



*Бібліотека  
студента-медика*

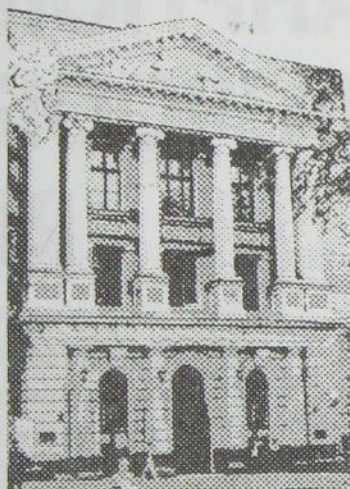
**БІОЛОГІЧНА  
ТА БІООРГАНІЧНА  
ХІМІЯ**



**ОДЕСЬКИЙ  
МЕДУНІВЕРСИТЕТ**

О. О. Митлашкі  
Л. М. ...  
Г. Ф. ...

ОДЕСЬКИЙ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ



Бібліотека  
студентів-медиків

Серія заснована в 1999 р. на честь 100-річчя  
Одеського державного медичного університету  
(1900–2000 рр.)





О. О. Мардашко  
Л. М. Миронович  
Г. Ф. Степанов

# БІОЛОГІЧНА та БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ

*Рекомендовано Міністерством освіти  
і науки України як навчальний посібник  
для студентів вищих  
навчальних закладів*



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2011

УДК 577.1(075-8)-20  
ББК 28.902  
М 25

Серія «Бібліотека студента-медика»  
Заснована в 1999 році

Автори: О. О. Мардашко, Л. М. Миронович, Г. Ф. Степанов

Рецензенти: зав. кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету д-р мед. наук, проф. В. І. Жуков  
професор кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» д-р мед. наук, проф. Л. М. Тарасенко  
зав. кафедри біологічної хімії Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова д-р біол. наук, проф. О. В. Запорожченко

*Рекомендовано Міністерством освіти і науки України як навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів (№ 1.4/18-Г-963 від 06.05.08 р.)*

**Мардашко О. О.**

М 25 Біологічна та біоорганічна хімія : навч. посібник / О. О. Мардашко, Л. М. Миронович, Г. Ф. Степанов. — Одеса : ОНМедУ, 2011. — 236 с. — (Серія «Бібліотека студента-медика»). ISBN 978-966-443-024-8

Навчальний посібник з біологічної та біоорганічної хімії містить стисле викладення усіх розділів дисципліни, дає відповіді на ключові контрольні питання, передбачені Типовою програмою МОЗ України. Він допоможе студентам I і II курсів, які вивчають біоорганічну і біологічну хімію, орієнтуватися у великому обсязі матеріалу, що міститься у підручниках і навчальних посібниках, при самопідготовці з дисципліни, а також студентам III і IV курсів у підготовці до ліцензійного іспиту «Крок-1».

Для студентів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації

УДК 577.1(075-8)-20  
ББК 28.902

© О. О. Мардашко, Л. М. Миронович,  
Г. Ф. Степанов, 2011

© Одеський національний  
медичний університет, 2011

ISBN 978-966-7733-47-6 (серія)  
ISBN 978-966-443-024-8

## Розділ I

# БІОЛОГІЧНО ВАЖЛИВІ КЛАСИ БІОРГАНІЧНИХ СПОЛУК. БІОПОЛІМЕРИ ТА ЇХ СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ





## Глава I. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ БУДОВИ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ БІОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

### 1.1. Класифікація, номенклатура та ізомерія біорганічних сполук. Природа хімічного зв'язку

У класифікації за основу приймають дві найважливіших ознаки: будова вуглецевого скелета і наявність у молекулі функціональних груп (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Функціональні групи та класи

Функціональна група	Клас	Загальна формула класу
-F, -Cl, -Br, -I (Hal) — галогени	Галогенопохідні	R-Hal
-OH — гідроксильна	Спирти, феноли	R-OH
-OR — алкоксильна	Прості ефіри	R-OR
-SH — тіольна	Тіоли (меркаптани)	R-SH
-NH <sub>2</sub> — аміно-	Аміни	R-NH <sub>2</sub>
 — нітро-	Нітросполуки	R-NO <sub>2</sub>
 — карбонільна	Альдегіди, кетони	R-CH=O
 — карбоксильна	Карбонові кислоти	R-CO-R'
 — сульфо-	Сульфо кислоти	R-SO <sub>3</sub> H



Родонаціальна структура — лежить в основі названої сполуки.

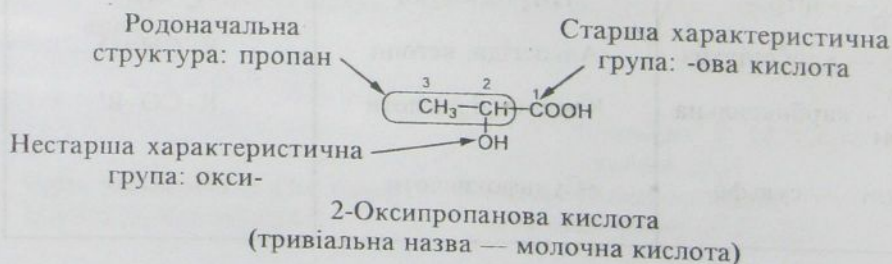
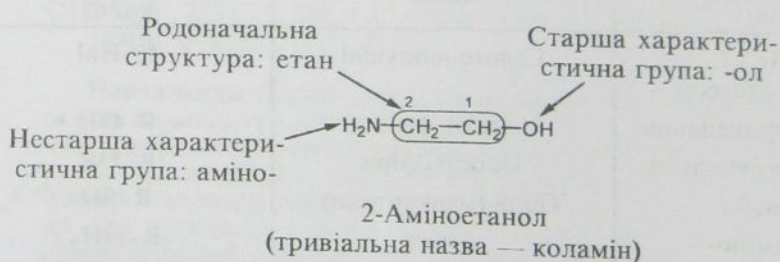
Замісник — атом або група атомів, що заміщають атом Гідрогену в родонаціальній структурі.

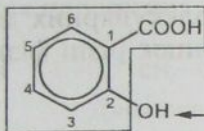
Характеристична група — пов'язана з родонаначальною структурою (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Префікси та суфікси для позначення деяких характеристичних груп

Характеристична група	Префікс	Суфікс
$-(C)OON$	-	-ова кислота
$-COOH$	Карбокси-	-карбонова кислота
$-SO_3H$	Сульфо-	-сульфо кислота
$-(C)H=O$	Окси-	-аль
$-CH=O$	Форміл-	-карбальдегід
$>C=O$	Оксо-	-он
$-OH$	Гідрокси-	-ол
$-SH$	Меркапто-	-тіол
$-NH_2$	Аміно-	-амін
$-NO_2$	Нітро-	-
$-OR$	Алкокси-	-
F, Cl, Br, I (Hal)	Фтор-, хлор-, бром-, йод- (галоген-)	-

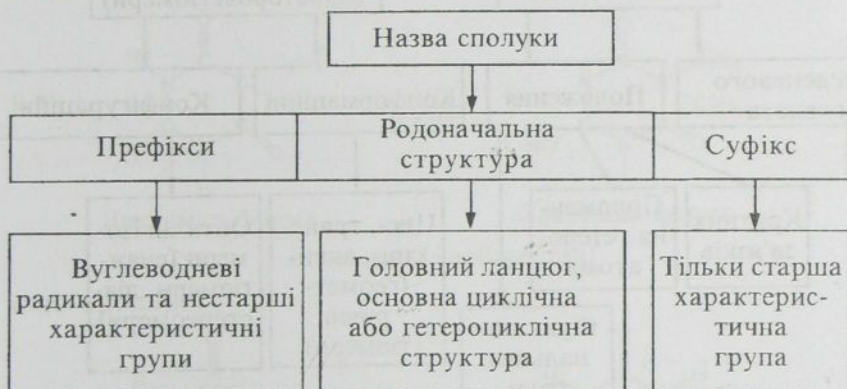




Родоначальна структура із старшою характеристичною групою: бензенова кислота

Нестарша характеристична група

2-Оксибензенова кислота (тривіальна назва — саліцилова кислота)

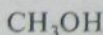
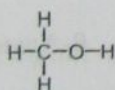


### Теорія будови органічних сполук

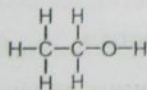
*Основні положення теорії будови органічних сполук:*

- 1) атоми в молекулах з'єднані хімічними зв'язками відповідно до їх валентності;
- 2) атоми з'єднуються між собою у певній послідовності;
- 3) властивості сполук залежать не тільки від числа та природи атомів, що входять до їх складу, але й від хімічної будови молекул;
- 4) у молекулах існує взаємний вплив атомів як зв'язаних один з одним, так і безпосередньо не зв'язаних;
- 5) хімічну будову речовини можна визначити за її хімічними перетвореннями і за будовою речовини можна характеризувати її властивості.

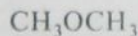
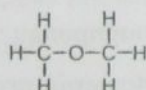
*Структурна формула* — зображення послідовності зв'язку атомів у молекулі.



Метиловий спирт  
(скорочено метанол)



Етиловий спирт  
(т. кип. — 78 °С)



Диметиловий ефір  
(т. кип. — 24 °С)

Ізомери — хімічні сполуки ідентичних молекулярних мас й однакового складу, але різної будови, що спричинює різні фізико-хімічні властивості (рис. 1.1).

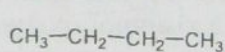


Рис. 1.1. Класифікація ізомерів

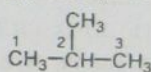
— *структурні* — ізомери з різним порядком сполучення атомів;  
 — *просторові ізомери* відрізняються положенням атомів у просторі при однаковому порядку їх сполучення.

Серед структурних ізомерів виділяють:

1. *Ізомерія ланцюга (вуглецевого скелета)*, якщо  $n \geq 4$ :



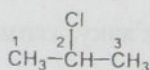
н-Бутан



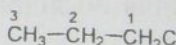
2-Метилпропан

2. *Ізомерія положення:*

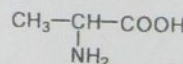
а) ізомерія положення функціональних груп



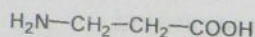
2-Хлорпропан



1-Хлорпропан

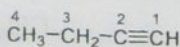


$\alpha$ -Аланін

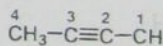


$\beta$ -Аланін

б) ізомерія положення кратних зв'язків



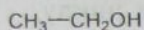
Бутин-1



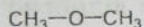
Бутин-2



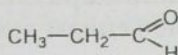
в) ізомерія положення гетероатомів в ланцюзі:



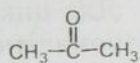
Етанол  
(спирт)



Диметилловий ефір  
(простий ефір)



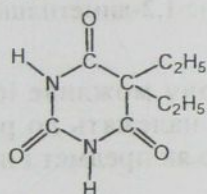
Пропаналь  
(альдегід)



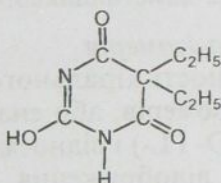
Пропанол  
(кетон)

### Прототропна таутомерія

а) лактам-лактимна:



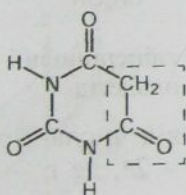
Лактамна форма



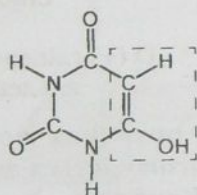
Лактимна форма

Люмінал (фенобарбітал)

б) кето-енольна:



Кето-форма



Енольна форма

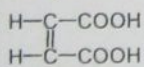
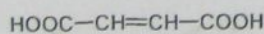
Барбітурова кислота

**Стереοізомерія** поділяється на *конфігураційну* та *конформаційну* ізомерію.

1. Конфігураційна ізомерія поділяється на *геометричну* (цис-, транс-) та *оптичну* ізомерію.

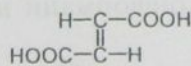
*Цис-, транс-ізомерія*

Бутендіова кислота відома у двох формах *цис-* та *транс-*



цис-форма

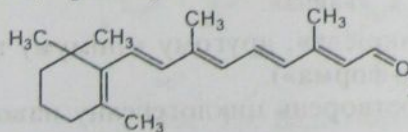
Малеїнова кислота



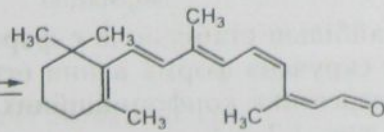
транс-форма

Фумарова кислота

*Цис-, транс-фотоізомерія* лежить в основі фоторецепції.

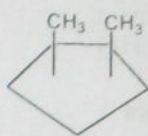


Транс-ретиналь

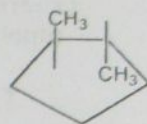


Цис-ретиналь

Для циклоалканів характерна просторова ізомерія, пов'язана з різноманітним положенням замісників відносно площини циклу.



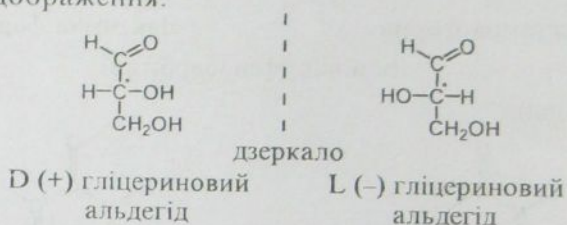
Цис-1,2-диметилциклогексан



Транс-1,2-диметилциклогексан

### Оптична ізомерія

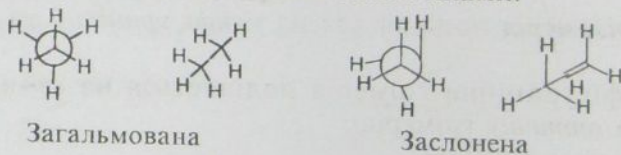
За наявності хірального атома карбону можливе існування двох оптичних ізомерів, або енантіомерів, що належать до різних генетичних рядів (D- і L-) і відносяться між собою як предмет і несумісне з ним дзеркальне відображення.



Кількість оптичних ізомерів залежить від числа хіральних атомів Карбону і визначається за формулою:  $X = 2^n$ , де  $n$  — число хіральних атомів Карбону.

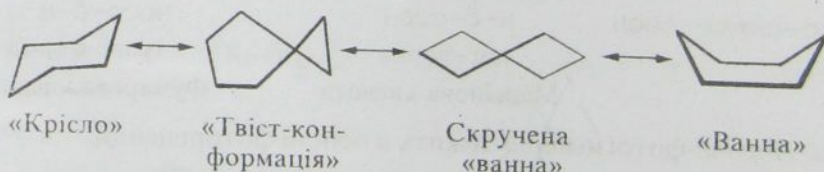
### 2. Конформаційна ізомерія

$\alpha$ -Зв'язок допускає вільне обертання атомів навколо зв'язку, яке, однак, може гальмуватися об'ємними замісниками.



### Конформації етану

### Конформації циклогексану



Найбільш стабільною є форма «крісла», другому мінімуму відповідає скручена форма ванни («твіст-форма»).

Енергетика конформаційних перетворень циклогексану наводить на рис. 1.2–1.4.

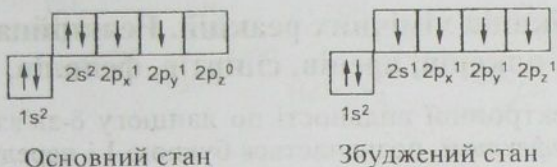


Рис. 1.2. Електронна структура атома Карбону в органічних сполуках

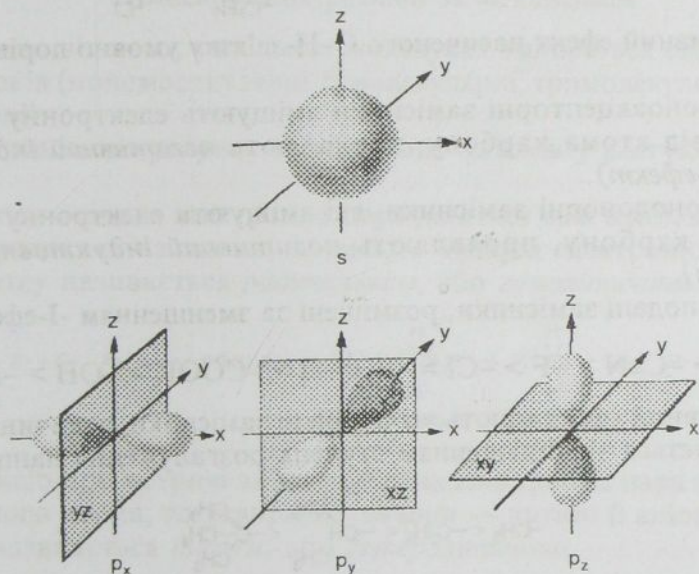


Рис. 1.3. Атомні  $s$ - і  $p$ -орбіталі

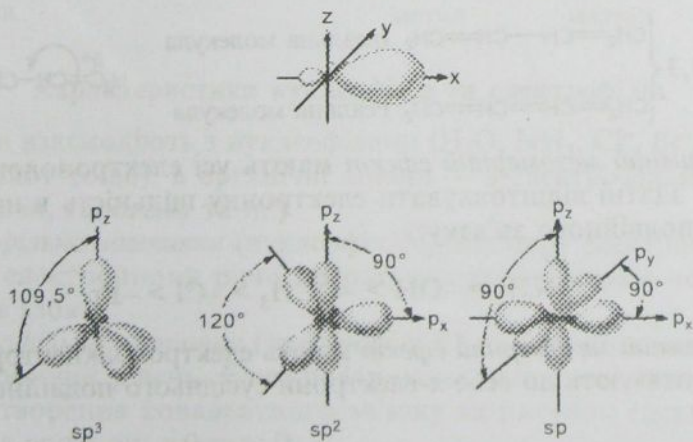
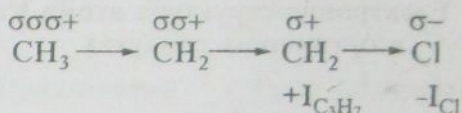


Рис. 1.4. Види гібридизації атома Карбону



## 1.2. Класифікація хімічних реакцій. Реакційна здатність алканів, алкенів, аренів, спиртів, фенолів, амінів

Зміщення електронної щільності по ланцюгу δ-зв'язку називається *індуктивним ефектом*, позначається буквою I і передається по ланцюгу зі загасанням.

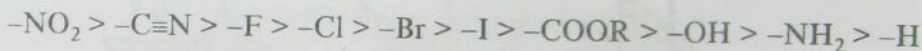


Індуктивний ефект насиченого C–H-зв'язку умовно дорівнює нулю (I = 0).

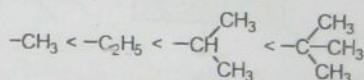
Електроноакцепторні замісники зміщують електронну щільність σ-зв'язку від атома карбону, проявляють *негативний індуктивний ефект (-I-ефект)*.

Електронодонорні замісники, які зміщують електронну щільність до атома карбону, проявляють *позитивний індуктивний ефект (+I-ефект)*.

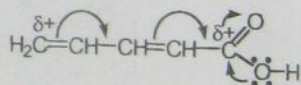
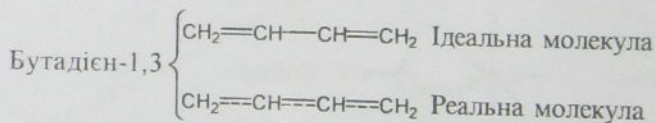
Нижче подані замісники, розміщені за зменшенням -I-ефекту:



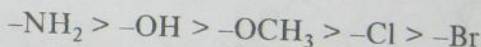
Позитивний ефект мають усі алкільні замісники, величина +I-ефекту збільшується зі збільшенням ступеня розгалуження ланцюга:



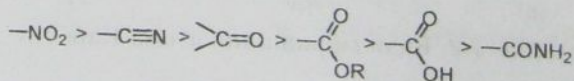
*Спряження, або мезомерія*, — вирівнювання зв'язків і зарядів у реальній молекулі порівняно з ідеальною.

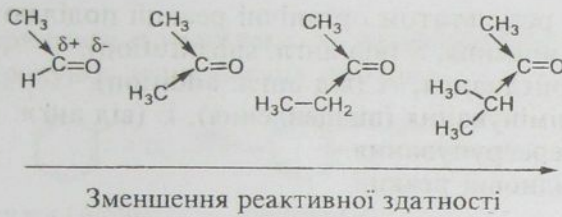


*Позитивний мезомерний ефект* мають усі електронодонорні замісники, які здатні відштовхувати електронну щільність в напрямку сусіднього подвійного зв'язку:



*Негативний мезомерний ефект* мають електроноакцепторні замісники, які притягують до себе π-електрони сусіднього подвійного зв'язку.



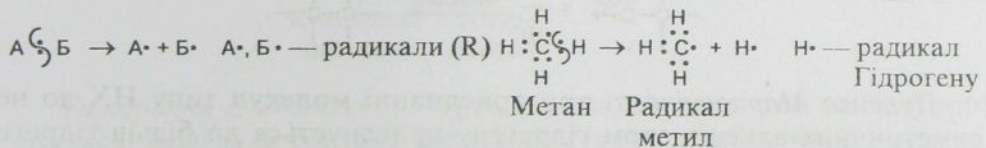


## Класифікація реакцій за спрямованістю та результатом. Класифікація реакцій за механізмом

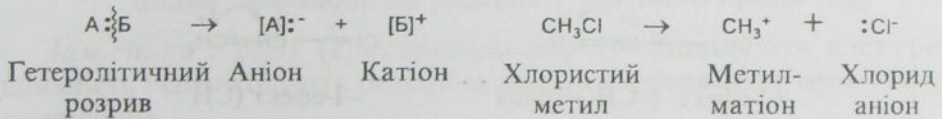
Залежно від того, у скількох молекулах змінюється стан ковалентних зв'язків (мономолекулярні, бімолекулярні, тримолекулярні, полімолекулярні).

За механізмом розриву ковалентних зв'язків у реагуючих молекулах.

1. Якщо спільна електронна пара ділиться між атомами, що утворюють радикали-частинки, що мають непарні електрони. Такий розрив зв'язку називається *радикальним*, або *гомолітичним*.



2. Якщо при розриві зв'язку спільна електронна пара залишається біля одного атома, то утворюються іони — катіон й аніон. Такий механізм називається *іонним*, або *гетеролітичним*.



### Характеристика нуклеofilів та електроfilів

Катіони взаємодіють з нуклеофілами ( $H_2O$ ,  $NH_3$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  та інші аніони кислот тощо), а органічні аніони — з електрофілами ( $H^+$ , катіони металів, галогени та ін.)

*Нуклеофільна частинка* (нуклеофіл, N) має пару електронів на зовнішньому електронному рівні, за рахунок якої утворює новий ковалентний зв'язок.

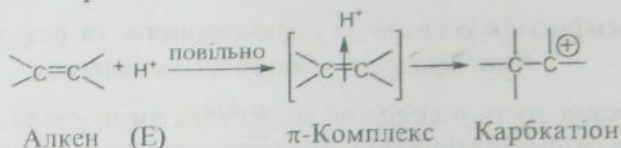
*Електрофільна частинка* (електрофіл, E) має незаповнений валентний електронний рівень. Електрофіл надає заповнені вакантні орбіталі для утворення ковалентного зв'язку за рахунок електронів тієї частинки, з якою він взаємодіє.



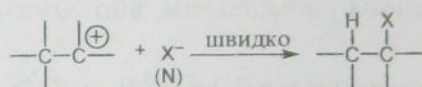
За кінцевим результатом органічні реакції поділяються на такі:

1. Реакції заміщення, S (від англ. substitution).
2. Реакції приєднання, A (від англ. addition).
3. Реакції елімінування (відщеплення), E (від англ. elimination).
4. Реакції перегрупування.
5. Окисно-відновні реакції.

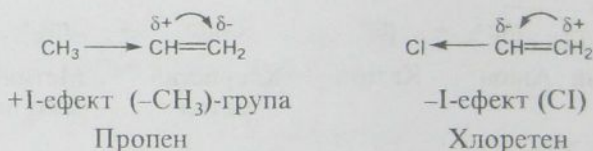
Електрофільне приєднання до ненасичених сполук ( $A_E$ ):



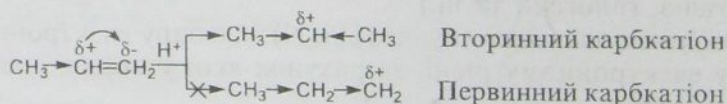
На першій стадії утворюється ковалентний зв'язок між протоном та одним із атомів карбону подвійного зв'язку, який отримує позитивний заряд, і уся частинка стає карбокатионом. На другій стадії процесу карбокатион взаємодіє з аніоном  $x^-$  і утворює з ним  $\sigma$ -зв'язок за рахунок пари електронів аніона.



*Правило Марковнікова:* при приєднанні молекул типу  $HX$  до несиметричних алкенів атом гідрогену приєднується до більш гідрогенованого атома карбону подвійного зв'язку. У статичному, тобто нереагуючому, стані у несиметричному алкені під впливом замісника електронна щільність зміщується до одного з атомів Карбону:



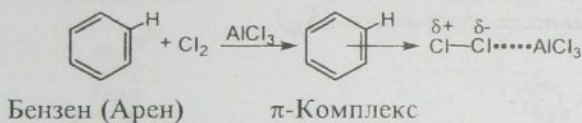
У динамічному стані, тобто у процесі реакції, із двох можливих карбокатионів отримуватиметься більш стійкий *вторинний карбокатион*.



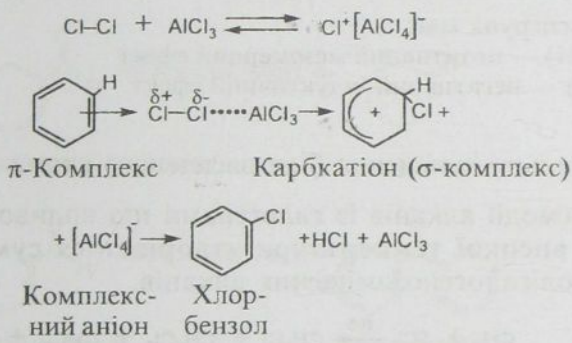
*Електрофільне заміщення в ароматичних сполуках ( $S_E$ ).* Арсени вступають в іонні реакції, які протікають за механізмом електрофільного заміщення, що позначається символом  $S_E$  (від англ. substitution electrophilic). Реакція починається з виникнення  $\pi$ -комплексу, із яко-



го потім утворюється  $\sigma$ -комплекс, та завершується стабілізацією  $\sigma$ -комплексу за рахунок відщеплення протона.



Роль каталізатора ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ) полягає у поляризації нейтральної молекули галогену з утворенням із неї електрофільної частинки:

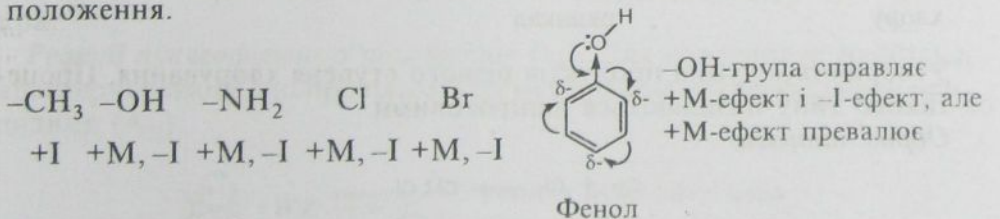


**Утворення  $\sigma$ -комплексу.** Ароматична система при цьому порушується, молекула бензолу перетворюється в карбокатион.

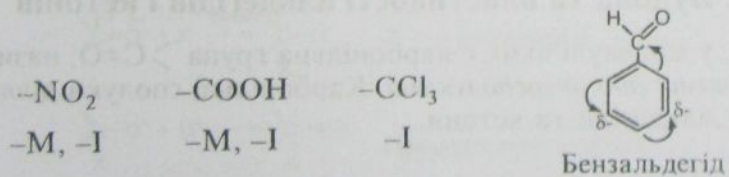
**Відщеплення протона.** При цьому два електрони повертаються у  $\pi$ -систему, тим самим відновлюється ароматичність.

### Вплив замісників на реакційну здатність аренів ( $S_E$ )

**Замісники I роду** (електронодонорні) збільшують електронну щільність і спрямовують реакції заміщення переважно в *орто*- та *пара*-положення.

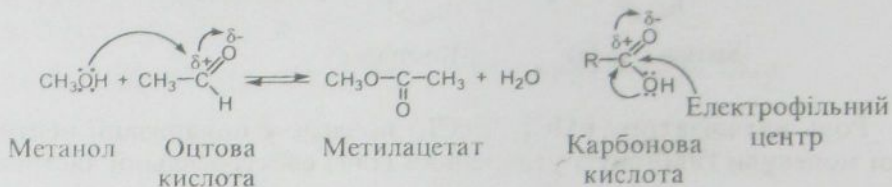


**Замісники II роду** (електроноакцепторні) спрямовують заміщення переважно в *мета*-положення. До них належать:



## Нуклеофільне заміщення біля насиченого атома Карбону ( $S_N$ )

Взаємодія спиртів з карбоновими кислотами відбувається за механізмом нуклеофільного заміщення ( $S_N$ ).



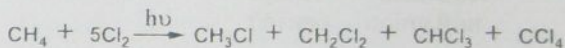
Гідроксигрупа має:

+M(OH) — позитивний мезомерний ефект

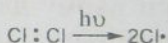
-I(OH) — негативний індуктивний ефект

## Радикальне заміщення біля насиченого атома Карбону ( $S_R$ )

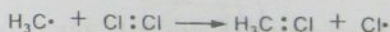
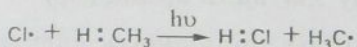
При взаємодії алканів із галогенами під впливом УФ-випромінювання або високої температури утворюється суміш продуктів від моно- до полігалогенозаміщених алканів.



*Ініціювання.* На цій стадії відбувається розпад молекули хлору на два вільних радикали:



*Ріст ланцюга.*



Радикал Метан хлору

Метил-радикал

Хлорметан

Утворюється суміш продуктів різного ступеня хлорування. Процеси такого типу називаються ланцюговими.

*Обрив ланцюга.*



## 1.3. Будова та властивості альдегідів і кетонів

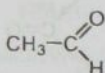
Сполуки, у молекулі яких є карбонільна група  $>\text{C}=\text{O}$ , називаються карбонільними, або оксосполуками. Карбонільні сполуки діляться на дві групи — альдегіди та кетони.

## ОКСОСПОЛУКИ

Альдегіди

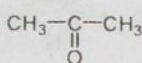


Кетони

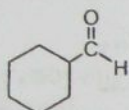


Ацетальдегід

← Аліфатичні →



Ацетон

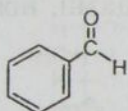


Циклогексанкарбальдегід

← Аліциклічні →

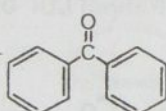


Циклогексанон



Бензальдегід

← Ароматичні →

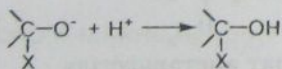
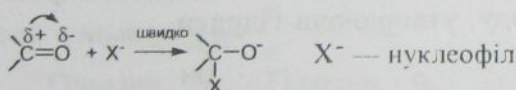
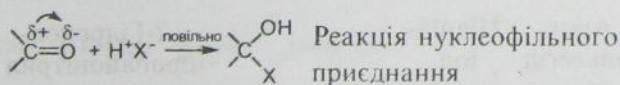


Бензофенол

В аліфатичних альдегідах альдегідна група позначається суфіксом -аль. У аліциклічних альдегідах — від карбоциклу з суфіксом -карбальдегід, а в ароматичних альдегідах — від родонаочної структури ряду — бензальдегіду.

Назви аліфатичним кетонам дають, взявши за основу головний вуглецевий ланцюг, до складу якого входить атом Карбону кетонної групи, з додаванням суфікса -он. Для назви кетонів, особливо ароматичних, використовується радикально-функціональна номенклатура.

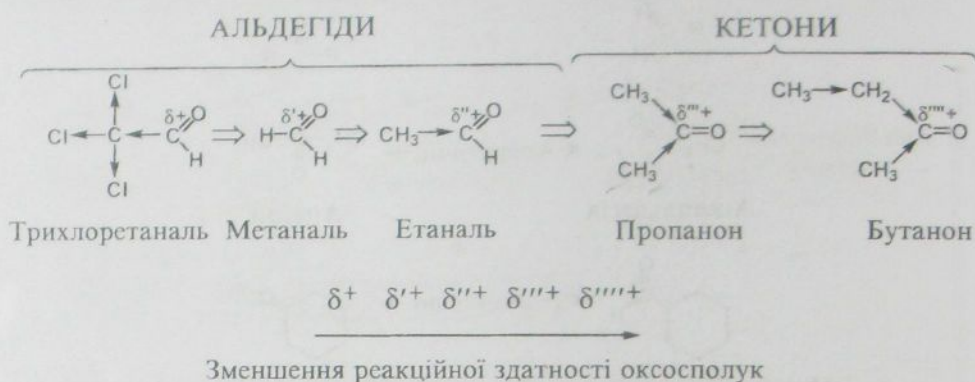
*Реакції нуклеофільного присєднання ( $a_n$ ).* Для оксосполук найбільш характерні реакції, що протікають за механізмом нуклеофільного присєднання ( $A_N$ ):



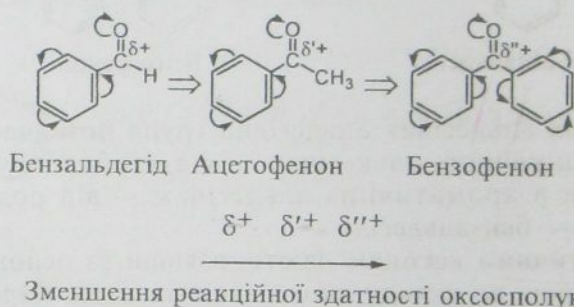
Продукт присєднання



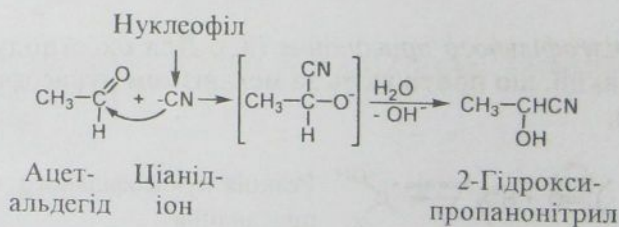
Електроноакцепторні замісники підсилюють електрофільність карбонільного атома Карбону і підвищують реакційну здатність оксосполуки. Електронодонорні замісники, навпаки, знижують її.



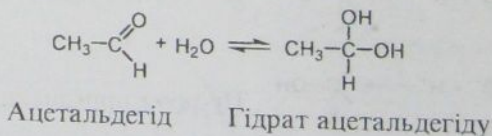
Ароматичні альдегіди більш реакційноздатні, ніж змішані й ароматичні кетони.



*Взаємодія із ціанідами металів.*



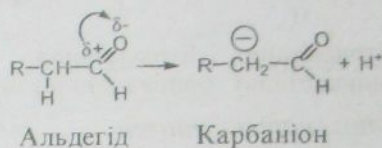
*Взаємодія з водою.* Альдегіди і значно меншою мірою кетони зворотно приєднують воду, утворюючи гідрати.



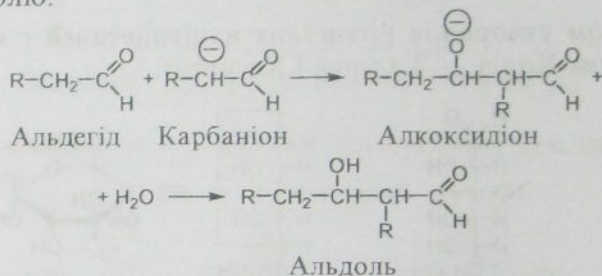


Відновлення оксосполук. Альдегіди відновлюються в первинні спирти, а кетони — у вторинні.

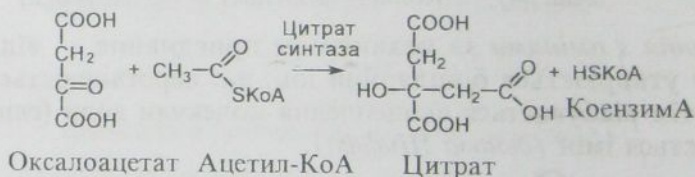
### Реакції альдольно-кротонової конденсації



Аніон є сильним нуклеофілом і реагує із другою молекулою карбонільної сполуки за механізмом нуклеофільного присєднання з утворенням альдолу:



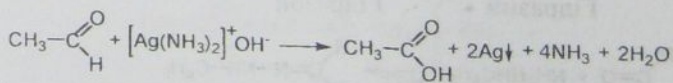
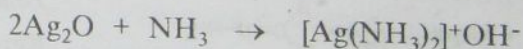
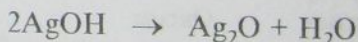
В організмі альдольна конденсація оксалоацетату та ацетил-КоА в циклі Кребса приводить до утворення лимонної кислоти (цитрату).



### Окиснення альдегідів і кетонів.

#### Якісні реакції на виявлення альдегідної групи

Однією з реакцій для виявлення альдегідної групи є реакція «срібного дзеркала» — окиснювання альдегіду оксидом срібла.

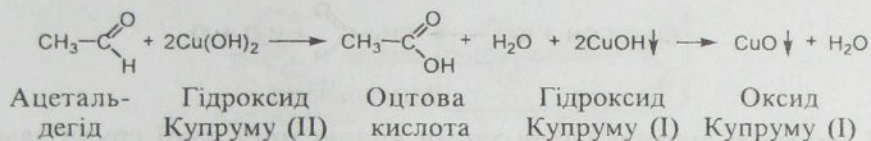


Ацетальдегід

Оцтова кислота



Інша якісна реакція на альдегіди полягає в окиснюванні їх гідроксидом міді (II) (реактив Фелінга).

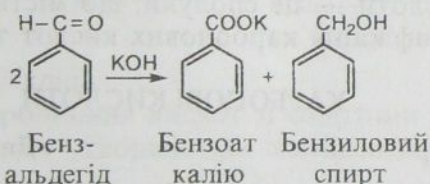


Кетони до дії цих окисників інертні. Не окиснюються вони і киснем.

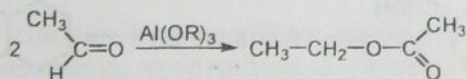
*Аналітичні реакції* для виявлення наявності глюкози ґрунтуються на здатності глюкози відновлювати в лужному середовищі при нагріванні оксиди срібла та міді:

1. Реактив Фелінга — іон  $\text{Cu}^{2+}$ , стабілізований тартрат-аніоном.
2. Реактив Толенса — аміачний розчин  $\text{Ag}_2\text{O}$ .
3. Реактив Троммера —  $\text{Cu}(\text{OH})_2$ .

*Реакція диспропорціонування (дисмутації, Канніццаро)*. З альдегідами під дією лугів відбувається окисно-відновне диспропорціонування до відповідних спирту та карбонової кислоти (у вигляді солі), наприклад:

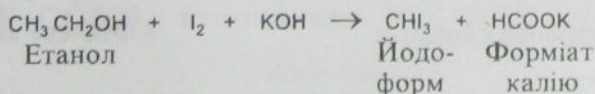


Реакцію складноефірної конденсації вперше спостерігав Канніццаро у 1853 р.

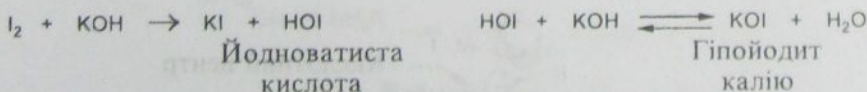


Етиловий ефір оцтової кислоти

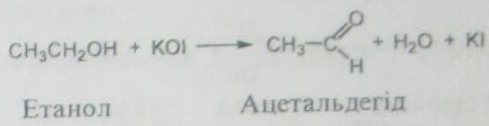
*Галоформні реакції*. Тригалогенопохідні метану  $\text{CHNa}_3$  (хлороформ, йодоформ і бромформ) дістають дією вільних галогенів на етанол у лужному середовищі.



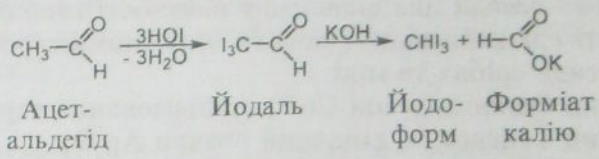
Реакція протікає у кілька стадій.



Гіпойодити є сильними окисниками і окиснюють етанол до ацетальдегіду.



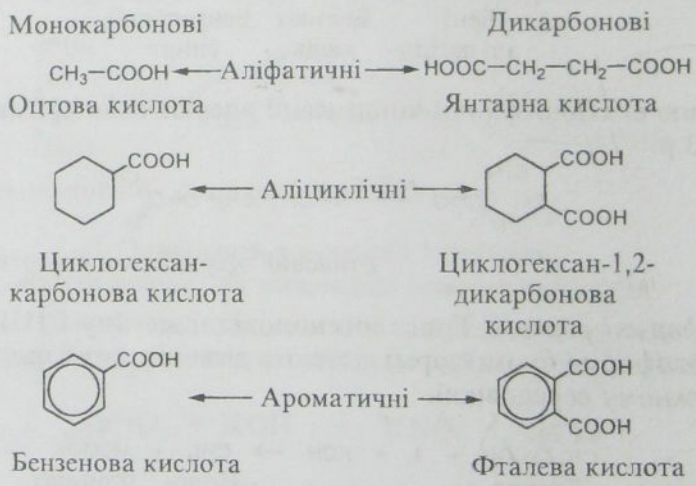
У молекулі ацетальдегіду атоми водню метильної групи заміщаються на йод з утворенням трийодацетальдегіду (йодалью). Під дією лугу йодаль легко перетворюється в йодоформ і сіль мурашиної кислоти (форміат).



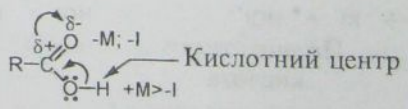
### 1.4. Структура, властивості та біологічне значення карбонових кислот

Карбонові кислоти — це сполуки, що містять карбоксильну групу -COOH. Класифікація карбонових кислот така:

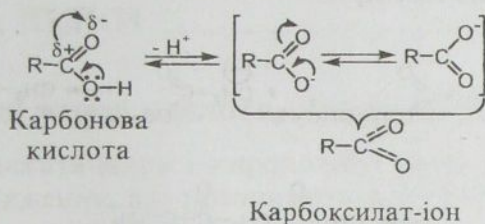
#### КАРБОНОВІ КИСЛОТИ



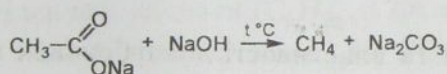
#### 1. Кислотні властивості карбонових кислот



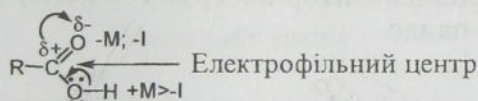
Карбонові кислоти значно перевищують за кислотністю спирти та феноли.



## 2. Декарбоксилування карбонових кислот

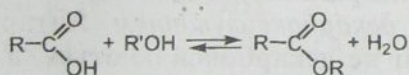


## 3. Реакції нуклеофільного заміщення з утворенням ефірів, амідів кислот, ангідридів кислот ( $S_N$ )

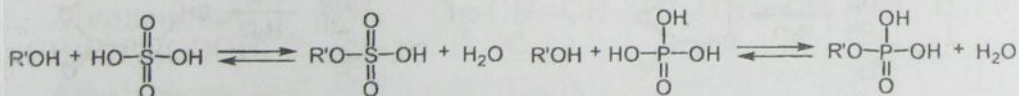


## 4. Реакція етерифікації

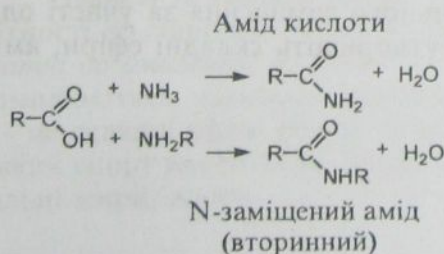
При взаємодії карбонових кислот зі спиртами у присутності сильних мінеральних кислот утворюються складні ефіри.



Складний ефір утворюється не тільки зі спирту та карбонової кислоти, але й між спиртом та неорганічною кислотою ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ).

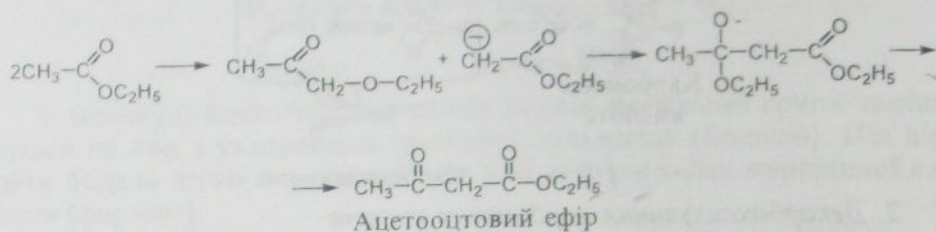


Аміди — похідні карбонових кислот, в яких гідроксильна група заміщена на аміногрупу. Залежно від ступеня заміщення можуть бути первинними  $\text{R}-\text{CONH}_2$ , вторинними  $\text{RCONHR}'$  та третинними  $\text{RCO NR}'\text{R}''$ .



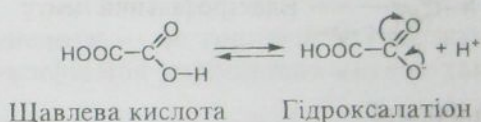


Конденсація Кляйзена характерна для похідних карбонових кислот складних ефірів і тіоефірів:

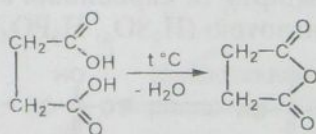


### Будова та властивості дикарбонових кислот

**Кислотні властивості.** Порівняно з монокарбоновими кислотами дикарбонові кислоти мають більш сильні кислотні властивості. По мірі віддалення електроноакцепторних груп (-COOH) одна від одної, сила кислоти помітно падає.

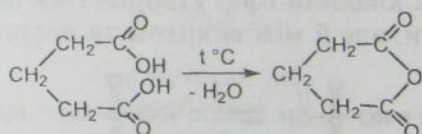


**Специфічні реакції дикарбонових кислот.** Малонова та щавлева кислоти здатні при нагріванні відщеплювати оксид карбону (IV), цей процес називається *декарбоксилуванням*. Янтарна та глутарова кислоти при нагріванні не декарбоксилуються, а втрачають молекулу води з утворенням *циклічних ангідридів*.



Янтарна кислота

Янтарний ангідрид



Глутарова кислота

Глутаровий ангідрид

**Реакції нуклеофільного заміщення.** Дикарбонові кислоти вступають у реакції нуклеофільного заміщення за участі однієї або двох функціональних груп і утворюють складні ефіри, аміди, хлорангідриди, тіоефіри.

## Глава 2. ВИЩІ ЖИРНІ КИСЛОТИ. ЛПІДИ. ФОСФОЛПІДИ. $\alpha$ -АМІНОКИСЛОТИ, ПЕПТИДИ, БІЛКИ

### 2.1. Вищі жирні кислоти. Ліпіди. Фосфоліпіди

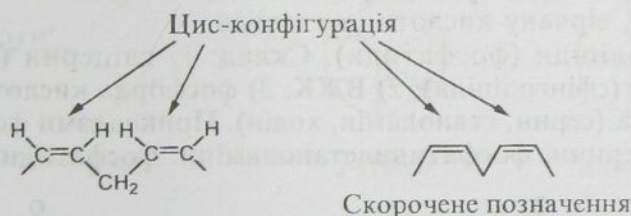
До ліпідів належать жири і жироподібні речовини рослинного та тваринного походження, які розчиняються у хлороформі, ефірі або інших органічних неполярних розчинниках.

Карбонові кислоти входять до складу ліпідів у вигляді складних ефірів або амідів. Насичені кислоти ( $C_nH_{2n+1}COOH$ ):

Пальмітинова —  $CH_3(CH_2)_{14}COOH$ ;  $C_{15}H_{31}COOH$ ; ( $C_{16:0}$ ).

Стеаринова —  $CH_3(CH_2)_{16}COOH$ ;  $C_{17}H_{35}COOH$ ; ( $C_{18:0}$ ).

Ненасичені кислоти містять один або кілька подвійних зв'язків, які мають цис-конфігурацію.



Моноєнові кислоти ( $C_nH_{2n-1}COOH$ ).

Олеїнова —  $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$ ;  $C_{17}H_{33}COOH$ ; ( $C_{18:1}$ ).

Полієнові кислоти ( $C_nH_{2n-3(5,7)}COOH$ ).

Лінолева —  $CH_3(CH_2)_4CH=CH-CH_2-CH=CH_2(CH_2)_7COOH$ ;  $C_{17}H_{31}COOH$ ; ( $C_{18:2}$ ).

Ліноленова —  $CH_3-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH(CH_2)_7COOH$ ;  $C_{17}H_{29}COOH$ ; ( $C_{18:3}$ ).

Арахідонова —  $C_{19}H_{31}COOH$ ; ( $C_{20:4}$ ).

Перші дві полієнові кислоти не синтезуються в організмі, а арахідонова синтезується, але в недостатніх кількостях. Тому їх називають незамінними, або есенціальними кислотами.

#### Прості та складні ліпіди

Залежно від здатності до гідролізу ліпіди поділяються так:

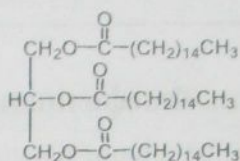
а) ліпіди, що здатні до омилення; б) ліпіди, не здатні до омилення.

До ліпідів, що омилюються, належать прості та складні ліпіди.

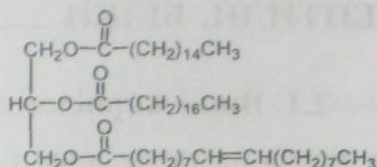
Прості ліпіди — це складні ефіри різних спиртів і жирних кислот. Залежно від того, який спирт входить до складу простих ліпідів, вони діляться на нейтральні жири, воски.



Нейтральні жири, або триацилгліцероли (тригліцериди), — складні ефіри гліцерину та вищих жирних кислот.



Трипальмітоїлгліцерол  
(простий триацил-  
гліцерол)

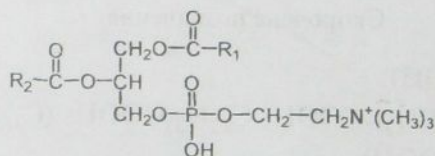


1-Пальмітоїл-2-стеароїл-  
3-олеїлгліцерол  
(змішаний триацилгліцерол)

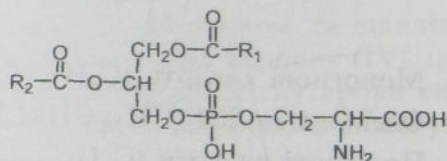
Воски — складні ефіри вищих ациклічних (рідше циклічних) одно- або двоатомних спиртів і вищих жирних кислот (ВЖК). Ланолін — ефір холестерину і ВЖК; спермацет — ефір цетилового спирту ( $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{OH}$ ) і пальмітинової кислоти ( $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ ); бджолиний воск — ефір мірицилового спирту ( $\text{C}_{31}\text{H}_{63}\text{OH}$ ) і пальмітинової кислоти.

Складні ліпіди, крім спирту і ВЖК, включають азотисті сполуки, фосфорну, сірчану кислоти, вуглеводи.

Фосфоліпіди (фосфатиди). Склад: 1) гліцерин (гліцериди) або сфінгозин (сфінголіпіди); 2) ВЖК; 3) фосфорна кислота; 4) азотовмісна сполука (серин, етаноламін, холін). Прикладами фосфатидів є фосфатидилсерини, фосфатидилетаноламіни, фосфатидилхоліни:



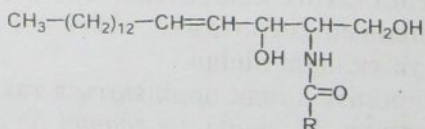
Фосфатидилхолін (лецитин)



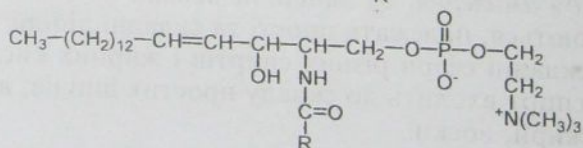
Фосфатидилсерин (серинкефалін)

У молекулах гліцеролфосфоліпідів є кислотний (фосфорна кислота) та основний (аміногрупа) центри, що обумовлює їх амфіфільні (дифільні) властивості, які визначають їх роль у побудові клітинних мембран.

Сфінгофосфоліпіди — складні ефіри багатоатомного аміноспирту сфінгозину та ВЖК, входять до складу мембран, особливо у нервовій тканині.



Церамід (N-ацилсфінгозин)

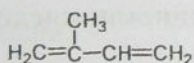


Сфінгомієлін



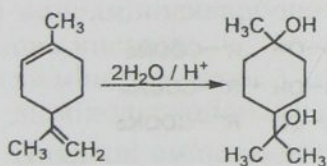
**Гліколіпіди:** 1) сфінгозин; 2) ВЖК; 3) вуглеводний компонент (замість фосфорилхоліну) — галактоза (найчастіше), глюкоза, глюкозамін, галактозамін, нейрамінова, сіалова кислоти. Найпоширеніші гліколіпіди — це цереброзиди та гангліозиди. Цереброзиди в найбільшій кількості містяться у мієліновій оболонці нервів, а гангліозиди — у сірій речовині мозку.

До ліпідів, що не омилюються, належать *стероїди* і *терпени*. Їх молекули складаються з однакових ізопренових п'ятивуглецевих фрагментів:



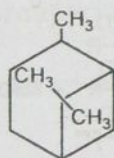
Ізопрен

Терпени — вуглеводні та їх оксигенвмісні похідні, вуглецевий скелет яких побудований з двох, трьох і більше ізопренових структурних одиниць.

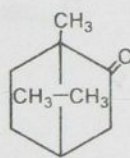


Лімонен

Терпен



$\alpha$ -Пінен



Камфора

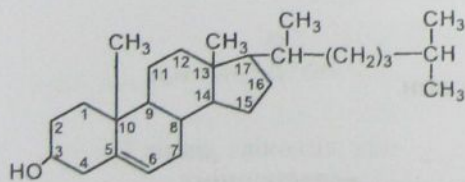
$\alpha$ -Пінен — важлива частина скипидару з хвойних дерев.

Камфора — застосовується в медицині як стимулятор серцевої діяльності.

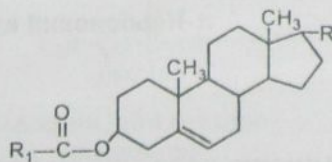
Особливу групу терпенів становлять *каротиноїди* — рослинні пігменти, в молекулах яких міститься багато спряжених подвійних зв'язків ( $\beta$ -каротин).

## Стерини

Найпоширенішим у природі зі стеринів є холестерин (холестерол). Вони можуть утворювати складні ефіри з жирними кислотами — стериди.



Холестерин (холестерол)



### Хімічні властивості жирів

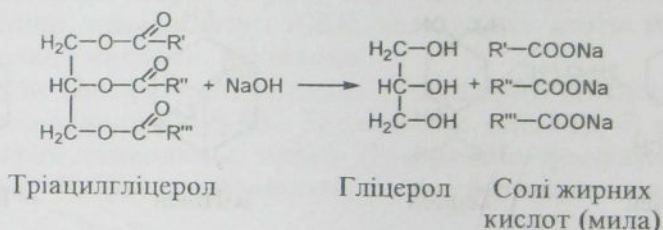
1. Молекули ліпідів гідрофобні, що пояснює низьку електро- і теплопровідність.

2. Жири розчиняються в ефірі, полігалогенопохідних, бензолі, толуолі, але у воді утворюють емульсії, що стабілізуються поверхнево активними речовинами.

3. Існує кореляція між ступенем насиченості та температурою плавлення тригліцеридів.

4. Крім температури плавлення і затвердіння, для характеристики жирів користуються величинами: кислотне число, число омилення, йодне число.

*Гідроліз жирів.* Тріацилгліцероли гідролізуються при нагріванні в кислому чи лужному середовищі, а в організмі людини — під дією ферменту ліпази. Гідроліз жирів за наявності КОН або NaOH, який називають омиленням, приводить до утворення суміші калієвих або натрієвих солей і гліцеролу.



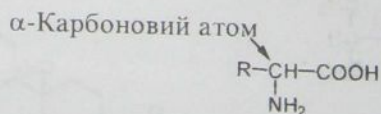
*Реакції приєднання.* Подвійні зв'язки ненасичених кислот, які входять до складу жиру, можуть бути прогідровані каталітично; вони приєднують бром і йод.

## 2.2. Амінокислотний склад білків і пептидів

*Білки* — це високомолекулярні азотовмісні органічні сполуки, молекули яких побудовані із залишків амінокислот.

*Амінокислоти* — це похідні карбонових кислот, в яких один або кілька атомів Гідрогену у вуглеводному радикалі замінені на аміногрупу ( $\text{NH}_2$ ).

Загальна формула:



Амінокислоти, що входять до складу білків, мають аміногрупу, розміщену в  $\alpha$ -положенні вуглецевого ланцюга.



## Класифікація, номенклатура та ізомерія амінокислот

Існує кілька класифікацій амінокислот:

I. За будовою вуглецевого ланцюга.

II. За біохімічною роллю (здатність до синтезу в організмі).

III. За хімічною природою продуктів, які утворюються із амінокислот.

IV. За полярністю радикалів.

За будовою вуглецевого ланцюга амінокислоти діляться на дві групи:

1. Ациклічні, аліфатичні або амінокислоти жирного ряду:

а) моноамінокарбонові:  $C_2$  — гліцин,  $C_3$  — аланін, серин, цистеїн,  $C_4$  — треонін,  $C_5$  — валін, метіонін,  $C_6$  — лейцин, ізолейцин;

б) моноамінодикарбонові:  $C_4$  — аспарагінова кислота,  $C_5$  — глутамінова кислота;

в) діамінокарбонові:  $C_5$  — аргінін,  $C_6$  — лізин;

г) діамінодикарбонові: цистин.

2. Циклічні амінокислоти:

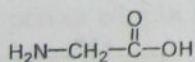
— карбоциклічні (ароматичні) амінокислоти: фенілаланін, тирозин;

— гетероциклічні амінокислоти: триптофан, гістидин, пролін, оксипролін.

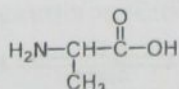
За біохімічною роллю амінокислоти поділяють на *замінні* та *незамінні*. Незамінні амінокислоти (10 амінокислот) організм тварин не здатен синтезувати з інших речовин. Основним джерелом  $\alpha$ -амінокислот для живого організму є харчові білки. Замінні амінокислоти (10 амінокислот) можуть синтезуватися в організмі з інших сполук.

За хімічною природою продуктів, які утворюються із амінокислот у процесі їх обміну, амінокислоти діляться на *глікогенні* (14 амінокислот), *кетогенні* (лейцин, лізин) та *змішані* (4 амінокислоти).

Назва амінокислоти за номенклатурою IUPAC складається з назви відповідної кислоти і префікса «аміно-» з означенням положення групи  $NH_2$  в радикалі.



Гліцин, глікокол, або  
амінооцтова  
(2-аміноетанова)  
кислота



$\alpha$ -Аланін, або  $\alpha$ -аміно-  
пропіонова  
(2-амінопропанова)  
кислота



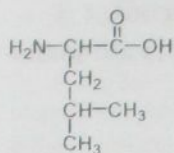
## ІЗОМЕРІЯ АМІНОКИСЛОТ

Структурна ізомерія

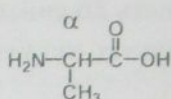
Оптична ізомерія

Ізомерія вуглецевого ланцюга

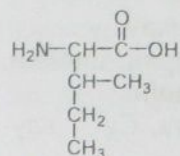
Ізомерія положення функціональної групи



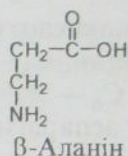
Лейцин



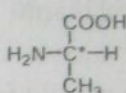
$\alpha$ -Аланін



Ізолейцин



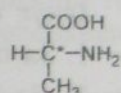
$\beta$ -Аланін



L-Аланін



Дзеркало



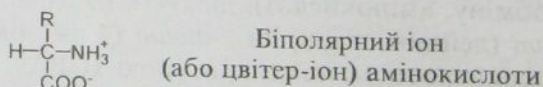
D-Аланін

### Фізичні властивості амінокислот

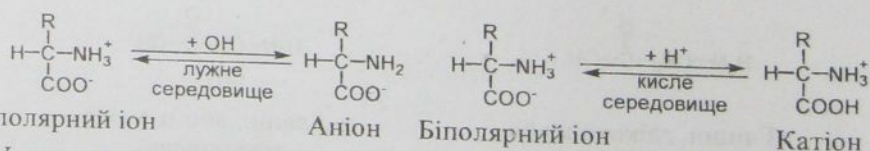
$\alpha$ -Амінокислоти — безбарвні кристалічні речовини з високою температурою плавлення (вище 200 °С), добре розчинні у воді, дуже слабо — в органічних розчинниках. Водні розчини одноосновних амінокислот мають рН = 6,8.

### Хімічні властивості амінокислот

1. У кристалічному стані амінокислоти знаходяться не у вигляді недисоційованих молекул, а у формі біполярного іона, або цвітер-іона:



У водних розчинах амінокислоти проявляють амфотерні властивості.



Біполярний іон

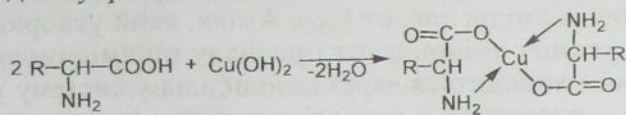
Аніон

Біполярний іон

Катіон

У тих випадках, коли сумарний (або середній) електричний заряд амінокислоти дорівнює нулю, амінокислота знаходиться в ізоелектричному стані.

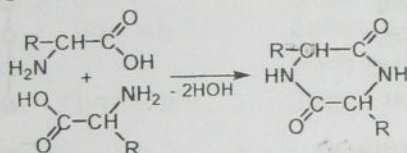
Амінокислоти утворюють з катіонами важких металів забарвлені розчинні у воді внутрішньокомплексні сполуки:



Синій колір

## 2. Термічні перетворення амінокислот (*in vitro*)

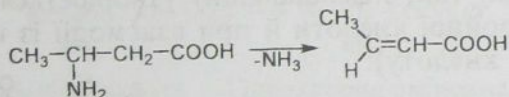
$\alpha$ -Амінокислоти утворюють дикетопіперазини (гетероциклічні амід)



$\alpha$ -Амінокислота

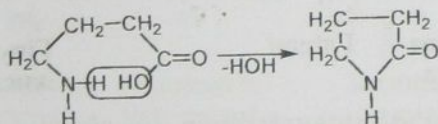
Дикетопіперазин

$\beta$ -Амінокислоти відщеплюють аміак й утворюють ненасичену кислоту



$\beta$ -Аміномасляна кислота      Кротонова кислота

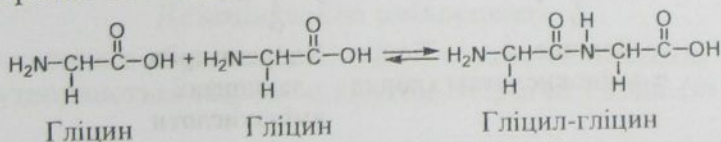
3.  $\gamma$ - і  $\delta$ -Амінокислоти утворюють внутрішні амід — лактами



$\gamma$ -Аміномасляна кислота

$\gamma$ -Бутиролактam

## 4. Утворення пептидів



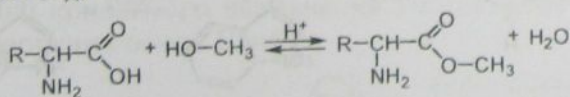
Гліцин

Гліцин

Гліцил-гліцин

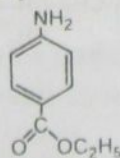
## Реакції за карбоксильною групою

1. Утворення ефірів (етерифікація) — реакція нуклеофільного заміщення ( $S_N$ ).



$\alpha$ -Амінокислота      Метанол

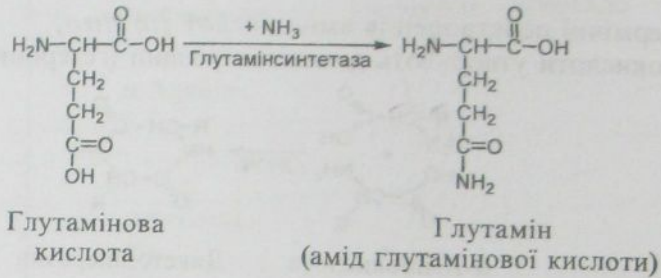
Складний ефір



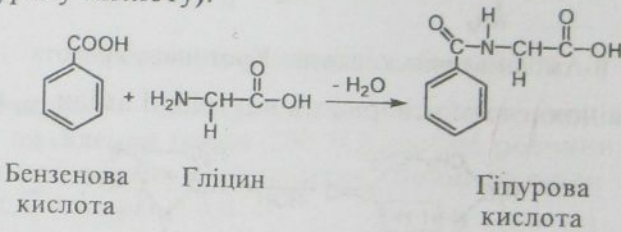
Етиловий ефір  $p$ -амінобензенової кислоти (анестезин)

Для знеболювання застосовується продукт взаємодії етанолу з параамінобензойною кислотою, відомий як препарат анестезин.

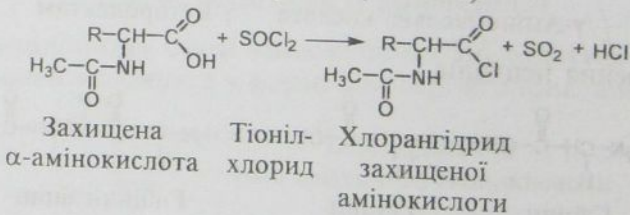
2. Утворення амідів кислот ( $S_N$ ). Аміак, який утворюється в результаті дезамінування амінокислот і розпаду піримідинових нуклеотидів — токсичний і виводиться через сечовидільну систему у вигляді  $NH_4^+$ . У крові він знаходиться у вигляді глютаміну (аміду глютамінової кислоти) або аспарагіну.



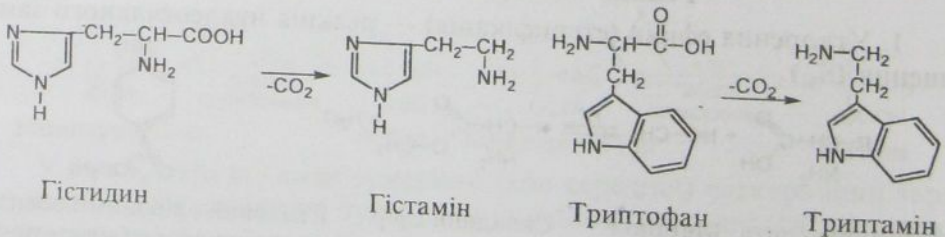
У результаті життєдіяльності кишкової мікрофлори утворюються токсичні сполуки. Так, з фенілаланіну утворюється толуол, що окиснюється до бензойної кислоти й при взаємодії із гліцином утворює амід (гіпурову кислоту):



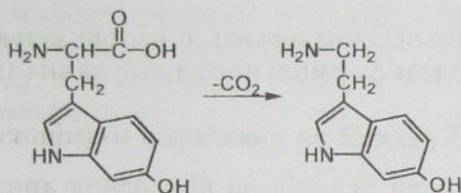
### 3. Утворення галогеноангідридів (*in vitro*)



### 4. Декарбоксілювання з утворенням біогенних амінів:

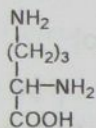




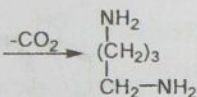


5-Гідрокситриптофан

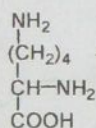
Серотонін



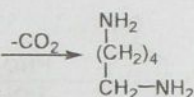
Орнітин



Путресцин



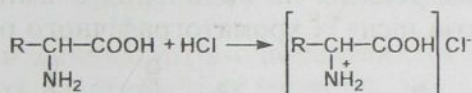
Лізин



Кадаверин

### Реакції за аміногрупою

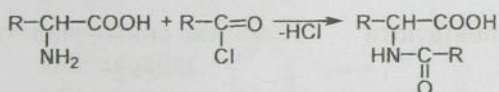
1. З мінеральними кислотами амінокислоти утворюють солі (*in vitro*):



$\alpha$ -Амінокислота

Гідрохлорид амінокислоти

2. Утворення N-ацильних похідних (*in vitro*):



$\alpha$ -Аміно-  
кислота

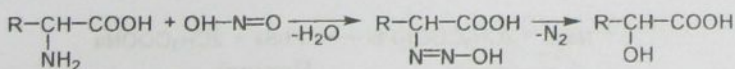
Хлорангід-  
рид кислоти

Захищена  
амінокислота

Ця реакція широко застосовується для «захисту» аміногрупи у синтезі пептидів.

### Дезамінування амінокислот

Дезамінування відбувається під дією азотистої кислоти, в результаті чого утворюються гідроксикислота, Нітроген і вода (*in vitro*):



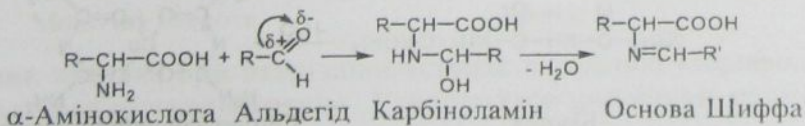
$\alpha$ -Амінокислота

$\alpha$ -Гідроксикислота

Вимірювання об'єму Нітрогену, що виділився у цій реакції, лежить в основі кількісного визначення амінокислот (метод Ван-Слайка).

### Утворення основ Шиффа

заміщений амін



$\alpha$ -Амінокислота

Альдегід

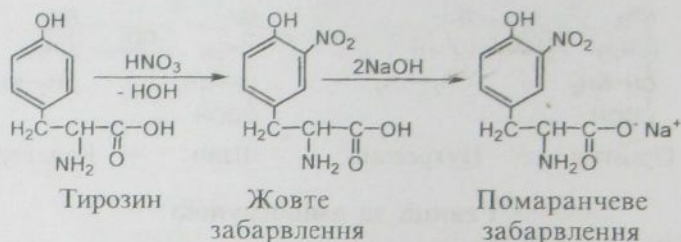
Карбіноламін

Основа Шиффа

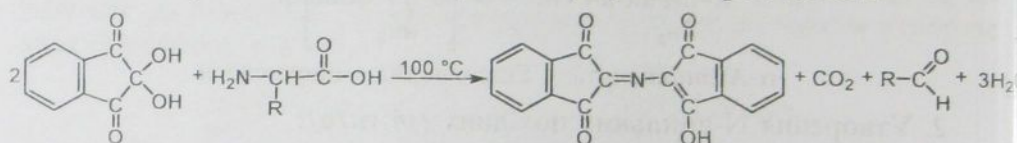
Реакція з формальдегідом лежить в основі кількісного визначення  $\alpha$ -амінокислот методом формольного титрування (метод Серенсена).

### Якісні реакції на виявлення $\alpha$ -амінокислот

1. Ксантопротеїнова реакція на виявлення ароматичних і гетероциклічних  $\alpha$ -амінокислот (фенілаланін, тирозин, гістидин, триптофан):

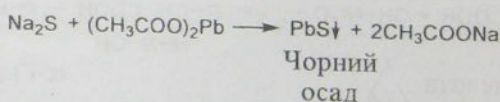
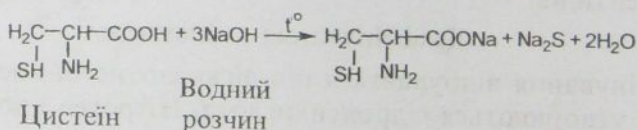


2. Нінгідринова реакція на виявлення  $\alpha$ -амінокислот у складі білкових гідролізолатів після їх хроматографічного розділення:

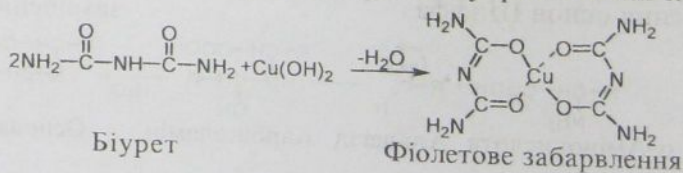


Нінгідрин     $\alpha$ -Амінокислота    Комплекс синьо-фіолетового забарвлення

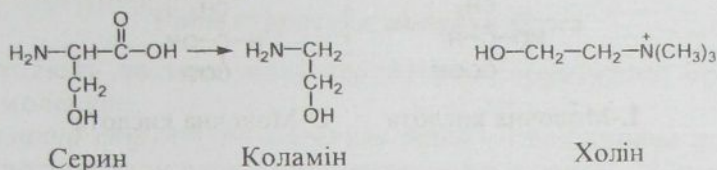
3. Реакція Фоля — проба на сірковмісні амінокислоти (сульфгідрильна проба). При кип'ятінні розчину білка або амінокислот з лугом у присутності плюмбіту натрію утворюється чорно-бурий осад сульфїду свинцю.



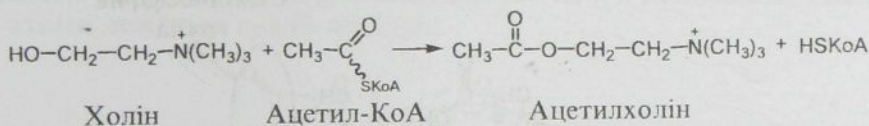
4. Біуретова реакція. Білки і пептиди з сульфатом міді в лужному середовищі утворюють сполуки, забарвлені у фіолетовий колір:



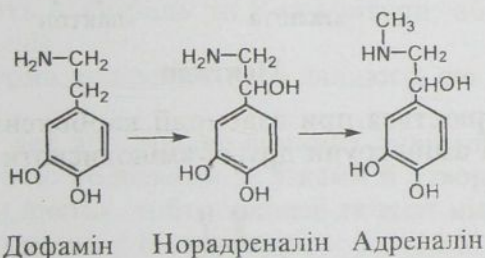
**Аміноспирти** — похідні вуглеводнів, у яких атоми Гідрогену заміщені аміногрупою і гідроксилем. **Коламін** і **холін** утворюються з амінокислоти серину, використовуються в організмі для біосинтезу фосфоліпідів, нейромедіаторів:



Складний ефір, утворений холіном і ацетил-КоА (активної форми оцтової кислоти) — ацетилхолін, бере участь у передаванні нервових імпульсів (нейромедіатор):

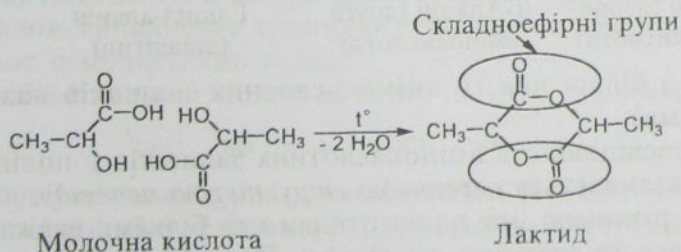


Представниками аміноспиртів є норадреналін і адреналін (катехоламіни), які мають властивості як гормонів, так і медіаторів нервової системи.



### Хімічні властивості і біологічне значення гідроксикислот

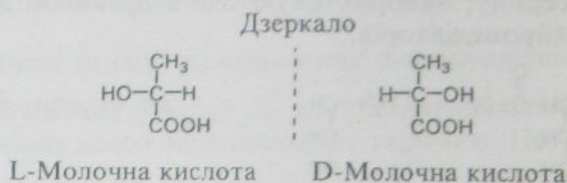
Гідроксикислоти містять у молекулі одночасно карбоксильну та гідроксильну групи. Аліфатичні гідроксикарбонові кислоти проявляють властивості, характерні як для карбонових кислот, так і для спиртів.



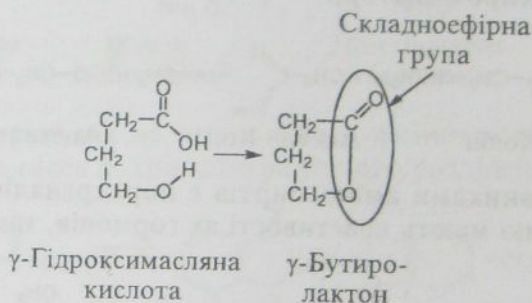
Молочна кислота при нагріванні вступає в реакцію естерифікації, що відбувається міжмолекулярно. Утворюється циклічний ефір-лак-



тид, що містить дві складноєфірні групи і один хіральний атом Карбону, тому існує у вигляді пари енантіомерів:



$\gamma$ -Гідроксимаєляна кислота ( $\gamma$ -гідроксикислота) уже при кімнатній температурі легко вступає в реакцію етерифікації. Складний ефір, що утворюється, містить одну складноєфірну групу. Така сполука називається *лактоном*.

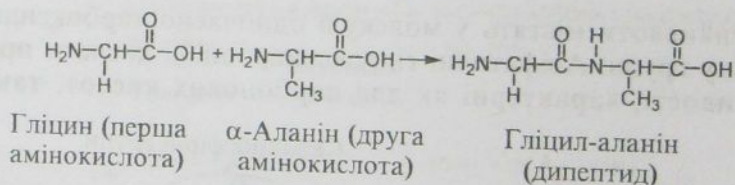


### Пептиди

Пептид утворюється при взаємодії карбоксильної групи однієї амінокислоти та аміногрупи другої амінокислоти з утворенням пептидного зв'язку.



Наприклад, дипептид гліцил-аланін:



Пептиди з більш ніж 10 амінокислотних залишків називаються поліпептидами.

Лінійна послідовність амінокислотних залишків у поліпептидному ланцюзі називається *первинною структурою пептиду*.

Умовною різницею між поліпептидами та білками вважається молекулярна маса та здатність до діалізу. Поліпептиди мають молекулярну масу до 5000 Да та здатність до діалізу, а білки більше 5000 Да не здатні до діалізу.

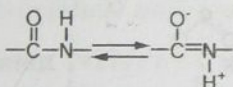
## 2.3. Структурна організація білків. Фізико-хімічні властивості білків. Реакції осадження білків. Денатурація

### Рівні структури молекул білка

Розрізняють чотири рівні структури (структурної організації) білкової молекули.

I. *Первинна структура молекули білка* — послідовне розміщення амінокислотних залишків у поліпептидному ланцюзі. Зв'язок, що стабілізує первинну структуру, — пептидний зв'язок.

*Жорсткість пептидного зв'язку.* Зв'язок між атомами Карбону карбоксильної групи й атомами Нітрогену має характер часткового подвійного зв'язку. Вільне обертання навколо нього неможливе, і всі чотири атоми лежать в одній площині.



II. *Вторинна структура білка* — конформація сусідніх амінокислотних залишків поліпептидного ланцюга у просторі. До вторинної структури належать  $\alpha$ -спіраль та  $\beta$ -структура, або «складчастий лист»,  $\beta$ -згин ( $\beta$ -bend).

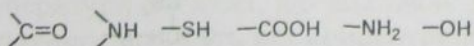
$\alpha$ -Спіраль — форма поліпептидного ланцюга, що містить поліпептидні зв'язки.

$\beta$ -Структура — два або більше лінійних поліпептидних ланцюги зв'язуються між собою водневими зв'язками й утворюють структуру типу «складчастого листа», тобто водневі зв'язки міжланцюгові, а не внутрішньоланцюгові, як у  $\alpha$ -структурі.

Стабільність вторинної структури в основному забезпечується водневими зв'язками, але певне значення у цьому мають і ковалентні зв'язки, пептидні, дисульфідні.

III. *Третинна структура* — укладання поліпептидного ланцюга в певному об'ємі. Взаємодії, що стабілізують третинну структуру, — усі можливі типи зв'язків (дисульфідні, водневі, гідрофобні, іонні). Рушійною силою виникнення тримірної структури є взаємодія радикалів амінокислот із молекулами води.

*Гідрофобний зв'язок.* Молекула білка містить гідрофільні групи:



та гідрофобні: метильні ( $\text{—CH}_3$ ), етильні ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), фенольні ( $\text{—C}_6\text{H}_5$ ) та ін. У воді гідрофобні групи переміщуються до внутрішньої частини молекули білка, призводячи тим самим до згортання поліпептидного ланцюга.



*Іонний зв'язок (сольовий, електровалентний).* Залишки моноамінодикарбонових кислот (аспарагінова та глютамінова) мають вільні карбоксильні групи у вигляді аніона  $-\text{COO}^-$  та діаміномонокарбонових кислот (аргінін і лізин), аміногрупи у вигляді катіона  $-\text{NH}_3^+$ , які притягуються, утворюючи внутрішньоланцюгові та міжланцюгові іонні зв'язки.

*Водневі зв'язки.* Виникають у результаті електростатичного притягання між позитивно зарядженим атомом Гідрогену, ковалентно зв'язаного з атомом Нітрогену або Оксигену, та негативно зарядженим атомом Оксигену (рис. 2.1).

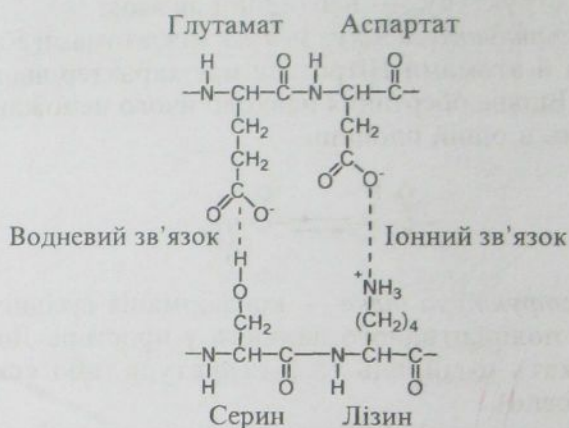


Рис. 2.1. Взаємодія амінокислот за допомогою водневих та іонних зв'язків

*Дисульфідний зв'язок (цистиновий)* утворюється в результаті відщеплення двох атомів водню від сульфгідрильних груп двох залишків амінокислоти цистеїну (рис. 2.2).

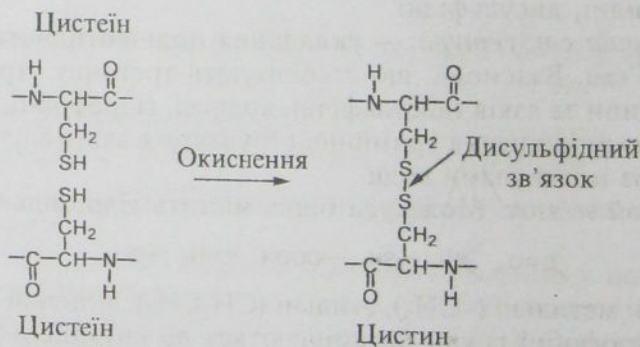


Рис. 2.2. Дисульфідний зв'язок



Третинну структуру ще називають конформацією, оскільки будь-який вплив (фізичний, хімічний), що призводить до порушення цієї конформації молекули, супроводжується частковою або повною втратою білком його біологічних властивостей.

*IV. Четвертинна структура* — спосіб укладання та об'єднання декількох білкових частинок з третинною структурою (субодиниць) у макромолекулу білка. Субодиниці у четвертинній структурі зв'язані між собою в основному водневими зв'язками.

### Фізико-хімічні властивості білків

Молекулярна маса білків вимірюється в дальтонах (Да). Молекулярну масу білків визначають різними методами: осмометричним; електрофоретичним; ультрафільтраційним; віскозиметричним та ін.

### Кислотно-основні властивості білків

Завдяки наявності вільних  $\text{NH}_2$ -груп залишків діамінокарбонових кислот і вільних  $\text{COOH}$ -груп залишків моноамінодикарбонових кислот, білки мають амфотерні властивості.

Залежно від рН середовища та відношення кислих і основних амінокислот у структурі білка, білки в розчині мають *позитивний* або *негативний заряд*. Якщо заряд його молекули дорівнює 0 (як у цвєтеріоні), білок знаходиться в ізоелектричному стані. Значення рН розчину, при якому білок знаходиться в ізоелектричному стані, називається *зоелектричною точкою білка (pI)*. В ізоелектричній точці білки малістійкі, легко випадають в осад, не переміщуються в електричному полі.

*Гідрофільність білків.* У молекулі білка є гідрофільні групи  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ . У результаті цього навколо молекули білка утворюється гідратна оболонка, яка є фактором, що забезпечує стійкість розчинів білка. Розрізняють два фактори стабілізації білків у розчині: наявність заряду та гідратної оболонки. В ізоелектричній точці розчинність білків мінімальна. Найменшу гідратну оболонку білки мають в ізоелектричному стані:

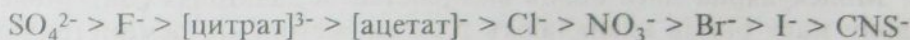
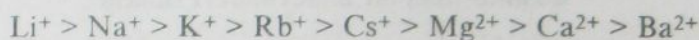
— *pH*: зсув рН у будь-який бік від pI призводить до виникнення заряду, що підвищує розчинність білка;

— *температура*: для більшості білків розчинність підвищується із підвищенням температури до межі, що викликає денатурацію білка;

— *іонна сила розчину* залежить від концентрації та заряду розчинних в ньому солей. Нейтральні солі у низьких концентраціях підвищують розчинність білків за рахунок взаємодії іонів з полярними групами білка. При високій концентрації іонів останні взаємодіють з гідратною оболонкою білкової молекули, руйнують її і білки випадають в осад (осаджуються).

*Набухання білків* — процес проникнення молекул розчинника між молекулами високомолекулярних сполук, що супроводжується значним збільшенням об'єму та маси полімеру. На ступінь набухання впливають такі фактори: температура, тиск, рН середовища, природа розчинника.

*Осадження білків* (перехід білків із розчину в осад). Розрізняють оборотне та необоротне (денатурація) осадження білків. За осаджуючою здатністю іони розміщені в ліотропні ряди катіонів і аніонів (ряди Гофмейстера).



ступінь гідратації іонів зменшується

осаджувальна дія іонів зменшується

*Висолювання.* Процес осадження білків з їх розчинів за допомогою солей лужних металів, наприклад  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , внаслідок руйнування гідратної оболонки білкової молекули, дістав назву висолювання білків. Після видалення з розчину білків солей лужних металів осад білка розчиняється.

*Коагуляція* — поділ колоїдного розчину на дві фази. Коагулююча дія електролітів підпорядковується правилу Шульце — Гарді: коагуляцію викликають іони із зарядом, протилежним заряду гранули, і коагулююча можливість тим вища, що вищий заряд коагулюючого іона.

*Денатурація.* При нагріванні розчинів білків вище 50–60 °С, додаванні до них солей важких металів (Cu, Pb, Ag, Hg та ін.), сильних кислот ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ , сульфасаліцилової кислоти) відбувається руйнування усіх хімічних зв'язків у молекулі білка, крім пептидних. Це призводить до втрати вторинних, третинних структур білка (але зберігається первинна структура), різкого зниження або повної втрати білком його біологічної функції (ферментативної, гормональної і т. ін.); цей процес називається *денатурація білків*.

*Буферні властивості білків.* Буферними називають розчини, які здатні зберігати значення рН при розведенні або при додаванні невеликих кількостей кислоти або лугу. Здатність білків взаємодіяти як з кислотами, так і з лугами (амфотерність) визначає їх буферні властивості. Одним із важливих факторів гомеостазу організму є кислотно-лужний стан. рН крові коливається у межах 7,36 і підтримується буферними системами, однією з них є *білкова буферна система*.



**Колоїдні властивості білків.** Білки належать до високомолекулярних сполук, що мають молекулярну масу 5000–1 000 000 Да і більше. У зв'язку з великими розмірами молекул, розчини білків утворюють *колоїдні розчини*. Білкові молекули не проходять через напівпроникні мембрани (штучні або клітинні). Ці властивості використовують для очищення білків від низькомолекулярних сполук, молекули яких проходять через напівпроникні мембрани. Метод очищення білків від низькомолекулярних сполук дістав назву діалізу. Розчини білків проявляють деякі властивості колоїдних розчинів: осмотичні, електрокінетичні, оптичні та ін.

**Осмотичні властивості.** Одностороння дифузія молекул розчинника через напівпроникну мембрану у більш концентрований розчин називається осмосом (від грецьк. *osmos* — тиск). Тиск, який необхідний для занобігання потоку розчинника крізь напівпроникну мембрану, називається осмотичним тиском. Осмотичний тиск крові — 7,7 атм., 0,03–0,04 атм. загального осмотичного тиску крові забезпечується білками. Ця частина осмотичного тиску називається онкотичним тиском (від грецьк. *onkos* — надувати). Усі розчини, що вводяться як кровозамінники, мають такий же осмотичний тиск (*ізотонічні розчини*).

### Класифікація білків

За формою молекули білки поділяють на дві групи:

1. Глобулярні (альбуміни та глобуліни сироватки крові).
2. Фібрилярні (кератин, міозин).

За хімічною природою білки ділять на прості та складні.

### Прості білки

**Глобуліни** (антитіла, фібриноген та ін.) методом електрофорезу розділяють на  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -фракції:

$\alpha_1$ -глобуліни — зв'язані з білірубіном або ліпідами (ліпопротеїни);

$\alpha_2$ -глобуліни — зв'язані з вуглеводами (глікопротеїни), наприклад, гаптоглобін;

$\beta$ -глобуліни — церулоплазмін (транспортна форма міді), трансферин (транспортна форма заліза), фібриноген, ліпопротеїни та ін.;

$\gamma$ -глобуліни — різноманітні антитіла, молекулярна маса глобулінів становить близько 160–180 тис. Да, тобто значно більша, ніж альбумінів.

**Протаміни та гістони.** Входять до складу нуклеопротейнів ядра клітини. Містять велику кількість діамінокарбонових кислот (до складу протамінів входить 30–50 % аргініну, до складу гістонів — 20–30 % аргініну та лізину), тому вони проявляють властивості основ і ще називаються катіонними.



## Складні білки

1. *Нуклеопротеїни*. Складаються з простих білків протамінів або гістонів і простетичної групи, роль якої виконує ДНК або РНК.

2. *Хромопротеїни* (*гемопротеїни*, *металопротеїни*, *флавопротеїни*). Простетичною групою хромопротеїнів можуть бути залізопорфіринові комплекси, метали та похідні вітаміну В<sub>2</sub> (рибофлавіну) — ФМН і ФАД.

3. *Глікопротеїни*. Простетичну групу глікопротеїнів утворюють вуглеводи та їх похідні (глюкозамін, галактозамін, нейрамінова, сіалова, гіалуронова, хондроїтинсірчана кислоти та ін.). До глікопротеїнів належать фібриноген, гепарин (запобігає згортанню крові), альбуміни та глобуліни крові, муцин та ін.

4. *Ліпопротеїни*. Простетична група ліпопротеїнів представлена тригліцеридом, холестерином, фосфоліпідом або вільною жирною кислотою. Ліпопротеїни входять до складу клітинної мембрани. Це структурні ліпопротеїни. Крім цього, ліпопротеїни присутні у вільному стані в основному у сироватці крові.

5. *Фосфопротеїни*. У ролі простетичної групи виступає залишок фосфорної кислоти, зв'язаний складним ефірним зв'язком із серином і треоніном.

## Глава 3. ВУГЛЕВОДИ. МОНОСАХАРИДИ. ОЛІГО- ТА ПОЛІСАХАРИДИ

---

### 3.1. Вуглеводи. Будова та хімічні властивості моносахаридів

*Вуглеводи* (*гліциди*, *цукри*) — альдегідо- та кетопохідні багатомних спиртів, або поліоксіальдегіди та поліоксикетони. Багато сполук цього класу мають молекулярну формулу типу  $C_x(H_2O)_y$ . В організмі людини і тварин вуглеводи виконують такі функції: енергетичну, структурну, захисну, гідроосмотичну та іонорегульовальну, беруть участь в утворенні біологічно активних сполук. Класифікація та номенклатура вуглеводів представлені на рис. 3.1.

*Ізомерія вуглеводів. Циклооксотаутомерія*. Молекули моносахаридів містять кілька хіральних центрів (асиметричних атомів), тому одній структурній формулі відповідають кілька стереоізомерів. Кількість ізомерів обчислюється за формулою:

$$N = 2^n,$$

де  $N$  — кількість ізомерів;  $n$  — кількість хіральних центрів.

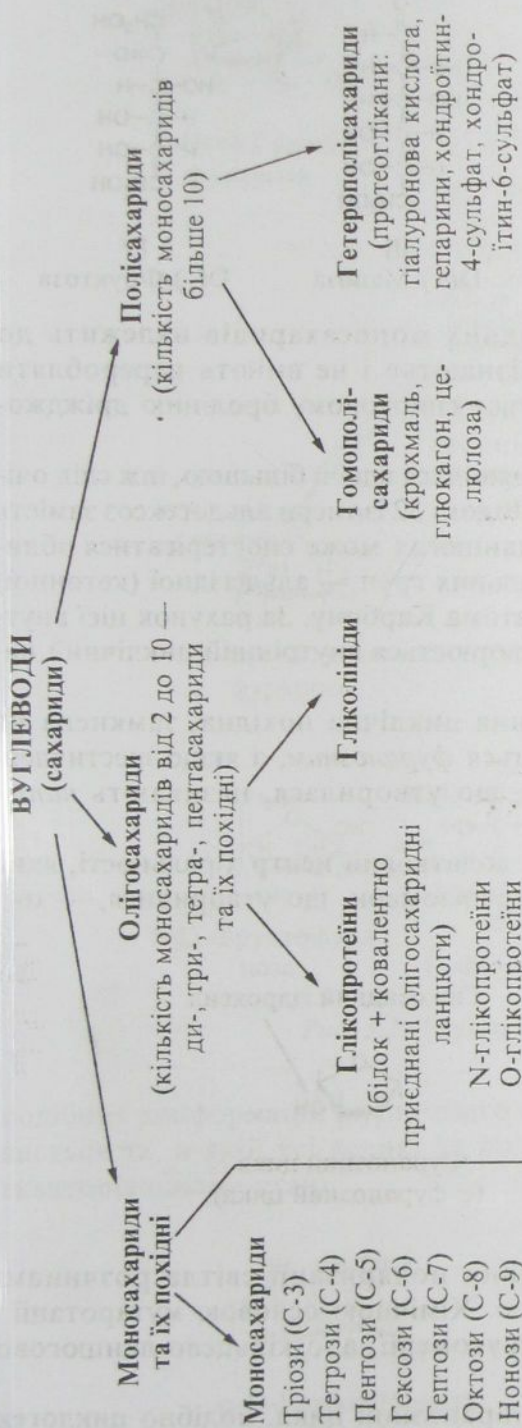
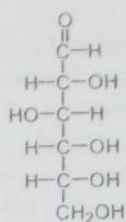
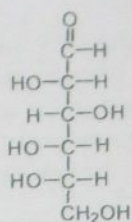


Рис. 3.1. Структура вуглеводів

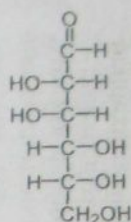




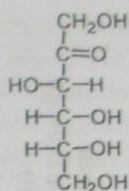
I  
D(+)-Глюкоза



II  
L(-)-Глюкоза



III  
D(+)-Маноза



IV  
D(-)-Фруктоза

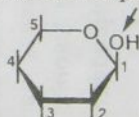
Переважна більшість природних моносахаридів належить до D-ряду. Живі організми не «впізнають» і не вміють переробляти L-глюкозу. L-глюкоза не піддається спиртовому бродінню дріжджовими клітинами.

Кількість виділених ізомерів виявилася вдвічі більшою, ніж слід очікувати з формулою  $N = 2^n$ . Відомі 32 ізомери альдогексоз замість 16. У п'яти- і шестивуглецевих ланцюгах може спостерігатися зближення у просторі двох функціональних груп — альдегідної (кетонної) і гідроксильної біля C-4 або C-5 атома Карбону. За рахунок цієї внутрішньомолекулярної взаємодії утворюється внутрішній циклічний напівацеталь.

Якщо утворюється п'ятичленна циклічна похідна, замкнена на атом Оксигену, то цикл називається *фуранозним*, а якщо шестичленна — то *піранозним*. OH-групу, що утворилася, називають *напівацетальною*, або *глікозидною*.

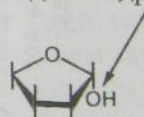
У циклічній формулі виникає додатковий центр хіральності, який називають аномерним, а два стереоізомери, що утворилися, —  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерами.

Глікозидний гідроксил



Піранозний цикл  
( $\beta$ -піранозний цикл)

Глікозидний гідроксил



Фуранозний цикл  
( $\alpha$ -фуранозний цикл)

Зміна кута обертання площини поляризації світла розчинами цукрів називається *мутаротацією*. Хімічною основою мутаротації є здатність цукрів до циклооксоаутомерії, або кільцево-ланцюгової таутомерії (рис. 3.2).

*Конформації*. Шестичленний піранозний цикл, подібно циклогексану, набуває найбільш вигідної конформації *крісла*. З двох крісло-



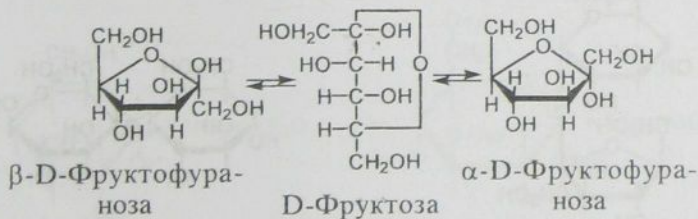
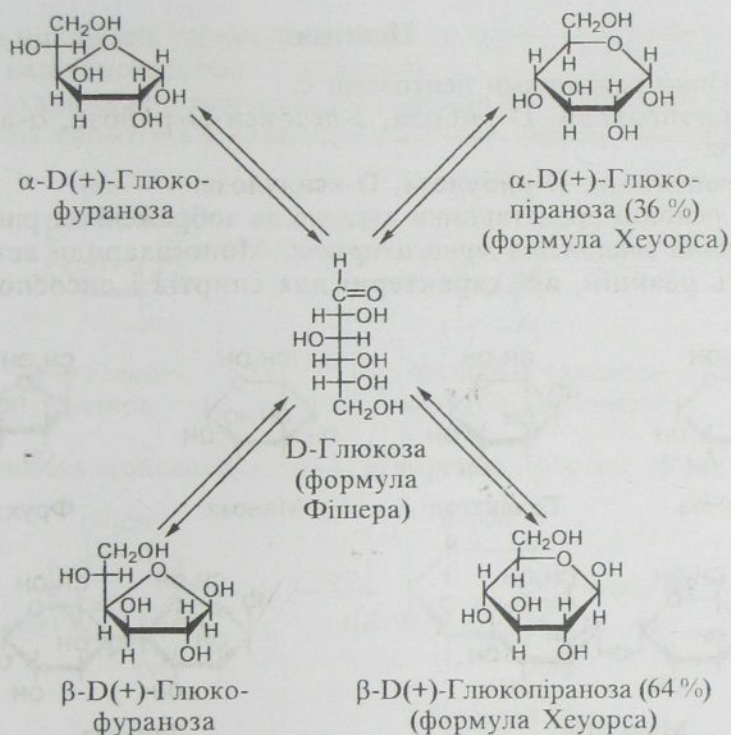
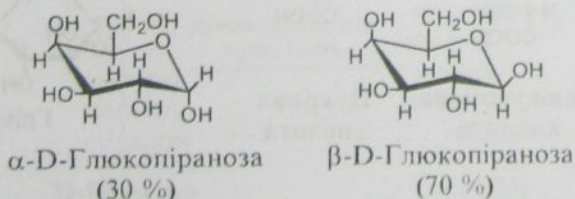


Рис. 3.2. Таутомери D-глюкози

подібних конформацій піранозного циклу в  $\alpha$ -D-глюкопіранозі відбувається та, в якій усі великі за розміром замісники перебувають в екваторіальному стані.



## Пентози

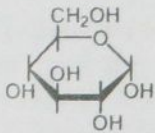
Біологічно важливими пентозами є:

— альдопентози: D-рибоза, 2-дезоксид-рибоза, α-арабіноза, D-ксилоза;

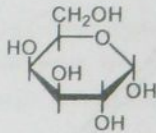
— кетопентози: D-рибулоза, D-ксилулоза.

Деякі основні представники вуглеводів зображені на рис. 3.3.

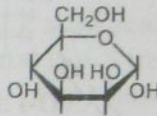
*Реакційна здатність моносахаридів.* Моносахариди вступають у більшість реакцій, які характерні для спиртів і оксисполук. Так,



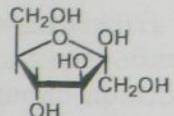
Глюкоза



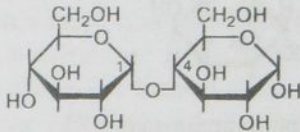
Галактоза



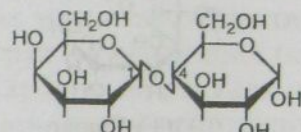
Маноза



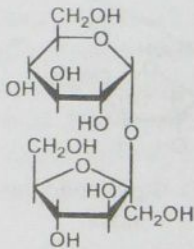
Фруктоза



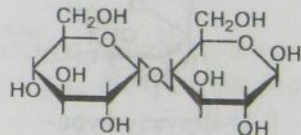
Мальтоза



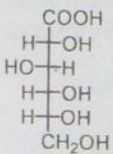
Лактоза



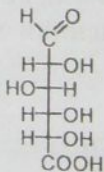
Сахароза



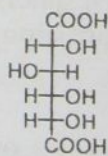
Целобіоза



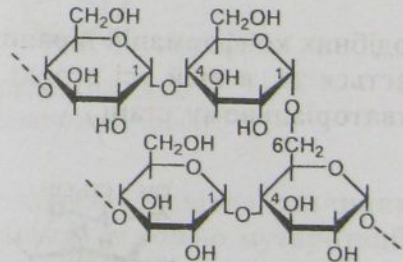
Глюконова кислота



Глюкуронова кислота



Цукрова кислота

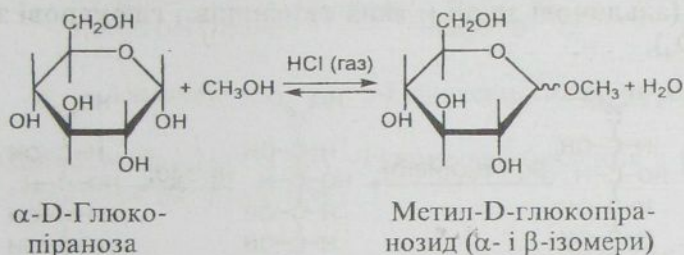


Глікоген

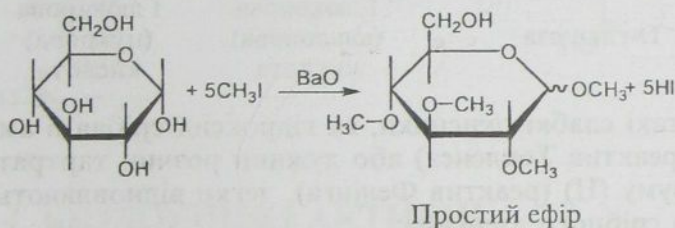
Рис. 3.3. Основні представники вуглеводів

утворення циклічних структур привело до появи найбільш реакційно-здатного напівацетального гідроксилу.

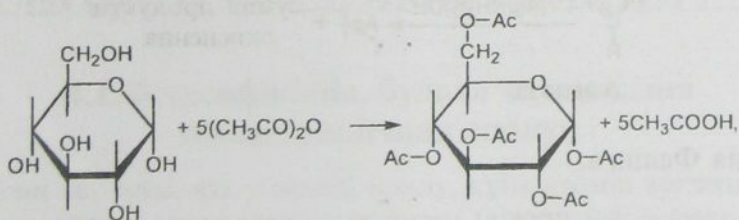
Моносахариди при взаємодії зі спиртами у безводному середовищі за наявності кислотного каталізатора утворюють повні ацеталі.



Алкірування моносахаридів — утворення простих ефірів:

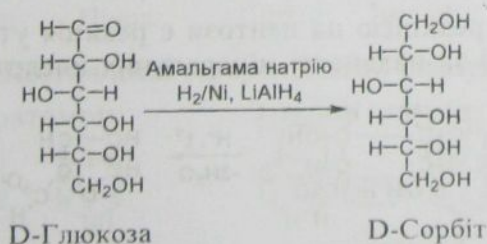


Утворення складних ефірів:



де Ac — залишок оцтової кислоти.

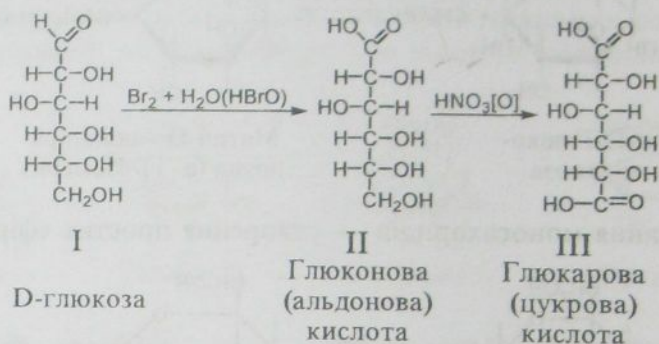
**Відновлення.** При відновленні цукрів утворюються багатоатомні спирти. Цукрові спирти — це безбарвні, солодкі речовини, які легко розчиняються у воді.



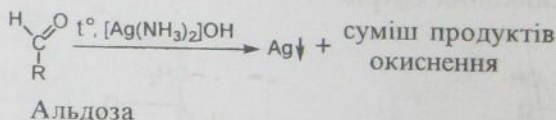


Сорбіт є вихідним продуктом для синтезу аскорбінової кислоти (вітамін С), хворим на діабет він замінює цукор.

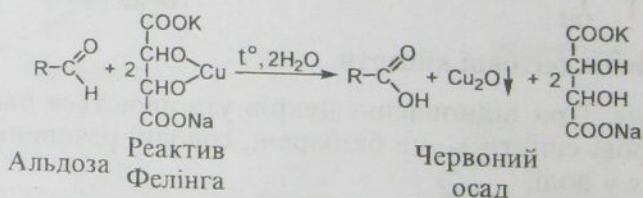
Окиснення. Залежно від природи окисника та умов реакції (рН середовища, температури) продуктами окиснення цукрів є полігідроксикислоти (альдонові за дії м'яких окисників і глюкарові за дії  $\text{HNO}_3$  або  $\text{KMnO}_4$ ).



Навіть такі слабкі окисники, як гідроксид срібла в аміачному середовищі (реактив Толленса) або лужний розчин тартратного комплексу Купруму (II) (реактив Фелінга), легко відновлюються альдозами. Реакція срібного дзеркала:

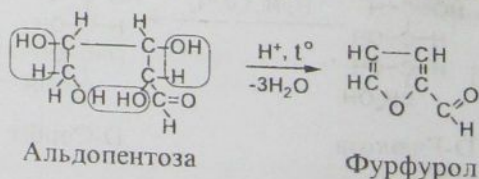


Реакція Фелінга:

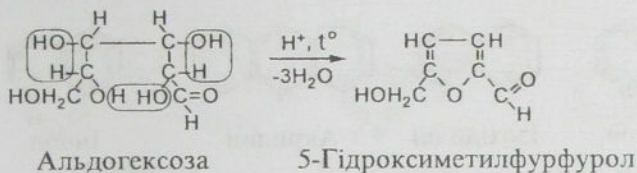


Суміш продуктів окиснення

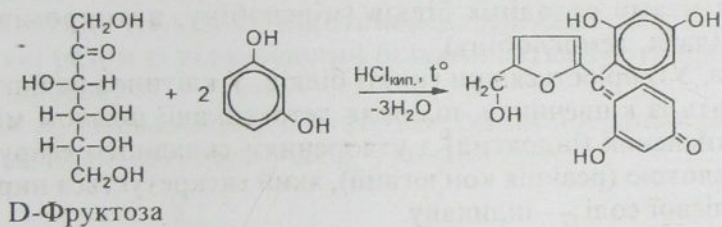
Характерною реакцією на пентози є реакція утворення фурфуролу при нагріванні за наявності мінеральних кислот.



Фурфурол дає червоне забарвлення з аніліном (якісна реакція на пентози).



5-Гідроксиметилфурфурол дає червоне забарвлення з резорцином (реакція Селіванова на фруктозу).



## Глава 4. БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ. НУКЛЕОЗИДИ, НУКЛЕОТИДИ, НУКЛЕЙНОВІ КИСЛОТИ

### 4.1. Класифікація, будова та значення гетероциклічних сполук

Циклічні сполуки, які у складі циклу, крім атомів вуглецю, містять інші атоми, дістали назву гетероциклічних (від грецьк. *heteros* — інший).

#### П'ятичленні гетероциклічні сполуки

З одним гетероатомом:



Фуран

Тіофен

Пірол

Піразол

Імідазол

Оксазол

Тіазол

#### Шестичленні гетероциклічні сполуки

З одним гетероатомом:



Піридин

Піран

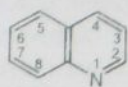
Піперидин

Піримідин

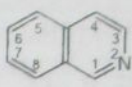
Піразин

Піридазин

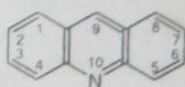
## Гетероциклічні сполуки з конденсованими ядрами



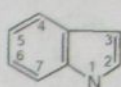
Хінолін



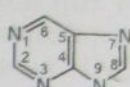
Ізохінолін



Акридин



Індол



Пурин

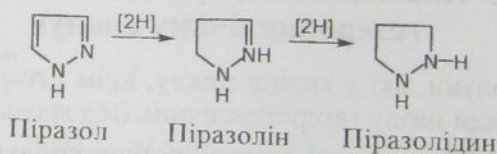
**Група піролу.** Ядра піролу та продуктів його відновлення утворюють молекулу порфіну — циклічну тетрапірольну структуру. Похідні піролу — порфірини у комплексі з металами — металопорфірини — є компонентами складних білків (міоглобіну, цитохромів, каталази, пероксидази, гемоглобіну).

**Індол.** Утворюється при гнитті білків. У клітинах печінки індол, що надходить із кишечника, підлягає детоксикації шляхом мікросомального окиснення (індоксил) з утворенням складного ефіру з сульфатною кислотою (реакція кон'югації), який екскретується нирками у вигляді калієвої солі — індиану.

**Серотонін** (5-гідрокситриптамін) — медіатор нервової системи, регулює кров'яний тиск. До речовин, що містять індол, належать алкалоїди: стрихнін, резерпін та ін.

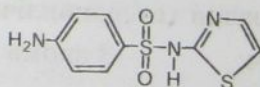
**Група імідазолу.** Гістидин бере участь у біосинтезі білків (глобіну). Імідазол входить до складу пуринових основ, кофеїну, теоброміну, сечової кислоти і пілокарпінових алкалоїдів.

**Група піразолу.** За відновлення піразолу на першій стадії утворюється піразолін, а потім піразолідин:



Піразолідин лежить в основі бутадіону, антипірину, амідопірину і аналгіну, що використовуються як анагетика та жарознижувальні засоби.

**Група тіазолу.** Входить до складу вітаміну В<sub>1</sub> (тіамін), пеніциліну та інших сульфаніламідних препаратів.

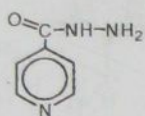


Норсульфазол

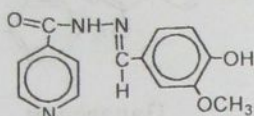
**Група піридину** входить до алкалоїдів (нікотин, анабазин), вітамінів, коферментів, лікарських препаратів (протитуберкульозні:



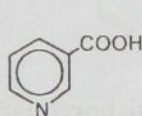
тубазид — гідразин ізонікотинової кислоти (ізоніазид), фтивазид, салюзид, ларусан).



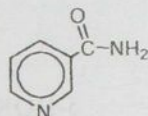
Тубазид



Фтивазид



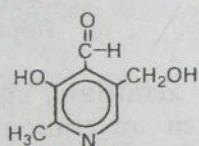
Нікотинова  
кислота



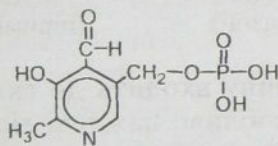
Нікотинамід

Нікотинова кислота, нікотинамід є складовою частиною близько 150 ферментів, структурною одиницею коферментів нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ), які разом із відповідними білками каталізують процес перенесення Гідрогену.

Вітамін В<sub>6</sub> (піридоксаль) є коферментом амінотрансфераз, декарбоксилаз амінокислот, бере участь у синтезі гему.

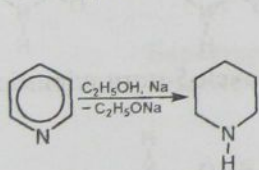


Піридоксаль

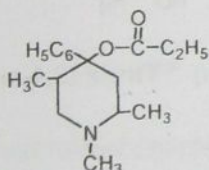


Піридоксальфосфат

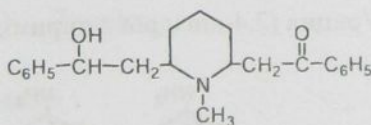
Ядро піперидину лежить в основі деяких синтетичних замінників морфіну — промедолу та лідолу і алкалоїдів, які по-різному впливають на ЦНС.



Піридин

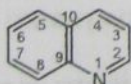


Промедол

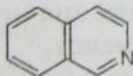


Лобелін

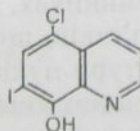
Група хіноліну належить до конденсованої системи піридину та бензольного ядра. Похідні хіноліну: хінін і цинхонін — протималарійні та жарознижувальні засоби. Хіміотерапевтичні й антисептичні засоби: ентеросептол, нітроксолін:



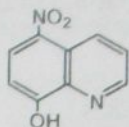
Хінолін



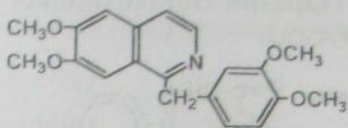
Ізохінолін



Ентеросептол



5-НОК (або нітроксолін)



Папаверин

Ізохінолін входить до складу алкалоїдів, що мають знеболювальний (морфін) і протисудомний (папаверин) ефект.

Група піримідину. Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами називаються *азинами*.



1,2-Діазин  
(піридазин)

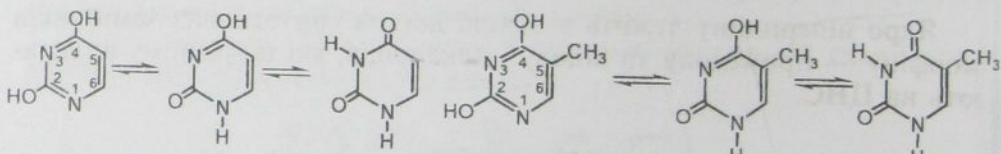


1,3-Діазин  
(піримідин)

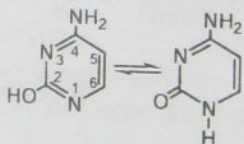


1,4-Діазин  
(піразин)

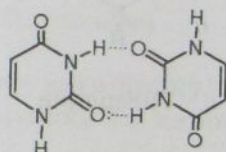
Ядро піримідину входить до складу вітамінів, ліків, нуклеїнових кислот тощо. Особливо важливі гідрокси- та амінопохідні піримідину: урацил, тимін і цитозин — компоненти нуклеїнових кислот. Їм притаманна лактим-лактамна таутомерія:



Урацил (2,4-дигідроксипіримідин)    Тимін (2,4-дигідрокси-5-метилпіримідин)



Цитозин (4-аміно-2-гідроксипіримідин)

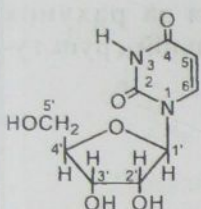


Урацил (димер)

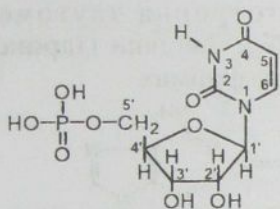
Урацил, тимін, цитозин — тверді сполуки, мають високу температуру плавлення, розчинні у воді, але нерозчинні в неполярних органічних розчинниках. Для них характерна наявність міжмолекулярних водневих зв'язків, що відіграють значну роль у формуванні просторової структури нуклеїнових кислот.

У нуклеїнових кислотах урацил, тимін і цитозин містяться у вигляді β-глікозидів рибози або дезоксирибози — *нуклеозидів*. Фосфорильовані нуклеозиди утворюють групу нуклеотидів.

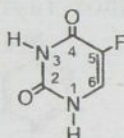




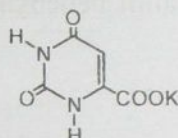
Уридин  
(нуклеозид)



Уридилова кислота  
(нуклеотид)



5-Фторурацил

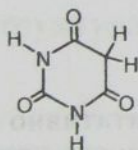


Оротат калію

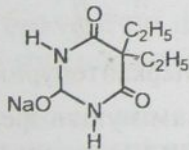
Фторпохідні урацилу та тиміну застосовуються в онкології. 5-Фторурацил належить до групи антиметаболітів. Протипухлинна активність препарату залежить від його перетворення в ракових клітинах на речовину, яка є конкурентним інгібітором ферменту (тимідинсинтетаза), що бере участь у синтезі ДНК.

Калієва сіль оротової кислоти — стимулятор обмінних процесів.

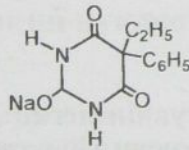
*Гідроксипохідні піримідину.* Наявність гідроксильних груп надає похідним піримідину кислотних властивостей. Для барбітурової кислоти характерними є два види таутомерії — лактим-лактамна та кето-енольна. Як снотворні та протисудомні засоби в медицині застосовують 5,5-дизаміщені похідні барбітурової кислоти — барбітурати.



Барбітурова  
кислота



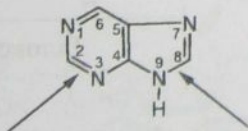
Веронал



Люмінал

### Біциклічні гетероцикли

*Група пурину.* Найбільш розповсюдженими у природі біциклічними гетероциклами є сполуки пуринового та птеридинового ряду. Пурин — це конденсована система, яка складається з двох гетероциклів — піримідину та імідазолу.



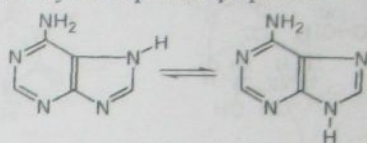
Ядро піримідину

Ядро імідазолу

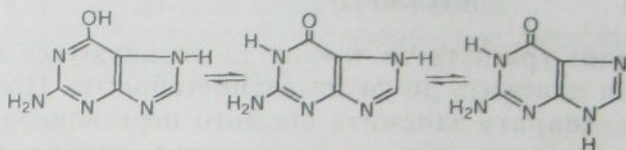
Пурин — ароматична сполука, стійка до дії окисників, добре розчинна у воді, амфотерна, утворює солі не тільки з сильними кислотами (азот піримідинового ядра), але і з лужними металами (NH-гру-



па). Для аденіну можлива прототропна таутомерія за рахунок міграції атома водню між N<sub>7</sub> та N<sub>9</sub>. Завдяки гідроксильній групі гуанін перебуває в двох таутомерних формах

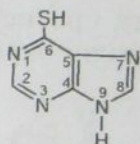


Аденін



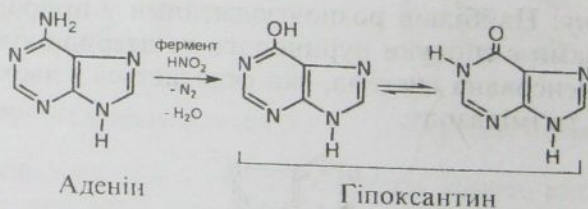
Гуанін

Похідне пурину 6-меркаптопурин застосовується для лікування хворих на гострий лейкоз або хронічний мієлолейкоз. Антилейкемічна активність 6-меркаптопурину пов'язана з його біологічною дією як антиметаболіту пуринів.



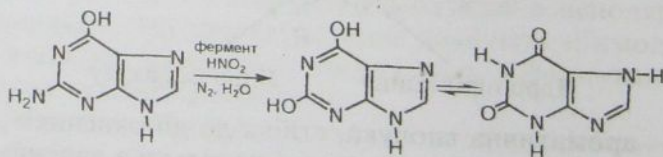
6-Меркаптопурин

Аденін і гуанін легко дезамінують ферментативно або під дією HNO<sub>2</sub>, утворюючи гіпоксантин і ксантин (продукти метаболізму азотистих основ пурину). Велике значення для медичної практики мають метильовані за атомом азоту ксантини: теофілін, теобромін і кофеїн. Вони збуджують ЦНС, а у малих кількостях підвищують працездатність.



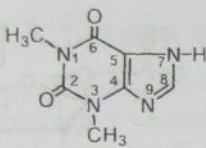
Аденін

Гіпоксантин

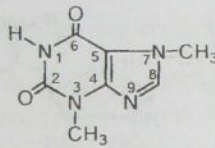


Гуанін

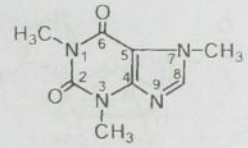
Ксантин



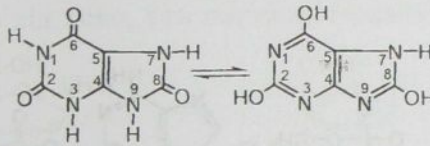
Теофілін  
(1,3-диметилксантин)



Теобромін  
(3,7-диметилксантин)



Кофеїн  
(1,3,7-триметилксантин)



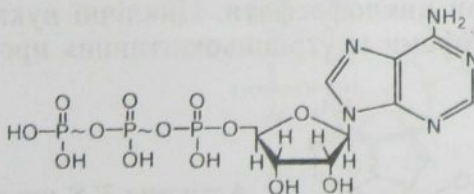
Сечова кислота (2,6,8-тригідроксипурин)

Теобромін міститься у зернах какао (близько 1,8 %), теофілін і кофеїн — у листі чаю та зернах кави. Сечова кислота, чи 2,6,8-тригідроксипурин, є одним із кінцевих продуктів метаболізму нуклеїнових кислот. Вона виводиться з сечею (близько 1 г на добу). При порушенні обміну речовин в організмі солі сечової кислоти (урати) відкладаються в суглобах (подагра), а також у вигляді ниркових каменів.

## 4.2. Структура та біохімічні функції нуклеозидів і нуклеотидів

*Нуклеозиди* — азотисті основи, які, з'єднуючись із пентозами, утворюють нуклеозиди. Пуринові основи через 9-й атом азоту, а піримідинові — через 1-й утворюють N-глікозидний зв'язок із рибозою або 2'-дезоксирибозою.

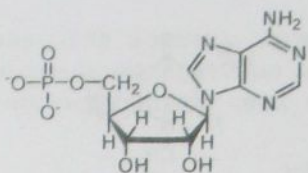
*Нуклеотиди* — це фосфати нуклеозидів. Найчастіше в нуклеозиді естерифікується гідроксильна група біля С-5' або С-3' пентозного залишку. Розрізняють рибонуклеотиди і дезоксирибонуклеотиди. До нуклеозидмонофосфатів можуть приєднатися ще один або два залишки фосфорної кислоти.



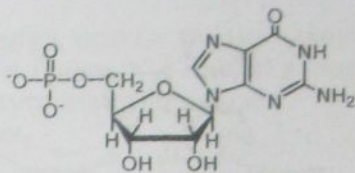
Аденозинмонофосфат

Аденозидифосфат

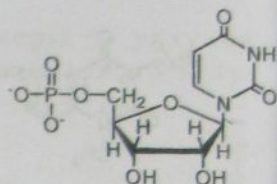
Аденозинтрифосфат



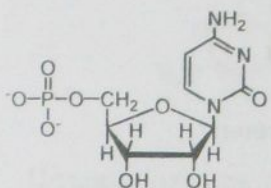
Аденозин-5-монофосфат  
Аденілова кислота  
(АМФ)



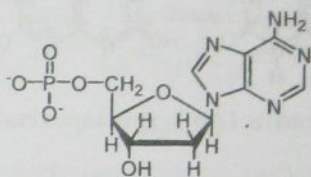
Гуанозин-5-монофосфат  
Гуанілова кислота  
(ГМФ)



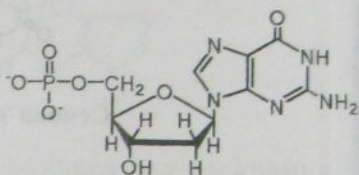
Уридил-5-монофосфат  
Уриділова кислота  
(УМФ)



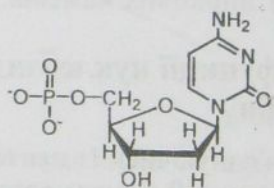
Цитидин-5-монофосфат  
Цитидилова кислота  
(ЦМФ)



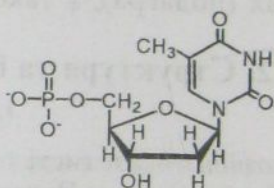
Дезоксиаденозин-5-  
монофосфат  
Дезоксиаденілова  
кислота (д-АМФ)



Дезоксигуанозин-5-  
монофосфат  
Дезоксигуанілова  
кислота (д-ГМФ)

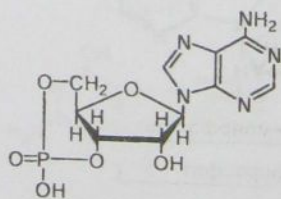


Дезоксицитидин-5-монофосфат  
Дезоксицитидилова кислота  
(д-ЦМФ)



Дезокситимідин-5-монофосфат  
Дезокситиміділова кислота  
(д-ТМФ)

Окрім зазначених, відомі нуклеотиди, у яких фосфорна кислота одночасно етерифікує (з'ясує) дві гідроксильні групи пентозного залишку, утворюючи циклофосфати. Циклічні нуклеотиди є найважливішими регуляторами внутрішньоклітинних процесів.

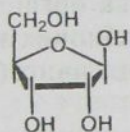


Аденозин-3',5'-цикломонофосфат  
(ц-АМФ)

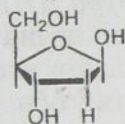


### 4.3. Будова та біологічна роль нуклеїнових кислот

*Нуклеїнові кислоти* — це високомолекулярні органічні сполуки, які складаються з великої кількості залишків мононуклеотидів (нуклеотидів), з'єднаних 3',5'-фосфодієфірними зв'язками у полінуклеотидні ланцюги, і виконують важливу роль у збереженні й передачі генетичної інформації, беруть участь у біосинтезі та регуляції біосинтезу специфічних білків живого організму. Усі нуклеїнові кислоти поділяються на два типи залежно від того, яка пентоза входить до їх складу.

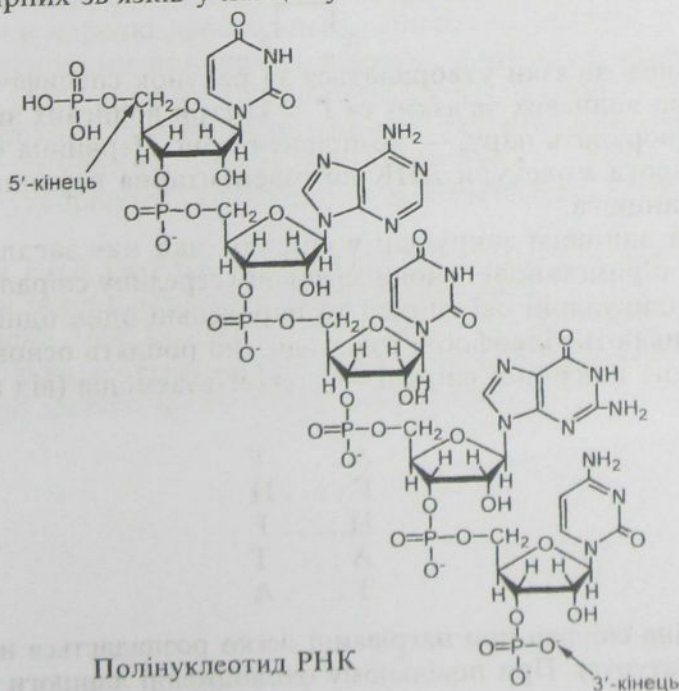


$\beta$ -D-рибофураноза  
(рибоза)



$\beta$ -2'-дезоксид-рибофураноза (дезоксирибоза)

*Будова полінуклеотидного ланцюга.* Нуклеотиди є мономерними одиницями олігонуклеотидів і полінуклеотидів. Роль містка між нуклеотидами виконує 3',5'-фосфодієфірний зв'язок, з'єднуючи С-3'-рибози (або дезоксирибози) одного нуклеотиду і С-5' другого. У зв'язку з цим полінуклеотидний ланцюг має певний напрямок: на одному кінці (початок ланцюга) залишається вільною 5'-ОН, на другому — 3'-ОН група (кінець ланцюга). У цьому випадку загальний напрямок утворення фосфодієфірних зв'язків у ланцюгу позначається 5'→3'.



Полінуклеотид РНК

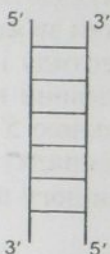
## Дезоксирибонуклеїнові кислоти

*Первинна структура дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК)* — кількість, якість і порядок розташування залишків дезоксирибонуклеотидів у полінуклеотидному ланцюзі. Мономери в молекулах нуклеїнових кислот з'єднані складноєфірним зв'язком, який утворюється фосфатним залишком С-5' одного мононуклеотиду та 3'-ОН пентозного залишку другого мононуклеотиду (3', 5'-фосфодієфірний зв'язок). Пентоза — дезоксирибоза.

*Вторинна структура ДНК* — просторова організація полінуклеотидних ланцюгів. Біологічна функція нуклеїнових кислот ґрунтується на властивостях основ утворювати специфічно (комплементарно) зв'язані пари азотистих основ

Правило Чаргаффа: у ДНК кількість пуринових нуклеотидів дорівнює кількості піримідинових нуклеотидів:  $A + G = C + T$ .

1. Молекула ДНК складається з двох полінуклеотидних ланцюгів, орієнтованих антипаралельно і на всьому протязі зв'язаних між собою водневими зв'язками.



2. Водневі зв'язки утворюються за рахунок специфічної взаємодії  $A = T$  (два водневих зв'язки) та  $G \equiv C$  (три водневих зв'язки). Основи, які утворюють пару, — комплементарні. Первинна структура одного ланцюга молекули ДНК комплементарна первинній структурі іншого ланцюга.

3. Два ланцюги закручені у спіраль, яка має загальну вісь. Пуринові та піримідинові основи звернені усередину спіралі; їхні площини перпендикулярні осі спіралі та паралельні одна одній. Між основами виникають гідрофобні взаємодії, що роблять основний внесок у стабілізацію подвійної спіралі — стекінг-взаємодія (від англ. *stack* — штабель).

A . . . . T  
G . . . . C  
C . . . . G  
A . . . . T  
T . . . . A

Подвійна спіраль при нагріванні легко розпадається на окремі ланцюги (денатурує). При повільному охолодженні ланцюги ренатурують.



Конфігурація подвійної спіралі ДНК сильно змінюється залежно від кількості води та іонної сили навколишнього середовища. Існує ще менше чотирьох форм ДНК, які дістали назву А-Е і Z-форм. Між А- і В-формами ДНК здійснюються взаємні переходи. Вважається, що А-формі ДНК виконує роль матриці в транскрипції (синтез РНК на молекулі ДНК), а в В-формі — роль матриці в реплікації (синтез ДНК на молекулі ДНК).

*Третинна структура ДНК.* Двоспіральні або кільцеві форми ДНК у просторі утворюють спіралізовані і суперспіралізовані форми (третинні структури). Нуклеїнові кислоти взаємодіють з білками, які містять додаткові аміногрупи (так звані гістони, які за вмістом залишків амінокислот аргініну і лізину поділяються на п'ять груп:  $H_1$ ,  $H_2A$ ,  $H_2B$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ ) і утворюють нуклеопротейни. Хроматин містить ДНК, гістонові та негістонові білки, невелику кількість РНК та іонів металів.

### Рибонуклеїнові кислоти

*Первинна структура РНК* — кількість, якість і послідовність розташування залишків рибонуклеотидів у полінуклеотидному ланцюзі. Азотисті основи — урацил, цитозин, аденін, гуанін. Пентоза — рибоза. У РНК можна також зустріти багато незвичних і модифікованих азотистих основ.

*Вторинна структура РНК.* На відміну від ДНК, РНК не утворює подвійних спіралей, але містить короткі ділянки зі спареними основами, утворюючи короткі двоспіральні «шпильки», «петлі», у яких між азотистими основами виникають водневі зв'язки, утворюючи комплексарні пари аденіну з урацилом (А-У), гуаніну з цитозином (Г-Ц). РНК клітини істотно розрізняються за розмірами, будовою та тривалістю існування. Переважна частина — *рибосомні РНК* (р-РНК), які утворюють структурні та функціональні частини рибосом.

*Матричні РНК* (м-РНК) становлять близько 2 % від усіх РНК клітини, вони переносять генетичну інформацію

*Транспортні РНК* (т-РНК) становлять близько 15 % усієї РНК клітини. Є кілька десятків видів т-РНК. Усі т-РНК мають вторинну структуру, що дістала назву «лист конюшини».



Глава 5. БІОХІМІЧНІ КОМПОНЕНТИ КЛІТИН

---

Важливою особливістю живих організмів є наявність біологічних мембран, що дозволяє впорядкувати переміщення речовин із міжклітинного простору до клітин і в протилежному напрямку. За участі біологічних мембран формуються субцелюлярні структури (ядра, мітохондрії, рибосоми, лізосоми та ін.), відбувається компартменталізація метаболічних процесів. Залежно від хімічного складу мембран формується їх функціональна здатність (рис. 5.1).

Крім цих загальних функцій, більшість мембран виконують і спеціальні функції.

Біомембрани складаються з двох шарів ліпідних молекул, в які вбудовані білки. Деякі мембрани, крім того, містять вуглеводи, зв'язані з ліпідами і білками. Співвідношення ліпіди : білки : вуглеводи є характерним для клітини або мембрани і суттєво змінюється залежно від типу клітин або мембран. Головними компонентами є білки, яких міститься близько половини від усієї маси мембрани. Вуглеводи виявлені тільки у зовнішньому шарі, вони становлять усього кілька відсотків від маси мембрани. Ліпіди у більшості випадків становлять близько половини усієї біомаси мембрани. У кількісному відношенні переважають фосфоліпіди, потім — гліколіпіди та холестерол. Для мембранних ліпідів характерний мезоморфізм, вони можуть існувати у двох фазових станах (кристалічному і рідинно-кристалічному), які відрізняються щільністю упаковки та рухливістю білкових молекул. Для нормального функціонування клітини ліпіди, що входять до складу її мембран, повинні перебувати в рідкій фазі. Роль регулятора агрегатного стану ліпідної частини мембрани виконує холестерин. Фазові переходи можуть бути викликані коливаннями температури, іонного та жирокислотного складу мембран.

*Білки мембран* — ферменти, білки іонних каналів, транспортні, рецепторні білки. Речовини, що не проходять крізь ліпідний бішар, пе-

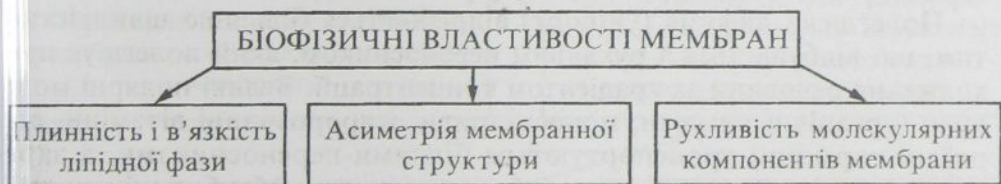
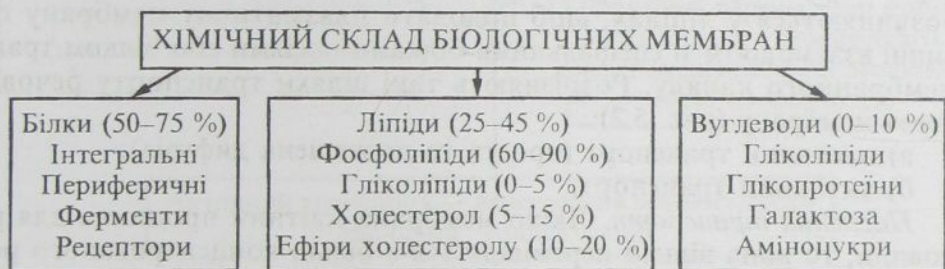


Рис. 5.1. Біологічні мембрани

реміщуються по білкових каналах або за допомогою полегшеного транспорту білками-переносниками.

Білки можуть зв'язуватися з мембраною по-різному. Інтегральні мембранні білки мають трансмембранні спіралізовані ділянки (домени), які перетинають ліпідний бішар і щільно зв'язані з ним. Периферичні мембранні білки затримуються на мембрані за допомогою ліпідного «якоря» і зв'язані з іншими компонентами клітини. Синтез ліпідів і білків мембрани відбувається в ендоплазматичному ретикулумі клітини.

*Мембранні вуглеводи.* Вуглеводи зв'язуються із зовнішніми ділянками молекул мембранних білків і ліпідів та утворюють глікопротеїни і гліколіпіди. *Глікопротеїни* мембран утворюються за рахунок ковалентних зв'язків з білками мембран. Гліколіпіди мембран є головним чином похідними сфінгозину (глікосфінголіпіди, або глікоцера-



міди, гангліозиди). Вуглеводневий шар, що утворюється на зовнішній поверхні мембрани, має назву *глікокалікс*. Він зв'язує позаклітинний кальцій, стабілізує мембранні структури, служить матриксом для прикріплення інших клітин, виконує функції лігандів для зовнішніх білків, забезпечує розпізнавання та міжклітинну взаємодію, а також реакції клітинного імунітету.

Незаряджені ліпофільні (жиророзчинні) речовини проникають крізь ліпідну серцевину плазматичних мембран. Серед них гази — кисень, вуглекислий газ. Невеликі полярні молекули ( $H_2O$ ,  $NH_3$ , гліцерол, сечовина, етанол) проникають крізь ліпідний бішар через міжмолекулярні пори. Гідрофільні речовини та великі полярні молекули, які не розчиняються у ліпідах, щоб подолати плазматичну мембрану повинні взаємодіяти зі спеціальними білками-носіями або білком трансмембранного каналу. Розрізняють такі шляхи транспорту речовин через мембрану (рис. 5.2):

- а) пасивний транспорт (проста та полегшена дифузія);
- б) активний транспорт.

*Пасивний транспорт.* Якщо мембрана клітини проникна для речовини, то вона вільно переміщається з більш концентрованого розчину в менш концентрований розчин, а шлях називають пасивним транспортом. Відбувається процес простої дифузії.

Полегшена дифузія (уніпорт) відрізняється більшою швидкістю і тим, що відбувається з рухливим переносником, який полегшує проходження речовини за градієнтом концентрації. Великі полярні молекули (органічні кислоти, моносахариди, жиророзчинні вітаміни, стероїдні гормони) транспортуються білками-переносниками, а заряджені іони — *білками трансмембранних каналів*. Мембранні переносники поділяються на два типи:

- 1) рухливі переносники;
- 2) нерухливі переносники.

Рухливі переносники діють за типом порома і можуть виконувати під час переносу обертові або поступальні рухи.

Нерухливі переносники є білками, вони не роблять човникових рухів, а вбудовуються в мембрану, утворюючи фіксований канал, і забезпечують перенос, змінюючи свою конформацію. Транспортні білки переносять такі гідрофільні речовини, як моносахариди, амінокислоти, іони  $Na^+$ ,  $K^+$  і  $Ca^{2+}$ .

*Активний транспорт* здійснюється системами, здатними використовувати хімічну енергію АТФ або енергію електрохімічного потенціалу для транспортування речовин. Залежно від використання енергії, активний транспорт може бути первинним і вторинним. Первинний активний транспорт відбувається за рахунок енергії, яка утворюється безпосередньо при гідролізі АТФ або деяких інших макроергічних фосфатів; вторинний активний транспорт відбувається за



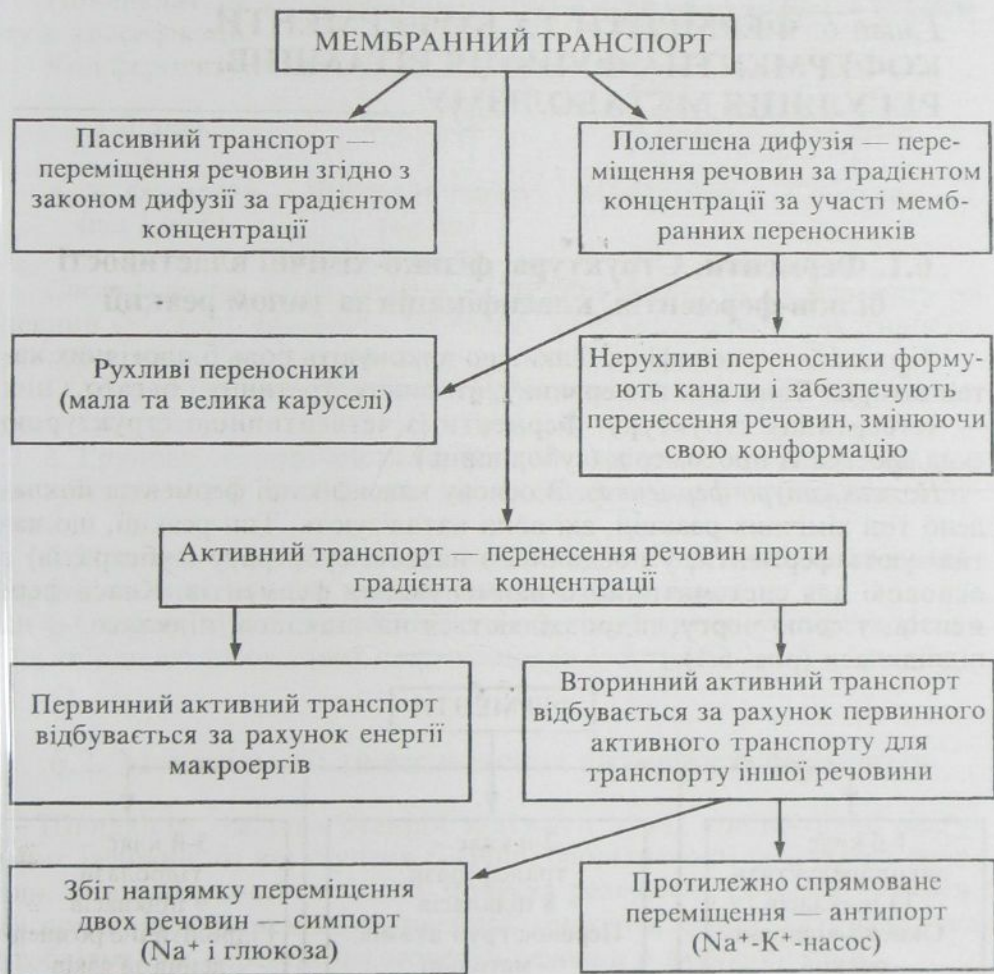


Рис. 5.2. Транспорт речовин через мембрану

рахунок енергії, яка утворюється за допомогою первинного активного транспорту як наслідок неоднакових концентрацій іонів по обидві сторони мембрани. При вторинному активному транспорті одна речовина (А) створює умову для проходження іншої речовини (В). Причому напрямком переміщення крізь мембрану двох речовин або збігається — симпорт (котранспорт), наприклад  $\text{Na}^+$  і глюкоза, або не збігається — антипорт (зустрічний транспорт). Під час функціонування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази і переміщення іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  відбувається надходження до клітин глюкози, амінокислот і виведення із клітин кінцевих продуктів обміну.

# Глава 6. ФЕРМЕНТИ ТА КОФЕРМЕНТИ, КОФЕРМЕНТНА ФУНКЦІЯ ВІТАМІНІВ. РЕГУЛЯЦІЯ МЕТАБОЛІЗМУ

## 6.1. Ферменти. Структура, фізико-хімічні властивості білків-ферментів, класифікація за типом реакції

Ферменти — специфічні білки, що виконують роль біологічних каталізаторів. Вони мають первинну, вторинну, третинну і багато з них — четвертинну структуру. Ферменти із четвертинною структурою складаються із протомерів (субодиниць).

Номенклатура ферментів. В основу класифікації ферментів покладено тип хімічних реакцій, які вони каталізують. Тип реакції, що каталізують ферменти, у поєднанні з назвою субстрату (субстратів) є основою для систематичного найменування ферментів. Класи ферментів, у свою чергу, підрозділяються на підкласи, підкласи — на підпідкласи (рис. 6.1).

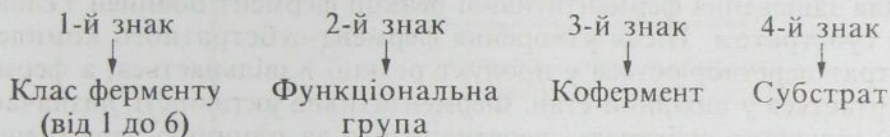


Рис. 6.1. Класифікація ферментів



Номенклатура — це цифрове відображення місця кожного ферменту в класифікації.

Код ферменту складається із чотирьох цифр:



*Специфічність дії ферментів* — це спрямованість дії ферменту на певний субстрат або групу близьких за структурою й властивостями субстратів. Розрізняють:

1. Абсолютна специфічність — фермент каталізує перетворення одного субстрату.

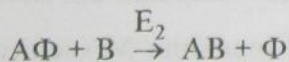
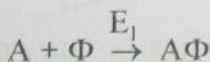
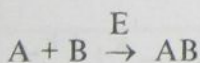
2. Групова специфічність — фермент каталізує перетворення групи субстратів, що мають один тип будови і спільний тип зв'язку в будові.

3. Відносна специфічність дії ферменту — це здатність діяти на субстрати, що мають один певний тип хімічного зв'язку.

4. Стереохімічна специфічність — фермент каталізує перетворення тільки одного з можливих стереоізомерів субстрату.

## 6.2. Механізм дії та визначення активності ферментів

Швидкість хімічних реакцій залежить: а) від концентрації реагуючих речовин; б) від ступеня хімічної спорідненості реагуючих речовин; в) від кількості активних молекул реагуючих речовин. Ферменти прискорюють реакції за рахунок зниження енергії активації, яка необхідна для переведення молекул речовин в активний стан.



$$E_1 + E_2 < E$$

Ферментативні реакції дуже чутливі до рН середовища. Оптимальні значення температури для більшості ферментів перебувають у межах 20–40 °С. Термолабільність ферментів пов'язана з їхньою білковою будовою.

### 6.3. Кінетика ферментативного каталізу. Інгібітори ферментів

Для здійснення ферментативної реакції фермент повинен з'єднатися із субстратом. Після утворення фермент-субстратного комплексу субстрат перетворюється у продукт реакції і звільняється, а фермент повертається у вихідний стан. Ферментативна активність визначається: а) кількістю субстрату, перетвореного за одиницю часу (пепсин, трипсин); б) кількістю продукту реакції, утвореного за одиницю часу (ліпаза); в) часом, необхідним для перетворення певної кількості субстрату (амілаза).

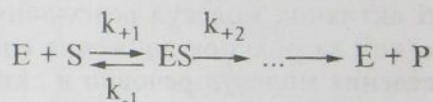
Швидкість каталізу залежить від концентрації субстрату й ферменту.

Етапи реакцій:

1. Взаємодія ферменту (E) і субстрату (S), утворення проміжного фермент-субстратного комплексу (ES). Кожна хімічна реакція має свою константу швидкості ( $k_{+1}$ ). Певна частина молекул фермент-субстратного комплексу дисоціює з константою швидкості, характерною для кожної реакції ( $k_{-1}$ ). Кількість утворених молекул фермент-субстратного комплексу залежить від співвідношення  $(k_{+1})/(k_{-1})$ .

2. Перетворення фермент-субстратного комплексу відбувається з певною швидкістю, характерною для кожної реакції ( $k_{+2}$ ).

3. Дисоціація комплексу і відокремлення продуктів реакції від ферменту. Кожна реакція має певне співвідношення між константами швидкостей «прямої» реакції утворення фермент-субстратного комплексу, «зворотної» реакції його дисоціації та реакції розпаду на фермент і продукт реакції. Рівняння Міхаеліса — Ментен має такий вигляд:



$$K_m = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}}$$

де  $K_m$  — константа Міхаеліса (концентрація субстрату, при якій швидкість реакції дорівнює половині від максимальної).

Графічне зображення рівняння Міхаеліса — Ментен показує залежність швидкості реакції від концентрації субстрату (рис. 6.2, 6.3).

*Активация ферментів.* Одну групу активаторів становлять речовини, що впливають на ділянку активного центра ферменту. До них належать кофактори ферментів і субстрати. Активация деяких ферментів може здійснюватися шляхом модифікації, що не зачіпає активний центр їхніх молекул. Можливі кілька варіантів такої модифікації:





Рис. 6.2. Залежність швидкості реакції від концентрації субстрату

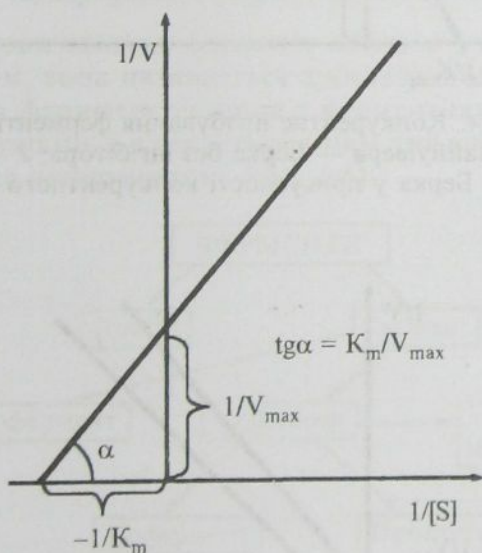


Рис. 6.3. Графік рівняння Лайнуївера — Берка

1. Активация неактивного попередника — проферменту, або зимогену.
2. Хімічна модифікація (фосфорилювання й дефосфорилювання апоферменту).
3. Регуляція за принципом зворотного зв'язку (ретроінгібування через алостеричний центр).
4. Конкуренція за субстрат або кофермент.
5. Активация шляхом дисоціації неактивного комплексу білок — активний фермент.

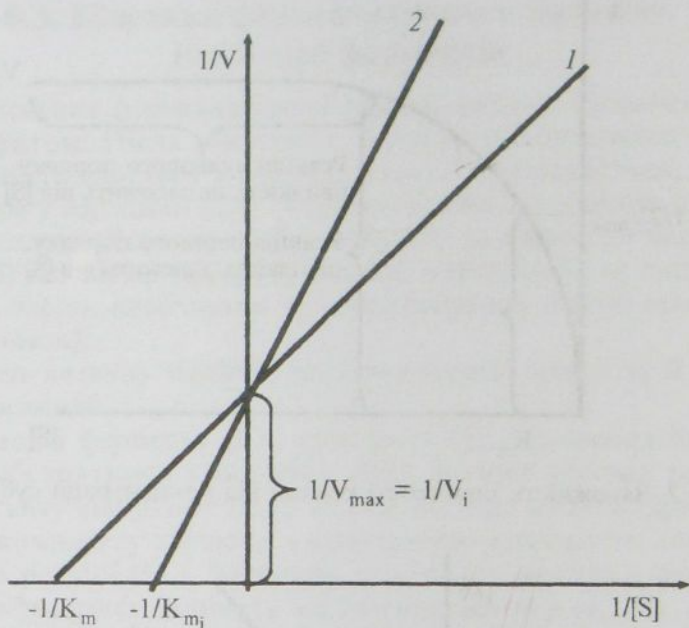


Рис. 6.4. Конкурентне інгібування ферментів:  
 1 — графік Лайнуївера — Берка без інгібітора; 2 — графік Лайнуївера — Берка у присутності конкурентного інгібітора

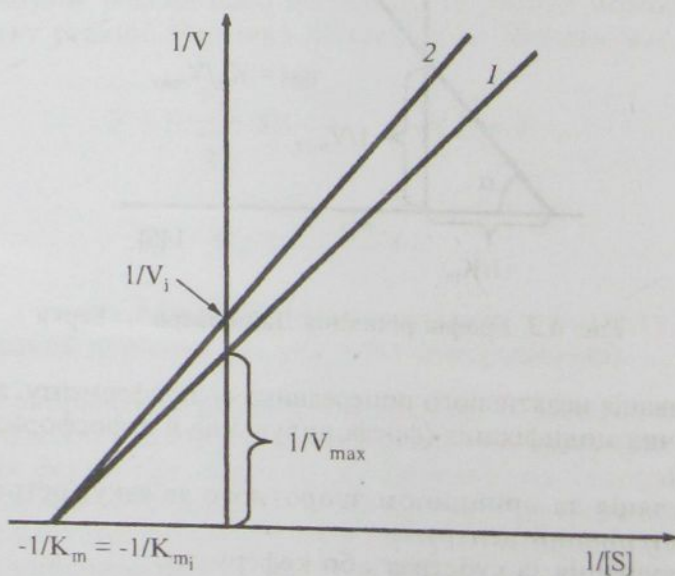


Рис. 6.5. Неконкурентне інгібування ферментів:  
 1 — графік Лайнуївера — Берка без інгібітора; 2 — графік Лайнуївера — Берка у присутності неконкурентного інгібітора



*Інгібування ферментів.* Інгібітори діляться на дві групи: оборотні й необоротні (рис. 6.4, 6.5).

Оборотне інгібування:  $E + I \rightleftharpoons EI$      $E$  — фермент

Необоротне інгібування:  $E + I \rightarrow EI$      $I$  — інгібітор

Оборотне інгібування, у свою чергу, поділяють на конкурентне й неконкурентне. Конкурентне інгібування викликане зв'язуванням інгібітора з активним центром ферменту, інгібітор і субстрат подібні за будовою; конкурують за активний центр ферменту. З активним центром зв'язується та сполука, молекул якої більше.

Неконкурентне інгібування пов'язане із впливом інгібітора на каталітичне перетворення, але не на зв'язування субстрату з ферментом.

## 6.4. Кофактори та коферменти.

### Коферментні функції вітамінів

Якщо небілкова частина ферменту зв'язана з апоферментом ковалентним зв'язком, вона називається простетичною групою. Якщо небілкова частина ферменту зв'язана з ферментним білком водневими або іншими зв'язками, і з'єднується з ним тільки в період реакції, то вона називається коферментом (рис. 6.6).



Рис. 6.6. Ферменти і коферменти

*Активні та алостеричні центри ферментів.* Активний центр ферменту являє собою ділянку молекули, де відбувається зв'язування та перетворення субстрату у відповідний продукт або продукти фермен-

тативної реакції. Активні центри складних ферментів утворюються з коферменту та частини апоферменту, що прилягає до нього. Залишки амінокислот, що входять до складу активних центрів, розподіляються на 3 основні групи:

1. Каталітичні залишки амінокислот.
2. Контактні залишки амінокислот.
3. Допоміжні залишки амінокислот.

Окрім активного центру, який є у кожному ферменті, в молекулах багатьох ферментів існує алостеричний центр або центри, з якими зв'язуються певні речовини, молекули яких не подібні за структурою із субстратом ферменту. До них належать гормони, медіатори нервової системи, продукти ферментативних реакцій (метаболіти) та інші речовини. Приєднання ефектора до алостеричного центру приводить до зміни третинної або четвертинної структури молекули ферменту і відповідно конфігурації активного центра, викликаючи зниження або підвищення активності ферменту. Існує чотири основних механізми регуляції каталітичної активності ферментів:

1. Алостерична регуляція активності ферментів.
2. Регуляція активності ферменту за допомогою особливих регуляторних білків.
3. Регуляція активності ферментів за допомогою ковалентної модифікації.
4. Активація ферменту за допомогою часткового протеолізу.

*Внутрішньоклітинна локалізація ферментів.* У ядрі клітини зосереджені ферменти, що каталізують обмін нуклеїнових кислот (ДНК-полімераза, РНК-полімераза, хеліказа, праймаза, ДНК-лігаза). У мітохондріях містяться ферменти ЦТК, катаболізму амінокислот,  $\beta$ -окиснення жирних кислот, окисного декарбоксилування пірувату, тканинного дихання. У лізосомах локалізовані ферменти, що каталізують гідролітичне розщеплення різних органічних речовин: протеїнази (катепсини), естерази, нуклеази, кислі фосфатази,  $\beta$ -глюкуронідаза. У гіалоплазмі (цитоплазмі) містяться ферменти пентозофосфатного шляху, анаеробного гліколізу, синтезу жирних кислот.

## **Глава 7. ОСНОВНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ОБМІНУ РЕЧОВИН. ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

### **7.1. Обмін речовин. Катаболізм, анаболізм.**

#### **Спільні шляхи перетворень білків, вуглеводів, ліпідів**

Енергія у клітинах вивільнюється в процесі катаболізму вуглеводів, жирів і білків (рис. 7.1). Розрізняють три стадії катаболічних перетворень цих сполук. На першій стадії катаболізму білки гідролізу-



ються на амінокислоти (20), полісахариди гідролізуються в основному до глюкози, а також до інших гексоз і пентоз, жири розпадаються на гліцерин, жирні кислоти й інші компоненти. Усі продукти, що ут-

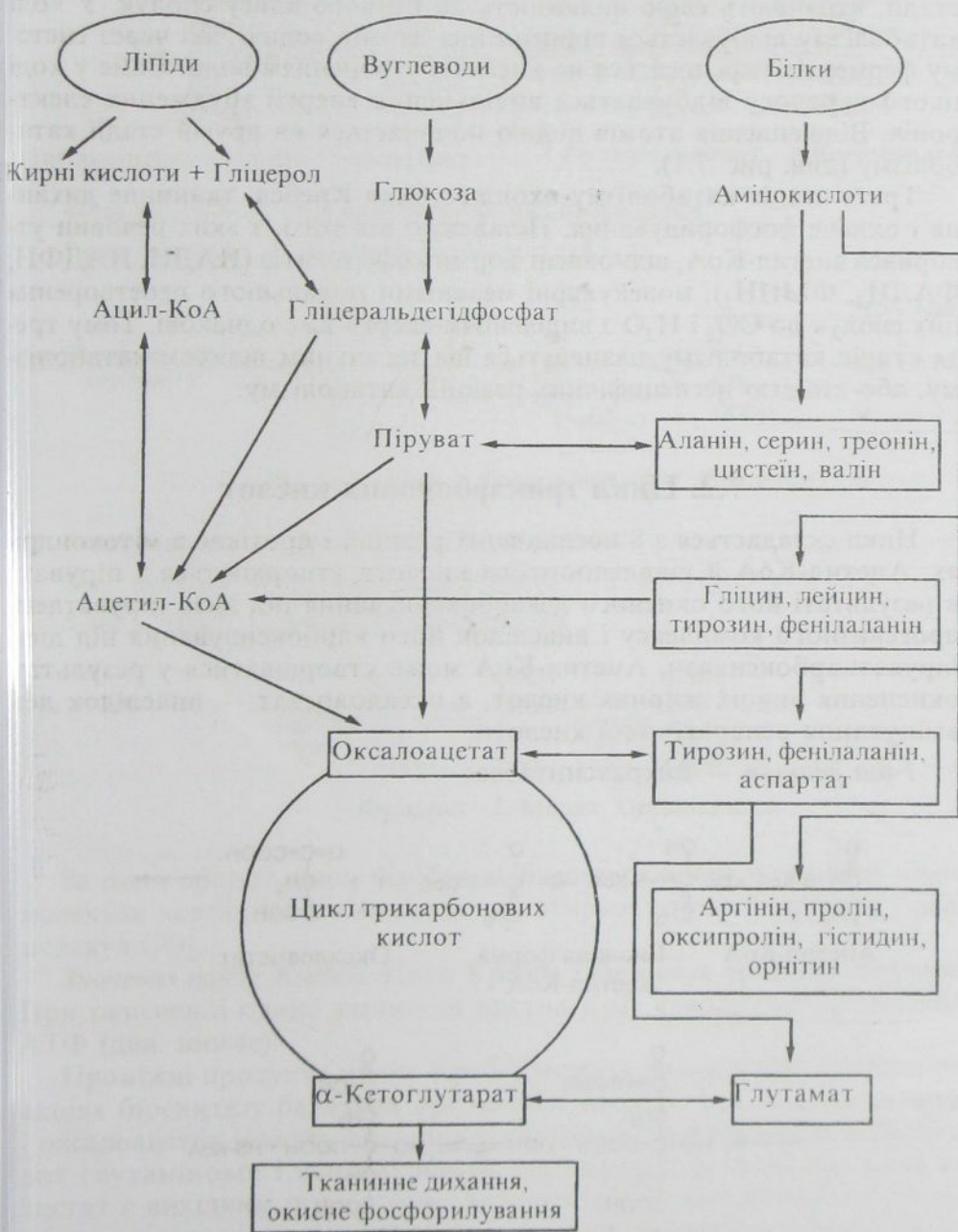


Рис. 7.1. Катаболізм білків, вуглеводів і ліпідів

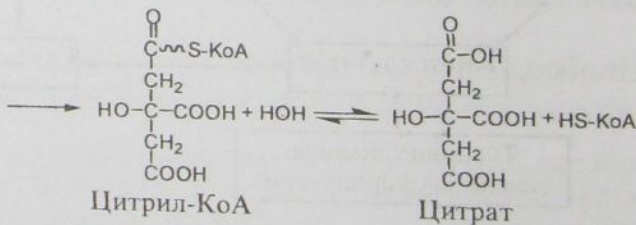
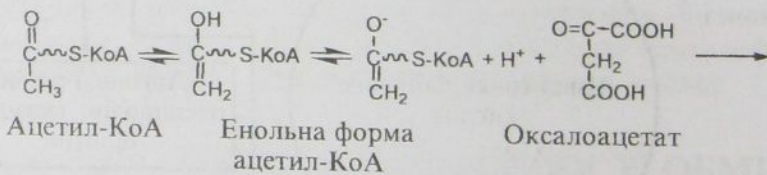
ворилися на першій стадії катаболізму, на другій стадії перетворюються в ще більш прості сполуки, кількість яких порівняно невелика. До таких процесів належать гліколіз, окиснення жирних кислот, гліцерину, дезамінування амінокислот. Продукти, що утворилися на цій стадії, втрачають свою належність до певного класу сполук. У ході катаболізму відбувається відщеплення атомів водню, які через систему ферментів переносяться на кисень з утворенням води. Саме у ході цього переносу відбувається вивільнення енергії збуджених електронів. Відщеплення атомів водню починається на другій стадії катаболізму (див. рис. 7.1).

Третя стадія катаболізму охоплює цикл Кребса, тканинне дихання і окисне фосфорилювання. Незалежно від того, з яких речовин утворився ацетил-КоА, відновлені форми коферментів (НАДН, НАДФН, ФАДН<sub>2</sub>, ФМНН<sub>2</sub>), молекулярні механізми подальшого перетворення цих сполук до СО<sub>2</sub> і Н<sub>2</sub>О з виділенням енергії вже однакові. Тому третя стадія катаболізму називається ще загальним шляхом катаболізму, або стадією неспецифічних реакцій катаболізму.

## 7.2. Цикл трикарбонових кислот

Цикл складається з 8 послідовних реакцій і протікає в мітохондріях. Ацетил-КоА й щавлевооцтова кислота утворюються з пірувату в результаті його окисного декарбоксілування під дією піруватдегідрогеназного комплексу і внаслідок його карбоксілування під дією піруваткарбоксілази. Ацетил-КоА може утворюватися у результаті окиснення вищих жирних кислот, а оксалоацетат — внаслідок дезамінування аспарагінової кислоти.

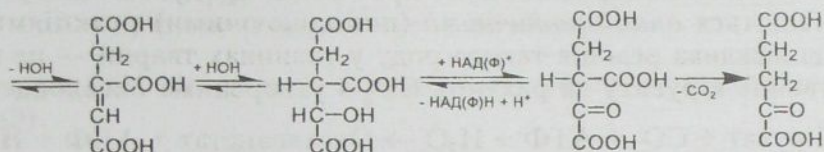
1-ша реакція — цитратсинтазна:





2-га реакція — аконітатгідратазна;

3-тя реакція — ізоцитратдегідрогеназна:



Цис-аконітова кислота

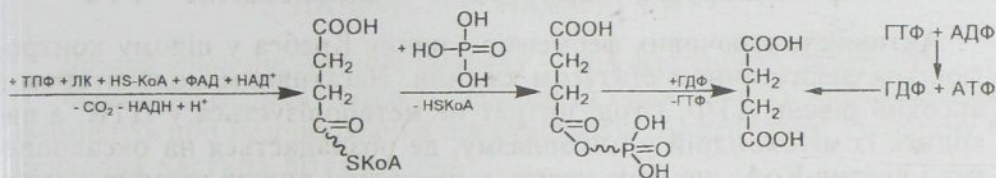
Ізоцитрат

Оксалосукцинат

α-Кетоглутарат

4-та реакція — α-кетоглутаратдегідрогеназна;

5-та реакція — сукциніл-КоА-синтетазна:



Сукциніл-КоА

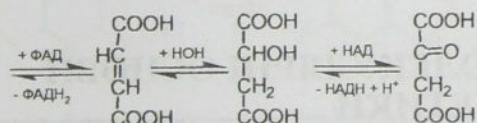
Сукцинілфосфат

Сукцинат

6-та реакція — сукцинатдегідрогеназна;

7-ма реакція — фумаратгідратазна;

8-ма реакція — малатдегідрогеназна



Фумарат

L-Малат

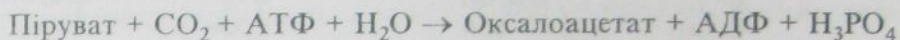
Оксалоацетат

За один оборот циклу Кребса відбувається повне окиснення однієї молекули ацетил-КоА з виділенням чотирьох атомів Гідрогену і двох молекул  $\text{CO}_2$ .

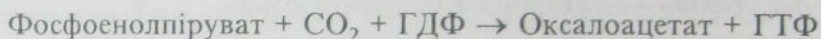
*Значення циклу Кребса.* Цикл Кребса забезпечує організм енергією. При окисненні однієї молекули ацетил-КоА утвориться 12 молекул АТФ (див. нижче).

Проміжні продукти циклу Кребса можуть використовуватися в реакціях біосинтезу багатьох органічних сполук. Так, α-кетоглутарат і оксалоацетат можуть використовуватися як попередники амінокислот глутамінової і аспарагінової, глутаміну й аспарагіну. Оксалоацетат є вихідним продуктом глюконеогенезу. Оксалоацетат і кетоглутарат утворюються в результаті дезамінування аспарагінової і глутамінової кислот, а фумарова кислота утворюється у циклі синтезу сечовини.

Сукциніл-КоА може використовуватися для біосинтезу порфіринів, що входять до складу гемоглобіну та в інші сполуки. Реакції, що забезпечують поповнення пулу проміжних продуктів циклу Кребса, називаються *анаплеротичними* (поповнюючими) реакціями. Найбільш важлива реакція такого роду у тканинах тварин — це карбоксилування пірувату за рахунок  $\text{CO}_2$  з утворенням оксалоацетату:



Каталізує реакцію піруваткарбоксилаза. Вона головна анаплеротична реакція у печінці та нирках. У міокарді та м'язах — анаплеротична фосфоенолпіруват-карбоксикіназна реакція:



Активність ключових ферментів і циклу Кребса у цілому контролюється енергетичним статусом клітини. Негативним модулятором є високий рівень АТФ, і тоді цитрат не метаболізується у ЦТК, а виходить із мітохондрій у цитоплазму, де розпадається на оксалоацетат і ацетил-КоА, що бере участь у біосинтезі вищих жирних кислот і холестерину. Ацетил-КоА, що не окиснюється в мітохондріях у результаті гальмування ЦТК, може переходити у цитоплазму за допомогою карнітинового човникового механізму й брати участь у біосинтетичних процесах.

## Глава 8. МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ БІОЕНЕРГЕТИКИ

---

### 8.1. Біоенергетичні процеси: біологічне окиснення, окисне фосфорилювання, синтез АТФ

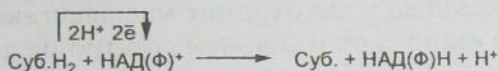
Біологічне окиснення органічних сполук може відбуватися кількома шляхами:

- а) відщепленням від субстратів атомів Гідрогену — дегідрируванням субстратів;
- б) відщепленням від субстратів електронів;
- в) приєднанням Оксигену, якщо при цьому відбувається перенесення електронів з речовини, що окиснюється, на молекулу Оксигену (мікросомальне окиснення).

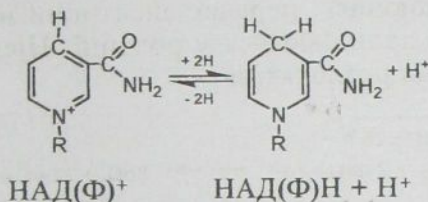
Важливим етапом аеробного окиснення є тканинне дихання — багатоступінчастий ферментативний процес перенесення протонів і електронів по ланцюгу дихальних ферментів до Оксигену.



Перший етап тканинного дихання — дія нікотинамідних ферментів.  
Починається з дегідрування субстратів — дія нікотинамідних ферментів

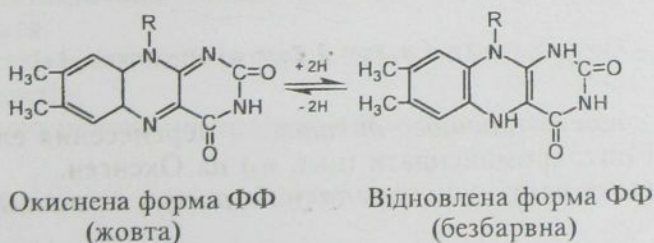
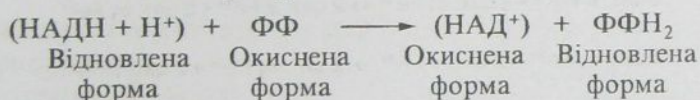


У результаті цієї реакції окиснюється субстрат і відновлюється НАД(Ф).



Другий етап тканинного дихання — дія флавінових ферментів.

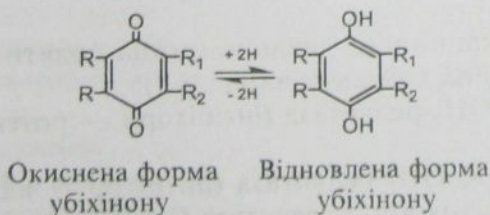
Флавінові ферменти можуть приймати Гідроген від нікотинамідних ферментів або безпосередньо від субстратів. Акцептором Гідрогену є складова частина вітаміну В<sub>2</sub>.



Третій етап тканинного дихання — дія убіхінону (коензиму Q).

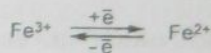


Утворюється відновлена форма убіхінону й окиснена форма флавінових ферментів.

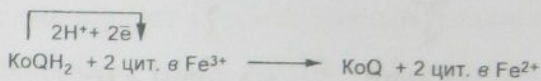


Четвертий етап тканинного дихання — дія системи цитохромів.

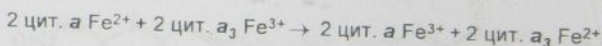
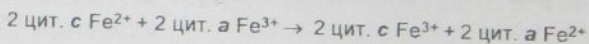
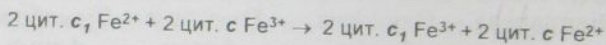
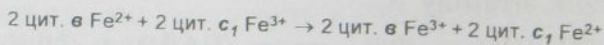
Небілковою частиною цитохромів є залізорфіринні комплекси, що містять залізо. Залізо у цитохромах має властивість змінювати валентність, що пов'язано із приєднанням електронів до заліза або віддачею їх:



Убіхінон, окиснюючись, передає електрони на 2 цитохроми *в*, а протони тимчасово залишаються у розчині. Після убіхінону шляхи протонів й електронів розходяться.

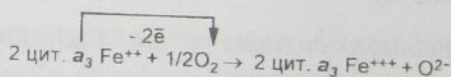


Залізо цитохрому *в*, приєднавши електрон, перетворюється з окисненої форми у відновлену. Цитохром *в* передає електрони послідовно на цитохроми *с*<sub>1</sub>, *с*, *а*, і *а*<sub>3</sub>.

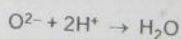


П'ятий етап тканинного дихання — перенесення електронів від відновленої цитохромоксидази (цит. *а*<sub>3</sub>) на Оксиген.

Утворюється негативно заряджений, досить активний іон Оксигену.



Шостий етап тканинного дихання — з'єднання іонізованого високоактивного Оксигену із протонами, що залишилися в матриці після убіхінону з утворенням води.



Усю систему тканинного дихання можна подати у вигляді загальної схеми ферментних комплексів (рис. 8.1):

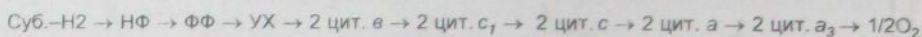
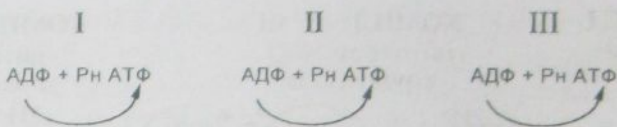
I — НАДН-КоQH<sub>2</sub>-редуктаза (інгібітори — ротенон, барбітурати, прогестерон);

II — сукцинат-КоQH<sub>2</sub>-редуктаза (інгібітор — карвоксин);

III — КоQH<sub>2</sub>-цитохром с-редуктаза (інгібітор — антимицин А);

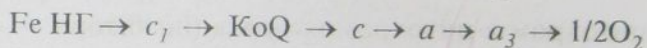






*Хеміосмотична теорія П. Мітчела.* На внутрішній поверхні мембрани мітохондрій атоми Гідрогену від НАДН+Н<sup>+</sup> переносяться за допомогою ФМН і SH-груп ферменту НАДН-дегідрогенази на зовнішню поверхню мембрани, де 2Н<sup>+</sup> виділяються у зовнішній розчин, а електрони за допомогою негемового заліза переносяться на КоQ (убіхінон) до внутрішньої поверхні мембрани. При приєднанні електронів до КоQ він захоплює 2Н<sup>+</sup> із матриксу мітохондрій, перетворюючись у відновлену форму КоQH<sub>2</sub>. Остання дифундує крізь мембрану до зовнішньої поверхні, де розташований цитохром *b*. КоQH<sub>2</sub> окиснюється біля зовнішньої сторони мембрани, віддаючи електрони цитохрому *b*, а 2Н<sup>+</sup> — на зовнішню поверхню внутрішньої мембрани мітохондрій.

Далі електрони переносяться по системі цитохромів на кисень:



Причому при перенесенні електронів від цитохрому *c*<sub>1</sub> на *c* з матриксу мітохондрій протони знову переміщуються на зовнішню поверхню мембрани мітохондрій за допомогою КоQ. Отже, при окисненні НАДН+Н пара електронів перетинає внутрішню мембрану мітохондрій тричі, щоразу переносяться 2Н<sup>+</sup> з матриксу на зовнішню поверхню мембрани мітохондрій.

Переміщення електронів по ланцюгу дихальних ферментів і протонів із внутрішньої поверхні мембрани мітохондрій на зовнішню приводить до нагромадження протонів на зовнішній поверхні мембрани й зменшення їхньої концентрації у матриксі. Мітохондріальна мембрана непроникна для іонів Н<sup>+</sup> і ОН<sup>-</sup>. Це обумовлює виникнення позитивного заряду на зовнішній поверхні мембрани і негативного — на її внутрішній поверхні. Так виникає електрохімічний потенціал, що складається із двох компонентів: різниці у концентрації іонів Гідрогену, тобто хімічного потенціалу, й різниці електричного заряду, тобто електричного потенціалу.

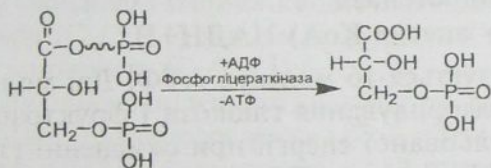
Саме енергія електрохімічного потенціалу використовується для біосинтезу АТФ. При цьому протони проходять через протонний канал (*F*<sub>0</sub>-фактор) мембрани мітохондрій до білкового комплексу (*F*<sub>1</sub>-фактор), що приводить до зменшення величини електрохімічного потенціалу і трансформації його енергії для утворення АТФ із АДФ і Рн. Білкові комплекси *F*<sub>0</sub> і *F*<sub>1</sub> називаються протонною АТФ-азою, яка синтезує АТФ із АДФ і Рн. Тканинним диханням проведена осмотична робота — створення електрохімічного потенціалу, енергія якого



виконує хімічну роботу — синтез АТФ. Саме тому теорія називається хеміосмотичною.

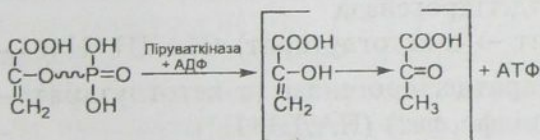
Після підрахунку енергії, отриманої після повного окиснення різних субстратів, виявилось, що в молекулах АТФ її акумульовано близько половини. Друга половина використовується на підтримку постійної температури організму. Крім синтезу АТФ і утворення тепла, енергія електрохімічного потенціалу використовується для транспорту іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфату і АДФ у матрикс мітохондрій, для транспорту АТФ із матриксу мітохондрій у цитозоль.

Поряд з окисним фосфорилюванням у клітинах протікає субстратне фосфорилювання, яке також супроводжується синтезом макроергів, головним чином АТФ, при перетворенні певних субстратів у продукти ферментативних реакцій. Реакції субстратного фосфорилювання зосереджені переважно у гліколізі і лише у циклі трикарбонових кислот існує одна реакція субстратного фосфорилювання.



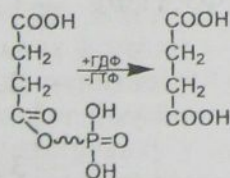
1,3-Бісфосфогліцерат

3-Фосфогліцерат



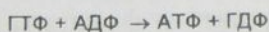
Фосфоенолпіруват

Піруват



Сукцинілфосфат

Сукцинат



**Макроергічні сполуки.** Головними макроергічними сполуками є 1,3-дифосфогліцеринава кислота, фосфоенолпіровиноградна кислота, креатинфосфат, ацетил-КоА, АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ та ін., що мають у структурі макроергічні зв'язки, при гідролізі яких виділяється ~10 ккал вільної енергії. Головна біологічна роль серед усіх макроергів належить АТФ. Макроергічними зв'язками в АТФ є зв'язки між першим і другим, а також другим і третім залишками фосфорної кислоти. В організмі дорослої людини одномоментно міститься ~ 50 г АТФ,

близько 60 кг АТФ на добу синтезується й така ж кількість піддається розпаду. Кожна молекула АТФ розщеплюється і знову регенерується 2,5 тис. разів на добу.

*Синтез АТФ.* Основна кількість АТФ утворюється у процесі окиснення глюкози. При окисненні 1 моль глюкози до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  синтезується 38 молекул АТФ.

I. При окисненні 1 молекули глюкози до 2 молекул ацетил-КоА у реакціях:

- |   |               |
|---|---------------|
| а) гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа<br>(НАДН+Н <sup>+</sup> )        | — 3·2 = 6 АТФ |
| б) фосфогліцераткіназа<br>(1,3-бісфосфогліцерат → 3-фосфогліцерат)    | — 1·2 = 2 АТФ |
| в) піруваткіназа<br>(фосфоенолпіруват → піруват)                      | — 1·2 = 2 АТФ |
| г) піруватдегідрогеназа<br>(піруват → ацетил-КоА) НАДН+Н <sup>+</sup> | — 3·2 = 6 АТФ |

Усього синтезується 16 молекул АТФ. Дві молекули АТФ витрачаються для фосфорилювання глюкози і фруктозо-6-фосфату і тому прибуток акумульованої енергії при окисненні глюкози до ацетил-КоА становить 14 молекул АТФ.

II. При окисненні ацетил-КоА у ЦТК у реакціях:

- |  |         |
|--|---------|
| 1. Ізоцитратдегідрогеназа<br>(ізоцитрат → α-кетоглутарат) (НАДН+Н <sup>+</sup> )           | — 3 АТФ |
| 2. Кетоглутаратдегідрогеназа (α-кетоглутарат →<br>→ сукцинілфосфат) (НАДН+Н <sup>+</sup> ) | — 3 АТФ |
| 3. Сукцинілфосфат → сукцинат<br>(1 молекула ПФ; ПФ+АДФ → ГДФ+АТФ)                          | — 1 АТФ |
| 4. Сукцинатдегідрогеназа<br>(сукцинат → фумарат) (ФАДН <sub>2</sub> )                      | — 2 АТФ |
| 5. Малатдегідрогеназа (малат →<br>→ оксалоацетат) (НАДН+Н <sup>+</sup> )                   | — 3 АТФ |

---

12 молекул АТФ

3 однієї молекули глюкози утвориться 2 молекули ацетил-КоА.  
 $12 \cdot 2 = 24$  молекули АТФ при окисненні 2 молекул ацетил-КоА у ЦТК. Разом:  $14 + 24 = 38$  молекул АТФ при повному окисненні 1 молекули глюкози до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ .

Утвориться 38 молекул АТФ, якщо цитозольний НАДН+Н<sup>+</sup>, отриманий у процесі гліколізу під дією гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, переноситься в мітохондрії за допомогою малат-аспартатної човникової системи. Якщо замість малат-аспартатної човникової систе-



ми діє гліцеролфосфатна, то НАДН+Н<sup>+</sup>, що утворився у гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, використовується для відновлення діоксіацетонфосфату до гліцерофосфату, який переміщується у мітохондрії, окиснюється за участі ФАД-залежної гліцерофосфатдегідрогенази з утворенням ФАДН<sub>2</sub>, що у системі тканинного дихання дає не 3, а 2 молекули АТФ. У цьому випадку з кожної молекули глюкози утвориться 36 молекул АТФ.

Синтезується АТФ при окисненні вищих жирних кислот. Це відбувається:

1. У кожному циклі β-окиснення ВЖК при відщепленні ацетил-КоА:

а) ацил-КоА-дегідрогеназа (ФАДН<sub>2</sub>) — 2 молекули АТФ;

б) β-оксіацил-КоА-дегідрогеназа (НАДН+Н<sup>+</sup>) — 3 молекули АТФ.

У сумі утвориться 5 молекул АТФ на кожен відщеплений молекулу ацетил-КоА.

При повному окисненні жирної кислоти, що містить n атомів вуглецю, відбувається (C<sub>n</sub>/2 - 1) циклів β-окиснення і кількість молекул АТФ при цьому становить (C<sub>n</sub>/2 - 1)·5.

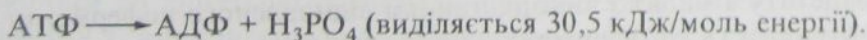
2. При повному окисненні жирної кислоти, що містить n атомів вуглецю, утворюється C<sub>n</sub>/2 молекул ацетил-КоА. При окисненні C<sub>n</sub>/2 молекул ацетил-КоА в ЦТК утвориться C<sub>n</sub>/2·12 молекул АТФ.

Із цієї кількості варто виключити 1 молекулу АТФ, витрачену на утворення ациладенілату. Отже, усього при окисненні жирної кислоти до СО<sub>2</sub> і Н<sub>2</sub>О синтезується [(C<sub>n</sub>/2 - 1)·5 + C<sub>n</sub>/2·12] - 1 молекул АТФ.

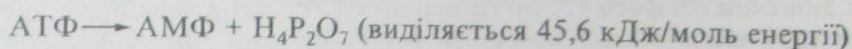
У процесі окиснення гліцеролу вивільняється енергія, частина якої резервується в АТФ. При цьому в результаті окиснення ФАДН<sub>2</sub>, що утворюється в мітохондріях у гліцерофосфатдегідрогеназній реакції, у ланцюзі дихальних ферментів синтезується 2 молекули АТФ. На етапах окиснення гліцеральдегід-3-фосфату до пірувату синтезується 5 молекул АТФ. Із них 3 молекули утворюється при окисненні в ланцюзі дихальних ферментів НАДН+Н<sup>+</sup>, що утворився в гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, і по 1 молекулі АТФ при перетворенні: 1) 1,3-бісфосфогліцеринової кислоти в 3-фосфогліцеринову кислоту; 2) фосфоенолпірувату у піруват. Окиснення НАДН (утворюється в піруватдегідрогеназній реакції) у ланцюзі дихальних ферментів дає 3 молекули АТФ, а окиснення ацетил-КоА в ЦТК — 12 молекул АТФ. Разом при окисненні 1 молекули гліцеролу до СО<sub>2</sub> і Н<sub>2</sub>О синтезується 22 молекули АТФ, із них одна витрачається у гліцеролкіназній реакції, тобто загальний баланс становить 21 молекулу АТФ.

Використання енергії АТФ відбувається кількома шляхами:

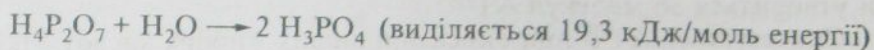
1. Ортофосфатний шлях: від АТФ відщеплюється тільки один залишок фосфату, тобто ортофосфат, з перетворенням АТФ в АДФ:



2. Пірофосфатний шлях: від АТФ відщеплюються два залишки фосфорної кислоти, тобто пірофосфат, з перетворенням АТФ в АМФ:



Пірофосфат під дією пірофосфатази розщеплюється на 2 ортофосфати:



### 8.3. Човникові механізми транспорту через мембрану мітохондрій

Основними джерелами протонів у матриксі мітохондрій є окиснення ВЖК і ЦТК, у яких утворюються відновлені коферменти НАД<sup>+</sup> і ФАД, що постачають Гідроген для тканинного дихання. Однак гліколіз генерує відновлені коферменти у цитоплазмі, а не в мітохондріях. Гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа містить як кофермент окиснений НАД<sup>+</sup>. У ході реакції НАД<sup>+</sup> відновлюється до НАДН+Н<sup>+</sup>. Для того щоб молекула коферменту могла брати участь у наступних реакціях, необхідна реакція, у якій би брав участь НАДН+Н<sup>+</sup>. Це лактатдегідрогеназна реакція, у якій піруват за допомогою НАДН відновлюється до лактату. Кофермент з'єднується з апоферментом тільки під час реакції, а потім цей комплекс дисоціює. Тому окиснена форма НАД<sup>+</sup> з'єднується з білковою частиною гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, бере участь в окисненні гліцеральдегідфосфату, перетворюється у відновлену форму, від'єднується від апоферменту і переходить до апоферменту лактатдегідрогенази, бере участь у відновленні пірувату в лактат, при цьому окиснюється й знову переходить до складу гліцеральдегідфосфатдегідрогенази. Дане сполучення дістало назву *гліколітичної оксидоредукції*, біологічний зміст якої полягає в підтримці етапу гліколізу, що починається з фосфотріоз.

Висока спорідненість лактатдегідрогенази до відновленої форми коферменту обумовлена ізоферментним спектром ЛДГ, що в анаеробних умовах характеризується високим вмістом ізоферментів ЛДГ<sub>5</sub> і ЛДГ<sub>4</sub>. У присутності Оксигену спорідненість лактатдегідрогенази до відновленої форми коферменту знижується, тому що у клітинах збільшується вміст ізоферментів ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub>, утворення лактату не відбувається і відновлений кофермент НАДН+Н<sup>+</sup> у цій реакції не використовується. У цитоплазмі клітин функціонує НАД<sup>+</sup>-залежна малатдегідрогеназа, що каталізує відновлення цитоплазматичного оксалоацетату в малат з використанням відновленого коферменту НАД. Спорідненість апоферменту малатдегідрогенази до коферменту



збільшується в присутності Оксигену, що обумовлено її ізоферментним спектром.

Таким чином, відновлений НАД із гліцеральдегідфосфатдегідрогеназної реакції не бере участі в утворенні лактату, а бере участь в утворенні малату в малатдегідрогеназній реакції. Характерною рисою малату є те, що він має здатність проникати із цитоплазми через мембрану мітохондрій у матрикс, де бере участь у ЦТК. Але тут малат при участі мітохондріальної НАД-залежної малатдегідрогенази окиснюється до оксалоацетату з перетворенням окисненої форми НАД<sup>+</sup> у відновлену. Отже, нуклеотидний пул цитоплазматичних і мітохондріальних нікотинамідних нуклеотидів не змінюється, а транспорт протонів здійснюється завдяки взаємоперетворенню оксалоацетату в малат і малату в оксалоацетат і здатності малату переходити із цитоплазми в мітохондрії.

Оксалоацетат утворюється в мітохондріях або шляхом карбоксилювання пірувату, або шляхом окиснення малату в ЦТК і водночас оксалоацетат не здатен виходити з мітохондрій у цитоплазму. Його поява у цитоплазмі клітин пояснюється тим, що аміак може проходити через мембрану мітохондрій у матрикс і тут бере участь у перших реакціях циклу синтезу сечовини або в реакціях трансамінування, окрема, у перетворенні оксалоацетату в аспартат під дією мітохондріальної аспартатамінотрансферази з використанням глутамату. Аспартат здатен проникати через мембрану мітохондрій у цитоплазму і тут під дією цитоплазматичної аспартатамінотрансферази, але вже у зворотному напрямку він трансамінується в оксалоацетат. Кетоглутарат, що утворюється у мітохондріях в аспартатамінотрансферазній реакції, або бере участь у ЦТК, або виходить через мембрану мітохондрій у цитоплазму й бере участь у реакції, що каталізує цитоплазматична аспартатамінотрансфераза у напрямку аспартат-оксалоацетат. Формується так званий малат-аспартатний човниковий механізм, спрямований на перенесення протонів із цитоплазми в мітохондрії і залучення їх у систему тканинного дихання. Завдяки існуванню малат-аспартатного човникового механізму в аеробних умовах різко змінюється біоенергетика окиснення глюкози (рис. 8.2).

У клітинах деяких органів (скелетні м'язи, мозок) активно функціонує інший човниковий механізм — гліцерофосфатний. У цитоплазмі клітин діоксіацетонфосфат редукується під дією цитоплазматичної гліцерофосфатдегідрогенази до гліцерофосфату за участі відновленого НАДН, що утворюється в гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції. Гліцерофосфат проникає через мембрану мітохондрій усередину мітохондрій. У мітохондріях гліцерофосфат під дією мітохондріальної гліцерофосфатдегідрогенази, що як кофермент використовує ФАД, окиснюється до діоксіацетонфосфату, що виходить із мітохондрій у цитоплазму і, використовуючи відновлений НАДН, знову віднов-

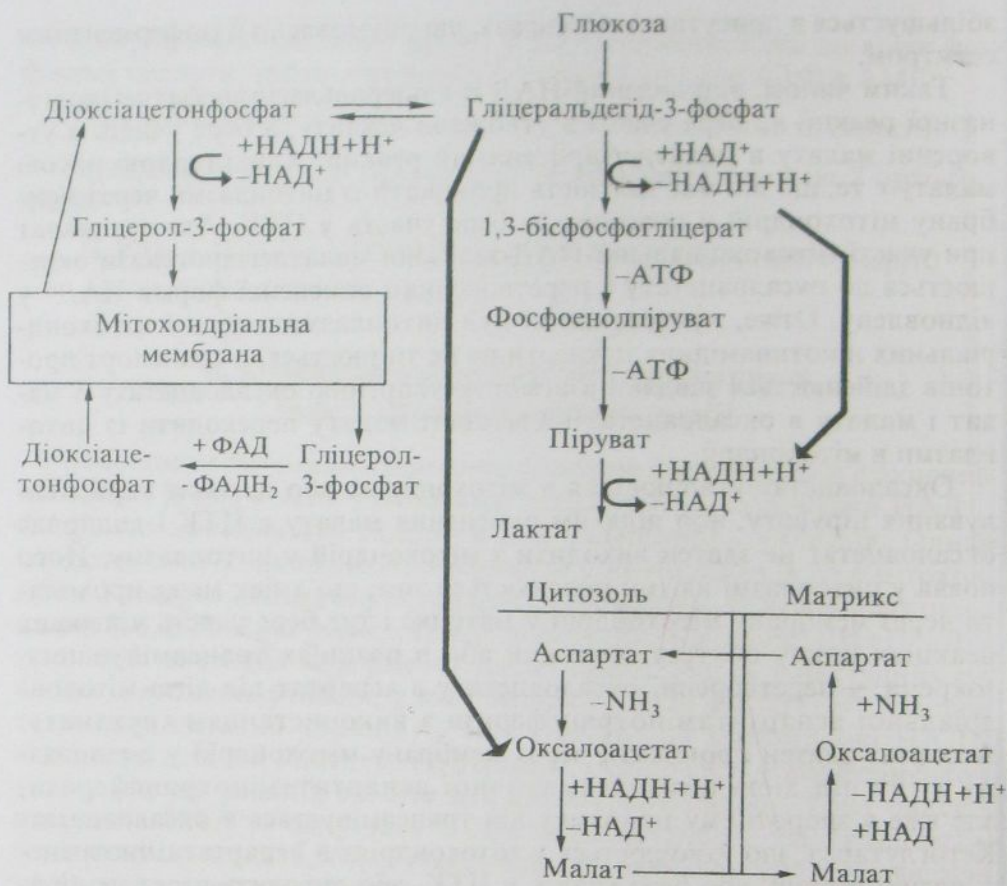


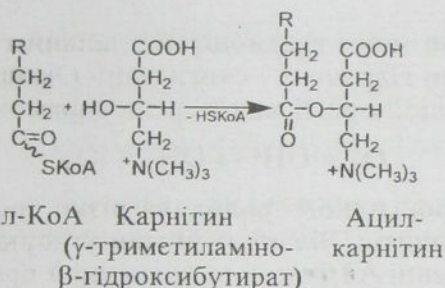
Рис. 8.2. Схема функціонування малат-аспартатного і гліцерофосфатного човникових механізмів у клітині

люється до гліцерофосфату. Таким шляхом переносяться відновлені еквіваленти, що утворюються під час гліколізу, а також гліцерофосфат, що утворюється при окисненні гліцерину. Оскільки внутрішня мембрана мітохондрій непроникна для аденілових нуклеотидів і для фосфатів, то у внутрішню мембрану вбудована аденіннуклеотид-транслоказа, що переносить із цитоплазми до мітохондрій молекули АДФ в обмін на еквімолекулярні кількості АТФ із мітохондрій у цитоплазму.

### Транспорт жирних кислот із цитоплазми клітини в мітохондрії

Оскільки ацил-КоА утворюється у цитоплазмі, а окиснення жирних кислот відбувається в мітохондріях, ацил за допомогою переносника карнітину (карнітиновий човник) переноситься із цитоплазми клітини в мітохондрії.

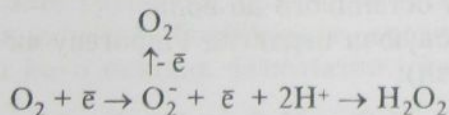




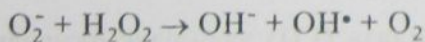
Каталізує перенесення ацилу від ацил-КоА на карнітин цитоплазматична карнітин-ацилтрансфераза, локалізована на зовнішній поверхні внутрішньої мембрани мітохондрій (карнітин-ацилтрансфераза І). Ацил-карнітин проходить через внутрішню мембрану мітохондрій у матрикс, де під впливом мітохондріальної карнітин-ацилтрансферази за участі HSKoA відбувається перенесення ацилу від ацил-карнітину на мітохондріальний HSKoA. Утворюється мітохондріальний ацил-КоА.

#### 8.4. Утворення вільних радикалів, перекисних сполук. Антиоксиданти

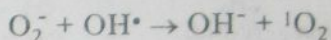
У ланцюзі тканинного дихання на рівні убіхінону, коли відбувається поділ потоку протонів і електронів, частина електронів «губиться», і молекула Оксигену одержує не чотири електрони на зовнішню орбіту, а тільки один. Вільний радикал — це молекула або її частина, що має неспарений електрон на молекулярній або зовнішній атомній орбіті. Наявність такого електрона наділяє систему дуже високою реакційною здатністю у хімічних перетвореннях і, у зв'язку з цим, можливістю ушкодження біологічно важливих молекул. Супероксид-аніон може одночасно виступати і як окисник (віднімати електрони від субстратів), і як відновник (віддавати електрони субстрату). В обох випадках субстрат, що взаємодіє із супероксид-аніоном, перетворюється у вільний радикал.



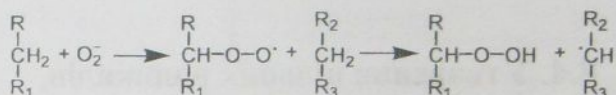
При нагромадженні у тканинах пероксиду Гідрогену супероксид-аніон може взаємодіяти з ним, даючи вільний гідроксильний радикал (реакція Габера — Вейса):



Супероксид-аніон може взаємодіяти з вільним гідроксильним радикалом, утворюючи гідроксил і синглетний Оксиген  $^1\text{O}_2$ , у якого два електрони на зовнішній орбіті мають різноспрямований спін.

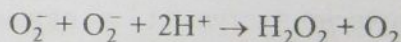


Утворення супероксидного радикала різко зростає при активному фагоцитозі лейкоцитів. Вільні радикали утворюються при ферментативному розщепленні АТФ, при виникненні й проведенні збудження по нерву, при роботі натрієвого насоса плазматичних мембран клітин, при окисненні поліненасичених жирних кислот, що входять до складу плазматичних мембран. Утворені при цьому гідропероксиди ВЖК, на відміну від жирних кислот, що мають гідрофобність і тому знижують проникність клітинних мембран, набувають гідрофільних властивостей і «вимиваються» із поверхні мембран. Імовірно, це один з механізмів відновлення структури плазматичних мембран, який також сприяє підвищенню їхньої проникності.



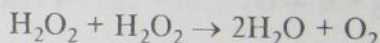
Токсична дія вільних радикалів і пероксиду Гідрогену визначається тим, що вони здатні різко змінювати структуру практично всіх біологічних макромолекул — нуклеїнових кислот, білків, жирів, вуглеводів — і порушувати їхні функції.

Першу лінію оборони клітини від вільних радикалів забезпечує група ферментів супероксиддисмутаза, які захоплюють супероксидні радикали  $\text{O}_2^-$ , що генеруються у клітині і, з'єднуючи їх із двома протонами, перетворюють у пероксид Гідрогену і молекулярний Оксиген

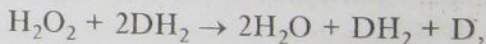


Дві інші групи ферментів — каталаза і пероксидази — призначені для вловлювання пероксиду Гідрогену. Вони каталізують двохелектронне відновлення останнього до води:

1) або використовуючи пероксид Гідрогену як донатор електрона (у випадку каталази):



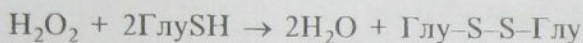
2) або залучаючи різні відновлювачі (у випадку пероксидаз)



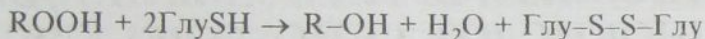
де D — відновник.

Глутатіонпероксидаза (ГП) каталізує окиснення глутатіону пероксидом Гідрогену:

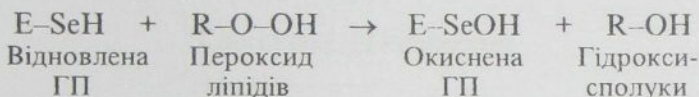




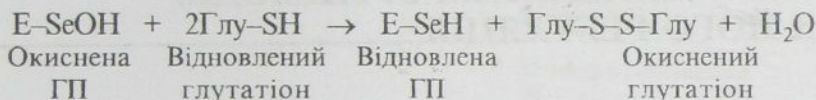
або для органічних перекисів:



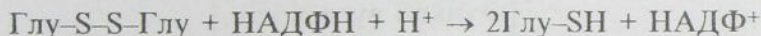
До складу ГП входить селен (Se) замість сірки (S) цистеїну. Тому селен необхідний для функціонування антиоксидантної системи.



Окиснена ГП за участі відновленого глутатіону перетворюється у відновлену ГП, а відновлений глутатіон окиснюється:



Окиснений глутатіон за участі глутатіонредуктази (кофермент НАДФН+H<sup>+</sup>) перетворюється у відновлену форму



Друга лінія оборони — це наявні в будь-якій клітині групи речовин, названі антиоксидантами. Антиоксиданти гальмують вільнорадикальне, неферментативне окиснення енергетичних субстратів, у першу чергу ненасичених жирних кислот, вуглеводів, вуглеводнів і деяких амінокислот, знижуючи вихід токсичних продуктів окиснення. Система біоантиоксидантів (БАО) організму або клітини складається з екзогенних антиоксидантів, що доставляються з їжею, і ендогенних, синтезованих у ній самій. Для зручності вивчення їх класифікують на антиоксиданти біогенного походження і синтетичні. Перші діляться на жиророзчинні (вітаміни груп А, Е, К, більшість фосfolіпідів, білірубін, убіхінон, деякі стероїдні гормони) і водорозчинні (аскорбінова, лимонна, ніотинова кислоти, сечовина, сірковмісні амінокислоти, вітаміни груп В, Р, бензенова кислота). До синтетичних антиоксидантів належать барбітурати, органічні сполуки сірки, феноли пірогалол і його похідні, фенотіазин і його похідні, похідні 3-оксипіридинів.

## Розділ 3

# МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ, ЛІПІДІВ, АМІНОКИСЛОТ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

## Глава 9. МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

*Вуглеводи* — полігідроксіальдегіди або кетони з емпіричною формулою  $(\text{C}_n\text{H}_2\text{O})_n$ , що виконують низку функцій.



### 9.1. Метаболізм вуглеводів. Анаеробне окиснення глюкози — гліколіз і глікогену — глікогеноліз

Обмін вуглеводів у тканинах людини складається з таких процесів:

1. Глікогеноліз — розщеплення глікогену у печінці та м'язах до пірувату або лактату в анаеробних умовах з утворенням молекул АТФ.
2. Гліколіз — розщеплення глюкози до пірувату або лактату.
3. Окисне декарбоксілювання пірувату. В аеробних умовах піруват перетворюється в ацетил-КоА, що окиснюється у циклі Кребса до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  з утворенням АТФ. Він бере участь у синтезі жирних кис-



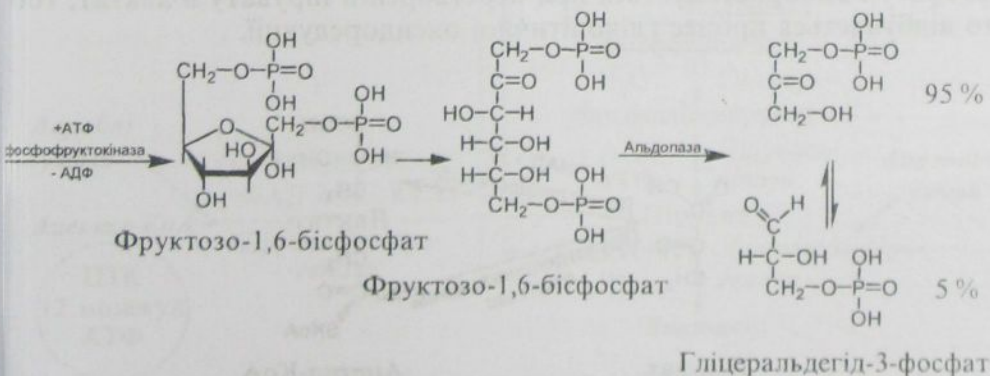
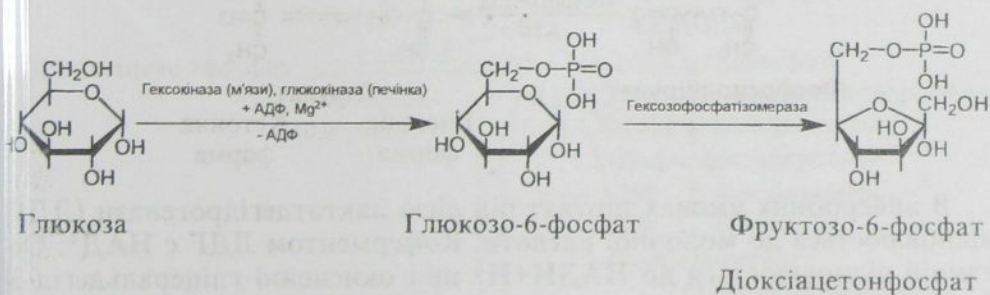
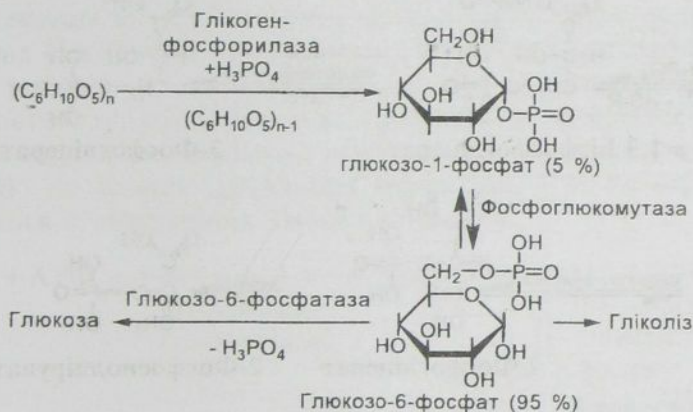
лот, холестеролу і кетонних тіл. Цим шляхом використовується 60–70 % моносахаридів.

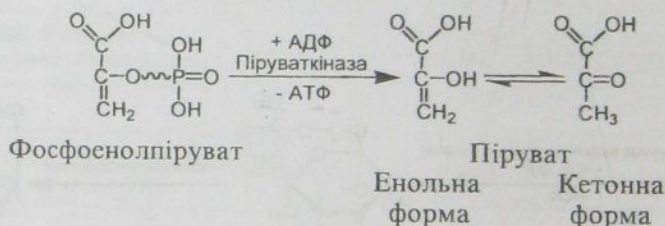
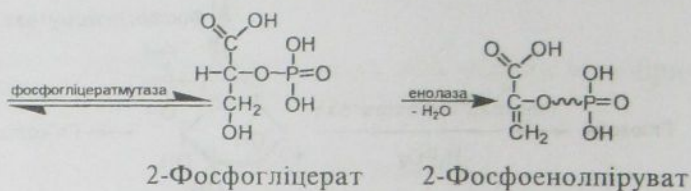
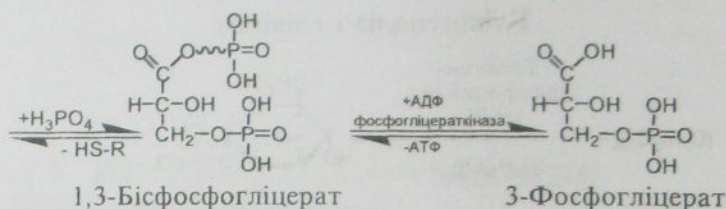
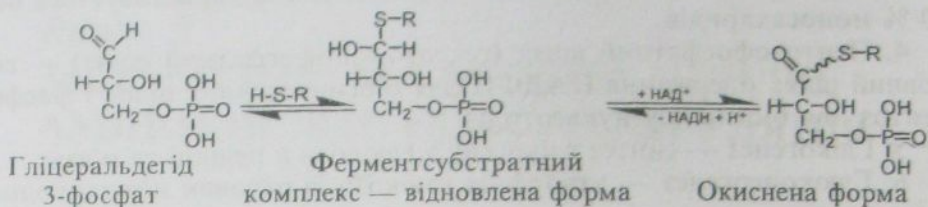
4. Пентозофосфатний шлях (гексозомонофосфатний шунт) — головний шлях одержання НАДФН для біосинтетичних цілей і фосфопентоз для біосинтезу нуклеотидів.

5. Глікогенез — синтез глікогену з глюкози в печінці та м'язах.

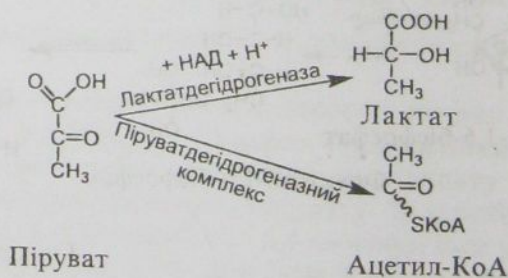
6. Глюконеогенез — утворення глюкози із речовин неуглеводної природи.

### Глікогеноліз і гліколіз





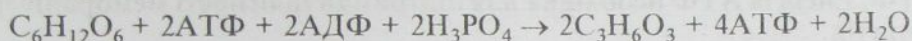
В анаеробних умовах піруват під дією лактатдегідрогенази (ЛДГ) відновлюється до молочної кислоти. Коферментом ЛДГ є НАД<sup>+</sup>. Останній відновлюється до НАДН+Н<sup>+</sup> при окисненні гліцеральдегід-3-фосфату і використовується при перетворенні пірувату в лактат, тобто відбувається процес гліколітичної оксидоредукції.





Гліколіз і глікогеноліз протікають у цитоплазмі клітини. З 10 реакцій гліколізу три реакції необоротні: гексокіназна, фосфофруктокіназна і піруваткіназна.

Сумарна реакція гліколізу:



Глюкоза

Лактат

В аеробних умовах піруват піддається складному окисному декарбоксилуванню, перетворюючись в ацетил-КоА. Каталізує реакцію поліферментний комплекс піруватдегідрогеназа. Крім цього, в аеробних умовах НАДН+Н<sup>+</sup>, що утворився в гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, передає атоми Гідрогену на цитоплазматичну малатдегідрогеназу, що забезпечує відновлення оксалоацетату до малату, переміщення останнього в мітохондрії, окиснення його і передачу НАДН+Н<sup>+</sup> на ланцюг дихальних ферментів, а не на піруват, як це відбувається в анаеробних умовах (рис. 9.1).

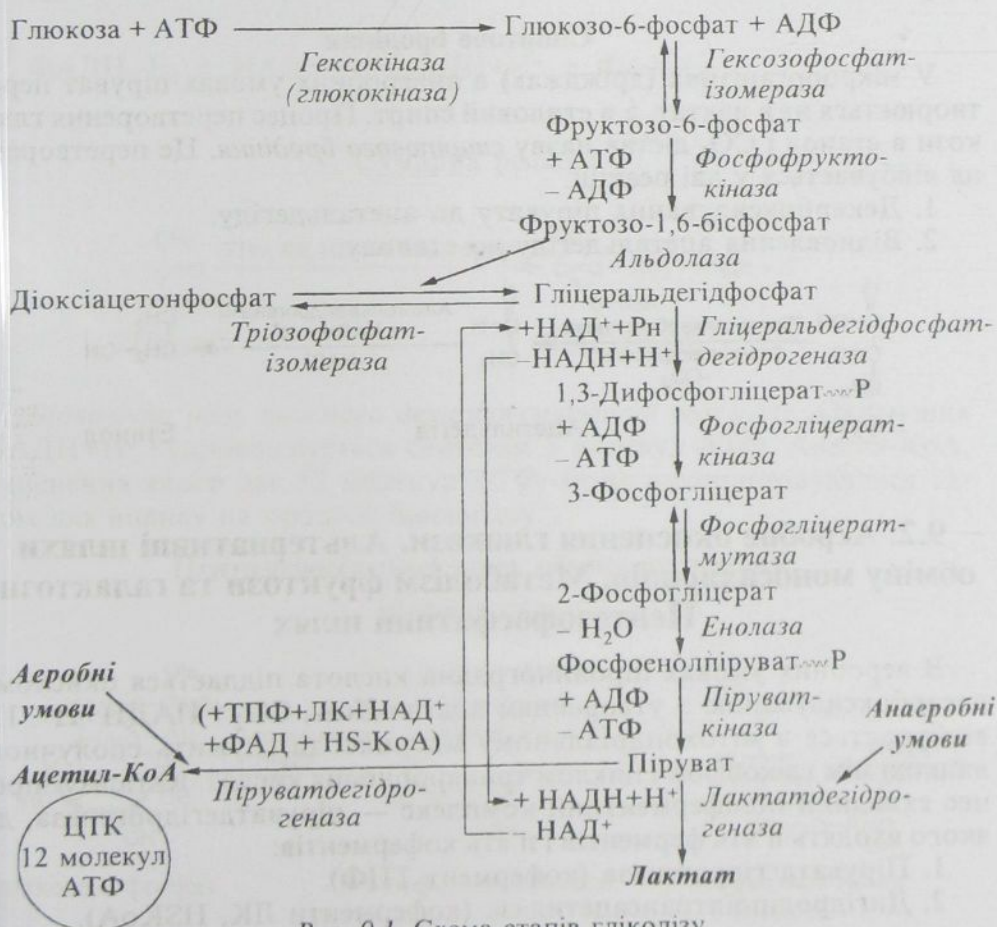


Рис. 9.1. Схема етапів гліколізу

## Клінічні аспекти гліколізу

1. Для пацієнтів із дефіцитом піруваткінази в еритроцитах характерна гемолітична анемія в результаті зменшення швидкості синтезу АТФ. Енергія АТФ необхідна для підтримки цілісності мембрани еритроцитів.

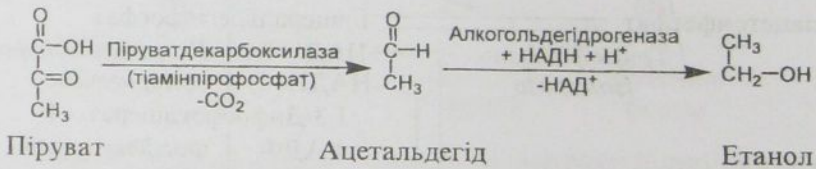
2. Лактоацидоз спостерігається при інфаркті міокарда, легеневій емболії, неконтрольованих геморагіях. Недостатнє постачання  $O_2$  до тканин призводить до ослаблення окисного фосфорилювання і синтезу АТФ. Для виживання клітина використовує анаеробний гліколіз як рятівний захід для одержання АТФ, звідси збільшення концентрації лактату.

У швидкозростаючих ракових клітинах гліколіз протікає зі швидкістю, яка значно перевищує можливості циклу лимонної кислоти. У результаті утворення пірувату перевершує його споживання. Це призводить до утворення надлишку лактату та підвищення кислотності у пухлинній тканині.

## Спиртове бродіння

У мікроорганізмах (дріжджах) в анаеробних умовах піруват перетворюється не в лактат, а в етиловий спирт. Процес перетворення глюкози в етанол і  $CO_2$  дістав назву *спиртового бродіння*. Це перетворення відбувається у дві реакції:

1. Декарбоксилування пірувату до ацетальдегіду.
2. Відновлення ацетальдегіду до етанолу.



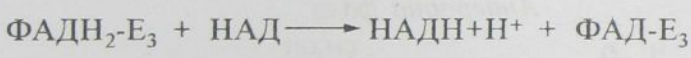
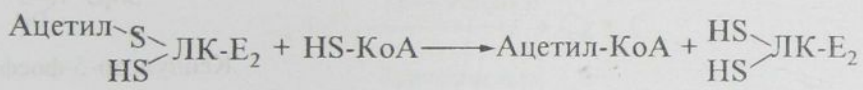
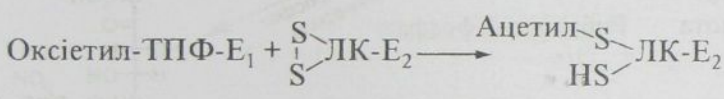
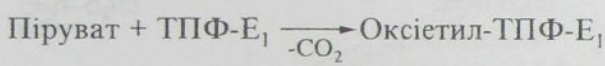
## 9.2. Аеробне окиснення глюкози. Альтернативні шляхи обміну моносахаридів. Метаболізм фруктози та галактози. Пентозофосфатний шлях

В аеробних умовах пірвіноградна кислота піддається окисному декарбоксилуванню з утворенням ацетил-КоА,  $CO_2$  і  $NADH+H^+$ . Це відбувається в мітохондріальному матриксі та служить сполучною ланкою між гліколізом і циклом трикарбонових кислот. Каталізує процес складний поліферментний комплекс — піруватдегідрогеназа, до якого входять п'ять ферментів і п'ять коферментів:

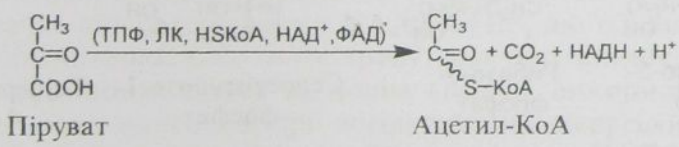
1. Піруватдегідрогеназа (кофермент ТПФ).
2. Дигідроліпоїлтрансацилаза (коферменти ЛК,  $HSKoA$ ).



3. Дигідроліпоїлдегідрогеназа (коферменти НАД, ФАД).
4. Піруватдегідрокіназа (регуляторний, інгібує піруватдегідрогеназу).
5. Піруватдегідрофосфатаза (регуляторний, активує піруватдегідрогеназу).



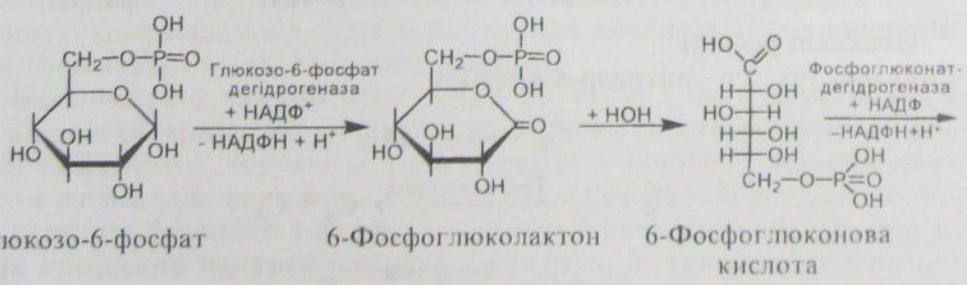
Сумарна реакція:

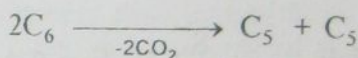
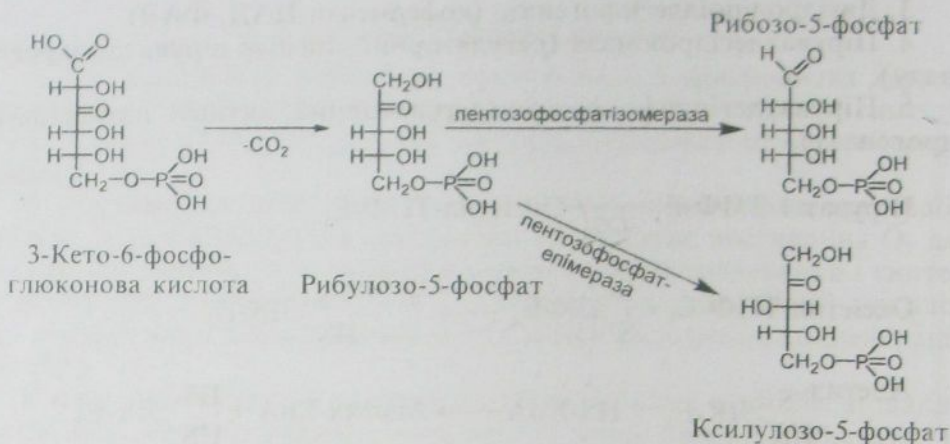


Біологічна роль окисного декарбоксілювання пірувату. Окиснення НАДН+Н<sup>+</sup> супроводжується синтезом 3 молекул АТФ. Ацетил-КоА, окиснення якого дає 12 молекул АТФ, може використовуватися також для впливу на процеси біосинтезу.

### Пентозофосфатний шлях обміну вуглеводів

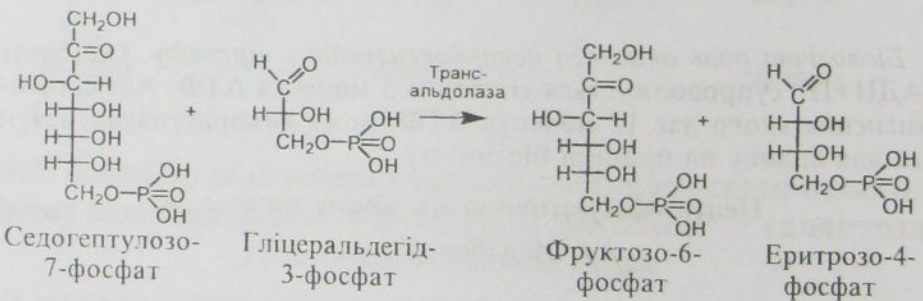
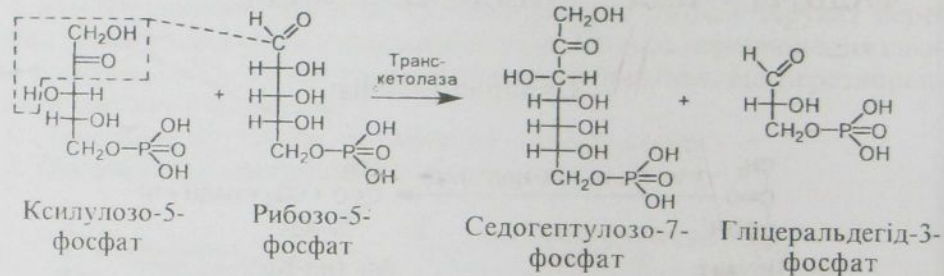
Аеробна фаза





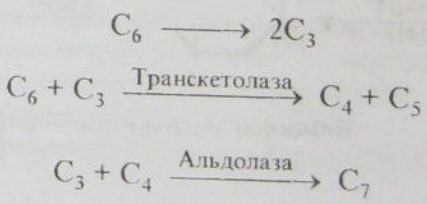
Окисні реакції:

*Анаеробна фаза*

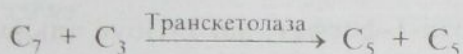


Неокисні реакції:

а) при нестачі еритрозо-4-фосфату

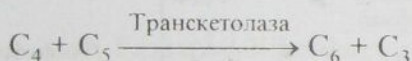
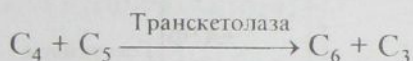
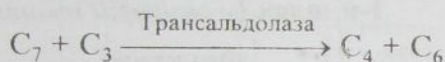
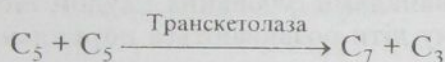






Відбувається нагромадження пентозофосфатів із метаболітів гліколізу;

б) при надлишку еритрозо-4-фосфату



Відбувається залучення фосфопентоз, що утворилися при розпаді нуклеїнових кислот або нуклеотидів, в утворення метаболітів гліколізу.

### Біологічна роль пентозофосфатного шляху обміну вуглеводів

1. Забезпечує організм фосфопентозами, що необхідні для біосинтезу нуклеотидів, нуклеїнових кислот — ДНК і РНК.

2. Постачає відновлені форми НАДФН+Н<sup>+</sup>, що є донором Гідрогену, для біосинтезу ВЖК, холестеролу, жовчних кислот, стероїдних гормонів, пуринових основ та інших сполук, використовується в мікросомальному окисненні при знешкодженні лікарських засобів й отрут у печінці. Він покриває потреби організму в НАДФН+Н<sup>+</sup> приблизно на 50 %.

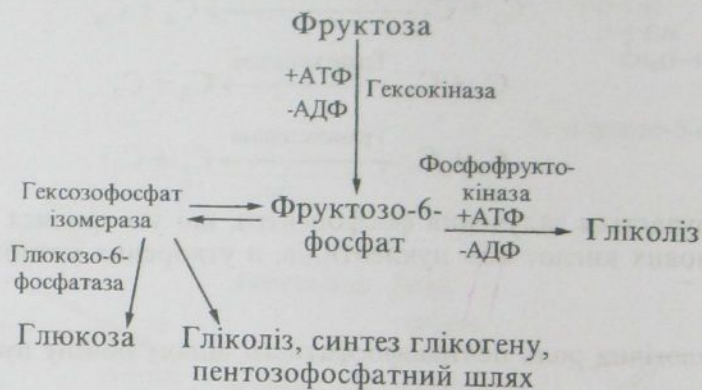
3. В анаеробній фазі пентозофосфатного шляху обміну вуглеводів утворюється фруктозо-6-фосфат, гліцеральдегід-3-фосфат і діоксіацетонмонофосфат, які забезпечують взаємозв'язок гліколізу й пентозофосфатного шляху обміну вуглеводів.

*Клінічні аспекти.* Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази є причиною гемолітичної анемії. Порушується утворення НАДФН<sub>2</sub>, особливо після прийому пацієнтами антималярійних препаратів, аспірину, сульфаніламідів. Такі ж порушення викликаються у пацієнтів при споживанні бобів *Vicia faba* (фавізм).

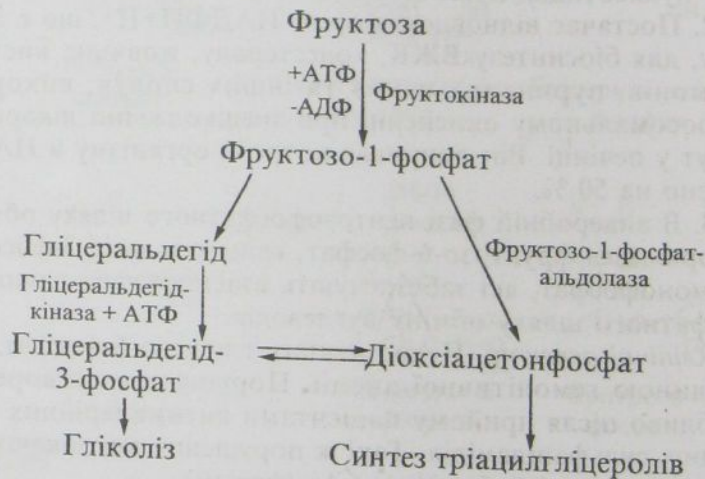
*Метаболізм фруктози.* Джерелами фруктози в їжі є фрукти, мед і дисахарид сахароза, що у тонкому кишечнику перетворюється в глюкозу та фруктозу. Фруктоза після глюкози є найбільш значним джерелом вуглеводів, вона може включатися в гліколіз. Зі спадковою недостатністю фруктозо-1-фосфаталядолази у печінці та нирках пов'язана вроджена непереносимість фруктози. У тканинах нагрома-

джується фруктозо-1-фосфат, що інгібує альдолазу фруктозо-1,6-бісфосфату, порушується розпад і синтез глюкози. Крім того, фруктозо-1-фосфат інгібує фосфорилазу глікогену. Ці причини призводять до появи гіпоглікемії після прийому їжі, що містить фруктозу. Після переходу з грудного годування на їжу, що містить сахарозу, хвороба проявляється нападами блювання і судом після їжі. При усуненні фруктози з раціону діти розвиваються нормально.

### 1-й шлях (у жировій тканині)



### 2-й шлях (у печінці)

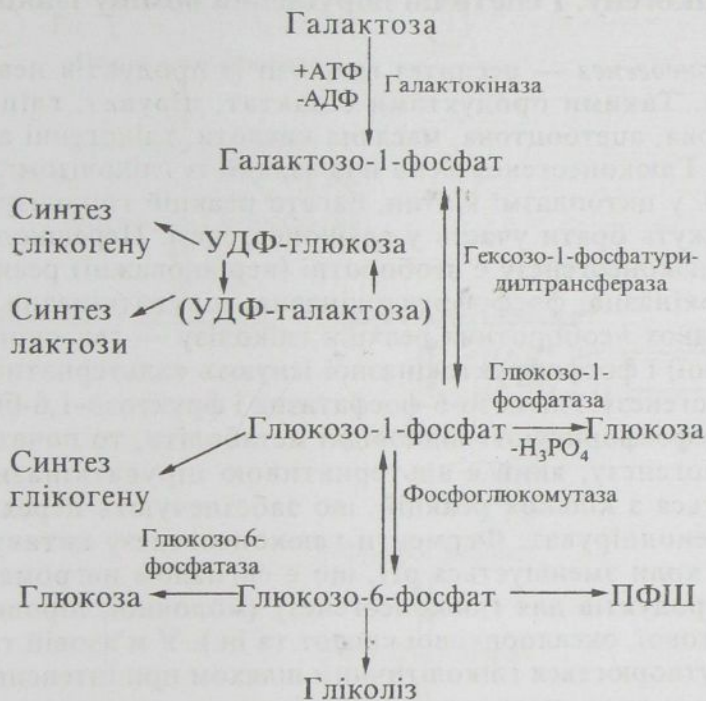


Відомо також спадкове порушення обміну — *фруктоземія*, яка викликається недостатністю *фруктокінази*. Фруктоза не піддається ніяким змінам, виявляється в крові та виводиться із сечею.

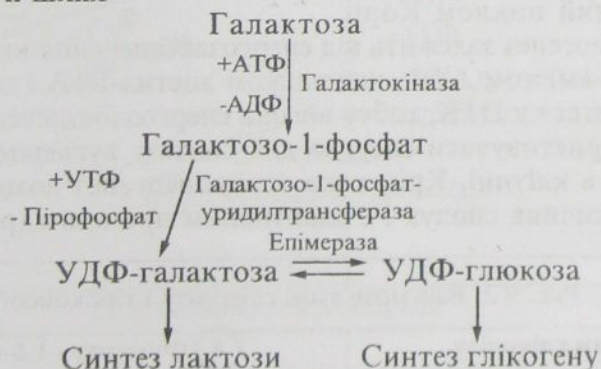
*Метаболізм галактози*. Галактоза утворюється при гідролізі у кишечнику дисахариду — лактози. Перетворення галактози у глюкозу може відбуватися двома шляхами.



## 1-й шлях



## 2-й шлях



При спадковому захворюванні *галактоземії* спостерігається недостатність галактозо-1-фосфатуридилтрансферази. Хвороба виявляється з перших днів після народження, проявляється у відмові від їжі, блювання, проносі. Характерним для галактоземії є помутніння кришталика (катаракта). Перехід на їжу, яка не містить галактози (штучне годування), цілком запобігає усім проявам хвороби.

### 9.3. Біосинтез глюкози — глікогеногенез та біосинтез глікогену. Генетичні порушення обміну глікогену

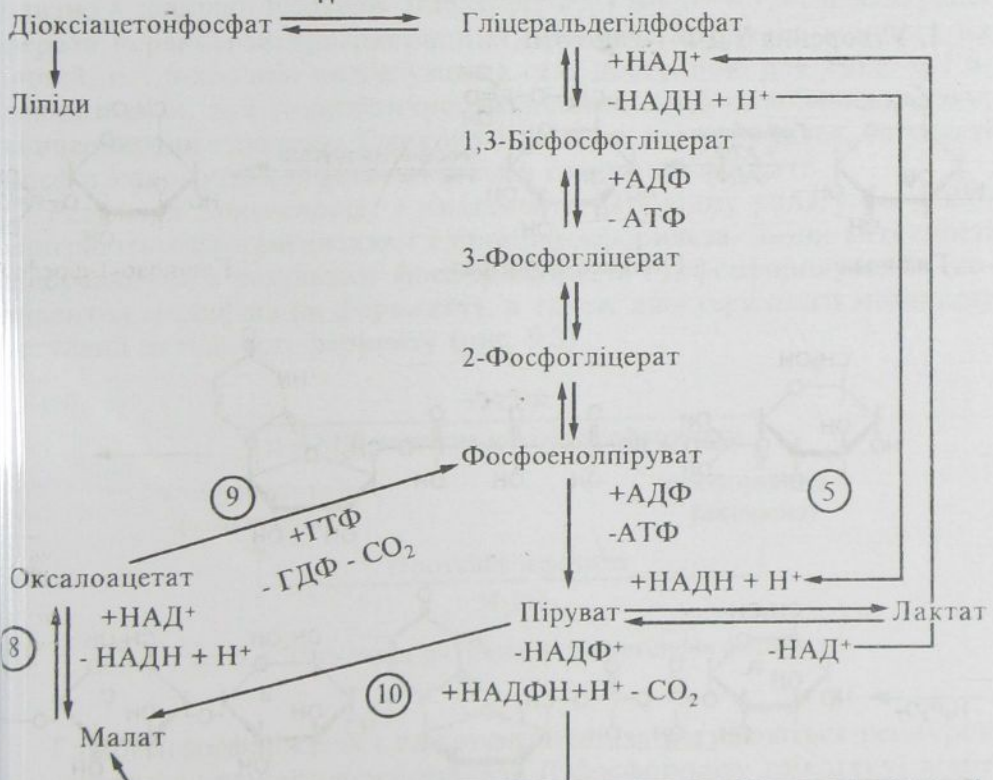
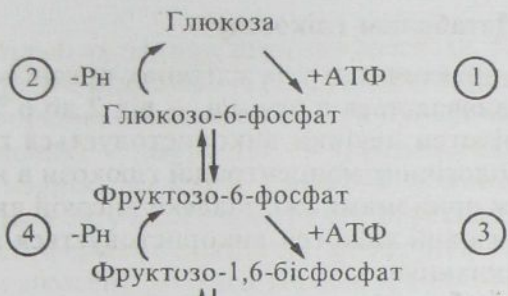
*Глікогеногенез* — ресинтез глюкози із продуктів неуглеводної природи. Такими продуктами є лактат, піруват, гліцерол, щавлевооцтова, ацетооцтова, масляна кислоти, глікогенні амінокислоти та ін. Глікогеногенез тісно пов'язаний із гліколізом: обое функціонують у цитоплазмі клітин, багато реакцій гліколізу оборотні і тому можуть брати участь у глікогеногенезі. Перешкодою для перебігу глікогеногенезу є необоротні (нерівноважні) реакції гліколізу: гексокіназна, фосфофруктокіназна, піруваткіназна. Якщо для перших двох необоротних реакцій гліколізу — гексокіназної (глюкокіназної) і фосфофруктокіназної існують «альтернативні» реакції глікогеногенезу: глюкозо-6-фосфатазна і фруктозо-1,6-бісфосфатазна, що дефосфорилують відповідні метаболіти, то початковий етап глікогеногенезу, який є альтернативою піруваткіназній реакції, складається з кількох реакцій, що забезпечують перехід пірувату у фосфоенолпіруват. Ферменти глікогеногенезу активуються при гіпоксії, коли зменшується рН, що є сигналом нагромадження вихідних продуктів для глікогеногенезу (молочної, піровиноградної, ацетооцтової, оксалооцтової кислот та ін.). У м'язовій тканині лактат, що утворюється гліколітичним шляхом при інтенсивній роботі, дифундує у кров, надходить до печінки, де шляхом глікогеногенезу перетворюється в глюкозу, що виходить у кров, досягає м'язів і знову використовується ними як енергетичний субстрат. Цей цикл був названий циклом Корі.

Глікогеногенез залежить від енергозабезпечення клітини, активується високим вмістом АТФ, надлишком ацетил-КоА і оксалоацетату, які не утилізуються у ЦТК, тобто висока енергозабезпеченість клітини дозволяє використовувати енергію для синтезу вуглеводів та їхнього депонування в клітині. Крім того, глікогеногенез дозволяє утилізувати багато токсичних сполук і є адаптивним процесом (рис. 9.2).

Рис. 9.2. Взаємозв'язок гліколізу і глікогеногенезу

- |                                 |                             |
|---------------------------------|-----------------------------|
| <b>Ферменти гліколізу</b>       | ④ Фруктозо-1,6-бісфосфатаза |
| ① Гексокіназа                   | ⑥ Піруваткарбоксилаза       |
| ③ Фосфофруктокіназа             | ⑦ Мітохондріальна МДГ       |
| ⑤ Піруваткіназа                 | ⑧ Цитоплазматична МДГ       |
| <b>Ферменти глікогеногенезу</b> | ⑨ ФЕПКС                     |
| ② Глюкозо-6-фосфатаза           | ⑩ Декарбоксилювальна МДГ    |



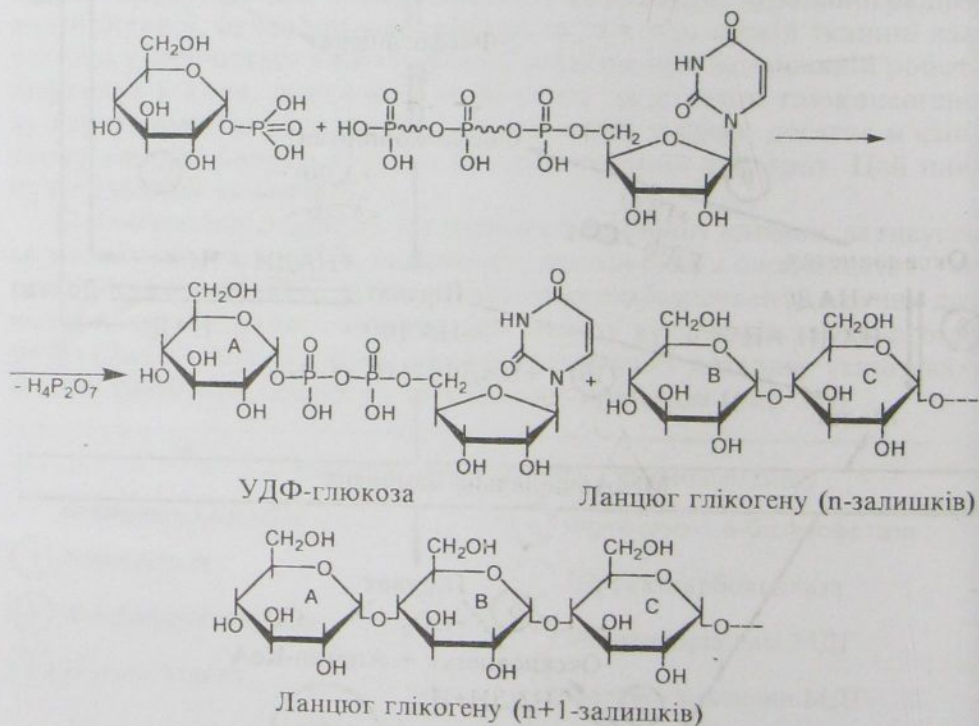
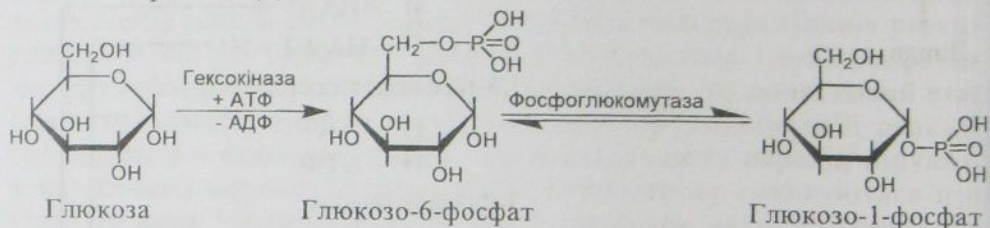


## Метаболізм глікогену

Глікоген утворюється практично в усіх клітинах організму, однак найбільша концентрація виявляється в печінці — від 2 до 6 % і в м'язах — від 0,5 до 2 %. Глікоген печінки використовується головним чином для підтримки фізіологічних концентрацій глюкози в крові, насамперед, у проміжках між прийомами їжі, завдяки високій активності глюкозо-6-фосфатази. М'язовий глікоген використовується в самому м'язі для «власного споживання».

### Біосинтез глікогену (глікогенез)

#### 1. Утворення УДФ-1-глюкози



1. Формування нерозгалужених ланцюгів глікогену. Каталізує реакції фермент глікогенсинтаза, яка може каталізувати приєднання глікозидних залишків, якщо тільки полісахаридний ланцюг вже



містить більш як чотири залишки глюкози. Таким чином, синтез глікогену потребує праймера. Цю функцію виконує білок глікогенін.

2. Утворення  $\alpha$ -1,6-зв'язків. Цей процес каталізує фермент (фермент розгалуження) — аміло-1,4  $\rightarrow$  1,6-трансглюкозидаза.

**Мобілізація глікогену.** Глюкоза, депонована у формі глікогену, звільняється за участі глікогенфосфорилази у вигляді глюкозо-1-фосфату. Цей фермент каталізує фосфороліз кінцевих 1,4-глікозидних зв'язків глікогену до того моменту, поки на ланцюгах, що виходять з місця розгалуження ( $\alpha$ -1,6-глікозидні зв'язки), не залишається приблизно 4 залишки глюкози. Інший фермент  $\alpha$ -1,6  $\rightarrow$  1,4-глюкантрансфераза переносить трисахаридний фрагмент із одного ланцюга на інший,  $\alpha$ -1,6-ділянка розгалуження стає доступною для аміло- $\alpha$ -1,6-глюкозидази, яка гідролітично розщеплює  $\alpha$ -1,6-глікозидні зв'язки, відщеплюючи глюкозу. Глюкозо-1-фосфат, що утворився, за участі фосфоглюкомутази перетворюється в глюкозо-6-фосфат.

**Регуляція глікогенолізу і глікогенезу.** Провідну роль у регуляції відіграють глікогенсинтаза і глікогенфосфорилаза. Зміни активності відбуваються в результаті фосфорилювання і дефосфорилювання (ковалентна модифікація ферменту), а також алостеричного механізму регуляції активності ферменту (рис. 9.3).

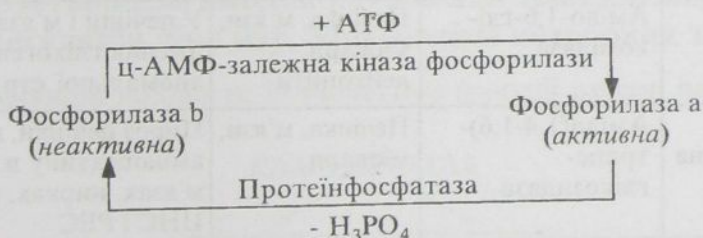


Рис. 9.3. Регуляція активності глікогенфосфорилази

Глікогенфосфорилаза і глікогенсинтаза регулюються реципрокно: активація глікогенфосфорилази (і фосфоролізу глікогену) відбувається в умовах інактивації глікогенсинтази (і синтезу глікогену) (рис. 9.4).

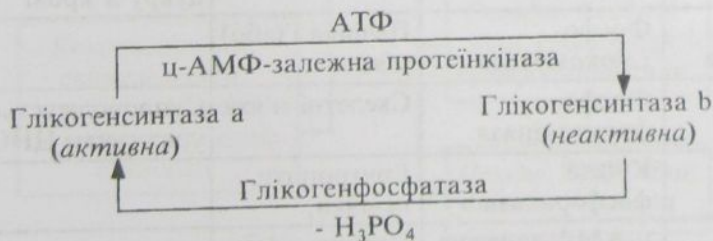


Рис. 9.4. Регуляція активності глікогенсинтази

*Гормональна регуляція метаболізму глікогену.* У м'язах адреналін стимулює глікогеноліз і гальмує глікогенез внаслідок:

— активації глікогенфосфорилази шляхом ц-АМФ-залежного фосфорилування;

— інгібування глікогенсинтетази шляхом ц-АМФ-залежного фосфорилування;

Таблиця 9.1

Типи глікогенозів

Тип і назва	Порушені ферментні системи	Ушкоджені органи і тканини	Прояви хвороб
0	Глікогенсинтаза	Печінка, м'язи	Низький вміст глікогену в печінці, гіпоглікемія вранці
I Гірке	Глюкозо-6-фосфатаза	Печінка, нирки	Гіпоглікемія натще, на яку не впливає навантаження адреналіном. гіперурикемія
II Помпе	Лізосомальні глікозидази (або $\alpha$ -1,4-глікозидаза)	Усі органи	Нагромадження глікогену нормальної структури в міокарді, м'язах, печінці, ЦНС. Розміри серця збільшені у 2-8 разів
III Форбса чи Корі	Аміло-1,6-глікозидаза	Печінка, м'язи, міокард, лейкоцити	У печінці і м'язах нагромадження глікогену аномальної структури
IV Андерсена	Аміло(1,4-1,6)-транс-глікозидаза	Печінка, м'язи, міокард	Цироз печінки, відкладання амілопектину в печінці, м'язах, нирках, кишечнику, ЦНС і РЕС
V Мак-Ардла	Фосфорилаза м'язів	Скелетна мускулатура	Прогресуюча міопатія. При роботі не збільшується вміст лактату в крові. Введення адреналіну збільшує вміст глюкози і лактату в крові
VI Херса	Фосфорилаза печінки	Печінка	Навантаження адреналіном призводить до підвищення цукру в крові
VII Томсона	Фосфоглюкомутаза	Печінка і (або) м'язи	
VIII Таруї	Фосфофруктокіназа	Скелетні м'язи	Супроводжується тяжким ураженням ЦНС
IX	Кіназа фосфорилази b	Еритроцити, печінка	
X Хага	ц-АМФ-залежна протеїнкіназа	Печінка, м'язи	



— підвищення проникності мембран м'язових клітин для глюкози. У печінці глюкагон стимулює глікогеноліз і гальмує глікогенез аналогічно дії адреналіну.

Інсулін підвищує активність ферментів синтезу глікогену та глікогенезу, зменшує рівень ц-АМФ за рахунок її розщеплення фосфодіестеразою.

*Глікоgenoзи* — спадкові порушення метаболізму глікогену в тканинах. При глікоgenoзах виявляється повна або часткова відсутність одного або кількох ензимів, які беруть участь у розщепленні глікогену, що призводить до нагромадження його у тканинах (табл. 9.1).

Для всіх глікоgenoзів характерні гепатомегалія, порушення функції печінки. Діагностика полягає у такому: 1) визначення вмісту глюкози і лактату в крові; 2) навантаження адреналіном; 3) біопсія тканин; 4) визначення структури глікогену і його розташування у клітині; 5) ензиматичні показники.

## Глава 10. МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

### 10.1. Метаболізм ліпідів: катаболізм тріацилгліцеролів, регуляція ліполізу. Метаболізм кетонових тіл

Класифікація ліпідів та їх біологічні функції подані на рис. 10.1, 10.2.



Рис. 10.1. Класифікація ліпідів

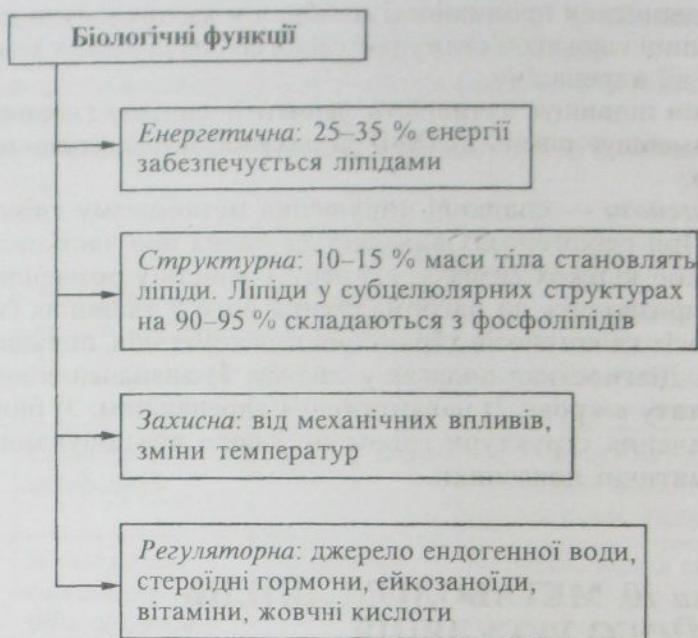
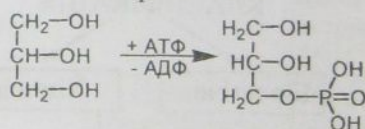


Рис. 10.2. Біологічні функції ліпідів

### Окиснення гліцеролу

1. Фосфорилювання гліцеролу в цитозолі клітин до гліцерол-3-фосфату.

Гліцеролкіназа



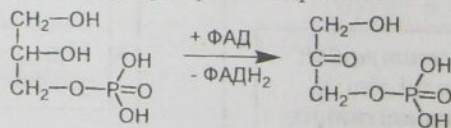
Гліцерол

Гліцерол-3-фосфат

Гліцерол-3-фосфат, що утворився, проникає в мітохондрії.

2. Окиснення гліцерол-3-фосфату в мітохондріях клітини до діоксіацетонфосфату.

Гліцерофосфатдегідрогеназа



Гліцерол-3-фосфат

Діоксіацетонфосфат

Діоксіацетонфосфат дифундує з мітохондрій у цитозоль.

3. Ізомеризація діоксіацетонмонофосфату у цитозолі клітини в гліцеральдегід-3-фосфат і перетворення його до піривиноградної кислоти, ацетил-КоА.

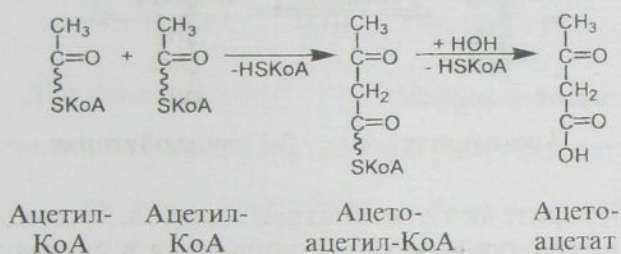








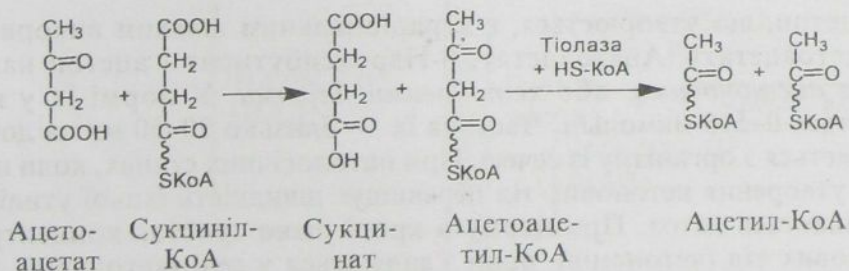
II шлях — конденсація двох молекул ацетил-КоА.



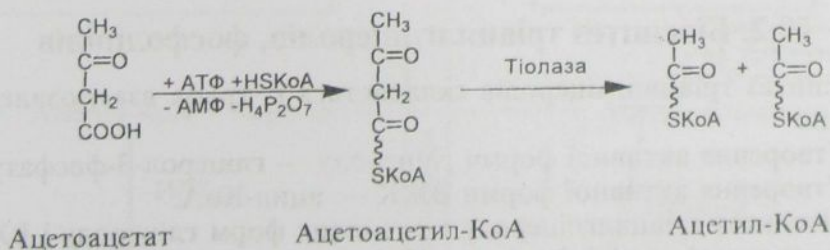
Ацетоацетат у печінці мало використовується, а надходить у кров транспортується до інших органів і тканин (серце, мозок, м'язи, нирки та ін.). Ацетооцтова кислота піддається в організмі таким перетворенням:

1. Перетворення в ацетоацетил-КоА, подальше розщеплення ацетоацетил-КоА на 2 молекули ацетил-КоА і їхнє окиснення в ЦТК до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  двома шляхами:

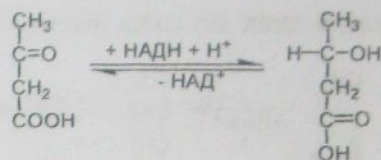
а) перенесення  $\text{HS}\text{KoA}$  від сукциніл-КоА на ацетооцтову кислоту (основний шлях). Каталізує цей перенос фермент сукциніл-КоА-ацетоацетат-трансфераза.



б) з використанням АТФ,  $\text{HS}\text{KoA}$  і ферменту ацил-КоА-синтетази:



2. Перетворення ацетоацетату в  $\beta$ -гідроксимаєляну кислоту ( $\beta$ -гідроксибутират).

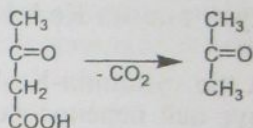


Ацетоацетат

β-Гідроксибутират

β-Гідроксибутират, як і ацетооцтова кислота, надходить із печінки через кров в інші тканини і перетворюється в ацетоацетат, ацетоацетил-КоА, ацетил-КоА,  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ .

3. Перетворення ацетоацетату в ацетон. Ацетоацетат декарбоксилюється спонтанно або під впливом ферменту ацетоацетатдекарбоксилази, утворюючи ацетон.



Ацетоацетат

Ацетон

Ацетон, що утворюється, є нераціональним шляхом використання ацетоацетату. Ацетоацетат, β-гідроксибутират і ацетон називаються *ацетоновими*, або *кетоновими тілами*. У нормі їх у крові міститься 0–516 мкмоль/л. Частина їх — близько 20–50 мг на добу — виділяється з організму із сечею. При патологічних станах, коли швидкість утворення кетонових тіл перевищує швидкість їхньої утилізації, розвивається кетоз. При цьому в крові різко зростає концентрація кетонових тіл (кетонемія), вони з'являються у сечі (кетонурія), у видихуваному повітрі відчувається запах ацетону. Ці три симптоми поєднуються під загальною назвою кетоз.

## 10.2. Біосинтез тріацилгліцеролів, фосфоліпідів

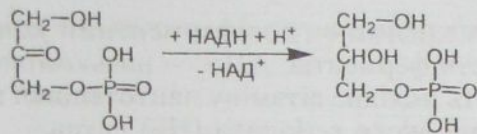
Біосинтез тріацилгліцеролів складається із трьох взаємозалежних процесів:

1. Утворення активної форми гліцеролу — гліцерол-3-фосфату.
2. Утворення активної форми ВЖК — ацил-КоА.
3. Біосинтез тріацилгліцеролу з активних форм гліцеролу і ВЖК.

*Утворення гліцерол-3-фосфату.* Цей процес може відбуватися двома шляхами:

1. Відновлення діоксіацетонфосфату до гліцерол-3-фосфату. Каталізує реакцію гліцерофосфатдегідрогеназа, коферментом якої є  $\text{НАД}^+$ :

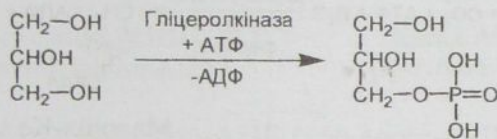




Діоксіацетонфосфат

Гліцерол-3-фосфат

## 2. Фосфорилювання гліцеролу до гліцерол-3-фосфату.



Гліцерол

Гліцерол-3-фосфат

## Біосинтез активної форми вищої жирної кислоти

I. Транспорт ацетил-КоА у цитоплазму відбувається двома шляхами (рис. 10.3).

### 1-й шлях



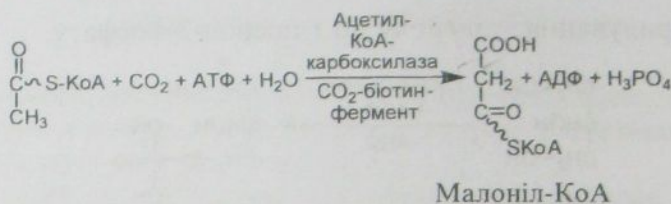
### 2-й шлях



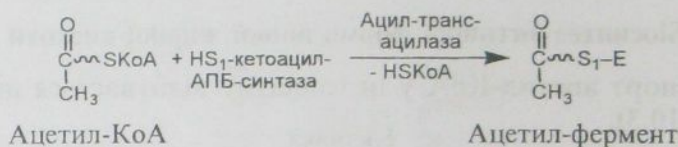
Рис. 10.3. Схема транспорту ацетил-КоА у цитоплазму

Синтаза жирних кислот — поліферментний комплекс, що складається з АПБ і шести ферментів: АПБ — низькомолекулярний складний білок, що містить похідне вітаміну пантотенової кислоти — 4-фосфопантотеїн, у складі якого є тіолова (HS) група.

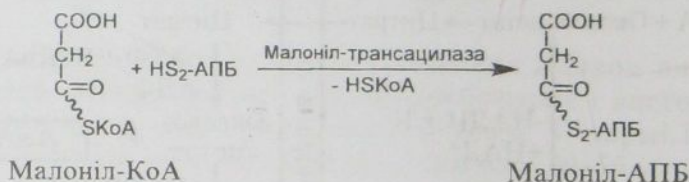
## II. Карбоксилювання ацетил-КоА до малоніл-КоА.



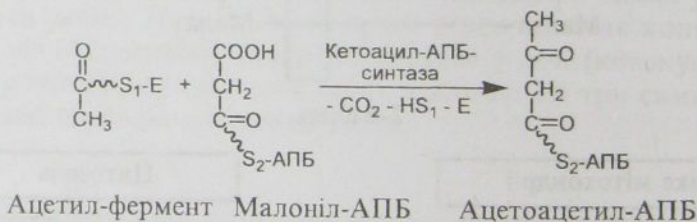
III. Перенесення ацетилу від ацетил-КоА на тіолову (HS) групу цистеїну.



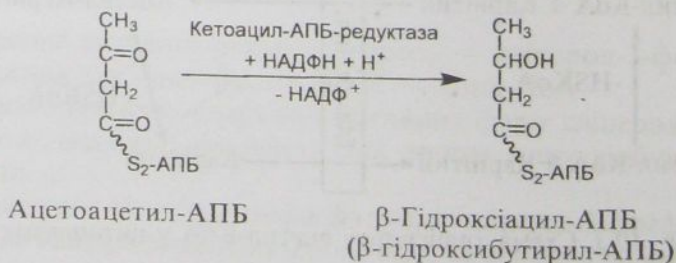
IV. Перенос малонілу на HS-АПБ із утворенням малоніл-АПБ.



V. Утворення ацето-ацетил-АПБ (або β-кетоацил-АПБ).

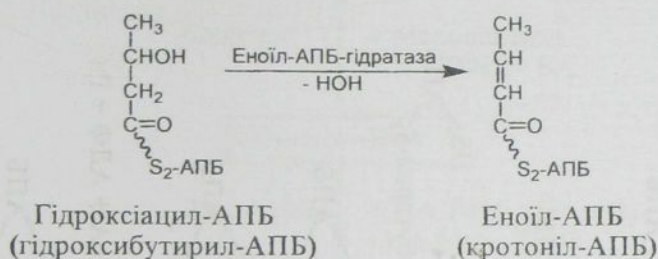


VI. Відновлення ацетоацетил-АПБ.

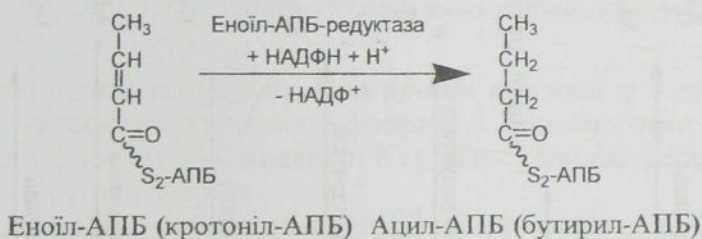




VII. Дегідратація β-гідроксибутирил-АПБ (або β-гідроксиацил-АПБ).

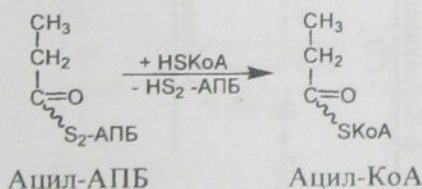


VIII. Відновлення кротоніл-АПБ (або еноіл-АПБ).



IX. Нарощування вуглецевого ланцюга вищої жирної кислоти.

X. Взаємодія ацил-АПБ з HS-КоА з утворенням ацил-КоА:



Сумарне рівняння реакції синтезу ВЖК:

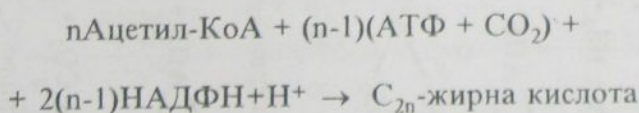
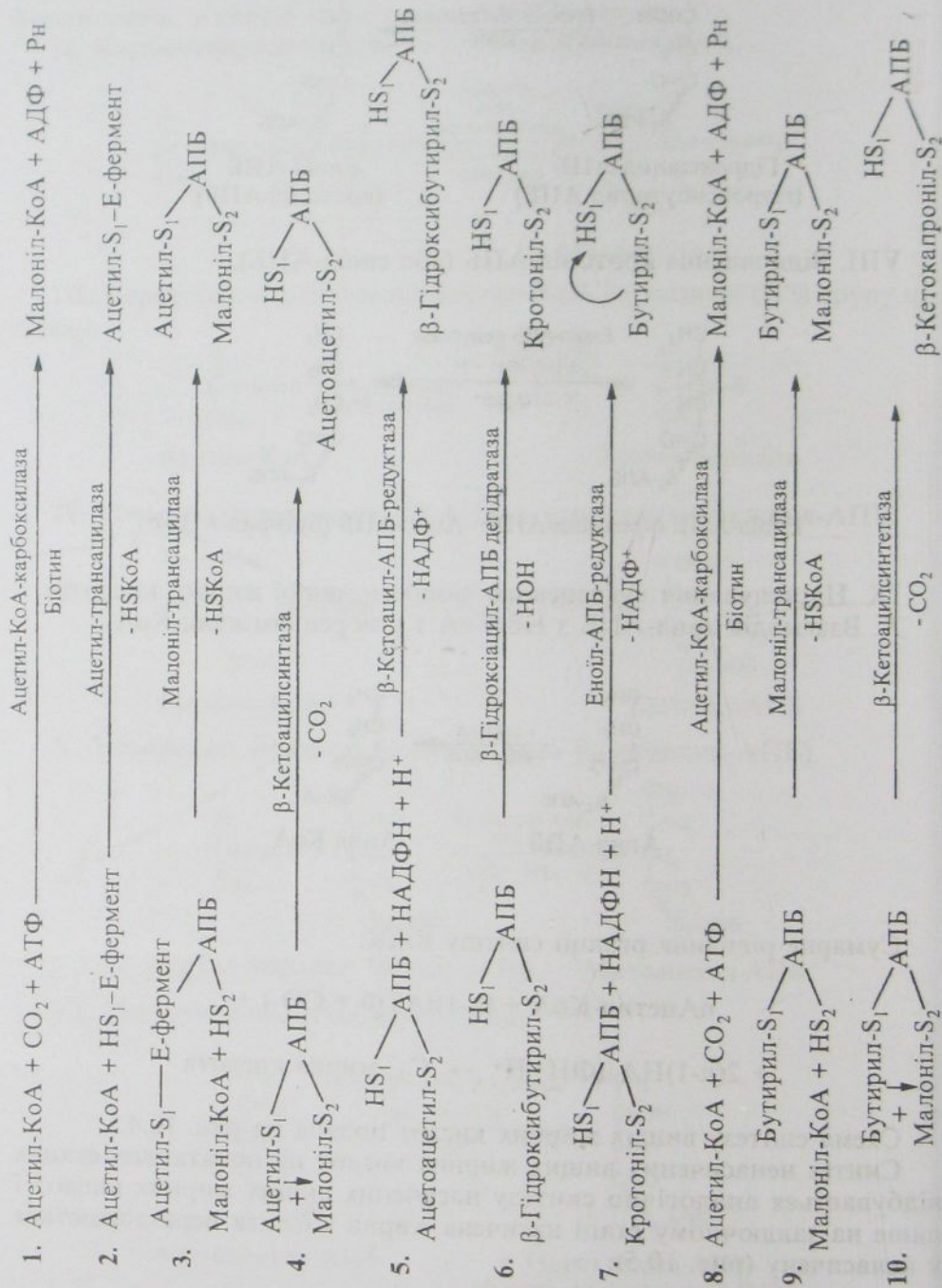


Схема синтезу вищих жирних кислот подана на рис. 10.4.

Синтез ненасичених вищих жирних кислот на початкових етапах відбувається аналогічно синтезу насичених вищих жирних кислот і лише на заключному етапі насичена жирна кислота перетворюється в ненасичену (рис. 10.5).





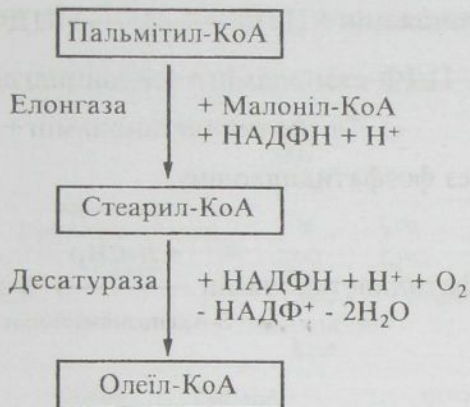


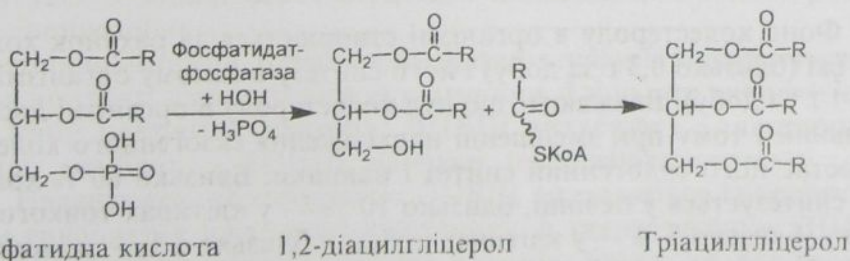
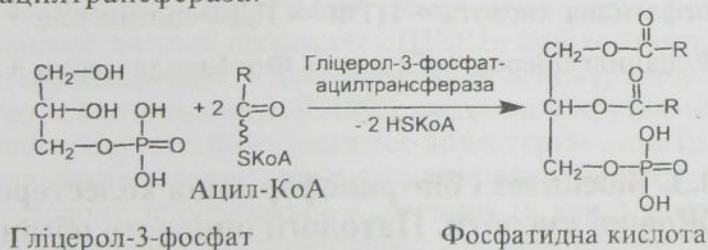
Рис. 10.5. Схема синтезу ненасичених жирних кислот

**Біосинтез триацилгліцеролів.** Цей процес протікає у 3 етапи:

I етап — взаємодія гліцерил-3-фосфату з 2 молекулами ацил-КоА з утворенням фосфатидної кислоти. Каталізує реакцію фермент гліцерол-3-фосфат-ацилтрансфераза.

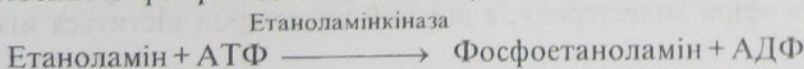
II етап — дефосфорилювання фосфатидної кислоти до 1,2-діацилгліцеролу за участі ферменту фосфатидатфосфатази.

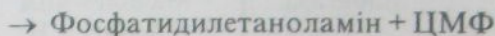
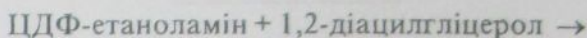
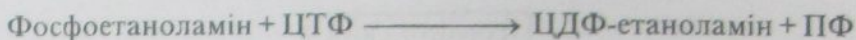
III етап — сполучення третьої молекули ацил-КоА з 1,2-діацилгліцеролом з утворенням триацилгліцеролу. Каталізує реакцію діацилгліцерол-ацилтрансфераза:



**Біосинтез фосфоліпідів:**

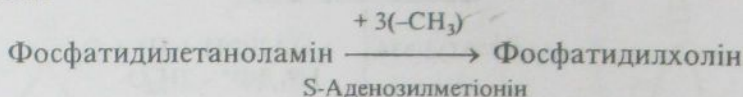
а) біосинтез фосфатидилетаноламіну



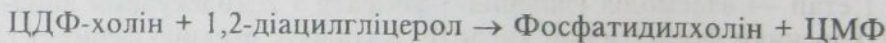
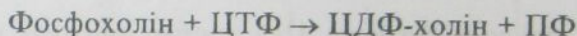
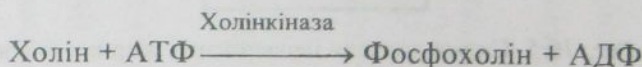


б) біосинтез фосфатидилхоліну

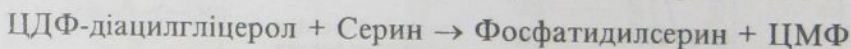
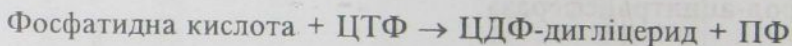
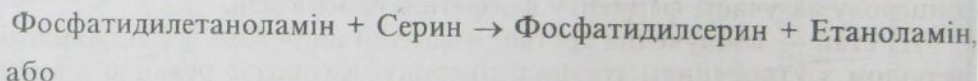
1-й шлях



2-й шлях



в) біосинтез фосфатидилсерину



### 10.3. Біосинтез і біотрансформація холестеролу.

#### Жовчні кислоти. Патології ліпідного обміну:

#### стеаторея, ожиріння, атеросклероз

Фонд холестеролу в організмі створюється за рахунок холестеролу їжі (близько 0,3 г за добу) і його синтезу в самому організмі (близько 1 г за добу). Вважають, що пул холестеролу в організмі досить стабільний і тому при зменшенні надходження екзогенного холестеролу зростає його ендogenous синтез і навпаки. Близько 80 % холестеролу синтезується у печінці, близько 10 % — у клітинах тонкого кишечника, близько 5 % — у клітинах шкіри й близько 5 % — в інших клітинах. У гепатоцитах і клітинах кишечника синтезується холестерол не тільки для власних потреб, але й на «експорт». У цих клітинах утворюються ліпопротеїни, що надходять у кров (ліпопротеїнове ядро містить ефіри холестеролу, а вільний холестерол міститься між шара-



ми фосфоліпідів). У такому стані транспортується холестерол у кровоносному руслі.

Молекула холестеролу утворюється цілком з ацетильних груп ацетил-КоА.



Холестерол переміщається між окремими групами ліпопротеїнів, а також між ліпопротеїнами і клітинами. Особливо активний обмін холестеролу відбувається між ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїнами високої щільності (ЛПВЩ): при контакті цих частинок холестерол дифундує з однієї частинки в іншу, але у цілому переважає потік холестеролу в ЛПВЩ, активно відбувається етерифікація холестеролу під дією лецитин-холестерин-ацилтрансферази (ЛХАТ), яка локалізована у поверхневому шарі ЛПВЩ; утворені тут ефіри холестеролу занурюються у середину (у ядро) частинки. Внаслідок цього концентрація холестеролу в поверхневому шарі ЛПВЩ зменшується й звільняється місце для надходження холестеролу з інших ліпопротеїнів.

Двосторонній обмін холестеролу шляхом дифузії відбувається також при контакті ліпопротеїнів із клітинами. І в цьому випадку існує переважний напрямок потоків: ЛПВЩ витягають холестерол із клітинних мембран, а ЛПНЩ, навпаки, постачають клітинам холестерол. Навантажені холестеролом ЛПВЩ видаляються із кровотоку шляхом ендоцитозу клітинами кишечника, а також печінки; ЛПНЩ поглинаються клітинами багатьох органів. Отже, за допомогою ЛПВЩ запобігається нагромадження надлишку холестеролу в клітинах, а ЛПНЩ забезпечують клітини холестеролом при збільшенні потреби в ньому (наприклад, під час росту та поділу клітин, коли хо-

лестерол витрачається на утворення нових мембран). Видалення холестеролу із тканин, як і його поповнення у тканинах, також відбувається двома шляхами: шляхом його окиснення у жовчні кислоти в печінці з подальшою екскрецією жовчних кислот у тонкий кишечник і виведенням із калом (приблизно 0,5 г на добу), тобто сумарна кількість холестеролу, що надходить у кишечник з їжею й синтезованого в тканинах, дорівнює сумарній кількості холестеролу і жовчних кислот, що екскретуються:

$$\begin{aligned} & \text{Холестерол їжі} + \text{Холестерол ендогенний} = \\ & = \text{Холестерол калу} + \text{Жовчні кислоти} \end{aligned}$$

У нормі концентрація холестеролу в крові дорівнює 3–9 ммоль/л. Якщо порушений баланс між надходженням холестеролу з їжею та його синтезом в організмі, з одного боку, і виведенням жовчних кислот і холестеролу — з другого, то концентрація холестеролу в тканинах і в крові змінюється. Найбільш серйозні наслідки пов'язані з гіперхолестеролемією: при цьому збільшується ймовірність захворювань на атеросклероз і жовчнокам'яну хворобу.

*Жовчнокам'яна хвороба.* При цьому захворюванні у жовчному міхурі або протоках утворюються камені в результаті осадження та кристалізації компонентів жовчі. Звичайно у жовчних каменях основна маса припадає на холестерол і білірубін. Розрізняють два типи жовчних каменів: переважно холестеролові, які містять більше 70 % холестеролу, і переважно білірубінові. У 2/3 випадків хвороби трапляються холестеролові камені.

Холестерол у жовчі може існувати у трьох фазах. Перша фаза — це змішані міцели, що містять холестерол, жовчні кислоти й фосфатидилхолін. Друга фаза — позаміцелярний рідкокристалічний холестерол у водному оточенні жовчі. Третя фаза — твердокристалічний холестерол або осад холестеролу. Рідкокристалічна фаза нестабільна: холестерол з неї прагне перейти або в міцели, або в осад. Зменшення синтезу (або екскреції) жовчних кислот або збільшення синтезу холестеролу може призвести до відносного надлишку холестеролу, коли наявні міцели не здатні вмістити весь холестерол жовчі — жовч стає насиченою холестеролом. У цих умовах утворюється твердокристалічна фаза, тобто холестеролові камені. Осадженню холестеролу сприяє застій жовчі, запалення жовчовивідних шляхів.

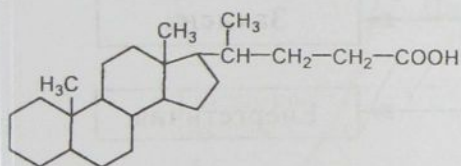
*Атеросклероз.* Гіперхолестеролемія створює підвищену небезпеку захворювання на атеросклероз. Розвиток захворювання тим вищий, що більше відношення концентрацій ЛПНЩ і ЛПВЩ у крові, тому що ЛПНЩ постачають клітинам холестерол, а ЛПВЩ видаляють із них надлишок холестеролу.

При гіперхолестеролемії відбувається відкладення холестеролу в стінках артерій у вигляді ефірів холестеролу. Утворюються атеро-

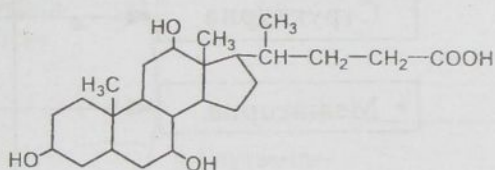


склеротичні бляшки, що складаються майже цілком з ефірів холестеролу. У бляшках можуть з'являтися виразки, що заростають сполучною тканиною (утворюється рубець), у яку відкладаються солі кальцію. Стінки судин деформуються, стають твердими, ламкими, порушується моторика судин, звужується просвіт аж до закупорки.

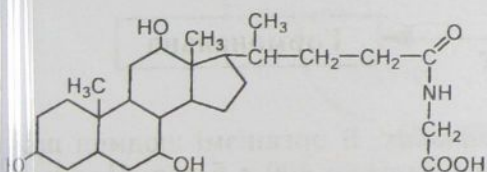
Біотрансформація холестеролу відбувається шляхом гідроксилювання структури циклопентанпергідрофенантрону та модифікації бічного ланцюга. Відбувається це в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів та у мітохондріях клітин кори надниркових, статевих залоз за участі цитохрому Р-450, відновленого НАДФ, кисню та вітаміну С. Таким шляхом утворюються вітаміни групи D, стероїдні гормони (кортикостероїди та статеві), жовчні кислоти. Через низку проміжних реакцій з холестеролу утворюється холанова кислота, що має таку хімічну структуру:



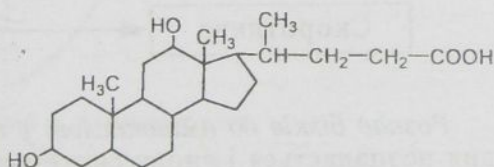
Холанова кислота



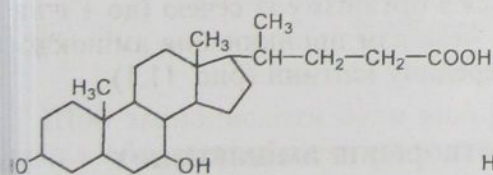
Холева кислота



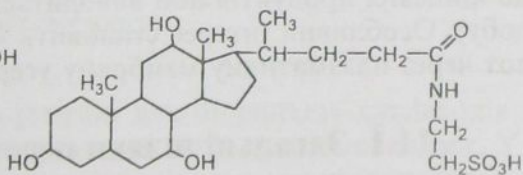
Глікохолева кислота



Дезоксихолева кислота



Хенодезоксихолева кислота



Таурохолева кислота

У печінці жовчні кислоти утворюють у реакціях кон'югації сполуки з таурином, гліцином, наприклад, таурохолева, глікохолева, дезокситаурохолева, дезоксиглікохолева. Жовчні кислоти мають амфифільні властивості. На поверхні поділу жир — вода вони орієнуються таким чином, що гідрофобна циклічна частина виявляється зануреною у жир, а гідрофільний бічний ланцюг — у водну фазу, у

результаті чого утворюється стабільна емульсія. Основна роль жовчних кислот — це емульгування жирів, активація ліпази, транспорт продуктів гідролізу ліпідів через слизову оболонку кишечника.

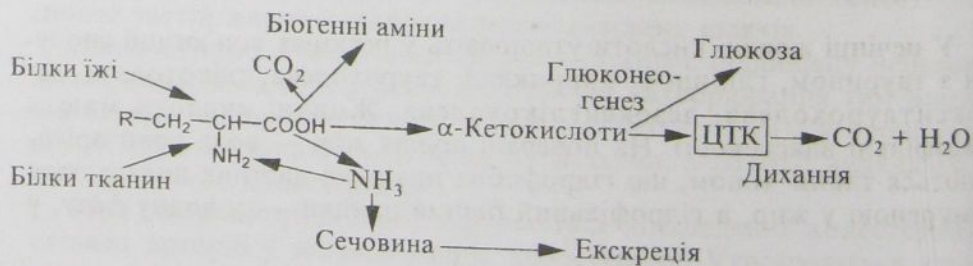
## Глава 11. МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ. ЕНЗИМОПАТІЇ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ



*Розпад білків до амінокислот у тканинах.* В організмі людини щодня розпадається і знову синтезується близько 400 г білка. Частина амінокислот, що звільнилися в результаті розпаду білків, використовується для синтезу нових молекул білка, а частина метаболізується до кінцевих продуктів або виводиться з організму із сечею (до 1 г на добу). Особливий інтерес становить механізм проникнення амінокислот через плазматичну мембрану усередину клітини (рис. 11.1).

### 11.1. Загальні шляхи перетворення амінокислот

Шляхи надходження і метаболізм амінокислот у тканинах:





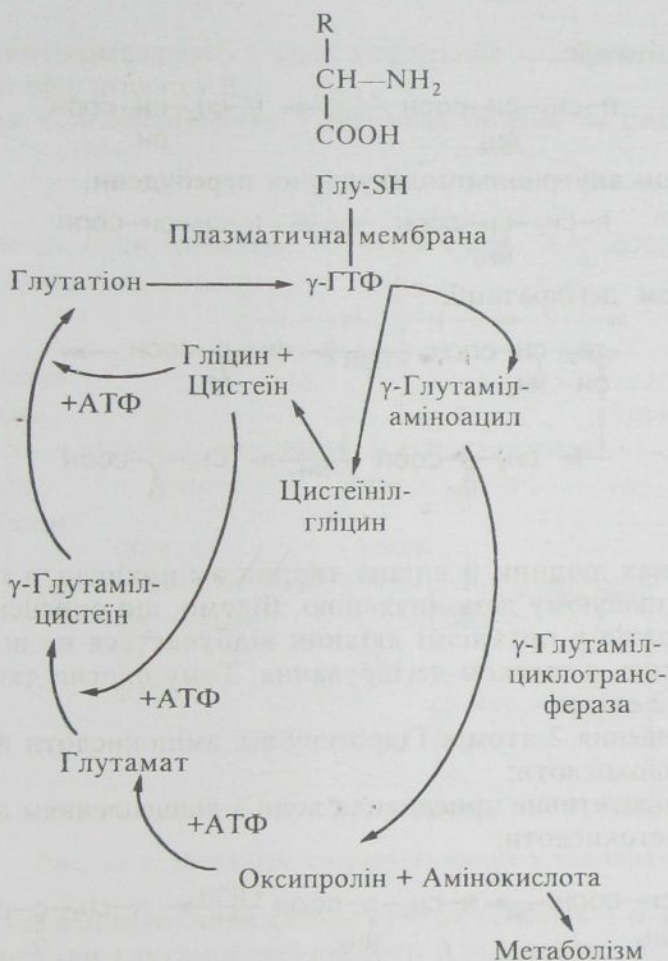
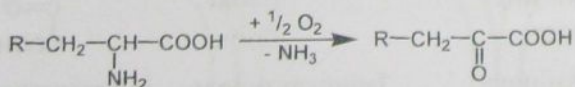


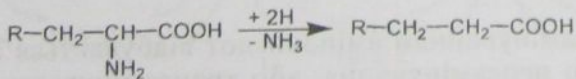
Рис. 11.1. Механізм транспорту амінокислот через мембрану клітин

Щоб амінокислоти були використані для біосинтезу вуглеводів, ліпідів або піддані окисненню, вони мають бути дезамінованими. У живих організмах існує кілька шляхів дезамінування амінокислот.

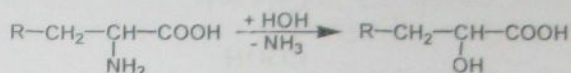
### 1. Окисне:



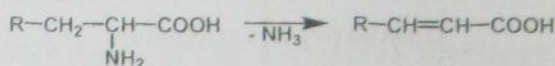
### 2. Відновне:



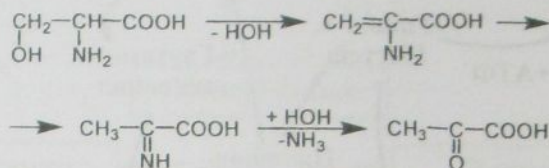
### 3. Гідролітичне:



### 4. Шляхом внутрішньомолекулярної перебудови:



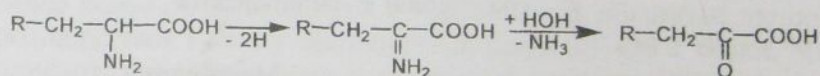
### 5. Шляхом дегідратації:



У тканинах людини й вищих тварин амінокислоти піддаються, переважно, окисному дезамінуванню. Відомо, що окиснення біологічних субстратів у організмі людини відбувається не шляхом приєднання кисню, а шляхом дегідрування. Тому окисне дезамінування перебігає в 2 етапи:

1) відщеплення 2 атомів Гідрогену від амінокислоти й утворення нестійкої імінокислоти;

2) неферментативне приєднання води з відщепленням аміаку й утворення  $\alpha$ -кетокислоти:

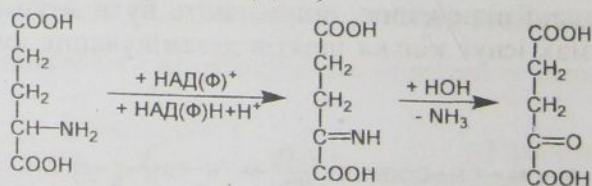


Амінокислота

Імінокислота

$\alpha$ -Кетокислота

Каталізують процес оксидази амінокислот, які мають кофермент ФМН або ФАД. У тканинах висока активність лише глутаматдегідрогенази, що каталізує окисне дезамінування глутамінової кислоти і має кофермент НАД<sup>+</sup> (або НАДФ<sup>+</sup>).



Глутамінова  
кислота

Іміноглутарова  
кислота

$\alpha$ -Кетоглутарова  
кислота

Поряд із дезамінуванням амінокислот відбувається амінування кетокислот, тобто переамінування, або трансамінування. Каталізують



процес амінотрансферази, у яких кофермент — піридоксальфосфат (фосфорний ефір вітаміну В<sub>6</sub>).

Механізм трансамінування у тканинах подано на рис. 11.2.

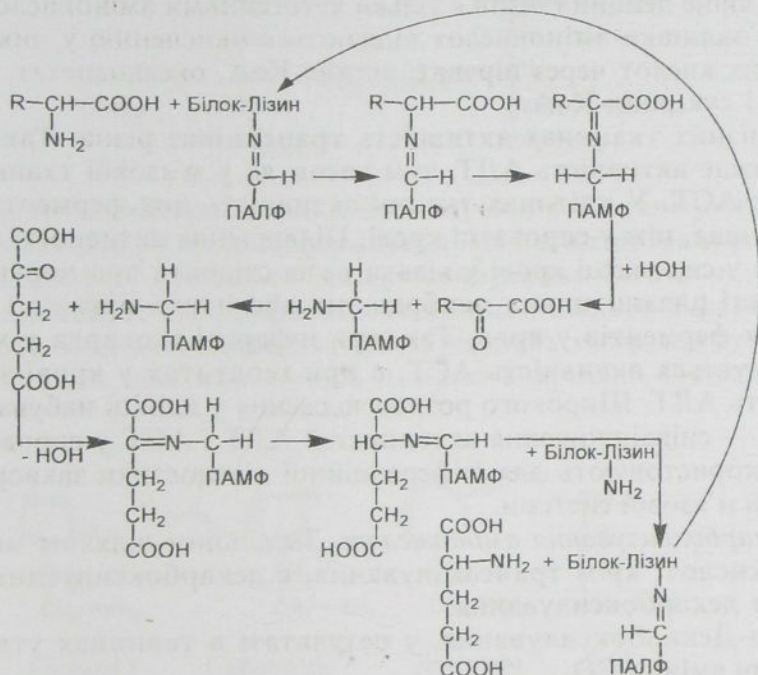
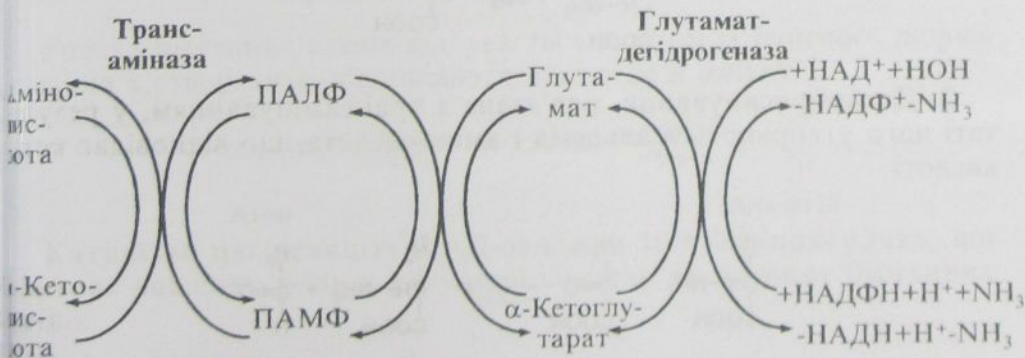


Рис. 11.2. Механізм трансамінування у тканинах

Майже усі амінокислоти спочатку взаємодіють з α-кетоглутаратом з утворенням глутамінової кислоти й відповідної кетокислоти, а потім глутамінова кислота піддається окисному дезамінуванню. Цей процес дістав назву трансдезамінування. Враховуючи оборотність реакцій трансамінування і дезамінування, в організмі відбувається трансреамінування, завдяки якому здійснюється синтез замінних амінокислот.

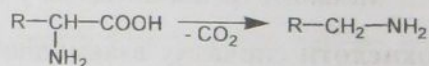


Вуглецеві залишки більшості амінокислот можуть включатися у біосинтез глюкози (глікогенні амінокислоти). Три амінокислоти (фенілаланін, тирозин, триптофан) можуть бути глікогенними і кетогенними, лише лейцин і лізин є тільки кетогенними амінокислотами. Вуглецеві залишки амінокислот піддаються окисненню у циклі трикарбонових кислот через піруват, ацетил-КоА, оксалоацетат,  $\alpha$ -кетоглутарат і сукциніл-КоА.

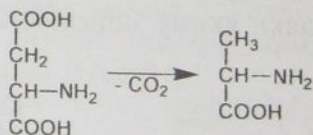
У різних тканинах активність трансаміназ різна. Так, у печінці переважає активність АЛТ, тим часом як у м'язовій тканині перевагу має АСТ. У клітинах тканин активність цих ферментів у тисячі разів вища, ніж у сироватці крові. Підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові у кілька разів свідчить про порушення проникності плазматичних мембран тих або інших органів і вихід тканинних ферментів у кров. Так, при інфаркті міокарда у крові різко збільшується активність АСТ, а при гепатитах у крові зростає активність АЛТ. Широкого розповсюдження у клініці набуває індекс де Рітиса — співвідношення активностей АЛТ і АСТ у сироватці крові, що використовують для диференційної діагностики захворювань печінки й м'язової системи.

*Декарбоксілування амінокислот.* Загальним шляхом метаболізму амінокислот, крім трансамінування, є декарбоксілування. Відомо 4 типи декарбоксілування:

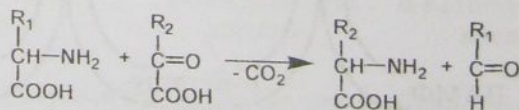
1.  $\alpha$ -Декарбоксілування, у результаті в тканинах утворюються біогенні аміни і  $\text{CO}_2$



2.  $\omega$ -Декарбоксілування, якому піддаються дикарбонові амінокислоти з утворенням нової амінокислоти і  $\text{CO}_2$

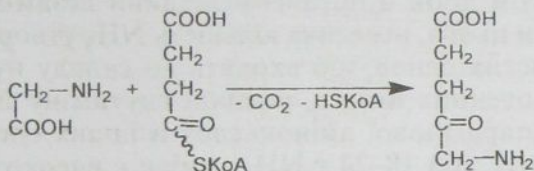


3. Декарбоксілування, пов'язане з трансамінуванням, у результаті чого утворюються альдегід і амінокислота, що відповідає кетокислоті

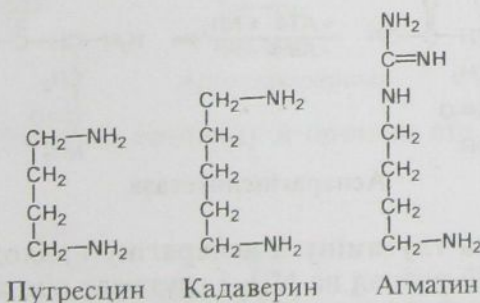
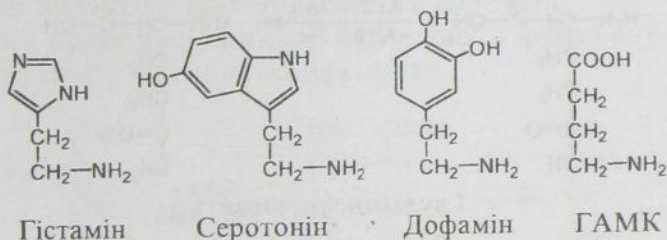




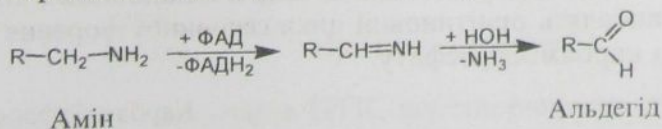
4. Декарбоксілування, пов'язане з конденсацією двох молекул. Відбувається при синтезі  $\delta$ -амінолевулінової кислоти із гліцину і сукциніл-КоА під час синтезу гему



Для тварин характерне  $\alpha$ -декарбоксілування. Каталізують процес декарбоксілази, у яких коферментом, як і в аміотрансфераз, є піридоксальфосфат. Внаслідок декарбоксілування багато монокарбонних амінокислот перетворюються в біогенні аміни, а дикарбонні амінокислоти — в амінокислоти, які не входять у структуру білків органів і тканин, але виконують чимало важливих біологічних функцій.



Розпад біогенних амінів відбувається шляхом їх окисного дезамінування з утворенням відповідного альдегіду й аміаку



Каталізує цю реакцію ФАД-залежна моноаміноксидаза, що відіграє важливу роль у регуляції синтезу та розпаду біогенних амінів.

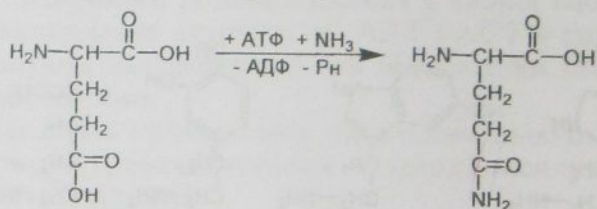
## 11.2. Детоксикація аміаку. Біосинтез сечовини

Після прямого й непрямого дезамінування амінокислот виділяється аміак. Протягом доби в організмі людини дезамінується до 70 г амінокислот. Крім цього, невелика кількість  $\text{NH}_3$  утворюється при дезамінуванні азотистих основ, що входять до складу нуклеотидів, при дезамінуванні біогенних амінів, розпаді глютаміну й аспарагіну до глютамінової і аспарагінової амінокислот й інших сполук, що становить 16–19,5 г азоту або 18–24 г  $\text{NH}_3$ . Аміак є високотоксичною сполукою для організму і тому концентрація його в крові становить усього лише 50–60 мкмоль/л.

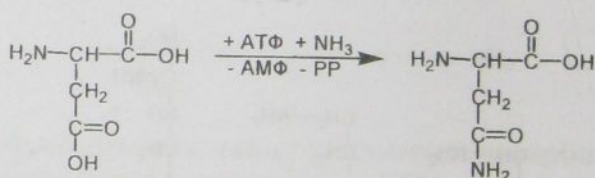
Знешкодження  $\text{NH}_3$  в організмі відбувається кількома шляхами:

1-й шлях — біосинтез сечовини. Це основний шлях знешкодження  $\text{NH}_3$  в організмі.

2-й шлях — використання  $\text{NH}_3$ , що утворився в різних органах, на біосинтез глютаміну й аспарагіну.



Глутамінсинтетаза

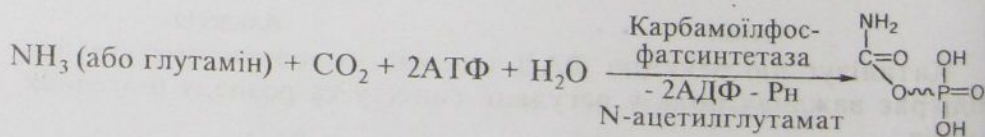


Аспарагінсинтетаза

Основна частина глютаміну й аспарагіну надходить до печінки, де відбувається їхній розпад на  $\text{NH}_3$  і глютамат або аспартат під дією глютамінази або аспарагінази й остаточне знешкодження  $\text{NH}_3$  з утворенням сечовини.

Синтез сечовини відбувається в печінці й складається з кількох етапів, які разом становлять орнітиновий цикл сечовиноутворення Кребса:

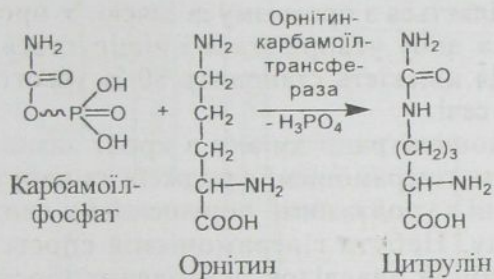
1. Синтез карбамоїлфосфату.



Карбамоїлфосфат



2. Перенесення карбамоїлу від карбамоїлфосфату на орнітин з утворенням цитруліну.



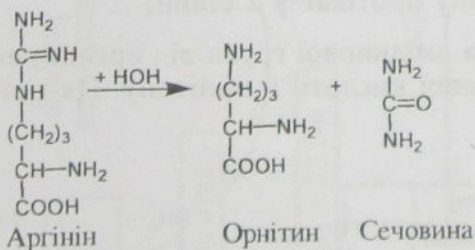
Перші 2 етапи протікають у мітохондріях печінки. Утворений у мітохондріях цитрулін переходить у цитоплазму клітини, де починається 3-й етап.

3. Синтез аргініносукцинату із цитруліну й аспарагінової кислоти. Реакцію каталізує аргініносукцинатсинтетаза.

4. Розпад аргініносукцинату на аргінін і фумарову кислоту під впливом ферменту аргініносукцинатліази.



5. Розпад аргініну на сечовину й орнітин під впливом ферменту аргінази.



Фумарова кислота вступає в ЦТК, перетворюючись там у малат, а потім в оксалоацетат. Остання трансамінуванням із глутаміновою кислотою перетворюється в аспарагінову кислоту, що знову може з'єднуватися із цитруліном, тобто вступати в орнітиновий цикл. Орнітин переходить із цитозолію у мітохондрії і може знову взаємодіяти

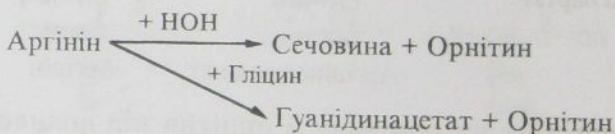
з карбамоїлфосфатом, тобто знову повторюється орнітиновий цикл Кребса. Існує зв'язок між орнітиновим циклом і циклом трикарбонових кислот (рис. 11.3).

Сечовина виділяється з організму із сечею. У процесі білкового обміну у людини за добу утворюється і виділяється із сечею близько 30 г сечовини. Ця кількість становить 80 % усього азоту азотовмісних компонентів сечі.

Підвищення концентрації аміаку в крові називається *гіперамоніємією*. Розрізняють гіперамоніємії уроджені та набуті. Уроджені гіперамоніємії пов'язані з уродженими порушеннями синтезу ферментів орнітинового циклу. Набута гіперамоніємія спостерігається при захворюваннях печінки внаслідок ослаблення біосинтезу сечовини у гепатоцитах.

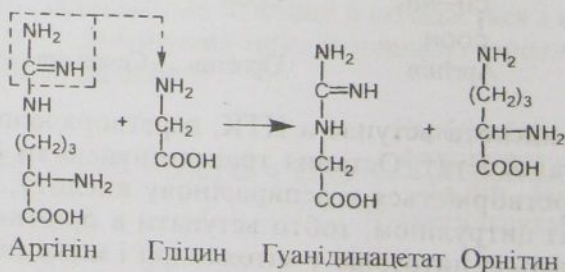
### 11.3. Спеціалізовані шляхи обміну ациклічних і циклічних амінокислот. Біосинтез глутатіону та креатину. Ензимопатії амінокислотного обміну

Крім загальних шляхів обміну амінокислот (дезамінування, трансамінування, декарбоксилювання), існують індивідуальні шляхи обміну майже всіх амінокислот. Особливий інтерес становить обмін аргініну. При гідролізі аргініну за участі аргінази утворюються сечовина й орнітин. Аргінін є субстратом для утворення оксиду азоту. Крім цього, аргінін разом із гліцином і метіоніном необхідні для біосинтезу важливої сполуки для м'язів — креатину.



Синтез креатину протікає у 2 етапи:

1. Перенесення амідинової групи від аргініну на гліцин з утворенням гуанідиноцтової кислоти й орнітину. Ця реакція протікає переважно в нирках.





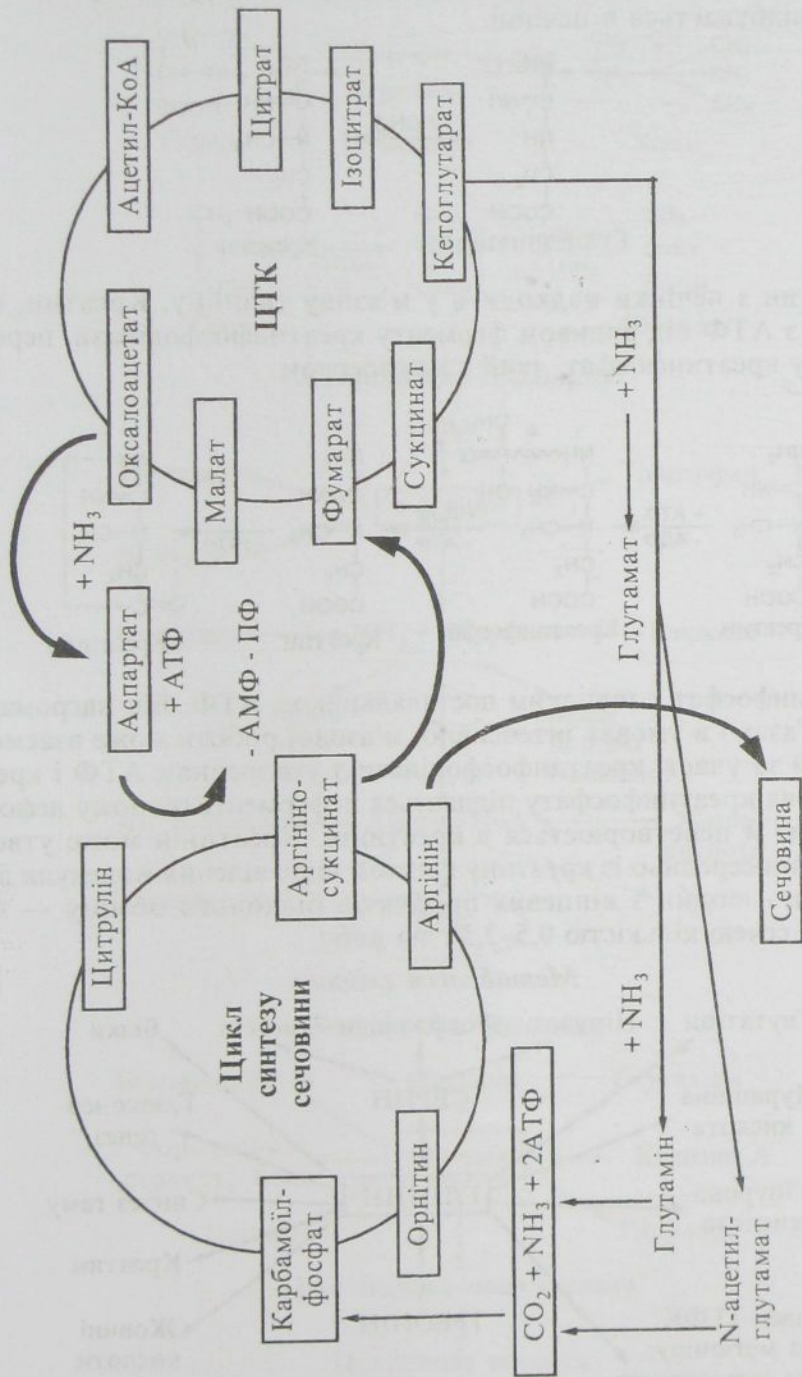
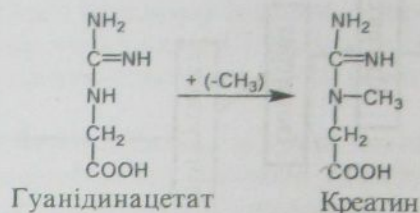
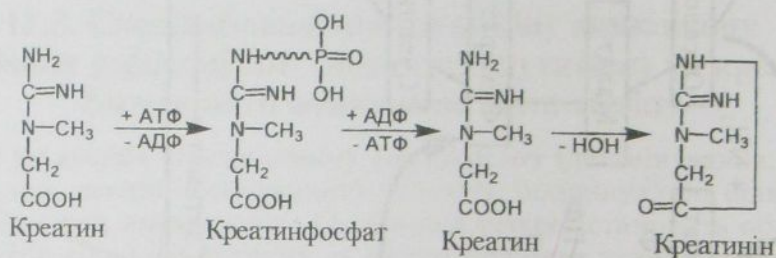


Рис. 11.3. Зв'язок циклу синтезу сечовини і циклу трикарбонових кислот

2. Перенесення метильної групи від активної форми метіоніну S-аденозилметіоніну на гуанідинацетат з утворенням креатину. Цей етап синтезу відбувається в печінці.



Креатин з печінки надходить у м'язову тканину. Креатин, взаємодіючи з АТФ під впливом ферменту креатинфосфокінази, перетворюється у креатинфосфат, який є макроергом.



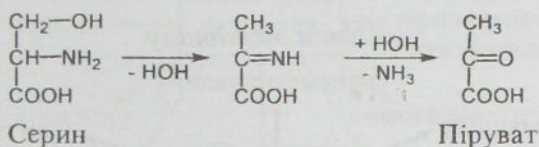
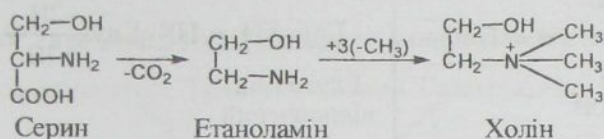
Креатинфосфат є швидким постачальником АТФ. Він нагромаджується у м'язах і в умовах інтенсивної м'язової роботи може взаємодіяти з АДФ за участі креатинфосфокінази з утворенням АТФ і креатину. Частина креатинфосфату піддається неферментативному дефосфоруванню й перетворюється в креатинін. Креатинін може утворюватися безпосередньо із креатину шляхом відщеплення молекули води. Креатинін — один з кінцевих продуктів білкового обміну — виділяється із сечею кількістю 0,5–2,5 г на добу.

### Метаболізм гліцину





### Метаболізм серину

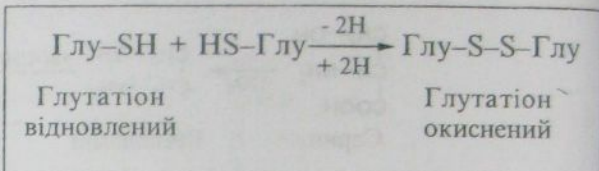
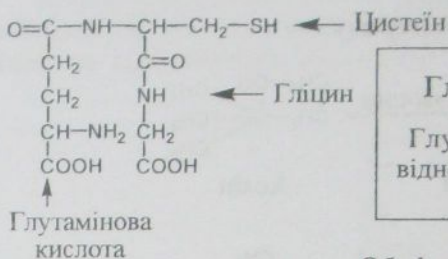


### Метаболізм α-аланіну

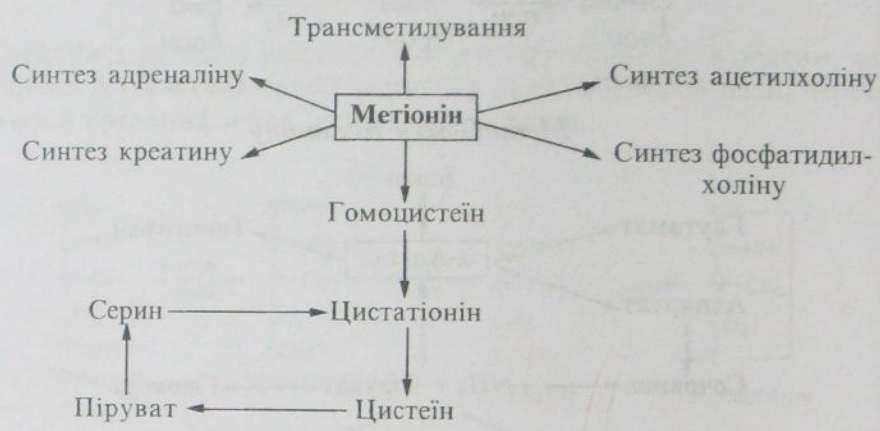


### Метаболізм цистеїну

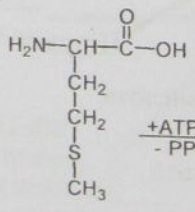




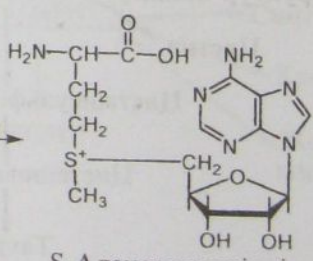
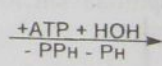
**Обмін метіоніну**



**Схема метаболізму S-аденозилметіоніну**



Метіонін

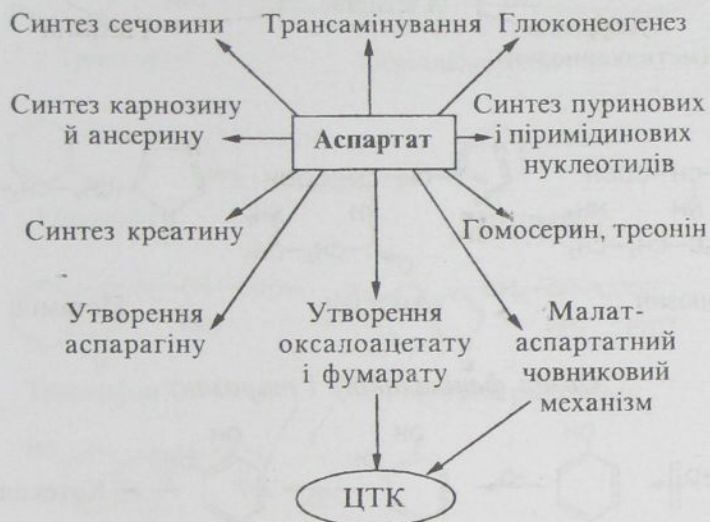


S-Аденозилметіонін

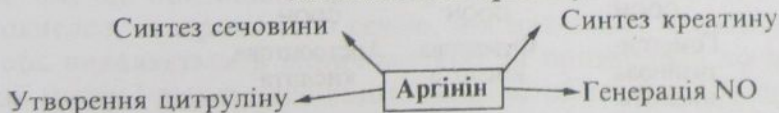


S-Аденозилметіонін є донором метильних груп у синтезі холіну, креатину, ансерину, N-метилнікотинаміду, адреналіну.

### Обмін глутамінової й аспарагінової амінокислот

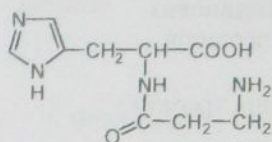
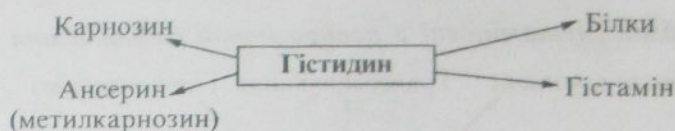


### Метаболізм аргініну

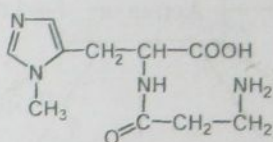


Аргінін — попередник оксиду азоту.

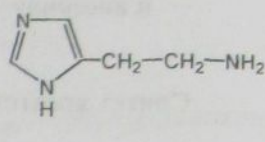
## Метаболізм гістидину



Карнозин

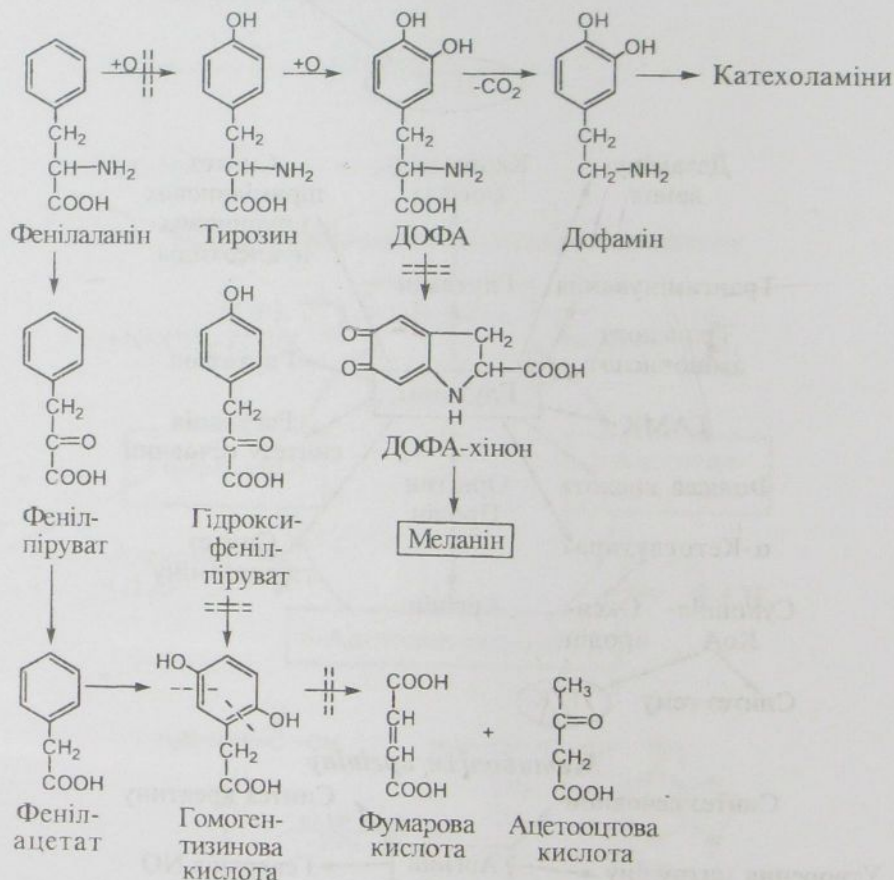


Ансерин



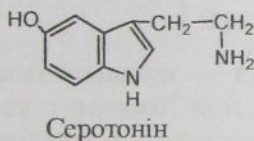
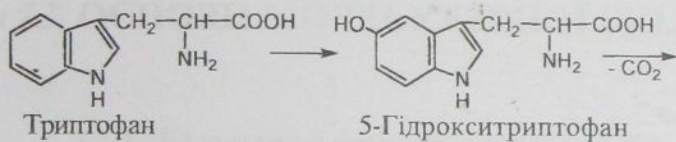
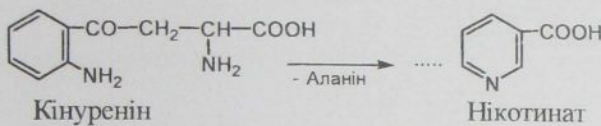
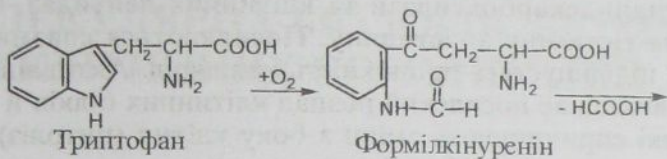
Гістамін

## Обмін фенілаланіну і тирозину





## Метаболізм триптофану



### Уроджені порушення обміну деяких амінокислот

**Фенілкетонурія** (фенілпіровиноградна олігофренія) — порушення синтезу фенілаланінгідроксилази, що каталізує перетворення фенілаланіну в тирозин. Особливістю хвороби є різке уповільнення розумового розвитку дитини.

**Алкантонурія** — екскреція з сечею гомогентизинової кислоти, окиснення якої киснем повітря надає сечі темного забарвлення. Хвороба пов'язана з уродженою відсутністю у печінці та нирках оксидази гомогентизинової кислоти.

**Альбінізм** — уроджена відсутність пігментів у шкірі, волоссі та сітківці, пов'язана з втратою меланоцитами здатності синтезувати тирозиназу, що каталізує окиснення тирозину в діоксифенілаланін і діоксифенілаланінхінон, які є попередниками меланіну.

**Хвороба «кленового сиропу»** — порушення декарбоксілування лейцину, ізолейцину, валіну — амінокислот із розгалуженим вуглецевим ланцюгом, що призводить до нагромадження у крові амінокислот і α-кетокислот, екскреції їх із сечею, що має запах кленового сиропу. Хвороба виявляється в ранньому віці та призводить до порушення функції мозку і летального кінця, якщо не обмежити або повністю не виключити надходження з їжею лейцину, ізолейцину та валіну.

*Анафілактичний шок.* Реакція антиген-антитіло приводить до активації L-гістидиндекарбоксилази та клітинних пептидаз, що посилює утворення гістаміну з гістидину. Посилюються спазми гладкої мускулатури і підвищується проникність капілярів. Активація клітинних пептидаз викликає посилений розпад клітинних білків й утворення пептидів, які спричинюють зміни з боку клітин (цитоліз) і сприяють збільшенню проникності капілярів.



## Глава 12. ОСНОВИ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ

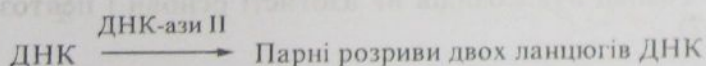
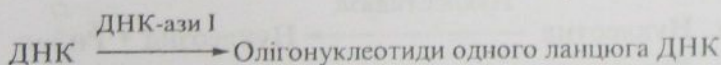
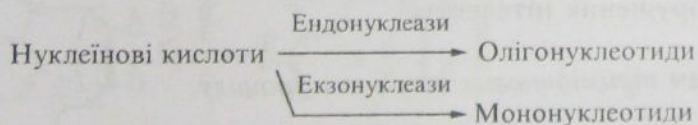
12.1. Біохімічні функції нуклеотидів  
і нуклеїнових кислот

*Нуклеїнові кислоти* — високомолекулярні органічні сполуки, які складаються з великої кількості залишків мононуклеотидів (нуклеотидів), з'єднаних 3',5'-фосфодієфірними зв'язками у полінуклеотидні ланцюги, які виконують важливу роль у збереженні й передачі генетичної інформації. Нуклеотиди складаються із гетероциклічної основи, сполученої з вуглеводним залишком, естерифікованим, у свою чергу, фосфорною кислотою.

12.2. Біосинтез та катаболізм пуринових  
і піримідинових нуклеотидів. Спадкові порушення  
обміну сечової кислоти

Нуклеотиди беруть участь у багатьох біохімічних процесах. Пуринові та піримідинові нуклеотиди є мономерами-попередниками у біосинтезі РНК і ДНК.

*Катаболізм нуклеотидів у клітинах органів:*



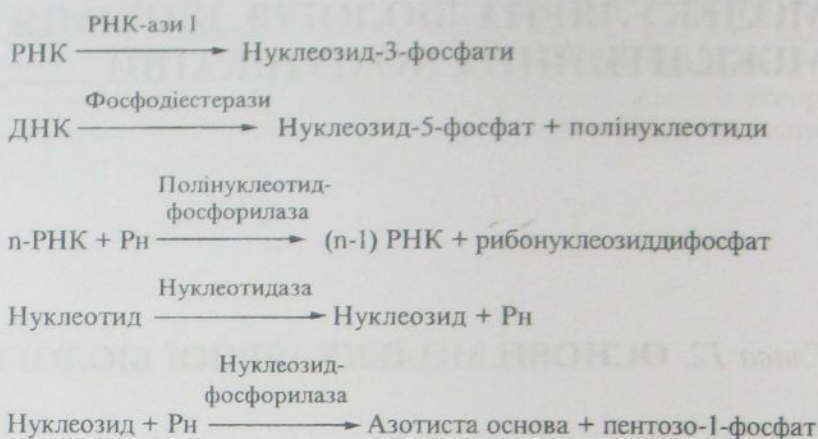
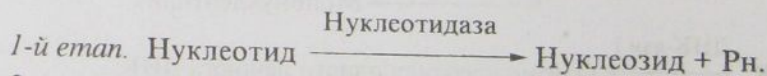


Схема розпаду пуринових нуклеотидів наведена на рис. 12.1.

*Клінічний прояв* — подагра, при якій утворюються кристали урату натрію у хрящах, синовіальній оболонці та синовіальній рідині суглобів. Урати фагоцитуються лейкоцитами, порушують проникність лізосомальних мембран і сприяють звільненню лізосомальних ферментів, які руйнують клітини і призводять до розвитку запального процесу в суглобах. Крім дрібних суглобів, урати нагромаджуються у сухожиллях, хрящах, шкірі, деформуючи та порушуючи функцію суглобів. Відкладення уратів у нирках призводить до ниркової недостатності і нефролітіазу (утворення каменів у нирках). Боротьба з подагрою — використання структурного аналога гіпоксантину — алопуринолу (атом азоту з 7-го положення переміщений у 8-ме), конкурентного інгібітора ксантиноксидази.

Синдром Леша — Ніхана — тяжка форма гіперурикемії, зчеплена із Х-хромосомою і пов'язана з порушенням функції гіпоксантингуанін-фосфорибозилтрансферази, що забезпечує перетворення гіпоксантину та гуаніну в ІМФ і ГМФ, внаслідок чого ці азотисті основи не використовуються для синтезу нуклеотидів, а перетворюються в сечову кислоту. Проявляється у хлопчиків у вигляді церебральних паралічів, порушення інтелекту.

*Катаболізм піримідинових основ та урацилу:*



*2-й етап.* Розпад нуклеозидів на азотисті основи і пентозо-1-фосфат (рис. 12.2).



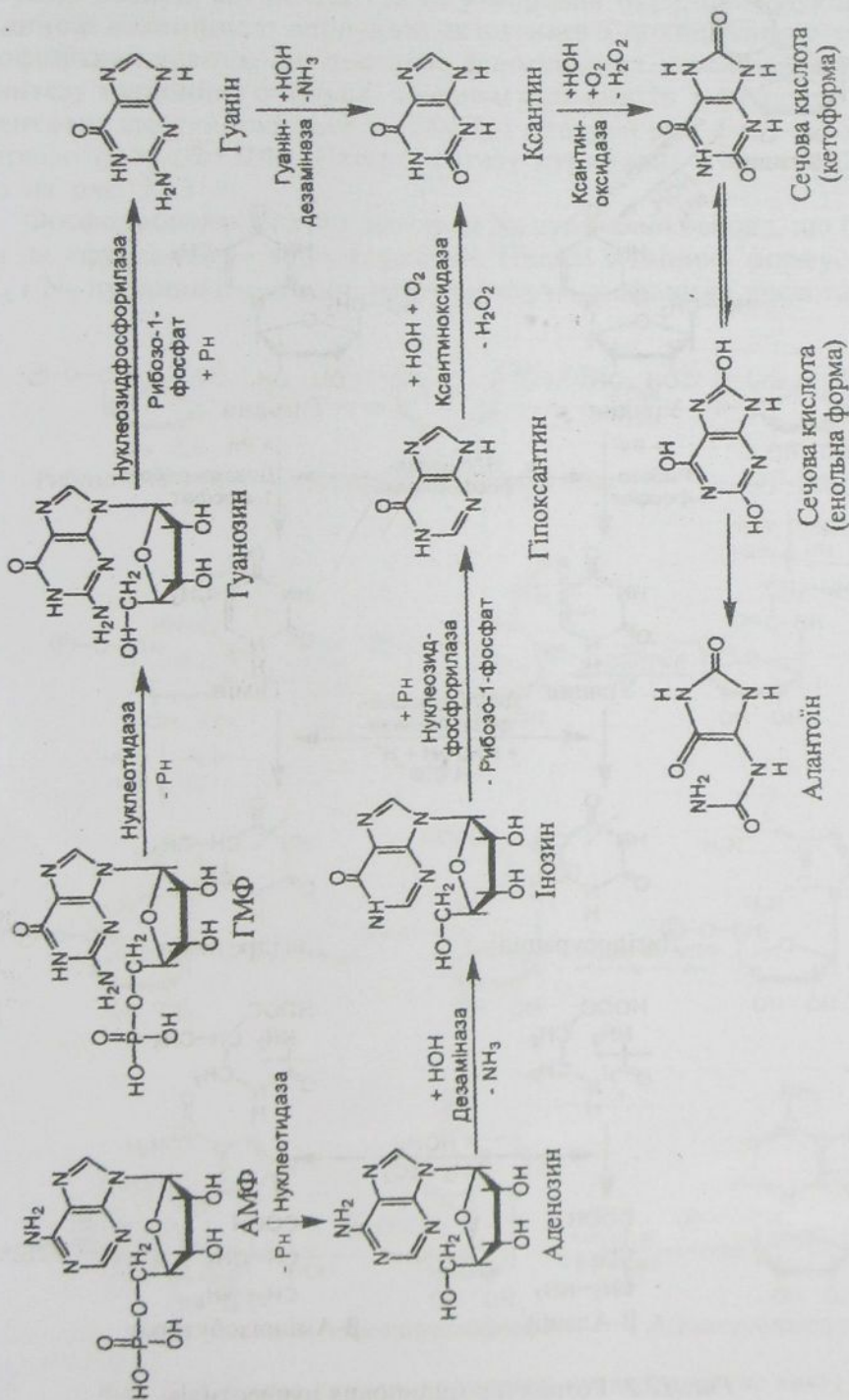


Рис. 12.1. Розпад пуринових нуклеотидів

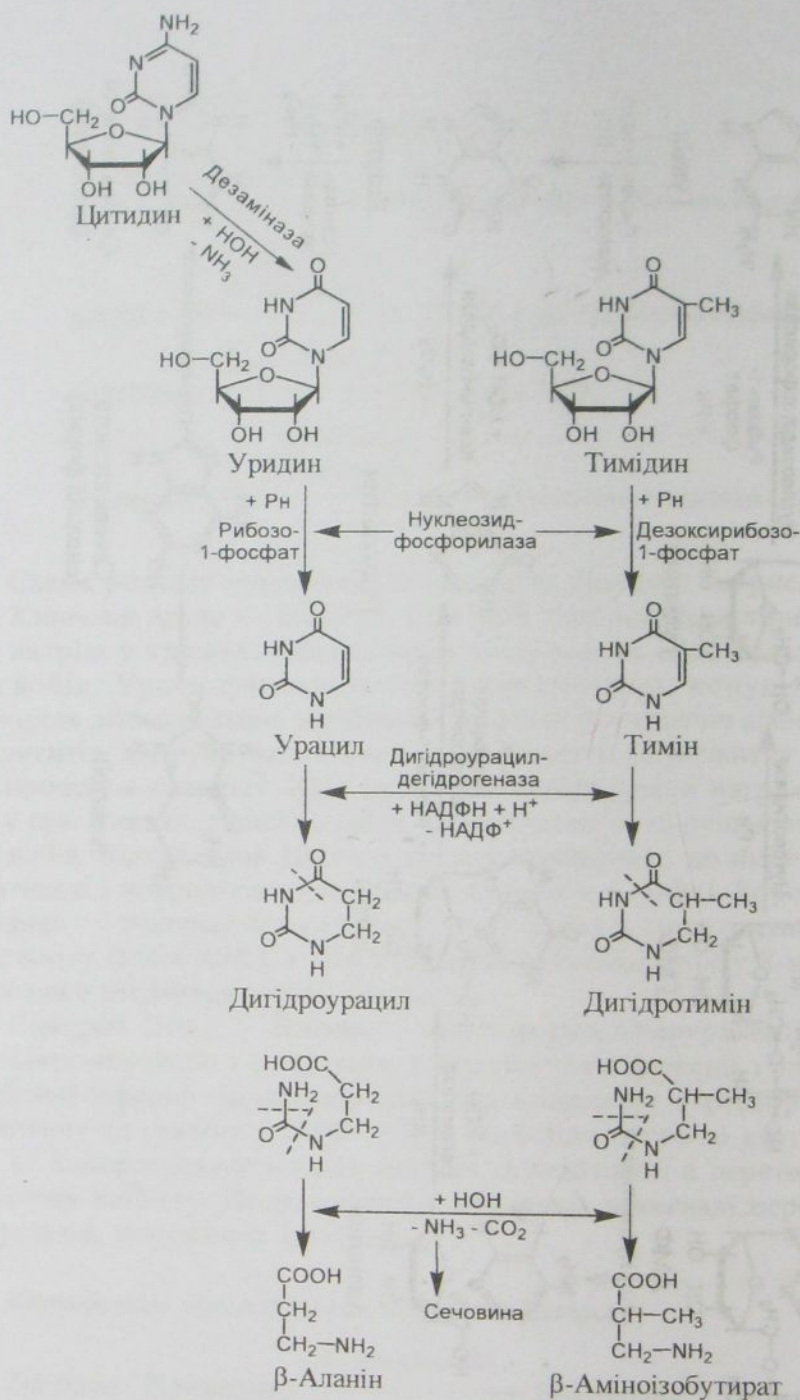


Рис. 12.2. Розпад піримідинових нуклеотидів



Біосинтез пуринових нуклеотидів здійснюється з низькомолекулярних сполук, які не лімітують утворення пуринових нуклеотидів. Єдиною незамінною сполукою екзогенного походження є тетрагідрофолієва кислота, що постачає формільні та метенільні групи для синтезу пуринового кільця. Починається синтез з активації фосфопентози, що утворюється в ПФШ, і утворення 5-фосфорибозил-1-пірофосфату (ФРПФ). Схема синтезу пуринових нуклеотидів подана на рис. 12.3.

Фосфорибозил-1-амін є донором N<sub>9</sub> пуринової основи, що будується на «фундаменті» з фосфорибози. Надалі з гліцину формується C<sub>4</sub>; C<sub>5</sub> і N<sub>7</sub> пуринового кільця, метеніл-тетрагідрофолієва кислота дає C<sub>8</sub>,

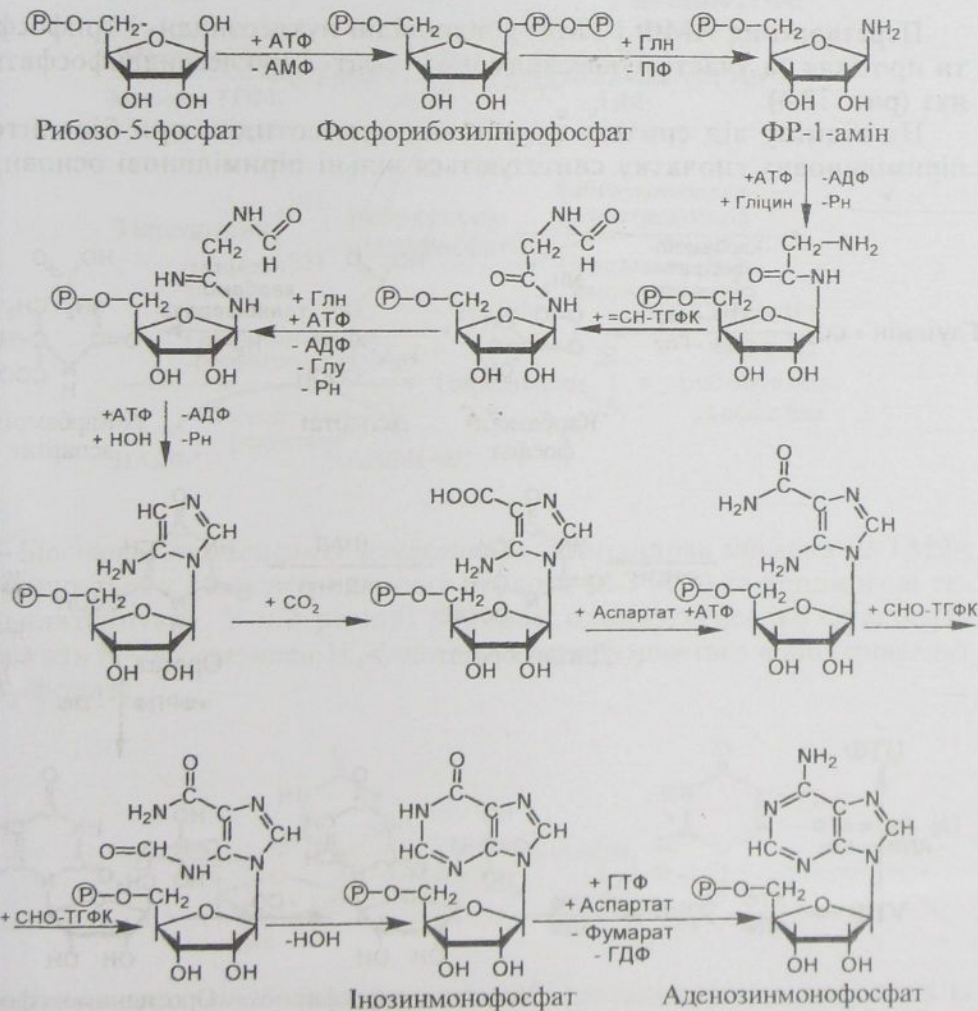
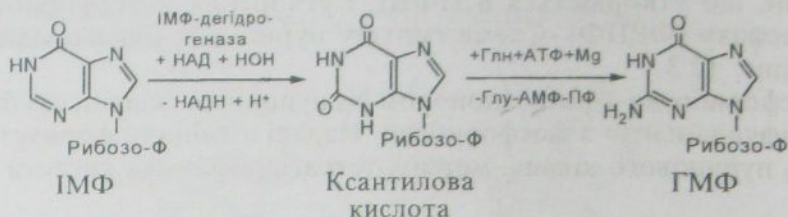


Рис. 12.3. Схема синтезу пуринових нуклеотидів (*de novo*)

глутамін утворює N<sub>3</sub>, форміл-тетрагідрофолієва кислота — C<sub>2</sub> і аспаргінова кислота — N<sub>1</sub>. Вуглець C<sub>6</sub> має джерелом CO<sub>2</sub>. У результаті утворюється ІМФ — попередник пуринових нуклеотидів.

Перетворення ІМФ у ГМФ відбувається у такий спосіб:



Перетворення АМФ і ГМФ у відповідні нуклеозидди- і трифосфати протікає за участі нуклеозидмонофосфат- і нуклеозиддифосфаткіназ (рис. 12.4).

На відміну від синтезу пуринових нуклеотидів, при біосинтезі піримідинових спочатку синтезуються вільні піримідинові основи, а

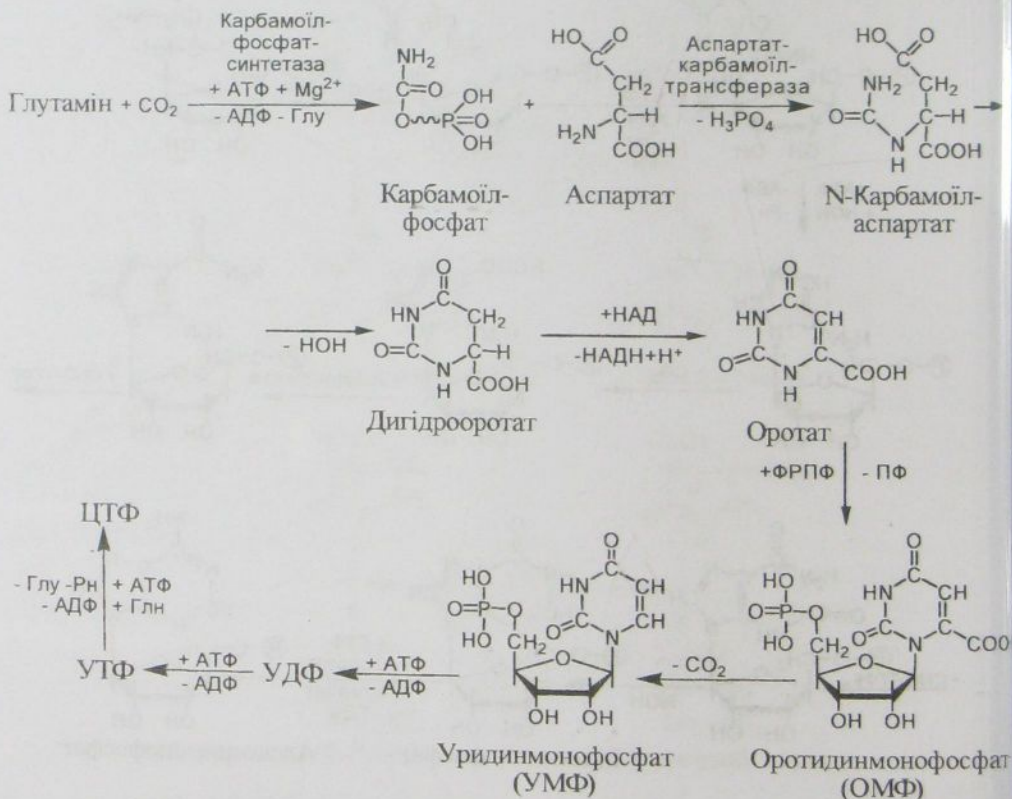
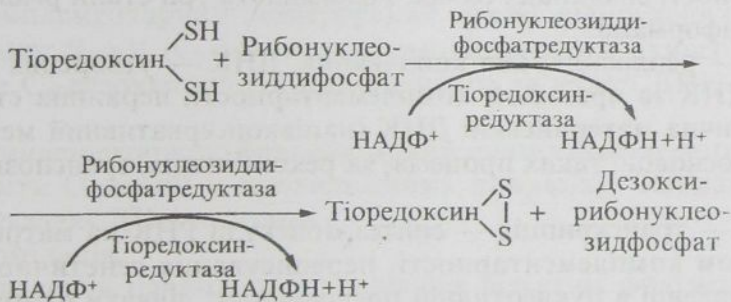
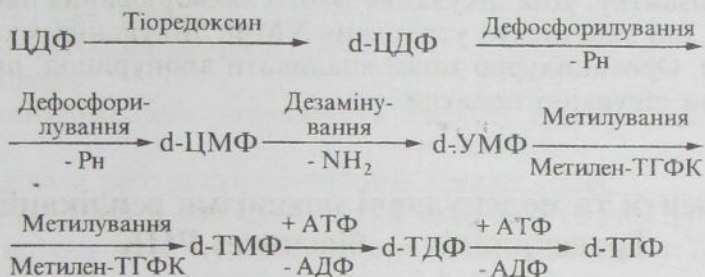


Рис. 12.4. Біосинтез піримідинових нуклеотидів

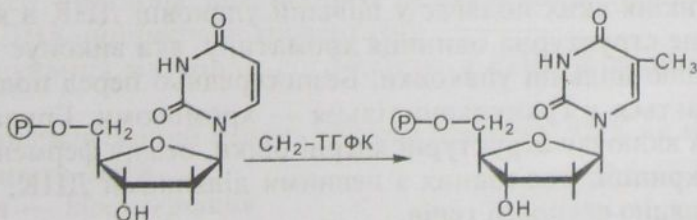


фосфорибоза у вигляді ФРПФ приєднується до них на останньому етапі. Цитозинові нуклеотиди утворюються з УТФ шляхом амінування за участі АТФ. Донором азоту служить амідна група глутаміну.

*Утворення дезоксирибонуклеотидів.* Рибонуклеозиддифосфати перетворюються в дезоксирибонуклеозиддифосфати за участі НАДФН флавопротеїну тиоредоксину (який існує в окисненій і відновленій формах) і рибонуклеотидредуктази.



*Біосинтез тимідилових нуклеотидів.* Тимідилова кислота (d-ТМФ) утворюється з дезоксиурицилової кислоти (d-УМФ) за допомогою тимідилатсинтази. У цій реакції донором одновуглецевого фрагмента служить N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-метилен-Н<sub>4</sub>-фолат, що перетворюється в дигідрофолат (Н<sub>2</sub>-фолат).



*Порушення метаболізму піримідинів.* Оротацидурія — виділення із сечею великих кількостей оротової кислоти. Спадкова оротацидурія, при якій виділяється до 1,5 г оротової кислоти за добу, у 1000 разів

більше, ніж у нормі, пов'язана з недостатністю ферментів, що каталізують дві останні реакції синтезу УМФ (оротатфосфорибозилтрансферази і оротидилфосфатдекарбоксилази). У результаті виникає недостатність піримідинових нуклеотидів, необхідних для синтезу нуклеїнових кислот («піримідиновий голод»), а оротова кислота нагромаджується. За відсутності лікування спадкова оротацидурія призводить до розвитку необоротного різкого відставання розумового і фізичного розвитку. Для лікування цього захворювання застосовують уридин, що забезпечує утворення УМФ. Лікування має тривати все життя. Оротацидурію може викликати алопуринол, що застосовується при лікуванні подагри.

### 12.3. Ферменти та молекулярні механізми реплікації ДНК. Транскрипція — біосинтез РНК

Створення та передача генетичної інформації є провідними ланками стабільності спадкових ознак. Розрізняють три етапи реалізації генетичної інформації:

I етап — реплікація, або копіювання, ДНК — утворення дочірніх молекул ДНК за правилом комплементарності, первинна структура яких ідентична материнській ДНК (напівконсервативний метод). Реплікація є основою таких процесів, як рекомбінація, транспозиція і репарація.

II етап — транскрипція — синтез молекули РНК на матриці ДНК за правилом комплементарності, переписування генетичної інформації, закладеної в нуклеотидній послідовності ділянки одного з ланцюгів ДНК у нуклеотидну послідовність м-РНК.

III етап — трансляція — переклад генетичної інформації, закладеної в нуклеотидній послідовності м-РНК, на амінокислотну послідовність білка, синтезованого на рибосомі.

*Ядерний хроматин і хромосоми еукаріот.* В ядрі міститься хроматин, який складається з ДНК ( $\approx 35\%$ ), РНК ( $\approx 2\%$ ) і низки специфічних білків ( $\approx 60\%$ ). У хроматині ДНК міцно зв'язана з гістонами — білками, функція яких полягає у щільній упаковці ДНК в ядрі. Нуклеосома — це структурна одиниця хроматину, яка виконує головним чином функцію щільної упаковки. Безпосередньо перед поділом хроматин збирається у гранулярні тільця — хромосоми. Група негістонових білків включає структурні ядерні білки, безліч ферментів і факторів транскрипції, пов'язаних з певними ділянками ДНК, які здійснюють регуляцію експресії генів.

Сукупність кількісних (число і розмір) і якісних (форма) ознак хромосомного набору соматичної клітини називають *каріотипом*. Хромосоми, однакові за формою та розміром, та ті, що несуть однакові



гени, називають гомологічними. Хромосомний набір соматичної клітини, в якій кожна хромосома має свою пару, має назву подвійного (диплоїдного) і позначається  $2n$ .

### Збереження та передача генетичної інформації

#### *I етап — реплікація ДНК*

Умови: наявність матриці (ДНК або РНК), нуклеотидів, енергії, ферментів і факторів.

Синтез ДНК на матриці ДНК:

##### 1. Ініціація:

— топоізомерази розривають водневі зв'язки між ланцюгами ДНК;

— хеліказа розкручує подвійний ланцюг ДНК;

— ДНК-зв'язувальні (SSB) білки зв'язують окремі ланцюги ДНК, які протидіють їхньому повторному об'єднанню (ренатурації);

— праймаза синтезує затравковий олігорибонуклеотид (праймер).

##### 2. Елонгація:

— комплементарний безперервний синтез лідируючого ланцюга в напрямку  $5' \rightarrow 3'$  ( $C_5$ -дезоксирибози наступного нуклеотиду зв'язується з  $C_3$ -дезоксирибози попереднього за участі ДНК-полімерази-III);

— комплементарний фрагментарний синтез відстаючого ланцюга (фрагменти Оказакі) у протилежному напрямку. Зшивання фрагментів Оказакі ДНК-лігазами.

##### 3. Термінація:

— видалення праймерів і заповнення відсутніх фрагментів за допомогою ДНК-полімерази-I. Рибонуклеаза H бере участь у гідролізі РНК запалу;

— виправлення ушкоджень ланцюгів ДНК за допомогою ДНК-полімерази-II;

— утворення 2 молекул ДНК (1 дочірній ланцюг і 1 материнський).

Синтез ДНК на матриці РНК:

1. Комплементарний синтез дочірнього ланцюга ДНК на матриці РНК (віруси, ембріональна тканина та пухлини) за допомогою РНК-залежної ДНК-полімерази (ревертази).

2. Руйнування материнського ланцюга РНК за допомогою РНК-ази.

3. Комплементарний синтез другого ланцюга ДНК на матриці першого ланцюга ДНК.

#### *II етап — транскрипція*

Умови — наявність матриці (фрагмента ланцюга ДНК), нуклеотидів, енергії, ферментів і факторів. Більш як 90 % матриці ДНК використовується для синтезу м-РНК і менше 10 % — для синтезу р-РНК і т-РНК.

## Біосинтез м-РНК

### 1. Ініціація:

— приєднання до транскриптору (ділянки ДНК) транскриптази (РНК-полімерази-II) і виявлення промотора за допомогою сигма-фактора. РНК-полімераза формує стабільний комплекс із промотором. Спочатку утворюється «закритий комплекс промотора». Конформаційні зміни у полімеразі призводять до «розплавлення» ДНК і розриву водневих зв'язків — «відкритий комплекс промотора»;

— початок синтезу РНК за допомогою альфа-субодиниць транскриптази.

2. Елонгація — утворення полірибонуклеотидного ланцюга бета-субодиницями транскриптази.

3. Термінація — зв'язування  $\rho$ -фактора транскриптази з термінуючою ділянкою ДНК — паліндромом. Утворення про-м-РНК. Транскрипт — комплементарна копія транскриптору.

### 4. Процесинг про-м-РНК:

— кепування — метилування 5'-кінцевого фрагмента РНК, що забезпечує її зв'язок з рибосомою;

— поліаденілування 3'-кінцевого фрагмента РНК (приєднання 100–200 залишків аденілової кислоти);

— сплайсинг — видалення некодуючих інтронів про-м-РНК за допомогою рибонуклеаз (екзо- і ендонуклеаз) і з'єднання екзонів;

— усі зрілі РНК транспортуються з ядра в цитоплазму в комплексі з білком інформофером, що додатково захищає їх від руйнування і сприяє переносу до рибосом, де і відбувається складання білка з амінокислот, або трансляція.

## Біосинтез т-РНК

1. Синтез т-РНК відбувається за участі РНК-полімерази-III із попередника, що містить кілька про-т-РНК, які підлягають процесингу під дією РНК-аз.

2. Майже всі т-РНК мають структурну конформацію конюшинного листка. т-РНК містить значну кількість мінорних нуклеотидів.

3. Видаляється інтрон у антикодоновій петлі. Три нуклеотиди формують антикодон. Антикодон є специфічним і комплементарним до відповідного кодона м-РНК.

4. На 3'-кінці формується акцепторна ділянка ЦЦА для амінокислоти.

5. Псевдоуридилова петля (Т $\psi$ С) зв'язує аміноацил-т-РНК із рибосомою.

6. Дигідроуридилова петля — сайт для розпізнавання аміноацил-т-РНК-синтетазою.



## Біосинтез р-РНК

1. Синтез р-РНК відбувається із про-р-РНК за допомогою РНК-полімерази-І.

2. Із первісного транскрипту 45S утворюються 2 р-РНК, що мають 18S і 28S, які формують малу (40S) і велику (60S) субодиниці рибосоми.

## 12.4. Біосинтез білка в рибосомах.

### Етапи та механізм трансляції, регуляція трансляції.

### Антибіотики — інгібітори транскрипції та трансляції

#### III етап — трансляція

«Переклад чотирилітєрної мови нуклеїнових кислот у двадцятилітєрну мову білків»:

— аміноацил-т-РНК-синтетази характеризуються абсолютною специфічністю і мають 3 центри зв'язування: для амінокислоти, т-РНК і АТФ;

— т-РНК транспортують амінокислоти на рибосоми і комплементарно включають їх у структуру білка;

— кожна амінокислота має не менше однієї т-РНК;

— м-РНК переносить інформацію від ДНК на рибосоми, де виконує матричну функцію для синтезу білка, послідовність розташування нуклеотидів у м-РНК визначає первинну структуру білка.

#### Властивості генетичного коду

1. Триплетність. Із 64 кодонів ( $4^3=64$ ) 61 кодує 20 амінокислот, а 3 (УАА, УАГ, УГА) — термінуючі.

2. Неперекриваність — кожен кодон незалежний.

3. Виродженість — якщо у двох кодонів два перших нуклеотиди однакові, а третій належить до одного класу, то вони кодують одну і ту ж амінокислоту.

4. Специфічність — кожній амінокислоті відповідають певні кодони.

5. Колінеарність — відповідність послідовності кодонів м-РНК й амінокислот у білку.

6. Універсальність для усіх живих організмів.

#### Етапи біосинтезу білка

1. Активація амінокислот (рекогніція). Розпізнавання амінокислот т-РНК і утворення аміноацил-т-РНК.

2. Ініціація:

а) з'єднання м-РНК з малою субодиницею рибосоми ініціюючими кодонами (АУГ або ГУГ), яким відповідає метіоніл-т-РНК;

б) утворення рибосоми за участі факторів ініціації та енергії ГТФ. У рибосомі є дві ділянки зв'язування аміноацил-т-РНК: аміноацил-, або А-ділянка, і пептидил-, або Р-ділянка. Ініціююча мет-т-РНК (або f-мет-т-РНК) може зв'язуватися тільки з Р-ділянкою:

- IF-1 зв'язує мет-т-РНК з малою субодиноцею і м-РНК;
- IF-2 об'єднує велику і малу субодиноці;
- IF-3 розпізнає ділянку на м-РНК, куди приєднується мет-т-РНК.

### 3. Елонгація:

а) зв'язування аміноацил-т-РНК з А-центром. Комплементарність антикодона т-РНК і кодона м-РНК;

б) утворення пептидного зв'язку шляхом перенесення мет-т-РНК з Р-центру на аа-т-РНК у А-центрі зі звільненням т-РНК за допомогою пептидилтрансферази;

в) транслокація — переміщення рибосоми на один кодон м-РНК з використанням факторів елонгації та енергії ГТФ;

г) у клітині м-РНК для синтезу білка використовує не одну, а кілька рибосом (полірибосома);

- EF-Tu — зв'язує аміноацил-т-РНК і ГТФ;
- EF-Ts — переміщує ГТФ з EF-Tu;
- EF-G — сприяє транслокації шляхом зв'язування ГТФ із рибосомою.

### 4. Термінація:

— завершення синтезу білка за участі термінуючих кодонів УАА, УАГ, УГА (нонсенс кодони); участь факторів термінації:

- RF-1 і RF-2 — розпізнають термінуючі кодони;
- RF-3 — стимулює RF-1 і RF-2;
- розпад м-РНК — гідроліз цитоплазматичними рибонуклеазами;
- консервація м-РНК, утворення інформосоми.

### 5. Посттрансляційна модифікація білка:

- обмежений протеоліз;
- хімічна модифікація (фосфорилювання, карбоксилювання, метилювання, ацетилювання);
- приєднання простетичних груп, коферментів.

*Препарати, що підсилюють синтез білка, належать до анаболічних засобів: гормональних і негормональних. Андрогени діють на рівні транскрипції. Інсулін активує синтез білка на рівні трансляції.*

До негормональних анаболічних засобів належать попередники нуклеотидів і нуклеїнових кислот (оротат калію, інозит, гіпоксантинрибозид).

*Інгібітори синтезу білка.* Інгібітори матричних біосинтезів застосовуються для лікування інфекційних хвороб і злоякісних пухлин. До таких інгібіторів належать антибіотики. Однак існують і синтетичні антимікробні речовини, такі як сульфаніламід і інгібітори гіраз. Ан-



антибіотики селективно взаємодіють з білками прокариотичних рибосом та інгібують бактеріальний синтез білка і нетоксичні для еукариотичних організмів. Антибіотики, які інгібують процеси трансляції в еукариотів, використовуються як протипухлинні препарати. Інгібітори біосинтезу білка на рівні реплікації, наприклад, рифампіцин, мітоміцин С, утворюють ковалентні зв'язки між двома комплементарними ланцюгами ДНК і перешкоджають їхньому розкручуванню, отже, інгібують синтез ДНК на матриці ДНК так званого інтеркалятора. Синтетичні інгібітори гіраз — хінолони — впливають на реплікацію й тим самим пригнічують репродукцію бактерій.

Інгібітори транскрипції за механізмом поділяються на три групи:

а) інгібітори РНК-полімераз —  $\alpha$ -аманітин (отрута блідої поганьки), рифаміцини;

б) речовини, які блокують ДНК-матрицю, актиноміцин D;

в) сполуки, які спотворюють інформацію синтезованої РНК, — антиметаболіти.

*Інгібування трансляції у бактерій.* Багато антибіотиків є специфічними інгібіторами трансляції у мікроорганізмів без помітного впливу (у терапевтичних дозах) на аналогічний процес у клітинах хазяїна.

I. Інгібітори ініціації, які діють у ділянці малої (30S) субодиноці, — стрептоміцин, тетрациклін.

II. Інгібітори елонгації, які діють у ділянці великої субодиноці, — левоміцетин, еритроміцин.

III. Інгібітори трансляції в еукариот, у яких об'єктом дії є (80S) рибосома, — циклогексимід і левоміцетин. Пуроміцин є структурним аналогом аа-т-РНК.

*Біохімічний механізм противірусної дії інтерферонів.* При утворенні на клітинній поверхні комплексу інтерферону з вірусною РНК виникають такі ефекти:

а) стимуляція розпаду м-РНК у клітинах;

б) гальмування трансляції.

Ціною пригнічення клітинної активності і навіть загибелі клітини запобігається багаторазове збільшення кількості вірусних частинок.

## Глава 13. ОСНОВИ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГЕНЕТИКИ

### 13.1. Регуляція експресії генів у прокариотів і еукариотів

Існує два напрямки регуляції інтенсивності біосинтезу білка: прискорення біосинтезу білка, або індукція, і гальмування (уповільнення), або репресія. У біосинтезі білка беруть участь три типи генів:

- 1) структурні гени;
- 2) ген-оператор;
- 3) ген-регулятор.

Структурні гени (цистриони) служать матрицею для синтезу м-РНК, що потім з'єднується з рибосомами і служить матрицею для біосинтезу білка. Поруч із цистронами розміщується ділянка ДНК — оператор для сприйняття регуляторних впливів репресора. Координований одним оператором цистрон або група цистронів разом з оператором становлять оперон. Оператор перебуває під контролем гена-регулятора. Зв'язок між ними здійснюється за допомогою речовини-посередника — білка, названого *репресором*. Синтез репресора відбувається на матриці м-РНК, синтезованої на гені-регуляторі. Репресор може перебувати у клітині в активній і неактивній формі. Активна форма репресора має спорідненість до оператора й оборотно з'єднується з ним у комплекс. Утворення такого комплексу приводить до блокування синтезу м-РНК на цистронах, а отже, і синтезу білка.

Речовини, за допомогою яких активний репресор перетворюється в неактивний, називаються *індукторами*, або *ефекторами*, а речовини, за допомогою яких неактивний репресор перетворюється в активний, називаються *корепресорами*.

## 13.2. Молекулярні механізми мутацій. Репарація ДНК. Рекомбінантні ДНК

Молекулярну основу мінливості становлять наслідувані зміни первинної структури ДНК, що не репаруються — мутації (рис. 13.1).



Рис. 13.1. Механізм виникнення та наслідки мутацій



У клітині існує система репарації ДНК — ферментативні механізми, які виявляють і виправляють ушкодження ДНК. При ушкодженні азотистих основ вони виявляються і видаляються ДНК-глікозидазами, що гідролітично розщеплюють глікозидні зв'язки між ушкодженою азотистою основою і дезоксирибозою, у результаті чого на молекулі ДНК утворюється пентозофосфатний ланцюг без азотистих основ. Один із процесів репарації здійснюється внаслідок дії ферменту ДНК-фотоксилази, що, використовуючи видиме світло, отримує енергію для здійснення реакції розщеплення димера до мономерів. Відновлюються водневі зв'язки між тиміном і аденіном у комплементарних полінуклеотидних ланцюгах ДНК. Функція ДНК відновлюється приблизно на 90–95 %. Якщо ж ушкодження охоплюють обидва ланцюги ДНК, то вони не можуть бути ліквідовані системою репарації.

*Регуляція біосинтезу білка.* Білки, які синтезуються з постійною швидкістю, називаються конститутивними, а ті, що синтезуються зі швидкістю, яка різко змінюється залежно від різних умов, — адаптивними. Стимуляція біосинтезу білків, що супроводжується збільшенням їхньої кількості, називається індукцією, а пригнічення синтезу білків — репресією.

*Генна інженерія* — напрямок у молекулярній генетиці з розробки методів конструювання потрібних генів і впровадження їх у клітину хазяїна з метою зміни її генетичних властивостей. Методи генної інженерії включають такі стадії:

- а) одержання фрагмента ДНК (гена, що цікавить);
- б) з'єднання цього гена з так званою векторною молекулою, яка здатна доправити ген до клітини хазяїна й тим забезпечити реплікацію чужорідного гена;
- в) введення отриманої гібридної ДНК у клітину реципієнта;
- г) добір клітин, де розмножується (клонується) введений чужорідний ген;
- д) отримання гена, що цікавить.

Необхідні гени отримують хімічним або ферментативним способом. Хімічний синтез гена можна здійснити, якщо відома послідовність його нуклеотидів. При ферментативному методі м-РНК (із тканин або синтезовану хімічним шляхом) використовують як матрицю для ферментативного синтезу комплементарної ДНК (к-ДНК) за допомогою ревертази (синтез ДНК на матриці РНК), при цьому утворюється один ланцюг ДНК, а потім за допомогою ДНК-полімерази добудовується другий ланцюг к-ДНК.

### 14.1. Молекулярно-клітинні механізми передачі гормональних сигналів

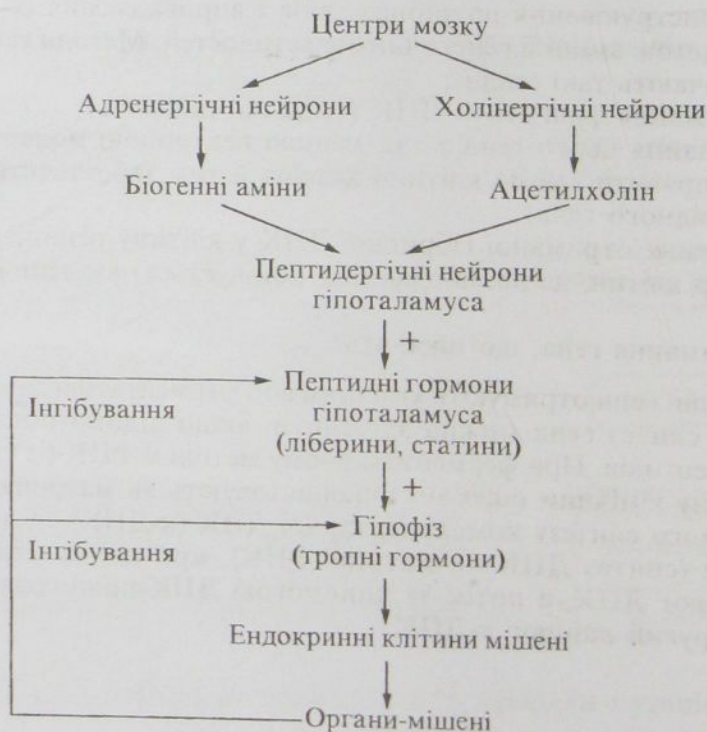
Гормони — біологічно активні сполуки, що визначають функціонування цілісного організму, мікроструктуру, метаболізм органів і тканин. Гормони ендокринних залоз діють на клітини, розташовані далеко від місця виділення цих гормонів. Деякі гормони можуть синтезуватися різними органами і тканинами.

Аутокринні гормони впливають на ті клітини, які їх продукують.

Паракринні гормони впливають тільки на клітини, розташовані поблизу.

Аутокринні та паракринні гормони — це тканинні гормони.

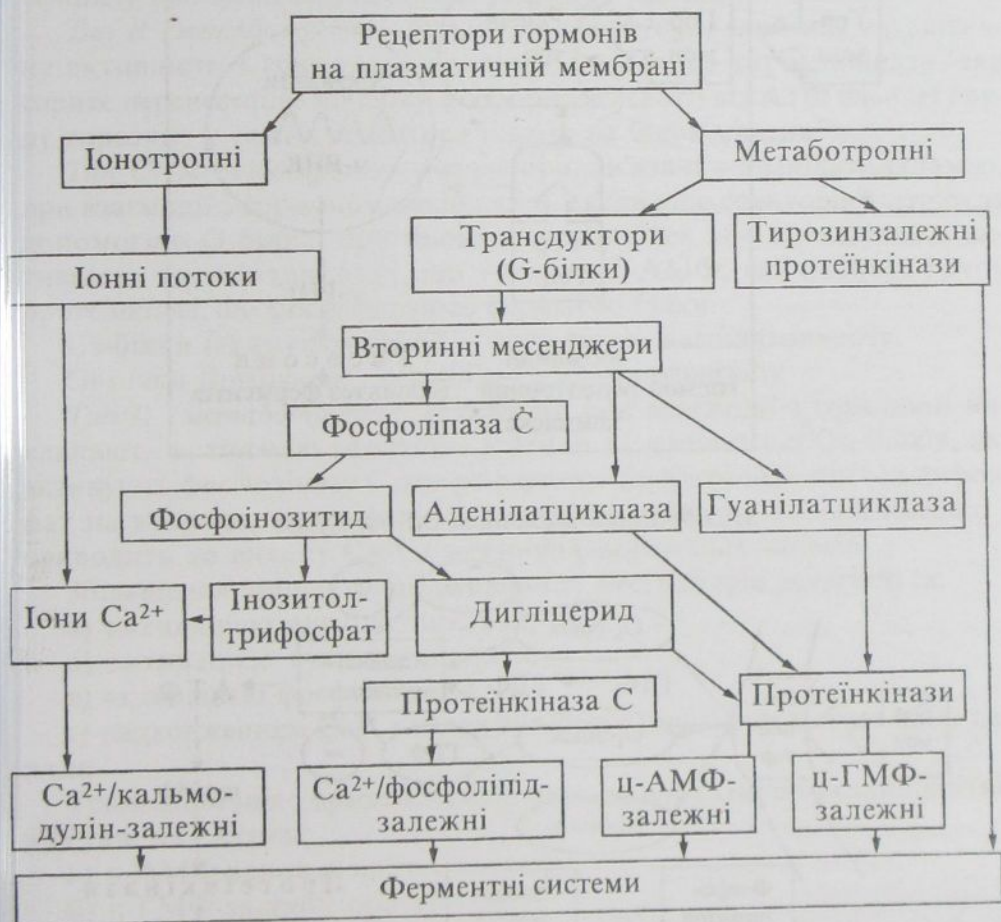
#### Нейроендокринні механізми підтримки гомеостазу





Утворення і виділення гормонів у гіпоталамусі та гіпофізі взаємозалежні. Гіпоталамус отримує від ЦНС сигнали, які перетворюються в хімічні сигнали ліберинів. Ліберини звільняються з аксонів нервових клітин гіпоталамуса, які закінчуються в гіпофізі, і стимулюють виділення тропних гормонів клітинами гіпофіза. У передній і середній частці гіпофіза (аденогіпофіз) утворюються тропні гормони, задня частка (нейрогіпофіз) тільки секретує нейрогормони (вазопресин і окситоцин), які утворюються в ядрах гіпоталамуса і транспортуються білком-транспортером (нейрофізином).

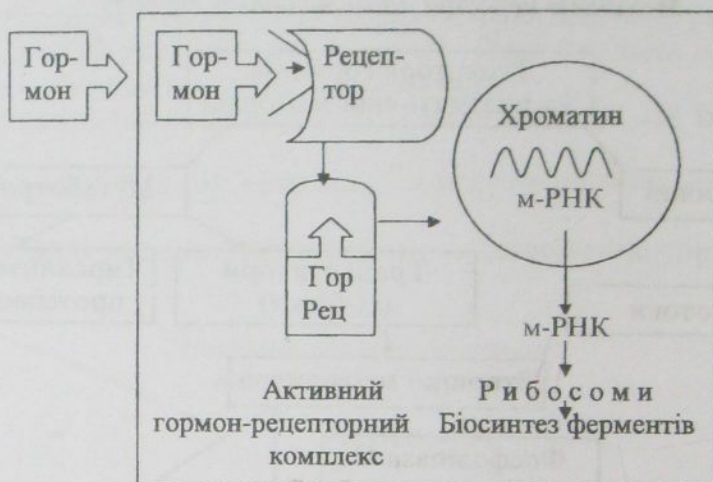
### Механізм передачі гормонального сигналу



Рецептори стероїдних гормонів і тироксину знаходяться у цитозолі клітини і у ядрі. Гормон проникає в клітину, з'єднується з рецептором і транспортується в ядро. Цитоплазматичні рецептори складаються з такого: а) домена, що з'єднується з гормоном; б) домена, що з'єднується з певними ділянками ДНК; в) домена, що з'єднується з

додатковими регуляторами транскрипції; г) Zn-вмісних доменів — «цинкових пальців», які діють як регулятори транскрипції і мають вигляд випинань ділянок поліпептидного ланцюга рецепторного білка, сформованих за рахунок зв'язування іонів цинку з амінокислотами. Таким чином, стероїдні гормони і тироксин змінюють метаболізм, впливаючи на транскрипцію. На рівні ДНК — підвищують кількість м-РНК, р-РНК. Ці РНК контролюють синтез ферментів. Специфічність дії гормонів на органи визначається наявністю або відсутністю рецепторів у клітині.

### Цитоплазматичний механізм дії гормонів



### Мембранний механізм дії гормонів





Рецептори гормонів білкової природи знаходяться на зовнішній поверхні плазматичної мембрани, гормони усередину клітини не потрапляють. Їх можна розділити на два класи:

1. Рецептори, сполучені безпосередньо з молекулою ефектора (типи А і В).

2. Рецептори, сполучені з ефектором за допомогою посередника (вторинного месенджера, типи С і D).

*Тип А (іонотропні)*. При взаємодії рецептора з гормоном на плазматичних мембранах відкриваються іонні канали і генерується надзвичайно швидкий потік іонів, який викликає зміну мембранного потенціалу або концентрації іонів усередині клітини.

*Тип В (метаботропні)*. Взаємодія рецептора, який має каталітичну активність з гормоном, викликає активацію тирозинкінази, яка сприяє перенесенню залишку фосфорної кислоти від АТФ на -ОН групу тирозину у складі рецептора і потім на білок-мішень.

*Тип С (метаботропні)*. Рецептори, зв'язані з аденілатциклазою, при взаємодії з гормоном викликають активацію ефекторів клітини за допомогою G-білка, при цьому збільшується або зменшується активність аденілатциклази, що утворює ц-АМФ, яка активує групу протеїнкіназ, що фосфорилують ферментні білки.

Gs-білки (стимулювальні) — активують аденілатциклазу.

Gi-білки (інгібуючі) — інгібують аденілатциклазу.

*Тип D (метаботропні)*. Рецептори при взаємодії з гормоном викликають активацію ефекторів клітини за допомогою Gq-білків, які активують фосфоліпазу С, що розщеплює фосфатидилінозитол-дифосфат на вторинні месенджери інозитол-трифосфат і діацилгліцерол, і приводить до виходу  $Ca^{2+}$  з внутрішньоклітинних запасів.

Збільшення концентрації вторинних месенджерів досягається:

- а) активацією аденілатциклази;
- б) активацією гуанілатциклази;
- в) активацією фосфоліпази С;
- г) надходженням  $Ca^{2+}$  з позаклітинного середовища через іонні канали.

Трансформація гормонального сигналу в біохімічні реакції клітин відбувається через:

- а) ц-АМФ-залежні протеїнкінази;
- б) ц-ГМФ-залежні протеїнкінази;
- в)  $Ca^{2+}$ /кальмодулін-залежні протеїнкінази;
- г)  $Ca^{2+}$ /фосфоліпід-залежні протеїнкінази;
- д) тирозин-залежні протеїнкінази.

### 15.1. Гормональна регуляція метаболізму та клітинних функцій: гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи, щитоподібної залози. Регуляція гомеостазу кальцію

В ієрархії гормональних систем гіпоталамус спричиняє регуляторний вплив на функцію гіпофіза за рахунок системи нейропептидів (ліберинів і статинів). Велику роль у продукції гормонів гіпофіза, нейропептидів відіграє проопіомеланокортин, білок з молекулярною масою 29 000 Да, який є попередником багатьох гормонів. Відбувається це шляхом протеолізу під впливом специфічних протеаз, які гідролізують пептидні зв'язки молекули проопіомеланокортину між певними залишками амінокислот, внаслідок чого утворюються ті чи інші гормони гіпофіза.

Усі тропні гормони впливають на функції периферичних залоз чи безпосередньо на периферичні тканини після зв'язування з їх мембранними рецепторами.

#### Передня частка гіпофіза

Кортиколиберин є головним фактором, який регулює вивільнення ПОМК із передньої частки гіпофіза. Він діє через ц-АМФ-систему, яка потребує присутності іонів  $Ca^{2+}$ . Глюкокортикоїди інгібують утворення кортиколиберину та його секрецію.

*Тиреотропін (тиреотропний гормон)* — глікопротеїн. Контролює розвиток і функцію щитоподібної залози, сприяє нагромадженню йоду у щитоподібній залозі, прискорює включення йоду в молекулу тирозину на білковій «подушці» — йодотиреоглобуліні, активує протеолітичні ферменти, які вивільняють тиреоїдні гормони з йодотиреоглобуліну, впливає на енергетичний обмін, підсилює нагромадження оксидоредуктаз з SH-групами (адаптація, посилення вільного окиснення). Симптоматика гіперпродукції тиреотропіну подібна з такими для гормонів щитоподібної залози (дифузний токсичний зоб). Гіпопродукція тиреотропіну викликає розвиток тиреотропного (гіпофізарного) карликового зросту. Рівень холестерину при гіпофізарній мікседемі в нормі або знижений, при мікседемі щитоподібної залози — гіперхолестеринемія.

*Фолітропін (фолікулостимулювальний гормон)* — глікопротеїн зв'язується зі специфічними рецепторами на плазматичних мембранах клітин-мішеней; фолікулярних клітин яєчників і клітин Сертолі у сім'яниках. Сприяє дозріванню фолікулів у яєчниках у самок, підсилює секрецію естрогенів, сперматогенез у самців за рахунок синтезу андроген-зв'язувального білка, який бере участь у транспорті тестостерону, необхідного для сперматогенезу.



**Лютропін** (лютеїнізуючий гормон) — глікопротеїн. У самок мішень — зрілий фолікул, забезпечує дозрівання, овуляцію й утворення жовтого тіла, продукцію прогестерону клітинами жовтого тіла. У самців — клітини Лейдига, де гормон стимулює утворення тестостерону; сім'яники, де гормон стимулює ріст інтерстиціальних клітин.

**Пролактин** (лактотропін, лактогенний гормон) — білок. Стимулює розвиток молочних залоз і лактацію, а також ріст внутрішніх органів. Гальмує ефект лютеїнізуючого гормону — овуляцію (зберігає жовте тіло). У жировій тканині активує ліпогенез.

**Кортикотропін** (адренкортикотропний гормон, поліпептид), орган-мішень — надниркові залози і жирова тканина. Необхідний для формування структури та нормального функціонування кори надниркових залоз, синтезу і секреції кортикостероїдів. Підсилює проникнення в надниркові залози глюкози, що перетворюється в ацетил-КоА (ацетил-КоА → холестерин → кортикостероїди). Активує пентозофосфатний шлях, джерело НАДФН+Н<sup>+</sup>, ліполіз у жировій тканині, підвищує рівень холестерину у корі надниркових залоз. Синтез і секреція кортикотропіну регулюються за принципом негативного зворотного зв'язку за допомогою кортикостероїдів (рис. 15.1).

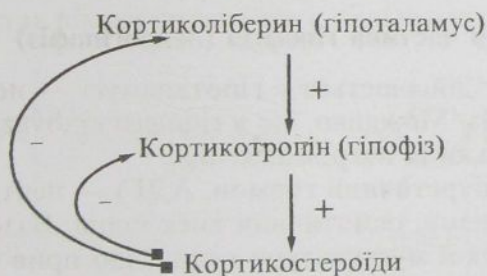


Рис. 15.1. Регуляція синтезу і секреції кортикотропіну за принципом негативного зворотного зв'язку:  
«+» — активація; «-» — інгібування

При гіперпродукції кортикотропіну збільшується утворення глюкокортикоїдів, головним чином кортизолу. Розвивається хвороба Іценка — Кушинга (гіперкортицизм). Гіпопродукція кортикотропіну пов'язана з пухлиною, інфекцією або інфарктом гіпофіза, викликає протилежні зрушення.

**Соматотропін** (гормон росту) — поліпептид. Секреція має пульсуючий характер. Викликає ріст скелета за рахунок затримки скоротення зон росту трубчастих кісток, активацію біосинтезу скорочувальних білків м'язів, впливає на вуглеводний обмін, сприяє засвоєнню вуглеводів, стимулює секрецію інсуліну. Підсилює розщеплення вуглеводів, затримує їхнє перетворення в ліпіди. Сприяє мобілізації

жиру з депо та окисненню його в тканинах. Соматотропін впливає через соматомедин, який синтезується у печінці. Гіперфункція соматотропіну у дитячому віці викликає посилений ріст — гігантизм, у дорослих — розвиток акромегалії. Гіпофункція соматотропіну призводить до розвитку гіпофізарного нанізму (карликовий зріст із порушенням розвитку всіх органів і тканин).

### Проміжна частина

*β-Ліпотропін* (ліпотропний гормон, 91 амінокислота) активує ліполіз в адипоцитах і мобілізацію жирних кислот (ц-АМФ — посередник), бере участь в утворенні ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - і  $\delta$ -ендорфінів, що виконують роль нейромедіаторів, ендогенних знеболювальних факторів і модуляторів важливих психофізичних процесів у пептидергічних структурах головного мозку).

*Меланоцитостимулювальні гормони* ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -МСГ) — стимулюють функціональну активність меланоцитів шкіри, збільшують її пігментацію. Особи з низьким рівнем глюкокортикоїдів (хвороба Аддісона) характеризуються посиленою пігментацією шкіри, пов'язаною з підвищенням активності МСГ у плазмі.

### Задня частина гіпофіза (нейрогіпофіз)

Синтез гормонів здійснюється у гіпоталамусі — по аксонах вони переносяться у гіпофіз. Можливо, що у гіпофізі відбувається дозрівання гормонів, а не тільки їх нагромадження.

*Вазопресин* (антидіуретичний гормон, АДГ) — пептид. Контролює водний баланс організму, осмотичний тиск крові. Вазопресин стимулює скорочення гладкої мускулатури судин, що приводить до підвищення кров'яного тиску, активує гіалуронатліазу, яка каталізує розщеплення гіалуронової кислоти, у результаті збільшується проникність клітинних мембран, завдяки чому прискорюється реабсорбція  $H_2O$  з первинної сечі і тим самим зменшується діурез, сеча стає більш концентрованою. При гіперпродукції вазопресину виникають набряки (олігоурія, синдром Пархоса). При гіпопродукції розвивається нецукровий діабет (поліурія до 10 л на добу, супроводжується спрагою — полідипсія).

*Окситоцин* (пептид) — підсилює проникнення іонів  $Ca^{2+}$  у клітини. Нагромадження іонів  $Ca^{2+}$  підсилює процеси скорочення (матка, бронхи, стінки кишечника, молочна залоза), блокує активність ацетилхолінестерази, підвищуючи цим збудливість м'язів і силу їх скорочень, стимулює в ендометрії утворення простагландинів, які активують скорочення гладких м'язів.

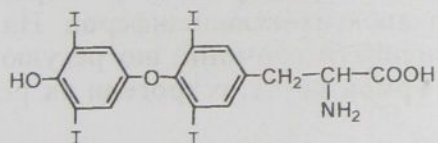
*Гормони щитоподібної залози.* У щитоподібній залозі здійснюються синтез і секреція йодотиронінів — тироксину ( $T_4$ ) і трийодотироніну



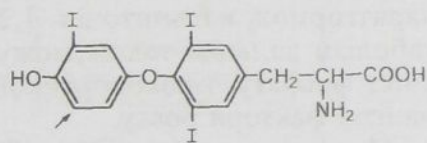
( $T_3$ ). Йодотироніни входять до складу білка тиреоглобуліну, який міститься у колоїді фолікулів щитоподібної залози. Секреція йодотиронінів здійснюється завдяки гідролізу протеазами тиреоглобуліну і знаходиться під контролем тиреотропіну. З білками плазми зв'язаний  $T_3$  — приблизно в 3–5 разів менше, ніж  $T_4$ . Тому біологічний ефект  $T_3$  приблизно в 3–5 разів сильніший, ніж  $T_4$ . Більша частина циркулюючого гормону утворюється в результаті періодичного дейодування  $T_4$ . Ферментні системи печінки, нирок та інших тканин контролюють продукцію активного  $T_3$ , чим сприяють його переходу в неактивну форму — реверсивний  $T_3$  ( $rT_3$ ). Тиреоїдні гормони найсильніше впливають на розподіл і диференціювання клітин і енергетичний обмін організму. Зміни в енергетичному обміні зовні виражаються у підвищеному споживанні кисню та продукуванні теплоти. Йодотироніни діють на обмін речовин двома шляхами.

1. Через ядерні рецептори на хроматин. Гормони є індукторами синтезу більше 100 різних ферментів. Під дією йодотиронінів зростає кількість мітохондрій.

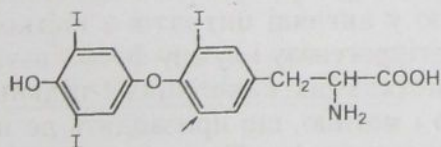
2. Через активацію аденілатциклази і збільшення вмісту ц-АМФ активується ліполіз у жировій тканині та глікогеноліз у печінці і м'язах. Йодотироніни роз'єднують дихання і фосфорилювання, внаслідок чого зростає вільне окиснення і збільшується теплопродукція.



Тироксин ( $T_4$ )



Трийодотиронін ( $T_3$ ) активний



Трийодотиронін ( $rT_3$ ) неактивний

*Порушення функції щитоподібної залози.* При надмірному вмісті тиреоїдного гормону збільшується потреба клітин у кисні, зростає продукція тепла і використання метаболітів, що призводить до зниження маси тіла. Ознаками тиреотоксикозу є схуднення, підвищення температури тіла, інтоксикація недоокисненими продуктами обміну, ураження серцевої та нервової систем. Гіпертиреоз може виникнути при надмірній стимуляції залози, як при хворобі Грейвса (Базедова хвороба, тиреотоксикоз); автономній секреції тироксину, як при ток-

сичній аденомі та токсичному багатовузловому зобі; надлишковому прийомі екзогенного гормону. Лікування гіпертиреозу включає призначення препаратів, що блокують вбудовування йоду або вивільнення тиреоїдного гормону.  $\beta$ -Блокатори пригнічують перетворення  $T_4$  в активну форму  $T_3$ , а також зменшують виразність симптомів, пов'язаних із підвищеною чутливістю до катехоламінів.

При недостатності гормонів щитоподібної залози утворення тепла і використання кисню зменшуються, а метаболіти окиснюються повільніше, у результаті маса тіла збільшується (гіпотиреоз). Виникають набряки, зумовлені збільшенням гідрофільності тканин (слизовий набряк). Гіпотиреоз, який виявляється із самого народження або в ранньому дитинстві, відомий як кретинізм. При гіпофункції щитоподібної залози у дорослих розвивається мікседема. Гіпотиреоз може виникнути при недостатності щитоподібної залози (первинний гіпотиреоз, або аутоімунний тиреоїдит Хашимото), недостатності гіпофіза (вторинний гіпотиреоз) або гіпоталамуса (третинний гіпотиреоз). Лікування гіпотиреозу полягає у призначенні пероральної замісної терапії тиреоїдним гормоном.

### Гормональне регулювання метаболізму кальцію та фосфору

У регулюванні метаболізму кальцію беруть участь три гормони: паратгормон, кальцитонін, 1,25-дигідроксихолекальциферол. На метаболізм кальцію також можуть впливати гормони, що регулюють вміст фосфату, глюкокортикоїди, гормон росту, естрогени та різноманітні фактори росту.

*Паратгормон (паратиреоїдний гормон, поліпептид)*. Один із рецепторів гормону через  $G_s$  активує аденілатциклазу, а також за допомогою білка  $G_q$  активує фосфатидилінозитолову систему. Сприяє мобілізації кальцію у вигляді цитратів з кісткової тканини в кров (інгібує ізоцитратдегідрогеназу і лужну фосфатазу). Зменшує реабсорбцію фосфатів у дистальних канальцях і підвищує канальцеву реабсорбцію кальцію і магнію, що призводить до підвищення концентрації позаклітинного кальцію. Підвищує здатність ниркової тканини утворювати 1,25-дигідроксихолекальциферолу, який підсилює всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракті (рис. 15.2).

*Гіпопаратиреоз* — зниження рівня іонізованого кальцію та підвищення рівня фосфатів у сироватці крові, що призводить до високої збудливості, яка викликає судоми і тетанічні скорочення.

*Гіперпаратиреоз* — резорбція скелета, зниження функції нирок. Розвиток гіперпаратиреозу обумовлений зниженням синтезу 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  з 25-(OH) $_2$ D $_3$  у патологічно зміненій паренхімі нирок. Як наслідок, виникає порушення всмоктування кальцію в кишечнику. Це порушення, у свою чергу, викликає вторинне вивільнення паратгормону, спрямоване на підтримку нормального рівня кальцію.



Кальцитонін (тиреокальцитонін) — поліпептид, кальцій-знижувальний гормон щитоподібної залози, інгібує резорбцію кістки. Підвищення вмісту кальцію у дієті спричинює підвищення секреції кальцитоніну. Мішень — кісткова тканина, де пригнічується мобілізація кальцію. Кальцитонін сприяє переходу кальцію з крові у кісткову тканину і сповільнює зворотний процес (впливає на лужну фосфатазу); підтримує нормальний рівень фосфору в крові та виділення фосфатів із сечею. Кальцитонін захищає кістки матері від надмірної втрати кальцію під час вагітності.

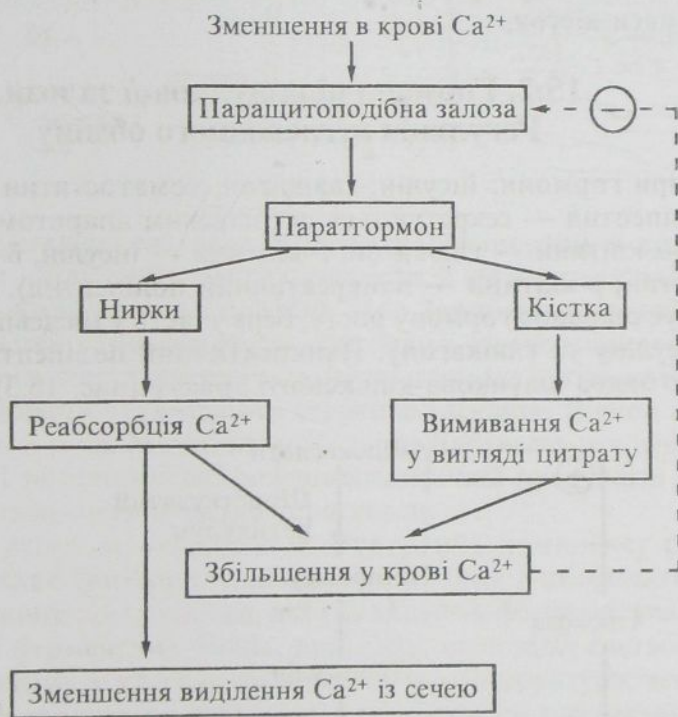


Рис. 15.2. Дія та регуляція паратгормону

Вітамін  $D_3$  є попередником кальцитріолу, який функціонує як гормон. 1,25-дигідроксихолекальциферол — це стероїдний гормон, утворений з вітаміну  $D_3$  шляхом гідроксилювання у печінці та нирках. Його первинною дією є збільшення абсорбції кальцію з кишечника шляхом синтезу білка-переносника та посилення реабсорбції кальцію і фосфатів у нирках.

На метаболізм кальцію впливають багато інших гормонів. Глюкокортикоїди знижують рівень  $Ca^{2+}$  у плазмі, пригнічують утворення й активність остеобластів і зумовлюють остеопороз унаслідок

збільшення резорбції кісток. Вони пригнічують білковий синтез в остеобластах, а також сповільнюють абсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{PO}_4^{3-}$  з кишки і збільшують ниркову екскрецію цих іонів. Гормон росту зумовлює екскрецію кальцію, проте також підсилює кишкову абсорбцію кальцію. Інсуліноподібний фактор росту I (ІФР-I), утворений дією гормону росту, стимулює синтез у кістці остеобластів. Тиреоїдні гормони можуть спричинити гіперкальціємію, гіперкальційурію та, у деяких випадках, остеопороз. Естрогени запобігають розвитку остеопорозу, можливо, шляхом безпосереднього впливу на остеобласти. Інсулін сприяє утворенню кістки, тому в разі нелікованого діабету простежується помітна втрата маси кісток.

## 15.2. Гормони підшлункової залози. Регуляція вуглеводного обміну

Чотири гормони: інсулін, глюкагон, соматостатин і панкреатичний поліпептид — секретуються острівцевим апаратом підшлункової залози ( $\alpha$ -клітини — глюкагон,  $\beta$ -клітини — інсулін,  $\delta$ -клітини — соматостатин, р-клітини — панкреатичний поліпептид). Соматостатин пригнічує секрецію гормону росту, бере участь у місцевій регуляції секреції інсуліну та глюкагону. Панкреатичний поліпептид впливає на секрецію залоз шлунково-кишкового тракту (рис. 15.3).

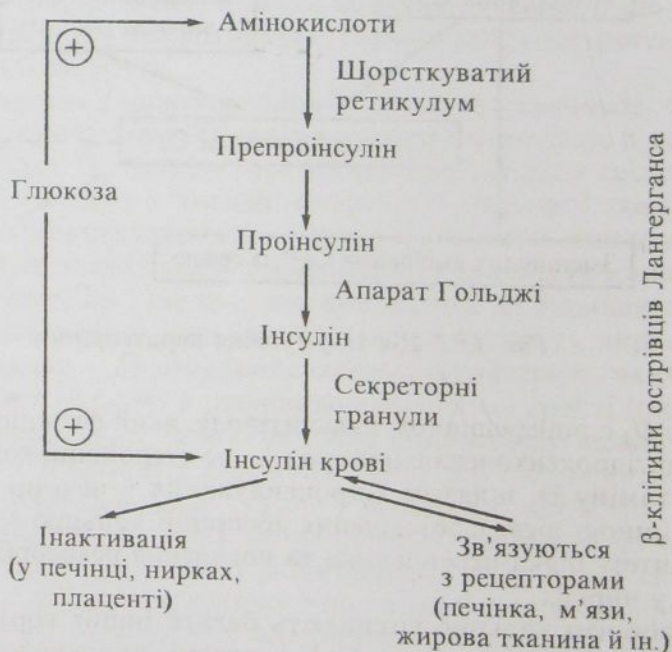
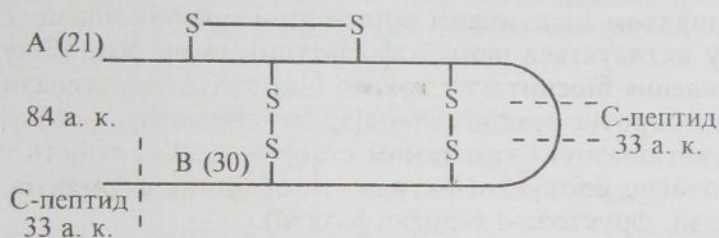


Рис. 15.3. Біосинтез інсуліну



Молекула проінсуліну розщеплюється у кількох ділянках з утворенням еквімолярних кількостей зрілого інсуліну і С-пептиду. С-пептид не виявляє біологічної активності, однак його визначення дозволяє зробити висновки про кількість інсуліну, що секретується.

Ланцюг А інсуліну 21-членний пептид, а ланцюг В містить 30 залишків амінокислот. Обидва поліпептиди зв'язані двома дисульфідними містками.



**Регуляція секреції інсуліну.** Концентрація інсуліну в крові збільшується при збільшенні вмісту глюкози й навпаки, а також іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , деяких амінокислот і ц-АМФ. При хронічному впливі надлишкових кількостей гормонів росту, кортизолу, плацентарного лактогену секреція інсуліну підвищується (пізні терміни вагітності). Похідні сульфонілсечовини стимулюють секрецію інсуліну. Період напівжиття інсуліну — 3–5 хв. Метаболізм інсуліну відбувається у печінці, нирках, плаценті за допомогою інсулін-специфічної протеїнази (інсулінази) та глутатіон-інсулін-трансгідрогенази.

**Вплив інсуліну на метаболізм.** Утворення комплексу рецептор-інсулін запускає фосфорилювання мембранних і цитоплазматичних тирозинзалежних протеїнкіназ, які викликають фосфорилювання значної кількості ферментних білків, внаслідок чого відбувається модифікація метаболізму у клітині, змінюється макроструктура мембранних білків, а це приводить до підвищення проникності плазматичних мембран і швидкого проникнення в клітини глюкози, амінокислот, вищих жирних кислот, іонів кальцію, що збільшує активність гуанілатциклази і спричинює посилення синтезу ц-ГМФ. Крім того, іони кальцію активують фосфодіестеразу, яка розщеплює ц-АМФ. Інсулін взаємодіє з АТФ-азою, яка приводить до росту натрій-калієвого градієнта, а це полегшує активний вторинний транспорт амінокислот у клітину. Інсулін активує фосфопротеїн-фосфатазу, що дефосфорилує й активує глікогенсинтазу і піруватдегідрогеназу. Інсулін впливає на швидкість транскрипції, трансляції, цим регулюється синтез білків, зокрема ферментів утилізації вуглеводів. Інсулін впливає на експресію генів і синтез нуклеїнових кислот та білків і бере участь в ембріогенезі та диференціації клітин. Інсулін збільшує ГТФ-азну активність

G-білка, у результаті чого утворюється комплекс G-білок-ГДФ, що інактивує аденілатциклазу.

Інсулін сприяє утворенню глюкозо-6-фосфату, захищає гексокіназу від інактивуючої дії глюкокортикоїдів, сприяє біосинтезу глюкокінази і пригнічує активність ферменту глюкозо-6-фосфатази. Це створює умови для активації гліколізу, пентозофосфатного шляху обміну вуглеводів і біосинтезу глікогену. Активація біосинтезу глікогену обумовлена тим, що інсулін підвищує активність ферменту глікогенсинтетази шляхом інактивації відповідної протеїнкінази. Під впливом інсуліну активується пентозофосфатний шлях обміну вуглеводів через посилення біосинтезу глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Інсулін активує необоротні реакції гліколізу (гексокіназу, фосфофруктокіназу, піруваткіназу) і тим самим створює необоротність цього процесу, одночасно блокуючи активність обхідних ферментів (глюкозо-6-фосфатази, фруктозо-1,6-дифосфатази).

Жирова тканина реагує на дію інсуліну зменшенням гідролізу триацилгліцеролів. Інсулін зменшує рівень циркулюючих жирних кислот інгібуванням активності гормонозалежної ліпази у жировій тканині, а також збільшує транспорт і метаболізм глюкози у жирових клітинах, забезпечуючи субстрат — гліцерол-3-фосфат — для синтезу тригліцеридів. Інсулін також збільшує активність ліпротеїнліпази жирової тканини, підвищує етерифікацію жирних кислот.

Інсулін стимулює надходження амінокислот у клітину і синтез білка в більшості тканин, стимулює реакції амінування (утворення замінних амінокислот), активує піруватдегідрогеназний комплекс шляхом дефосфорилювання й активації піруватдегідрогенази. Одночасно інсулін активує піруваткарбоксилазу й інгібує активність ФЕПКС, тобто створює умови для нагромадження ЩОК у клітині й гальмування початкових етапів глюконеогенезу. Отже, інсулін шляхом посилення окисного декарбоксилювання пірувату і його карбоксилювання створює умови для нагромадження метаболітів ЦТК і активує цитратсинтазу, яка каталізує цю реакцію. Одночасно інсулін активує кетоглутаратдегідрогеназу.

При недостатньому синтезі інсуліну, порушенні його структури, переході проінсуліну в інсулін, посиленні активності інсулінази у крові, зменшенні кількості рецепторів на плазматичних мембранах клітин або порушенні дії клітинних трансмітерів розвивається цукровий діабет. Клінічно це проявляється гіперглікемією, глюкозурією, поліурією, полідипсією. У печінці та м'язах посилюються розпад глікогену, мобілізація ліпідів із депо, внаслідок чого у крові зростає вміст глюкози, холестерину та ліпідів, уповільнюються швидкість окиснення глюкози й аеробні окиснювальні процеси, зокрема ЦТК, біосинтез білків, ліпідів, нуклеотидів і нуклеїнових кислот. Через активацію глюконеогенезу посилюється розпад клітинних білків і дезамінуван-



ня амінокислот, спостерігається негативний азотистий баланс. Глюконеогенез із механізму адаптації (нагромадження глюкози шляхом використання недоокиснених продуктів обміну) перетворюється у патологічну ваду, оскільки, в умовах дефіциту енергії, залучає її до синтезу глюкози, яка не метаболізується у клітині, а виходить у кров, ще більше підвищуючи високий рівень глюкози. Ацетооцтова кислота не утилізується тканинами через пригнічення ЦТК, а нагромаджується, відновлюється до  $\beta$ -оксибутирату і декарбоксилюється до ацетону й у вигляді кетонів тіл екскретується з сечею (кетонемія і кетонурія) (рис. 15.4).

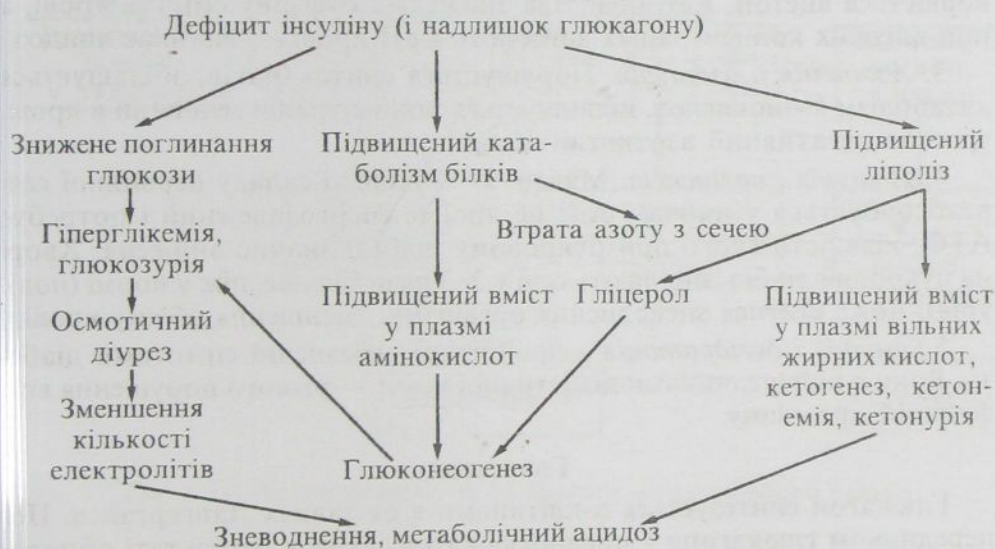


Рис. 15.4. Метаболічні прояви інсулінової недостатності

Ці зміни лежать в основі цукрового діабету. При дефіциті інсуліну протеоліз підвищується, утворені амінокислоти використовуються в глюконеогенезі та служать додатковим джерелом глюкози. Прискорене дезамінування — причина збільшення утворення аміаку, сечовини. Посилення ліполізу призводить до підвищення концентрації жирних кислот за рахунок  $\beta$ -окиснення, із яких утвориться ацетил-КоА, що спричинює посилення утворення кетонів тіл і холестеролу.

### Порушення метаболізму при цукровому діабеті

Цукровий діабет — ендокринне захворювання, що супроводжується стійкою гіперглікемією. Розрізняють інсулінзалежний цукровий діабет (ІЗЦД), або діабет I типу, та інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЗЦД), або діабет II типу. Діабет, який виникає під час вагітності, відомий як гестаційний діабет.

## Загальні біохімічні симптоми діабету

1. *Гіперглікемія і глюкозурія.* Коли концентрація глюкози в крові перевищує нирковий поріг (180 мг/дл), глюкоза починає виділятися з сечею (глюкозурія). У нормі за добу із сечею виводиться менше 0,5 г; при цукровому діабеті може виводитися більше 100 г.

2. *Кетонемія і кетонурія.* Печінка інтенсивно окиснює жирні кислоти й утворює кетонові тіла. При кетонемії (100–350 мг/дл) виникає кетонурія — із сечею виділяється до 5 г кетонових тіл на добу. У тканинах відбувається декарбоксилювання ацетооцтової кислоти й утворюється ацетон. Кетонові тіла знижують буферну ємність крові, а при високих концентраціях знижують і рН крові — виникає ацидоз.

3. *Азотемія й азотурія.* Порушується синтез білків, збільшується катаболізм амінокислот, підвищується концентрація сечовини в крові, зростає негативний азотистий баланс.

4. *Поліурія і полідипсія.* Майже 99 % води зі складу первинної сечі реабсорбується у нирках. Але це процес енергозалежний і потребує АТФ, кількість якого при цукровому діабеті значно знижена. Хворі на цукровий діабет виділяють сечі у 2–3 рази більше, ніж у нормі (поліурія), може статися зневоднення організму, зменшення об'єму крові.

5. *Ацидоз і дегідратація* — найбільш небезпечні симптоми діабету. Вони є попередниками діабетичної коми — різкого порушення всіх функцій організму.

## Глюкагон

Глюкагон синтезується  $\alpha$ -клітинами в острівцях Лангерганса. Попередником глюкагону є препроглюкагон, який у результаті обмеженого протеолізу перетворюється у проглюкагон, а той — у глюкагон. Глюкагон — це поліпептид, що складається із 29 залишків амінокислот. На синтез глюкагону за принципом негативного зворотного зв'язку впливають концентрація у крові глюкози, амінокислот і жирних кислот. Продукцію глюкагону контролює соматостатин, вона прискорюється при підвищенні вмісту іонів кальцію й аргініну в крові.

Крім підшлункової залози, глюкагон синтезується клітинами травного тракту.

*Метаболічний ефект глюкагону:*

1. Розщеплення глікогену (печінка)
2. Глюконеогенез (печінка)
3. Мобілізація жирних кислот (жирова тканина)

*Глюкагон активує*

1. Глікогенфосфорилазу
2. Фруктозо-1-6-дифосфатазу
3. Тригліцеролліпазу

*Глюкагон інгібує*

1. Глікогенсинтетазу
2. Фосфофруктокіназу
3. Піруваткіназу



Глюкагон забезпечує достатній вихід глюкози з печінки в періодах часу між вживанням їжі. У міру виснаження запасів глікогену в печінці глюкагон разом з кортизолом стимулює глюконеогенез і забезпечує підтримку нормальної ранкової (натще) концентрації глюкози в крові (рис. 15.5).

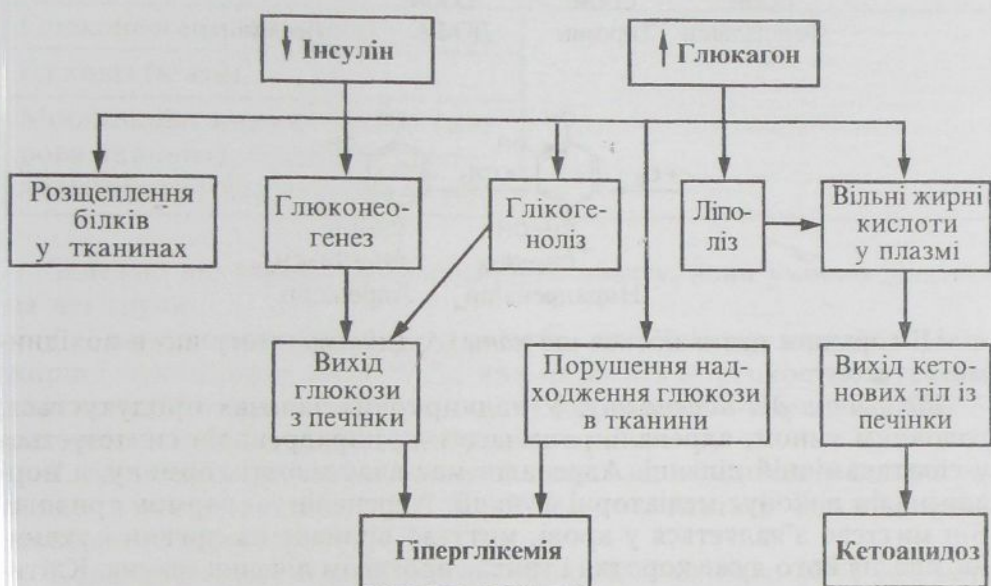
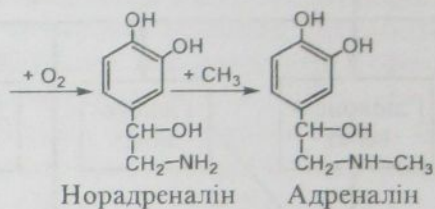
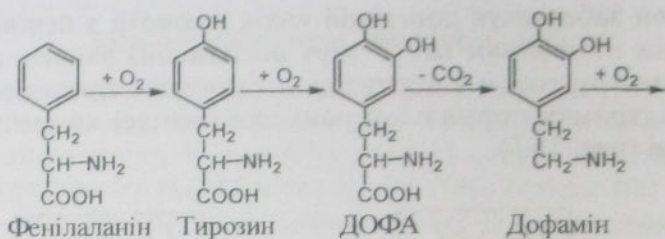


Рис. 15.5. Вплив інсуліну та глюкагону на метаболічні шляхи

### 15.3. Гормони надниркових і статевих залоз. Фізіологічно активні ейкозаноїди

Надниркові залози складаються із двох частин — кіркового шару (зовнішнього) і мозкового шару (внутрішнього). У кожному із них синтезуються свої специфічні гормони.

*Гормони мозкової речовини надниркових залоз.* У мозковому прошарку надниркових залоз синтезуються 2 гормони: адреналін і нор-адреналін. Утворюються вони з амінокислоти фенілаланіну, яка перетворюється у тирозин шляхом гідроксилювання за участі ферменту фенілаланінгідроксилази. Спочатку тирозин піддається гідроксилюванню з утворенням діоксифенілаланіну (ДОФА), який, декарбоксилюючись, перетворюється у діоксифеніламін (дофамін). У результаті гідроксилювання бічного ланцюга дофамін перетворюється в нор-адреналін, а останній, після приєднання метильної групи від S-аде-нозилметіоніну, — в адреналін.



Ці гормони називаються ще *катехоламінами*, тому що є похідними катехолу.

*Біологічна дія адреналіну.* У надниркових залозах продукується, головним чином, адреналін, тимчасом як норадреналін синтезується у гіпоталамічній ділянці. Адреналін має властивості гормону, а норадреналін виконує медіаторні функції. Адреналін — гормон тривоги. Він миттєво з'являється у крові, миттєво впливає на органи і тканини, але дія його дуже коротка і триває протягом лічених секунд. Клітини-мішені: серце, м'язи, печінка, жирова тканина. Проявом дії адреналіну є значне підвищення артеріального тиску і тахікардія. Ефекти гормону реалізуються через аденілатциклазну систему. Катехоламіни діють через два типи рецепторів:  $\alpha$ -адренергічні ( $\alpha_1$  і  $\alpha_2$ ) і  $\beta$ -адренергічні ( $\beta_1$  і  $\beta_2$ ). Норадреналін у фізіологічних концентраціях зв'язується, головним чином, з  $\alpha$ -рецепторами. Рецептори  $\alpha_2$  за допомогою Gi-білка інгібують аденілатциклазу.  $\alpha_1$ -Рецептор бере участь у процесах, які призводять до зміни внутрішньоклітинної концентрації кальцію чи до зміни метаболізму фосфатидилінозитулу. Рецептори сполучені з аденілатциклазною системою, активують аденілатциклазу за участі Gs-білка. Адреналін реалізує гормональний ефект шляхом зв'язування з адренорецепторами ( $\beta_1$  і  $\beta_2$ ) плазматичних мембран, через Gs-білок активує аденілатциклазу, що призводить до нагромадження ц-АМФ і активації ц-АМФ-залежних протеїнкіназ (табл. 15.1).

Адреналін інактивується шляхом метилування і подальшого окиснення й у вигляді парних сполук із сірчаною та глюкуроною кислотами виділяється з сечею.

*Гормони кори надниркових залоз.* У корі надниркових залоз синтезуються гормони — кортикостероїди. Відомо більше 50 гормонів кортикостероїдів. Основний шлях біосинтезу кортикостероїдів — перетворення холестерину в прогестерон, а потім прогестерон перетворюється в кортикостероїди.



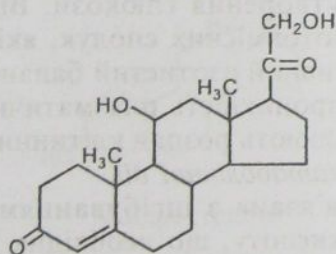
Посилює	Пригнічує
Розщеплення глікогену (м'язи, печінка)	Синтез глікогену (м'язи, печінка)
Глюконеогенез (печінка)	
Гліколіз (м'язи)	
Мобілізацію жирних кислот (жирова тканина), підвищує рівень холестеролу і фосфоліпідів у крові	

Залежно від характеру біологічного ефекту, вони умовно діляться на дві групи:

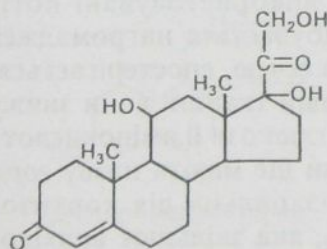
1. Глюкокортикоїди, що впливають на обмін вуглеводів, білків, жирів і нуклеїнових кислот. До них належать кортикостерон, гідрокортизон (17-гідрокортикостерон), кортизон (17-гідрокси-11-дегідрокортикостерон) і 11-дегідрокортикостерон.

2. Мінералокортикоїди, що впливають на обмін мінеральних речовин, в основному  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  і  $\text{K}^+$ . До них належать 11-дезокортикостерон і альдостерон.

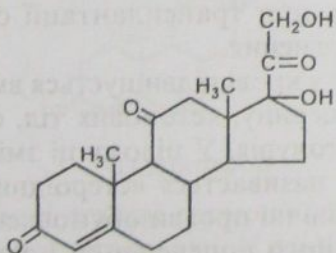
Кортикостерон і гідрокортизон становлять близько 80 % усіх кортикостероїдів, альдостерон — 2 %, на усі інші кортикостероїди припадає майже 20 %. Біологічний період напівжиття кортизолу — 1,5–2 год.



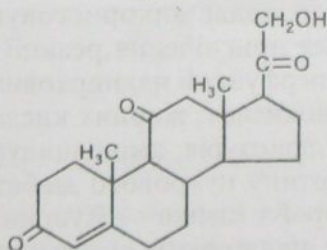
Кортикостерон



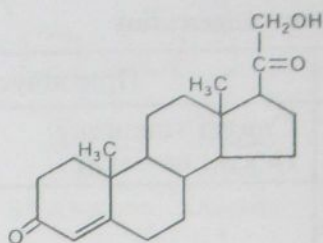
Гідрокортизон (17-гідрокортикостерон) (Кортизол)



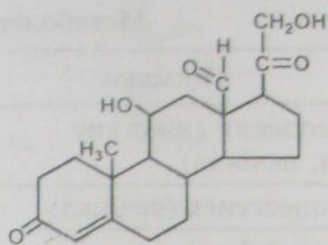
Кортизон (17-гідрокси-11-дегідрокортикостерон)



11-Дегідрокортикостерон



11-Дезоксикортикостерон



Альдостерон

*Біологічна дія.* Кортикостероїди належать до гормонів цитоплазматичного механізму дії. Кортикостероїди індуюють синтез м-РНК і відповідно прискорюють біосинтез білків і ферментів у печінці. В інших тканинах вони пригнічують біосинтез нуклеїнових кислот і білків. Глюкокортикоїди підвищують рівень цукру в крові та клітинах різних органів. Гіперглікемія обумовлена активацією глюконеогенезу. Відбувається зменшення синтезу глікогену в м'язах, зниження окиснення глюкози в тканинах і посилення ліполізу, внаслідок чого зберігаються резерви глюкози. Це має велике пристосувальне значення, тому глюкокортикоїди називають *гормонами адаптації*. У кров надходять гліцерин і жирні кислоти. Гліцерин використовується у глюконеогенезі, а жирні кислоти в результаті  $\beta$ -окиснення в печінці до ацетил-КоА надалі перетворюються у кетонів тіла.

Глюкокортикоїди активують амінотрансферази і ферменти дезамінування амінокислот, що сприяє перетворенню амінокислот у кетокислоти, використовувані потім на утворення глюкози. Внаслідок цього відбувається нагромадження азотовмісних сполук, які екскретуються з сечею, спостерігається негативний азотистий баланс. У м'язах, жировій тканині вони знижують проникність плазматичних мембран для глюкози й амінокислот і посилюють розпад клітинних білків. Тому вони ще мають назву *гормонів катаболічної дії*.

Протизапальна дія кортизолу пов'язана з інгібуванням фосфоліпази  $A_2$ , яка звільнює арахідонову кислоту, що необхідна для синтезу простагландинів. Характерним для глюкокортикоїдів є наявність у них імунодепресивної активності. Імунодепресивна дія глюкокортикоїдів дозволяє використовувати їх при трансплантації органів і тканин для пригнічення реакції відторгнення.

При гіперфункції надниркових залоз у крові підвищується вміст глюкози, амінокислот, жирних кислот, гліцерину, кетонів тіл, спостерігаються глюкозурія, аміноацидурія, кетонурія. У цілому ці зміни нагадують картину цукрового діабету, що називається «стероїдним діабетом» (хвороба Іценка — Кушинга). Клінічні прояви обумовлені, в першу чергу, надлишком кортизолу, але його попередники і сам кортизол виявляють деяку мінералокортикоїдну активність, тому часто трап-

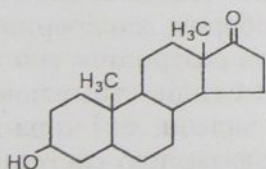


ляються затримка натрію, що призводить до гіпертензії, і втрата калію, що викликає гіпокаліємічний алкалоз. Гіпофункція, або гіпокортицизм, відома як хвороба Аддісона, або бронзова хвороба.

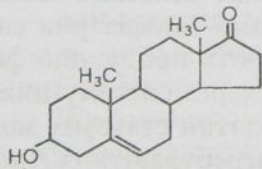
*Секреція мінералкортикоїдів.* Головними регуляторами секреції альдостерону є концентрація калію у сироватці крові й активність ренін-ангіотензинової системи. У регуляції секреції альдостерону кортикотропін відіграє незначну роль.

*Механізм дії альдостерону.* Альдостерон циркулює у крові в зв'язаному стані. У дистальному відділі нефрона, у дистальному каналці та кортикальних збірних протоках альдостерон стимулює реабсорбцію  $\text{Na}^+$  і екскрецію  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$ , внаслідок чого  $\text{NaCl}$  нагромаджується в організмі, виникають набряки. Збільшення об'єму циркулюючої рідини у судинному руслі, збуджувальний вплив натрію на нервову систему, частоту серцевих скорочень призводять до підвищення артеріального тиску. Тому у лікарській практиці застосовують антагоністи альдостерону для лікування гіпертонічної хвороби.

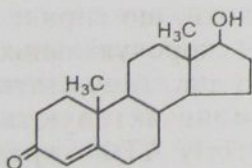
*Гормони статевих залоз.* Статеві залози продукують статеві гормони та статеві клітини. Деяка кількість статевих гормонів утворюється у плаценті (під час вагітності) та корі надниркових залоз. Статеві гормони утворюються із холестерину через етап прогестерону з подальшою втратою бічного ланцюга. Чоловічі статеві гормони — андрогени (від грецьк. *andros* — чоловік). Характерною ознакою андрогенів є те, що вони мають 19 вуглецевих атомів. До чоловічих статевих гормонів належать андростерон, дегідроандростерон, тестостерон і метилтестостерон:



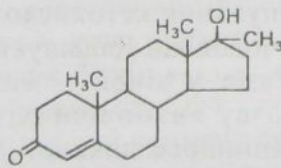
Андростерон



Дегідроандростерон

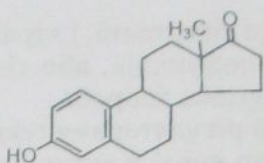


Тестостерон

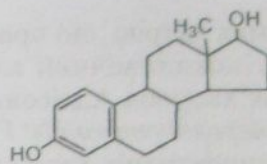


Метилтестостерон

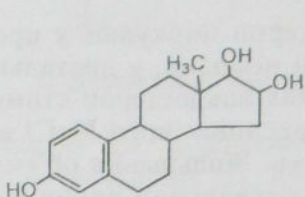
Жіночі статеві гормони (естрогени) утворюються у фолікулах яєчників і в жовтому тілі. У фолікулах яєчників синтезуються естрон (фолікулін), естрадіол і естріол. У жовтому тілі синтезується прогестерон.



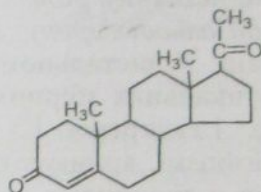
Естрон (у фолікулах)



Естрадіол (у фолікулах)



Естріол  
(у фолікулах)



Прогестерон  
(у жовтому тілі)

Усі естрогени, що синтезуються у фолікулах, мають високий ступінь ненасиченості кільця А (ароматичність) і 18 атомів Карбону. Прогестерон складається не з 18, а з 21 атома Карбону. Продукція естрогенів має циклічний характер. У першу фазу менструального циклу — овуляцію — фолікулами продукується головним чином естрадіол, що забезпечує визрівання яйцеклітини. У другу фазу — фазу функціонування жовтого тіла — продукується прогестерон, який стимулює розвиток матки, прирощення заплідненого яйця і розвиток плода.

На функцію статевих залоз і продукцію статевих гормонів впливає гіпоталамо-гіпофізарна система. Фоліберин, люліберин гіпоталамуса активують продукцію фолітропіну та лютропіну гіпофіза, які у свою чергу через систему циклічних нуклеотидів стимулюють синтез гормонів і клітин статевих залоз. Статеві залози, як і кора надниркових залоз, перебувають із гіпоталамо-гіпофізарною системою у реципрокних відношеннях.

*Біологічна дія статевих гормонів.* Андрогени й естрогени підсилюють біосинтез і-РНК, т-РНК і р-РНК, активуючи амінотрансфери у бік амінування кетокислот в амінокислоти, що сприяє біосинтезу білків. У чоловіків збільшується утворення скорочувальних білків скелетних м'язів, у жінок — матки і тазового дна, тому статеві гормони мають назву анаболічних. Статеві гормони активують ферменти ЦТК, тканинного дихання, сприяють синтезу АТФ і креатинфосфату. Андрогени й естрогени підсилюють окиснення жирів і послаблюють біосинтез холестерину, затримуючи розвиток атеросклерозу. В епіфізах кісток естрогени забезпечують синтез колагену та відкладення кальцію і фосфору. Естрогени — індуктори ферментів гліколізу і пентозофосфатного циклу — полегшують аеробне утворення енергії з вуг-



леводів і відновні синтези за участі НАДФН+Н<sup>+</sup> і рибозо-5-фосфату. Через зниження продукції естрогенів у клімактеричному віці спостерігається остеопороз. Анаболічними властивостями андрогенів обумовлено застосування їх та їхніх синтетичних похідних для відновлення структури і скорочувальної функції м'язів після травм, тяжких операцій, інфаркту міокарда. На основі здатності надлишку андрогенів блокувати синтез естрогенів і навпаки впроваджено застосування андрогенів для лікування гормоночутливих пухлин жіночих статевих органів і естрогенів для лікування гормоночутливих пухлин чоловічих статевих органів. Крім того, вплив естрогенів на перебіг фаз менструального циклу використовують для створення на їх основі протизаплідних препаратів.

Знешкодження естрогенів відбувається у печінці шляхом відновлення кільця А з утворенням тетрагідропохідних, або редукції бічного ланцюга. Продукти окиснення гормонів кори надниркових залоз — нейтральні 17-кетостероїди. Андрогени, метаболізуючись, утворюють нейтральні 17-кетостероїди, тимчасом як естрогени перетворюються у кислі 17-кетостероїди. Вони з'єднуються з глюкуроною або сірчаною кислотою й у вигляді парних сполук виділяються з організму із сечею.

### Тканинні гормони

*Гормони калікреїн-кінінової системи.* Калікреїн — це протеаза, що існує в тканинах у вигляді неактивного попередника прекалікреїну, у якого під дією специфічних протеаз відщеплюється фрагмент поліпептидного ланцюга, і він перетворюється в активний фермент. Калікреїн починає діяти на брадикініноген — олігопептид, у якого калікреїн відтинає частину ланцюга і перетворює його в брадикінін. Брадикінін — нонапептид, має властивість розслаблювати гладком'язові волокна, головним чином, у стінці судин. Він зменшує кількість серцевих скорочень, тобто розслабляє гладку мускулатуру (але скорочує гладку мускулатуру бронхів, кишок). Збільшення просвіту судин призводить до вповільнення кровотоку, що сприяє розвитку набряку, тому брадикінін називають *медіатором запалення*.

*Ренін-ангіотензинова система.* Ренін — фермент протеазної дії, синтезується в юктагломерулярній зоні нирок, коли кровотік у судинах нирок послаблюється, розвивається гіпоксія. Ренін відщеплює від *ангіотензиногену* (це теж олігопептид) кілька амінокислот і перетворює його в ангіотензин-І. Ангіотензин-конвертуючий фермент перетворює його в активний ангіотензин-ІІ й одночасно руйнує брадикінін, тобто цей фермент здійснює контроль концентрації протилежно діючих вазоактивних пептидів — ангіотензину і брадикініну. Ангіотензин-ІІ викликає різке скорочення гладких м'язів у стінках судин, що приводить до збільшення тиску, швидкість кровотоку підсилюється, зникає гіпо-

ксія і синтез реніну припиняється. Однак кровотік у нирках може утруднитися (запальні процеси, стискання ниркової артерії) — виробляється ренін — підсилюється викид ангіотензину — збільшується тиск, але в результаті надходження крові в нирки — порушується; на зменшення кровотоку в нирці відбувається новий викид реніну і розвивається одна із форм *ниркової гіпертензії* (рис. 15.6).

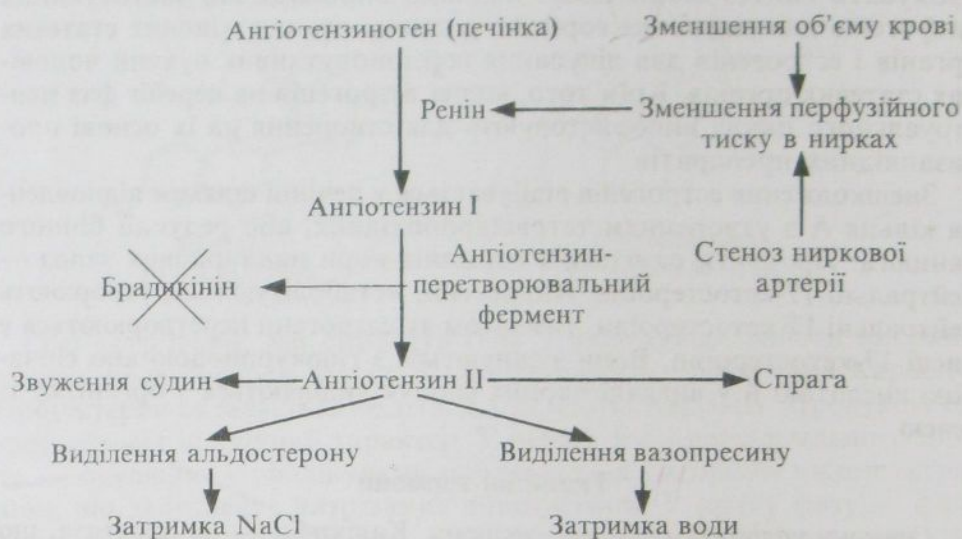


Рис. 15.6. Ренін-ангіотензинова система: регуляція секреції альдостерону і вазопресину

На противагу ренін-ангіотензиновій і вазопресин-альдостероновій системам у клітинах передсердя міокарда синтезується поліпептид, що дістав назву *передсердного натрій-уретичного гормону*, або *пептиду*. Цей гормон має механізм дії, протилежний ренін-ангіотензиновій і вазопресин-альдостероновій системам. Якщо вазопресин і альдостерон підсилюють реабсорбцію води і натрію в нирках, то цей гормон сприяє розширенню просвіту судин, посиленню клубочкової фільтрації, збільшує екскрецію натрію із сечею. Реалізує свій ефект за допомогою активації утворення ц-ГМФ і гальмування активності аденілатциклази.

*Ейкозаноїди* — фізіологічно активні похідні арахідонової кислоти, опосередковують дію інших гормонів на клітини-мішені через ц-АМФ або ц-ГМФ. Залежно від особливостей хімічної структури, ейкозаноїди поділяються на простагландини, тромбоксани і простацикліни, лейкотрієни. Арахідонова кислота, що має у своїй структурі 20 атомів Карбону, неначе складається вдвічі, а потім за участі двох молекул Оксигену і ферменту циклооксигенази утворюються сполуки циклічного характеру — первинні простаноїди, або простагландин-ендопе-



рекиси (простагландин- $H_2$ ), що є родоначальниками цілої групи або сімейства простагландинів, простациклінів, тромбоксанів.

Незважаючи на те, що у них спільний попередник — арахідонова кислота, залежно від того, включився Оксиген у структуру цього циклу, або залежно від того, де розташовані подвійні зв'язки, чи є гідрокси- або кетогрупи, з'являються нові сімейства простагландинів, які мають власні певні властивості та власний механізм біологічної дії. Часом механізм біологічної дії однієї групи діаметрально протилежний механізму біологічної дії простагландинів іншого сімейства. Нині відомі сімейства А, В, С, D, E, F, G, H, I.

*Біосинтез ейкозаноїдів.* Залежно від типу клітини, синтез ейкозаноїдів може стимулюватися гормонами, такими як ангіотензин-ІІ або антидіуретичний гормон, а також протеазами (тромбін). Ці агенти зв'язуються зі специфічними рецепторами, що активують фосфоліпазу  $A_2$ . Фосфоліпаза  $A_2$  є  $Ca^{2+}$ -залежним ферментом, активує ц-АМФ-залежне фосфорилювання, тому всі гормони і медіатори, що взаємодіють з аденілатциклазою або кальцієвими каналами, регулюють синтез ейкозаноїдів (рис. 15.7).

Простагландини впливають переважно на фізіологічні функції тих клітин, у яких синтезуються. Характер впливу простагландинів залежить від типу клітини, і цим простагландини відрізняються від гормонів з їх однозначним ефектом. Надзвичайну розмаїтість ефектів і високу активність простагландинів пов'язують з їхнім впливом на обмін речовин через внутрішньоклітинні посередники: ц-АМФ, ц-ГМФ та іони  $Ca^{2+}$ . Найчастіше простагландини підвищують вміст ц-АМФ, підсилюючи пов'язаний з ним вплив на обмін і функції даної тканини. Так, підвищуючи рівень ц-АМФ в ендокринних залозах, вони стимулюють утворення і секрецію гормонів (у надниркових залозах утворення стероїдних гормонів і катехоламінів, у щитоподібній залозі — синтез йодотиронінів, у підшлунковій — вивільнення інсуліну). Однак у жировій тканині простагландини знижують утворення ц-АМФ і гальмують ліполіз подібно інсуліну. Простагландини  $E_1$  гальмують секрецію соляної кислоти у шлунку, тому їх препарати використовують для лікування виразкової хвороби.

*Простагландини  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ )* продукуються у більшості тканин. Функції: скорочення гладких м'язів бронхів, кишечника; звуження кровоносних судин; стимуляція маткових скорочень; розсмоктування жовтого тіла, тим самим полегшують переривання вагітності та стимулюють пологи.

*Простагландини  $E_2$  ( $PGE_2$ )* продукуються більшістю тканин, але особливо в нирках. Функції: розслаблення гладких м'язів бронхів, шлунково-кишкового тракту; розширення кровоносних судин; підвищення ефектів медіаторів запалення — гістаміну, брадикініну, серотоніну; дія на центр терморегуляції та підвищення температури; дія на центр болю, зниження порога больової чутливості.

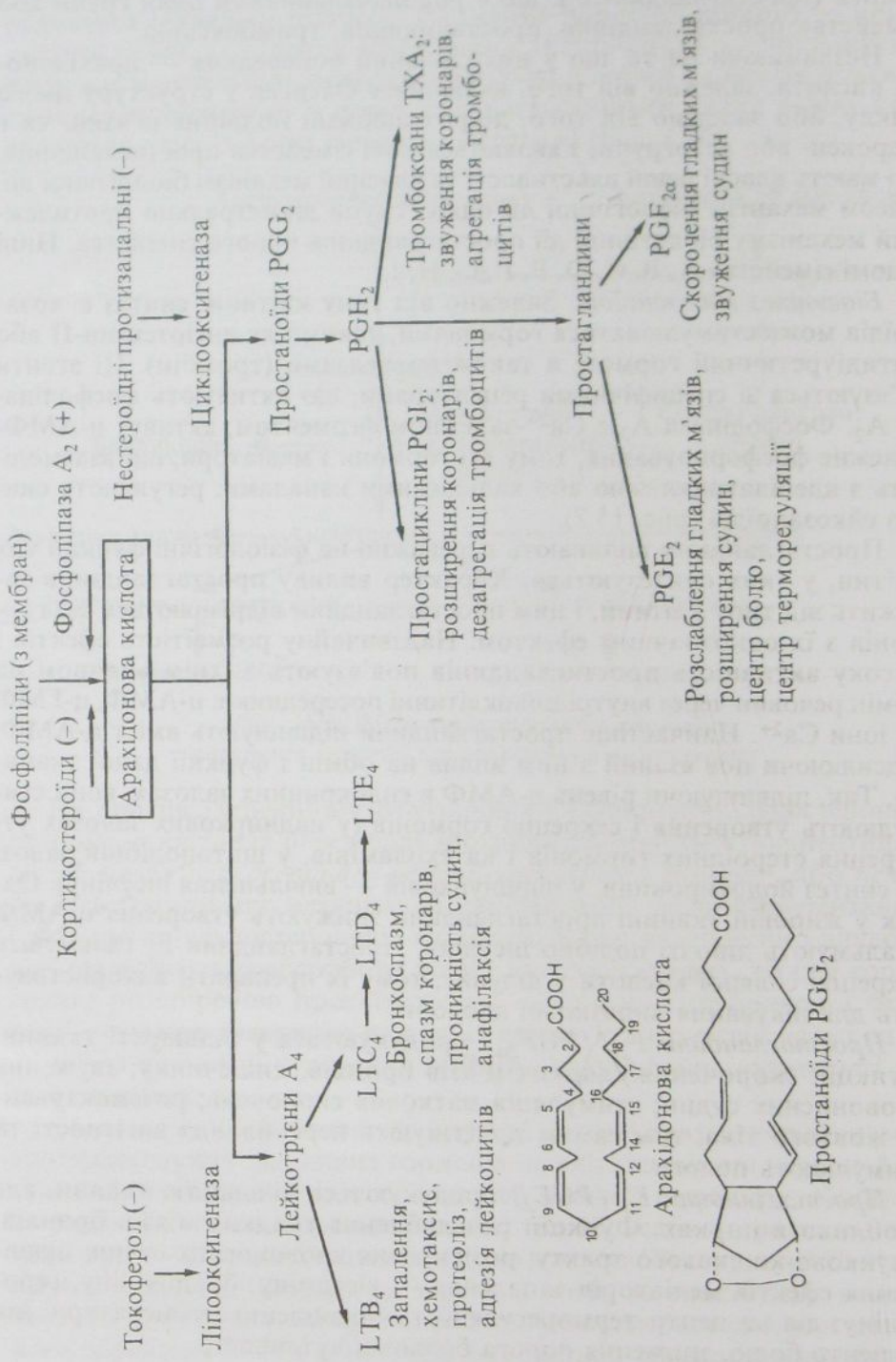


Рис. 15.7. Біосинтез і механізм дії ейкозаноїдів



*Простацикліни (PGI<sub>2</sub>)* продукуються ендотеліальними клітинами судин у серцевому м'язі, тканині матки, слизовій оболонці шлунка. Функції: розслаблення гладких м'язів (вазодилатація), особливо коронарних артерій; інгібування агрегації тромбоцитів; посилення фібринолізу.

*Тромбокساني A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)* синтезуються в мозку, селезінці, легенях, нирках, тромбоцитах, у вогнищі запалення. Функції: агрегація тромбоцитів; звуження судин; зменшення утворення ц-АМФ; мобілізація внутрішньоклітинного кальцію.

Для характеристики агрегативних властивостей крові та фізіологічного статусу організму особливого значення набуває співвідношення в крові TXA<sub>2</sub>/ПЦ-I<sub>2</sub>.

*Простагландини* — нестійкі сполуки і час їхнього життя обчислюється секундами. Існують дві форми циклооксигенази: ЦОГ-1 синтезує простагландини, що забезпечують фізіологічну активність клітин, а ЦОГ-2 — простагландини, що беруть участь у запаленні та клітинній регенерації. Відомо, що ацетилсаліцилова кислота (аспірин) та інші *нестероїдні протизапальні препарати* є дуже потужними негативними модуляторами (інгібіторами) циклооксигенази (переважно ЦОГ-2) шляхом її ацетилювання. Ці препарати використовують при головному болі, підвищенні температури, запальних захворюваннях, для зниження агрегативних властивостей тромбоцитів.

*Лейкотрієни*. Арахідонова кислота під дією іншого ферменту ліпоксигенази може перетворюватися в гормони лейкотрієни, які не мають циклічної структури, характеризуються різним положенням подвійних зв'язків у структурі.

*Біологічна дія лейкотрієнів*. Лейкотрієни є медіаторами запальних реакцій, вони мають здатність викликати алергійні реакції й анафілактичний шок, сприяють скороченню гладкої мускулатури дихальних шляхів, ЖКТ, коронарних судин. Вважають, що саме через лейкотрієни розвивається інфаркт міокарда. Потужні інгібітори ліпоксигенази — *вітамін E* та *кортизол*. Між циклооксигеназою і ліпоксигеназою існують антагоністичні взаємовідношення.

**Глава 16. БІОХІМІЯ ХАРЧУВАННЯ ЛЮДИНИ.  
ПОВНОЦІННЕ ХАРЧУВАННЯ**

---

За добу людина у середньому споживає 450–500 г вуглеводів, 110–120 г білків і 80–100 г жирів. Крім цього, на добу людині необхідно 5–10 г жирних кислот, 5–6 г фосфоліпідів, 0,3–0,6 г холестерину, а також певна кількість вітамінів, мінеральних речовин, води тощо.

**16.1. Механізми перетравлювання поживних речовин  
у травному тракті**

*Перетравлювання і всмоктування вуглеводів.* У слині міститься  $\alpha$ -амілаза (розщеплює у полісахаридах внутрішні  $\alpha$ -1,4-глікозидні зв'язки) і  $\alpha$ -глюкозидаза (розщеплює у порожнині рота мальтозу до двох молекул глюкози). Основним місцем розщеплення вуглеводів є тонкий кишечник, де на них діють ферменти підшлункової залози та кишкового соку. У тонкому кишечнику розщеплення вуглеводів відбувається під дією  $\alpha$ -амілази, аміло-1,6-глюкозидази,  $\alpha$ -глюкозидази,  $\beta$ -галактозидази і  $\beta$ -фруктофуранозидидази. Клітковина, що входить до складу харчових продуктів, не перетравлюється ферментами слини і тонкого кишечника. Мікроорганізми товстого кишечника використовують клітковину для біосинтезу вітамінів К, В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти (вона підсилює секреторну функцію кишечника та його перистальтику).

Вуглеводи всмоктуються у вигляді моносахаридів. Частина моносахаридів надходить у кров і лімфу через мембрани клітин тонкого кишечника за градієнтом концентрації шляхом дифузії, тобто пасивного транспорту. Однак більша частина моносахаридів (а також амінокислоти) всмоктуються проти градієнта концентрації за допомогою спеціальних білків-переносників, тобто шляхом активного транспорту. Перенесення моносахаридів за участі білків-переносників



потребує витрати енергії, що вивільняється в результаті розщеплення АТФ.

#### *Транспорт вуглеводів у клітині:*

— полегшена дифузія здійснюється за допомогою білків-переносників, що знаходяться на мембрані клітини, їх позначають від GLUT-1 до GLUT-5;

— GLUT-1 знаходиться в еритроцитах. У жировій тканині та скелетних м'язах переважає GLUT-4, активність якого збільшується під дією інсуліну;

— котранспорт — рух глюкози, сполучений з концентраційним градієнтом  $\text{Na}^+$ , який створюється  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-азою}$  (симпорт).

*Недостатність лактази.* Найбільш характерний прояв недостатності лактази — це діарея (пронос) після прийому молока. Негідролізована лактоза надходить у нижні відділи товстого кишечника, де зброджується кишковою флорою з утворенням газів (метеоризм) і кислот; останні, внаслідок осмотичної дії, залучають багато води до кишечника, і виникає пронос. Метеоризм є причиною кишкових кольок. Особливо небезпечна тимчасова недостатність лактази у грудних дітей, оскільки їхню основну їжу становить молоко: якщо недостатність вчасно нерозпізнана, може виникнути тяжка дистрофія.

*Перетравлювання і всмоктування ліпідів.* Перетравлювання ліпідів у шлунково-кишковому тракті відбувається за участі кишкової та панкреатичної ліпази; фосфоліпази; холестеролестерази. Крім ферментів, перетравлюванню ліпідів сприяють емульгатори жирів (жовчні кислоти; моногліцериди; білки; вільні жирні кислоти). Високу активність у дітей грудного віку проявляє ліпаза ротової порожнини, що всмоктується до шлунка разом із молоком. У дітей грудного віку рН шлункового соку дорівнює приблизно 5,0. Крім цього, грудні діти харчуються молоком, де ліпіди містяться вже в емульгованому стані. Тому у шлунку дітей може розщеплюватися близько 10 % жирів їжі. У тонкому кишечнику ліпіди піддаються емульгуванню й ферментативному гідролізу. Основна маса тригліцеридів всмоктується у вигляді моногліцеридів, вищих жирних кислот і гліцерину. Сприяють емульгуванню жирів жовчні кислоти, що збільшують поверхню поділу фаз, зміщують оптимум рН ліпази з 8 до 6, активують ліпазу і холестеролестеразу в тонкому кишечнику, утворюють із вищими жирними кислотами і фосфоліпідами стійкі у водному середовищі міцели. Перетравлювання стеринів відбувається під дією холестеролестерази підшлункової залози і кишечника. Наявність холестерину у порожнині кишечника забезпечується харчовими продуктами (близько 1/4 від загального вмісту), злущеним епітелієм кишечника та кишковими соками (така ж кількість) і холестерином, що надходить із жовчі (майже половина від загального вмісту). Три чверті цього холестерину реабсорбується у тонкому кишечнику разом з іншими продуктами

ми гідролізу ліпідів, а решта окиснюється та відновлюється мікрофлорою товстої кишки і виводиться з організму.

Перетравлювання фосфогліцеринів відбувається під дією панкреатичної фосфоліпази. Спочатку під дією ферменту фосфоліпази  $A_2$  від фосфогліцеридів відщеплюється один залишок вищої жирної кислоти у  $\beta$ -положенні з утворенням із лецитину лізолецитину і вищої жирної кислоти. Під дією лізофосфоліпази від лізолецитину відщеплюється другий залишок вищої жирної кислоти в  $\alpha$ -положенні з утворенням гліцерофосфохоліну.

*Перетравлювання і всмоктування білків.* У процесі перетравлювання білки у шлунково-кишковому тракті за участі протеолітичних ферментів (пептидаз), що продукуються клітинами слизової оболонки шлунка, тонкого кишечника й клітинами підшлункової залози піддаються гідролізу до амінокислот. Відомі дві групи пептидаз:

1) екзопептидази, що каталізують розрив кінцевого пептидного зв'язку (карбоксіпептидази, амінопептидази, дипептидази);

2) ендопептидази гідролізують пептидні зв'язки усередині поліпептидного ланцюга (пепсин, ренін, трипсин, хімотрипсин, еластаза, колагеназа).

Перетравлювання білків у шлунку триває 6–8 год. Загальна кількість шлункового соку, що виділяється за добу, у середньому становить 2,5 л. Він містить соляну кислоту й протеолітичні ферменти пепсин і ренін. Роль соляної кислоти в шлунку полягає у такому:

- денатурація, набряк і розпушування білків їжі;
- переведення неактивного пепсиногену в активний пепсин;
- створення оптимуму рН для дії пепсину;
- бактерицидна дія;
- евакуація їжі зі шлунка у тонкий кишечник.

Пепсин виробляється у клітинах слизової оболонки шлунка в неактивній формі, у вигляді пепсиногенів I і II. З пепсиногену I шляхом обмеженого протеолізу утворюються пепсин А і пепсин В, а з пепсиногену II — пепсин С (гастриксин). Пепсини А і В проявляють максимальну активність при рН = 1,5–1,8, а гастриксин при рН = 2,0–3,0. Пепсин гідролізує пептидні зв'язки, утворені ароматичними амінокислотами. Основними стимуляторами секреції шлункового соку є гастрин (ендокринний стимулятор обкладкових клітин, синтезується, зберігається і виділяється G-клітинами антрального епітелію), гістамін (діє на специфічні  $H_2$ -рецептори обкладкових клітин, активуючи аденілатциклазу, у результаті підвищується рівень ц-АМФ у цитоплазмі, активуються протеїнкінази і фосфорилують білки, що регулюють іонні канали в мембранах), ацетилхолін (виділяється нервовими закінченнями, зв'язується мускариновими рецепторами ( $M_3$ ) й активує фосфатидилінозитолову систему).

У підшлунковій залозі виробляються ферменти трипсин, хімотрипсин, карбоксіпептидаза, еластаза, колагеназа; у слизовій оболонці



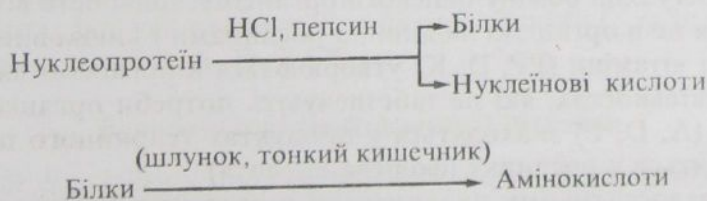
тонкого кишечника — ентерокіназа, амінопептидаза, дипептидаза. Ферменти підшлункової залози виробляються в неактивній формі, у вигляді проферментів, надходять через панкреатичну протоку до тонкої кишки, де відбувається їхнє перетворення в активні форми ферментів (трипсиноген перетворюється у трипсин спочатку під дією ентерокінази, хімотрипсиноген під впливом трипсину, а потім автокаталітично). Оптимум дії ферментів при  $\text{pH} = 7,8$ . Вони діють як ендopeптидази, трипсин розщеплює пептидні зв'язки, утворені діамінокарбоновими амінокислотами аргініном і лізином, хімотрипсин — пептидні зв'язки, утворені ароматичними амінокислотами (фенілаланіном, тирозином). Подальший гідроліз пептидів до вільних амінокислот здійснюється під впливом екзопептидаз.

*Секретин* виділяється в кров S-клітинами дванадцятипалої кишки. Під дією секретину відбувається секреція бікарбонату  $\text{HCO}_3^-$ , який нейтралізує кислий вміст, що надходить зі шлунка в проксимальні відділи дванадцятипалої кишки. Надходження білків, ліпідів або продуктів їх розщеплення у дванадцятипалу кишку активує викид гормону холецистокініну, який стимулює секрецію панкреатичних ферментів (активує фосфатидилінозитолову систему).

Амінопептидази продукуються у клітинах слизової оболонки тонкого кишечника і також активуються трипсином. У результаті дії на пептиди карбокси- й амінопептидаз залишаються дипептиди, на які діють специфічні дипептидази, що розщеплюють дипептиди на окремі амінокислоти.

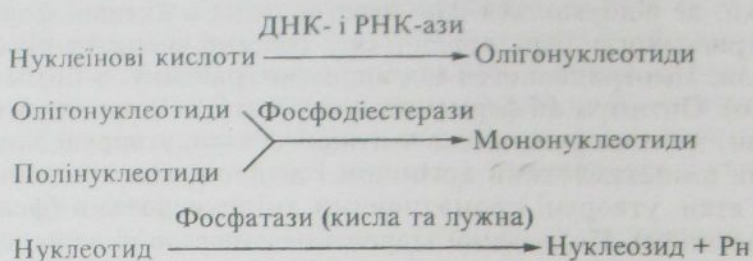
Через мембрани клітин слизової оболонки тонкого кишечника в кров всмоктуються переважно амінокислоти й у невеликих кількостях — низькомолекулярні пептиди. Всмоктування амінокислот відбувається шляхом пасивного транспорту, полегшеної дифузії, а також, в основному, шляхом активного транспорту за участі специфічних білків-переносників і АТФ.

*Розщеплення нуклеопротейнів у шлунково-кишковому тракті.* В організмі нуклеїнові кислоти входять до складу клітин у вигляді нуклеопротейнів і в такому ж вигляді надходять із продуктами харчування у шлунково-кишковий тракт.

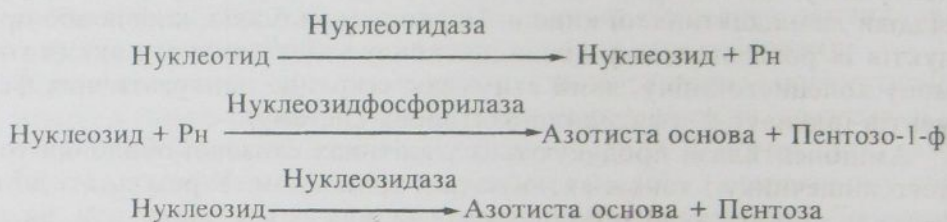


Білки у шлунку і тонкій кишці піддаються гідролізу до амінокислот, що всмоктуються в кишечнику.

Нуклеїнові кислоти під дією ферментів нуклеаз тонкого кишечника підшлункової залози розщеплюються.



*Розщеплення нуклеотиду у слизовій оболонці кишечника:*



Внаслідок малої активності нуклеозидаз, основними продуктами, що всмоктуються через слизову оболонку тонкої кишки, є мононуклеотиди.

## 16.2. Вітаміни як компоненти харчування: екзогенні та ендогенні гіповітамінози. Водорозчинні (коферментні) вітаміни

Вітаміни — речовини, які присутні у невеликих кількостях у їжі, забезпечують перебіг біохімічних і фізіологічних процесів шляхом участі в регуляції обміну цілісного організму. Більшість вітамінів синтезуються не в організмі людини, а рослинами і кишковими бактеріями. Деякі вітаміни (РР; D; К) утворюються в організмі людини в незначних кількостях, які не забезпечують потреби організму. Окремі вітаміни (А, D, Е) знаходяться у продуктах тваринного походження, інші містяться у рослинах (фолієва кислота).

При недостатньому надходженні в організм вітамінів, їх повній відсутності у споживаній їжі або порушенні їхнього усмоктування, транспорту тощо розвиваються авітамінози та гіповітамінози, які можуть бути первинними, або екзогенними, й вторинними, або ендогенними.



Трапляються також патологічні стани, так звані гіпервітамінози, пов'язані з надходженням надмірних кількостей вітамінів у організм. Особливо часті гіпервітамінози при застосуванні з лікувальною метою високих доз жиророзчинних вітамінів (рис. 16.1).

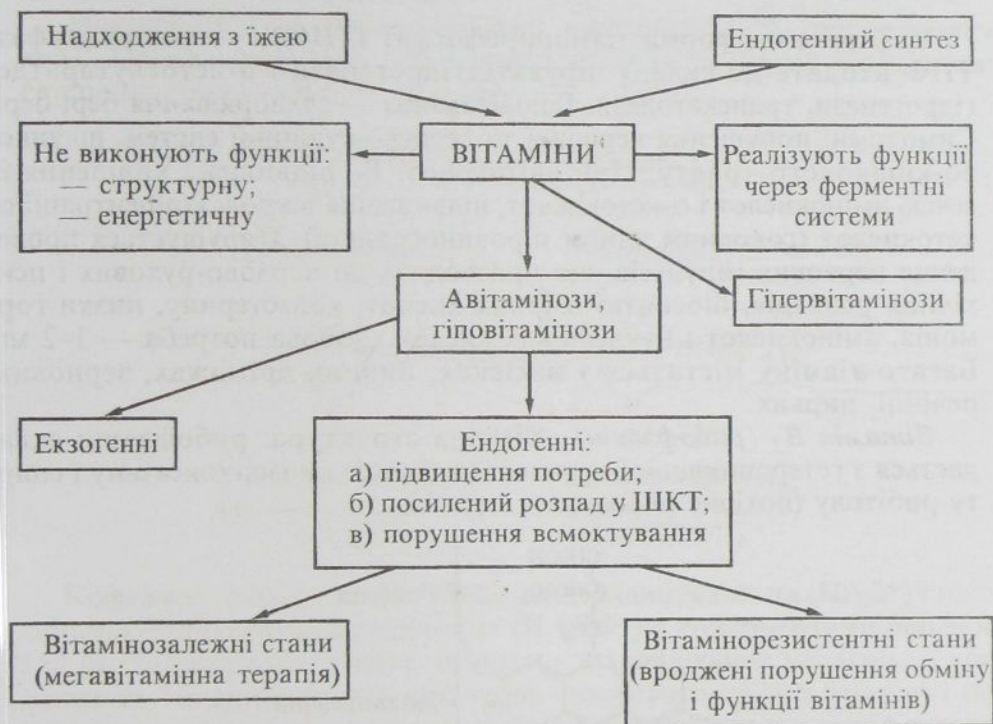
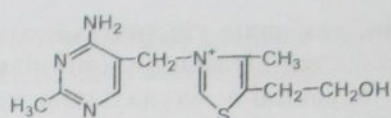


Рис. 16.1. Роль вітамінів у харчуванні

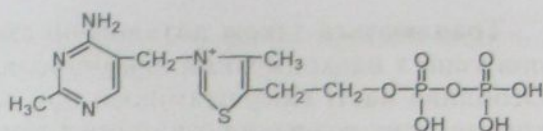
За фізико-хімічними властивостями, зокрема розчинності, вітаміни поділяють на дві групи: водорозчинні й жиророзчинні. До водорозчинних вітамінів належать  $B_1$ ,  $B_2$ , РР,  $B_6$ , ліпоєва кислота, пантотенова кислота, фолієва кислота,  $B_{12}$ , біотин, вітамін С та ін. До жиророзчинних — вітаміни А, D, Е і К.

### Водорозчинні (коферментні) вітаміни

*Вітамін  $B_1$  (тіамін, антинеуритний вітамін, аневрин)*. Хімічна структура: тіамін складається з піримідину, зв'язаного з метильною групою й аміногрупою, і тiazолу, зв'язаного з метильною і гідроксильною групами. Похідні піримідину і тiazолу з'єднані між собою метиленовою групою.



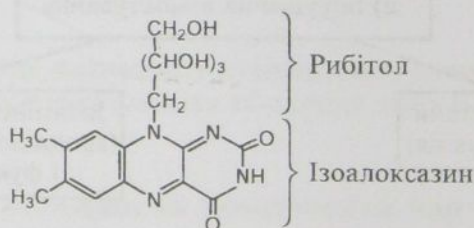
Тіамін



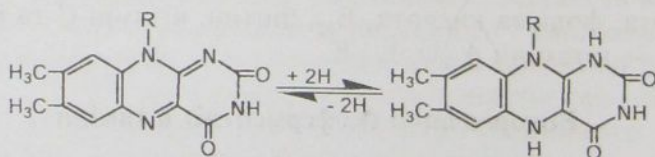
Тіамінпірофосфат (кокарбоксилаза)

Коферментні форми тіамінпірофосфат (ТПФ) і тіамінтрифосфат: ТПФ входить до складу піруватдегідрогенази і  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази, транскетолази. Гіповітаміноз — захворювання бері-бері. Симптоми: порушення нервової та серцево-судинної систем, шлунково-кишкового тракту. При авітамініозі  $B_1$  підвищене виділення із сечею амінокислот і  $\alpha$ -кетокислот, підвищення в крові концентрації  $\alpha$ -кетокислот (головним чином пірвіноградної). Порушується проведення нервових імпульсів, що призводить до нервово-рухових і психічних розладів, біосинтез жирних кислот, холестерину, низки гормонів, амінокислот і нуклеїнових кислот. Добова потреба — 1–2 мг. Багато тіаміну міститься у висівках, пивних дріжджах, зернових, печінці, нирках.

*Вітамін  $B_2$  (рибофлавін)*. Хімічна структура: рибофлавін складається з гетероциклічної метильованої сполуки ізоалоксазину і спирту рибітолу (похідне рибози).



Коферментні форми флавінмононуклеотид (ФМН) і флавінаденіндинуклеотид; ФМН є коферментом оксидаз L-амінокислот, які каталізують окисне дезамінування амінокислот до кетокислот, входить до складу ферментів тканинного дихання — НАДН-дегідрогенази.

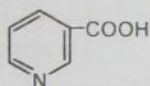


Коферментом ПДГ,  $\alpha$ -КГДГ, сукцинатдегідрогенази, ацил-КоА-дегідрогенази і деяких інших каталізаторів окисно-відновних процесів є ФАД.

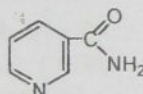


Гіповітаміноз — порушення біологічного окиснення і тканинного дихання, що призводить до затримки росту, схуднення, м'язової слабкості. Характерні запальні процеси слизової оболонки язика, губ, катаракта, кератити (запалення рогової оболонки ока), епітелію шкіри — дерматит. Добова потреба — 1,5–2 мг. Міститься у м'ясі, молоці, свіжих овочах, дріжджах.

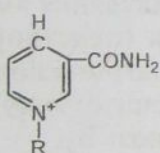
Вітамін РР (нікотинова кислота, нікотинамід,  $B_3$ , антипелагричний). Хімічна структура: нікотинова кислота та її амід є похідними гетероциклічної сполуки піридину.



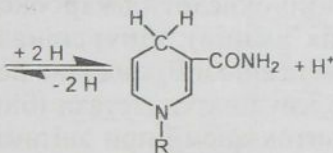
Нікотинова кислота



Нікотинамід

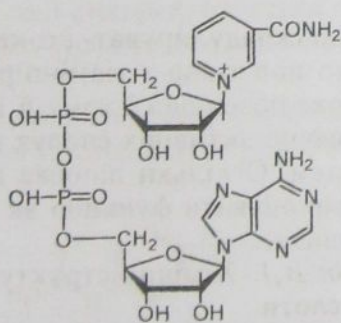


Окиснена форма коферменту (НАД<sup>+</sup> або НАДФ<sup>+</sup>)

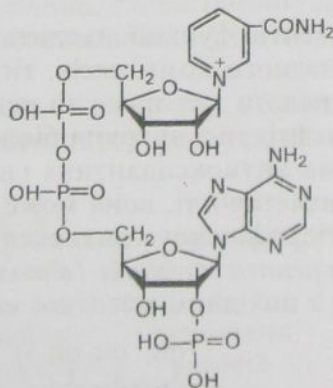


Відновлена форма коферменту (НАДН або НАДФН)

Коферментні форми: нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД<sup>+</sup>) і нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ<sup>+</sup>) є коферментами більш як 150 оксидоредуктаз. Гіповітаміноз — захворювання пелагра — ураження шкіри (дерматити), шлунково-кишкового тракту (діарея) і порушення нервової діяльності (деменція) внаслідок порушення енергозабезпечення організму.



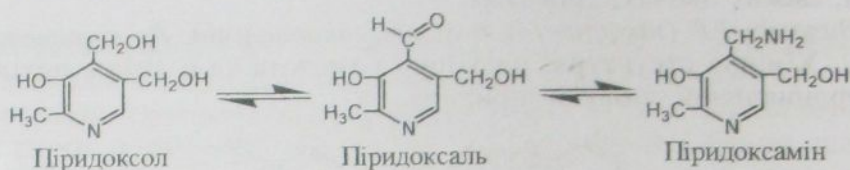
Нікотинамід-аденіндинуклеотид



Нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат

Добова потреба — 20–30 мг. Крім продуктів тваринного і рослинного походження, одним із джерел вітаміну РР є утворення його із триптофану.

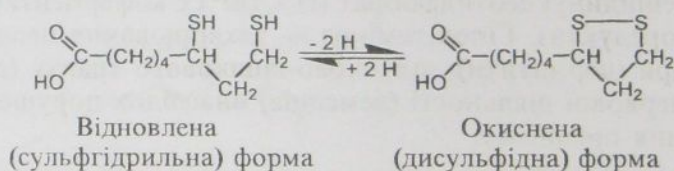
**Вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин, адермін).** Хімічна структура: похідні піридину — піридоксол, піридоксаль, піридоксамін.



Коферментні форми ПАЛФ і ПАМФ входять до складу амінотрансфераз (перенесення аміногруп від амінокислот на α-кетокислоти), декарбоксилаз амінокислот (декарбоксилювання амінокислот з утворенням біогенних амінів), кінуренінази (перетворення триптофану в НАД). При авітамініозі В<sub>6</sub> виникає пелагродібний дерматит. Коферментом амінолевулінатсинтетази (біосинтез гемму) є ПАЛФ, із чим пов'язаний розвиток анемії при авітамініозі В<sub>6</sub>.

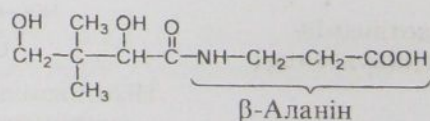
Гіповітаміноз — розвиток дерматиту, анемії, судом, психічних розладів. Добова потреба — 2–3 мг.

**α-Ліпоєва кислота.** Хімічна структура: похідне валеріанової кислоти, може бути у двох формах — відновлена (сульфгідрильна форма), окиснена (дисульфідна форма).



Коферментні функції: входить до складу піруват- і α-кетоглутарат-дегідрогеназного комплексів, тісно пов'язана з тіамінпірофосфатом. Ліпоєва кислота має низький редокс-потенціал і тому її введення захищає сульфгідрильні групи біологічно активних сполук від окиснення, зокрема антиоксидантних систем. Оскільки ліпоєва кислота має дифільні властивості, вона може виконувати функцію як ліпофільного, так і гідрофільного антиоксиданта.

**Пантотенова кислота (вітамін В<sub>3</sub>).** Хімічна структура: сполука β-аланіну з похідним масляної кислоти.

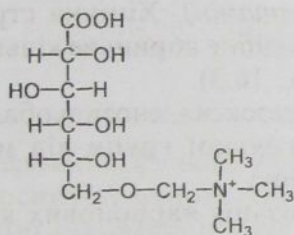


Похідне масляної кислоти



Коферментні форми: коензим А (окисне декарбоксилювання  $\alpha$ -кетокислот, окиснення і біосинтез вищих жирних кислот, ЦТК, біосинтез ліпідів, стероїдних гормонів, гемоглобіну, ацетилхоліну та ін.). Добова потреба — 7–12 мг (рис. 16.2).

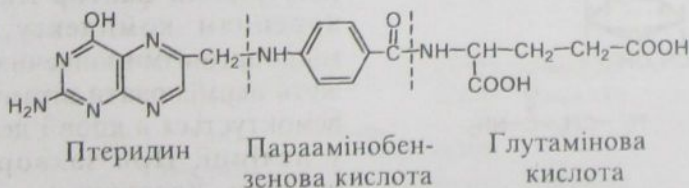
Вітамін  $B_{15}$  (пангамова кислота). Хімічна структура: складний ефір глюконової та метильованої амінооцтової кислот.



Пангамова кислота

Донатор метильних груп для утворення метил-ТГФК, яка через метил-кобаламін бере участь у біосинтезі метіоніну із гомоцистеїну. Останній у формі S-аденозилметіоніну забезпечує процеси метилювання при синтезі метіоніну, холіну, креатину й ін., стимулює енергетичний обмін клітини, активуючи ферменти піруват- і сукцинатдегідрогеназу. Ефективна при жировій дистрофії печінки. У вигляді кальцієвої солі використовується в клініці. Гіповітаміноз досліджений недостатньо. Добова потреба не встановлена. Міститься у печінці, дріжджах.

Фолієва кислота (птероїлглутамінова кислота). Хімічна структура: залишки птеридину, параамінобензойної та глутамінової кислот.



Коферментні форми: метил-ТГФК — донор метильних груп для біосинтезу метіоніну з гомоцистеїну (синтез холіну, тиміну з урацилу,

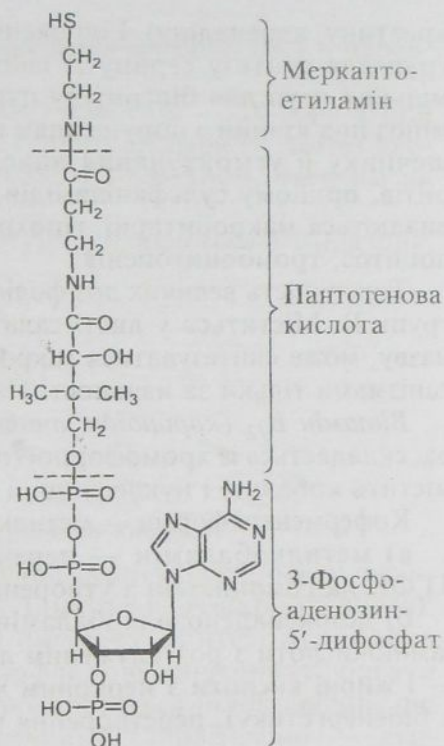


Рис. 16.2. Структура коензиму А

креатину, адреналіну). Гідроксиметил-ТГФК — донор оксиметильних груп для синтезу серину із гліцину. Форміл-ТГФК є донором формільних груп для біосинтезу пуринових нуклеотидів і т. ін. Гіповітаміноз пов'язаний з порушенням ендogenous синтезу мікрофлорою кишечника й усмоктування внаслідок гіпоацидних гастритів і ентеритів, прийому сульфаніламідів, антибіотиків, у результаті чого розвиваються макроцитарні, гіпохромні та гіпопластичні анемії, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

Токсичність великих доз фолієвої кислоти вища, ніж інших вітамінів групи В. Міститься у листі салату, петрушки, кропу, звідти й дістала назву, може синтезуватися мікрофлорою кишечника, іншими мікроорганізмами тільки за наявності ПАБК. Добова потреба — 0,5 мг.

Вітамін  $B_{12}$  (кориноїди, антианемічний вітамін). Хімічна структура: складається із хромофорної (порфіриноподібне коринове кільце, що містить кобальт) і нуклеотидної частин (рис. 16.3).

Коферментні форми — метилкобаламін і дезоксиаденозилкобаламін:

а) метилкобаламін — перенесення метильної групи від метил-ТГФК на гомоцистеїн з утворенням метіоніну;

б) дезоксиаденозилкобаламін — ізомеризація карбонових кислот (амінокислоти з розгалуженим ланцюгом — валін, лейцин, ізолейцин — і жирні кислоти з непарним числом атомів Карбону включаються в біоенергетику), перетворення рибонуклеотидів до дезоксирибонук-

леотидів шляхом відновлення рибози до дезоксирибози. Гіповітаміноз проявляється як злаякісна перніціозна анемія Аддісона — Бірмера, пов'язана з порушенням синтезу гему (сукциніл-КоА) й утворенням ДНК у клітинах кровотворних органів, а також у вигляді глоситу («полірований язик») і виникає при гіпоацидних захворюваннях шлунка. Потрапляючи у шлунок, вітамін  $B_{12}$  з'єднується з білком транскорином (внутрішній фактор Касла) з утворенням комплексу, з якого мікроорганізми кишечника не можуть асимілювати вітамін  $B_{12}$ , він всмоктується в кров і депонується у печінці. При захворюваннях шлунка (гастрити, післяопераційні стани) порушується надходження вітаміну  $B_{12}$  з продукта-

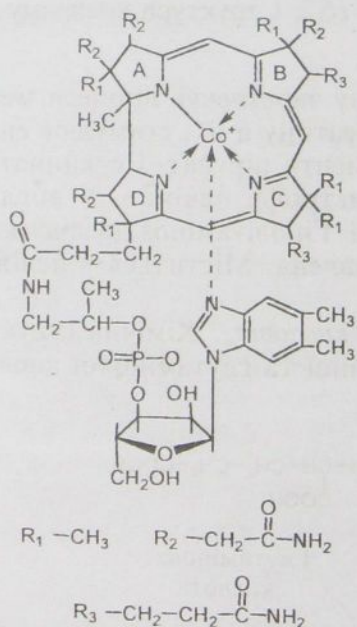


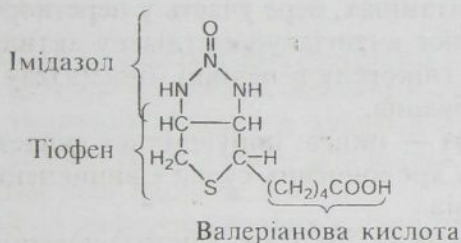
Рис. 16.3. Вітамін  $B_{12}$  (кобаламін)



ми харчування і єдиним шляхом його введення до організму є парентеральний.

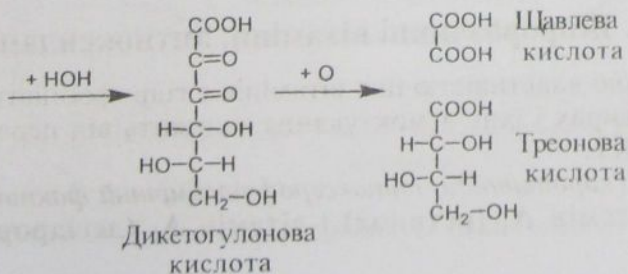
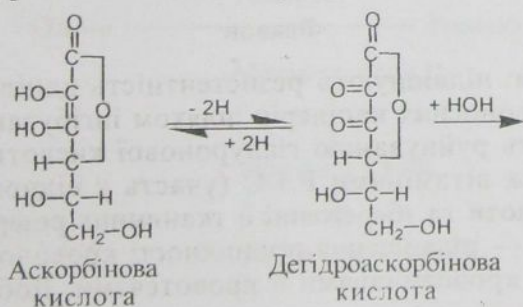
Добова потреба при парентеральному введенні — 10 мкг, а при ентеральному — 2–5 мкг. Вітамін  $B_{12}$  є єдиним вітаміном, синтез якого здійснюється винятково мікроорганізмами. Органом, багатим на вітамін  $B_{12}$ , є печінка.

**Біотин (вітамін H).** Хімічна структура: складається з імідазолу, тіофену й валеріанової кислоти.



**Коферментні функції:** простетична група ферментів карбоксилювання у біосинтезі вищих жирних кислот (ацетил-КоА-карбоксилаза), утворенні щавлевооцтової кислоти з пірувату, синтезі пуринових нуклеотидів тощо. Синтезується мікрофлорою кишечника, багато його в яєчному жовтку. В яєчному білку міститься білок авідин, що затримує усмоктування біотину в кишечнику. Гіповітаміноз — дерматити, викликані дизбактеріозом кишечника й надлишковим споживанням сирого яєчного білка. Добова потреба — 150–300 мкг.

**Вітамін С (аскорбінова кислота, антискорбутний вітамін).** Хімічна структура: лактон діенолгулонової кислоти.

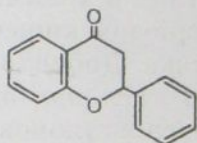


Біологічна дія: окиснюється, віддаючи два атоми Гідрогену, перетворюється у дегідроаскорбінову кислоту. Бере участь у реакціях гідроксилування, підтримуючи у відновленій формі іон заліза, що входить у структуру гідроксилаз, і тим самим сприяє синтезу колагену, стероїдних гормонів, катехоламінів, інших біогенних амінів, знешкоджує токсичні речовини і характеризується антиоксидантною дією. Під її впливом підсилюється метаболізм глюкози (синтез глікогену, гліколіз, пентозофосфатний шлях). Аскорбінова кислота знижує потребу в інших вітамінах, бере участь у перетворенні фолієвої кислоти в ТГФК, підсилює антигіалуронатліазну активність біофлавоноїдів, сприяє синтезу глікогену в печінці, біосинтезу ДНК, білків, у тому числі імуноглобулінів.

Гіповітаміноз — цинга: порушується синтез колагену, з цим пов'язані ламкість кровоносних судин і виникнення множинних точкових крововиливів.

Добова потреба — 50–70 мг. Міститься вітамін С у свіжих овочах і фруктах (цитрусових). Багаті на цей вітамін шипшина, хвоя, листя чорної смородини, чай.

Вітамін Р (флавіон, цитрин, рутин, біофлавоноїди, вітамін проникності). Хімічна структура: похідні флавону — цитрин (виділений із цитрусових), рутин (із листя гречки) і катехін (з листя чаю).



Флавіон

Біологічна дія: підвищують резистентність капілярів (зниження проникності кровоносних капілярів шляхом інгібування гіалуронатліази, запобігають руйнуванню гіалуронової кислоти). Існує тісний взаємозв'язок між вітамінами Р і С (участь у відновленні дегідроаскорбінової кислоти та збереженні її тканинних резервів).

Гіповітаміноз — підвищення проникності кровоносних судин, що супроводжується крововиливами й кровотечами. Добова потреба — 25–50 мг.

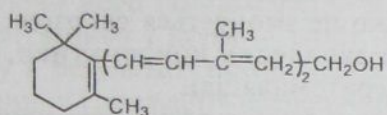
### 16.3. Жиророзчинні вітаміни, антиоксиданти

Характерною властивістю цих вітамінів є гідрофобність. Вони розчиняються у жирах і їхнє всмоктування залежить від перетравлювання жирів у ШКТ.

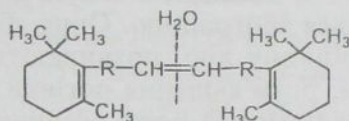
Вітамін А (каротиноїди, антиксерофтальмічний фактор). Хімічна структура: вітамін А<sub>1</sub> (ретинол) і вітамін А<sub>2</sub> (дегідроретинол) —



похідні  $\beta$ -іонону. У моркві міститься провітамін  $\beta$ -каротин, що гідролізується у слизовій оболонці кишечника на 2 молекули вітаміну  $A_1$ .



Вітамін  $A_1$  (ретинол)



$\beta$ -Каротин

Біологічна дія: біологічно активними формами є вітамін А-спирт, вітамін А-альдегід і вітамін А-кислота. Вітамін А-спирт — основний резерв вітаміну А у тканинах. Вітамін А-альдегід необхідний для утворення родопсину, вітамін А-кислота — для нормального росту тканин. Вітамін А регулює такі процеси:

1. Нормальний ріст і диференціювання клітин організму, що розвивається (ембріона, молодого організму).
2. Розподіл і диференціювання швидко проліферуючих тканин хряща і кісткової тканини, епітелію шкіри і слизових оболонок.
3. Участь у фотохімічному акті зору (рис. 16.4).
4. Запобігає ороговінню одношарового плоского епітелію і стимулює біосинтез глікопротеїнів, що входять до складу муцинів.
5.  $\beta$ -Каротин є антиоксидантом, пасткою для пероксидних радикалів у тканинах при низькому парціальному тиску кисню (вітамін Е ефективний при високих концентраціях кисню).

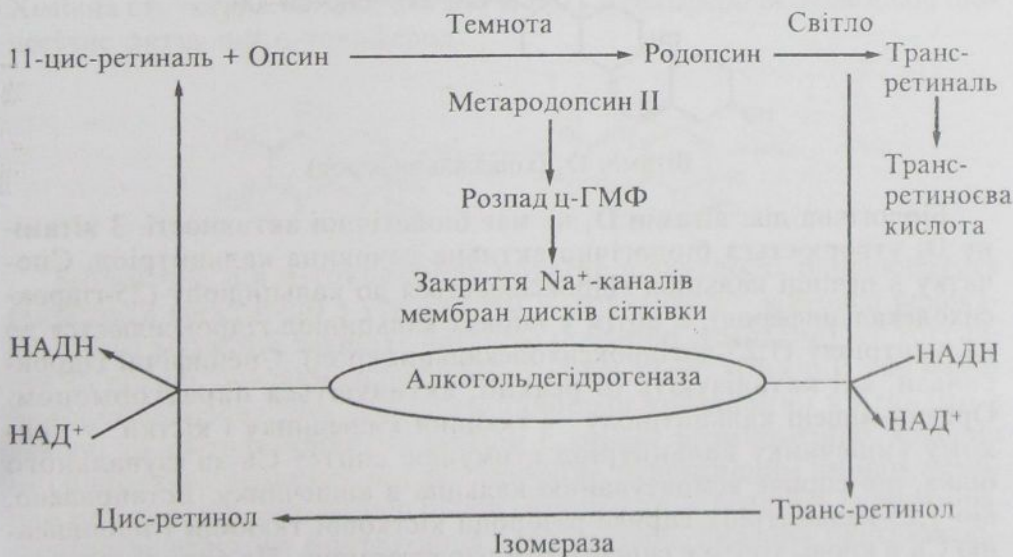
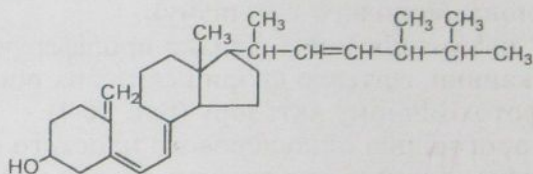


Рис. 16.4. Схема світлосприйняття паличками сітківки

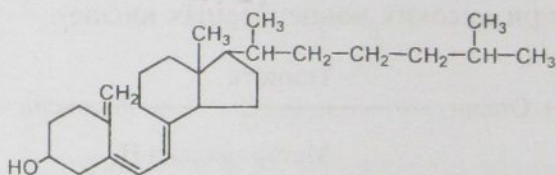
Рання ознака гіповітамінозу — куряча сліпота. Специфічне для авітамінозу А ураження очного яблука — ксерофтальмія (сухість рогівки) — є наслідком закупорки слезового каналу, епітелій якого піддається зроговінню. Очне яблуко не змочується слезою, яка має бактерицидну дію, розвиваються запалення кон'юнктиви, набряк, виразка, розм'якшення рогівки (кератомалачія).

Гіпервітаміноз може розвинутися у дітей у результаті прийому великих кількостей рибачого жиру і препаратів вітаміну А. Прояви гіпервітамінозу А — запалення очей, гіперкератоз, випадіння волосся, загальне виснаження організму. Вітамін А міститься у продуктах тваринного (печінка, вершкове масло, рибачий жир, ячний жовток) і рослинного походження (морква). Добова потреба — 2,5 мг.

*Вітамін D (кальциферол, антирахітичний вітамін).* Хімічна структура: вітамін D<sub>2</sub> — ергокальциферол (похідний ергостерину), вітамін D<sub>3</sub> — холекальциферол, що утворюється у шкірі під дією УФ-променів з 7-дегідрохолестерину.



Вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол)



Вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол)

Біологічна дія: вітамін D<sub>3</sub> не має біологічної активності. З вітаміну D<sub>3</sub> утворюється біологічно активна речовина кальцитріол. Спочатку в печінці кальціол гідроксилується до кальцидіолу (25-гідроксихолекальциферол), а потім у нирках кальцидіол гідроксилується до кальцитріолу (1,25-дигідроксихолекальциферол). Специфічні гідроксилази, які каталізують ці реакції, активуються паратгормоном. Органи-мішені кальцитріолу — тканини кишечника і кістки. У тонкому кишечнику кальцитріол стимулює синтез Са-зв'язувального білка, що сприяє всмоктуванню кальцію в кишечнику. Встановлено, що 1,25-кальцитріол сприяє резорбції кісткової тканини і поповненню Са в крові, тобто є синергістом паратгормону. На відміну від нього, 24,25-кальцитріол бере участь в остеогенезі та ремоделюванні

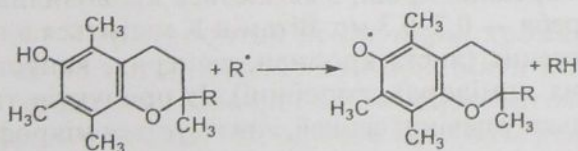


кісткової тканини, тобто сприяє переходу Ca із крові у кістки і є синергістом кальцитоніну. Вітамін D<sub>3</sub> сприяє реабсорбції Ca в нирках, підвищуючи його концентрацію в крові.

Гіповітаміноз у дітей — рахіт. У крові знижується вміст кальцію і фосфору в результаті послаблення всмоктування кальцію та фосфору в кишечнику і зниження реабсорбції фосфору в нирках. Це призводить до демінералізації кісток. Процес починається з розм'якшення і стоншення кісток черепа («пергаментний череп»), розростання й ущільнення сполучної тканини в місцях прикріплення ребер («рахітичні чотки») і деформації кісток кінцівок («шаблеподібні ноги»). Внаслідок зменшення у кістках мінеральних речовин і відносного збільшення органічних речовин кістки стають пористими, розвивається остеопороз. Кістки втрачають свою міцність, відбувається їхнє розм'якшення — остеомаліяція. При D-авітамінозі дорослих розвивається остеопороз внаслідок вимивання солей, фосфату кальцію. Це часто призводить до переломів.

При надлишковому споживанні великих доз вітаміну D можуть виникнути явища гіпервітамінозу. При цьому відбувається демінералізація кісток (внаслідок чого можуть виникнути переломи), підвищення концентрації кальцію в крові та сечі (гіперкальціємія, гіперкальціурія), надмірне відкладення кальцію в нирках, кровоносних судинах, серцевому м'язі, легенях, стінках кишечника й інших органів, що призводить до порушення функції цих органів. Добова потреба — 12–25 мкг.

*Вітамін E (токоферол, антистерильний, вітамін розмноження).*  
Хімічна структура: похідні токолу  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -токоферолі. Найбільш біологічно активний  $\alpha$ -токоферол.

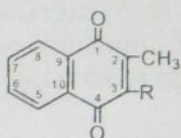


Біологічна дія  $\alpha$ -токоферолу полягає в здатності окиснюватися (віддавати електрони) з утворенням малоактивного вільного радикала, тобто вітамін E захищає організм (клітинні мембрани) від токсичної дії кисню. Завдяки гідрофобному радикалові, вітамін E має мембраностабілізуючу дію. Оскільки найбільш уразливими клітинами є статеві та клітини крові, то вітамін E сприяє розмноженню, зокрема заплідненню і розвитку плода, запобігає пероксидним змінам мембран мітохондрій, окисненню білків і ферментів, вітаміну A і каротинів, допомагає переходу фосфат-іонів у мітохондрії, збільшує окиснювальне фосфорилування, бере участь у синтезі коензиму Q, нуклеїнових кислот.

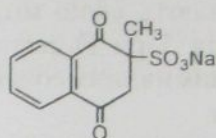
Гіповітаміноз вітаміну Е — порушення репродуктивної функції, лущення шкіри, м'язова слабкість, атрофія м'язів. Внаслідок посилення перекисного окиснення ліпідів ушкоджуються лізосомальні мембрани і вивільнені гідролази руйнують клітину.

Надмірне споживання продуктів, багатих на токоферол, призводить до посилення вільнорадикального окиснення, руйнування плазматичних і субклітинних мембран, тобто токоферол із антиоксиданта перетворюється у прооксидант. Добова потреба — 10–20 мг. Вітамін Е міститься в оліях, салі.

*Вітамін К (філохінон, антигеморагічний, вітамін коагуляції).*  
Хімічна структура: похідні 2-метил-1,4-нафтохінону вітаміни К<sub>1</sub> і К<sub>2</sub>.



2-Метил-1,4-нафтохінон



Вікасол

Аналог вітаміну К, розчинний у воді, — вікасол.

Біологічна дія: вітамін К необхідний для утворення білків, що беруть участь у згортанні крові (II, VII, IX, X). Каталізує карбоксилювання залишку глутамату в протромбіні в залишок  $\gamma$ -карбоксиглутамату — фермент глутаматкарбоксилаза. Вітамін К як кофермент  $\gamma$ -карбоксилювання білкових факторів коагуляції підвищує їхню спорідненість до іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , які необхідні для зв'язку з фосфоліпідами мембран і запуску каскаду коагуляції.

Гіповітаміноз — затримка перетворення протромбіну в тромбін і вповільнення згортання крові, з'являються крововиливи.

Добова потреба — 0,2–0,3 мг. Вітамін К міститься в продуктах рослинного походження (листя кропиви, люцерни, капусти, шпинату, у кабаках, зелених помідорах, горобині). Із продуктів тваринного походження — тільки у печінці свиней, синтезується мікрофлорою кишечника.

## Глава 17. БІОХІМІЯ ТА ПАТОБІОХІМІЯ КРОВІ \_\_\_\_\_

### 17.1. Біохімічний склад крові в нормі та при патології. Білки гострої фази запалення, ферменти плазми крові

Кров є внутрішнім середовищем організму, що забезпечує взаємозв'язок органів і тканин організму й організму з навколишнім середовищем (рис. 17.1–17.4).





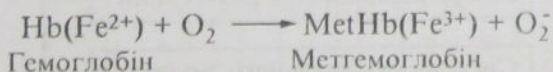
Рис. 17.1. Склад плазми крові



Рис. 17.2. Функції крові

### Біохімічні особливості клітин крові

**Еритроцити.** В еритроцитах немає ядра, хроматину й апарату трансляції, вони не здатні синтезувати нові білки й адаптуватися до змін факторів середовища. Еритроцити не мають мітохондрій, АТФ утворюється шляхом гліколізу. Продукція НАДФН<sub>2</sub> пентозофосфатним шляхом підтримує цілісність мембран еритроцитів, інактивуючи пероксили ліпідів мембран. Кисень та інші окисники окиснюють гемоглобін у метгемоглобін, в якому залізо тривалентне. Метгемоглобін не приєднує кисень і тому не може забезпечити дихання тканин.



**Лейкоцити.** Найчисленнішими є гранулоцити (поліморфонуклеарні лейкоцити): нейтрофіли, созинофіли, базофіли. До двох інших клітинних типів належать лімфоцити і моноцити. Нейтрофіли виявляють антимікробну дію, виконують одноразовий фагоцитоз, викидають у навколишнє середовище цитокіни, які залучають до фагоци-

тозу інші імунокомпетентні клітини крові. Нейтрофіли містять різноманітні протеази й антимікробні білки, лізоцим.

*Базофіли* беруть участь в алергічних реакціях; продукують медіатори алергічних реакцій — гістамін, серотонін, геларин — і викликають місцеву реакцію запалення.

*Еозинофіли* виділяють білки, цитокіни, які викликають запалення, беруть участь в алергічних реакціях, тому їх кількість підвищується при сенсibiliзації організму, здатні нагромаджувати й інактивувати гістамін.

*Моноцити* потрапляють у кров з кісткового мозку і циркулюють протягом 72 год, потім надходять у тканини і стають тканинними макрофагами. Моноцити здатні до багаторазового фагоцитозу і проявляють антимікробну активність подібно нейтрофілам.

*Лімфоцити* відіграють важливу роль у формуванні імунітету. Під загальною назвою «лімфоцити» зосереджена велика кількість різноманітних груп імунокомпетентних клітин. Функція лімфоцитів — продукція імуноглобулінів, тому особливістю їх є могутній апарат синтезу білків, активний гліколіз.

*Тромбоцити*. Приблизно 60–75 % виділених із кісткового мозку кров'яних пластинок знаходяться у крові, решта — у селезінці. Тромбоцити беруть участь у всіх фазах згортання крові. Плазма крові, позбавлена фібриногену, називається сироваткою крові. Головним складовим компонентом сухого залишку плазми крові є білки (див. рис. 17.3).

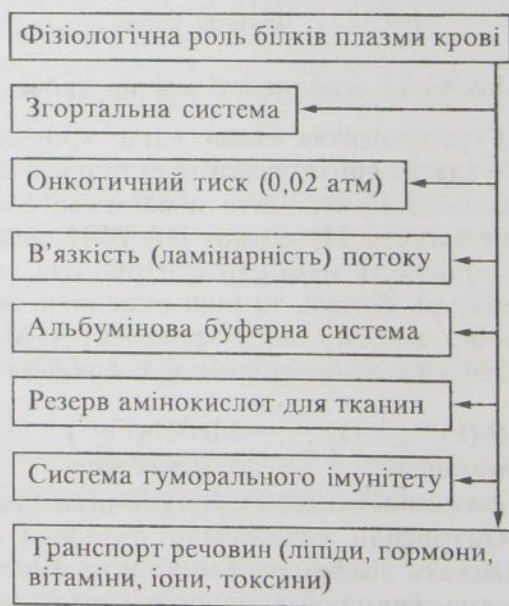


Рис. 17.3. Фізіологічна роль білків плазми крові



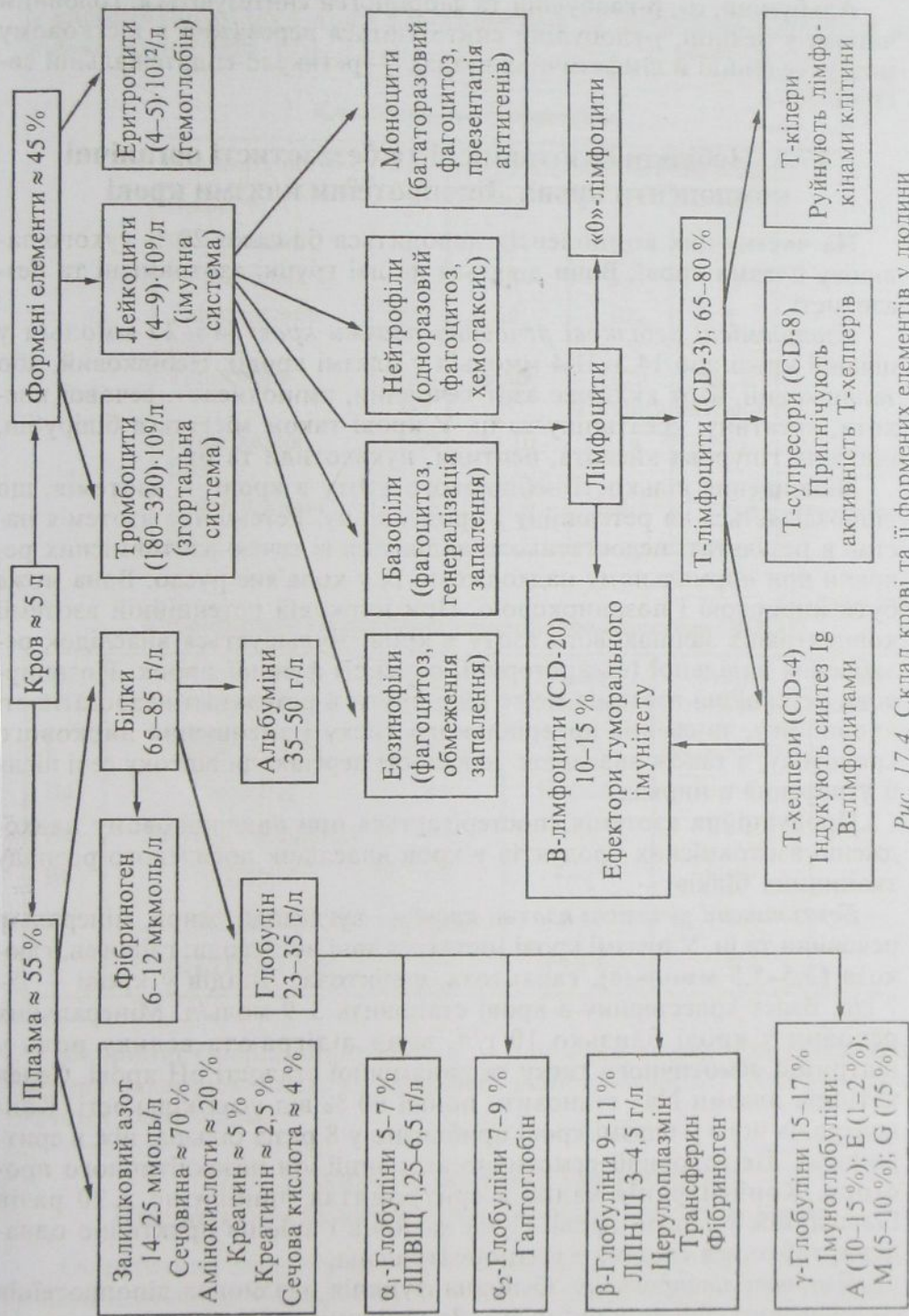


Рис. 17.4. Склад крові та її формених елементів у людини

Альбуміни,  $\alpha$ -,  $\beta$ -глобуліни та фібриноген синтезуються, головним чином, у печінці,  $\gamma$ -глобуліни синтезуються переважно в кістковому мозку, селезінці й лімфатичних вузлах — ретикуло-ендотеліальній системі.

## 17.2. Небілкові азотовмісні та безазотисті органічні компоненти крові. Ліпопротеїни плазми крові

На частку цих компонентів доводиться близько 20 % сухого залишку плазми крові. Вони діляться на дві групи: азотовмісні та безазотисті.

*Азотовмісні небілкові речовини плазми крові* (15–25 ммоль/л у цільній крові або 14,3–21,4 ммоль/л у плазмі крові). Небілковий, або залишковий, азот включає азот сечовини, амінокислот, сечової кислоти, креатину, креатиніну та ін. У крові також містяться білірубін, індикан, гіпурова кислота, пептиди, нуклеотиди та ін.

Підвищення кількості небілкового азоту в крові — азотемія, що підрозділяється на ретенційну і продукційну. Ретенційна азотемія настає в результаті недостатнього виділення із сечею азотовмісних речовин при нормальному надходженні їх у кров'яне русло. Вона може бути нирковою і позанирковою. При нирковій ретенційній азотемії концентрація залишкового азоту в крові збільшується внаслідок ослаблення видільної (екскреторної, очисної) функції нирок. Позаниркова ретенційна азотемія може виникнути в результаті недостатності кровообігу, зниження артеріального тиску і зменшення ниркового кровотоку, а також внаслідок наявності перешкоди відтоку сечі після її утворення в нирках.

Продукційна азотемія спостерігається при надлишковому надходженні азотовмісних продуктів у кров внаслідок посиленого розпаду тканинних білків.

*Безазотисті речовини плазми крові* — вуглеводи, жири, мінеральні речовини та ін. У плазмі крові містяться такі вуглеводи: глікоген, глюкоза (3,5–5,5 ммоль/л), галактоза, фруктоза. Ліпідів у крові — 5–7 г/л. Вміст холестерину в крові становить 3–9 ммоль/л. Мінеральних речовин у крові близько 10 г/л, вони відіграють велику роль у підтримці осмотичного тиску та динамічної сталості рН крові. Серед катіонів плазми  $\text{Na}^+$  становить понад 90 % від усієї кількості. Концентрація його у плазмі крові приблизно у 8 разів більша, ніж в еритроцитах. Це головний осмотично активний іон позаклітинного простору. Концентрація калію в еритроцитах приблизно в 20 разів більша, ніж у плазмі крові. Сума катіонів і аніонів практично однакова, тобто вся система електронейтральна.

*Плазмові ліпопротеїни.* Основна функція плазмових ліпопротеїнів — транспорт ліпідів у організмі. За хімічним складом, переміщенням



у електричному полі вони розрізняються за щільністю і діляться на кілька груп (табл. 17.1, 17.2).

**Класифікація ліпопротеїнів**

Таблиця 17.1

Характеристика	ХМ	ЛПДНЦ	ЛПНЦ	ЛПВЦ
Білок, %	2	10	25	50
Фосфоліпіди, %	5	15	25	30
Холестерол, %	5	15	40	15
Тріацилгліцерол, %	85	60	10	5
Транспорт	екзо-ТГ	ендо-ТГ	ХС в клітину	ХС із клітини
Відношення Б/Л	1 : 50	1 : 10	1 : 4	1 : 1
Вміст у крові, г/л	1-2,5	1-1,5	3-4,5	1,5-4

Таблиця 17.2

**Класифікація гіперліпопротеїнемій Фредрикксена (ВООЗ)**

Тип ГЛП	Рівень ліпопротеїнів	Холестерол	Тріацилгліцероли	Атерогенність	Частота, %
I	Хіломікрони	Норма	++++	Не доведена	< 1
IIa	ЛПНЦ	++	Норма	+++	10
IIb	ЛПНЦ і ЛПДНЦ	++	++	+++	40
III	ЛППЦ	++	+++	+++	< 1
IV	ЛПДНЦ	N або +	++	+	45
V	ЛПДНЦ і ХМ	++	++++	+	5

Вторинні гіперліпопротеїнемії — звичайне явище при таких хронічних захворюваннях, як цукровий діабет, нефрози, гепатити, хронічний алкоголізм.

### 17.3. Дихальна функція еритроцитів.

#### Кислотно-основний стан, буферні системи крові

Осмотичний тиск плазми крові становить 7,6–8,0 атм. Він обумовлений наявністю у плазмі крові іонів (в основному NaCl). Невелика частина осмотичного тиску (приблизно 0,02 атм) обумовлена білка-

ми плазми крові, переважно альбумінами, і називається *онкотичним тиском*. Незважаючи на малий вклад білків у формування осмотичного тиску, зменшення вмісту білків у крові (гіпопротеїнемія) призводить до набряків, що спостерігається при голодуванні, порушенні білоксинтезувальної функції печінки. Постійна величина осмотичного тиску підтримується процесами сечовиділення й потовиділення, тому що із сечею і потом виділяється основна маса води і солей.

Реакція крові людини слаболужна, її рН = 7,36. Межі фізіологічних коливань рН крові становлять 0,05–0,07 його значень. Динамічну сталість рН крові підтримують буферні системи: гемоглобінова (75 % усієї буферної ємності крові), білкова (15 %), гідрокарбонатна (7–10 %), фосфатна (1 %).

*Гемопротейни*. За біохімічними функціями гемопротейни діляться на неферментні (гемоглобін, міоглобін) і ферментні (цитохроми, каталаза, перодоксидаза).

*Гемоглобін* представляє більше 95 % усіх органічних речовин в еритроцитах і значно збільшує здатність крові переносити Оксиген. Гемоглобін — це з'єднання гему з білком глобіном, має третинні структури  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгів, четвертинну структуру. Молекулярна маса його 66 000–68 000. Гем є металопорфіриновим комплексом. Порфірин складається з чотирьох пірольних кілець, сполучених метиленовими містками. Комплекс протопорфірину IX з  $Fe^{2+}$  називається гемом, а з  $Fe^{3+}$  — геміном. Координаційне число заліза дорівнює шести. У гемі залізо зв'язане двома ковалентними зв'язками з атомами Нітрогену двох пірольних кілець і двома донорно-акцепторними зв'язками з атомами Нітрогену решти пірольних кілець. Із двох невикористаних координаційних зв'язків один витрачається на з'єднання з білком глобіном, а другий — на з'єднання з різними лігандами (фізіологічними — Оксиген, вода і чужорідними — діоксид вуглецю, ціанід). Оксид вуглецю має дуже високу спорідненість до гемоглобіну, приблизно у 300 разів вищу, ніж Оксиген, утворюючи карбоксигемоглобін. При дії на оксигемоглобін окисників утворюється метгемоглобін, в якому залізо тривалентне, він не здатний зв'язувати Оксиген.

Типи гемоглобіну утворюються на різних етапах розвитку, а аномальні — внаслідок порушень послідовності амінокислот у глобіні. Фізіологічні типи гемоглобіну відрізняються один від одного набором поліпептидних ланцюгів. Розрізняють такі фізіологічні типи гемоглобіну: примітивний гемоглобін HbP (Говер-1 і Говер-2); фетальний гемоглобін HbF (від лат. *fetus* — плід); гемоглобін дорослих HbA, HbA<sub>2</sub>, HbA<sub>3</sub> (від лат. *adultus* — дорослий).

Фетальний гемоглобін (HbF) складається з двох  $\alpha$ - і двох  $\gamma$ -ланцюгів; HbA складається з двох  $\alpha$ - і двох  $\beta$ -ланцюгів; HbA<sub>2</sub> — з двох  $\alpha$ - і двох  $\delta$ -ланцюгів. Протягом трьох-чотирьох місяців після народження відбувається різке зниження HbF до 1–2 % і заміна його на



HbA. У крові дорослої людини приблизно 95–96 % HbA; 2–3 % HbA<sub>2</sub>; 0,1–2 % HbF. Гемоглобіни HbA<sub>2</sub> і HbF характеризуються більшою спорідненістю до Оксигену, ніж HbA. Аномальних типів гемоглобіну знайдено більше ста. Вони розрізняються складом ланцюгів або заміною амінокислот у ланцюгах.

HbC — аномальний гемоглобін, у молекулі якого залишок глутамату в 6-му положенні β-ланцюга замінений на лізин. Еритроцити, які містять такий аномальний гемоглобін, схильні до гемолізу, що призводить до анемії.

HbM — існує група гемоглобінів, у поліпептидних ланцюгах яких гістидин, що бере участь у зв'язуванні заліза, замінений на іншу амінокислоту. У такому гемоглобіні атом заліза Fe<sup>3+</sup> не може відновлюватися метгемоглобінредуктазою до Fe<sup>2+</sup>. У зв'язку з цим в еритроцитах нагромаджується метгемоглобін (містить Fe<sup>3+</sup>). Така метгемоглобінемія найбільш виражена у гомозиготів, тому хворі гинуть в умовах тяжкої гіпоксії.

Патологічні стани, які розвиваються в результаті наявності у крові аномальних форм гемоглобіну зі зміненими кисневотранспортними властивостями, називаються *гемоглобінозами*. За механізмом виникнення молекулярного дефекту гемоглобінози поділяються на *гемоглобінопатії* і *таласемії*. Прикладом гемоглобінопатії є серпоподібно-клітинна анемія. При ній в β-ланцюгах глобіну глутамінова кислота у 6-му положенні від N-кінця замінена на валін. Такий гемоглобін називається HbS. У результаті цієї заміни HbS повільно піддається оксигенації й майже в 25 разів гірше розчиняється, ніж HbA, що приводить до зміни форми еритроцитів, які набувають форми серпа (звідси й назва). Порушується осмотична стійкість еритроцитів, що призводить до гемолізу.

Таласемії α- або β-типу — гемолітичні анемії, які розвиваються в результаті утворення аномальних форм гемоглобінів, у глобіновій частині яких відсутні α- або β-поліпептидні ланцюги.

HbA<sub>1c</sub> — глікозильований гемоглобін, який з'являється в еритроцитах у умовах некомпенсованого цукрового діабету.

Зв'язування Оксигену гемоглобіном відбувається в легенях, де парціальний тиск Оксигену досягає 100 мм рт. ст., і звільняється Оксиген у тканинах, де тиск його не перевищує 35 мм рт. ст. У капілярах альвеол вільний гемоглобін приєднує 4 молекули Оксигену і перетворюється в оксигемоглобін.

Гемоглобін переносить диоксид вуглецю, однак фіксація вуглекислого газу, на відміну від Оксигену, відбувається не на гемі, а на глобіні.



Основна кількість вуглекислого газу (близько 80 %) транспортується кров'ю у вигляді гідрокарбонатів, які утворюються в еритроцитах під дією карбоангідрази (рис. 17.5).

Капіляри  
легень

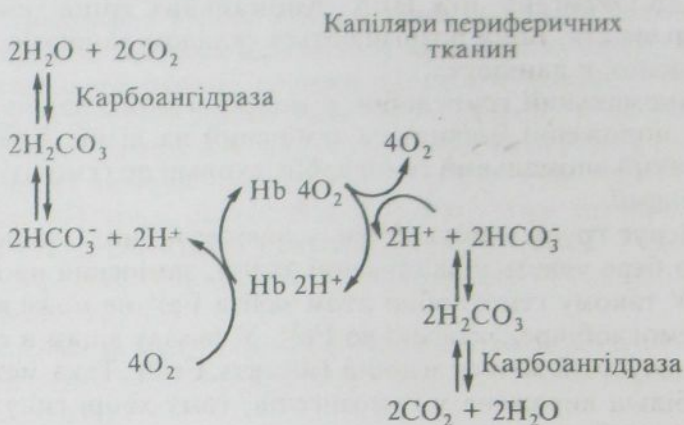
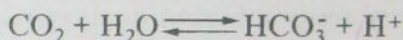


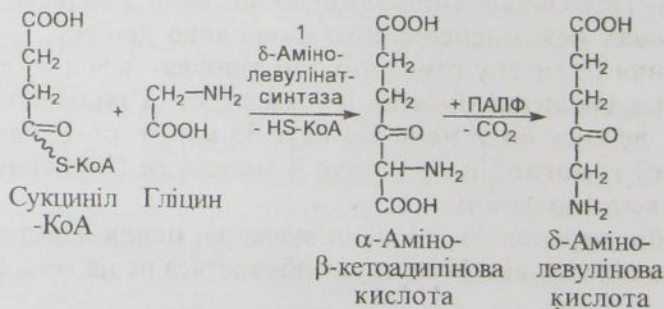
Рис. 17.5. Бікарбонатна і гемоглобінова буферні системи (ефект Бора)



Частина вуглекислого газу (близько 8–10 %) транспортується плазмою крові, розчиняючись у ній.

В еритроцитах міститься 2,3-дифосфогліцерат в еквімолярній концентрації до гемоглобіну, що знижує спорідненість гемоглобіну до оксигену, і тому гемоглобін легше віддає тканинам зв'язаний кисень.

Синтез пірольного комплексу в організмі відбувається із гліцину та сукциніл-КоА, які не лімітують синтез. Гліцин є джерелом усіх атомів Нітрогену і 8 з 34 атомів Карбону у тетрапірольному кільці. Інші атоми Карбону походять із сукциніл-КоА:



Позитивними ефекторами цього ПАЛФ-залежного ферменту є стероїдні гормони, а інгібується він гемом, що утворюється. Наступний етап — утворення пірольної сполуки — порфобіліногену за рахунок конденсації 2 молекул δ-амінолевулінової кислоти під дією порфобі-



ліногенсинтази. Надалі з 4 молекул порфобіліногену утвориться тетрапірольна сполука порфін, а потім протопорфін, який, приєднавши  $Fe^{2+}$ , перетворюється у гем (рис. 17.6).

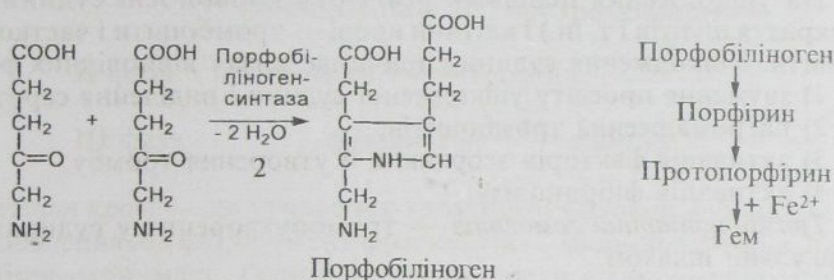


Рис. 17.6. Шлях біосинтезу гему

Приєднання заліза відбувається за участі гемсинтази, а джерелом заліза є феритин. У синтезі гему беруть участь вітамін  $B_{12}$ , фолієва кислота, ТПФ, ліпоева кислота, ПАЛФ та іони Купруму.

## 17.4. Згортальна, антизгортальна та фібринолітична системи крові

*Гемостаз* — збереження крові у кровоносному руслі, що перешкоджає крововиливам і відновлює кровотік у разі утворення тромба. Здійснюється гемостаз чотирма взаємодіючими між собою функціонально-структурними компонентами:

1. Стінками кровоносних судин (звуження кровоносних судин).
2. Клітинами крові (тромбоцити, еритроцити) — тромбоцитарна пробка, білий тромб. Еритроцитарний червоний тромб (судинно-тромбоцитарний гемостаз).
3. Ферментативною системою згортання, формування кров'яного згустка (коагуляційний гемостаз).
4. Ферментативною фібринолітичною системою — часткове або повне розчинення згустка.

У судинно-тромбоцитарному гемостазі провідну роль відіграють судинна стінка й тромбоцити, у коагуляційному — система згортання крові.

*Судинно-тромбоцитарний гемостаз* представлений ендотелієм, гладкою мускулатурою судин і тромбоцитами. Ендотелій контролює судинний тонус, клітини ендотелію підсилюють синтез речовин, що викликають розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки (оксиду азоту, простагліцину). При гострій гіпоксії або кровотечі клітини ендотелію стають причиною звуження судин як за рахунок зниження вмісту оксиду азоту, так і внаслідок посиленої продукції вазо-

констрикторів (ендотеліну-1, супероксиданіонів Оксигену, тромбоксану  $A_2$ ). При ушкодженні судини з ендотелію виділяються тканинні фактори згортання, які беруть участь у зовнішньому шляху згортання.

На ушкодження першими реагують кровоносні судини (спазм, відкриття шунтів і т. ін.) і клітини крові — тромбоцити і частково еритроцити. Ушкодження судини спричиняє низку відповідних реакцій:

- 1) звуження просвіту ушкодженої судини і виділення серотоніну;
- 2) нагромадження тромбоцитів;
- 3) активація факторів згортання й утворення тромбу;
- 4) активація фібринолізу.

*Тромбоцитарний гемостаз* — тромбоутворення у судинах мікроциркуляції шляхом:

— місцевої вазоконстрикції при дії серотоніну, адреналіну, тромбоксану  $A_2$ ;

— адгезії тромбоцитів до ушкодженого (оголеного) колагену ендотелію судин;

— утворення білого тромбу.

При контакті з колагеном тромбоцити змінюють форму із плоскої дискоїдної на мішкоподібну і здатні прикріплюватися до колагенових волокон (адгезія), при цьому із гранул тромбоцитів виходять активні речовини, стимулюючи подальше тромбоутворення, а сам тромбоцит через кілька годин гине. Тромбоцитарна пробка утворюється за 3–10 с, протягом 1–3 хв збільшується в розмірі й закриває просвіт судини внаслідок склеювання тромбоцитів у грудки (агрегація).

Стимулятори процесу адгезії:

— колаген, що служить центром зв'язування для тромбоцитів;

— АДФ (джерела АДФ — тромбоцити, ушкоджені стінки судин);

— адреналін, серотонін, тромбін.

Надалі відбувається стиснення й ущільнення пробки або ретракція у присутності тромбостеніну (фактор 8) тромбоцитів. Процес агрегації регулюється:

1. Тромбоксаном  $A_2$ , який сприяє тромбоутворенню, є потужним судинозвужувальним засобом.

2. Простациклін сприяє дезагрегації тромбоцитів, фібринолізу. Особливе значення має співвідношення тромбоксану  $A_2$  і простацикліну  $PGI_2$  ( $TXA_2/PGI_2$ ).

3. Речовиною, що зупиняє агрегацію тромбоцитів, є плазмовий антитромбін.

Історично склалася така схема:

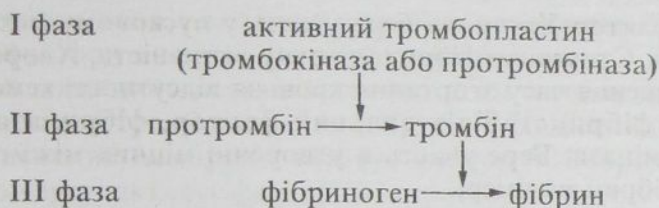
1) процес згортання — багатоступінчастий, ферментативний;

2) більшість факторів згортання — проферменти, які активуються обмеженим протеолізом;

3) процес згортання — автокаталітичний, продукція невеликої кількості фактора веде до активації системи, що забезпечує його нагромадження;



4) більшість білкових факторів згортання й антизгортання синтезуються у печінці.



*Згортання крові* — це утворення тромбіном волокон фібрину шляхом відщеплення від фібриногену фрагментів — фібринопептидів, після чого фібрин-мономери з'єднуються у ланцюги «фібрин-полімера» з утворенням тривимірних ґрат, у які включаються тромбоцити та інші формені елементи крові. Завдяки фібронектину фібриновий тромб прикріплюється до матриксу на ділянці ушкодження судини.

*Стабілізація гелю.* Фермент трансглутаміназа сприяє стабілізації гелю. Через деякий час за допомогою фактора 8 (тромбостеніну) відбувається ретракція згустка шляхом скорочення ниток фібрину й витиснення зі згустка формених елементів.

### Плазмові фактори, що беруть участь у згортанні крові

I — фібриноген. Складається з 3 пар неіdentичних поліпептидних ланцюгів, зв'язаних дисульфідними зв'язками. Синтезується у печінці.

II — протромбін. Глікопротеїн, що містить до 14 % вуглеводів. Зв'язує 10–12 іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . Синтезується у печінці за участі вітаміну К.

III — тканинний тромбопластин, фосфоліпопротеїновий фрагмент ушкоджених клітинних мембран, з'являється завжди в активній формі.

IV — іони кальцію беруть участь в активації факторів II; III; VII; X, хелатні сполуки Ca із цитратом або оксалатом не беруть участі у процесі згортання.

V — проакцелерин. Глобулінова фракція крові, синтезується у печінці.

$\text{V}^1$  — акцелерин, активує фактор Ха за алостеричним механізмом.

VII — проконвертин (VIIa конвертин). Синтезується у печінці за участі вітаміну К, бере участь у зовнішньому шляху згортання.

VIII — антигемофільний глобулін А, попередник VIII<sup>1</sup>, активує IXa за алостеричним механізмом (гемофілія А).

IX — антигемофільний глобулін В (фактор Кристмаса). Плазмовий компонент тромбопластину. При дефіциті фактора В виникає гемофілія В.

X — протромбіназа, фактор Стюарта — Прауера, належить до  $\alpha$ -глобулінової фракції, синтезується у печінці за участі вітаміну К.

XI — плазмовий попередник тромбопластину, фактор Розенталя.

Антигемофільний фактор, недостатність якого є причиною гемофільії С.

XII — фактор Хагемана бере участь у пусковому механізмі згортання крові. Стимулює фібринолітичну активність. Хвороба Хагемана — збільшення часу згортання крові за відсутності геморагій.

XIII — фібринстабілізуювальний фактор, фібриназа плазмова, трансглутаміназа. Бере участь в утворенні міцних міжмолекулярних зв'язків у фібрин-полімері.

### Тромбоцитарні фактори згортання крові

Фактор 1. Адсорбований на поверхні тромбоцитів проакцелерин.

Фактор 3. Фосфоліпідний компонент, що прискорює активацію і взаємодію плазмових факторів.

Фактор 4. Антигепариновий фактор, бере участь в агрегації тромбоцитів, гальмує антитромбінову й антитромбопластинову дію гепарину.

Фактор 8. Бере участь у ретракції фібрину (тромбостенін).

Є два шляхи згортання крові, шляхи активації: зовнішній і внутрішній (рис. 17.7).

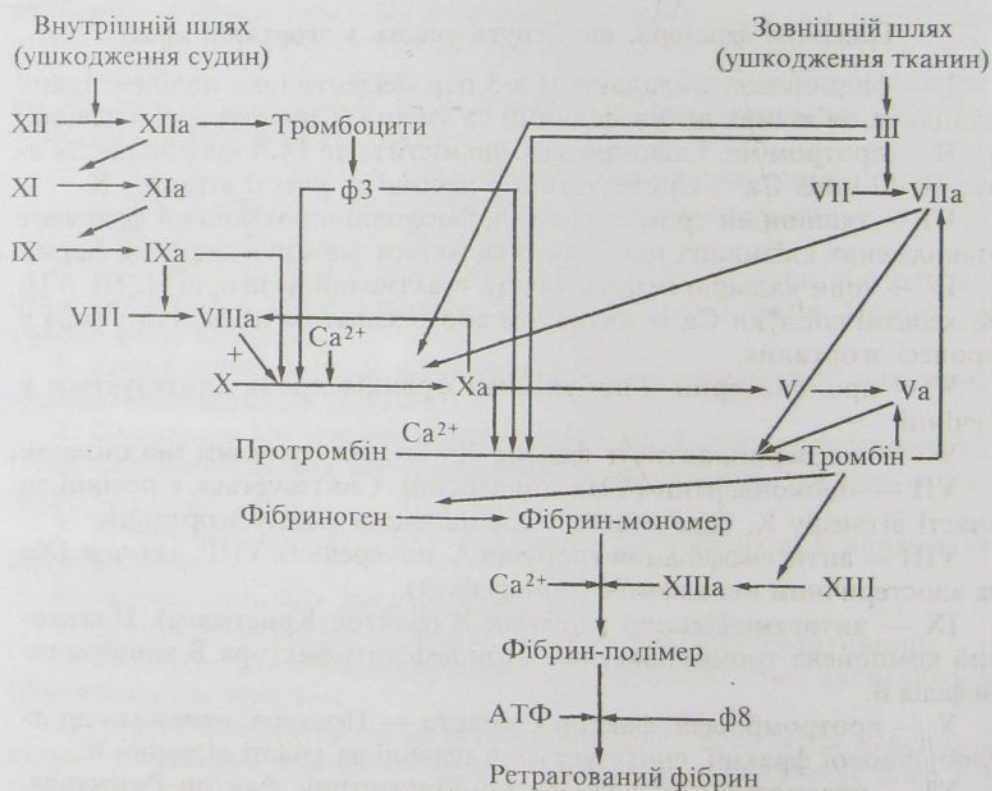


Рис. 17.7. Система згортання крові



*Зовнішній шлях.* Первинна реакція індукується фактором, що присутній у міжклітинній рідині. Утворюється тканинний тромбoplastин, який проникає у кров і включає механізм згортання. Внутрішній шлях — усі фактори присутні у крові, що рухається.

Зовнішній шлях запускається надходженням з ушкодженої стінки судини тканинного тромбoplastину (III), що є фосфоліпідними уламками плазматичних мембран і активує фактор VII (проконвертин), який, у свою чергу, активує фактор X і перетворює його у фактор Xa. Фактор Xa забезпечує перетворення протромбіну (II) у тромбін (IIa), що прискорює перетворення фібриногену (I) у фібрин (Ia). Час — 10–12 с завдяки позитивним зворотним зв'язкам.

*Внутрішній шлях* починається з активації фактора XII (фактора Хагемана) внаслідок контакту зі зміненими клітинними мембранами, позбавленою ендотелію стінкою судини, під впливом гормонів, дією хімічних речовин. Активований фактор XIIa разом із калікреїном і кініном перетворюють фактор XI (фактор Розенталя, попередник плазмового тромбoplastину) в активну форму — фактор XIa, що активує Кристмас-фактор IX (антигемофільний глобулін B); той, у свою чергу, активує фактор VIII (антигемофільний глобулін A) і разом з ними — фактор X (фактор Стюарта — Прауера), що приводить до формування протромбіназної активності. А далі — утворення тромбіну, фібрину.

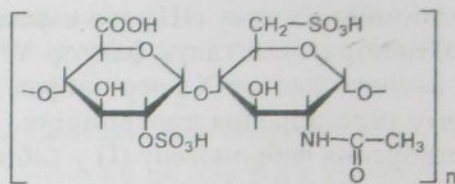
Починаючи з активації фактора X, обидва шляхи мають однаковий розвиток (фаза II і III). При гемофіліях (дефіциті фактора VIII або IX) зовнішній шлях неушкоджений, однак гемостаз порушений. Хворі зі спадковим дефіцитом фактора VII мають неушкодженою внутрішню систему, проте в них відзначаються геморагії.

Карбоксилювання факторів коагуляції збільшує їхню спорідненість до іонів  $Ca^{2+}$ , які необхідні для зв'язування білків з фосфоліпідами мембран. Таким чином, II, VII, IX і X є тими чотирма факторами згортання крові, синтез яких здійснюється під впливом і залежно від вітаміну K. При дефіциті вітаміну K або за наявності його антагоністів вони практично неактивні. Препарати кумарину інгібують відновлення хінонових похідних вітаміну K у активні гідрохінонові форми.

У процесі утворення гемостатичного тромбу розповсюдження тромбоутворення не відбувається, тому що цьому перешкоджають антикоагулянтний потенціал й активація фібринолітичної системи крові. Тучні клітини секретують гепарин, а клітини ендотелію продукують гепариноподібні глікозаміноглікани, тканинний активатор плазміногену й антиагрегаційні простагландини. Фіксація та нейтралізація тромбіну антитромбіном здійснюється повільно (кілька хвилин) за такою схемою:

1. Антитромбін III + гепарин → антитромбін III-гепарин.
2. Антитромбін III-гепарин + тромбін → антитромбін III-тромбін + гепарин.

### Фрагмент гепарину



Залишок D-глюкуро-нат-сульфату      Залишок N-ацетилгалактозамін-6-сульфату

Фактори протизгортальної системи синтезуються в печінці. Майже усі фактори згортання крові мають своїх антагоністів (антиконвертин, антиакцелерин та ін.).

*α<sub>2</sub>-Макроглобулін.* На його частку припадає 25 % усієї антитромбінової активності. У ньому є ділянки — субстрати для протеїназ, вони приєднуються, змінюється конформація і α<sub>2</sub>-макроглобулін захоплює фермент (капкан).

Багато факторів згортання крові характеризуються антикоагуляційною активністю. Так, фібрин адсорбує й інактивує майже весь тромбін. Його називають антитромбін I.

*Фібриноліз.* Ретрагований згусток під впливом плазміну розсмоктується з утворенням розчинних пептидів. Тканинні активатори плазміногену в найбільших кількостях містяться у легенях, матці, передміхуровій залозі. У кров'яному руслі може виникнути гострий фібриноліз.

### Протизгортальна система крові

1. Інгібітори факторів згортання (антитромбопластини, антитромбіни, антиакцелерин, антиконвертин тощо).
2. Гепарин, зв'язуючись із антитромбіном III, надає йому здатності інгібувати серинові протеази.
3. Антивітаміни К.
4. Фібринолітична система (активація плазміну).

Фібринолітична система, як і згортальна, має два механізми активації — внутрішній, здійснюваний ферментними системами самої крові, і зовнішній, здійснюваний тканинними активаторами (рис. 17.8). Отже, система гемостазу включає згортання крові, антикоагулянтну систему і фібриноліз.



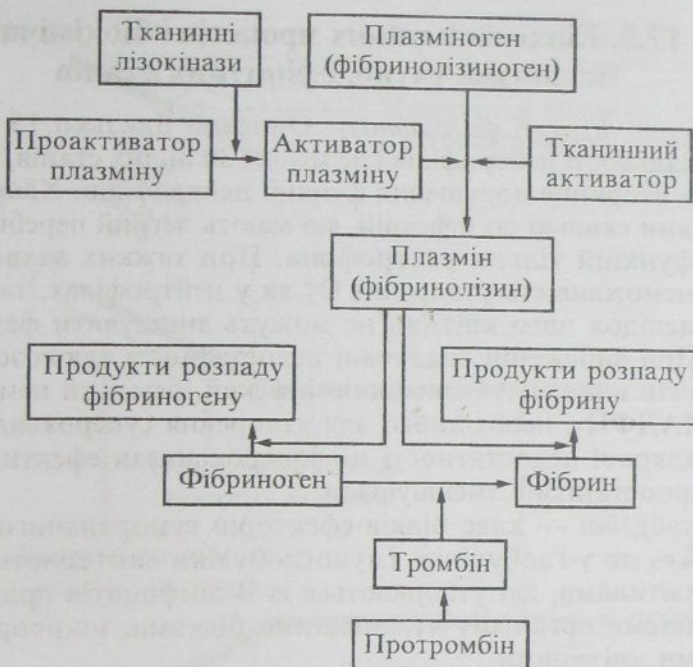


Рис. 17.8. Схема фібринолізу

*Уроджені порушення згортання крові.* Гемофілія А передається за рецесивним типом, зчепленим із Х-хромосою. Локалізований у Х-хромосомі ген гемофілії рецесивний, тому жінки — кондуктори цього захворювання — мають нормальну другу Х-хромосому, як правило, не страждають на кровотечі, але активність VIII фактора знижена (при низьких цифрах можуть спостерігатися кровотечі при травмах, операціях, під час пологів).

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром) — складний патологічний процес, що призводить до блокади циркуляції, розвитку геморагій, гіпоксії тканин, тканинного ацидозу, глибокого порушення функції органів. Це набуте захворювання визначає перехід від локалізованих, адаптивних і компенсаторних процесів згортання до ушкоджувальних відповідей. Синдром неспецифічний і універсальний, може виникнути при різних патологічних процесах. Спочатку кров повсюдно згортається, блокує пухкими масами фібрину й агрегатами клітин крові судинну сітку, а потім, вичерпавши коагуляційний потенціал, втрачає здатність до згортання, що призводить до неконтрольованих кровотеч.

## 17.5. Біохімія імунних процесів і біохімічні механізми імунодефіцитних станів

*Порушення функції фагоцитозу.* Описано близько 15 первинних дефектів діяльності нейтрофілів і не менше 30 інших станів, в яких простежується вторинне порушення функції нейтрофілів. Хворі з такими порушеннями схильні до інфекцій, які мають легкий перебіг у разі порушення функцій тільки нейтрофілів. При тяжких захворюваннях фіксують неможливість утворення  $O_2^-$  як у нейтрофілах, так і в моноцитах, внаслідок чого клітини не можуть знищувати фагоцитовані бактерії. При вираженій спадковій недостатності глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази виникають множинні інфекції, оскільки неможливе утворення НАДФН<sub>2</sub>, необхідного для утворення супероксиданіона  $O_2^-$ . У разі спадкової недостатності мієлопероксидази ефективність знищення мікроорганізмів зменшується.

*Імуноглобуліни* — клас білків-ефекторів гуморального імунітету, які належать до  $\gamma$ -глобулінів. Імуноглобуліни синтезуються плазматичними клітинами, які утворюються із В-лімфоцитів при стимуляції імунної системи організму чужорідними білками, мікроорганізмами, пухлинними клітинами.

За хімічною будовою імуноглобуліни — глікопротеїни, що складаються із двох важких Н-ланцюгів (англ. *heavy* — важкий) і двох легких L-ланцюгів (англ. *light* — легкий), з'єднаних між собою дисульфідними містками (рис. 17.9). У кожному ланцюгу є окремі ділянки (домени):

а) константні (С-домени) — характеризуються сталим складом у різних класах імуноглобулінів і розташовані з С-кінця;

б) варіабельні (V-домени) — розташовані з N-кінця, характеризуються гіперваріабельністю амінокислотного складу і формують активний центр імуноглобуліну, комплементарний тому чи іншому антигену.

Залежно від типу Н-ланцюга розрізняють 5 класів імуноглобулінів (IgA; IgD; IgE; IgG; IgM); IgD та IgE є мінорними у сироватці крові.

IgM становлять 5–10 % від загальної кількості Ig у крові, з'являються першими після потрапляння антигену (АГ). Зниження їх свідчить про недостатність гуморального імунітету.

IgG становлять близько 75 % від загальної кількості Ig у сироватці крові. З'являються після потрапляння АГ пізно — на 5-ту добу, але при повторній імунній відповіді синтезуються одразу. Вони активують комплемент, сприяють утворенню імунних комплексів, нейтралізують токсини, викликають хемотаксис лейкоцитів, беруть участь в алергічних реакціях негайного типу.

IgA становлять 10–15 % від усіх імуноглобулінів крові і містяться в найбільшій кількості у секретах слизових оболонок. Остаточне збирання відбувається у залозистих клітинах епітелію дихальної та травної систем. IgA є антитілами біологічних рідин, перешкоджають при-



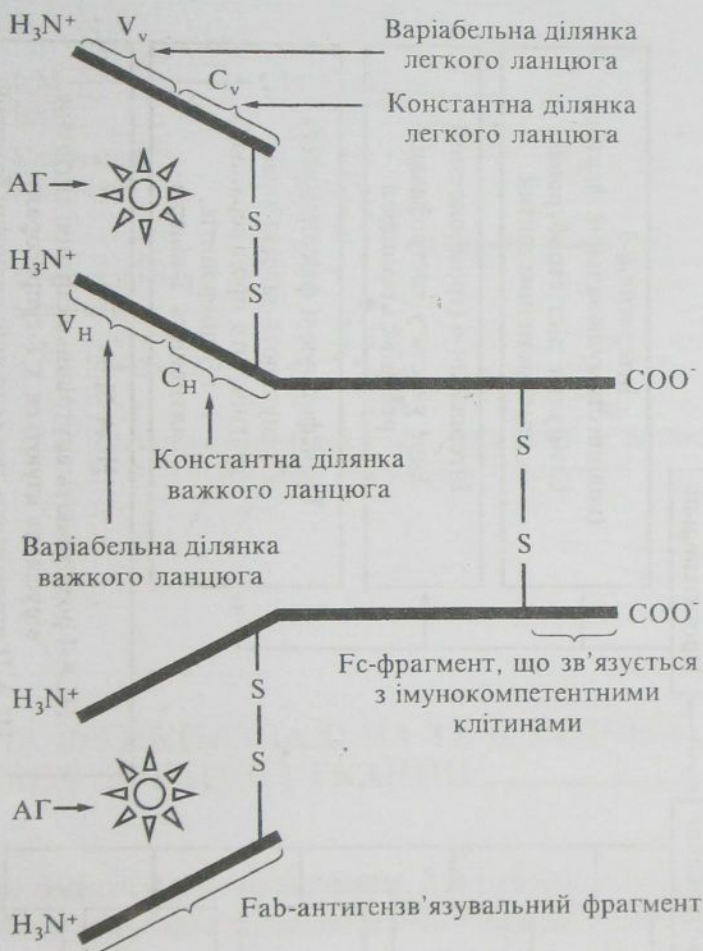


Рис. 17.9. Будова молекули імуноглобуліну

кріпленню мікроорганізмів до клітин епітелію і проникненню їх через слизові оболонки. При запальних захворюваннях на слизових оболонках підвищується вміст IgA.

IgE містяться у крові в дуже малих кількостях, нагромаджуються в тканинах слизових оболонок і шкіри, прикріплюючись до мембран тучних клітин, базофілів, еозинофілів. При з'єднанні IgE з АГ вивільнюються БАР і розвивається гіперчутливість негайного типу із залученням IgG, комплементу, формених елементів. IgE відіграє роль другої лінії захисту слизових оболонок після IgA. Підвищення у крові IgE може виникати при вірусному гепатиті, алергічних захворюваннях.

Компонентами імунної системи є цитокіни (лімфокіни), що продукуються імунокомпетентними клітинами (рис. 17.10).

Комплемент — це ферментна система, яка лізує чужорідні клітини після їхньої взаємодії зі специфічними антитілами (рис. 17.11).

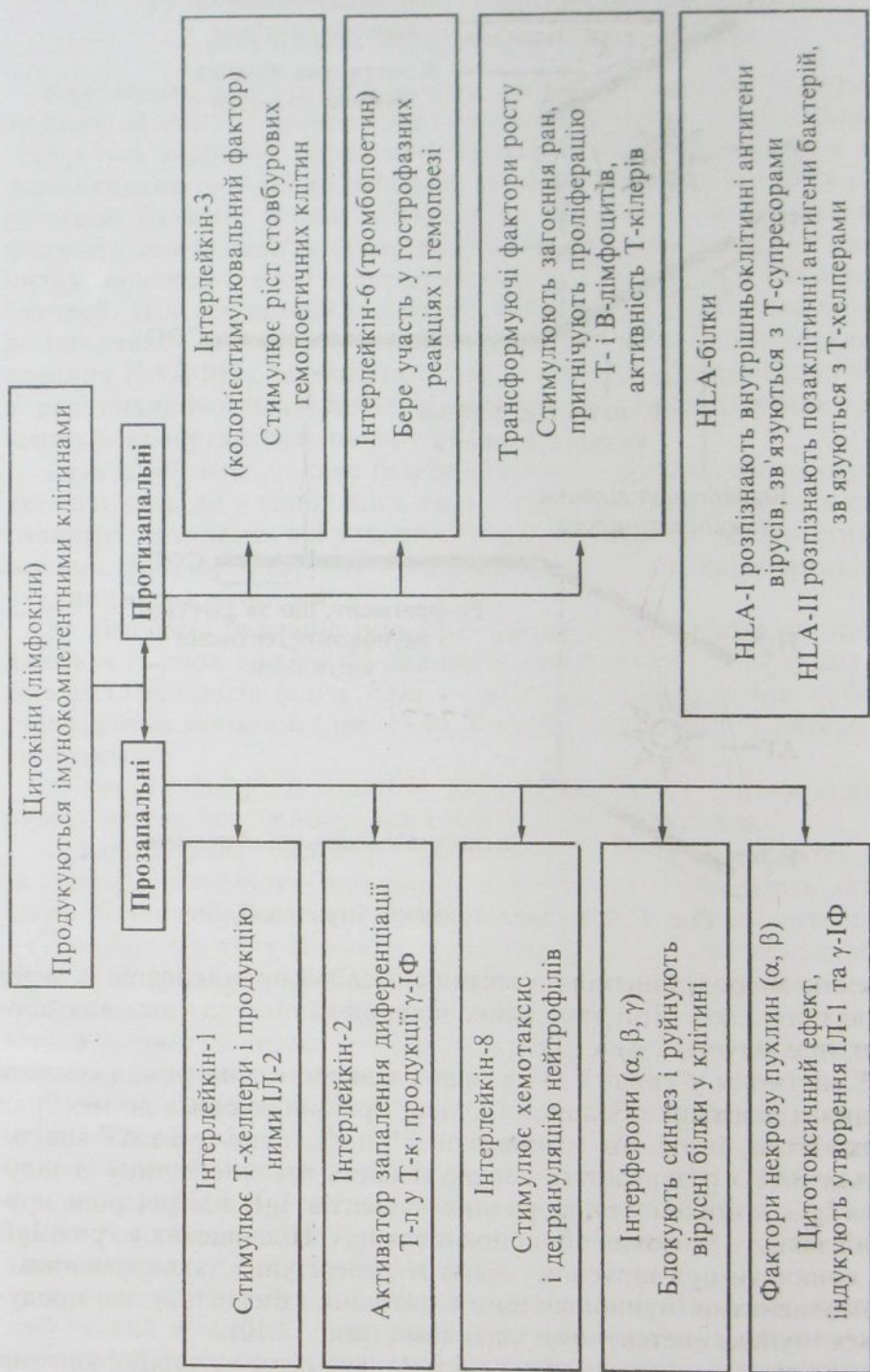


Рис. 17.10. Компоненти імунної системи



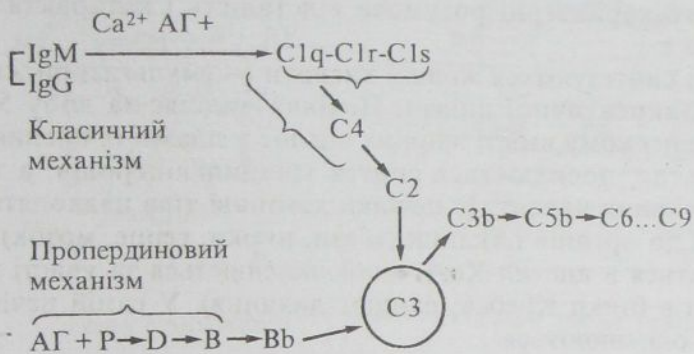


Рис. 17.11. Механізми активації комплементу: АГ — антиген; Р, D, В — білки; Vb — активований фактор В

## Глава 18. ФУНКЦІОНАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ ОРГАНІВ І ТКАНИН

### 18.1. Біохімічні функції печінки. Метаболізм порфіринів: обмін жовчних пігментів, біохімія жовтяниць

Печінка — найбільший орган в організмі людини і тварин. Функції печінки: метаболічна, депонуюча, бар'єрна, екскреторна, гомеостатична.

*Роль печінки в метаболізмі вуглеводів, ліпідів і білків.* Печінка поглинає велику кількість глюкози, перетворюючи її на глікоген (запас енергетичного матеріалу), підтримує рівень глюкози у крові, розщеплює глікоген і здійснює глюконеогенез. При недостатньому енергозабезпеченні у печінці пришвидчуються процеси розпаду жирних кислот, що супроводжуються інтенсифікацією кетогенезу (утворення ацетоацетату, β-гідроксибутирату, ацетону). Фруктоза і галактоза, що надходять до печінки, фосфорилуються за допомогою специфічних ферментів фруктокінази та галактокінази. Велика частина галактозо-1-фосфату у печінці перетворюється в глюкозо-1-фосфат під дією гексозо-1-фосфат-уридилтрансферази. Спадкова втрата гексозо-1-фосфат-уридилтрансферази призводить до галактоземії — захворюван-

ня, для якого характерні розумова відсталість і катаракта кришталика.

У печінці синтезуються жовчні кислоти — емульгатори жиру й активатори панкреатичної ліпази. Печінка виділяє за добу 500–700 г жовчі. При високому вмісті жирних кислот у плазмі їх поглинання печінкою зростає, посилюється синтез тріацилгліцеролів, а також β-окиснення жирних кислот. Із печінки кетонів тіла надходять зі струменем крові до органів і тканин (м'язи, нирки, серце, мозок), де вони перетворюються в ацетил-КоА, який окиснюється за участі відповідних ферментів (цикл Кребса, ланцюг дихання). У самій печінці кетонів тіла не окиснюються.

При надлишку глюкози жирні кислоти використовуються для синтезу тріацилгліцеролів і фосфоліпідів. У печінці відбувається інтенсивний розпад фосфоліпідів і їх синтез. Печінка відіграє важливу роль у регуляції обміну холестеролу. Речовина для синтезу холестеролу — ацетил-КоА. Швидкість синтезу холестеролу залежить від рівня постачання організму енергією. Надмірне утворення у гепатоцитах ацетил-КоА стимулює процеси ліпогенезу взагалі та синтезу холестеролу зокрема.

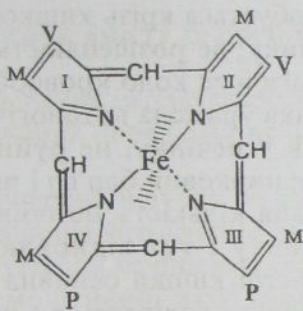
*Метаболізм холестеролу.* Ключовий фермент — холестерол-7-α-гідроксилаза, що локалізується в мембранах ендоплазматичного ретикулума гепатоцитів. Основні продукти перетворення холестеролу — холева і дезоксихолева кислоти, які в реакціях кон'югації перетворюються на гліко- і таурохолеву кислоти.

Значна роль гепатоцитів в утворенні транспортних форм ліпідів. У печінці нагромаджуються ліпідні компоненти ліпопротеїнів (жирні кислоти, моно-, ди- і тріацилгліцероли, холестерол, фосфоліпиди) і синтезуються їх білкові компоненти — апопротеїни, білки й амінокислоти.

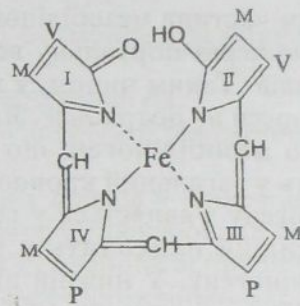
Печінка виконує центральну роль в обміні білків: синтез специфічних білків плазми; утворення сечовини та сечової кислоти; синтез холіну і креатину; трансамінування і дезамінування амінокислот. Висока швидкість цих процесів у гепатоцитах забезпечується чималою активністю глутаматдегідрогенази. Усі альбуміни плазми (13–18 г щодня), 75–90 % α-глобулінів і 50 % β-глобулінів синтезуються гепатоцитами. Лише γ-глобуліни продукуються не гепатоцитами, а системою макрофагів. У гепатоцитах синтезуються специфічні білки згортання крові: фібриноген, протромбін, проконвертин, проакцелерин.

*Розпад гемоглобіну (утворення жовчних пігментів)* відбувається в результаті руйнування еритроцитів, викликаного фізіологічними (старіння та загибель клітин) або патологічними (гемоліз) процесами. Органами, в яких відбувається руйнування еритроцитів і розпад гемоглобіну, є печінка, селезінка та кістковий мозок. Структура гему: радикали М — метил; V — вініл; P — пропіоніл.



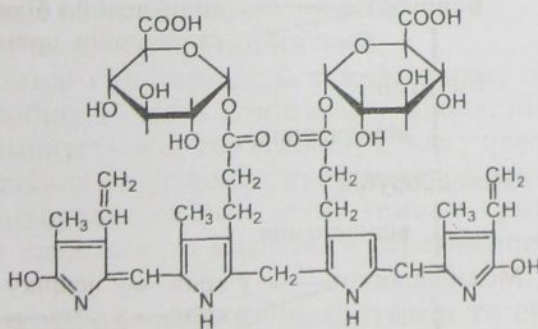


Гем у гемоглобіні



Гем у вердоглобіні

У зв'язку з частковим розкриттям порфіринового кільця відбувається окиснення  $Fe^{2+}$  у  $Fe^{3+}$ . Утворений вердоглобін розщеплюється на білок глобін і вердогематин. Останній, втрачаючи залізо, перетворюється в білівердин. Білівердин відновлюється білівердинредуктазою за участі НАДФН+ $H^+$  і перетворюється на токсичний нерозчинний білірубін. Білірубін утворює комплекси з білками крові (головним чином, альбумінами) і надходить у кров. Цей білірубін називають вільним, некон'югованим, або непрямим. Білірубін надходить у печінку, де піддається знешкодженню шляхом з'єднання з глюкуроновою кислотою (реакція кон'югації), що каталізує фермент УДФ-глюкуронілтрансфераза, утворюючи диглюкуронід білірубину, який добре розчинний у воді і дає пряму реакцію з діазореактивом Ерліха. У крові здорової людини відносно постійна кількість загального (прямого і непрямого) білірубину — 7–25 мкмоль/л, причому на частку непрямого білірубину припадає майже 75 %.



Диглюкуронід білірубину

Водорозчинний кон'югований білірубін надходить у жовч і виводиться з жовчю в тонку кишку. Тут під дією мікрофлори від нього відщеплюється глюкуронова кислота і відбувається його відновлення з послідовним утворенням мезобілірубину і мезобіліногену. З тон-

кої кишки частина мезобіліногену резорбується крізь кишкову стінку, потрапляє через порталну вену у печінку, де розщеплюється до ді- і трипіролів. Таким чином, у нормі в загальне коло кровообігу і сечу мезобіліноген не потрапляє. Якщо печінка уражена патологічним процесом, то мезобіліноген, що потрапив у печінку, не руйнується, а надходить у загальний кровообіг, долає нирковий бар'єр і під назвою уробіліногену з'являється у сечі. Основна кількість мезобіліногену з тонкої кишки надходить у товсту кишку і тут відновлюється до стеркобіліногену. У нижній ділянці товстої кишки основна кількість стеркобіліногену окиснюється у стеркобілін і виділяється з калом. Незначна частина стеркобіліногену всмоктується у кров і через гемороїдальні вени і нижню порожнисту вену потрапляє до нирок, а потім у сечу. Оскільки у сечі, крім стеркобіліногену, може міститися мезобіліноген, їх сумарно називають уробілінові тіла (рис. 18.1).

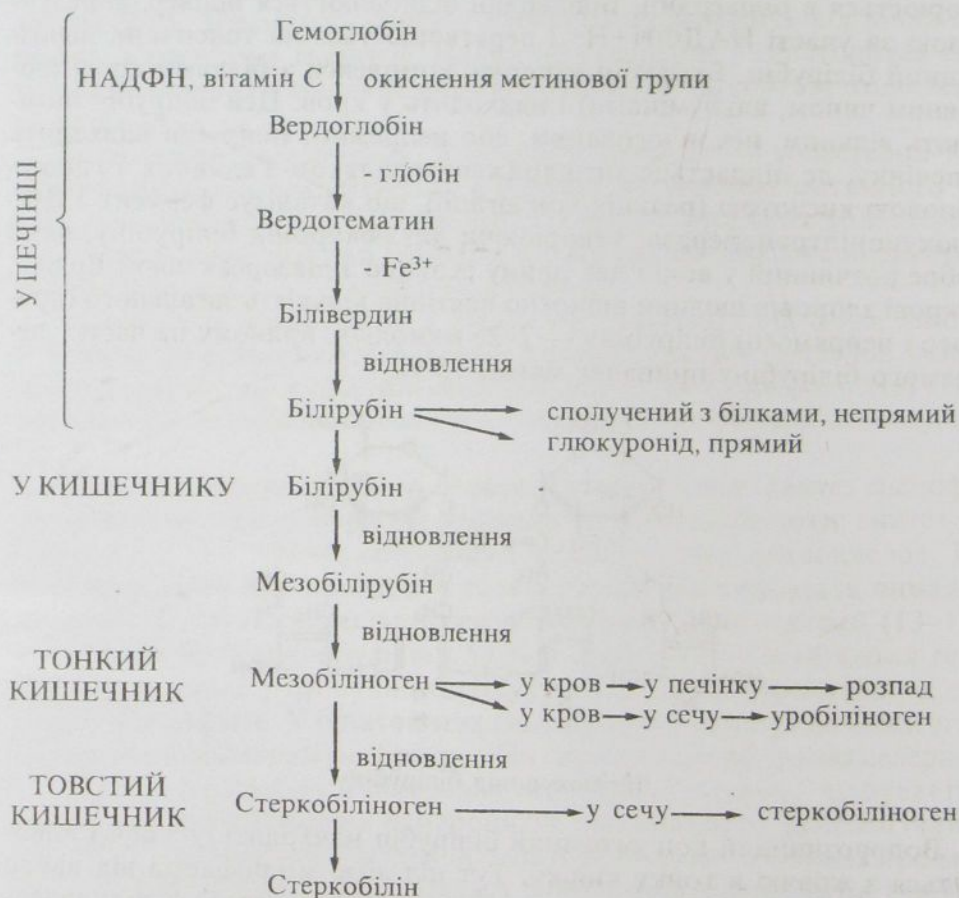


Рис. 18.1. Розпад гемоглобіну в тканинах



Збільшення вмісту білірубину в крові обумовлюється такими причинами:

1. Збільшення інтенсивності гемолізу еритроцитів.
  2. Ураження паренхіми печінки з порушенням її білірубінвідільної функції.
  3. Порушення відтоку жовчі з жовчних шляхів у кишечник.
  4. Випадання ферментної ланки біосинтезу глюкуронідів білірубину.
  5. Порушення печінкової секреції кон'югованого білірубину в жовч.
- Для гемолітичної жовтяниці характерні такі клініко-лабораторні показники:

- у крові рівень непрямого білірубину підвищений;
- у сечі білірубін відсутній;
- у сечі позитивна реакція на уробілінові тіла;
- у калі стеркобілін підвищений;
- збільшення розмірів селезінки.

При obturaційній (механічній) жовтяниці:

- загальна кількість білірубину в крові підвищена (за рахунок прямого);
- у сечі високий рівень білірубину;
- у сечі проба на уробілінові тіла негативна;
- стеркобілін у калі відсутній;
- свербіння шкіри.

При паренхіматозній жовтяниці, що виникає при вірусному ураженні печінки, цирозах печінки, дії токсичних речовин, відзначається:

- підвищення в крові концентрації прямого та непрямого білірубину за рахунок переважно прямого;
- у сечі рівень білірубину високий;
- у сечі реакція на уробілінові тіла позитивна;
- у калі вміст стеркобіліну понижений.

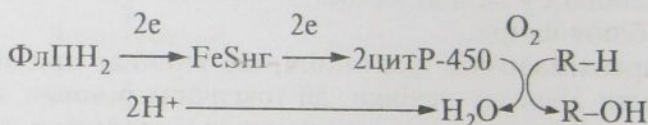
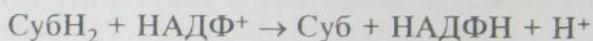
У немовлят іноді спостерігається жовтяниця, оскільки значна кількість гемоглобіну F, який домінував у плода, після народження розпадається і заміщується на гемоглобін A. Але у немовлят може бути жовтяниця, викликана резус-конфліктом матері й плода, у результаті чого у дитини відбувається посилений гемоліз еритроцитів. У подібних випадках вдаються до масивного переливання крові.

## **18.2. Біотрансформація ксенобіотиків та ендогенних токсинів у печінці: мікросомальне окиснення, цитохром P-450**

У печінці існує кілька шляхів біотрансформації ксенобіотиків й ендогенних токсинів: гідроксилювання (мікросомальне окиснення), біосинтез нетоксичних сполук (синтез сечовини), утворення парних сполук. У печінці протікають окисно-відновні реакції, у яких атоми Ок-

сигену включаються в молекулу субстрату з утворенням гідроксильної або карбоксильної групи. Каталізують ці реакції ферменти оксигенази, серед яких розрізняють діоксигенази, що містять два атоми Оксигену в молекулі органічного субстрату та монооксигенази, що каталізують реакції, в яких у молекулу органічного субстрату включається тільки один з атомів Оксигену, а другий атом Оксигену відновлюється до води. Оскільки в реакціях, що каталізують монооксигенази, відбувається утворення гідроксисполук, то процес називається гідроксилюванням, а ферменти — гідроксилазами.

Найпоширеніші складні монооксигеназні реакції, у яких бере участь цитохром P-450. Взаємодіє P-450 з Оксигеном і каталізує реакції гідроксилювання, у яких органічний субстрат R-H гідроксилюється до R-OH за рахунок одного з атомів Оксигену, а другий атом Оксигену відновлюється до H<sub>2</sub>O в результаті приєднання відновних еквівалентів від НАДФН+H<sup>+</sup>. Цей процес складається з кількох етапів, які можна представити у такий спосіб:



Гідроксилази потребують присутності відновного агента. Найчастіше для цього найбільш ефективна аскорбінова кислота, що служить для підтримки металовмісного каталізатора у відновленій формі. Гідроксилази беруть участь у процесі утворення гормонів кори надниркових залоз, адреналіну й норадреналіну, серотоніну, кальцитріолів, перетворенні проколагену у колаген (перехід проліну і лізину в оксипролін і оксилізін), 7-α-гідроксистерину, жовчних кислот, у гідроксилюванні лікарських речовин (наприклад, антибіотиків, аналгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів) і інших чужорідних для організму речовин, особливо якщо ці речовини порівняно погано розчинні у воді. У результаті гідроксилювання розчинність таких чужорідних речовин у воді підвищується, що сприяє їх детоксикації та виведенню з організму.

### 18.3. Сечоутворювальна функція нирок. Нормальні та патологічні компоненти сечі

В організмі існують механізми збереження сталості реакції крові та інших тканин і динамічної сталості вмісту органічних й неорганічних



речовин. Найголовніше місце посідає сечоутворення та виділення із сечею різноманітних кінцевих і шкідливих продуктів. Нирки беруть участь у регуляції водно-електролітного балансу, підтриманні кислотно-лужної рівноваги, осмотичного та кров'яного тиску, виведенні кінцевих продуктів азотистого обміну, тому витрачають багато енергії для виконання фізіологічних функцій, і в них активно перебігають аеробні окиснювальні процеси. Незважаючи на мізерну масу нирок (близько 300 г), вони використовують до 10 % поглинутого оксигену. Нирки беруть активну участь у синтезі креатину на етапі утворення гуанідинацетату з аргініну та гліцину. Головна структурно-функціональна одиниця ниркової паренхіми — нефрон. У нефроні відбуваються три процеси: клубочкова фільтрація, реабсорбція і секреція у канальцях. Внаслідок фільтрації крізь стінки капілярів із плазми крові в капсулу переходять усі речовини, крім білків. Цей безбілковий ультрафільтрат крові має назву *первинної сечі*. За добу у людини утворюється до 180 л первинної сечі. Ультрафільтрат потрапляє у звивисту частину проксимального канальця, де відбувається майже повна реабсорбція у кров тих органічних речовин, які ще можуть бути використані організмом (амінокислоти, глюкоза, креатин та ін.), води, солей (хлориду натрію). Зворотному всмоктуванню не підлягають майже 50 % сечовини, сечова кислота, креатинін, парні сполуки та деякі інші кінцеві продукти обміну. У дистальних канальцях нефрону відбувається секреція лугів, кислот, деяких пігментів, лікарських препаратів. Внаслідок реабсорбції та секреції з первинної сечі утворюється вторинна сеча. Важливим є визначення стану клубочкової фільтрації кліренсу — кількості крові у мілілітрах, яка звільняється від певних речовин за 1 хв при проходженні крові через нирки. Якщо речовина повністю реабсорбується (глюкоза), то кліренс дорівнює 0. Якщо речовина зовсім не реабсорбується, то кліренс дорівнює величині ультрафільтрату, тобто 125. Поява у сечі білка та формених елементів свідчить про порушення фільтраційної спроможності нирок, а поява глюкози та значної кількості амінокислот — про порушення реабсорбції. Значне зменшення клубочкової фільтрації, а також зниження артеріального тиску і ниркового кровотоку призводять до ретенційної азотемії.

Реабсорбція і секреція речовин регулюються ЦНС і гормонами. Реабсорбція води зростає під впливом вазопресину, який знижує осмотичний тиск у тканинах організму. Кількість реабсорбованого натрію залежить від загального рівня його в організмі і регулюється альдостероном, який посилює реабсорбцію натрію й екскрецію калію, під впливом альдостерону відбувається затримка води в організмі, з'являються набряки. На відміну від вазопресину, альдостерон підвищує осмотичний тиск. На екскрецію натрію впливає натрій-уретичний гормон (пептид). Посилюючи екскрецію натрію, він сприяє виведен-

ню води з організму, зниженню об'єму циркулюючої рідини, осмотичного тиску крові й артеріального тиску.

У проксимальних каналцях реабсорбція фосфатів залежить від вмісту кальцію у плазмі крові, паратгормону, кальцитоніну і вітаміну D.

Нирки відіграють значну роль у регуляції артеріального тиску. При зниженні кровотоку у капілярних клубочках нефрону клітини паренхіми нирок продукують ренін, внаслідок чого активується ренін-ангіотензинова система. Ангіотензин II є потужним вазоконстриктором.

Провідну роль нирки відіграють у регуляції кислотно-лужної рівноваги. Відбувається це за рахунок реабсорбції іонів натрію й екскреції іонів Гідрогену. Інший шлях — перетворення гідрокарбонатів у вугільну кислоту. Під впливом карбоангідази утворюються протони з вугільної кислоти, які обмінюються на еквівалентні іони натрію і виводяться з організму. Ще одним шляхом збереження натрію в організмі є утворення у нирках аміаку із глутаміну, що продукується у різних органах як тимчасова транспортна форма аміаку, який використовується для нейтралізації і виведення кислих еквівалентів із сечею.

*Загальні властивості сечі.* Кількість сечі може збільшуватися (поліурія) після вживання деяких продуктів харчування, при захворюваннях нирок (хронічні нефрити та пієлонефрити), ендокринних захворюваннях (цукровий та нецукровий діабет). Зменшення кількості сечі (олігурія) спостерігається при зменшенні вживання рідини, захворюваннях із втратою рідини (ентерити, блювання), отруєннях важкими металами, ураженнях паренхіми нирок, сечокам'яній хворобі. Забарвленість сечі може залежати від продуктів харчування, наявності в ній крові, гемоглобіну та продуктів його перетворення, прийому ліків (саліцилатів). Прозорість сечі може залежати від наявності в ній солей (фосфатів, оксалатів, уратів), клітинних елементів, бактерій. Відносна щільність сечі коливається у широкому діапазоні від 1,002 до 1,035. Найчастіше вона дорівнює 1,016–1,022. За зміною щільності сечі можна оцінювати концентраційну спроможність нирок. При нирковій недостатності постійно виділяється сеча з однаковою відносною щільністю, що дорівнює щільності первинної сечі ( $\approx 1,010$ ) і носить назву ізостенурії. Нецукровий діабет характеризується виділенням сечі, щільність якої нагадує воду (1,001–1,004). Висока щільність сечі на фоні олігурії характерна для гострого нефриту, а висока щільність сечі на фоні поліурії спостерігається при цукровому діабеті. Концентрація іонів Гідрогену у сечі, на відміну від крові, варіює у досить широкому слабоекислому діапазоні (рН 5,3–6,5). На реакцію сечі суттєво впливає їжа (м'ясна їжа сприяє кислій реакції, а рослинна — лужній). Кисла реакція спостерігається при цукровому діабеті (за рахунок ке-



тонових тіл), голодуванні, лужна — при мікробному ураженні сечовивідних шляхів, вживанні деяких ліків.

*Органічні речовини*, що входять до складу сечі, можна розділити на обов'язкові компоненти (знаходяться у сечі здорових людей), кількість яких може змінюватися при захворюваннях, і патологічні компоненти (не містяться у сечі здорових людей) і виявляються при захворюваннях.

*Азотовмісні органічні речовини*. За добу їх виділяється з сечею до 18 г (загальний азот сечі). Формують загальний азот сечі компоненти залишкового азоту крові. Кількість загального азоту сечі може збільшуватися при споживанні великої кількості продуктів тваринного походження. Сечовина становить близько 85 % загального азоту сечі. Кількість сечовини збільшується після споживання великої кількості білкової їжі, при розпаді клітин (кахектичні стани, післяопераційний період), після прийому деяких лікарських препаратів, зокрема, гормонів. Зниження вмісту сечовини, особливо на фоні підвищення екскреції азотовмісних речовин, свідчить про тяжке ураження печінки, що супроводжується порушенням знешкоджувальної (сечовиноутворювальної) функції печінки. Екскреція креатиніну — величина досить стала, він виводиться з сечею практично повністю і тому кліренс його досить високий. Креатин у дорослих реабсорбується майже повністю і тому у сечі не виявляється. За фізіологічних умов з'являється у сечі у дітей через посилення синтезу креатину і запізнювання його фіксації у м'язах. Виявляється у сечі жінок після пологів внаслідок інволюції матки та деструкції великої кількості міофібрил. Але найголовнішою причиною креатинурії є м'язові дистрофії.

*Амінокислоти* у дорослих також майже не виводяться з сечею. Їх появу можна спостерігати у малих дітей. Гіпераміноацидурія виникає при захворюваннях печінки через порушення дезамінування і трансамінування, злоякісних пухлинах внаслідок розпаду білків, при лікуванні кортикостероїдами в результаті їх катаболічної дії. У сечі можуть з'являтися окремі амінокислоти при спадкових порушеннях їх метаболізму (фенілаланін, пролін, валін, цитрулін).

*Сечова кислота* екскретується з сечею менше 1 г на добу. Кількість її може зростати при вживанні значної кількості м'яса, риб'ячої ікри, тобто продуктів, багатих на нуклеопротейни. Вміст її у сечі зростає при деструкції нуклеарних структур клітин, при подагрі, а також при вживанні лікарських препаратів (саліцилатів, кортикостероїдів).

*Гіпурова кислота* є парною сполукою, що утворюється у печінці шляхом з'єднання бензойної кислоти з гліцином. Такою ж парною сполукою є індикан — продукт взаємодії індолу і сірчаної кислоти. Кількість цих парних сполук є показником: а) посиленого розпаду білків ендогенного або екзогенного походження в організмі з вивільненням циклічних амінокислот; б) знешкоджувальної функції печінки.

*Білки* у нормі не виявляються, а їх поява у сечі (протеїнурія) відбувається або внаслідок порушення фільтраційної функції нирок (ниркова протеїнурія), або внаслідок запального, деструктивного характеру ураження сечовивідних шляхів (позаниркова протеїнурія).

*Кров* у сечі здорових людей не виявляється і її поява (гематурія) свідчить про порушення фільтраційної функції нирок (ниркова гематурія) або про ушкодження сечовивідних шляхів запального, деструктивного або травматичного походження (позаниркова гематурія). Диференційною ознакою цих гематурій може бути мікроскопія осаду сечі. При позанирковій гематурії еритроцити «свіжі».

*Глюкоза* у сечі здорових людей не виявляється, а її поява (глюкозурія) є наслідком порушення процесу реабсорбції, коли концентрація глюкози у крові перевищує «нирковий бар'єр», тобто 10 ммоль/л. Глюкозурія може бути аліментарного походження (вживання великої кількості солодкого) або проявом цукрового діабету, коли вміст глюкози у крові зростає, що є однією з ознак захворювання. У сечі можуть з'являтися інші моносахариди (фруктоза, галактоза) внаслідок спадкової недостатності ферментів їхнього метаболізму.

*Кетоніві тіла* у сечі здорових людей не виявляються, незважаючи на те, що печінка постійно продукує і виводить у кров ацетооцтову кислоту. Пояснюється це тим, що тканини поглинають із крові ацетоацетат і залучають його до окиснення у ЦТК. Коли ж порушується біоенергетика та функціонування ЦТК, ацетоацетат нагромаджується у крові та потрапляє у сечу, викликаючи кетонурию. Найбільших величин кетонурия досягає при цукровому діабеті, але може виявлятися при голодуванні, тиреотоксикозі, черепно-мозкових травмах. У дитячому віці може спостерігатися кетонурия внаслідок недосконалості захисних систем і генералізованої відповіді організму на інфекційні захворювання або як відповідь на перегодовування дітей висококалорійною їжею і «перевантаження» ЦТК. У сечі може збільшуватися кількість метаболітів пігментного обміну (білірубину, уробіліну) внаслідок порушення процесів утворення і знешкодження їх у печінці. Це спостерігається при захворюваннях, токсичних ураженнях печінки, жовтяницях.

## **18.4. Біохімія м'язів, м'язового скорочення та сполучної тканини**

Білки м'язів поділяються на три групи: білки саркоплазми, білки міофібрил і білки строми.

*Білки саркоплазми.* До них належать міоген (проявляє активність ферментів гліколізу, тканинного дихання), міоглобін (його спорідненість до кисню у 5 разів вища, ніж гемоглобіну), глобулін Х і міоальбумін.



*Білки міофібрил.* До них належить міозин (характеризується АТФ-азною активністю). Товсті нитки у саркомері утворюються шляхом з'єднання 10 молекул міозину. F-актин (продукт полімеризації G-актину) — основний компонент тонких ниток. Актomioзин — тимчасове сполучення актину та міозину у момент скорочення м'яза. Тропоміозин розташовується поблизу жолобків стрічки F-актину, з'єднуючись з тропоніном, утворює комплекс, названий нативним тропоміозином, і тропонін (тропонін I забезпечує зв'язок з тропоміозином, тропонін II зв'язується з актином, інгібує взаємодію актину та міозину і блокує гідроліз АТФ, тропонін III приєднує чотири іони  $\text{Ca}^{2+}$ ).

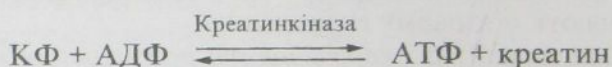
До азотовмісних екстрактних речовин належать різні нуклеотиди (аденилові, цитидилові, уридилилові тощо), серед яких велике значення для функції м'язів мають АТФ, АДФ і АМФ. До екстрактних речовин м'язів належать креатин, креатинфосфат, креатинін, ансерин, глутамінова та інші амінокислоти, глутамін.

У м'язах містяться дипептиди, які в інших тканинах не виявляються. Карнозин — дипептид, що складається з амінокислотних залишків гістидину і  $\beta$ -аланіну. Ансерин — це метилкарнозин. Карнозин й ансерин сприяють м'язовому скороченню.

*Біохімічні механізми скорочення та розслаблення м'язів.* Нервовий імпульс викликає деполяризацію сарколеми, яка передається на саркоплазматичний ретикулум, що приводить до зміни проникності його мембрани і виходу іонів  $\text{Ca}^{2+}$  з ретикулума в саркоплазму. Підвищення концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у саркоплазмі до  $10^{-6}$ – $10^{-5}$  М приводить до того, що  $\text{Ca}^{2+}$  зв'язується з тропоніном III. Після приєднання  $\text{Ca}^{2+}$  утворюється тропонін-тропоміозиновий комплекс, конформаційні зміни якого приводять до деблокування активних центрів F-актину, здатних взаємодіяти з міозином з утворенням актоміозинового комплексу. У ділянці активних центрів міозину знаходиться I-білок, який також чутливий до збільшення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$ . Переміщуючись по міозиновому волокну, I-білок звільняє голівки міозину для взаємодії з активними центрами актину, сприяючи утворенню актоміозинового комплексу. Приєднання міозину до актину супроводжується розщепленням АТФ. Каталізує розщеплення АТФ міозинова АТФ-аза, що активується іонами кальцію. Потім настає просування («ковзання») актинової нитки уздовж міозинової нитки. У підсумку в межах саркомера дві тонкі нитки ковзають назустріч одна одній при взаємодії з однією товстою ниткою, що приводить до м'язового скорочення. При максимальному скороченні саркомер коротшає на 20–50 %. У результаті приєднання нової порції АТФ до міозинових голівок відбувається дисоціація (роз'єднання) актоміозину на актин і міозин. Внаслідок роботи кальцієвого насоса іони  $\text{Ca}^{2+}$  переходять із саркоплазми у саркоплазматичний ретикулум, і вільний тропоміозин закриває активні центри актину. Важливу роль у розслабленні м'язів

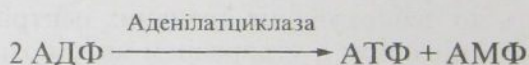
відіграє кальцієва «помпа» —  $Mg^{2+}$ -,  $Ca^{2+}$ -залежна АТФ-аза ретикулула. Кальцієвий насос знижує концентрацію  $Ca^{2+}$  у саркоплазмі спочиваючих м'язів до рівня нижче  $10^{-6}$  моль, а в саркоплазматичному ретикуліумі — підвищує до  $10^{-3}$  моль. Другий білок саркоплазматичного ретикулула — кальсеквестрин зв'язує  $Ca^{2+}$  усередині ретикулула. Він містить більше 40 ділянок зв'язування  $Ca^{2+}$ .

*Джерела енергії для м'язової діяльності.* Запаси АТФ у м'язах невеликі. Їх вистачило б усього на декілька секунд роботи. Ресинтез АТФ може відбуватися чотирма шляхами: гліколіз, тканинне дихання, креатинкіназна реакція й аденілаткіназна реакція. Гліколіз протікає в анаеробних умовах і тому ресинтез АТФ і скорочення м'язів можуть здійснюватися певний час в анаеробних умовах. В аеробних умовах у м'язах відбувається повне окиснення продуктів розпаду вуглеводів, залишків амінокислот, позбавлених свого Нітрогену, жирних кислот, гліцерину, ацетонових тіл. Деяка кількість АТФ у м'язі ресинтезується у креатинкіназній і аденілаткіназній реакціях. Як уже відомо, креатинкіназна реакція — це реакція взаємодії креатинфосфату (КФ) з АДФ з утворенням АТФ і креатину:



Креатинкіназний шлях ресинтезу АТФ є надзвичайно швидким. Однак ресинтез цей нетривалий, тому що запаси КФ у м'язі невеликі, їх вистачає лише на забезпечення м'язової роботи протягом 20–30 с.

Деяка кількість АТФ може ресинтезуватися в аденілаткіназній реакції.



Це аварійний, невідгідний для організму шлях ресинтезу АТФ, який запускається тільки в крайніх випадках, оскільки АМФ, що утворився, піддається дезамінуванню й необоротно перетворюється в інозинову кислоту.

При помірному фізичному навантаженні основним шляхом ресинтезу АТФ є тканинне дихання. Однак при цьому на додаток до жирних кислот і ацетонових тіл м'язи використовують ще й такий енергетичний матеріал, як глюкозу крові, тобто енергозабезпечення відбувається не тільки за рахунок тканинного дихання, але й гліколізу (окиснюється глюкоза).

При короткочасному інтенсивному м'язовому навантаженні витрата АТФ настільки велика, що швидкість доставки субстратів і кисню кров'ю виявляється недостатньою. У цих умовах спочатку ресинтез АТФ забезпечується креатинкіназною реакцією і лише приблизно через 20 с максимально інтенсивної роботи починається посилен-



ня анаеробного гліколізу, інтенсивність якого досягає максимуму через 40–60 с.

*Біохімія сполучної тканини і кісток.* Сполучна тканина складається із трьох головних елементів:

1. Клітини сполучної тканини (фібробласти, хондроцити). Порівняно з іншими тканинами їх мало, основна речовина займає більше місця, ніж клітинні елементи.

2. Колагенові, еластичні та ретикулярні волокна в оточенні основної речовини.

3. Основна речовина, що оточує клітини і волокна сполучної тканини.

Існує три головних молекулярних компоненти сполучної тканини: два фібрилярних білки — колаген, еластин і протеоглікани — молекули, що являють собою білки, ковалентно зв'язані з полісахаридами.

*Колаген* становить 25–33 % від загальної кількості білка в організмі людини. Колаген має специфічний амінокислотний склад: приблизно 1/3 амінокислотних залишків припадає на гліцин. Кількість проліну в колагені також значно вища, ніж в інших білках. У колагені є гідроксипролін і гідроксилізін. Пролін і гідроксипролін становлять 1/4 частину всіх амінокислотних залишків. Основною структурною одиницею колагену є тропоколаген, що складається із трьох поліпептидних ланцюгів однакового розміру, які закручуються відносно один одного, утворюючи тугу нитку. Гідроксипролін і гідроксилізін — амінокислоти, які утворюються за участі аскорбінової кислоти після включення проліну та лізину в поліпептидний ланцюг. Тропоколаген синтезується фібробластами у вигляді проколагену. Поліпептидні ланцюги проколагену мають додаткові пептидні ділянки на кінцях поліпептидних ланцюгів (N- і C-кінцеві пептиди), які відщеплюються протеолітичними ферментами. Ряд молекул тропоколагену зміщений стосовно сусіднього ряду молекул приблизно на 1/4 довжини молекули тропоколагену. Кінці молекул тропоколагену не зв'язані між собою, між кінцем однієї молекули тропоколагену і початком іншої є проміжок. У цих проміжках у колагенових волокнах кісток відкладаються кристали фосфату кальцію.

*Еластин* відрізняється від колагену за хімічним складом і молекулярною структурою. Гідроксипроліну в еластині приблизно в 10 разів менше, ніж у колагені, немає гідроксилізіну, але багато лізину. Еластин синтезується у фібробластах у вигляді попередника — тропоеластину (на відміну від проколагену проеластину немає).

*Протеоглікани* відіграють роль міжтканинних прошарків і служать мастильним матеріалом у суглобах, виконують функцію зв'язування екстрацелюлярної води, а також катіонів. Протеоглікани складаються з полісахаридів (приблизно 95 % молекули) і білків (приблизно 5 %

молекули). Полісахаридні ланцюги протеогліканів називаються *глікозаміногліканами*, або *мукополісахаридами*. Найважливіші глікозаміноглікани — це гіалуринова кислота, хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарин, гепаринсульфат.

Гіалуринова кислота утворена з повторюваних дисахаридних одиниць, що складаються з D-глюкуронової кислоти й ацетил-D-глюкозаміну.  $\alpha$ -1,4-Глікозидний зв'язок між дисахаридними одиницями гіалуринової кислоти гідролізує  $\alpha$ -гіалуронатліаза (лізосомальний фермент). При розщепленні гіалуринової кислоти підвищується проникність тканин. З віком у сполучній тканині зменшується вміст води і співвідношення основна речовина/волокна. Зменшення цього коефіцієнта відбувається як за рахунок зростання вмісту колагену, так і в результаті зниження концентрації глікозаміногліканів, особливо гіалуринової кислоти. Відбуваються також структурні зміни колагену.

Кісткова тканина відповідно до своєї біологічної функції відрізняється міцністю і щільністю. Кісткова тканина складається з таких елементів:

- а) неорганічні речовини (кристаліти);
- б) органічна (основна) речовина — матрикс;
- в) клітинні елементи.

Склад кісток значно варіює. Він залежить як від віку, так і від відмінностей між окремими кістками. Кальцій (25–29 % сирої маси) і фосфор (14–16 %) у кістковій тканині становлять основу гідроксіапатиту —  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Вміст цитрату в кістковій тканині становить близько 1 %. Кістки служать своєрідним депо лимонної кислоти в організмі. Лимонна кислота, з'єднуючись із кальцієм, утворює транспортну форму кальцію. Відомо більше 30 остеотропних мікроелементів: фтор, стронцій, мідь, цинк, барій, берилій, кремній та ін. Так, фтор і стронцій входять до складу відповідно фтороапатиту і стронцієвого апатиту, які істотно відрізняються за властивостями від гідроксіапатиту. При надлишковому надходженні в організм берилію, алюмінію, марганцю або стронцію розвиваються відповідно «берилієвий», «алюмінієвий», «марганцевий», «стронцієвий» рахіти, які не лікуються вітаміном D.

Органічна речовина кістки становить близько 3/4 її обсягу, за складом нагадує хрящ, надає пружності кістці. Органічна речовина кісткової тканини складається приблизно на 95 % з колагену, кислих і нейтральних мукополісахаридів, які розташовуються між кристалами. Колагенові білки становлять 90–96 % усіх білків твердих тканин і дентину зуба. Колаген кістки, на відміну від колагену м'яких тканин, містить більше гідроксилізіну і менше лізіну. Колагенові білки відіграють роль матриці при мінералізації й утворенні кристалів гідроксіапатиту. Неколагенові білки кісткової тканини становлять



4–10 % від загального білка кістки. До цих білків належать альбумін, глікопротеїни і сіалопроїтеїни. Альбумін кістки — головна маса неколагенових білків кісткової тканини. Вважають, що неколагенові білки визначають імунологічні властивості кісткової тканини.

Глікопротеїни містять невелику кількість моносахаридних залишків, включають широкий спектр цукрів: глюкозу, галактозу, глюкозамін, галактозамін, фукозу, сіалову кислоту. Остання є специфічним компонентом глікопротеїнів. Сіалопроїтеїни кістки містять велику кількість сіалової кислоти, галактозаміну, фосфату й інших компонентів. Ці сполуки не виділені з інших тканин, крім кістки й дентину.

Клітинними елементами кісткової тканини є *остеобласти*, *остеоцити* й *остеокласти*, які розташовуються серед міжклітинної речовини. Остеобласти мають потужний апарат білкового синтезу. Крім колагену, в остеобластах синтезуються мукополісахариди і мукопротеїни. Основна функція остеокластів — руйнування кістки. Остеоцити за структурною організацією багато в чому подібні до остеобластів. Вони беруть участь в обміні мінеральних і органічних компонентів між кістковим матриксом і міжклітинною рідиною. Мінеральна частина кісткової тканини є величезною поверхнею, що перебуває в постійному контакті з міжклітинною рідиною. Тому іони кальцію й фосфору можуть легко вступати в обмінні реакції з органічними компонентами міжклітинної рідини й брати участь у підтримці нормальної концентрації іонів крові.

### Розвиток теорій мінералізації кісток і зубів

1. Концентраційна — нагромадження  $\text{Ca}^{2+}$  і Рн, формування центрів кристалізації.
2. Фосфатазна — розщеплення органічних фосфатів й утворення фосфату Са.
3. Глікогенфосфорилазна — фосфороліз глікогену і розщеплення глюкозо-6-фосфату з утворенням фосфату Са.
4. АТФ-, УТФ-азна — гідроліз АТФ і УТФ з утворенням фосфатів.
5. Нуклеація апатитових кристалів на колагенових ланцюгах.
6. Участь хондроїтинсульфату в утворенні комплексу з іонами, що блокують кальцифікацію.

### Етапи мінералізації

1. Синтез колагену і глікозаміногліканів фібробластами й остеобластами.
2. Участь цитрату, лактату і карбоангідрази в регуляції рН і надходження  $\text{Ca}^{2+}$  до кістки.
3. Звільнення  $\text{Ca}^{2+}$  і Рн з органічних фосфатів і нагромадження їх у «нішах» колагену.
4. Утворення комплексу хондроїтинсульфату з іонами, що блокують кальцифікацію.

5. Заміна основної речовини лізосомальними гідролазами й утворення ядер кристалізації.

6. Фосфорилювання ініціаторних амінокислот (серин, лізин) і приєднання до них  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Pn}$  до утворення гідроксіапатиту.

7. Нуклеація апатитових кристалів на колагенових ланцюгах і витіснення протеогліканів і води з утворенням міцної кістки.

8. Регуляція мінералізації кісток і зубів вітамінами (А, С, D, Е, Р), гормонами (паратгормон, кальцитонін, соматотропін, глюкокортикоїди, естрогени).

## **18.5. Біохімія нервової тканини. Патобіохімія психічних порушень**

*Особливості хімічного складу нервової системи.* Вміст води у сірій речовині головного мозку значно більший, ніж у білій речовині. У сірій речовині білки становлять половину щільного залишку, а у білій речовині — 1/3. На частку ліпідів у білій речовині доводиться більше 50 % сухого залишку, а у сірій — близько 1/3.

*Білки нервової тканини.* Нейроальбуміни є основним білковим компонентом фосфопротеїнів нервової тканини. Нейроглобуліни легко з'єднуються з вуглеводами, ліпідами, нуклеїновими кислотами й іншими небілковими компонентами з утворенням відповідних складних білків. Нейросклеропротеїни — це структурно-опорні білки (нейроколагени, нейроеластини, нейростроміни та ін.), що становлять 8–10 % від усіх білків нервової тканини. Вони локалізовані в основному у білій речовині головного мозку та периферичній нервовій системі. До складних білків нервової системи належать нуклеопротеїни, ліпопротеїни, фосфопротеїни, глікопротеїни тощо.

*Пептиди нервової тканини.* У головному мозку виявлені специфічні рецептори морфіну. Пептиди, що характеризуються здатністю специфічно зв'язуватися з опіатними рецепторами, дістали назву ендорфінів і енкефалінів. Як і морфін, вони мають анальгезуючу дію. Обидва пептиди є фрагментами  $\beta$ -ліпотропіну — гормону передньої частки гіпофіза.

*Ліпіди нервової тканини.* У групу ліпідів нервової тканини входять фосфоліпіди, холестерин, сфінгомієліни, цереброзиди, гангліозиди і незначна кількість тригліцеридів. Вміст фосфоліпідів у сірій речовині головного мозку становить 60 % від усіх ліпідів, а в білій речовині — близько 40 %. У білій речовині вміст холестерину, сфінгомієлінів і цереброзидів більший, ніж у сірій речовині. Вміст гангліозидів у головному мозку в 10–100 разів більший, ніж в інших органах. Гангліозиди містяться в основному в сірій речовині головного мозку, де вони становлять близько 6 % мембранних білків. У мембранах вони локалізовані переважно у тих специфічних ділянках нервових закінчень, де відбувається зв'язування молекул нейромедіатора в процесі пере-



дачі нервового імпульсу від однієї нервової клітини до іншої (рецепторні ділянки).

*Вуглеводи нервової тканини.* Порівняно з іншими тканинами, тканина мозку бідна на вуглеводи, тим же часом потреба мозку у вуглеводах дуже велика. Вміст глікогену в мозку становить 1,0–1,5 г/кг, а у м'язах — 10–20 г/кг. Мозок поглинає глюкози удвічі більше, ніж м'язи, і втричі більше, ніж нирки.

### Особливості обміну речовин у нервовій системі

*Обмін вуглеводів.* На частку головного мозку доводиться 2–3 % маси тіла. Однак споживання Оксигену головним мозком у стані спокою досягає 20–25 % від загального Оксигену, спожитого організмом. Основним енергетичним матеріалом головного мозку є глюкоза. За добу мозок поглинає близько 120 г глюкози. У стані спокою мозок витрачає близько 60 % глюкози, споживаної організмом. Із цієї кількості 85–90 % її окиснюється до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  за участі циклу Кребса. Деяка кількість глюкози окиснюється на пентозофосфатному шляху. Піровиноградна кислота як проміжний продукт гліколізу у значних кількостях використовується для синтезу амінокислот. При недостатньому надходженні глюкози із крові її джерелом у головному мозку є глікоген мозку. При тривалому голодуванні глюкозу заміняють кетонів тіла — ацетоацетат і гідроксибутират, що утворюються в печінці з жирних кислот. Використання мозком кетонів тіл під час голодування дозволяє зберегти білки м'язів, які через процес глюконеогенезу служать для мозку останнім джерелом глюкози при голодуванні.

*Обмін ліпідів.* У тканині мозку інтенсивно протікає обмін (біосинтез і розпад) фосфоліпідів, що містяться в значних кількостях у нервових клітинах. У тканині головного мозку дорослої людини міститься близько 25 г холестерину.

*Обмін білків і амінокислот.* Білки головного мозку перебувають у стані активного відновлення, розпад і біосинтез цих сполук протікає дуже інтенсивно. Особливо сильно відбувається відновлення білків у сірій речовині головного мозку й у мозочку; менша швидкість синтезу та розпаду білків у білій речовині мозку і в аксонах. Нервова тканина багата на вільні амінокислоти. Загальний вміст у тканині мозку людини у 8 разів перевищує концентрацію їх у крові. Особливо багата нервова тканина на вільну глутамінову кислоту. Пул вільних амінокислот мозку використовується для синтезу білків, утворення біогенних амінів, дикарбонові амінокислоти використовуються для зв'язування аміаку, що звільняється при збудженні нервових клітин. Глутамінова кислота здатна зв'язувати аміак з утворенням глутаміну. Крім того, глутамінова кислота в нервовій тканині може декарбоксилуватися під дією ферменту глутаматдекарбоксилази з утворенням  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК,  $\gamma$ -амінобутират). Найбільша

кількість ГАМК міститься у сірій речовині головного мозку і значно менша — у спинному мозку і периферичних нервах.

*Медіатори нервової системи (нейромедіатори).* До нейромедіаторів належать ацетилхолін, норадреналін і дофамін, серотонін, гістамін, ГАМК та ін.

*Ацетилхолін.* При збудженні пресинаптичного нерва відбувається деполяризація мембрани синаптичних закінчень, що приводить до швидкого потоку іонів  $Ca^{2+}$  у клітину. Збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію запускає процес вивільнення ацетилхоліну із спеціальних пухирців закінчення. Виділений у синаптичну щілину ацетилхолін вступає у взаємодію з холінорецепторним білком, що входить до складу постсинаптичної мембрани. Це приводить до конформаційних змін білка-рецептора і зміни проникності постсинаптичної мембрани — різко збільшується її пропускна здатність для іонів натрію. Це спричинює збудження постсинаптичного нейрона або ж приводить до виконання ефекторною клітиною своєї специфічної функції. Після виділення ацетилхоліну із синаптичних пухирців повинна настати фаза його швидкої інактивації або видалення, щоб підготувати синапс до прийняття нового імпульсу. У холінергічних синапсах це відбувається двома шляхами:

- 1) ацетилхолін піддається гідролізу під дією ацетилхолінестерази;
- 2) енергозалежний транспорт ацетилхоліну в нейрон, де він нагромаджується для наступного повторного використання.

Існують два види ацетилхолінергічних рецепторів: м-(мускаринові), що активуються мускарином, та н-(нікотинові), що активуються нікотином. Інгібітором м-холінорецепторів є атропін, інгібітором н-холінорецепторів — курареподібні речовини, які широко використовуються у медичній практиці.

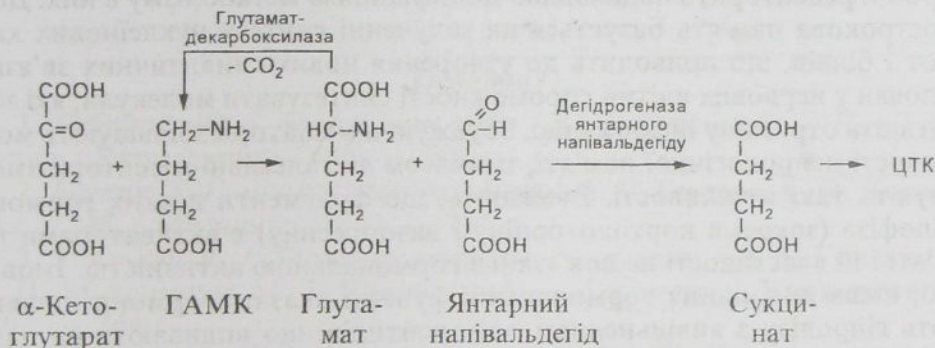
До нейромедіаторів *катехоламінів* належать адреналін, норадреналін і дофамін. Катехоламіни реагують із адренергічними рецепторами. Існує два види цих рецепторів:  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренергічні рецептори. Перші взаємодіють із аміногрупою катехоламінів, другі — з гідроксильною. Як тільки  $\beta$ -адренергічний рецептор, розташований на зовнішній поверхні мембрани ефекторної клітини, почне взаємодіяти з адреналіном, на внутрішній поверхні клітинної мембрани активується аденілатциклаза. Під дією цього ферменту АТФ перетворюється в ц-АМФ; останній, у свою чергу, здатний впливати на метаболізм клітини.

*Серотонін* синтезується з амінокислоти триптофану в основному в ядрах мозкового стовбура. Нейромедіаторна роль серотоніну пов'язана із взаємодією його зі специфічними серотонінергічними рецепторами. Серотонін викликає гальмування функції нервової системи, впливає на процеси сну.



Гістамін утворюється з амінокислоти гістидину під дією ферменту гістидиндекарбоксилази. Гістамін міститься в деяких відділах гіпоталамуса, пре- і постгангліальних волокнах. Він розширює судини (артеріоли, капіляри), регулює тонус гладких м'язів, підсилює секрецію травних соків і виконує низку інших функцій. Виділення надлишкової кількості гістаміну є одним з механізмів розвитку шоку (більшого, алергічного).

ГАМК утворюється із глютамату під дією глютаматдекарбоксилази, гальмівно діє на нейрони головного та спинного мозку. Механізм дії полягає у тому, що ГАМК збільшує проникність постсинаптичних мембран для  $K^+$ . Схематично метаболізм ГАМК можна подати так:



### Біохімія виникнення і передачі нервового імпульсу

У стані спокою внутрішня сторона плазматичної мембрани має негативний заряд стосовно зовнішньої поверхні — потенціал спокою. При збудженні проникність мембрани нервової клітини збільшується вибірково для  $Na^+$  приблизно в 500 разів і залишаються без змін для  $K^+$ . У результаті іони натрію спрямовуються усередину клітини, а потік іонів  $K^+$  направляється із клітини. Відбувається перезарядження клітинної мембрани і виникає потенціал дії, що становить близько +50 мВ. Тривалість його не перевищує 1 мс. Після проведення нервового імпульсу в клітині відновлюється стан спокою. У цей період іони натрію, що увійшли в нейрон при збудженні, замінюються на іони калію. Перехід іона натрію проти градієнта концентрації здійснюється за допомогою натрієвого насоса.

Відомо, що процес запам'ятовування супроводжується зміною хімізму нейронів, зокрема нуклеїнових кислот і ядерного хроматину. Збільшуються вміст уридину у РНК, ступінь метилювання ДНК та фосфорилювання ядерних білків. Розрізняють генетичну, імунологічну та нейрологічну пам'ять. Таке явище, як спадковість, є відображенням генетичної пам'яті, коли нуклеотидна послідовність ДНК зберігає і передає певні ознаки нащадкам. Імунологічна пам'ять базується на

антигенному складі органів і тканин особи, що дозволяє ідентифікувати і знищувати чужорідні антигени. До імунологічної пам'яті належить явище набутого імунітету, коли імунна система, один раз виробивши антитіла проти антигену певного збудника, продовжує продукувати специфічні антитіла протягом значного часу або навіть цілого життя. У цьому разі поряд із генетичним апаратом залучаються механізми синтезу білків. Нейрологічна пам'ять поділяється на короткочасну та довгострокову. Короткочасна пам'ять базується на передачі імпульсів по нейронних ланцюгах, що супроводжується продукцією медіаторів, їх впливом на клітини (через іонотропні та метаболічні рецептори) з подальшою модифікацією метаболізму в них. Довгострокова пам'ять базується на залученні синтезу нуклеїнових кислот і білків, що приводить до утворення нових синаптичних зв'язків і появи у нервових клітин спроможності синтезувати молекули, які зберігають отриману інформацію. Збуджуючі медіатори збільшують можливості нейрологічної пам'яті, тимчасом як гальмівні медіатори зменшують такі можливості. Вважають, що фрагменти деяких гормонів гіпофіза (зокрема кортикотропіну і вазопресину) є активаторами пам'яті і ці властивості не пов'язані з гормональною активністю. Імовірно, після виконання гормональної функції вказані гормони підлягають гідролізу з вивільненням олігопептидів, що впливають на пам'ять. З тканини мозку виділено близько 50 нейропептидів, що впливають на поведінкові реакції організму: сон, відчуття болю, страху, гніву.



## Основна

1. Губський Ю. І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський. — К. ; Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
2. Березов Т. Г. Биологическая химия / Т. Г. Березов, Б. Ф. Коровкин. — М. : Медицина, 2004. — 704 с.
3. Гонський Я. І. Біохімія людини : підручник / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук, М. І. Калинський. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. — 744 с.
4. Николаев А. Я. Биологическая химия / А. Я. Николаев. — М. : Мед. информ. агентство, 2004. — 566 с.
5. Бышевский А. Ш. Биохимия для врача / А. Ш. Бышевский, О. А. Терсенов. — Екатеринбург : Урал. рабочий, 1994. — 384 с.
6. Биологическая химия : практикум / Ю. В. Хмелевский, Ю. И. Губский, С. Д. Зайцева [и др.]. — К. : Вища шк., 1985. — 212 с.

## Додаткова

1. Біологічна хімія / за ред. Л. М. Вороніної. — Х. : Основа, 2000. — 608 с.
2. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рём ; пер. с нем. — М. : Мир, 2000. — 469 с.
3. Биохимия человека. В 2 т. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. — М. : Мир, 1993. — Т. 1. — 381 с. ; Т. 2. — 414 с.
4. Deb A. C. Fundamentals of Biochemistry / A. C. Deb. — New Central Book Agency Ltd., 1998. — 664 p.
5. Mardashko O. O. Biochemistry / O. O. Mardashko, N. Ye. Yasinenko. — Odessa : Odessa state medical university, 2003. — 416 p.
6. Harper's Illustrated Biochemistry / R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes, V. W. Rodwell. — Prentice-Hall International Inc., 2003. — 693 p.
7. Stryer L. Biochemistry / L. Stryer. — N. Y. : W. H. Freeman and Company, 1995. — 1064 p.

<b>РОЗДІЛ 1. Біологічно важливі класи біоорганічних сполук.</b>	
<b>Біополімери та їх структурні компоненти</b> .....	<b>5</b>
<i>Глава 1. Теоретичні основи будови та реакційна здатність біоорганічних сполук</i> .....	<b>5</b>
1.1. Класифікація, номенклатура та ізомерія біоорганічних сполук. Природа хімічного зв'язку .....	<b>5</b>
1.2. Класифікація хімічних реакцій. Реакційна здатність алканів, алкенів, аренів, спиртів, фенолів, амінів .....	<b>12</b>
1.3. Будова та властивості альдегідів і кетонів .....	<b>16</b>
1.4. Структура, властивості та біологічне значення карбонових кислот .....	<b>22</b>
<i>Глава 2. Вищі жирні кислоти. Ліпіди. Фосфоліпіди. <math>\alpha</math>-Амінокислоти, пептиди, білки</i> .....	<b>25</b>
2.1. Вищі жирні кислоти. Ліпіди. Фосфоліпіди .....	<b>25</b>
2.2. Амінокислотний склад білків і пептидів .....	<b>28</b>
2.3. Структурна організація білків. Фізико-хімічні властивості білків. Реакції осадження білків. Денатурація .....	<b>37</b>
<i>Глава 3. Вуглеводи. Моносахариди. Оліго- та полісахариди</i> .....	<b>42</b>
3.1. Вуглеводи. Будова та хімічні властивості моносахаридів .....	<b>42</b>
<i>Глава 4. Біологічно активні гетероциклічні сполуки. Нуклеозиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти</i> .....	<b>49</b>
4.1. Класифікація, будова та значення гетероциклічних сполук .....	<b>49</b>
4.2. Структура та біохімічні функції нуклеозидів і нуклеотидів .....	<b>55</b>
4.3. Будова та біологічна роль нуклеїнових кислот .....	<b>57</b>



<b>РОЗДІЛ 2. Загальні закономірності метаболізму</b> .....	60
<i>Глава 5.</i> Біохімічні компоненти клітин .....	60
<i>Глава 6.</i> Ферменти та коферменти, коферментна функція вітамінів. Регуляція метаболізму .....	64
6.1. Ферменти. Структура, фізико-хімічні властивості білків-ферментів, класифікація за типом реакції .....	64
6.2. Механізм дії та визначення активності ферментів .....	65
6.3. Кінетика ферментативного каталізу. Інгібітори ферментів .....	66
6.4. Кофактори та коферменти. Коферментні функції вітамінів .....	69
<i>Глава 7.</i> Основні закономірності обміну речовин. Цикл трикарбонових кислот .....	70
7.1. Обмін речовин. Катаболізм, анаболізм. Спільні шляхи перетворень білків, вуглеводів, ліпідів .....	70
7.2. Цикл трикарбонових кислот .....	72
<i>Глава 8.</i> Молекулярні основи біоенергетики .....	74
8.1. Біоенергетичні процеси: біологічне окиснення, окисне фосфорилування, синтез АТФ .....	74
8.2. Хеміосмотична теорія окисного фосфорилування. Інгібітори і роз'єднувачі окисного фосфорилування .....	77
8.3. Човникові механізми транспорту через мембрану мітохондрій .....	82
8.4. Утворення вільних радикалів, перекисних сполук. Антиоксиданти .....	85

**РОЗДІЛ 3. Метаболізм вуглеводів, ліпідів, амінокислот та його регуляція** .....

<b>та його регуляція</b> .....	88
<i>Глава 9.</i> Метаболізм вуглеводів та його регуляція .....	88
9.1. Метаболізм вуглеводів. Анаеробне окиснення глюкози — гліколіз і глікогену — глікогеноліз .....	88
9.2. Аеробне окиснення глюкози. Альтернативні шляхи обміну моносахаридів. Метаболізм фруктози та галактози. Пентозофосфатний шлях .....	92
9.3. Біосинтез глюкози — глюконеогенез та біосинтез глікогену. Генетичні порушення обміну глікогену .....	98
<i>Глава 10.</i> Метаболізм ліпідів та його регуляція .....	103

10.1. Метаболізм ліпідів: катаболізм тріацилгліцеролів, регуляція ліполізу. Метаболізм кетонових тіл .....	103
10.2. Біосинтез тріацилгліцеролів, фосфоліпідів .....	108
10.3. Біосинтез і біотрансформація холестеролу. Жовчні кислоти. Патології ліпідного обміну: стеаторея, ожиріння, атеросклероз .....	114
<i>Глава 11. Метаболізм амінокислот. Ензимопатії амінокислотного обміну .....</i>	<i>118</i>
11.1. Загальні шляхи перетворення амінокислот .....	118
11.2. Детоксикація аміаку. Біосинтез сечовини .....	124
11.3. Спеціалізовані шляхи обміну ациклічних і циклічних амінокислот. Біосинтез глутатіону та креатину. Ензимопатії амінокислотного обміну .....	126
<b>РОЗДІЛ 4. Молекулярна біологія. Біохімія міжклітинних комунікацій .....</b>	<b>135</b>
<i>Глава 12. Основи молекулярної біології .....</i>	<i>135</i>
12.1. Біохімічні функції нуклеотидів і нуклеїнових кислот .....	135
12.2. Біосинтез та катаболізм пуринових і піримідинових нуклеотидів. Спадкові порушення обміну сечової кислоти .....	135
12.3. Ферменти та молекулярні механізми реплікації ДНК. Транскрипція — біосинтез РНК .....	142
12.4. Біосинтез білка в рибосомах. Етапи та механізм трансляції, регуляція трансляції. Антибіотики — інгібітори транскрипції та трансляції .....	145
<i>Глава 13. Основи молекулярної генетики .....</i>	<i>147</i>
13.1. Регуляція експресії генів у прокариотів і еукаріотів .....	147
13.2. Молекулярні механізми мутацій. Репарація ДНК. Рекомбінантні ДНК .....	148
<i>Глава 14. Молекулярні механізми дії гормонів на клітини-мішені .....</i>	<i>150</i>
14.1. Молекулярно-клітинні механізми передачі гормональних сигналів .....	150
<i>Глава 15. Біохімія гормональної регуляції .....</i>	<i>154</i>
15.1. Гормональна регуляція метаболізму та клітинних функцій: гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи, щитоподібної залози. Регуляція гомеостазу кальцію .....	154



15.2. Гормони підшлункової залози. Регуляція вуглеводного обміну .....	160
15.3. Гормони надниркових і статевих залоз. Фізіологічно активні ейкозаноїди .....	165
<b>РОЗДІЛ 5. Біохімія тканин і фізіологічних функцій .....</b>	<b>176</b>
<i>Глава 16. Біохімія харчування людини. Повноцінне харчування .....</i>	<i>176</i>
16.1. Механізми перетравлювання поживних речовин у травному тракті .....	176
16.2. Вітаміни як компоненти харчування: екзогенні та ендogenous гіповітамінози. Водорозчинні (коферментні) вітаміни .....	180
16.3. Жиророзчинні вітаміни, антиоксиданти .....	188
<i>Глава 17. Біохімія та патобіохімія крові .....</i>	<i>192</i>
17.1. Біохімічний склад крові в нормі та при патології. Білки гострої фази запалення, ферменти плазми крові .....	192
17.2. Небілкові азотовмісні та безазотисті органічні компоненти крові. Ліпопротеїни плазми крові .....	196
17.3. Дихальна функція еритроцитів. Кисотно-основний стан, буферні системи крові .....	197
17.4. Згортальна, антизгортальна та фібринолітична системи крові .....	201
17.5. Біохімія імунних процесів і біохімічні механізми імунодефіцитних станів .....	208
<i>Глава 18. Функціональна та клінічна біохімія органів і тканин .....</i>	<i>211</i>
18.1. Біохімічні функції печінки. Метаболізм порфіринів: обмін жовчних пігментів, біохімія жовтяниць .....	211
18.2. Біотрансформація ксенобіотиків та ендogenous токсинів у печінці: мікросомальне окиснення, цитохром P-450 .....	215
18.3. Сечоутворювальна функція нирок. Нормальні та патологічні компоненти сечі .....	216
18.4. Біохімія м'язів, м'язового скорочення та сполучної тканини .....	220
18.5. Біохімія нервової тканини. Патобіохімія психічних порушень .....	226
Список літератури .....	231

Навчальне видання

Серія «Бібліотека студента-медика»

**МАРДАШКО** Олексій Олексійович,  
**МИРОНОВИЧ** Людмила Максимівна,  
**СТЕПАНОВ** Геннадій Федорович

## **БІОЛОГІЧНА ТА БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ**

Навчальний посібник

Провідний редактор ***В. М. Попов***

Редактор ***А. А. Гречанова***

Художній редактор ***О. А. Шамишуріна***

Технічний редактор ***А. В. Попов***

Коректори ***О. М. Фащевська, О. В. Титова***

Поліграфічні роботи ***І. К. Каневський***

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 21,0. Тираж 1000. Зам. 1332.

Видавець і виготовлювач Одеський національний медичний університет.  
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 668 від 13.11.2001.