Jusev N.B., Mironetz V.I., Nagradova N.K. // Interaction of lactate dehydrogenase with skeletal muscle tropin *Biochim. Biophys. Acta*. 1990, V. 1036. P. 85-88.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	3
Нервная ткань .....	3
Соединительная ткань .....	16
Кость .....	22
Мышцы .....	25
Жировая ткань .....	32
Печень .....	34
Кровь .....	45
Библиографический список .....	73

Языкова Марина Юрьевна

# **БИОХИМИЯ ТКАНЕЙ**

*Учебное пособие*

Редактор Е.А.Краснова

Корректор Ю.В.Яценко

Компьютерная верстка, макет Н.П.Баринова, Т.В. Циняйкина

Лицензия ИД №06178 от 01.11.01. Подписано в печать 18.11.2004.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Усл. печ. л. 4,42; уч.-изд. л. 4,75.

Тираж 150 экз. Заказ № U07-

Изд-во «Самарский университет», 443011, г. Самара, ул. Акад. Павлова,  
Отпечатано на УОП СамГУ.