



ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ

Частина I

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

*для самостійної роботи з підготовки до компонента ЄДКІ
ЛІІ «Крок 1. Загальна лікарська підготовка»*

Запоріжжя

2021

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ

Частина I

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

*для самостійної роботи з підготовки до компонента ЄДКІ
ЛП «Крок 1. Загальна лікарська підготовка»*

Студента _____

(П.І.Б)

_____ групи _____ курс

Запоріжжя

2021

УДК 577.1(075.8)

Б 63

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № 5 від «27» травня 2021 р.)
і рекомендовано для використання в освітньому процесі*

Колектив авторів:

*К. В. Александрова – д-р хім. наук, професор;
Д. Г. Іванченко – д-р фарм. наук, доцент;
О. Б. Макоїд – канд. біол. наук, доцент;
Н. В. Крісанова – канд. біол. наук, доцент;
О. С. Шкода – канд. фарм. наук, доцент;
Д. А. Васильєв – канд. фарм. наук, ст. викладач;
О. Ю. Черчесова – канд. фарм. наук, асистент;
Є. К. Михальченко – доктор філософії, асистент;
О. О. Пахомова – канд. фарм. наук, асистент.*

Рецензенти:

О. В. Ганчева - завідувач кафедри патологічної фізіології ЗДМУ, д-р мед. наук, професор;

О. Б. Приходько - завідувач кафедри медбіології, паразитології та генетики ЗДМУ, д-р біол. наук, доцент.

Б63

Біологічна хімія : навчальний посібник для самостійної роботи з підготовки до компонента ЄДКІ ЛШ «Крок 1. Загальна лікарська підготовка» : у 2-х ч. Ч. 1 / К. В. Александрова, Д. Г. Іванченко, О. Б. Макоїд [та ін.]. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2021. – 257 с.

УДК 577.1(075.8)

ПЕРЕДМОВА

Представлений навчальний посібник пропонується як складова частина самостійної роботи студентів 2-го курсу I і II медичних факультетів ЗДМУ по розділу 1 дисципліни «Біологічна хімія».

Метою видання посібника є бажання авторів підвищити якість підготовки студентів спеціальностей «Медицина» і «Педіатрія» до компоненту «Крок-1» ЕДКІ в умовах змішаної форми навчання у зв'язку з пандемією COVID-19.

Посібник містить 14 підрозділів, назва яких збігається з назвою практичних занять розділу 1 дисципліни «Біологічна хімія». Зміст кожного підрозділу починається з інформаційного матеріалу, який містить не тільки відповіді на теоретичні питання практичного заняття, він має тісний зв'язок з тими тестовими завданнями, які пропонувалися в буклетах ліцензійного іспиту «Крок-1» за 2001-2020 роки.

Тести, які поміщені наприкінці кожного підрозділу в таблицю, наведені з метою виконання студентами спеціальної самостійної роботи перед проведенням практичного заняття з відповідної теми. Студент зобов'язаний підкреслити ключові слова в кожному тестовому завданні та надати письмово пояснення до обраної вірної відповіді. Оцінка за виконання цієї самостійної роботи є частиною підсумкової оцінки студента за практичне заняття.

Базова тема 1

ВВЕДЕННЯ В БІОХІМІЮ. ПРОСТІ ТА СКЛАДНІ БІЛКИ. ФЕРМЕНТИ

1. ТЕМА: Будова та фізико-хімічні властивості білків. Прості та складні білки. Класифікація білків. Функції білків в організмі людини.

2.ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Білки – це біополімери, що побудовані із залишків альфа-L-амінокислот, які пов’язані між собою пептидним зв’язком.

Білки є основними структурними компонентами живих організмів і в кількісному відношенні посідають перше місце серед усіх макромолекул, які містяться в живій клітині. В організмі тварин білків міститься від 40 до 50% і більше від сухої маси, їх менше у рослин – до 20–30%. У тканинах ссавців білки складають – 18–20% від сухої маси, тоді як нуклеїнові кислоти, вуглеводи, ліпіди – 1–15%.

КЛАСИФІКАЦІЯ БІЛКІВ

I. Функціональна (по функції, що виконується білком в організмі):

1. Каталітичні (більше 3000 білків - ферменти).
2. Скорочувальні (актин, міозин і т. д.).
3. Структурні (білки плазматичних мембран, колаген, еластин та ін.).
4. Транспортні (транспорт речовин в крові, іонів, електронів в клітині: гемоглобін, цитохром С, ліпопротеїни та ін.).
5. Захисні (фібриноген, лізоцим - чинник природної резистентності організму, що у великій кількості міститься в багатьох секретах тварин, таких як сльози, слина, слиз, інтерферон - синтезується організмом проти вірусної інфекції).
6. Регуляторні (гормони гіпофізу, гістони та негістонні білки - стабілізують структуру ДНК, регулюють функціонування геному; білки

теплого шоку, стресові білки; чинники зростання і диференціювання клітин та ін.).

7. Буферні (гемоглобіновий білковий буфер підтримує рН крові).

8. Резервні (казеїн, овальбумін та ін.).

10. Рецепторні (родопсин, хеморецептори, клітинні рецептори до гормонів та ін.).

11. Білки, що підтримують онкотичний тиск в клітинах і крові (альбумін).

12. Енергетичні (у дуже малому ступені, т. щ. продукти гідролізу білку слугують джерелом енергії тільки в особливих умовах, наприклад, при голодуванні).

II. За просторовою формою молекули:

1. **Глобулярні** білки є сферичними молекулами, розчинні у воді, виконують динамічні функції: ферменти, імуноглобуліни, транспортні білки – гемоглобін, альбумін. При утворенні глобулярних білків гідрофобна частина поліпептидного ланцюга розташовується усередині структури, а гідрофільна - зовні. Наявність полярних залишків амінокислот на поверхні глобулярних білків обумовлює їх розчинність у водних розчинах.

2. **Фібрилярні** білки мають витягнуту форму, нерозчинні у воді, але набухають у водному розчині, фізично міцні, виконують структурні і захисні функції: колаген, еластин, бетта- та альфа-кератини. Вони мають специфічний набір амінокислот, наприклад кожний ланцюг колагену містить приблизно 1000 амінокислотних залишків, з яких 33% становить гліцин, близько 21% – пролін і гідроксипролін, 11% – аланін і тільки приблизно 35% – усі інші амінокислоти. Гідроксипролін, за винятком колагену і еластину, дуже рідко зустрічається в інших білках.

III. По ступеню складності молекули:

1. **Прості** (складаються тільки з поліпептидних ланцюгів).

2. **Складні** (до складу білку, окрім поліпептидних ланцюгів, входить небілкова речовина - простетична група).

ПЕПТИДИ ТА ЇХ ФУНКЦІЇ

Пептиди – сполуки, що складаються з декількох десятків (не більш 40) амінокислотних залишків, які з'єднуються пептидними зв'язками. Кількість амінокислот у складі пептидів може сильно варіювати. Відкриті і вивчені нині пептиди можна розділити на групи за їх основною фізіологічною дією:

1. **Пептиди, що мають гормональну активність** (окситоцин, вазопресин, рилизинг-гормони гіпоталамуса, глюкагон та ін.).

2. **Пептиди, що регулюють процес травлення** (гастрин, холецистокінін, секретин та ін.).

3. **Пептиди, що регулюють тонус судин і артеріальний тиск** (брадикінін, калідин, ангіотензин II).

4. **Пептиди, що регулюють апетит** (лептин, нейропептид Y, меланоцитстимулюючий гормон, β -ендорфіни).

5. **Пептиди, що мають знеболюючу дію** (енкефалін ендорфіни і інші опіюїдні пептиди). Знеболюючий ефект цих пептидів в сотні разів перевершує анальгезуючий ефект морфіну.

6. **Пептиди, що беруть участь в регуляції вищої нервової діяльності**, у біохімічних процесах, пов'язаних з механізмами сну, навчання, пам'яті, виникнення почуття страху, радості і так далі (β -ендорфін).

7. **Трипептид глутатион** є коферментом деяких складних ферментів, які виконують антиоксидантну функцію: глутатионпероксидаза; детоксикаційну: глутатионтрансфераза; транспортну: гамма-глутамилтрансфераза.

КЛАСИФІКАЦІЯ АЛЬФА-АМІНОКИСЛОТ

Мономерами білків і пептидів є протеїногенні амінокислоти: 19 α -АК (аміногрупа знаходиться в α -положенні) і пролін, який є імінокислотою.

Непротеїногенні АК не виявляються у складі білків, але виконують інші важливі функції в організмі. Наприклад, орнітин, цитрулін являються є проміжними метаболітами у біосинтезі сечовини.

Амінокислоти можна класифікувати:

I. По будові радикала:

1. Ациклічні, алифатичні (залежно від кількості аміно- і карбоксильних груп) :

- Моноамінокарбонові (гліцин-глі, аланін-ала, лейцин-лей, ізолейцин-іле, валін-вал, що містять гідроксильну групу - треонин-тре і серин-сер, містять сірку - метионін-мет і цистеїн-цис);

- Моноамінодікарбонові (аспаргінова кислота-асп, глютамінова кислота-глу);

- Діаміномонокарбонові (лізин-ліз, аргінін-арг);

2. Циклічні:

- Карбоциклічні (ароматичні) - фенілаланін-фен, тирозин-тир.

- Гетероциклічні:

- з первинною аміногрупою у бічному ланцюзі - триптофан-три;

- гістидин-гіс;

- імінокислота - пролін-про.

II. За кислотно-основними властивостями:

1. Кислі (асп, глу).

2. Основні (ліз, арг, гіс).

3. Нейтральні (усі інші).

III. По полярності:

1. Неполлярні (гідрофобні) (ала, вал, лей, мет, про, три, фен).

2. Полярні:

а) незаряджені (гідрофільні) (сер, тре, цис, глі, тир, асн, глн);

б) заряджені:

- негативно заряджені (глу, асп);

- позитивно заряджені (ліз, арг, гіс).

IV. По біологічній цінності:

1. **Незамінні (есенціальні) амінокислоти**, які не можуть синтезуватися в організмі і повинні поступати з їжею. Вони потрібні для забезпечення і підтримки зростання: вал, лей, ліз, мет, тре, три, фен.

2. **Частково замінні амінокислоти** (арг і гіс) синтезуються складним шляхом в невеликих кількостях. Велика їх частина повинна поступати з їжею.

3. **Умовно замінні** (тир і цис). Для їх синтезу потрібні незамінні амінокислоти фенілаланін і метіонін відповідно.

4. **Замінні амінокислоти** - синтезуються в організмі для забезпечення біологічних потреб: ала, асн, асп, глу, глн, глі, про, сер.

V. На основі метаболічних перетворень;

1. **Глюкогенні**, вуглецевий скелет яких є попередником для синтезу глюкози (наприклад, ала, арг, асп, глу, глі, гіс, мет, про, сер, тре, вал, цис).

2. **Кетогенні**, які при розпаді утворюють ацетил-КоА, якій є попередником для синтезу ліпідів (наприклад, лей, иле, вал).

Ліз, фен, три, тир можна класифікувати як глюкогенні. так і кетогенні, вуглецевий скелет яких може бути попередником як для синтезу глюкози так і ліпідів.

ЯКІСНІ РЕАКЦІЇ НА БІЛКИ І АМІНОКИСЛОТИ

Кольорові реакції застосовуються для встановлення білкової природи речовин, ідентифікації білків і визначення їх амінокислотного складу в різних біологічних рідинах. У клінічній лабораторній практиці ці методи використовуються для визначення кількості білку в плазмі крові, амінокислот в сечі і крові, для виявлення спадкових і придбаних патологій обміну білків і амінокислот у новонароджених.

Біуретова реакція на пептидний зв'язок (реакція Піотровського). В основі її лежить здатність пептидних зв'язків (-CO-NH-) утворювати з сульфатом міді в лужному середовищі забарвлені комплексні з'єднання, інтенсивність забарвлення яких залежить від довжини поліпептидного

ланцюга. Розчин білку дає синьо-фіолетове забарвлення, а продукти його неповного гідролізу - рожеве.

Біуретову реакцію використовують для виявлення в розчині білків і пептидів, а також для їх кількісного визначення (позитивний результат дають речовини, що містять у своєму складі не менше двох пептидних зв'язків). При повному гідролізі білків усі пептидні зв'язки руйнуються, тому їх відсутність буде підтверджена негативною біуретовою реакцією.

Нінгідринова реакція. Суть реакції полягає в утворенні з'єднання, яке має забарвлення синьо-фіолетового кольору, складається з нінгідрини і продуктів гідролізу амінокислот. Ця реакція характерна для аміногруп в α -положенні, присутніх в природних амінокислотах і білках.

Ксантопротейнова реакція. При додаванні до розчину білку концентрованої азотної кислоти і нагріванні з'являється жовте забарвлення, що переходить у присутності лугу в помаранчеве. Суть реакції полягає в нітрації бензолового кільця циклічних амінокислот азотною кислотою з утворенням нітросполук, які випадають в осад. Реакція виявляє наявність у білці ароматичних амінокислот - фен, тир.

Реакція Мілону. Специфічна реакція на наявність гідроксильної групи в ароматичному кільці тирозину. В умовах нагрівання фенолів і їх похідних з реактивом Мілону (суміш нітратів ртуті (I) і (II)) утворюються ртутні похідні цегляно-червоного кольору.

Реакція Адамкевича. Амінокислота триптофан в кислому середовищі, взаємодіючи з альдегідами кислот, утворює продукти конденсації червоно-фіолетового кольору.

Реакція Фоля. Амінокислоти, що містять сульфгідрильні групи, - SH, піддаються лужному гідролізу з утворенням сульфідів натрію Na_2S . Останній, взаємодіючи з плюмбітом натрію (утворюється в ході реакції між ацетатом свинцю і NaOH), утворює осад сульфідів свинцю PbS чорного або бурого кольору.

РІВНІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ БІЛКОВИХ МОЛЕКУЛ

Первинна структура – це конфігурація поліпептидного ланцюга, який формується в результаті утворення пептидного зв'язку між залишками АК (рис. 1).

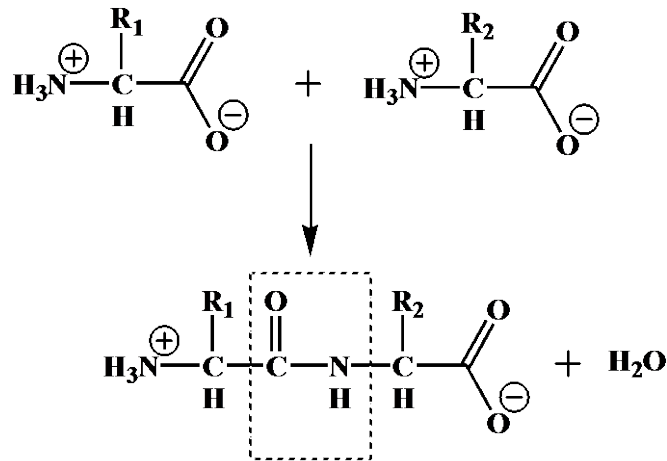


Рис. 1. Утворення пептидного зв'язку між двома альфа-амінокислотами.

Первинну структуру білку стабілізують (підтримують) ковалентні:

- пептидні зв'язки (між АК-залишками);
- мала кількість дисульфідних зв'язків (між вільними - SH- групами цистеїну).

Первинна структура білку несе інформацію про його просторову структуру.

Вторинна структура білку – це локальна конформація поліпептидного ланцюгу, яка, обумовлена обертанням окремих його ділянок навколо одинарних ковалентних зв'язків. Основні зв'язки, які стабілізують вторинну структуру, - це *водневі між пептидними фрагментами*.

Типи вторинної структури:

- *α-спіраль* (правозакручена) (рис.2, А); основний тип зв'язку – водневий між пептидними фрагментами; кожний 1-й і 4-й пептидні фрагменти утворюють два водневих зв'язка.

- **β -структура, β -складчата форма** (рис.2, Б); основний тип зв'язку – водневий між пептидними фрагментами; регулярність формування водневих зв'язків відсутня).

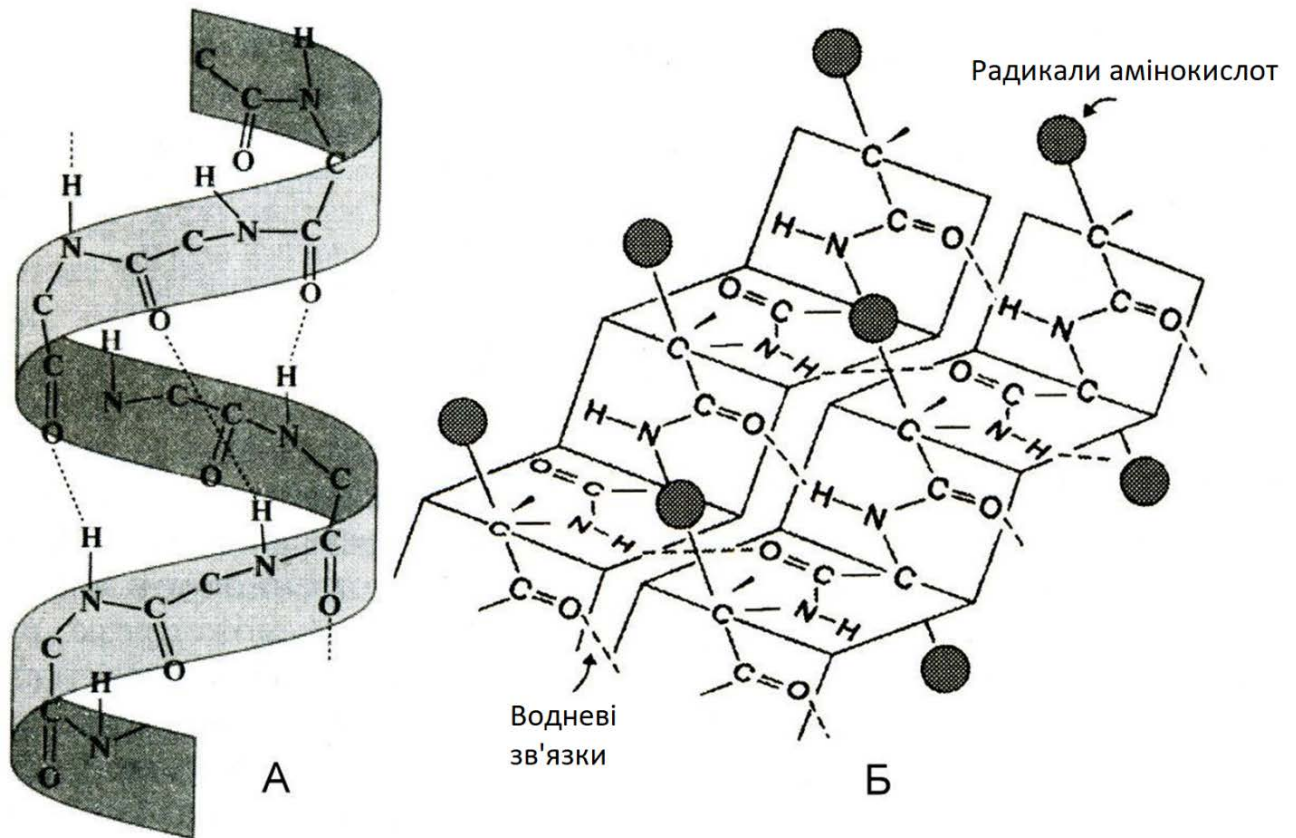


Рис. 2. Вторинна структура білку.

Декілька ділянок поліпептидного ланцюга, організованих в просторі у формі α -спірали або β -структури можуть об'єднуватися, формуючи надвторинну структуру.

Третинна структура білку - це розташування поліпептидного ланцюга в певному об'ємі простору, окремі ділянки якого мають власну локальну конформацію (рис. 3).

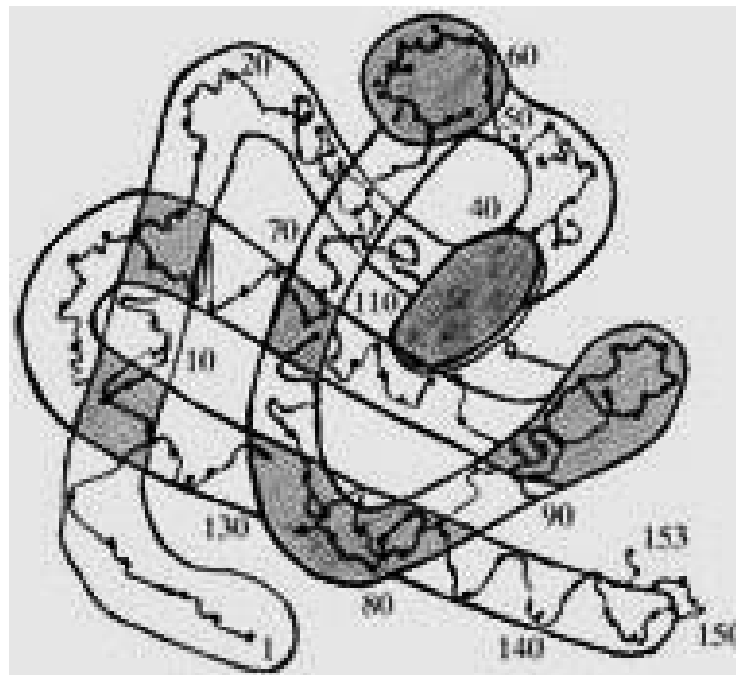


Рис. 3. Третинна структура глобула.

Численні зв'язки між боковими радикалами амінокислот визначають просторову конформацію третинної структури, вона є такою ж специфічною характеристикою даного білка, як і первинна структура. Глобулярна третинна структура найбільш вивчена і має певні фізикохімічні властивості. Рис. 4.

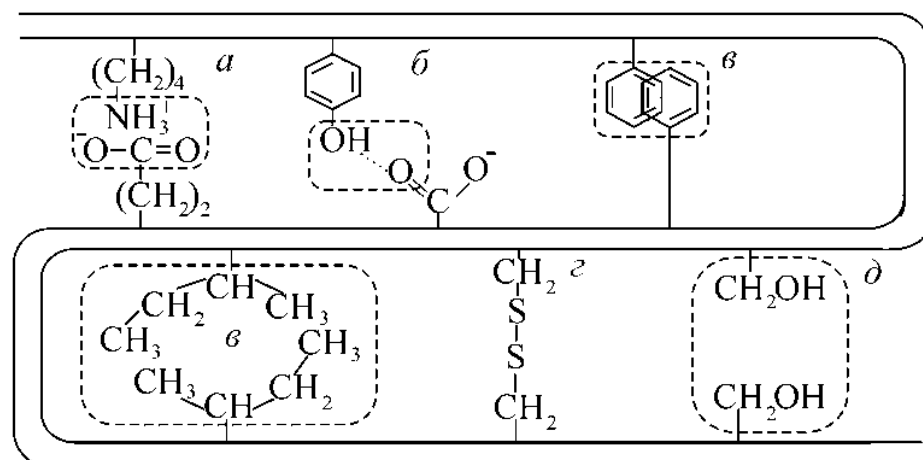


Рис. 4. Типи зв'язків між радикалами амінокислотних залишків у білковій молекулі: а – електростатична взаємодія; б – водневі зв'язки; в –

взаємодія неполярних бічних ланцюгів, викликана виштовхуванням ліпофільних радикалів у «суху зону» молекулами розчинника (так звана жирна крапля); г – дисульфідні зв'язки; д – диполь-дипольні взаємодії. Подвійна вигнута лінія позначає хребет поліпептидного ланцюга.

Четвертинна структура формується при об'єднанні декількох поліпептидних ланцюгів, що мають третинну структуру. Білки з четвертинною структурою (наприклад гемоглобін) називаються олігомерними, а індивідуальні поліпептидні ланцюги, що їх складають - протомерами або субодиницями. Олігомери стабілізуються дисульфідними зв'язками і електростатичними взаємодіями між субодиницями. Вивчення просторової структури білку здійснюється за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПРОСТИХ БІЛКІВ

В основу класифікації покладені фізико-хімічні властивості, які залежать від амінокислотного складу білків.

Протаміни. Це відносно невеликі білки з молекулярною масою до 10 000 Да. У складі молекули цих білків міститься до 85 % амінокислот з позитивно зарядженими радикалами (зазвичай аргінін) і обмежений набір (6-8) інших амінокислот, що обумовлює їх основні властивості. Протаміни розчинні в слабких розчинах кислот, не осідають при кип'яченні, мають ізоелектричну точку при рН 10-12, входять до складу білків нуклеопротеїнів, не містять триптофан і сірку.

Гістони. Є основними білками з молекулярною масою від 12000 до 20000 Да, що містять у складі молекули 20-30% амінокислот з позитивно зарядженими радикалами (зазвичай аргінін і лізин). Гістони не містять триптофану, розчинні в розбавлених кислотах (0,2 М НСl), осідають аміаком і етанолом, мають ізоелектричну точку при рН 8,5. Гістони містяться головним чином в ядрах клітин тварин і рослин, де відіграють важливу роль

в структурі хроматину (ниткоподібного комплексу ДНК, гістонів і негістонових білків).

Альбуміни відносяться до білків, які поширені в тваринних і рослинних організмах. Містяться ці білки в сироватці крові, білці яєць, м'язах, молоці. Альбуміни розчиняються у воді, з водних розчинів висолуються сульфатом амонія при повному насиченні, при кип'яченні випадають в осад у вигляді згустків денатурованого білку.

Глобуліни – білки, нерозчинні у воді, але розчинні в розбавлених розчинах нейтральних солей (4-10 %); осідають з розчину при напівнасиченні сульфатом амонію. Представниками цієї групи білків є глобуліни сироватки крові, глобуліни молока, яєчний глобулін та ін.

Проламіни – група добре розчинних в 60-80 % водному розчині етанолу білків. Вони є рослинними білками (найбільш вивчений оризенін з рису), характерні виключно для насіння злакових, в живому світі не зустрічаються. Проламіни входять до складу клейковини - білкового згустка, що забезпечує пружність і еластичність тісту.

Глютеліни добре розчиняються в слабких розчинах лугів (0,1-0,2 %), але не розчинні у воді, розчинах етанолу і нейтральних солей. Ця група білків, міститься в насінні злаків і інших культур, а також в зелених частинах рослин. Глютеліни разом з проламінами входять до складу клейковини. Глютеліни містять до 45 % глютамінової кислоти.

Протеїноїди (склеропротеїни). Характерною особливістю протеїноїдів є повна нерозчинність у воді, розчинах нейтральних солей, розчинених кислотах і лугах. Протеїноїди відносяться до фібрилярних білків. Ці білки входять до складу шкіри, сухожиль, кісток, хрящів (колаген), волосся, рогів, копит, пір'я (кератин), павутини і шовкової нитки (фіброїн). Кератини містять до 3 % сірки.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРОСТИХ БІЛКІВ

Амінокислотний склад, структура білкової молекули визначають його властивості. Білки поєднують в собі основні і кислотні властивості, визначувані радикалами амінокислот: чим більше кислих амінокислот у білці, тим яскравіше виражені його кислотні властивості. Здатність білків віддавати і приєднувати H^+ визначають їх буферні властивості: один з найпотужніших буферів - гемоглобін в еритроцитах, що підтримує рН крові на постійному рівні. Глобулярні білки у розчині формують міцели, які мають гідрофобне ядро та гідрофільну оболонку (усі білки плазми крові). Фібрилярні білки нерозчинні, вони тільки набухають (фіброїн, кератин, колаген). Є білки активні в хімічному відношенні (ферменти), і є хімічно неактивні, стійкі до дії різних умов зовнішнього середовища.

Зовнішні чинники (нагрівання, ультрафіолетове випромінювання, важкі метали і їх солі, зміни рН, радіація, обезводнення) можуть викликати порушення структурної організації молекули білку - денатурацію.

Денатурація – руйнування вищих структур білкової молекули зі збереженням первинної структури, це викликає втрату білком нативних фізико-хімічних та біологічних властивостей. Руйнування первинної структури може статися тільки в результаті гідролізу білкової молекули тривалим кип'яченням в розчині кислоти або лугу, можливо провести ферментативний гідроліз теж.

Якщо денатурація не супроводжується руйнуванням первинної структури була проведена у м'яких умовах, то вона може бути **оборотною**, в цьому випадку відбувається самовідновлення властивою білку конформації – **ренатурація**. Якщо відновлення просторової конфігурації білку неможливе, то денатурація називається **безповоротною**.

Чинники, які викликають денатурацію:

I. *Хімічні чинники*: сильні кислоти або луги, органічні розчинники, концентровані солі, іони важких металів.

II. *Фізичні чинники*: температура, тиск, механічна дія, ультразвук і іонізуюче випромінювання.

СКЛАДНІ БІЛКИ

Важливими компонентами живих організмів є складні білки. Окрім поліпептидних ланцюгів, до їх складу входить ще небілковий компонент.

Всі складні білки, в залежності від хімічної структури їх небілкового компонента, поділяються на:

- **хромопротеїни** (забарвлені білки), до складу яких входять:
 - гемопротеїни, що включають в свій склад різні види гема;
 - хлорофілпротеїни (магній-порфірини), простетичною групою яких є хлорофіл;
 - флавопротеїни, що містять у своєму складі флавінову групу;
 - ретинальпротеїни, що включають в свій склад вітамін А в альдегідній формі тощо;
- **глікопротеїни**, що включають у свій склад вуглеводи;
- **ліпопротеїни**, що включають у свій склад ліпіди;
- **нуклеопротеїни**, що включають у свій склад нуклеїнові кислоти;
- **фосфопротеїни**, що включають у свій склад залишки ортофосфатної кислоти;
- **металопротеїни**, що включають у свій склад йони металів (наприклад, білок крові церулоплазмін, який бере участь у процесі виведення міді з організму. При хворобі Вільсона-Коновалова порушується транспорт міді, відбувається накопичення її у нервовій (особливо уражаються базальні ядра), нирковій, печінковій тканинах і рогівці ока, а також токсичне пошкодження міддю даних органів)

МЕТОДИ РОЗДІЛЕННЯ, ВИДІЛЕННЯ І ОЧИЩЕННЯ БІЛКОВИХ ПРЕПАРАТІВ

I. Методи розділення :

Висолювання. Метод розділення білків, обґрунтований на відмінностях в їх розчинності при різній концентрації солі в розчині. Солі

лужних і лужно-земельних металів викликають оборотне осадження білків, тобто після їх видалення білки знову отримують здатність розчинятися, зберігаючи при цьому свої нативні властивості. Найчастіше для розділення білків методом висолювання використовують різні концентрації солей сульфату амонія - $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Чим вище розчинність білку, тим більша концентрація солі потрібна для його висолування. Наприклад, глобуліни випадають в осад при напівнасиченні, а альбумін при повному насиченні $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$.

Розділення білків по молекулярній масі

Гель-хроматографія. Хроматографічну колонку заповнюють гранулами гелю (сефадекс), який має пори певної величини (рис. 5). У колонку вносять суміш білків. Білки, розмір яких менший, ніж розмір пір сефадекса, затримуються в колонці, оскільки "застряють" в порах, а інші вільно виходять з колонки. Розмір білку залежить від його молекулярної маси.

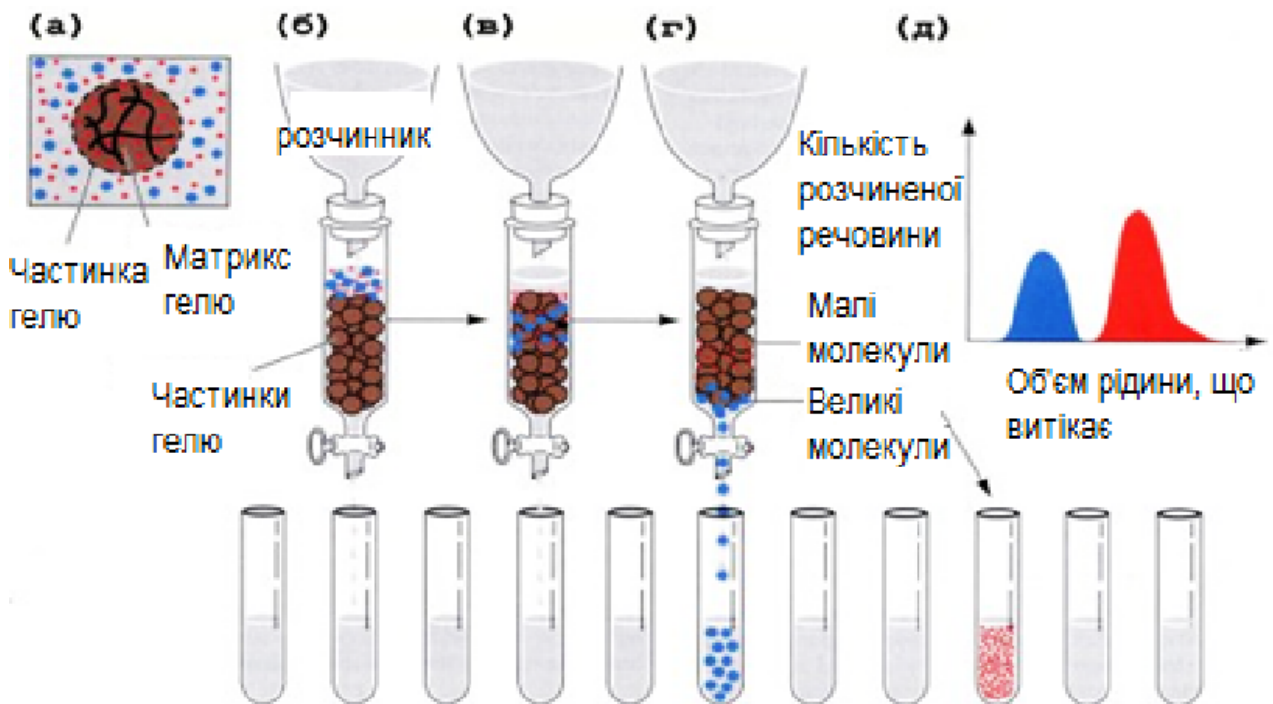


Рис. 5. Метод гель-хроматографії.

Ультрацентрифугування. Цей метод заснований на різній швидкості седиментації (осадження) білкових молекул в розчинах з різним градієнтом щільності (сахарозний буфер або хлорид цезію) (рис. 6).



Рис.6. Метод ультрацентрифугування.

Розділення білків відповідно заряду молекул

Електрофорез. Цей метод ґрунтований на різній швидкості міграції білків і пептидів в електричному полі залежно від їх **заряду**, якій забезпечується при спеціальному значенні рН середовища (задається рН буферним розчином). Носіями для електрофорезу можуть служити гелі, ацетатцеллюлоза, агар, спеціальний папір. Під дією електричного струму заряджені молекули, що розділяються, рухаються в гелі залежно від розміру: ті з них, які мають великі розміри, затримуватимуться при проходженні через пори гелю. Менші молекули зустрічатимуть менший опір і, відповідно, рухатимуться швидше. В результаті, після проведення електрофорезу, великі молекули, які мають менший заряд, знаходитимуться ближче до старту (рис. 7).

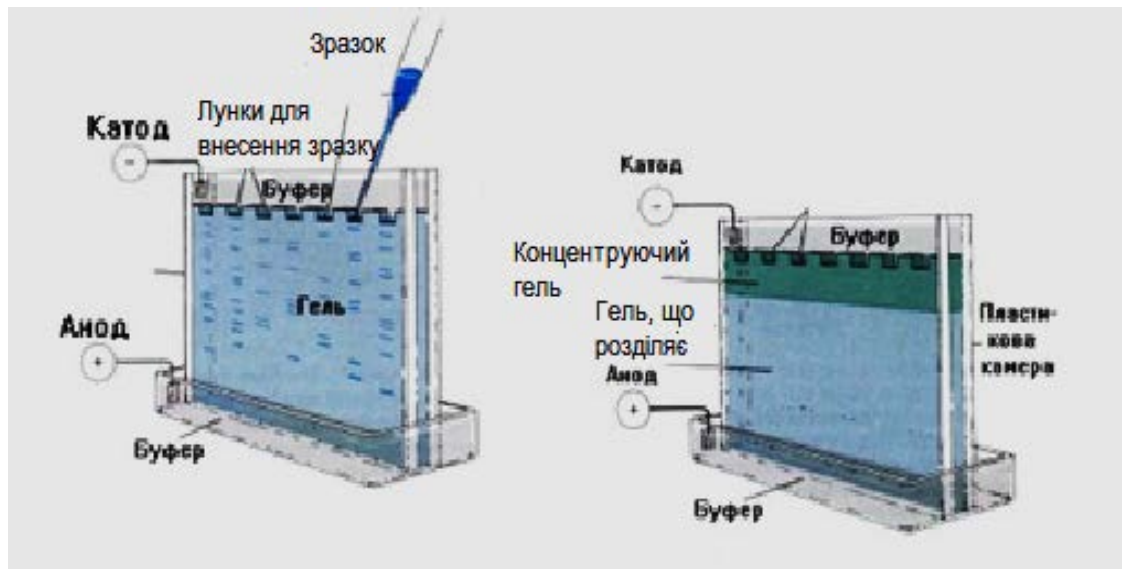


Рис 7. Електрофорез у поліакриамідному гелі.

II. Метод виділення індивідуальних білків:

Афінна хроматографія (хроматографія по спорідненості). Метод заснований на здатності білків міцно зв'язуватися з певними молекулами (лігандами) нековалентними зв'язками. Молекули речовин (ліганди), з якими специфічно повинні зв'язуватися певні білки, ковалентно приєднують до часток інертної речовини і заповнюють ним колонку. Потім суміш білків вносять в колонку і шуканий білок міцно приєднується до ліганду. Інші білки вільно виходять з колонки. Затриманий білок потім можна вимити з колонки за допомогою буферного розчину, що містить ліганд у вільному стані.

Цей високочутливий метод дозволяє виділити в чистому вигляді дуже малі кількості білку з клітинного екстракту, що містить сотні інших білків.

Використовується для виділення і очищення ферментів, імуноглобулінів, рецепторних білків.

III. Метод очищення білків:

Діаліз (метод мембранних сит) – метод очищення білків від низькомолекулярних домішок. Використовують діалізну мембрану, яка є полімером і має пори певної величини. Малі молекули (низькомолекулярні

домішки) проходять через пори в мембрані, а великі (білки) затримуються. Таким чином, білки відділяють від домішок.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	<p>Для прискорення загоєння рани слизової оболонки в ротовій порожнині хворому призначено препарат, який являє собою термостабільний білок, що міститься у людини в сльозах, слині, грудному молоці матері, а також його можна виявити в свіжознесеному курячому яйці. Відомо, що він являє собою фактор природної резистентності організму і називається:</p> <p>А. Лізоцим В. Иманин С. Комплемент D. Інтерлейкін Е. Інтерферон</p>	
2.	<p>До фібрилярних елементів сполучної тканини належать колаген, еластин і ретикулін. Вкажіть амінокислоту, яка входить тільки до складу колагену, і визначення якої в біологічних рідинах використовується для діагностики захворювань сполучної тканини:</p> <p>А. Гідроксипролін В. Пролін С. Фенилаланин D. Лизин Е. Глицин</p>	

№	Тест:	Пояснення:
3.	<p>Наявність білка в розчині можна виявити за допомогою кольорових реакцій. Яка з нижчеперелічених реакцій дасть негативний результат при повному гідролізі білка?</p> <p>A. Біуретова B. Нінгідрінова C. Ксантопротеїнова D. Фоля E. Сакагучи</p>	
4.	<p>Лікар, перш ніж призначити хворому білкове парентеральне харчування, призначив лабораторне дослідження електрофоретичного спектра білків крові. Які фізико-хімічні властивості білків використовує даний метод?</p> <p>A. Наявність заряду B. В'язкість C. Нездатність до денатурації D. Гідрофільність і здатність до набухання E. Оптична активність</p>	
5.	<p>При хворобі Вільсона-Коновалова порушується транспорт міді, що призводить до накопичення цього металу в клітинах мозку і печінки. З порушенням синтезу якого білка це пов'язано?</p> <p>A. Церулоплазмін B. Металотіонеїн C. Гаптоглобін D. Транскобаламін E. Сидерофілін</p>	

1. ТЕМА: Будова й фізико-хімічні властивості білків-ферментів.
Класифікація й номенклатура ферментів. Механізм дії ферментів.

2. ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

ФЕРМЕНТИ

Ферменти – це білки, що мають каталітичну активність, яка залежить від ступеню збереження *нативної* (природної) структури білкової молекули.

Прості ферменти – білки, що складаються тільки з поліпептидних ланцюгів (один і більше).

Складні ферменти (холоферменти) окрім поліпептидних ланцюгів (ця частина називається *апоферментом*) містять небілковий фрагмент, який носить назву *кофактор*. Кофактор називають *простетичною групою*, якщо кофактор з'єднується з апоферментом за рахунок міцних ковалентних зв'язків. Кофактор, який здатний вільно дисоціювати від апофермента, називають *коферментом*.

Приклади біологічної небілкової частини складного ферменту:

1) *виконують функцію переносників часток між ферментами* (використання коферментів НАД⁺ і НАДН в гліколітичній редукції за участю ферментів гліцераальдегід-3-фосфатдегідрогенази і лактатдегідрогенази);

2) *грають роль простетичної групи* (гем, обов'язковою складовою цих ферментів є хімічний елемент Fe; ФМН, ФАД);

3) *зв'язуючись з молекулою ферменту, деякі кофактори змінюють її конформацію* (іони Mg²⁺ у складі піруваткінази гліколізу);

4) *викликають агрегацію субодиниць ферменту* (кофермент НАДФ⁺ і чотири протомера глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів людини);

5) *стабілізують фермент* (іони селену стабілізують активний центр глутатіонпероксидази, що бере участь в знешкодженні органічних перекисів і руйнуванні пероксиду водню спільно з ферментом каталазою);

6) *беруть участь у ферментативному* (катіони) *каталізі*;

7) *грають роль матриці* (материнська ДНК є кофактором і матрицею для ДНК-залежної РНК-полімерази, що здійснює транскрипцію первинного транскрипту).

Висока специфічність дії ферментів обумовлена наявністю в їх структурі унікальних фрагментів- **активних центрів**, які складаються з ділянок нативної молекули, що здійснюють :

- зв'язування з молекулами субстратів - **адапторна ділянка активного центру**;

- перетворення субстратів на продукти ферментативної реакції - **каталітична ділянка активного центру**.

Активний центр простого ферменту складається тільки з амінокислотних залишків (переважно з Сер, Тре, Глу, Асп, Глн, Асн, Арг, Ліз, Гіс, Тир). Вони знаходяться в різних місцях поліпептидного ланцюга, проте при утворенні нативної молекули ферменту, наближаються один до одного настільки, що здатні виконати функцію контакту з субстратом і перетворення його в продукти реакції.

Каталітична ділянка активного центру складного ферменту, як правило, містить небілкову частину, якщо вона представлена похідним вітаміну (див. Таблицю 1, графа "активні форми вітаміну").

Просторову структуру активного центру і білкової молекули ферменту вивчають, використовуючи метод рентгеноструктурного аналізу.

У тканинах людини присутні **ізоферменти** - множинні, генетично обумовлені за походженням ізоформи одного і того ж ферменту. Будь-який ізофермент ферменту каталізує одну і ту ж реакцію - це означає, що

активний центр кожного з ізоферментів нічим не відрізняється по структурі.

Ізоферменти відрізняють за їх фізико-хімічними властивостями і тканинною локалізацією в організмі. Інформація про тканинну локалізацію ізоферментів є корисною при диференціальній діагностиці захворювань, що супроводжуються ушкодженням тканин і органів, в якому розвивається захворювання (наприклад: некротичні явища при важких формах вірусного гепатиту, при цирозі печінки; при розвитку м'язової дистрофії; при кардіоміопатіях і інфаркті міокарду; див. базовий підручник по підготовці: розбір прикладу по ізоферментах лактатдегідрогенази). Відмінність ізоферментів за фізико-хімічними властивостями дозволяє їх розділяти з суміші і визначати кількісно (**методи електрофорезу з подальшою денситометрією**).

Таблиця 1

Деякі вітамінні коферменти і їх біологічна роль

Вітамін	Вітамери	Активні форми вітаміну	Специфічні функції вітамінів
Вітамін С	<i>Аскорбінова кислота, дегідроаскорбінова кислота</i>	Не відомі	Гідроксилування залишків проліну і лізину препроколагену в процесі дозрівання колагену, гідроксилування багатьох субстратів
Тіамін (вітамін В ₁)	<i>Тіамін</i>	Тіаміндифосфат (ТДФ, тіамінпірофосфат, кокарбоксилаза)	Окисне декарбоксілювання пірувату, альфа-кетоглутарату, кето-похідних-продуктів трансамінування Лей, Иле, Вал, транскетолазна реакція ПФЦ
Рибофлавін (вітамін В ₂)	<i>Рибофлавін</i>	Флавінмононуклеотид (ФМН), флавінаденіндинуклеотид (ФАД)	Оксидоредуктази: - сукцинат-ДГ і α-кетоглутрат-ДГ-комплекс в ЦТК, ацил-КоА-ДГ, L-/D- аланінооксидази, НАДН-ДГ внутрішньої мембрани мітохондрій
Пантотенова кислота (вітамін В ₅)	<i>Пантотенова кислота</i>	Кофермент А (коензим А; КоА); 5-фосфопанте-теїн	Активація жирних кислот; 5-фосфопанте-теїн - простетична група ацил-переносного білку пальмітатсинтазного комплексу
Піридоксин, вітамін В ₆	<i>Піридоксаль, піридоксамін</i>	Піридоксальфосфат (ПАЛФ)	Амінотрансферази, альфа-декарбоксилази амінокислот синтез гема.
Вітамін В ₁₂ (кобаламін)	<i>Ціанокобаламін, оксикобаламін</i>	Метилкобаламін (СН ₃ -В ₁₂), дезоксиаденозилкобаламін (дА-В ₁₂)	У формі метилкобаламіну участь в ресинтезі метіоніну з гомоцистеїну; дА-В ₁₂ бере участь в розщепленні жирних кислот і амінокислот з розгалуженим ланцюгом або непарним числом атомів вуглецю; формування тетрагідрофолатів з фолієвої кислоти.
Ніацин; Нікотинова кислота (вітамін В ₃)	<i>Нікотинамід (вітамін РР)</i>	Нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД ⁺); нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ ⁺)	НАД ⁺ /НАДФ ⁺ - коферменти дегідрогеназ, що бере участь в окисленні субстратів; НАДФН є первинним донором електронів і протонів для монооксигеназних систем, редуктаз, що беруть участь в синтезі ВЖК, холестерину
Фолієва кислота, вітамін В ₉ (вітамін В _с)	<i>Фолієва кислота, поліглутамати фолієвої кислоти</i>	Тетрагідрофолієва кислота (ТГФК), її похідні	Похідні ТГФК беруть участь в перенесенні одинвуглецевих фрагментів при біосинтезі пуринових нуклеотидів і тимідинмонофосфату.
Біотин (вітамін Н)	<i>Біотин</i>	Карбоксібіотін, пов'язаний з ε-аміногрупою залишком лізину в молекулі апоферменту	Входить до складу карбоксилази, що здійснює початковий етап біосинтезу жирних кислот, до складу піруваткарбоксилази, що бере участь в гліюконеогенезі.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ФЕРМЕНТІВ

Більшість простих і складних ферментів відносять до глобулярних білків. Вони виконують свою функцію у біологічних рідинах:

- в цитоплазмі клітини - ферменти гліколізу;
- у плазмі крові - калікреїн, що руйнує біологічно активні кініни;
- у нуклеоплазмі - ферменти транскрипції, процесингу пост-транскрипції і реплікації;
- у слині - амілаза слини (бере участь в переварюванні полісахаридів крохмалю і глікогену); лізоцим (має бактерицидну дію, викликаючи лізис полісахаридного комплексу оболонки стафілококів, стрептококів);
- у шлунковому і інших соках шлунково-кишкового тракту (пепсин, трипсин, хімотрипсин та ін.).

Все раніше вивчені фізико-хімічні властивості глобулярних білків можуть бути розглянуті для ферментів у тому числі. Для ферментів дуже важливі властивості, які обумовлюють їх каталітичну функцію і відрізняють ферменти від неорганічних каталізаторів. Це:

1. Специфічність дії - це властивість ферменту мати спорідненість тільки до певних органічних речовин, які називаються його субстратами (S). Висока специфічність дії ферменту (E) обумовлена конформаційним і електростатичним комплементом молекул S і активного центру молекули E.

Специфічність дії називають *абсолютною*, якщо фермент каталізує перетворення тільки однієї речовини на продукти реакції. Таких ферментів значно менше по кількості (приклади: аргіназа циклу сечовиноутворення; уреаза, що руйнує структуру сечовини; глюкокіназа, що фосфорилує тільки глюкозу), ніж ферментів з *відносною груповою специфічністю*.

Фермент має відносну групову специфічність, якщо має групу субстратів, що представляють з себе органічні сполуки, які схожі по певному

структурному фрагменту. Зазвичай фермент з груповою специфічністю каталізує реакцію, в якій йде хімічне перетворення саме в цьому структурному фрагменті. Цей вид специфічності широко представлений у ферментів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які беруть участь в перетравленні речовин-компонентів продуктів харчування.

Ще один вид специфічності ферментів - **стереохімічна специфічність**, при якій фермент каталізує реакцію з субстратом тільки певного стереоізомерного. Стереохімічною специфічністю володіє фумараза циклу Кребса, її субстратом є тільки транс-фумарова кислота, гідратацію цис-фумарової кислоти цей фермент не каталізує.

2. Термолабільність ферментів (зміна активності ферменту під дією температури навколишнього середовища). Графічна залежність активності ферменту від температури має вигляд (рис. 8), де ділянку кривої АВ пояснюють таким чином: з підвищенням температури збільшується швидкість хаотичного руху молекул ферменту і субстрату, тому, збільшується вірогідність утворення комплексу ES. При температурі середовища, що відповідає точці В, найшвидше досягається перехідний стан для ES, сприяюче утворенню продуктів ферментативної реакції.

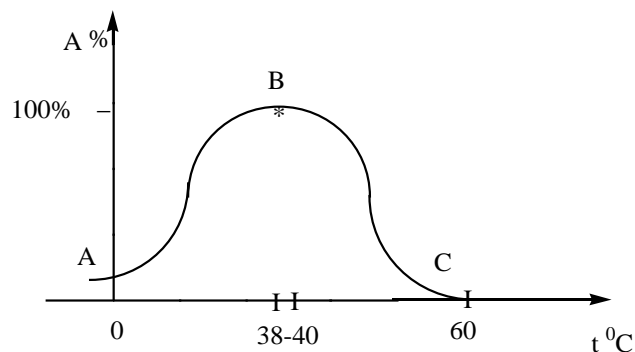


Рис.8. Графічна залежність активності ферменту A(%) від температури середовища t°C.

При більш високих температурах починається теплова денатурація ферменту. При температурах вище 70°C ферменти організму людини повністю денатурують. Ділянка ВС - при температурі більшій, ніж оптимальна починається теплова денатурація білкової молекули ферменту. При 0 °С активність тканинних ферментів людини мала, але не дорівнює нулю. Більшість ферментів плазми крові і тканинних ферментів людини мають невелику активність при 0°C. Тому зразки крові (плазми, сироватки) іноді (у разі потреби збереження і використання не відразу) треба зберігати в морозильній камері при температурі - 4-12° С, розморожувати проби можна один раз.

3. Поведінка ферменту при різних значеннях рН середовища.

Залежність активності тканинного ферменту від рН середовища представлена графічною залежністю (рис. 9), де:

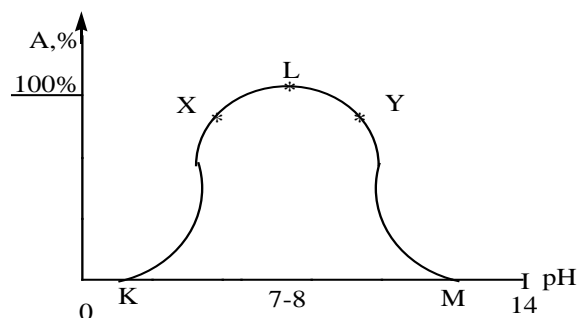


Рис. 9. Вплив рН середовища на активність А(%) ферменту цитоплазми клітини тканини людини.

1) в точці L досягається найвища активність ферменту - значення рН середовища для цієї точки оптимальне. Функціональні групи амінокислотних залишків активного центру ферменту при такому значенні рН мають заряд найбільш вигідний для утворення комплексу ES і проведення кислотно-основного каталізу;

2) в точках X і Y спостерігається зменшення активності ферменту по відношенню до точки L, тому що відбувається перезарядка функціональних

груп в активному центрі під дією надлишку протонів (точка X), або під дією надлишку гідроксид-іонів (точка Y). Те ж саме відбувається і в молекулах субстрату. Як результат, збільшується час утворення комплексу ES і час перетворення $ES \rightarrow EP \rightarrow E+P$;

3) при значеннях рН в точках K і M спостерігається денатурація білкової молекули ферменту (дуже кисле, або дуже лужне середовище).

МЕХАНІЗМ ДІЇ ФЕРМЕНТІВ.

ТЕОРІЇ ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛІЗУ

Ферменти, як і небілкові каталізатори, збільшують швидкість хімічної реакції унаслідок здатності знижувати енергію активації цієї реакції. Енергія активації ферментативної реакції розраховується як різниця між значенням енергії в системі протікаючої реакції що досягла перехідного стану і енергією, визначуваною на початку реакції (див. графічну залежність рис. 10).

Роботи В. Генрі і, особливо, Л. Михаеліса, М. Ментен по вивченню механізму моносубстратних оборотних ферментативних реакцій дозволили постулювати, що фермент E спочатку оборотно і відносно швидко з'єднується зі своїм субстратом S с утворенням фермент-субстратного комплексу (ES) :



Рис. 10. Графічна залежність енергетичного стану хімічної реакції без ферменту (1) і у присутності ферменту (2) від часу течії реакції.

Утворення ES відбувається за рахунок водневих зв'язків, електростатичних, гідрофобних взаємодій, в деяких випадках ковалентних, координаційних зв'язків між радикалами амінокислотних залишків активного центру і функціональними групами субстрату. У складних ферментів функцію контакту з субстратом виконує небілкова частина структури.

Фермент-субстратний комплекс потім розпадається в другій повільнішій оборотній реакції з утворенням продукту реакції P і вільного ферменту E :



Нині, завдяки роботам вище названих учених, а також Кейліна Д., Чанса Б., Кошленда Д. (теорія "індукованої відповідності"), існують теоретичні положення про чотири основні моменти в механізмі дії ферменту на субстрат, які визначають здатність ферментів прискорювати хімічні реакції:

1. Орієнтація і зближення. Фермент здатний зв'язувати молекулу субстрату таким чином, що зв'язок, що атакується ферментом, виявляється не лише розташованою у безпосередній близькості від каталітичної групи, але і правильно орієнтованою по відношенню до неї. Вірогідність того, що комплекс ES досягне перехідного стану за рахунок орієнтації і зближення, сильно збільшується.

2. Напруга і деформація: індукована відповідність. Приєднання субстрату може викликати конформаційні зміни в молекулі ферменту, які призводять до напруги структури активного центру, а також деформують пов'язаний субстрат, тим самим полегшуючи досягнення комплексом ES

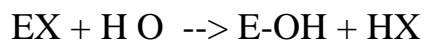
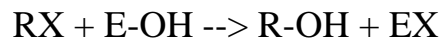
перехідного стану. Виникає так звана індукована відповідність між молекулами E і S.

3. Загальний кислотно-основний каталіз. У активному центрі ферменту завжди є присутніми групи специфічних амінокислотних залишків, які є хорошими донорами і акцепторами протонів. Ці групи є потужними каталізаторами багатьох органічних реакцій, що протікають у водній фазі:

ГРУПИ

ДОНОРНІ:	АКЦЕПТОРНІ:
-COOH	-COO ⁻
-NH	-NH ₂
-SH	-S ⁻

4. Ковалентний каталіз. У деяких ферментативних реакціях фермент E заміщає функціональну групу R в субстраті R - X, внаслідок чого утворюється ковалентний комплекс E - X. Комплекс не стабільний і схильний до гідролізу значно швидше, ніж R - X. Прикладом такого ферменту є хімотрипсин. Каталізована ним реакція:



Участь іонів металів в електрофільному каталізі

Найчастіше цю функцію виконують іони металів зі змінною валентністю, що мають вільну d- орбіталь і що виступають електрофілами. Це, в першу чергу, такі іони металів, як Zn²⁺, Fe²⁺, Mn²⁺, Cu²⁺. Іони лужноземельних металів, такі як Na⁺ і K⁺, не мають цієї властивості. Іони цинку стабілізують четвертинну структуру ферменту алкогольдегідрогенази (рис. 11), при цьому змінюється конформація молекули з формуванням

контактної ділянки активного центру. Одночасно формується каталітична частина активного центру, завдяки коферменту НАД⁺, що відповідає за дегідрування спирту.

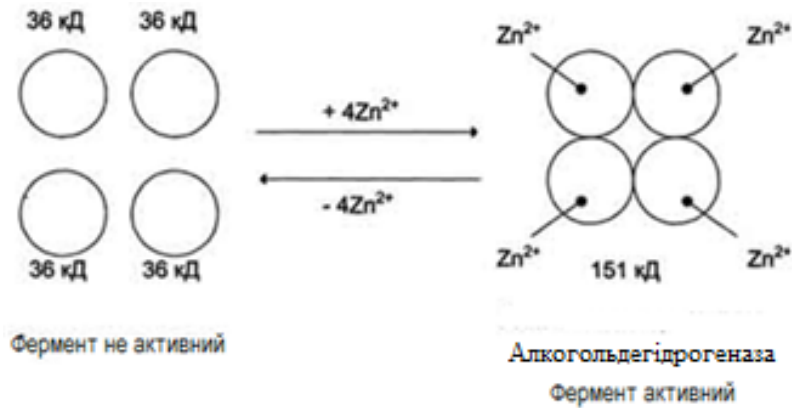


Рис. 11. Роль іонів цинку в стабілізації четвертинної структури алкогольдегідрогенази.

Фермент карбоангідраза, що каталізує оборотну реакцію утворення (розпаду) вугільної (карбонової кислоти) з вуглекислого газу і води, по механізму каталізу теж відноситься до ферментів, що використовують іони металу. У активному центрі ферменту присутні іони цинку, наявність яких стабілізує залишки амінокислоти гістидин (His) (рис. 12).

Саме катіони Zn²⁺ вступають в контакт з молекулами води (рис. 12, крок 1), потім з молекулою вуглекислого газу (крок 2) з утворенням бікарбонат-фермент-комплексу (крок 3), який руйнується за участю наступної молекули води до бікарбонат-іона і вода- фермент-комплекса:

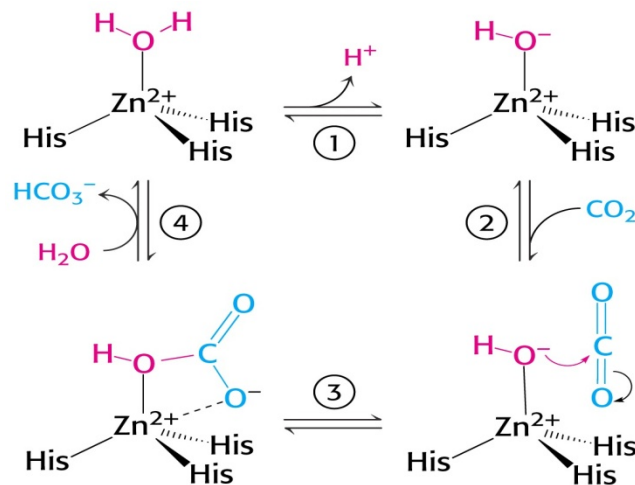


Рис. 12. Механізм дії ферменту карбоангідрази.

Карбоангідраза присутня головним чином в еритроцитах і бере участь у тканинному диханні. Активність карбоангідрази у крові та інших тканинах знижується при сепсисі, важких токсичних формах скарлатини, підвищується в умовах кисневого голодування і при захворюваннях дихальної і серцево-судинної систем.

КЛАСИФІКАЦІЯ І НОМЕНКЛАТУРА ФЕРМЕНТІВ

Сучасна класифікація ферментів, головним принципом побудови якої є "класифікація за типом каталізованої реакції", затверджена в 1961 році на V-му Міжнародному біохімічному конгресі і налічує шість головних класів:

1. ОКСИДОРЕДУКТАЗИ: беруть участь в процесі перенесення протонів і електронів від донора, незалежно від типу акцептора. До них відносять всі дегідрогенази, оксидази (кофактори: NAD^+ , NADP^+ , FAD , FMN), гем-вмістні: цитохроми, каталаза, ксантиноксидаза і пероксидаза.

2. ТРАНСФЕРАЗИ: беруть участь в міжмолекулярному перенесенні функціональних фрагментів структури: метільних, ацильних, глікозильних, альдегідних, кетоних залишків, азотистих, фосфатних груп і т. ін, зазвичай мають не менше двох субстратів (донор-акцептор).

3. ГІДРОЛАЗИ: каталізують розрив зв'язку в субстраті з приєднанням в структуру продуктів фрагментів структури молекули води (H-OH). До них

відносять естерази, глікозидази, фосфатази, пептидази, амілази та ін. Зазвичай гідролази мають один субстрат і не менше двох продуктів, їх реакції в основному незворотні. Наприклад, лізоцим (мурамідаза або N-ацетилмурамідглікангідролаза (КФ 3.2.1.17) — фермент, який має бактерицидну дію. Він руйнує клітинну стінку бактерій за рахунок каталізу реакції гідролізу 1,4-бета-зв'язків пептидгліканів бактеріальної стінки, викликаючи лізис полісахаридного комплексу оболонки стафілококів, стрептококів. Лізоцим у великій кількості міститься в багатьох секретах тварин, таких як сльози, слина і слиз. Гідролітична властивість слини обумовлена наявністю в неї ферменту класу гідролази - альфа-амілази слини. Субстратами альфа-амілази слини є полісахариди, які містять альфа-1,4-глікозидний зв'язок (крохмаль, глікоген) Гідролази в живих системах часто проявляють інвазивні властивості: здатні проникати в клітини тканин, руйнуючи мембранні ліпіди (лецитіназа), протеоглікани (гіалуронідаза) і інші білки, тому їх іноді називають ферментами агресії. Велика кількість гідролаз (гідролітичних ферментів) міститься в лізосомах.

4. ЛАЗИ: беруть участь в розриві зв'язків C-O, C-C, C-N, в реакціях відщеплення різних груп від субстратів без участі води, з утворенням подвійного зв'язку (енолаза), або приєднання за місцем подвійного зв'язку молекули води (фумаратгідратаза); ферменти декарбоксілювання.

5. ІЗОМЕРАЗИ: беруть участь у внутрішньомолекулярному перенесенні фрагментів структури субстрату з утворенням продукту-ізомеру.

6. ЛГАЗИ: беруть участь в синтезі продукту реакції з декількох субстратів (два і більше) з використанням енергії зв'язків макроергічної речовини (АТФ або інших нуклеозидтрифосфатів), зазвичай носять назву "синтетаза".

7. ТРАНСЛОКАЗИ: беруть участь в транспортуванні частки (молекули, іону чи вільного радикалу) через бішар ліпідної мембрани з використанням енергії гідролізу АТФ. Раніше ці ферменти відносились до

класу 3 – «Гідролази», але основна функція трансмембранний перенос часток, а не гідроліз АТФ.

У зв'язку зі збільшенням числа відкритих ферментів до 1972 року Міжнародний союз біохіміків рекомендував ввести десяткову номенклатуру ферментів, ґрунтуючись на принципі класифікації за типом хімічної реакції. У 2018 році комісія з номенклатури IUBMB опублікувала новий додаток до номенклатури ферментів. При формуванні назви ферменту враховується зазвичай назва субстратів реакції, тип хімічної реакції або назва класу ферменту і наприкінці назви додається суфікс *-аза*. Для деяких ферментів залишені назви, що історично склалися, наприклад: трипсин, пепсин, каталаза та ін. Номер коду ферменту має чотири позиції. Перша цифра коду відповідає номеру класу ферменту. Інші цифри мають відношення до особливостей течії хімічної реакції і до структури субстратів ферменту. Як приклад на рис. 13 пропонується розшифровка коду ферменту тирозинамінотрансферази.

Тирозинамінотрансфераза:

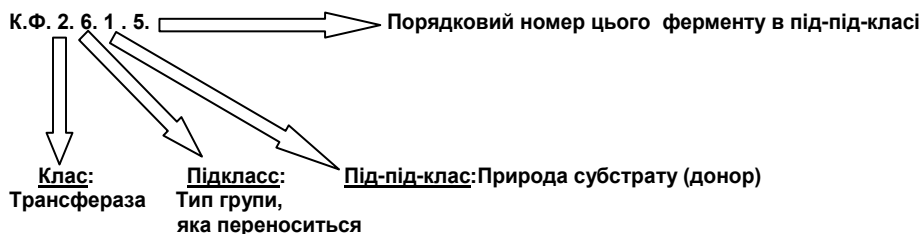


Рис. 13. Розшифровка коду ферменту тирозинамінотрансферази

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	З сироватки крові людини виділили п'ять ізоферментних форм лактатдегідрогенази і вивчили їх властивості. Яка властивість доводить, що виділені ізоферментні форми	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>одного і того ж ферменту?</p> <p>A. Каталізують одну і ту ж саму реакцію</p> <p>B. Одинакова молекулярная масса</p> <p>C. Однаковая тканинна локалізація</p> <p>D. Однакова електрофоретична рухливість</p> <p>E. Однакові фізико-хімічні властивості</p>	
2.	<p>У легенях вугільна кислота (H_2CO_3) за допомогою ферменту розкладається до води і вуглекислого газу, який виділяється при диханні. Який фермент каталізує дану реакцію?</p> <p>A. Карбоангідраза</p> <p>B. Каталаза</p> <p>C. Пероксидаза</p> <p>D. Цитохром С</p> <p>E. Цитохромоксидаза</p>	
3.	<p>Біологічне окиснення та знешкодження ксенобіотиків відбувається за рахунок гем-вмісних ферментів. Який хімічний елемент є обов'язковою складовою цих ферментів?</p> <p>A. Fe</p> <p>B. Mn</p> <p>C. Zn</p> <p>D. Co</p> <p>E. Mg</p>	
4.	<p>Недостатність в організмі мікроелемента селену виявляється кардіоміопатією. Ймовірною причиною такого стану є зниження активності наведеного селенвмісного ферменту:</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>A. Глутатіонпероксидаза B. Цитохромоксидаза C. Сукцинатдегідрогеназа D. Каталаза E. Лактатдегідрогеназа</p>	
5.	<p>У слині знаходиться фермент, який має сильну бактерицидну дію завдяки здатності руйнувати пептидглікани бактеріальної стінки. Вкажіть цей фермент: A. Лізоцим (мурамідаза) B. Альфа-амілаза C. Трипсин D. Фосфатаза E. Рибонуклеаза</p>	
6.	<p>Захисна функція слини обумовлена декількома механізмами, у тому числі : присутністю ферменту, який має бактерицидну дію, викликаючи лізис полісахаридного комплексу оболонки стафілококів, стрептококів. Вкажіть цей фермент: A. Лізоцим B. Альфа-амілаза C. Оліго-1,6-глікозидаза D. Колагеназа E. Бета-глюкуронідаза</p>	
7.	<p>При зниженні активності ферментів антиоксидантного захисту посилюються процеси перекисного окислення ліпідів мембран клітин. При нестачі якого мікроелемента знижується активність глутатіонпероксидази? A. Селен B. Мідь C. Марганець D. Кобальт E. Молібден</p>	

№	Тест:	Пояснення:
8.	<p>Цитохімічне дослідження виявило високий вміст в цитоплазмі гідролітичних ферментів. Про високу активність яких органел свідчить цей факт?</p> <p>А. Лізосоми В. Ендоплазматична мережа С. Мітохондрії D. Полісоми Е. Клітинний центр</p>	
9.	<p>При дослідженні слини людини необхідно оцінити її гідролітичні властивості. Яку речовину потрібно при цьому використовувати як субстрат?</p> <p>А. Крохмаль В. Клітковина С. Жири D. Амінокислоти Е. Білки</p>	

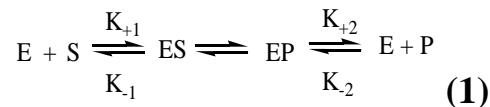
4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

1.ТЕМА: Кінетика ферментативних реакцій. Регуляція та визначення активності ферментів. Одиниці активності ферментів. Ензимопатії. Медична ензимологія.

2.ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

КІНЕТИКА ФЕРМЕНТАТИВНИХ РЕАКЦІЙ

Цей розділ ензимології вивчає вплив різних чинників на швидкість ферментативної реакції. Враховуючи загальне рівняння ферментативного каталізу оборотної реакції перетворення одного субстрату в один продукт (1) слід назвати головні чинники впливу на швидкість ферментативної реакції : концентрація субстрату [S], концентрація ферменту [E] і концентрація продукту реакції [P].



Залежність швидкості ферментативної реакції V від концентрації субстрату [S]. Взаємодія деяких ферментів з їх субстратом можна описати гіперболічною кривою залежності швидкості ферментативної реакції V від концентрації субстрату [S] (рис. 14).

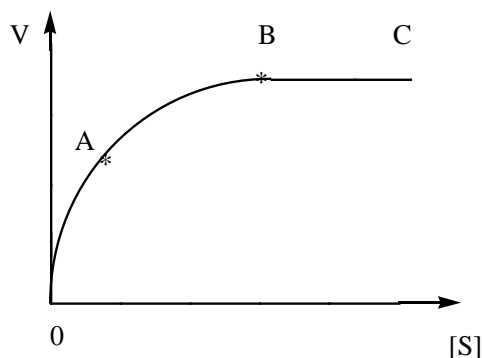


Рис. 14.Залежність швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату.

На цій кривій (рис. 14) можна виділити три ділянки, які пояснюються по положеннях механізму взаємодії ферменту з субстратом:

ОА - ділянка прямо пропорційної залежності V від $[S]$, відбувається поступове заповнення активних центрів ферменту молекулами субстрату з утворенням нестійкого комплексу ES ;

ділянка АВ - криволінійна залежність V від $[S]$, повне насичення активних центрів ферменту молекулами субстрату ще не досягнуте. Комплекс ES до досягнення перехідного стану є нестабільним, вірогідність зворотної дисоціації до E і S ще велика;

ділянка ВС - залежність описується рівнянням нульового порядку, ділянка паралельна осі $[S]$, досягнуте повне насичення активних ферментів молекулами субстрату, $V=V_{\max}$.

Характерна форма кривої математично описується рівнянням Бріггса-Холдейна:

$$V=V_{\max} \bullet [S]/ K_m + [S] \quad (2),$$

де K_m - константа Міхаеліса-Ментена, яка чисельно дорівнює концентрації субстрату, при якій швидкість ферментативної реакції є половиною V_{\max} .

Чим менше значення K_m ферменту, тим вище спорідненість ферменту до субстрату. Пошук значень K_m для кожного з субстратів ферменту з груповою специфічністю є важливим при визначенні біологічної ролі цього ферменту в клітині.

Для більшості ферментів неможливо побудувати гіперболічну криву (рис. 14), у такому разі використовується метод подвійних зворотних величин (метод Лайнуівера-Берка), тобто будується графічна залежність $1/[V]$ від $1/[S]$ (рис. 15). Метод побудови таких кривих в експерименті є дуже зручним при вивченні впливу різних типів інгібіторів на активність ферментів (див. за текстом далі).

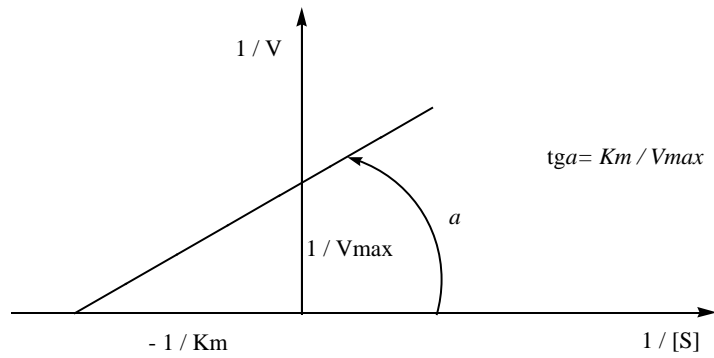


Рис. 15. Графік залежності $1/[V]$ від $1/[S]$ (метод Лайнуівера-Берка) де у- ділянка, що відсікається, $-\frac{1}{V_{\max}}$, а х - ділянка, що відсікається, $-\frac{1}{K_m}$, тангенс кута $\alpha - \frac{K_m}{V_{\max}}$.

Залежність швидкості ферментативної реакції V від концентрації ферменту [E]. Ця графічна залежність (рис. 16) розглядається при оптимальних температурі і рН середовища, при концентраціях субстрату, що значно перевищують концентрацію насичення активних центрів ферменту.

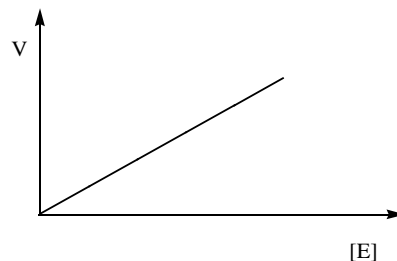


Рис. 16. Вплив концентрації ферменту на швидкість ферментативної реакції.

Залежність швидкості ферментативної реакції від концентрації кофактора або кофермента. Для складних ферментів, слід враховувати, що дефіцит коферментних форм вітамінів при гіповітамінозі, порушення надходження в організм іонів металів обов'язково призводять до зменшення концентрації відповідних ферментів, необхідних для течії процесів обміну

речовин. Тому слід зробити висновок про пряму залежність активності ферменту від концентрації кофактора або кофермента.

Вплив концентрації продуктів на швидкість ферментативної реакції. Для оборотних реакцій, що протікають в організмі людини, необхідно враховувати, що продукти прямої реакції можуть бути використані ферментом в якості субстратів зворотної реакції. Тому напрям течії і момент досягнення V_{\max} є залежними від співвідношення концентрацій початкових субстратів і продуктів реакції. Так, наприклад, активність аланінаміотрасферази, що каталізує перетворення : Аланін + Альфа-кетоглутарат \leftrightarrow Піруват + Глутамат, залежить в клітині від співвідношення концентрацій: $[\text{аланін} + \text{альфа-кетоглутарат}] / [\text{піруват} + \text{глутамат}]$.

РЕГУЛЯЦІЯ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ

Більшість ферментів синтезуються в неактивному стані у вигляді проферментів (зимогенів), в цій формі ферменти існують частину свого життя. Активність ферменту проявляється тільки при виконанні певних умов в клітині:

1. Наявність кофакторів (іонів металів, синтезованих коферментів, простетичних груп);
2. Наявність субстратів ферменту;
3. Наявність ефекторів ферменту: алостеричні активатори, ферменти фосфорилування (протеїнкінази), дефосфорилування (протеїнфосфатази);
4. Відсутність інгібіторів активної форми ферменту;
5. Наявність енергоджерел, або донорів фосфатної групи (цю функцію, переважно, бере на себе АТФ);
6. Створення оптимальних умов по температурі і рН середовищу;
7. Постійне видалення продуктів ферментативної реакції із середовища, що оточує фермент, якщо реакція оборотна.

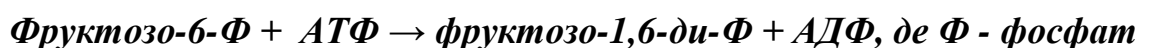
У конформації білкової молекули **зимогену (профермент; неактивна форма ферменту)** активні центри відсутні, їх утворення може відбуватися через **механізми активації**:

1. **Відщеплення олігопептида від профермента** (обмежений протеоліз; приклади: утворення пепсину, трипсину);
2. **Утворення додаткових - S - S - зв'язків**, що робить доступним активний центр;
3. **Утворення комплексу з іонами металів**;
4. **Ковалентна модифікація зимогену шляхом фосфорилування (функція протеїнкінази) або дефосфорилування (функція протеїнфосфатази)** - активно використовується для регуляції ключових ферментів процесів в клітині (приклади: глікогенсинтаза і глікогенфосфорилаза в обміні глікогену, піруватдегідрогеназа мітохондрій, бета-гідрокси-бета-метилглутарил-КоА-редуктаза в синтезі холестерину);
5. **Алостерична активація зимогену.**

Останній тип механізму активації найбільш поширений у живих організмів і дозволяє регулювати активність ключових (головних) ферментів процесів обміну речовин. Ці ферменти разом з активними центрами мають також алостеричні (один або більше по кількості) центри.

Алостеричний центр - це структурний фрагмент білкової молекули регуляторного ферменту, який просторово розділений з активним центром і виконує завдання контакту з речовинами-інгібіторами або -активаторами (їх ще називають алостеричними ефекторами). В результаті такого контакту відбуваються конформаційні зміни в молекулі білку-ферменту.

Роль алостеричного інгібітору іноді може виконувати субстрат при його концентрації більшої концентрації повного насичення активних центрів ферменту. Як приклад розглянемо головний регуляторний фермент гліколізу - фосфоглюкокіназу I (ФФК I), каталізуючу реакцію:



Фосфофруктокіназа I являється фосфотрансферазою, яка переносить залишок фосфорної кислоти з АТФ на фруктозо-6-фосфат: при малій концентрації АТФ в цитоплазмі АТФ є субстратом, що приєднується до активного центру ферменту. При збільшенні концентрації АТФ відбувається повне насичення активних центрів ферменту молекулами субстратів, і тому АТФ починає приєднуватися до алостеричного центру ФФК I, зупиняючи дію ферменту і увесь процес гліколізу.

Аналогічну функцію може виконувати відновлена форма кофермента дегідрогенази: як приклад розглянемо ізоцитратдегідрогеназу циклу Кребса. Цей фермент має декілька алостеричних центрів:

- для активаторів - катіонів Mg^{2+} , Mn^{2+} і АДФ
- для інгібіторів - АТФ і НАДН.

Останні речовини виконують функцію алостеричного інгібітору ізоцитратдегідрогенази тільки за умов їх накопичення в матриксі мітохондрій, де локалізований фермент.

Слід також відмітити, що часто концентрація зимогену може бути змінена на рівні регуляції таких процесів, як транскрипція і трансляція. Це пов'язано з тим, що швидкість формування поліпептидних ланцюгів профермента (зимогену) може залежати від багатьох екзогенних (зовнішніх) чинників дії на живу клітину, до яких вона має бути адаптована. Якщо концентрація ферменту регулюється на рівні транскрипції і трансляції, його називають індукованим ферментом.

Ретроінгібування. Кінцевий продукт реакції (чи процесу) може виконувати функцію алостеричного інгібітору. Приклади:

- Синтез гема, який є небілковою частиною гемоглобіну, або цитохромів розпочинається з функції δ -амінолевулінатсинтетази, що синтезує δ -амінолевулінову кислоту з активного ацила бурштинової кислоти (сукциніл-КоА) і гліцину. З цього продукту через ряд послідовних перетворень утворюється гем. Надлишок молекул гема зв'язується з

алостеричним центром вище вказаного ферменту, змінює його конформацію і зупиняє дію δ -амінолевулінатсинтетази.

- Холестерин - продукт синтезу холестерину за умови його накопичення в клітині починає виконувати функцію алостеричного інгібітору ключового ферменту синтезу - бета-гідрокси-бета-метил-глутаріл-КоА-редуктази.

- Продукт окислювального декарбоксілювання піровиноградної кислоти - ацетил-КоА. При його накопиченні в матриксі мітохондрій виконує функцію алостеричного інгібітору піруватдегідрогеназного комплексу.

- Синтез пірімідинових нуклеотидів зупиняється при накопиченні УТФ і ЦТФ, оскільки вони починають виконувати функцію алостеричних інгібіторів карбамоїлфосфатсинтетази II, з функції якої розпочинається цей синтез.

Інші типи інгібування представлені в таблиці 2.

Вивчення різних чинників регуляції активності ферментів є першоосною для розуміння поведінки будь-якого ферменту *in vivo* в нормі, а також при виникненні різних захворювань. Вибір лікарем шляхів лікування патологічного процесу і приведення його до норми багато в чому залежить від знань про роль регуляції активності тих ферментів, функція яких порушена при захворюванні. Виділяють кілька груп молекулярних механізмів, які мають важливу роль в патогенезі ушкодження клітин, що сприяє розвитку патології. Наприклад, протеїнові механізми ушкодження клітин забезпечуються усіма факторами, які мають вплив на активність білків-ферментів ключових процесів життєдіяльності клітини і викликають їх інгібування.

Таблиця 2.

Типи інгібування активності ферментів			
ОБОРОТНЕ Інгібітори можуть міняти K_m , або V_{max} , або K_m і V_{max} при розведенні реакційного середовища можливо: $EJ \rightarrow E + J$, де J - інгібітор		НЕОБОРОТНЕ при розведенні реакційного середовища неможливо: $EJ \rightarrow E + J$	
КОНКУРЕНТНЕ Інгібітор (J) подібний до субстрату (S) по структурі. Взаємодія J з активним центром ферменту E обов'язкова. Утворюється EJ, при підвищенні [S] відбувається витіснення J з активного центру ферменту. Змінюється тільки K_m	НЕКОНКУРЕНТНЕ Інгібітор (J) не схожий з субстратом (S) по структурі. Можливо, але необов'язкове приєднання J з активним центром ферменту. EJS утворюється за рахунок слабких або ковалентних взаємодій. Відбувається зменшення V_{max} , але K_m не міняється. ПОВНЕ інгібірування: EJS не розпадається з утворенням продуктів реакції. ЧАСТКОВЕ інгібірування: EJS розпадається повільніше, ніж ES.	БЕЗКОНКУРЕНТНЕ Інгібітор (J) не схожий з субстратом (S) по структурі. Інгібітор взаємодіє тільки з ES-комплексом. EJS утворюється за рахунок слабких або ковалентних взаємодій. J змінює обидві величини: K_m і V_{max} . ПОВНЕ інгібірування: EJS не розпадається з утворенням продуктів реакції. ЧАСТКОВЕ інгібірування: EJS розпадається повільніше, ніж ES	Інгібітор J може бути різним по структурі. Взаємодія J з активним центром ферменту E йде в два етапи: $E+J \leftrightarrow EJ \rightarrow (E-J^*)$ (1) (2) (1) - EJ- комплекс нестабільний; (2) - (E - J*) - відбулася модифікація інгібітору в J* з міцною прив'язкою ковалентними зв'язками до активного центру. Субстрат приєднатися не може. Це так званий конкурентний суїцидний тип інгібірування. J змінює обидві величини: K_m і V_{max} .
Приклад: E - ацетілхо-ліністераза; J - лікарський препарат прозерин	Приклад: E - ферменти, що містять в активному центрі залишки цистеїну; J - іони важких металів: Pb^{2+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} .	Приклад: E - лужна фосфатаза; J - L-феніпаланін.	Приклад: E - ксантинооксидаза; J - алопуринол.

Для фахівців в області медицини і фармації цей розділ є засадничим в розробці стратегії вибору синтетичних органічних сполук, які можуть бути використані в якості потенційних лікарських засобів. Механізм дії таких препаратів може бути спрямований на:

- індукцію синтезу певних ферментів в організмі, якщо у пацієнта цей синтез знижений (приклад: фенобарбітал - індукція синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази у новонароджених з фізіологічною жовтяницею);

- інгібування активності ферменту мікроорганізму-збудника захворювання (сульфаніламідні препарати - конкурентні інгібітори ферментів синтезу фолієвої кислоти з пара-амінобензойної кислоти у бактерій);

- забезпечення антивітамінної функції - (дикумарол, варфарин, тромексан - антагоністи вітаміну K, вони знижують швидкість гама-

карбоксилування залишків глутамінової кислоти в реакціях синтезу чинників згортання крові II, VII, IX, X, оскільки фермент карбоксилування помилково використовує ці речовини в якості простетичної групи замість вітаміну К);

- інгібування активності ферменту тканини людини з метою зниження утворення продукту реакції, накопичення якого асоціюється з розвитком захворювання (алопуринол - конкурентний суїцидний інгібітор ксантинооксидази, що каталізує утворення сечової кислоти, накопичення якої в тканинах людини у вигляді солей уратів провокує розвиток подагри).

ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ В БІОЛОГІЧНИХ СЕРЕДОВИЩАХ. ОДИНИЦІ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ.

ЕНЗИМОПАТІЇ. МЕДИЧНА ЕНЗИМОЛОГІЯ

Досягнення ензимології знаходять все більше застосування в медицині, зокрема в профілактиці, діагностиці і лікуванні хвороб. Успішно розвивається новий напрям ензимології - медична ензимологія, яка має свої цілі і завдання, специфічні методологічні підходи і методи дослідження. Одним з найбільш важливих досягнень сучасної медицини є широке використання ферментів в клінічних лабораторіях всього світу. Виділяють три основні напрями розвитку медичної ензимології: ензимопатологія, ензимодіагностика і ензимотерапія.

Область досліджень ензимопатології є теоретичною, фундаментальною частиною патології. Вона вивчає молекулярні основи патологічних процесів, причиною яких є порушення механізмів регуляції активності або синтезу індивідуального ферменту або групи ферментів. Завдяки досягненням біохімічної генетики встановлено, що молекулярною основою вроджених порушень метаболізму можуть бути дефекти ферментів, обумовлені мутаціями генів, відповідальних за синтез певних ферментних білків. Для ряду захворювань встановлено, що розвиток хвороби може бути викликано спадковою недостатністю або повною відсутністю синтезу одного єдиного ферменту в організмі хворого. Такі хвороби називають ензимопатіями.

Ензимопатії діляться на:

I. Вроджені порушення метаболізму простих і складних вуглеводів: глікогенози: хвороба Гірке (відсутність глюкозо-6-фосфатази), хвороба Помпе (відсутність кислої мальтази), хвороба Корі і Форбса (відсутність 1,6-глюкозидази); мукополісахаридози (недолік лізосомальних гідролаз глікозаміногліканів); есенціальна фруктозурія (недолік фруктокінази); непереносимість лактози (недолік лактази), галактоземія.

Так, галактоземія - спадкове захворювання, при якому спостерігається ненормально висока концентрація галактози в крові. Хвороба розвивається в результаті спадкового дефекту синтезу ферменту гексозо-1-фосфат-уріділтрансферази, яка каталізує перетворення галактози в глюкозу, яка легко метаболізується.

II. Вроджені порушення метаболізму сфінголіпідів: сфінголіпідози: хвороба Німана-Піка (нестача сфінгомієлінази), хвороба Фабрі (недолік α -галактозидази).

III. Вроджені порушення метаболізму амінокислот: фенілкетонурія (нестача фенілаланінгідроксилази), алкаптонурія (нестача оксидази гомогентизинової кислоти), тирозинемія, гомоцистинурія.

Причиною спадкового захворювання фенілкетонурії, яка супроводжується розладом психічної діяльності, є втрата клітинами печінки здатності синтезувати фермент, який каталізує перетворення фенілаланіну в тирозин. В результаті виникає недостатність тирозину і цілого ряду специфічних продуктів, які є похідними тирозину, а також накопичуються в організмі хворих фенілпіруват і фенілацетат. Концентрація фенілаланіну в крові хворих також зростає істотно (в десятки разів).

IV. Вроджені порушення метаболізму порфіринів: порфірії (нестача уропорфіриногенсинтетази, ферохелатази і ін.).

V. Вроджені порушення метаболізму пуринів і піримідинів: синдром Леша-Ніхана (нестача гіпоксантингуанінфосфорібозілтрансферази);

оротацідурія (нестача біфункціонального ферменту з оротатфосфорібозилтрансферазою і оротидін-5-монофосфат-декарбоксілазною активностями).

В даний час відомо близько 150 спадкових ензимопатій. У вигляді спадкової патології ензімопатії іноді виявляють себе тільки в певних фізіологічних умовах. Наслідки дефекту на рівні організму залежать від ролі заблокованого шляху в обміні речовин, наявності альтернативних шляхів, рівня залишкової активності ферменту, токсичності метаболіту, який накопичується в результаті блокади метаболічного процесу. В окремих випадках ензимодефект призводить лише до зниження адаптивних можливостей організму і служить причиною схильності до захворювання. Ензимопатологія успішно вирішує також проблеми патогенезу соматичних хвороб. Ведуться роботи по з'ясуванню молекулярних основ атеросклерозу, злоякісного росту, ревматоїдних артритів і т. п. Існування даного напрямку обумовлено усвідомленням величезної ролі ферментних систем або навіть окремих ферментів, порушення регуляції активності та синтезу яких може призвести до формування або розвитку патологічних процесів.

ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ.

ВИДИ І ОДИНИЦІ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ

Методи, які використовуються в сучасній ензимології для визначення активності ферментів, обов'язково враховують фактори регуляції активності і, як результат, вибираються оптимальні умови: температура, концентрація ферменту (визначається обсягом об'єкта дослідження), концентрація субстрату (вибирається рівною $[S]$ повного насичення активних центрів ферменту або береться в надлишку), рН середовища, присутні активатори ферменту, виключаються його інгібітори.

Активність ферменту може визначатися по:

– швидкості зменшення концентрації субстратів реакції (приклад: визначення активностей АлАТ і АсАТ в сироватці крові) - $[-\Delta S / \Delta t]$;

– швидкості утворення продуктів реакції (приклад: визначення активності холінестерази сироватки крові; додатково використовується індикатор появи продукту реакції в інкубаційному середовищі) - $[\Delta P / \Delta t]$;

– швидкості переходу окисленої форми коферменту в відновлену форму (приклади: визначення активності лактатдегідрогенази і малатдегідрогенази в сироватці крові).

У сучасній ензимології використовуються дві одиниці вимірювання **загальної активності ферментів (О.А.):**

1. Міжнародна одиниця активності (МО) - кількість ферменту, необхідне для перетворення 1 мкмоль субстрату за 1 хвилину в продукт реакції при стандартних умовах вимірювання.

2. Катал (СІ) - кількість ферменту необхідне, для перетворення 1 моля субстрату за 1 секунду в продукт реакції при стандартних умовах вимірювання.

Якщо активність ферменту неможливо виразити в вище зазначених одиницях, використовують умовні одиниці активності (приклад: метод Вольгемута у визначенні активності амілази сечі).

При проведенні наукових досліджень активності ферментів в тканинах вченому важливіше знати **питому активність (П.А.) ферменту**, яку розраховують, попередньо вимірявши концентрацію білка в досліджуваній пробі: $[C] = [мг / мл]$ або $[г / л]$; потім за формулою: $П.А. = О.А. / [C]$.

В літературі по біохімії для деяких ферментів представлені значення **числа обертів ферменту (N)** - це кількість молекул субстрату, яке перетворюється однією молекулою ферменту за одиницю часу. Як приклад можна привести фермент карбоангідразу, каталізуючу реакцію: $H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2$. Для цього ферменту $N = 36000000 / с$.

У методах дослідження активності ферментів в плазмі (сироватці крові) здебільшого одиниці активності ферменту враховують обсяг об'єкта дослідження і час перебігу реакції. Наприклад, нормальна активність холінестерази (ХЕ) сироватки крові знаходиться в межах 45-92 μ моль / л * с.

Як розуміти цю величину? Це означає, що кількість ферменту ХЕ, що знаходиться в 1 літрі сироватки крові здорової людини, здатне за 1 секунду при стандартних умовах перебігу реакції, каталізувати утворення 45 – 92 мікромоль оцтової кислоти з ацетилхоліну (субстрат ферменту).

ВИКОРИСТАННЯ ФЕРМЕНТІВ В ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ЛЮДИНИ

Важливим напрямком ензимології є - *ензимодіагностика*. Діагностична ензимологія може бути основою не тільки для постановки правильного і своєчасного діагнозу хвороби, а й для перевірки ефективності застосовуваного методу лікування.

1. В даний час ферменти активно використовуються в медицині, в першу чергу, для діагностики захворювань. Приклади:

– При діагностиці гострого панкреатиту визначають в плазмі крові і сечі активність амілази; якість лікування може контролюватися за активністю трипсину в плазмі крові.

– Визначення активності ізоферментів лактатдегідрогенази: активність ізоформ ЛДГ₁ і ЛДГ₂ визначають в плазмі крові при інфаркті міокарда, активність ізоформ ЛДГ₄ і ЛДГ₅ в плазмі крові - при диференціальній діагностиці захворювань печінки.

– Діагностику простатиту проводять з використанням методу визначення активності кислої фосфатази в плазмі крові.

– При пошкодженні кісткової тканини (при остеопорозі у дорослих, при розвиненому рахіті у дітей) визначають активність в плазмі крові лужної фосфатази.

– Для ранньої діагностики м'язових дистрофій найбільш інформативним є підвищення активності в плазмі крові креатинфосфокінази.

– Визначення активності органоспецифічних ферментів, таких як аргіназа, орнітікарбамоілтрансфераза допомагає в діагностиці уражень печінки.

– Визначення активності трансаміназ: активність АсАТ визначають в плазмі крові при інфаркті міокарда, а активність АлАТ в плазмі крові - при захворюваннях печінки.

– Визначення активності МВ-ізоформи КФК (креатинфосфокінази) при інфаркті міокарда є найбільш інформативним тестом в перші години розвитку інфаркту. .

Ензимотерапія - це використання ферментних препаратів з метою лікування ферментопатії або інгібування або прискорення хімічних реакцій в клітинах і тканинної рідини організму.

2. Ферменти і їх інгібітори активно використовуються в якості лікарських препаратів. Приклади:

- Після опіків у хворих залишаються келоїдні рубці. Для їх усунення використовують ферментний препарат «Лідаза» (лікарська форма ферменту гіалуронідази), який руйнує в рубцях компонент сполучної тканини - гіалуронову кислоту.
- У хворих при лікуванні гнійних ран використовують пов'язки з іммобілізованим на них ферментом (фермент за допомогою спеціальної хімічної реакції прив'язують до полімерного носія). Таку функцію зазвичай виконують протеолітичні ферменти трипсин, хімотрипсин.
- Фармацевтичний препарат «Аспарагіназа» використовують при лікуванні лейкозів. Даний препарат руйнує амінокислоту аспарагін, концентрація якого в уражених клітинах кісткового мозку розглядається в якості ростового фактора ракової пухлини.
- Щоб уникнути аутолізу підшлункової залози при гострому панкреатиті хворим призначають препарати - інгібітори протеолітичних ферментів, наприклад, трасілол - інгібітор трипсину.
- Пацієнтам з інфарктом міокарда призначають фібринолітичні препарати «Стрептодеказа», «Стрептокиназа». Фібринолітичні

- лікарські засоби здатні розчиняти вже утворені тромби в організмі людини.
- Фармацевтичні препарати прозерин, фізостигмін використовують при міастенії, паралічі, при атонії кишечника. Вони збільшують час дії нейромедіатора ацетилхоліну, так як є конкурентними інгібіторами ферменту ацетилхолінестерази.
 - Аспірин використовують як протизапальний засіб, що блокує циклооксигеназу. Даний препарат має свою інгібуючу дію шляхом ацетилювання ОН-групи серину в активному центрі ферменту циклооксигенази.
 - Хворим з діагнозом вірусний кон'юнктивіт призначають очні краплі, що містять ДНК-азу.
 - Для профілактики алкоголізму широко використовується препарат тетурам, якій є інгібітором альдегіддегідрогенази. При цьому накопичується ацетальдегід, якій викликає у разі прийому алкоголю виникненню відчуття жару, стиснення у грудях, важке дихання, серцебиття, відчуття жаху і т. ін. Тому прийом алкоголю на фоні вживання тетураму виробляє негативний умовний рефлекс на органолептичні властивості спиртних напоїв (запах і смак) і при тривалому лікуванні виробляє часткову або повну нестерпність алкоголю.
 - При гострому панкреатиті в плазмі крові хворих підвищується рівень активності ферментів-пептидаз (протеаз), які у здорової людини руйнують пептидні зв'язки білків - компонентів продуктів харчування (трипсин, химотрипсин та інші), але при гострому панкреатиті вони надходять у кров. Підвищення концентрації таких ферментів у крові призводить до руйнування білків плазми крові, клітинних білків, що може привести до незворотних наслідків в організмі хворого. Тому лікар повинен призначити препарат із групи інгібіторів протеаз.

3. Ферменти використовують як реагенти для біотехнологічних операцій і в діагностичних методах визначення деяких речовин в біологічних рідинах. Приклади:

– Нові антибіотики синтезують шляхом ферментативних перетворень природних антибіотиків, для цього використовують іммобілізовані ферменти в якості інструментів синтезу.

– Фермент глюкозооксидаза - головний реагент в наборі для кількісного визначення глюкози в плазмі (сироватці) крові.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	<p>Виділяють кілька груп молекулярних механізмів, які мають важливу роль в патогенезі ушкодження клітин, що сприяє розвитку патології. Які процеси забезпечують протейнові механізми ушкодження?</p> <p>А. Пригнічення ферментів</p> <p>В. Осмотичне розтягнення мембран</p> <p>С. Активація фосфоліпаз</p> <p>Д. Ацидоз</p> <p>Е. Перекисне окислення ліпідів</p>	
2.	<p>У крові хворого виявлено підвищення активності ізоферментів лактатдегідрогенази ЛДГ₄, ЛДГ₅, аланін-амінотрансферази (АлАТ), карбомойлорнітин-трансферази. В якому органі можна передбачити розвиток патологічного процесу?</p> <p>А. Печінка (можливий гепатит)</p> <p>В. Серцевий м'яз (можливий інфаркт міокарда)</p> <p>С. Нирки</p> <p>Д. Скелетні м'язи</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	Е. Сполучна тканина	
3.	<p>У регуляції активності ферментів важливе місце належить їх пост-синтетичної ковалентної модифікації. За допомогою якого механізму здійснюється регуляція глікогенфосфорилази і глікогенсинтетазу?</p> <p>А. Фосфорилування-дефосфорилування В. Метилування С. Аденилування D. Обмежений протеоліз Е. АДФ-рибозилування</p>	
4.	<p>У медичній практиці для профілактики алкоголізму широко використовується препарат тетурам, якій є інгібітором альдегід-дегідрогенази. Підвищення в крові якого метаболіту викликає відразу до алкоголю при застосуванні цього препарату?:</p> <p>А. Ацетальдегіду В. Етанолу С. Малонового альдегіду D. Пропіонового альдегіду Е. Метанолу</p>	
5.	<p>Хвора жінка 46-ти років довгий час страждає від прогресуючої м'язової дистрофії (дистрофія Дюшена). Зміна рівню активності якого ферменту плазми крові є діагностичним тестом в даному випадку?</p> <p>А. Креатинфосфокіназа В. Лактатдегідрогеназа С. Піруватдегідрогеназа D. Глутаматдегідрогеназа Е. Аденилаткіназа</p>	
6.	У хворого виявлено підвищення активності ЛДГ1 і ЛДГ2, АсАТ,	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>креатинфосфокінази. В якому (яких) органі (органах) найбільш вірогідний розвиток патологічного процесу?</p> <p>A. У серцевому м'язі (початкова стадія інфаркту міокарда)</p> <p>B. У скелетному м'язі (дистрофія, атрофія).</p> <p>C. У нирках і наднирках</p> <p>D. У сполучній тканині</p> <p>E. У печінці та нирках</p>	
7.	<p>Жінці 54-років визначено попередній діагноз: інфаркт міокарда. Характерною особливістю даного захворювання є суттєве підвищення активності:</p> <p>A. Креатинфосфокінази</p> <p>B. Каталази</p> <p>C. Глюкозо-6-Ф-дегідрогенази</p> <p>D. Альфа-амілази</p> <p>E. Аргінази</p>	
8.	<p>При дослідженні крові хворого виявлено значне підвищення активності МВ-ізоформи КФК (креатинфосфокінази) та ЛДГ1. Зробіть припущення про можливу патологію:</p> <p>A. Інфаркт міокарда</p> <p>B. Гепатит</p> <p>C. Ревматизм</p> <p>D. Панкреатит</p> <p>E. Холецистит</p>	
9.	<p>На основі клінічних даних хворому визначено діагноз - гострий панкреатит. Вкажіть біохімічний тест, який підтвердить даний діагноз. Це визначення:</p> <p>A. Активності амілази крові</p> <p>B. Активності кислої фосфатази крові</p> <p>C. Активності лужної фосфатази крові</p> <p>D. Активності амінотрансфераз</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>крові Е. Рівня креатиніну в крові</p>	
10.	<p>У відділення реанімації поступив чоловік 47 років з діагнозом - інфаркт міокарда. Яка з фракцій лактатдегідрогенази (ЛДГ) буде вище за концентрацією в крові перші дві доби? А. ЛДГ₁ В. ЛДГ₂ С. ЛДГ₃ D. ЛДГ₄ Е. ЛДГ₅</p>	
11.	<p>У відділення інтенсивної терапії доставлено жінку 50 років з діагнозом інфаркт міокарда. Активність якого ферменту в плазмі крові хворої буде значно підвищена перші дві доби? А. Аспартатамінотрансферази В. Аланінамінотрансферази С. Аланінамінопептидази D. ЛДГ₄ Е. ЛДГ₅</p>	
12.	<p>У хворого через 12 годин після гострого нападу за грудинного болю виявили різке підвищення активності АсАТ в сироватці крові. Вкажіть патологію, при якій відбуваються такі зміни в крові: А. Інфаркт міокарда В. Вірусний гепатит С. Колагеноз D. Цукровий діабет Е. Нецукровий діабет</p>	
13.	<p>У юнака 18 років з ураженням паренхіми печінки в сироватці крові найбільш імовірно збільшений рівень активності: А. Аланінамінотрансферази В. Лактатдегідрогенази -1 С. Креатинкінази D. Кислої фосфатази</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	Е. Альфа-амілази	
14.	<p>Активність яких ферментів слід визначати з діагностичною та прогностичною метою, якщо в клініку поступив хворий з патологією серцевого м'яза?</p> <p>А. Креатинкінази, АлАТ, АсАТ</p> <p>В. Аргінази, пептидази, фосфатази</p> <p>С. Лізоциму, цитратсинтази, альдолази</p> <p>Д. Нейрамінідази, гексокінази, піруваткінази</p> <p>Е. ПДГ, МДГ, ІДГ, альфа-КГДГ</p>	
15.	<p>У хворого на гострий панкреатит в аналізах крові та сечі виявлено високу активність одного із зазначених ферментів:</p> <p>А. Альфа-амілаза</p> <p>В. Пепсин</p> <p>С. Дипептидаза</p> <p>Д. Сахараза</p> <p>Е. Лактаза</p>	
16.	<p>У хворого гострий панкреатит. Які препарати повинен призначити хворому лікар, щоб уникнути аутолиз підшлункової залози?</p> <p>А. Інгібітори протеаз</p> <p>В. Активатори протеаз</p> <p>С. Трипсин</p> <p>Д. Хімотрипсин</p> <p>Е. Амілазу</p>	
17.	<p>Хворий 49-ти років (водій за професією) скаржиться на нестерпний за грудінний біль, що віддає в шийний відділ, це виникло 2 години тому. Стан важкий, спостерігається блідість обличчя, тони серця ослаблені. Лабораторне обстеження показало високу активність ферментів крові креатинкінази і ЛДГ₁. Для якого</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	захворювання характерні такі зміни? А. Гострий інфаркт міокарда В. Гострий панкреатит С. Стенокардія D. Жовчокам'яна хвороба Е. Цукровий діабет	
18.	При малярії призначають препарати - структурні аналоги вітаміну В ₂ (рибофлавін). Порушення синтезу яких ферментів викликають у плазмодія ці препарати? А. ФАД - залежних дегідрогеназ В. Цитохромоксидази С. Пептидаз D. НАД - залежних дегідрогеназ Е. Амінотрансфераз	
19.	У сироватці крові хворого виявлено високу активність ізоферменту ЛДГ ₁ . Патологічний процес в якому органі має місце? А. Серце В. Печінка С. Скелетні м'язи D. Підшлункова залоза Е. Нирки	
20.	Діагностичним тестом при гострих панкреатитах є визначення в сечі активності такого ферменту: А. Амілази В. Лактатдегідрогенази С. Креатинкінази D. Альдолаза Е. Аланінамінопептідази	
21.	Хворого доставили в стаціонар з попереднім діагнозом гострий панкреатит. Визначте, активність якого ферменту потрібно досліджувати в крові і сечі для підтвердження попереднього діагнозу?	

№	Тест:	Пояснення:
	А. Альфа-амілази В. АлАТ С. АсАТ D. Лактатдегідрогенази Е. Холінестеразою	
22.	Назвіть фермент, визначення активності якого є найбільш інформативним тестом в перші години розвитку інфаркту міокарда: А. Креатинфосфокиназа В. Аспартатамінотрансфераза С. Аланінамінотрансфераза D. Лактатдегідрогеназа Е. Глутаматдегідрогеназа	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

Базова тема 2

**ОБМІН РЕЧОВИН ТА ЕНЕРГІЇ. МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ
БІОЕНЕРГЕТИКИ**

1. ТЕМА: Загальні закономірності обміну речовин та енергії. Цикл трикарбонних кислот.

2. ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

ВСТУП ДО ОБМІНУ РЕЧОВИН І ЕНЕРГІЇ

Обмін речовин (або метаболізм) – це безперервний і саморегульований кругообіг речовин, який відбувається в процесі існування живих організмів і супроводжується їхнім постійним самовідновленням. Це сукупність хімічних, фізико-хімічних, фізіологічних процесів, спрямованих на підтримання життєдіяльності та самовідновлення живих організмів у тісному зв'язку з оточуючим середовищем.

Всі реакції обміну речовин проходять не хаотично, в клітинах та організмі людини вони взаємопов'язані, взаємозалежні та взаємообумовлені.

Метаболізм виконує декілька специфічних функцій:

1. Перетворення молекул поживних речовин на низькомолекулярні метаболіти, що використовуються в клітині для біосинтезу власних макромолекул.
2. Забезпечення організму хімічною енергією для виконання різних видів роботи.
3. Синтез власних макромолекулярних і надмолекулярних структур живого організму із використанням енергії АТФ та гідрогену НАДФН(H⁺).
4. Синтез та розпад низькомолекулярних, біологічно активних речовин, які виконують специфічні функції в організмі.

Речовини, що беруть участь в метаболізмі, називаються *метаболітами*. Процеси ферментативного перетворення одних метаболітів на інші складають *метаболічні шляхи*.

Метаболічні шляхи поділяються на:

1) *катаболічні* - розпад біомолекул (глюкози, жирних кислот, амінокислот, гліцерину) до кінцевих продуктів - CO_2 , NH_3 , H_2O , що супроводжується вивільненням енергії та запасанням її в формі АТФ, інших макроергічних фосфатів або протонного потенціалу. Сукупність процесів вивільнення енергії при розщепленні біомолекул називається катаболізмом (або енергетичним обміном, або дисиміляцією);

2) *анаболічні* - утворення властивих даному організму біомолекул, які необхідні для утворення власних клітинних і позаклітинних структур з використанням енергії макроергічних сполук. Ця сукупність процесів синтезу, що відбувається з поглинанням енергії в формі АТФ (або інших джерел хімічної енергії), отримала назву анаболізму, пластичного обміну або асиміляції;

3) *амфіболічні* - розташовані в точках перемикання метаболізму і зв'язують анаболізм і катаболізм (так звані «перехрестя метаболізму»). Амфіболічним шляхом, наприклад, є Цикл трикарбонових кислот.

Катаболічні та анаболічні реакції в організмі сполучені на рівні:

- 1) субстратів (ацетил-КоА, піруват, глюкозо-6-фосфат);
- 2) відновлених еквівалентів (НАДН, НАДФН, ФАДН₂);
- 3) макроергічних сполук (АТФ, ГТФ, ТТФ тощо).

В організмі людини постійно проходять реакції і розпаду, і синтезу. Однак, слід зазначити, що анаболізм і катаболізм не є простим обертянням реакцій. Катаболічні та анаболічні шляхи завжди відрізняються хоч би однією з ферментативних реакцій, щоб регулюватися незалежно. Крім того, шляхи катаболізму та анаболізму просторово відокремлені один від одного в різних частинах клітини за рахунок компартменталізації (від англ. *compartment* – відділок, відсік). Локалізація специфічних метаболічних

процесів в різних відсіках клітин полегшує незалежну регуляцію цих процесів.

У широкому розумінні обмін речовин в організмі людини складається з ряду послідовних стадій:

1) надходження поживних сполук до організму в складі продуктів харчування;

2) перетравлення білків, ліпідів і вуглеводів в травному тракті до мономерів (амінокислот, моносахаридів, жирних кислот, гліцерину) та всмоктування продуктів гідролізу епітелієм слизової оболонки кишечника (ентеральний обмін);

3) транспорт продуктів перетравлення поживних речовин кров'ю і лімфатичною системою та трансмембранне перенесення (надходження їх через мембрани судин і клітинні мембрани до певних органів і тканин). Трансмембранне перенесення речовин протікає шляхом простої дифузії і за допомогою переносників (полегшена дифузія й активний транспорт);

4) внутрішньоклітинний метаболізм біомолекул в органах і тканинах (проміжний обмін, або власне тканинний метаболізм);

5) виділення (екскреція) з організму кінцевих продуктів обміну речовин (вуглекислого газу, сечовини, води, продуктів кон'югації ксенобіотиків).

Найбільш складну частину обміну речовин становить внутрішньоклітинний (проміжний) обмін.

Обмін речовин в організмі нерозривно пов'язаний з обміном і перетворенням енергії. Обмін енергії включає процеси вивільнення, трансформації, накопичення й використання енергії, що утворюється під час розпаду певних речовин в організмі. Кожна органічна речовина, яка входить до складу живої матерії, має запас потенційної енергії, за рахунок якої може бути здійснена робота.

Розділ біохімії, який вивчає перетворення й використання енергії в живих клітинах, має назву *біоенергетика* (або *біохімічна термодинаміка*).

Корисною енергією для клітин є тільки вільна енергія (ΔG) - це кількість внутрішньої енергії системи, яка може бути перетворена на роботу. Зміна вільної енергії в ході реакції (при постійних температурі та тиску) виражається формулою:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

де ΔG – вільна енергія (енергія Гібса); ΔH – ентальпія (тепловміст системи); T – абсолютна температура; ΔS – ентропія системи (яка характеризує ступінь її неупорядкованості та зростає при самовільних процесах).

Якщо значення ΔG негативне, то реакція перебігає самовільно і супроводжується зменшенням вільної енергії (*екзергонічні реакції*). Якщо значення ΔG позитивне, то реакція буде перебігати тільки при надходженні вільної енергії ззовні (*ендергонічні реакції*). При $\Delta G = 0$ система набуває рівноваги.

Ендергонічні реакції можуть існувати тільки в поєднанні з екзергонічними реакціями, тобто збільшення вільної енергії можливе лише за рахунок інших спряжених реакцій, які відбуваються зі зменшенням вільної енергії. Життєво важливі процеси в організмі - реакції синтезу, м'язове скорочення, проведення нервового імпульсу, транспорт через мембрани отримують енергію шляхом хімічного сполучення з окисними реакціями, в результаті яких відбувається вивільнення енергії. Для сполучення ендергонічних реакцій з екзергонічними реакціями потрібні акумулятори енергії в організмі, в яких запасається приблизно 50 % енергій (рис. 17).

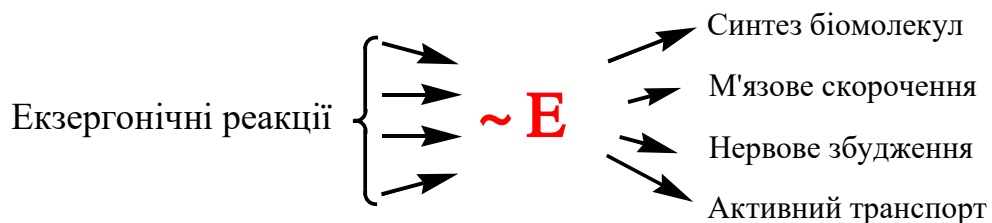


Рис. 17. Спряження екзергонічних та ендергонічних процесів.

МАКРОЕРГІЧНІ СПОЛУКИ

Для поєднання ендергонічних та екзергонічних реакцій необхідно, щоб вони мали спільну проміжну сполуку, яка б виступала як переносник хімічної енергії. Такими зв'язуючими агентами є сполуки, що містять макроергічні зв'язки, тобто «багаті енергією».

Основна макроергічна сполука в організмі людини- АТФ (рис. 18).

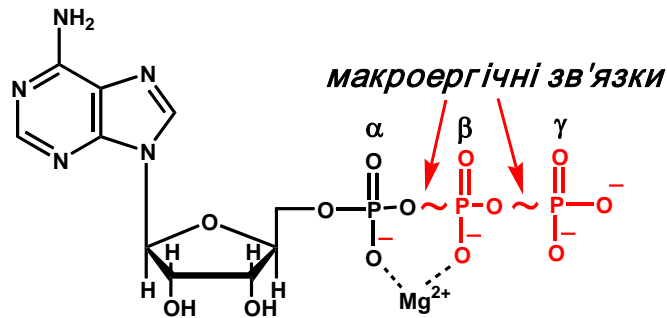
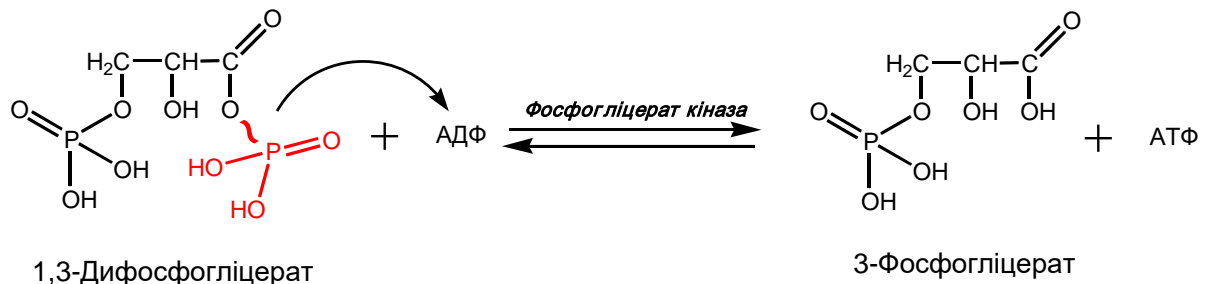


Рис. 18. АТФ – аденозинтрифосфатна кислота (у вигляді аніону АТФ⁴⁻)

В організмі дорослої людини загальна кількість АТФ складає близько 30-50 г, а кількість АТФ, що синтезується й піддається розпаду за добу - близько 62 кг. Тому розраховано, що кожна молекула АТФ розщеплюється і знову регенерується на добу 2,5 тис. разів, а середня тривалість її життя менша за 1 хв.

Синтез АТФ у клітині може здійснюватися двома шляхами:

1. *Субстратне фосфорилування*, при якому відбувається безпосередня передача молекули активного фосфату (залишку ортофосфатної кислоти) на АДФ від більш енерговмісних сполук (наприклад, 1,3-дифосфогліцерат), що стоять вище АТФ в термодинамічній шкалі, без участі кисню (*анаеробне окиснення субстратів*):



Субстратне фосфорилування дає лише незначну кількість молекул АТФ, головним чином, в умовах гіпоксії, або при дії інших екстремальних факторів, які інгібують аеробне окиснення субстратів. Його біологічне значення полягає в тому, що більшість субстратів-макроергів існує менше секунди і фактично розпадається в момент утворення. Нуклеотиди ж (АТФ тощо) існують близько хвилини, тобто в сотні разів довше, і є більш стійкими акумуляторами енергії, ніж субстрати.

2. *Окисне фосфорилування*, яке відбувається в мітохондріях і спряжене з тканинним диханням, акумулює енергію електрохімічного потенціалу внутрішньої мембрани мітохондрій та постачає клітині найбільший пул АТФ (протікає тільки в аеробних умовах).

СТАДІЇ КАТАБОЛІЧНИХ ШЛЯХІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

Реакції катаболізму є основним шляхом утворення енергії в організмі людини. В цих реакціях умовно виділяють три стадії (рис. 19).

Перша стадія катаболізму – характеризується тим, що макромолекули вуглеводів, білків і ліпідів розщеплюються до простих складових компонентів. Для екзогенних субстратів - це процеси перетравлення та всмоктування у шлунково-кишковому тракті, а для ендogenous субстратів – це внутрішньоклітинне розщеплення біомолекул за участю ферментів, локалізованих в цитоплазмі та лізосомах. Отже, вуглеводи (полісахариди, олігосахариди) розпадаються до моносахаридів, триацилгліцериди – до гліцерину і вищих жирних кислот, білки – до амінокислот, нуклеїнові кислоти – до мононуклеотидів. Реакції першої стадії катаболізму екзогенних та ендogenous субстратів каталізуються ферментами класу гідролаз. На цьому етапі звільнюється до 1% енергії субстратів, яка

розсіюється у формі тепла. Стадія не супроводжується акумуляцією енергії у формі АТФ.

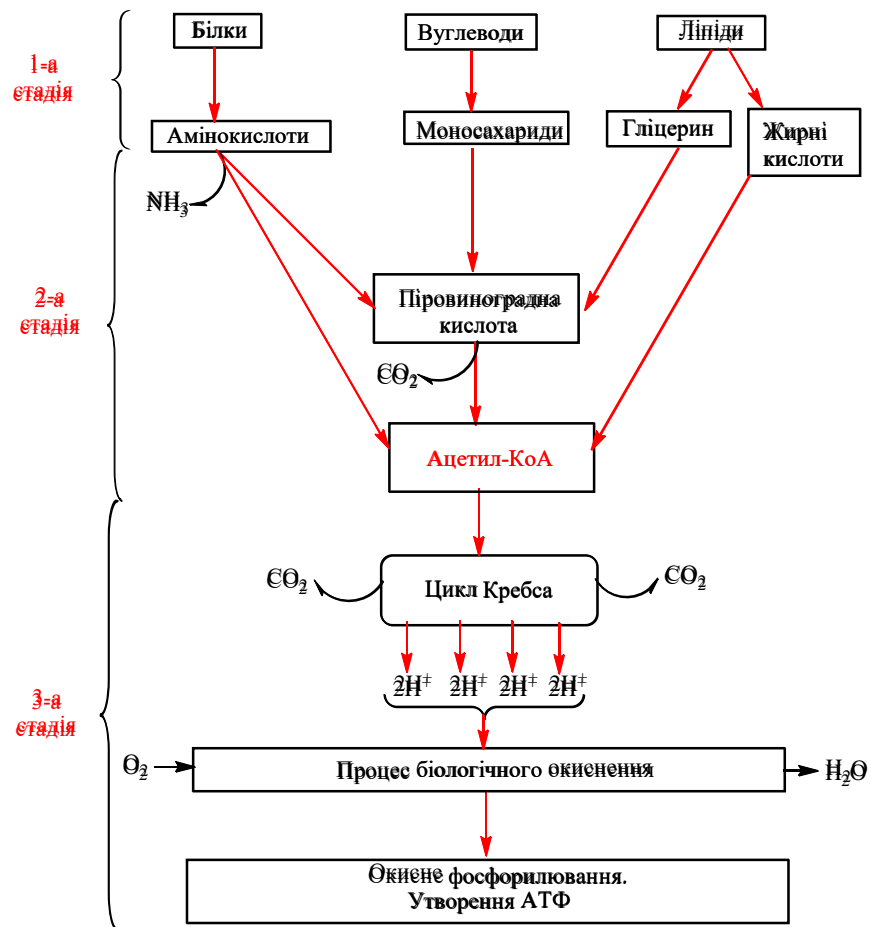


Рис. 19. Стадії катаболізму біомолекул.

Друга стадія катаболізму – включає процеси, в яких метаболіти, що утворилися на першій стадії, зазнають розщеплення та перетворюються на один спільний продукт (рис. 20):

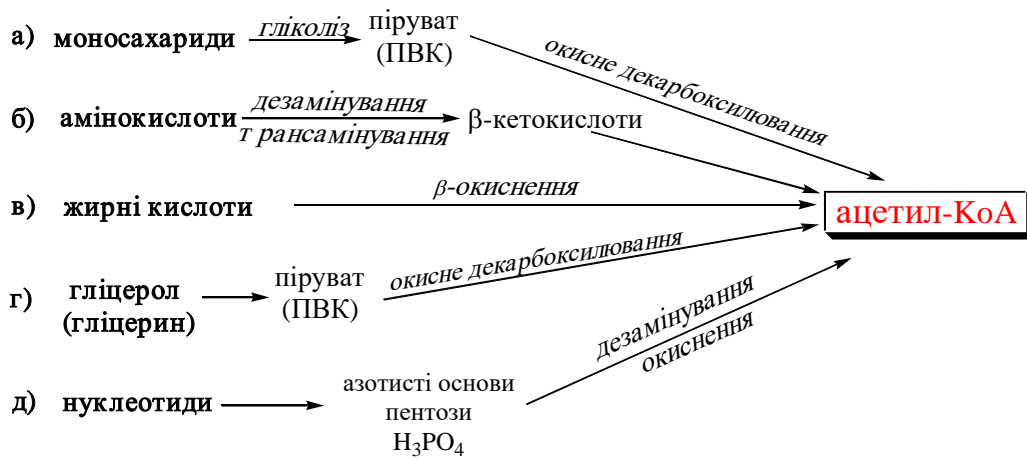


Рис. 20. Друга стадія катаболізму біомолекул.

Таким чином, ацетил-SКоА – це загальний кінцевий продукт другої стадії катаболізму вуглеводів, ліпідів і амінокислот. Реакції другої стадії відбуваються в цитоплазмі і частково в мітохондріях клітин. На другому етапі звільняється близько 20–30 % енергії вихідних речовин. Частина цієї енергії акумулюється у макроергічних зв'язках АТФ (субстратне фосфорилування), а частина розсіюється у вигляді тепла.

Третя стадія катаболізму - включає процеси, в яких відбувається окиснення ацетил-SКоА до кінцевих метаболітів CO_2 і H_2O за участю кисню. Ця стадія локалізована в мітохондріях і складається з двох процесів:

- циклу трикарбонових кислот (ЦТК, цикл Кребса-Ліпмана або цикл лимонної кислоти), внаслідок функціонування якого утворюється CO_2 , і атоми Гідрогену, що надалі використовуються для відновлення коферментів НАД⁺ і ФАД⁺;
- дихального ланцюга перенесення електронів від відновлених форм коферментів на молекулярний кисень з утворенням H_2O .

На третій стадії катаболізму відбуваються процеси тканинного дихання, які складають основу енергетичного забезпечення організму. В цій фазі звільнюється близько 70 – 80 % усієї енергії хімічних зв'язків речовин. Енергія окиснення субстратів зосереджується у фосфатних зв'язках АТФ, а частина її виділяється у вигляді тепла.

Реакції, що відбуваються на перших двох стадіях катаболізму, є *специфічними* шляхами розпаду біомолекул. Реакції ж перетворення ПВК в ацетил-SКоА, ЦТК та дихальний ланцюг представляють собою *загальний шлях катаболізму*.

Цикл трикарбонових кислот

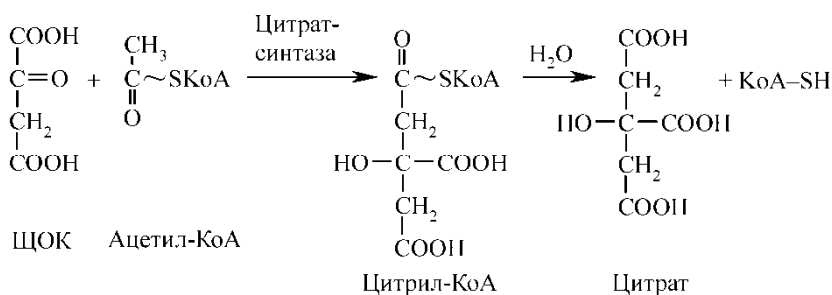
В аеробних умовах ацетил-КоА, повністю окислюється до CO_2 і H_2O в *циклі трикарбонових кислот* чи *циклі Кребса*, за ім'ям автора, який вивчав механізм цього окиснення. Через те, що першою утворюється лимонна кислота, цей цикл називають також *циклом лимонної кислоти* або цитратним циклом (рис. 21).

Слід зазначити, що цикл трикарбонових кислот являє собою *кінцевий загальний шлях окиснення «паливних» молекул* – вуглеводів, амінокислот і жирних кислот.

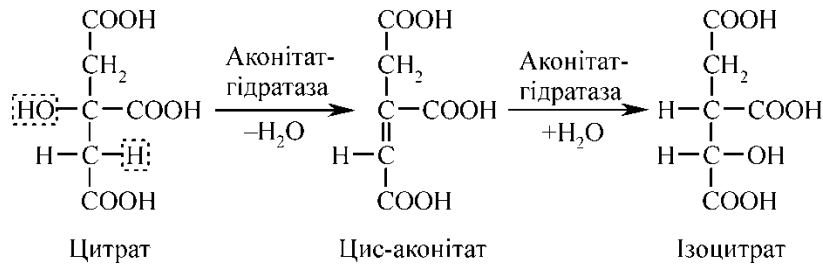
Молекулярні механізми окислювального циклу Кребса:

1. Цикл починається з конденсації чотиривуглецевого компонента – щавлевооцтової кислоти, і двовуглецевого компонента – ацетил-КоА, за участю молекули води з утворенням активної форми лимонної кислоти і КоASH.

Процес каталізується ферментом *цитратсинтазою*.

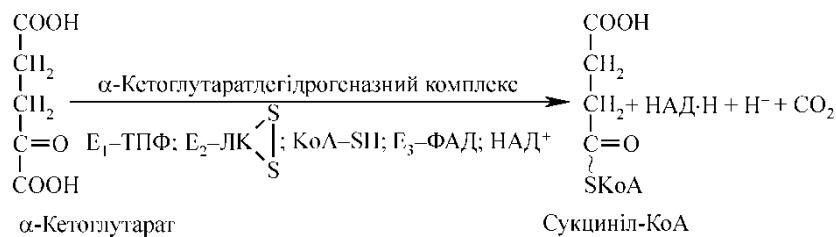


2. Лимонна кислота (цитрат), що утворилася, під впливом ферменту *аконітатгідратази* дегідрується і перетворюється на цис-аконітову кислоту, яка після приєднання молекули води перетворюється на ізолимонну (ізоцитрат):

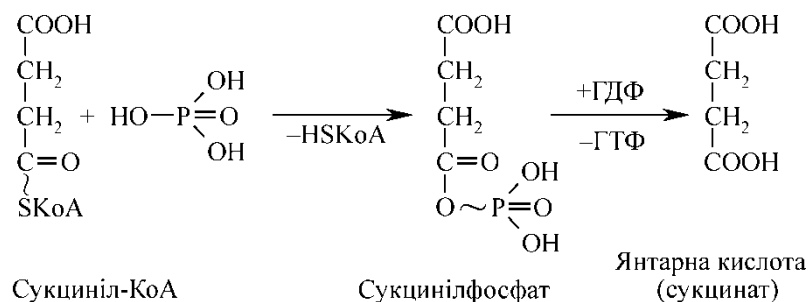


3. Ізолимонна кислота окиснюється і перетворюється на шавлевоюантарну (ЩЯК, оксалосукцинат) кислоту, яка декарбоксилюється до α -кетоглутарової. Обидві реакції каталізуються одним ферментом – **ізоцитратдегідрогеназою**. Цей фермент існує в двох формах, одна з яких НАД⁺-залежна, інша – НАДФ⁺-залежна.

4. α -Кетоглутарова кислота за структурою подібна до піровиноградної. Вона зазнає такого ж складного окислювального декарбоксилювання під впливом складної поліферментної системи – **2-оксоглутаратдегідрогенази** (α -кетоглутаратдегідрогенази):



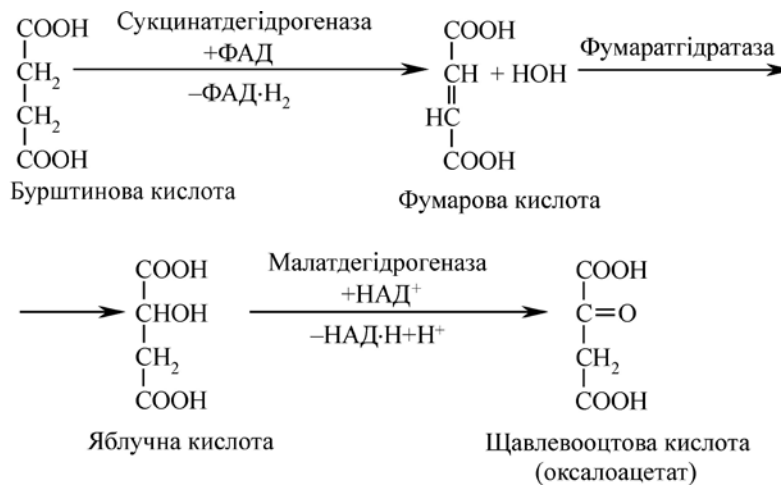
5. Сукциніл-KoA реагує з неорганічним фосфатом і перетворюється на сукцинілфосфат, а HSKoA вивільняється і може знову включатися в різні ланки обміну речовин. Сукцинілфосфат реагує з гуанозиндифосфатом (ГДФ) і перетворюється на бурштинову кислоту (сукцинат), а ГДФ, приєднуючи фосфат, перетворюється на гуанозинтрифосфат (ГТФ). Таким чином, розщеплення тіоефірного зв'язку сукциніл-KoA поєднане з фосфорилуванням гуанозиндифосфату:



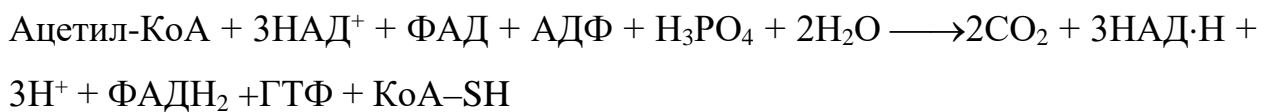
6. Утворена бурштинова кислота (сукцинат) під впливом ферменту **сукцинатдегідрогенази** окислюється у фумарову кислоту. Акцептором гідрогену в цій реакції служить ФАД, а не НАД⁺, який використовується в трьох інших окислювальних реакціях циклу Кребса. Конкурентним інгібітором сукцинатдегідрогенази є маленова кислота, яка структурна схожа з природнім субстратом – сукцинатом.

7. Фумарова кислота, яка утворилася, під впливом **фумаратгідратази** гідратується і перетворюється на яблучну.

8. Завершальною стадією циклу Кребса є регенерація щавлевооцтової кислоти (оксалоацетату) з яблучної (малату). Реакція каталізується **малатдегідрогеназою** за участю НАД⁺.



Сумарна реакція циклу трикарбонових кислот має такий вигляд:



Таким чином в циклі трикарбонових кислот при окисленні однієї молекули Ацетил-КоА в реакції субстратного фосфорилування під дією ензиму Сукциніл-КоА-синтетази (інша назва – сукцинаттіюкіназа) утворюється 1 молекула гуанозинтрифосфату (енергетично рівноцінна АТФ).

ЗНАД·Н та ФАДН₂, які утворилися в циклі трикарбонових кислот (рис. 21), далі окислюються в ланцюзі переносу електронів. НАД·Н і ФАДН₂ – багаті на енергію молекули, бо кожна з них містить пару електронів з високим потенціалом переносу. При переносі цих електронів на

молекулярний кисень в дихальному ланцюзі звільняється велика кількість енергії, яка використовується в окисному фосфорилуванні для генерування 11 моль АТФ.

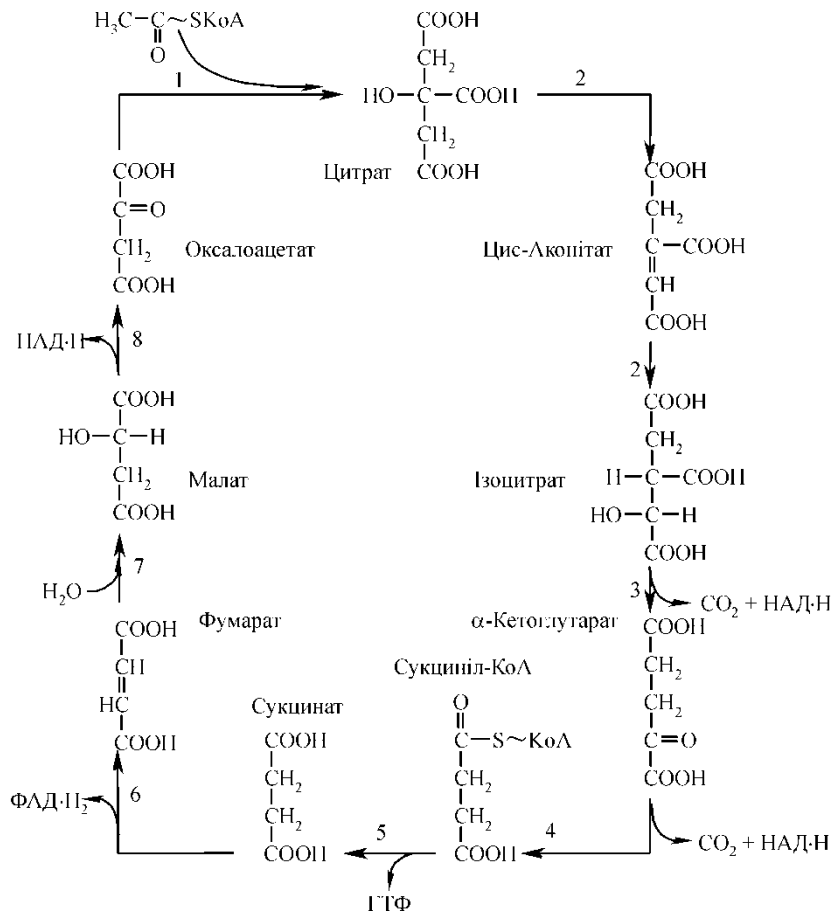


Рис. 21. Цикл трикарбонових кислот.

Крім розглянутої вище *енергетичної* функції, циклу Кребса притаманні *інтегративна, амфіболічна і воденьгенеруюча* функції.

1. *Інтегративна* полягає в тому, що цикл Кребса є своєрідним метаболічним «колектором», який об'єднує шляхи катаболізму вуглеводів, ліпідів і білків.

2. *Амфіболічна* полягає у виконанні подвійної функції: *катаболічної*, зв'язаної з розпадом ацетату, і *анаболічної*, оскільки субстрати циклу Кребса використовуються для синтезу інших речовин. Так, щавлевооцтова кислота (оксалоацетат) йде на синтез аспарагінової кислоти та глюкози, -

кетоглутарова (2-оксоглутарат) – на синтез глутамінової, бурштинова (сукцинат) – на синтез гему.

3. **Енергетична** – детально розглянута вище.

4. **Воденьгенеруюча** – цикл Кребса є основним генератором гідрогену для дихального ланцюга (рис. 22).

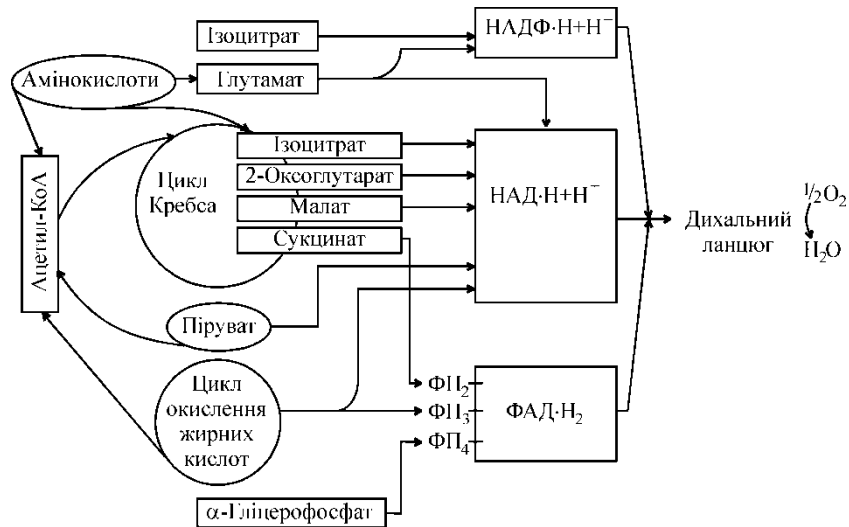


Рис. 22. Схема окиснювальних процесів у мітохондріях – генераторів гідрогену у формі НАД·Н, НАДФ·Н та ФАД·Н₂ для дихального ланцюга.

Регуляція циклу трикарбонових кислот відбувається на рівні:

- 1) **цитратсинтази** (ацетил–КоА та оксалоацетат є активаторами ферменту);
- 2) **ізоцитратдегідрогенази** (АДФ,АМФ—алостеричні активатори ферменту, АТФ, НАДН — інгібітори);
- 3) **2–оксоглутаратдегідрогеназного комплексу** (АТФ, ГТФ, НАДН, сукциніл–КоА–алостеричні інгібітори, іони Са²⁺– активатори ферментативного комплексу).

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
---	-------	------------

№	Тест:	Пояснення:
1.	<p>Яка кількість молекул АТФ може синтезуватися при повному окисненні ацети-КоА в циклі трикарбонових кислот?</p> <p>A. 1 B. 12 C. 5 D. 8 E. 3</p>	
2.	<p>Центральним проміжним продуктом всіх обмінів (білків, ліпідів та вуглеводів) є:</p> <p>A. Ацетил-КоА B. Сукциніл-КоА C. Щавлевооцтова кислота D. Лактат E. Цитрат</p>	
3.	<p>Для нормального метаболізму клітинам необхідні макроергічні сполуки. Яка з наведених речовин відноситься до макроергічних?</p> <p>A. Креатинфосфат B. Креатин C. Креатинін D. Глюкозо-6-фосфат E. Аденозинмонофосфат</p>	
4.	<p>Цикл Кребса грає важливу роль в реалізації глюкопластичного ефекту амінокислот (участь в глюконеогенезі). Це обумовлено обов'язковим перетворенням деяких амінокислот в:</p> <p>A. Оксалоацетат B. Малат C. Сукцинат D. Фумарат E. Цитрат</p>	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

1. ТЕМА: Молекулярні основи біоенергетики.

2. ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

СТРУКТУРА І ФУНКЦІЇ ДИХАЛЬНОГО ЛАНЦЮГА

Компоненти дихального ланцюга

Процес біологічного окиснення починається у матриксі мітохондрій з дегідрування субстратів, яке відбувається в результаті дії піридинзалежних і флавінзалежних дегідрогеназ – ферментів, які збирають електрони від субстратів катаболічних шляхів і акумулюють їх в універсальних акцепторах електронів – нікотинамідних нуклеотидах (НАД⁺) або флавінових нуклеотидах (ФМН чи ФАД).

Нікотинамідні дегідрогенази локалізовані в матриксі мітохондрій і цитозолі. Для деяких з них є мітохондріальні та цитозольні ізоферменти.

Коферментом цих дегідрогеназ є нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД⁺) або нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ⁺), що мають у своїй структурі амід нікотинової кислоти (вітамін РР), тому їх ще називають нікотинамідними ферментами (це понад 150 ферментів). Структура НАД⁺ і НАДФ⁺ представлена на рис. 23.

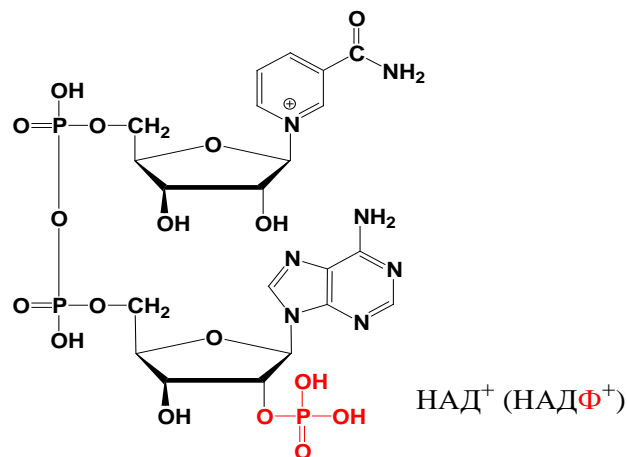


Рис. 23. Структура НАД⁺ (НАДФ⁺).

Сумарна концентрація $\text{НАД}^+ + \text{НАДН}$ в тканинах складає близько 10^{-5} моль, тоді як $\text{НАДФ}^+ + \text{НАДФН}$ в 10 разів менша.

Метаболічна роль коферментів різна: НАД^+ використовується в окисненні, яке є частиною катаболічних процесів, а НАДФН використовується як відновник в анаболічних реакціях (біосинтези, знешкодження).

Флавінові дегідрогенази - належать до групи складних ферментів, простетичною групою яких є флавінаденіндинуклеотид (ФАД) або флавінмононуклеотид (ФМН) (рис. 24).

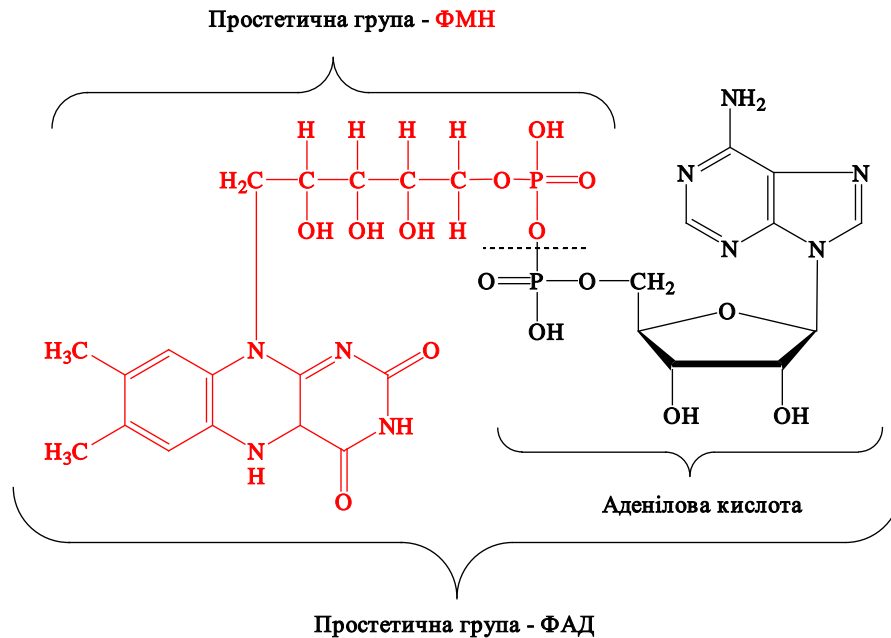


Рис. 24. Структура ФМН, ФАД.

Коферменти ФМН і ФАД (на противагу нікотинамідним) міцно зв'язані з апоферментом. До складу цих ферментів входить рибофлавін (вітамін B_2), через що вони дістали назву флавінових ферментів (флавопротеїнів), яких відомо близько 30.

Убіхінон

Убіхінон (в перекладі з англ. *ubiquinone* означає «всюдисущий хінон») або коензим Q (КоQ) - жиророзчинна вітаміноподібна речовина, похідне бензохінону. Містить довгий ненасичений ланцюг ізопреноїдних одиниць, який надає молекулі високої гідрофобності та сприяє її швидкій дифузії в ліпідних фазах внутрішньої мітохондріальної мембрани. Убіхінон виконує роль посередника в перенесенні відновлених еквівалентів між менш рухливими переносниками електронів в мембрані. Молекула убіхінону здатна оборотно приєднувати атоми водню від НАД- і ФАД-залежних дегідрогеназ, що супроводжується переходом його окисненої форми у відновну (рис. 25).

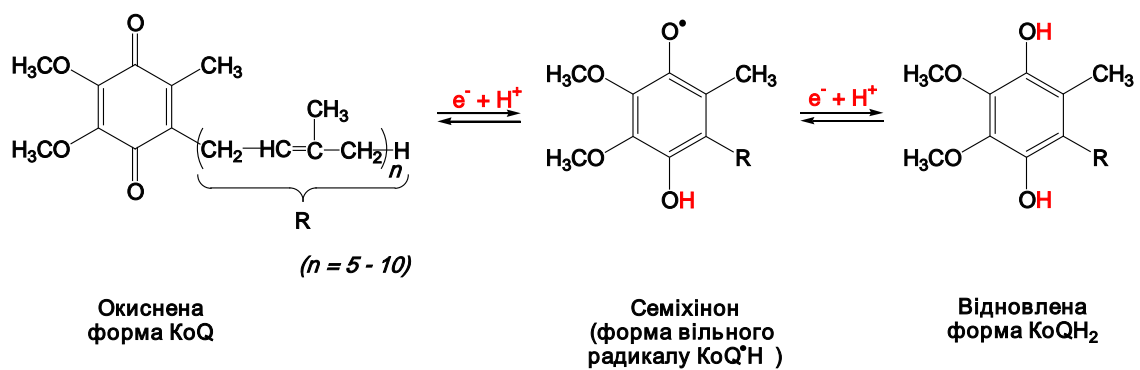


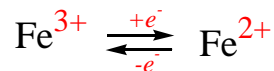
Рис. 25. Убіхінон. Перенос протонів і електронів.

Убіхінон може вільно мігрувати в ліпідній фазі мембрани та здійснювати перенос електронів і протонів, дифундуючи від внутрішньої до зовнішньої поверхні внутрішньої мембрани та навпаки. Але потім шляхи електронів і протонів розходяться. Електрони з відновленого убіхінону переносяться далі на систему цитохромів дихального ланцюга, а протони - переходять із внутрішньої поверхні мітохондріальної мембрани на зовнішню.

Система цитохромів

Цитохроми належать до групи складних ферментів, небілковою частиною (простетичною групою) яких є ферумпорфіринові комплекси, подібні до гему гемоглобіну. Таким чином, усі цитохроми є гемопротеїнами.

Атом Феруму в цитохромах має властивість змінювати ступінь окиснення, що пов'язано з приєднанням або віддачею електронів:



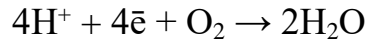
Катіон Fe^{3+} містить окиснена форма цитохромів, а Fe^{2+} — відновлена.

Оскільки одночасно до іону Fe^{3+} може приєднатися тільки один електрон, а від субстрату зазвичай транспортується $2e^-$, то у передачі їх по дихальному ланцюгу беруть участь по два цитохроми.

У процесах тканинного дихання найважливішу роль відіграють *цитохроми b, c₁, c, aa₃*, які включаються в дихальний ланцюг саме в такій послідовності, що зумовлена зміною їх окисно-відновного потенціалу E^0 (див. нижче рис. 12). В дихальному ланцюгу цитохроми розміщуються між КоQ і киснем. Цитохроми *b, c₁*, та *aa₃* - являють собою нерухомі комплекси внутрішньої мембрани мітохондрій. Цитохром *c* (подібно убіхінону) – рухомий переносник електронів, знаходиться поблизу зовнішньої поверхні внутрішньої мембрани та виконує роль «човника» з електронами між цитохромами *b, c₁* та *aa₃*.

Комплекс цитохромів *a* й *a₃* діє як *цитохромоксидаза (ЦХО)*, тому й позначається як *aa₃*. ЦХО безпосередньо переносить електрони на кисень (термінальний цитохром) та називається ще дихальним ферментом Варбурга (або цитохромом *a₃*). Цитохромоксидаза - білок четвертинної структури, що складається з шести субодиниць: двох *a* і чотирьох *a₃*. Субодиниці, крім гема з $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, мають 2 катіони $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$, які теж беруть участь у переносі електронів, змінюючи валентність.

Цитохромоксидаза, отримавши електрони від цитохрома с, взаємодіє з атомом молекулярного кисню і перетворює його в високоактивну (O^{2-}) форму. Потім, внаслідок повного відновлення молекули кисню ($O_2^0 + 4e^- = 2O^{2-}$) і приєднання чотирьох протонів з мітохондріального матрикса, утворюються дві молекули ендогенної води:



В організмі людини за добу утворюється 300–400 мл ендогенної метаболічної води. При блокуванні ЦХО (наприклад, ціанідами, що зв'язують Fe^{3+}) електрони з цитохромів не будуть переноситися на кисень.

FeS-білки

Крім розглянутих компонентів, дихальний ланцюг включає білки, що містять негемове залізо. Атоми Феруму, які сполучені з атомами Сульфуру утворюють FeS-білки. Такі FeS-кластери розміщені на різних ділянках дихального ланцюга і беруть участь у перенесенні електронів за рахунок зміни ступеню окиснення іона Феруму подібно до цитохромів.

Структура дихального ланцюга

Дихальний ланцюг представляє з себе надмолекулярний мультиферментний комплекс інтегрований у внутрішню мембрану мітохондрій.

Кількість дихальних ланцюгів у мітохондріях різних тканин і органів неоднакова. Так, у печінці їх приблизно 5000 (в розрахунку на одну мітохондрію), а в серці – близько 20000. Отже, в мітохондріях серця дихання відбувається більш активно, ніж у мітохондріях печінки.

Компоненти дихального ланцюга об'єднані в чотири функціональні комплекси, що нерухомо вбудовані у внутрішню мембрану мітохондрій:

I комплекс - НАДН-дегідрогеназа (флавопротеїн I або НАД:КоQ-оксидоредуктаза):

- містить простетичну групу ФМН і декілька FeS-білків;

– є акцептором електронів від усіх НАДН форм, що надходять з матриксу;

– каталізує перенесення електронів від НАДН на убіхінон;

– виштовхує протони у міжмембранний простір.

II комплекс - сукцинатдегідрогеназа (флавопротеїн II або сукцинат:КоQ-оксидоредуктаза):

– містить простетичну групу ФАД, декілька FeS-білків;

– каталізує перенесення електронів та протонів від сукцинату на убіхінон.

III комплекс - цитохром *bc₁* (убіхінолдегідрогеназа або КоQ: цитохром *c*-оксидоредуктаза):

– містить 2 типи цитохромів *b* і *c₁*, FeS-білки;

– каталізує перенесення електронів від відновленого КоQ на цитохром *c*;

– одночасно транспортує 4 протони з матриксу у міжмембранний простір.

IV комплекс - цитохром *a* і *a₃* (цитохром *c*:O₂-оксидоредуктаза або цитохромоксидаза):

– містить молекули цитохромів *a* і *a₃* та 2 катіони Cu⁺;

– каталізує перенесення електронів від відновленого цитохрому *c* на кисень з утворенням молекули води.

Схема організації дихального ланцюга на внутрішній мембрані мітохондрій представлена на рис. 26.

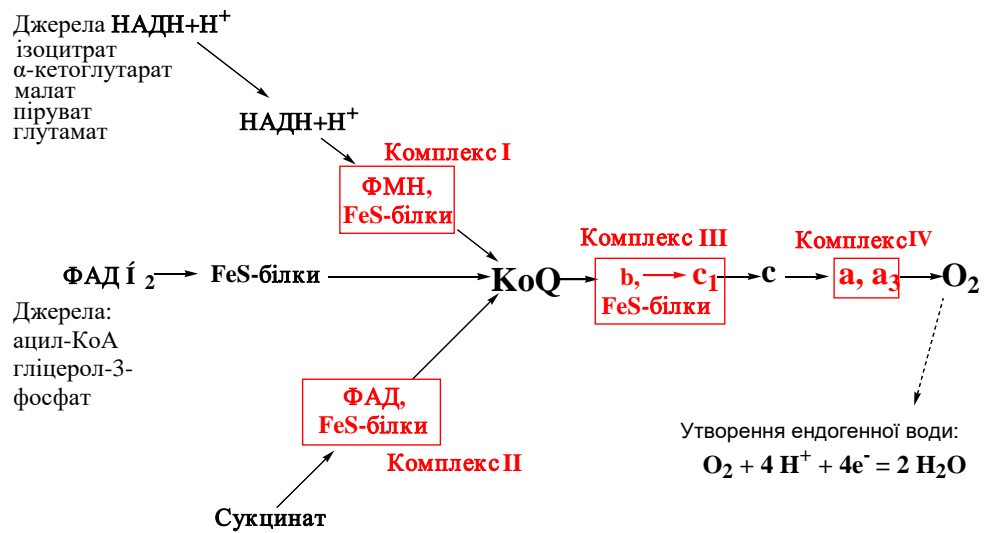


Рис. 26. Організація дихального ланцюга мітохондрій

Чотири комплекси дихального ланцюга поводяться як складні інтегровані білки, будь-яка спроба розділення яких на складові в експерименті веде до порушення їх функції. У зв'язку з надмолекулярною структурою, комплекси не можуть переміщатися у ліпідному бішарі внутрішньої мембрани мітохондрій та прямо передавати один одному електрони. Тому роль рухомих переносників виконують: убіхінон (від комплексів I і II до комплексу III) та цитохром c (від комплексу III до комплексу IV).

Слід підкреслити, що всі окисно-відновні реакції дихального ланцюга є екзергонічними. Кожна ланка переходу електронів між проміжними компонентами дихального ланцюга супроводжується виділенням певної порції вільної енергії, яка може бути використана або для синтезу молекул АТФ (близько 40 %), або розсіюється у вигляді тепла. Чим більша різниця Ок-Red-потенціалів двох окисно-відновних пар, тим більше виділяється вільної енергії. Якщо різниця потенціалів перевищує 0,22 В, перенос електрона супроводжується виділенням енергії, достатньої для синтезу макроергічного зв'язку молекули АТФ. Якщо енергії виділяється мало, вона розсіюється у вигляді тепла, що використовується для підтримки постійної температури тіла.

Окисне фосфорилування

Окисним фосфорилуванням називають процес синтезу АТФ з АДФ і ортофосфатної кислоти, що спряжений з транспортом електронів у дихальному ланцюзі від субстратів до кисню.

Перша молекула АТФ синтезується під час переносу електронів і протонів на ділянці НАДН-дегідрогеназа \rightarrow КоQ, друга – при переносі електронів від цитохрому b на цитохром c_1 і третя – на ділянці переносу електронів від цитохромоксидази на молекулярний кисень. Ці ділянки називають пунктами (точками) фосфорилування (або пунктами спряження окиснення і фосфорилування) (рис. 27).

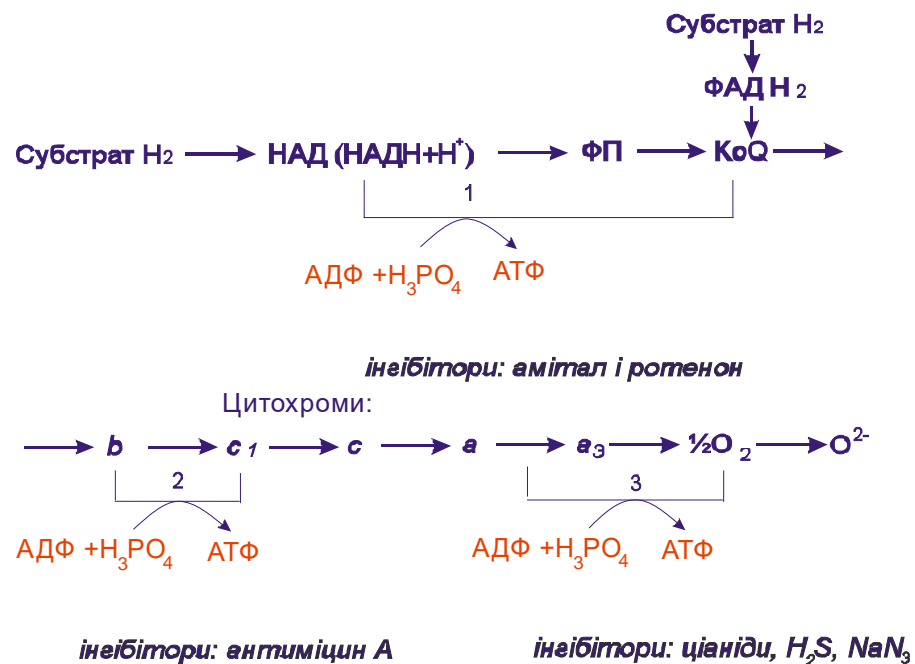


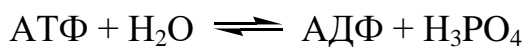
Рис. 27. Локалізація трьох пунктів спряження дихання й фосфорилування в дихальному ланцюзі.

Таким чином, потік електронів через ці три ділянки фосфорилування поєднаний з утворенням АТФ (перепад окисно-відновного потенціалу тут достатній для синтезу 1 молекули АТФ), тому при окисненні субстратів НАД-залежними дегідрогеназами утворюється 3 молекули АТФ. При

окисненні субстратів ФАД-залежними дегідрогеназами потік електронів від ФАДН₂ до кисню не проходить через перший пункт фосфорилування. У цих випадках синтезується на 1 молекулу АТФ менше, тобто дві.

Для кількісного вираження окисного фосфорилування введений коефіцієнт окисного фосфорилування *P/O*, який являє собою відношення кількості молекул Н₃РО₄ (неорганічного фосфату - Р), що перейшли до складу молекули АТФ (в процесі тканинного дихання) у розрахунку на один атом поглинутого Оксигену (О). Значення *P/O* при перенесенні однієї пари електронів від НАДН до кисню - 3 (*P/O* = 3), а від ФАДН₂ - 2 (*P/O* = 2). Відношення *P/O* знижується при дії інгібіторів тканинного дихання.

Біосинтез АТФ в процесі окисного фосфорилування проходить за безпосередньою участю особливого білкового комплексу *V* - фактора спряження мітохондрій - АТФ-синтази (АТФ-синтетаза, протонна або Н⁺-АТФаза, F₀F₁-АТФаза), яка розташована у внутрішній мембрані мітохондрій і каталізує оборотну реакцію:



Будова АТФ-синтази мітохондрій

АТФ-синтазний *V* комплекс мітохондрій різних тканин ссавців являє собою олігомерний білковий комплекс грибоподібної форми. Він складається з двох головних компонентів: F₀ і F₁ (від англ. *factor*). Молекулярна маса АТФ-синтази перевищує 500 кДа, із них на F₁ припадає близько 340 кДа, а на F₀ - решта маси. Кількість F₀ складає близько 15% усього білку внутрішньої мембрани. F₀ (*oligomycin-sensitive*) - «ніжка гриба», це гідрофобний протонний канал, що пронизує наскрізь внутрішню мітохондріальну мембрану. F₁ - «шапка гриба», позамембранний водорозчинний каталітичний компонент, який закриває з матриксної сторони отвір протонного каналу (рис. 28). Обидва компоненти сполучені центральним стеблом.

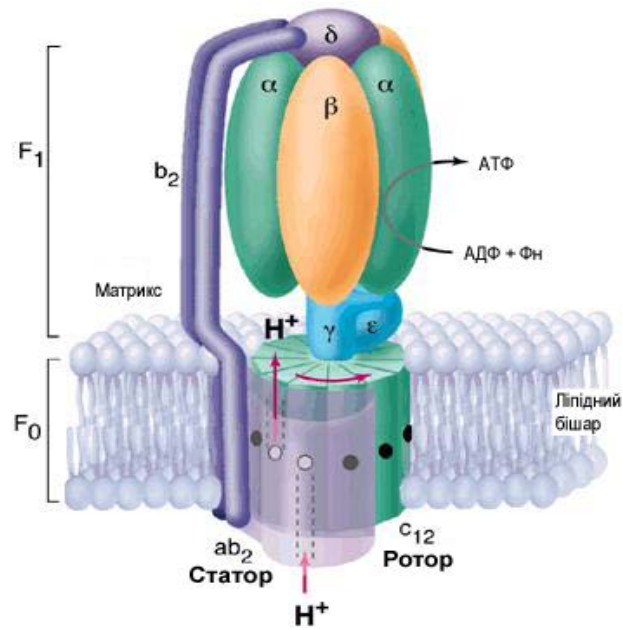


Рис. 28. Структура АТФ-синтази (Pizzo S.V., 2011 зі змінами)

Результати експериментів доказали наявність молекулярної структури в АТФ-синтазному каталітичному механізмі, який обертається. Це дозволило назвати АТФ-синтазу молекулярним «мотором турбінного типу», що складається із двох частин: першої, фіксованої в мембрані, - «статор» та другої, що обертається, - «ротор». При цьому ротор, який зібраний із c , γ , ϵ -субодиниць, здатний обертатися як єдине ціле, а статор, в якому плече, утворене b -субодиницями, зв'язує a -субодиницю сектору F_0 за допомогою δ -субодиниці сектору F_1 з однією із α -субодиниць гексамеру $\alpha_3\beta_3$. Така тримірна структура була доказана за допомогою ЯМР-спектроскопії кристалізованих препаратів АТФ-синтази, виділених із бактерій та мітохондрій.

Детальний механізм перетворень на заключному етапі процесу фосфорилування, що призводить до утворення АТФ, точно до кінця не з'ясований. На теперішній час запропоновано дві гіпотези.

Робота АТФ-синтази, як спряжуючого пристрою, є зворотною. АТФаза може використовувати енергію гідролізу АТФ для утворення електрохімічного потенціалу протонів, переносячи їх крізь мембрану проти

градієнту концентрації і таким чином проявляти H^+ -АТФазну активність. При цьому напрямок дії ферменту, тобто АТФ-синтазна або H^+ -АТФазна активність, залежить від зміни балансу між рівнем електрохімічного градієнту протонів і відношенням концентрації АТФ до АДФ + H_3PO_4 . Отже, посилена витрата АТФ переключає фермент на режим АТФ-синтазної активності, а падіння величини електрохімічного потенціалу автоматично включає H^+ -АТФазну активність.

Регуляція тканинного дихання

Швидкість окиснення субстратів, зокрема НАДН+ H^+ , і транспорту електронів до молекулярного кисню по дихальному ланцюгу мітохондрій залежить від наявності АДФ і H_3PO_4 , лімітується рівнем кисню в клітині та виражається рівнянням:



Концентрація H_3PO_4 у клітині значно більша за концентрацію АДФ, тому саме рівень АДФ є основним у регуляції процесів дихання та окисного фосфорилування. Інтенсивність дихання мітохондрій (швидкість поглинання кисню) прямо пропорційна вмісту в них субстрату фосфорилування (АДФ). При підвищенні концентрації АДФ, інтенсивність дихання зростає, а при зменшенні вмісту АДФ, що супроводжується підвищенням концентрації АТФ (за типом зворотного зв'язку), інтенсивність дихання знижується. Залежність інтенсивності дихання від концентрації АДФ, отримало назву «дихальний контроль», який визначається співвідношенням концентрацій АТФ і АДФ:

$$\text{Дихальний контроль} = \frac{[АТФ]}{[АДФ]}$$

При значеннях $[АТФ]/[АДФ] < 1$ дихання йде інтенсивніше (що забезпечує реакцію $АДФ + Фн \rightarrow АТФ$). Це підтверджується збільшенням споживання кисню мітохондріями після додавання АДФ (експерименти Чанса) або по посиленому диханню людини, що біжить, а в стані спокою,

тобто при відносно високому забезпеченні клітини АТФ та значеннях $[АТФ]/[АДФ] > 1$, інтенсивність дихання знижується.

Речовини, які впливають на енергетичний обмін у клітинах

За механізмом дії сполуки, які впливають на енергетичний обмін у клітинах, можна поділити на чотири групи: 1) інгібітори дегідрогеназ; 2) інгібітори електронного транспорту; 3) інгібітори окисного фосфорилування; 4) роз'єднувачі окисного фосфорилування.

1) *Інгібітори дегідрогеназ* знижують надходження атомів Гідрогену у дихальний ланцюг шляхом гальмування процесу дегідрування субстратів. Наприклад, препарати ізоніазид, фтивазид, салюзид та інші є структурними аналогами амідів нікотинової кислоти. В цьому випадку має місце конкурентне заміщення у складі коферментів НАД-залежних дегідрогеназ, яке призводить до пригнічення їх дії.

Малонова кислота є конкурентним інгібітором сукцинатдегідрогенази (ФАД-залежної), яка відщеплює атоми Гідрогену одного із субстратів циклу Кребса, що знижує швидкість цього циклу.

2) *Інгібітори електронного транспорту* або інгібітори тканинного дихання (дихальні отрути) – порушують електротранспортну функцію дихального ланцюга мітохондрій за рахунок зв'язування з окремими ферментами або коферментами. Так:

- *I комплекс* дихального ланцюга блокують: ротенон (інсектицид), похідні барбітурової кислоти (амітал, фенобарбітал, секобарбітал), пірицидин (антибіотик), прогестерон (жіночий статевий гормон), які припиняють надходження Гідрогену у дихальний ланцюг від субстратів, що окиснюються під дією піридинзалежних дегідрогеназ, але не заважають використанню субстратів, які окиснюються через ФАД-залежні дегідрогенази. При блокуванні НАДН-дегідрогенази молекули НАДН накопичуються в матриксі, це веде до зниження швидкості ЦТК, а всі компоненти дихального ланцюга переходять в окисний стан, тобто зменшується швидкість транспорту електронів. Енергозабезпечення клітини знижується.

- *II комплекс* дихального ланцюга (сукцинатдегідрогеназа - СДГ) інгібується маленовою кислотою, теноїлтрифторацетоном, карбоксином, що інгібують перехід електронів від СДГ на КоQ.
- *III комплекс* дихального ланцюга (цит в, с₁, FeS-білки) інгібується димеркапролом і антимицином А. Енергозабезпечення клітини також знижується. Цей блок можна обійти додаванням аскорбінової кислоти, яка безпосередньо відновлює цитохром с. Тому в її присутності дихання в мітохондріях продовжується, незважаючи на те, що дихальний ланцюг гальмується.
- *IV комплекс* дихального ланцюга (цитохромоксидаза) інгібують класичні отрути: сірководень (H₂S), чадний газ (CO), ціаніди (NaCN, KCN), натрій азид (NaN₃). Наприклад, ціаніди приєднуються до іону Феруму цитохрому а. При цьому валентність Fe³⁺ стає постійною, потік електронів на кисень припиняється і тканинне дихання повністю блокується. Це викликає швидко загибель організму. Чадний газ (CO) інгібує цитохромоксидазу шляхом зв'язування з ділянкою гема, що взаємодіє з молекулою кисню.

3) *Інгібітори окисного фосфорилування* знижують активність АТФ-синтази за рахунок зв'язування з протонним каналом F₀ та зупинкою потоку протонів через фермент. Наприклад, антибіотик олігоміцин повністю припиняє як фосфорилування АДФ в інтактних мітохондріях, так й окиснення субстратів, що веде до зупинки дихання.

4) *Роз'єднувачі окисного фосфорилування*. Окисне фосфорилування може відбуватися лише при певній мінімальній величині електрохімічного потенціалу на внутрішній мітохондріальній мембрані. Штучне зниження електрохімічного потенціалу порушує синтез АТФ і призводить до роз'єднання окиснення (дихання) і фосфорилування. Речовини, що спричиняють роз'єднання окиснення і фосфорилування називають роз'єднувачами.

Загальною властивістю роз'єднувачів є їх здатність знижувати величину протонного градієнту на внутрішній мітохондріальній мембрані. Роз'єднувачі окисного фосфорилування поділяються на:

1. *Протонофори* (переносники протонів) можуть зворотно протонуватися за рахунок позамітохондріальних протонів і в такому вигляді електрофоретично переміщуватися до матриксної поверхні мембрани крізь її гідрофобний шар. Тут відбувається депротонування молекули, і протон, що звільнився, переходить в матрикс. У цьому випадку окиснення може йти без фосфорилування. Типовим протонофором є 2,4-динітрофенол (рис. 29):

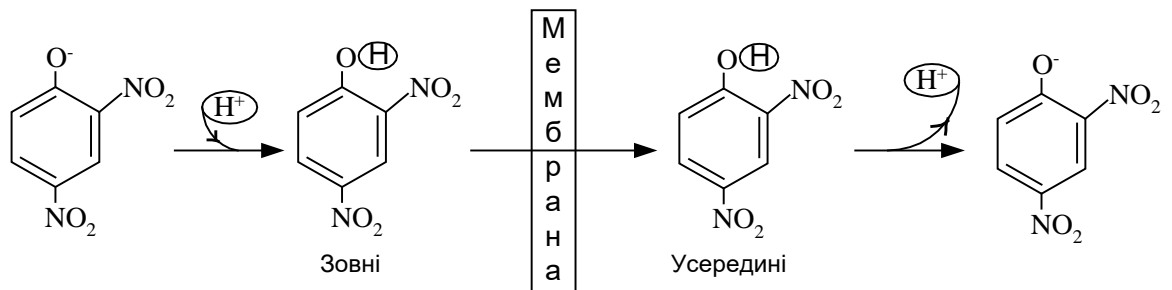


Рис. 29. Дія роз'єднувача 2,4-динітрофенола.

Аналогічну дію мають деякі фармацевтичні препарати (амінобарбитал, фенацетин, аспірин, фенілін), продукти життєдіяльності мікроорганізмів, динітрокрезол, дикумарин, пентахлорфенол, карбонілціанід-*m*-хлорфенілгідразон. Активність останньої сполуки в 100 разів перевищує за специфічністю дії активність 2,4-динітрофенола. Функції природного роз'єднувача в організмі людини виконують гормони щитовидної залози трийодтиронін і тироксин (при концентраціях, що у багато разів перевищують фізіологічні) завдяки накопиченню ненасичених жирних кислот, які є протонофорами. Вільні жирні кислоти у формі аніона ($R-COO^-$) в'язують H^+ на зовнішній поверхні мембрани, переносять їх у молекулярній формі ($R-COOH$) крізь мембрану і далі, дисоціюючи, віддають H^+ на внутрішній поверхні мембрани в матрикс ($R-COOH \rightarrow R-COO^- + H^+$).

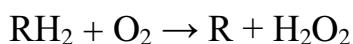
2. *Іонофори* (переносники іонів) переносять через мембрану не іони H^+ , а інші катіони. Наприклад, токсичний антибіотик валіноміцин утворює жиророзчинний комплекс з іонами K^+ та сприяє збільшенню проникності мембрани для цих іонів. Антибіотик граміцидін полегшує проникнення крізь мембрану іонів K^+ , Na^+ , а також деяких інших одновалентних катіонів, що в кінцевому результаті знижує електрохімічний потенціал внутрішньої мембрани мітохондрій. Однак слід підкреслити, що граміцидин діє як на клітини мікроорганізмів, так і клітини хворого, тому його необхідно застосовувати з обережністю (тільки у вигляді мазей і паст для лікування гнійних ран, остеомієлітів та у вигляді промивань і полоскань при запальних захворюваннях вуха, горла тощо).

При наявності роз'єднувачів вільна енергія, що виділяється при перенесенні електронів, розсіюється у вигляді тепла. Таким чином, роз'єднувачі підвищують температуру тіла (пірогенна дія). Використання кисню і окиснення субстратів при цьому зростає, але синтез АТФ не відбувається. Тобто, на роз'єднанні дихання і фосфорилування базується терморегуляторна функція тканинного дихання. У результаті роз'єднання кількість АТФ знижується, а АДФ збільшується.

Інші види біологічного окиснення

Пероксидазне окиснення

Відомі реакції окиснення субстратів, що мають назву пероксидазних, бо в них відбувається перенесення двох атомів Гідрогену на молекулу кисню з утворенням Гідроген пероксиду:

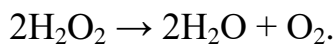


Принципова відмінність пероксидазного окиснення від тканинного дихання полягає в тому, що енергія цих реакцій не запасується у макроергічних сполуках, а виділяється у вигляді тепла. H_2O_2

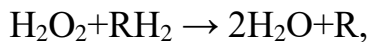
використовується для знешкодження хвороботворних бактерій і розпаду інфекційного матеріалу.

Надмірне накопичення Гідроген пероксиду токсично, особливо для нефагоцитуючих клітин, оскільки воно може призводити до ушкодження мембран (онкозахворювання, атеросклероз). Тому знешкодження H_2O_2 здійснюється за допомогою гемовмісних ферментів: каталази й пероксидази.

Каталаза знаходиться в еритроцитах крові, кістковому мозку, слизових оболонках, печінці, нирках і каталізує реакцію:



Пероксидаза ширше представлена в рослинних клітинах, а крім того зустрічається в молоці, лейкоцитах, тромбоцитах і каталізує реакцію:



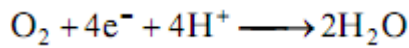
де RH_2 – хінони, глутатіон, аскорбінова кислота. В еритроцитах, наприклад, міститься глутатіонпероксидаза, яка захищає мембрани і гемоглобін від окиснення пероксидами.

Завдяки дії каталази і пероксидаз концентрація H_2O_2 у цитоплазмі клітин підтримується на низькому рівні (10^{-9} – 10^{-7} М).

Вільнорадикальне окиснення

У клітинах організму в нормальних фізіологічних умовах перебігає велика кількість реакції окиснення субстратів, які супроводжуються утворенням високоактивних частинок – вільних радикалів. Під вільними радикалами розуміють молекули або їх частки, які мають неспарений електрон (на молекулярній або зовнішній атомній орбіті). Вільні радикали реакційно здатні і вступають в хімічні реакції для приєднання ще одного електрону. Вони дуже токсичні для клітини, оскільки спричиняють ушкодження біологічно важливих молекул (білків, ліпідів, нуклеїнових кислот).

Для клітини дуже важливо, щоб молекула кисню, приєднавши чотири електрони, повністю відновлювалась до двох молекул води:



При неповному відновленні (приєднанні 1, 2 або 3ē) утворюються вільно-радикальні форми кисню: $\text{O}_2^{\bullet-}$ - супероксидний радикал (супероксид-аніон); HO^- - вільний гідроксильний радикал (гідроксид-аніон), HO_2^{\bullet} - пероксидний радикал (гідропероксид-аніон) (рис. 30).

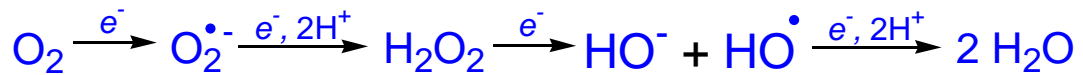


Рис. 30. Відновлення кисню.

Антиоксидантний захист

Стимування процесів вільнорадикального окиснення здійснюється за допомогою ферментативних і неферментативних механізмів:

1. *Ферментативний захист клітин пов'язаний з наявністю в них високоспецифічних ферментів: супероксиддисмутази, каталази, пероксидази (зокрема, глутатіонпероксидази).*

Група ферментів супероксиддисмутаз (СОД) була відкрита у 1969 р. і віднесена до металоферментів. Простетична група ферментів містить Cu^{2+} , Zn^{2+} (у цитозолі, ядрах і лізосомах), а в мітохондріях і у бактерій - Mn^{2+} . Вони каталізують реакцію:



Гідроген пероксид надалі вловлюють і знешкоджують ферменти каталаза або пероксидаза (частіше - глутатіонпероксидаза). Активатор останнього процесу - Se. Ці групи ферментів зводять концентрацію супероксидного радикалу та H_2O_2 в клітинах до абсолютно малої.

2. *Неферментативний захист пов'язаний з дією антиоксидантів, які виявлені практично в усіх органах і тканинах.*

Система біоантиоксидантів (БАО) організму складається з екзо- та ендогенних антиоксидантів. Серед них виділяють антиоксиданти біогенного походження і синтетичні (рис. 31):

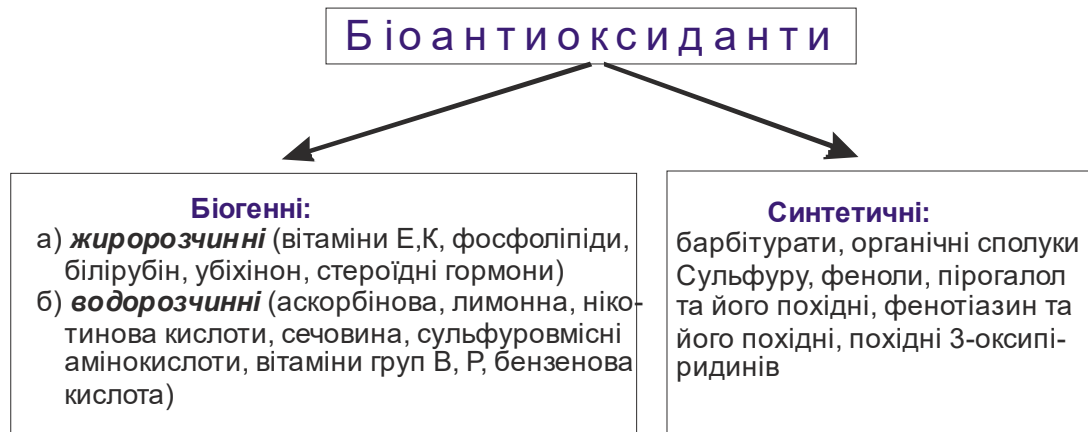


Рис. 31. Біогенні та синтетичні біоантиоксиданти.

Одним із найпотужніших природних антиоксидантів є токоферол (вітамін Е). а відомим синтетичним антиоксидантом є препарат дибунол, активність якого перевищує ефект α -токоферолу.

Існує також багато сполук, які можуть активувати пероксидне окиснення (їх називають *прооксидантами*). Наприклад, вітаміни групи ретинолів (А) і кальциферолів (Д), нафтохінони, відновники НАДФН+Н⁺, ліпоєва кислота тощо.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	Під час тиреотоксикозу підвищується продукція гормонів Т3 та Т4, розвивається схуднення, тахікардія, психічне збудження та інше. Як саме впливають тиреоїдні гормони на енергетичний обмін в мітохондріях клітини? А. Роз'єднують окислення та окислювальне	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>фосфорилювання</p> <p>В. Блокують субстратне фосфорилювання</p> <p>С. Активують окислювальне фосфорилювання</p> <p>Д. Активують субстратне фосфорилювання</p> <p>Е. Блокують дихальний ланцюг</p>	
2.	<p>Жінка 38 років скаржиться на підвищену пітливість, серцебиття, підвищену температуру тіла у вечірні години. Основний обмін збільшений на 60%. Лікар встановив діагноз тиреотоксикоз. Які властивості тироксину призводять до підсилення теплопродукції?</p> <p>А. Роз'єднує окислювальне фосфорилювання</p> <p>В. Зменшує дезамінування амінокислот</p> <p>С. Підвищує спряження окислювального фосфорилювання</p> <p>Д. Сприяє накопиченню Ацети-КоА</p> <p>Е. Зменшує бета-окислення жирних кислот</p>	
3.	<p>Цианіди є надзвичайно потужними клітинними отрутами, які при потраплянні в організм людини можуть викликати смерть. Блокування якого ферменту тканинного дихання є в основі такої дії</p> <p>А. Цитохромоксидаза</p> <p>В. Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа</p> <p>С. Каталаза</p> <p>Д. Ферохелатаза</p> <p>Е. Гемоглобінредуктаза</p>	
4.	<p>В лікарню був доставлений хворий з отруєнням інсектицидом ротеноном. Яка</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>ділянка мітохондріального ланцюга переносу електронів блокується цією речовиною</p> <p>A. НАДН-коензим-Q-редуктаза</p> <p>B. АТФ-синтетаза</p> <p>C. Сукцинат-коензим-Q-редуктаза</p> <p>D. Цитохром с-оксидаза</p> <p>E. Коензим Q-цитохром с-редуктаза</p>	
5.	<p>В реанімаційне відділення в важкому стані без свідомості надійшов пацієнт. Було діагностовано передозування барбітуратами, що обумовили феномен тканинної гіпоксії. На якому рівні відбулось блокування електронного транспорту?:</p> <p>A. НАДН-Коензим Q-редуктаза</p> <p>B. Цитохром b – цитохром c</p> <p>C. АТФ-синтаза</p> <p>D. Убіхінон</p> <p>E. Цитохромоксидаза</p>	
6.	<p>У хворих тиреотоксикозом спостерігається гіпертермія, булімія, зменшення ваги тіла, що пов'язано з порушенням...</p> <p>A. Спряження окислення і фосфорилювання</p> <p>B. Синтезу жирів</p> <p>C. Циклу лимонної кислоти</p> <p>D. Розпаду АТФ</p> <p>E. Бета-окислення жирних кислот</p>	
7.	<p>Судмедексперт при огляді трупа 20-річної дівчини встановив, що загибель настала внаслідок отруєння ціанідами. Порушення якого процесу було найбільш ймовірною причиною смерті дівчини?</p> <p>A. Тканинне дихання</p> <p>B. Синтез гемоглобіну</p> <p>C. Транспорт кисню</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>гемоглобіном</p> <p>D. Синтез сечовини</p> <p>E. Транспорт протонів за малат-аспартатним механізмом</p>	
8.	<p>Процес синтезу АТФ, який протікає за рахунок реакцій окислення за участі дихальних ферментів мітохондрії, має назву?:</p> <p>A. Окислювальне фосфорилювання</p> <p>B. Субстратне фосфорилювання</p> <p>C. Фотосинтетичне фосфорилювання</p> <p>D. Перекисне окислення</p> <p>E. Вільне окислення</p>	
9.	<p>В процесі метаболізму в організмі людини виникають активні форми кисню, в тому числі супероксид-аніон радикал. Цей аніон руйнується за допомогою:</p> <p>A. Супероксиддисмутази</p> <p>B. Каталази</p> <p>C. Пероксидази</p> <p>D. Глутатіонпероксидази</p> <p>E. Глутатіонредуктази</p>	
10.	<p>Хворому призначили ферментний препарат, що містить цитохром с. Який процес підсилюється під дією цього фермента?</p> <p>A. Тканинне дихання</p> <p>B. Синтез фосфоліпідів</p> <p>C. Синтез колагену</p> <p>D. ЦТК</p> <p>E. Гліколіз</p>	
11.	<p>У жінки 40 років з дифузним токсичним зобом спостерігається постійне підвищення температури тіла. Який механізм це обумовлює?</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>A. Роз'єднання окислення та фосфорилування в мітохондріях</p> <p>B. Підвищена чутливість до катехоламінів</p> <p>C. Підсилення розпаду глікогену в клітинах печінки</p> <p>D. Підвищення збудливості клітин нервової системи</p> <p>E. Підсилення катаболізму білків</p>	
12.	<p>Пацієнт звернувся зі скаргами на напади утрудненого дихання, запаморочення. Він працює на хімічному підприємстві з виробництва синильної кислоти. Порушенням функції якого ферменту можуть бути обумовлені зазначені симптоми?</p> <p>A. Цитохромоксидаза</p> <p>B. Лактатдегідрогеназа</p> <p>C. Сукцинатдегідрогеназа</p> <p>D. Каталаза</p> <p>E. Піруватдегідрогеназа</p>	
13.	<p>У присутності 2,4-динітрофенолу окислення субстратів може тривати, але синтез молекул АТФ неможливий. В чому полягає механізм його дії?:</p> <p>A. Роз'єднання окислення та фосфорилування в клітинах</p> <p>B. Активація ферменту АТФ-ази</p> <p>C. Перенос субстратів за межі мітохондрії</p> <p>D. Стимуляція гідролізу утвореного АТФ</p> <p>E. Інгібування ферменту цитохромоксидази</p>	
14.	<p>Цитохромоксидаза - гемпротеїн, який є кінцевим компонентом дихального ланцюга мітохондрій. Яку реакцію каталізує цей</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>фермент?</p> <p>A. Синтез цитохромов</p> <p>B. Перенесення відновлених еквівалентів на убихінон</p> <p>C. Синтез АТФ</p> <p>D. Перенесення відновлених еквівалентів на молекулярний кисень</p> <p>E. Розщеплення цитохромов</p>	
15.	<p>Дослідженнями останніх десятиліть встановлено, що безпосередніми «виконувачами» апоптозу в клітині є особливі ферменти – каспази. В утворенні одного з них приймає участь цитохром C. Вкажіть його функцію в нормальній клітині:</p> <p>A. Компонент H^+-АТФ-азної системи</p> <p>B. Компонент піруватдегідрогеназної системи</p> <p>C. Фермент бета-окиснення жирних кислот</p> <p>D. Фермент ЦТК</p> <p>E. Фермент дихального ланцюга переносу електронів</p>	
16.	<p>При патологічних процесах, які супроводжуються гіпоксією, відбувається відновлення молекул кисню в дихальному ланцюзі до пероксиду водню. Вкажіть фермент, який забезпечує руйнування даної цитотоксичної речовини:</p> <p>A. Каталаза</p> <p>B. Цитохромоксидаза</p> <p>C. Сукцинатдегідрогеназа</p> <p>D. Альфа-кетоглутаратдегідрогеназа</p> <p>E. Аконітаза</p>	
17.	<p>Надмолекулярний мультиферментний комплекс, інтегрований в ліпідний шар внутрішньої мембрани мітохондрій, що створює умови</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>для протікання окислювально-відновних реакцій, це:</p> <p>A. Дихальний ланцюг</p> <p>B. G-білок-трансдуктор</p> <p>C. Піруваткіназа</p> <p>D. Гексокіназа</p> <p>E. Карбоксипептидаза</p>	
18.	<p>Ті організми, які в процесі еволюції не створили захисту від пероксиду водню, можуть жити тільки в анаеробних умовах. Які з перерахованих ферментів можуть руйнувати пероксид водню?</p> <p>A. Пероксидаза і каталаза</p> <p>B. Оксигенази і гідроксилази</p> <p>C. Оксигенази і каталаза</p> <p>D. Цитохромоксидази, цитохром b5</p> <p>E. Флавінзалежні оксидази</p>	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

Базова тема 3**МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ**

1. ТЕМА: Анаеробне окислення глюкози - гліколіз. Біосинтез глюкози - глюконеогенез.

2. ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Вуглеводи – це органічні речовини, які поряд з білками, ліпідами, вітамінами та мінеральними сполуками забезпечують існування людини. На частку вуглеводів припадає десь 2% від сухої маси тіла людини. За хімічною будовою вуглеводи (глюциди, цукри) – це біоорганічні сполуки які є альдегідо- та кетопохідними багатоатомних спиртів.

Вуглеводи, які не підлягають гідролізу, є простими вуглеводами, або моносахаридами (глюкоза, фруктоза, галактоза та інш.). Вуглеводи, які гідролізуються до моносахаридів є складними – полісахариди (крохмаль, глікоген) та олігосахариди (сахароза, лактоза, мальтоза).

Добова потреба в углеводах дорослої здорової людини середнього віку коливається від 400-500 г.

Перетравлювання вуглеводів їжі

Процес перетравлювання вуглеводів починається вже в ротовій порожнині під впливом ферментів слини – *α -амілази* і *α -глюкозидази* (мальтази).

Амілаза розщеплює крохмаль і глікоген, а α -глюкозидаза – мальтозу. α -Амілаза слини є *ендоамілазою* і розриває внутрішні α -1,4- глікозидні зв'язки в молекулах рослинного крохмалю і глікогену з утворенням уламків полісахаридів різної величини, так званих декстринів, і мальтози. Оскільки в ротовій порожнині їжа знаходиться менше однієї хвилини, мальтози і глюкози утворюється небагато.

У шлунковому соку відсутні амілолітичні ферменти. Перетворення крохмалю в шлунку пов'язане лише з можливою залишковою активністю слинної α -амілази. Остання виявляє каталітичну дію при нейтральній або слабколужній реакції. У шлунку ж реакція кисла ($\text{pH} = 1,5\text{--}2,5$), тому розщеплення вуглеводів у ньому триває близько 20–40 хв, поки харчова маса не стане остаточно кислою під впливом соляної кислоти.

Розщеплення вуглеводів відбувається переважно в **дванадцятипалій кишці** та інших відділах тонкого кишечника під впливом ферментів підшлункової залози і кишкового соку.

Панкреатична α -амілаза (α -1,4-глюкан-4-глюканогідролаза) за деякими властивостями нагадує α -амілазу слини і має оптимум $\text{pH} \approx 7,1$. Оптимальне значення pH у тонкому кишечнику досягається внаслідок змішування кислого шлункового вмісту з лужними панкреатичними і жовчними секретами. Дія панкреатичної α -амілази на крохмаль і глікоген призводить до утворення мальтози.

Перетравлювання дисахаридів їжі і дисахаридів, що утворилися внаслідок дії α -амілази, закінчується в тонкому кишечнику.

Гідроліз дисахаридів відбувається, головним чином, у клітинах слизової оболонки, в яких присутні **мальтаза, сахараза і лактаза**. Ці ферменти знаходяться в щітковій каймі епітелію слизової оболонки в кількостях, достатніх для нормального засвоєння вуглеводів їжі. Такий тип перетравлювання називається **контактним**, або **пристінковим**. Як результат мальтоза розщеплюється на дві молекули глюкози, сахараза – на глюкозу і фруктозу, і лактоза – на глюкозу і галактозу.

Лактоза зустрічається тільки як компонент молока; її концентрація в жіночому молоці удвічі вища, ніж у коров'ячому. Активність же лактази обмежена навіть у період годування дитини і може зникнути зовсім після його припинення. Недостатня активність лактази може становити серйозну проблему для дітей. При тривалому годуванні немовлят материнським молоком, надходження лактози може досягати 30–40 г/доб і перевищувати

лактазну потужність. Неперетравлена лактоза не засвоюється організмом дитини і може замість цього підтримувати небажаний розвиток кишкової флори. Перехід до коров'ячого молока або до «суміші», яка включає сахарозу, сприяє подоланню такого явища.

Клітковина, яка міститься у харчових продуктах, не атакується жодним із ферментів шлунково-кишкового тракту і лише в товстій кишці під впливом ферментів мікроорганізмів – бактеріальних **целюлаз** (β -глюкозидаз) – вона частково розщеплюється до дисахариду целобіози і глюкози. Останні далі розкладаються з утворенням оцтової та інших органічних кислот (масляної, молочної, пропіонової), що всмоктуються в кров, а також деяких інших продуктів (вуглекислого газу, гідрогену, метану), що виводяться назовні. Органічні кислоти, які утворилися з клітковини, стимулюють перистальтику, тому рослинні полісахариди іноді вживаються як м'які послаблюючі. Але вживання великої кількості клітковини без кулінарно-технічної обробки спричиняє посилення процесів бродіння в кишечнику і накопичення газу (метеоризм).

Мікроорганізми товстого кишечника використовують також клітковину для біосинтезу деяких вітамінів, наприклад, вітамінів К, В₁₂ та фолієвої кислоти.

Всмоктування вуглеводів у кишечнику

Глюкоза, галактоза і фруктоза всмоктуються із порожнини кишечника з високою ефективністю, але з різною швидкістю, а саме (за зменшенням швидкості всмоктування): галактоза > глюкоза > фруктоза > маноза > ксилоза > арабіноза.

Через мембрани клітин тонкої кишки прості сахари за градієнтом концентрації шляхом простої дифузії можуть надходити в кров і лімфу. Але зараз доведено, що прості сахари всмоктуються шляхом вторинного активного транспорту за допомогою іонів Na⁺.

Вважають, що білки-переносники на зовнішній поверхні мембран клітин тонкої кишки сполучаються з певним моносахаридом (глюкозою або галактозою) та іонами Na^+ , утворюючи рухомий комплекс Na^+ –переносник–моносахарид. Процес транспорту потребує витрат енергії і за своєю сутністю є ферментативною реакцією. Сказане підтверджується тим, що всмоктування поліпшується у разі підвищення активності ферменту аденозинтрифосфатази, яка розщеплює АТФ з утворенням АДФ та фосфату, що супроводжується звільненням енергії для активації транспортного механізму.

Важливою ланкою механізму усмоктування вуглеводів є трансмембранний перенос іонів Na^+ і K^+ . Зокрема, іони Na^+ необхідні для транспорту моносахариду проти градієнта концентрації. До різних контактних ділянок білка-переносника приєднуються іон Na^+ і моносахарид, і у вигляді такого комплексу вони проходять через мембрану в цитоплазму клітини тонкої кишки. У цитоплазмі комплекс розпадається, моносахарид використовується в клітині або транспортується у кров, а іон Na^+ «відкачується» із клітин Na^+ , K^+ -АТФазою – складною енергозалежною ферментною системою. При цьому іони K^+ надходять («накачуються») у клітину.

Таким чином, всмоктування вуглеводів сполучене з певними ланками обміну електролітів – іонів Na^+ і K^+ .

Понад 90% моносахаридів, що всмокталися, (головним чином глюкоза) через капіляри кишкових ворсинок потрапляють до кровоносної системи та із током крові через Vena portae надходять до печінки. Частина моносахаридів через лімфатичні шляхи потрапляє до венозної системи, а потім до тканин. У печінці близько 5% глюкози витрачається на синтез глікогену; 30–35% глюкози перетворюється на жири, а основна маса – 60–65% окислюється до CO_2 і H_2O зі звільненням енергії. При зниженій м'язовій активності і багатій вуглеводомісній дієті на біосинтез глікогену може витрачатися до 10–12% глюкози, а на біосинтез жирів – до 40%.

Шляхи використання глюкози в організмі людини.

Глюкоза є центральним моносахаридом, а фруктоза та галактоза завдяки наявності специфічних ензимів, зазвичай можуть перетворюватись та залучатись до її обміну.

Перша і універсальна реакція утилізації глюкози в клітині – реакція фосфорилування при участі АТФ. Її каталізують гексокіназа, а в печінці – глюкокіназа. Ферменти мають різну субстратну специфічність і фізико-хімічні властивості. Утворення глюкозо-6-фосфату в клітинах – «пастка» для глюкози, оскільки мембрана непроникна для цієї активної форми глюкози. Далі, глюкозо-6-фосфат може перетворюватися в різних напрямках до різних сполук (рис. 32).

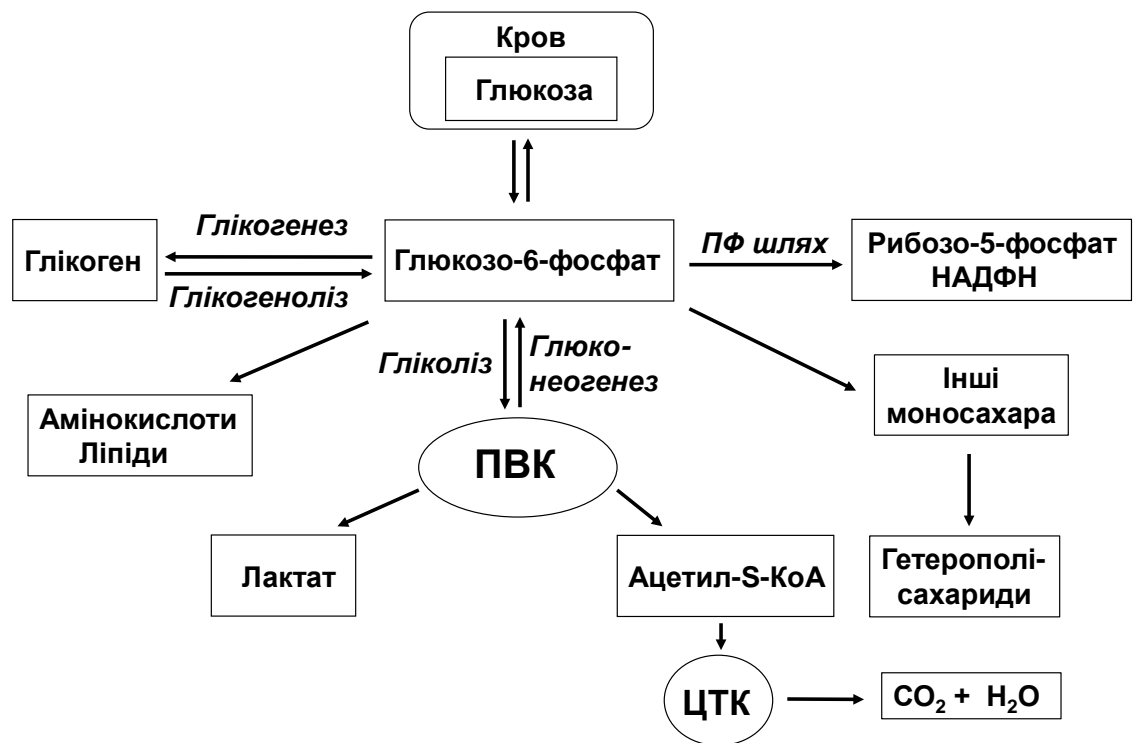


Рис. 32. Шляхи використання глюкози.

Анаеробний гліколіз

Гліколіз – ферментативний процес катаболізму глюкози в тканинах без споживання кисню. Кінцевим продуктом його є молочна кислота. Це досить короткий і, завдяки цьому, швидкий шлях перетворення глюкози який локалізується в цитозолі клітин. Енергетично він мало ефективний тому, що в підсумку утворюються тільки 2 молекули АТФ (рис. 33).

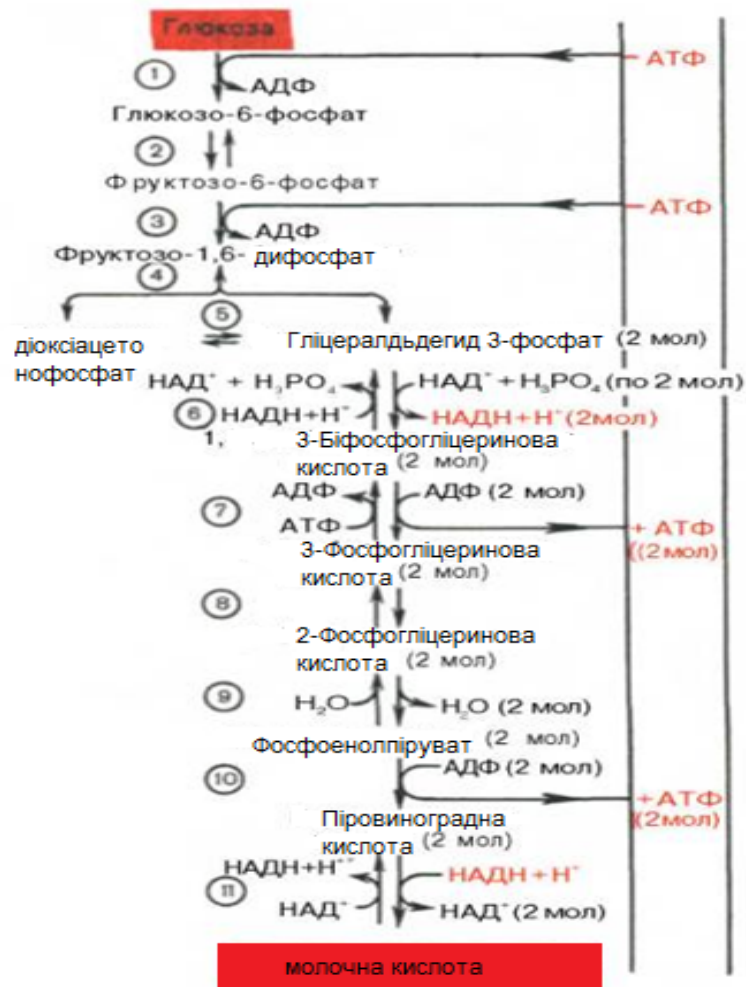
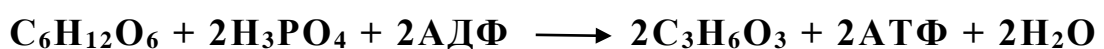


Рис. 33. Анаеробний гліколіз (цифрами позначені ферменти: 1 – гексокіназа; 2 – фосфоглюкоїзомераза; 3 – фосфофруктокіназа; 4 – альдолаза; 5 – триозофосфатізомераза; 6 – гліцеральдегід-фосфатдегідрогеназа; 7 – фосфогліцераткіназа; 8 – фосфогліцеромутаза; 9 – енолаза; 10 – піруваткіназа; 11 – лактатдегідрогеназа).

Цей шлях метаболізму глюкози має велике значення в інтенсивно працюючих м'язах. У зрілих еритроцитах (не мають мітохондрій) близько 90 % їхніх потреб в енергії також забезпечується гліколізом. Крім того, ряд інших тканин (мозок, шлунково-кишковий тракт, сітківка ока і шкіра) при недостатньому постачанні їх киснем у нормі частково використовують енергію гліколізу.

Сумарний результат анаеробного гліколізу виражається наступним рівнянням:



Гліколітична оксидоредукція

Для безперервного перебігу анаеробного розпаду глюкози необхідна постійна регенерація НАД⁺. Це відбувається в реакції гліколітичної оксидоредукції, при якій НАДН, що утворився в гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції окислюється в лактатдегідрогеназній реакції (при відновленні ПВК до лактату) (рис. 34).

Регуляція гліколізу здійснюється на рівні «ключових» ферментів:

- гексокінази
- фосфофруктокінази
- піруваткінази.

Ці ферменти каталізують необоротні реакції.

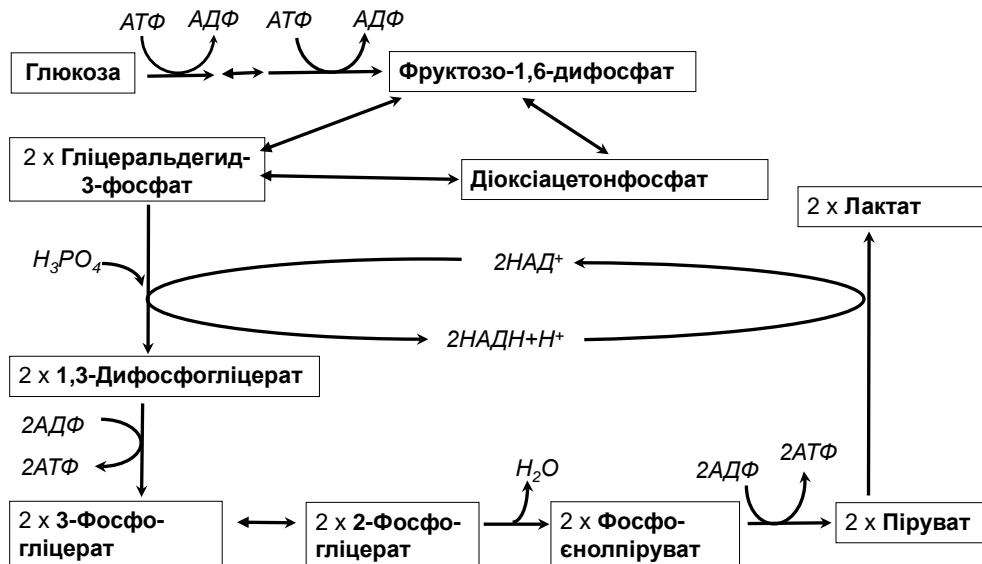


Рис. 34. Гліколітична оксидоредукція.

Біологічна роль гліколізу

Енергетичне значення: утворюється 2 АТФ за рахунок субстратного фосфорилування, а також НАДН, який при аеробному розпаді глюкози надходить у ланцюг тканинного дихання, а при анаеробному – відновлює ПВК до лактату.

Анаболічне значення: проміжні продукти можуть використовуватися для синтезу інших речовин.

Глюконеогенез

Глюконеогенез – синтез глюкози з неуглеводних продуктів. Такими продуктами або метаболітами є в першу чергу молочна і піровиноградна кислоти, так звані глікогенні амінокислоти (наприклад, ала, арг, асп, глу, глі, гис, мет, про, сер, тре, вал, цис), гліцерол і ряд інших сполук. В організмі людини найбільш інтенсивно глюконеогенез протікає в печінці, корковому шарі нирок і стінках кишечника.

Більшість стадій глюконеогенезу являє собою звернення реакцій гліколізу. Тільки 3 реакції гліколізу (гексокіназна, фосфофруктокіназна і піруваткіназна) незворотні, тому в процес глюконеогенезу на 3-х етапах використовуються інші ферменти (піруваткарбоксілаза, фосфоенолпіруваткарбоксікіназа, фруктозо-1.6-дифосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза). (рис. 35).

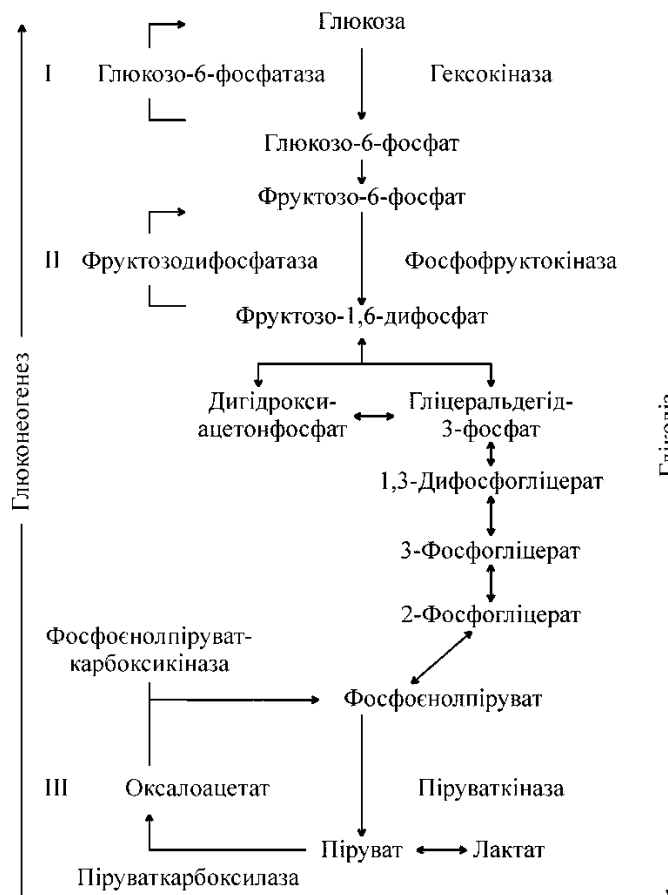
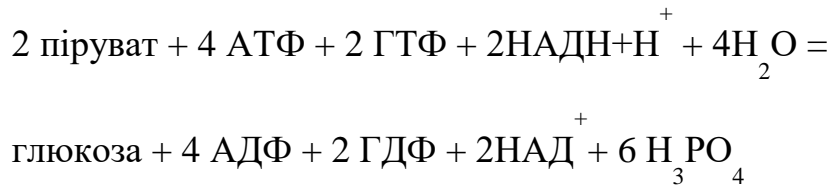


Рис. 35. Гліколіз і глюконеогенез. «Жирними» стрілками вказані «обхідні» шляхи глюконеогенезу при біосинтезі глюкози з пірувату та лактату; цифри в кружках означають відповідну стадію гліколізу.

Останній фермент глюкозо-6-фосфатаза знаходиться в печінці, корковому шарі нирок і стінках кишечника, саме тому в інших тканинах процес глікогеногенеза не відбувається.

Сумарне рівняння глікогеногенеза:



Таким чином утворення глюкози з лактату – це енергоємний процес, що потребує достатньої кількості АТФ. В печінці співвідношення АТФ та АДФ складає приблизно 10:1, а в інших тканинах воно нижче.

Якщо в м'язах активується анаеробний гліколіз, то лактат виходить до крові. Кровотоком лактат потрапляє до печінки. В печінці з лактату активно утворюється глюкоза. Цей процес має назву циклу Корі. При цьому з лактату утворюється піруват, далі – глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф), який може перетворитися в глікоген або глюкозу, в залежності від стану обміну речовин в організмі (рис. 36). При більш низькій концентрації лактату глікогеногенез в незначному ступені проходить і в нирках.

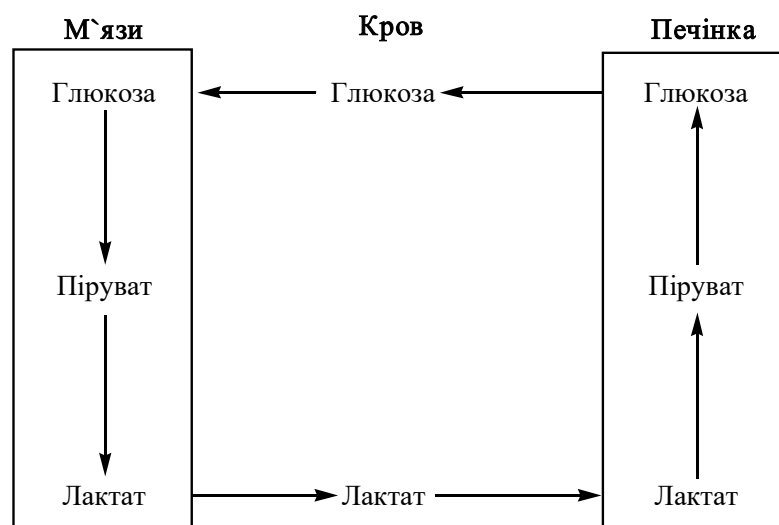


Рис. 36. Схема циклу Корі.

Крім того, важливе значення в процесах глюконеогенезу відіграє так званий цикл аланіну, що проходить в м'язах. До складних білків м'язів входить висока кількість аланіну. При голодуванні, внаслідок катаболізму білків, звільнюються амінокислоти і виходять до крові. Надходячи в печінку, аланін застосовується не для синтезу нових білків, а для утворення глюкозо-6-фосфату. Аланін трансамінуванням перетворюється на піруват. Розпочинається глюконеогенез. Також при необхідності аланін може утворюватися в м'язах з пірвіноградної кислоти. Основними донаторами групи NH_2 при цьому є такі амінокислоти, як лейцин, ізолейцин, валін.

Біологічна роль глюконеогенезу:

1. Забезпечення глюкозою мозку при голодуванні;
2. Засіб утилізації лактату;
3. Регуляція рівня глюкози у крові;
4. Регуляція обміну окремих амінокислот;
5. Регуляція КЛР (кислотно-лужової рівноваги) крові.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	Клінічне обстеження хворого дозволило встановити попередній діагноз рак шлунку. В шлунковому соці виявлено молочну кислоту. Який тип катаболізму глюкози має місце у ракових клітинах? А. Пентозофосфатний цикл В. Глюкозо-аланіновий цикл С. Аеробний гліколіз D. Анаеробний гліколіз E. Глюконеогенез	
2.	Глікоген, що надійшов з їжею був гідролізований в шлунково-кишковому тракті. Який кінцевий продукт утворився в результаті	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>цього процесу?</p> <p>A. Глюкоза</p> <p>B. Галактоза</p> <p>C. Лактоза</p> <p>D. Лактат</p> <p>E. Фруктоза</p>	
3.	<p>У хворого, які тривалий час страждає на хронічний ентероколіт, після вживання молока виникли метеоризм, діарея, кольки. З недостатністю якого ферменту в кишечнику це пов'язано?</p> <p>A. Лактаза</p> <p>B. Амілаза</p> <p>C. Мальтаза</p> <p>D. Цукроза</p> <p>E. Глікогенсинтетаза</p>	
4.	<p>У новонародженої дитини спостерігається диспепсія після годування молоком. Після заміни молока розчином глюкози симптоми диспепсії зникають. Недостатність якого ферменту спостерігається у новонародженого?</p> <p>A. Лактаза</p> <p>B. Ізомальтаза</p> <p>C. Цукроза</p> <p>D. Амілаза</p> <p>E. Мальтаза</p>	
5.	<p>Після переведення на змішане харчування у новонародженої дитини виникла диспепсія з діареєю, метеоризмом, відставанням у розвитку. Біохімічна основа даної патології полягає у недостатності:</p> <p>A. Сахарази та ізомальтази</p> <p>B. Трипсину і хімотрипсину</p> <p>C. Целюлози</p> <p>D. Ліпази та креатинкінази</p> <p>E. Лактази та целобіази</p>	
6.	<p>У пацієнта 40 років спостерігається непереносимість молочних продуктів. Недостатність дії якого ферменту травлення може пояснити</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>це явище:</p> <p>A. Лактаза</p> <p>B. Ліпаза</p> <p>C. Амілаза</p> <p>D. Мальтаза</p> <p>E. Сахараза</p>	
<p>є7.</p>	<p>Хворий на хронічний алкоголізм на вулиці втратив свідомість. Було діагностовано гіпоглікемію внаслідок порушення процесу гліюконеогенезу. Які з наступних пар ферментів є необхідними для цього процесу?</p> <p>A. Фруктозо-1,6-діфосфатаза і піруваткарбоксілаза</p> <p>B. Глюкозо-6-фосфатаза та фосфофруктокіназа</p> <p>C. Глюкозо-6-фосфатаза і піруватдегідрогеназа</p> <p>D. Фосфоенолпіруваткарбоксікіназа і гліюкіназа</p> <p>E. Піруваткіназа і піруваткарбоксілаза</p>	
<p>8.</p>	<p>Через деякий час після інтенсивного фізичного тренування у спортсмена активується гліюконеогенез. Що є його основним субстратом?</p> <p>A. Аспарагінова кислота</p> <p>B. Серин</p> <p>C. α-Кетоглутарат</p> <p>D. Глутамінова кислота</p> <p>E. Лактат</p>	
<p>9.</p>	<p>Під час бігу на довгі дистанції скелетна мускулатура тренуваної людини використовує гліюкозу з метою отримання енергії АТФ для м'язового скорочення. Вкажіть основний процес утилізації гліюкози в цих умовах:</p> <p>A. Анаеробний гліюколіз</p> <p>B. Гліюкогеноліз</p> <p>C. Аеробний гліюколіз</p> <p>D. Гліюконеогенез</p> <p>E. Гліюкогенез</p>	

№	Тест:	Пояснення:
10.	<p>У хворого, що проходить курс лікувального голодування, нормальний рівень глюкози в крові підтримується головним чином за рахунок глюконеогенезу. З якої амінокислоти в печінці людини найбільш активно синтезується глюкоза?</p> <p>A. Лізин B. Аланін C. Глутамінова кислота D. Лейцин E. Валін</p>	
11.	<p>У дівчинки 7-ми років ознаки анемії. Лабораторно встановлено дефіцит піруваткінази в еритроцитах. Порушення якого процесу відіграє головну роль у розвитку анемії у дівчинки?</p> <p>A. Анаеробного гліколізу B. Окислювального фосфорилування C. Дезамінування амінокислот D. Розпаду пероксидів E. Тканинного дихання</p>	
12.	<p>У людей після тривалого фізичного навантаження виникають інтенсивні болі в м'язах. Які зміни в м'язах є найбільш імовірною причиною цього?</p> <p>A. Накопичення молочної кислоти B. Накопичення креатиніну C. Посилений розпад білків D. Підвищена збудливість E. Підвищення вмісту АДФ</p>	
13.	<p>У цитоплазмі міоцитів розчинена велика кількість метаболітів окислення глюкози. Назвіть один з них, що безпосередньо перетворюється в лактат:</p> <p>A. Оксалоацетат B. Піруват C. Фруктозо-6-фосфат D. Глюкозо-6-фосфат</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	Е. Гліцерофосфат	
14.	<p>Під час бігу на короткі дистанції у нетренованої людини виникає м'язова гіпоксія. До накопичення якого метаболіту в м'язах це призводить?</p> <p>А. Ацетил-КоА В. Оксалоацетату С. Кетонівих тіл D. Лактату Е. Глюкозо-6-фосфату</p>	
15.	<p>При голодуванні м'язові білки розпадаються до вільних амінокислот. В який процес найбільш ймовірно будуть втягуватися ці сполуки при таких умовах?</p> <p>А. Декарбоксілювання В. Глюконеогенез в печінці С. Глікогеноліз D. Глюконеогенез в м'язах Е. Синтез вищих жирних кислот</p>	
16.	<p>Після тривалого фізичного навантаження під час заняття фізкультурою у студентів розвинулася м'язова крепатура. Причиною її виникнення стало накопичення в скелетних м'язах молочної кислоти. Вона утворилася після активації в організмі студентів:</p> <p>А. Пентозофосфатного циклу В. Глюконеогенезу С. Гліколізу D. Ліполізу Е. Глікогенозу</p>	
17.	<p>Еритроцити людини не містять мітохондрій. Який основний шлях утворення АТФ в цих клітинах?</p> <p>А. Аеробний гліколіз В. Окислювальне фосфорилування С. Аденілаткіназна реакція</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	D. Креатинкіназна реакція E. Анаеробний гліколіз	
18.	Після тижня голодування рівень глюкози підтримується на належному рівні. За рахунок активації якого процесу це відбувається? A. Фосфоролізу глікогену B. Гліколізу C. ЦТК D. Глюконеогенезу E. Глікогенолізу	
19.	При напруженій фізичній роботі у м'язовій тканині накопичується молочна кислота, яка дифундує в кров, захоплюється печінкою і серцем. Який процес забезпечує відновлення запасів глікогену в м'язах? A. Орнітиновий цикл B. Цикл лимонної кислоти C. Пентозофосфатний шлях D. Цикл Корі E. Цикл трикарбонних кислот	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

1. ТЕМА: Аеробне окислення вуглеводів. Пентозофосфатний цикл окислення глюкози. Метаболізм фруктози та галактози.

2. ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

АЕРОБНЕ ОКИСЛЕННЯ ВУГЛЕВОДІВ

У процесі аеробного розпаду глюкози виділяють три етапи:

- I. Розпад глюкози до пірувату (аеробний гліколіз);
- II. Окислювальне декарбоксилювання пірувату;
- III. Цикл Кребса.

I етап. Аеробним гліколізом називають процес окислення глюкози до піровиноградної кислоти, що протікає в присутності кисню. Всі ферменти, що каталізують реакції цього процесу, локалізовані в цитоплазмі клітини.

II етап. Окислювальне декарбоксилювання пірувату відбувається в матриксі мітохондрій. Транспорт пірувату в мітохондріальний матрикс через внутрішню мембрану мітохондрій здійснюється за участю спеціального білка-переносника за механізмом симпорту з H^+ .

Каталізує окисне декарбоксилювання піруватдегідрогеназний комплекс. До комплексу входять три ферменти - піруватдегідрогеназа, дигідроліпоїлацетилтрансфераза, дигідроліпоїлдегідрогеназа та п'ять коферментів - ТПФ (тіамінпірофосфат, тіаміндифосфат - ТДФ), ФАД (флавінаденіндинуклеотид), НАД (нікотинамідаденіндинуклеотид), HSKoA (коензим А), ліпоєва кислота.

Перетворення пірувату в ацетил-КоА включає 5 стадій:

Стадія I. На цій стадії піруват з'єднується з ТДФ в складі E1 і піддається декарбоксилюванню.



Стадія II. Дигідроліпоїлтрансацилаза (E2) каталізує перенесення атому водню і ацетильної групи від ТДФ на окислену форму ліпоїллізінових груп з утворенням ацетилтіоефіру ліпоєвої кислоти.

Стадія III. На стадії III КоА взаємодіє з ацетильним похідним E2, в результаті чого утворюється ацетил-КоА і повністю відновлений ліпоїльний залишок простетичної групи E2.

Стадія IV. На стадії IV дигідроліпоїлдегідрогеназа (E3) каталізує перенесення атомів водню від відновлених ліпоїльних груп на FAD - простетичну групу фермента E3.

Стадія V. На стадії V відновлений FAD H₂ передає водень на NAD + з утворенням NADH.

III етап. Ацетил~SKoA окислюється в ЦТК до CO₂ і H₂O.

Енергетичний ефект повного аеробного окислення глюкози

- На I етапі в процесі гліколізу синтезується **2 АТФ та 2НАДН+Н⁺**, які при переносі в мітохондрію малат-аспартатною човниковою системою при окисленні в дихальному ланцюзі дають **3x2 = 6 АТФ**, а при переносі гліцерофосфатною човниковою системою - **2x2 = 4 АТФ**.

- На II етапі в процесі окислювального декарбоксілювання 2ПВК синтезується **2НАДН+Н⁺ (3x2 = 6 АТФ)**.

- На III етапі при окисленні 2-х ацетил-КоА в ЦТК синтезується **(12 x 2 = 24 АТФ)**.

Тож сумарний енергетичний баланс **повного аеробного окислення глюкози до CO₂ і H₂O** складає:

- В печінці, нирках, міокарді (де функціонує малат-аспартатна човникова система) **38 АТФ**.

- В головному мозку, скелетних м'язах(гліцерофосфатна човникова система) **36 АТФ**.

Ефект Пастера

Ефект Пастера є повним доказом здатності метаболізму перемикатися з одного напрямку на інший без будь-якого додаткового втручання.

Ефектом Пастера називають зниження споживання глюкози і припинення продукції молочної кислоти клітиною в присутності кисню. Біохімічний механізм ефекту полягає в конкуренції за піруват між піруватдегідрогеназою, що перетворює піруват в ацетил-S-КоА, і лактатдегідрогеназою, що перетворює піруват в лактат.

У піруватдегідрогенази спорідненість набагато вища, і в звичайних аеробних умовах вона окислює більшу частину піровиноградної кислоти (ПВК). Як тільки надходження кисню зменшується (недолік кровообігу, тромбоз та ін.) відбувається наступне:

1 – внутрішньомітохондріальні процеси дихання не відбуваються і НАДН в дихальному ланцюгу не окислюється;

2 – моментально накопичується в мітохондріях НАДН, що в свою чергу гальмує цикл трикарбонових кислот;

3 – ацетил-S-КоА не входить в ЦТК і пригнічує ПВК-дегідрогеназу.

В силу сформованих умов ПВК не залишається нічого іншого як перетворюватися в молочну кислоту.

При наявності кисню інгібування піруватдегідрогенази припиняється і вона, володіючи великою спорідненістю до ПВК, виграє конкуренцію.

ПЕНТОЗОФОСФАТНИЙ (апотомічний) ШЛЯХ (ПФШ) є альтернативним шляхом окислення глюкози (рис. 37). Всі ферменти ПФП локалізовані в цитозолі. Найбільш активно протікає в печінці, жировій тканині, молочній залозі, корі наднирників, еритроцитах.

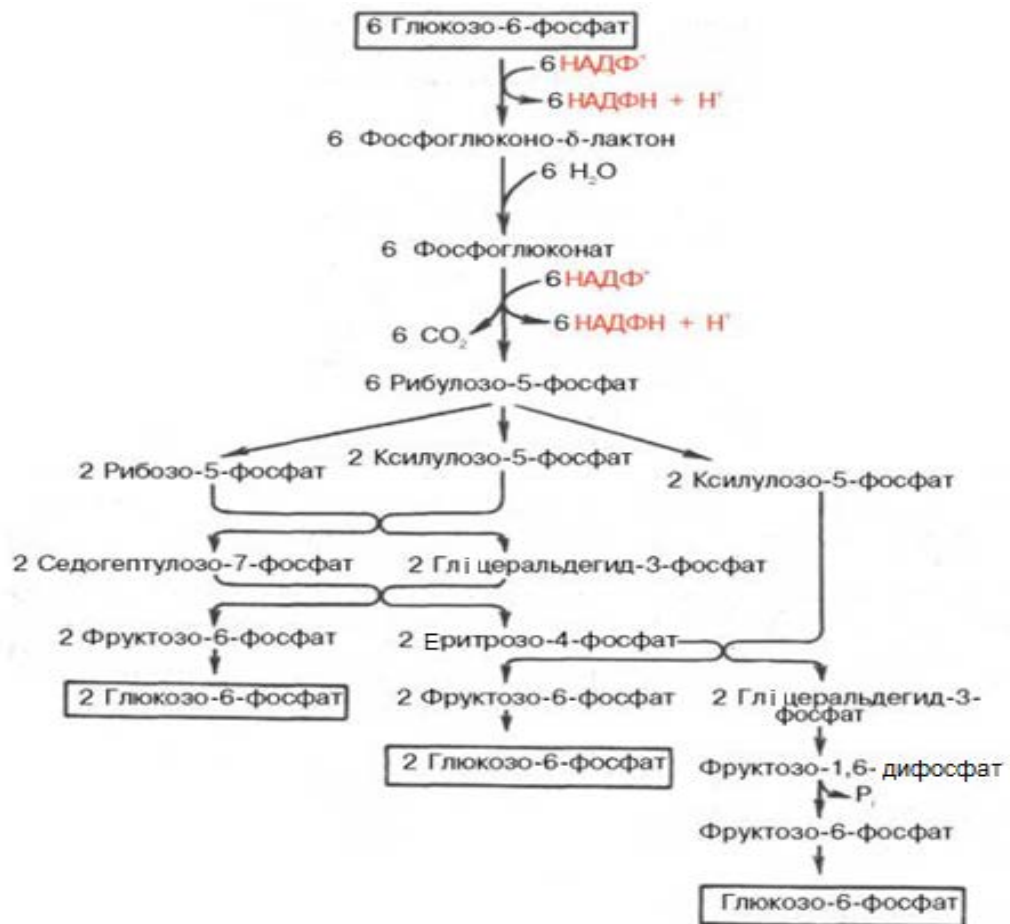


Рис. 37. Пентозофосфатний шлях окислення вуглеводів.

Значення пентозофосфатного шляху окислення глюкози.

1. Синтез рибозо-5-фосфату, який використовується для синтезу нуклеотидних коферментів (НАД, ФАД, ФМН), нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), мононуклеотидів (АМФ, ГМФ, УМФ, ЦМФ, ТМФ).

2. Синтез в цитоплазмі клітини відновлених форм НАДФН, які використовуються для:

- синтезу жирних кислот, холестеролу;
- синтезу стероїдних гормонів;
- синтезу тиреоїдних гормонів;
- синтезу жовчних кислот в печінці;
- активації вітаміну Д3;
- інактивації лікарських препаратів;
- знешкодження токсинів.

3. Проміжні продукти (фруктозо-6-фосфат, гліцераальдегід-3-фосфат) можуть включатися в шлях аеробного і анаеробного окислення і бути джерелом енергії для синтезу АТФ.

4. Неокислювальна стадія утворення пентоз зворотня і може використовуватися для утворення гексоз з пентоз.

Встановлено, що ПФШ активно функціонує в еритроцитах людини. Відновлений у результаті функціонування ПФШ НАДФН, використовується в системах антиоксидантного захисту ненасичених жирних кислот фосфоліпідів мембран еритроцитів від перекисного окислення.

Спадкоємна недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази виявляється в підвищеній схильності еритроцитів хворих до гемолізу. Особливо підсилюється прояв цієї недостатності на тлі прийому таких лікарських препаратів як аспірину, сульфаніламідів, протималярійного препарату примахіну .

Метаболізм фруктози і галактози в організмі людини

Включення інших вуглеводів в процес гліколізу має величезне значення в реалізації енергетичних потреб організму. Основним джерелом галактози є лактоза їжі, яка в травному тракті розщеплюється до галактози і глюкози (рис. 38).



Рис. 38. Метаболізм галактози.

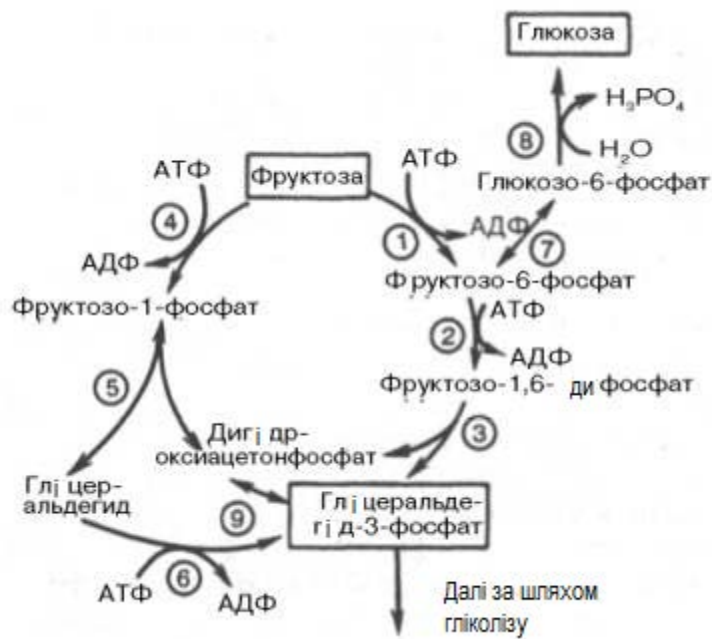


Рис. 39. Метаболізм фруктози. Ферменти: 1 - гексокіназа; 2 - 6-фосфофруктокіназа; 3 - фруктозо-бісфосфат альдолаза; 4 - кетогексокіназа; 5 - кетозо-1-фосфат-альдолаза; 6 - тріокіназа; 7 - глюкозофосфатізомераза; 8 - глюкозо-6-фосфатаза; 9-тріозофосфатізомераза.

Метаболізм фруктози

Встановлено, що фруктоза присутня у вільному вигляді в багатьох фруктах і утворюється в тонкому кишечнику з сахарози, всмоктуючись в тканинах, може піддаватися фосфорилюванню у фруктозо-6-фосфат за участі фермента гексокінази і АТФ (рис. 39).

Порушення обміну фруктози і галактози в організмі людини.

Виявлені спадкові порушення обміну **фруктози і галактози**. Причинами таких порушень є ензимопатії, які пов'язані з генетичними дефектами синтезу ферментів, що беруть участь у метаболізмі моносахаридів. Серед таких порушень зустрічаються:

а) **непереносимість фруктози**. При цьому захворюванні молекулярною основою є природжена недостатність ферменту *фруктозо-1-фосфатальдолази*. Це спричиняє накопичення у тканинах фруктозо-1-фосфату. Цей ефір фруктози є інгібітором деяких ферментів обміну вуглеводів (наприклад, фосфорилази глікогену). Ця патологія проявляється фруктоземією, фруктозурією та важкою гіпоглікемією. Особливо яскраво такі стани спостерігаються при споживанні продуктів, що містять фруктозу;

б) **фруктоземія** – порушення обміну фруктози. Причина – недостатність ферменту *фруктокінази*. При цьому спостерігається порушення утилізації фруктози на клітинному рівні, але без суттєвих клінічних проявів;

в) **галактоземія** – це наслідок спадкового дефекту ферменту *галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази*. Проявляється неспроможністю біохімічних систем організму перетворювати галактозу в глюкозу. Патологія виявляється в ранньому дитячому віці, відразу після народження і після першого годування молоком матері. В крові та внутрішніх органах дитини з таким дефектом накопичується галактоза та її ефір – галактозо-1-фосфат. Чим раніше діагностується порушення обміну галактози і чим раніше дитина починає отримувати дієтичне харчування (без галактози), тим менші

наслідки хвороби спостерігатимуться надалі. Якщо у дитини з запізненням установили причину хвороби, пов'язану з порушенням обміну галактози, то у неї дуже рано розвивається катаракта, уражається ЦНС, що призводить до зниження інтелекту.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	У дитини виявлена галактоземія. Концентрація глюкози в крові істотно не змінена. Дефіцитом якого ферменту обумовлено це захворювання? А. Гексокінази В. Фосфоглюкомутази С. Аміло-1,6-глюкозидази D. Галактокінази Е. Галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази	
2.	У хлопчика 2 років спостерігається збільшення в розмірах печінки і селеінки, катаракта. У крові підвищена концентрація цукру, проте тест толерантності до глюкози в нормі. Спадкове порушення обміну якої речовини є причиною цього стану? А. Сахароза В. Мальтоза С. Глюкоза D. Фруктоза Е. Галактоза	
3.	У хворого 38 років після прийому аспірину і сульфаніламідів спостерігається посилений гемоліз еритроцитів, викликаний недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Порушенням утворення якого коферменту зумовлена ця патологія? А. ФАДН ₂ В. НАДФН	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>C. Убіхінон D. ФМНН₂ E. Піридоксальфосфат</p>	
4.	<p>Відомо, що фруктозурія пов'язана зі спадковою недостатністю ферменту фруктозо-1-фосфатальдолази. Який продукт обміну фруктози буде накопичуватися в організмі і викликати токсичну дію?</p> <p>A. Глюкозо-6-фосфат B. Глюкозо-1-фосфат C. Фруктозо-1-фосфат D. Фруктозо-6-фосфат E. Фруктозо-1,6-дифосфат</p>	
5.	<p>Відомо, що в еритроцитах активно функціонує пентозофосфатний шлях. Яка головна функція цього метаболічного шляху в еритроцитах?</p> <p>A. Активація мітосомального окислення B. Посилення перекисного окислення ліпідів C. Протидія перекисному окисленню ліпідів D. Знешкодження ксенобіотиків E. Окислення глюкози до лактату</p>	
6.	<p>У крові дитини виявлено високий вміст галактози, концентрація глюкози понижена. Спостерігається катаракта, розумова відсталість, розвивається жирове переродження печінки. Яке захворювання має місце?</p> <p>A. Лактоземія B. Цукровий діабет C. Галактоземія D. Стероїдний діабет E. Фруктоземія</p>	
7.	<p>У хворого на малярію після вживання протималярійного препарату Примахіну розвинулася гемолітична анемія.</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	Спадкова недостатність якого ферменту в еритроцитах спостерігається при цьому?	
	A. Ліпази	
	B. Фруктозо-1-фосфатальдолази	
	C. Фосфоглюкокінази	
	D. Триозофосфатізомерази	
	E. Глюкозо-6-фосфатдегідрогенази	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

1. ТЕМА: Метаболізм полісахаридів і його регуляція. Регуляція і патології обміну вуглеводів.

2. ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Метаболізм полісахаридів (на прикладі глікогену).

Регуляція обміну глікогену

Глікоген - розгалужений гомополімер глюкози, в якому залишки глюкози з'єднані в лінійних ділянках α -1,4-глікозидним зв'язком. У точках розгалуження мономери з'єднані α -1,6-глікозидними зв'язками (рис. 40). Ці зв'язки утворюються приблизно з кожним десятим залишком глюкози. Отже, точки розгалуження в глікогені зустрічаються приблизно через кожні десять залишків глюкози. Так виникає деревоподібна структура з молекулярною масою $> 10^7$ Д, що відповідає приблизно 50 000 залишкам глюкози.

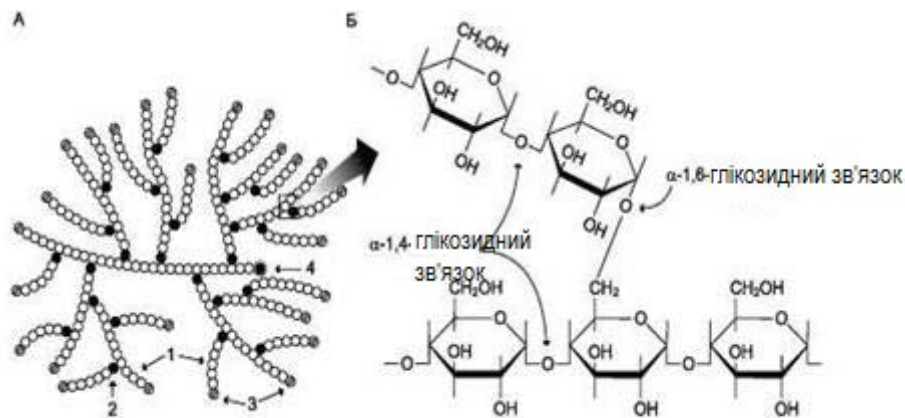
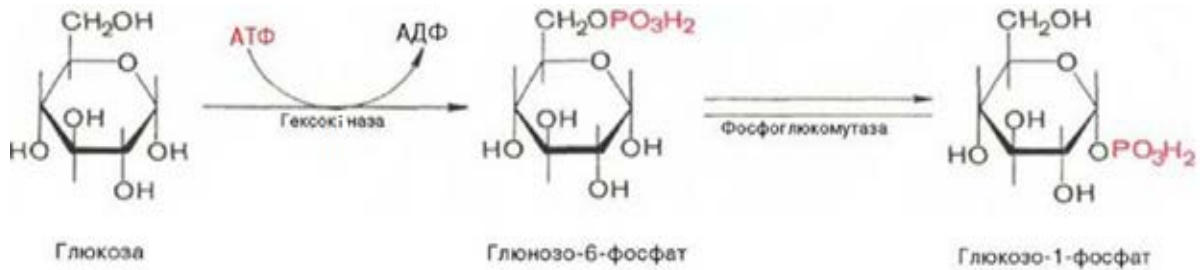


Рис. 40. Глікоген.

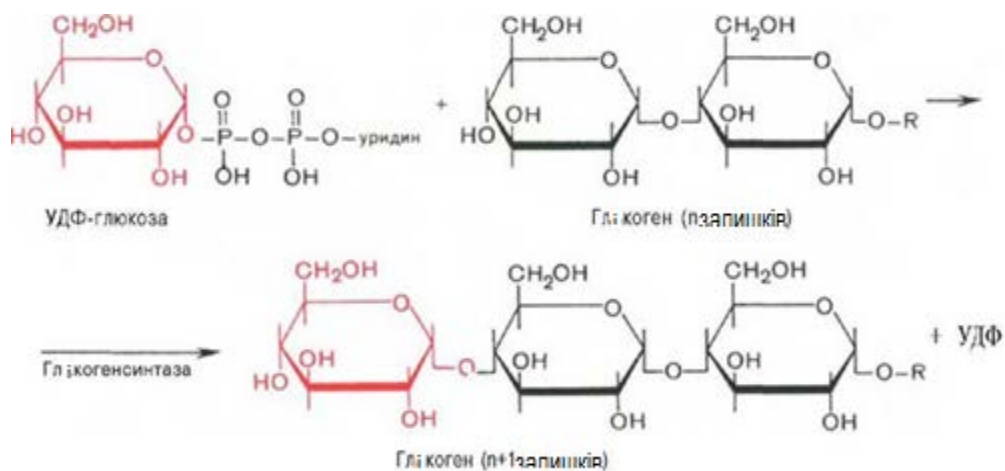
Необхідність перетворення глюкози в глікоген пов'язана з тим, що накопичення значної кількості глюкози в клітині призвело б до підвищення осмотичного тиску, так як глюкоза добре розчинна речовина. Навпаки, глікоген міститься в клітині у вигляді гранул і мало розчинний.

Синтез глікогену (глікогенез)

Перш за все глюкоза піддається фосфорилуванню за участі ферменту гексокінази, а в печінці - глікокінази. Далі глюкозо-6-фосфат під впливом ферменту фосфоглюкомутази переходить в глюкозо-1-фосфат:



Утворившись глюкозо-1-фосфат вже безпосередньо втягується в синтез глікогену. На першій стадії синтезу глюкозо-1-фосфат вступає у взаємодію з УДФ (уридинтрифосфат), утворюючи уридиндіфосфатглюкозу (УДФ-глюкоза) і пірофосфат. Дана реакція каталізується ферментом глюкозо-1-фосфат-уридилтрансферазою (УДФГ- пірофосфорилаза). На другій стадії відбувається перенос глюкозного залишку, що входить до складу УДФ-глюкози, на глюкозидний ланцюг глікогену («затравна» кількість). При цьому утворюється α -1,4-глікозидний зв'язок. Ця реакція каталізується ферментом глікогенсинтазою. Необхідно ще раз підкреслити, що реакція, яка каталізується глікогенсинтазою, можлива тільки за умови, що полісахаридний ланцюг вже містить більше 4 залишків D-глюкози.



Утворений УДФ потім знову фосфорилується в УТФ за рахунок АТФ, і таким чином весь цикл перетворень глюкозо-1-фосфату починається спочатку.

Утворення α -1,6-глікозидних зв'язків, наявних в точках розгалуження глікогену, каталізує фермент аміло- α -1,4- α -1,6-глікозилтрансфераза. В даній реакції відбувається перенесення кінцевого олігосахаридного фрагменту, що складається з 6 або 7 залишків глюкози, з нередуцируемого кінця одного з бічних ланцюгів, що налічує не менше 11 залишків, на 6-гідроксильну групу залишку глюкози того ж або іншого ланцюга глікогену. В результаті утворюється новий бічний ланцюг.

Розпад глікогену (глікогеноліз)

Відбувається в період між прийомами їжі. Вивільнення глюкози у вигляді глюкозо-1-фосфату з молекули глікогену відбувається в результаті фосфоролізу, каталізуемого фосфорилазою глікогену (кофермент піридоксальфосфат). Фермент відщеплює кінцеві залишки один за іншим, скорочуючи ланцюг глікогену. Однак цей фермент розщеплює тільки α -1,4-глікозидний зв'язок. Зв'язки в точці розгалуження гідролізуються ферментом аміло- α -1,6-глікозидазою, який відщеплює мономер глюкози у вільному вигляді.

Гормональна регуляція глікогенолізу

При підвищенні енерговитрат в організмі в результаті збудження ЦНС зазвичай відбувається посилення розпаду глікогену і утворення глюкози. Крім безпосередньої передачі нервових імпульсів до ефektorних органів і тканин, при збудженні ЦНС підвищуються функції ряду залоз внутрішньої секреції (мозкова речовина наднирників, щитоподібна залоза, гіпофіз і ін.), гормони яких активують розпад глікогену перш за все в печінці і м'язах. Ефект катехоламінів в значній мірі опосередкований дією цАМФ, який активує протеїнкінази тканин (рис. 41).

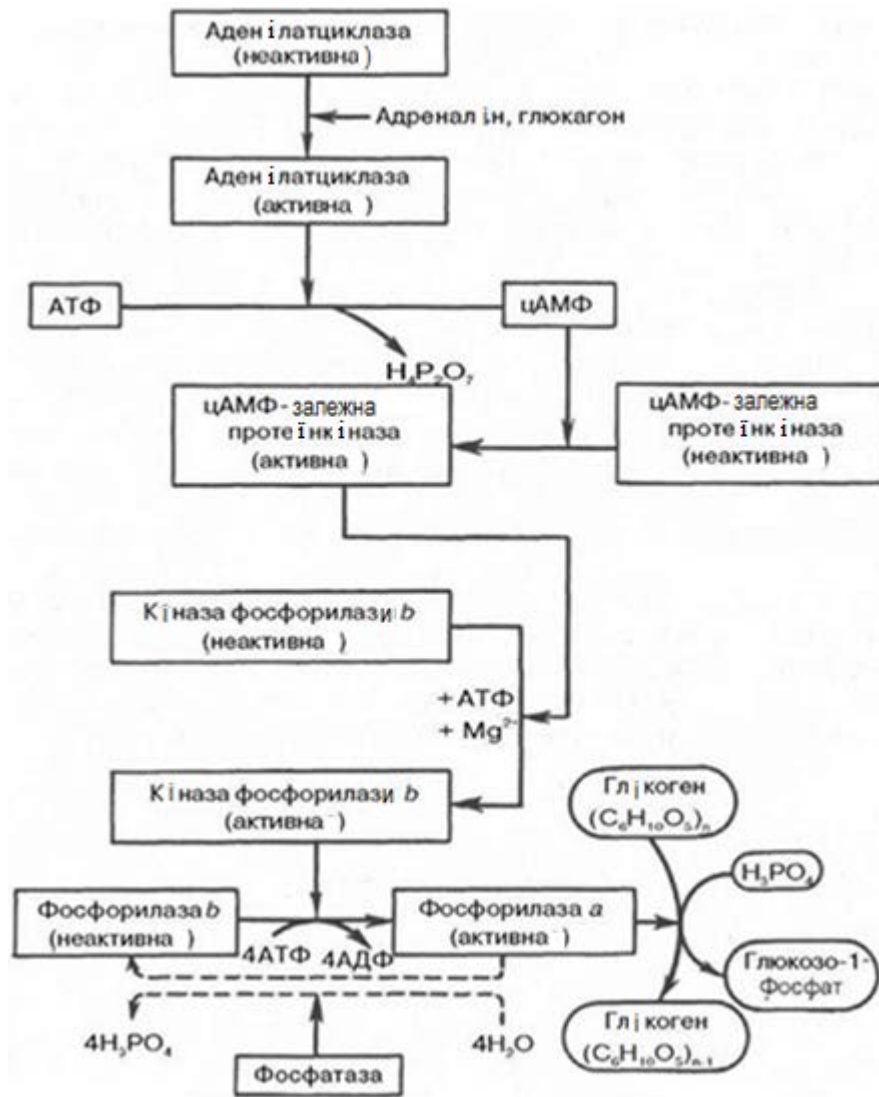


Рис. 41. Гормональна регуляція фосфоролітичного відщеплення залишку глюкози від глікогену.

За участі протеїнкіназ відбувається фосфорилування ряду білків, в тому числі глікогенсинтази і фосфорилази b - ферментів, які беруть участь в обміні вуглеводів. Фосфорильований фермент глікогенсинтаза сам по собі малоактивний або повністю неактивний, але в значній мірі активується позитивним модулятором глюкозо-6-фосфатом, який збільшує V_{max} ферменту. Ця форма глікогенсинтази називається D-формою або залежною формою, оскільки її активність залежить від глюкозо-6-фосфату. Дефосфорильована форма глікогенсинтази, звана також I-формою або незалежною формою, активна і під час відсутності глюкозо-6-фосфату.

Адреналін таким чином проявляє подвійну дію на обмін вуглеводів: пригнічує синтез глікогену з УДФ-глюкози і прискорює розпад глікогену, так як сприяє утворенню активної фосфорилази а. В цілому сумарний результат дії адреналіну складається в прискоренні перетворення глікогену в глюкозу.

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ВУГЛЕВОДІВ

Найважливіше значення для організму людини має підтримання сталого рівня глюкози в крові, оскільки глюкоза є основним енергетичним субстратом, у першу чергу, для нервової тканини.

У нормі вміст глюкози в крові коливається у вузьких гомеостатичних межах і становить 3,3-5,5 ммоль/л. Підвищення її вмісту в крові називається гіперглікемією. Якщо гіперглікемія досягає 9-10 ммоль/л ("нирковий поріг"), то глюкоза виділяється із сечею, тобто спостерігається глюкозурія.

I. Глікогенові хвороби - група спадкових порушень, в основі яких лежить зниження або відсутність активності ферментів, які каталізують реакції синтезу або розпаду глікогену, або порушення регуляції цих ферментів.

1. Глікогенози - захворювання, обумовлені дефектом ферментів, які беруть участь в розпаді глікогену. Вони проявляються або незвичайною структурою глікогену, або його надлишковим накопиченням в печінці, серцевому або скелетних м'язах, нирках, легенях і інших органах. Нижче описані деякі типи глікогенозів, що розрізняються характером і локалізацією ферментного дефекту.

Слід зазначити, що термін «глікогеноз» був вперше запропонований К.Ф. Корі і Г.Т. Корі. Вони ж запропонували систему нумерації цих хвороб. Однак в даний час переважає поділ глікогенозів на 2 групи: печінкові і м'язові. Печінкові форми глікогенозів ведуть до порушення використання глікогену для підтримки рівня глюкози в крові.

Хвороба Гірке (тип I) спостерігається найбільш часто. Опис основних симптомів цього типу глікогенозу і їх причин може служити підставою для

розуміння симптомів всіх інших типів. Причина цього захворювання - спадковий дефект глюкозо-6-фосфатази - ферменту, що забезпечує вихід глюкози в кров після її вивільнення з глікогену клітин печінки. Хвороба Гірке проявляється *гіпоглікемією*, *гіпертриацилгліцеролемією* (підвищенням вмісту триацилгліцеролів), *гіперурикемією* (підвищенням вмісту сечової кислоти).

Гіпоглікемія - наслідок порушення реакції утворення вільної глюкози з глюкозо-6-фосфату. Крім того, внаслідок дефекту глюкозо-6-фосфатази відбувається накопичення в клітинах печінки субстрату - глюкозо-6-фосфату, який залучається до процесу катаболізму, де він перетворюється в піруват і лактат. У крові підвищується кількість лактату, тому можливий ацидоз. У важких випадках результатом гіпоглікемії можуть бути судоми. Гіпоглікемія супроводжується зменшенням вмісту інсуліну і зниженням співвідношення інсулін / глюкагон, що в свою чергу, веде до прискорення ліполізу в жировій тканині в результаті дії глюкагону і виходу в кров жирних кислот.

Гіпертриацилгліцеролемія виникає в результаті зниження активності ЛП-ліпази жирової тканини - ферменту, який активується інсуліном і забезпечує засвоєння ТАГ клітинами жирової тканини.

Гіперурикемія виникає в результаті:

- збільшується вміст в клітинах глюкозо-6-фосфату і його використання в пентозофосфатному шляху з утворенням рибозо-5-фосфату- субстрату для синтезу пуринових нуклеотидів;
- збільшується утворення сечової кислоти внаслідок надлишкового синтезу, а отже, і катаболізм пуринових нуклеотидів, кінцевим продуктом якого є сечова кислота;
- знижується виведення сечової кислоти внаслідок збільшення продукції лактату і зміни рН сечі в кислу сторону, що ускладнює виведення уратів - важкорозчинних солей сечової кислоти.

При діагностиці даної патології визначають активність глюкозо-6-фосфатази в біоптатах печінки. Крім того, використовують тест зі

стимуляцією глюкагоном або адреналіном, який в разі хвороби дає негативний результат, тобто після ін'єкції гормону рівень глюкози в крові змінюється незначно.

Лікування полягає в обмеженні вживання продуктів, що містять глюкозу. Рекомендується виключити з дієти продукти, що містять сахарозу і лактозу, тому що з них утворюються галактоза і фруктоза які після перетворення в глюкозо-6-фосфат призводять до подальшого накопичення глікогену. Для запобігання гіпоглікемії використовують метод частого годування. Цим можна попередити симптоми гіпоглікемії.

Глікогеноз I типу успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Уже в ранньому періоді найбільш помітна ознака - гепатомегалія. У хворих дітей короткий тулуб, великий живіт, збільшені нирки. Хворі діти відстають у фізичному розвитку.

Хвороба Форбса, Корі (тип III) вельми поширена. Вона становить 1/4 усіх випадків печінкових глікогенозів. Накопичується глікоген аномальний за структурою, дефектний фермент - аміло-1,6-глюкозидаза, гідролізуючий глікозидні зв'язки в місцях розгалужень («дерозгалужуючий фермент», від англ. Debranching enzyme). Дефіцит глюкози в крові проявляється швидко, оскільки глікогеноліз можливий, але в незначному обсязі. На відміну від глікогенозу I типу, лактоацидоз і гіперурикемія не відзначаються. Хвороба відрізняється більш легким перебігом.

Хвороба Андерсена (тип IV) - вкрай рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, що виникає внаслідок дефекту розгалуженого ферменту - аміло-1,4-1,6-глюкозилтрансферази. Вміст глікогену в печінці не сильно збільшений, але структура його змінена, і це перешкоджає його розпаду. Молекула глікогену має мало точок розгалуження, а також дуже довгі і рідкі бічні гілки. У той же час гіпоглікемія виражена помірно. Хвороба розвивається швидко, обтяжується раннім цирозом печінки і практично не піддається лікуванню. Дефект ферменту розгалуження виявляється не тільки

в печінці, але також в лейкоцитах, м'язах, фібробластах, але ранні і переважаючі прояви хвороби обумовлені порушенням функції печінки.

Хвороба Мак-Ардла (тип V) - аутосомно-рецесивна патологія, при якій повністю відсутня в скелетних м'язах активність глікогенфосфорилази. Оскільки активність цього ферменту в гепатоцитах нормальна, то гіпоглікемія не спостерігається (будова ферменту в печінці і м'язах кодуються різними генами). Важкі фізичні навантаження погано переносяться і можуть супроводжуватися судомами, однак при фізичних навантаженнях гіперпродукція лактату не спостерігається, що підкреслює значення позам'язових джерел енергії для скорочення м'язів, наприклад, таких як жирні кислоти, які заміщають при даній патології глюкозу. Хоча хвороба не зчеплена зі статтю, велика частота захворювання характерна для чоловіків.

Хвороба Херса (тип VI) також проявляється симптомами, зумовленими ураженням печінки. Даний глікогеноз - наслідок дефекту глікогенфосфорилази. В гепатоцитах накопичується глікоген нормальної структури. Перебіг хвороби схожий з глікогенозом I типу, але симптоми виражені в меншому ступені. Знижена активність глікогенфосфорилази виявляється також у лейкоцитах. Хвороба Херса - рідкісний тип глікогенозу; успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

Для глікогенозу VII типу характерний дефект фосфофруктокінази. Хворі можуть виконувати помірні фізичні навантаження. Перебіг хвороби схожий з глікогенозом V типу, але основні прояви менш виражені.

Дефект кінази фосфорилази (тип IX) зустрічається тільки у хлопчиків, так як ця ознака зчеплена з X-хромосою.

Дефект протеїнкінази A (тип X), так само як і дефект кінази фосфорилази, проявляється симптомами, схожими з хворобою Херса.

М'язові форми глікогенозів (ненумеровані за класифікацією Корі) характеризуються порушенням в енергозабезпеченні скелетних м'язів. Ці

хвороби проявляються при фізичних навантаженнях і супроводжуються болями і судомами в м'язах, слабкістю і швидкою стомлюваністю.

Для м'язових форм глікогенозів характерні дефект фосфогліцеромутази і дефект М-субодиниці ЛДГ. Прояви цих патологій аналогічні хворобі Мак-Ардла. Дефект фосфогліцеромутази в м'язах описаний тільки у одного хворого.

2. Аглікогенози

Аглікогенози (глікогеноз 0 за класифікацією) - захворювання, що виникає в результаті дефекту глікогенсинтази. У печінці та інших тканинах хворих спостерігають дуже низький вміст глікогену. Це проявляється різко вираженою гіпоглікемією в постабсорбтивному періоді. Характерний симптом - судоми, які проявляються особливо вранці. Хвороба сумісна з життям, але хворі діти потребують частого годування.

II. Цукровий діабет

Цукровий діабет (Diabetes mellitus) - широко поширене захворювання, яке спостерігається при абсолютному або відносному дефіциті інсуліну. Зустрічається в двох формах. При діабеті I типу (інсулінозалежного цукрового діабету) вже в ранньому віці відбувається загибель інсулінсинтезуючих клітин. Діабет II типу (інсуліннезалежна форма) зазвичай проявляється в літньому віці. Виявляється стійким підвищенням рівня глюкози в крові з наступним пошкодженням всіх систем, органів, тканин організму.

Одним з основних механізмів пошкодження тканин при цукровому діабеті є глікозилювання білків за рахунок надлишку глюкози, яка не утилізується при цій хворобі, що приводить до зміни їх конформації і функцій. До одної з перших ознак цукрового діабету відносять збільшення в 2-3 рази кількості глікозилюваного гемоглобіну (норма HbA1c 5,8-7,2%), сухість в роті, спрага, часте сечовипускання, підвищений апетит, розвиток діабетичної катаракти, значна зміна маси тіла, кетоацидоз, глюкозурія.

III. Порушення обміну глікозаміногліканів (мукополісахаридози)

Мукополісахаридози - спадкові важкі захворювання, які проявляються значними порушеннями в розумовому розвитку дітей, ураженнями судин, помутнінням рогівки, деформаціями скелету, зменшенням тривалості життя. В основі мукополісахаридозів лежать спадкові дефекти будь-яких лізосомальних гідролаз, що беруть участь в катаболізмі глікозаміногліканів. Ці захворювання характеризуються надмірним накопиченням глікозаміногліканів в тканинах, що призводить до деформації скелету і збільшення органів. Зазвичай уражаються тканини, в яких в нормі синтезуються найбільші кількості глікозаміногліканів. У лізосомах при цьому накопичуються не повністю зруйновані глікозаміноглікани, в сечі виявляються олігосахаридні фрагменти глікозаміногліканів.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	Однорічна дитина відстає в розумовому розвитку від своїх однолітків. Вранці: блювота, судоми, втрата свідомості. У крові – гіпоглікемія натще. З дефектом якого ферменту це може бути пов'язано? А. Сахарази В. Глікогенсинтази С. Аргінази D. Фосфорилази E. Лактази	
2.	У крові пацієнта вміст глюкози натще був 5,65 ммоль / л, через 1 годину після цукрового навантаження становив 8,55 ммоль / л, а через 2 години - 4,95 ммоль / л. Такі показники характерні для: А. Здорової людини В. Хворого з тиреотоксикозом С. Хворого з прихованим	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>цукровим діабетом D. Хворого з інсулінозалежним цукровим діабетом E. Хворого з інсулінонезалежним цукровим діабетом</p>	
3.	<p>Мукополісахаридоз відноситься до хвороб накопичення. Через відсутність ферментів порушується розщеплення полісахаридів. У хворих спостерігається підвищення виділення їх з сечею і накопичення в одній з органел клітин. В яких органелах накопичуються мукополісахариди? A. В лізосомах B. В комплексі Гольджі C. У клітинному центрі D. В ЕПР E. В мітохондріях</p>	
4.	<p>У жінки 62 років розвинулася катаракта (помутніння кришталіка) на тлі цукрового діабету. Посилення якого процесу при діабеті є причиною помутніння кришталіка? A. Глікозилювання білків B. Протеолізу білків C. Кетогенезу D. Ліполізу E. Глюконеогенеза</p>	
5.	<p>У жінки 62-х років розвинулася катаракта (помутніння кришталіку) на тлі цукрового діабету. Вкажіть, який тип модифікації білків має місце при діабетичній катаракті: A. АДФ-рибозилування B. Фосфорилування C. Глікозилювання D. Метилування E. Обмежений протеоліз</p>	
6.	<p>У хворого на цукровий діабет після введення інсуліну настала втрата свідомості, спостерігаються судоми. Який</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>результат біохімічного аналізу крові на вміст цукру?</p> <p>A. 3,3 ммоль/л B. 5,5 ммоль/л C. 1,5 ммоль/л D. 10 ммоль/л E. 8 ммоль/л</p>	
7.	<p>У людини вміст глюкози в крові 15 ммоль / л (поріг реабсорбції - 10 ммоль / л). Наслідком цього буде:</p> <p>A. Зменшення діурезу B. Зменшення секреції вазопресину C. Зменшення секреції альдостерону D. Зменшення реабсорбції глюкози E. Глюкозурія</p>	
8.	<p>У крові пацієнта вміст глюкози натще 5,6 ммоль / л, через годину після цукрового навантаження - 13,8 ммоль / л, а через 3 години - 9,2 ммоль / л. Для якої патології характерні такі показники?</p> <p>A. Прихована форма цукрового діабету B. Тиреотоксикоз C. Здорова людина D. Акромегалія E. Хвороба Іценко-Кушинга</p>	
9.	<p>У дитини спостерігається затримка фізичного і розумового розвитку, глибокі порушення з боку сполучної тканини внутрішніх органів, в сечі виявлено кератансульфати. Обмін яких речовин порушений?</p> <p>A. Еластину B. Колагену C. Фібронектину D. Гіалуронової кислоти E. Глікозаміногліканів</p>	
10.	<p>Хвороба Андерсена належить до групи спадкових хвороб, що розвиваються внаслідок вродженої недостатності синтезу певних ферментів глікогенолізу.</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>Недостатність якого ферменту є молекулярною основою цього глікогенозу?</p> <p>A. Глікогенсинтази B. Аміло (1,4-1,6) трансглікозидази C. Лізосомальної глікозидази D. Фосфофруктокінази E. Глюкозо-6-фосфатази</p>	
11.	<p>У дитини спостерігається гепатомегалія, гіпоглікемія, судоми, особливо натщесерце і при стресових ситуаціях. Діагноз: хвороба Гірке. Генетичний дефект якого ферменту має місце при даній хворобі?</p> <p>A. Глікогенфосфорилази B. Глюкозо-6-фосфатази C. Аміло-1,6-глікозидази D. Глюкокінази E. Фосфоглюкомутази</p>	
12.	<p>У дитини з точковою мутацією генів виявлено відсутність глюкозо-6-фосфатази, гіпоглікемію та гепатомегалію. Визначте вид патології, для якої характерні ці ознаки?</p> <p>A. Хвороба Паркінсона B. Хвороба Кори C. Хвороба Аддісона D. Хвороба Гірке E. Хвороба Мак-Ардла</p>	
13.	<p>Пацієнт хворіє на цукровий діабет, що супроводжується гіперглікемією натще понад 7,2 ммоль/л. Рівень якого білка крові дозволяє ретроспективно (за попередні 4-8 тижні до обстеження) оцінити рівень глікемії</p> <p>A. Глікозильований гемоглобін B. Альбумін C. Фібріноген D. С-реактивний білок E. Церулоплазмін</p>	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

Базова тема 4

МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

1. ТЕМА: Ліпопротеїни плазми крові. Обмін триацилгліцеролів і фосфоліпідів.

2. ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

До ліпідів (жирів) відносяться органічні речовини, нерозчинні в воді, але розчинні в неполярних органічних розчинниках (хлороформі, диетиловому ефірі, бензолі). Всі відомі в наш час ліпіди поділяються на 2 основні групи:

- прості;
- складні.

Прості ліпіди не містять в структурі неліпідних компонентів. До них відносяться:

- триацилгліцероли;
- воски;
- стерини та стериди;
- терпени.

Складні ліпіди, на відміну від простих, містять в своєму складі неліпідний компонент. В залежності від природи неліпідного компоненту складні ліпіди поділяються на:

- фосфоліпіди (фосфатиди), містять в своєму складі залишок фосфорної кислоти;
- гліколіпіди, містять вуглецевий компонент;
- ліпопротеїни, містять білковий компонент.

Більша частина ліпідів містить в своєму складі залишки вищих жирних кислот. Вищі жирні кислоти розрізняються по числу вуглецевих атомів, що

входять до їх складу та насиченості вуглеводневого радикалу. По насиченості вищі жирні кислоти поділяються на:

- насичені;
- ненасичені.

В залежності від кількості подвійних зв'язків у молекулі вони поділяються на:

- моноєнові, до складу яких входить один подвійний зв'язок. Найбільш широке розповсюдження серед них мають пальмітоолеїнова (C_{16}) та олеїнова (C_{18}) кислоти;

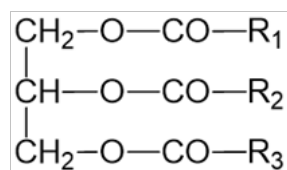
- полієнові, до складу яких входить більше одного подвійного зв'язку.

До них відносяться:

- дієнові кислоти, що містять 2 подвійні зв'язки (лінолева кислота C_{18});
- триєнові кислоти, що містять 3 подвійні зв'язки (ліноленова C_{18});
- тетраєнові кислоти, що містять 4 подвійні зв'язки (арахідонова C_{20}).

Вищі жирні кислоти, через їх нерозчинність у воді, практично не зустрічаються в клітинах у вільному вигляді. Вони входять до складу різних ліпідних молекул: триацилгліцеролів, фосфоліпідів, гліколіпідів та ін.

Триацилгліцероли представляють собою складні ефіри гліцерину та вищих жирних кислот:



де R_1 , R_2 , R_3 . – залишки жирних кислот.

Триацилгліцероли у великих кількостях містяться в жирових депо організму та представляють собою запасну форму жирів. Вони знаходяться в цитоплазмі клітин у формі включень – жирових крапель. В клітинах жирової тканини людини (адипоцитах), жирова крапля може заповнювати більшу частину цитоплазми. Триацилгліцероли накопичуються в клітинах печінки та

викликають її жирове переродження. Для запобігання цього використовують ліпотропні речовини, наприклад амінокислоту метіонін (активна форма - S-аденозилметіонін), яка є донором метильних груп для синтезу холіну і, таким чином, сприяє утворенню фосфатидилхоліну та перешкоджає синтезу триацилгліцеролу.

У молекулах нейтральних жирів і фосфоліпідів гліцерол і вищі жирні кислоти сполучені між собою складнофірними зв'язками. Вказані зв'язки також сполучають вищі жирні кислоти з холестеролом в його ефірах.

До складу молекул складних ліпідів, окрім гідрофобного ліпідного компоненту, входять неліпідні компоненти. До них відносяться фосфоліпіди і гліколіпіди.

В структурі фосфоліпідів міститься залишок ортофосфорної кислоти. Окрім цього, до їх складу входять залишки спирту (аміноспирту або амінокислоти) та вищих жирних кислот. В залежності від природи спиртового компонента, фосфоліпіди поділяються на:

- гліцерофосфати, до складу яких входить трьохатомний спирт гліцерин;
- сфінгофосфати, до складу яких входить спирт сфінгозин.

Найбільш широке розповсюдження серед фосфоліпідів мають гліцерофосфати.

В клітинах існує велика кількість різних гліцерофосфатидів. Вони розрізняються за:

- жирно-кислотним складом;
- структурою аміноспирту (спирту) або іншого замісника, приєднаного до молекули через залишок фосфорної кислоти.

У якості аміноспиртів до складу гліцерофосфатидів можуть входити: етаноламін і холін. Окрім них до складу гліцерофосфатидів можуть входити амінокислота серин або циклічний багатоатомний спирт – інозитол. В залежності від природи цього компонента гліцерофосфати поділяються на:

- фосфатидну кислоту (не містить аміноспирт, спирт чи

амінокислоти);

- фосфатидилетаноламіни (містять етаноламін);
- фосфатидилхоліни (містять холін) (рис. 42);
- фосфатидилінозитоли (містять інозитол);
- фосфатидилсерини (містять серин) та ін.

До гліцерофосфатидів, точніше до поліфосфогліцеридів, відносяться також кардіоліпіни (містять три залишки гліцеролу та 4 залишки вищих жирних кислот).

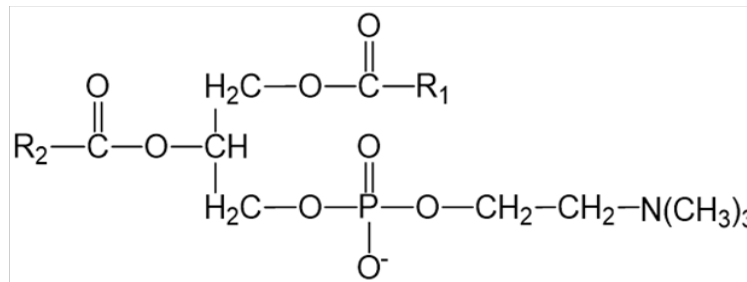


Рис. 42. Фосфатидилхолін.

Найбільш розповсюдженим представником сфінгофосфатидів є сфінгомієлін. До його складу входять залишок сфінгозину, вищої жирної кислоти, фосфорної кислоти і холіну. Молекула сфінгомієліну володіє значно більшою гідрофобністю, ніж молекули гліцерофосфатидів.

До структури більшості гліколіпідів входить одноатомний спирт – сфінгозин. Існують три основні групи гліколіпідів:

- цереброзиди;
- сульфатиди;
- гангліозиди.

Цереброзиди представляють собою гліколіпіди, які складаються із залишку сфінгозина, естерифікованої вищої жирної кислоти і моносахарида (частіше галактози), приєднаній до ОН-групи сфінгозину. Особливо багата цереброзидами біла речовина мозку.

Сульфатиди є сульфованими галактоцереброзидами. Залишок сірчаної кислоти приєднується до гідроксилу біля 3-го вуглецевого атома

глікозидного залишку.

Гангліозиди представляють собою складно влаштовані гліколіпіди. Вони є високомолекулярними речовинами. Їх молекула складається з двох частин. Одна є гідрофільною і представляє собою полісахаридний компонент. Він утворений гіллястими полісахаридними ланцюгами, до складу яких входять залишки глюкози, галактози, глюкозаміна, галактозаміна, N-ацетилгалактозаміна, нейрамінової кислоти та ін. Друга частина молекули гангліозидів – керамідна частина, є гідрофобною. Вона утворена зв'язаними один з одним залишками сфінгозину і вищої жирної кислоти.

Стерини і стериди представляють собою циклічні одноатомні спирти, похідні циклопентанпергідрофенантрена. В організмі людини стерини представлені холестерином (холестерином) (рис. 43). Він в значних кількостях присутній у тканинах внутрішніх органів, являючись компонентом біологічних мембран. Окрім цього холестерол виступає в якості попередника стероїдних гормонів, вітаміну D і жовчних кислот (холанова, холева, дезоксихолева, хенодезоксихолева, глікохолева, таурохолева).

Стериди представляють собою складні ефіри стеринів і вищих жирних кислот.

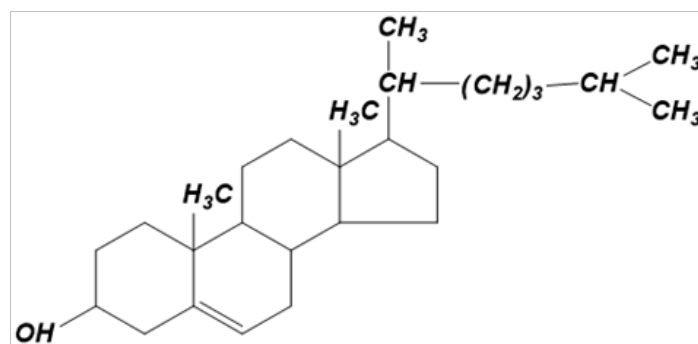


Рис. 43. Холестерол.

Перетравлювання ліпідів у шлунково-кишковому тракті

Добова потреба в жирах організму дорослої людини масою 70 кг становить у середньому 60-90 г. На добу необхідно близько 5-10 г

поліненасичених жирних кислот, близько 5–6 г фосфатидів і 0,3–0,6 г холестерину. Проте, у залежності від умов побуту, клімату, характеру трудової діяльності, фізіологічного стану організму можливі суттєві відхилення в обидва боки від цих середніх значень.

Головним джерелом ліпідів для людини є продукти тваринного походження, а джерело поліненасичених жирних кислот – рослинні ліпіди.

Перетравлювання ліпідів відбувається у відділах шлунково-кишкового тракту за певних умов: 1) наявність ліполітичних ферментів – гідролаз; 2) емульгування ліпідів; 3) оптимальне значення рН середовища для дії ліпаз (середовище повинно бути нейтральним або слабколужним).

Перетравлювання ліпідів. Вищезгадані умови формуються в кишечнику дорослої людини. У дітей, особливо немовлят, близькі умови створюються в шлунку, що забезпечує перетравлювання нейтральних жирів (триацилгліцеринів) молока шлунковою ліпазою. рН середовища у шлунку дитини становить близько 5,0 (слабокисле середовище), жир молока є тонкою емульсією, тому певна його кількість розщеплюється шлунковою ліпазою. У дорослої людини сильнокисле середовище інактивує шлункову ліпазу.

Головним місцем перетравлювання жирів є дванадцятипала кишка та інші відділи тонкого кишечника. У дванадцятипалу кишку із підшлункової залози надходить неактивна ліпаза разом з гідрокарбонатами. Останні нейтралізують кислу реакцію їжі, яка надходить із шлунка. Ліпаза гідролізує жири на гліцерин та жирні кислоти тільки після емульгування жирів. Утворення тонкої емульсії (розміри крапель менше 0,5 мкм) відбувається під впливом декількох факторів, головним чином жовчних кислот, які надходять у дванадцятипалу кишку із жовчного міхура. Іншими факторами емульгування жирів є вільні жирні кислоти, моноацилгліцерини, білки та бульбашки вуглекислого газу, які виділяються під час взаємодії соляної кислоти шлунка з гідрокарбонатами, що надходять із підшлункової залози.

Жовчні кислоти. Утворюються в печінці з холестерину й виділяються в складі жовчі. Жовчні кислоти виконують такі біологічні функції: 1) емульгування, 2) активація ліпаз і 3) транспортування.

Адсорбуючись на поверхні крапель жиру, жовчні кислоти, завдяки своїм амфіфільним властивостям, різко зменшують поверхневий натяг на межі двох фаз – води і жиру, що й сприяє їх емульгуванню.

Жовчні кислоти можна розглядати як оксиформи холанової кислоти (рис. 44).

До складу жовчі входять переважно такі жовчні кислоти: холева (3,7,12-тригідроксихоланова), хенодезоксихолева (3,7-дигідроксихоланова) та їх кон'югати з гліцином і таурином – глікохолева і таурохолендезоксихолева.

Внаслідок нестачі жовчних кислот, обтурації жовчних шляхів після прийому жирної їжі у хворого з'являються нудота і печія, має місце стеаторея.

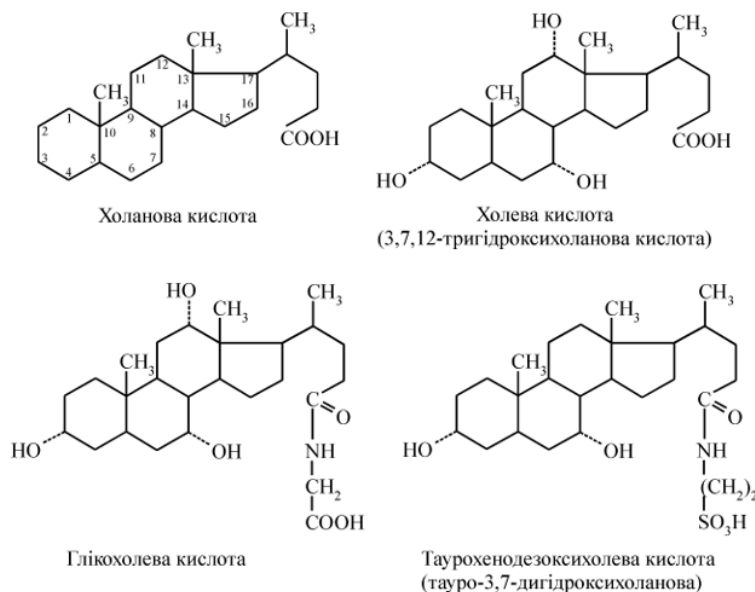


Рис. 44. Будова жовчних кислот.

Першою фазою обміну жирів (триацилгліцеринів), які становлять основну масу ліпідів їжі, є їх гідроліз під впливом *панкреатичної ліпази*. Ліпаза, як і всі ферменти, – це білок, який розчиняється у воді, а жири у воді не розчиняються. Саме тому ліпаза діє на жири, головним чином, на межі

розділу фаз вода–жир. Тому, чим тонша емульсія жирів, тим сильніше вони атакуються ферментами. Щоправда, невелика частина жирів, особливо тих, які містять ненасичені жирні кислоти, може всмоктуватися у вигляді дуже тонкої емульсії без гідролізу на складові частини.

Панкреатична ліпаза синтезується в підшлунковій залозі в неактивній формі. У кишечнику вона активується спеціальними кофакторами – *коліпазою* і жовчними кислотами.

Гідроліз триацилгліцеринів відбувається ступенево (рис. 45). Спочатку під дією ліпази розпадаються зовнішні складноєфірні зв'язки (α -єфірні зв'язки).

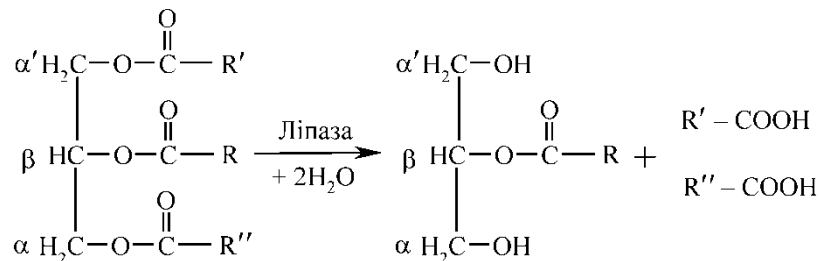


Рис. 45. Ліполіз триацилгліцеролів.

Продуктами гідролізу найчастіше є β -моноацилгліцерин і вільні жирні кислоти.

β -Моноацилгліцерини всмоктуються стінкою кишечника і або використовуються для ресинтезу триацилгліцеринів у стінці кишечника, або розщеплюються неспецифічними *карбоксіестеразами* кишечника чи соку підшлункової залози на вільну жирну кислоту і гліцерин.

Сприяють гідролізу триацилгліцеринів іони кальцію, які утворюють комплекси з вільними жирними кислотами.

Перетравлювання фосфоліпідів. Фосфоліпіди гідролізуються групою ліполітичних ферментів, що називаються *фосфоліпазами*. Існує декілька типів фосфоліпаз (A_1 , A_2 , C і D), котрі гідролізують різні зв'язки в молекулі

фосфоліпиду (рис. 46). Їхню дію показано на прикладі лецитину (фосфатидилхоліну):

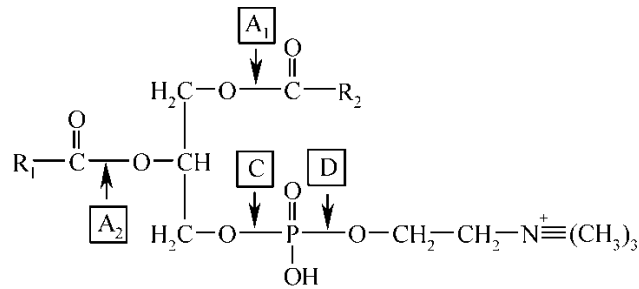


Рис. 46. Дія фосфоліпаз на фосфоліпиди.

Під впливом панкреатичної фосфоліпази A_2 (лецитинази) лецитин гідролізується з відщепленням залишку жирної кислоти R_1 в β -положенні і перетворюється в лізолецитин. Останній є речовиною з досить сильною гемолітичною дією (він міститься в отрутах деяких змій). Однак під впливом іншого панкреатичного ферменту фосфоліпази A_1 від лізолецитину відщеплюється друга молекула жирної кислоти, і він перетворюється на гліцерофосфорилхолін. Останній під впливом ферменту фосфоліпази D (гліцеролфосфорилхоліндіестерази) втрачає азотисту частину (холін) і перетворюється на гліцеринфосфору кислоту, яка гідролізується фосфоліпазою C на гліцерин і фосфору кислоту.

Внаслідок сумісної дії фосфоліпаз утворюються гліцерин, жирні кислоти, неорганічний фосфат, а також холін, етаноламін, інозит, серин та ін.

Гідроліз інших харчових фосфоліпідів-негліцеридів – сфінгофосфатидів, а також гліколіпідів не досить вивчений. Проте в стінці кишечника виявлені ферменти *сфінгомієлінази* та *церамідази*. Перші з них гідролізують зв'язок, утворений фосфору кислоту і сфінгозином у сфінгомієлінах, а другі – N-ацильний зв'язок у молекулі цераміду. Це призводить до звільнення сфінгозину, жирної кислоти і фосфохоліну.

Перетравлювання стеридів. Ефіри холестерину, які надходять до організму в складі їжі (багаті на них жовток яйця, вершкове масло, ікра та

ін.), розщеплюються в кишечнику за допомогою **панкреатичної холестеролестерази**. Цей фермент активується жовчними кислотами. Після ферментативного гідролізу утворюються вільний холестерин і жирні кислоти.

Всмоктування ліпідів та їх транспорт

У тонкому кишечнику відбувається всмоктування таких продуктів перетравлювання ліпідів: жирних кислот, гліцерину, 2-моноацилгліцерину, холіну й інших спиртів, H_3PO_4 , сфінгозину, холестерину.

Близько 50% ліпідів всмоктується у вигляді 2-моноацилгліцеринів, проходячи мембранний бар'єр завдяки простій дифузії.

Близько 3–6% ліпідів всмоктується у вигляді триацилгліцеринів шляхом піноцитозу.

Всмоктування жирних кислот залежить від довжини вуглеводневого ланцюга. Так, коротколанцюгові жирні кислоти (до 12 вуглецевих атомів) транспортуються простою дифузією всередину кишкового епітелію. Жирні кислоти, які мають більше за 14 вуглецевих атомів, утворюють транспортні комплекси з жовчними кислотами, що зветься **холейновими комплексами**. Це полегшений транспорт, в якому роль переносника виконують жовчні кислоти. Усередині стінки кишечника холейновий комплекс розпадається, і жовчні кислоти по системі порталльної вени надходять до печінки.

З печінки вони знову повертаються із жовчю в кишечник. Цей кругообіг називають **кишково-печінковою циркуляцією жовчних кислот**.

Інші продукти перетравлювання ліпідів, такі як гліцерин, фосфати у вигляді натрієвих і калієвих солей, а також спирти (холін, сфінгозин) легко всмоктуються, в основному, шляхом пасивного транспорту.

Продукти перетравлювання ліпідів, які потрапили в результаті всмоктування в слизову оболонку кишечника, транспортуються в кров і лімфу.

У кров воротної вени і далі в печінку надходять коротколанцюгові жирні кислоти, гліцерин, фосфати, холін та інші спирти гліцерофосфатидів.

Довголанцюгові жирні кислоти, холестерин, триацилгліцерини, моноацилгліцерини і більша частина фосфоліпідів після всмоктування виявляються в лімфі.

Перед надходженням у лімфу в стінці кишечника ліпіди *ресинтезуються*.

В епітелії кишечника відбувається ресинтез триацилгліцеринів, фосфоліпідів та ефірів холестерину.

Біологічне значення ресинтезу ліпідів полягає в утворенні ліпідів, притаманних організму людини, які відрізняються від харчових жирів за фізико-хімічними і біологічними властивостями.

Процес ресинтезу ліпідів, який починається в стінці тонкої кишки далі продовжується в печінці (рис. 47).

Оскільки більшість ліпідів нерозчинна у воді, їх перенос (транспорт ліпідів) здійснюється у вигляді **ліпопротеїнових** комплексів, які представляють собою надмолекулярні утворення і складаються з гідрофобного ядра і гідрофільної оболонки. Для них характерне різне співвідношення ліпідного і білкового компонентів. Збільшення долі білків у ліпопротеїдній частці приводить до підвищення її щільності.

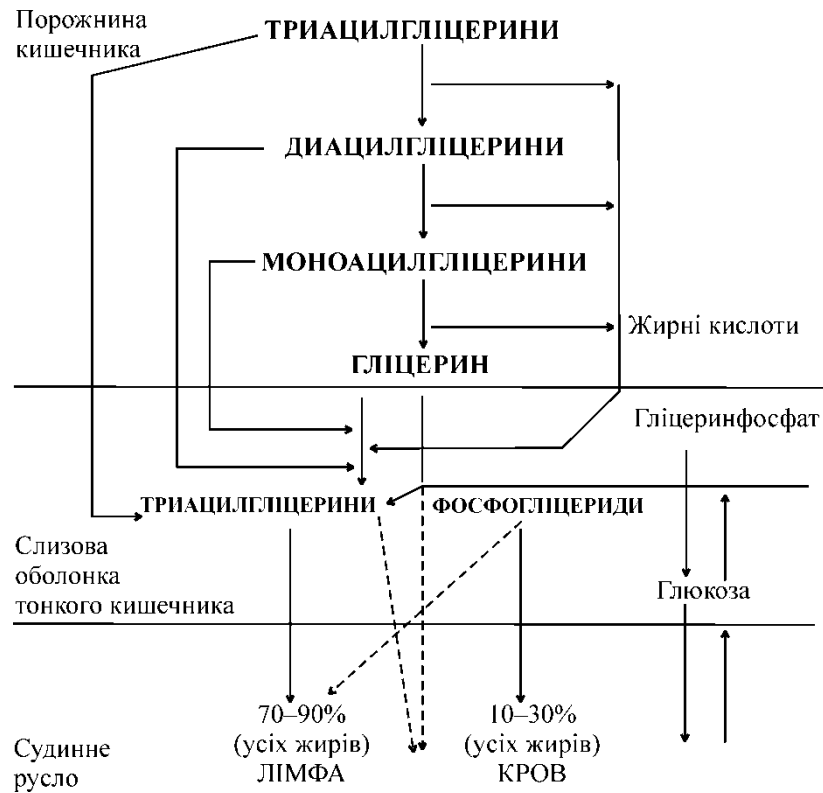


Рис. 47. Схема травлення і всмоктування ліпідів у тонкому кишечнику.

В залежності від щільності при ультрацентрифугуванні, ліпопротеїни крові поділяються на:

- **Хіломікрони** – забезпечують транспорт триацилгліцеролів екзогенного походження. Висока концентрація хіломікронів у плазмі крові є наслідком недостатності ліпопротеїніпази, яка розщеплює триацилгліцерини, і свідчить про розвиток гіперліпопротеїнемії 1-го типу.

- **Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ)** – переносять переважно триацилгліцероли, синтезовані в печінці (ендогенні).

- **Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)** – транспортують переважно вільний і етерифікований холестерол. Нарівні з ЛПДНЩ відносяться до атерогенних ліпопротеїнів. Підвищення їх рівня є причиною атеросклерозу – ускладнення цукрового діабету.

- **Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)** – переносять переважно фосфоліпіди і ефіри стеринів. Сприяють виходу холестеролу із судинної стінки і перешкоджають накопиченню його в клітинах, у зв'язку з чим

розглядаються як антиатерогенні ліпопротеїни.

Вільні жирні кислоти транспортуються в комплексі з **альбуміном** сироватки крові.

Вміст ліпідів у крові залежить від характеру харчування, режиму праці і побуту, віку, статі та інших факторів, і їх кількість може змінюватися внаслідок деяких патологічних станів організму. Так, підвищення вмісту загального холестерину й особливо β -ліпопротеїнів є патогенетичним фактором розвитку атеросклерозу й ішемічної хвороби серця.

У разі збільшення вмісту ліпідів плазма крові стає каламутною з сильною опалесценцією. Така плазма називається ліпемічною.

Це викликає появу в крові так званого *просвітляючого фактора* (clearing factor – англ.).

До складу просвітляючого фактора входить *ліпопротеїнліпаза*, яка утворюється в печінці, жировій тканині, легенях, ендотелії судин у неактивній формі.

Фермент активується гепарином, який надходить у кров із тучних клітин сполучної тканини. У результаті відбувається гідроліз триацилгліцеринів у складі хіломікронів та інших ліпопротеїнів на гліцерин і жирні кислоти. Плазма крові просвітлюється. Жирні кислоти одразу ж акцептуються альбуміном плазми і транспортуються до тканин і органів. Гліцерин, розчиняючись у плазмі, також з током крові надходить в органи. Основна частина жирних кислот і гліцерину використовується жировою тканиною, де відбувається їх депонування у вигляді триацилгліцеринів, а також серцем, печінкою та іншими органами, в яких вони окислюються зі звільненням енергії.

Внутрішньоклітинний гідроліз ліпідів

Одним із перших етапів обміну ліпідів є розщеплення триацилгліцеринів під впливом тканинних ліпаз на гліцерин та жирні кислоти. Цей процес особливо активно відбувається в жировій тканині. У ній міститься декілька ліпаз, із яких найбільше значення мають

триацилгліцеринліпаза (гормоночутлива ліпаза), *диацил-* і *моноацилгліцеринліпази*.

Установлено, що гідроліз внутрішньоклітинних ліпідів у жировій тканині не призводить до накопичення в ній гліцерину і вільних жирних кислот. Останні не окиснюються в жировій тканині, а надходять у кров'яне русло, зв'язуються з альбумінами плазми і з током крові надходять у інші органи і тканини, в яких комплекс розпадається.

Більша частина жирних кислот *окиснюється* з утворенням кінцевих продуктів CO_2 і H_2O і звільненням енергії. Частина жирних кислот використовується в процесі біосинтезу фосфоліпідів, гліколіпідів, етерифікації холестерину.

Іншим джерелом жирних кислот є фосфогліцериди клітинних мембран, які безперервно оновлюються.

Фосфогліцериди клітинних мембран гідролізуються за допомогою *фосфоліпаз* A_1 , A_2 , C і D, локалізованих переважно в лізосомах. Окремі фосфоліпази є і в інших органоїдах клітини. Продуктами гідролізу фосфогліцеридів є гліцерин, жирні кислоти, азотовмісні сполуки і неорганічний фосфат. Є також специфічні ферменти гідролізу сфінголіпідів і гліколіпідів, що беруть участь у їх оновленні.

Синтез жирів у жировій тканині та печінці

Синтез жирів відбувається в абсорбтивний період у печінці і жировій тканині. Безпосередніми субстратами у синтезі жирів є ацил-КоА і гліцерол-3-фосфат. Метаболічний шлях синтезу жирів в печінці і жировій тканині однаковий, за винятком різних шляхів утворення гліцерол-3-фосфату.

Гормональна регуляція синтезу і мобілізації жирів

Який процес буде переважати в організмі - синтез жирів (ліпогенез) або їх розпад (ліполіз), залежить від надходження їжі і фізичної активності. У абсорбтивному стані під дією інсуліну відбувається ліпогенез, в постабсорбтивному стані - ліполіз, що активується глюкагоном. Адреналін,

секреція якого збільшується під час фізичної активності, також стимулює ліполіз.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	Пацієнтка 35-років двічі перенесла інсульт. При біохімічному аналізі крові було визначено підвищення вмісту антитіл до власних фосфоліпідів. До таких належить: А. Холестерол В. Кардіоліпін С. Сфингозин D. Простагландин E. Церамід	
2.	При жировій інфільтрації печінки порушено синтез фосфоліпідів. Укажіть, яка з приведених речовин може посилити процеси метилювання в процесі синтезу фосфоліпідів? А. Метіонін В. Аскорбінова кислота С. Цитрат D. Гліцерин E. Глюкоза	
3.	Хворому 65 років з ознаками загального ожиріння, небезпекою жирової дистрофії печінки, рекомендована дієта, збагачена ліпотропними речовинами. Вміст якої речовини в раціоні має найбільше значення в даному випадку? А. Метіонін В. Глюкоза С. Гліцин D. Вітамін С E. Холестерин	
4.	Людина 28 років вживає надмірну кількість вуглеводів (600 г на добу), що перевищує її	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>енергетичні потреби. Який процес буде активуватися в даному випадку?</p> <p>A. Ліпогенез B. Гліколіз C. Ліполіз D. Глюконеогенез E. Окислення жирних кислот</p>	
5.	<p>У чоловіка 35 років феохромоцитома. У крові визначається підвищений рівень адреналіну і норадреналіну, концентрація вільних жирних кислот збільшилася в 11 разів щодо норми. Вкажіть, активація якого ферменту під впливом адреналіну збільшує швидкість ліполізу?</p> <p>A. Триацилгліцеролліпази B. Ліпопротеїнліпази C. Фосфоліпази A₂ D. Фосфоліпази З E. Холестеролестерази</p>	
6.	<p>Ожиріння – поширене захворювання. Метою лікування є зниження вмісту нейтральних жирів в організмі. Який гормон-чутливий фермент має найбільше значення для внутрішньоклітинного ліполізу?</p> <p>A. Триацилгліцеролліпаза B. Аденілатциклаза C. Діацилгліцеролліпаза D. Протеїнкіназа E. Моноацилгліцеролліпаза</p>	
7.	<p>Хворому з метою попередження жирової дистрофії печінки лікар призначив ліпотропний препарат – донор метильних груп. Це ймовірно:</p> <p>A. S-аденозилметіонін B. Глюкоза C. Холестерин D. Білірубін</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	Е. Валін	
8.	<p>Після прийому жирної їжі у хворого з'являються нудота і печія, має місце стеаторея. Причиною такого стану може бути:</p> <p>А. Нестача жовчних кислот В. Нестача амілази С. Підвищене виділення ліпази Д. Порушення синтезу фосфоліпази Е. Порушення синтезу трипсину</p>	
9.	<p>Хворий відзначає часті проноси, особливо після вживання жирної їжі, втрату маси тіла. Лабораторні дослідження показали наявність стеатореї; кал гіпохолічний. Що може бути причиною такого стану?</p> <p>А. Обтурація жовчних шляхів В. Незбалансована дієта С. Запалення слизової оболонки тонкої кишки Д. Недолік панкреатичної фосфоліпази Е. Нестача панкреатичної ліпази</p>	
10.	<p>У хворого через наявність каменю в загальному жовчному протоці припинилося надходження жовчі в кишечник. Порушення якого з процесів спостерігається при цьому?</p> <p>А. Перетравлювання жирів В. Всмоктування білків С. Перетравлювання білків Д. Перетравлювання вуглеводів Е. Всмоктування вуглеводів</p>	
11.	<p>Хворий після прийому жирної їжі відчуває нудоту, млявість; згодом з'явилися ознаки стеатореї. У крові холестерин –</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>9,2 ммоль / л. Причиною такого стану є нестача в кишечнику:</p> <p>A. Жовчних кислот</p> <p>B. Фосфоліпідів</p> <p>C. Тригліцеридів</p> <p>D. Жирних кислот</p> <p>E. Хіломікронів</p>	
12.	<p>У хворого на хронічний гепатит виявлено значне зниження синтезу і секреції жовчних кислот. Який процес в найбільшій мірі буде порушений в кишечнику цього хворого?</p> <p>A. Емульгування жирів</p> <p>B. Всмоктування амінокислот</p> <p>C. Перетравлення білків</p> <p>D. Всмоктування гліцерину</p> <p>E. Перетравлення вуглеводів</p>	
13.	<p>При лабораторному дослідженні у хворого виявили стеаторею. Вкажіть фермент, недостатність дії якого призвело до виникнення цього симптому:</p> <p>A. Ліпаза</p> <p>B. Пепсин</p> <p>C. Амілаза</p> <p>D. Хімотрипсин</p> <p>E. Лактаза</p>	
14.	<p>У хворого нормально забарвлений кал, в складі якого знаходиться велика кількість вільних жирних кислот. Причиною цього є порушення наступного процесу:</p> <p>A. Всмоктування жирів</p> <p>B. Секреція ліпаз</p> <p>C. Гідроліз жирів</p> <p>D. Жовчовиділення</p> <p>E. Жовчоутворення</p>	
15.	<p>У хворого порушено всмоктування продуктів гідролізу жирів. Причиною цього може бути дефіцит в порожнині тонкої кишки:</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>A. Жовчних кислот B. Ліполітичних ферментів C. Жиророзчинних вітамінів D. Жовчних пігментів E. Іонів натрію</p>	
16.	<p>Хворий відзначає часті проноси, особливо після вживання жирної їжі, втрату маси тіла. Лабораторні дослідження показали наявність стеатореї; кал гіпохолічний. Що може бути причиною такого стану?</p> <p>A. Обтурація жовчних шляхів B. Запалення слизової оболонки тонкої кишки C. Недостатність панкреатичної липази D. Недостатність панкреатичної фосфоліпази E. Незбалансована дієта</p>	
17.	<p>У хворого через наявність каменю в загальному жовчному протоці припинилося надходження жовчі в кишечник. Порушення якого з процесів спостерігається при цьому?</p> <p>A. Перетравлювання жирів B. Всмоктування білків C. Перетравлювання білків D. Перетравлювання вуглеводів E. Всмоктування вуглеводів</p>	
18.	<p>Хворий після прийому жирної їжі відчуває нудоту, млявість, з часом з'явилися ознаки стеатореї. В крові холестерин - 9,2 ммоль/л. Причиною такого стану є нестача:</p> <p>A. Жовчних кислот B. Жирних кислот C. Тригліцеридів D. Фосфоліпідів E. Хіломікронів</p>	
19.	Порушення процесу	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>розщеплення ліпідів в тонкому кишечнику обумовлено порушенням активності ліпази. Який з наведених факторів активує ліпазу?</p> <p>A. Жовчні кислоти B. Ентерокіназа C. Хлоридна кислота D. Солі натрію E. Пепсин</p>	
20.	<p>У хворого на хронічний гепатит виявлено значне зниження синтезу і секреції жовчних кислот. Який процес в найбільшій мірі буде порушений в кишечнику цього хворого?</p> <p>A. Емульгування жирів B. Всмоктування амінокислот C. Перетравлювання білків D. Всмоктування гліцерину E. Переварювання вуглеводів</p>	
21.	<p>У чоловіка 36 років зменшено всмоктування іонів натрію з порожнини кишечника в кров. Всмоктування яких з наведених речовин при цьому залишиться незмінним:</p> <p>A. Жири B. Хлориди C. Вода D. Вуглеводи E. Білки</p>	
22.	<p>У хворого порушене всмоктування процесів гідролізу жирів. Причиною цього може бути дефіцит в порожнині кишечника:</p> <p>A. Жовчних кислот B. Ліполітичних ферментів C. Жовчних пігментів D. Жиророзчинних вітамінів E. Іонів натрію</p>	
23.	<p>В харчовому раціоні повинні бути жири. Вони виконують</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	пластичну функцію в організмі, оскільки входять до складу : А. Клітинних мембран В. Клітинних іонних насосів С. Глікокаліксу D. Клітинних рецепторів Е. Клітинних іонних каналів	
24.	При лабораторному обстеженні дитини виявлено підвищений вміст у крові та сечі лейцину, валіну, ізолейцину та їх кетопохідних. Сеча мала характерний запах кленового сиропу. Недостатність якого ферменту зумовила це захворювання? А. Дегідрогеназа розгалужених амінокислот В. Амінотрансфераза С. Глюкозо-6-фосфатаза D. Фосфофруктокіназа Е. Фосфофруктомутаза	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

1. ТЕМА: Обмін вищих жирних кислот та кетонових тіл.

2. ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Вищі жирні кислоти підлягають β -окисленню, продукт якого – ацетил-КоА, далі може утилізуватися в ЦТК, синтезі холестеролу, синтезі ВЖК, синтезі вітаміну Д₃ або в процесі кетогенезу в печінці – для утворення кетонових (ацетонових) тіл: ацетооцтової, β -гідроксимасляної кислот й ацетону. Та під час розвитку патологічних процесів питома вага між шляхами використання ацетил-SКоА змінюється.

β -Окиснення жирних кислот

Окиснення вищих жирних кислот відбувається в мітохондріях клітин, тому ацил-КоА, тобто активні форми жирних кислот, переносяться з цитозолу в матрикс мітохондрій за допомогою карнітину (вітаміноподібної речовини). β -Окиснення жирних кислот відбувається тільки в аеробних умовах. У циклі беруть участь чотири ферменти, які послідовно діють на активовану жирну кислоту – *ацил-КоА*.

У результаті одного циклу β -окиснення утворюється скорочений на два вуглецевих атоми ацил-КоА і двовуглецевий фрагмент у вигляді ацетил-КоА. Молекула ацил-КоА, яка вкоротилась на два вуглецевих атоми, знову багаторазово проходить увесь шлях β -окиснення до утворення бутирил-КоА, який у свою чергу окислюється до двох молекул ацетил-КоА.

Продуктами окиснення жирної кислоти з парним числом вуглецевих атомів є ацетил-КоА, ФАД \times Н₂ і НАД \times Н₂.

Далі ацетил-КоА, що утворився, вступає в цикл трикарбонових кислот (цикл Кребса), а ФАД \times Н₂ и НАД \times Н₂ – в дихальний ланцюг. Таким чином, реакції β -окиснення і подальшого окиснення ацетил-КоА в ЦТК служать

одним з основних джерел енергії для синтезу АТФ за механізмом окисного фосфорилування.

Біосинтез жирних кислот у печінці.

З їжею в організм надходять різноманітні жирні кислоти, в тому числі і незамінні. Значна частина замінних жирних кислот синтезується в печінці, меншою мірою - в жировій тканині і лактуючій молочній залозі. Джерелом вуглецю для синтезу жирних кислот служить ацетил-КоА, який утворюється при розпаді глюкози в абсорбтивному періоді. Таким чином, надлишок вуглеводів, які надходять в організм, трансформується в жирні кислоти, а потім в жири. Найбільша швидкість синтезу жирних кислот і жирів спостерігається після прийому вуглеводної їжі.

Ацетил-КоА в цитоплазмі служить вихідним субстратом для синтезу жирних кислот. Перша реакція синтезу жирних кислот - перетворення ацетил-КоА в малоніл-КоА. Фермент, що каталізує цю реакцію (ацетил-КоА-карбоксилаза), відносять до класу лігаз. Він містить ковалентно зв'язаний біотин. У першій стадії реакції CO_2 ковалентно зв'язується з біотином за рахунок енергії АТФ, у другій стадії COO^- переноситься на ацетил-КоА з утворенням малоніл-КоА. Активність ацетил-КоА-карбоксилази визначає швидкість всіх наступних реакцій синтезу жирних кислот. Після утворення малоніл-КоА синтез жирних кислот продовжується на мультиферментному комплексі – синтезі жирних кислот (пальмітоїлсинтетазі). Цей комплекс послідовно подовжує радикал жирної кислоти на 2 вуглецевих атома, донором яких служить малоніл-КоА. Кінцевий продукт роботи цього комплексу - пальмітинова кислота.

Хімізм синтезу та катаболізму кетонових тіл

В умовах нормального метаболізму невелика кількість ацетил-КоА використовується на синтез кетонових тіл у печінці. До кетонових тіл належать ацетоацетат, β -гідроксибутират та ацетон.

Реакції утворення кетонових тіл

Утворення кетонових тіл відбувається в цитозолі та мітохондріях гепатоцитів:

- це конденсація двох молекул ацетил-КоА з утворенням ацетоацетил-КоА, фермент *тіолаза*;

- взаємодія ацетоацетил-КоА з новою молекулою ацетил-КоА з утворенням β -гідрокси- β -метилглутарил-КоА (β -ГОМГ), фермент *β -ГОМГ-синтаза*;

- розщеплення β -гідрокси- β -метилглутарил-КоА мітохондріальним ферментом *β -ГОМГ-ліазою* з утворенням ацетоацетату та ацетил-КоА.

β -гідроксибутират утворюється з ацетоацетату шляхом відновлення НАД-залежною *β -гідроксибутиратдегідрогеназою*.

Після утворення в гепатоцитах кетонів тіла (переважно ацетоацетат) надходять до крові та транспортуються у периферичні тканини для подальшого окиснення та синтезу АТФ у міокарді, скелетних м'язах, корковому шарі наднирників, нирках. За умов голодування ацетоацетат стає домінуючим субстратом окиснення також для головного мозку, який в нормальних умовах використовує для енергетичних потреб виключно глюкозу.

Причини розвитку кетонемії та кетонурії

У нормі концентрація кетонових тіл у крові складає 10-20 мг/л. Але внаслідок деяких процесів, наприклад, голодування, цукрового діабету, кількість кетонових тіл у тканинах різко підвищується за рахунок значної активації їхнього синтезу. Причинами цього є, як активація процесів ліполізу, що постачають субстрат (ацетил-КоА), так і інактивація чи зниження інтенсивності основних процесів, що використовують молекули ацетил-КоА (синтезу ЖК, ЦТК, останній погіршується в тому числі за рахунок активного споживання оксалоацетату в реакціях глюконеогенезу). При цьому значно

зростають як концентрація кетонових тіл у крові (кетонемія), так і їхня екскреція з сечею (кетонурія). Це викликає кетоацидоз.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	<p>Хворому після радіоактивного опромінення, лікар порекомендував збільшити в раціоні вміст рослинних олій-джерела полієнових жирних кислот. Назвіть кислоту, що містить три подвійних зв'язки:</p> <p>А. Лауринова В. Ліноленова С. Арахідонова D. Олейнова Е. Міристинова</p>	
2.	<p>До лікарні доставили хворого на цукровий діабет у несвідомому стані. Дихання типу Куссмауля, артеріальний тиск 80/50 мм рт.ст., запах ацетону з рота. Накопиченням в організмі яких речовин можна пояснити виникнення даних розладів?</p> <p>А. Кетонових тіл В. Молочної кислоти С. Модифікованих ліпопротеїдів D. Складних вуглеводів Е. Вугільної кислоти</p>	
3.	<p>Для підвищення результатів спортсмену рекомендували приймати препарат, який містить карнітин. Який процес в найбільшій мірі активізується карнітином?</p> <p>А. Транспорт жирних кислот в мітохондрії В. Синтез кетонових тіл С. Синтез стероїдних гормонів D. Синтез ліпідів</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	Е. Тканинне дихання	
4.	<p>До клініки поступила дитина віком 1 року з ознаками ураження м'язів. Після обстеження виявлено дефіцит карнітину в м'язах. Порушення якого процесу є біохімічною основою цієї патології?</p> <p>А. Транспорт жирних кислот в мітохондрії</p> <p>В. Утилізація молочної кислоти</p> <p>С. Синтез актину та міозину</p> <p>Д. Субстратне фосфорилування</p> <p>Е. Регуляція рівня Ca^{2+} в мітохондріях</p>	
5.	<p>У хворих на цукровий діабет при голодуванні в крові збільшується вміст ацетонових тіл, які використовуються в якості енергетичного матеріалу. З якої речовини вони синтезуються?</p> <p>А. Ацетил-КоА</p> <p>В. Цитрат</p> <p>С. Малат</p> <p>Д. Кетоглутарат</p> <p>Е. Сукциніл-КоА</p>	
6.	<p>Експериментальній тварині дали надмірну кількість глюкози, міченої по вуглецю, протягом тижня. В якій сполуці можна виявити мітку?</p> <p>А. Пальмітинова кислота</p> <p>В. Арахідонова кислота</p> <p>С. Метіонін</p> <p>Д. Холін</p> <p>Е. Вітамін А</p>	
7.	<p>Пацієнтці з високим ступенем ожиріння в якості харчової добавки рекомендований карнітин для поліпшення «спалювання» жиру. Яку безпосередню участь бере карнітин у процесі окислення</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>жирів?</p> <p>А. Транспорт ВЖК з цитозоллю в мітохондрії</p> <p>В. Активація ВЖК</p> <p>С. Транспорт ВЖК з жирових депо в тканини</p> <p>Д. Бере участь в одній з реакцій бета-окислення ВЖК</p> <p>Е. Активація внутрішньоклітинного ліполізу</p>	
8.	<p>При нестачі біотину спостерігається порушення синтезу вищих жирних кислот. Утворення яких з зазначених метаболітів може бути порушено при цьому?</p> <p>А. Малоніл-КоА</p> <p>В. Аланіну</p> <p>С. Пірувату</p> <p>Д. Серотоніну</p> <p>Е. Сукциніл-КоА</p>	
9.	<p>Хвора 39-ти років, з цукровим діабетом в анамнезі, госпіталізована у клініку в прекоматозному стані кетоацидотичного типу. Збільшення вмісту якого метаболіту призвело до цього?</p> <p>А. Ацетоацетат</p> <p>В. Аспартат</p> <p>С. Альфа-кетоглутарат</p> <p>Д. Малонат</p> <p>Е. Цитрат</p>	
10.	<p>Для профілактики атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, порушення мозкового кровообігу, рекомендується вживання жирів з високим вмістом поліненасичених жирних кислот. Однією з таких кислот є:</p> <p>А. Лінолева</p> <p>В. Стеаринова</p> <p>С. Олейнова</p> <p>Д. Лауринова</p> <p>Е. Пальмітолеїнова</p>	
11.	Ключовою реакцією синтезу	

№	Тест:	Пояснення:
	жирних кислот є утворення малоніл–КоА. Який метаболіт є субстратом для синтезу малоніл–КоА? А. Ацетил–КоА В. Цитрат С. Малонат D. Сукциніл–КоА Е. Ацил–КоА	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

1. ТЕМА: Метаболізм холестеролу в організмі людини. Порушення обміну ліпідів: атеросклероз, ожиріння.

2.ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Холестерол (рис. 48) - стероїд, характерний тільки для тваринних організмів. Він синтезується в багатьох тканинах людини, але основне місце синтезу - печінка. У печінці синтезується більше 50 % холестеролу, у тонкому кишківнику – 15-20 %, решта холестерину синтезується в шкірі, корі надниркових залоз, статевих залозах. За добу в організмі синтезується близько 1 г холестеролу; з їжею надходить 300-500 мг.

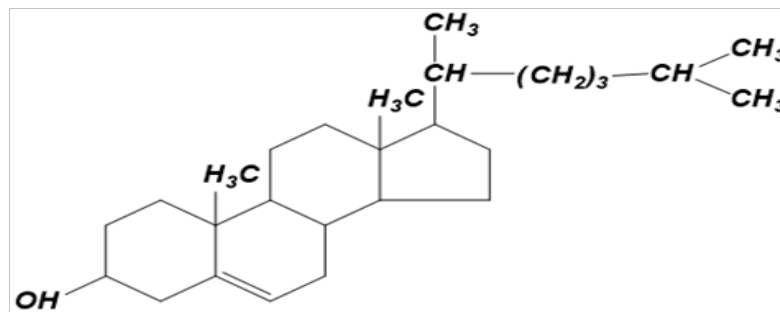


Рис. 48. Структурна формула холестеролу.

Холестерол виконує багато функцій: входить до складу всіх мембран клітин і впливає на їх властивості, служить вихідним субстратом синтезу жовчних кислот і стероїдних гормонів. Попередники в метаболічному шляху синтезу холестеролу перетворюються також в убіхінон - компонент дихального ланцюга і долихол, який бере участь в синтезі глікопротеїнів. Холестерол за рахунок своєї гідроксильної групи може утворювати ефіри з жирними кислотами. Етерифікований холестерол переважає в крові і запасється в невеликих кількостях в деяких типах клітин, які використовують його як субстрат для синтезу інших речовин. Холестерин і його ефіри - гідрофобні молекули, тому вони транспортуються кров'ю тільки

в складі різних типів ліпопротеїнів (ЛП). Обмін холестерину надзвичайно складний - тільки для його синтезу необхідно здійснення близько 100 послідовних реакцій. Всього в обміні холестерину бере участь близько 300 різних білків.

Реакції синтезу холестеролу відбувається в цитозолі клітин. Це один із самих довгих метаболічних шляхів в організмі людини. Його можна розділити на 3 етапи.

Утворення мевалонату. Перший етап закінчується утворенням мевалонату (мевалонової кислоти). Реакція, що каталізується гідроксиметил-глутарил-КоА(ГМГ-КоА)-редуктазою, є регуляторною в метаболічному шляху синтезу холестеролу.

Утворення сквалену. На другому етапі синтезу мевалонат перетворюється в п'ятивуглецеву ізопреноїдную структуру, що містить пірофосфат - ізопентенілпірофосфат. Продукт конденсації 2-х ізопренових одиниць - геранілпірофосфат. Приєднання ще однієї ізопренової одиниці призводить до утворення фарнезилпірофосфату - сполуки, що складається з 15 вуглецевих атомів. Дві молекули фарнезилпірофосфату конденсуються з утворенням сквалену - вуглеводню лінійної структури, що складається з 30 вуглецевих атомів.

Утворення холестеролу. На третьому етапі синтезу холестеролу сквален, через стадію утворення епоксидну, ферментом циклазою перетворюється на молекулу ланостеролу, що містить 4 конденсованих цикли і 30 атомів Карбону. Далі відбувається 20 послідовних реакцій, що перетворюють ланостерол в холестерол. На останніх етапах синтезу від ланостеролу відділяється 3 атома Карбону, тому холестерол містить 27 вуглецевих атомів.

Кінцевий продукт метаболічного шляху (холестерол) знижує швидкість транскрипції гену ГМГ-КоА-редуктази, пригнічуючи таким чином власний синтез. У печінці активно йде синтез жовчних кислот із холестерину, тому і жовчні кислоти (як кінцеві продукти синтезу) пригнічують активність гену

ГМГ-КоА-редуктази. Оскільки молекула ГМГ-КоА-редуктази існує близько 3 год після синтезу, то інгібування синтезу цього ферменту кінцевим продуктом метаболічного шляху (холестеролом) є ефективною регуляцією.

Холестерол транспортується кров'ю тільки в складі ліпопротеїнів (ЛП). ЛП забезпечують надходження в тканини екзогенного холестерину, визначають потоки холестеролу між органами і виведення надлишку холестерину з організму.

Печінка - основне місце синтезу холестеролу. Ендогенний холестерин, синтезований з вихідного субстрату ацетил-КоА, і екзогенний, що надійшов у складі залишкових хіломікронів (ХМ), утворюють у печінці загальний фонд холестеролу. В гепатоцитах триацилгліцероли і холестерол упаковуються в ЛПДНЩ. ЛПДНЩ секретуються в кров де вони перетворюються в ЛППЩ, а потім в ЛПНЩ. Основним апопротеїном в ЛПНЩ служить апоВ-100. Саме апопротеїн В-100 взаємодіє з рецепторами ЛПНЩ і, таким чином, визначає подальший шлях холестеролу.

Близько 70 % холестеролу і його ефірів у крові знаходиться у складі ЛПНЩ. З цього випливає, що холестерин надходить у клітини з крові в основному в складі ЛПНЩ.

Практично весь холестерол, який повинен бути виведений з організму, надходить у печінку і вже з цього органу виділяється у вигляді похідних з фекаліями. За добу з організму виводиться від 1,0 г до 1,3 г холестеролу, основна частина видаляється з фекаліями.

Порушення обміну холестеролу приводять до одного з найбільш поширених захворювань - атеросклерозу. Накопичення холестеролу в організмі також призводить до розвитку іншого поширеного захворювання - жовчнокам'яної хвороби.

Жовчнокам'яна хвороба

Жовчнокам'яна хвороба - патологічний процес, при якому у жовчному міхурі утворюються камені, основу яких складає холестерол.

Виділення холестерину в жовч має супроводжуватися пропорційним виділенням жовчних кислот і фосфоліпідів, утримують гідрофобні молекули холестерину в жовчі в міцелярному стані.

Якщо ці пропорції порушені, то холестерол починає осідати в жовчному міхурі, утворюючи спочатку в'язкий осад, який поступово стає більш твердим. Іноді він просочується білірубіном - продуктом розпаду гемоглобіну, білками і солями кальцію. Каміні, що утворюються в жовчному міхурі, можуть складатися тільки з холестеролу (холестеринові каміні) або із суміші холестеролу, білірубіну, білків і кальцію. Холестеринові каміні, зазвичай, білого кольору, а змішані каміні - коричневого кольору різних відтінків.

Якщо каміні починають переміщатися з жовчного міхура в жовчні протоки, то вони викликають спазм жовчного міхура і проток, що хворий відчуває як напад сильного болю. Якщо камінь перекриває проток деякий час, то порушується надходження жовчі в кишечник, жовчні пігменти проходять через мембрани гепатоцитів у бік синусоїдів і потрапляють в кров, що призводить до розвитку обтураційної (підпечінкової жовтяниці).

Дисліпопротеїнемії. Гіперхолестеролемія і розвиток атеросклерозу

Дисліпопротеїнемії - порушення обміну ЛП крові та, відповідно, порушення обміну ліпідів, що транспортуються ЛП. Дисліпопротеїнемії проявляються найчастіше підвищенням концентрації одного типу ЛП або поєднаним збільшенням вмісту декількох типів ЛП.

В даний час є декілька класифікацій дисліпопротеїнемій. Основна класифікація представлена в табл. 3.

Найбільш поширені порушення обміну холестеролу і триацилгліцеролів. Порушення обміну холестеролу найчастіше призводять до гіперхолестеролемії і подальшого розвитку атеросклерозу. Атеросклероз - полігенне захворювання, тобто у його розвитку беруть участь багато чинників. Одна з основних причин розвитку атеросклерозу - порушення балансу між надходженням холестерину з їжею, його синтезом і виведенням

з організму. Важливим фактором розвитку атеросклерозу є генетичні дефекти білків і ферментів, що беруть участь в обміні холестерину.

Таблиця 3. Дисліпопротеїнемії

Тип та назва дисліпопротеїнемії	Генетичний дефект	Зміни ліпідного обміну
Тип I (спадкова недостатність ЛП-ліпази)	Дефект структури ЛП-ліпази. Дефект структури апоС-II	↑ у крові ХМ і ЛПДНЩ, немає ризику атеросклерозу, гіпертригліцеролемія
Тип II (сімейна гіперхолестеро-лемія)	Дефект рецепторів ЛПНЩ або мутація гена апоВ-100	↑ концентрації ЛПНЩ, гіперхолестеролемія, ранній атеросклероз, ксантоматоз
Тип III (сімейна комбінована гіперліпідемія, порушення видалення залишкових ліпопротеїнів з крові)	Дефект у структурі апоЕ, синтез ізоформи апоЕ ₂ , яка не взаємодіє з рецепторами	↑ концентрації залишкових ХМ, ЛПДНЩ, ЛППЩ, ЛПНЩ Гіперхолестеролемія, гіпертригліцеролемія, ранній атеросклероз, ксантоматоз
Типи IV і V (сімейна гіпертригліцеролемія)	Генетично гетерогенна група захворювань. Надлишкова продукція ЛПДНЩ як результат гіперінсулінемії	↑ концентрації ЛПДНЩ, ЛПНЩ, гіпертригліцеролемія, помірна гіперхолестеролемія Атеросклероз, зниження толерантності до глюкози, ксантоматоз

Гіперхолестеролемія. Роль аліментарних факторів у розвитку гіперхолестеролемії. Концентрація холестеролу в крові дорослих людей становить $5,2 \pm 1,2$ ммоль/л і, як правило, збільшується з віком. Перевищення нормальної концентрації холестеролу в крові називають гіперхолестеролемією.

Гіперхолестеролемія часто розвивається внаслідок надлишкового надходження холестерину з їжею, а також вуглеводів і жирів. Гіперкалорійне

харчування - один з найпоширеніших чинників розвитку гіперхолестеролемії, оскільки для синтезу холестеролу необхідні тільки ацетил-КоА, АТФ і NADPH. Всі ці субстрати утворюються при окисненні глюкози і жирних кислот, тому надлишкове надходження цих компонентів їжі сприяє розвитку гіперхолестеролемії. У нормі надходження холестерину з їжею знижує синтез власного холестеролу в печінці, однак з віком ефективність регуляції у багатьох людей знижується.

Правильне харчування протягом всього життя - найважливіший фактор профілактики гіперхолестеролемії. Доведена кореляція між збільшенням концентрації холестеролу в плазмі крові і смертністю від захворювань серцево-судинної системи - інфаркту міокарда та інсульту, які розвиваються в результаті атеросклерозу. Смертність від наслідків лідирує в загальній структурі смертності населення

Сімейна гіперхолестеролемія. Будь-який дефект рецептора ЛПНЩ або білка апоВ-100, взаємодіючого з ним, призводить до розвитку найбільш поширеного спадкового захворювання - сімейної гіперхолестеролемії. При якій ЛПНЩ захоплюються макрофагами шляхом фагоцитозу. Макрофаги, навантажені надлишком холестерину та інших ліпідів, що містяться в ЛПНЩ, відкладаються в шкірі і навіть сухожиллях, утворюючи так звані ксантоми. Холестерин відкладається також і в стінках артерій, утворюючи атеросклеротичні бляшки.

До патологій обміну ліпідів також відносяться ожиріння, хвороба Тея–Сакса (спостерігається накопичення значної кількості ліпідів у лізосомах); хвороба Німана–Піка, яка виникає при генетичному дефекті сфінгомієлінази, що спричиняє накопичення сфінгомієліну у нервовій тканині; хвороба Гоше, що обумовлена генетичним дефектом β -глюкоцереб्रोзидази, яка здійснює гідроліз надлишкового глюкоцереброзиду, утворюючи глюкозу і церамід у лізосомах нейронів. Ця хвороба асоціюється з накопиченням глюкоцереброзиду у нервовій тканині.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	<p>У патогенезі розвитку II типу гіперліпопротеїнемії (сімейна гіперхолестеролемія) провідну роль відіграє дефіцит рецепторів до апобілка ЛПНЩ. Назвіть його:</p> <p>A. Апо В48 B. Апо ВСІ C. Апо В100 D. АпоА1 E. АпоСII</p>	
2.	<p>Хворий на сімейну гіперліпідемію, викликану дефіцитом рецепторів до ЛПНЩ, вживав інгібітор бета-гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази. Цей препарат сприяє:</p> <p>A. Зниженню рівня холестеролу крові B. Підвищенню рівня сквалену в клітинах C. Підвищенню рівня триацилгліцеролів D. Підвищенню активності клітинної ацилхолестеролацилтрансферази E. Зниженню клітинного вмісту бета-ГМГ-КоА</p>	
3.	<p>У робітника хімчистки виявлена жирова дистрофія печінки. Порушення синтезу якої речовини в печінці може привести до даної патології?</p> <p>A. Фосфатидилхоліну B. Холієвої кислоти C. Тристеарину D. Фосфатидної кислоти E. Сечовини</p>	
4.	<p>При обстеженні у хворого виявлено підвищений вміст ліпопротеїнів низької щільності в сироватці крові. Яке захворювання можна очікувати</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>у цього хворого?</p> <p>A. Атеросклероз</p> <p>B. Пошкодження нирок</p> <p>C. Запалення легень</p> <p>D. Гострий панкреатит</p> <p>E. Гастрит</p>	
5.	<p>Скарги та об'єктивні дані дозволяють припустити наявність у хворого запального процесу в жовчному міхурі, порушення колоїдних властивостей жовчі, ймовірність утворення жовчних каменів. Що головним чином може обумовити утворення каменів?</p> <p>A. Холестерин</p> <p>B. Хлориди</p> <p>C. Фосфати</p> <p>D. Урати</p> <p>E. Оксалати</p>	
6.	<p>При обстеженні підлітка, який страждає ксантоматозом, виявлено сімейну гіперхолестеринемію. Концентрація яких ліпопротеїнів значно підвищена в крові при даній патології?</p> <p>A. ЛПНЩ</p> <p>B. ЛПВЩ</p> <p>C. ЛПДНЩ</p> <p>D. Альфа-ліпопротеїнів</p> <p>E. Хіломікрони</p>	
7.	<p>В культурі клітин, отриманих від хворого з лізосомною патологією, виявлено накопичення значної кількості ліпідів в лізосомах. При якому з перелічених захворювань має місце це порушення?</p> <p>A. Хвороба Тея–Сакса</p> <p>B. Хвороба Вільсона–Коновалова</p> <p>C. Подагра</p> <p>D. Фенілкетонурия</p> <p>E. Галактоземія</p>	
8.	Чоловік 70-ти років хворіє	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>атеросклерозом судин нижніх кінцівок та ішемічною хворобою серця. При обстеженні виявлено порушення ліпідного складу крові. Надлишок яких ліпопротеїнів є головною ланкою в патогенезі атеросклерозу?</p> <p>A. Низької щільності B. Хіломікрони C. Високої щільності D. Холестерин E. Проміжної щільності</p>	
9.	<p>Жінка 56–ти років хворіє на атеросклероз судин головного мозку. При обстеженні виявлена гіперліпідемія. Вміст якого класу ліпопротеїнів в сироватці крові цієї хворої найбільш ймовірно буде підвищено?</p> <p>A. Ліпопротеїни низької щільності B. Ліпопротеїни високої щільності C. Хіломікрони D. Холестерин E. Комплекси жирних кислот з альбумінами</p>	
10.	<p>Серед антиатеросклеротичних препаратів, які використовуються з метою профілактики і лікування атеросклерозу, є ловастатин. Він діє шляхом:</p> <p>A. Гальмування біосинтезу холестерину B. Усіма наведеними шляхами C. Стимулювання екскреції холестерину з організму D. Пригнічення всмоктування холестерину в кишечнику E. Активація метаболізму холестерину</p>	
11.	<p>До лікаря звернулася мати з приводу поганого самопочуття</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>дитини – відсутність апетиту, неспокійний сон, дратівливість. При аналізі крові виявилася відсутність ферменту глюкоцереброзидази. Для якої патології це характерно?</p> <p>A. Хвороби Гоше B. Хвороби Помпе C. Хвороби Гірке D. Хвороби Тея–Сакса E. Хвороби Німана–Піка</p>	
12.	<p>Порушення процесів мієлінізації нервових волокон призводить до неврологічних розладів і розумової відсталості. Такі симптоми характерні для спадкових і набутих порушень обміну:</p> <p>A Сфінголіпідів B Фосфатидних кислот C Нейтральних жирів D Холестеролу E Вищих жирних кислот</p>	
13.	<p>У хворого хлопчика 12–ти років вміст холестерину в сироватці крові до 25 ммоль / л. В анамнезі – спадкова сімейна гіперхолістеринемія, причиною якої є порушення синтезу білкових рецепторів до:</p> <p>A. Ліпопротеїнів низької щільності B. Хіломікронів C. Ліпопротеїнів проміжної щільності D. Ліпопротеїнів дуже низької щільності E. Ліпопротеїнів високої щільності</p>	
14.	<p>Стеатоз виникає внаслідок накопичення триацилгліцеролів в гепатоцитах. Одним з механізмів розвитку цього захворювання є зменшення</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>утилізації нейтрального жиру ЛПДНЩ. Які ліпотропні речовини запобігають розвитку стеатозу?</p> <p>A. Метіонін, B6, B12 B. Ізолейцин, B1, B12 C. Валін, B3, B2 D. Аргінін, B2, B3 E. Аланін, B1, PP</p>	
15.	<p>У дівчинки 3-х років із затримкою психічного розвитку діагностовано сфінголіпідоз (хвороба Німана-Піка). Порушення синтезу якої речовини спостерігається при цьому?</p> <p>A. Сфінгомієлінази B. Цераміду C. Сфінгозину D. Гангліозиду E. Глікозилтрансферази</p>	
16.	<p>Спадкова гіперліпопротеїнемія I типу обумовлена дефіцитом ліпопротеїналіпази. Підвищення рівня яких транспортних форм ліпідів навіть натщесерце є характерним?</p> <p>A. Хіломікрони B. ЛПВЩ C. ЛПДНЩ D. ЛПНЩ E. Модифіковані ліпопротеїни</p>	
17.	<p>У дитини двох років спостерігається різке відставання в психомоторному розвитку, зниження слуху і зору, різке збільшення печінки і селезінки. Діагностовано спадкове захворювання Німана-Піка. Який генетичний дефект став причиною даного захворювання?</p> <p>A. Дефіцит сфінгомієлінази B. Дефіцит глюкозо-6-фосфатази</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	С. Дефіцит кислої ліпази	
	Д. Дефіцит аміло-1,6-глюкозидази	
	Е. Дефіцит ксантиноксидази	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

Базова тема 5:

МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ ТА ПРОСТИХ БІЛКІВ

1. ТЕМА: Перетравлення простих білків у шлунково-кишковому тракті. Загальні шляхи катаболізму амінокислот. Глюкогенні та кетогенні амінокислоти

2.ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Перетравлювання білків у шлунково-кишковому тракті

Загальна добова потреба у білках дорослої людини становить 80–100 г, з них половина має бути тваринного походження.

Білки різних харчових продуктів нерівноцінні за своїм біологічним значенням, що залежить, головним чином, від вмісту в них незамінних амінокислот. Чим ближчі білки їжі за своїм амінокислотним набором до складу білків тканин людини, тим вища їх харчова цінність. Білки, котрі містять усі незамінні для людини амінокислоти, характеризуються як *повноцінні*, а білки, в яких представлені не всі незамінні амінокислоти – як *неповноцінні*.

Дефіцит надходження з їжею хоча б однієї незамінної амінокислоти протягом тривалого часу супроводжується негативним азотистим балансом організму.

У нормі весь процес перетравлювання білків у травному каналі триває в середньому 8–12 годин після вживання їжі. Цей час залежить від кулінарної обробки їжі, природи білка, динаміки секреції травних соків і, особливо, від активності ферментів. Краще перетравлюються білки таких продуктів, як

молоко, м'ясо, сир. Погано перетравлюються і засвоюються такі білки м'яса, як кератин, колаген та деякі інші білки сполучної тканини.

Перетравлювання білків - це ферментативний процес гідролізу, який відбувається за допомогою протеаз або пептидаз, які є підкласом гідролітичних ферментів, що атакують пептидні зв'язки.

Ці протеолітичні ферменти утворюються в неактивній формі (у вигляді проферментів або зимогенів) та активуються шляхом часткового протеолізу, тобто гідролізом одного пептидного зв'язку з подальшим відщепленням від проферменту інгібіторного *N*-кінцевого пептиду.

Місце синтезу проферментів (слизова оболонка травного каналу й екзокринна частина підшлункової залози) і місце їх активації (порожнина шлунка, порожнина тонкої кишки) просторово відокремлені.

Відповідно до місця дії на молекули субстрату протеолітичні ферменти розподіляють на екзопептидази та ендопептидази.

Протеази, або пептидази, які гідролізують пептидний зв'язок у кінцевої амінокислоти, називають *екзопептидазами*. До них належать *амінопептидази*, що відщеплюють останню амінокислоту з *N*-кінця білкової молекули, та *карбоксіпептидази*, які гідролізують пептидний зв'язок з *C*-кінця молекули білка, а також ди- та трипептидази, що розщеплюють дипептиди та трипептиди.

Пептидні зв'язки, що розташовані на відстані від кінців молекули білка, гідролізують *ендопептидази*: *пепсин*, *трипсин*, *хімотрисини*, *еластаза*. У залежності від наявності в їх активних центрах амінокислот серину, цистеїну та інших, розрізняють серинові протеази, цистеїнові протеази та інші.

Протеази характеризуються відносною специфічністю, тобто вони розщеплюють усі білки, але кожен з цих ферментів переважно гідролізує пептидні зв'язки лише між певними амінокислотами (рис. 49).

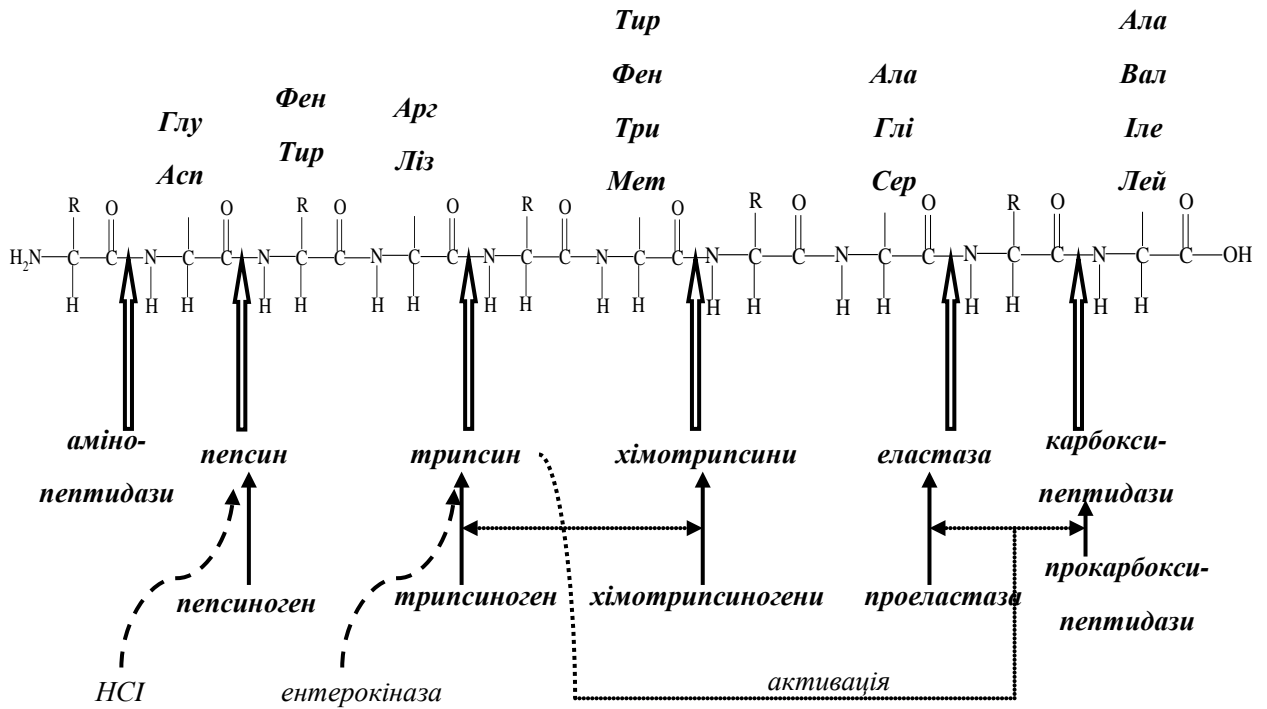


Рис. 49. Специфічність дії травних протеаз.

Перетравлювання білків у шлунку

Обгорткові клітини слизової оболонки шлунка виробляють хлоридну кислоту, а головні клітини виробляють і секретують пепсиноген – попередник активного **пепсину**. Завдяки наявності хлоридної кислоти шлунковий сік має кислу реакцію. Загальна кількість шлункового соку, що виділяється за добу становить у середньому 2,5 л.

Секреція обгорткових клітин стимулюється гістаміном і групою гормонів – гастринів. Соляна кислота виконує в процесі травлення ряд важливих функцій. Вона денатурує білки тих харчових продуктів, які не зазнали термічної обробки в процесі приготування їжі; соляна кислота сприяє їх набухання, збільшуючи поверхню, а отже, площу контакту з ферментами. Під впливом соляної кислоти пепсиноген (М.м. 40000) перетворюється в активний пепсин (М.м. 32700) внаслідок відщеплення N-кінцевого пептиду. І нарешті, соляна кислота має бактерицидні властивості, а також сприяє евакуації їжі зі шлунка.

Пепсин є ендопептидазою і швидко гідролізує в білках пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами ароматичних амінокислот (фенілаланіну, тирозину), а також триптофану.

З огляду на те, що їжа у шлунку перебуває обмежений час, вважають, що *in vivo* пепсин гідролізує білки їжі в основному до суміші поліпептидів різного ступеня складності, які отримали назву пептонів.

Зі слизової шлунка людини, поряд із пепсином, був виділений ще один протеолітичний фермент – *гастриксин* або пепсин С.

Пепсин і гастриксин виявляють максимальну каталітичну активність при різних значеннях рН: пепсин – при рН = 1,5–2,0, а гастриксин – при рН = 3,0–5,0.

У разі тривалого вживання рослинної їжі, небагатої на білки, виділяється відносно менше НСІ, підвищується значення рН у шлунковому соку, що створює сприятливіші умови для дії гастриксину, ніж пепсину. І навпаки, за умов багатої на білки їжі (м'ясні, рибні продукти, а також бобові) утворюється шлунковий сік із великим вмістом соляної кислоти і, отже, з нижчим значенням рН, що сприяє прояву дії пепсину.

Хімозин, або сичужний фермент, є досить активним у дітей. Він каталізує відщеплення пептиду від білка молока казеїногену, перетворюючи його в казеїн. Останній, взаємодіючи з солями кальцію, котрі завжди присутні у молоці, утворює слабкорозчинний казеїнат кальцію (сир). Сир досить довгий час затримується у шлунку, що сприяє його більш повному розщепленню пепсином.

У дорослих людей, які звичайно вживають змішану їжу, хімозин, як правило, малоактивний або зовсім відсутній, і перетворення казеїногену в казеїн відбувається під впливом пепсину.

Перетравлювання білків у тонкому кишечнику

Вміст шлунка надходить у дванадцятипалу кишку та інші відділи тонкого кишечника, де на нього діє комплекс протеолітичних ферментів, які

синтезуються у підшлунковій залозі і слизовій оболонці тонкого кишечника. Підшлункова залоза синтезує і секретує лужну рідину, що містить неактивні попередники протеаз, а саме *трипсиноген*, три *хімотрипсиногена*, *прокарбоксіпептидази А і В* і *проеластазу*. Під впливом ферменту кишечника *ентерокінази* трипсиноген специфічно і швидко перетворюється в активний трипсин. Трипсин, утворений з трипсиногену, є активатором інших неактивних проферментів (зимогенів), перетворюючи їх у відповідні активні форми.

Лужний панкреатичний сік нейтралізує кислий вміст, що надходить зі шлунка, і забезпечує слабколужне середовище, оптимальне для гідролітичної дії панкреатичних ферментів, кожен з яких має свою специфічність. *Трипсин* гідролізує пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами аргініну і лізину. *Хімотрипсини* найбільш активні стосовно пептидних зв'язків, утворених карбоксильними групами фенілаланіну, тирозину і триптофану. *Карбоксіпептидаза А* (цинковмісний фермент) швидко відщеплює С-кінцеві амінокислотні залишки з ароматичними або аліфатичними боковими ланцюгами. *Карбоксіпептидаза В* діє тільки на пептиди, що мають на С-кінці залишки аргініну або лізину.

Екстракти слизової кишечника містять групу ферментів – *амінопептидаз*. Ці ферменти під час дії на поліпептидні ланцюги по чергово звільняють N-кінцеві амінокислоти.

Слизова кишечника містить також *дипептидази*, наприклад активовану Co^{2+} або Mn^{2+} *гліцилгліцин-дипептидазу*, яка, разом з тим, не впливає на трипептид гліцилгліцилгліцин.

На завершальному етапі розщеплення білків важливу роль відіграють мікроелементи Zn, Mn, Mg, Co, підвищуючи активність пептидаз.

У нормі в підшлунковій залозі не відбувається активація зимогенів завдяки наявності інгібітора трипсину, який утворює з ферментом дуже міцний комплекс. Це необхідно для захисту секреторних клітин підшлункової залози від ауто перетравлення. Передчасна активація

проферментів у секреторних клітинах відбувається при патологічних станах (гострому панкреатиті). Для попередження нападів гострого панкреатиту призначають інгібітор трипсину трасилол (контрикал, гордокс).

Всмоктування амінокислот із кишечника

Всмоктування амінокислот відбувається, головним чином, у тонкому кишечнику. Механізм всмоктування амінокислот являє собою складний біологічний процес, в якому поєднуються фільтрація, осмос, дифузія і активна всмоктувальна дія ворсинок. Однак головним є трансмембранний транспорт за допомогою спеціальних білків-переносників, котрий потребує витрат енергії. Це **активний транспорт**, який здійснюється проти градієнта концентрації амінокислот. Для здійснення цього транспорту використовується енергія метаболічних процесів, переважно резервована в АТФ.

Наступний механізм одержав назву ***γ-глутамільного циклу***. У функціонуванні *γ*-глутамільного циклу провідну роль відіграє мембранозв'язаний фермент *γ*-глутамілтрансфераза, який каталізує реакцію переносу глутамінільного залишку глутатіона на амінокислоту, яка транспортується. При цьому акцепторами *γ*-глутамінільної групи можуть бути всі амінокислоти, за винятком проліну.

Крім того, амінокислоти конкурують одна з одною за відповідні ділянки зв'язування. Так, всмоктування лейцину (якщо він присутній у відносно високих концентраціях) зменшує всмоктування ізолейцину і валіну. Ця система транспорту амінокислот функціонує в кишечнику, мозку, нирках.

Гниття білків у кишечнику

У процесі перетравлювання у шлунку і тонкому кишечнику основна маса білків розщеплюється і всмоктується переважно у вигляді амінокислот. Проте частина білків сухожиль, апоневрозів шкіри, які важко

перетравлюються, і деяка кількість вільних амінокислот надходять у товсту кишку.

При багатьох захворюваннях, особливо у разі кишкових інфекцій, перетравлювання і всмоктування білків погіршується, тому більшість їх потрапляє у товстий кишечник. Залежно від кількості харчових продуктів і стану апарату травлення кількість нерозщеплених білків може складати від 2–3 до 5–10%, а іноді й більше.

Товстий кишечник населений мікроорганізмами, які використовують харчові амінокислоти для свого росту. Вони мають ферментні системи, що каталізують різноманітні перетворення харчових білків і вільних амінокислот (гідроліз, окиснення, відновлення, дезамінування, декарбоксилювання, деметилювання). Через це в товстому кишечнику створюються оптимальні умови для утворення отруйних продуктів розпаду амінокислот, а також нетоксичних для організму сполук – спиртів, жирних кислот, кетокислот, гідроксикислот та ін. Усі ці перетворення амінокислот, які зумовлені діяльністю мікроорганізмів кишечника, одержали загальну назву: **гниття білків у кишечнику**.

У процесі поступового і глибокого розпаду сірковмісних амінокислот (цистину, цистеїну і метіоніну) в кишечнику утворюються сірководень (H_2S) і метилмеркаптан (CH_3SH).

Диамінокислоти зазнають процесу декарбоксилювання з утворенням амінів. Два з них – путресцин і кадаверин – давно відомі через їх неприємний запах. Путресцин (putrificatio – гниття, лат.) – утворюється при декарбоксилюванні орнітину, а кадаверин (cadaver – труп, лат.) – при декарбоксилюванні лізину.

Із циклічних амінокислот тирозину і триптофану за послідовного руйнування їх бічного ланцюга в результаті реакції декарбоксилювання, дезамінування, а потім і деметилювання утворюються токсичні продукти: крезол і фенол – із тирозину, скатол та індол – із триптофану

Після всмоктування ці продукти через ворітну вену надходять у печінку, де знешкоджуються шляхом утворення нетоксичних парних сполук із сірчаною або глюкуроною кислотами.

Як приклад нижче наведено механізм знешкодження індолу (рис. 50).

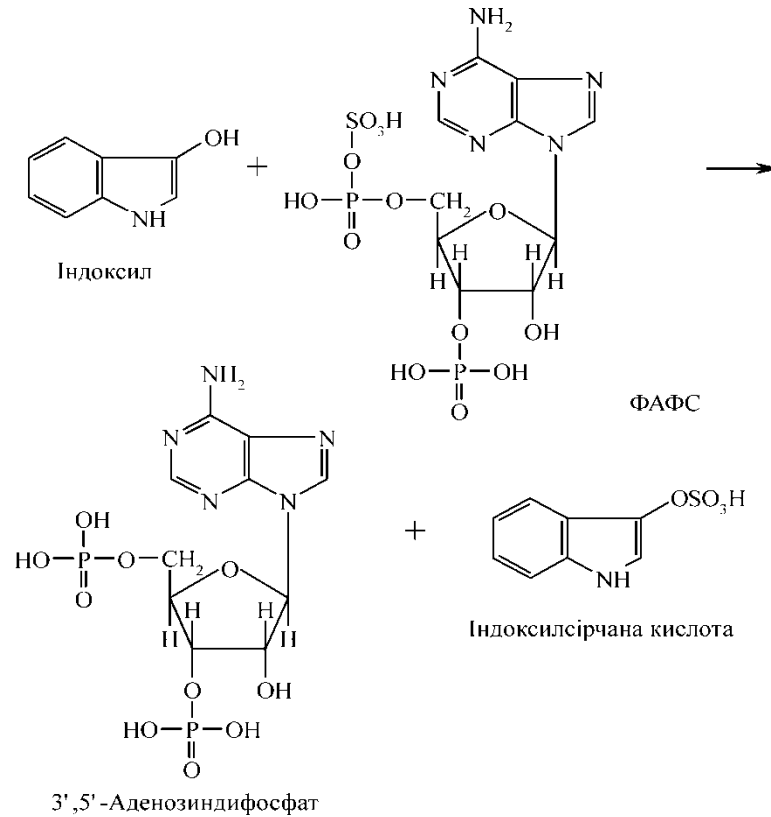


Рис. 50. Знешкодження індолу

Таким чином, індол зв'язується у вигляді ефіру сірчаної кислоти, калієва або натрієва сіль якої отримала назву *тваринного індикану* (рис. 50). Останній виводиться із сечею.

Обмін амінокислот

Джерелом вільних амінокислот в організмі є екзогенні білки, що надходять з їжею; білки власних тканин, амінокислоти, які синтезуються в реакціях проміжного обміну (замінні). Депонування амінокислот в тканинах організму не відбувається.

Загальний вміст вільних амінокислот у крові коливається в межах 4-6 мг%, однак процентний вміст окремих амінокислот неоднаковий. Це пояснюється особливостями використання даних амінокислот у тканинах. Аланін є головною глікогенною амінокислотою. Більша частина глутамату і глутаміну в нирковій та м'язовій тканинах перетворюється на аланін. Швидкість синтезу глюкози в печінці людини з аланіну є найвищою у порівнянні з використанням у цьому процесі інших глікогенних амінокислот.

Глутамін є головним продуктом утилізації аміаку в нервовій тканині, з іншого боку глутамін служить донором аміногрупи в синтетичних процесах інших тканин організму людини. Аланін і глутамін секретуються в кров, головним чином, м'язами. Нирки продукують у великій кількості серин. Амінокислоти з розгалуженим бічним радикалом, а також частково валін, секретуються м'язами і активно використовуються печінкою і головним мозком.

На рис. 51 представлені всі можливі шляхи утворення та використання амінокислот, що визначають їх пул у крові:

Обмежування кількості білків у харчовому раціоні призводить до зниження пулу вільних амінокислот в крові людини. Це в свою чергу призводить до порушень у специфічних шляхах амінокислот (наприклад, утворення нейромедіаторів з вільних амінокислот), до порушень у синтезі м'язових білків та білків печінки (наприклад, альбумінів). Тому спостерігається зменшення маси тіла, погіршення фізичного стану та розумової діяльності, з'являються набряки.

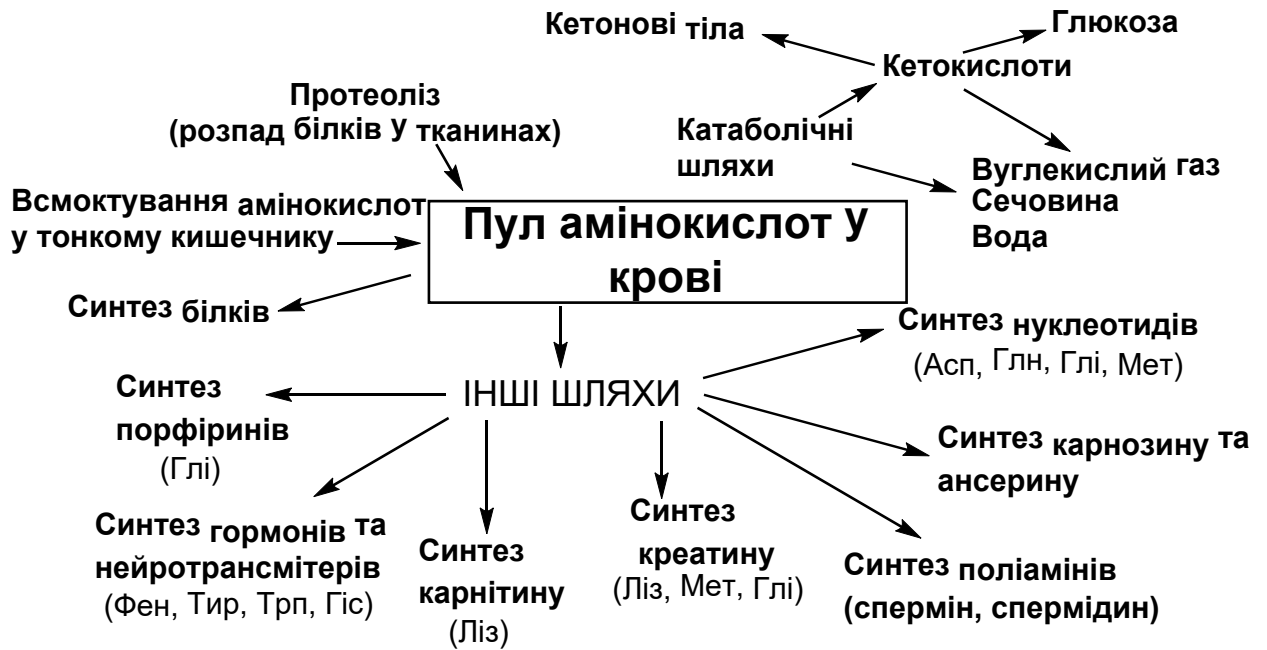


Рис. 51 Основні шляхи обміну амінокислот в організмі людини

Загальні шляхи обміну амінокислот

Незважаючи на те, що для кожної амінокислоти існують спеціальні шляхи обміну, вони можуть підлягати перетворенням, характерним для всіх амінокислот. До подібних загальних шляхів катаболізму відносяться трансамінування, трансдезамінування, пряме дезамінування і декарбоксілювання (рис. 52).



Рис. 52 Катаболічні шляхи обміну амінокислот в організмі людини

Дезамінування амінокислот

Дезамінування – це процес видалення аміногрупи зі структури амінокислоти з утворенням вільного аміаку. У живих організмах існує кілька видів дезамінування.

Для організму людини характерним є окислювальне дезамінування.

Реакції дезамінування дозволяють утворити з амінокислот кетокислоти, які включаються до загальних шляхів катаболізму, або можуть бути використані в глюконеогенезі.

Трансамінування амінокислот

В процесі трансамінування відбувається перенесення аміногрупи амінокислоти на кетокислоту з утворенням нової амінокислоти і кетокислоти. Реакції трансамінування характерні для всіх амінокислот, за винятком лізину і треоніну. Ферменти, які каталізують даний тип реакцій, називають амінотрансферазами або трансаміназами. Вони проявляють групову специфічність. Коферментами амінотрансфераз є піридоксальфосфат (ПАЛФ) та піридоксамінфосфат (ПAMФ) – похідні вітаміну B₆.

Реакції трансамінування відіграють важливу роль у метаболізмі амінокислот, так як вони використовуються:

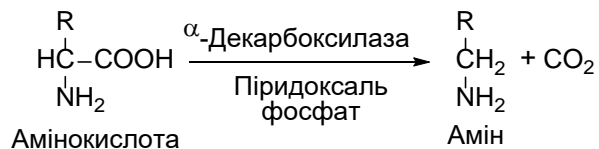
- для утворення замінних амінокислот з відповідних альфа-кетокислот;
- у якості першої стадії процесу трансдезамінування (непрямого дезамінування) амінокислот, для яких неможливе пряме дезамінування; при цьому акцептором аміногрупи виступає переважно alpha-кетоглутарат.
- як шлях утворення кетокислот, необхідних для глюконеогенезу, циклу Кребса;
- як шлях розпаду амінокислот з метою отримання енергії для клітини.

Визначення активностей аланін- та аспаратамінотрансфераз в сироватці крові служить важливим інструментом у діагностиці та оцінці результатів лікування інфаркту міокарда, гепатитів, у тому числі токсичних

уражень печінки промисловими отрутами: хлороформом, чотирихлористим вуглецем тощо.

Декарбоксілювання амінокислот

Декарбоксілювання – це реакція видалення карбоксильної групи зі структури амінокислоти у вигляді діоксиду вуглецю (CO₂). α -Декарбоксилази містять кофермент піридоксальфосфат. Механізм реакції включає утворення шиффових основ при взаємодії піридоксальфосфату і амінокислоти з наступним відщепленням карбоксильної групи у вигляді CO₂ та утворенням органічного біогенного аміну. Рівновага реакції сильно зміщена вправо:



З **глутамінової кислоти** при α -декарбоксілюванні утворюється **гамма-аміномасляна кислота (ГАМК)**, яка є медіатором гальмування в ЦНС.

При декарбоксілюванні **гістидину** утворюється **гістамін**, який має судинорозширювальний ефект на кровоносні судини, стимулює шлункову секрецію, приймає участь у розвитку запальних процесів і алергічних реакцій організму.

В обміні **тироzinу** α -декарбоксілювання використовується для утворення в нервовій тканині нейромедіатора **дофаміну**. У мозковій речовині надниркових залоз дофамін є попередником у синтезі гормонів-катехоламінів (**адреналіну, норадреналіну**), а в пігментних клітинах (меланоцитах) – попередником пігменту **меланіну**.

Декарбоксілювання **5-окситриптофану** призводить до утворення **серотоніну** (5-окситриптаміну), який проявляє потужну судинозвужувальну дію, бере участь у регуляції артеріального тиску, регуляції швидкості клубочкової фільтрації, в стимуляції м'язового скорочення. В епіфізі серотонін перетворюється за рахунок ацетилювання та метилювання у

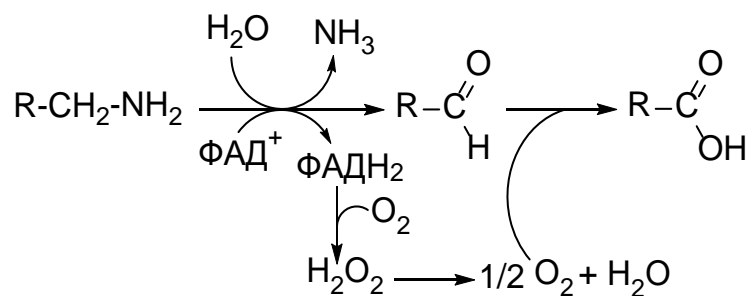
мелатонін – гормон, що регулює біоритми людини. Пряме α -декарбоксілювання триптофану дає утворення триптаміну, який в ЦНС має функцію нейромедіатора.

Перетворення цистеїну на таурин включає реакцію декарбоксілювання. Таурин в печінці використовується у кон'югації з жовчними кислотами, а у нервовій системі виконує роль нейромедіатора.

Декарбоксілювання амінокислот при гнитті білків в товстому кишечнику під дією ферментів бактерій призводить до утворення токсичних амінів (з лізину утворюється кадаверин, з орнітину –путресцин, з валіну – ізобутиламін), які в подальшому знешкоджуються у печінці.

Детоксикація біогенних амінів

Детоксикація біогенних амінів пов'язана з їх окислювальним дезамінуванням під дією моноамінооксидаз (МАО). Процес незворотній і протікає за наступною схемою:



Органічні кислоти, які утворюються на останньому етапі, видаляються з організму переважно з сечею.

Доля карбонового скелету амінокислот

Після відщеплення аміногрупи безазотисті залишки усіх двадцяти амінокислот надалі можуть перетворюватися лише на п'ять продуктів: ацетил-КоА, α -кетоглутарат, сукциніл-КоА, фумарат, оксалоацетат, які потім вступають в цикл лимонної кислоти і підлягають аеробному окисленню з утворенням CO_2 , H_2O і виділенням енергії.

При цьому карбонові скелети 10 амінокислот при розпаді утворюють ацетил-КоА: п'ять з них (Ала, Глі, Сер, Тре, Цис) розщеплюються до ацетил-КоА через піруват, а інші п'ять (Фен, Тир, Трп, Ліз, Лей) – через ацетоацетил-КоА.

П'ять амінокислот (Арг, Гіс, Про, Глн, Глу) утворюють alpha-кетоглутарат; три (Іле, Вал, Мет) – сукциніл-КоА; дві (Асп, Асн) – оксалоацетат; дві інші (Фен, Тир) – фумарат.

П'ять амінокислот, які розщеплюються з утворенням ацетоацетил-КоА, називають кетогенними. У печінці вони можуть бути використані в якості попередників кетонних тіл. Інші 15 амінокислот, які розпадаються з утворенням пірувату, сукциніл-КоА, оксалоацетату, alpha-кетоглутарату відносяться до глюкогенних. Однак, чіткої межі між кетогенними і глюкогенними амінокислотами не існує, оскільки тирозин, фенілаланін, лейцин, триптофан, лізин належать одночасно як до одної так і до іншої групи. Істинно кетогенною амінокислотою являється тільки лейцин.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	У жінки 35-ти років, яка протягом 3 місяців обмежувала кількість продуктів у харчовому раціоні, спостерігається зменшення маси тіла, погіршення фізичного стану та розумової діяльності, з'явилися набряки. Дефіцит яких харчових речовин міг призвести до таких змін? А. Жирів В. Мікроелементів С. Білків D. Вуглеводів E. Вітамінів	
2.	Хворого з явищами енцефалопатії госпіталізували в неврологічний стаціонар і	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>виявили кореляцію між наростанням енцефалопатії і речовинами, які надходять з кишечника в загальний кровотік. Яка сполука, що утворюється в кишечнику, може бути причиною такого стану?</p> <p>A. Ацетоацетат B. Індол C. Бутират D. Біотин E. Орнітин</p>	
3.	<p>У жінки 45-ти років має місце недостатність секреції ферменту Ентерокіназа. Порушення якої травної функції може викликати дефіцит Ентерокінази?</p> <p>A. Гідроліз білків B. Всмоктування вітамінів C. Гідроліз вуглеводів D. Гідроліз жирів E. Всмоктування жирів</p>	
4.	<p>Порушення процесів розщеплення білків у тонкому кишечнику обумовлено порушеннями активності трипсину і хімотрипсину. Від наявності якого чинника залежить активність цих ферментів?</p> <p>A. Ентерокіназа B. Соляна кислота C. Пепсин D. Жовчні кислоти E. Солі Na⁺</p>	
5.	<p>Для попередження нападів гострого панкреатиту лікар призначив трасилол (контрикал, гордокс), який є інгібітором:</p> <p>A. Трипсину B. Еластази C. Карбоксипептидази D. Гастринину E. Хімотрипсину</p>	
6.	До лікаря звернулася жінка, що	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>на протязі довгого часу дотримувалась вегетаріанства. Під час обстеження виявили негативний азотистий баланс. Який з факторів, найбільш вірогідно, міг призвести до цього?</p> <p>A. Недостатня кількість білків в раціоні</p> <p>B. Надлишкова кількість жиру в раціоні</p> <p>C. Зниження інтенсивності метаболічних процесів в організмі</p> <p>D. Недостатня кількість жиру в раціоні</p> <p>E. Недостатнє вживання клітковини</p>	
7.	<p>При захворюванні підшлункової залози порушується утворення та секреція трипсину. Перетравлювання яких речовин буде порушено?</p> <p>A. Білків</p> <p>B. Ліпідів</p> <p>C. Вуглеводів</p> <p>D. Нуклеїнових кислот</p> <p>E. Фосфоліпідів</p>	
8.	<p>При обстеженні чоловіка 45 років, який тривалий час перебуває на вегетаріанській рослинній дієті, виявлено негативний азотистий баланс. Яка особливість раціону стала причиною цього?</p> <p>A. Недостатня кількість білків</p> <p>B. Надлишкова кількість води</p> <p>C. Недостатня кількість жирів</p> <p>D. Недостатня кількість вітамінів</p> <p>E. Надлишкова кількість вуглеводів</p>	
9.	<p>У жінки 30 років виявлена недостатність зовнішньо</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>секреторної функції підшлункової залози. Гідроліз яких поживних речовин буде порушений?</p> <p>A. Білки, жири та вуглеводи B. Жири та вуглеводи C. Білки D. Білки та жири E. Білки та вуглеводи</p>	
10.	<p>До лікарні швидкої допомоги доставили дитину 7-ми років в стані алергічного шоку, який розвинувся після укусу оси. В крові підвищена концентрація гістаміну. В результаті якої реакції утворюється цей амін?</p> <p>A. Декарбоксілювання B. Гідроксильовання C. Дегідрування D. Дезамінування E. Відновлення</p>	
11.	<p>У хворого з діагнозом злоякісного карціноїду різко підвищений вміст серотоніну в крові. Оберіть амінокислоту, з якої може утворюватися даний біогенний амін:</p> <p>A. Триптофан B. Аланін C. Лейцин D. Треонін E. Метіонін</p>	
12.	<p>Клітину лабораторної тварини піддали надмірному рентгенівському опроміненню. У результаті утворились білкові фрагменти в цитоплазмі. Які органели клітини візьмуть участь у їх утилізації?</p> <p>A. Лізосоми B. Комплекс Гольджі C. Рибосоми D. Ендоплазматичний ретикулум</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	Е Клітинний центр	
13.	<p>У клініку госпіталізовано хворого з діагнозом карциноїду кишечника. Аналіз виявив підвищену продукцію серотоніну, який утворюється з амінокислоти триптофан. Який біохімічний механізм лежить в основі даного процесу?</p> <p>А. Декарбоксілювання В. Дезамінування С. Мікросомальне окиснення D. Трансамінування Е. Утворення парних сполук</p>	
14.	<p>При декарбоксілюванні глутамату у ЦНС утворюється медіатор гальмування. Назвіть його:</p> <p>А. ГАМК В. Глутатіон С. Гістамін D. Серотонін Е. Аспарагін</p>	
15.	<p>У ході катаболізму гістидину утворюється біогенний амін, що має потужну судинорозширюючу дію. Назвіть його:</p> <p>А. Гістамін В. Серотонін С. ДОФА D. Норадреналін Е. Дофамін</p>	
16.	<p>Під час голодування м'язові білки розпадаються до вільних амінокислот. В який процес найімовірніше будуть втягуватися ці сполуки за таких умов?</p> <p>А. Глюконеогенез у печінці</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	В. Глюконеогенез у м'язах С. Синтез вищих жирних кислот D. Глікогеноліз E. Декарбоксилування	
17.	Фармакологічні ефекти антидепресантів пов'язані з блокуванням (інгібуванням) ними ферменту, який каталізує розпад таких біогенних амінів, як норадреналін і серотонін в мітохондріях нейронів головного мозку. Який фермент бере участь у цьому процесі? A. Моноамінооксидаза B. Трансаміназа C. Декарбоксилаза D. Пептидаза E. Ліаза	
18.	Відомо, що в метаболізмі катехоламінових медіаторів особлива роль належить ферменту моноамінооксидазі (MAO). Яким шляхом цей фермент інактивує ці медіатори (норадреналін, адреналін, дофамін)? A. Окисне дезамінування B. Приєднання аміногрупи C. Видалення метильної групи D. Карбоксилювання E. Гідроліз	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

1. ТЕМА: Шляхи утилізації амоніаку в організмі. Обмін окремих амінокислот. Молекулярні патології обміну амінокислот.

2.ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Шляхи утворення аміаку в організмі

Основними шляхами утворення аміаку в організмі є:

- 1) дезамінування амінокислот;
- 2) дезамінування біогенних амінів;
- 3) дезамінування пуринових і піримідинових основ;
- 4) дезамінування амідів амінокислот (аспарагіну і глутаміну).

Аміак токсичний для організму. Особливо чутлива до нього центральна нервова система. При надлишковому накопиченні аміаку в організмі можуть виникати важкі функціональні розлади з боку ЦНС: збудження, пригнічення дихання, поява судом. Вміст аміаку в крові людини не має перевищувати більше ніж 60 мкмоль/л. Концентрація аміаку близько 3 ммоль/л є летальною для тварин (досліди на кролях).

У процесі еволюції виникли спеціальні механізми знешкодження аміаку. У більшості тварин аміак спочатку перетворюється в нетоксичну сполуку і в такому вигляді переноситься кров'ю від периферичних тканин до печінки або нирок.

Основні шляхи знешкодження аміаку:

- утворення амідів амінокислот (аспарагіну і глутаміну);
- відновне амінування α -кетоглутарату;
- біосинтез сечовини;
- утворення амонійних солей.

Шляхи утилізації аміаку асоційовані з типом тканини (рис. 53):

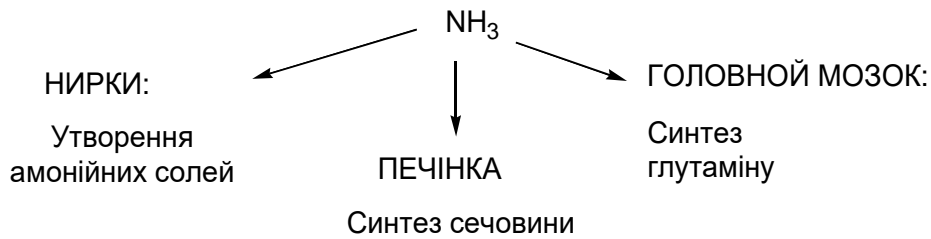
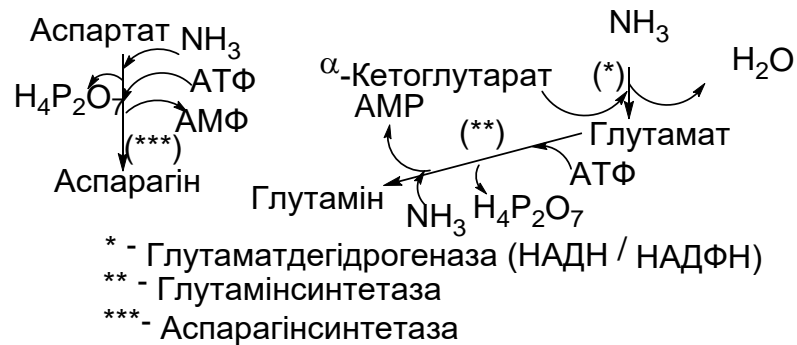
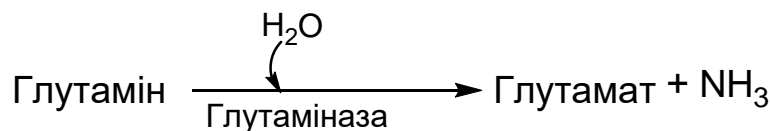


Рис. 53. Шляхи утилізації аміаку.

Особливо активну участь у знешкодженні аміаку у тканинах мозку приймає глутамінова або аспарагінова кислота при дії відповідних синтетаз. Частина аміаку, що вивільняється, зв'язується з α -кетоглутаровою кислотою у процесі відновного амінування, завдяки оборотності глутаматдегідрогеназної реакції:



Аміди, що утворюються, (глутамін, аспарагін) представляють собою транспортну форму аміаку в організмі. Кровотоком вони можуть бути доставлені в печінку, або в ниркову тканину, де відбувається їх гідроліз під дією глутамінази, або аспарагінази з утворенням, відповідно, глутамату або аспартату та аміаку:



У печінці аміак утилізується в орнітиновому циклі з утворенням сечовини. У нирках аміак, що утворився, нейтралізує кислі метаболіти крові з утворенням амонійних солей – це один із шляхів підтримання нирками кислотно-основної рівноваги крові.

Особливу роль в перенесенні аміаку з м'язів грає аланін, що бере участь в глікозо-аланіновому циклі. У першій реакції цього циклу аміак, що утворюється в м'язах, включається в структуру α -кетоглутарату під дією глутаматдегідрогенази в результаті чого утворюється глутамат. Глутамат є донором аміногрупи для пірувату – продукту гліколізу; реакцію перенесення аміногрупи на піруват каталізує аланінамінотрансфераза. Аланін виходить з м'язових клітин у кров і досягає печінки. У гепатоцитах аланінамінотрансфераза каталізує трансамінування аланіну з утворенням знову глутамату і пірувату. Глутамат під дією глутаматдегідрогенази печінки знову може перетворюватися на α -кетоглутарат та аміак, який знешкоджується в орнітиновому циклі шляхом синтезу сечовини.

Орнітиновий цикл

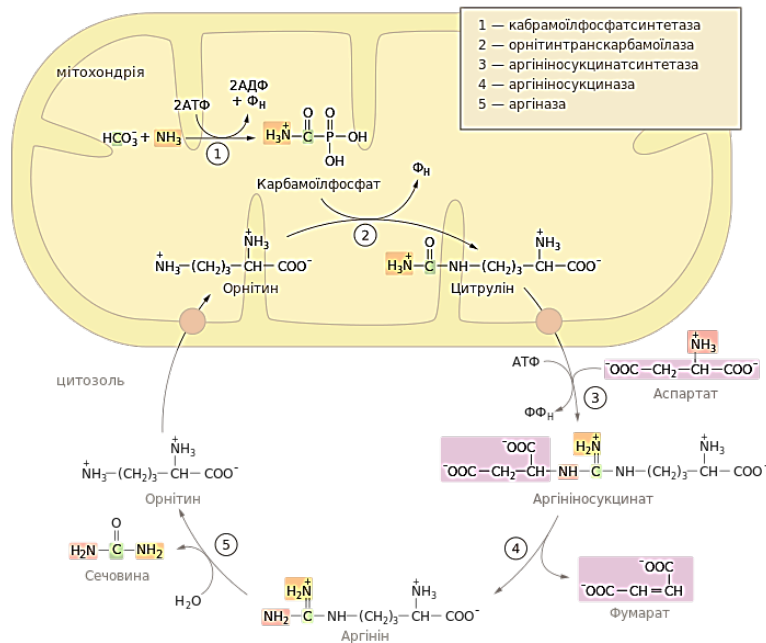


Рис. 54. Орнітиновий цикл.

Початковою реакцією цього циклу (рис. 54) є синтез карбамойлфосфату. Карбамойлфосфатсинтетаза (1), локалізована в матриксі мітохондрій, є алостеричним ферментом синтезу сечовини: його активність підвищується тільки в присутності N-ацетилглутамату. Цитозольна ізоформа

даного ферменту не регулюється даною речовиною. Карбамоїлфосфат є макроергічною сполукою.

Орнітинкарбамоїлфосфаттрансфераза (2) здійснює перенесення і включення фрагменту карбамоїлу до структури орнітину, в результаті чого утворюється цитрулін. У цитруліні (до його взаємодії з аспарагіновою кислотою) відбувається внутрішньомолекулярна ізомеризація, і тільки потім утворюється аргініносукцинат під дією аргініносукцинатсинтетази (3). Аргініносукцинат в наступній реакції, що каталізується ліазою (4), руйнується до фумарату і аргініну, який під дією аргінази (5) печінки руйнується до сечовини і орнітину.

Фумарат використовується в циклі трикарбонових кислот для регенерації оксалоацетату, який шляхом трансамінування з глутаматом знову перетворюється на аспартат. Таким чином, реакції перетворення фумарової кислоти являють собою ланку, що зв'язує цикл сечовини з циклом лимонної кислоти. Реакції (1) і (2) локалізовані в матриксі мітохондрій. Транспорт іонів бікарбонату і амонію, орнітину і цитруліну через мембрани мітохондрій здійснюють спеціальні білки-переносники.

Синтез сечовини є необоротним циклічним процесом у якому постійно відбувається регенерація орнітину з енергетичними витратами: 3 моль АТФ у розрахунку на 1 моль сечовини, що утворюється.

Основним постачальником АТФ є процес окисного фосфорилування, локалізований у мітохондріях печінки.

При безбілковій дієті екскреція сечовини із сечею становить лише 60% азотистих сполук, представлених в хімічному складі сечі (80% при збалансованій дієті), активність ферментів орнітинового циклу при цьому знижена.

При дієті, яка містить високий рівень білків (більше 100 г на добу) і при голодуванні, активність ферментів орнітинового циклу підвищена.

Сечовина надходить з гепатоцитів в кровоносне русло і виділяється з організму з сечею. Синтетичні шляхи організму людини не використовують

сечовину в якості вихідного субстрату. Однак, помилково вважати сечовину інертним кінцевим продуктом азотистого обміну. Вона має певну біологічну активність, виступаючи в ролі важливого водорозчинного антиоксиданту. Проявляючи антиоксидантні властивості, сечовина попереджає ушкодження мембранних ліпідів активними радикалами: похідними кисню (супероксид-аніон, синглетний кисень, гідроперекисний радикал) і органічними радикалами типу RO-O•.

Генетичні дефекти ферментів орнітинового циклу

- Гіперамоніємія типу I виникає при порушенні синтезу карбамоїлфосфатсинтетази
- Гіперамоніємія типу II розвивається при порушенні синтезу орнітинкарбамоїлфосфаттрансферази
- Цитрулінемія і цитрулінурія виникають при недостатності в печінці аргініносукцинатсинтетази
- Аргініносукцинатна ацидемія спостерігається у хворих при дефіциті аргініносукцинатліази
- Гіпераргінінемія і аміноацидурія з високим вмістом аргініну в сечі виникає при порушенні синтезу аргінази печінки.

Найбільш важкими захворюваннями є перші два генетичних порушення. Дані патології діагностують у новонароджених в перший тиждень після народження. У новонародженого з дефіцитом карбамоїлфосфатсинтетази спостерігаються: епізодична енцефалопатія, конвульсії, атаксія. Крім цього, у дитини спостерігається блювота після годування, можливе виникнення летаргії. При безбілкової дієті дитини смертельний кінець неминучий у перший тиждень життя. За відсутності терапевтичної корекції стану у хворої дитини розвивається розумова відсталість, так як до першого року життя у неї відбувається серйозне ураження тканин головного мозку. Даний патологічний стан супроводжується зниженням спорідненості ферментів до тіамініпрофосфату,

тому, разом з іншими медикаментами, хворій дитині призначають терапевтичні дози тіаміну.

Вміст сечовини в плазмі крові здорових дорослих людей коливається в межах 3,3-6,6 ммоль/л. Даний показник плазми крові є найбільш важливим для оцінки стану азотистого обміну тканин організму людини. Зниження вмісту сечовини в крові спостерігається у пацієнтів із захворюваннями печінки: хронічних гепатитах, цирозі печінки.

При нормальній функції нирок сечовина практично повністю екскретується з організму і становить 333-583 ммоль/добу в сечі здорових людей.

Особливості обміну фенілаланіну та тирозину в організмі людини

В тканинах здорової людини 90% фенілаланіну перетворюється на тирозин, завдяки дії ферменту **фенілаланін-4-монооксигенази** (інша назва – фенілаланінгідроксилаза) (рис. 55). При порушенні синтезу даного ферменту весь фенілаланін підлягає трансамінуванню з утворенням фенілпіривиноградної кислоти:

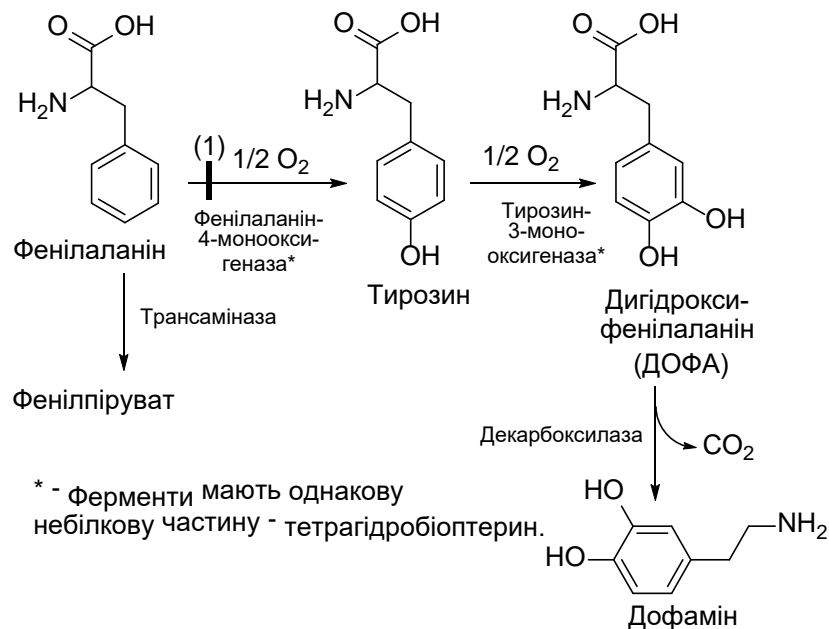


Рис. 55. Обмін фенілаланіну.

Фенілпіровиноградна кислота або накопичується в організмі, або декарбоксилюється в фенілацетат, що виділяється з сечею у вигляді фенілацетилглутаміну. У зв'язку з гальмуванням перетворення фенілаланіну в тирозин виникає вторинне порушення в обміні тирозину. Наслідком цього є порушення синтезу адреналіну, норадреналіну, дофаміну, меланіну.

Головними клінічними симптомами гіперфенілаланінемії є розумова відсталість у дитини, що супроводжується психозом; екзема; сеча має спеціальний запах (мишачий запах). Друга назва даної патології – **фенілпіровиноградна олігофренія або фенілкетонурія**.

У пологових відділеннях обов'язковим тестом є визначення вмісту фенілаланіну в крові новонароджених перші 1-6 днів життя (для визначення достатньо 20 мікролітрів крові). Якщо вміст фенілаланіну в крові перевищує 40 мг/мл – це може бути важливою ознакою наявності патології. Накопичення фенілпіровиноградної кислоти (ФПК) у тканинах відбувається не так швидко, як фенілаланіну, тому тест з хлорним залізом на вміст ФПК в сечі може бути негативним у хворої дитини до 2 місяців. Тільки до кінця першого тижня життя сеча хворої дитини дасть при додаванні розчину хлорного заліза характерне зелено-синє забарвлення у разі появи фенілпірувату в сечі дитини.

Тирозин використовується для синтезу білків, утворення катехоламінів, тиреоїдних гормонів, меланіну та підлягає розпаду до CO_2 і H_2O . Початковим етапом метаболізму тирозину в печінці є його трансамінування з утворенням 4-гідроксифенілпірувату, який включається в ряд перетворень (рис. 56) (гідроксилювання, декарбоксилювання та внутрішньомолекулярне переміщення бічного ланцюга) з утворенням гомогентизинової кислоти. Окислення гомогентизинової кислоти в малеїлацетооцтову кислоту каталізує фермент **оксидаза гомогентизинової кислоти (гомогентизатоксидаза)**. Для функціонування цього ферменту необхідні Fe^{2+} і кофермент – відновлений глутатіон. Малеїлацетоацетат при дії ізомераз перетворюється на фумарилацетоацетат, який далі підлягає гідролізу до фумарової та

ацетооцтової кислот. Продукти, що утворилися, можуть окислюватися до CO_2 та H_2O або використовуватися для синтезу глюкози і жирних кислот.

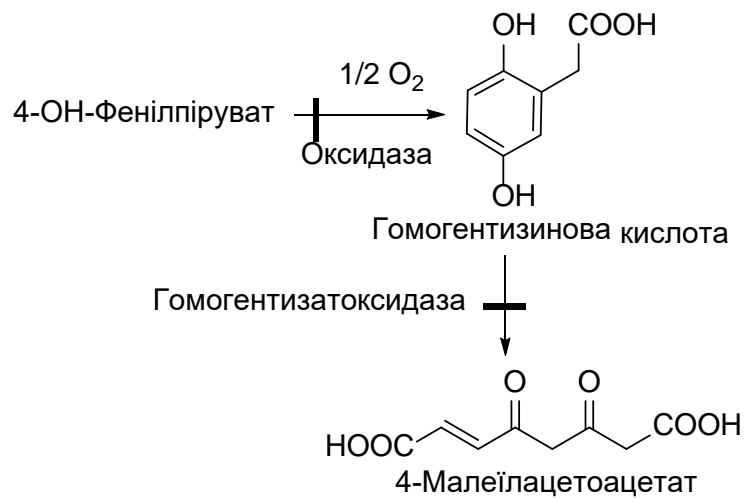


Рис. 56. Обмін тирозину.

При дефіциті ферменту гомогентизатоксидази спостерігається **алкаптонурія**. У цьому випадку гомогентизинова кислота екскретується у великих кількостях із сечею дитини, під дією кисню повітря окислюється до алкаптона чорного кольору, тому сеча дитини має темне забарвлення. У разі відсутності лікування (призначається спеціальна дієта) у пацієнтів розвивається пігментація сполучних тканин. Гомогентизати накопичуються в тканинах хворого, викликаючи розвиток артриту, порушення клубочкової фільтрації.

Інший шлях перетворення тирозину супроводжується утворенням катехоламінів у наднирниках. Під дією Купрумвмісною тирозинази відбувається гідроксилування тирозину з утворенням диоксифенілаланіну (ДОФА), при декарбоксилюванні якого утворюється дофамін – попередник норадреналіну та адреналіну.

Тирозин є також попередником меланіну (рис. 57). У спеціальних клітинах меланоцитах фермент тирозиназа окислює тирозин в ДОФА та ДОФА-хінони. У результаті дисмутації 2 молекул ДОФА-хінона неферментативно утворюється гала-хром. При декарбоксилюванні гала-

хрому утворюється індол-5,6-хінон, який спонтанно перетворюється на меланін. Меланіни являють собою групу полімерів з нерегульованою структурою, яка забезпечує пігментацію шкіри, очей, волосся.

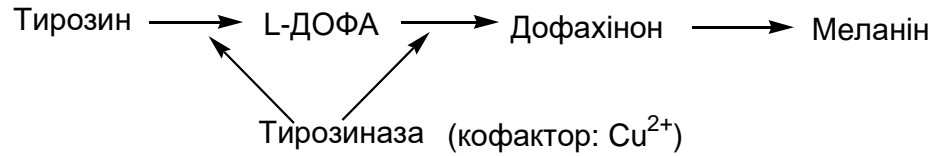


Рис. 57. Утворення меланіну.

У випадку відсутності **тирозинази** в меланоцитах виникає захворювання **альбінізм**. Розрізняють повний і частковий альбінізм. При повному альбінізмі в організмі відзначається повна відсутність меланіну. Волосся на голові, брови, вії, волосся на тілі у хворих білі, шкіра біло-рожева або жовтуватого забарвлення, що обумовлене жовтуватим кольором рогового шару епідермісу. Очі рожево-червоні із-за просвічування кровоносних судин крізь очні оболонки через відсутність пігменту. У разі часткового альбінізму в шкірі деяких частин тіла пігмент меланін є.

Ще одним шляхом метаболізму тирозину є його використання в біосинтезі гормонів щитовидної залози. Бічні радикали тирозину в складі білка тиреоглобуліну підлягають йодуванню, кон'югації та гідролітичному відщепленню у вигляді вільних трийодтироніну і тироксину. Більшість ферментів зазначених перетворень контролює тиреотропний гормон, що секретуються аденогіпофізом.

Обмін триптофану

Триптофан, як і фенілаланін, є незамінною амінокислотою. Його розпад в організмі здійснюється двома шляхами: кінуреніновим (~ 95%) та серотоніновим (~ 1%), хоча існує ще й третій шлях, пов'язаний з утворенням триптаміну та індолілоцтової кислоти.

Серотоніновий шлях розпаду триптофану включає його гідроксилювання з утворенням 5-гідрокситриптофану, який шляхом декарбоксілювання перетворюється на серотонін. В епіфізі серотонін трансметилоється з утворенням мелатоніну (рис. 58).

Катаболізм серотоніну закінчується утворенням 5-оксііндолілоцтової кислоти, яка екскретується з організму з сечею. У хворих зі злоякісною карциномою кишечника та при хворобі Хартнупа вміст цієї речовини в сечі різко підвищений.

Кінуреніновий шлях розпаду триптофану починається з його окислення в печінці під впливом **триптофан-2,3-діоксигенази** до формілкінуреніну. **Хвороба Хартнупа** супроводжується недостатністю цього ферменту, за рахунок чого блокується розпад триптофану цим шляхом. Формілкінуренін руйнується в ланцюзі послідовних ферментативних перетворень з утворенням проміжних продуктів, які можуть бути використані для синтезу НАД⁺, зменшуючи при цьому потребу організму у вітаміні РР.

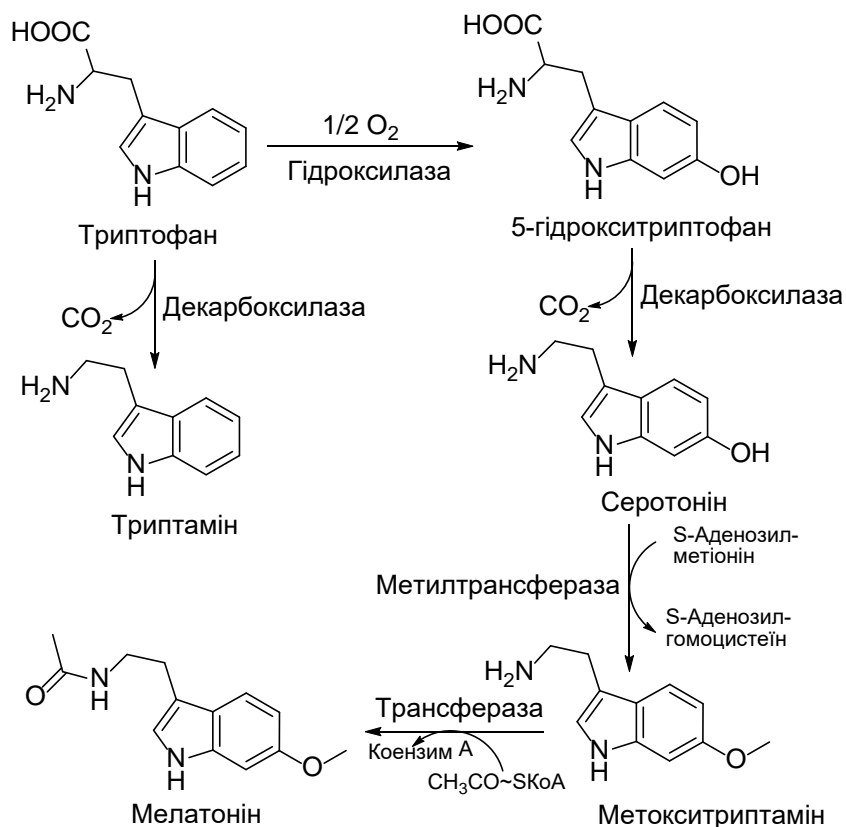


Рис. 58. Обмін триптофану.

Третій шлях катаболізму триптофану призводить до утворення індолілоцтової кислоти, яка виділяється з сечею у вигляді індолілацетурової кислоти – продукту кон'югації індолілоцтової кислоти з гліцерином.

Обмін метіоніну

Метіонін є незамінною амінокислотою і його шляхи обміну мають тісні взаємозв'язки з:

- обміном фосфоліпідів (синтез лецитину);
- обміном цистеїну, який утворюється з метіоніну;
- обміном креатину (переважно в м'язовій та нервовій тканинах);
- обміном катехоламінів (синтез адреналіну).

Синтез біологічних модуляторів процесів проліферації тканин сперміну та спермідину безпосередньо залежить від концентрації метіоніну, що надходить з продуктами харчування. Всі хімічні перетворення метіоніну в клітині вимагають наявності його активної форми, тому перехід вільного метіоніну в S-аденозилметіонін є найбільш важливою реакцією для метіоніну:

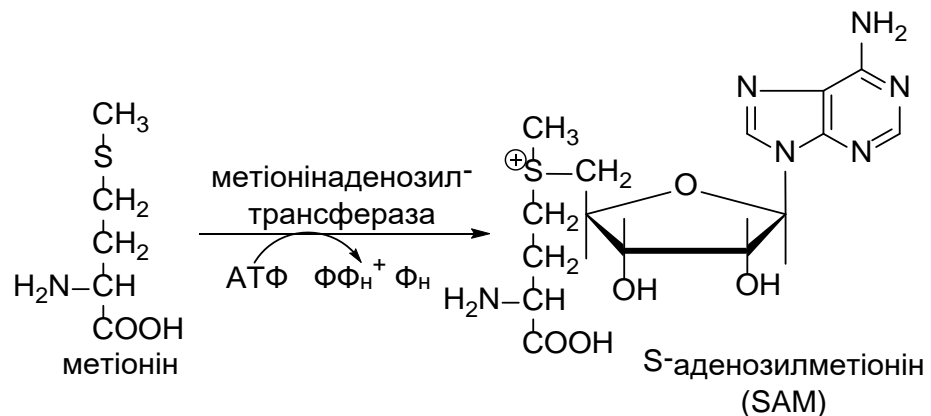


Рис. 59. Утворення S-аденозилметіоніну.

У реакціях трансметилування S-аденозилметіонін виступає донором метильної групи (синтез креатину, холіну, адреналіну тощо) яка слабко, у порівнянні з іншими фрагментами структури, приєднана до атома Сульфуру.

Нижче наведена схема перетворень, що пояснює використання S-аденозилметіоніну в трансметилуванні з подальшою його трансформацією в цистеїн та кетобутират; останній, у свою чергу, руйнується до пропіоніл-КоА (рис. 60):

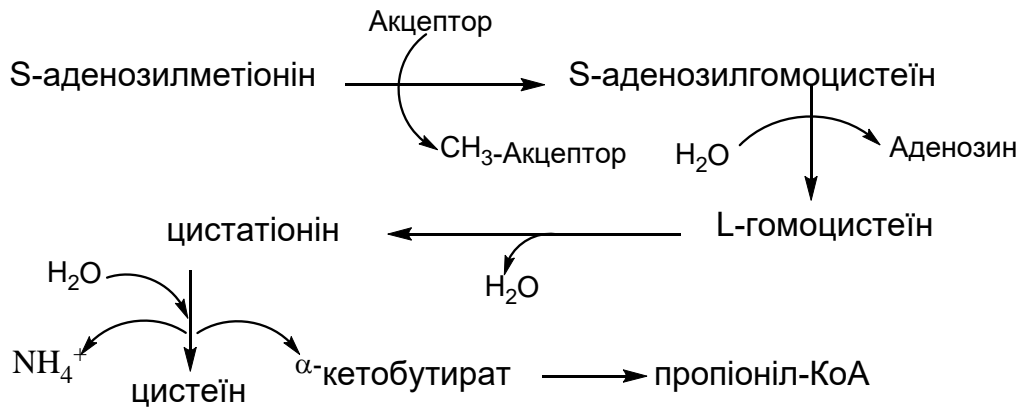


Рис. 60. Схема перетворень S-аденозилметіоніну.

S-Аденозилметіонін, гліцин та аргінін беруть участь у синтезі органічної сполуки – креатину (за вмістом 85% синтезується в печінці, інші 15% – у нирковій тканині). Креатин транспортується через кровотік, головним чином, у м'язову тканину, проте близько 10% синтезованого креатину використовується головним мозком і нирками. Креатин розглядають як вихідний субстрат для утворення креатинфосфату в мітохондріях, який потім використовується креатинфосфокіназою цитоплазми для синтезу АТФ шляхом субстратного фосфорилування. Для м'язової тканини дане перетворення грає важливу роль у разі інтенсивного тривалого фізичного навантаження на м'язи. При цьому частина креатину в цитоплазмі перетворюється на креатинін – кінцевий продукт обміну, що екскретується з сечею.

Аміноацидурії

Аміноацидурія – патологічний стан, що супроводжується збільшенням екскреції однієї або декількох амінокислот нирками. У здорових людей амінокислоти практично повністю реабсорбуються в ниркових каналцях і не

виділяються з сечею. Здебільшого виникнення аміноацидурії обумовлено порушенням синтезу або регуляції функції транспортних систем для амінокислот. Назва аміноацидурія асоційована, головним чином, з назвою амінокислот, які у великій концентрації з'являються в сечі. Розглянемо деякі з них:

- Цистинурія. Порушена абсорбція основних амінокислот і цистину (димеру цистеїну) у тонкому кишечнику і ниркових канальцях, сумарний ефект цих порушень – акумуляція вищевказаних амінокислот в сечі. Цистин є речовиною погано розчинною у водній фазі, тому його накопичення призводить до формування кристалів цистину, утворення каменів у нирках, що супроводжується розвитком сечокам'яної хвороби. При лікуванні цистинурії хворому призначають прийом великих об'ємів рідини і пеніциламіну.

- Гліцинурія. Порушена абсорбція проліну, гідроксипроліну і гліцину в ниркових канальцях. Серйозних порушень в обміні речовин хворого не спостерігається, за винятком високої екскреції вищевказаних амінокислот з сечею.

- Цистиноз. Це рідкісне спадкове захворювання, що супроводжується порушенням синтезу транспортної системи для цистину в ниркових канальцях. Кристали цистину при його акумуляції в крові накопичуються в тканинах і органах, в ретикуло-ендотеліальній системі, розвивається ниркова недостатність. Хворі з вказаною патологією помирають в ранній молодості.

- Гістидинемія і гістидинурія. Це спадкове захворювання, що рідко зустрічається. У його основі лежить порушення синтезу ферменту гістидази, що каталізує реакцію руйнування гістидину до уроканінової кислоти. Обмін гістидину при цьому йде шляхом утворення імідазолпіровиноградної кислоти. Ведучим клінічним симптомом гістидинемії у дітей є відставання у психічному та фізичному розвитку. При обстеженні у хворих виявляється підвищений рівень гістидину в крові, сечі та спинномозковій рідині. У сечі

виявляються такі продукти обміну гістидину, як імідазолпіровиноградна, імідазолмолочна кислоти та ацетилгістидин.

• Тирозиноз – рідкісне спадкове захворювання. При цьому відбувається порушення одного з шляхів обміну тирозину, яке пов'язане з порушенням перетворення пара-гідроксифенілпіровиноградної кислоти в гомогентизинову. Розвивається тирозинемія і тирозинурія.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	Дитина 3-х років із симптомами стоматиту, гінгівіту, дерматиту відкритих ділянок шкіри була госпіталізована. При обстеженні встановлено спадкове порушення транспорту нейтральних амінокислот у кишечнику. Нестачею якого вітаміну будуть зумовлені дані симптоми? А. Пантотенової В. Ніацину С. Біотину D. Кобаламіну E. Вітаміну А	
2.	До лікарні доставлено дитину 2-х років з уповільненим розумовим і фізичним розвитком, що страждає на часті блювання після прийому їжі. У сечі визначена фенілпіровиноградна кислота. Наслідком якого порушення є дана патологія? А. Обміну амінокислот В. Ліпідного обміну С. Вуглеводного обміну D. Водно-сольового обміну E. Фосфорно-кальцієвого обміну	
3.	Метильні групи (-CH ₃) використовуються в організмі для синтезу таких важливих	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>сполук, як креатин, холін, адреналін, інші. Джерелом цих груп є одна з незамінних амінокислот, а саме:</p> <p>A. Метионін B. Валін C. Лейцин D. Ізолейцин E. Триптофан</p>	
4.	<p>Альбіноси погано переносять вплив сонця - засмага не розвивається, а з'являються опіки. Порушення метаболізму якої амінокислоти лежить в основі цього явища?</p> <p>A. Фенілаланіну B. Метіоніну C. Триптофану D. Глутаміну E. Гістидину</p>	
5.	<p>До лікаря звернувся хворий зі скаргами на непереносимість сонячної радіації. Мають місце опіки шкіри та порушення зору. Попередній діагноз: альбінізм. Порушення обміну якої амінокислоти відзначається у цього пацієнта?</p> <p>A. Тирозину B. Проліну C. Лізину D. Аланіну E. Триптофану</p>	
6.	<p>Педіатр під час огляду дитини відзначив відставання у фізичному і розумовому розвитку. В аналізі сечі був різко підвищений вміст кетокислоти, що дає якісну кольорову реакцію з хлорним залізом. Яке порушення обміну речовин було виявлено?</p> <p>A. Фенілкетонурія B. Алкаптонурія C. Тирозинемія D. Цистинурія E. Альбінізм</p>	
7.	<p>Хлопчик 13 років скаржиться на загальну слабкість,</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>запаморочення, втомлюваність. Спостерігається відставання у розумовому розвитку. При обстеженні виявлено високу концентрацію валіну, ізолеїцину, лейцину в крові та сечі. Сеча специфічного запаху. Який найбільш вірогідний діагноз?</p> <p>A. Хвороба "кленового сиропу" B. Хвороба Аддісона C. Тирозиноз D. Гістидинемія E. Базедова хвороба</p>	
8.	<p>У дитини 6 місяців спостерігається різке відставання в психомоторному розвитку, напади судом, бліда шкіра з екзематозними змінами, біляве волосся, блакитні очі. У цієї дитини найбільш вірогідно дозволить встановити діагноз визначення концентрації у крові та сечі:</p> <p>A. Фенілпірувату B. Триптофану C. Гістидину D. Лейцину E. Валінду</p>	
9.	<p>У молодих здорових батьків народилася білява дівчинка з голубими очима. У перші ж місяці життя в дитини розвинулись дратівливість, неспокій, порушення сну та харчування, а обстеження в невропатолога показало відставання в розвитку дитини. Який метод генетичного обстеження дитини слід застосувати для точного встановлення діагнозу?</p> <p>A. Біохімічний B. Цитологічний C. Близнюковий D. Генеалогічний E. Популяційно-</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	статистичний	
10.	<p>У дитини із розумовою відсталістю встановлено зелене забарвлення сечі після додавання 5%розчину FeCl₃. Про порушення обміну якої амінокислоти свідчить позитивний результат цієї діагностичної проби?</p> <p>A. Фенілаланіну B. Аргініну C. Глутаміну D. Тирозину E. Триптофану</p>	
11.	<p>Дитина 10-ти місячного віку, батьки якої брюнети, має світле волосся, дуже світлу шкіру та блакитні очі. Зовнішньо при народженні виглядала нормально, але протягом останніх 3 місяців спостерігалися порушення мозкового кровообігу, відставання в розумовому розвитку. Причиною такого стану може бути:</p> <p>A. Фенілкетонурія B. Галактоземія C. Глікогеноз D. Гостра порфірія E. Гістидинемія</p>	
12.	<p>У дитини 3-х років після перенесеної важкої вірусної інфекції відзначаються повторне блювання, неприємність, судоми. При дослідженні виявлена гіперамоніємія. З чим може бути пов'язана зміна біохімічних показників крові у цієї дитини?</p> <p>A. Порушення знешкодження аміаку в орнітиновому циклі B. Активація процесів декарбоксілювання амінокислот C. Порушення знешкодження біогенних амінів</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>D. Посилення гниття білків у кишечнику</p> <p>E. Пригнічення активності ферментів трансамінування</p>	
13.	<p>У дитини грудного віку спостерігається забарвлення склер, слизових оболонок. Виділяється сеча, яка темніє на повітрі. В крові та сечі виявлено гомогентизинову кислоту. Що може бути причиною даного стану?</p> <p>A. Алкаптонурия</p> <p>B. Альбінізм</p> <p>C. Галактоземія</p> <p>D. Цистинурия</p> <p>E. Гістидинемія</p>	
14.	<p>Травма мозку викликала підвищене утворення аміаку. Яка амінокислота бере участь у видаленні аміаку з мозкової тканини?</p> <p>A. Глутамінова</p> <p>B. Тирозин</p> <p>C. Валін</p> <p>D. Триптофан</p> <p>E. Лізин</p>	
15.	<p>Аміак є дуже отруйною речовиною, особливо для нервової системи. Яка речовина приймає особливо активну участь у знешкодженні аміаку у тканинах мозку?</p> <p>A. Глутамінова кислота</p> <p>B. Лізин</p> <p>C. Пролін</p> <p>D. Гістидин</p> <p>E. Аланін</p>	
16.	<p>У новонародженої дитини на пелюшках виявлені темні плями, що свідчать про утворення гомогентизинової кислоти. З порушенням обміну якої речовини це пов'язане?</p> <p>A. Тирозин</p> <p>B. Галактоза</p> <p>C. Метіонін</p> <p>D. Холестерин</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	Е. Триптофан	
17.	<p>У хлопчика 4-х років після перенесеного важкого вірусного гепатиту мають місце блювання, втрата свідомості, судоми. У крові - гіперамоніємія. Порушення якого біохімічного процесу викликало патологічний стан хворого?</p> <p>А. Порушення знешкодження аміаку в печінці В. Порушення знешкодження біогенних амінів С. Посилення гниття білків у кишечнику D. Активація декарбоксілування амінокислот Е. Пригнічення ферментів трансамінування</p>	
18.	<p>У новонародженої дитини спостерігається зниження інтенсивності смоктання, часта блювота, гіпотонія. У сечі та крові значно підвищена концентрація цитруліну. Який метаболічний процес порушений?</p> <p>А. Орнітиновий цикл В. ЦТК С. Гліколіз D. Глюконеогенез Е. Цикл Корі</p>	
19.	<p>У дитини 1,5 років спостерігається відставання в розумовому і фізичному розвитку, посвітління шкіри і волосся, зниження вмісту в крові катехоламінів. При додаванні до свіжої сечі декількох крапель 5 % розчину трихлороцтового заліза з'являється оливково-зелене забарвлення. Для якої патології обміну амінокислот характерні дані зміни?</p> <p>А. Фенілкетонурія В. Алкаптонурія</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	С. Тирозиноз D. Альбінізм E. Ксантурія	
20.	Основна маса азоту з організму виводиться у вигляді сечовини. Зниження активності якого ферменту в печінці призводить до гальмування синтезу сечовини і нагромадження амоніаку в крові і тканинах? A. Карбамоїлфосфатсинтаза B. Аспартатаміотрансфераза C. Уреаза D. Амілаза E. Пепсин	
21.	Немовля відмовляється від годування груддю, збудливе, дихання неритмічне, сеча має специфічний запах “пивної закваски” або “кленового сиропу”. Вроджений дефект якого ферменту викликав дану патологію? A. Дегідрогеназа розгалужених альфа-кетокислот B. Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа C. Гліцеролкіназа D. Аспартатаміотрансфераза E. УДФ-глюкуронілтрансфераза	
22.	При обстеженні в клініці у чоловіка діагностували гостру променеву хворобу. Лабораторно встановлено різке зниження вмісту серотоніну в тромбоцитах. Порушення метаболізму якої речовини є можливою причиною зниження тромбоцитарного серотоніну? A. 5-Окситриптофан B. Тирозин C. Гістидин D. Фенілаланін E. Серин	
23.	У хворого діагностовано алкаптонурію. Вкажіть фермент, дефект якого є	

№	Тест:	Пояснення:
	причиною цієї патології: А. Оксидаза гомогентизинової кислоти В. Фенілаланінгідроксилаза С. Глутаматдегідрогеназа D. Піруватдегідрогеназа E. ДОФА-декарбоксилаза	
24.	У 12-річного хлопчика в сечі виявлено високий вміст усіх амінокислот аліфатичного ряду. При цьому відмічена найбільш висока екскреція цистину та цистеїну. Крім того, УЗД нирок показало наявність каменів у них. Виберіть можливу патологію. А. Цистинурія В. Алкаптонурія С. Цистит D. Фенілкетонурія E. Хвороба Хартнупа	
25.	Людина захворіла на пелагру. При опитуванні стало відомо, що впродовж тривалого часу вона харчувалася переважно кукурудзою, мало вживала м'яса. Дефіцит якої речовини у кукурудзі спричинив розвиток хвороби? А. Триптофан В. Тирозин С. Пролін D. Аланін E. Гістидин	
26.	В сечі новонародженого визначається цитрулін та високий рівень аміаку. Вкажіть, утворення якої речовини, найімовірніше, порушене у цього малюка: А. Сечовина В. Сечова кислота С. Аміак D. Креатинін E. Креатин	
27.	Причиною захворювання на пелагру може бути переважне харчування кукурудзою та	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>зниження у раціоні продуктів тваринного походження. Відсутність у раціоні якої амінокислоти призводить до даної патології?</p> <p>A. Триптофан B. Ізолейцин C. Фенілаланін D. Метіонін E. Гістидин</p>	
28.	<p>При алкаптонурії відбувається надмірне виділення гомогентизинової кислоти із сечею. З порушенням метаболізму якої амінокислоти пов'язано виникнення цього захворювання?</p> <p>A. Тирозин B. Фенілаланін C. Аланін D. Метіонін E. Аспарагін</p>	
29	<p>У хворого, що страждає на спадкову хворобою Хартнупа, спостерігаються пелагроподібні ураження шкіри, порушення розумового розвитку в результаті нестачі нікотинової кислоти. Причиною цього захворювання є порушення такого процесу:</p> <p>A. Всмокування і реабсорбція в нирках триптофану B. Трансамінування фенілаланіну C. Декарбоксілювання триптофану D. Всмокування і реабсорбція в нирках метіоніну E. Всмокування і реабсорбція цистеїну</p>	
30.	<p>Препарат "Гептрал", який використовують при хворобах печінки, містить S-аденозилметіонін. Ця активна амінокислота бере участь у синтезі:</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	А. Фосфоліпідів В. Жовчних кислот С. Триацилгліцеролів D. Холестерину Е. Гему	
31.	Мати зауважила занадто темну сечу у її 5-річної дитини. Дитина скарг не висловлює. Жовчних пігментів у сечі не виявлено. Поставлено діагноз алкаптонурия. Дефіцит якого ферменту має місце у дитини? А. Оксидаза гомогентизинової кислоти В. Фенілаланінгідроксилаза С. Тирозиназа D. Оксидаза оксифенілпірувату Е. Декарбоксилаза фенілпірувату	
32.	При лабораторному обстеженні дитини виявлено підвищений вміст у крові та сечі лейцину, валіну, ізoleyцину та їх кетопохідних. Сеча мала характерний запах кленового сиропу. Недостатність якого ферменту зумовила це захворювання? А. Дегідрогеназа розгалужених амінокислот В. Амінотрансфераза С. Глюкозо-6-фосфатаза D. Фосфофруктокіназа Е. Фосфофруктомутаза	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

Базова тема 6

БІОХІМІЯ ВІТАМІНІВ.

1. ТЕМА: Біохімічні функції водорозчинних та жиророзчинних вітамінів в метаболізмі. Вітаміноподібні речовини. Антивітаміни.

2.ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Вітаміни (від лат. Vita - «життя») - незамінні органічні речовини, які не синтезуються в організмі, повинні надходити з їжею, необхідні в невеликій кількості для нормальної життєдіяльності організму, його росту і диференціювання тканин.

У більшості випадків вітаміни виступають в якості попередників коензимів; в деяких випадках вони є попередниками гормонів або діють як антиоксиданти.

Вітаміни володіють рядом властивостей:

- не виконують пластичної функції, тобто не включаються в структурні компоненти клітини;
- не використовуються як джерело енергії;
- не синтезуються або синтезуються в обмежених кількостях;
- виконують специфічні функції, що не замінюються іншими сполуками;
- дефіцит вітамінів призводить до появи порушень обміну речовин з характерними клінічними проявами;
- добова потреба вітамінів невисока, вона вимірюється в мг або мкг;
- в підвищених дозах можуть використовуватися в лікувальних цілях.

Концентрація вітамінів в тканинах і добова потреба в них невелика, але при недостатньому надходженні вітамінів в організмі настають характерні

і небезпечні патологічні зміни. З порушенням дози вітамінів пов'язані такі стани:

Авітаміноз - це патологічний стан, викликаний достатньо повною або майже повною відсутністю одного вітаміну в організмі, поліавітаміноз - відразу декількох вітамінів.

Гіповітаміноз - патологічний стан, викликаний нестачею вітаміну в організмі.

Субнормальна забезпеченість - дефіцит вітаміну без клінічних ознак порушень обміну.

Гіпервітаміноз (як правило жиророзчинних вітамінів) - патологічний стан, що супроводжується порушенням обміну і функцій організму, внаслідок тривалого надлишкового введення в організм будь-якого з вітамінів.

Антивітаміни - група органічних сполук, що пригнічують біологічну активність вітамінів. Близькі до вітамінів за хімічною будовою, але мають протилежну біологічною дією.

Представлені двома групами:

1. Хімічні речовини, що інактивують вітамін шляхом розщеплення, руйнування або зв'язування його молекул в неактивні форми (авідин, вітамінази - тіаміназа, аскорбіназа, ліпоксидаза).
2. Хімічні речовини структурно-подібні або структурно-родинні вітамінам (ПАБК).

На 2012 рік 13 речовин (або груп речовин) визнано вітамінами. Ще кілька речовин, наприклад, карнітин та інозитол, знаходяться на розгляді.

До теперішнього часу класифікація вітамінів будувалася, виходячи з розчинності їх у воді або жирах. Тому першу групу становили водорозчинні вітаміни (С і вся група В), а другу - жиророзчинні вітаміни – ліповітаміни (А, D, Е, К). Однак ще в 1942-1943 рр. академік А. В. Палладін синтезував водорозчинний аналог вітаміну К - вікасол. А за останній час отримані водорозчинні препарати й інших вітамінів цієї групи. Таким чином, розподіл

вітамінів на водо- і жиророзчинні до деякої міри втрачає своє значення. Жиророзчинні вітаміни накопичуються в організмі, причому їх депо є жирова тканина і печінка. Водорозчинні вітаміни в істотних кількостях не депонуються і при надлишку виводяться з водою. Це пояснює велику поширеність гіповітамінозів водорозчинних вітамінів і гіпервітамінозів жиророзчинних вітамінів.

Водорозчинні вітаміни.

Вітамін В₁ (тіамін, антиневритний).

Входить до складу тіаміндіфосфату (ТДФ), який є коферментом: ферменту **транскетолази пентозофосфатного шляху**, в якому утворюється рибоза, необхідна для синтезу нуклеїнових кислот ДНК і РНК, і НАДФН, що використовується в реакціях синтезу; ферментів **піруватдегідрогенази і α -кетоглутаратдегідрогенази**, які беруть участь в енергетичному обміні.

Входить в нервовій тканині до складу тіамінтрифосфату, який бере участь у передачі нервового імпульсу.

Причинами гіповітамінозу В₁ є недостатнє надходження з їжею, а також надлишок вуглеводів і алкоголю, які підвищують потребу організму в тіаміні. Дефіцит тіаміну приводить до зниження активності ПДГ, зменшення синтезу АТФ, наслідком чого і є порушення функцій нервової системи.

Клінічна картина. Хвороба «бері-бері» і «ножні кайдани» - порушення метаболізму травної, серцево-судинної і нервової системи через недостатність енергетичного і пластичного обміну.

З боку нервової системи спостерігаються: поліневрити (зниження периферичної чутливості, втрата деяких рефлексів, хворобливість уздовж нервових стовбурів, а потім параліч); енцефалопатії (**синдром Верніке** - сплутаність свідомості, порушення координації, галюцинації, порушення зорової функції; **синдром Корсакова** - ретроградна амнезія, нездатність засвоювати нову інформацію, балакучість).

У кишечнику є бактеріальна тіаминаза, що руйнує тіамін.

Джерела надходження: оболонки насіння хлібних злаків і рису, горох, квасоля, соя, горіхи, м'ясо птиці.

Вітамін В₂ (рибофлавін, вітамін росту).

В основі структури вітаміну В₂ лежить структура ізоаллоксазину, з'єданого зі спиртом рибітолом.

Компонент коферментів ФМН і ФАД, що входять до складу флавінових ферментів, які беруть участь в окисно-відновних реакціях, забезпечуючи перенесення двох атомів Гідрогену.

Даний вітамін містять:

1) Дегідрогенази енергетичного обміну – піруватдегідрогеназа (окислення пірвіноградної кислоти), α -кетоглутаратдегідрогеназа і сукцинатдегідрогеназа (цикл трикарбонових кислот), ацил-КоА-дегідрогеназа (окислення жирних кислот), мітохондріальна α -гліцеролфосфатдегідрогеназа (човникова система) та інші.

2) Оксидази, що окислюють субстрати за участю молекулярного кисню (пряме окисне дезамінування амінокислот).

Гіповітаміноз. В першу чергу страждають епітелій шкіри і слизових. Виявляється як сухість ротової порожнини, губ і рогівки, тріщини в куточках рота і на губах, глосит, лущення шкіри в районі носогубного трикутника, вух і шиї, кон'юнктивіт і блефарит. Сухість кон'юнктиви і її запалення ведуть до компенсаторного збільшення кровотоку в цій зоні і поліпшенню постачання її киснем, що проявляється як васкуляризація рогівки. Крім того, при авітамінозі В₂ розвиваються загальна м'язова слабкість і слабкість серцевого м'яза.

Джерела вітаміну В₂ - печінка, нирки, яйця, молоко, дріжджі. Вітамін міститься також в шпинаті і пшениці. Частково людина отримує вітамін В₂ як продукт життєдіяльності кишкової мікрофлори.

Вітамін РР (нікотинова кислота, нікотинамід, вітамін В₃, ніацин, антипелагрічний).

Нікотинова кислота в організмі входить до складу коферментів: нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) та нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфату (НАДФ).

Коферменти НАД і НАДФ входять до складу ферментів, які беруть участь в окисно-відновних реакціях, забезпечуючи перенесення двох атомів водню. НАД і НАДФ служать коферментами більшості дегідрогеназ і беруть участь в реакціях: синтезу та окислення жирних кислот, синтезу холестеролу, обміну глютамінової кислоти та інших амінокислот, гліколізу, пентозофосфатного шляху, окислювального декарбоксілювання пірувату, циклу трикарбонових кислот. НАДФН є необхідним компонентом антиоксидантної системи клітин. НАДФН бере участь в реакціях ресинтезу тетрагідрофолієвої кислоти з дигідрофолієвої, наприклад, після синтезу тимідилмонофосфату.

Гіповітаміноз проявляється захворюванням **пелагра**. Виявляється як синдром трьох Д. Діарея (слабкість, розлад травлення, втрата апетиту). Симетричний дерматит на ділянках шкіри, доступних дії сонячних променів. Деменція (нервові і психічні розлади, слабоумство, втрата пам'яті, галюцинації, марення). Стomatит, гінгівіт.

Джерела - рослинні продукти, рисові і пшеничні висівки, дріжджі, печінка та нирки великої рогатої худоби і свиней, червона риба, гриби. Але якщо впродовж тривалого часу харчуватися переважно кукурудзою, мало вживати м'яса виникає дефіцит амінокислоти триптофану, що спричиняє розвиток пелагри. В молоці ж міститься амінокислота триптофан, з якої в організмі можливий синтез цього вітаміну.

Антивітаміни - препарати, що використовуються для лікування туберкульозу - *фтівазид, ізоніазид, ніазид*.

Пантотенова кислота (вітамін В₅).

Пантотенова кислота є ключовою речовиною для синтезу коферменту А і 4-фосфопантотеїну.

Коензим А не пов'язаний з жодним ферментом міцно, він вільно переміщається між різними ензимами, забезпечуючи перенесення ацильних (в тому числі й ацетильної) груп. Таким чином, пантотенова кислота бере участь: в реакціях енергетичного окислення глюкози і радикалів амінокислот, є коферментом піруватдегідрогеназного і α -кетоглутаратдегідрогеназного комплексів; в ЦТК, в синтезі холестеролу і кетонових тіл, як переносник ацетильних груп; в реакціях окислення і синтезу жирних кислот, як переносник ацильних груп; в реакціях синтезу ацетилхоліну і глікозаміногліканів, утворення гіпурової і жовчних кислот.

Гіповітаміноз – зустрічається рідко, проявляється дерматитом, паралічами, невритами, випаданням волосся, втратою апетиту.

Джерела - фундук, горох, дріжджі, яйця, молоко, картопля, яблука.

Вітамін В₆ (піридоксин, піридоксаль, піридоксамін, антидерматитний).

Найбільш відома функція піридоксинових коферментів – перенесення аміно- і карбоксильних груп в реакціях метаболізму амінокислот. Похідні даного вітаміну є коферментами декарбоксилаз, що беруть участь в синтезі біогенних амінів - серотоніну, γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), гістаміну, і амінотрансфераз, що переносять аміногрупи між амінокислотами і кетокислотами. Вітамін В₆ також є компонентом глікогенфосфорилази, бере участь в синтезі гемму і сфінголіпідів.

Гіповітаміноз - підвищена збудливість ЦНС, епілептиформні судоми (через нестачу синтезу ГАМК – гальмівного медіатора), поліневрити, пелагроподібні дерматити, еритеми і пігментація шкіри, набряки, анемії.

Джерела - печінка, молоко, зелений перець, морква, пшениця, дріжджі, банани. Деяка кількість вітаміну синтезується кишковою флорою.

Біотин (грец. Bios - життя) (вітамін Н, вітамін В7, антисеборейний, вітамін краси).

Біотин бере участь в перенесенні CO_2 реакцій карбоксилювання або транскарбоксилювання при:

- 1) синтезі вищих жирних кислот (ацетил-S-КоА-карбоксилаза);
- 2) синтезі карбамоїлфосфату, утворенні піримідинових нуклеотидів;
- 3) синтезі пуринових нуклеотидів;
- 4) синтезі оксалоацетату (піруваткарбоксилаза).

Синтезується бактеріями кишечника.

Гіповітаміноз - дерматит, почервоніння і лущення шкіри, рясна секреція сальних залоз (себорея), випадіння волосся, ураження нігтів, болі в м'язах, втома, сонливість і депресія.

Антивітамін - авідин сирого яєчного білка.

Фолієва кислота (вітамін Вс, вітамін В9, вітамін росту, антианемічний).

Коферментною формою вітаміну є тетрагідрофолієва кислота (ТГФК).

Безпосередня функція ТГФК – перенесення одновуглецевих фрагментів. Бере участь в синтезі пуринових основ і тимідинмонофосфату, в обміні амінокислот. Взаємодіючи з вітаміном В₁₂, сприяє перетворенню гомоцистеїну в метіонін.

Оскільки вітамін синтезується мікрофлорою кишечника, вживання антибіотиків призводить до пригнічення мікрофлори, що супроводжується порушенням синтезу ДНК, обумовлене нестачею пуринів і піримідинів. Це призводить до утворення мегалобластів і мегалобластної анемії. При вагітності дефіцит вітаміну призводить до розвитку дефекту нервової трубки плода. Спостерігаються порушення регенерації епітелію, особливо в ШКТ, що призводить до розвитку гастритів і ентеритів. Відзначається також уповільнення росту, кон'юнктивіт, погіршення загоєння ран, імунодефіцити, загострення хронічних інфекцій і субфебрилітет.

Джерела - дріжджі, печінка, нирки, м'ясо та інші продукти тваринного походження.

Вітамін В₁₂ (кобаламін, антианемічний).

Для всмоктування вітаміну в ШКТ необхідний внутрішній фактор *Касла*, який синтезується обкладочними клітинами шлунку. Він з'єднується з вітаміном В₁₂ за участю іонів кальцію і сприяє його всмоктуванню. Вітамін В₁₂ бере участь в двох видах реакцій - реакції ізомеризації (5'-дезоксиденозилкобаламін - окислення залишків жирних кислот з непарним числом атомів вуглецю і на останніх стадіях утилізації вуглецевого скелета валіну, лейцину, ізoleyцину, треоніну, метіоніну, бічного ланцюга холестерину) і метилування (метилкобаламін - участь в трансамінуванні амінокислоти гомоцистеїну при синтезі метіоніну).

Причиною гіповітамінозу В₁₂ є погане всмоктування в результаті захворювань шлунка і кишечника (атрофічний і гіпоацидний гастрит, ентерити). Розвивається макроцитарна анемія, розлад діяльності нервової системи внаслідок уповільнення окислення жирних кислот з непарним числом атомів вуглецю і накопичення токсичного метилмалоната. Це проявляється онімінням кистей, стоп, погіршенням пам'яті, порушенням ходи і сухожильних рефлексів (ахилові, колінний), зниженням шкірної чутливості.

Нестача метіоніну призводить до зниження активності реакції метилування, зокрема, зменшується синтез нейромедіатора ацетилхоліну.

В організмі людини кобаламін синтезується кишковою мікрофлорою, але можливість його всмоктування в нижніх відділах шлунково-кишкового тракту не доведена.

Джерела - сирий яєчний жовток, дріжджі, зелена цибуля, креветки, кальмари, печінка.

Вітамін С (аскорбінова кислота, антицинготний).

Існує в двох формах: відновленої (АК) і окисленої (дегідроаскорбінова кислота, ДАК). Обидві форми швидко і зворотно переходять одна в одну і в якості коферментів беруть участь в окисно-відновних реакціях.

Аскорбінова кислота бере участь в реакціях **гідроксилювання**: залишків проліну і лізину при «дозріванні» колагену (основного білка сполучної тканини), є коферментом ферментів пролінгідроксилази, лізингідроксилази; при синтезі гіалуронової кислоти і хондроїтинсульфату, гормонів надниркових залоз (кортикостероїдів і катехоламінів) і тиреоїдних гормонів, при синтезі серотоніну, карнітину.

У кишечнику аскорбінова кислота сприяє всмоктуванню іону заліза, а також прискорює звільнення заліза з феритину, сприяє перетворенню фолату в коферментні форми. Вітамін С бере участь також в імунних реакціях, підвищуючи продукцію захисних білків нейтрофілів.

Аскорбінову кислоту відносять до природних антиоксидантів. Вона сприяє збереженню вітаміну Е, лімітуванню вільнорадикальних реакцій в тканинах що діляться; зниженню окислення ліпопротеїнів в плазмі крові. Бере участь в активації ферменту гексокінази. Аскорбінова кислота накопичується в надниркових залозах і тимусі, тому ряд симптомів гіповітамінозу пов'язаний зі зниженою функцією цих органів. Відзначається порушення імунітету, розвивається загальна слабкість, швидка стомлюваність, схуднення, задишка, біль у серці, набряк нижніх кінцівок. У чоловіків виникає безпліддя.

При нестачі вітаміну С знижується всмоктуваність заліза в кишечнику, що викликає зниження синтезу гема і гемоглобіну і залізодефіцитну анемію. Зменшується активність фолієвої кислоти, що може призвести до мегалобластної анемії. У дітей дефіцит аскорбінової кислоти призводить до хвороби Меллера-Барлоу, що виявляється в ураженні кісток. Повна відсутність вітаміну призводить до цинги. При цьому спостерігається порушення синтезу колагену, гіалуронової кислоти і хондроїтинсульфату, що призводить до ураження сполучної тканини, ламкості і проникності капілярів

і погіршенню загоєння ран. Супроводжується дегенерацією одонтобластів і остеобластів, погіршується стан зубів.

Джерела вітаміну С - червоний перець, чорна смородина, суниця, редис, шипшина, кольорова капуста, шпинат, цитрусові.

Жиророзчинні вітаміни

Вітамін А (ретинол, антиксерофтальмічний).

В організмі ретинол перетворюється в ретиналь і ретиноеву кислоту, які беруть участь в регуляції ряду функцій (в зростанні і диференціюванні клітин); вони також становлять фотохімічну основу акту зору.

У людини сітківка містить 2 типу рецепторних клітин: палички і колбочки. Перші реагують на слабе (сутінковий) освітлення, а колбочки - на хороше освітлення (денний зір). У паличках сітківки міститься зоровий пігмент - родопсин, який являє собою специфічний білок опсин, пов'язаний з альдегідною формою вітаміну А - цис-ретиналем. Колбочки містять йодопсин. Як коферменти обидва білка містять 11-цис-ретиноль. Цис-ретиноль в темряві з'єднується з білком опсином, утворюючи родопсин; під дією кванта світла відбувається фотоізомеризація 11-цис-ретинолю в транс-ретиноль; транс-ретиноль-опсин розпадається на транс-ретиноль і опсин; оскільки пігменти вбудовані в мембрани світлочутливих клітин сітківки, це призводить до місцевої деполяризації мембрани і виникнення нервового імпульсу, що поширюється по нервовому волокну; заключний етап - регенерація вихідного пігменту. Це відбувається за участю ретинальізомерази через стадії: транс-ретиноль → транс-ретинол → цис-ретинол → цис-ретиноль; останній знову з'єднується з опсин, утворюючи родопсин.

При розладі зазначених механізмів з'являється «куряча сліпота».

Ретиноева кислота взаємодіє з рецепторами в ядрі клітин-мішеней. Комплекс зв'язується з певними ділянками ДНК і стимулює транскрипцію

генів. Білки, що утворюються в результаті стимуляції генів під впливом ретиноевої кислоти, впливають на ріст, диференціювання, репродукцію і ембріональний розвиток. Бере участь біосинтезі хондроїтінсульфату в клітинах хряща.

Вітамін А необхідний для утворення глікопротеїнів. Порушенням процесів глікозилування можна пояснити появу виразок у слизовій шлунково-кишкового тракту при нестачі вітаміну.

Вітамін А - вітамін антиоксидантної дії. Він запобігає кератинізації епітелію, сприяє підтримці SH-груп у відновленому стані.

Здатний посилювати антиоксидантну дію токоферолу. Він разом з вітамінами Е і С сприяє включенню Se до складу глутатіонпероксидази - найважливішого ферменту антиоксидантного захисту. Він здатний реагувати з вільними радикалами кисню, усуваючи тим самим також прооксидантну дію токоферолу. Таким чином, для посилення антиоксидантної дії вітаміну А його необхідно призначати з вітамінами Е і С.

Гіповітаміноз - гемералопія або "куряча" сліпота, ксерофтальмія, кератомаліяція.

Гіпервітаміноз проявляється наступними симптомами: запалення рогівки ока, гіперкератоз, втрата апетиту, нудота (при гострому отруєнні - блювота), пронос, головний біль, болі в суглобах, збільшення печінки. Розвивається загальне виснаження організму, знижується активність сальних залоз шкіри, розвивається сухий дерматит, ламкість кісток.

У вітаміну А у високих дозах є нефротоксичність, канцерогенність і ембіотоксичність.

Джерела: провітаміни - β -каротини. За своєю структурою молекула β -каротину представляє 2 молекули вітаміну А. Каротини широко поширені в природі. Особливо їх багато в червоно-помаранчевих фруктах і овочах; чемпіоном серед них є морква.

Вітаміни групи D (кальциферол, антирахітичний).

Найбільш біологічно активні вітаміни - D₂ і D₃. Вітамін D₂ (ергокальциферол), похідне ергостерину - рослинного походження (зустрічається в деяких грибах, дріжджах і рослинних оліях). Вітамін D₃, присутній у людини і тварин, - холекальциферол, що утворюється в шкірі людини з 7-дегідрохолестерину під дією УФ-променів.

У печінці вітамін гідроксильовується по C₂₅ і кальциферолтранспортним білком переноситься до нирок, де ще раз гідроксильовується, вже по C₁. Утворюється 1,25-дигідроксихолекальциферол або *кальцитріол*.

Біологічна роль:

1. Збільшення концентрації кальцію і фосфатів в плазмі крові (стимулює всмоктування іонів Ca²⁺ і фосфат-іонів в тонкому кишечнику, реабсорбцію в проксимальних ниркових каналцях).

2. У кістковій тканині: стимулює вихід іонів Ca²⁺ з кісткової тканини; підвищує мінералізацію кісткового матриксу.

3. Участь в реакціях імунітету.

4. Пригнічує секрецію паратиреоїдного гормону через підвищення концентрації кальцію в крові, але посилює його ефект на реабсорбцію кальцію в нирках.

Недостатність - у дітей розвивається захворювання "рахіт", що характеризується порушенням кальцифікації зростаючих кісток. При цьому спостерігають деформацію скелета з характерними змінами кісток (X- або O-подібна форма ніг, "чотки" на ребрах, деформація кісток черепа, затримка прорізування зубів).

Гіпервітаміноз характеризується надмірним відкладенням солей кальцію в тканинах легенів, нирок, серця, стінках судин, а також остеопорозом з частими переломами кісток. Ранні ознаки передозування - нудота, головний біль, втрата апетиту ваги тіла, поліурія, спрага і полідипсія.

Джерела - гриби, вершкове масло, сир, жовток яєць, риб'ячий жир.

Вітаміни групи Е (токоферол, антистерильний).

Найбільшу біологічну активність проявляє α -токоферол.

Основна функція токоферолу - антиоксидантна, перешкоджає розвитку ланцюгових вільнорадикальних реакцій. Цей вітамін здатний реагувати з вільними радикалами кисню і вільними радикалами жирних кислот. У реакції бере участь ОН-група фенольного ядра, яка здатна окислюватися, тобто віддавати електрон, з утворенням малоактивного вільного радикалу. Вільний радикал токоферолу легко відновлюється аскорбіновою кислотою.

Вітамін Е проявляє стабілізуючу дію на клітинні мембрани, захищає їх від пероксидної деструкції. Антигіпоксанти - покращують використання кисню мітохондріями, тим самим оберігають клітину від гіпоксії.

Гіповітаміноз - знижена стійкість і гемоліз еритроцитів *in vivo*, анемія, збільшення проникності мембран, м'язова дистрофія, слабкість. Також відзначені арефлексія, зниження пропріоцептивної та вібраційної чутливості.

Відомий позитивний вплив вітаміну Е при лікуванні порушення процесу запліднення, при повторюваних мимовільних абортах, деяких формах м'язової слабкості і дистрофії.

Показано застосування вітаміну Е для недоношених дітей і дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні, оскільки в коров'ячому молоці в 10 разів менше вітаміну Е, ніж в грудному материнському.

Джерела - рослинні масла, однак тільки свіжі, кукурудза, пророщена пшениця, петрушка, волоські горіхи.

Вітамін Е нетоксичний навіть у дозах, багаторазово перевищуючих фізіологічні.

Вітаміни К (нафтохінони, антигеморагічний).

Вітамін К існує в декількох формах в рослинах як філохінон (K_1), в клітинах кишкової флори як менахінон (K_2).

Крім природних вітамінів К, в даний час відомий ряд похідних нафтохінону, що володіють антигеморагічною дією, які отримані синтетичним шляхом (вікасол).

Вітамін К є коферментом ферментів печінки. Він бере участь в карбоксилуванні залишків глутамінової кислоти в залишки гамма-карбоксиглутамінової кислоти та забезпечує:

1. Синтез факторів згортання крові (протромбіну (II), проконвертина (VII), Крістман (IX), Стюарта (X)).
2. Синтез білків кісткової тканини, наприклад, остеокальцину.
3. Синтез протеїну С і протеїну S, що беруть участь в антизгортоючій системі крові.

Кишкова паличка, знайдена в товстому кишечнику, здатна синтезувати вітамін К₂, але не вітамін К₁.

Дефіцит вітаміну К може розвиватися при пригніченні мікрофлори ліками (особливо антибіотиками), через порушення засвоєння їжі в кишечнику (закупорка жовчної протоки), через терапевтичне або випадкове всмоктування антагоністів вітаміну К, або, дуже рідко, дефіциті вітаміну К в раціоні. Це може привести до наступного: рясні внутрішні крововиливи, окостеніння хрящів, серйозна деформація кісток або відкладення солей на стінках артеріальних судин.

Надлишок вітаміну К сприяє збільшенню тромбоцитів, підвищенню в'язкості крові.

Джерела вітаміну К - рослинні (капуста, шпинат фрукти) і тваринні (печінка) продукти.

Антивітаміни: речовини варфарин і дикумарол зв'язуються з ферментом редуктазою і блокують відновлення неактивної форми вітаміну К в активну.

Вітаміноподібні водорозчинні речовини

Біофлавоноїди (вітамін Р, фактор проникності, рутин, кверцетин, гесперидин, катехін).

Це дуже різноманітна група рослинних поліфенольних сполук, що впливають на проникність судин східним з вітаміном С чином.

Флавоноїди виконують роль антиоксидантів, реагуючи сульфгідрильн і групи білків, глутатіону, вітаміну С і токоферолу і знижуючи окислення ЛПДНЩ.

Вітамін Р пригнічує активність гіалуронідази - ферменту, що руйнує міжклітинний матрикс, є агоністом бензадіазепінових рецепторів, що обумовлює його седативний, гіпотензивний і знеболюючий ефекти.

При гіповітамінозі розвивається ламкість і проникність капілярів, що виявляється кровоточивістю ясен, дрібними крововиливами в слизових оболонках, шкірі. Стомлюваність, млявість, слабкість, болі в плечах, в ногах при ходьбі.

Джерела - цитрусові, гречка та інші злаки, бобові, ягоди (журавлина, брусниця, чорноплідна горобина, чорна смородина, ожина, виноград, черешня, малина), листя чаю, яблука, прянощі, шоколад, біле і червоне вино.

Холін (вітамін В₄).

В організмі синтезується в складі фосфатидилхоліну і фосфатидилсерину, донором метильних груп для його синтезу є метіонін, гліцин і серин. Сприяють синтезу холіну вітаміни В₉ і В₁₂.

Біологічна роль: входить до складу фосфоліпідів (лецитину, сфінгомієліна); має гепатопротекторну дію, прискорює відновлення пошкоджених гепатоцитів при токсичній дії алкоголю і ліків; стимулює ферментативне розщеплення жирів, знижує рівень холестерину і жирних кислот в крові і сприяє засвоєнню жиророзчинних вітамінів; необхідний для утворення ацетилхоліну, має позитивний вплив на умовно-рефлекторну діяльність і покращує пам'ять.

Гіповітаміноз -

дратівливість, швидка стомлюваність, діарея після прийому жирної їжі, жирова інфільтрація печінки, дегенерація канальцевого апарату нирок, затримка росту.

Джерела - капуста, злакові, ячний жовток і печінка.

Вітамін U (S-метилметіонін, противиразковий).

Донор метильних груп, необхідних для синтезу холіну та холінфосфатидів, креатину, адреналіну, стеролів, метильованих РНК і ДНК. Стимулює загоєння ерозій і виразок слизової оболонки кишкового тракту, за рахунок метилювання гістаміну з утворенням неактивного метилгістаміну, що призводить до зниження шлункової секреції, больових відчуттів і стимуляції репаративних і відновних процесів.

Гіповітаміноз – не спостерігається. Тривала недостатність вітаміну в їжі може провокувати посилення агресивності шлункового соку і утворення виразок.

Джерела - сирі жовтки, молоко, буряк, капуста, зелень петрушки, редька і солодкий перець.

Вітамін B₁₀ (параамінобензойна кислота, ПАБК).

Відіграє важливу роль у синтезі пуринів і піримідинів, амінокислот і фоліаціну. Вона гальмує активність адреналіну, тироксину, володіє антигістамінним ефектом, стимулює синтез інтерферону. Підтверджено її дію на тирозиназу - ключовий фермент синтезу меланіну шкіри.

Сульфаніламідні препарати мають структурну схожість з ПАБК, конкурентно заміщають її під час синтезу фолієвої кислоти, в наслідок чого зростання і розмноження мікроорганізмів зупиняється.

Гіповітаміноз не описаний.

Джерела - печінка, молоко, яйця, дріжджі.

Вітаміноподібні жиророзчинні сполуки

Комплекс поліненасичених жирних кислот (вітамін F – застріла назва, антихолестериновий).

Комплекс поліненасичених жирних кислот об'єднує лінолеву, ліноленову, арахідонову, ейкозопентаєнову, докозогексаєнову кислоти.

Поліненасичені жирні кислоти мають такі функції:

1. Складова частина фосфоліпідів мембран.
2. Захист вітаміну А від окислення.
3. Попередник ейкозаноїдів - простагландинів (в тому числі простациклінів), тромбоксанів, лейкотрієнів.

Завдяки цьому вітаміну спалюються насичені жири і знижується вага, поліпшується робота залоз внутрішньої секреції, а також живлення шкіри і волосся. Тому вітамін F, як і вітамін H, називають «вітаміном краси», і часто використовують для створення косметичних препаратів.

Оскільки рівень холестерину в крові при вживанні вітаміну F знижується, зменшується ризик розвитку атеросклерозу, розріджується кров і знижується тиск. Вітамін F має антиалергічну дію – пригнічення гістаміну.

Гіповітаміноз -

фолікулярний гіперкератоз, ураження нирок, втрата здатності до розмноження, жирова інфільтрація печінки, атеросклероз, імунодефіцити, затягування і хронічний перебіг запальних захворювань.

Випадків гіпервітамінозу вітаміну F зафіксовано мало.

Джерела - горіхи пекан, насіння соняшнику, рослинні масла.

3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

В таблиці з тестовими завданнями підкресліть ключові слова, виберіть вірну відповідь та поясніть її:

№	Тест:	Пояснення:
1.	Під час хвороби Верніке-Корсакова, яка часто спостерігається у хронічних алкоголіків, харчовий раціон	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>хворих містить мало вітамінів, відзначається зниження активності транскетолази. Недостатність якого вітаміну призводить до цього?</p> <p>A. Тіамін B. Кобаламін C. Рибофлавін D. Ретинол E. Ніацин</p>	
2.	<p>Дитина 3-х років із симптомами стоматиту, гінгівіту, дерматиту відкритих ділянок шкіри була госпіталізована. При обстеженні встановлено спадкове порушення транспорту нейтральних амінокислот у кишечнику. Нестача якого вітаміну зумовила дані симптоми?</p> <p>A. Ніацин B. Пантотенова кислота C. Вітамін А D. Кобаламін E. Біотин</p>	
3.	<p>Більша частина учасників експедиції Магеллана в Америку загинула від захворювання авітамінозом, яке виявлялося загальною слабкістю, підшкірними крововиливами, випаданням зубів, кровотечами з ясен. Вкажіть назву цього авітамінозу.</p> <p>A. Скорбут (цинга) B. Анемія Бірмера C. Поліневрит (бері-бері) D. Пелагра E. Рахіт</p>	
4.	<p>У чоловіка 52 років через 3 роки після операції видалення шлунка вміст еритроцитів у крові становить $2,0 \cdot 10^{12}/л$, Hb-85г/л, К.п-1,27. Порушення засвоєння якого вітаміну викликало такі зміни?</p> <p>A. А B. Р</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	С. В6 D. В12 E. С	
5.	У хворих на алкоголізм часто спостерігається гіповітаміноз В1, який є наслідком порушення харчування. Симптомами гіповітамінозу В1 є розлади нервової системи, психози, втрата пам'яті. Чому до дефіциту вітаміну В1 особливо чутливі клітини нервової тканини? А. Порушується окислення жирних кислот В. Порушується аеробний розпад глюкози С. Посилюється ліполіз жирової тканини D. Підвищується інтенсивність гліколізу E. Знижується інтенсивність гліколізу	
6.	Сульфаніламідні препарати нагадують за структурою пара-амінобензойну кислоту. У чому полягає молекулярна основа їх фармакологічного ефекту? А. В порушення синтезу вітаміну В. У руйнуванні клітинної мембрани С. В активації ліполізу D. У інгібуванні гліколізу E. У зв'язуванні з ДНК	
7.	У хворого діагностована мегалобластична анемія. Недостатня кількість якої речовини може призводити до розвитку цієї хвороби? А. Холекальциферолу В. Магнію С. Ціанокобаламіну D. Міді E. Гліцину	
8.	У хворих з непрохідністю жовчовивідних шляхів	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>погіршується згортання крові, виникають кровотечі, що є наслідком недостатнього засвоєння вітаміну:</p> <p>A. К B. А C. D D. Е E. Каротину</p>	
9.	<p>У хворого болючість по ходу великих нервових стовбурів і підвищений вміст пірувату в крові. Недостатність якого вітаміну може викликати такі зміни?</p> <p>A. В₁ B. РР C. Пантотенова кислота D. В₂ E. Біотин</p>	
10.	<p>Дівчинка 10 років часто хворіє на гострі респіраторні інфекції, після яких спостерігаються множинні точкові крововиливи в місцях тертя одягу. Гіповітаміноз якого вітаміну має місце у дівчинки?</p> <p>A. В₂ B. С C. А D. В₁ E. В₆</p>	
11.	<p>У хворого 37-ми років на тлі тривалого вживання антибіотиків спостерігається підвищена кровоточивість при невеликих пошкодженнях. В крові: знижена активність факторів згортання крові II, VII, X, подовжений час згортання крові. Дефіцитом якого вітаміну обумовлені ці зміни?</p> <p>A. С</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	В. А С. К D. D E. E	
12.	У дитини першого року життя при профілактичному огляді виявлено порушення мінералізації кісток. Нестача якого вітаміну може бути причиною цього? А Фолієва кислота В Токоферол С Кальциферол D Кобаламін E Рибофлавін	
13.	Вагітній жінці, що мала в анамнезі декілька викиднів, призначена терапія, яка включає вітамінні препарати. Вкажіть вітамін, який сприяє виношуванню вагітності. А. Рутини В. Фолієва кислота С. Ціанкобаламін D. Піридоксин E. Альфа-токоферол	
14.	У 6-ти місячної дитини часті і сильні підшкірні кровотечі. Призначення синтетичного аналога вітаміну К (вікасолу) дало позитивний ефект. В гамма-карбоксилюванні глутамінової кислоти якого з перерахованих білків системи згортання крові бере участь цей вітамін? А. Фібриногену В. Протромбіну С. Фактора Хагемана D. Антигемофільного глобуліну А E. Фактора Розенталя	
15.	У хворого спостерігаються	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>часті кровотечі з внутрішніх органів, слизових оболонок. Аналіз виявив недостатність гідроксипроліну і гідроксилізіну в складі колагенових волокон. Через нестачу якого вітаміну порушено в організмі пацієнта процеси гідроксилювання названих амінокислот?</p> <p>A. Вітамін А B. Вітамін Н C. Вітамін С D. Вітамін К E. Вітамін РР</p>	
16.	<p>У хворого спостерігається гемералопія (куряча сліпота). Яка з перерахованих речовин матиме лікувальний ефект?</p> <p>A. Креатин B. Кератин C. Каротин D. Карнітин E. Карнозин</p>	
17.	<p>У жінки, що тривалий час знаходиться на дієті з використанням очищеного рису, виявлений поліневрит (хвороба бері-бері). Відсутність якого вітаміну в їжі приводить до розвитку захворювання?</p> <p>A. Аскорбінової кислоти B. Тіаміну C. Піридоксину D. Фолієвої кислоти E. Рибофлавіну</p>	
18.	<p>На прийом до лікаря звернувся хворий з симетричним дерматитом відкритих ділянок шкіри. З бесіди з пацієнтом встановлено, що він харчується, в основному, крупами і їсть мало м'яса, молока і яєць. Дефіцит якого вітаміну є домінуючим у пацієнта?</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>A. Кальциферолу B. Нікотинаміду C. Фолієвої кислоти D. Біотину E. Токоферолу</p>	
19.	<p>При ентеробіозі призначають акрихін - структурний аналог вітаміну B₂. Порушення синтезу яких ферментів у мікроорганізмів викликає цей препарат? A. Цитохромоксидази B. Амінотрансферази C. Пептидази D. ФАД-залежних дегідрогеназ E. НАД-залежних дегідрогенази</p>	
20.	<p>У чоловіка 39 років спостерігається підвищений ризик розвитку інфекційних процесів, гіперкератоз, порушення сутінкового зору. Який вітамінний препарат необхідно призначити? A. Ретинолу ацетат B. Піридоксину гідрохлорид C. Токоферолу ацетат D. Рибофлавін E. Ергокальциферол</p>	
21.	<p>Лікування дитини, хворої на рахіт, за допомогою вітаміну D₃ не дало позитивного результату. Яка найбільш ймовірна причина неефективності лікування? A. Недостатність ліпідів в їжі B. Порушення транспорту вітаміну D₃ білками крові C. Порушення гідроксилування вітаміну D₃ D. Порушення включення вітаміну D₃ в фермент</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>Е. Підвищений використання вітаміну D₃ мікрофлорою кишечника</p>	
22.	<p>Пацієнтці, яка перенесла мастектомію у зв'язку з раком молочної залози, був призначений курс променевої терапії. Який з перерахованих вітамінних препаратів має виражену радіопротекторну дію, що зумовлена антиоксидантною активністю?</p> <p>А. Ергокальциферол В. Рибофлавін С. Фолієва кислота D. Токоферолу ацетат Е. Тіаміну хлорид</p>	
23.	<p>У хворого після ектомії жовчного міхура ускладнені процеси всмоктування кальцію через стінку кишечника. Призначення якого вітаміну стимулюватиме цей процес?</p> <p>А. D₃ В. РР С. С D. В₁₂ Е. К</p>	
24.	<p>Для попередження після операційної кровотечі у 6-ти річної дитини рекомендовано приймати вікасол, який є синтетичним аналогом вітаміну К. Вкажіть, які посттрансляційні зміни факторів згортання крові активізуються під впливом вікасолу?</p> <p>А. Карбоксилювання глутамінової кислоти В. Полімеризація С. Частковий протеоліз D. Глікозилювання Е. Фосфорилювання радикалів серину</p>	
25.	<p>З урахуванням клінічної</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>картини хворому призначений піридоксальфосфат. Для корекції яких процесів рекомендований цей препарат?</p> <p>А. Синтезу білка</p> <p>В. Окисного декарбоксилування кетокислот</p> <p>С. Дезамінування пуринових нуклеотидів</p> <p>Д. Синтезу пуринових і піримідинових основ</p> <p>Е. Трансамінування і декарбоксилування амінокислот</p>	
26.	<p>У чоловіка, який довгий час не вживав з їжею жирів, але одержував достатню кількість вуглеводів і білків, виявлені дерматит, погане загоєння ран, погіршення зору. Дефіцит яких компонентів є причиною порушення обміну речовин?</p> <p>А. Лінолевої кислоти, вітамінів А, D, Е, К</p> <p>В. Пальмітинової кислоти</p> <p>С. Вітамінів РР, Н</p> <p>Д. Мінеральних солей</p> <p>Е. Олейнової кислоти</p>	
27.	<p>Унаслідок пост-трансляційних змін деяких білків згортання крові, зокрема протромбіну, вони набувають здатності зв'язувати кальцій. В цьому процесі бере участь вітамін:</p> <p>А. К</p> <p>В. D₃</p> <p>С. А</p> <p>Д. В₁</p> <p>Е. В₂</p>	
28.	<p>При обстеженні дитини лікар виявив ознаки рахіту. Дефіцит якої сполуки в організмі дитини сприяє розвитку цього захворювання?</p> <p>А. 1,25 [ОН]-дигідроксихолекальциферолу</p> <p>В. Біотину</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>C. Токоферолу D. Нафтохінону E. Ретинолу</p>	
29.	<p>Плазмові фактори згортання крові зазнають пост-трансляційної модифікації за участю вітаміну К. Як кофактор він потрібен у ферментній системі гама-карбоксилювання білкових факторів коагуляції крові завдяки збільшенню спорідненості їх молекул з іонами кальцію. Яка амінокислота карбоксилюється в цих білках? A. Серін B. Валін C. Глутамінова кислота D. Фенілаланін E. Аргінін</p>	
30.	<p>Після оперативного видалення частини шлунку у хворого порушилося всмоктування вітаміну В₁₂, він виводиться з калом. Розвинулася анемія. Який фактор необхідний для всмоктування цього вітаміну? A. Пепсин B. Гастрин C. Соляна кислота D. Гастромукопротеїн E. Фолієва кислота</p>	
31.	<p>Унаслідок дефіциту вітаміну В₁ порушується окислювальне декарбоксилювання альфа-кетоглутарової кислоти. Синтез якого з наведених коферментов порушується? A. Флавінаденіндинуклеотиду (ФАД) B. Нікотинаміду (НАД) C. Тіамініпрофосфату (ТПФ) D. Ліпоєвої кислоти (ЛК) E. Коензиму А</p>	
32.	На штучному вигодовуванні	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>знаходиться дитина 9-ти місяців. Для годування використовуються суміші, які не збалансовані за вмістом вітаміну В₆. У дитини спостерігаються пеллагроподібний дерматит, судоми, анемія. Розвиток судом може бути пов'язано з порушенням утворення:</p> <p>A. Серотоніну B. Гістаміну C. ГАМК D. Дофаміну E. ДОФА</p>	
33.	<p>В клінічній практиці застосовують для лікування туберкульозу ізоніазид – антивітамін, який здатний проникати в туберкульозну паличку. Туберкулостатичний ефект обумовлений порушенням реплікації, окислювально-відновних реакцій, завдяки утворенню несправжнього коферменту з:</p> <p>A. НАД B. ФАД C. ФМН D. ТДФ E. КоQ</p>	
34.	<p>У хворого в крові збільшена концентрація пірувату. Багато його виділяється з сечею. Який гіповітаміноз у хворого?</p> <p>A. В₁ B. Е C. В₃ D. В₆ E. В₂</p>	
35.	<p>З метою прискорення загоєння променевої виразки був призначений вітамінний препарат. Вкажіть його:</p> <p>A. Преднізолон B. Левамизол C. Ретинолу ацетат D. Метилурацил E. Ретаболил</p>	

№	Тест:	Пояснення:
36.	<p>Після курсу терапії хворому на виразку дванадцятипалої кишки лікар пропонує вживання соків із капусти та картоплі. Вміст яких речовин в цих харчах сприяє профілактиці та загоєнню виразок?</p> <p>A. Вітаміну U B. Пантотенової кислоти C. Вітаміну C D. Вітаміну B₁ E. Вітамін K</p>	
37.	<p>У хворого спостерігаються геморагії, в крові знижена концентрація протромбіну. Недостатність якого вітаміну призвела до порушення синтезу цього фактора згортання крові?</p> <p>A. D B. C C. K D. E E. A</p>	
38.	<p>Хворий з діагнозом вогнищевий туберкульоз верхньої частки правої легені в складі комбінованої терапії одержує ізоніазид. Через деякий час пацієнт почав скаржитися на м'язову слабкість, зниження шкірної чутливості, порушення зору, координації рухів. Який вітамінний препарат доцільно використовувати для усунення даних явищ?</p> <p>A. B₆ B. A C. D D. B₁₂ E. C</p>	
39.	<p>Після видалення у пацієнта 2/3 шлунка в крові зменшився вміст гемоглобіну, кількості еритроцитів, збільшилися розміри цих клітин крові. Дефіцит якого вітаміну призводить до таких змін в</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	крові? А. Р В. С С. В ₁₂ D. РР Е. В ₆	
40.	Для лікування деяких інфекційних захворювань, що викликаються бактеріями, застосовуються сульфаніламідні препарати, що блокують синтез фактору росту бактерій. Назвіть механізм їх дії: А. Беруть участь в окисно-відновних процесах В. Є аллостеричними ферментами С. Інгібують всмоктування фолієвої кислоти D. Є аллостеричними інгібіторами ферментів Е. Є антивітаміни параамінобензойної кислоти	
41.	У жінки 36-ти років має місце гіповітаміноз В ₂ . Причиною виникнення специфічних симптомів (ураження епітелію, слизових оболонок, шкіри, рогівки ока) ймовірно є дефіцит: А. Цитохрому С В. Цитохрому А ₁ С. Цитохрому В D. Флавінових коферментів Е. Цитохромоксидази	
42.	Введення в організм препарату дикумаролу викликає різке зниження в крові вмісту факторів зсідання крові. Антивітаміном якого вітаміну є дикумарол?: А. К В. С С. В ₂ D. Е	

№	Тест:	Пояснення:
	Е. Р	
43.	<p>Стеатоз виникає внаслідок накопичення триацилгліцеролів в гепатоцитах. Одним з механізмів розвитку цього захворювання є зменшення утилізації нейтрального жиру ЛПДНЩ. Які ліпотропні речовини запобігають розвитку стеатозу?</p> <p>A. Метіонін, В₆, В₁₂ B. Аланін, В₁, РР C. Аргінін, В₂, В₃ D. Ізолейцин, В₁, В₂ E. Валін, В₂, В₃</p>	
44.	<p>При різних захворюваннях рівень активних форм кисню різко зростає, що приводить до руйнування клітинних мембран. Для запобігання цього використовують антиоксиданти. Найпотужнішим природним антиоксидантом є:</p> <p>A. Вітамін D B. Глюкоза C. Альфа-токоферол D. Жирні кислоти E. Гліцерол</p>	
45.	<p>При обтураційній жовтяниці і жовчних норицях часто спостерігається протромбінова недостатність. З дефіцитом в організмі якого вітаміну це пов'язано?</p> <p>A. В₆ B. С C. Е D. А E. К</p>	
46.	<p>До лікарні звернувся чоловік 50-ти років з розладами пам'яті, хворобливими відчуттями по ходу нервових стовбурів, зниженням інтелектуальних функцій, порушеннями з боку серцево-судинної системи і з явищами диспепсії. В анамнезі хронічний алкоголізм. Дефіцит</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>якого вітаміну може викликати ці симптоми?</p> <p>A. Рибофлавін B. Тіамін C. Ніацід D. Кальциферол E. Ретинол</p>	
47.	<p>У пацієнта В., що тривалий час страждав на дисбактеріоз кишечника, спостерігається підвищена кровоточивість, в основі якої лежить порушення пост-трансляційної модифікації факторів II, VII, IX, X системи згортання крові в печінці. З недостатністю якого вітаміну це пов'язано?</p> <p>A. С B. Р C. К D. В₁₂ E. В₉</p>	
48.	<p>У дитини 6-ти років спостерігається затримка росту, порушення процесів окостеніння, декальцифікація зубів. Що може бути причиною?</p> <p>A. Авітаміноз С B. Інсулінова недостатність C. Зниження продукування глюкагону D. Дефіцит вітаміну D E. Гіпертиреоз</p>	
49.	<p>У хворого діагностовано хронічний атрофічний гастрит, що супроводжується дефіцитом внутрішнього чинника Касла. Яка анемія розвинулася у хворого?</p> <p>A. Залізорефрактерна B. Гемолітична C. Залізодефіцитна D. Білководефіцитна E. В₁₂-дефіцитна</p>	
50.	<p>Симптоми пелагри (гіповітаміноз РР) особливо</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	<p>різко виражені у хворих з недостатнім білковим харчуванням, оскільки попередником нікотинамід у організмі людини є одна з незамінних амінокислот. Вкажіть її:</p> <p>A. Триптофан B. Гістидин C. Аргінін D. Треонін E. Лізин</p>	
51.	<p>Після тривалого курсу лікування сульфаніламідними препаратами у хворого розвинулася макроцитарна анемія. Утворення активних форм якого вітаміну порушується при цьому?</p> <p>A. Тіамін B. Піридоксин C. Рибофлавін D. Ціанокобаламін E. Фолієва кислота</p>	
52.	<p>У хворого, який харчувався виключно полірованим рисом, причиною поліневриту стала недостатність тіаміну. Екскреція якої сполуки з сечею може бути індикатором цього гіповітамінозу?</p> <p>A. Сечової кислоти B. Піровиноградної кислоти C. Фенілпірувату D. Метилмалонової кислоти E. Малату</p>	
53.	<p>У дитини, яку годували синтетичними сумішами, з'явилися ознаки недостатності вітаміну В₁. В яких реакціях бере участь цей вітамін?</p> <p>A. Декарбоксілювання амінокислот B. Окислювальне декарбоксілювання кетокислот C. Окисно-відновні реакції D. Гідроксілювання</p>	

№	Тест:	Пояснення:
	проліну Е. Трансамінування амінокислот	
54.	Під впливом іонізуючого опромінення, або при авітамінозі Е в клітці спостерігається підвищення проникності мембран лізосом. До яких наслідків може призвести така патологія? А. Інтенсивний синтез білків В. Часткове або повне руйнування клітини С. Інтенсивне утворення енергії Д. Формування веретена поділу Е. Відновлення цитоплазматичної мембрани	
55.	Реакції міжмолекулярної транспорту одновуглецевих радикалів є необхідними для синтезу білків і нуклеїнових кислот. Із якого з наведених нижче вітамінів утворюється кофермент, необхідний для зазначених вище реакцій? А. Рибофлавін В. Пантотенова кислота С. Тіамін Д. Фолієва кислота Е. Аскорбінова кислота	
56.	Вітамін А в комплексі зі специфічними циторецепторами проникає через ядерні мембрани, індукує процеси транскрипції, що стимулює ріст і диференціювання клітин. Ця біологічна функція реалізується наступною формою вітаміну А: А. Цис-ретиналь В. Ретинол С. Транс-ретиноева кислота Д. Каротин Е. Транс-ретиналь	

№	Тест:	Пояснення:
57.	Препарати групи вітаміну В ₂ призначають при захворюваннях шкіри. Завдяки наявності якої структури в його складі визначається здатність до окислення-відновлення? А. Рибітол В. Рибозофосфат С. Ізоалоксазин D. Залишок фосфорної кислоти Е. Аденін	
58.	Препарати групи вітаміну В ₂ призначають при захворюваннях шкіри. Завдяки наявності якої структури в його складі визначається здатність до окислення-відновлення? А. Рибітол В. Рибозофосфат С. Ізоалоксазин D. Залишок фосфорної кислоти Е. Аденін	
59.	Коензим А бере участь у багатьох важливих реакціях метаболізму. Похідним якого вітаміну він є? А. Пантотенова кислота В. Убіхінон С. Тіамін D. Ніацин Е. Кальциферол	

4. ЛІТЕРАТУРА. Див. сторінку 254.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна

1. Біохімія [Текст] : підруч. для студ. фармац. спец. / А. Л. Загайко [та ін.]; за ред.: А. Л. Загайка, К. В. Александрової ; МОЗ України. - Харків : Форт, 2014. - 728 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. нац. підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю. І. Губський [та ін.] ; за ред.: Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської ; рец.: Л. І. Остапченко, О. Г. Резніков, В. О. Калібабчук. - 2-ге вид., випр. - Київ : Медицина, 2017. - 544 с.
3. Губський, Ю. І. Біологічна хімія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / Ю. І. Губський. - 2-ге вид. - Київ ; Вінниця : Нова книга, 2011. - 656 с.

Додаткова

1. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. : базовий підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. Кн. 1. Біоорганічна хімія / Б. С. Зіменковський [та ін.] ; за ред.: Б.С Зіменковського, І. В. Ніженковської ; рец.: В. П. Новіков, В. П. Черних, В. О. Калібабчук. - 2-ге вид., випр. - Київ : Медицина, 2017. - 272 с.
2. Біологічна хімія з біохімічними методами дослідження [Текст] : підручник / О. Я. Склярів, Н. В. Фартушок, Л. Д. Сойка, І. С. Смачило. - Київ : Медицина, 2009. - 351 с.
3. Склярів, О. Я. Біологічна хімія [Текст] : підруч. для студ. стомат. ф-тів вищ. мед. навч. закл. освіти III-IV рівнів акредитації / О. Я. Склярів, Н. В. Фартушок, Т. І. Бондарчук. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2015. - 706 с.
4. Gubsky, Yu. I. Biological chemistry : textbook for students of medical and pharmaceutical faculties / Yu. I. Gubsky ; ed. by.: Yu. I. Gubsky. - 2nd ed. - Vinnytsya : Nova Knyha, 2018. - 488 p.

5. Biological and bioorganic chemistry [Текст] : national textbook. Book 1. Bioorganic chemistry / B. S. Zimenkovsky [et al.] ; ed. by.: B. S. Zimenkovsky, I. V. Nizhenkovska ; рец.: V. P. Chernykh, V. O. Kalibabchuk, V. P. Novikov. - 2nd ed. - Kyiv : AUS Medicine Publ, 2019. - 288 p.
6. USMLE. Step 1. 2018. Biochemistry and Medical Genetics : lecture notes / ed.: S. Turco ; contributor: R. Lane, R. M. Harden. – New York : Kaplan Medical USMLE, 2018. - 423 p.

Інформаційні ресурси

1. Електронний каталог бібліотеки ЗДМУ // Ресурс URL: <http://library.zsmu.edu.ua>
2. Сайт кафедри біологічної хімії ЗДМУ // Ресурс URL: <https://biochem.zsmu.zp.ua>
3. Навчальні курси Запорізького державного медичного університету // Ресурс URL: <https://courses.zsmu.edu.ua>
4. Канал кафедри біологічної хімії ЗДМУ на YouTube // Ресурс URL: <https://www.youtube.com/channel/UCUzG8k3l7BKA61F8LDeomvA/>
5. World health organization // Ресурс URL: <http://who.int>
6. National Library of Medicine // Ресурс URL: <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
7. Cochrane Library // Ресурс URL: <http://cochranelibrary.com>
8. Protein data bank // Ресурс URL: <http://rcsb.org>
9. Swiss Bioinformatics Resource Portal // Ресурс URL: <https://www.expasy.org/>

ЗМІСТ

Передмова	3
Базова тема 1: Введення в біохімію. Прості та складні білки.	
Ферменти.	4
Будова та фізико-хімічні властивості білків. Прості та складні білки.	
Класифікація білків. Функції білків в організмі людини.	23
Кінетика ферментативних реакцій. Регуляція та визначення активності ферментів. Одиниці активності ферментів. Ензимопатії.	
Медична ензимологія.	40
Базова тема 2: Обмін речовин та енергії. Молекулярні основи біоенергетики.	
Загальні закономірності обміну речовин та енергії. Цикл трикарбонових кислот.	62
Молекулярні основи біоенергетики.	76
Базова тема 3: Метаболізм вуглеводів та його регуляція	
Анаеробне окислення глюкози – гліколіз. Біосинтез глюкози – глюконеогенез.	100
Аеробне окислення вуглеводів. Пентозофосфатний цикл окислення глюкози. Метаболізм фруктози та галактози.	115
Метаболізм полісахаридів і його регуляція. Регуляція і патології обміну вуглеводів.	125
Базова тема 4: Метаболізм ліпідів та його регуляція	
Ліпопротеїни плазми крові. Обмін триацилгліцеролів і фосфоліпідів.	138
Обмін вищих жирних кислот і кетонових тіл.	159
Метаболізм холестеролу в організмі. Порушення обміну ліпідів: атеросклероз, ожиріння.	166

Базова тема 5: Метаболізм амінокислот та простих білків

Перетравлення білків у шлунково-кишковому тракті. Загальні шляхи катаболізму амінокислот. Глюкогенні та кетогенні амінокислоти. 178

Шляхи утилізації амоніаку в організмі. Обмін окремих амінокислот. Молекулярні патології обміну амінокислот. 197

Базова тема 6: Біохімія вітамінів

Біохімічні функції водорозчинних та жиророзчинних вітамінів в метаболізмі. Вітаміноподібні речовини. Антивітаміни 220

Рекомендована література 254