

Ферменты. ИСТОРИЯ

- **Ван Гельмонт**, 17 век. Изучение спиртового брожения. (fermentum – брожение(лат))
- **Реомюр, Спалланцани** – изучение химического процесса растворения мяса в желудке хищных птиц.
- **Шванн**, 1836 г. – обнаружение пепсина в желудочном соке
- **Кирхгофф**, 1836 г присутствии солода. превращение крахмала в сахар
- **Пайен, Персо**, 1837г. – выделяют фермент из солода .
- **Берцеллиус**, 1837 г.- сравнивает ферменты с неорганическими катализаторами

Ферменты. История.

- **Манассеина** в споре с **Бюхнером** доказывает, что ферменты могут работать как в клетке, так и вне ее
- **Фишер, 1894 г.** - первая гипотеза о специфичности действия ферментов («ключ – замок»)
- **Павлов** ферменты могут быть в активном и неактивном состоянии (энзимогены)
- **Михаэлис, Ментен, 1913 г.** – кинетика ферментативного катализа
- **Самнер, 1926 г.** – выделение уреазы в кристаллическом виде и изучение ее белковой природы
- **Виланд и др. 1957 г.** – вводят понятие изоферментов
- **Филипс, 1960 г.** – расшифрована трехмерная структура лизоцима (рентгеноструктурный анализ)

Ферменты

- Практически **все реакции в клетке идут при участии ферментов.**
- Ферменты – **катализаторы белковой природы.**
- Ферменты – **простые или сложные** белки (содержат простетическую группу, неорганической или органической природы).
- **Простые:** пепсин, трипсин, фосфатазы, РНК-аза, уреаза, лизоцим
- **Сложные:** фосфотрансфераза (Mg, Mn), цитохромы (гем), аминотрансферазы (пиридоксальфосфат).
- **Простетические группы** могут играть роль **кофакторов (коферментов)** или выполнять другие функции.
- Чаще всего ферменты являются **олигомерными** белками (**четвертичной природы**).

Сходство и различие с неорганическими катализаторами

- **Ферменты –как и неорганические катализаторы** : выходят из реакции в неизмененном виде, катализируют только энергетически-возможные реакции, количество их мало по сравнению с субстратами и продуктами.
- **Ферменты –как белковые катализаторы**: имеют высокую молярную массу, подвергаются денатурации, работают в физиологических условиях, обладают высокой каталитической активностью, специфичностью, являются регулируемыми, зависят от условий среды.

Субстратная специфичность ферментов

- **Абсолютная** (фермент катализирует реакцию только с одним субстратом): аргиназа, уреаза, ДНК-полимераза, аденилатциклаза
- **Относительная или групповая** (катализируют реакцию с группой субстратов, с одним типом связи: протеиназы, фосфатазы, липазы. (однако и у них есть определенная **сайт-специфичность**))
- **Стереоспецифичность** – фермент «узнает» стереоизомеры субстратов (L- и D-аминокислоты, α – и β -сахара).



Ферменты

- **Конститутивные** (синтезируются постоянно): ферменты гликолиза, окисления жирных кислот ит.д.
- **Адаптивные**, индуцибельные (синтезируются в определенных ситуациях, способствуют адаптации метаболизма клетки к условиям среды): аминотрансферазы, ферменты глюконеогенеза, микросомальные оксидазы и трансферазы.

Организация и структурированность ферментов

- **Ферменты экскретируемые** (работают во внешней среде, вне клеток): гидролазы пищеварительного тракта
- **Ферменты секретируемые** (работают вне клеток, во внутренней среде организма - в крови, например): липопротеинлипаза, церулоплазмин, антитрипсин.
- **Ферменты клеточного метаболизма** (органоспецифичные): гексокиназа, фосфорилаза, гликогенсинтетаза, аминотрансферазы и т.д.

Ферменты клеточного метаболизма

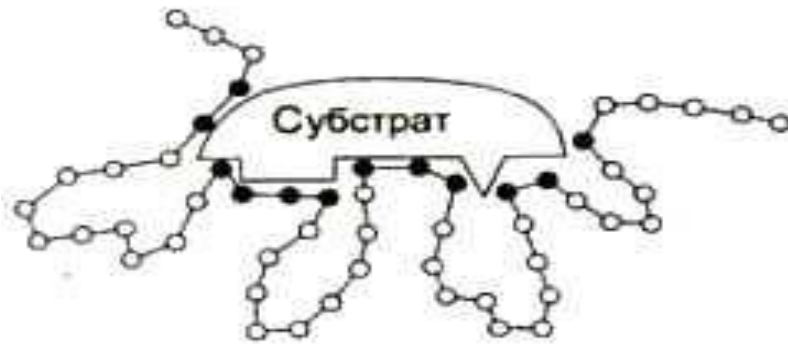
- **Растворимые** (в цитозоле, матриксе лизосом, митохондриях): фосфофруктокиназа, кислая фосфатаза, малатдегидрогеназа)
- **«Структурированные»**, ассоциированные с мембранными структурами: нуклеотидаза, сукцинатдегидрогеназа, АТФ-синтаза, цитохромоксидаза
- **Образующие мультиферментные комплексы** (синтетаза жирных кислот, ПВК-дегидрогеназа).

СТРОЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ

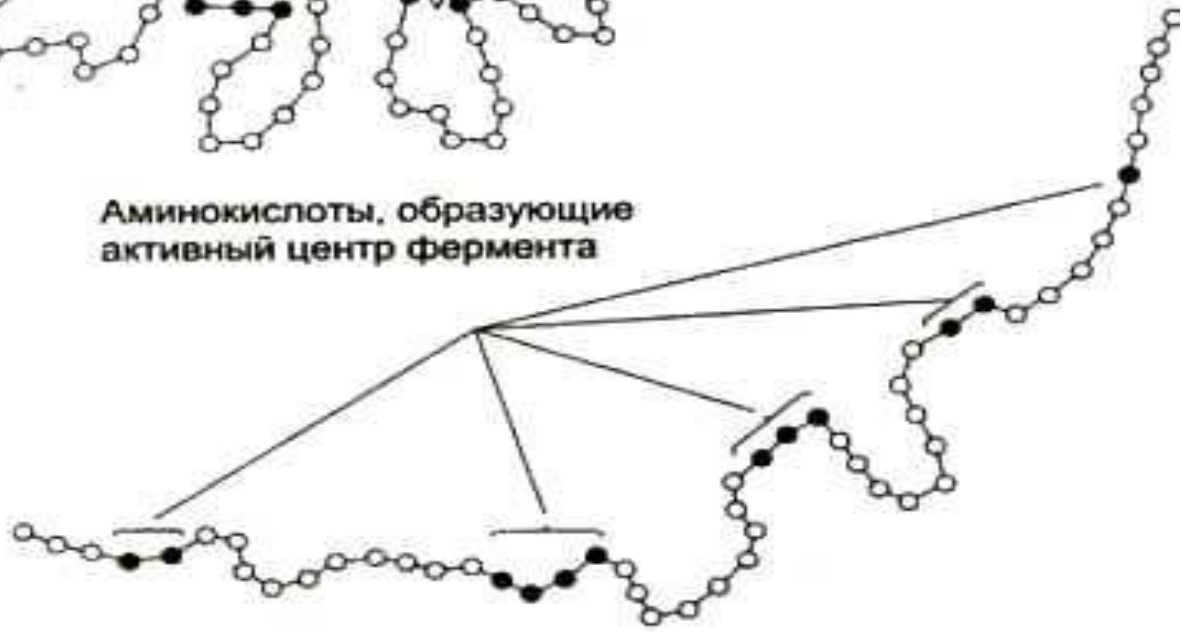
- **Активный центр** (субстратный + каталитический участки)
- Аллостерические ферменты имеют еще **регуляторный центр**
- Активный центр состоит из **каталитического** и **субстратного участков**.

СТРОЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ

- **Каталитический центр** «отвечает» за механизм катализа, большие группы ферментов могут иметь одинаковое строение каталитического центра (**НАД-зависимые дегидрогеназы, сериновые протеиназы**).
- **Субстратный (якорный)** участок и вся пространственная конформация ферментного белка обуславливает **средство к субстрату**.



Аминокислоты, образующие активный центр фермента



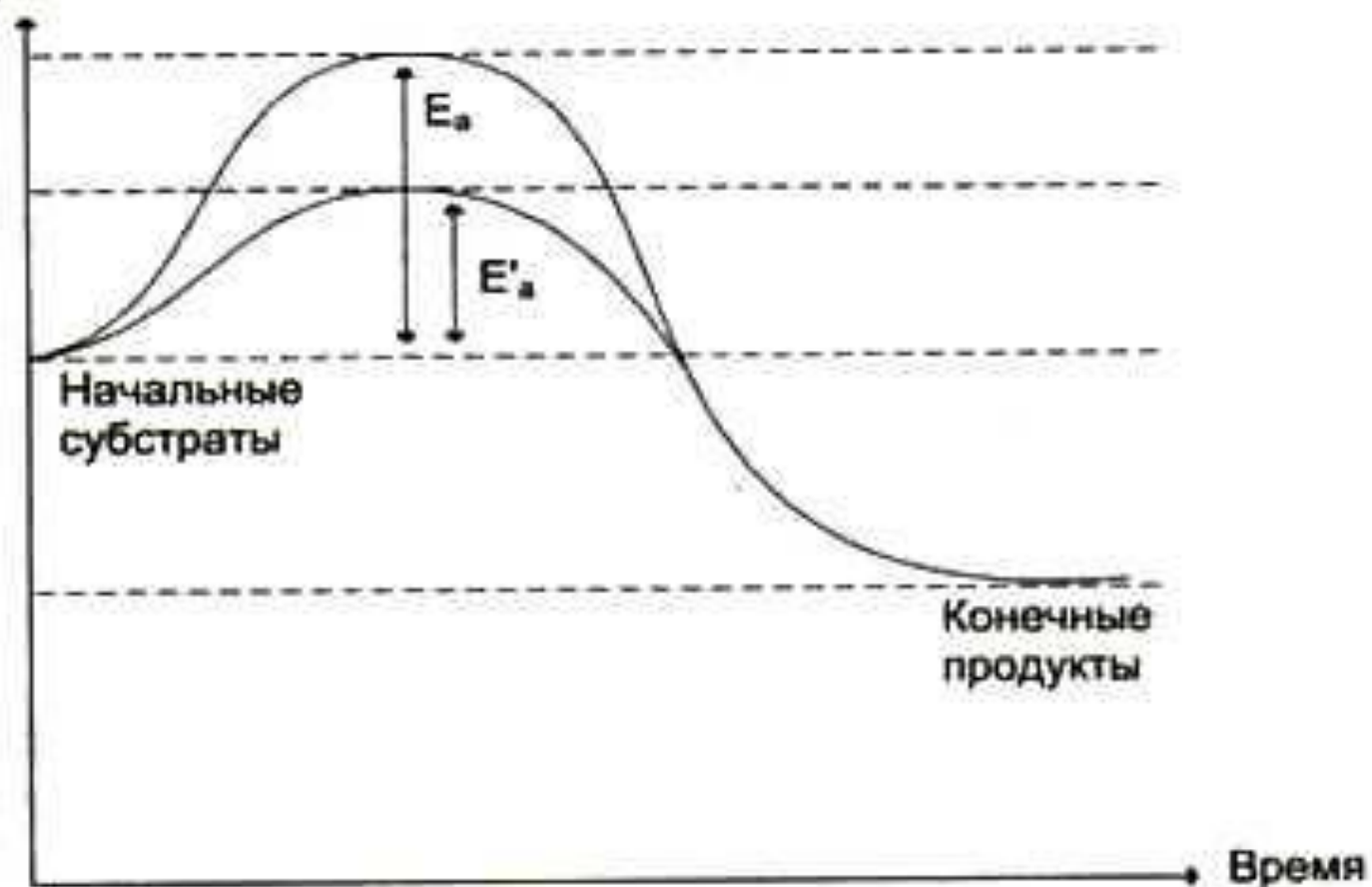
КАТАЛИТИЧЕСКИЙ УЧАСТОК ФЕРМЕНТОВ

- **Каталитический** центр простых ферментов состоит из **реакционноспособных аминокислот**: серин, треонин (ОН), аргинин (гуанидин), аспартат, глутамат (СООН), цистеин (SH). **В первичной структуре могут находиться на расстоянии друг от друга.**
- **Сложные ферменты** содержат небелковые включения: неорганические: **катионы Me**; органические: **гемовые группировки, производные витаминов.**

Как работают ферменты?

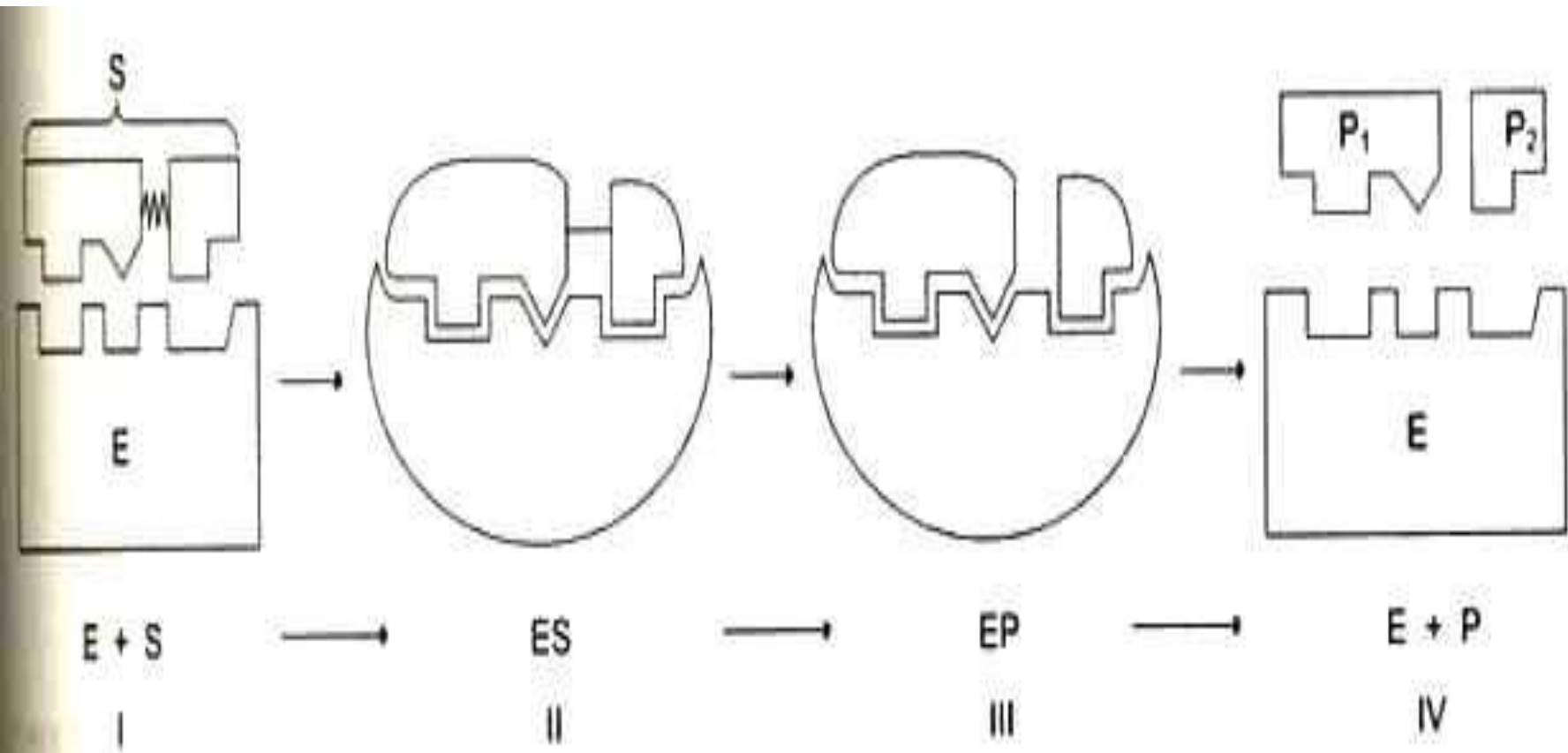
- **Снижают энергию активации** молекул субстрата. Скорость реакции пропорциональна количеству молекул, свободная энергия которых равна или больше энергии переходного состояния.
- **$S + E \rightleftharpoons SE \rightleftharpoons E^*S^* \rightleftharpoons E + P$**
- В момент образования **субстрат-ферментного** комплекса обе его части подвергаются изменению.

Свободная энергия



E_a - энергия активации некатализируемой реакции

E'_a - энергия активации катализируемой ферментами реакции



Механизмы катализа (гипотезы)

- **Э.Фишер, 1890г.** – гипотеза «шаблона», (ключ-замок). Объясняет только абсолютную специфичность ферментов.
- **Кошланд** – гипотеза **индуцированной подгонки** (соответствия). Субстрат индуцирует активную конформацию фермента.
- **Эйлер** - гипотеза «дыбы». Фермент, связывая субстрат, создает его «вынужденную», более реакционноспособную конформацию.
- **Адсорбционная (мультиплетная)** гипотеза. Фермент обеспечивает ориентировку в пространстве и во времени двух или более субстратов и каталитически активных групп.

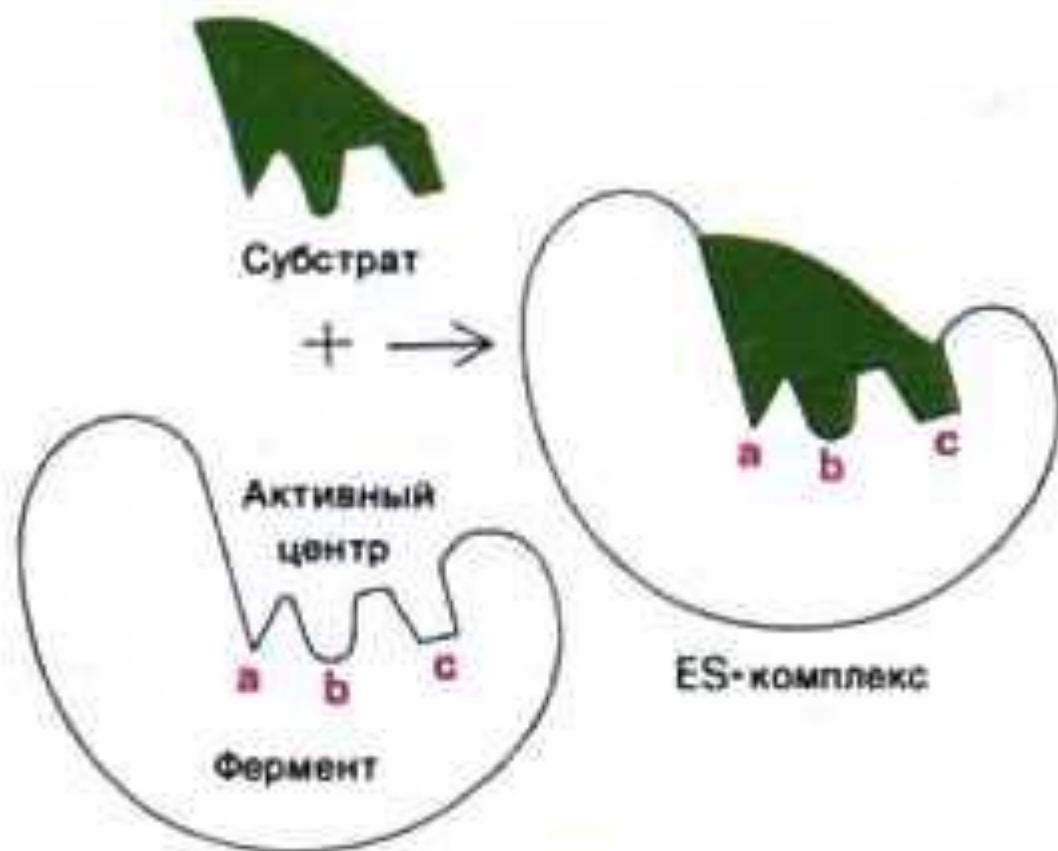


Рис. 6.10. Взаимодействие субстратов с ферментами согласно модели ключ-замок. Активный центр фермента сам по себе комплементарен по форме субстрату.

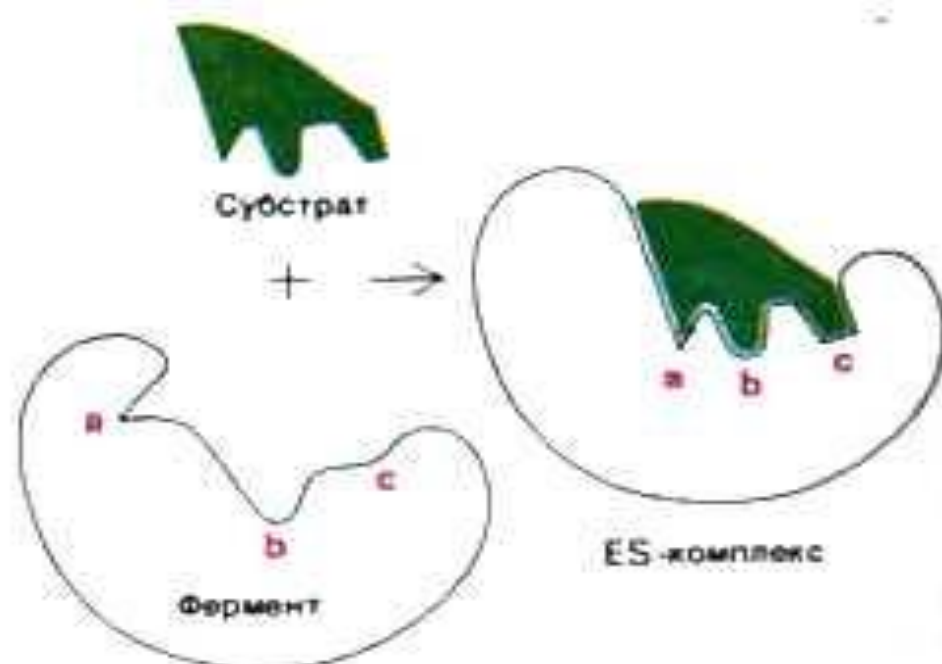


Рис. 6.11. Взаимодействие субстратов с ферментами согласно модели индуцированного соответствия. При связывании субстрата происходит изменение формы фермента. Активный центр фермента только после присоединения субстрата становится комплементарным ему по фор-

Химизм катализа

- **Кислотно-основной**: молекулы ферментов в активном центре содержат функциональные группы, служащие донорами или акцепторами протонов и электронов. (т.е. «кислотами» и «основаниями»)
- **Ковалентный**: в активном центре фермент связывает субстрат ковалентной связью, образуя нестабильный комплекс, быстрее вступающий в реакцию.

КИНЕТИКА ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА

- L.Michaelis, M.Menten, 1913г.



- **[E]** мала и постоянна, ей пренебрегают, **[P]** на первых этапах реакции мала и реакция идет в сторону образования продукта и пропорциональна **[S]**. Далее, при увеличении **[S]**, скорость реакции имеет бесконечно малое увеличение (плато на графике).
- **Фермент полностью «насыщен» субстратом** и скорость реакции пропорциональна **[ES]** и определяется скоростью распада этого комплекса.

КИНЕТИКА ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА

- Л. Михаэлис и М. Ментен решают уравнение относительно $[ES]$, когда реакция находится в стационарном состоянии и скорости образования и распада ES равны.
- Уравнение Михаэлиса и Ментен отражает количественное соотношение начальной скорости V_0 , V_{max} и $[S]$.
- K_m – равна $[S]$, при которой $V = \frac{1}{2} V_{max}$
- K_m отражает сродство фермента к субстрату. Чем выше K_m , тем ниже сродство.



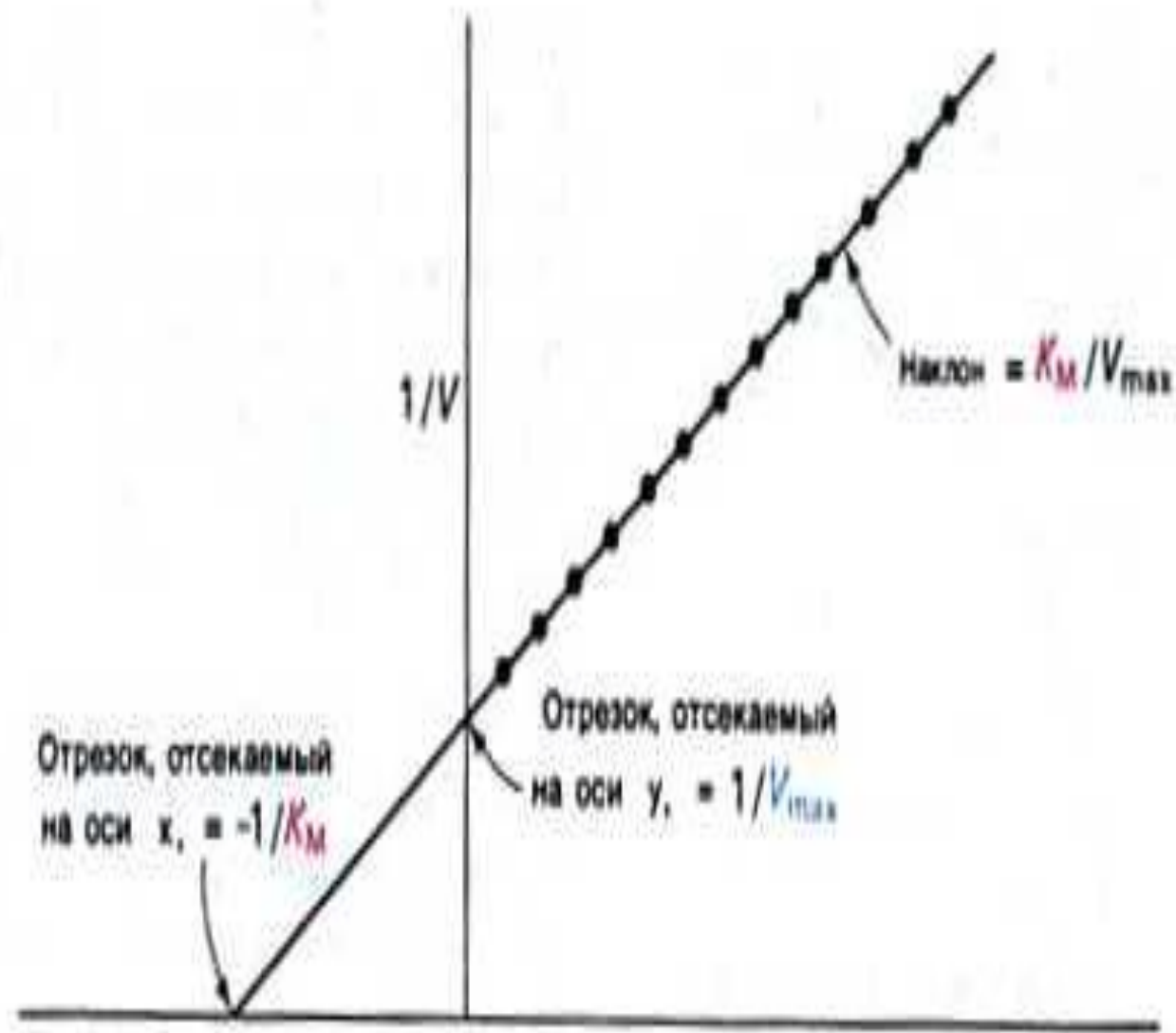
- 6.12. График зависимости скорости реакции V от концентрации субстрата $[S]$ для фермента подчиняющегося кинетике Михаэлиса – Ментен (V_{\max} – максимальная скорость, K_M – константа Михаэлиса).

КИНЕТИКА ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА

$$[ES] = \frac{[E][S]}{[S] + (k_3 + k_2) / k_1}$$

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

$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{[S] + K_m}$$



$1/V$

Наклон $= K_M/V_{max}$

Отрезок, отсекаемый
на оси x , $= -1/K_M$

Отрезок, отсекаемый
на оси y , $= 1/V_{max}$

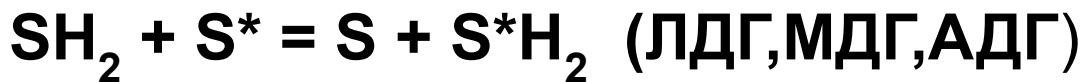
Классификация ферментов

- ЮВМВ ввел международную классификацию ферментов . **Шифр каждого фермента состоит из 4 цифр:**
- 1. **Класс** фермента (тип катализируемой реакции)
- 2. **Подкласс** – природа связи в субстрате
- 3. **Под-подкласс** – природа субстрата или к-либо другой признак
- 4. **№ фермента**
- Кислая фосфатаза (КФ: 3.1.3.2)
- Катепсин Д (КФ: 3.4.23.5)
- Алкоголь:НАД – оксидоредуктаза (КФ: 1.1.2.34)

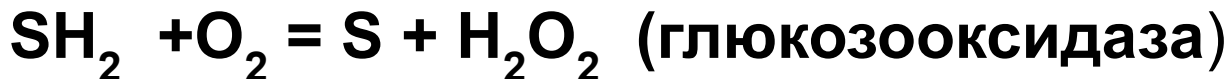
Классификация ферментов.

1.ОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

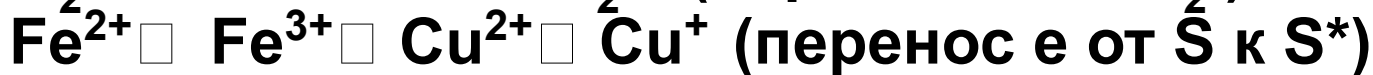
- 1.1 **Дегидрогеназы**



- 1.2 **Оксидазы**



- 1.3 **Цитохромы**



- 1.4 **Пероксидаза, каталаза)**



- 1.5 **Оксигеназы**



Классификация ферментов

2.ТРАНСФЕРАЗЫ

- 2.1. Аминотрансферазы
- 2.2. Фосфотрансферазы
- 2.3. Метилтрансферазы
- 2.4. Глюкуронилтрансферазы
- 2.5. Сульфотрансферазы
- 2.7. РНК- и ДНК- полимеразы

Классификация ферментов

3. ГИДРОЛАЗЫ

- 3.1. Эстеразы
- 3.2. Гликозидазы
- 3.3. Пептидазы
- 3.4. Тиолазы
- 3.5. Рибонуклеазы
- 3.6. Амидазы
- 3.7. Дезаминазы

Классификация ферментов

4. ЛИАЗЫ

- Отщепление каких-либо групп негидролитическим и неокислительным путем или присоединение групп (чаще всего воды) к субстрату по двойным связям; расщепление С-С связей:
- альдолазы, декарбоксилазы, гидратазы, дегидратазы.

Классификация ферментов

5. ИЗОМЕРАЗЫ

- Внутримолекулярные превращения:
внутримолекулярный перенос групп;
перенос связей.

Изомеразы,

Мутазы,

Рацемазы.

Классификация ферментов

6. ЛИГАЗЫ (СИНТЕТАЗЫ)

- Соединение 2-х молекул с использованием энергии гидролиза макроэргической связи АТФ (синтетаза, лигаза). Если источник энергии – в связях самого субстрата – синтаза.
- Карбоксилазы,
- Амино-тРНК-синтетазы,
- ДНК- лигазы

Определение активности ферментов

- Содержание (количество) фермента определить невозможно. Определяют **активность фермента = скорость реакции**. Для этого необходимо:
 - Знать общую стехиометрию реакции.
 - Создать **оптимальные условия** для работы фермента.
 - Знать **K_m для субстрата**, чтобы подобрать **оптимальное соотношение S и E**.
 - Иметь надежную аналитическую методику для определения $[S]$, $[P]$, или параметров SE – комплекса.

Единицы ферментативной активности

- **Общая активность** : количество молей субстрата (или продукта) за единицу времени. (моль/час, ммоль/мин, мкмоль/сек).
- **Удельная активность:** активность фермента, рассчитанная на массу ткани, литр жидкости, клетку, грамм общего белка.

Единицы ферментативной активности

- **1МЕ** соответствует количеству фермента, катализирующего превращение 1 мкмоль субстрата за 1 мин
- **1 катал (кат)** соответствует количеству фермента, катализирующего превращение 1 моля субстрата за 1 сек
- **1 кат = 1 моль S/c** = 60 мольS/мин =
- 60×10^6 мкмоль/мин = 6×10^7 МЕ
- **1МЕ = 1 мкмоль/мин = 16,7 нкат.**

Регуляция активности ферментов

- **Скорость ферментативных реакций** (активность ферментов) зависит от:
 - **[E], [S], [P]**
 - условий среды (**pH, t⁰, P** и.др.)
 - наличия **кофакторов, активаторов или ингибиторов**

Регуляция активности ферментов

- **Количество фермента находится под генетическим контролем**, определяется скоростью синтеза и распада ферментных молекул.
- Конститутивные и адаптивные ферменты.
- **Синтез адаптивных ферментов индуцируется** самими субстратами или гормонами (стероиды, тиреоиды).
- **Каталитическая активность уже существующих молекул** изменяется под влиянием условий среды, активаторов и ингибиторов разного механизма действия.

- .

Регуляция активности ферментов

- Зависимость от pH среды – специфическое свойство биокатализаторов. Каждый фермент имеет **opt значение pH среды**, когда при соответствующей степени ионизации функциональных групп он имеет **наиболее функционально активную конформацию**.

Регуляция активности ферментов

- **Зависимость активности ферментов от t^0 среды** подчиняется законам термодинамики. Для ферментов коэффициент $Q_{10} = 1,7 - 2,0$.
- **При повышении температуры увеличивается подвижность молекул, V реакции возрастает, пока не наступает тепловая денатурация.**
- **Тепловое движение внутри молекулы, изменение связей и конформации объясняет наличие индивидуальной оптимальной температуры для активности фермента.**
- **Термолабильность белков очень различна, хотя большинство денатурируют при температуре 40-60°C.**

Регуляция активности ферментов

- **Зависимость скорости реакции от [S]** различна для «Михаэлисовских» ферментов и аллостерических.
- Для всех ферментов характерно **состояние «насыщения»** активных центров субстратом [ES].
- **Соотношение [s] и [E] должно быть оптимальным**, [S] не должна лимитировать скорость реакции, но:
- **Избыток субстрата** может не только не увеличивать скорость реакции, но даже **подавлять ее**.

Регуляция активности ферментов

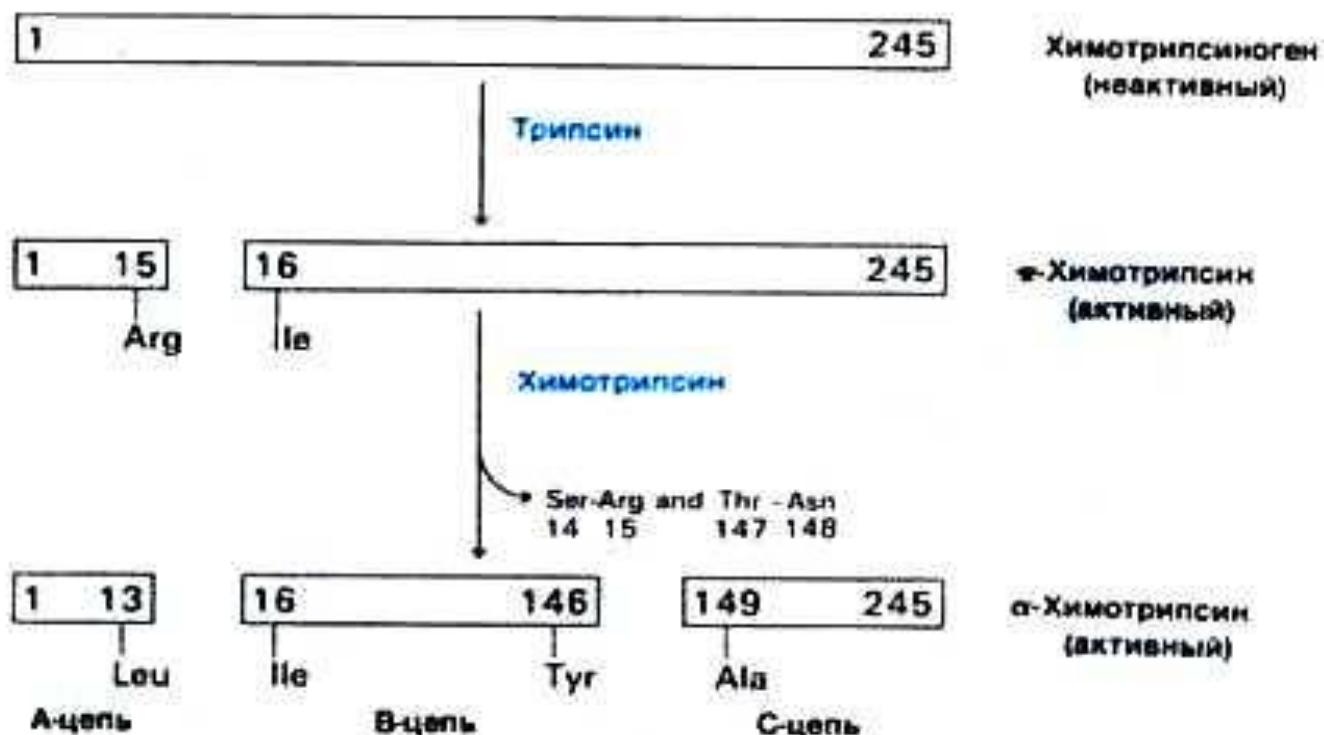
- **Зависимость скорости реакции от $[P]$:**
- На начальных этапах реакции, когда $[P]$ мала, равновесие реакции смещено вправо.
- Часто, когда P накапливается достаточно, он становится ингибитором активности фермента (ретро-ингибирование).

Регуляция активности ферментов

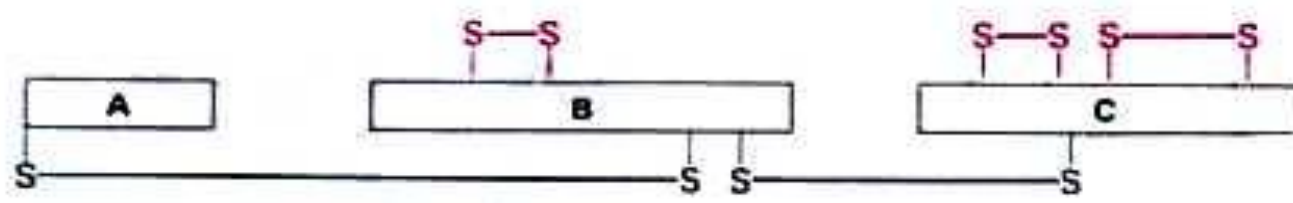
- Профермент – активный фермент:
- **Лимитированный протеолиз**
- **Ковалентная модификация**
(фосфорилирование, ацетилирование, аденилирование и т.д.)
- **Белок – белковые взаимодействия**

Регуляция активности ферментов

- **Лимитированный (ограниченный) протеолиз:**
- **Профермент** синтезируется в виде крупной молекулы –предшественника
- Подвергается **гидролизу специфическими ферментами**, «разрезающими» пептид, удаляющими N- или C-концевые пептиды или внутренние участки.
- **Возникает новая пространственная структура**, меняются взаимодействия между радикалами, формируется активный центр фермента.
- Химотрипсиноген \square химотрипсин

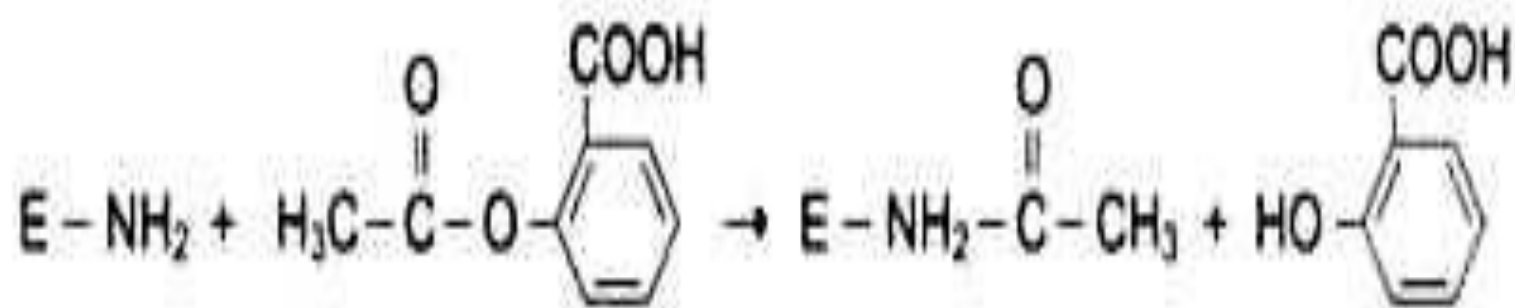


Активация химотрипсиногена.



Регуляция активности ферментов

- Ковалентная модификация:
- $E - OH \rightleftharpoons E - O-PO_3$ (протеинфосфотрансфераза фосфорилирует ферментный белок по OH группам серина или треонина, переносит $H_2PO_3^{2-}$ с АТФ)
- $E - PO_3 + H_2O \rightleftharpoons E - OH$ (фосфатаза гидролизует фосфорный эфир), фермент возвращается в исходное состояние
- **Фосфорилирование может приводить как к активации, так и инактивации ферментов**
- Гликогенфосфорилаза и гликоген синтетаза реагируют на эту модификацию противоположно, как и многие другие ферменты.



Циклоокси-
геназа

Аспирин

Ацетилированный
фермент

Салициловая
кислота

Регуляция активности ферментов

- Белок –белковые взаимодействия:
- Ассоциация – диссоциация белковых субъединиц:
- G – белковый комплекс, фосфопротеинкиназа

Регуляция активности ферментов

- **Действие активаторов и ингибиторов:**
- **Ингибиторы по прочности связывания с ферментом м.б. необратимыми** (комплекс с ингибитором практически не диссоциирует) и **обратимыми** (активность фермента м.б. восстановлена после удаления ингибитора или снижения его концентрации)

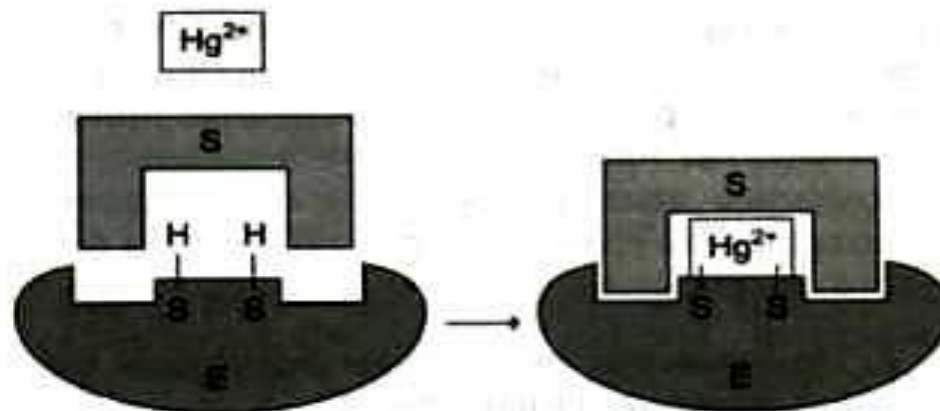


Рис. 2-26. Механизм действия ионов ртути как необратимого ингибитора. Ионы ртути в малых концентрациях блокируют сульфгидрильные группы активного центра, что приводит к снижению скорости ферментативной реакции.



Рис. 2-27. Ингибирование активности химотрипсина с помощью диизопропилфторфосфата.

Регуляция активности ферментов

- Ингибиторы **по механизму действия:**
- **Конкурентные** (ингибитор- структурный аналог субстрата, связывается в активном центре фермента)
- **Неконкурентные** (ингибитор связывается не в активном центре, сродство к субстрату сохраняется)
- **Бесконкурентные** (ингибитор связывается с фермент – субстратным комплексом)



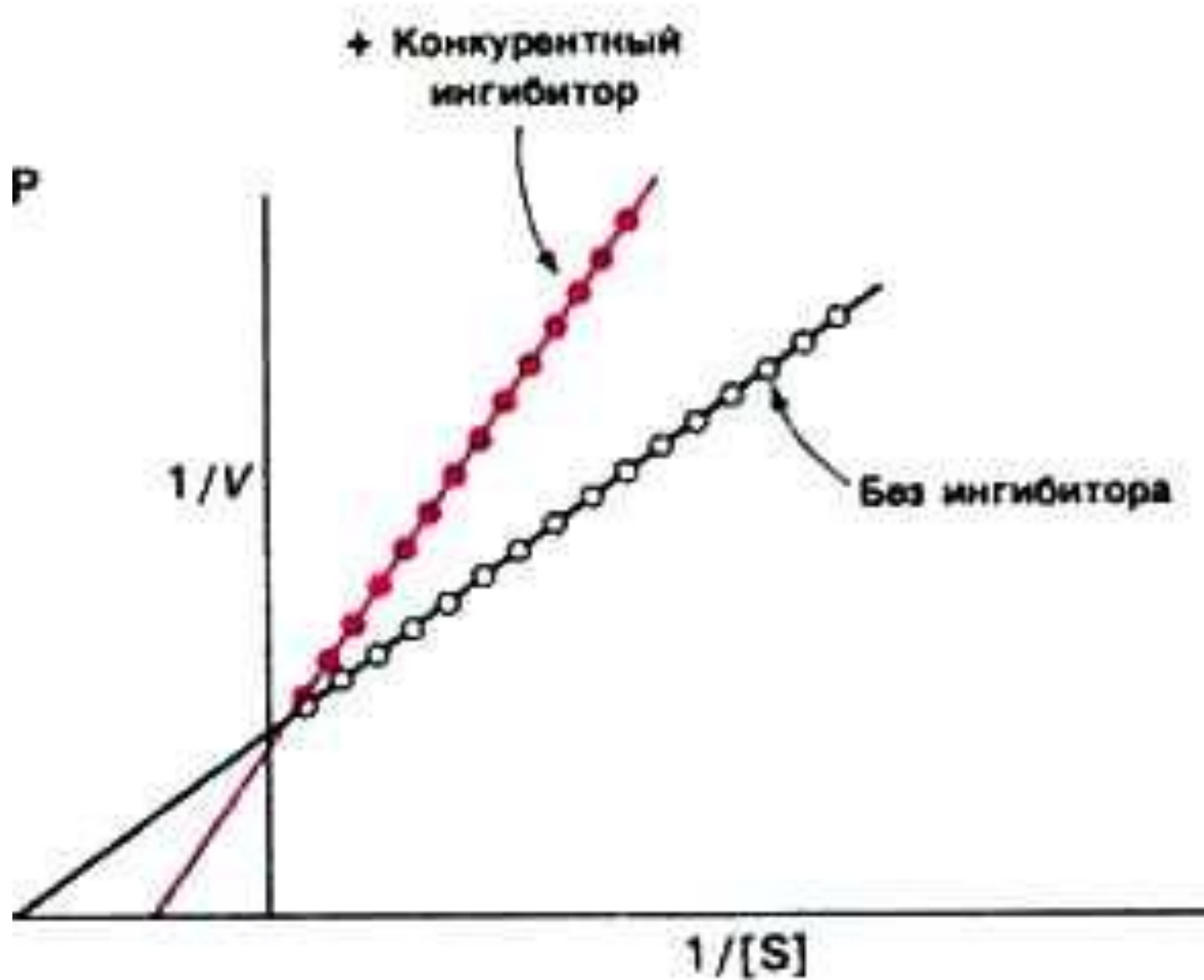
1. Различия

В. А. Давыдов

10

Конкурентное и неконкурентное ингибирование активности ферментов

- Кинетика конкурентного и неконкурентного ингибирования различна:
- Конкурентный ингибитор **снижает сродство фермента** для истинного субстрата, K_m возрастает до величины **$(1 + [i]/K_i) \times K_m$** ,
- **V_{max} м.б. восстановлена** при снижении $[i]$ или увеличении $[S]$.



Конкурентное и неконкурентное ингибирование активности ферментов

- Неконкурентный ингибитор **снижает** скорость реакции до величины $V_{max} / (1 + [i] / K_i)$. K_i – константа диссоциации ES комплекса.
- **Скорость реакции не м. б. восстановлена увеличением [S].**

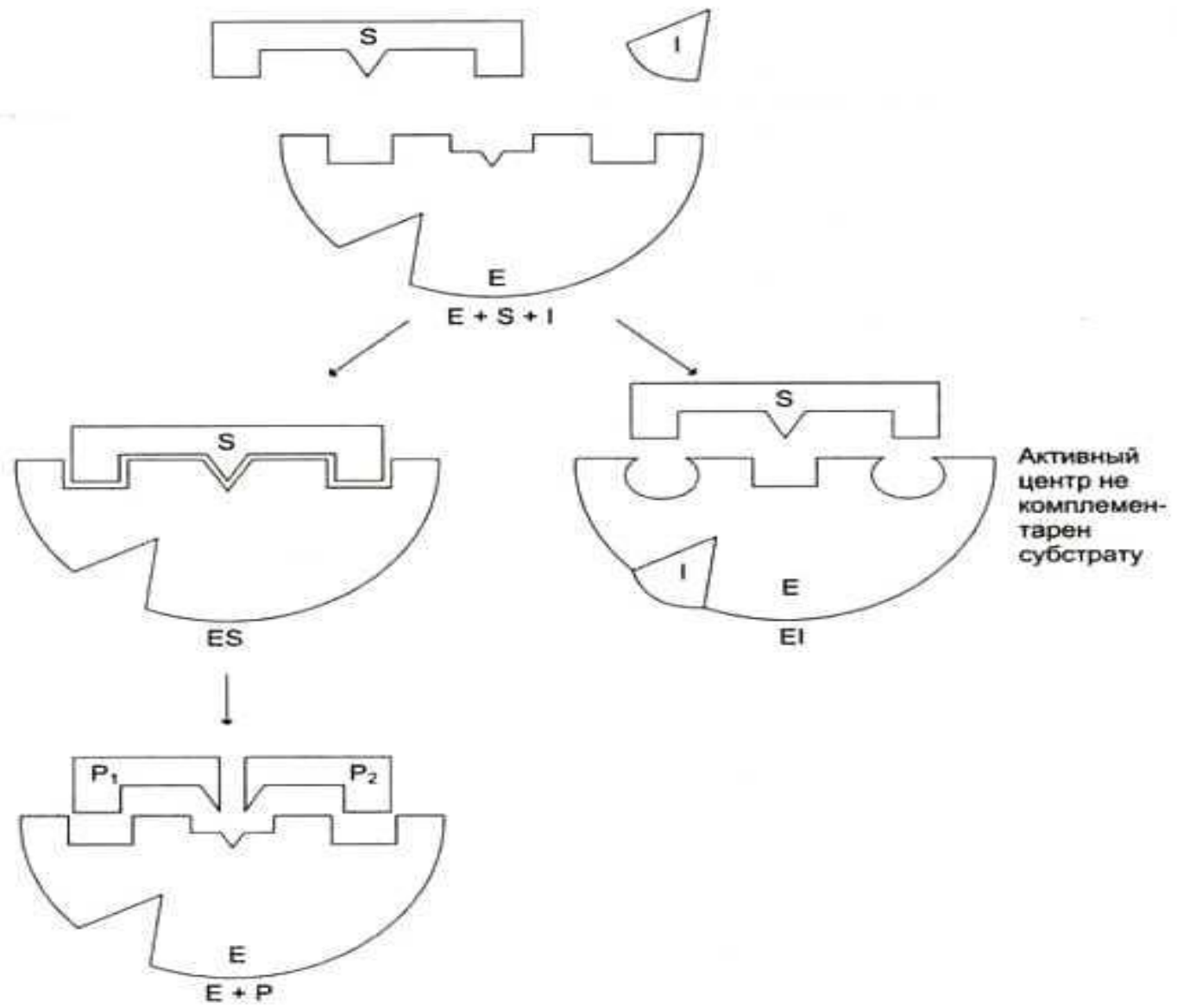


Рис. 2-24. Схема неконкурентного ингибирования активности фермента.



Изоферменты – молекулярные формы ферментов

- Разные молекулярные формы одного фермента (катализируют **одну и ту же реакцию**) **в разных метаболических условиях**.
- **Различаются** по массе, заряду, чувствительности к условиям среды, сродству к субстратам.
- **Осуществляют тонкую генетическую регуляцию метаболизма в разных тканях, клетках, органеллах клеток, клеток разного возраста и разной степени дифференцировки**.
- **ЛДГ** (5 изоформ), **КФК** (3 изоформы), **гексокиназа** (5 изоформ); **S- и P- типы** α -амилазы; **МДГ** цитоплазматическая и митохондриальная.

Компартментализация

- Важный момент регуляции скорости метаболических путей в эукариотической клетке.
- Участие мембран заключается и в **интеграции** и в **разграничении** различных процессов. (примеры)
- Состояние субклеточных мембран определяет **скорость доставки** из одного компартмента в другой метаболитов, **продуктов и субстратов реакции** (примеры).
- **Состояние мембран влияет на активность интегрированных в них ферментов.**

Алlostерические ферменты

- **«ИНЫЕ»! Не подчиняются кинетике Михаэлиса – Ментен.**
- Кроме каталитического центра имеют еще один, другой – **регуляторный, для нековалентного обратимого связывания эффекторов.**
- Чаще всего – это олигомерные белки. Каталитический и регуляторные центры м. б. в одной или разных субъединицах.
- Кооперативный эффект.

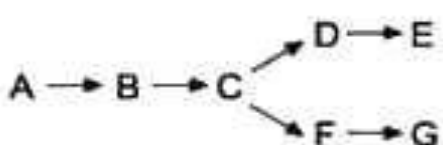
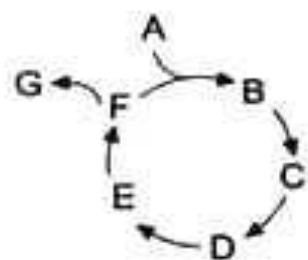
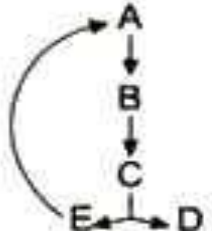
Алlostерические ферменты

- Эффекторами чаще всего служат метаболиты данного ферментативного процесса. **Неспецифическими регуляторами часто служат нуклеотиды: NAD, FAD, АТР, АDР.**
- Чаще всего исходные продукты служат (+) эффекторами, продукты – (-) эффекторами.
- Субстраты могут быть одновременно и эффекторами (гомотропный тип регуляции), в каталитическом центре он подвергается превращениям, в другом – является регулятором (НАД –НАДН).



Аллостерические ферменты

- Как правило, аллостерические ферменты катализируют ключевые (лимитирующие скорость) реакции метаболических путей.
- Аллостерические ферменты катализируют начальные этапы или находятся в местах разветвления метаболических путей.

Схема	Название	Пример
$A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E$	Линейный	Гликолиз
	Разветвлённый	Синтез нуклеотидов
	Циклический	Цикл трикарбоновых кислот
		Синтез мочевины
	Спиральный	β -окисление жирных кислот

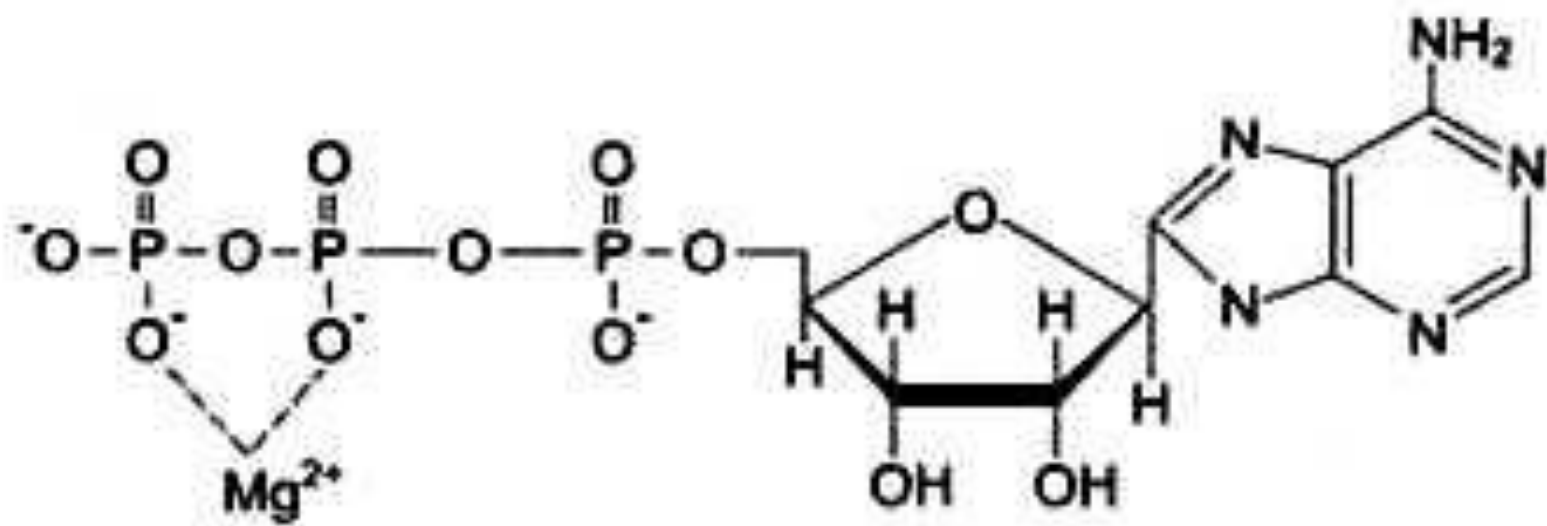
Кофакторы и коферменты

Холофермент = кофермент (кофактор) +
+ апофермент.

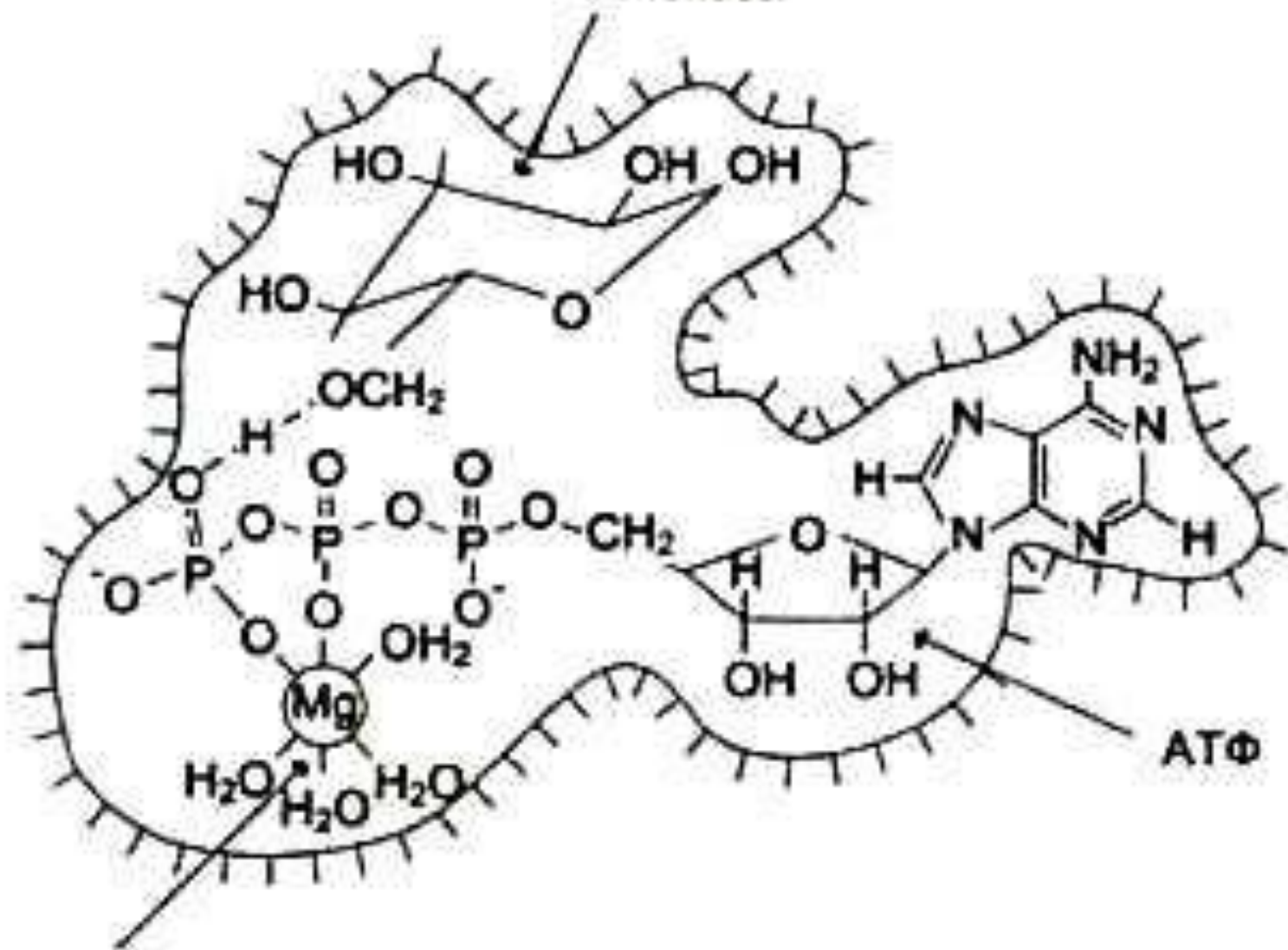
Кoferменты (кофакторы) –
низкомолекулярные, термостабильные
простетические группы ферментных
белков.

Кофакторы) (неорганической природы)

- **Ионы металлов:**
- Стабилизируют субстрат ($E - S - Me$), Mg^{2+} - АТФ.
- Стабилизируют активный центр фермента ($E-Me-S$), металлоэнзимы.
- Стабилизируют пространственную (третичную или четвертичную) структуру ферментов. Zn^{2+} - АДГ
- Участвуют в катализе (по электрофильному механизму), Me с переменной валентностью.
- Участвуют в окислительно-восстановительных реакциях (перенос электронов, гидроксилирование)
- Регулируют активность ферментов (Ca^{2+} - протеинкиназа С).



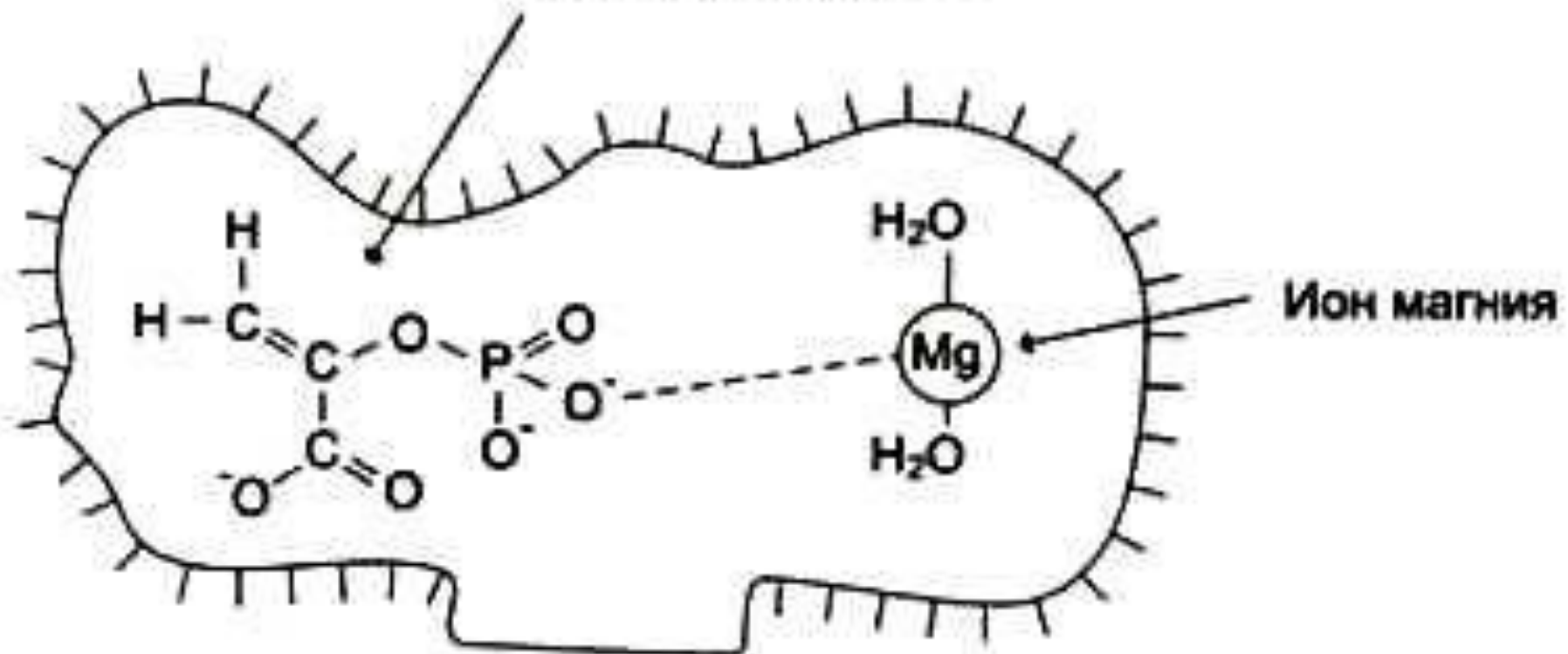
Глюкоза



ATФ

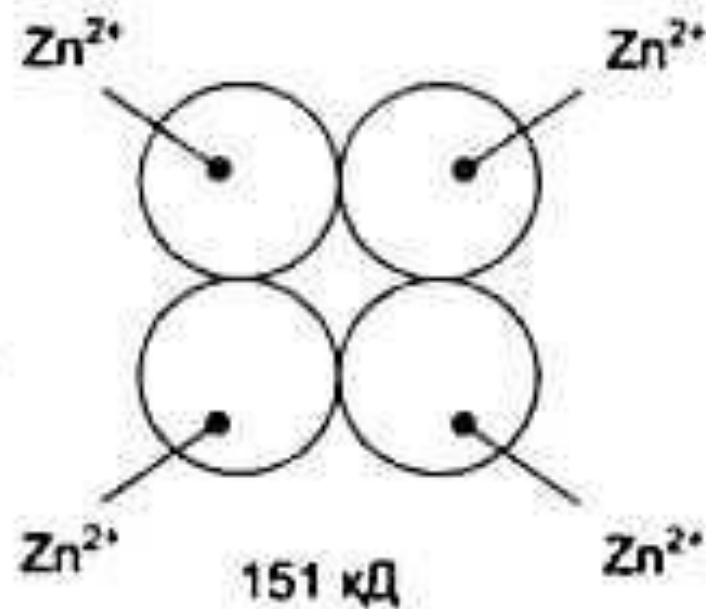
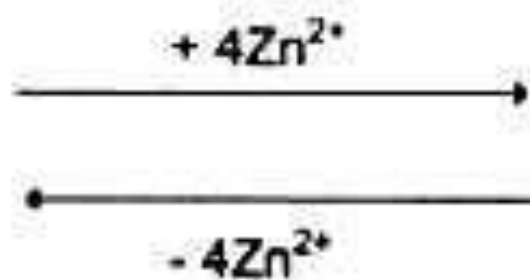
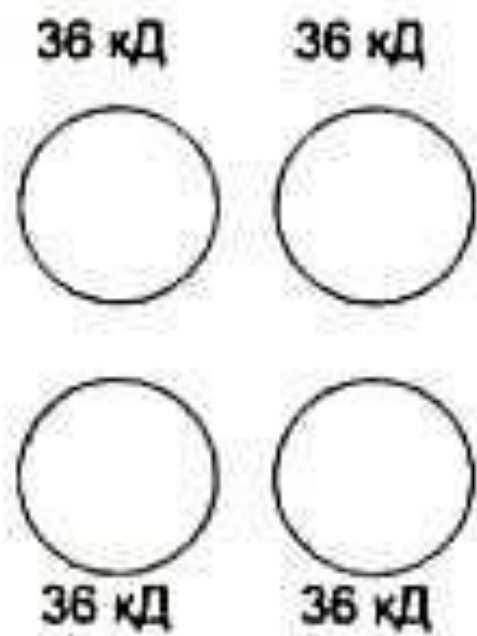
Гидратированный
ион магния

Фосфоенолпируват



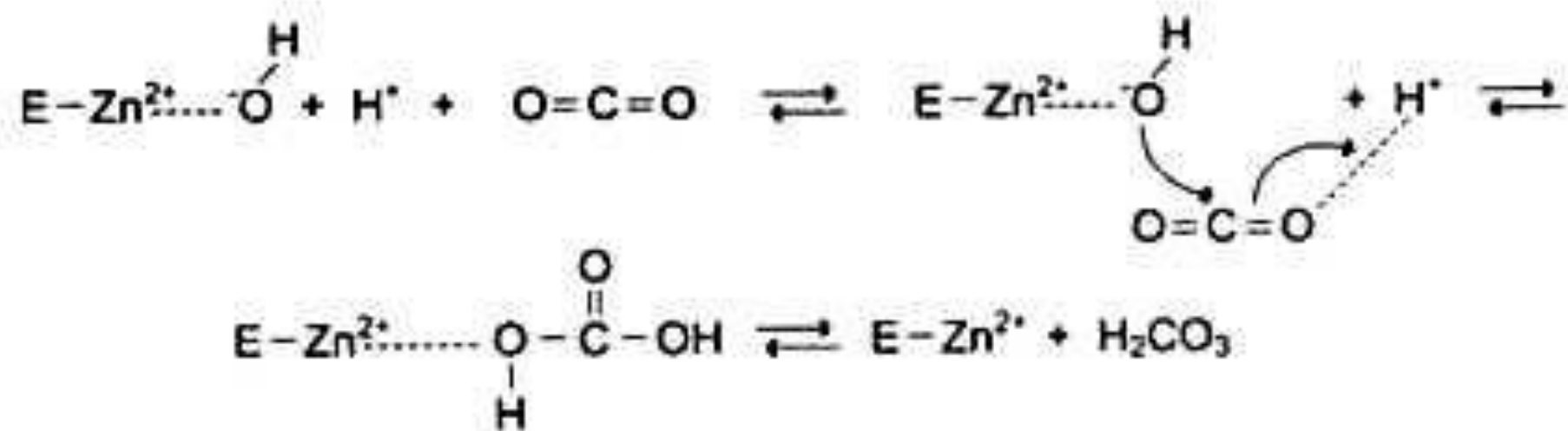
Ион магния

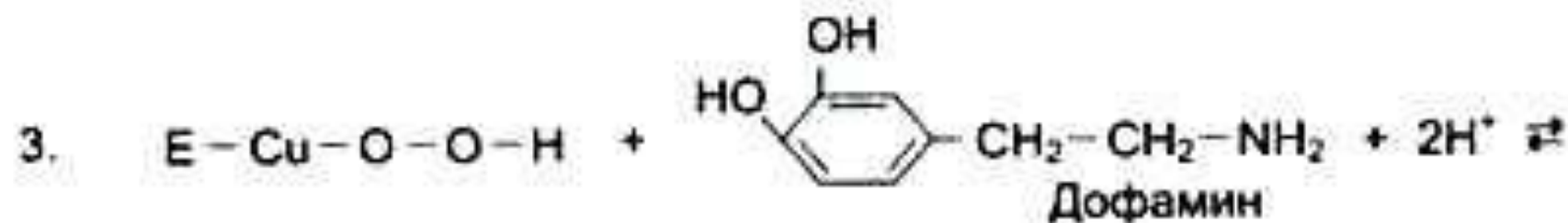
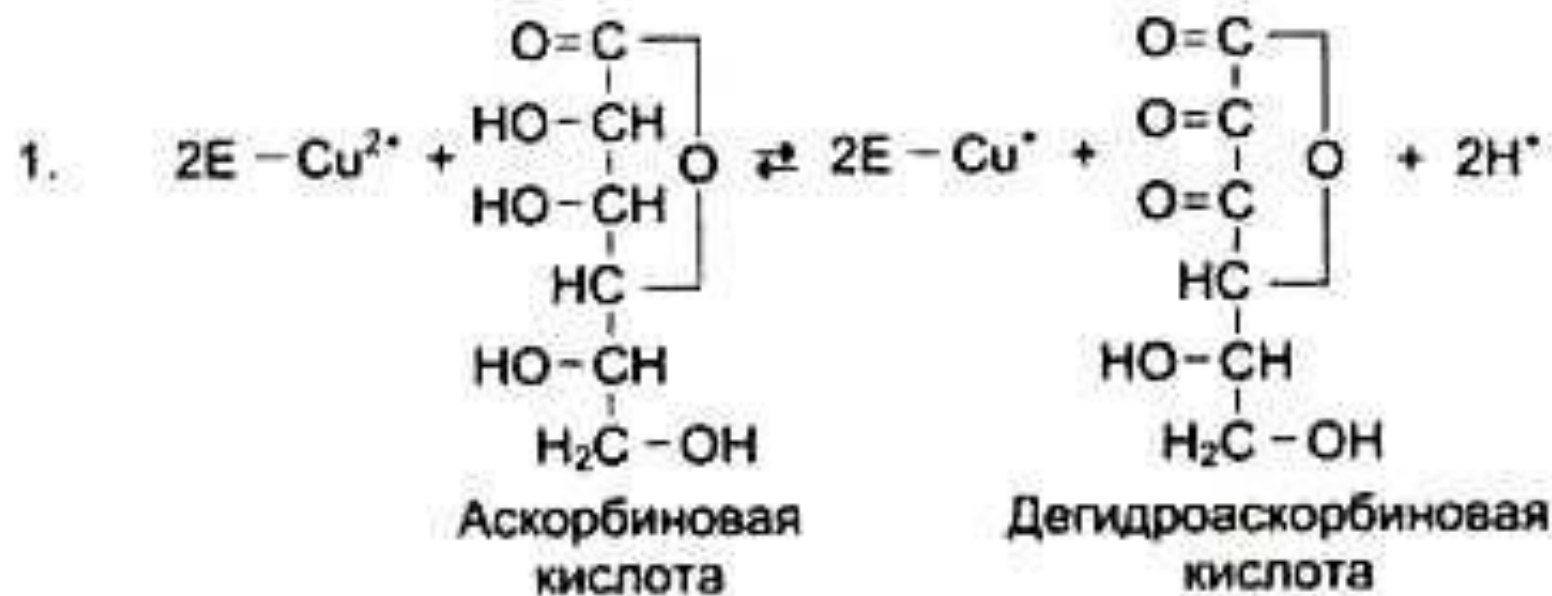
Участок связывания
АДФ



Фермент не активен

Алкогольдегидрогеназа
Фермент активен





Коферменты

- Производные витаминов (фосфорилированные: **пиридоксальфосфат, тиаминпирофосфат** или аденилированные: **НАД, ФМН, ФАД**)
- Гем (ы)
- Нуклеотиды (АТР, ГТР)
- Убихинон (КоQ)
- ФАФС
- S – аденозилметионин
- Глутатион

ВИТАМИНЫ

- Низкомолекулярные органические **вещества различного строения**, которые животные **должны получать извне** полностью или частично (**микронутриенты**).
- Не являются источниками энергии!
- Не служат пластическим материалом!

Из истории витаминологии

- Научные основы витаминологии – начало 19 века:
- **Н.И. Лунин, Ф. Мажанди, К. Танаки**
- Для нормального роста и развития животных недостаточно макронутриентов: белков, жиров и сахаров.
- **К.Функ, 1911 г.** – выделил вещество, излечивающего от бери-бери (тиамин, B_1).
- **Н. Зелинский, 1921 г.** – роль витаминов, как кофакторов ферментов. Существование провитаминов, антивитаминов

История витаминологии

- **А.Виндаус, 1928 г. – открытие витамина Д и холестерина.**
- **У.Хеворс и П. Каррер, 1937 г. – витамины С, А, каротиноиды; В₂, флавины**
- **В. Дю Винью, 1955 г. – витамин Н.**
- **А. Тодд, 1957 г. – нуклеотидсодержащие ферменты.**
- **Д.Ходжкин, 1964 г. – строение витамина В₁₂.**

Номенклатура витаминов

- **Буквенные символы** (А, В, С...)
- **Химические названия** (тиамин, рибофлавин, никотинамид....)
- **Биологическая классификация**
(антирахитический, антигеморрагический, антинеуритный...)
- **Жиро** – (А, Д, Е, К) и **водорастворимые** (В, Р, РР, Н, С)
- **Витаминоподобные факторы** (холин, липоевая кислота, оротовая кислота)

Биохимические функции ВИТАМИНОВ

- 1. Обеспечивают активность ферментов (**кофакторная ф –ция**): V_1, V_2, V_6, PP, H, K , фолиевая кислота, липоевая кислота.
- 2. Обладают **гормоноподобным** действием: A, D, K .
- 3. Являются **антиоксидантами**: A, E, C, P , липоевая кислота.



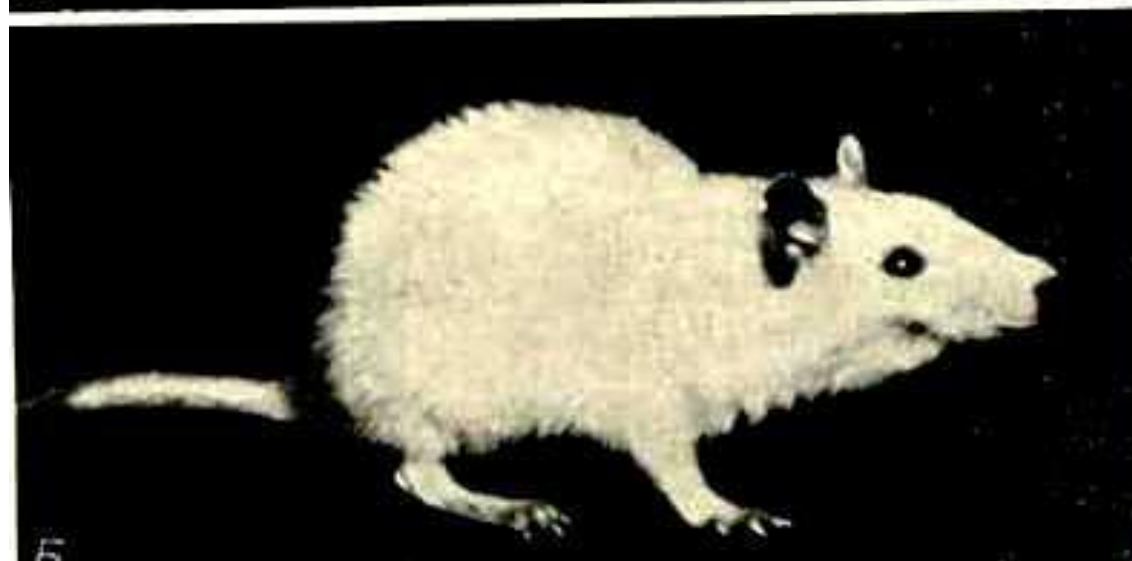
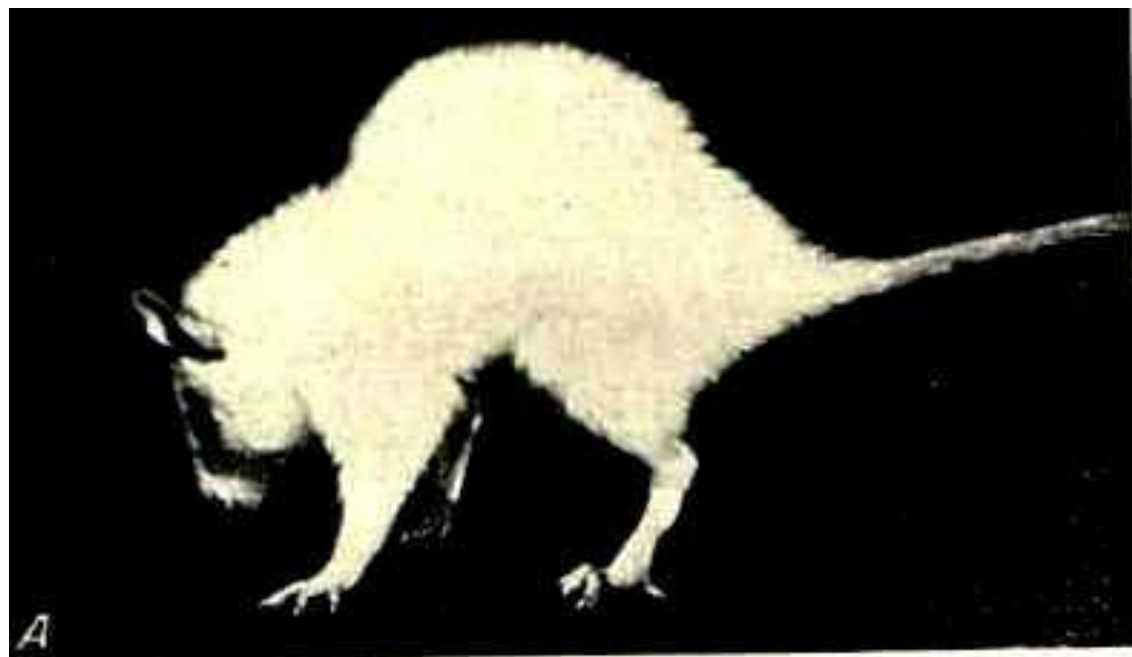
Ф и г. 239. Влияние витамина А на глаза.

А. Типичное состояние глаз при недостатке витамина А. *Б.* Ежедневное скормливание 3 МЕ (около 0,001 мг) витамина А привело к восстановлению нормального состояния глаз.



Ф и с. 240. Ребенок, страдающий рахитом.

Недостаточность витамина D понижает способность организма усваивать кальций и фосфор; кости становятся мягкими, и форма их нарушается. Это особенно заметно на ребрах, на запястьях и лодыжках.



Ф и г., 241. Влияние тиамина (витамина В₁) на крысу.

А. Подливрит (бери-бери) у крысы, получавшей рацион с недостатком тиамин. Обратите внимание на то, что спина у крысы выгнута, а задние конечности выпрямлены и широко расставлены. Такие животные имеют характерную «хромающую» походку; особенно они неуловимы при поворотах и легко теряют равновесие. Если животное повернуть, ему очень трудно бывает восстановить равновесие, вероятно вследствие дегенерации нервов, идущих к полукруглым каналам. Б. Та же крыса спустя 8 час после введения достаточной дозы тиамин: спина и задние конечности приняли нормальное положение; животное легко восстанавливает равновесие после вращения.

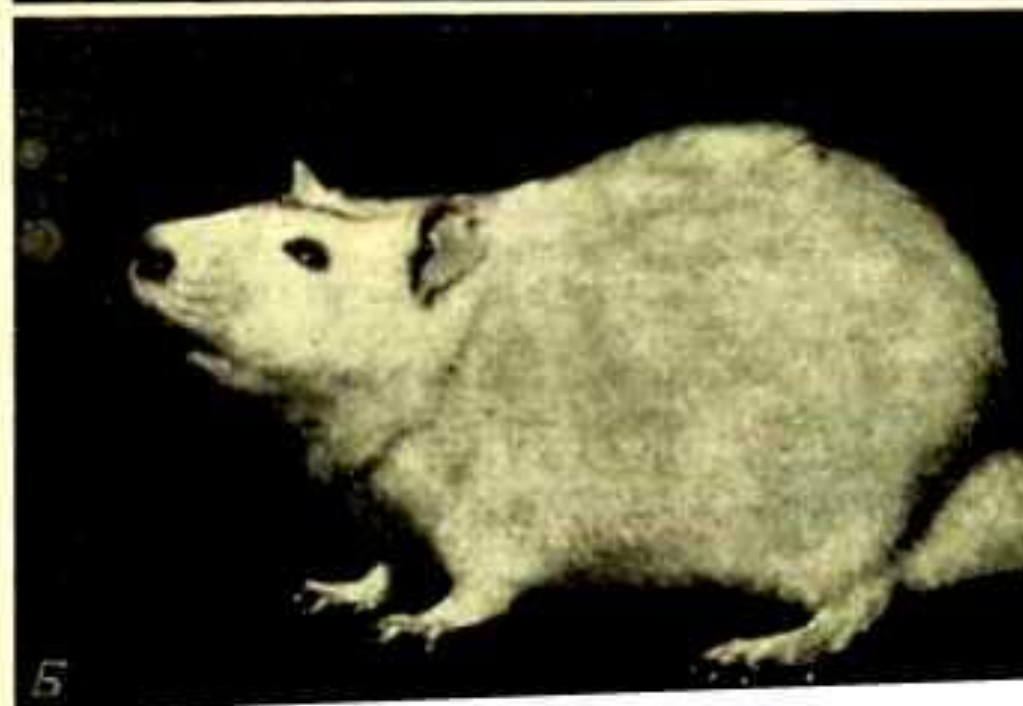
Ф и г. 242. Влияние рибофлавина (витамина В₂) на крысу.

А. Крыса с недостаточностью рибофлавина. Задержка роста, генерализованный дерматит (видны открытое поражение на левой передней конечности), скудный рост шерсти и воспаление глаз. *Б.* Та же крыса после двух месяцев лечения рибофлавином. Не видно никаких признаков авитаминоза: рост шерсти возобновился, поражения кожи и глаз исчезли.



Ф и г. 244. Влияние биотина на крысу.

А. Крыса, получавшая рацион с недостатком биотина и с добавлением сырого яичного белка. Рост замедлен; наблюдается генерализованный дерматит. *Б.* Та же крыса после трех месяцев кормления пищей с достаточным количеством биотина: рост нормальный, кожные поражения полностью ликвидированы.



Метаболизм витаминов

- Обмен очень интенсивный. **Не накапливаются!** (Исключение – жирорастворимые витамины, частично депонируются в печени и жировой ткани).
- **Кофакторную функцию** выполняют чаще всего в виде **фосфорилированных** или **аденилированных производных** (образуются в печени).
- Инактивируются и выводятся после образования растворимых продуктов: глюкуронидов, сульфатов или окисленных форм.

ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНОВ:

- **Пищевые:** желток яиц, печень, икра, проростки злаков, дрожжи.
- **Микрофлора кишечника.**

**КАК СОХРАНИТЬ ВИТАМИНЫ В
ПРОДУКТАХ?**

КАК УБЕРЕЧЬ МИКРОФЛОРУ?

Причины гиповитаминозов:

- **Первичный (экзогенный)** гипо- или авитаминоз: алиментарная недостаточность. Голодание, «однобокая» диета, потребление «рафинированных» продуктов.
- **Вторичные (эндогенные)** авитаминозы, гиповитаминозы:
- Недостаток белкового или минерального обмена, нарушение гормональной регуляции (паратгормон участвует в синтезе активной формы витамина Д, тиреоидные гормоны стимулируют каротиндеоксигеназу)

Причины гиповитаминозов:

- Нарушение **всасывания** в ЖКТ жирорастворимых витаминов (снижение желчеобразования); B_{12} (недостаток фактора Касла).
- Нарушение **микробиоты кишечника**, производящей витамин В, Н, К, РР.
- Нарушение **превращения провитаминов** в активные формы, энзимопатии, недостаточность печени или почек.
- Поступление в организм пищевых или лекарственных **антивитаминов**. (овидин, изониазид (РР), сульфаниламиды (п-АБК), салициловая кислота (К)).
- **Увеличенные потери** витаминов (снижение ретинол-связывающего белка), повышенная активность тиаминазы, аскорбатоксидазы.
- **Увеличенные потребности** в витаминах (беременность, лактация, физические нагрузки и т.д.).
- **«Обкрадывание»** организма паразитами.

Взаимодействие витаминов

- **Витамин влияет на метаболизм другого витамина** (Токоферол препятствует переокислению витамина А; полиеновые кислоты (витамин F) увеличивают потребность в витамине Е, витамины В₁₂ и С способствуют образованию коферментной формы фолиевой кислоты).
- **Несколько витаминов участвуют в одной метаболической цепи:** А, В₂, В₆, РР обеспечивают фотохимический акт зрения; фолиевая кислота, В₁₂, С, участвуют в регуляции пролиферации клеток крови; витамины С и Р регулируют проницаемость стенок капилляров.
- **Клиническая картина многих гиповитаминозов сходна! Чаще всего страдают активно пролиферирующие ткани (эпителий кожи, ЖКТ, кроветворная ткань) ткани, с интенсивным энергетическим обменом (нервная).**

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ.

А (ретинол, ретиналь),

антиксерофтальмический.

- **Источник:** продукты животного происхождения (печень рыб); растительные продукты содержат **каротин** – предшественник витамина А, при окислении каротиндиоксигеназой образуется 2 молекулы ретиналя.
- Участвует в регуляции **роста и дифференцировке эмбриональных и др. пролиферирующих тканей.**
- Участвует в **образовании и функционировании зрительных пигментов сетчатки глаза.**

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ.

Д (кальциферол), антирахитический.

- Источники: **эндогенный синтез (УФ)**, продукты животного происхождения, дрожжи содержат **эргостерин**.
- **Увеличивает содержание Ca^{2+} в крови**, индуцируя синтез Ca^{2+} -АТФ-азы и Ca^{2+} -связывающего белка в кишечнике и почках.

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ. Е (токоферол), антистерильный

- Источники: растительные масла.
- Обеспечивает **стабильность клеточных** мембран, являясь **антиоксидантом** и снижая переокисление липидных компонентов.
- **Повышает биологическую функцию витамина А**, защищая его от окисления.

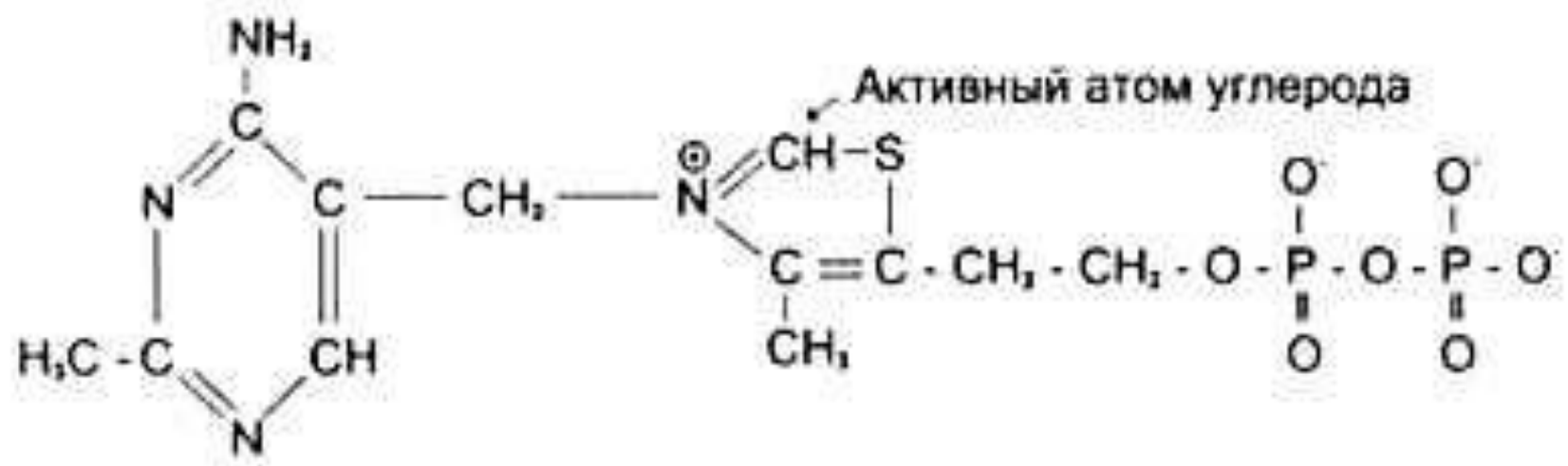
ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ. К (филлохиноны), антигеморрагический

- Источники: зелень, печень, дрожжи, синтез микрофлорой.
- Является **кофактором карбоксилазы глутамата** , активируя 4 –е фактора свертывания крови.

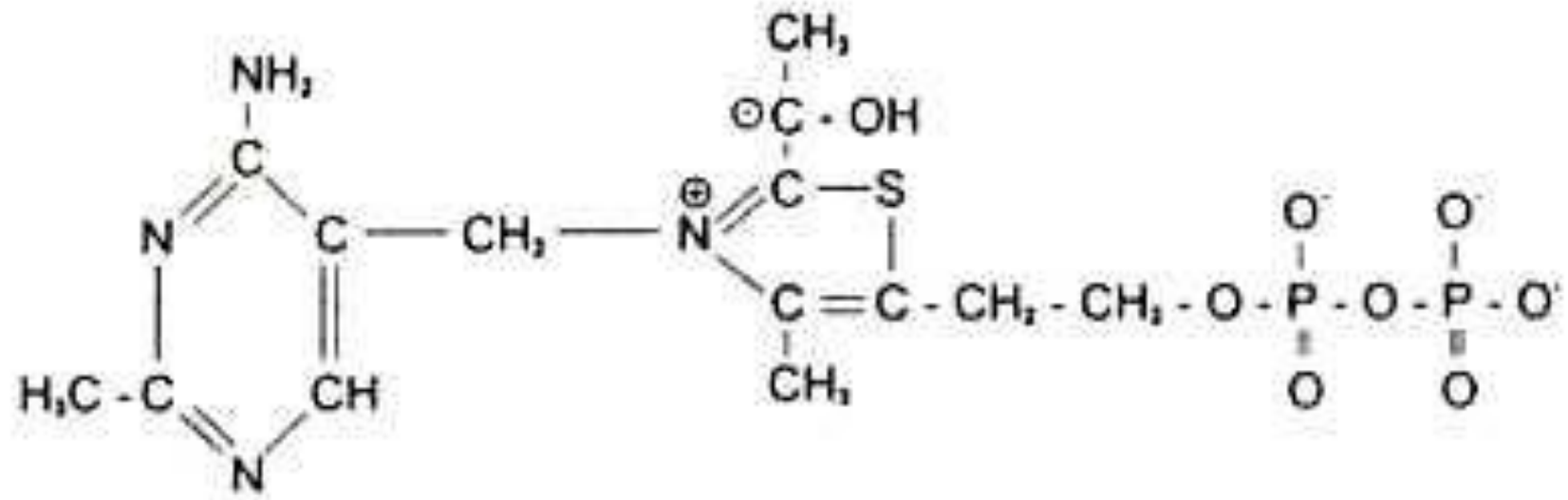
Водорастворимые витамины.

V_1 (тиамин), антиневритный

- Кофакторная форма – **ТДФ (тиаминдифосфат)**
- Работает в составе дегидрогеназных комплексов, обеспечивая **декарбоксилирование кетокислот**.
- В составе **транскетолаз и трансальдолаз**, обеспечивая межмолекулярные перестройки сахаров.
- Гиповитаминоз – **«бери-бери»** (полиневрит, сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение ЖКТ)
- Источники: хлеб грубых сортов, мясо, дрожжи



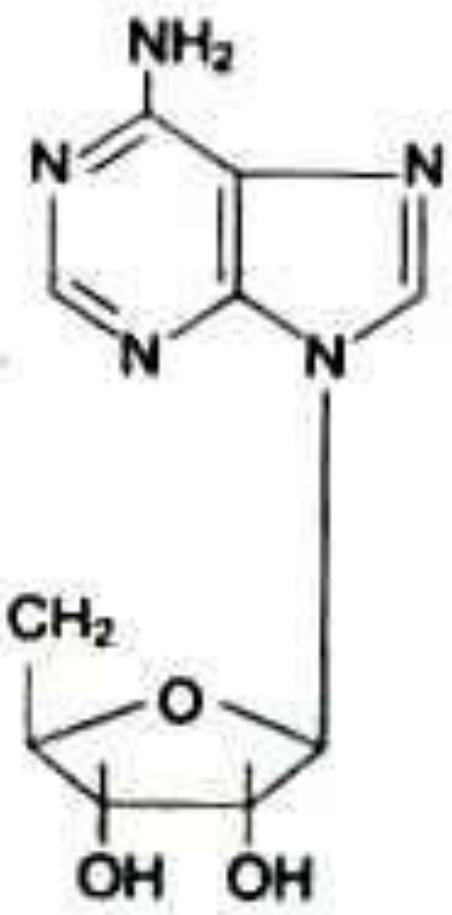
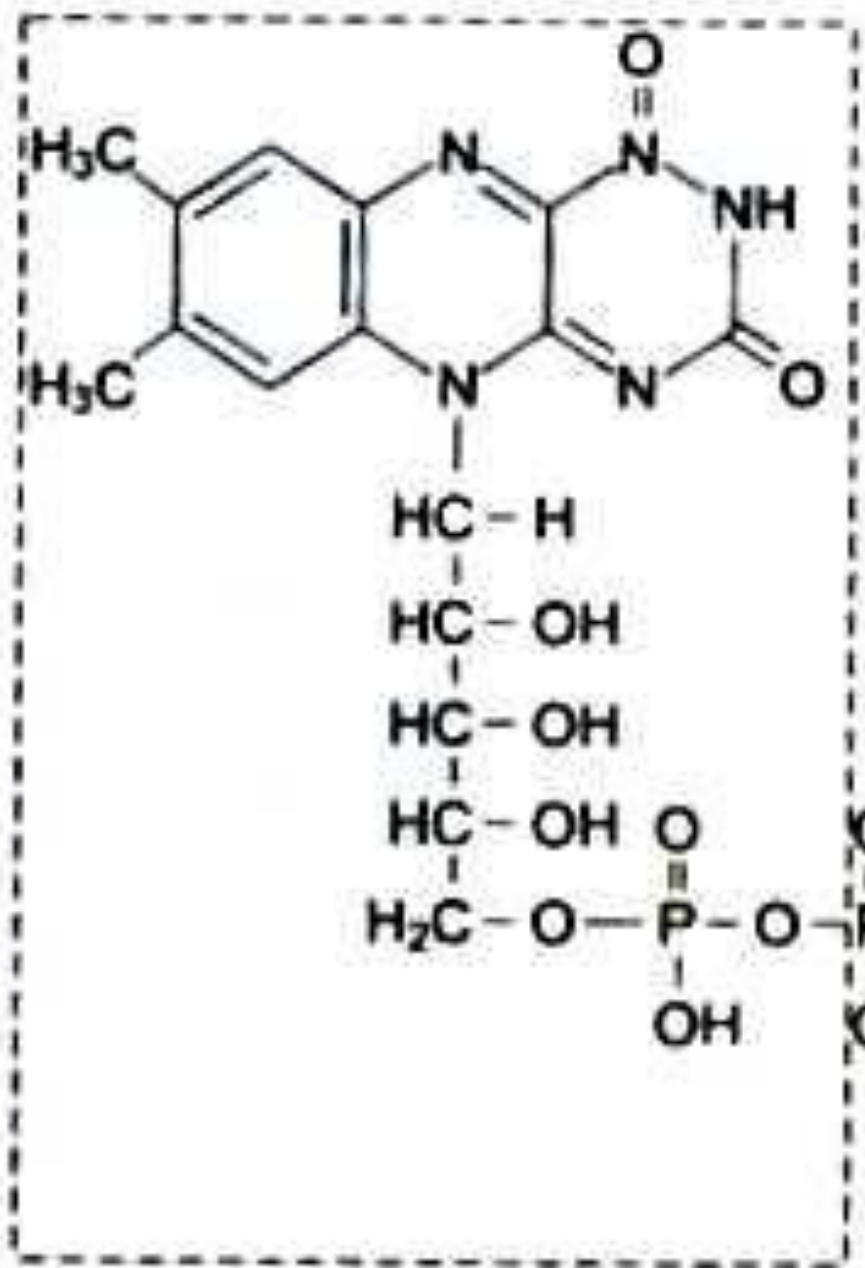
Тиаминдифосфат (ТДФ)

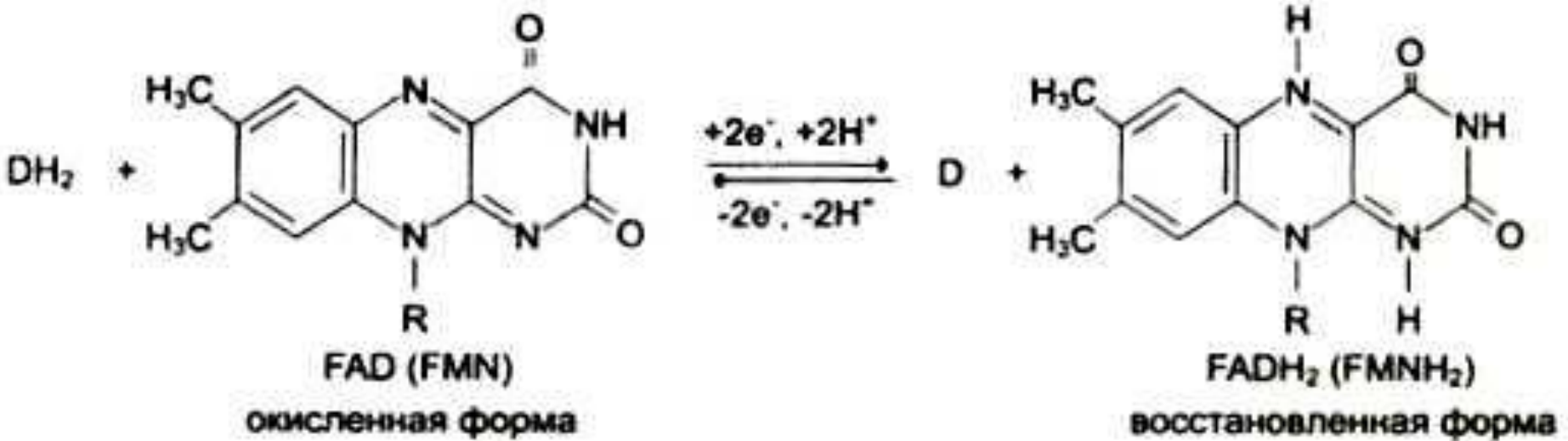


Водорастворимые витамины.

B_2 (рибофлавин), витамин роста

- Образует **кофакторы ФМН, ФАД**. Работает в составе анаэробных дегидрогеназ различных субстратов, передает водород в дыхательной цепи на КоQ.
- Гиповитаминоз - **снижение интенсивности клеточного дыхания** (биологического окисления).
- Источники: молоко, печень, яйца, злаки.





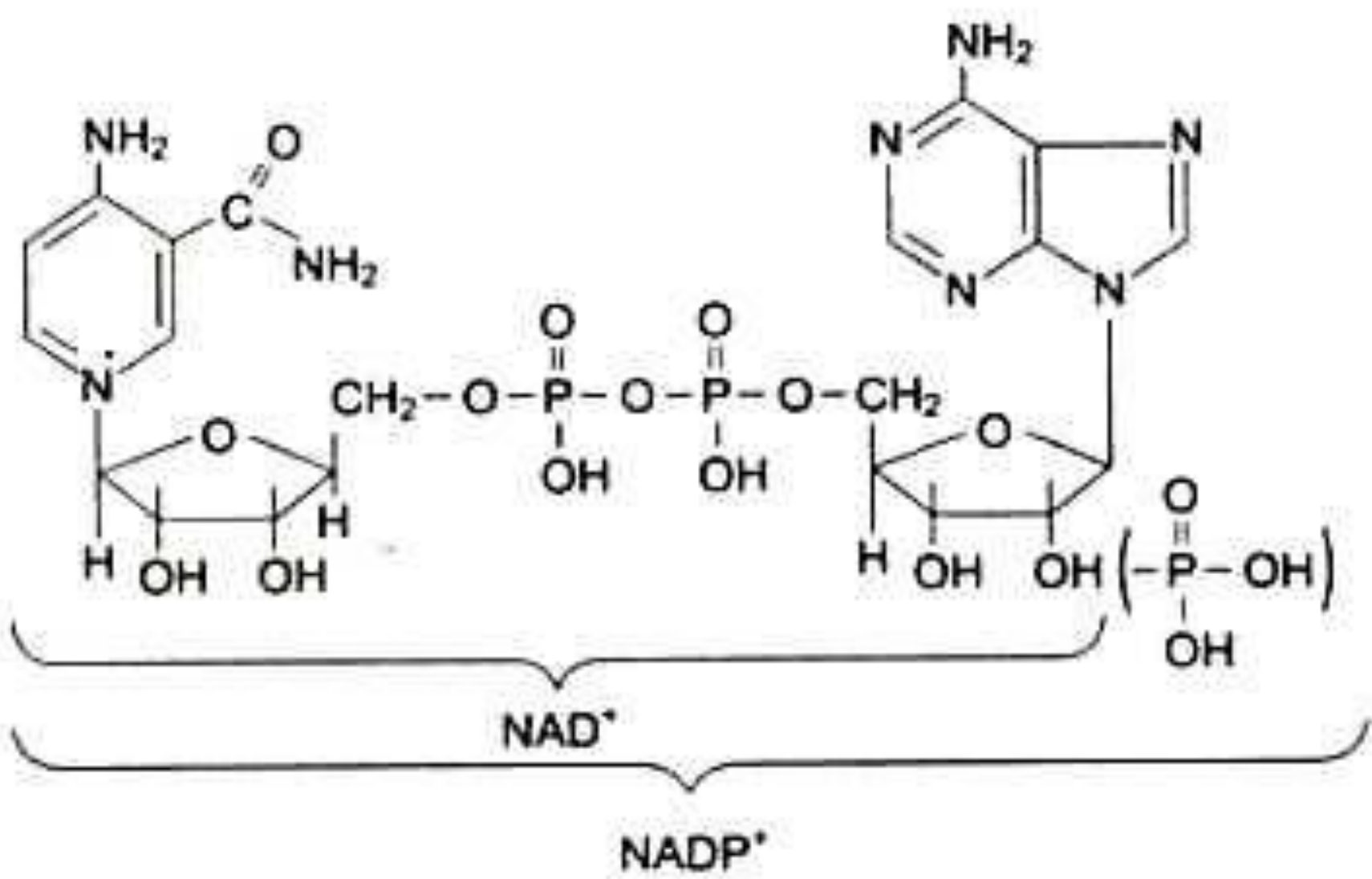
Водорастворимые витамины.

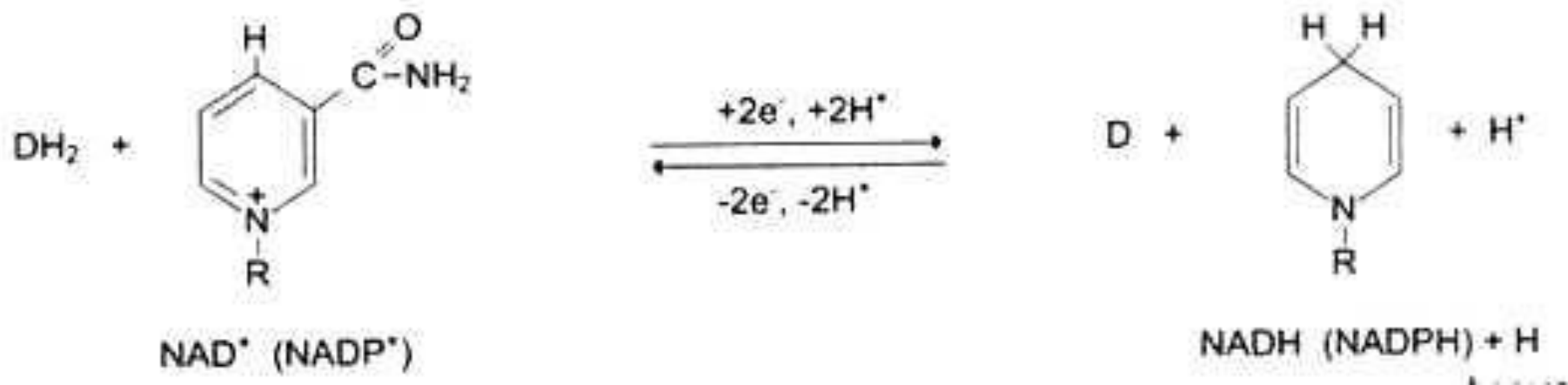
B₃ (пантотеновая кислота), универсальный витамин.

- Входит в состав **КоА**, активатора и **переносчика ацетильных и ацильных остатков** (метаболизм жирных кислот: β -окисление и биосинтез, доставка «топлива» в ЦТК).
- Гиповитаминоз не описан.
- Источники: дрожжи, печень, яйца, мясо, молоко. ррр

Водорастворимые витамины. В₅, РР (никотинамид), антипеллагрический.

- Образует кофакторы **НАД, НАДФ**.
- Входит в состав анаэробных дегидрогеназ, обратимо фиксирует гидрит - ион.
- Гиповитаминоз : синдром 3 Д (дерматит, диарея, деменция)
- Источники: мясо, печень, синтез микрофлорой кишечника, образуется из триптофана.





Водорастворимые витамины.

B₆ (пиридоксаль), антидерматитный

- Образует кофактор **пиридоксальфосфат**.
- **Входит в состав трансфераз и декарбоксилаз аминокислот, моно- и диаминооксидаз, синтазы аминолевулиновой к-ты...**
- **Гиповитаминоз: дерматиты, повышенная возбудимость, анемия.**
- **Источники: зерновые, бобовые, мясо, рыба. Синтез кишечной микрофлорой.**

**Водорастворимые витамины.
H (биотин), антисеборейный.**

**Водорастворимые витамины.
С (аскорбиновая кислота),
антикорбутный**