

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ



Біохімія

Біохімічні основи ензимології та вітамінології

**Навчальний посібник для самостійної роботи студентів
ІІІ медичного факультету
спеціальність: «Терапія та реабілітація»**

Запоріжжя
2025

УДК 577.112.8(075)

Б63

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
(протокол № 4 від 05.06.2025 р.)
та рекомендовано для використання в освітньому процесі.*

Автори:

Д. Г. Іванченко – д-р фарм. наук, професор;

В. М. Швець – д-р біол. наук, професор;

Є. Р. Федотов – канд. біол. наук, доцент;

Є. К. Михальченко – PhD, ст. викладач.

Рецензенти:

О. В. Ганчева – д-р мед. наук, професор, завідувачка кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету;

В.В. Парченко – д-р фарм. наук, професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Біохімія. Біохімічні основи ензимології та вітамінології : навчальний посібник для самостійної роботи студентів III мед. ф-ту спец. «Терапія та реабілітація» / Д. Г. Іванченко, В. М. Швець, Є. Р. Федотов, Є. К. Михальченко. - Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025.- 123 с.

Навчальний посібник складено відповідно до робочої програми вивчення навчальної дисципліни «Біологічна хімія», яка складена відповідно до Стандарту вищої освіти України галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 227 «Терапія та реабілітація» для студентів III медичного факультету.

УДК 577.112.8(075)

© Колектив авторів, 2025

© Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2025

Зміст

Передмова.....	4
ФЕРМЕНТИ.....	5
Поняття про ферменти.....	5
Номенклатура та класифікація ферментів.....	10
Структурно-функціональна організація ферментів.....	15
Механізм дії ферментів.....	24
Кінетика ферментативних реакцій.....	28
Специфічність дії ферментів.....	33
Регуляція активності ферментів.....	34
Одиниці активності ферментів, методи їх визначення.....	46
Методи визначення активності ферментів у біоб'єктах.....	47
Методи виділення та очистки ферментів.....	48
Множинні молекулярні форми ферментів. Ізоферменти.....	51
Поліферментні системи.....	53
Імобілізовані ферменти та їх застосування.....	54
Значення ферментів для медицини.....	56
Ензимодіагностика патологічних процесів.....	58
Ферменти як аналітичні реагенти.....	60
Завдання для самоперевірки.....	62
Тестові завдання.....	62
ВІТАМІНИ.....	69
Класифікація та номенклатура вітамінів.....	70
Водорозчинні вітаміни.....	75
Вітаміноподібні водорозчинні речовини.....	91
Жиророзчинні вітаміни.....	97
Вітаміноподібні жиророзчинні речовини.....	108
Взаємодія вітамінів.....	109
Використання вітамінних препаратів у профілактиці та лікуванні захворювань.....	111
Провітаміни та антивітаміни.....	113
Завдання для самоперевірки.....	116
Тестові завдання.....	116
Рекомендована література.....	122

ПЕРЕДМОВА

Студентами спеціальності 227 «Терапія та реабілітація» III медичного факультету вивчення дисципліни «Біологічна хімія» у ВНЗ починається на 2 курсі і даний курс не підкріплений знаннями загальної та біоорганічної хімії, що в свою чергу викликає певні труднощі при вивченні цієї дисципліни. Так, рівень шкільних знань з хімії та відсутність викладання на 1 курсі у студентів спеціальності 227 «Терапія та реабілітація» таких дисциплін як медична хімія та біоорганічна хімія не дає змоги студентам сприймати теоретичний матеріал з біологічної хімії. Тому, є необхідність видання методичної літератури, яка б допомогла засвоїти знання з дисципліни самостійно.

У зв'язку з вищенаведеним співробітниками кафедри біологічної хімії ЗДМФУ розроблено навчальний посібник «Біохімічні основи ензимології та вітамінології» для самостійної позааудиторної роботи як додатковий матеріал при вивченні предмету «Біологічна хімія».

В навчально-методичному посібнику розглядаються механізми ферментативного каталізу, властивості простих і складних ферментів, механізми регуляції активності ферментів, вплив вітамінів на обмін речовин. Структурна організація навчально-методичного посібника дозволяє читачу легко знайти відповідь на питання, які стосуються розділів «Ферменти» та «Вітаміни».

Серед наведеного теоретичного матеріалу представлено достатню кількість таблиць, рисунків, схем, що дозволить студентам самостійно підготуватися до подальшого сприйняття навчального матеріалу з дисципліни «Біологічна хімія».

ФЕРМЕНТИ

Поняття про ферменти

Основу життєдіяльності живих організмів становлять хімічні процеси. Вони відбуваються з величезною швидкістю під дією ферментів – біологічних каталізаторів білкової природи, які синтезуються в процесі життєдіяльності всіх живих організмів і забезпечують синтез, розпад і взаємоперетворення різноманітних органічних сполук. Термін "ферменти" ("fermentum" (лат.) – закваска, дріжджі, та "fermentatio" – бродіння) або "ензими" (enzyme (грец.) – у дріжджах, у заквасці) був запропонований на початку XVIII ст. голандським вченим Ван Гельмонтом під час вивчення процесу спиртового бродіння. У кінці XVII ст. дослідженнями Р. Реомюра та Л. Спаланцані щодо впливу шлункового соку хижих птахів на м'ясо було показано, що розчинення м'яса – це хімічний, а не механічний процес, а в 1836 році Т. Шванн виявив у шлунковому соку фермент пепсин, який перетравлював білки м'яса. Російський вчений К.С. Кірхгоф вперше показав участь хімічних речовин (ферментів) солоду у перетворенні крохмалю на цукор. Російський фізіолог І.П. Павлов вважав ферменти «збудниками всіх хімічних перетворень», на початку XX ст. він вперше довів, що ферменти можуть існувати в організмі в неактивній формі – у вигляді проферментів і дослідив перетворення проферменту трипсиногену на активний фермент трипсин за участі ентерокинази. Новий етап у розвитку вчення про ферменти наступив після того, як у 1926 р. американський біохімік Дж. Самнер отримав з насіння конвалії кристалічний препарат фермента уреазы. У 1930 р. Д. Нортроп виділив кристалічний пепсин, а згодом трипсин і хімотрипсин. З цього періоду стало загальноприйнятим твердження, що ензими мають білкову природу. У кінці XIX ст. німецький вчений Е. Фішер, вивчаючи властивості ферментів, висунув положення, що субстрат підходить до фермента як «ключ до замка», дослідження специфічності ферментів і сьогодні є важливим науковим завданням.

На початку XX століття з'явилися роботи, присвячені кінетиці ферментативних реакцій, згодом були сформульовані теорії механізму їх дії, регуляції ферментативної активності; все це дало поштовх для становлення «ензимології» як

науки, її активний розвиток у тісному зв'язку з органічною, неорганічною та фізичною хіміями, фізіологією, токсикологією, мікробіологією, генетикою, фармакологією, ботанікою тощо відбувається й зараз. Завданнями ензимології є вивчення ролі ферментів у прискоренні хімічних реакцій, що відбуваються в організмі; дослідження їх структури, механізму дії, кінетичних характеристик і регуляції активності; виділення та очищення ферментів. На даний час за допомогою спеціальних хімічних методів для багатьох білків-ферментів з'ясована їх амінокислотна послідовність, охарактеризовано декілька тисяч ферментів, понад тисячу з них отримані в хімічно чистому вигляді.

Вивчення ферментів має величезне значення для будь-якої фундаментальної та прикладної галузі біології, хімічної, харчової та фармацевтичної індустрії, зайнятих приготуванням каталізаторів, антибіотиків, вітамінів, амінокислот, пептонів та інших біологічно активних речовин, які використовують у народному господарстві та медицині.

Хімічна природа ферментів. На сьогоднішній день встановлено, що ферменти – це речовини білкової природи. Підтвердженням цього є факт втрати ферментами бродіння своєї активності під час кип'ятіння, що було досліджено ще Л.Пастером. Кип'ятіння спричинює незворотну денатурацію білка-фермента, внаслідок чого останній втрачає здатність каталізувати хімічну реакцію. Як відомо, білки теж при кип'ятінні денатують і втрачають свої біологічні властивості. Дія на ферменти різних фізичних і хімічних чинників, таких як вплив УФ- і рентгенівського опромінення, ультразвуку, мінеральних кислот, лугів, алкалоїдних реактивів, солей тяжких металів тощо теж спричинює денатурацію ферментів, так само як і білків, і втрату їх каталітичної активності. В основі денатурації лежить руйнування зв'язків, що стабілізують вищі структури ферменту-білка (четвертинну, третинну, вторинну) і як наслідок випадання його в осад. Це свідчить про те, що просторова структура білка впливає на виявлення його ферментативної активності. Аналогічно до білків, ферменти під час гідролізу розпадаються на амінокислоти. Доказом білкової природи ферментів слугує виділення їх у чистому вигляді в формі кристалів білка. На сьогоднішній день отримано понад 1 000

кристалічних ферментів. Структура багатьох із них досліджена детально методами рентгеноструктурного аналізу, ядерного магнітного резонансу, електронного парамагнітного резонансу тощо.

У процесі каталізу беруть участь наступні функціональні групи ферментів: COOH-групи дикарбонових амінокислот, NH₂-групи лізину, SH-групи цистеїну та дисульфідні цистину, OH-групи серину та треоніну, гуанідинові групи аргініну, імідазольні групи гістидину, тіоефірні групи метіоніну, фенольні групи тирозину, гідрофобні ланцюги аліфатичних амінокислот і ароматичне кільце фенілаланіну. Фізико-хімічні властивості вказаних амінокислотних залишків поліпептидного ланцюга фермента визначають контакт із відповідним субстратом та його перетворення. Гідрофобні радикали амінокислот мають спорідненість до неполярних ділянок субстрату. Полярні групи проявляють кислотні, або основні, або спряжені кислотно-основні (наприклад, гістидин) властивості. Зсув рН середовища викликає зміни їх кислотно-основних властивостей і сприяє контакту з різними групами субстрату.

Водні розчини ферментів є стійкими та гомогенними і можуть тривалий час зберігатися, не випадаючи в осад (не коагулювати), тобто мають властивості справжніх розчинів. Одночасно з тим, за рахунок високої молекулярної маси ферментів їх розчинам притаманні властивості й колоїдних систем.

Ферменти, як і білки, володіють низкою властивостей, характерних для високомолекулярних сполук: амфотерністю (можуть існувати в розчині в вигляді аніонів, катіонів, амніонів); електрофоретичною рухливістю (завдяки наявності позитивних і негативних зарядів) та втратою рухливості в електричному полі в ізоелектричній точці; вони не здатні до діалізу через напівпроникні мембрани, проте шляхом діалізу їх розчини можна звільнити від низькомолекулярних домішок. Як і білки, ферменти легко осаджуються з водних розчинів методами висолювання чи обережним додаванням ацетону, етанолу та інших речовин, не втрачаючи при цьому своїх каталітичних властивостей.

Заряд молекули ферменту залежить від вмісту в ньому кислих і основних амінокислот. У нативній молекулі ферменту заряди розміщені асиметрично на

поверхні білка. Якщо в молекулі ферменту кислі амінокислоти переважають над основними, то його молекула буде мати негативний заряд (поліаніон). І, навпаки, якщо переважають основні амінокислоти, то вона заряджена позитивно, тобто веде себе як полікатіон. В ізоелектричному стані ферменти найменш стабільні і можуть випадати в осад.

Ферменти мають велику молекулярну масу, яка може сягати кількох мільйонів. Так, молекулярна маса пепсину становить 32 100 Да, лужної фосфатази – 80 000 Да, лактатдегідрогенази – 140 000 Да, каталази – 248 000 Да, уреазы – 480 000 Да, піруватдегідрогеназного комплексу – 4 500 000 Да.

Враховуючи білкову природу ферментів, слід зважати на їх стабільність, котра визначається низкою чинників. Так, оптимальною температурою для роботи з ферментами є температура тіла, а для препаративних цілей – використання температури, наближеної до 0° С. Слід пам'ятати, що низка ферментів чутлива до зниження температури (мітохондріальний фермент АТФаза, який каталізує розпад АТФ, інактивується при 0° С, тоді як при кімнатній температурі залишається стабільним). Для більшості ферментів оптимальним рН середовища є 6,0 – 8,0 (хоча існують винятки). Із препаративною метою часто обезводнюють ферменти (видаляють воду) у вакуумі з замороженого розчину (ліофілізація). Осадження з розчину ферментів спиртом чи ацетоном теж здійснюють при низькій температурі, оскільки при кімнатній температурі ці процедури спричиняють втрату ферментативної активності. Для стабілізації ферментів часто користуються хелатоутворювальними агентами, наприклад, ЕДТА (етилендіамінтетраацетат), який може зв'язувати небажані домішки, які гальмують активність фермента. Однією з обов'язкових умов збереження стабільності фермента є його зберігання в висушеному або замороженому стані, велика кількість ферментів може зберігати свою стабільність у вигляді суспензії в концентрованих розчинах амонію сульфату.

Подібність і відмінність між ферментами та небіологічними каталізаторами. Ферменти та каталізатори небілкової природи підлягають загальним законам каталізу та мають низку спільних властивостей:

- прискорюють лише енергетично можливі реакції, тобто вони не змінюють константу рівноваги та величину вільної енергії;
- збільшують швидкість хімічної реакції шляхом зниження її енергії активації та, у такий спосіб, наближають реакцію до точки термодинамічної рівноваги;
- не впливають на напрям зворотної реакції, яка визначається співвідношенням концентрацій субстратів і кінцевих продуктів;
- не впливають на положення рівноваги зворотної реакції, а лише пришвидшують її досягнення;
- не входять до складу кінцевих продуктів реакції і виходять з реакції в незміненому вигляді, проте, у низці випадків можуть модифікуватися і навіть розпадатися під впливом кінцевих продуктів реакції (наприклад, цитохром P-450);
- не витрачаються в процесі каталізу, вивільняючись, вони можуть знову реагувати з новими молекулами субстрату.

Однак, для ферментів характерні і специфічні властивості, які відрізняють їх від інших каталізаторів. Ці відмінності пов'язані з особливостями будови ферментів, які є складними білковими молекулами:

1. Ефективність ферментів вища, ніж небілкових каталізаторів: швидкість перебігу реакції за участю ферментів зростає в $10^8 - 10^{20}$ разів (фермент уреаза прискорює гідроліз сечовини в 10^{14} разів), вони діють у мізерних концентраціях (молекула реніну, який синтезується в шлунку теляти, звурджує за 10 хв при температурі 37°C 10^6 молекул казеїногену).

2. Ферменти мають високу специфічність дії, яка обумовлена унікальною структурою активного центра, а також конформаційною та електростатичною комплементарністю між молекулами субстрату та фермента. Кожний фермент каталітично прискорює, зазвичай, одну хімічну реакцію, або ж групу реакцій одного типу. Висока специфічність дозволяє ферментам брати участь у регуляції обміну речовин і направляти його в певному напрямі.

3. Активність ферментів може суттєво змінюватися під впливом сполук, котрі прискорюють (активатори) та сповільнюють (інгібітори) швидкість каталізованої реакції, що дає можливість координувати метаболічні процеси, спрямовані на

відтворення живої матерії, підтримання постійності гомеостазу та пристосування до умов середовища.

4. Термолабільність ферментів: ферменти каталізують хімічні реакції при невисокій температурі (37 – 40°C); її зростання призводить до денатурації білкової молекули фермента та, відповідно, зниження швидкості реакції або повної її зупинки. При температурі 100°C майже всі ферменти втрачають свою активність. Зниження температури нижче оптимальної тимчасово сповільнює активність фермента внаслідок зменшення швидкості дифузії молекул.

5. Залежність активності ферментів від pH середовища: ферменти зазвичай найактивніші в межах вузької концентрації іонів H^+ (фізіологічне значення pH = 6,0 – 8,0). Виключення становлять пепсин (оптимум pH = 2,0) та аргіназа (оптимум pH = 10,0). Зміна pH середовища впливає на стан і ступінь іонізації кислотних і основних груп, які входять до складу фермента в цілому та його активного центра зокрема, що впливає на третинну структуру білка та формування активного фермент-субстратного комплексу.

6. У випадку, коли ферментативний процес являє собою низку послідовних реакцій (метаболичні шляхи) дія ферментів строго впорядкована: продукт однієї ферментативної реакції слугує субстратом для іншої. Їх активність змінюється в залежності від потреб організму в кінцевому продукті.

Номенклатура та класифікація ферментів

Сучасна номенклатура та класифікація ферментів були розроблені Комісією з ферментів Міжнародної біохімічної спілки і затверджені на V Міжнародному біохімічному конгресі в 1961 році.

Номенклатура ферментів. У даний час використовують дві назви ферментів: систематичну та тривіальну (або робочу).

Систематична назва дається лише добре вивченим ферментам і складається з назви субстрату хімічної реакції, на яку діє фермент, назви типу хімічного перетворення та закінчення – аза. Наприклад, систематична назва ферменту лактатдегідрогенази записується таким чином: L-Лактат:НАД⁺-оксидоредуктаза,

де L-Лактат – це субстрат, тип каталізованої реакції – окиснювально-відновна в присутності кофермента НАД⁺.

Іншим прикладом може слугувати фермент, який у гепатоцитах каталізує реакцію гідролітичного розщеплення глюкозо-6-фосфату на вільну глюкозу та фосфатну кислоту. Цей фермент має назву: глюкозо-6-фосфатфосфогідролаза. У цій назві відображено назву субстрату – глюкозо-6-фосфат; назву продукту реакції – фосфатна кислота; тип реакції – гідроліз і додано закінчення - аза.

Тривіальна назва складається з назви субстрату, назви каталізованої реакції та закінчення – аза. Наприклад: лактат + дегідрогенізація + аза → лактатдегідрогеназа.

Збереглися й інші робочі назви ферментів. Вони не дають докладної характеристики їх дії, але введені давно і міцно вкоренилися, наприклад, пепсин, трипсин, хімотрипсин, уреаза тощо.

Класифікація ферментів. Основою для створення класифікації ферментів і їх позначення служать три принципи, а саме: хімічна природа фермента; хімічна природа субстрату та тип каталізованої реакції, який є специфічним для дії будь-якого ферменту. Отже, всі ферменти поділяють на 7 класів (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика класів ферментів

Номер класу	Назва класу	Тип каталізованої реакції	Приклади
1	Оксидо-редуктази	Окиснювально-відновні реакції різних типів	Лактат-дегідрогеназа, цитохром-оксидаза, алкоголь-дегідрогеназа
2	Трансферази	Перенесення різних хімічних груп (карбоксильних, ме-тильних, аміно-, сульфогруп від одного субстрату до іншого	Аспартат-аміотрансфераза, аланінаміно-трансфераза
3	Гідролази	Гідроліз – розрив зв'язків у субстратах з приєднанням води	Кисла та лужна фосфатази, пепсин, трипсин, ліпаза
4	Ліази	Розщеплення зв'язків у субстратах негідролітичним шляхом, утворення подвійних зв'язків, приєднання хімічних груп при подвійних зв'язках	Дезамінази, дегідратази, альдолаза
5	Ізомерази	Ізомерні перетворення в межах однієї молекули	Рацемаза, глюкозо-6-фосфатізомераза, фосфогліцерат-мутаза
6	Лігази	Приєднання молекул одна до одної з використанням енергії АТФ або інших високоенергетичних сполук	Аспарагін-синтетаза, глутамін-синтетаза, ацетил-КоА-карбоксилаза
7	Транслокази	Ферменти, що переміщують молекули чи іони через мембрани використовуючи енергію АТФ	комплекс І електронно-транспортного ланцюга, АТФ-синтаза

Оксидоредуктази. До класу оксидоредуктаз відносять ферменти, що каталізують окисно-відновні реакції. Систематична назва цього класу ферментів будується за формулою «донор:акцептор-оксидоредуктаза». За тривіальною номенклатурою оксидоредуктази, що відщеплюють атоми водню або електрони від субстрату окиснення і передають їх на будь-який акцептор, крім кисню або пероксиду водню, називаються дегідрогеназами. Субстратами оксидоредуктаз можуть бути спирти, кислоти, альдегіди, кетони, NH_2 -, NH -, SH -групи, гем та його похідні тощо.

Розрізняють наступні основні оксидоредуктази: оксидази, які каталізують перенесення протонів (електронів) безпосередньо на молекулярний кисень; дегідрогенази – ті, що забезпечують відщеплення протонів; цитохроми, які каталізують перенесення тільки електронів. До цього класу відносять також пероксидази, які переносять атоми водню на пероксид водню; оксидоредуктази, яким властива відновна дія, називають редуктазами.

Трансферази. До класу трансфераз належать ферменти, що каталізують реакції міжмолекулярного перенесення різних атомів, груп атомів і радикалів: ті, що переносять CH_3 - групи, називають метилтрансферазами, переносники NH_2 -груп отримали назву амінотрансфераз, розрізняють трансферази, що каталізують перенесення одновуглецевих, ацильних, глікозильних, альдегідних або кетонних, нуклеотидних залишків, азотистих груп, залишків фосфатної та сульфатної кислот тощо. До трансфераз належать також кінази, зокрема протеїнкінази – ферменти, що каталізують фосфорилювання субстратів та інших білків за рахунок фосфатного залишку АТФ. Систематичну назву формують за формулою «донор:акцептор–транспортована група-трансфераза».

Трансферази беруть участь у реакціях взаємоперетворень різних речовин, знешкодженні природних та чужорідних сполук. Деякі трансферази використовують у діагностиці захворювань, наприклад, аспартатамінотрансферазу – для діагностики інфаркту міокарда, а аланінамінотрансферазу – гострих гепатитів тощо.

Гідролази. До цього класу належить велика група ферментів, які каталізують розщеплення внутрішніх молекулярних зв'язків органічних речовин за участі молекули води. Це естерази – ферменти, що каталізують реакції гідролізу та синтезу складних ефірів; глікозидази, які пришвидшують розрив глікозидних зв'язків; фосфатази й пептидогідролази, які каталізують гідроліз фосфоангідридних і пептидних зв'язків; амідази, які пришвидшують розрив амідних зв'язків тощо. Систематичну назву складають за формулою «субстрат–гідролаза».

До гідролаз належать також ферменти травного тракту (ліпази, протеази, глікозидази тощо). Гідролази містяться у лізосомах та інших органоїдах клітин, сприяють розпаду біомакромолекул на прості речовини.

Ліази. До класу ліаз відносять ферменти, які каталізують розрив зв'язків C-O, C-C, C-N тощо, а також зворотні реакції відщеплення різних груп від субстратів негідролітичним шляхом. Ці реакції супроводжуються утворенням подвійного зв'язку або приєднанням додаткової групи до місця розриву подвійного зв'язку.

До цього класу відносять декарбоксилази (декарбоксилювання амінокислот та альфа-кетокислот); гідроліази, а за тривіальною номенклатурою – дегідратази (наприклад, карбангідраза розщеплює карбонатну кислоту на CO_2 і H_2O), альдолази – ферменти, що каталізують розрив гексозофосфатів на дві тріози (наприклад, фруктозо-1,6-дифосфат на гліцеральдегід-3-фосфат і діоксіацетонфосфат). Систематичну назву складають за формулою «субстрат–від'єднана чи приєднана група».

Ізомерази. До класу ізомераз відносять ферменти, які каталізують взаємне перетворення оптичних і геометричних ізомерів. Систематичну назву складають з урахуванням типу реакції: «субстрат-цис-транс-ізомераза». Якщо ізомеризація включає внутрішньомолекулярне перенесення групи, то фермент отримує назву «мутаза».

До цього ж класу відносять рацемази і епімерази, які діють на аміно- і оксикислоти, вуглеводи та їх похідні; внутрішньомолекулярні оксидоредуктази, які

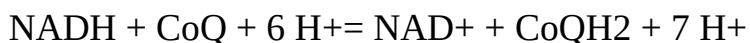
каталізують взаємоперетворення альдоз і кетоз; внутрішньомолекулярні трансферази, які переносять ацильні, фосфорильні та інші групи тощо.

Ізомерази відіграють важливу роль у відновленні біологічної активності молекул, у переключенні використання метаболітів на різних шляхах обміну.

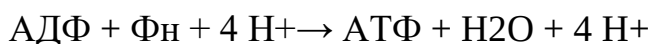
Лігази (синтетази). До класу лігаз відносять ферменти, які каталізують синтез органічних речовин із двох вихідних молекул із використанням енергії розпаду АТФ (або ГТФ, УТФ). Дія цих ферментів спричинює утворення нових зв'язків. Систематичну назву складають за формулою «Х:У лігаза», де Х і У позначають вихідні речовини. Як приклад можна назвати L-глутамат: аміаклігазу (рекомендована скорочена назва «глутамінсинтетаза»), за участю якої із глутамінової кислоти й аміаку в присутності АТФ синтезується глутамін. Іншу назву – синтетази – ці ферменти отримали завдяки тому, що вони є каталізаторами біосинтетичних процесів. Прикладом можуть бути: аміноацил-тРНК-синтетаза (каталізує приєднання амінокислоти до молекули тРНК у процесі біосинтезу білків) та ацетил-КоА-синтетаза (каталізує конденсацію ацетатної кислоти і КоА), карбоксилази (каталізують зв'язування CO_2 з кетокислотами).

Транслокази. Ферменти 7 класу каталізують реакції перенесення молекул або іонів через мембрани, пов'язаного з іншими реакціями.

Наприклад, при перенесенні протонів з матриксу мітохондрії в міжмембранний простір через комплекс I електронно-транспортного ланцюга відбувається відновлення убіхінону до убіхінолу, і реакція описується наступною схемою:



Другий приклад - АТФ-синтаза, що каталізує реакцію перенесення протонів з міжмембранного простору мітохондрії в матрикс з утворенням при цьому молекули АТФ з АДФ та неорганічного фосфату, реакція описується схемою:



Шифр ферментів. У 1972 році комісією з номенклатури біохімічних сполук Міжнародної спілки теоретичної та прикладної хімії були запропоновані «Правила номенклатури ферментів», згідно з якими кожен фермент отримує спеціальну кодову назву (шифр). Шифр фермента складається з чотирьох розділених крапками

чисел: перше число означає клас ферменту, друге і третє числа – підклас та підпідклас відповідно, а четверте число – порядковий номер фермента в його підпідкласі. Спочатку шифру будь-якого ферменту ставиться дві букви – КФ, що означає «класифікація ферментів». Для прикладу розглянемо гексокіназу, систематична назва якої АТФ:D-гексозо-6-фосфотрансфераза, шифр 2.7.1.1. Шифр означає, що зазначений фермент належить до другого класу ферментів – трансфераз, сьомого підкласу ферментів, які переносять залишки фосфату, до першого підпідкласу – акцептором фосфату є спирт, порядковий номер цього фермента в підпідкласі – 1.

Структурно-функціональна організація ферментів

Оскільки ферменти – це речовини білкової природи, вони, так само як і білки, можуть бути як простими, так і складними (їх переважна більшість). Для ферментної активності білків важливе значення має збереження їх первинної, вторинної та третинної структур; регуляторним ферментам властива четвертинна структура. Більшість внутрішньоклітинних ферментів є олігомерами, які складаються з декількох протомерів, відносно міцно пов'язаних між собою. Так, глутаматдегідрогеназа (відщеплює два атоми водню від глутамінової кислоти з утворенням α -кетоглутарової кислоти), виділена з печінки бика, складається з 8 великих субодиниць, на які вона може дисоціювати.

Ферменти-прості білки являють собою поліпептидні ланцюги, які при гідролізі розпадаються до амінокислот, їх ще називають однокомпонентними. До них належать пепсин, трипсин, уреаза, рибонуклеаза тощо. *Ферменти-складні білки* крім поліпептидних ланцюгів містять небілкову частину, їх називають двокомпонентними. Білкову частину двокомпонентних ферментів називають *апоферментом* (забезпечує специфічність дії та відповідає за вибір типу хімічного перетворення субстрату), а небілкову – *кофактором* (слугує акцептором і донором хімічних груп, атомів і електронів у каталітичній ділянці активного центра фермента). Молекула складного фермента в цілому називається *холоферментом*. Зв'язок білкової частини ферменту з небілковою здійснюється за рахунок ковалентних і нековалентних зв'язків і може бути різної міцності. Якщо небілкова

частина ферменту міцно пов'язана з білком і в циклі біохімічних реакцій не відділяється від нього, її прийнято називати *простетичною групою* (наприклад, ФАД, ФМН, біотин тощо). Небілкові компоненти, які слабо пов'язані з білком і легко дисоціюють з комплексу з ферментним білком, називають *коферментами* (наприклад, НАД⁺, НАДФ⁺). Коферменти можуть знаходитися у вільному стані й сполучатися з білковою частиною тільки в момент каталітичної реакції, їх можна розглядати в якості другого субстрату. Один і той самий кофермент може сполучатися з різними апоферментами і брати участь у різних хімічних перетвореннях субстрату (наприклад, піридоксальфосфат може брати участь у реакціях трансамінування чи декарбоксилювання). Ферменти, які міцно пов'язані з іонами металів і не втрачають цього зв'язку за умов виділення та фракціонування ферменту, називаються *металоферментами*. У деяких випадках іони металів не входять до складу ферментів як інтегральні структурні компоненти, а виконують лише функцію їх активаторів (іони Ca²⁺ служать активаторами протеїнкінази С, іони Cl⁻ – α -амілази тощо).

Класифікація коферментів. Хімічна природа коферментів, їх функції в ферментативних реакціях дуже різноманітні. Вони беруть участь в акті каталізу, здійснюють контакт між ферментним білком і субстратом, стабілізують апофермент, який, в свою чергу, посилює каталітичний акт небілкової частини і, крім цього, визначає специфічність ферментів, оскільки одна і та ж за хімізмом небілкова частина може функціонувати в складі різних ферментів.

Традиційно до коферментів відносять похідні вітамінів (табл. 2).

Таблиця 2. Коферменти та відповідні їм вітаміни

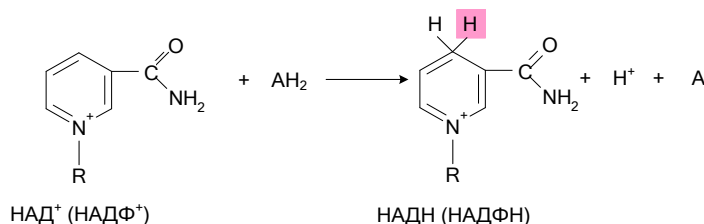
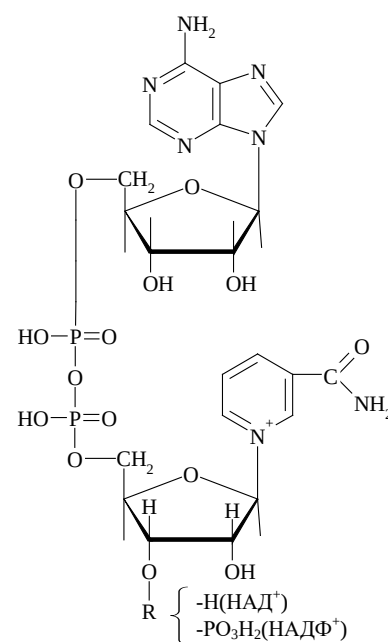
Кофермент	Вітамін-попередник	Функція	Фермент
Піридоксальфосфат	В ₆ (піридоксин)	Переамінування, декарбоксилювання, рацемізація	Трансамінази, декарбоксилази, рацемази
Тіаміндифосфат	В ₁ (тіамін)	Окисне декарбоксилювання α -кетокислот, перенесення альдегідних груп	Трансальдолаза, транскетолаза
Кофермент А	В ₃ (пантотенова кислота)	Перенесення ацильних груп, аеробна деградація та синтез жирних кислот	Ацетилтрансферази, ацилтрансферази

Тетрагідро- фолієва кислота	Фолієва кислота	Перенесення C ₁ -груп, біосинтез пуринових нуклеотидів	Формілтрансфераза, тимідилатсинтетаза
Біотин	H (біотин)	Реакції карбоксилування за участі CO ₂	Карбоксилаза
НАД ⁺ , НАДФ ⁺	PP (нікотина к-та)	Зворотнє перенесення H ⁺ та e ⁻	Дегідрогенази (піридинзалежні)
ФМН, ФАД	B ₂ (рибофлавін)	Перенесення H ⁺ та e ⁻	Дегідрогенази (флавінзалежні)
Метилкобаламін , 5- дезоксиадено- зилкобаламін	B ₁₂ (ціанокобаламін)	Перенесення метильних груп, реакції трансметилування, ізомеризації	Метилмалоніл-КоА-мутаза
Ліпоєва кислота	N (ліпоєва к-та)	Перенесення ацетильних груп	Піруватдегідрогеназа, кетоглутаратдегідрогеназа

За типом каталізованої реакції коферменти поділяють на:

1. **Коферменти – переносники атомів водню та електронів** (НАД⁺, НАДФ⁺, ФМН, ФАД, аскорбінова кислота, кофермент Q, глутатіон, гемінові коферменти (металопорфірини – цитохроми)).

Похідні вітаміну РР
нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД⁺) та
нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ⁺) – це
окиснені форми коферментів, у яких позитивний
заряд несе атом азоту піридинового кільця
нікотинаміду. Субстрат (А) втрачає два атоми водню
(2 протони та 2 електрони), але на кофермент
переноситься лише 2 електрони і 1 протон, другий
протон переходить у середовище. У результаті
відновлена форма коферменту втрачає позитивний
заряд:

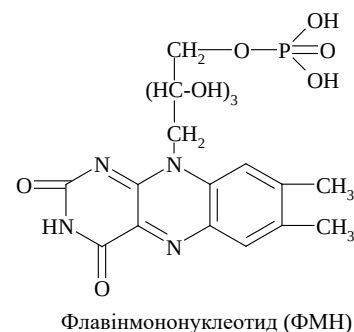
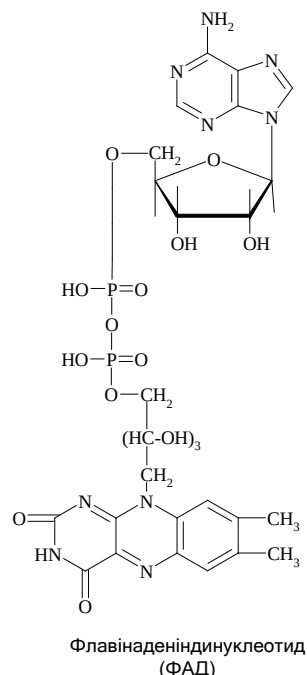
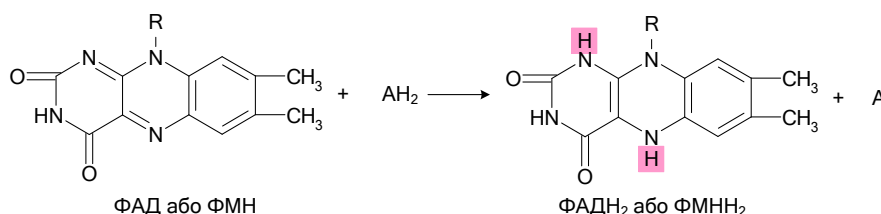


Нікотинаміддинуклеотиди входять до складу багатьох дегідрогеназ, необхідних для синтезу енергії в клітині: вони виступають акцепторами та

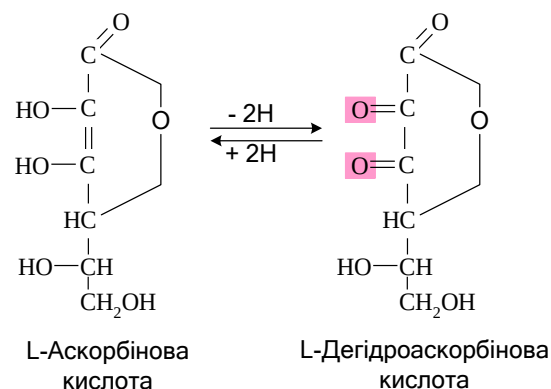
проміжними переносниками атомів водню на початкових стадіях окиснення вуглеводів, жирних кислот, амінокислот, гліцерину, на стадії циклу Кребса і в термінальних стадіях дегідрування в дихальному та монооксигеназному ланцюгах; вони слугують алостеричними ефекторами ферментів енергетичного обміну. НАДФН₂ як донор атомів водню використовується в біосинтетичних відновних реакціях (синтез жирних кислот, холестерину, гормонів тощо).

Похідні вітаміну В₂ – флавінмоноклеотид (ФМН) і флавінаденіндинуклеотид (ФАД) – коферменти, які входять до складу флавінових ферментів, що беруть участь у багатьох окиснювальних реакціях: перенесенні електронів і протонів у дихальному ланцюзі, окисненні пірувату, α-кетоглутарату, жирних кислот, біогенних амінів тощо.

Активною частиною флавінових коферментів є ізоалоксазинова циклічна система, вона може приєднувати два атоми водню (2 електрони та 2 протони).

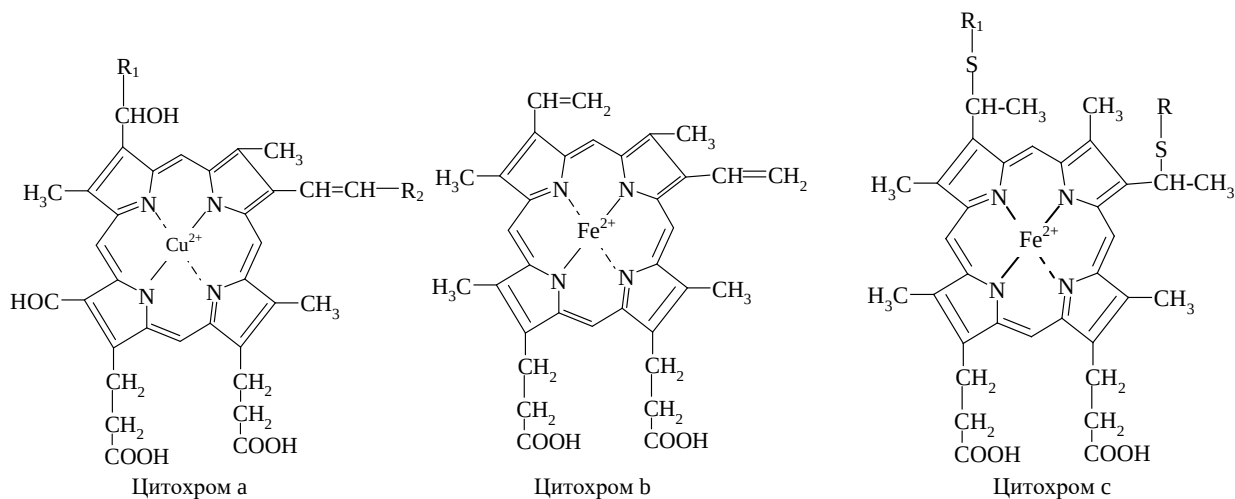


Вітамін С теж бере участь у окисно-відновних процесах. Він може існувати в двох формах – відновленій (аскорбінова кислота) та окисненій дегідроаскорбінова кислота). Обидві форми легко переходять одна в одну і в якості коферментів гідроксилаз беруть участь в окисно-відновних реакціях.



Ця властивість обумовлює участь аскорбінової кислоти в обміні білків, вуглеводів, мінеральних речовин.

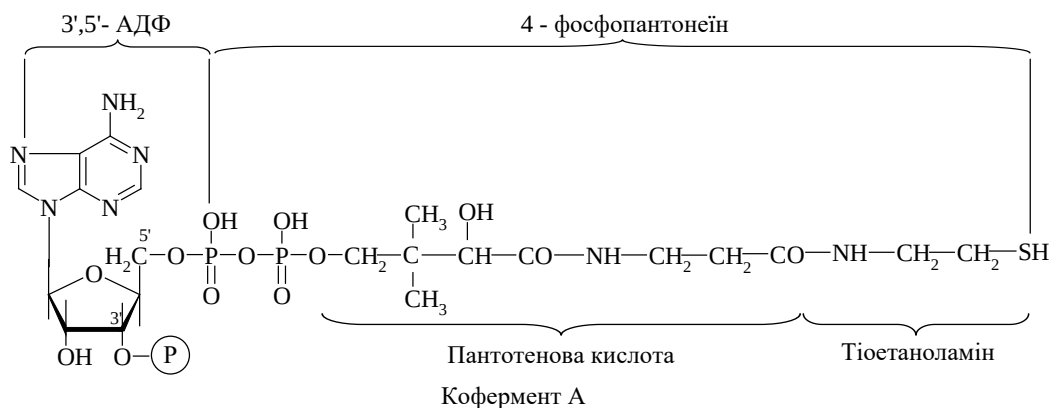
Металопорфірини за своєю структурою подібні або тотожні гему в гемоглобіні. Порфіринові коферменти входять до складу таких ферментів як цитохроми (a, b, c), пероксидаза, каталаза тощо.



Вони містять іони металів (зокрема заліза, міді тощо), які здатні змінювати свою валентність (наприклад, $\text{Fe}^{2+} \leftrightarrow \text{Fe}^{3+}$) і, у такий спосіб, беруть участь у перенесенні електронів під час окисно-відновних процесів.

2. Коферменти – переносники різних хімічних груп (нуклеотидні – АТФ, АДФ, УТФ, УДФ, ЦТФ, ЦДФ, похідні вітамінів – піридоксальфосфат, піридоксамінфосфат, ліпоєва кислота, КоА, тетрагідрофолієва кислота). Реакції за участі нуклеотидних коферментів зводяться до перетворення субстрату в молекулі коферменту (наприклад, перетворення УДФ-глюкози на УДФ-галактозу), вони можуть виступати донорами субстратів у реакціях перенесення тих чи інших груп (наприклад, УДФ-глюкоза є донором глюкози в процесі біосинтезу глікогену, ЦДФ-холін – донором холіну в біосинтезі холін фосфатидів тощо).

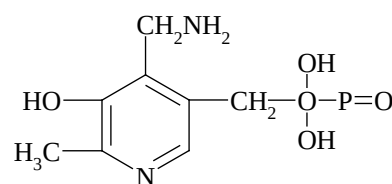
Кофермент А (КоА) утворюється з пантотенової кислоти (B_3).



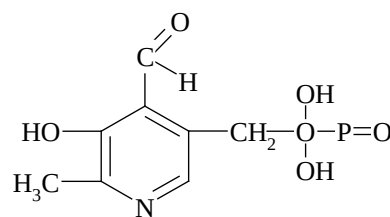
Його сульфгідрильна група може зазнавати ацилювання з перетворенням на ацил-КоА, або знаходитися в деацильованому стані (HS-КоА). Ці коферментні форми беруть участь у перенесенні ацильних радикалів у реакціях загального шляху катаболізму, активуванні жирних кислот, біосинтезі жирних кислот, холестерину, стероїдних гормонів, кетонових тіл, ацетилхоліну, знешкодженні чужорідних речовин у печінці.

Похідні вітаміну В₆ – піридоксаль-5-фосфат (ПАЛФ) і піридоксамін-5-фосфат (ПAMФ) відіграють ключову роль в обміні амінокислот: каталізують реакції трансамінування (перенесення аміногрупи з α -амінокислоти на α -кетокислоту) та декарбоксилювання (відщеплення карбоксильної групи у вигляді CO_2) амінокислот, беруть участь у специфічних реакціях метаболізму окремих амінокислот (серину, треоніну, триптофану, сірковмісних амінокислот, а також у синтезі гему.

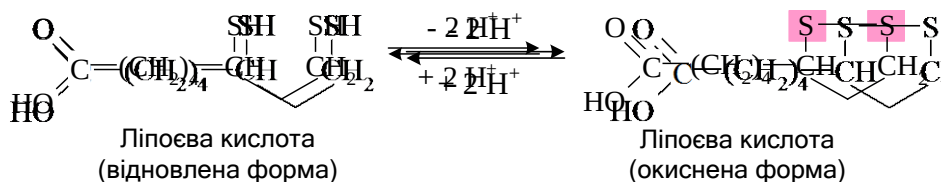
Ліпоєва кислота завдяки своїй здатності легко переходити з окисненої у відновлену форми проявляє властивості кофермента в складі оксидоредуктаз, її амід слугує простетичною групою складного піруват- і α -кетоглутаратдегідрогеназного комплексів, які беруть участь в окисненні пірвіноградної та α -кетоглутарової кислот.



Піридоксамін-5-фосфат



Піридоксаль-5-фосфат

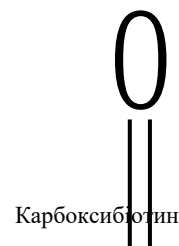


Тетрагідрофолієва кислота – відновлена форма фолієвої кислоти – переносить одновуглецеві залишки (метильні (-CH₃), оксиметильні (-CH₂OH), формільні (-HCO тощо) на різні сполуки і бере в такий спосіб участь у синтезі азотистих основ нуклеїнових кислот, креатину, метіоніну, гліцину, серину.

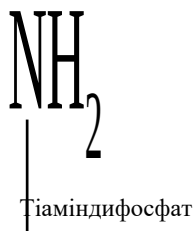


3. Коферменти синтезу, ізомеризації та розщеплення вуглець-вуглецевих зв'язків (метилкобаламін, дезоксіденозилкобаламін, карбоксибіотин, тіаміндифосфат).

Біотин виконує коферментну функцію в якості N⁵-карбоксибіотину і входить до складу карбоксилаз: він бере участь в утворенні активної форми CO₂, використовується в утворенні малоніл-КоА з ацетил-КоА, у синтезі пуринового кільця, у реакції карбоксилювання пірувату з утворенням оксалоацетату тощо.



Роль **вітаміну В₁** визначається тим, що у формі кофактора тіаміндифосфату (ТДФ) він входить до складу як мінімум трьох ферментів і ферментативних комплексів: у складі піруват- і α-кетоглутаратдегідрогеназного комплексів він бере



участь в окиснювальному декарбоксилюванні пірувату та α-кетоглутарату; у складі транскетолази він залучається у пентозофосфатний шлях

перетворення вуглеводів. Цей кофермент необхідний для синтезу жирних кислот, холестерину, стероїдних гормонів, знешкодження токсичних речовин і ліків.

Метилкобаламін і дезоксіаденозилкобаламін – це коферментативні форми вітаміну В₁₂. Метилкобаламін тісно пов'язаний із фолієвою кислотою, оскільки входить до складу фермента, який переносить метильну групу 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти на гомоцистеїн із утворенням метіоніну.



22

Функціонально активні ділянки ферментів. Біологічна функція як простих, так і складних ферментів обумовлена наявністю в них функціональних ділянок. Під час ферментативної реакції відбувається взаємодія фермента та субстрату (ліганда, який взаємодіє з ферментом) з утворенням проміжних фермент-субстратних комплексів (ФСК). Ділянка молекули фермента, до якої приєднується субстрат, називається активним центром.

Активний центр простого фермента – це тривимірний утвір, здебільшого щілиноподібної форми, який утворюється сукупністю бічних радикалів амінокислотних залишків, які дуже часто знаходяться на певній відстані в лінійній послідовності поліпептидного ланцюга. Так, у молекулі лізоциму – ферменту, що забезпечує бактерицидні властивості слини, основні групи активного центра представлені амінокислотними залишками, які займають у поліпептидному ланцюзі

35, 52, 62, 63 і 101 положення. У складних ферментах активний центр може містити кофактор, а бічні радикали створюють умови для правильної конформації активного центра, орієнтації та перетворення субстрату. Проте, саме білок у складному ферменті організовує ефективне функціонування кофактора. Так, гем у комплексі з глобіном виявляє свою схильність до участі в окисновально-віновних перетвореннях, у складі каталази він забезпечує відновлення H_2O_2 , тоді як у складі цитохрому гем виконує роль переносника електронів, змінюючи при цьому валентність заліза. У ферментах із четвертинною структурою кількість активних центрів, зазвичай, співпадає з числом субодиниць.

Оскільки субстрат сполучається з активним центром у кількох точках і це, своєю чергою, забезпечує високу вибірковість зв'язування (виявляється відповідність субстрату й активного центра) і орієнтацію субстрату, необхідного для каталізу, тому в активному центрі умовно виділяють *якірні (або контактні) ділянки*, які забезпечують вибір субстрату та його приєднання нековалентними

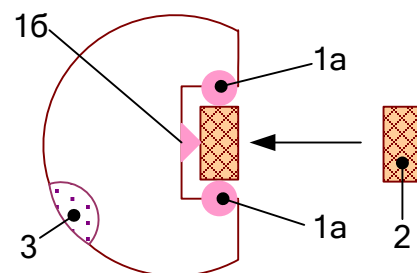


Рис. 1. Функціонально активні ділянки фермента: 1а – контактні ділянки, 1б – каталітична ділянка, 2 – субстрат, 3 – алостеричний центр

зв'язками, а також *каталітичну ділянку*, яка забезпечує вибір шляху хімічного перетворення певного субстрату, тобто, бере безпосередню участь у синтезі або розриві зв'язків субстрату з утворенням продукту (рис. 1). Найчастіше до складу активних центрів входять такі амінокислоти як сер, гіс, глу, асп, цис-SH, тир, три, ліз, гідрофобні ланцюги аліфатичних амінокислот і ароматичне кільце фенілаланіну.

Крім активного центра, у ферментах може знаходитися *алостеричний центр* (або центри) (грец. *allos* – інший і *steros* – просторовий, структурний) (рис. 5.1). Він просторово розділений з активним центром і являє собою ділянку молекули фермента, з якою зв'язуються так звані модулятори або алостеричні ефектори, які за своєю природою різняться з субстратами. Вони змінюють третинну, а іноді й четвертинну структуру молекули фермента, конформацію активного центра, спричинюючи в такий спосіб пришвидшення (активатори) або сповільнення (інгібітори) ферментативної реакції. Такими ефекторами можуть бути гормони та їх похідні, метаболіти, медіатори тощо.

Механізм дії ферментів

Після того, як була встановлена хімічна природа ферментів, підтвердилися припущення англійського хіміка А. Бруна, висловлене ще на початку ХХ ст., а згодом і вчених В. Анрі, Л. Міхаеліса та М. Ментен про те, що в основі ферментативного каталізу лежить утворення нестійкого проміжного фермент-субстратного комплексу, який згодом розпадається з утворенням продуктів реакції та вивільненням фермента в незміненому вигляді. Ці твердження лягли в основу теорії «жорсткої матриці» Е.Фішера про те, що активний центр фермента комплементарний субстрату, тобто підходить до нього як «ключ до замка». Згодом ця теорія була вдосконалена та доповнена в «гіпотезі індукованої відповідності» Д. Кошлендом, згідно з якою субстрат, взаємодіючи з активним центром фермента, викликає зміну його конформації, що призводить до формування фермент-субстратного комплексу (ES), сприятливого для хімічної модифікації субстрату; при цьому молекула субстрату теж змінює свою конформацію, що забезпечує високу ефективність ферментативної реакції.

Отже, базуючись на твердженнях Л. Міхаеліса та М. Ментен, процес ферментативного каталізу умовно можна розділити на три етапи: приєднання молекули субстрату (S) до фермента (E); утворення проміжного фермент-субстратного комплексу та послідовне його перетворення на один або кілька перехідних (ES , ES^x , ES^{xx}) з подальшим утворенням нестабільного комплексу фермент-продукт (EP); вивільнення продуктів реакції (P) та фермента (E). Ці етапи можна описати наступним рівнянням і відобразити схематично (рис. 2):

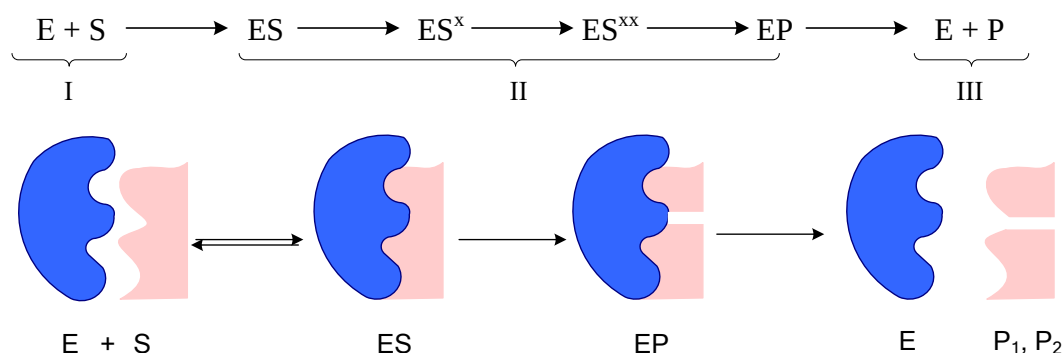


Рис. 2. Стадії ферментативного каталізу: E – фермент, S – субстрат, ES – фермент-субстратний комплекс, P – продукти реакції

Перша стадія – зближення та орієнтація субстрату відносно активного центра фермента з метою утворення фермент-субстратного комплексу – відбувається внаслідок зв'язування субстрату з активним центром ферменту водневими, електростатичними та гідрофобними взаємодіями, а в низці випадків – ковалентними та координаційними зв'язками. На цьому етапі має велике значення просторова конфігурація білкової молекули фермента, в якій жорсткі ділянки чергуються з еластичними лінійними відрізками, що надає молекулі фермента можливість динамічно змінюватися: приєднання субстрату до фермента змінює структуру активного центра останнього, його функціональні групи розміщуються так, що реакція може відбуватися. Утворення фермент-субстратного комплексу відбувається дуже швидко, тривалість цієї стадії залежить від концентрації субстрату, швидкості його дифузії до активного центра фермента. Енергія активації при цьому змінюється несуттєво.

Друга стадія – перетворення первинного фермент-субстратного комплексу на один або кілька проміжних – характеризується послабленням зв'язків у субстраті, їх розривом або утворенням нових у результаті дії каталітичних груп фермента; формується молекула продукту. За рахунок утворення перехідних комплексів знижується енергія активації субстрату, що зумовлює зростання швидкості його перетворення. Ця стадія відбувається найповільніше та лімітує швидкість усього каталізу.

Третя стадія – відокремлення від комплексу продуктів реакції, які утворилися в процесі ферментативної реакції та перехід фермента у початковий стан. Тривалість цієї стадії наближається до першої та визначається швидкістю дифузії продукту в середовище.

Як уже зазначалося, ферменти прискорюють біохімічні реакції за рахунок зниження енергії активації. *Енергія активації* – це енергія, необхідна для переходу молекул 1 моля речовини в активний (перехідний) стан при певній температурі. Іншими словами, це енергія, необхідна для запуску хімічної реакції. Фермент знижує енергію активації шляхом збільшення числа активованих молекул, які стають більш реакційно здатними на нижчому енергетичному рівні. Наприклад, при розщепленні пероксиду водню на воду та кисень енергія активації для досягнення перехідного (активного) стану дорівнює 18 ккал/моль. За участі платини енергія активації знижується до 12 ккал/моль, а під впливом фермента каталази – до 5 ккал/моль.

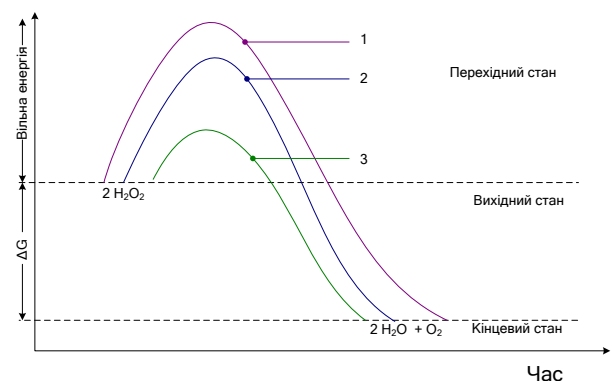


Рис. 3. Енергія активації гідролізу пероксиду водню: 1 – спонтанна реакція, 2 - реакція з небіологічним каталізатором (платиною), 3 – реакція з біологічним каталізатором (каталазою)

З рисунка 3 видно, що для досягнення збудженого стану вихідних речовин необхідно затратити найбільше енергії активації (рис. 3, 1); менше енергії вимагає реакція за участі небіологічного каталізатора (рис. 3, 2); і найменше енергії активації затрачається на реакцію за участі біологічного каталізатора (рис. 3, 3).

Слід відмітити, що як каталізована ферментом, так і не каталізована ним реакція не залежно від її шляху має однакову величину стандартної зміни вільної енергії (ΔG).

Активний центр на всіх етапах ферментативного каталізу відіграє роль комплексного молекулярного механізму, який використовує різні хімічні перетворення, які сприяють перетворенню субстрату на продукт. На молекулярному рівні властивість контактних ділянок активного центра фермента специфічно зв'язувати субстрат і забезпечувати в такий спосіб їх взаємну орієнтацію та зближення так, щоб це було вигідно для дії каталітичних груп, називають *ефектом зближення та орієнтації реагентів*. Таке впорядковане розташування знижує енергію активації, що, своєю чергою, визначає каталітичну ефективність ферментів. Активний центр фермента також сприяє дестабілізації міжатомних зв'язків у молекулі субстрату, що полегшує перебіг хімічної реакції та утворення продуктів. Цю властивість активного центра називають *ефектом деформації субстрату*. Після зв'язування з активним центром молекула субстрату ніби розтягується. Місце деформації легше атакується, наприклад, молекулами води. Чим більша довжина міжатомного зв'язку в молекулі субстрату, тим менша енергія його розриву (знижується енергія активації).

У залежності від ролі функціональних груп активного центра фермента розрізняють кислотно-основний і ковалентний каталіз.

Кисотно-основний каталіз характеризується участю в ферментативній реакції кислотних і/або основних груп. Так, радикали таких амінокислот як цис, тир, сер, ліз, глу, асп і особливо гіс можуть виступати як у ролі донорів протонів, так і їх акцепторів, надаючи ферментам властивостей універсальних каталізаторів, на відміну від небілкових каталізаторів, які проявляють або лише кислі, або лужні властивості. Прикладом такого каталізу може бути фермент алкогольдегідрогеназа печінки, яка містить іон Zn^{2+} та НАД⁺ у якості кофермента і каталізує реакцію окиснення етилового спирту: позитивно заряджений атом цинку сприяє від'єднанню протона від спиртової групи етанолу з утворенням негативно зарядженого атома кисню; негативний заряд перерозподіляється між атомом кисню та сусіднім атомом гідрогену, який потім у вигляді гідрит-іона переноситься на

четвертий вуглецевий атом нікотинамід у з утворенням відновленої форми НАДН і оцтового альдегіду.

Ковалентний каталіз базується на утворенні ковалентних зв'язків між нуклеофільними (негативно зарядженими) або електрофільними (позитивно зарядженими) групами активного центра фермента та субстратом. Прикладом цього може слугувати дія серинових протеїназ (трипсину, хімотрипсину, тромбіну), до складу активного центра яких входить гідроксильна група серину та імідазольна група гістидину. Остання відтягує на себе протон від ОН-групи серину, внаслідок чого з'являється надлишкова електронна щільність на атомі кисню серину та полегшується нуклеофільна атака гідроксилом серину СО-групи субстрату. При цьому ацильний радикал від субстрату переноситься на сериновий залишок ферменту. Тоді атом гістидину здійснює нуклеофільну атаку на кисень ацильного похідного серину, внаслідок чого ацильна група відщеплюється і переноситься на молекулу води.

Максимальна активність ферменту спостерігається при оптимальних умовах перебігу реакції і зумовлена оптимальною конформацією молекули ферменту в цілому та активного центра зокрема. Тому навіть невеликі зміни умов, що впливають на зв'язування субстрату або конформацію третинної структури білка, будуть змінювати швидкість ферментативної реакції.

Кінетика ферментативних реакцій

Ферментативна кінетика досліджує вплив на швидкість перебігу реакції різних хімічних речовин і фізико-хімічних чинників, які є достатньо численними та різноманітними. До них відносять концентрацію фермента та субстрату, рН і температуру, наявність активаторів або інгібіторів. Вивчення кінетики ферментативної реакції важливо для вибору одиниць активності ферментів, здійснення їх очищення, планування проведення досліджень та інтерпретації результатів тощо.

Вплив концентрації фермента та субстрату на швидкість ферментативної реакції. Швидкість будь-якої ферментативної реакції залежить від концентрації фермента. У переважній більшості випадків у початковий період реакції, за умови надлишку фермента та невеликої кількості продукту швидкість реакції (V) прямо пропорційна його концентрації – $[E]$ і має лінійний характер: $V=K \times [E]$, де K – коефіцієнт (рис. 4, А). Але з часом кількість продукту зростає і з'являється можливість для перебігу зворотної реакції, внаслідок чого лінійна залежність втрачається.

Якщо ж концентрацію фермента залишити постійною, змінюючи лише концентрацію субстрату $[S]$, то графік швидкості ферментативної реакції буде описуватися гіперболою (рис. 4, Б).

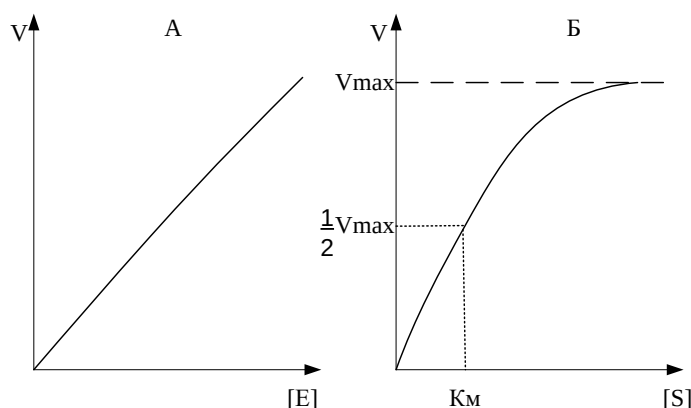
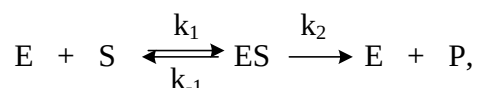


Рис. 4. Залежність швидкості ферментативної реакції від концентрації фермента (А) та субстрату (Б)

При збільшенні кількості субстрату початкова швидкість зростає і коли фермент повністю насичується субстратом, тобто відбувається максимально можливе утворення фермент-субстратних комплексів, спостерігають найвищу швидкість утворення продукту. Але подальше збільшення концентрації субстрату не призведе до збільшення утворення продукту, оскільки швидкість реакції збільшуватися не буде. Описаний стан відповідає **максимальній швидкості реакції (V_{max})**.

На основі аналізу залежності V від $[S]$ Л. Міхаеліс і М. Ментен сформулювали в 1913 р. загальну теорію кінетики дії ферментів. Вони постулювали, зокрема, що ферментативна реакція є двостадійною. На першій стадії фермент вступає в швидку зворотну взаємодію з субстратом з утворенням фермент-субстратного комплексу (ES), а під час другої стадії, яка відбувається повільніше і лімітує швидкість процесу, комплекс ES розпадається з утворенням продукту реакції (P) та відновленого стану ферменту:



де k_1 – константа швидкості утворення ES, k_{-1} – константа швидкості зворотної реакції (розпаду ES), k_2 – константа швидкості утворення продукту реакції. Співвідношення констант швидкостей $(k_{-1} + k_2) / k_1$ називають константою Міхаеліса (K_M).

На основі цього було виведено рівняння, яке пов'язує V і $[S]$, відоме під назвою рівняння Міхаеліса:

$$V = \frac{V_{\text{макс}} \times [S]}{K_M + [S]},$$

де: V – початкова швидкість реакції, тобто швидкість, що реєструється впродовж періоду часу, за який рівень субстрату не перевищує 10 %. У цей період швидкість реакції можна вважати приблизно постійною, оскільки, по-перше, зменшення кількості субстрату невелике, а по-друге, концентрація продукту незначна. $V_{\text{макс}}$ дає характеристику каталітичній активності фермента і має розмірність швидкості ферментативної реакції моль/л, тобто, вона визначає максимальну можливість утворення продукту при певній концентрації фермента в умовах надлишку субстрату.

У випадку, коли швидкість реакції рівна половині максимальної ($V = V_{\text{макс}}/2$), то $K_M = [S]$. Таким чином, константа Міхаеліса чисельно дорівнює концентрації субстрату, при якій швидкість ферментативної реакції становить половину від максимальної. Ця величина характеризує спорідненість того чи іншого фермента до конкретного субстрата і є величиною постійною, незалежною від концентрації фермента. Якщо K_M значно більша від $[S]$, тобто $K_M \gg S$, то сума $(K_M + S)$ приблизно дорівнює K_M , відповідно рівняння набуває вигляду: $V = V_{\text{макс}} \times [S] / K_M$. У цьому випадку швидкість ферментативної реакції прямо пропорційна концентрації субстрату, тобто при малих концентраціях субстрату швидкість буде зростати із збільшенням концентрації. Якщо $[S] \gg K_M$, то зростання концентрації субстрату на величину $K_M + [S]$ практично не впливає і нею можна знехтувати. Тому швидкість реакції буде дорівнювати максимальній швидкості: $V = V_{\text{макс}}$.

Обробка рівняння Міхаеліса-Ментен за методом подвійних зворотних величин дає змогу відобразити залежність V від $[S]$ прямою лінією (рівняння Лайнуївера-Берка) (рис. 5).

$$\frac{1}{V} = \frac{K_M}{V_{\max}} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

Між $1/V$ та $1/[S]$ є прямопропорційна залежність, яка дозволяє легко отримати значення кінетичних констант K_M та $V_{\max}$, що неможливо при аналізі звичайної гіперболи.

Із рівняння та графіка випливає, що кутовий коефіцієнт прямої (tg кута нахилу) дорівнює $K_M/V_{\max}$. Значення цих констант легко знайти за графіком.

Залежність швидкості ферментативної реакції від температури. Зростання температури до певних визначених меж чинить вплив на швидкість ферментативної реакції, подібно до впливу температури на будь-яку хімічну реакцію, що супроводжується прискоренням руху молекул і, відповідно, прискоренням ймовірності взаємодії реагуючих речовин. Крім того, температура може підвищувати енергію реагуючих речовин, що теж прискорює реакцію. Однак, швидкість ферментативної реакції має свій температурний оптимум, перевищення якого супроводжується зниженням ферментативної активності внаслідок термічної денатурації білкових молекул (рис. 6).

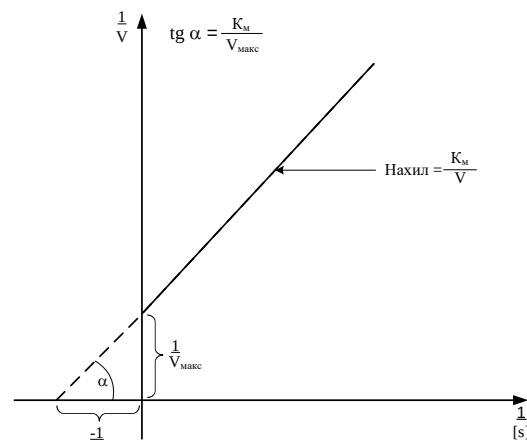


Рис. 5. Графік Лайнуївера-Берка

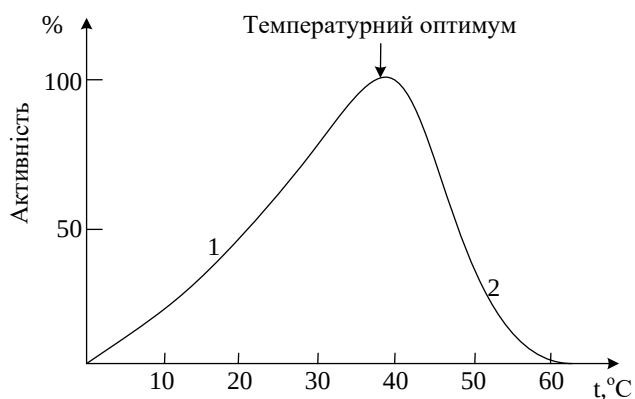


Рис. 6. Вплив температури на швидкість ферментативної реакції: 1 — зростання швидкості реакції при підвищенні температури; 2 - зниження швидкості реакції при денатурації фермента

Для більшості ферментів людини оптимальна температура 37 – 40 °С, проте в природі існують і термостабільні ферменти: Таq-полімераза, виділена з

мікроорганізмів, яка не інактивується навіть при 95 °С. Цей фермент використовують у науково-практичній медицині для молекулярної діагностики захворювань із використанням методу ланцюгової полімеразної реакції.

Зниження температури нижче оптимальної тимчасово сповільнює активність ферменту внаслідок зменшення процесів дифузії молекул; повернення того чи іншого фермента в оптимальне температурне середовище відновлює його активність. Цю здатність ферментів широко використовують у медицині для пригнічення метаболічних процесів у тканинах (під час трансплантації органів, операцій на серці), у фармації для збереження препаратів і лікарських форм (наприклад, білкових препаратів, відварів, настоїв, емульсій тощо), у народному господарстві, наприклад, для збереження харчових продуктів.

Залежність швидкості ферментативної реакції від рН середовища. Для кожного фермента існує певне значення рН середовища, в якому він виявляє максимальну активність. Для пепсину воно становить 1,5 – 2,0, піруваткарбоксилази 4,8, аргінази – 9,5 – 10,0. Проте, більшість ферментів організму людини мають оптимум рН, наближений до нейтрального: фумараза 6,5; каталаза 6,8 – 7; уреаза 6,8 – 7,2; амілаза слини 6,8 – 7,4, карбоксипептидаза 7,5; трипсин 7,5 – 8,5, (рис. 7).

Вплив рН на активність фермента пов'язаний із іонізацією функціональних груп амінокислотних залишків білкової молекули, що забезпечує оптимальну конформацію активного центра. Відхилення рН від оптимальних величин порушує іонізацію функціональних груп в активному центрі фермента. Так, наприклад, залуження середовища спричинює від'єднання іонів H^+ від карбоксильних груп (COO^-), тоді як закислення, навпаки, приєднання протонів до вільних аміногруп (NH_3^+). Це викликає зниження активності ферменту, порушує

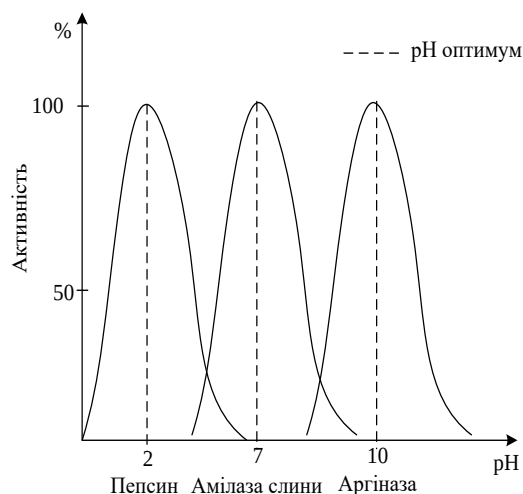


Рис. 7. Залежність швидкості ферментативної реакції від рН середовища

спорідненість субстрату до фермента і гальмує каталітичний процес в цілому. При значному відхиленні від оптимального значення рН може відбуватися денатурація білкової молекули з повною втратою ферментативної активності. Зміна рН середовища може також впливати і на просторову організацію субстрату.

Специфічність дії ферментів

Специфічність – одна з найважливіших властивостей ферментів, яка визначає біологічну значимість цих білкових молекул і істотно відрізняє їх від небілкових каталізаторів. В основі специфічності лежить відповідність стеричної структури субстрату й активного центра фермента, внаслідок чого даний фермент з безлічі речовин, які є в клітині, приєднує лише певний субстрат.

Розрізняють субстратну та каталітичну специфічності фермента. **Субстратна специфічність** – це здатність фермента взаємодіяти з одним або кількома субстратами. Вона може бути абсолютною, груповою та стереоспецифічністю. Фермент з *абсолютною субстратною специфічністю* каталізує перетворення лише одного субстрату з певною структурою. Будь-які модифікації (зміни) у структурі субстрату роблять його недоступними для дії ферменту. Прикладом можуть слугувати аргіназа, яка каталізує реакцію розщеплення аргініну на сечовину та орнітин, та уреаза, яка каталізує гідроліз сечовини з утворенням вуглецю оксиду (II) та аміаку. Сахараза гідролізує тільки сахарозу, а на інші дисахариди не діє.

Переважає більшість ферментів каталізує однотипні реакції з невеликою кількістю (групою) структурно подібних субстратів із характерним типом зв'язку, тобто вони володіють *груповою субстратною специфічністю*. Так, панкреатична ліпаза гідролізує жири в дванадцятипалій кишці, каталізуючи перетворення будь-якої молекули жиру до моноацилгліцеролу та двох молекул вищих жирних кислот, розриваючи ефірний зв'язок біля α -атомів вуглецю гліцеролу, незалежно від того, які жирні кислоти входять до складу молекули жиру. Протеолітичні ферменти (пепсин, трипсин, хімотрипсин) теж володіють груповою субстратною специфічністю, гідролізуючи пептидні зв'язки, утворені різними амінокислотними залишками.

Ферменти зі *стереохімічною специфічністю* діють лише на певні стереоізомери. Наприклад, більшість моносахаридів і продуктів їх обміну в організмі людини належать до D-стереоізомерів; ферменти, які здійснюють їх метаболізм, не володіють специфічністю до L-форм. Білки людини складаються з амінокислот L-ряду, тому більшість ферментів, які забезпечують перетворення амінокислот, володіють стереоспецифічністю до L-амінокислот. Якщо сполука існує в формі цис- і трансізомерів, то тільки одна з них може служити субстратом для дії ферменту, наприклад, фумараза каталізує перетворення фумарої кислоти (транс-ізомер), але не діє на малеїнову кислоту (цис-ізомер). Виключення становлять лише епімерази (рацемази), які каталізують перетворення оптичних ізомерів. Стереоспецифічність до α - та β -глікозидних зв'язків можна розглянути на прикладі амілази, яка діє лише на α -глікозидні зв'язки, що дозволяє гідролізувати крохмаль і глікоген. Клітковина, хоч і теж складається з залишків глюкози, не гідролізується в організмі людини, оскільки містить у своєму складі β -глікозидні зв'язки, для гідролізу яких в організмі людини немає відповідних ферментів.

Каталітична специфічність – це такий вид специфічності, коли фермент каталізує перетворення приєднаного субстрату за одним із кількох можливих шляхів. Так, наприклад, молекула глюкозо-6-фосфату в гепатоцитах слугує субстратом для 4 різних ферментів: фосфоглюкомутази, глюкозо-6-фосфатфосфатази, фосфоглюкоізомерази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Завдяки особливостям будови каталітичних ділянок цих ферментів відбувається перетворення цього субстрату на 4 різних продукти.

Регуляція активності ферментів

Зазвичай кожен метаболічний шлях має свої ключові ферменти, які називають регуляторними, оскільки завдяки їм відбувається регуляція швидкості всього шляху. Ці ферменти можуть каталізувати початкові, або незворотні або найповільніші реакції, вони також розташовуються в точках розгалуження метаболічного шляху. Впливаючи на такі ферменти модифікаторами (активаторами чи інгібіторами) можна змінити швидкість перебігу не лише однієї реакції, а й усього метаболічного шляху.

Будь-які зміни оточуючого чи внутрішнього середовища вимагають включення адаптаційних процесів, що реалізуються, першою чергою, через зміну швидкості тої чи іншої ферментативної реакції.

Регуляція швидкості ферментативної реакції здійснюється трьома шляхами: зміною кількості ферменту; доступністю субстрату та кофермента; зміною каталітичної активності молекули фермента.

Перший шлях регуляції є механізмом довготривалої адаптації ферментів. Для його включення і повної реалізації необхідно декілька годин або діб. Він полягає у зміні впливу на систему ядерного геному або рибосомального білкового синтезу (вплив на процеси транскрипції та трансляції) метаболітів, гормонів та інших біологічно активних речовин. Цей тип регуляції характерний здебільшого для мікроорганізмів, ферменти яких поділяють на два класи: *конститутивні*, які синтезуються мікроорганізмами постійно, не залежно від умов існування та *адаптивні*, інтенсивність біосинтезу яких змінюється залежно від змін умов існування. Адаптивні ферменти мікроорганізмів поділяють на *індуцибельні* та *репресибельні*, тобто такі, активність синтезу яких підвищується або гальмується залежно від дії певних сполук-ефекторів.

Другий шлях регуляції здійснюється на рівні двох параметрів: субстрату та кофермента. Чим більша концентрація субстрату (особливо першого, вихідного), тим вища швидкість метаболічного шляху. Стосовно кофермента слід зазначити, що важливе значення для регуляції має наявність регенованих коферментів. Наприклад, у реакціях дегідрування коферментами дегідрогеназ слугують окиснені форми НАД⁺, ФАД, ФМН, які відновлюються в ході реакції. Для того, щоб коферменти могли знову брати участь у реакції, необхідна їх регенерація, тобто перехід в окиснену форму.

Третій шлях регуляції активності ферментів може відбуватися за чотирма основними механізмами (L. Stryer, 1995): ковалентною модифікацією; обмеженим протеолізом; білок-білковими взаємодіями; алостерично.

До регулюючих механізмів можна віднести і явище компартменталізації – строга локалізація ферментів у різних органелах, що дозволяє одночасно

перебігати різноспрямованим процесам (наприклад, синтез і розпад) у межах однієї клітини. Так, процес синтезу жирних кислот відбувається в цитоплазмі, а їх розпад зосереджений у мітохондріях.

Ковалентна модифікація ферментів – один із механізмів контролю метаболічних процесів, що може відбуватися шляхом зворотного фосфорилювання-дефосфорилювання, метилування, аденілування, АДФ-рибозилування білків-ферментів. Фосфорилюють білки спеціальні ферменти *протеїнкінази*, які за допомогою залишку фосфату АТФ здійснюють фосфорилювання серинового, тирозинового чи треонінового радикалу відповідного білка. Зворотну реакцію – дефосфорилювання білків – каталізують *протеїнфосфатазами*. Субстратами протеїнкіназ є численні ферментативні білки (*глікогенфосфорилаза*, *кіназа фосфорилази b*, *глікогенсинтаза*, *тригліцеридліпаза*, *піруватдегідрогеназа*, *ацетил-КоА-карбоксилаза* тощо), деякі білки мембранних каналів, гістони хроматину тощо. Приєднання залишка фосфорної кислоти призводить до зміни конформації активного центра, при цьому результат може бути двояким: фосфорилювання багатьох білків-ферментів трансформує їх у каталітично активну форму (фосфорилювання глікогенфосфорилази, кінази фосфорилази b, тригліцеридліпази тощо), тоді як фосфорилювання інших ферментативних білків (глікогенсинтази, β -ГОМК-редуктази) є, навпаки, механізмом їх інактивації (рис. 8).

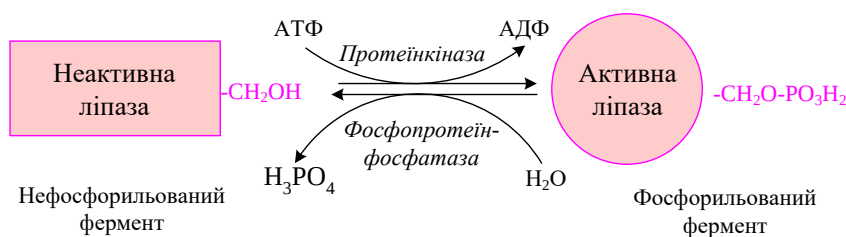


Рис. 8. Регуляція активності ліпази

Зміна активності фермента внаслідок фосфорилювання зазвичай зворотна і регулюється гормонами, що дозволяє швидко змінювати активність ключових ферментів метаболічних шляхів.

Активация ферментів шляхом обмеженого протеолізу. Активация низки ферментів (здебільшого травного тракту або плазми крові) може відбуватися протеолітичним шляхом. Такі ферменти синтезуються в неактивній формі у вигляді проферментів або зимогенів (попередників ферментів), активний центр яких замаскований додатковою ділянкою пептидного ланцюга, внаслідок чого субстрат не може взаємодіяти з активним центром. Наприклад, проферментом пепсину є пепсиноген, який синтезується головними клітинами шлункових залоз. Відщеплення від його молекули невеликого пептидного ланцюга за участі хлоридної кислоти шлункового соку призводить до утворення пепсину та формування його активного центра. Профермент трипсиноген, який утворюється в підшлунковій залозі, у дванадцятипалій кишці під впливом ферменту ентерокінази шляхом відщеплення гексапептиду перетворюється на трипсин. Після цього створюються умови, які сприяють утворенню активного центру ферменту, і трипсиноген перетворюється на трипсин. Ці процеси можуть також відбуватися аутокаталітично, тобто під впливом вже утвореного пепсину чи трипсину відповідно.

Активация шляхом білок-білкових взаємодій включає в себе два механізми: активацию в результаті приєднання регуляторних білків і зміну каталітичної активності внаслідок асоціації чи дисоціації протомерів фермента.

До регуляторних білків, які можуть чинити вплив на активність ферментів належать:

- *кальмодулін-кальційвмісний білок*, який, зв'язуючись з чотирма іонами кальцію, сприяє збільшенню цитозольної концентрації останнього при певних біохімічних та фізіологічних процесах у клітині. Утворений комплекс кальмодулін-кальцій здатний до активації багатьох ферментів, зокрема фосфодієстерази циклічних нуклеотидів, кінази легких ланцюгів міозину тощо;
- *протеїназні інгібітори* блокують активність тканинних протеїназ – ферментів, здатних розщеплювати власні білки організму. Найактивнішими протеїназами є α_2 – *макроглобулін* та α_1 – *антитрипсин* (α_1 - *протеїназний інгібітор*), які блокують активність серинових та інших протеїназ;

- *антигемофільний глобулін А* (фактор VIII згортальної системи крові). Цей білок бере участь в активації фактора X, який запускає весь коагуляційний каскад, що призводить до утворення тромба.

Прикладом регуляції каталітичної активності шляхом асоціації/дисоціації протомерів може слугувати регуляція активності протеїнкінази А, функцією якої є фосфорилювання інших білків-субстратів, що призводить до значного посилення регуляторного сигналу (каскадна система регуляції). Цей фермент в неактивній формі є тетрамером R_2C_2 який складається з двох регуляторних (R) і двох каталітичних (C) субодиниць (рис. 9).

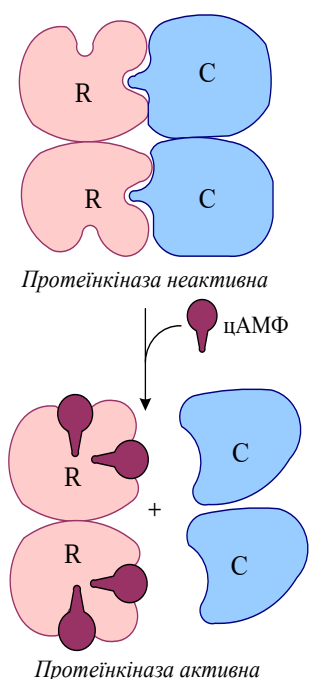
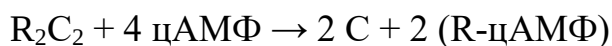


Рис. 9. Активація протеїнкінази за участі цАМФ

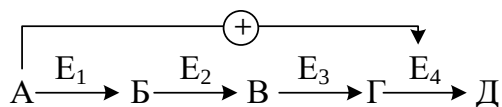
Регуляторні субодиниці мають центри зв'язування для цАМФ (по 2 на кожен субодиницю). Активна протеїнкіназа представлена субодиницями C, для вивільнення яких необхідна дисоціація комплексу. Активація ферменту відбувається за участі цАМФ, який приєднуються до субодиниць R і змінює конформацію білка, що призводить до порушення комплементарності субодиниць R і C і дисоціації комплексу.



Такий механізм регуляції зворотний. Від'єднання молекул цАМФ від регуляторних субодиниць призведе до асоціації регуляторних і каталітичних субодиниць протеїнкінази А з утворенням неактивного комплексу.

Алостерична регуляція ферментів. Активування ферментів може здійснюватися шляхом приєднання до алостеричного центра фермента специфічної модифікуючої групи (*активатора*), що сприяє зміні конформації фермента, його активного центра та, як наслідок, прискоренню ферментативної реакції (*алостерична активація*). Вона, основним чином, характерна для олігомерних ферментів, які складаються з кількох протомерів або мають доменну структуру. У центральних метаболічних шляхах вихідні речовини можуть слугувати активаторами ключових ферментів, при цьому алостеричній активації підлягають

ті ферменти, які каталізують ключові реакції заключних етапів метаболічного шляху:



У якості прикладу розглянемо гліколіз – специфічний шлях розпаду глюкози: при утворенні надмірної кількості фруктозо-1,6-дифосфату спостерігається алостерична активація фермента піруваткінази (рис. 10).

Роль активаторів можуть виконувати також органічні речовини (жовчні кислоти посилюють дію ліпази підшлункової залози) та неорганічні (іони хлору є активаторами амілази слини; іони водню посилюють активність пепсину). Проте існують випадки, коли одна й та ж речовина виступає активатором для одного фермента, а інгібітором – для іншого.

Іони металів часто слугують специфічними активаторами для низки ферментів, оскільки вони можуть бути компонентами активного центра, сприяють взаємодії субстрату з ферментом, беруть участь у формуванні третинної структури фермента (залізо в складі фермента каталази, мідь у складі аскорбатоксидази). Це стосується, в основному, катіонів. Аніони можуть позитивно впливати на ферментативну реакцію, прискорюючи її другий етап.

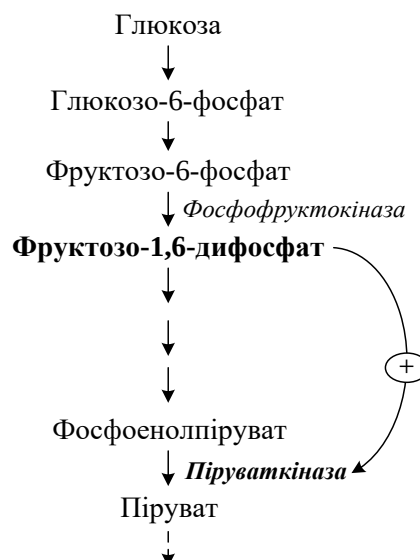


Рис. 10. Алостерична активація на прикладі гліколізу

Інгібування ферментів. Дія багатьох ферментів може бути загальмована, а в низці випадків і повністю припинена під впливом певних хімічних речовин – *інгібіторів*. Останні за тією або іншою причиною частково або повністю перешкоджають утворенню активного фермент-субстратного комплексу. Зокрема, токсичність багатьох отрут для живих організмів, лікувальні ефекти деяких лікарських речовин зумовлені їх інгібуючою дією на ферменти. Серед інгібіторів є як синтетичні речовини, так і природні метаболіти.

Процес інгібування ферментів може бути *зворотнім* і *незворотнім*. Якщо

молекула інгібітора викликає стійкі зміни, модифікацію функціональних груп ферменту або їх руйнування, то такий тип інгібування називається незворотнім. *Незворотне гальмування* виникає, коли утворений комплекс фермент-інгібітор практично не дисоціює. Такі інгібітори хімічно модифікують важливі функціональні групи фермента, тому після усунення інгібітора шляхом діалізу активність модифікованого фермента не відновлюється. Незворотні інгібітори мають властивості клітинних отрут.

Прикладами незворотних інгібіторів є диізопропілфторфосфат (ДІФФ), який інактивує низку гідролаз (трипсин, хімотрипсин, ацетилхолінестеразу тощо), модифікуючи важливий для активності цих ферментів залишок серину; фторид натрію, який інгібує фосфатази, фенапролін – металовмісні ферменти.

До незворотних неконкурентних інгібіторів належать також фосфорорганічні препарати, наприклад хлорофос. Фосфорорганічні сполуки (ФОС) блокують каталітичну ділянку ферменту ацетилхолінестерази; у результаті цього фермент стає неактивним, що призводить до накопичення ацетилхоліну та, як наслідок, отруєння організму, тому ФОС застосовують для боротьби з шкідниками сільського господарства, побутовими комахами, гризунами тощо. У медичній практиці відомі випадки отруєння синильною кислотою, коли смерть настає внаслідок повного гальмування та виключення дії ферментів тканинного дихання (система цитохромів), особливо клітин мозку.

Зворотні інгібітори взаємодіють з ферментом без утворення ковалентних зв'язків. Після інкубації з утворенням комплексу фермент-інгібітор активність фермента відновлюється при видаленні інгібітора шляхом діалізу. Прикладами таких інгібіторів є клітинні метаболіти та їх структурні аналоги, які знижують активність ферментів.

За механізмом дії зворотні інгібітори ферментів поділяють на конкурентні, неконкурентні, безконкурентні, субстратні (або метаболічні) та алостеричні.

Конкурентне інгібування. Конкурентні інгібітори за будовою подібні до субстрату, вони конкурують із ним за зв'язування з активним центром фермента (рис. 11).

Характерною особливістю конкурентного гальмування є те, що ефективність інгібітора залежить від співвідношення концентрацій субстрату й інгібітора. При наявності субстрату [S] та інгібітора [I] одночасно відбуваються дві реакції:

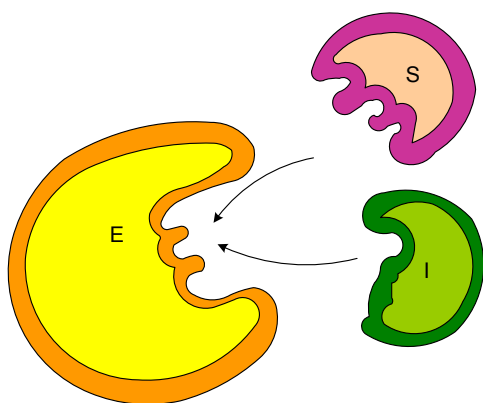
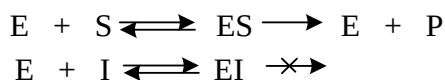


Рис. 11. Конкурентне інгібування:
S – субстрат, I – інгібітор, E – фермент

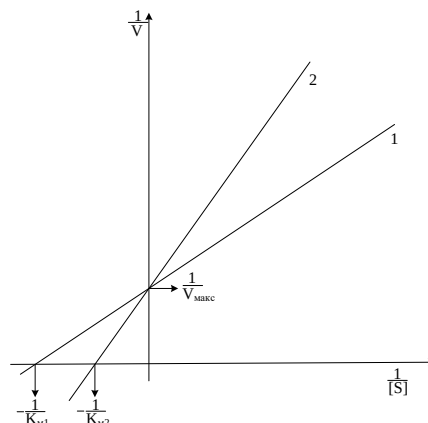
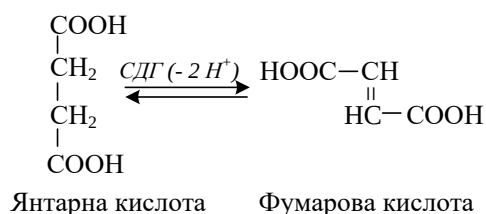


Рис.12. Конкурентне інгібування фермента: 1 – без інгібітора; 2 – у присутності інгібітора

Гальмування відбудеться тоді, коли концентрація інгібітора перевищить концентрацію субстрату. У цьому випадку інгібітор утворює з ферментом комплекс фермент-інгібітор і виключає фермент із реакції. Але якщо концентрація субстрату буде вищою за концентрацію інгібітора, утворюється фермент-субстратний комплекс і дія інгібітора припиняється. Кінетичний аналіз за Лайнуївером-Берком демонструє, що конкурентні інгібітори збільшують константу Міхаеліса K_m ферменту і не впливають на максимальну швидкість реакції (рис. 12).

Прикладом конкурентного гальмування є дія малонової та деяких інших дикарбонових кислот на фермент сукцинатдегідрогеназу (СДГ), який каталізує в організмі перетворення янтарної кислоти (сукцинату) на фумарову (фумарат).



Малонова кислота є інгібітором даної реакції; у структурному відношенні вона подібна до янтарної кислоти і може конкурувати з останньою за місце в активному центрі СДГ (рис. 13).

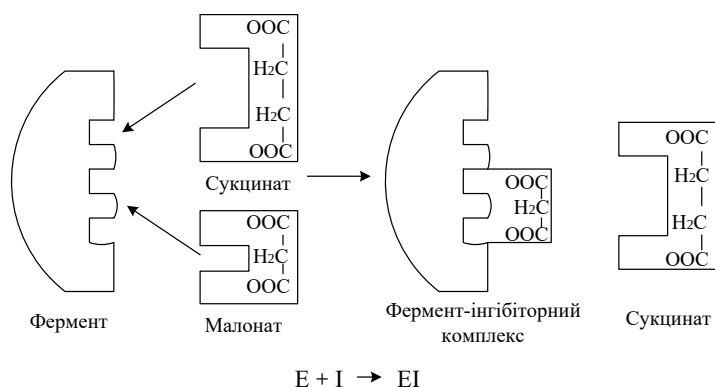
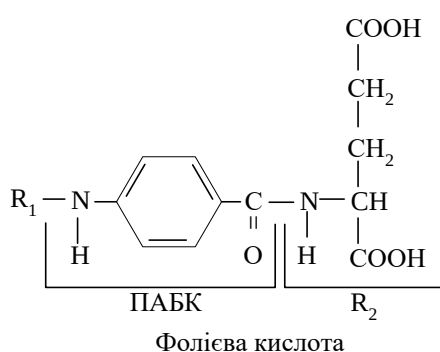
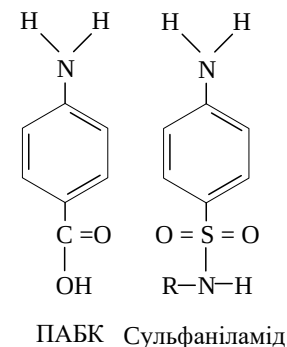


Рис. 13. Схема конкурентного гальмування СДГ малонатом

У цьому випадку СДГ ніби «ошукана»: вона замість субстрату (янтарної кислоти) захоплює його «двійника» (малонову кислоту) і субстрат уже не може розташуватися на контактній ділянці ферменту. Якщо ж навколо ферменту з'явиться багато молекул субстрату (янтарної кислоти), то субстрат витисне інгібітор з активного центру. Оскільки в комплексі фермент-інгібітор через специфічність дії ферменту хімічної реакції не відбувається, активність СДГ виявляється тільки відносно свого субстрату. Навпаки, якщо кількість молекул інгібітора є значною, то субстрату важче проникнути на контактну ділянку ферменту, активність його буде дуже низькою – ферментативна реакція блокується.

У якості інгібіторів ферментів за конкурентним механізмом у медичній практиці використовують речовини, які називають *антиметаболітами*. Будучи структурними аналогами природних субстратів, ці сполуки, з одного боку, викликають конкурентне інгібування ферментів, а з іншого – можуть використовуватися цими ж ферментами в якості псевдосубстратів, що призводить до синтезу аномальних продуктів, які не володіють функціональною активністю.

У якості лікарських препаратів-антиметаболітів використовують аналоги нуклеотидів для лікування онкологічних захворювань, сульфаніламідні препарати (аналоги параамінобензойної кислоти (ПАБК)) для лікування інфекційних захворювань. ПАБК структурно подібна до сульфанілової кислоти, похідні якої є сульфаніламідними препаратами.



важливим коферментом низки ферментів, що беруть участь у синтезі нуклеїнових кислот, а отже, і білків, тобто фолієва кислота є фактором росту бактерій, зокрема, стафілококів, пневмококів тощо. Цим забезпечується ріст і розмноження мікроорганізмів. У фолієвій кислоті

ПАБК має два замісники: гетероциклічне похідне (R_1) і глутамінову кислоту (R_2). Сульфаніламідні препарати конкурують з ПАБК (структурна подібність) на стадії утворення фолієвої кислоти. Наявність сульфамідної групи в сульфаніламідних препаратах перешкоджає взаємодії ПАБК з глутаміновою кислотою, цим самим припиняється (блокується) біосинтез фолієвої кислоти. Гальмування синтезу фолієвої кислоти в мікроорганізмах призводить до порушення біосинтезу нуклеїнових кислот і білків, внаслідок цього пригнічується ріст і розмноження бактерій.

Таким чином, сульфанілова кислота та її N-заміщені амідні, виступають антиметаболітами ПАБК, зумовлюють бактеріостатичний ефект.

Неконкурентним інгібуванням називають таке гальмування, при якому інгібітор не є структурним аналогом субстрату, він взаємодіє з ферментом або в ділянці, відмінній від активного центра, або з уже сформованим фермент-субстратним комплексом. Приєднання неконкурентного інгібітора викликає зміну

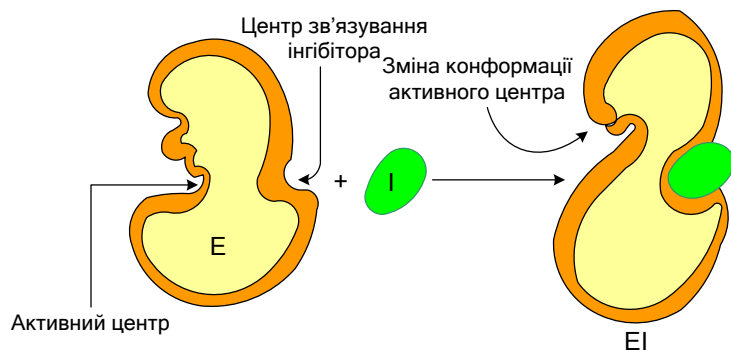


Рис. 14. Неконкурентне інгібування фермента

конформацію молекули фермента в такий спосіб, що порушується взаємодія субстрату з активним центром фермента, що призводить до зниження швидкості реакції (рис. 14).

У випадку утворення потрійного комплексу (фермент-субстрат-інгібітор) останній не спроможний перетворитися на продукт, у результаті чого реакція зупиняється.



Неконкурентні інгібітори можуть бути проміжними продуктами метаболізму, які утворюються в живих організмах. Вони здатні зменшувати швидкість реакції ($V_{\text{макс}}$), але не впливати на спорідненість ферменту до субстрату (K_M) (рис. 15).

Неконкурентними інгібіторами є ціаніди, які міцно сполучаються з тривалентним залізом, яке входить в каталітичну ділянку гемінового фермента

цитохромоксидази. Блокування останнього призводить до припинення тканинного дихання та загибелі клітини.

Велика токсичність іонів ртуті, свинцю, миш'яку обумовлена їх властивістю блокувати SH-групи каталітичних ділянок низки ферментів. Проте, важкі метали лише в невеликих концентраціях виконують роль неконкурентних інгібіторів, у

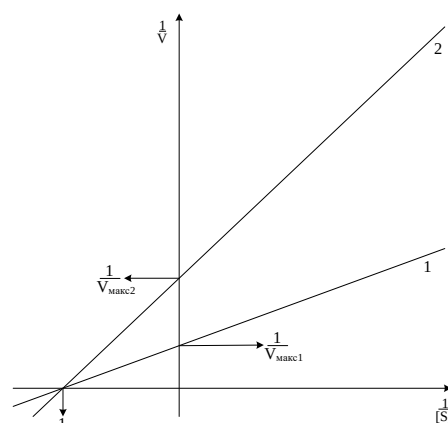


Рис. 15. Неконкурентне інгібування фермента: 1 – без інгібітора, 2 – у присутності інгібітора

великих кількостях вони є інактиваторами і діють як денатуруючі агенти. Для подолання інтоксикації, викликані цими препаратами, застосовують різні реактиватори (або протиотрути), які витісняють інгібітор з комплексу. До них відносять, наприклад, SH-вмісні комплекси (цистеїн, унітіол тощо), лимонну кислоту, етилендіамінтетраацетатну кислоту тощо.

Безконкурентне інгібування. Цей тип інгібування спостерігають у тому випадку, коли інгібітор зворотно взаємодіє з ферментом тільки після утворення фермент-субстратного комплексу, тобто безконкурентний інгібітор не сполучається з ферментом у відсутності субстрату. Інгібітор полегшує приєднання субстрату, а потім, зв'язуючись, інгібує фермент. Це рідкісний вид інгібування.

Субстратне інгібування. Наявність надмірно високої концентрації субстрату викликає гальмування ферментативної реакції. Пояснюється цей факт тим, що молекули субстрату в надлишку займають неправильне положення в активному центрі фермента (рис. 16).

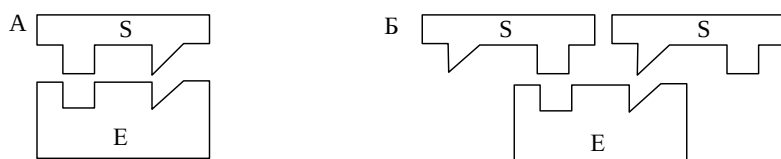
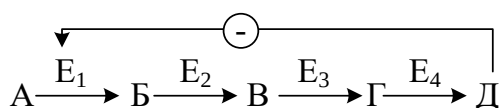


Рис. 16. Схема субстратного інгібування: А – молекула субстрату (S) оптимально розташована в активному центрі фермента (E); Б – дві молекули субстрату зв'язалися неправильно з активним центром фермента

У багатьох біосинтетичних реакціях основним типом регуляції швидкості багатоступінчастого ферментативного процесу є **алостеричне інгібування за типом зворотного зв'язку**, коли кінцевий продукт, який за структурою подібний до субстрату, гальмує дію фермента. Такий тип інгібування доведений для всіх живих організмів і розглядається як один з основних типів регуляції активності ферментів і клітинного метаболізму взагалі, оскільки нагромадження надлишку продукту гальмує в подальшому його утворення.

Інколи алостерична регуляція виявляється у вигляді інгібування першого фермента біохімічних перетворень кінцевим продуктом:



Фермент, який каталізує перетворення субстрату А на продукт В має алостеричний центр для негативного ефектора (інгібітора), який виступає кінцевий

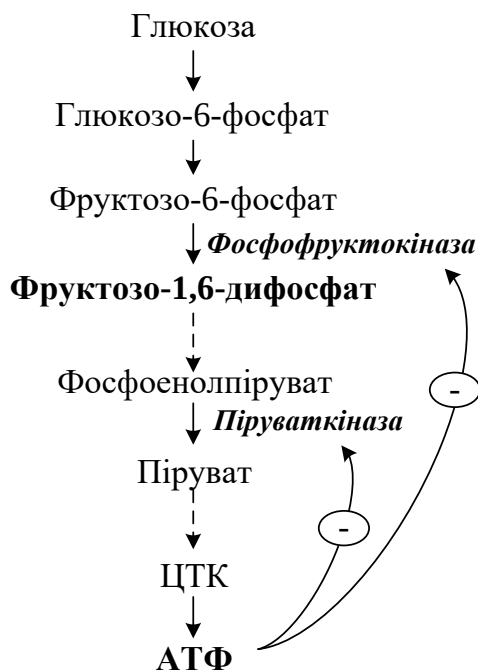


Рис. 17. Ретроінгібування на прикладі гліколізу

продукт метаболічного шляху (Д). Якщо концентрація останнього збільшується, то інгібується активність одного з початкових ферментів (E1). Така регуляція за принципом зворотного зв'язку (ретроінгібування) дозволяє контролювати вихід кінцевого продукту. Наприклад, при надлишку в клітині АТФ, яка утворюється під час гліколізу, відбувається ретроінгібування алостеричних ферментів фосфофруктокінази та піруваткінази (рис. 17).

Гормони також можуть виконувати роль алостеричних інгібіторів. Так, алостеричним інгібітором інсуліну є гормони надниркових залоз – глюкокортикоїди, а жіночі статеві гормони (естрогени) є алостеричними інгібіторами фермента глутаматдегідрогенази, яка каталізує дезамінування глутамінової кислоти.

Одиниці активності ферментів, методи їх визначення.

Виділення та очищення ферментів

Активність ферментів виражають в міжнародних одиницях активності. Кількість ферменту, яка каталізує перетворення 1 мікромоля субстрату на продукт реакції за 1хв у стандартних (оптимальних) умовах з розрахунку на 1 г тканини називається *міжнародною одиницею (МО)*. Для оцінки кількості молекул фермента серед інших білків досліджуваної тканини визначають *питому активність* – це кількість одиниць фермента в зразку тканини, розділену на масу білка (мг) у цій тканині. За цією величиною аналізують ступінь очистки фермента: чим менше сторонніх білків, тим вища питома активність.

У 1973 році Міжнародна біохімічна спілка запропонувала використати як одиницю активності *катал* (кат). Активність в 1 кат – це така кількість каталізатора, яка перетворює 1 моль субстрату на продукт за 1 секунду. Отже, $1 \text{ кат} = 60 \times 10^6$ міжнародних одиниць. Рекомендовано використати також одиницю значно меншого масштабу - нанокатал (нкат), яка дорівнює 10^9 кат.

Кількість молекул субстрату, які перетворюються однією молекулою ферменту на продукт у процесі реакції за одиницю часу при повному насиченні ферменту субстратом, прийнято називати *числом обертів ферменту*, або *молярною активністю*. Ця активність виражається в каталах на 1 моль ферменту.

Методи визначення активності ферментів у біооб'єктах

Здебільшого кількість фермента не можна виміряти в одиницях маси, тобто в міліграмах або в молях, про неї опосередковано свідчить його активність, тобто дія фермента. Іншими словами, присутність і кількість фермента виявляють за специфічністю та швидкістю реакції, яку він каталізує. Активність фермента можна визначити опосередковано: за визначенням кількості продукту, який утворився під дією ферменту, або за кількістю витраченого субстрату за одиницю часу при оптимальних умовах ферментативної реакції. Наприклад, активність α -амілази, яка каталізує гідролітичне розщеплення крохмалю з утворенням у кінцевому результаті мальтози, розраховують на основі кількості негідролізованого крохмалю або за кількістю утвореної мальтози.

Найчастіше активність ферментів визначають у сироватці, плазмі або клітинах крові та в сечі колориметричними, спектрофотометричними, флюориметричними, манометричними, кондуктометричними, віскозиметричними методами. У клініко-діагностичних лабораторіях для визначення активності ферментів переважно застосовують колориметричні та спектрофотометричні методи.

В основі *колориметричних* методів лежить вимірювання за допомогою фотоелектроколориметра інтенсивності забарвлення речовини, яка утворюється під час взаємодії субстрату або продукту ферментативної реакції зі специфічними реактивами, які додаються у пробу після припинення реакції. Наприклад, продуктом дії ЛДГ в умовах прямої реакції є піруват, який з 2,4-динітро-

фенілгіدразином утворює у лужному середовищі забарвлений гідразон. Інтенсивність забарвлення пропорційна кількості пірувату, а значить, і активності фермента.

Спектрофотометричні методи реєструють поглинання світла в певних ділянках спектра коферментами, субстратами або продуктами реакції. Ці методи широко застосовують для визначення активності оксидоредуктаз, зокрема НАД⁺-та НАДФ⁺-залежних дегідрогеназ. Перехід НАД⁺ або НАДФ⁺ з окисненої форми у відновлену супроводжується зміною поглинання в ультрафіолетовій ділянці спектра. В окисненій формі кофермент дає одну вузьку смугу поглинання при $\lambda=260$ нм, яка обумовлена наявністю аденіну в його молекулі.

У разі відновлення кофермента поглинання світла в цій зоні дещо знижується, але з'являється інша широка смуга поглинання при $\lambda=340$ нм. Поява цієї смуги зумовлена зникненням одного подвійного зв'язку у піридиновому кільці аденіну під час його відновлення. Визначення активності ферментів за різницею спектрів поглинання окисненої та відновленої форм НАД⁺ (або НАДФ⁺) та НАДН (або НАДФН) називають тестом Варбурга (рис. 18).

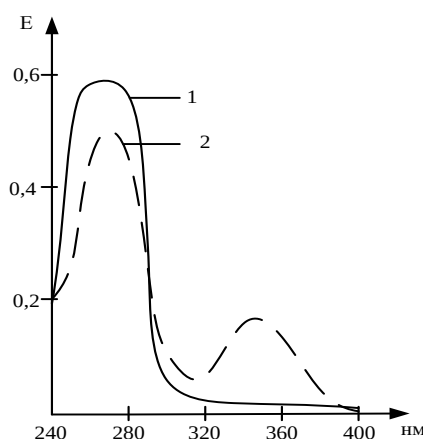


Рис. 18. Абсорбційні спектральні криві для окиснених НАД⁺ (або НАДФ⁺) (1) та відновлених НАДН (або НАДФН) (2) нікотинамідних коферментів

Методи виділення та очистки ферментів

Уся інформація про метаболічні процеси, проміжні сполуки, які утворюються на різних етапах метаболічних шляхів та про механізми регуляції каталізаторів отримується, здебільшого, з використанням очищених препаратів ферментів. Вони необхідні також для аналізу кінетики, характеристики активних центрів, кофакторів, структури та механізмів дії ферментів. Процес очищення ферментів полягає у виділенні їх з клітинного екстракту, який містить велику кількість інших компонентів. Невеликі молекули видаляють методом діалізу або гель-фільтрації;

нуклеїнові кислоти – осадженням шляхом додавання антибіотика тощо. Але основна проблема – відділити потрібний фермент від сотень хімічно та фізично подібних білкових молекул. Для цього широко застосовують осадження різними концентраціями солей (найчастіше сульфату амонію чи сульфату натрію) та органічними розчинниками (ацетоном, етанолом); диференційну денатурацію шляхом нагрівання чи зміни рН; диференційне центрифугування; гель-фільтрацію та електрофорез. Для швидкого очищення білків успішно використовують вибірккову адсорбцію та елюцію білків з целюлозного аніонообмінника діетиламіноетилцелюлози та катіонообмінника карбоксиметилцелюлози, а також розділення білків за розміром на молекулярних ситах, наприклад, сефадексі. Проте ефективнішим є метод афінної хроматографії, який дозволяє вибірково виділяти зі складної суміші білків один конкретний білок або невелику їх кількість. Цей метод базується на використанні іммобілізованого ліганда, який специфічно взаємодіє з тим білком, який необхідно отримати в чистому вигляді. Зі всіх білків, які присутні в суміші, з іммобілізованим лігандом зв'язуються лише ті білки, які можуть вступати з ним у потужну взаємодію. Потім потрібний фермент «знімають» з іммобілізованого ліганда або концентрованими сольовими розчинами, або розчином, який містить розчинну форму ліганда. Оскільки ферменти проявляють високу специфічність до своїх субстратів і коферментів, тому в якості лігандів найчастіше використовують похідні субстратів і коферментів, ковалентно зв'язаних з носієм, наприклад, сефадексом. Прикладом успішного використання афінної хроматографії може слугувати очищення великої кількості дегідрогеназ.

З афінною хроматографією схожа хроматографія з використанням у якості лігандів барвників (блакитна, зелена або червона сефароза), а також хроматографія на гідрофобних лігандах із використанням у якості носія фенол- або октилсефарози.

Локалізацію фермента в тканині чи клітині часто вдається ідентифікувати *in situ* гістохімічними методами (гістоензимологія). Розподіл ферментів у субклітинних органелах вивчають після попереднього фракціонування клітинних гомогенатів шляхом високошвидкісного центрифугування, визначаючи вміст ферментів у кожній фракції (табл. 5.3).

Таблиця 3. Локалізація деяких ферментів у клітині

<i>Цитозоль</i>	<i>Мітохондрії</i>	<i>Лізосоми</i>
Ферменти гліколізу	Піруватдегідрогеназний комплекс	Кисла фосфатаза
Ферменти пентозофосфатного циклу	Цитратсинтетаза	β -Глюкуронідаза
Ферменти активації амінокислот	Ізоцитратдегідрогеназа (НАД-залежна)	α -Глюкозидаза
Мультиферментний комплекс синтезу жирних кислот	Малатдегідрогеназа та інші ферменти циклу Кребса	β -Глюкозидаза
Ферменти катаболізму пуринових і піримідинових основ	Ацил-КоА-дегідрогеназа та інші ферменти окиснення жирних кислот	Катепсини
Пептидази	Ферменти дихального ланцюга та окиснювального фосфорилування	Кисла рибонуклеаза
Амінотрансферази		α -Галактозидаза
Малатдегідрогеназа		Лізоцим
Ізоцитратдегідрогеназа		Гіалуронідаза
Глікогенфосфорилаза		Арилсульфатаза
Глікогенсинтетаза		Колагеназа
<i>Мікросомна фракція</i>	<i>Плазматична мембрана</i>	<i>Ядро</i>
НАДН- і НАДФН- цитохром С-редуктази, цитохром P ₄₅₀ - і цитохром b ₅ -оксидази, глюкозо-6-фосфатази, естерази, нуклеозиддифосфатази, глюкуронілтрансферази, фосфогліцерид- і триацилгліцеридсинтетази, β -глюкуронідази	Аденілатциклаза Лужна фосфатаза Na ⁺ -K ⁺ -залежна АТФаза	Ферменти, які беруть участь у процесі реплікації ДНК РНК-полімераза НАД-синтетаза
Глюкозо-6-фосфатаза		
Рибосомні ферменти синтезу білка		
Ферменти, які беруть участь у реакціях гідроксилування		
Ферменти синтезу фосfolіпідів, тригліцеридів, а також деякі ферменти синтезу холестерину		
<i>Ендоплазматичний ретикулум</i>	<i>Комплекс Гольджі</i>	
Глюкозо-6-фосфатаза	Галактозилтрансфераза	

Для цього спочатку руйнують клітинну структуру з допомогою відповідного дезінтегратора, утворена гомогенізована маса підлягає диференційному центрифугуванню при температурі $0 - 4^{\circ} \text{C}$. Центрифугування різними швидкостями гомогенатів різних тканин забезпечує седиментацію (осідання) субклітинних структур, що дозволяє згодом дослідити їх склад.

Якщо говорити про вузькоспеціалізовані клітини, то ферментів, які забезпечують їх функціонування в цих клітинах знаходиться більше порівняно з іншими. Наприклад, у клітинах міокарда підвищена кількість креатинкінази та аспартатамінотрансферази, у гепатоцитах – аланінамінотрансферази, в остеобластах – лужної фосфатази тощо.

Множинні молекулярні форми ферментів. Ізоферменти

Ферменти, що каталізують одну і ту ж хімічну реакцію, але різняться за первинною структурою білка та фізико-хімічними властивостями, називають ізоферментами. Природа появи ізоферментів найчастіше обумовлена відмінністю в структурі генів, які кодують ці ізоферменти. У залежності від кількості наявних поліпептидних субодиниць, а також від будови фермента (димер, тетрамер, полімер) можлива різна кількість комбінацій поліпептидних ланцюгів або різна кількість ізоферментів. Властивості ізоферментів обумовлені властивостями субодиниць, які входять до їх складу.

Зазвичай органи характеризуються різним кількісним складом того чи іншого ізофермента. Відмінності в будові поліпептидних ланцюгів та особливості поєднання цих ланцюгів у молекулі ізофермента обумовлюють відмінності в його загальному електричному заряді що, у свою чергу, забезпечує різну електрофоретичну рухливість. Це дозволяє фракціонувати ізоферменти за допомогою електрофорезу.

У даний час ізоферменти виявлені у понад 100 ферментів. Прикладом ізоферментів може слугувати лактатдегідрогеназа (ЛДГ) – фермент, що каталізує утворення й окиснення молочної кислоти. За допомогою електрофореграми виявлено 5 його ізоформ (рис. 19).

Кожна ізоформа містить 4 субодиниці двох типів – «Н» (heart – серце, англ) та «М» (muscle – м'яз, англ) і складається з таких протомерів: ЛДГ₁ = Н₄; ЛДГ₂ = НН₃; ЛДГ₃ = М₂Н₂; ЛДГ₄ = М₃Н₁; ЛДГ₅ = М₄.

Для кожної тканини притаманне своє співвідношення ізоформ. Так, ЛДГ₁ та ЛДГ₂ переважають у органах, які характеризуються аеробним метаболізмом - серці,

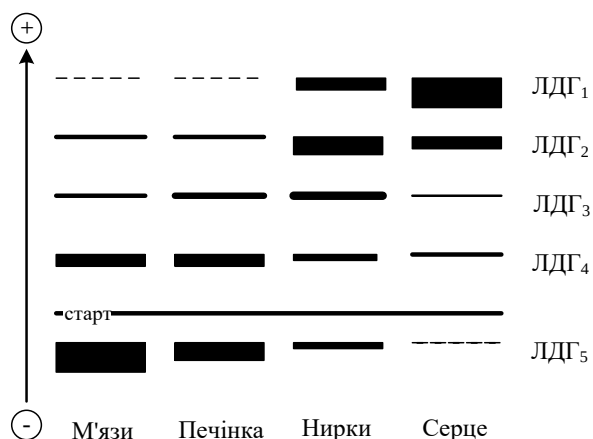
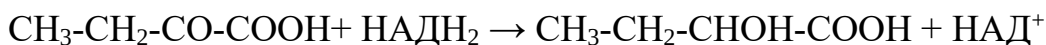


Рис. 19. Електрофореграма множинних форм ЛДГ

мозку, нирках, підшлунковій залозі та еритроцитах; ЛДГ₃ – у легенях, селезінці, лімфатичних вузлах; ЛДГ₄ та ЛДГ₅ – в органах з активним анаеробним обміном – печінці та скелетних м'язах.

Субодиниці ЛДГ відрізняються за спорідненістю до субстратів. Субодиниця „М” краще каталізує перетворення піровиноградної кислоти

до молочної. Субодиниця „Н” є менш специфічною за своєю дією та каталізує взаємоперетворення α-кето- та α-гідроксимасляної кислоти в реакції:



Це дозволяє відрізнити ізоферменти, які складаються, основним чином, з субодиниць „Н” (ЛДГ₁, ЛДГ₂) від ізофермента, побудованого з „М”-субодиниць (ЛДГ₅) на підставі дослідження їх активності в реакції, яка визначається як реакція дегідрогенази α-гідроксимасляної кислоти та відбувається за участі ЛДГ₁.

Вивчення ізоферментного спектра широко використовується в клініці для діагностики органічних і функціональних уражень органів і тканин, встановлення чіткої локалізації патологічного процесу. Так, розподіл ізоферментів ЛДГ у сироватці крові за умов норми має наступний вигляд: ЛДГ₂ > ЛДГ₁ > ЛДГ₃ > ЛДГ₄ > ЛДГ₅. При інфаркті міокарда ЛДГ₁ > ЛДГ₂ > ЛДГ₃ > ЛДГ₄ > ЛДГ₅ - помітна характерна зміна „розташування” ЛДГ₁ та ЛДГ₂: активність ЛДГ₁ переважає над активністю ЛДГ₂. При гемолітичній анемії ЛДГ₂ + ЛДГ₁ > ЛДГ₃ + ЛДГ₄ + ЛДГ₅, загальна активність ЛДГ при цьому в 2 – 5 разів перевищує норму. При мегалобластних анеміях активність перевищує норму в 10 – 50 разів. Для

захворювань м'язів, печінки, утворення пухлин розподіл ізоформ має наступний вигляд: $ЛДГ_4 = ЛДГ_5 > ЛДГ_2 > ЛДГ_1 > ЛДГ_3$.

Крім ізоферментів лактатдегідрогенази велике клінічне значення мають ізоферменти креатинфосфокінази (КК), яка каталізує реакцію утворення креатинфосфату. Цей фермент є димером і побудований з двох основних субодиниць – В та М, з них утворюються три комбінації цих субодиниць і, як наслідок, три ізоферменти КК. У мозку переважає ізоформа ВВ, у скелетних м'язах – ММ, а у серцевому м'язі – ВМ.

Поліферментні системи

Більшість ферментів має чотири рівні структурної організації і є олігомерами, які складаються з двох (алкогольдегідрогеназа), чотирьох (піруваткіназа) і більше протомерів (субодиниць). Ці протомери можуть бути однаковими або різними за хімічною природою та функціями. Кожна з субодиниць або окремі їх частини відіграють певну роль у процесі функціонування ферменту (аспартаткарбамоїлтрансфераза має шість каталітичних і шість регуляторних протомерів).

Кожна клітина організму має свій специфічний набір ферментів, дія яких не індивідуальна, а тісно пов'язана з іншими ферментами. Так із окремих ферментів формуються *поліферментні (мультиферментні) комплекси*, що каталізують послідовності спряжених біохімічних реакцій.

Можна умовно виділити наступні види організації мультиферментних систем: функціональну, структурно-функціональну та змішану.

Функціональна організація характеризується тим, що окремі ферменти, об'єднанні в поліферментну систему, виконують певну функцію завдяки метаболітам, які дифундують від одного фермента до іншого. У таких функціонально організованих поліферментних системах продукт реакції першого фермента в ланцюгу служить субстратом для наступного тощо.

У випадку, якщо метаболіт є спільним для ферментів різних поліферментних ланцюгів, він може виконувати об'єднуючу роль між різними поліферментними

системами та об'єднувати в єдину метаболічну карту клітини навіть ті ферментативні системи, які локалізовані в різних її органоїдах.

Прикладом функціональної організації мультиферментної системи служить гліколіз, тобто розпад глюкози. Всі ферменти гліколізу знаходяться в розчиненому стані. Кожну реакцію каталізує окремий фермент, але зв'язуючою ланкою слугують метаболіти. Розташування та послідовність дії кожного фермента в ланцюгу перетворень встановлюється за його спорідненістю до субстрату.

Структурно-функціональна організація полягає в тому, що ферменти утворюють структурні системи з певною функцією з допомогою фермент-ферментативних (білок-білкових) взаємодій. Таким чином формуються мультиферментні надмолекулярні комплекси. До них належать, наприклад, мультиферментний комплекс піруватдегідрогеназа, який складається із кількох ферментів, що беруть участь в окисненні пірувату, або синтетаза жирних кислот, яка складається із семи структурно зв'язаних ферментів. Такі мультиферментні комплекси досить міцні і тяжко розпадаються на окремі ферменти.

Низку таких мультиферментних комплексів іноді називають ***ферментними ансамблями***. Вони структурно пов'язані з певними органелами (рибосоми, мітохондрії тощо) або з біомембраною і становлять високоорганізовані надмолекулярні системи (наприклад, тканинне дихання, пов'язане з перенесенням електронів від субстрату на кисень через систему дихальних ферментів).

Змішаний тип організації поліферментних систем – це комбінація обох типів організації, тобто одна частина поліферментної системи має структурну організацію, а інша – функціональну (такі ферменти називають поліфункціональними). Прикладом такої організації служить мультиферментна система циклу Кребса, де одна частина ферментів об'єднана в структурний комплекс (альфа-кетоглутаратдегідрогеназний комплекс), а інша з'єднана одна з одною функціонально за допомогою метаболітів.

Імобілізовані ферменти та їх застосування

Під імобілізацією розуміють такий процес, внаслідок якого молекула фермента ковалентно прикріплюється до будь-якого органічного чи неорганічного

полімерного об'єкта (матриці), нерозчинного у воді (кератин, фіброїн, міозин, сироватковий альбумін, холестерин, фосфатидилхолін тощо). Застосування ферментів, достатньо міцно зв'язаних з нерозчинними полімерними матеріалами, зробило використання очищених ферментів у промисловості більш технологічним, з'явилася можливість використовувати безперервні процеси, які базуються на проходженні розчину субстрата через колонку з іммобілізованим ферментом; зникла проблема розділення прореагованих компонентів від фермента, підвищилася ефективність використання ферментів. Виявилося також, що зв'язування з носієм часто посилює термічну стійкість фермента – у випадку протеаз іммобілізація суттєво послаблює взаємодію між окремими молекулами ферментів, що запобігає автолізу. Іммобілізація ферментів дозволяє забезпечити їх високу специфічність дії, посилити стабільність, повторно використовувати. Іммобілізація здійснюється шляхом фізичної адсорбції ферментів на нерозчинному матеріалі; включенням ферментів в структуру гелю, а також ковалентним зв'язуванням ферменту з нерозчинним матеріалом або молекул фермента між собою з утворенням поліферментних комплексів. У якості адсорбентів використовують скло, силікагель, гідроксиапатити, целюлозу та її похідні, хітин, декстрини.

Прикладом технологічного процесу з використанням іммобілізованих ферментів може бути отримання глюкозо-фруктозного сиропу, який широко застосовують для виготовлення кондитерських виробів. Цей процес відбувається з використанням трьох іммобілізованих ферментів: α -амілази, яка каталізує гідроліз кукурудзяного крохмалю до олігосахаридів невеликої довжини, амілоглікозидази, з допомогою якої ці олігосахариди гідролізуються до глюкози, та глюкозоізомерази, яка перетворює глюкозу на суміш глюкози та фруктози.

Інший приклад – отримання 6-амінопеніцилінової кислоти з природного пеніциліну за допомогою іммобілізованої пеніцилінамідинази. Утворену 6-амінопеніцилінову кислоту використовують у якості сировини для отримання широкого спектра напівсинтетичних пеніцилінів, у тому числі таких, які діють на стійкі до природних пеніцилінів мікроорганізми.

Застосування іммобілізованих ферментів замість розчинних у якості медичних препаратів виявилось в низці випадків пріоритетним. Внаслідок підвищеної стійкості такі препарати триваліший час можуть знаходитися в організмі; крім того, можна створювати вигідніші для використання форми ферментів, наприклад, іммобілізація протеаз на целюлозі дозволяє виготовляти тампони та пов'язки, які володіють протеолітичною активністю, та застосовувати їх для загоєння ран, виразок тощо.

Фармпрепарат стрептодеказа, створена на основі іммобілізації препарату стрептокінази (володіє тромболітичною активністю) на водорозчинній матриці полісахаридної природи, здатна тривалий час забезпечувати пролонговану фібринолітичну дію в крові (48 – 72 год), на відміну від стрептокінази та фібринолізину, які швидко руйнуються після введення в організм.

Значення ферментів для медицини

Клінічна ензимологія – один із найважливіших розділів клінічної біохімії, який має свої завдання, специфічні методи дослідження та напрями, основними з яких є: вивчення ферментативних порушень у патогенезі різних захворювань (*ензимопатологія*); використання ферментів з діагностичною метою (*ензимодіагностика*); використання ферментів з лікувальною метою (*ензимотерапія*); використання ферментів у лабораторній практиці як високоспецифічних аналітичних реактивів.

Ензимопатологія – важлива галузь медичної ензимології, метою якої є дослідження активності ферментів за умов норми та патології, оскільки чисельні вади метаболізму є результатом дефекту того чи іншого фермента. У цьому контексті всі ферментопатії поділяють на первинні та вторинні. До першої групи належать спадкові захворювання обміну речовин, у патогенезі яких основну роль відіграє відсутність, нестача або аномальна структура ферменту. Первинні, або спадкові, ферментопатії виникають унаслідок змін у генетичному коді синтезу ферментів. Причинами ферментативних дефектів можуть бути: аномальна структура ДНК, порушення перенесення генетичного коду від ДНК до РНК, змінена структура РНК і порушення в передачі інформації від РНК до рибосом.

Крім цього, причиною метаболічних розладів можуть бути генетично зумовлені порушення співвідношення природних активаторів та інгібіторів ферментів.

Ферментативні дефекти при спадкових ферментопатіях спричинюють порушення обміну речовин (метаболічний блок), що є причиною нагромадження невикористаного субстрату та його попередників, які, у випадку їх токсичності, призводять до патологічних змін і можуть викликати вторинний метаболічний блок.

Так, при *галактоземії* (дефіцит галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази або галактокінази) відбувається накопичення в крові й тканинах галактозо-1-фосфату, вільної галактози та спирту дульциту – продукту відновлення галактози. Високий їх вміст діє токсично, у немовлят після споживання молока спостерігають блювання та пронос, збільшується печінка, розвивається катаракта, затримується розумовий розвиток.

Відсутність у печінці фенілаланін-4-монооксигенази призводить до розвитку *фенілкетонурії*. Приблизно одна людина з 80 серед європейців є носієм рецесивного гену фенілаланінмонооксигенази. Внаслідок блоку перетворення фенілаланіну на тирозин в організмі нагромаджується фенілаланін, фенілпіруват. Надлишок цих кислот порушує нормальний розвиток мозку дитини та слугує причиною розумової відсталості, судом тощо.

Друга група – це захворювання, при яких ферментативні порушення виникають вторинно. Вони розвиваються внаслідок ушкодження тканин різними агентами (вірусами, бактеріями, найпростішими, отрутами тощо). При цьому етіологічний чинник порушує (пригнічує або стимулює) діяльність однієї або декількох ферментативних систем, що спричинює порушення відповідних обмінних процесів, у результаті чого виникає захворювання з характерними для нього симптомами. Так, інфекційні хвороби (вірусні, бактеріальні, паразитарні) супроводжуються тяжкими розладами функцій ферментативних систем, насамперед, у результаті дії на них екзо- й ендотоксинів мікроорганізмів, які блокують синтез низки важливих ферментів або гальмують їх активність.

Прикладом вторинних ферментопатій є ендокринні захворювання. Гіпо- або гіперфункція певної ендокринної залози пов'язана зі зниженням або підвищенням синтезу відповідних гормонів, отже, з порушенням роботи ферментативних систем, які ними регулюються. Так, при цукровому діабеті дефіцит інсуліну викликає пригнічення або стимулювання активності низки ферментів: блокується активність ферментів, які забезпечують окиснення глюкози й активуються ферменти гліюконеогенезу, ліполізу, метаболізму білків тощо.

Гіпо- й авітамінози, нестача незамінних амінокислот, есенціальних жирних кислот, макро- та мікроелементів у харчовому раціоні викликають порушення синтезу великої кількості ферментів, сприяючи тим самим розвитку езімопатій.

Таким чином, езімопатії лежать в основі всіх патологій людини. Тому важко уявити захворювання, яке б не супроводжувалося ферментними порушеннями.

Езімодіагностика патологічних процесів

Для ранньої діагностики низки захворювань дослідження активності тих чи інших ферментів є значно інформативнішим порівняно з іншими біохімічними тестами. Так, для диференційного діагнозу різних за генезом жовтяниць визначають кілька органоспецифічних ферментів (або ізоферментів) печінки, наприклад, фруктозомонофосфатальдолазу, сорбітолдегідрогеназу, для оцінки переходу гострого гепатиту в хронічний використовують АлАТ, АсАТ, аденозиндезаміназу, 5-нуклеотидазу тощо. Прикладом може служити використання креатинфосфокінази, аспартатамінотрансферази та лактатдегідрогенази для диференціації інфаркту міокарда й стенокардії. При захворюваннях нирок і сечовидільної системи важливе діагностичне значення має визначення активності сироваткової гліцинамідинотрансферази, ферментів сечі – лейцинамінопептидази, β -глюкуронідази, арилсульфатази.

Ферменти досить чітко відображають перебіг захворювання і зарекомендували себе надійними критеріями, які характеризують період хвороби (гострий, хронічний) та її можливе загострення. Нерідко активність ферментів змінюється ще до появи характерних клінічних ознак загострення. Наприклад, підвищення активності аланінамінотрансферази передуює збільшенню вмісту білірубіну,

погіршенню самопочуття хворого. Це допомагає своєчасно розпізнати ускладнення і змінити терапевтичну тактику.

Ферменти успішно використовують у клінічній практиці для оцінки прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування. Відсутність зміни активності ферментів на тлі використання лікарських та інших методів лікування свідчить про малу їх ефективність. Так, визначення активності амінотрансфераз в сироватці крові значно достовірніше відображає ступінь репаративних процесів у печінці при гепатиті порівняно з вмістом білірубіну.

Перспективним для ензимодіагностики є дослідження ізоферментів. Відомо, що при пошкодженні тканин ізоферменти надходять у кров та інші біологічні рідини й їх ізоферментний спектр стає близьким до тканинного, що лежить в основі використання ізоферментів у діагностиці. Ізоферментативні спектри широко використовують для діагностики різних видів патології, наприклад, ізоформи креатинфосфокінази (ВМ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ₁, ЛДГ₂) є важливими діагностичними критеріями для встановлення діагнозу інфаркту міокарда.

Ензимотерапія – використання ферментів як лікарських засобів – проводиться переважно в разі нестачі в організмі якогось фермента чи кофермента (замісна ензимотерапія) або як допоміжний засіб при деяких захворюваннях.

Засоби замісної терапії (панкреатин, фестал, панзинорм, дігестал, креон тощо) застосовують для покращення функціонального стану травного тракту та нормалізації процесів травлення. Вони також показані особам із нормальною функцією травного тракту у випадку порушення правильного харчування (споживання жирної їжі, великої кількості їжі, нерегулярного харчування), при порушенні жувальної функції, малорухомому способі життя, тривалій іммобілізації, підготовці до рентгенологічного чи ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

Фермент підшлункової залози трипсин застосовують у хірургічній практиці зовнішньо для очищення гнійних ран і внутрішньом'язово як протизапальний засіб при остеомієлітах і гаймориті. Фібринолізин рекомендується для розсмоктування

тромбів судин, цитохром С застосовують при отруєнні чадним газом і деякими іншими отруйними речовинами, які сповільнюють процес тканинного дихання.

Препарати типу тромбіну використовують для запобігання кровотечі або для її зупинки. Калікреїни (ферменти кінінової системи) використовують для зниження кров'яного тиску.

При лікуванні вірусного кон'юнктивіту успішно застосовуються очні краплі, що містять ДНКазу (фермент руйнує ДНК вірусу).

Для лікування деяких форм лейкозу використовують аспарагіназу, лікувальний ефект якої базується на тому, що зазначений фермент розщеплює аспарагін на аміак і аспарагінову кислоту, внаслідок чого синтез білків у лейкозних клітинах припиняється і клітини пухлини гинуть.

Ферменти як аналітичні реагенти

Ферменти, які застосовують для діагностики, отримують із різних джерел: рослин, тварин, мікроорганізмів (здебільшого бактерій). Їх широко використовують у клінічних лабораторіях як аналітичні реагенти для визначення кількості субстрату, ідентифікації медпрепаратів, визначення активності інших ферментів. Ці можливості пов'язані з каталітичними властивостями ферментів і високою специфічністю до субстратів каталізованих ними реакцій. Методи, що базуються на використанні ензимів, застосовують для визначення глюкози, сечовини, сечової кислоти, холестеролу тощо. Перевагою цих методів є те, що відповідний субстрат для його визначення не потребує попереднього виділення та очищення і може бути ідентифікований у сироватці крові або іншій біологічній рідині.

Автоліз тканин і його значення для заготівлі лікарської сировини

Автоліз (auto – сам і lysis – розкласти, розпад, грец) – самознищення живих клітин і тканин під впливом власних гідролітичних ферментів, які руйнують структурні молекули клітини, гідролізуючи білки, вуглеводи, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Ці ферменти знаходяться в лізосомах і належать до класу гідролаз (катепсини, кисла рибонуклеаза, фосфоліпаза тощо). За умов норми процеси автолізу супроводжують низку явищ, які лежать в основі розвитку організму та

диференціювання клітин. Автоліз також супроводжує такі фізіологічні процеси як інволюція матки після пологів чи молочних залоз після припинення секреції молока; цей процес відбувається також при запальних і імунологічних реакціях, у вогнищах омертвіння, у клітинах новоутворів. Під час поділу клітин автолізу підлягають окремі ділянки цитоплазматичних мембран.

Автоліз лежить в основі технологічних процесів під час заготівлі лікарської сировини. Так, для отримання препарату алое листя цієї рослини поміщають у темне місце при температурі 7 – 8 °С, що сприяє накопиченню в них продуктів автолізу (амінів, органічних кислот, азотистих основ), які, будучи біогенними стимуляторами, посилюють низку ланок обміну речовин і пришвидшують регенеративні процеси.

Сировину тваринного походження піддають кислотному, лужному, ферментативному та гідротермічному гідролізу, після чого гідролізати набувають вигляду в'язких, гомогенних розчинів, при висушуванні яких утворюються плівки, які легко перетворюють на порошок. Так, білоквмісні відходи м'ясопереробної промисловості, основними структурними та хімічними компонентами яких є унікальні за своїми властивостями фібрилярні білки (колаген і еластин), які беруть участь у процесах ембріогенезу, морфогенезу, цитодиференціювання, регенерації, імунних реакціях теж можна розглядати як цінну сировину для виготовлення різноманітних засобів фармацевтичного, косметичного та біотехнологічного призначення. Використовуючи фібрилярні білки в якості біологічно активних матриць у поєднанні їх з лікарськими засобами спрямованої дії, створені ефективні та стабільні форми препаратів і біоматеріалів – антистресові препарати та комплекси вітамінів пролонгованої дії; колагенові плівки, які містять мотиваційні сироватки, гіалурнову кислоту, антибіотики; гемостатичні мазі, розчини для ін'єкцій, які містять цитостатики різної хімічної природи, іммобілізовані на колагені; колагеновий біоматеріал, сорбент для афінної хроматографії; косметичні засоби по догляду за шкірою обличчя та волоссям.

Питання для самоперевірки

1. Доведіть білкову природу ферментів, дайте їм характеристику як каталізаторам.
2. Охарактеризуйте функціонально активні ділянки ферментів (активний та алостеричний центри).
3. Дайте визначення коферментам, вкажіть їх класифікацію, наведіть приклади.
4. Назвіть класи ферментів і притаманні їм типи реакцій.
5. Що таке ізоферменти, наведіть приклади.
6. Які ви знаєте типи інгібування ферментів? Дайте характеристику кожному з них.
7. Наведіть приклади застосування ферментів у медицині.

Тестові завдання

1. Хворий скаржиться на болі за грудиною з лівої сторони, у нього спостерігається потовиділення і посилене серцебиття. Які з перерахованих нижче ферментів слід визначити в крові для підтвердження діагнозу: інфаркт міокарда?
A. АсАТ, КК, ЛДГ-1*
B. Альфа-фетопротейн, альдолаза, КК
C. Кисла фосфатаза, ЛДГ-5, ЛДГ-4
D. Амілаза, лужна фосфатаза, АЛАТ
E. АЛАТ, альдолаза, ЛДГ-4
2. Для одержання з підшлункової залози тварин ферменту амілази в чистому вигляді застосовують метод афінної хроматографії із закріпленням на носії лігандом. Яку речовину використовують у якості ліганда?
A. Глюкозу
B. Крохмаль*
C. Сахарозу
D. Целюлозу

Е. Лактозу

3. Хворому ангіною призначили сульфаніламідний препарат, антимікробна дія якого обумовлена порушенням синтезу фолієвої кислоти. З якою речовиною конкурують сульфаніаміди за активний центр ферменту?

А. Глутамінова кислота

В. Лимонна кислота

С. Убіхінон

Д. Сукцинат

Е. Параамінобензойна кислота*

4. У крові хворого при обстеженні виявлено підвищений вміст ферментів: КФК (МВ-ізоформа), АсАТ, ЛДГ1, ЛДГ2. Яку патологію можна, насамперед, припустити в цьому випадку?

А. Панкреатит

В. М'язова дистрофія

С. Ураження центральної нервової системи

Д. Цироз печінки

Е. Інфаркт міокарда*

5. Фермент здійснює перенос структурного фрагмента від одного субстрату до іншого з утворенням двох продуктів. Назвіть клас цього ферменту:

А. Гідролази

В. Ізомерази

С. Трансферази*

Д. Оксидоредуктази

Е. Лігази

6. Ферменти широко використовуються у фармації як лікарські препарати. Яка основна відмінність ферментів від небіологічних каталізаторів?

A. Мала універсальність

B. Висока гомогенність

C. Висока специфічність дії й селективність*

D. Висока універсальність

7. Для розсмоктування рубців після опіків і операцій, а також гематом, у клініці використовують препарат лідаза. Що розщеплює даний фермент?

A. Гіалуронову кислоту*

B. Дерматансульфат

C. Гепарин

D. Кератансульфат

E. Хондроїтин-4-сульфат

8. У медичній практиці використовуються фармацевтичні препарати, які містять ртуть, миш'як. За яким типом інгібування здійснюється вплив сполук цих металів на біохімічні процеси?

A. Зворотне

B. Неконкурентне*

C. Безконкурентне

D. Конкурентне

E. Алостеричне

9. Дегідрогенази - це ферменти, які відщеплюють атоми водню від субстрату. До якого класу ферментів відноситься лактатдегідрогеназа?

A. Оксидоредуктази*

B. Ізомерази

C. Ліази

D. Трансферази

E. Гідролази

10. Ферменти (біологічні каталізатори) застосовують як фармакологічні препарати. Який механізм дії ферментів у біохімічних реакціях?

- A. Знижують енергію активації реакції*
- B. Змінюють константу швидкості реакції
- C. Змінюють порядок реакції
- D. Інгібують реакцію
- E. Підвищують енергію активації реакції

11. Інфікування лікарських рослин мікроорганізмами виключає їх подальше використання у фармацевтичній промисловості. Інвазивні властивості фітопатогенних мікроорганізмів обумовлені наявністю в них таких ферментів:

- A. Гідролітичні*
- B. Ліази
- C. Трансферази
- D. Ізомерази
- E. Оксидоредуктази

12. Відомо, що визначення ізоферментів лактатдегідрогенази (ЛДГ) використовують у диференціальній діагностиці патологічних станів. За якою властивістю поділяють ізоформи лактатдегідрогенази?

- A. Електрофоретична рухливість*
- B. Гідрофільність
- C. Розчинність
- D. Гідрофобність
- E. Наявність небілкових компонентів

13. У хворих при лікуванні гнійних ран використовують пов'язки з іммобілізованим на них ферментом. Вкажіть цей фермент:

- A. Аргіназа

- В. Лужна фосфатаза
- С. Трипсин*
- Д. Каталаза
- Е. Кисла фосфатаза

14. У хворого діагностовано гострий панкреатит. Визначення активності якого ферменту в крові необхідно провести з діагностичною метою?

- А. Креатинкіназа
- В. ЛДГ
- С. Амілаза*
- Д. Пепсин
- Е. Альдолаза

15. Багато слизових оболонок у людини продукують фермент, що викликає лізис бактерій. Його виявляють в слюзах, слині і слизу кишечника. Як він називається?

- А. Лізоцим*
- В. Фибринолізин
- С. Опсонін
- Д. Комплемент
- Е. Гіалуронідаза

16. Лікарський препарат контрикал використовують для попередження аутолізу підшлункової залози. Інгібітором яких ферментів є цей препарат?

- А. Протеаза*
- В. Синтетаза
- С. Ліпаза
- Д. Нуклеаза
- Е. Глікозίδαза

17. При обробці кровоточивих ран розчином пероксиду водню відбувається її розкладання одним з ферментів крові. Виберіть цей фермент:

- A. Каталаза*
- B. Цитохромоксидаза
- C. Моноамінооксидази
- D. Лактатдегідрогеназа
- E. Аспартатамінотрансфераза

18. Для проникнення в тканини організму і розмноження в них патогенні мікроорганізми продукують різноманітні ферменти. Виберіть ці ферменти серед перерахованих:

- A. Гіалуронідаза, лецитиназа*
- B. Оксидаза, каталаза
- C. Ліпаза, лігаза
- D. Трансфераза, нуклеаза
- E. Естераза, протеаза

19. У патогенних мікроорганізмів визначена наявність ферментів агресії, які забезпечують їх вірулентність. Виберіть серед перерахованих сполук ферменти агресії:

- A. Гіалуронідаза*
- B. Ліаза
- C. Карбоангідраза
- D. Оксидаза
- E. Трансфераза

20. У хворого 46-ти років в сироватці крові виявлено підвищення активності креатинфосфокінази. Про яку патологію слід думати?

- A. Інфаркт міокарда*
- B. Хронічний гепатит

- C. Гемолітична анемія
- D. Гострий панкреатит
- E. Ниркова недостатність

ВІТАМІНИ

***Вітамінологія** – це самостійна наука, яка вивчає **вітаміни** – необхідні для нормальної життєдіяльності низькомолекулярні органічні речовини різноманітної хімічної природи, синтез яких в організмі відсутній або обмежений.*

Нормальна життєдіяльність людини та тварини обумовлена надходженням в організм людини не лише білків, жирів, вуглеводів, мінеральних речовин і води, а й вітамінів. Недостатність останніх пов'язана, здебільшого, з неповноцінним харчуванням і викликає розвиток специфічних захворювань. Деякі з них носили навіть епідемічний характер: так, у ХІХ столітті летальність від скорбуту (недостатність вітаміну С) досягала 70 – 80%; у Японії близько 30% усього населення було уражено захворюванням бері-бері (недостатність вітаміну В₁). Російський вчений Н. І. Лунін відкрив нову віху в науці про харчування. Він прийшов до висновку, що, крім білків (казеїну), жирів, молочного цукру, солей і води, тварини мають потребу в якихось ще невідомих речовинах, незамінних для харчування. Це важливе наукове відкриття надалі було підтверджено роботами Ф. Гопкінса (1912). У 1912 році польський вчений К. Функ з екстрактів оболонки рису виділив у кристалічному вигляді речовину, яка містила в своєму складі NH₂-групу та запобігала розвитку бері-бері. Він назвав її «вітамін» (від слів *vita* – життя та *амін*) тобто амінами життя.

Вітаміни володіють низкою спільних біологічних властивостей, а саме: у переважній більшості вони синтезуються поза організмом людини і тварин, а в організм надходять у складі харчових продуктів і фармацевтичних препаратів, деякі з них (вітаміни К, В тощо) синтезуються мікрофлорою товстої кишки; вітаміни не виконують пластичних і енергетичних функцій, але необхідні для всіх життєвих процесів; свою біологічну активність вітаміни здійснюють у малих концентраціях, тоді як у надмірній кількості вони можуть викликати розвиток порушень; недостатнє надходження в організм окремих вітамінів або зниження ступеня їх засвоєння призводить до розвитку патологічних процесів у вигляді специфічних гіпо- і авітамінозів.

Кожен вітамін, який потрапляє в складі їжі, зазнає в організмі людини низки перетворень – всмоктується в травній системі, транспортується кров'ю та переноситься крізь мембрани клітин, перетворюється на коферментні та гормональні форми, взаємодіє з відповідними ферментами або рецепторними білками.

Більшість вітамінів у складі ферментних систем каталізують перетворення амінокислот і білків, жирів, стероїдів, вуглеводів і нуклеїнових кислот; до таких хімічних процесів належать реакції окиснення та відновлення, перенесення електронів, переамінування, трансметилування, ізомеризації, карбоксилювання, декарбоксилювання, перенесення ацильних і одновуглецевих груп. Отже, за участі вітамінів забезпечується нормальне функціонування всіх тканин, органів і залоз внутрішньої секреції; вони підвищують розумову та фізичну працездатність, підтримують опірність організму до дії шкідливих факторів зовнішнього середовища (спека, холод, інфекції, інтоксикації) тощо.

Класифікація та номенклатура вітамінів

До моменту встановлення хімічної структури вітаміни називали літерами латинського алфавіту в міру їх відкриття: А, В, С, Д тощо. Деякі вітаміни отримали свою назву від перших літер лікувального ефекту або захворювання. Наприклад, назва вітаміну Р походить від “permeare” – проникати, оскільки він зменшує проникність судин; вітамін РР названий першими літерами захворювання “pellagra preventiva” тощо. У 1956 році Комісією з номенклатури біохімічної секції Міжнародної спілки з чистої і прикладної хімії (IUPAC) були прийняті сучасні назви вітамінів, які відображають їх хімічну природу або біологічну дію, іноді з префіксом «анти-», який відображає здатність того чи іншого вітаміна запобігати або усувати розвиток певного захворювання.

За фізичними властивостями та розчинністю всі вітаміни поділяють на дві великі групи: *жиророзчинні* (А, Д, Е, К), які не розчиняються у воді і для їх засвоєння в організмі необхідна присутність жовчі, та *водорозчинні* (В₁ – В₆, РР, В_с, В₁₂, С, РР, Н). Водорозчинні вітаміни переважно виконують роль коензимів, а жиророзчинні – виступають у якості регуляторів структурних компонентів клітин.

Коферментна функція водорозчинних вітамінів полягає у тому, що вони можуть сполучатися з білковою частиною (апоферментом) фермента нековалентними або ковалентними зв'язками (в останньому функція вітамінів базується на їх здатності приєднувати або віддавати протони – вітаміни B₂, PP, ліпоєва кислота, вітамін C; одновуглецеві групи: метильну (-CH₃), метиленову (-CH₂-), формільну (-COH), оксиметильну (-CH₂OH), метенільну (=C-H) – фолієва кислота B₉, тощо.

Різні хімічні форми одного й того ж вітаміна називають **вітамерами**. Вони чинять практично однакову біологічну дію, але різняться вираженістю впливу на організм. Вони позначаються однією латинською літерою з різними цифровими індексами, наприклад, вітамери A₁ та A₂, вітамери K₁ та K₂ тощо.

Виділяють також і *вітаміноподібні речовини* (водо- та жиророзчинні). Вони належать до умовно незамінних факторів харчування, мають складну хімічну структуру та потрібні організму в більших, порівняно з вітамінами, концентраціях. Їх недостатність не спричинює розвиток патологічних змін в організмі, а передозування не викликає інтоксикації. Вони значною мірою підсилюють біологічну та профілактичну активність більшості вітамінів і мікроелементів, сприяють нормальному функціонуванню систем і органів, беруть участь в обмінних процесах.

За фізіологічними властивостями вітаміни поділяють на ті, що можуть підвищувати реактивність організму (B₁, B₂, PP, C, A), проявляти антигеморагічну (C, P, K), антианемічну (B₁₂, B₆, C), антиінфекційну (C, K) дію.

За молекулярними механізмами дії вітаміни класифікують на три групи:

До *першої групи* належать вітаміни, з яких утворюються коферменти та простетичні групи різних ферментів. (вітаміни групи B, вітамін K, деякою мірою вітамін A).

До *другої групи* входять вітаміни-прогормони – вітамін D₃ (1,25-дигідроксихолекальциферол), що регулює процеси обміну кальцію; вітамін A, який у формі ретиноєвої кислота бере участь у процесах росту та диференціювання епітеліальних клітин.

До третьої групи відносять вітаміни-антиоксиданти – вітамін С (аскорбінова кислота) та вітамін Е (токоферол), які входять у систему антиоксидантного захисту організму від пошкоджуючої дії активних вільнорадикальних форм кисню. До цієї групи також належать біофлавоноїди та каротиноїди (β-каротин, лікопін, лютеїн, які можуть перетворюватися на вітамін А).

За хімічною будовою вітаміни об'єднують у чотири групи: аліфатичні (похідні лактонів ненасичених поліоксикарбонових кислот (вітамін С) та аліфатичні ненасичені кислоти (вітамін F); аліциклічні (вітамін А, Д); ароматичні (вітамін К); гетероциклічні (хроманові (вітамін Е), фенілахроманові (вітамін Р), піридинкарбонові (вітамін РР), піридоксинові (вітамін В₆), піримідинотіазові (вітамін В₁), птеринові (вітамін В_с), ізоалоксазинові (вітамін В₂), кобаламінові (вітамін В₁₂).

Екзогенні та ендогенні причини вітамінної недостатності. Соціально-економічні умови життя сучасної людини, невпинна індустріалізація часто спричиняють недостатнє надходженням вітамінів в організм, порушеннями їх усмоктування, транспорт тощо. Так, у харчовому раціоні людини збільшилася частка рафінованих і консервованих продуктів, які володіють значно меншою вітамінною цінністю. Наприклад, під час виготовлення борошна вищих сортів із висівками втрачається 80 – 90 % усіх вітамінів; під час екстрагування, дезодорування та освітлення олій руйнуються жиророзчинні вітаміни; під час термічної обробки легко руйнується аскорбінова кислота, а вітаміни А, Е, К дуже чутливі до світла та кисню; при кип'ятінні молока кількість вітамінів у ньому суттєво знижується; овочі та фрукти, вирощені в теплицях, мають значно менший вміст вітамінів, ніж ті, що вирощують на відкритому ґрунті в природних умовах; після трьох діб зберігання продуктів у холодильнику втрачається приблизно 30 % вітаміну С (при кімнатній температурі відповідно 50 %); очищені від шкірки овочі містять значно менше вітамінів; β-каротин в організмі людини засвоюється на 30 % краще при дрібному перетиранні овочів; висушування, заморожування, механічна обробка, зберігання в металевому посуді, пастеризація знижують вміст

вітамінів у вихідних продуктах; вміст вітамінів у різних продуктах суттєво змінюється впродовж різних періодів року.

Якщо необхідна кількість вітамінів не надходить у організм впродовж тривалого часу, то виникає та згодом нарастає вітамінна недостатність із певними клінічними проявами, яка може бути призупинена на будь-якому початковому етапі. Проте, якщо переважають витрати вітамінів над їх надходженням, то процес продовжуватиметься і прояви вітамінної недостатності будуть прогресувати. Часткову нестачу вітамінів називають **гіповітамінозом**, причому частіше виникає нестача зразу кількох вітамінів (полігіповітаміноз), а не одного (моногіповітаміноз). Виражена тяжка форма вітамінної недостатності носить назву **авітаміноз**. Зазвичай цей стан виникає внаслідок тривалого харчування продуктами, повністю позбавленими вітамінами, але може виникати ендогенно, через порушення всмоктування вітамінів внаслідок захворювань травного тракту. До найвідоміших авітамінозів належать скорбут, бері-бері, ксерофтальмія, рахіт, пелагра.

Достатньо розповсюдженою формою вітамінної недостатності є *субнормальне забезпечення вітамінами*, котре характерне для практично здорових дітей усіх вікових груп. Клінічними симптомами воно не проявляється, але значною мірою знижує опірність дитячого організму до інфекцій, знижує фізичну та розумову працездатність, уповільнює терміни видужування після захворювань, сприяє загостренню хронічних процесів тощо.

Причини гіпо- та авітамінозів носять **екзогенне** та **ендогенне походження**. До *екзогенних* належить аліментарна форма вітамінної недостатності, обумовлена нераціональним харчуванням, неправильним зберіганням і неправильною кулінарною обробкою продуктів, а також дисбактеріоз, викликаний здебільшого тривалим і неконтрольованим використанням фармпрепаратів (антибіотиків, сульфаніламідів тощо).

Ендогенні (вторинні) гіпо- й авітамінози здебільшого розвиваються внаслідок підвищених потреб у вітамінах при деяких фізіологічних і патологічних станах (вагітність, лактація, тиреотоксикоз, кахексія тощо); посиленого розпаду вітамінів

у кишках внаслідок дисбактеріозу чи інфекційного ураження травного тракту; порушення процесу всмоктування вітамінів у результаті порушення секреторної та моторної функцій кишок; хвороб печінки, підшлункової залози, що викликають закупорку загальної жовчної протоки та всмоктування жирів, а також порушення внутрішніх перетворень окремих вітамінів у біологічно активні та коензимні форми.

Нестача поступлення вітамінів з їжею призводить до зниження фізичної та розумової працездатності; послаблює опірність організму до різних захворювань; посилення негативного впливу на організм ушкоджувальних факторів навколишнього середовища, токсичних факторів виробництва, нервово-емоційного напруження та стресу. У дитячому та юнацькому віці нестача вітамінів негативно впливає на показники фізичного розвитку, успішності навчання, сприяє розвитку обмінних порушень і хронічних захворювань; у вагітних і жінок, що годують є однією з причин недоношування вагітності.

При надходженні в організм людини водорозчинні вітаміни практично повністю використовується ним, а надлишок виводиться в складі жовчі та сечі, тому захворювання, пов'язані з їх передозуванням, не описані. Відомі лише два жиророзчинні вітаміни (А і Д), тривале застосування яких у дозах, що перевищують фізіологічну потребу організму в десятки тисяч разів, може викликати *гіпервітаміноз (вітамінну інтоксикацію)*. Деякі вітаміни при передозуванні можуть спричинювати розвиток неспецифічних реакцій (нудоту, блювання, діарею, почервоніння шкіри), які швидко проходять після відміни вітамінних препаратів.

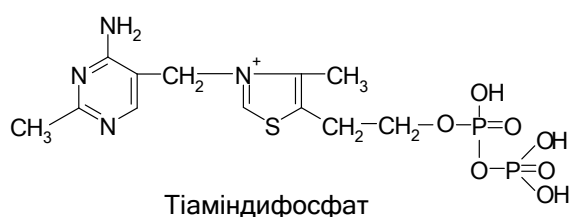
Існують також і *природжені порушення обміну вітамінів* (тіамінзалежна мегалобластна анемія, піридоксинзалежний судомний синдром, природжений вітамін D-залежний рахіт тощо). Вони обумовлені або дефектом структури апофермента, або інших білків, що беруть участь у процесі всмоктування та транспорту вітамінів, їхньому перетворенні в коферменті активні форми. Інколи цю патологію вдається цілком чи частково корегувати шляхом постійного введення відповідного вітаміну в дозах, що перевищують фізіологічну потребу в 100 – 1 000

разів. Подібні випадки одержали назву *вітамінозалежних станів*. В інших випадках, які носять назву *вітамінорезистентних*, введення навіть дуже високих доз відповідних вітамінів не усуває явищ їх недостатності та призводить до тяжкого порушення здоров'я та навіть до летального результату.

Водорозчинні вітаміни

Однією з особливостей механізму дії водорозчинних вітамінів є те, що більшість з них відіграють роль коферментів – небілкової частини складних ферментів. Саме в складі ферментів водорозчинні вітаміни забезпечують нормальне функціонування органів і систем організму, регулюють обмін речовин, функціональний стан ЦНС, трофіку тканин, проникність кровоносних судин. З травного тракту вони всмоктуються в кров ворітної вени, а їх надлишок виводиться в складі сечі.

Вітамін В₁ (тіамін, антиневритний) у своїй структурі містить піримідинове та



тіазолове кільця, з'єднані метиновим містком. У печінці, нирках, мозку, серцевому м'язі шляхом фосфорилювання тіаміну за участі тіамінкінази та АТФ

утворюється тіаміндифосфат (ТДФ), який входить до складу тіамінових ферментів; тіамінтрифосфат (ТТФ) не виявляє коферментних властивостей.

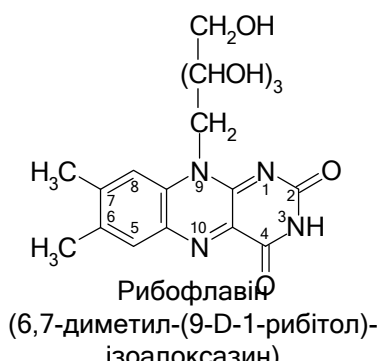
Джерелами вітаміну В₁ є продукти рослинного походження (оболонки зерен хлібних злаків і рису, горох, квасоля, соя тощо), а також з м'ясом (особливо свининою), молоком, дріжджами. *Добова потреба* дорослої людини становить 2 – 3 мг, але може змінюватися в залежності від складу та калорійності їжі (переважання вуглеводів у харчовому раціоні підвищує потребу організму в вітаміні, тоді як ліпіди її різко зменшують), інтенсивності обміну речовин і навантаження на організм.

Біологічна роль вітаміну В₁ визначається тим, що він входить до складу трьох ферментів і ферментних комплексів: у складі піруват- і α-кетоглутаратдегідрогеназних комплексів він бере участь в окиснювальному декарбоксилюванні пірувату та α-кетоглутарату, розгалужених оксокислот (тобто є

кокарбоксілазою), завдяки чому сприяє утворенню енергії; у складі транскетолази ТДФ бере участь у неокиснювальній стадії пентозофосфатному шляху перетворення глюкози, сприяючи, у такий спосіб, біосинтезу нуклеотидів, нуклеїнових кислот і нуклеотидних коферментів, а також синтезу стероїдів, жирних кислот, ацетилхоліну, знешкодженню ліків і отрут тощо. Вітамін В₁ чинить вплив на проведення нервового збудження в синапсах, володіє помірно вираженими гангліоблокуючими та курареподібними властивостями.

Гіповітаміноз В₁ виникає здебільшого при недостатності цього вітаміну в їжі, що спричинює порушення метаболізму в нервовій і м'язовій системі та міокарді, яке супроводжується метаболічним ацидозом унаслідок накопичення в тканинах молочної та піровиноградної кислот, декарбоксілування яких сповільнюється; гальмується розщеплення глюкози та утворення АТФ, порушується енергетичний обмін. *Клінічна картина* вираженої недостатності вітаміну В₁ (захворювання «*бері-бері*» (у перекладі – овеча хода)) супроводжується поліневритом з втратою чутливості, парезами та паралічами, різко вираженою м'язовою слабкістю, дистрофією міокарда, серцевою недостатністю. При тривалій нестачі вітаміну виникає біль вздовж нервових волокон, атрофія м'язів, кахексія, розлади вищої нервової діяльності (страх, зниження інтелекту). Внаслідок метаболічного ацидозу може розвинути ацидотична кома. Прояви гіповітамінозу спостерігають і у людей, які страждають на алкоголізм, внаслідок порушення всмоктування вітаміну в травному тракті у них виникає безсоння, дратівливість, головний біль. Характерною ознакою захворювання є порушення секреторної та моторної функцій травного тракту – зниження кислотності шлункового соку, втрата апетиту, атонія кишок. Вітамін В₁ руйнується під впливом фермента тіамінази, який у значній кількості міститься в сирій рибі, тому дефіцит цього вітаміну може зустрічатися у мешканців полярних і приполярних регіонів, у мешканців країн Азії та Південної Америки, де основу харчового раціону становить полірований рис.. Це захворювання виникає також у працівників гарячих цехів, при виробничому контакті з сірковуглецем, тетраетилсвинцем.

Вітамін В₂ (рибофлавін) в основі своєї структури містить ізоалоксазин,



з'єднаний із спиртом рибітолом. Наявність ізоалоксазинової поліциклічної системи надає йому яскраво-жовтого забарвлення.

Вітамін В₂ у тканинах знаходиться в формі фосфорилованих похідних – флавінмононуклеотиду (ФМН), який

синтезується з вільного рибофлавіну та АТФ за участі рибофлавінкінази, та флавінаденіндинуклеотиду (ФАД), який утворюється з ФМН під впливом специфічної АТФ-залежної ФМН-аденилтрансферази. У невеликій кількості він присутній у вигляді продуктів окиснення – люміфлавіну та люміхрому (у сітківці ока).

Джерелами вітаміну В₂ є продукти тваринного походження – печінка, яйця, молоко; значна його кількість міститься в дріжджах, хлібі (з борошна грубого помолу), шпинаті. Він частково синтезуються мікрофлорою кишки. *Добова потреба* дорослої людини у вітаміні В₂ становить 1,8 – 2,6 мг, вона збільшується в похилому віці, при тяжкій фізичній роботі, надмірній кількості жирів у харчовому раціоні.

Біологічна роль. Будучи коферментами ферментів класу оксидоредуктаз, ФАД і ФМН беруть участь у дезамінуванні амінокислот (у складі оксидаз лейцину, валіну, метіоніну); утворенні сечової кислоти (у складі ксантиноксидази); вони беруть участь в окисненні жирних кислот (у складі ацил-КоА-дегідрогенази); транспорті протонів і електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій з НАДН₂ на убіхінон (у складі НАДН₂-дегідрогенази); циклі трикарбонових кислот (у складі сукцинатдегідрогенази), окисному декарбоксилюванні пірувату (у складі піруватдегідрогеназного комплексу) – процесах, які поєднані з генерацією енергії АТФ.

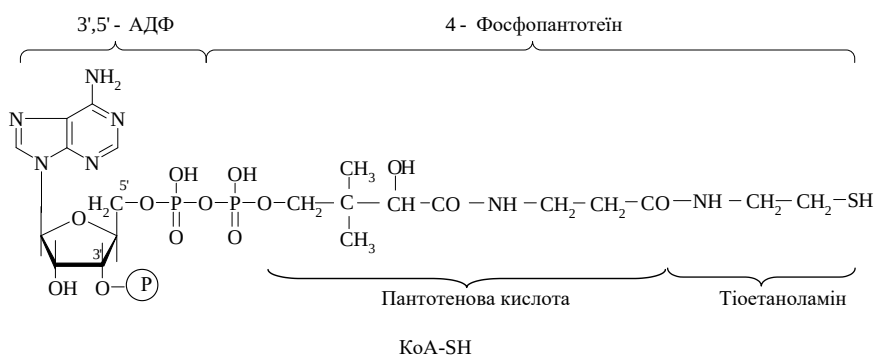
Його присутність необхідна для утворення нейромедіаторів і їх інактивації; повноцінного кровотворення, оскільки рибофлавін сприяє синтезу еритропоєтину та збереженню тетрагідрофолієвої кислоти; він підтримує захисні механізми

організму, забезпечуючи фагоцитуючу активність нейтрофілів. Вітамін В₂ бере важливу участь у механізмі зору – завдяки свої світлочутливості він перетворює діючі на нього фіолетові та сині промені на більш довгохвильові (світло зеленої флуоресценції), до яких око володіє більшою чутливістю, тобто виконує роль сенсibilізатора, спричинюючи батохромний ефект. Через активування інших вітамінів (В₆ і особливо РР) рибофлавін забезпечує пластичні процеси у слизових оболонках.

Гіповітаміноз вітаміну В₂ може виникати внаслідок недостатнього надходження рибофлавіну з продуктами харчування (екзогенний) та ахілії (ендогенний) і характеризується зниженням вмісту ФМН і ФАД, що проявляється пригніченням тканинного дихання, посиленням розпадом тканинних білків. Клінічна картина характеризується ураженням слизових оболонок, шкіри та зору: знижується апетит і маса тіла, з'являються слабкість, головний біль і ріжучий біль очей, порушення сутінкового зору, відчуття печіння шкіри, болючість у кутиках рота та нижній губі. За відсутності лікування з'являються тріщини в кутиках рота (кутовий стоматит), язик стає сухим, яскраво червоним (глосит), розвивається себореїний дерматит носо-губних складок, кон'юнктивіт, блефарит, посилюється васкуляризація склер (вростання судин), інколи виникає катаракта (помутніння кришталика). При авітамінозі В₂ розвивається загальна м'язова та серцева слабкість, дегенеративні зміни нервової системи, анемія, виразковий коліт тощо.

Вітамін В₃ (пантотенова кислота, пантотен) складається з залишків α , γ -дигідрокси- β , β -диметилмасляної кислоти та β -аланіну, з'єднаних між собою амідним зв'язком.

Біологічно активними формами пантотенової кислоти є коензим (КоА-SH) і 4-фосфопантотеїн. В основі хімічної структури КоА лежить залишок 3'-фосфоаденозин-5'-дифосфату, з'єднаний із залишком пантотенової кислоти, карбоксильна група якої, в свою чергу, з'єднується ациламідним зв'язком із тіостаноламіном.



Функціонально активною групою КоА-SH є кінцева сульфгідрильна група-SH. Ацил-КоА має великий запас енергії і належить до числа сполук із макроергічним зв'язком.

Джерелами пантотенової кислоти є печінка, нирки, яєчний жовток, ікра риб, дріжджі, горох. В організмі людини вона синтезується в значній кількості кишковою паличкою. *Добова потреба* для дорослої людини становить 10 –12 мг і збільшується до 20 мг при тяжкій фізичній праці та у жінок, які годують грудьми.

Біологічна роль. Коензим А у вигляді свого високореакційноздатного похідного – ацетил-КоА утворює зв'язки по типу C-C, C-N, C-O, C-S і бере участь у низці біохімічних реакцій: ізомеризації D- і L-форм (наприклад, β-оксимасляної та метилмалонової кислот), карбоксильних груп (перетворення метилмалонової кислоти на янтарну) і подвійних зв'язків (вінілоцтової та кротонової кислот); конденсації карбонових кислот за α-вуглецевим атомом; дегідруванні (α-, β- дегідрування кислот і β-оксикислот на кетокислоти) і зворотному окисненні; гідратації; розщепленні β-кетокислот; утворенні фосфоангідридів. Карбоксиацильні форми ацетил-КоА є переносниками карбоксильних груп у реакціях, які здійснюють біотинові та інші ферменти (декарбоксилювання щавелевоцтової кислоти з утворенням піровиноградної; утворення метилмалонату з ацетату).

Ацетил-КоА здійснює транспорт ацильних груп від одного субстрату до іншого, слугуючи, у такий спосіб, їх проміжним акцептором і донором у низці хімічних реакцій, які пов'язані з біосинтезом амінокислот (аргініну, проліну, глутамінової кислоти), вищих жирних кислот, фосфоліпідів, пуринів, терпенів, стероїдів, порфіринів, ацетилхоліну тощо; знешкодженні біогенних і чужорідних

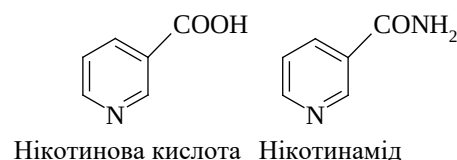
речовин; всмоктуванні багатьох речовин, оскільки утворення тауро- і глікокон'югатів жовчних кислот здійснюється через стадію проміжних холілпохідних-КоА.

Інша біологічно активна форма – 4'-фосфопантетеїн слугує простетичною групою ацилпереносного білка, що входить до складу мультиферментного комплексу синтетази жирних кислот.

Гіповітаміноз B₃ у людей практично не розвивається через достатній синтез цього вітаміну мікрофлорою кишок. *Клінічна картина* у волонтерів, яким вводили антивітаміни, характеризувалася втратою апетиту, в'ялістю, огрубінням і посивінням волосся, порушенням діяльності нервової системи (розладами координації, невритами, паралічами), дистрофічними змінами в серці, нирках, залозах внутрішньої секреції. Низький рівень пантотенату в крові часто поєднується з іншими гіповітамінозами (B₁, B₂) і проявляється як комбінована форма гіповітамінозу.

Вітамін B₅ (PP, кислота нікотинова, протипелагричний) за хімічною природою є нікотиновою кислотою (піридин-3-карбонова кислота), яка в організмі легко перетворюється на нікотинамід. Біологічно активною формою нікотинової кислоти в організмі людини є нікотинамідні коферменти: нікотинаміддинуклеотид (НАД) і нікотинаміддинуклеотид фосфат (НАДФ).

Джерелами вітаміну B₅ є м'ясні продукти (особливо печінка), рис, гречка, хліб, картопля, морква, дріжджі. На відміну від багатьох вітамінів синтезується в організмі людини з амінокислоти триптофану (1 молекула нікотинамідну з 60 молекул триптофану) за участі вітаміну B₆. *Добова потреба* для дорослої людини становить 15 – 25 мг.



Біологічна роль. Нікотинамідні коферменти беруть участь у понад 130 біохімічних реакцій дегідрування або окиснення з утворенням хімічних зв'язків типу C=O, C-OH, CH=NH, CH= N, C-N, C-S, C=C, дегідруючи або окиснюючи при цьому спирти на альдегіди та кетони, останні – на органічні кислоти, аміносполуки – на іміносполуки тощо.

У формі коферментів НАД⁺ (нікотинамідаденіндинуклеотиду) і НАДФ⁺ (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату) цей вітамін входить до складу оксидоредуктаз, каталізуючи реакції дегідрування різних органічних сполук з перенесенням водню на проміжний акцептор, а згодом – на кисень. Дегідрогенази за участі НАД каталізують переважно окиснювальні реакції субстратів, а за участі НАДФ – відновні. У складі дегідрогеназ ці коферментні форми вітаміну В₅ беруть участь у реакціях циклу трикарбонових кислот: синтезі сукциніл-КоА, дегідруванні ізоцитратної кислоти з утворенням щавелевоянтарної та зворотному дегідруванні L-малату з утворенням щавелевооцтової кислоти.

У завершальному етапі біологічного окиснення (тканинному диханні) НАД і НАДФ слугують первинною ланкою процесу перенесення протонів і електронів із субстратів на молекулярний кисень, беручи у такий спосіб участь у забезпеченні організму енергією.

Оксидоредуктази за участі нікотинамідних коферментів каталізують окремі реакції прямого окиснення глюкози в пентозофосфатному шляху, гліоконеогенезі, гліколізі, спиртовому бродінні; вони беруть участь у білковому обміні (наприклад, за їх участі відбувається зворотна реакція окиснення L-глутамінової кислоти на α -кетоглутарову); у β -окисненні жирних кислот (НАД-залежна β -оксіацил-КоА-дегідрогеназа), окисненні гліцеролу (НАД-залежна гліцеролфосфатдегідрогеназа).

За участі нікотинових коферментів відбувається деякі реакції обміну вітамінів – відновлення дегідро-L-аскорбінової кислоти до L-аскорбінової, дегідрування піридоксину з утворенням піридоксалу, вітаміну А – з утворенням ретиналю, відновлення фолієвої кислоти з утворенням 7,8-дигідрофолієву.

НАД⁺ слугує субстратом у ДНК-лігазній реакції, яка є обов'язковою при реплікації та репарації. Він необхідний також для синтезу полі-АДФ-рибози, що є одним із регуляторів матричного синтезу нуклеїнових кислот, а в зв'язку з цим і біосинтезу білків.

Нікотинова кислота бере участь у вивільненні гістаміну з тканин, активації системи кінінів, поліпшує мікроциркуляцію, що призводить до послаблення явищ гіпоксії. Доведено, що цей вітамін має гіпохолестеринемічну дію, у великих дозах

знижує вміст тріацилгліцеролів і β -ліпопротеїнів крові; він посилює секреторну функцію шлунка та підшлункової залози, покращує функції печінки та кори надниркових залоз, активує фібринолітичну систему, нікотинамід володіє слабо вираженим протитуберкульозним впливом.

Завдяки участі у вуглеводному, білковому та ліпідному обмінах, вітамін B_5 регулює діяльність кори великих півкуль головного мозку, серцево-судинної системи, процеси травлення та кровотворення.

Гіповітаміноз B_5 виникає внаслідок тривалої недостатності в їжі нікотинової кислоти та триптофану або надлишкового використання останнього на синтез серотоніну. Ендогенна нестача вітаміну PP зустрічається при шизофренії, невритах, алергійних дерматитах, захворюваннях травного тракту, отруєннях свинцем, бензолом тощо. *Клінічна картина* гіповітамінозу PP характеризується такими загальними симптомами як надмірна втомлюваність, апатія, погіршення пам'яті, головний біль, схуднення і проявляється захворюванням, що носить назву *пелагра* (у перекладі – огрубіла шкіра) і характеризується наявністю дерматиту, діареї, деменції (тріада «Д»). Дерматит виявляється в гіперчутливості шкіри до сонячного світла (фотосенсибілізація) з виникненням на тильній частині кистей, шиї, грудній клітці червоних, сіро-коричневих плям запального характеру з подальшим їх лущенням, утворенням тріщин. Розлади травного тракту проявляються фуксиноподібним язиком, діареєю без слизу та крові, геморагіями та ерозіями слизової оболонки травного тракту). Невростенічний синдром характеризується дратівливістю, безсонням, пригніченістю психіки, загальмованістю, нервово-м'язовим болем і деменцією – недоумством, пов'язаним із ураженням центральної нервової системи. Захворювання зазвичай перебігає з загостреннями у весняний період.

Вітамін B_6 (піридоксин, антидерматитний) в основі своєї структури містить піридинове кільце, він має три форми – піридоксол (піридоксин), піридоксаль і піридоксамін, які різняться будовою замісної групи біля атома вуглецю в п-положенні до атома азоту.

Піридоксол

Піридоксаль

Піридоксамін



В організмі всі три форми вітаміну володіють однаковою біологічною активністю, можуть взаємоперетворюватися одна в одну та використовуються для синтезу коферментів піридоксаль-5-фосфату та піридоксамін-5-фосфату, які утворюються шляхом фосфорилювання за гідроксильною групою в п'ятому положенні піримідинового кільця за участі фермента піридоксалькінази та АТФ як джерела фосфату.

Джерелами вітаміну В₆ є яйця, печінка, молоко, зелений перець, морква, дріжджі, пшеничний хліб; невелика кількість вітаміну синтезується мікрофлорою кишки. *Добова потреба* для дорослої людини становить 2 – 3 мг.

Біологічна дія. Піридоксалеві коферменти входять до складу понад 50 ферментів. Вони беруть участь у реакціях перетворення амінокислот: переамінування (у складі аміотрансфераз), рацемізації (у складі аланін-, метіонін- і глутаматрацемази), β-заміщення (у складі цистеїнсинтази, метилцистеїнсинтази, триптофансинтази), дегідратації (у складі сериндегідратази) незворотного декарбоксилювання (у складі глутаматдекарбоксилази з утворенням ГАМК, валіндекарбоксилази, тирозиндекарбоксилази), α,β-розщеплення (у складі треонінальдолази, серинальдолази). Ці коферментні форми беруть участь в знешкодженні біогенних амінів (у складі моноаміно- та діамінооксидаз), синтезі складних білків гемопротейнів (у складі синтетази δ-амінолевулінової кислоти), сфінголіпідів, глікогенолізі тощо. Він також здійснює активне перенесення деяких амінокислот через клітинні мембрани.

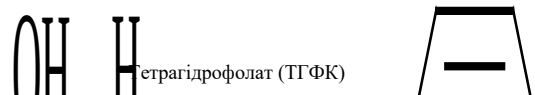
Піридоксин попереджує та зменшує токсичні явища, викликані застосуванням ізоніазиду та інших протитуберкульозних препаратів; покращує ліпідний обмін при атеросклерозі.

Гіповітаміноз B₆, пов'язаний з екзогенною недостатністю вітаміну у дорослих людей практично не зустрічається, він може виникати в немовлят у зв'язку з незбалансованим штучним вигодовуванням або як наслідок природженої патології ферментних систем (піридоксинзалежний судомний синдром (зниження синтезу γ -аміномасляної кислоти – медіатора гальмування в ЦНС), піридоксинзалежна анемія (порушення B₆-залежних реакцій метаболізму порфіринів і гему)); у хворих на туберкульоз, які тривалий час приймають ізоніазид – антивітамін піридоксину; у жінок, які тривалий час приймають контрацептиви. *Клінічна картина* характеризується нудотою, блюванням, появою глоситу, кон'юнктивіту, поліневриту, пелагродного дерматиту, підвищеною збудливістю нервової системи (у зв'язку з порушенням синтезу ГАМК), судомами.

Вітамін B₉, B₁₀ (фолієва кислота, фолацин, птероїлглутамінова кислота, антианемічний). Фолієва кислота складається з трьох структурних одиниць: залишка птеридину, параамінобензойної та глутамінової кислоти. Активною формою вітаміну є тетрагідрофолієва кислота (ТГФК), яка утворюється при відновленні фолієвої кислоти під дією дигідрофолатредуктази в присутності НАДФН₂.

Джерелами фолієвої кислоти

є продукти рослинного (салат, капуста, помідори, шпинат, боби) і



тваринного (печінка, м'ясо) походження. *Добова потреба* для дорослої людини становить 50 – 200 мкг; фактично всмоктується в кишці біля 50 % фолатів, спожитих із їжею.

Біологічна роль ТГФК пов'язана з її здатністю переносити одновуглецеві групи (метильні (-CH₃), метиленові (-CH₂-), формільні (-COH), оксиметильні (-CH₂OH), метенільні (≡C-H)) на проміжні сполуки та, у такий спосіб, брати участь у амінокислот (серину, гліцину, метіоніну), піримідинів, пуринів, нуклеїнових кислот, креатину, холіну тощо.

У комплексі з вітаміном B₁₂ (він сприяє відновленню фолієвої кислоти та накопиченню її активних коферментних форм у клітині) фолієва кислота стимулює

еритропоез, лейкопоез, тромбопоез, оновлення білків у тканинах, що швидко регенерують.

Гіповітаміноз B₁₀ зазвичай виникає внаслідок порушення всмоктування фолієвої кислоти (внаслідок атрофії залоз і пухлини шлунка, захворювання кишок) або надмірне її використання (кишкові паразити, дисбактеріоз, вагітність) та характеризується порушенням обміну речовин, поділу клітин і зупинки росту організму. *Клінічна картина* характеризується швидкою стомлюваністю, дратівливістю, втратою апетиту, а також ознаками пригнічення проліферації кровотворних клітин, що проявляються мегалобластною анемією (кістковий мозок продукує гігантські незрілі еритроцити, що пов'язано з пригніченням синтезу ДНК), макроцитарною анемією, анемією Аддісона-Бірмера; лейко- і тромбопенією. Спостерігаються також порушення регенерації епітелію, особливо травного тракту, які обумовлені недостатністю пуринів і піримідинів для синтезу ДНК у клітинах слизової оболонки, які постійно діляться.

Авітаміноз фолієвої кислоти може виникати внаслідок тривалого застосування сульфаніламідних препаратів – аналогів параамінобензойної кислоти, яка інгібує синтез фолієвої кислоти в мікроорганізмах. При гострому дефіциті (наприклад, після прийому антагоністів фолатів) може спостерігатися втрата апетиту, біль у черевній порожнині, нудота та діарея, з'являються виразки в роті таї глотці, пошкодження шкіри та випадіння волосся, неврологічні порушення (аж до депресії та слабоумства).

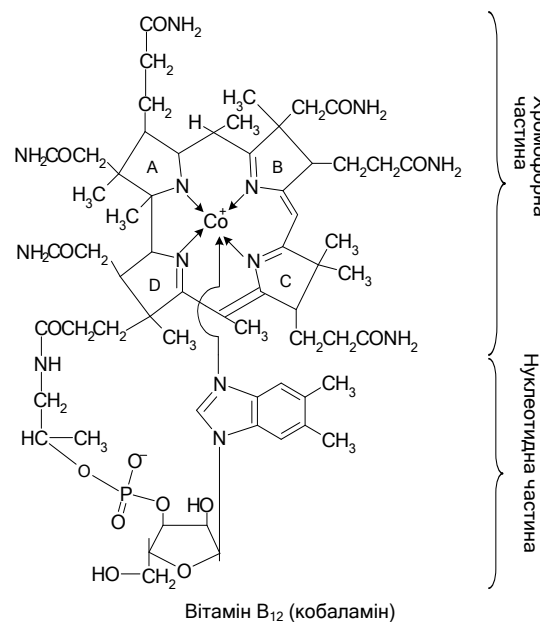
Вітамін B₁₂ (ціанокобаламін, антианемічний) являє собою складну за будовою молекулу, яка містить кориноїдно-порфіриноподібну (хромофорну) та нуклеотидну частини. Циклічна коринова система зв'язана з атомом кобальту. Для його всмоктування необхідний гастромукопротеїд (фактор Касла), який синтезується клітинами слизової оболонки шлунка. У тканинах організму вітамін B₁₂ служить джерелом двох коферментних форм: у цитоплазмі – метилкобаламіну (метил-B₁₂), а в мітохондріях – дезоксіяденозилкобаламіну (ДА-B₁₂).

Джерелами вітаміну V_{12} є молоко, яйця, печінка, дріжджі, соєві боби, він також синтезується мікрофлорою кишок. **Добова потреба** для дорослої людини становить 2 – 5 мкг.

Біологічна роль. Метил- V_{12} , здійснюючи ресинтез метіоніну з гомоцистеїну в складі гомоцистеїнметилтрансферази, бере участь в утворенні креатину, адреналіну, ацетилхоліну, азотистих основ нуклеїнових кислот, білків та інших біологічно активних речовин. Він бере участь в перетворенні похідних фолієвої кислоти, полегшує їх депонування в організмі та, у такий спосіб, опосередковано забезпечує синтез нуклеотидів – попередників ДНК і РНК, а також проліферацію кровотворних клітин. $DA-V_{12}$ є коферментом метилмалоніл-КоА-мутази, яка каталізує перетворення метилмалоніл-КоА на сукциніл-КоА, що сприяє згоранню в циклі Кребса залишків пропіоніл-КоА, які утворюються при β -окисненні жирних кислот з непарним числом атомів вуглецю; у складі фермента глутаматізомерази він забезпечує ізомеризацію L-глутамінової кислоти з утворенням метиласпарагінової кислоти; у складі гліцеролдегідратази бере участь у внутрішньомолекулярному окиснювально-відновному перетворенні гліцеролу на β -оксипропіоновий альдегід, він каталізує розщеплення лізину на масляну та оцтову кислоти; бере участь в окисненні тиміну та бічного ланцюга холестерину тощо.

Вітамін V_{12} володіє високою біологічною активністю: слугує фактором росту, забезпечує кровотворну функцію (особливо еритропоез), сприяє нормалізації функцій печінки, активує загортальну систему, впливає на регенерацію нервових волокон.

Гіповітаміноз V_{12} виникає при його дефіциті в харчовому раціоні (вегетаріанська дієта), а також при порушенні всмоктування (після резекції шлунка, запальних процесах його слизової оболонки). На відміну від інших водорозчинних



вітамінів, кобаламін здатний накопичуватися в організмі в достатній кількості (4 – 5 мкг), тому клінічні симптоми недостатності можуть не спостерігатися впродовж кількох років, навіть у випадку часткової та загальної гастректомії. **Клінічна картина** проявляється циклічно у вигляді хвороби Аддісона-Бірмера: під час ремісії симптоматика зазвичай відсутня, а у період загострення з'являється тріада синдромів: анемічний (слабкість, надмірна втомлюваність, шум у вухах, задишка, серцебиття), шлунково-кишковий (сухість язика та його печіння, атрофія сосочків і втрата смакових відчуттів (лакований язик), втрата апетиту аж до анорексії, проноси), неврологічний (парестезії, атаксія, парези нижніх кінцівок).

Вітамін С (аскорбінова кислота, антискорбутний) – лактон дієногулонової кислоти (γ-лактон-2,3-дигідро-L-гулонова кислота), схожої за своєю структурою до глюкози. Може існувати в відновленій (аскорбінова кислота) та окисненій (дегідроаскорбінова кислота) формах:

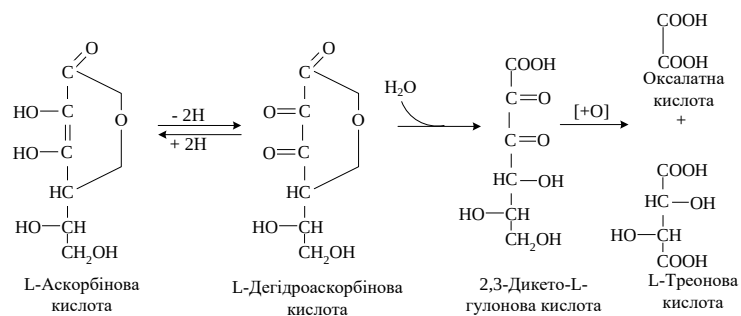


Рис. 20. Схема перетворення L-аскорбінової кислоти

Обидві форми швидко трансформуються одна в одну: аскорбінова кислота може окиснюватися киснем повітря, пероксидом та іншими окисниками; дегідроаскорбінова кислота легко відновлюється цистеїном, глутатіоном, сірководнем.

Джерелами вітаміну С є свіжі фрукти (грейпфрути, смородина чорною та червона, плоди шипшини, журавлина) та овочі (капуста, салат, перець), частково руйнується при кулінарній обробці в присутності окисників. **Добова потреба** для дорослої становить 70 – 100 мг.

Біологічна дія аскорбінової кислоти пов'язана з її участю в окиснювально-відновних реакціях, що зумовлено особливостями структури та властивістю легко

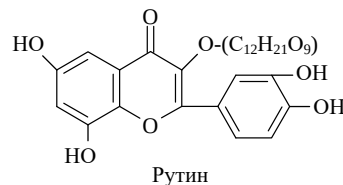
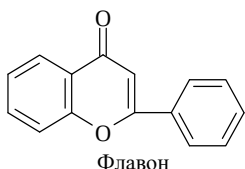
віддавати та приєднувати атоми водню. Вона бере участь у гідроксилюванні залишків проліну та лізину під час синтезу колагену, гідроксилюванні β -бутиробетайну під час синтезу карнітину, гідроксилюванні вітаміну Д₃ під час синтезу кальцитріолу, гідроксилюванні дофаміну (з утворенням норадреналіну), триптофану (з утворенням серотоніну), стероїдних гормонів (з утворенням кортикостероїдів) у надниркових залозах, гідроксилюванні п-гідроксифенілпірувату (з утворенням гомогентизинової кислоти); сприяє відновленню фолату з утворенням його коферментних форм; підтримує сульфгідрильні групи ферментних білків у відновленому стані, забезпечуючи в такий спосіб активацію низки ферментів (наприклад, сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази, лужної фосфатази тощо); вона бере участь в обміні заліза: у кишці відновлює іонів Fe^{+3} до Fe^{+2} , сприяючи його всмоктуванню, а також вивільненню заліза з комплексу з трансферином у крові, прискорюючи його надходження в тканини; прискорює окиснення НАДН₂ у реакціях тканинного дихання, окиснення глюкози в пентозофосфатному шляху; неспецифічно впливає на активність аргінази, естерази, катепсину, лужної фосфатази, сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази, уреаз, поліфенілоксидази, гіалуронідази; окиснення аскорбінової кислоти з утворенням монодегідроаскорбінової кислоти забезпечує синергізм дії з α -токоферолом в усуненні вільних радикалів, що стабілізує біологічні мембрани.

У зв'язку з зазначеними біохімічними властивостями аскорбінова кислота підтримує функціонування сполучної тканини, стимулює синтез стероїдних гормонів, глікогену, альбуміну, протромбіну, посилює шлункову секрецію та всмоктування заліза в кишці; вона також активує імунні реакції організму, сприяє синтезу антитіл, посиленню фагоцитарної активності лейкоцитів, стійкості організму до захворювань.

Гіповітаміноз С найчастіше є наслідком недостатнього надходження цього вітаміну з продуктами харчування понад 3 – 6 міс і носить назву скорбут. **Клінічна картина** розвивається поступово. Перша (прихована) стадія характеризується появою втомлюваності, сонливості, дратівливості, серцебиття, болю в ногах,

кровоточивості ясен. Для другої стадії характерна поява геморагічного синдрому внаслідок порушення синтезу колагену: крововиливи на шкірі, у підшкірній клітковині, м'язах, суглобах, внутрішніх органах. Розвивається остеопороз, виникають спонтанні переломи кісток, випадають зуби. Третя стадія характеризується різкою вираженістю зазначених симптомів, також виникає склероз м'язів кінцівок, на шкірі з'являються виразки, розвивається некротичний стоматит. Анемія – супутник скорбуту – обумовлена порушенням утворення коферментних форм фолацину, зниженням синтезу ДНК у кровотворних клітинах. У дітей скорбут супроводжується неправильним формуванням скелета, крововиливами в суглоби (найчастіше колінні) з порушенням їх рухомості.

Вітамін Р (рутин, цитрин, рибофлавоноїд, поліфенол, вітамін проникності) за хімічною природою належить до групи речовин, які мають загальну назву “біофлавоноїди” і містять у своєму складі дифенілпропановий вуглецевий скелет хромону або флавону (2-фенілхромону), у якому наявні подвійні зв'язки, кето- та гідроксигрупи в циклах і в залишках цукрів, що приєднуються до аглікону.



Серед усіх біофлавоноїдів найбільшу активність проявляють кверцетин (гідроксильований флавлон), рутин (глікозид кверцетину), гесперидин (представник флавононів) і епікатехін (представник катехінів).

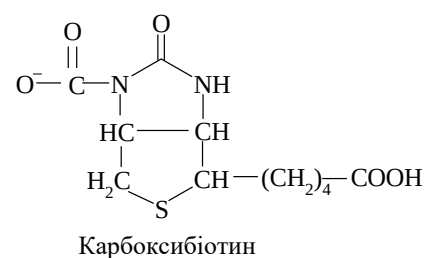
Джерелами флавоноїдів є плоди шипшини, лимони й інші цитрусові, недозрілі грецькі горіхи, ягоди чорної смородини, чорноплідної горобини, вишні, зелені листки чаю, листя рути духмяної. Для медичного застосування їх добувають із зеленої маси гречки, квітів софори японської та насіння бобових. **Добова потреба** для людини приблизно становить 50 – 100 мг / добу.

Біологічна дія біофлавоноїдів полягає в зниженні проникності капілярів шляхом запобігання окисненню катехоламінів, які, своєю чергою, через гіпофіз стимулюють синтез кортикостероїдів, відповідальних за підтримання тону прекапілярних сфінктерів. Стабілізація міжклітинного матриксу сполучної тканини та зміцнення кровоносних судин відбувається також і через механізм гальмування біофлавоноїдами активності ферменту гіалуронідази та забезпечення цілісності лізосом, які містять комплекс протеолітичних ферментів, вихід яких може призводити до підвищення судинної проникності. З аскорбіною кислотою біофлавоноїди утворюють єдину окисно-відновну пару та, у такий спосіб, доповнюють дію один одного: вітамін Р запобігає деполімеризації колагену та окисненню адреналіну, утворених за участі вітаміну С; вони активують тканинне дихання та запобігають вільнорадикальному окисненню шляхом блокування каталітичної дії тяжких металів з утворенням стабільних комплексів. Вітамін Р відновлює дегідроаскорбінову кислоту в аскорбінову за участю глутатіону, тим самим подовжуючи тривалість дії останньої.

Гіповітаміноз вітаміну Р може розвиватися за умов відсутності в харчовому раціоні рослинних продуктів і зазвичай поєднується з недостатністю аскорбінової кислоти. **Клінічна картина** проявляється посиленою кровоточивістю ясен і петехіальними крововиливами, загальною слабкістю та больовими відчуттями в кінцівках.

Вітамін Н (біотин) є сполукою, в основі якої лежить тіофенове кільце, до якого приєднана молекула сечовини, а бічний ланцюг представлений валеріановою кислотою. Коферментною формою біотину є N₅-карбоксибіотин, що утворюється при приєднанні CO₂ до атомів азоту молекули вітаміну за участі АТФ. N₅-карбоксибіотин утворює з апоферментом міцні зв'язки.

Джерелами біотину є майже всі продукти тваринного та рослинного походження, найбільше його в печінці, нирках, молоці, яєчному жовтку, горосі, квасолі, цибулі, помідорах, картоплі. Синтезується мікрофлорою кишок, тому виводиться в складі сечі в



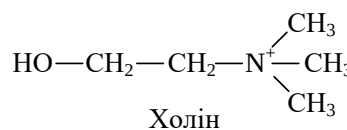
кількості, що перевищує його надходження з продуктами харчування. **Добова потреба** для дорослої людини становить приблизно 10 мкг.

Біологічна дія вітаміну Н полягає в тому, що він за присутності іонів Mg^{2+} і Mn^{2+} сприяє включенню CO_2 в органічні сполуки у складі ферментів карбоксилаз: метилмалоніл-КоА-транскарбоксилази, піруваткарбоксилази, ацетил-, пропіоніл-, метил-, кротоніл-КоА-карбоксилаз. Вони каталізують зворотні реакції карбоксилювання, транскарбоксилювання, монодекарбоксилювання багатосировних кислот, беручи в такий спосіб участь у біосинтезі ліпідів, амінокислот, вуглеводів, нуклеїнових кислот тощо. Біотин також необхідний для нейтралізації токсичності авідину – кристалічного глікопротеїну сирого яєчного білка, який здатний витіснити біотин із ферментних систем, утворюючи з ним нерозчинний комплекс, не спроможний всмоктуватися в кишці. При варінні яєць авідин руйнується.

Гіповітаміноз Н у людей зустрічається вкрай рідко, він може виникати при вживанні великої кількості сирих яєць, а також при тривалому застосуванні сульфамілідних препаратів, які викликають дисбактеріоз кишок. В експерименті на щурах встановлено, що недостатність цього вітаміну супроводжується порушенням у печінці синтезу цитруліну з орнітину, включення CO_2 у пурини та ацетооцтову кислоту, карбоксилювання пропіонової кислоти тощо. **Клінічна картина** недостатності біотину в людей проявлялася депігментацією шкіри, розвитком дерматитів, випадінням волосся, атрофією смакових сосочків язика, больовими відчуттями в м'язах, гіперчутливістю, відставанням у рості.

Вітаміноподібні водорозчинні речовини

Холін (вітамін В₄) – аміноетиловий спирт, що містить три метильні групи. В організмі синтезується в складі холінфосфатиду та серинфосфатиду, донором металічних груп для його синтезу слугують метіонін, гліцин і серин. Сприяють його синтезу в організмі ціанокобаламін і фолієва кислота.

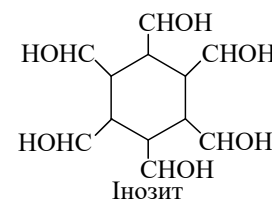


Джерелами холіну для організму людини є капуста, злакові, а також яєчний жовток і печінка. **Добова потреба** становить 0,5 – 1 г.

Біологічна дія. Холін входить до складу фосфоліпідів (лецитину, сфінгомієліну тощо), слугує гепатопротектором, прискорюючи структурне відновлення ушкоджених гепатоцитів при токсичній дії алкоголю та ліків; стимулює ферментативне розщеплення жирів, знижує рівень холестерину та жирних кислот у крові, сприяє засвоєнню жиророзчинних вітамінів; він необхідний для утворення ацетилхоліну, чинить позитивний вплив на умовно-рефлекторну діяльність і покращує пам'ять; бере участь у реакціях трансметилування під час синтезу метіоніну, сприяючи в такий спосіб виведенню надлишку гомоцистеїну; холін зміцнює мембрани β -клітин підшлункової залози, регулюючи в такий спосіб рівень інсуліну в крові; впливає на репродуктивну функцію: бере участь у біосинтезі простагландинів у передміхуровій залозі та пришвидшує рухливість сперматозоїдів.

Гіповітаміноз холіну може розвиватися внаслідок його обмеженого надходження з їжею, у разі введення в організм речовин, що в великій кількості утилізують метильні групи (наприклад, нікотинова кислота), а також у випадку дефіциту ціанокобаламіну та фолієвої кислоти. *Клінічна картина* гіповітамінозу характеризується дратівливістю, швидкою втомлюваністю, діареєю після вживання жирної їжі, розвитком жирової інфільтрації печінки, дегенерацією каналцевого апарату нирок, затримкою росту.

Вітамін В₈ (інозит, міоінозит) – шестиатомний циклічний спирт, похідне циклогексану. Біологічно активною є лише одна з дев'яти форм стереоізомерів – міоінозит, а також фітин – сіль інозитфосфорної кислоти.



Джерелами інозиту є м'ясо, печінка, яєчний жовток, картопля, хліб, горох, кунжутне масло. Синтезується в організмі людини з глюкози, а також мікрофлорою кишок. *Добова потреба* для дорослої людини становить 1 – 1,5 г.

Біологічна дія інозиту полягає в його участі в побудові біологічних мембран і мієліну, метаболізмі в нервовій тканині, він (подібно до холіну) бере участь у транспорті ліпідів, сприяє зниженню рівня холестерину в крові, чинить ліпотропний і антиатеросклеротичний ефекти, покращує реологічні функції крові,

запобігає утворенню тромбів. За участі інозиту відбувається перетворення урацилу на цитозин під час синтезу нуклеотидів і нуклеїнових кислот. Він підвищує енергетичний потенціал міокарда, стимулює перистальтику шлунка та кишок, ріст волосся, утворення сперматозоїдів.

Гіповітаміноз інозиту в людей не спостерігають. Проте, його недостатність може *клінічно* проявлятися низкою очних захворювань, оскільки інозит у великій кількості міститься в кришталіку, задній стінці ока та слізній рідині.

Вітамін В₁₃ (оротова кислота, урацилкарбонова кислота) – похідне піримідину. Синтезується в організмі людини з аспарагінової кислоти та карбамоїлфосфату в процесі утворення піримідинових нуклеотидів.

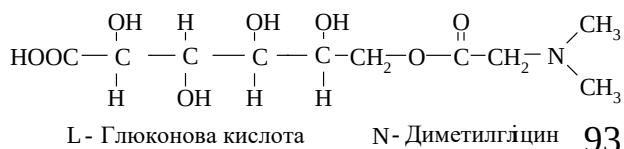
Джерелами оротової кислоти є дріжджі та молоко (особливо овече, козяче та кумис), синтезується мікрофлорою кишок. *Добова потреба* становить 0,5 – 1,5 г.



Біологічна роль оротової кислоти пов'язана з її участю в обміні білків і фосфоліпідів, метаболізмі фолієвої та пантотенової кислот, ціанокобаламіну, синтезі метіоніну; вона слугує попередником у біосинтезі піримідинових основ, беручи участь в утворенні УМФ і ЦМФ, тому розглядається як сполука анаболічної дії. Вона також сприяє утилізації глюкози, бере участь у синтезі рибози, підтримує резерви АТФ і м'язового карнозину, активує ріст і розвиток клітин і тканин, особливо м'язової. Оротова кислота прискорює регенеративні процеси в гепатоцитах, знижує ризик розвитку ожиріння печінки, сприяє зниженню рівня холестерину в крові, а також покращує скоротливу діяльність міокарда.

Гіповітаміноз В₁₃ у людей не зустрічається. При спадковому порушенні перетворення оротової кислоти на уридилмонофосфат розвивається оротацидурія, яка призводить до недостатності піримідинових нуклеотидів.

Вітамін В₁₅ (пангамова кислота) – 6-О-диметилгліциновий ефір D-глюконової кислоти. Її молекула містить лабільні метильні групи, які з допомогою специфічних трансфераз можуть переноситися на різні субстрати.



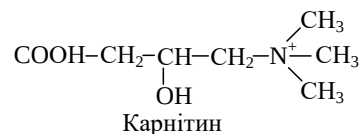
Джерелами пангамової кислоти є насіння рослин – гарбуза, кунжуту, соняшника, а також пивні дріжджі, коричневий рис, горіхи, мигдаль, печінка. *Добова потреба* для дорослої людини становить 1 – 2 мг.

Біологічна роль. Пангамова кислота слугує донором металічних груп, необхідних для синтезу холіну, метіоніну, адреналіну, креатину, стерину, стероїдних гормонів, метильованої S-РНК тощо. Вона активує дихальні ферменти тканин, зокрема сукцинатдегідрогеназу, і в такий спосіб сприяє синтезу АТФ і збереженню функцій тканин за умов гіпоксії; володіє ліпотропним ефектом, попереджуючи ожиріння печінки; стимулює діяльність гіпофіза та надниркових залоз; знижує втомлюваність м'язів, підвищуючи в них вміст креатинфосфату; посилює детоксикаційні функції організму при отруєнні алкоголем, наркотичними препаратами, хлорорганічними сполуками, антибіотиками тетрациклінового ряду. Володіючи антигіалуронідазною активністю, пангамова кислота чинить антиексудативний вплив під час запалення; стимулює імунні реакції, володіє судинорозширювальним і гангліоблокуючим ефектами.

Гіповітаміноз зустрічається вкрай рідко. *Клінічно* проявляється надмірною втомлюваністю, нервовими розладами, порушенням роботи серцево-судинної системи.

Вітамін В_т (карнітин) - γ -триметиламін- β -гідроксимасляна кислота. Біологічною активністю володіє L-стереоізомер. В організмі людини синтезується з лізину γ -бутиробетаїну за участі аскорбінової кислоти.

Джерелами карнітину є м'ясні продукти. *Добова потреба* становить 300 мг.

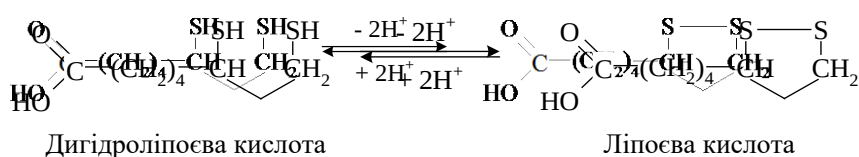


Біологічна дія карнітину пов'язана з тим, що він транспортує довголанцюгові жирні кислоти з цитоплазми в матрикс мітохондрій, де відбувається їх β -окиснення до ацетил-КоА з подальшим вивільненням енергії; він регулює інтенсивність енергообміну в мітохондріях шляхом кон'югації ацильного радикалу та вивільнення КоА. Численні експериментальні дослідження доводять, що карнітин чинить захисний вплив при апоптозі, оскільки бере участь в інгібуванні синтезу церамідів і активності каспаз, при оксидативному стресі він

інгібує синтез NO-синтази, та стимулює активність антиоксидантних ферментів (глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, каталази). У спортивно-медичній практиці використовують анаболічні властивості карнітину: пришвидшуючи утилізацію амінокислот і синтез білка, він здатен збільшувати масу м'язів і посилювати їх витривалість, а стимулюючи секрецію та ферментативну активність шлункового та кишкового соків – покращувати засвоєння їжі, у тому числі, білка.

Гіповітаміноз карнітину може бути викликаний його недостатнім надходженням у складі їжі або порушенням біосинтезу в організмі, а також мітохондріальними захворюваннями. *Клінічно* це проявляється загальною слабкістю та швидкою втомлюваністю, порушенням свідомості, болем у серці, дистрофією м'язів, ожирінням.

Вітамін N (ліпоєва кислота) – 6,8-дитіолоктанова, тіоктова кислота – фактор росту молочнокислих бактерій:



Існування сульфгідрильної та дисульфідної форм ліпоєвої кислоти зумовлює участь вітаміну в окисно-відновних реакціях у якості кофермента.

Джерелами ліпоєвої кислоти є продукти рослинного (шпинат, броколі, помідори, дріжджі) та тваринного (яловичина, молоко) походження. *Добова потреба* для дорослої людини становить 25 – 50 мг.

Біологічна роль. Амід ліпоєвої кислоти відіграє ключову роль в окисненні та перенесенні ацильних груп у складі поліферментних комплексів (піруват- і α -кетоглутаратдегідрогеназний), основні її функції – перенесення ацильних залишків з ацилтіамінопірофосфату через ліпоєву кислоту на КоА під дією дигідроліпоїлацилтрансферази та відновлення ФАД під дією дигідроліпоїлдегідрогенази.

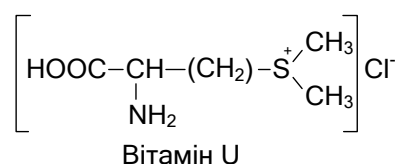
Вона впливає на процеси окиснення глюкози, сприяє утворенню глікогену в печінці та синтезу ацетоацетатної кислоти, нормалізує обмін холестерину, чинить детоксикаційний вплив при отруєнні солями тяжких металів (утворює з ними

водорозчинні комплекси, які легко виводяться з організму). Будучи потужним відновником, ліпоєва кислота знижує потребу організму в вітамінах С і Е, попереджує їх швидке окиснення.

Гіповітаміноз ліпоєвої кислоти у людини не зафіксований. Однак, доведено, що недостатність вітаміну N може призводити до жирового переродження печінки та порушення утворення жовчі, виникнення атеросклеротичних уражень судин. Надмірне накопичення в тканинах піровиноградної кислоти при цьому спричинює ацидоз та, як наслідок, розвиток неврологічних порушень.

Вітамін U (S-метилметіонін, антивиразковий) – метильоване похідне амінокислоти метіоніну.

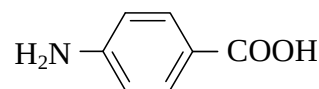
Джерелами вітаміну U є сирі жовтки, молоко, буряки, капуста, зелень петрушки, редька, солодкий перець. *Добова потреба* для дорослої людини становить 200 мг.



Біологічна дія. Вітамін U слугує активним донором метильних груп, необхідних для синтезу холіну та холінфосфатидів, креатину, адреналіну, стеролів, метильованих РНК, ДНК. Він стимулює загоєння ерозій і виразок слизової оболонки травного тракту шляхом віддачі своїх металних груп, необхідних для репаративних відновлювальних процесів. Метилуючи гістамін, вітамін U перетворює його на метилгістамін (неактивну форму) і, у такий спосіб, знижує шлункову секрецію та чинить знеболювальну дію.

Гіповітаміноз у людей не спостерігають. Проте, тривала недостатність цього вітаміну в їжі може провокувати посилення агресивності шлункового соку та утворення виразок.

Вітамін В₁₀ (Параамінобензойна кислота, ПАБК) – основна частина молекули фолієвої кислоти, необхідної як для життєдіяльності мікроорганізмів, так і організму людини і тварин.



Пара-амінобензойна кислота

Джерелами вітаміну є всі продукти рослинного та тваринного походження. Найбільше її знаходиться у печінці, молоці, яйцях, дріжджах. *Добова потреба* для людини не встановлена. Терапевтична доза – 100 мг/добу.

Сульфаніламідні препарати володіють структурною схожістю з ПАБК. У більшості мікроорганізмів (у тому числі мікобактеріях туберкульозу) ці препарати конкурентно заміщають ПАБК під час синтезу фолієвої кислоти, внаслідок чого ріст і розмноження мікроорганізмів припиняється. Вона знижує токсичність миш'яку та сурми.

Жиророзчинні вітаміни

Вони, на відміну від водорозчинних вітамінів, не входять до складу ферментів, їх вплив на обмін речовин здійснюється опосередковано – вони виконують роль модуляторів і стабілізаторів структури та функцій мембран, захищають генетичний апарат від ушкоджувальної дії фізичних і хімічних чинників, що обумовлено їх потужними антиоксидантними властивостями; беруть участь в енергетичному обміні, чинять виражений анаболічний вплив, регулюють проникність низки речовин тощо.

C[C@H]1C=CC(C)(C)C1C/C=C/[C@@H](C)/C=C/[C@@H](C)/C=C/O

Вітамін А

97

каротинази з утворенням ретинолу або вітаміну А (2 молекули з β -каротину та по одній – з α - і γ -каротинів). За хімічною будовою ретинол є циклічним ненасиченим одноатомним спиртом, що складається з шестичленного кільця (β -іону), двох залишків ізопрену та первинної спиртової групи.

Біологічно активними формами вітаміну А в організмі людини і тварини є ретинол (спиртова форма), ретиналь (альдегідна форма), ретиноева кислота (містить карбоксильну групу замість спиртової) та їх ефіропохідні (ретинілпальмітат і ретинілацетат). Всмоктування вітаміну та його похідних у тонкій кишці відбувається у складі міцел, які в ентероцитах включаються в хіломікрони. Надійшовши в кров, вітамін А зв'язується з ретинолзв'язуючим білком (фракція α_1 -глобулінів), який забезпечує його розчинність, захист від окиснення, транспорт у тканини організму. У сітківці ока ретинол перетворюється на ретиналь, у печінці – на ретинілпальмітат, який зв'язується з білками печінки з утворенням запасної форми вітаміну А, і ретиноеву кислоту, котра у вигляді глюкоронідів виводиться з організму в складі жовчі.

Джерела. В організм людини вітамін А надходить у вигляді ефірів у складі продуктів тваринного походження – жирної риби та ікри, печінки тріски та тварин, яєчних жовтків, молочних продуктів (вершки, сметана). Джерелом каротину є морква, помідори, гарбуз, червоний перець, абрикоси, персики. Проте, біологічна активність каротинів із урахуванням їх засвоюваності майже в 6 разів менша порівняно з біологічною активністю вітаміну А. *Добова потреба* становить для дорослої людини 1000 мкг.

Біологічна дія. Найбільш вивченою функцією вітаміну А є його участь у процесах світлової та темної адаптації. Відомо, що в сітківці ока присутні спеціалізовані фоторецепторні клітини двох типів – палички, які володіють найбільшою світлочутливістю, забезпечуючи сутінковий і нічний зір, та колбочки, які забезпечують денний зір і кольорове бачення. Зовнішні сегменти паличок містять сплюснені мембранні міхурці – диски, які розташовуються один на одному у вигляді стовпчика. Вони збагачені хромопротеїном опсином, який, зв'язуючись із 11-цис-ретиналем, утворює пігмент пурпурово-червоного кольору – родопсин.

Квант світла, який потрапляє на сітківку, стимулює мембранні рецептори зовнішнього сегмента паличок, внаслідок чого відбувається абсорбція світла родопсином (у колбочках – родопсином) та ізомеризація цис-зв'язку в 11-цис-ретиналі на транс-зв'язок із утворенням батородопсину – активної форми родопсину. Останній має блідо-жовтий колір, тобто, при освітленні родопсин знебарвлюється. Подальше вивільнення протона з батородопсину перетворює його спочатку на люміродопсин, а потім на метародопсин, гідролітичний розпад якого супроводжується вивільненням опсину та транс-ретиналю. На світлі транс-ретиналь за участі ретиналізомерази повільно перетворюється на цис-ретиналь, який знову зв'язується опсином, утворюючи родопсин. У темряві цей процес відбувається значно швидше: за участі алкогольдегідрогенази транс-ретиналь відновлюється до транс-ретинолу, який під впливом ізомерази перетворюється на цис-ретинол. Останній за участі алкогольдегідрогенази окиснюється до цис-ретиналю, який, взаємодіючи з опсином, перетворюється на родопсин, що може знову брати участь у сприйнятті світлового сигналу (рис. 21). Слід пам'ятати, що синтез цис-ретиналю лише частково відбувається в сітківці, основне місце його утворення – печінка.

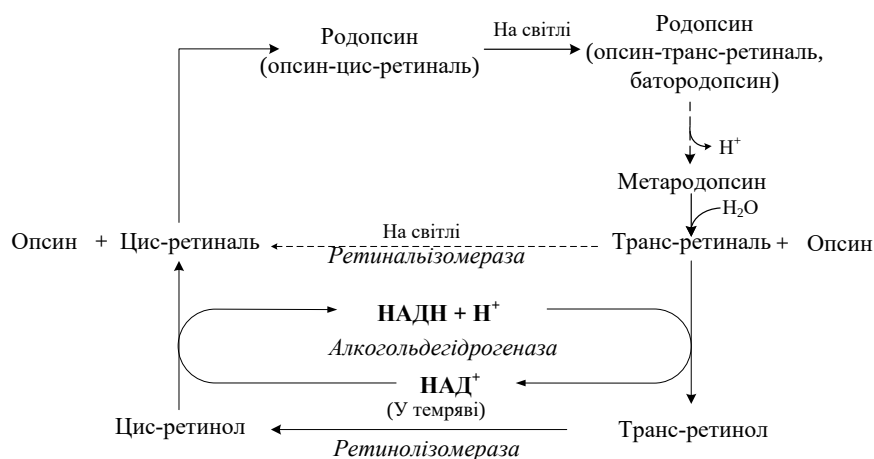


Рис. 21. Схема перетворення родопсину в сітківці ока

Фотохімічний ланцюг в батородопсині необхідний для активування G-білка, який називають трансдуцином. Його активація відбувається за участі ГТФ. Комплекс Трансдуцин-ГДФ активує специфічну фосфодіестеразу, яка перетворює цГМФ на ГМФ. Останній стимулює каскад подій, які забезпечують генерацію

зорового сигналу в мозок: деполяризація мембрани внаслідок закриття Na^+/K^+ -каналів спричинює виникнення електричного імпульсу, який згодом перетворюється на зорове сприйняття.

Завдяки наявності спряжених подвійних зв'язків у своїй молекулі, ретинол може взаємодіяти з вільними радикалами різних типів, у тому числі, кисню. Антиоксидатні властивості цього вітаміну проявляються і в тому, що він значною мірою підсилює антиоксидантну дію вітаміну Е, разом із токоферолом і вітаміном С він активує включення Se до складу глутатіонпероксидази. Вітамін А сприяє підтриманню SH-груп у відновленому стані. Так, наприклад, запобігаючи окисненню SH-вмісних білків і утворенню в них поперечних S-S-зшивок у складі кератину, ретинол у такий спосіб зменшує ступінь кератинізації епітелію. Проте, легко окислюючись киснем з утворенням високотоксичних пероксидних продуктів, які посилюють процеси ПОЛ у лізосомальних мембранах, ретинол може проявляти властивості прооксиданта, з чим зв'язують прояви гіпервітамінозу А.

Вітамін А також бере участь у регуляції росту та диференціювання клітин ембріона та дитячого організму, стимулює ріст кісток, хрящів, епітелію шкіри та слизових оболонок, контролює синтез білків цитоскелету, реакції розпаду та синтезу глікопротеїнів; сприяє сперматогенезу, бере участь у синтезі прогестерону, слугує антагоністом тироксину; він відіграє важливу роль у підтриманні імунного та гематологічного статусу організму, беручи участь у синтезі специфічних і неспецифічних факторів захисту (імуноглобулінів, інтерферону, лізоциму тощо), а також факторів згортання крові та інших речовин глікопротеїнової природи.

Гіповітаміноз вітаміну А найчастіше розвивається при недостатньому надходженні цього вітаміну з продуктами харчування, особливо в зимово-весняний період; незбалансованому харчуванні, обмеженні вживання жирів, захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. *Клінічна картина* гіповітамінозу першочергово проявляється різким зниженням сутінкової адаптації – гемералопією («курячою сліпотою»), характерним також є ураження епітелію шкіри (фолікулярний гіперкератоз), кишок (з утворенням виразок), дихальних шляхів (розвиток бронхітів), сечо-статевої системи (інфікування). Дерматити супроводжуються

патологічною проліферацією, кератинізацією та злуценням епітелію. Десквамація епітелію слізних каналів може призводити до їх закупорювання та зменшення омивання рогівки ока слізною рідиною – вона підсихає (ксерофтальмія) та розм'якшується (кератомалія) з утворенням виразок і «більма». Що може згодом призвести до сліпоти (амбліопії). Ураження рогівки відбувається дуже швидко, оскільки порушення захисних властивостей епітелію призводить до приєднання вторинної інфекції. Пригнічення активності одонтобластів і фібробластів у дітей спричинює сповільнення росту, затримку прорізування зубів, неправильне їх розміщення та розвиток.

Гіпервітаміноз вітаміну А виникає у дітей внаслідок тривалого та неконтрольованого призначення цього вітаміну та риб'ячого жиру. *Клінічно* проявляється набряклістю вздовж довгих трубчастих кісток, спонтанними переломами, обмеженням рухливості; запаленням рогівки, гіперкератозом, втратою апетиту, нудотою, блюванням.

Вітамін Д (кальциферол, антирахітний вітамін) – група речовин рослинного та тваринного походження, які належать до стероїдів і в основі своєї будови містять циклічний вуглеводень стеран – стереоізомер циклопентанпергідрофенантрени. Серед низки вітамерів вітаміну Д найактивнішу біологічну дію на організм людини і тварин чинять вітамін Д₂ (ергокальциферол), який утворюється з ергостерину, та вітамін Д₃ (холекальциферол), утворений із 7-дегідрохолестерину. Перетворення провітамінів на активну форму відбувається під впливом ультрафіолетового опромінення (довжина хвилі 290 – 315 нм).

Всмоктування вітамінів групи Д відбувається аналогічно до вітаміну А. В ендоплазматичному ретикулумі печінки вони підлягають гідроксилюванню за С-25 під впливом ферментів НАДФН-залежної цитохром-Р-450-редуктази та цитохрому Р-450 за участі магнію, НАДФН₂, молекулярного кисню з утворенням 25-гідроксихолекальциферолу (кальцидіолу), який через кровоплин переноситься спеціальним транспортним білком фракції α -глобулінів у нирки, де в мітохондріях проксимальних звивистих каналців з нього шляхом повторного гідроксилювання за С-1 з допомогою мікросомальних оксигеназ синтезується 1,25-

дигідроксихолекальциферол (кальцитріол). Ця реакція відбувається за участі вітаміну С під контролем паратгормону. Гідроксилювання в нирках може відбуватися і за С-24 з утворенням 24,25-дигідроксикальциферолу ($24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$).

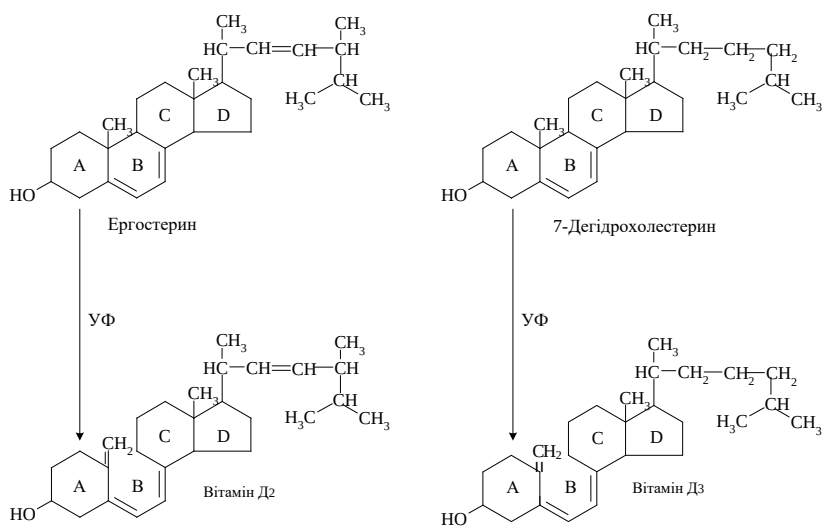


Рис. 22. Схема синтезу вітамінів D₂ і D₃

Джерела. Вітамін D₃ міститься виключно в їжі тваринного походження – печінці, яєчних жовтках, риб'ячому жирі; у рослинних маслах, дріжджах і молоці наявний вітамін D₂. *Добова потреба* для дітей коливається в межах 10 – 15 мкг, для дорослих – 2,5 мкг.

Біологічна дія вітаміну D здійснюється на рівні геному: його активні метаболіти взаємодіють зі специфічними рецепторними білками, утворюючи гормон-рецепторний комплекс, який зв'язується з хроматином ядра клітини-мішені, внаслідок чого відбувається вибіркова стимуляція процесу транскрипції ДНК, що призводить до утворення нових молекул мРНК і трансляції відповідних білків, які беруть участь у фізіологічній відповіді.

Основна функція вітаміну D полягає у регуляції мінерального обміну, зокрема обміну кальцію і фосфору, оскільки кальциферол є єдиним, що сприяє транспорту кальцію проти концентраційного градієнта, який існує на мембрані клітин кишок. Він збільшує проникність плазматичної мембрани ентероцитів для кальцію та активний його транспорт у мітохондрії; індукує синтез білка-переносника для викачування кальцію з ентероцитів у кров; стимулює абсорбцію фосфору в кишках;

сприяє диференціюванню моноцитів і макрофагів на остеобласти; знижує синтез остеобластами колагену I типу, сприяючи в такий спосіб резорбції надлишку мінералізованого остеоїду; посилює реабсорбцію кальцію в дистальних звивистих каналцях нирок. Вітамін Д забезпечує не лише мінералізацію кісткової тканини, але й впливає на синтез в остеокластах специфічної органічної матриці – колагену. при підвищенні концентрації в плазмі крові кальцитріол посилює утилізацію кальцію з кістки. $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у фізіологічній і надмірній кількості призводить до підвищення концентрації Ca^{2+} в кістковій тканині, не викликаючи її резорбції. Його розглядають як гормон, що діє в умовах нормокальціємії і забезпечує нормальний остеогенез і мінералізацію кісток.

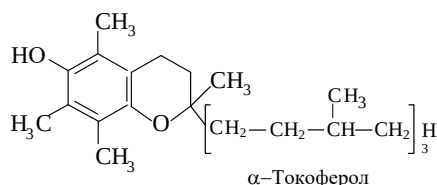
Спектр біологічної дії вітаміну Д не обмежується лише регуляцією мінерального обміну. Рецептори до його метаболітів виявлені в багатьох органах і тканинах, що дозволило довести роль цього вітаміну і в інших життєво важливих процесах: 1) він бере участь у регуляції проліферації та диференціювання клітин всіх органів і тканин, у тому числі клітин крові, імунокомпетентних клітин; 2) є одним з основних регуляторів обмінних процесів в організмі, бере участь у синтезі рецепторних білків, ферментів, гормонів, причому не тільки кальційрегулюючих, але й тиреотропіну, глюкокортикоїдів, пролактину, гастрину, інсуліну тощо; 3) бере участь в утворенні АТФ, впливаючи на окиснення вуглеводів; регулюючи обмін лимонної кислоти та спряження з ним реакцій ЦТК, а також спряження окиснення та фосфорилювання в ланцюзі тканинного дихання; 4) впливає на структуру та функціональну активність клітинних мембран і субклітинних структур. Цей ефект носить негеномний характер і пов'язаний, мабуть, з активацією мембранних фосфоліпаз (фосфоліпаза A_2), включенням кальцієвих регуляторних механізмів, активацією пероксидного окиснення мембранних ліпідів (прооксидантний ефект).

Гіповітаміноз Д може розвиватися внаслідок дефіциту вітаміну Д в їжі (у дітей при штучному вигодовуванні), при недостатньому сонячному опроміненні (“хвороба підвалів”), внаслідок порушення всмоктування вітаміну Д через недостатнє надходження жиру та жовчних кислот у кишку; порушення функцій нирок і печінки, а також при первинному гіпаратиреозі. *Клінічна картина Д-*

вітамінної недостатності обумовлена порушенням остеогенезу внаслідок зниження вмісту в ній кальцію і фосфору і в дитячому віці відома під назвою «рахіт». Це захворювання характеризується деформацією (Х-подібні, або О-подібні) нижніх кінцівок внаслідок їх розм'якшення, пізнім зрощенням тім'ячок, затримкою прорізування зубів, виникає гіпотонія м'язів, зростає нервово-мязова збудливість, з'являються судоми. У дорослих може спостерігатися остеомалія та карієс (особливо у жінок у період вагітності), а в людей похилого віку – остеопороз.

Гіпервітаміноз Д, який зазвичай є наслідком передозування цього вітаміну, призводить до інтоксикації та супроводжується вираженою демінералізацією кісток, гіперкальціємією та гіперфосфатемією. *Клінічно* це проявляється втратою апетиту, нудотою, головним болем, частими переломами, кальцинозом внутрішніх органів (судин, легенів). У нирках утворюються камені, виникає ниркова недостатність. Токсичну дію вітаміну Д нівелює одночасне введення вітаміну А.

Вітамін Е (токоферол, вітамін розмноження) належить до похідних токолу – токоферолів (α -, β -, γ -, δ -), які різняться між собою кількістю та розташуванням метильних груп у бензольному кільці. Найбільшою біологічною активністю



володіє α -токоферол. При зменшенні кількості метильних груп в ядрі, а також заміні або вкороченні бічного ланцюга відбувається зниження біологічної активності токоферолів.

Вітамін Е надходить у травний тракт у складі масел, гідроліз яких ліпазою та естеразом призводить до його вивільнення та подальшого всмоктування в складі хіломікронів у лімфатичну систему та кров'яне русло. У печінці α -токоферол утворює комплекс з білками, які транспортують його в складі ЛПДНЩ у кров, де відбувається обмін вітаміном з іншими ліпопротеїнами (особливо ЛПНЩ), у складі яких він надходить в екстрапечінкові тканини.

Джерела. Найбільше вітаміну Е міститься в горіхах, насінні, гречаній крупі, листі салату та капусти. Із продуктів тваринного походження найбільше токоферолу містять вершкове масло, сало, м'ясо, яєчні жовтки. Цей вітамін у великій кількості міститься в оліях, але оскільки їх екстрагують з насіння при

високій температурі, а далі очищують, дезодорують і рафінують, то вміст вітаміну в них різко знижується. Окрім того, надлишок рослинного масла в раціоні посилює недостатність вітаміну Е в організмі, оскільки він витрачається на процеси ПОЛ, інтенсифіковані надмірним надходженням ненасичених жирних кислот. *Добова потреба* для дорослої людини становить 12 – 15 мг.

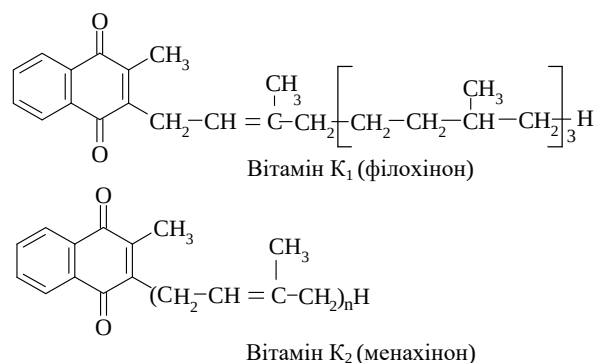
Біологічна роль. Вітамін Е слугує універсальним протектором клітинних мембран від окиснювального ушкодження: вмонтовуючись у мембрану, він запобігає контакту кисню з ненасиченими ліпідами мембран, утворюючи гідрофобні комплекси та запобігаючи мембранній деструкції; гідроксил хроманового ядра його молекули безпосередньо взаємодіє з вільними радикалами кисню, вільними радикалами ненасичених жирних кислот та їх пероксидами; він запобігає окисненню SH-груп мембранних білків і низки ферментів; гальмує процеси агрегації тромбоцитів за рахунок проміжного утворення ендопероксидів, попередників простагландинів; захищає від окиснення подвійні зв'язки в молекулах каротину та вітаміну А; разом із аскорбатом сприяє включенню селену до складу активного центра глутатіонпероксидази, активуючи в такий спосіб ферментативний антиоксидантний захист. Токоферол також стабілізує мітохондріальну мембрану, сприяє спряженню окиснювального фосфорилування, утворенню АТФ і креатинфосфату. Під його контролем відбувається біосинтез убіхінону – компонента дихального ланцюга та основного антиоксиданта мітохондрій.

На рівні транскрипції токоферол контролює синтез нуклеїнових кислот, гема та гемвмісних білків; він пригнічує активність фосфоліпази А₂ лізосом, яка руйнує фосфоліпіди мембран і сприяє виходу в цитозоль протеолітичних ферментів; слугує ефективним імуномодулятором, який сприяє зміцненню імунного статусу організму.

Гіповітаміноз Е здебільшого розвивається в людей, які проживають на забруднених радіонуклеїдами територіях, а також підлягають тривалому впливу хімічних токсичних речовин; у людей, які не використовують у харчовому раціоні рослинні жири; при захворюваннях печінки та після тривалих фізичних

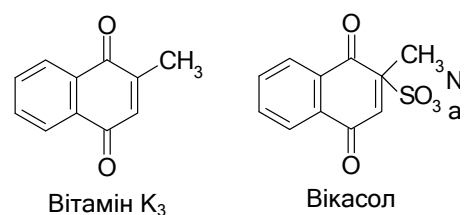
навантажень, у недоношених дітей. *Клінічна картина* гіповітамінозу обумовлена частковим гемолізом еритроцитів, зниженням у них активності антиоксидантного захисту, посиленням проникності мембран усіх клітин, накопиченням продуктів ПОЛ. Уже на ранніх стадіях у крові зростає активність ферментів, які виходять із ушкоджених тканин (креатинфосфокінази, аланінамінотрансферази тощо). Виникають м'язова дистрофія, атрофія яєчок, неплідність, розсмоктування плода на ранніх стадіях вагітності, некроз печінки, розм'якшення мозочка. Зниження кількості імуноглобулінів спричинює порушення імунітету.

Вітамін К (нафтохінон, антигеморагічний вітамін) належить до хінонів, у яких бічні радикали представлені ізопреновими ланцюгами. У залежності від довжини цих ланцюгів розрізняють філохінон (вітамін К₁), який знаходиться в рослинах, і менахінон (вітамін К₂), який



синтезується кишковими бактеріями і є основною активною формою вітаміну К. На основі вітаміну К₃ (менадіон) – синтетичного аналога вітаміну К, у якому відсутній бічний ланцюг, були синтезовані розчинні у воді похідні, які широко застосовуються в медичній практиці (вікасол, синкавіт тощо). За відкриття вітаміну К науковці Х.Дам і Е.Дойзі в 1943 р отримали Нобелівську премію.

Всмоктування вітаміну відбувається аналогічно до всіх жиророзчинних вітамінів, у плазмі крові він зв'язується з альбумінами. Накопичується в печінці, селезінці та серці.



Джерела. Вітаміном К збагачені капуста, салат, шпинат, зелені помідори, ягоди горобини, печінка; він синтезується мікрофлорою кишок. *Добова потреба* для дорослої людини становить 1 мкг/кг маси тіла.

Біологічна дія. Основна функція вітаміну К пов'язана з процесами згортання крові: він необхідний для: синтезу в печінці білкових факторів коагуляції

(протромбін (фактор II), проконвертин (фактор VII), фактор Крістмаса (IX), фактор Стюарта (X)), оскільки слугує коферментом γ -глутаматкарбоксилази, яка карбоксилює глутамінову кислоту з утворенням γ -карбоксиглутамінової кислоти (рис. 23).

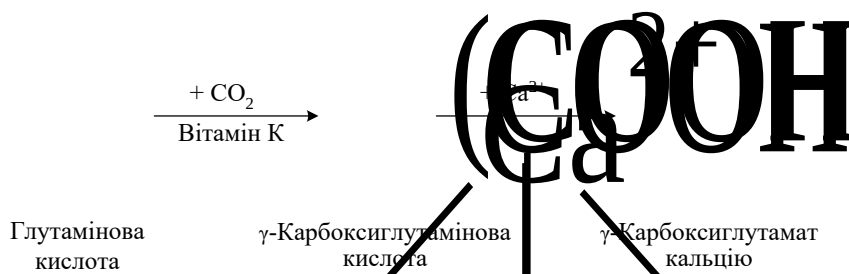


Рис. 23. Участь вітаміну К в утворенні γ -карбоксиглутамінової кислоти

Під час цієї реакції з'являються тимчасові токсичні проміжні сполуки (вільні радикали вітаміну К), які за присутності глутамату перетворюються на нетоксичний епоксид, який згодом за допомогою ферментів редуктаз відновлюється до вітаміну К. Приєднання додаткових, негативно заряджених карбоксильних груп потрібне не лише для зв'язування факторами згортання крові іонів Ca^{2+} у реакціях плазмокоагуляції, а й для зв'язування з поверхнею клітинної мембрани регуляторних білків (протеїн С і S), для білків, які беруть участь у мінералізації кісткової тканини (кістковий γ -карбоксиглутаміновий протеїн), вітамін К-залежного білка Gas 6, який активує ріст гладком'язових клітин, а також для вітамін К-залежного скоротливого білка хвостика сперматозоїда.

Вітамін К впливає на стан клітинних мембран і субцелюлярних структур, оскільки є їх складовою частиною, бере участь у процесах тканинного дихання і окиснювального фосфорилювання, синтезі АТФ і креатинфосфату. Володіє анаболічним ефектом, посилює дію преднізолону, гормонів щитоподібної залози.

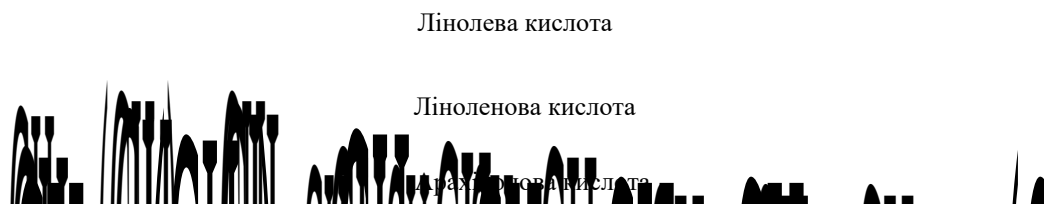
Гіповітаміноз К часто виникає у новонароджених дітей (геморагічна хвороба) через недостатність цього вітаміну в материнському молоці та недостатньо сформовану мікрофлору кишків; у дорослих це може бути пов'язано з порушенням всмоктування вітаміну (недостатня продукція жовчі або непрохідність жовчовивідних шляхів, захворювання печінки), дисбактеріозом кишків,

передозуванням антикоагулянтів і саліцилатів. *Клінічно* недостатність вітамін К-залежних факторів коагуляції проявляється геморагіями в тих ділянках тіла, які підлягають травмуванню (гематоми в області ін'єкцій, кровоточивість ясен під час чищення зубів), згодом виникають геморагічний діатез із гематурією, носові кровотечі, гемартрози.

Гіпервітаміноз К виникає внаслідок передозування препаратів і *клінічно* проявляється гіперпротромбінемією, гіпербілірубінемією, схильністю до тромбозів; у поодиноких випадках виникають судоми.

Вітаміноподібні жиророзчинні речовини

Вітамін F (есенціальні ненасичені жирні кислоти) – суміш біологічно активних поліненасичених жирних кислот (лінолевої ($\omega 6$), ліноленової ($\omega 3$), арахідонової), що не можуть синтезуватися в організмі людини і є аліментарними незамінними факторами:



Фізіологічно активною формою цих кислот є цис-конфігурація. Їх біологічна активність зумовлена наявністю метиленових груп, розділених метиновими містками. Найбільшою біологічною активністю володіє арахідонова кислота.

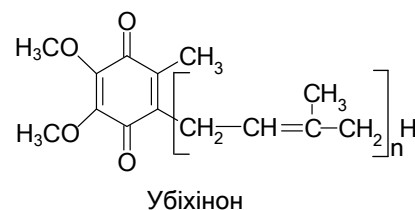
Джерелами вітаміну F є лляна, соняшникова, соєва, арахісова олії, грецький горіх, мигдаль, насіння соняшника, риб'ячий жир. *Добова потреба* для дорослої людини становить приблизно 10 г.

Біологічна дія полієнових жирних кислот пов'язана з їх участю в метаболізмі та його регуляції: вони необхідні для синтезу складних ліпідів, що входять до складу клітинних мембран; біосинтезу простагландинів і тромбоксанів – тканинних регуляторів обміну речовин; метаболізму холестерину; зберігання запасів вітаміну А (захист від окиснення); для посилення ліпотропної дії холіну. Вони впливають на сперматогенез, чинять протизапальну та антигістамінну дію, стимулюють

імунний захист організму, разом з вітаміном Д сприяють асиміляції кальцію та фосфору.

Гіповітаміноз F виникає внаслідок недостатнього надходження вітаміну в організм, порушення його всмоктування, інфекційних захворювань. *Клінічно* проявляється відставанням у рості, втратою маси тіла, явищами фолікулярного гіперкератозу (надмірне ороговіння епітелію шкіри навколо волосяних фолікулів).

Коензим Q (КоQ, убіхінон) - 2,3-диметоксі-5-метил-1,4-бензохінон з ізопреновим ланцюгом у шостому положенні. Локалізується виключно в мітохондріях або в аналогічних до них мембранних структурах бактерій.



Джерелами убіхінону є продукти рослинного та тваринного походження. У тканинах людини утворюється з мевалонової кислоти та продуктів обміну фенілаланіну та тирозину. *Добова потреба* для дорослої людини не встановлена, за деякими даними – 30 – 45 мг.

Біологічна дія КоQ полягає в його участі в аеробному процесі утворення енергії у вигляді молекул АТФ шляхом спряження реакцій окислювального фосфорилювання та перенесення електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій. Він бере участь у антиоксидантному захисті організму, знешкоджуючи вільні радикали, які ініціюють реакції ПОЛ, у комплексі з токоферолом захищає від ушкодження мітохондрії. За необхідності може відновлювати вітамін Е.

Гіповітаміноз КоQ не описаний, але при деяких патологічних станах, які супроводжуються порушенням його синтезу, розвивається анемія, виникають дистрофічні зміни в міокарді та скелетних м'язах.

Взаємодія вітамінів

Кожен вітамін зокрема та утворені з нього коферменти контролюють певну групу біохімічних процесів як переносники активних груп або як регулятори кількості певного фермента в клітині. Між цими вітамінами виникають взаємодії, які можуть проявлятися:

- впливом одного вітаміну на катаболізм іншого;

- впливом одного вітаміну на регуляцію утворення коферментної форми іншого;
- спільною участю на певних стадіях єдиного біохімічного процесу.

Прикладом *першого типу* взаємодії є взаємодія між токоферолом та вітаміном А або есенціальними жирними кислотами. Токоферол як антиоксидант перешкоджає пероксидному окисненню вітаміну А і ненасичених жирних кислот і навпаки, поліненасичені жирні кислоти підвищують потребу в токоферолі і можуть спричинити його нестачу. Введення рибофлавіну посилює катаболізм ніацинових і піридоксальних коферментів, а також аеробне руйнування аскорбінової кислоти і збільшує їх нестачу в організмі; фолієва кислота руйнується під впливом тіаміну, її розчинність збільшується втричі під впливом нікотинамідів; спільне введення аскорбінової кислоти та вітаміну В₁₂ призводить до руйнування останнього.

Другий тип взаємодії проявляється досить часто. Наприклад, рибофлавін необхідний для перетворення триптофану на нікотинову кислоту та піридоксин; під впливом аскорбінової кислоти відбувається ізомеризація ергокальциферолу; вітаміни В₁, В₂, В₆ сприяють утворенню ніацину з триптофану; аскорбінова кислота слугує протектором редуктази фолієвої кислоти, разом з кобаламінами вона бере участь в утворенні відновленої тетрагідрофолатної форми фолієвої кислоти, котра є незамінним кофактором у перенесенні, наприклад, металічних груп під час синтезу пуринів, піримідину тиміну, серину, холіну, креатиніну, адреналіну тощо.

Третій тип взаємодії є багаточисельним. Наприклад, утворення та регенерація родопсину (біохімічного акту сутінкового бачення) відбувається за участі кількох вітамінів (вітаміну А, рибофлавіну, піридоксину та ніацину). Аналогічний синергізм проявляється при дії фолієвої кислоти та кобаламінів на покращення процесів кровотворення, ці ж вітаміни в поєднанні з вітаміном В₆ беруть участь у реакціях катаболізму гомоцистеїну, надмірна концентрація якого спричинює розвиток коронарної недостатності. Класичним прикладом позитивної взаємодії є участь аскорбінової кислоти та вітаміну Р у регуляції проникності капілярів, вітаміну К і вітаміну Д у формуванні кісткової тканини, тоді як одночасне введення вітамінів В₁ та В₁₂ спричинює розвиток алергійної реакції.

Використання вітамінних препаратів у профілактиці та лікуванні захворювань

Вітаміни широко використовують із профілактичною та лікувальною метою для корекції гіпо- і авітамінозів (замісна вітамінотерапія); їх застосовують для підтримання на необхідному рівні метаболізму при деяких фізіологічних станах (вагітність, годування грудьми тощо, інтенсивний розвиток дитячого організму тощо); в умовах тривалого нервово-психічного та фізичного напруження; у якості антиоксидантів, для посилення резистентності організму до впливу патогенних факторів зовнішнього середовища, прискорення регенеративних процесів, а також у комплексній терапії низки соматичних патологій (табл. 4).

Таблиця 4. Використання вітамінів як фармпрепаратів

Вітамін/ Фармпрепарат	Покази до застосування
B ₁ / Тіамін, фосфотіамін, тіаміну бромід, кокарбоксилази гідрохлорид	Профілактика та лікування гіпо- та авітамінозу B ₁ , захворювання серцево-судинної та нервової (периферійної та центральної) систем, виразкові ураження травного тракту, інтоксикації, хронічний алкоголізм, цукровий діабет, ацидозі різної етіології
B ₂ / Рибофлавін, флавінат, рибо- флавінмоно- нуклеотид	Профілактика та лікування гіпо- та авітамінозу B ₂ , кератити, кон'юнктивіти, ірити, виразки рогівки, катаракта, променева хвороба, астения, порушення функцій кишок тощо.
B ₃ / Кальцію пантотенат, “Пантенол”	Патологічні стани, пов'язані з порушенням обмінних процесів; поліневрити, невралгії, алергійні дерматити, трофічні виразки, опіки (місцево), токсикози вагітних, захворювання дихальної системи, недостатність кровообігу; інтоксикації отрутами та лікарськими препаратами тощо.
B ₅ , PP / Нікотинамід,	Профілактика та лікування пелагри, захворювання травного тракту (особливо у хворих на гастрит зі зниженою кислотністю)

кислота нікотинова	і печінки, дерматити, ураження периферійних нервів, інфекційні захворювання, спазми судин кінцівок, головного мозку, як гіполіпідемічний засіб при атеросклерозі.
В ₆ / Піридоксин, піридоксаль- фосфат	Профілактика та лікування гіповітамінозу В ₆ , токсикози вагітних, анемії, захворювання нервової системи, печінки, шкіри.
В _с , В ₉ , В ₁₀ / Кислота фолієва	Профілактика та лікування гіповітамінозу В _с , для стимуляції кровотворення, при порушенні функції кишківника.
В ₁₂ / Ціаноко- баламін, окси- кобаламін, ко- бамамід, сіре- пар, вітогепат	Профілактика та лікування гіповітамінозу В ₁₂ , хвороба Аддісона-Бірмера та інша анемії, неврологічні розлади, захворювання ЦНС, гепатити та цирози, дистрофічні стани.
С / Кислота аскорбінова	Профілактика та лікування гіповітамінозу С, стимуляція кровотворення (у комплексі з В _с , В ₁₂ і препаратами заліза) та регенеративних процесів сполучної тканини, як капіляроукріплюючий засіб при інфекційних захворюваннях; для зменшення геморагічних проявів променевої хвороби та стимуляції кровотворення; надмірна фізична та розумова праця, вагітність, лактація.
Р /Кверцетин, рутин, венорутон	Профілактика та лікування гіповітамінозу Р, захворювання, що супроводжуються підвищеною проникністю судин і крововиливами; профілактика ускладнень при застосуванні антикоагулянтів непрямої дії, лікування варикозно розширених вен.
А / Ретинолу ацетат, ретино- лу пальмітат	Профілактика та лікування гіповітамінозу А, захворювання очей, шкіри, у комплексній терапії рахіту, гіпотрофії, хронічних бронхо-легеневих захворювань, ерозивно-виразкових захворювань травного тракту

Д / Відеїн, ергокальциферол	Профілактика та лікування рахіту, захворювань кісток, викликаних порушенням обміну кальцію
Е / α - Токоферолу ацетат	Профілактика та лікування гіповітамінозу Е, м'язові дистрофії, порушення репродуктивної функції в жінок і чоловіків, гемолітична анемія в новонароджених, захворювання шкіри
К / Вікасол	Профілактика та лікування гіповітамінозу К, патологічні стани, що супроводжуються гіпопротромбінемією

Комбіноване застосування **полівітамінних комплексів** часто є значно ефективнішим порівняно з введенням одного вітаміну. Накопичені дослідниками знання у взаємодії вітамінів дозволяють уникнути антагонізму вітамінів і посилити їх синергізм. Часто до складу полівітамінних комплексів включають макроелементи – кальцій, магній, фосфор та мікроелементи – залізо, мідь, йод, селен, хром, цинк і марганець. Такі комплекси можуть бути вузької, «спрямованої» дії, тобто використовуватися для корекції якогось конкретного стану (наприклад, нормалізації мінерального обміну), інші – призначатися для певних вікових груп (дітей, людей похилого віку) чи категорій населення (вагітних жінок, спортсменів), або бути універсальними. Фармацевтичною промисловістю України виготовляються наступні полівітамінні комплекси – Аевіт, Бонавіт, Віта-Лайф, Вітанейрон, Квадевіт. Ревіт, Ундевіт тощо.

Підвищення вітамінної цінності харчових продуктів – одна з важливих проблем харчової промисловості; вона може бути вирішена їх вітамінізацією, тобто внесенням вітамінів у харчовий продукт чи їжу. У нашій країні здійснюють вітамінізацію продуктів масового споживання: пшеничного борошна вищого та першого ґатунку – вітамінами групи В та РР, маргарини бутербродних сортів – вітаміном А, молока, фруктових соків – аскорбіновою кислотою тощо.

Провітаміни та антивітаміни

Деякі вітаміни надходять в організм людини з їжею у вигляді попередників – **провітамінів**, які в тканинах перетворюються на біологічно активні форми

$$\text{H}_2\text{C} \quad \text{CH} \quad \text{CH}$$

β-Каротин

β -Каротин + 2 НАДН₂ (НАДФН₂) $\leftrightarrow$ 2 Транс-ретинол + НАД⁺ (НАДФ)

Одночасне вживання з їжею антиоксидантів, які запобігатимуть окисненню каротину, а також вітаміну В₁₂, який посилюватиме активність каротиндіоксигенази, збільшує кількість молекул каротину, який розщеплюється по центру, внаслідок чого ефективність синтезу вітаміну А зростає в 1,5 – 2 рази.

Антивітаміни – речовини різноманітної хімічної природи, що обмежують використання вітамінів в організмі та виявляють протилежну їм дію. Антивітаміни поділяють на дві групи

114

Другі відрізняються за структурою від вітамінів, модифікують їх хімічну природу, перешкоджають всмоктуванню, транспортуванню та пригнічують їх біологічну дію. До них відносять, наприклад, фермент тіаміназу I та II, яка руйнує молекулу тіаміну, аскорбаоксидазу – яка руйнує аскорбінову кислоту, білок авідин, який зв'язує та інактивує біотин тощо. Більшість цих антивітамінів використовують у медичній практиці строго направлено на певні біохімічні та фізіологічні процеси: варфарин і дикумарол (антагоністи вітаміну K) використовують для лікування тромбозів; 4-аміноптерин (антагоніст фолієвої кислоти) – для лікування онкологічних захворювань. Добре вивченими антивітамінами фолієвої кислоти є також аметоптерин, вітаміну B₁₂ – похідні 2-амінометилпропанол-B₁₂, ПАБК – сульфаніламідні препарати, їх широко застосовують як протипухлинні та антибактеріальні засоби, оскільки вони гальмують синтез білка та нуклеїнових кислот у клітинах.

Завдання для самоперевірки

1. Дайте визначення вітамінів та їх класифікацію.
2. Назвіть водорозчинні вітаміни, охарактеризуйте їх біологічну дію, зміни в організмі при гіповітамінозах.
3. Назвіть жиророзчинні вітаміни, охарактеризуйте їх біологічну дію та зміни в організмі при їх недостатності та надлишку.
4. Наведіть приклади водо- та жиророзчинних вітаміноподібних сполук.
5. Наведіть приклади застосування вітамінів у медичній практиці.
6. Які типи взаємодії вітамінів ви знаєте, охарактеризуйте їх.
7. Дайте визначення антивітамінів, наведіть приклади їх застосування в медицині.

Тестові завдання

1. Хворий скаржиться на поганий зір в темряві, погану адаптацію при переході зі світлого приміщення в темне. Який вітамін доцільно призначити при цьому гіповітамінозі?
 - A. Вітамін К
 - B. Вітамін D
 - C. Вітамін А*
 - D. Вітамін F
 - E. Вітамін E

2. У хворої дитини спостерігається великий живіт, викривлення нижніх кінцівок, велика голова, слабкість. Недолік якого харчового фактора може викликати даний стан?
 - A. Заліза
 - B. Вітаміну А
 - C. Ліпідів
 - D. Вітаміну D*
 - E. Вуглеводів

3. Біохімічна функція водорозчинних вітамінів залежить від їх здатності перетворюватися в коферментні форми. У яку коферментну форму перетворюється вітамін В₂ (рибофлавін)?
 - A. ТДФ (тиаміндифосфат)
 - B. НАД⁺ (нікотинамідаденіндинуклеотид)
 - C. ТМФ (тіамінмонофосфат)
 - D. ФМН (флавінмононуклеотид)*
 - E. ПАЛФ (піридоксальфосфат)

4. Вітаміни при їх одночасному застосуванні можуть підсилювати дію один одного. Який з вітамінів потенціює антигіалуронідазну активність вітаміну Р?
- A. Вітамін С*
 - B. Вітамін В2
 - C. Вітамін D
 - D. Вітамін В1
 - E. Вітамін А
5. Пацієнт скаржиться на відсутність апетиту, нудоту, біль в області живота, поноси, головний біль, порушення пам'яті. Спостерігається дерматит в області шиї й обличчя. Недостатність якого вітаміну має місце?
- A. Вітаміну В3*
 - B. Вітаміну В6
 - C. Вітаміну В5
 - D. Вітаміну В1
 - E. Вітаміну В2
6. У хворого цирозом печінки відзначається погіршення зору в сутінках. Яка причина найбільш імовірна?
- A. Порушення синтезу родопсину
 - B. Надмірне надходження вітаміну А з продуктами харчування
 - C. Порушення перетворення транс-ретиною в цис-ретиноль
 - D. Порушення всмоктування вітаміну А в кишечнику*
 - E. Недостатнє надходження вітаміну А з продуктами харчування
7. Для формування кісткової системи плода під час внутрішньоутробного розвитку необхідні певні вітаміни. Який з наведених вітамінів бере участь у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну?
- A. Вітамін Е

- B. Вітамін А
- C. Вітамін D*
- D. Вітамін К
- E. Вітамін С

8. В організмі людини більшість вітамінів зазнає певних перетворень. Який вітамін бере участь в утворенні кофериенту ацилювання (КоА)?

- A. Вітамін B5*
- B. Вітамін С
- C. Вітамін А
- D. Вітамін D
- E. Вітамін К

9. У хворого неврастенічний синдром, пронос, дерматит. З недостатністю якого вітаміну це пов'язано?

- A. Вітаміну К
- B. Фолієвої кислоти
- C. Вітаміну B12
- D. Нікотинової кислоти*
- E. Вітаміну D

10. Для формування кісткової системи плоду під час внутрішньоутробного розвитку необхідне надходження вітаміну D. Похідним якої хімічної сполуки є цей вітамін?

- A. Гліцерол
- B. Сфінгозин
- C. Етанол
- D. Інозитол
- E. Холестерол*

11. Амід нікотинової кислоти відіграє важливу роль в обміні речовин. Яке захворювання виникає при його дефіциті?
- A. Рахіт
 - B. Анемія
 - C. Ксерофтальмія
 - D. Пелагра*
 - E. Бері-Бері
12. Для нормального розвитку й функціонування репродуктивної системи у людини необхідний певний вітамін. Укажіть його:
- A. D
 - B. A
 - C. H
 - D. C
 - E. E*
13. Хворому 35-ти років у доопераційний період виписали вікасол (синтетичний аналог вітаміну K). Який механізм антигеморагічної дії цього препарату?
- A. Активація системи комплементу
 - B. Стимуляція синтезу тканинної тромбопластину
 - C. Стимуляція синтезу протромбіну*
 - D. Активація плазминогену
 - E. Активація фактора Хагемана (XII)
14. У хворого 50-ти років у результаті тривалого нераціонального харчування розвився гіповітаміноз C. Зниження активності якого ферменту лежить в основі ураження сполучної тканини при цій патології?
- A. Аланінамінотрансфераза
 - B. Піруваткарбоксилаза

- C. Пролінгідроксилаза*
- D. Триптофангідроксилаза
- E. Глутаміназа

15. Водорозчинні вітаміни в організмі превращаються в коферментні форми.

Коферментної формою якого вітаміну являється тіаміндифосфат (ТДФ)?

- A. B6
- B. B2
- C. B1*
- D. B12
- E. C

16. Біохімічна функція водорозчинних вітамінів залежить від їх здатності перетворюватися в коферментні форми. В яку коферментну форму може перетворюватися вітамін B2 (рибофлавін)?

- A. ФМН (флавінмононуклеотид)*
- B. ТМФ (тіамінмонофосфат)
- C. ТДФ (тіаміндифосфат)
- D. НАД⁺ (нікотинамідаденіндинуклеотид)
- E. ПАЛФ (піридоксальфосфат)

17. 40-річному хворому на туберкульоз легенів призначений ізоніазид.

Недостатність якого вітаміну може розвинути в результаті тривалого прийому даного препарату?

- A. Піридоксину*
- B. Тіаміну
- C. Кобаламіну
- D. Біотину
- E. Фолієвої кислоти

18. У гастроентерологічне відділення поступила дівчинка, при обстеженні якої був виявлений дисбактеріоз кишечника і зниження процесу згортання крові. З нестачею якого вітаміну пов'язане дане порушення?

- A. B1
- B. C
- C. D
- D. A
- E. K*

19. Деякі вітаміни забезпечують стабільність біологічних мембран. Вкажіть один з вітамінів, що має таку дію:

- A. Холекальциферол
- B. Нафтохінон
- C. Пантотенова кислота
- D. Токоферол*
- E. Рибофлавін

20. Хворий страждає тромбофлебітом. Який з вітамінів, що підсилює синтез факторів згортання крові, може провокувати загострення даного захворювання?

- A. K*
- B. C
- C. D
- D. B1
- E. B2

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна

1. 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. - 3-є вид. - Київ : Медицина, 2021. - 544 с.

2. Загальні закономірності обміну речовин. Частина 1. Навчально-методичний посібник для підготовки до практичних занять з біологічної хімії для студентів III медичного факультету спеціальність: 227 «Фізична терапія, ерготерапія» / К. В. Александрова, В. М. Швець, Є. Р. Федотов. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2020.- 161 с.

3. М'язова та сполучна тканини. Навчально-методичний посібник для підготовки до практичних занять з біологічної хімії для студентів III медичного факультету спеціальність: 227 «Фізична терапія, ерготерапія» / К. В. Александрова, В. М. Швець, Є. Р. Федотов. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2020.- 80 с.

4. Біологічна хімія : навчальний посібник для самостійної роботи студентів II курсу III медичного факультету спеціальності 227 «Фізична терапія, ерготерапія» : у 2-х ч. Ч. 1 / К. В. Александрова, В. М. Швець, Д. Г. Іванченко, [та ін.]. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2021. – 157 с.

5. Біологічна хімія : навчальний посібник для самостійної роботи студентів II курсу медичних факультетів спеціальності 227 «Фізична терапія, ерготерапія» : у 2-х ч. Ч. 2 / К. В. Александрова, В. М. Швець, Д. Г. Іванченко, [та ін.]. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2021. – 142 с.

Додаткова

1. Біохімічні показники в нормі і при патології : довід. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків [та ін.]; за ред. О. Я. Склярова. - Київ : Медицина, 2007. - 318 с.

2. Основні класи біомолекул. Навчально-методичний посібник для студентів III медичного факультету спеціальність: 227 «Фізична терапія,

ерготерапія» / К. В. Александрова, Є. Р. Федотов, В. О. Саліонов, О. С. Шкода. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2019.- 79 с.

3. Функціональна біохімія : підруч. для студ. стомат. ф-тів / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 384 с.

4. Лабораторні та семінарські заняття з біологічної хімії [Текст] : Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / Л. М. Вороніна, В. Ф. Десенко, А. Л. Загайко та ін. - Харків : НФАУ, 2004. - 384 с.

5. 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.

6. Білки та ферменти [Електронний ресурс] : зб. задач, вправ та тестових завдань з дисципліни "Біологічна хімія" для самостійної аудиторної та позааудиторної роботи студентів 2 курсу мед. ф-тів спеціальності "Лікувальна справа" / К. В. Александрова, С. В. Левіч, О. Б. Макоїд, Д. М. Сінченко, Є. К. Михальченко. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 89 с. – Електронні текст. данні (1 файл: 1,04 МБ). - Назва з екрану.

Інформаційні ресурси

1. Електронний каталог бібліотеки ЗДМФУ. URL: <http://library.zsmu.edu.ua>

2. Сайт кафедри біологічної хімії ЗДМФУ. URL: <https://biochem.zsmu.zp.ua>

3. Навчальні курси Запорізького державного медичного університету. URL: <https://courses.zsmu.edu.ua>

4. Канал кафедри біологічної хімії ЗДМФУ на YouTube. URL : <https://www.youtube.com/channel/UCUzG8k3l7BKA61F8LDeomvA/>