



Міністерство освіти і науки України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Сумський державний університет

# БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ

**Навчальний посібник**

За загальною редакцією Л. І. Гребеник

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету

Суми  
Сумський державний університет  
2023

УДК 577.1(075)

Б 63

Авторський колектив:

*Л. І. Гребеник*, кандидат біологічних наук, доцент;  
*Л. О. Прімова*, кандидат біологічних наук, доцент;  
*Н. М. Іншина*, кандидат біологічних наук, доцент;  
*І. В. Чорна*, кандидат біологічних наук, доцент;  
*С. А. Гончарова*, кандидат хімічних наук, доцент

Рецензенти:

*В. А. Сміянов* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри громадського здоров'я Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету;  
*О. М. Бабенко* – кандидат педагогічних наук, доцент, завідувач кафедри біології людини, хімії та методики навчання хімії Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка

*Рекомендовано до видання  
вченою радою Сумського державного університету  
як навчальний посібник  
(протокол № 12 від 13 квітня 2023 року)*

**Біологічна** хімія : навчальний посібник / Л. І. Гребеник,  
Б 63 Л. О. Прімова, Н. М. Іншина, І. В. Чорна, С. А. Гончарова ; за  
заг. ред. Л. І. Гребеник. – Суми : Сумський державний  
університет, 2023. – 380 с.

У посібнику викладені матеріали лекцій із сучасним науковим поглядом на хімічний склад, особливості метаболізму макромолекул та основи функціональної біохімії, наведені приклади порушень процесів обміну та біохімічні лабораторні дослідження, які використовують для діагностування патологічних змін в органах і тканинах.

Для студентів медичних закладів вищої освіти III–IV рівнів акредитації.

**УДК 577.1(075)**

© Сумський державний університет, 2023  
© Гребеник Л. І., Прімова Л. О., Іншина Н. М.,  
Чорна І. В., Гончарова С. А., 2023

## ЗМІСТ

	С.
Вступ.....	7
1 Класифікація, особливості будови амінокислот і білків.....	8
1.1 Загальна характеристика та біологічні функції білків і пептидів.....	8
1.2 Амінокислотний склад білків і пептидів.....	9
1.3 Рівні структурної організації білкових молекул.....	12
1.4 Сучасні класифікації білків.....	15
2 Будова, властивості та класифікація ферментів.....	20
2.1 Класифікація коферментів.....	23
2.2 Механізм дії ферментів.....	25
2.3 Кінетика ферментативного каталізу.....	28
2.4 Одиниці та загальні принципи вимірювання активності ферменту.....	31
2.5 Регуляція ферментативних процесів.....	32
2.6 Ізоферменти.....	35
3 Обмін речовин та енергії.....	38
3.1 Молекулярні основи біоенергетики.....	39
3.2 Стадії катаболізму біомолекул.....	41
3.3 Цикл лимонної кислоти.....	44
3.4 Дихальний ланцюг мітохондрій.....	49
3.5 Хеміосмотична теорія Мітчелла (теорія окисного фосфорилування).....	53
3.6 Інгібітори дихального ланцюга.....	55
3.7 Інгібітори та роз'єднувачі окисного фосфорилування.....	56
4 Метаболізм вуглеводів.....	58
4.1 Класифікація вуглеводів, їх біологічні функції.....	58
4.2 Процес утилізації глюкози в клітинах. Гліколіз.....	62

4.3	Пентозофосфатний шлях.....	69
4.4	Метаболізм глікогену.....	71
4.5	Глюконеогенез.....	75
4.6	Метаболізм фруктози і галактози.....	79
4.7	Регуляція вуглеводного обміну. Цукровий діабет.....	81
5	Метаболізм ліпідів.....	84
5.1	Біологічна роль, класифікація, будова та функції основних класів ліпідів. ....	84
5.2	Основні шляхи внутрішньоклітинного метаболізму ліпідів.....	90
5.3	Біосинтез, шляхи біотрансформації та екскреція холестеролу з організму.....	111
5.4	Регуляція та порушення ліпідного обміну.....	121
6	Метаболізм амінокислот.....	130
6.1	Загальні шляхи метаболізму амінокислот.....	130
6.2	Обмін аміаку. Біосинтез сечовини.....	139
6.3	Шляхи метаболізму безазотистого скелета амінокислот. Глікогенні та кетогенні амінокислоти.....	144
6.4	Специфічні шляхи метаболізму деяких амінокислот.....	145
6.5	Спадкові порушення обміну амінокислот.....	153
7	Біосинтез нуклеїнових кислот та білків.....	159
7.1	Структура нуклеїнових кислот.....	159
7.2	Біосинтез нуклеїнових кислот.....	168
7.3	Посттрансляційна модифікація білків .....	190
8	Біохімія гормонів.....	194
8.1	Дослідження молекулярно-клітинних механізмів дії гормонів. Вивчення біохімічних ефектів білково-пептидних гормонів.....	194
8.2	Молекулярно-клітинні механізми дії гормонів..	203
8.3	Дослідження гормональної регуляції метаболізму та клітинних функцій гормонів	

цитоподібної залози і катехоламінів. Біохімічні ефекти ейкозаноїдів. Дослідження біохімічних ефектів стероїдних гормонів. Дослідження гормональної регуляції гомеостазу кальцію та фосфору в організмі.....	216
9 Біохімія вітамінів.....	232
9.1 Дослідження процесу перетравлювання поживних речовин (білків, вуглеводів, ліпідів) у травному каналі. Вивчення біохімічних ефектів жиророзчинних вітамінів.....	232
9.1.1 Перетравлювання білків, вуглеводів, ліпідів в окремих відділах травного каналу.....	233
9.1.2 Біохімічна цінність деяких нутрієнтів. Раціональне харчування.....	234
9.1.3 Загальна характеристика вітамінів як компонентів харчування людини. Класифікація та номенклатура вітамінів .....	236
9.1.4 Біохімічна характеристика жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К, F): хімічна будова, біологічні властивості, добова потреба, джерела, роль в обміні речовин. Хвороби недостатності жиророзчинних вітамінів, гіпервітамінози.....	239
9.2 Дослідження функціональної ролі водорозчинних вітамінів В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> (РР), В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , Н, В <sub>с</sub> , Р, С у метаболізмі та реалізації клітинних функцій. Практичне застосування та взаємозв'язок між окремими вітамінами. Антивітаміни.....	252
10 Біохімія крові.....	280
11 Функціональна біохімія.....	289
11.1 Біохімія печінки.....	289
11.2 Особливості обміну речовин у нирках. Склад сечі в нормі та за умов патології.....	302
11.3 Хімічний склад м'язів. Біоенергетика м'язової тканини: джерела АТФ у м'язах.....	317

11.4 Хімічний склад сполучної тканини. Білки волокон сполучної тканини: колаген, еластин. Біосинтез колагену та утворення фібрилярних структур.....	332
11.5 Хімічний склад нервової тканини. Метаболізм вуглеводів, ліпідів, білків та амінокислот у нервовій тканині. Особливості енергетичного обміну. Нейромедіатори: утворення, інактивація, роль у функціонуванні нервової системи.....	344
Словник термінів.....	360
Список використаної літератури.....	374
Додаток А.....	376

## ВСТУП

Навчальний посібник містить теоретичний матеріал, необхідний для вивчення дисципліни «Біологічна та біоорганічна хімія» студентами спеціальності «Громадське здоров'я». Біохімічна наука постійно розвивається і накопичує все нові і нові знання про молекулярну організацію живої матерії. Якість і тривалість життя людини, здатність до спротиву стресам, інфекціям, іншим факторам зовнішнього впливу залежить від інтенсивності обмінних процесів, що проходять у її організмі. Для майбутнього фахівця є важливим не лише набуття ґрунтовних знань з основ біохімії, оволодіння ключовими поняттями та науковою термінологією, а й розуміння хімії нормальних і патологічних процесів, що відбуваються в окремих органах і системах органів, а також сприйняття організму людини як єдиного цілого. У навчальному посібнику розглянуті основні питання, які висвітлюють сучасний науковий погляд на особливості хімічного складу, метаболічних перетворень макромолекул та біохімічні основи функцій окремих органів і тканин організму. Посібник проілюстрований метаболічними схемами, таблицями, рисунками, що допоможе краще зрозуміти основні питання теми, сформувані уявлення про шляхи обміну речовин в окремих органах і тканинах організму людини, зрозуміти механізми основних біохімічних процесів. Автори сподіваються, що навчальний посібник допоможе студентам швидко зорієнтуватися в досить великому обсязі наукової інформації під час вивчення такої одночасно складної і цікавої науки, як біохімія.

# 1 КЛАСИФІКАЦІЯ, ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ АМІНОКИСЛОТ І БІЛКІВ

## 1.1 Загальна характеристика та біологічні функції білків і пептидів

**Білки** – це високомолекулярні природні полімери, що складаються з амінокислотних залишків, з'єднаних пептидним зв'язком.

Біологічні функції білків і пептидів:

1 *Каталітична функція.* Більше ніж 3 400 білків є ферментами.

2 *Скорочувальна функція.* Білки беруть участь у механічному скороченні для здійснення руху (актин і міозин м'язів, білки джгутиків та війок найпростіших, джгутиків сперматозоїдів, тубулін апарату руху хромосом у процесі мітозу та ін.).

3 *Структурна функція.* Основними структурними білками є колаген, еластин (формують кістковий матрикс, судинну систему та ін. органи),  $\alpha$ -кератин (наявний у епідермальній тканині), білки плазматичних мембран та ін.

4 *Транспортна функція.* Білки зв'язують та здійснюють транспортування в крові та клітині різних лігандів – біомолекул, іонів металів, чужорідних хімічних сполук (ксенобіотиків). Прикладами транспортних білків є альбумін сироватки крові (переносить жирні кислоти, білірубін, лікарські й токсичні сполуки), гемоглобін еритроцитів (транспортує кисень), ліпопротеїни (транспортують ліпіди), трансферин (транспортує залізо) та ін.

5 *Захисна функція.* До білків, що виконують цю функцію, належать антитіла (імуноглобуліни), які виробляються у відповідь на введення антигенів; білки



системи згортання крові; білки системи комплементу; ферменти знешкодження ксенобіотиків; інтерферони, інтерлейкіни, лізоцим та ін.

6 *Регуляторна функція.* Білкову та пептидну природу мають численні біорегулятори – гормони, медіатори та модулятори, що виробляються в ендокринній системі, нейронах головного мозку, імунній системі: прості білки (інсулін, соматотропін, пролактин тощо), глікопротеїни (тиреотропін, фолікулоstimулювальний гормон, лютеїнізувальний гормон тощо), низькомолекулярні пептиди (вазопресин, окситоцин, опіюїдні пептиди мозку тощо).

7 *Участь у підтриманні рН крові* (гемоглобінова та білкова буферні системи).

8 *Рецепторна функція.* Рецепторні білки у внутрішньому середовищі організму служать для взаємодії із молекулами-біорегуляторами (сигнальними молекулами).

9 *Участь у підтриманні онкотичного тиску* в клітинах і крові (альбумін).

10 *Енергетична функція* (дуже незначною мірою, оскільки продукти гідролізу білка є джерелом енергії лише в особливих умовах, наприклад, у разі голодування).

## **1.2 Амінокислотний склад білків і пептидів**

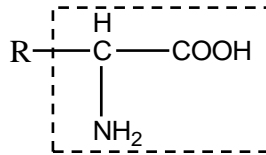
Під час гідролізу природних білків та пептидів вивільняється близько 20 різних  $\alpha$ -L-амінокислот.

Амінокислоти поділяють на:

– протеїногенні (20 амінокислот, що входять до складу природних білків і пептидів);

– непротеїногенні (їх є більше ніж 150, не входять до складу природних білків і пептидів).

Протеїногенні амінокислоти є  $\alpha$ -амінокислотами (крім проліну). Вони мають таку загальну хімічну структуру:



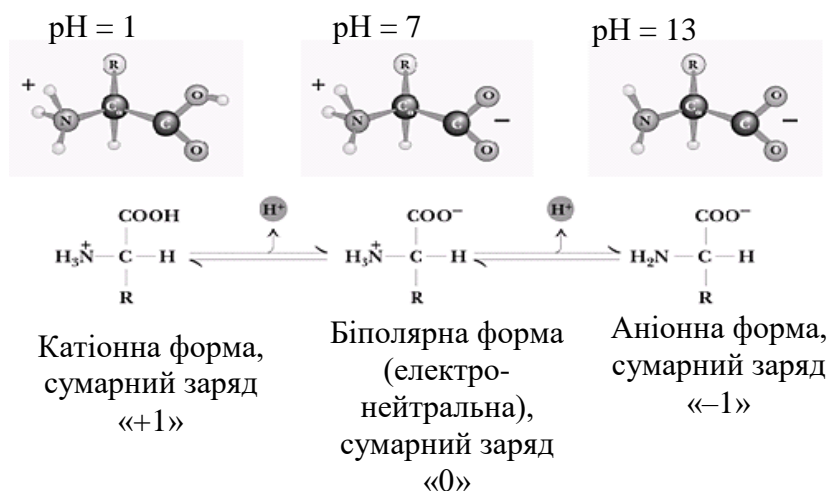
Рамкою обведено частину, яка є однаковою для всіх амінокислот. Відрізняються між собою амінокислоти за будовою бічного ланцюга (R-групи).

Амінокислоти класифікують декількома способами залежно від ознаки, за якою відбувається їх розподіл на групи. **За полярністю радикалів**, тобто здатністю амінокислот до взаємодії із водою за фізіологічних значень рН (близько рН 7,0) амінокислоти поділяють на:

- **неполярні (гідрофобні)** (аланін, валін, лейцин, ізолейцин, пролін, фенілаланін, триптофан, метіонін);
- **полярні незаряджені** (гліцин, серин, треонін, тирозин, цистеїн, аспарагін, глутамін);
- **полярні негативно заряджені** (глутамінова кислота, аспарагінова кислота);
- **полярні позитивно заряджені** (лізин, аргінін, гістидин).

До фізико-хімічних властивостей амінокислот відносять **кислотно-основні властивості**. Амінокислоти мають радикал і дві функціональні групи із протилежними властивостями: кислу – карбоксильну та основну – аміногрупу. Амінокислоти є *амфотерними електролітами*, що можуть дисоціювати з утворенням іонних форм – аніона або катіона. У водному середовищі амінокислоти існують у вигляді рівноважної суміші, що складається з аніонної, катіонної форм та біполярного іона (цвітер-іона).

За певного значення рН середовища настає такий стан, за якого заряд амінокислоти дорівнює нулю. Таке значення рН називають **ізоелектричною точкою (ІЕТ)** і позначають  $pI$ . За значення рН, що дорівнює ізоелектричній точці, амінокислота не переміщується в електричному полі. Якщо рН нижче за ІЕТ, то катіон амінокислоти рухається до негативно зарядженого катода, а за рН вище, ніж ІЕТ, аніон амінокислоти рухається до позитивно зарядженого анода. На цих властивостях амінокислот базується можливість їх розділення в електричному полі (електрофорез).



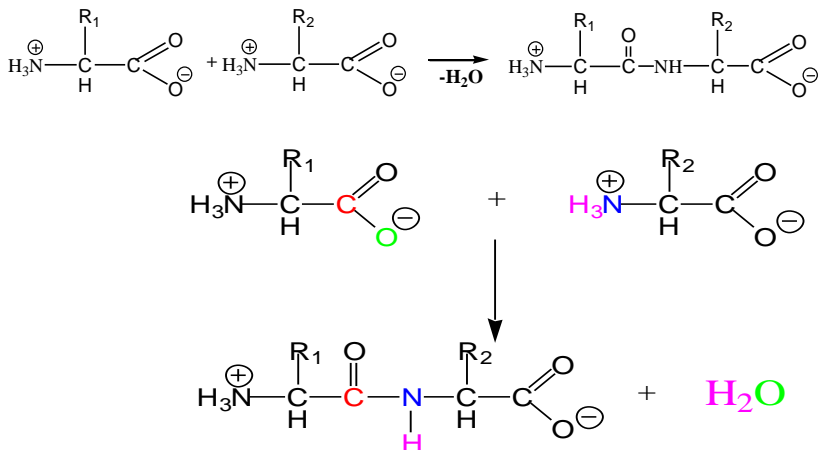
Усі  $\alpha$ -амінокислоти, крім гліцину, оптично активні і можуть існувати у вигляді L- або D-стереоізомерів. **Стереοізомерія** зумовлена наявністю в амінокислоті асиметричного  $\alpha$ -вуглецевого атома (називають хіральним центром), біля якого розміщені чотири різні функціональні групи.

Амінокислоти мають **спектральні властивості**: усі амінокислоти поглинають світло в інфрачервоній області спектра. В ультрафіолетовій області поглинають світло три циклічних амінокислоти: тирозин, триптофан ( $\lambda_{\max} = 280$  нм) і фенілаланін ( $\lambda_{\max} = 260$  нм). Цю властивість широко використовують для аналітичного визначення білків.

Ще однією фізико-хімічною властивістю амінокислот є **полярність**. Залежно від полярності бічних радикалів (R-груп) амінокислоти більшою або меншою мірою взаємодіють із диполями води, тобто проявляють гідрофільні або гідрофобні властивості.

### 1.3 Рівні структурної організації білкових молекул

**Первинна структура білків** – це конфігурація поліпептидного ланцюга, яка формується в результаті утворення кислотоамідного (*пептидного*) зв'язку між залишками амінокислот. За синтезу пептиду  $\alpha$ -карбоксыльна група однієї амінокислоти взаємодіє з  $\alpha$ -аміногрупою другої амінокислоти, утворюючи пептидний зв'язок із виділенням молекули води:



За взаємодії двох амінокислот утворюється дипептид, трьох – трипептид, і так далі аж до утворення величезного поліпептиду. Умовно прийнято, що пептиди, які містять від 2 до 20 амінокислотних залишків, належать до олігопептидів; ті, що мають від 20 до 50 амінокислотних залишків, – до поліпептидів. Пептидні ланцюги, які об'єднують понад 50 амінокислот і мають молекулярну масу, більшу за 6 000, належать до білків.

Амінокислотні залишки в пептидних ланцюгах різних білків чергуються не випадково, а розміщені в певному порядку. Назви пептидів складаються з назв амінокислот, які входять до їх складу. Амінокислотний залишок, який має вільну  $\alpha$ -аміногрупу, називають N-кінцевим, а той, що має вільну  $\alpha$ -карбоксілну групу, – C-кінцевим. Пептиди записують і читають із N-кінця до C-кінця. Наприклад, у тетрапептиді тир-ліз-глу-про N-кінцевою амінокислотою є тирозин, а C-кінцевою – пролін.

**Вторинна структура білків** – локальна конформація, зумовлена обертанням окремих ділянок поліпептидного ланцюга навколо одинарних ковалентних зв'язків.

Основні зв'язки, які стабілізують вторинну структуру, – водневі зв'язки між атомами пептидних груп амінокислот у складі одного й того самого пептидного ланцюга або між різними пептидними ланцюгами.

Види вторинної структури:

- **$\alpha$ -Спіраль** (правозакручена).

В  $\alpha$ -спіралі водневі зв'язки утворюються між атомом кисню карбонільної групи і воднем амідного азоту 4-ї від нього амінокислоти. Водневі зв'язки розташовані паралельно осі спіралі і повторюються багато разів, тому міцно утримують спіралеподібну структуру в дещо напруженому стані (як стиснуту пружину). Бічні радикали

амінокислотних залишків розміщуються по периферії спіралі й не беруть участі в утворенні вторинної структури.

- ***β-структура*** формується між лінійними ділянками пептидного каркасу одного поліпептидного ланцюга, утворюючи водночас складчасті структури. Стабілізується  $\beta$ -структура водневими зв'язками між  $C=O$  та  $NH$ -групами. Поліпептидні ланцюги або їхні частини можуть формувати паралельні або антипаралельні  $\beta$ -структури.

Декілька ділянок поліпептидного ланцюга, що організовані в просторі у формі  $\alpha$ -спіралі чи  $\beta$ -структури, можуть об'єднуватися, формуючи **надвторинну структуру**.

**Третинна структура білків** – це тривимірна просторова структура, що утворюється за рахунок взаємодій між радикалами амінокислот, які можуть розташовуватися на значній відстані один від одного в поліпептидному ланцюзі. Зв'язки, що беруть участь у формуванні третинної структури білків:

- 1) *гідрофобні взаємодії*. Усередині білкової глобули формується гідрофобне ядро завдяки об'єднанню гідрофобних радикалів амінокислот;

- 2) *іонні зв'язки*. Іонні зв'язки можуть виникати між негативно зарядженими (аніонними) карбоксильними групами радикалів аспарагінової і глутамінової кислот і позитивно зарядженими (катионними) групами радикалів лізину, аргініну або гістидину;

- 3) *водневі зв'язки*. Гідрофільні радикали амінокислот прагнуть утворити водневі зв'язки з водою, і тому переважно розміщуються на поверхні білкової молекули. Усі гідрофільні групи радикалів амінокислот, що опинилися всередині гідрофобного ядра, взаємодіють один з одним за допомогою іонних і водневих зв'язків. Водневі зв'язки виникають між гідрофільними

незарядженими групами (такими, як -ОН, -CONH<sub>2</sub>, SH-групи) і будь-якими іншими гідрофільними групами;

4) *дисульфідні зв'язки* – єдиний тип ковалентних зв'язків, що стабілізують третинну структуру (виникають між наближеними в просторі радикалами цистеїну).

**Четвертинна структура** формується за об'єднання кількох поліпептидних ланцюгів, що мають третинну структуру. Білки з четвертинною структурою називають олігомерними, а індивідуальні поліпептидні ланцюги, що їх утворюють, – протомерами або мономерами. Такі об'єднання протомерів стабілізуються слабкими нековалентними зв'язками (водневими, гідрофобними, електростатичними взаємодіями) між амінокислотними залишками, розміщеними на поверхні протомерів. Прикладом білка із четвертинною структурою є гемоглобін. Його молекула побудована із чотирьох попарно однакових субодиниць – двох  $\alpha$ - та двох  $\beta$ -поліпептидних ланцюгів, кожен із яких з'єднаний із небілковою сполукою – гемом – порфіриновим похідним, що зв'язує молекулу кисню.

До складу олігомерних білків може входити від двох до декількох десятків протомерів, хоча найбільш часто трапляються білки, що містять від двох до чотирьох поліпептидних ланцюгів (димерні, тетрамерні білки).

## 1.4 Сучасні класифікації білків

**I Функціональна (за функцією, що білки виконують в організмі)** – виділяють каталітичні, скоротливі, структурні, транспортні, захисні, регуляторні, рецепторні білки.

### **II За формою молекули**

**1 Глобулярні білки** являють собою компактні сферичні молекули, водорозчинні; глобулярні білки

виконують динамічні функції (ферменти, імуноглобуліни і транспортні білки – гемоглобін і альбумін).

**2 Фібрилярні білки** мають паличкоподібну витягнуту форму, нерозчинні у воді; вони виконують переважно структурні та захисні функції (наприклад, колаген).

### III За ступенем складності молекули

**1 Прості білки** (складаються лише з амінокислот). До простих білків належать: альбумін, глобуліни, протаміни, гістони, проламіни, глютеліни, склеропротейни.

**2 Складні білки** (складаються з простого білка, зв'язаного з небілковим компонентом). Небілкову частину називають *простетичною групою*, білок без простетичної групи – *апопротейном*, а білкову частину з простетичною групою – *холопротейном*. Простетична група відіграє ключову роль у функціонуванні білка.

Класифікація *складних білків* базується на будові простетичної групи. До складних білків належать:

**1 Хромопротейни** – білки, які мають забарвлену простетичну групу.

Хромопротейни поділяють на:

- **Гемопротейни** (гемоглобін, міоглобін, цитохроми, каталаза, пероксидаза). Простетичною групою цих білків є гем. У гемі чотири атоми азоту пірольних кілець протопорфірину зв'язані чотирма координаційними зв'язками з  $Fe^{2+}$ , що знаходиться в центрі молекули.

*Гемоглобін* як білковий компонент містить глобін, а небілковий – гем. Гемоглобін транспортує кисень від легень до тканин і діоксид вуглецю – від тканин до легень. У молекулі гемоглобіну дорослої людини HbA<sub>1</sub> (від англ. adult – дорослий) містяться чотири поліпептидні ланцюги, які разом складають білкову частину молекули – глобін.

Сполуку гемоглобіну з киснем називають оксигемоглобіном (HbO<sub>2</sub>), сполуку гемоглобіну із чадним



газом – карбоксигемоглобіном (HbCO), а сполуку гемоглобіну із вуглекислим газом – карбогемоглобіном (HbCO<sub>2</sub>). Під впливом окисників гемоглобін перетворюється на метгемоглобін, що містить тривалентне залізо.

*Міоглобін* – білок м'язів, що містить гем і глобін. На відміну від гемоглобіну міоглобін – мономер, його глобінова частина подана одним поліпептидним ланцюгом. Міоглобін у 5 разів швидше зв'язує кисень, ніж гемоглобін. Завдяки цьому міоглобін створює запас кисню і забезпечує дихання м'язів до надходження кисню із гемоглобіном крові. Подібно до гемоглобіну міоглобін здатний утворювати похідні з киснем, оксидом вуглецю, ціанідами.

*Цитохроми* – білки мітохондрій і ендоплазматичної сітки. Вони транспортують електрони по дихальному ланцюгу і таким чином беруть участь в окисно-відновних процесах, що спрямовані на вироблення енергії в дихальному ланцюгу мітохондрій або знешкодження токсичних речовин в ендоплазматичній сітці.

Ферменти *каталаза* і *пероксидаза* виконують антиоксидантну функцію в організмі.

• ***Флавопротеїни*** містять міцно зв'язані з білком простетичні групи, представлені коферментними формами вітаміну В<sub>2</sub> (рибофлавіну) – окисненими флавінмононуклеотидом (ФМН) і флавінаденіндинуклеотидом (ФАД), завдяки цьому флавопротеїни мають жовтий колір. Флавопротеїни входять до складу оксидоредуктаз – ферментів, що каталізують окисно-відновні реакції в клітині.

***2 Глікопротеїни*** – білки, простетична група яких містить вуглеводи (глюкозу, галактозу, манозу та ін.) або їх похідні (глюкозаміни, галактозаміни та ін.).

Усі глікопротеїни поділяють на дві групи:

- власне глікопротеїни;
- протеоглікани.

Власне глікопротеїни – це типові білки. Вміст вуглеводних компонентів у них – до 4 %. Протеоглікани (стара назва «мукопротеїни») містять до 90 % і більше вуглеводів. Прикладами глікопротеїнів є  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -глобуліни, резус-антитіла, муцини. Глікопротеїни шлунково-кишкового тракту муцини – основа різних слизів, вони виконують захисну функцію, послаблюючи механічне та хімічне подразнення клітин травного тракту. Мукоїди – протеоглікани синовіальних рідин у суглобах і хрящах, що відіграють роль змащувальних матеріалів. Їх простетичною групою є гіалуронова та хондроїтинсірчана кислоти. Протеоглікан гепарин виконує антикоагулянтну функцію. Рецептори плазматичних мембран за своєю природою є глікопротеїнами.

**3 Ліпопротеїни** – білки, простетична група яких містить ліпіди (триацилгліцероли, жирні кислоти, фосфоліпіди, холестерол). Умовно ліпопротеїни можна поділити на рухомі (ліпопротеїни плазми крові, молока та ін.) та фіксовані, або структурні (містяться в складі мембран). Перші є водорозчинними, а другі – жиророзчинними.

**4 Металопротеїни** – білки, простетична група яких подана іоном якогось одного металу або декількох металів. Вони транспортують або беруть участь у депонуванні металів. До таких білків належать, наприклад, залізовмісні білки: феритин, трансферин і гемосидерин.

**5 Нуклеопроотеїни** – білки, простетичною групою яких є нуклеїнова кислота. Розрізняють дезоксирибонуклеопроотеїни (простетична група – ДНК) і рибонуклеопроотеїни (простетична група – РНК). Їм належить важлива роль у зберіганні, передаванні та реалізації генетичної інформації.

**6 Фосфопротеїни** – білки, що містять у своєму складі фосфорну кислоту. Ці білки містяться в молоці (казеїноген), ікрі риб (іхтулін), жовтку курячого яйця (вітелін, вітеленін, фосфовітин). Фосфорна кислота у фосфопротеїнах, відщеплюючись, може використовуватись організмом з енергетичною і пластичною метою.

## 2 БУДОВА, ВЛАСТИВОСТІ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ФЕРМЕНТІВ

**Ферменти** – це біологічні каталізатори білкової природи. *Ензимологія* – розділ біохімії, який вивчає структуру, особливості будови та фізико-хімічні властивості ферментів (ензимів).

Для ферментів характерні такі *загальні властивості*:

1) ферменти каталізують лише енергетично можливі реакції;

2) ферменти прискорюють як пряму, так і зворотну реакцію, але не зміщують напрямку хімічної рівноваги;

3) в процесі реакції ферменти не змінюються та не входять до складу кінцевого продукту;

4) ферменти мають високу специфічність дії (здатність каталізувати перетворення однієї або групи подібних молекул);

5) ферменти значно більш ефективні, ніж звичайні небіологічні каталізатори – кожна молекула ферменту може виконувати від декількох тисяч до мільйонів «операцій» за одну секунду та прискорювати реакції в мільйони і мільярди разів;

6) ферменти діють у відносно м'яких умовах (фізіологічних значеннях рН, температури, нормальному атмосферному тиску);

7) ферменти є каталізаторами, активність яких може бути регульована, тобто збільшена або зменшена.

Залежно від будови ферменти поділяють на дві групи: прості та складні. Прості ферменти мають лише білкову частину. Складні ферменти (холоферменти) містять білкову частину (апофермент) та небілкову

складову (кофактор). Залежно від хімічної природи та міцності зв'язків між білковою та небілковою частиною ферменту, можна виділити *три групи кофакторів*:

1 *Кофермент* – небілкова органічна молекула, яка нековалентно зв'язана з апоферментом та може легко відділятися від нього.

2 *Протетична група* – небілкова органічна молекула, яка міцно, тобто ковалентно зв'язана з білковою частиною фермента, та не може бути відділена від неї.

3 *Іони металів* ( $K^+$ ,  $Fe^{++}$ ,  $Fe^{+++}$ ,  $Cu^{++}$ ,  $Co^{++}$ ,  $Zn^{++}$ ,  $Mn^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Mo^{+++}$ ), які називають кофакторами.

Для пояснення деталей будови та функціонування ферментів необхідно ввести такі поняття, як «субстрат» та «продукт» реакції. Субстратом (S) називають молекулу, яка під дією ферменту перетворюється на кінцевий продукт реакції (P):  $S \rightarrow P$ .

Крім активного центру, деякі ферменти можуть мати *алостеричний (регуляторний) центр* – це функціональна активна ділянка ферменту, з якою зв'язуються модифікатори – молекули, що впливають на роботу активного центру. До таких молекул належать активатори (підвищують активність ферменту) та інгібітори (гальмують роботу ферменту).

Залежно від типу реакції, яку каталізують ферменти, виділяють шість класів (табл. 2.1). Кожен фермент має свій код або шифр (КФ) – це номер ферменту за міжнародною класифікацією. Кожен такий номер містить скорочення КФ та послідовність із чотирьох цифр, які розділені комами. Перша цифра свідчить про номер класу. Друга – порядковий номер підкласу, який характеризує субстрат ферменту (за функціональною групою або зв'язком у складі субстрату).

Таблиця 2.1 – Класи ферментів

Клас	Реакція	Тип реакції	Приклад підкласів
1	2	3	4
КФ 1 <i>Оксидо-редуктази</i>	Окисно-відновні реакції (транспортування атомів Н, О, електронів від однієї сполуки до іншої)	<i>Відновлення:</i> $\text{SH} + \text{A} \rightarrow \text{S} + \text{AH}$ <i>Окиснення:</i> $\text{S} + \text{O} \rightarrow \text{SO}$	Дегідрогенази, оксидази, пероксидази, редуктази, монооксигенази, діоксигенази
КФ 2 <i>Трансферази</i>	Перенесення функціональних груп (метильної, ацетильної, аміногрупи, фосфатної) від одного субстрату на інший	$\text{S}_1\text{R} + \text{S}_2 \rightarrow \text{S}_1 + \text{S}_2\text{R}$	Аміно-трансферази, фосфо-трансферази, С1-трансферази, глікозилтрансферази
КФ 3 <i>Гідролази</i>	Розщеплення зв'язків у молекулах субстратів із приєднанням молекули води	$\text{AB} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{AOH} + \text{BH}$	Естерази, глікозил-гідролази, пептидази, амідази
КФ 4 <i>Ліази</i>	Розщеплення зв'язків (С-О, С-S, С-N) у молекулах субстратів без приєднання молекул води	$\text{RCOCOON} \rightarrow \text{RCOH} + \text{CO}_2$	С-О-ліаза, С-S-ліаза, С-N-ліаза, С-С-ліаза

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
КФ 5 <i>Ізомерази</i>	Внутрішньо-молекулярні перебудови тобто реакції ізомеризації (перенесення функціональних груп у межах однієї молекули)	$AB \rightarrow BA$	Епімерази, цис-трансізомерази, внутрішньо-молекулярна оксидоредуктаза та ін.
КФ 6 Лігази <i>(синтетази)</i>	З'єднання двох молекул з утворенням С-О, С-S, С-N або С-С зв'язків (потрібна енергія АТФ)	$X + Y +$ $+ \text{АТФ} \rightarrow$ $\rightarrow XY +$ $+ \text{АДФ} + \text{Фн}$	С-О-лігаза, С-S-лігаза, С-N-лігаза, С-С-лігаза

Третя цифра – порядковий номер підкласу, який більш детально характеризує природу субстрату реакції. Четверта – порядковий номер ферменту в підкласі.

## 2.1 Класифікація коферментів

Кожний складний фермент в активному центрі має специфічну ділянку для зв'язування коферменту – кофермент зв'язуючи домен. Усі коферменти можуть бути класифіковані залежно від хімічної природи та типу реакції, яку вони каталізують.

**Класифікація коферментів за хімічною природою:**

- 1) невітамінні (гем, глутатіон, нуклеотиди);
- 2) вітамінні;

3) вітаміноподібні (ліпоєва кислота, коензим Q, хінонові коферменти, карнітин та ін.).

До вітамінних коферментів належать похідні водорозчинних вітамінів. У таблиці 2.2 наведені приклади деяких вітамінів, їх коферментних форм та функція.

Таблиця 2.2 – Вітамінні коферменти

<b>Назва вітаміну</b>	<b>Кофермент</b>	<b>Функція</b>
<i>B<sub>1</sub> (тіамін)</i>	ТПФ (тіамінпірофосфат)	Транспортування гідроксіалкільних груп
<i>B<sub>2</sub> (рибофлавін)</i>	ФАД, ФМН	Участь в окисно-відновних реакціях
<i>PP (нікотинова кислота)</i>	НАД, НАДФ	Участь в окисно-відновних реакціях
<i>Фолієва кислота</i>	ТГФК (тетрагідрофолієва кислота)	Транспортування одновуглецевих фрагментів (C <sub>1</sub> -обмін)
<i>C (аскорбінова кислота)</i>	Невідомі	Участь в окисно-відновних процесах (реакції гідроксилування, антиоксидантна функція)
<i>Пантотенова кислота</i>	Коензим А	Активація і транспортування залишків карбонових кислот
<i>B<sub>6</sub> (піридоксин)</i>	ПАЛФ, ПАМФ	Транспортування NH <sub>2</sub> -груп, реакції декарбоксілювання



### **Класифікація коферментів за механізмом дії:**

1) переносники атомів водню, протонів, електронів;

2) переносники окремих хімічних груп.

У таблиці 2.3 наведені приклади коферментів цих двох груп відповідно до їх хімічної природи.

Таблиця 2.3 – Класифікація коферментів за механізмом дії з прикладами відповідно до хімічної природи

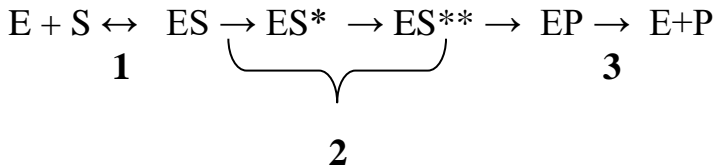
Група коферментів	Механізм дії	Хімічна природа коферменту		
		невітамінні	вітаміноподібні	вітамінні
I	Переносники атомів водню, протонів, електронів	Гем, глутатіон	Ліпоева кислота, коензим Q, хінонові коферменти	B <sub>2</sub> , PP, C
II	Переносники окремих хімічних груп	Нуклеотиди	Карнітин	B <sub>1</sub> , фолієва кислота, пантотенова кислота, B <sub>6</sub> , H, B <sub>12</sub>

## **2.2 Механізм дії ферментів**

З термодинамічного погляду ферменти прискорюють хімічні реакції в організмі завдяки тому, що знижують енергію активації ( $E_a$ ).  $E_a$  – це мінімальна кількість енергії, яку необхідно надати молекулам речовини для того, щоб вони подолали енергетичний бар'єр, тобто вступили в реакцію. Тобто за наявності

ферменту в реакційному середовищі більша кількість молекул можуть подолати енергетичний бар'єр реакції і перетворитися на продукт.

Значну роль у розвитку уявлень про механізм дії ферментів відіграли праці німецьких вчених Л. Міхаеліса та М. Ментена. Саме вони розвинули положення про формування ферментосубстратного комплексу при біологічному каталізі. Згідно з уявленням Міхаеліса – Ментена весь процес ферментативного каталізу можна умовно поділити на три стадії:



1 Утворення зворотного ферментосубстратного комплексу (ES).

2 Утворення однієї або декількох активних форм ES з подальшим утворенням продукту реакції (P). Ця стадія відбувається найбільш повільно, тому швидкість цієї стадії визначає швидкість усієї ферментативної реакції.

3 Відділення готового продукту реакції від ферменту. Ця стадія, як і друга, є незворотною.

Виділяють три основні види специфічності:

1 Стереохімічна – фермент, який має таку специфічність дії може каталізувати перетворення лише одного стереоізомера (цис- або транс-, L- або D-). Приклад: фумараза може перетворювати лише фумарову кислоту, але не її стереоізомер – малеїнову.

2 Абсолютна – фермент здатен каталізувати перетворення лише одного субстрату. Приклад: для уреазы субстратом є виключно сечовина.

З Відносна – фермент каталізує перетворення групи подібних субстратів, наприклад з однаковим зв'язком. Приклад: протеолітичні ферменти ШКТ (пепсин, трипсин, хімотрипсин та ін.) гідролітично розщеплюють білки та пептиди, але не діють на інші компоненти їжі.

Пояснити наявність специфічності дії ферментів намагались різні вчені, але найбільш цікавими є моделі, які запропоновані Емілем Фішером (у 1890 р.) та Даніелем Кошландом (у 1959 р.).

Модель Фішера отримала назву «ключ – замок», тому що пояснювала взаємодію субстрату і ферменту за аналогією функціонування цього пристрою. Фішер стверджував, що за формою молекула S (ключ) абсолютно подібна до форми активного центра ферменту (замок), і саме тому, якщо ключ (субстрат) підходить до замка (фермент), може відбуватися ферментативне перетворення. На жаль, ця модель може пояснити лише абсолютну специфічність дії ферментів, коли є лише один субстрат для ферменту.

Згідно з моделлю Кошланда активний центр ферменту є динамічною структурою і може змінювати свою конформацію під дією молекули субстрату, тобто субстрат індукує відповідні зміни в молекулі ферменту. Крім того, конформаційні зміни відбуваються і в молекулі субстрату, що створює умови для більш ефективного каталітичного перетворення. Саме тому ця модель отримала назву «модель індукованої відповідності» і, якщо наводити аналогію, може нагадувати систему «рука – рукавичка». Гіпотеза Кошланда була експериментально підтверджена, тому на відміну від гіпотези Фішера «ключ – замок» вона може мати назву *теорія індукованої відповідності*.

## 2.3 Кінетика ферментативного каталізу

**Кінетика ферментів** – це розділ ензимології, який вивчає залежність швидкості ферментативної реакції від хімічної природи та умов взаємодії субстрату з ферментом, а також від факторів довкілля. Активність ферменту залежить від рН, температури, концентрації субстрату  $[S]$ , ферменту  $[E]$  тощо.

Форма кривої рисунку 2.1 ілюструє той факт, що поступово з підвищенням концентрації субстрату відбувається насичення активних центрів ферменту молекулами субстрату.

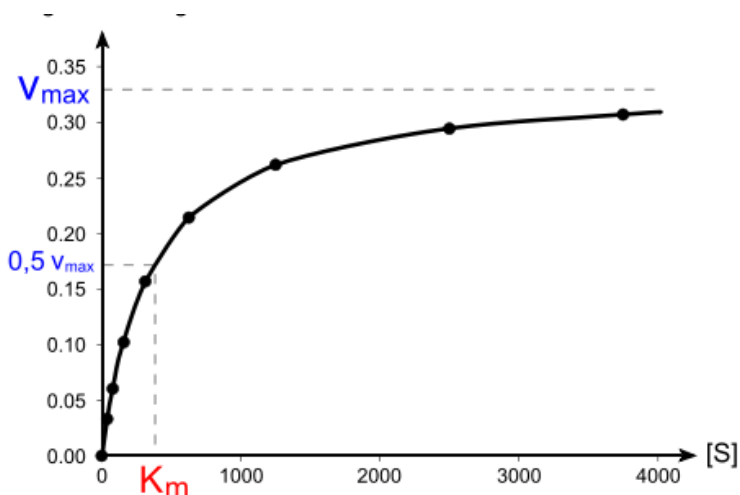


Рисунок 2.1 – Залежність швидкості реакції ( $V$ ) від концентрації субстрату ( $[S]$ )

Наближення до максимальної швидкості реакції ( $V_{max}$ ) без подальшої зміни цієї швидкості означає, що всі активні центри молекул ферменту зайняті і подальше

підвищення швидкості неможливе – вона досягла максимально можливого значення (ефект насичення).

Для кожного ферменту існує своє *оптимальне значення рН* ( $pH_{opt}$ ) – це таке рН, за якого швидкість ферментативної реакції оптимальна. За відхилення від оптимального рН активність ферменту знижується, навіть до мінімуму за значних змін реакції середовища.

Зміни швидкості ферментативної реакції залежно від значень рН для більшості ферментів організму людини мають загальні закономірності, які ілюстровані на графіку (рис. 2.2).

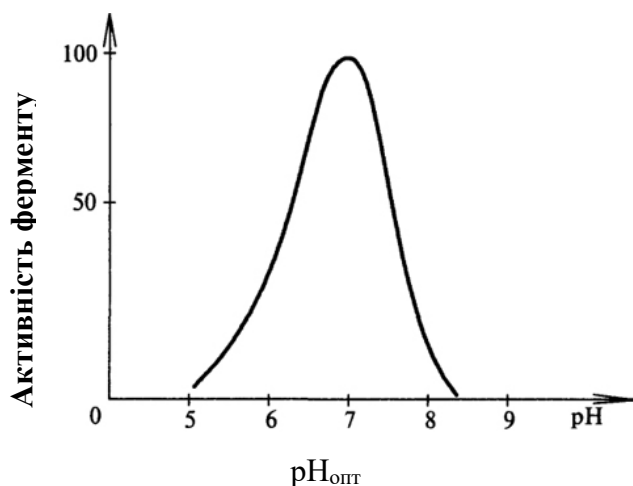


Рисунок 2.2 – Залежність активності ферменту від рН середовища

Кожен фермент має своє  $pH_{opt}$ . Для більшості ферментів організму людини ці значення знаходяться в межах фізіологічних значень – рН 6–7, але є й істотні відхилення від них. Наприклад, для аргінази оптимальним є рН 9–9,5, а для пепсину – 1,5–2.

У ферментативному каталізі, як і в звичайному хімічному, температура істотно впливає на проходження реакції. За підвищення температури зростає швидкість руху молекул субстрату, а також і ймовірність каталітичного перетворення. Але для ферментативного каталізу дуже важливим є вплив температури на конформаційні зміни в молекулі білка-ферменту і на структуру активного центра ферменту.

Кожен фермент має оптимальні значення  $t^{\circ}\text{C}$ , за яких швидкість реакції максимальна, – це температурний оптимум ( $t^{\circ}\text{C}_{\text{опт}}$ ). На рисунку 2.3 наведений графік залежності активності ферменту від  $t^{\circ}\text{C}$ .

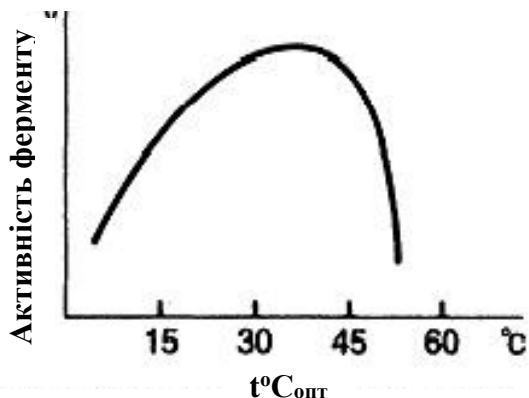


Рисунок 2.3 – Залежність активності ферменту від температури

Для більшості ферментів організму людини він є в межах 37–38 °C. За підвищення температури вище зазначеного температурного оптимуму відбуваються структурні зміни в молекулі ферменту і в його активному центрі, які призводять до зниження активності. Більшість ферментів інактивуються за температури 40–50 °C. Значне підвищення температури викликає навіть денатурацію

молекул білка-ферменту з повною втратою каталітичної активності. Для деяких ферментів значне зниження температури може також призвести до повної інактивації.

## 2.4 Одиниці та загальні принципи вимірювання активності ферменту

В ензимології визначення кількості ферменту не має сенсу в зв'язку з тим, що дослідників цікавить активність ферменту, а не загальна кількість молекул (частина яких може бути інактивована).

Основними одиницями вимірювання активності є:

1 *Міжнародна одиниця активності (МО)* або стандартна одиниця – юніт (U): 1 МО відповідає такій кількості ферменту, яке каталізує перетворення 1 мкмоль субстрату за 1 хвилину за оптимальних умов роботи ферменту (температури, рН, відсутність інгібіторів або активаторів).

2 *Катал* – нова одиниця, яка була прийнята в 1973 році: 1 катал (кат) відповідає такій кількості каталізатора, який перетворює 1 моль субстрату за 1 секунду. У медичних та фармацевтичних дослідженнях найбільш поширеною одиницею вимірювання активності ферменту є МО.

3 Для визначення кількості активних молекул ферменту в білковій масі (наприклад, усіх білків тканини) використовують *питому активність*, яка дорівнює кількості одиниць активності ферменту в перерахунку на 1 мг білка.

В ензимології існують основні принципи, користуючись якими можна створити методіку для визначення активності будь-якого нового ферменту з відомими кінетичними характеристиками.

До таких загальних принципів визначення активності ферментів належать:

1 Активність ферменту вимірюють за швидкістю накопичення продукту реакції або зникнення субстрату в реакційному середовищі; саме ця швидкість є мірою активності ферменту.

2 Для коректного визначення активності створюють оптимальні умови для роботи ферменту, які встановлюють для кожного ферменту:

- оптимальну температуру;
- оптимальну рН (використовують спеціальні буфери);
- концентрація субстрату не повинна лімітувати швидкість реакції, і тому середовище повинне бути насиченим молекулами субстрату (максимально можливо) для підтримки максимальної швидкості реакції;
- під час визначення активності складного ферменту необхідно враховувати необхідність кофактора, який потрібно додати також до насичення.

3 Визначення проводять будь-яким зручним фізико-хімічним методом: колориметричним, спектрофотометричним, флюорометричним, хроматографічним тощо).

## 2.5 Регуляція ферментативних процесів

Ферменти – це каталізатори, активність яких може бути регульована. Більшість ферментів можуть зв'язуватись із малими молекулами, які мають назву *модифікатори (ефектори)* і можуть змінювати ферментативну активність. До них належать:

- *інгібітори* – сполуки, що гальмують активність ферменту;



– *активатори* – сполуки, що збільшують ферментативну активність.

Відповідно результат дії інгібіторів має назву *інгібування*, активаторів – *активація*.

На рисунку 2.4 наведена класифікація видів інгібування активності ферментів, яке може бути як зворотним, так і незворотним процесом.

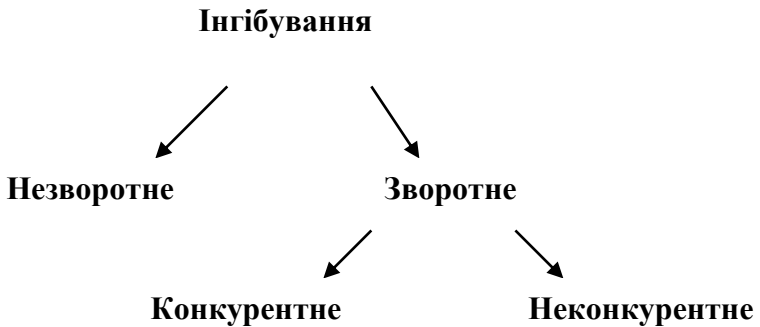


Рисунок 2.4 – Види інгібування активності ферментів

**Незворотне інгібування** спостерігається в разі, якщо інгібітор міцно зв'язується з молекулою ферменту, що викликає незворотну втрату активності. Незворотні інгібітори є отрутами.

Прикладом незворотного інгібування може бути дія отруйної речовини – діізопропілфторфосфату (ДФФ). ДФФ утворює ковалентні зв'язки із залишками серину в активному центрі ацетилхолінестерази, біологічною функцією якої є розщеплення нейромедіатора ацетилхоліну. У результаті цього ацетилхолін накопичується в синапсах і «отрує» організм.

**Зворотне інгібування** властиве для значної кількості ферментів живих організмів, для яких, при різних фізіологічних умовах, необхідна зміна активності.

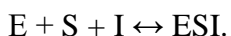
Зворотнє інгібування є двох видів: *конкурентне* та *неконкурентне* (рис. 2.4).

*Конкурентне інгібування* відбувається в разі, якщо молекула інгібітора за структурою подібна до молекули субстрату і конкурує з ним за активний центр ферменту. У разі якщо в середовищі знаходяться молекули інгібітору, вони зв'язуються з активним центром та перешкоджають зв'язуванню молекул субстрату.

Зняти цей вид інгібування можна надлишком субстрату, тобто внесення в середовище значної кількості субстрату призводить до того, що молекули субстрату витісняють молекули інгібітору з активного центру ферменту. Наприклад, в разі отруєння метанолом використовують значні дози етанолу, який є субстратом для алкогольдегідрогенази (АДГ). Метанол – це отрута, яка діє на нервову і судинну системи. Доза 30 мл вважається летальною. У разі отруєння метанол блокує активний центр АДГ, тому що за будовою подібний до етанолу. Надлишок етанолу (діє як антидот) знімає інгібування і за вчасної допомоги сприяє одужанню пацієнта.

Конкурентними інгібіторами можуть бути молекули екзогенного та ендogenous походження. Оскільки вони подібні за будовою до молекул субстрату, їх ще називають *антиметаболітами*.

*Неконкурентне інгібування* ферментативної активності є результатом зв'язування молекули інгібітору не з активним центром, а з іншою ділянкою молекули білка-ферменту. Оскільки інгібітор не впливає на зв'язування ферменту із субстратом, у результаті може утворитися потрібний комплекс ферменту (E), субстрату (S) та інгібітору (I):



Механізм інгібування полягає в тому, що після такого зв'язування відбуваються конформаційні зміни в

активному центрі, який у подальшому не може нормально функціонувати та перетворювати S на P. За будовою неконкурентний інгібітор не подібний до молекули субстрату, тому зняти цей вид інгібування надлишком субстрату неможливо.

## 2.6 Ізоферменти

**Ізоферменти (ізозими)** – це множинні генетично детерміновані форми одного ферменту, що каталізують одну й ту саму хімічну реакцію, але відрізняються за будовою, фізико-хімічними, імунологічними та каталітичними властивостями. Лише ферменти з четвертинною структурою можуть мати ізоферментні форми, які формуються в результаті комбінацій різних субодиниць. Наявність та вміст ізоферментів у тканинах залежить від особливостей метаболізму в ній. Тому визначення активності ізоферментів в крові успішно використовується для діагностики захворювань внутрішніх органів. Класичним прикладом ізоферментів є ізоферменти *лактатдегідрогенази (ЛДГ)*. Молекула ЛДГ містить чотири субодиниці двох видів: М (від англ. muscle – м'яз) та Н (від англ. heart – серце). Комбінація цих ланцюгів дає п'ять ізоферментів:

Назва ізоферменту	Структура	Переважає локалізація
ЛДГ1	НННН (Н <sub>4</sub> )	Серце, нирки, еритроцити
ЛДГ2	НННМ (Н <sub>3</sub> М)	Серце, нирки, еритроцити
ЛДГ3	ННММ (Н <sub>2</sub> М <sub>2</sub> )	Легені
ЛДГ4	НМММ (НМ <sub>3</sub> )	М'язи, печінка
ЛДГ5	ММММ (М <sub>4</sub> )	М'язи, печінка

ЛДГ – це поширений фермент, активність якого найбільша в серці, печінці, нирках, м'язах. За руйнування клітин фермент потрапляє в кров і його активність у сироватці крові може значно підвищуватися, що використовується для діагностики патологічних процесів різної локалізації. Наприклад, у разі інфаркту міокарда спостерігається підвищення в сироватці крові активності ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub>, причому відношення ЛДГ<sub>1</sub>/ЛДГ<sub>2</sub> > 1. У разі захворювання печінки спостерігається підвищення в сироватці крові активності ЛДГ<sub>4</sub> і ЛДГ<sub>5</sub>.

Ізоферментні форми існують також для *креатинфосфокінази (КФК)*, яка у своєму складі має дві субодиниці різних типів М (від. англ. *muscle* – м'яз) і В (від англ. *brain* – мозок). Комбінація цих протомерів дає три ізоферменти: КФК-ММ (скелетні м'язи), КФК-МВ (міокард), КФК-ВВ (мозок).

**Ензимодіагностика** дає можливість використовувати визначення активності ферментів у біологічних рідинах людини для встановлення діагнозу. Найчастіше використовується визначення активності ферментів крові.

Ферменти крові умовно поділяють на три групи:

1 *Індикаторні (клітинні, маркерні) ферменти* – локалізовані в клітинах тканин, потрапляють у кров у результаті фізіологічного старіння та руйнації клітин або в результаті підвищення проникливості клітинних мембран. У крові знаходиться декілька десятків індикаторних ферментів. У нормі клітинні ферменти в крові мають невелику активність та не виконують специфічних функцій. Під час надходження в кров вони інактивуються протеазами сироватки та тканин. Активність цих ферментів підвищується за ураження органів, коли спостерігається потужна руйнація клітинних мембран.

Ферменти цієї групи поділяють на *неспецифічні та органоспецифічні*.

Неспецифічні індикаторні ферменти каталізують універсальні реакції метаболізму та локалізовані в більшості органів і тканин. Органоспецифічні ферменти знаходяться лише в тих органах і тканинах, де відбуваються специфічні реакції, властиві лише для клітин цього органу. Саме тому підвищення активності цих ферментів у крові свідчить про органну локалізацію патологічного процесу.

2 *Секреторні (плазмоспецифічні) ферменти* – синтезуються в печінці, виділяються в кров, де виконують певні фізіологічні функції (ферменти системи згортання крові, фібрінолізу, холінестераза, церулоплазмін, протеази ренін-ангіотензинової та калекреїнової систем тощо).

3 *Екскреторні ферменти* – синтезуються в печінці, підшлунковій залозі, слизовій оболонці кишківника. Поява цих ферментів у крові пов'язана з природньою руйнацією клітинних структур, в яких вони утворюються (лужна фосфатаза, лейцинамінопептидаза, ентерокиназа, ГГТП, трипсин, ліпаза та ін.).

### 3 ОБМІН РЕЧОВИН ТА ЕНЕРГІЇ

В організмі відбувається безліч хімічних реакцій, які спрямовані на підтримання його життєдіяльності. **Метаболізм (обмін речовин)** – це сукупність біохімічних перетворень в організмі, які забезпечують необхідними речовинами та енергією, що необхідні для його життєдіяльності.

Використання терміна «метаболізм» може бути в більш розширеному контексті й означати сукупність усіх реакцій від моменту надходження поживних речовин до утворення та виведення кінцевих продуктів обміну. В цьому разі метаболізм передбачає такі послідовні стадії:

- 1) надходження білків, ліпідів, вуглеводів, неорганічних речовин з продуктами харчування;
- 2) перетравлювання органічних речовин до більш простих та їх усмоктування в ШКТ;
- 3) транспортування сполук кров'ю від ШКТ до клітин організму;
- 4) біохімічні перетворення в клітинах різних органів та систем, зокрема з утворенням кінцевих продуктів;
- 5) екскреція кінцевих продуктів обміну ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ , сечовини, сечової кислоти, кон'югатів тощо).

Проте найчастіше під цим поняттям розуміють **проміжний обмін (внутрішньоклітинний)**, що відбувається безпосередньо в клітинах, тобто сукупність усіх хімічних перетворень клітин організму. Так, наприклад, виділяють метаболізм білків, метаболізм вуглеводів, метаболізм нуклеотидів тощо.

У клітинах організму функціонують різні метаболічні шляхи. **Метаболічний шлях** – послідовність біохімічних перетворень, пов'язаних зі специфічним перетворенням сполук у необхідні продукти (метаболіти).

**Анаболізм** (anabole – від грец. підйом) – сукупність біохімічних процесів синтезу складних біомолекул із більш простих. **Катаболізм** (katabole – від грец. руйнація) – сукупність біохімічних процесів розщеплення складних молекул до більш простих, зокрема до кінцевих продуктів обміну. **Амфіболізм** – процес катаболізму, проміжні метаболіти якого можуть бути використані для синтезу (для анаболізму) інших сполук.

### 3.1 Молекулярні основи біоенергетики

**Біоенергетика** – це розділ біохімії, який вивчає молекулярні основи продукції та використання енергії, молекулярні форми її акумуляції в живих організмах. АТФ – це універсальне джерело енергії для всіх ендергонічних процесів в організмі (рис. 3.1).

Синтез АТФ відбувається під час двох основних процесів – *окисного фосфорилування* та *субстратного фосфорилування*.

*Окисне фосфорилування* – процес синтезу АТФ при окисненні субстратів за участі дихального ланцюга мітохондрій. Реакції цього процесу відбуваються виключно в аеробних умовах. *Субстратне фосфорилування* – процес синтезу АТФ, який відбувається як результат розщеплення субстратів без участі дихального ланцюга мітохондрій. У цьому разі перетворення субстрату в продукт супроводжується фосфорилуванням АДФ з утворенням АТФ. Цей процес можливий як в аеробних, так і анаеробних умовах.

З термодинамічного погляду всі анаболічні процеси є *ендергонічними*, тобто відбуваються з поглинанням енергії (реакції синтезу та відновлення). Відповідно катаболічні процеси – це *екзергонічні*, тобто супроводжуються виділенням енергії, яка акумулюється у

високоенергетичних (макроергічних) сполуках (наприклад, АТФ, креатинфосфат тощо); ці сполуки в подальшому використовуються для анаболічних перетворень.

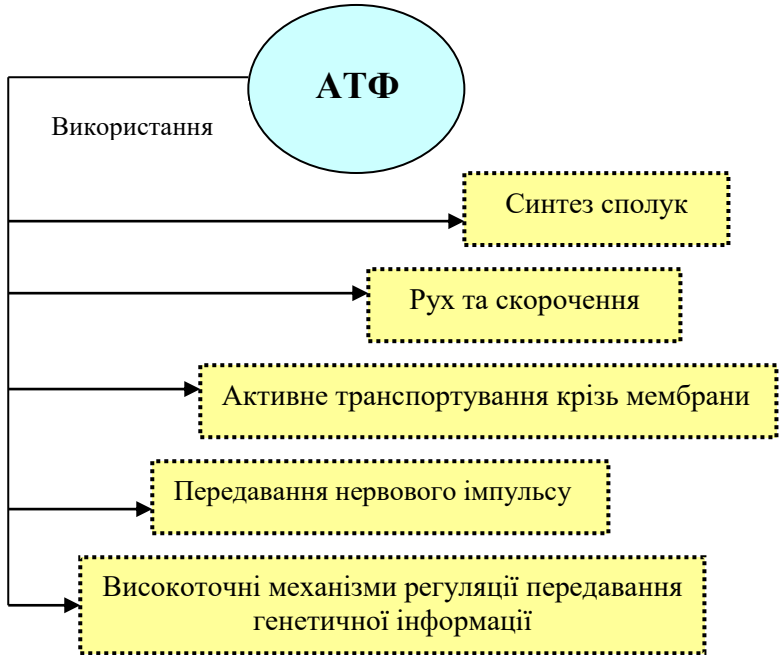


Рисунок 3.1 – Шляхи використання енергії АТФ

Тобто між катаболізмом та анаболізмом існує взаємозв'язок, який реалізується на енергетичному рівні, а також на рівні субстратів. Катаболічні перетворення постачають енергію для реакцій синтезу. Крім того, в процесі катаболізму відбувається утворення простих сполук, які можуть бути використані для синтезу більш складних. Зі свого боку анаболізм постачає складні речовини для катаболізму, реакції якого перетворюють їх на більш прості й проходять із виділенням енергії.



### 3.2 Стадії катаболізму біомолекул

За катаболізму вуглеводів, ліпідів та білків виділяється енергія, що використовується в усіх процесах, необхідних для нормального функціонування організму. Вивільнення цієї енергії відбувається поступово декількома стадіями.

Основними постачальниками енергії є вуглеводи, оскільки процес їх окиснення має найбільшу швидкість порівняно з іншими молекулами. Друге місце займають ліпіди, які містять значно більшу кількість енергії, ніж вуглеводи, але вивільнення цієї енергії можливе лише за наявності в клітині активованих процесів катаболізму, зокрема вуглеводів. У зв'язку з цим існує такий вислів: «ліпіди згорають у полум'ї вуглеводів». Саме тому швидкість катаболізму ліпідів менша. Білки підключаються до процесів продукції енергії в останню чергу і стають активними постачальниками енергії в разі дефіциту вуглеводів та ліпідів. Використання значної кількості білків (більше ніж 20 %) для енергопродукції може призвести до розвитку патологічних станів. Вивільнення енергії вуглеводів, ліпідів і білків відбувається за їх катаболізму, в якому виділяють три стадії (рис. 3.2).

#### **Перша стадія**

Катаболізм біомолекул починається з того, що відбувається розщеплення більш складних молекул до простих їх складових:

- білків – до амінокислот;
- вуглеводів (полісахаридів) – до моносахаридів;
- ліпідів (триацилгліцеролів) – до гліцеролу та жирних кислот.

Реакції цієї стадії відбуваються в цитозолі клітин і не супроводжуються виділенням енергії.

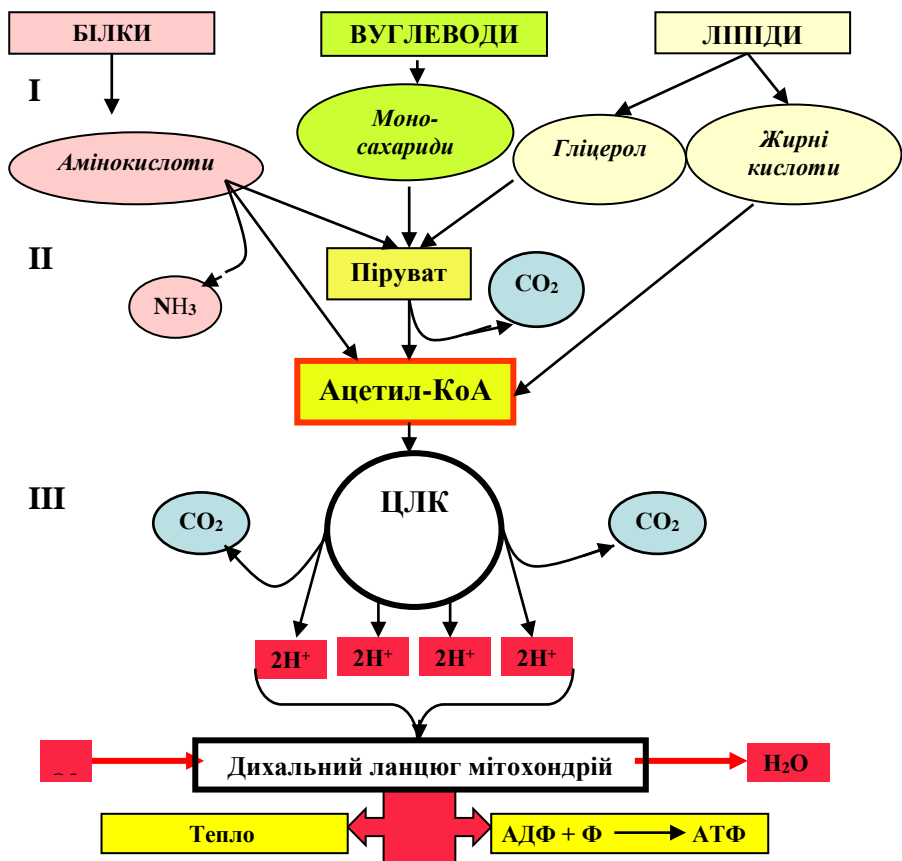


Рисунок 3.2 – Стадії аеробного катаболізму білків, вуглеводів, ліпідів

### Друга стадія

Далі структурні компоненти біополімерів, що утворилися на першій стадії (амінокислоти, моносахариди, жирні кислоти, гліцерол), поступово розщеплюються до

*спільного ключового метаболіту для всіх видів обміну – ацетил-КоА (активна форма оцтової кислоти).*

Реакції другої стадії до утворення піровиноградної кислоти (ПВК, або піруват) відбуваються в цитозолі, переворення пірувату в ацетил-КоА – у мітохондріях.

До процесів катаболізму цієї стадії належать:

– для моносахаридів (основним є глюкоза) – це реакції гліколізу до пірувату і далі – до ацетил-КоА;

– для амінокислот – це реакції дезамінування, які для деяких із них супроводжуються утворенням пірувату, а потім – ацетил-КоА; для інших – одразу утворюється ацетил-КоА;

– для жирних кислот – реакції  $\beta$ -окиснення, кінцевим продуктом яких є ацетил-КоА;

– для гліцеролу – реакції розщеплення з утворенням пірувату й ацетил-КоА.

Друга стадія супроводжується виділенням енергії, кількість якої значно поступається кількості енергії третьої стадії.

### **Третя стадія**

На цій стадії відбувається окиснення ацетил-КоА до кінцевих продуктів  $H_2O$  та  $CO_2$ , що супроводжується генерацією значної кількості енергії (70–80 % енергії).

Третя стадія відбувається в мітохондріях і складається з таких процесів, як ЦЛК (цикл лимонної кислоти) та функціонування електронно-транспортного мітохондріального ланцюга (дихальний ланцюг мітохондрій), робота якого пов'язана з окисним фосфорилуванням – основним процесом синтезу АТФ у клітинах.

Перша та друга стадії належать до *специфічних шляхів катаболізму* – розпад паливних молекул до ацети-КоА відбувається власними шляхами, які для білків, вуглеводів та ліпідів не збігаються, тобто є специфічними.

Третя стадія – загальні шляхи катаболізму, оскільки відбувається подальший розпад ацетильного залишку, – загального проміжного метаболіту, до кінцевих продуктів. Тобто *загальні шляхи катаболізму* – це ЦЛК та окисне фосфорилування.

### 3.3 Цикл лимонної кислоти

Цикл лимонної кислоти (ЦЛК, цикл трикарбонних кислот – ЦТК, цитратний цикл, цикл Кребса) – це загальний кінцевий шлях катаболізму органічних речовин (вуглеводів, ліпідів, білків). Усі назви процесу, які були наведені, мають своє пояснення. ЦЛК, або цитратний цикл, – у першій реакції цього процесу утворюється лимонна кислота (цитрат). ЦТК – трикарбонні кислоти є проміжними продуктами цього процесу (цитрат, аконітат, ізоцитрат).

Цей циклічний процес відкрив та вивчив німецький біохімік Ханс Адольф Кребс. За відкриття (1937 р.) цього важливого для всіх організмів процесу Х. Кребс у 1952 році отримав Нобелівську премію в галузі фізіології та медицини.

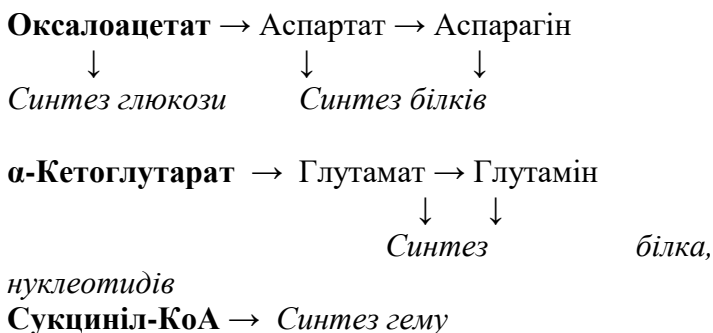
ЦЛК – це циклічний процес, 8 реакцій якого локалізовані в мітохондріях еукаріот. Практично всі ферменти знаходяться в матриксі мітохондрій у вільному стані, лише один зв'язаний із внутрішньою мембраною, тобто вбудований у біліпідний шар – це сукцинатдегідрогеназа. Цикл Кребса є основою метаболізму, тому що виконує функції, життєво необхідні для організму. Про важливість цього процесу свідчить той факт, що не існує спадкових захворювань, причиною яких є дефіцит ферментів ЦЛК. Будь-які проблеми в роботі цього циклу не сумісні з життям. Цикл виконує такі функції:

1) *інтегративну* – ЦЛК поєднує шляхи метаболічних перетворень ліпідів, вуглеводів, білків: зазначені паливні молекули можуть розщеплюватися до інтермедіатів циклу і синтезуватися з них;

2) *енергетичну* – в ЦЛК є одна реакція субстратного фосфорилування, в якій утворюється 1 молекула ГТФ; потім ГТФ бере участь в утворенні 1 молекули АТФ (тобто енергетичний баланс самого циклу, без подальших перетворень відновних еквівалентів, становить 1 АТФ);

3) *воденьгенерувальну* – цикл є основним генератором  $H^+$  для роботи дихального ланцюга, тому що в ЦЛК відбувається відновлення  $НАД^+$  до  $НАДН \cdot H^+$  та ФАД до  $ФАДН_2$ ; далі  $НАДН \cdot H^+$  та  $ФАДН_2$  окиснюються в дихальному ланцюзі, робота якого приводить до синтезу АТФ (тому сумарний енергетичний баланс одного циклу більше ніж 1 АТФ і становить 12 молекул АТФ – розрахунок буде наведений нижче);

4) *амфіболічну* – інтермедіати цього катаболічного процесу можуть бути використані для синтезу інших сполук. Приклади використання проміжних метаболітів ЦЛК для синтезу інших сполук:



На рисунку 3.3 наведена схема реакцій циклу Кребса. Процес складається з 8 реакцій. Друга реакція

відбувається двома стадіями через утворення цис-аконітату, дві стадії каталізує один фермент.

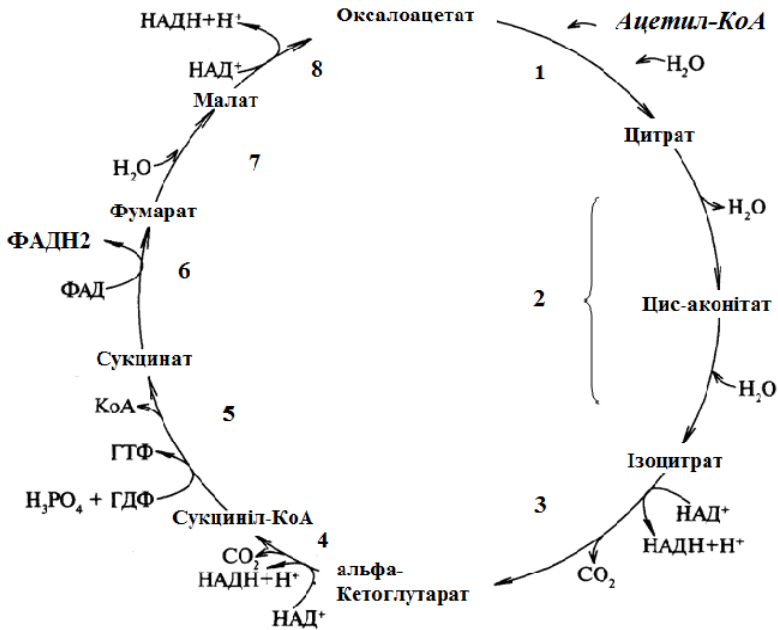


Рисунок 3.3 – Схема циклу лимонної кислоти

Ферменти ЦЛК (нумерація подана відповідно до номерів реакцій на рис. 3.3):

- 1 Цитратсинтаза.
- 2 Аконітаза (аконітатгідратаза).
- 3 Ізоцитратдегідрогеназа.
- 4  $\alpha$ -Кетоглутататдегідрогеназний комплекс.
- 5 Сукцинаттіокіназа.
- 6 Сукцинатдегідрогеназа.
- 7 Фумараза.
- 8 Малатдегідрогеназа.

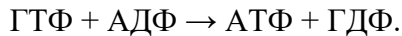
Четвертий фермент циклу – це мультиферментний комплекс, який містить три ферменти (кожний із яких складається приблизно з 60 субодиниць) та чотири вітаміни. Ферменти комплексу:

E<sub>1</sub> – α-кетоглутататдегідрогеназа;

E<sub>2</sub> – дигідроліпоїлсукцинілтрансфераза;

E<sub>3</sub> – дигідроліпоїлдегідрогеназа.

Реакція, яку каталізує сукцинаттіокіназа (сукциніл-КоА синтеза), є єдиною реакцією циклу, що супроводжується генерацією високоенергетичного фосфатного зв'язку на субстратному рівні (*реакція субстратного фосфорилування*). Із субстратів ГДФ та Фн відбувається утворення ГТФ, який під дією *фосфокінази* вступає в реакцію з АДФ з утворенням АТФ:



У ЦЛК є регуляторні ферменти, активність яких регулюється алостерично за допомогою активаторів та інгібіторів.

Регуляторні ферменти циклу:

1) *цитратсинтаза* – це основний регуляторний фермент всього циклу; *інгібітори* – АТФ, жирні кислоти, цитрат, сукциніл-КоА, НАДН · Н; активність цього ферменту також залежить від концентрації субстратів – ацетил-КоА та оксалоацетату;

2) *ізоцитратдегідрогеназа* – відомо, що з трьох ізоферментів цього ферменту в мітохондріях зустрічається НАД-залежна ізоцитратдегідрогеназа, активність якої залежить від концентрації іонів Mn<sup>2+</sup> або Mg<sup>2+</sup>; *активатори* – Ca<sup>2+</sup>, АДФ та АМФ, *інгібітори* – АТФ, НАДН · Н, сукциніл-КоА;

3) *α-кетоглутаратдегідрогеназний комплекс* – цей мультиферментний комплекс регулюється продуктами реакції: *інгібітори* – НАДН · Н та сукциніл-КоА, активатор – Ca<sup>2+</sup>.

Крім того, на швидкість процесу впливає активність *сукцинатдегідрогенази та малатдегідрогенази*:

– сукцинатдегідрогеназа інгібується оксалоацетатом;

– активність малатдегідрогенази залежить від співвідношення  $\text{НАДН} \cdot \text{Н} / \text{НАД}$ .

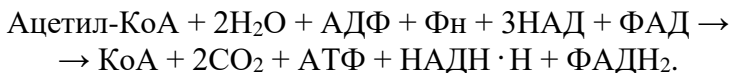
Робота циклу Кребса спряжена з функціонуванням дихального ланцюга мітохондрій. Вивільнення енергії, яка акумульована у відновних еквівалентах  $\text{НАДН} \cdot \text{Н}$  та  $\text{ФАДН}_2$ , відбувається завдяки роботі дихального ланцюга. По цьому ланцюгу білків-переносників транспортуються електрони з субстратів на кисень, вивільняється енергія, якої достатньо для утворення макроергічних зв'язків, тобто для синтезу АТФ. Перенесення електронів супроводжується окисненням  $\text{НАДН} \cdot \text{Н}$  та  $\text{ФАДН}_2$ , але кількість АТФ, що синтезується в результаті цього, різна. За рахунок окиснення ***НАДН · Н*** завжди утворюється **3 АТФ**, окиснення ***ФАДН<sub>2</sub>*** супроводжується синтезом лише **2 АТФ** (причини такої різниці будуть розглянуті нижче у відповідному розділі щодо механізму окисного фосфорилування).

В одному циклі відбувається відновлення 3 НАД, 1 ФАД та утворення 1 ГТФ, тому енергетичний баланс циклу з урахуванням окисного фосфорилування має такий вигляд:

$$\left. \begin{array}{l} 3 \text{ НАДН} \cdot \text{Н} = 3 \cdot 3 \text{ АТФ} = 9 \text{ АТФ} \\ 1 \text{ ФАДН}_2 = 2 \text{ АТФ} \\ 1 \text{ ГТФ} = 1 \text{ АТФ} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{Загальна} \\ \text{кількість} \\ \text{12 АТФ} \end{array}$$

Сумарне рівняння циклу Кребса з урахуванням лише субстратів та продуктів таке:





### 3.4 Дихальний ланцюг мітохондрій

Мітохондрії – органели клітини, функціонування яких для будь-якої обізнаної людини чітко асоціюється з продукуванням енергії. Дійсно в матриксі мітохондрій локалізовані різноманітні ферменти, що необхідні для окиснення субстратів. Крім того, внутрішня мембрана мітохондрій містить систему білків-переносників електронів, які забезпечують термінальний етап окиснення субстратів і створюють умови для синтезу АТФ.

Ця система білків-переносників має декілька назв: дихальний ланцюг, електронно-транспортний ланцюг, ланцюг перенесення електронів, редокс-ланцюг (окисно-відновний ланцюг). **Дихальний ланцюг** – система білків-переносників та коферментів, які забезпечують транспортування електронів від субстратів окиснення на кінцевий акцептор – кисень.

Локалізація білків-переносників та коферментів у дихальному ланцюзі залежить від значення стандартного окисно-відновного потенціалу (ОВП) (синонім: редокс-потенціал) кожного з них. Транспортування електронів від одного переносника до іншого в дихальному ланцюзі відбувається в напрямку зростання ОВП – починається із субстратів окиснення, які мають значення редокс-потенціалу в межах  $-700$  мВ, і закінчується киснем з ОВП  $+800$  мВ. Чим більше негативне значення редокс-потенціалу переносника, тим більша його здатність віддавати електрони (відновні властивості). Чим більш позитивне значення має ОВП переносника, тим більша його здатність приймати електрони (окисні властивості).

На рисунку 3.4 наведена схема послідовності переносників електронно-транспортного ланцюга мітохондрій, яка забезпечує транспортування електронів із субстратів окиснення ( $\text{SH}_2$ ) на кисень.

Відновні еквіваленти вводяться в дихальний ланцюг за участі НАД- та ФАД-залежних дегідрогеназ, які окиснюють відповідні субстрати. На рисунку 3.4 показані субстрати окиснення для НАД-залежних дегідрогеназ (піруват,  $\alpha$ -кетоглутарат, ізоцитрат, малат та ін.) та ФАД-залежних дегідрогеназ (сукцинат, жирні кислоти та ін.).

Далі електрони з  $\text{НАДН} \cdot \text{H}^+$  транспортуються через НАДН-дегідрогеназу на убіхінон. НАДН-дегідрогеназа – це флавопротеїн, який містить ФМН. Саме наявність ФМН у складі цього ферменту дозволяє транспортувати відновні еквіваленти, які спочатку відновлюють ФМН, а потім при передачі їх на убіхінон відбувається окиснення цієї простетичної групи. Крім того, убіхінон збирає відновні еквіваленти від ФАД-залежних дегідрогеназ, однією з яких є сукцинатдегідрогеназа (ФАД-залежний фермент).

З убіхінону електрони передаються послідовністю цитохромів на кисень, який надходить у мітохондрії з крові. Далі кожний з атомів  $\text{O}_2$  приєднує по 2 протони і 2 електрони – відбувається відновлення кисню до ендогенної води:



За одну добу в організмі людини утворюється 300–400 мл такої метаболічної води.

На сьогодні відомо чотири комплекси (на рис. 3.4 вони позначені I, II, III, IV), які вбудовані в біліпідний шар та нагадують айсберги, що вільно рухаються в мембрані й можуть контактувати з водною фазою матриксу, міжмембранним простором та між собою.

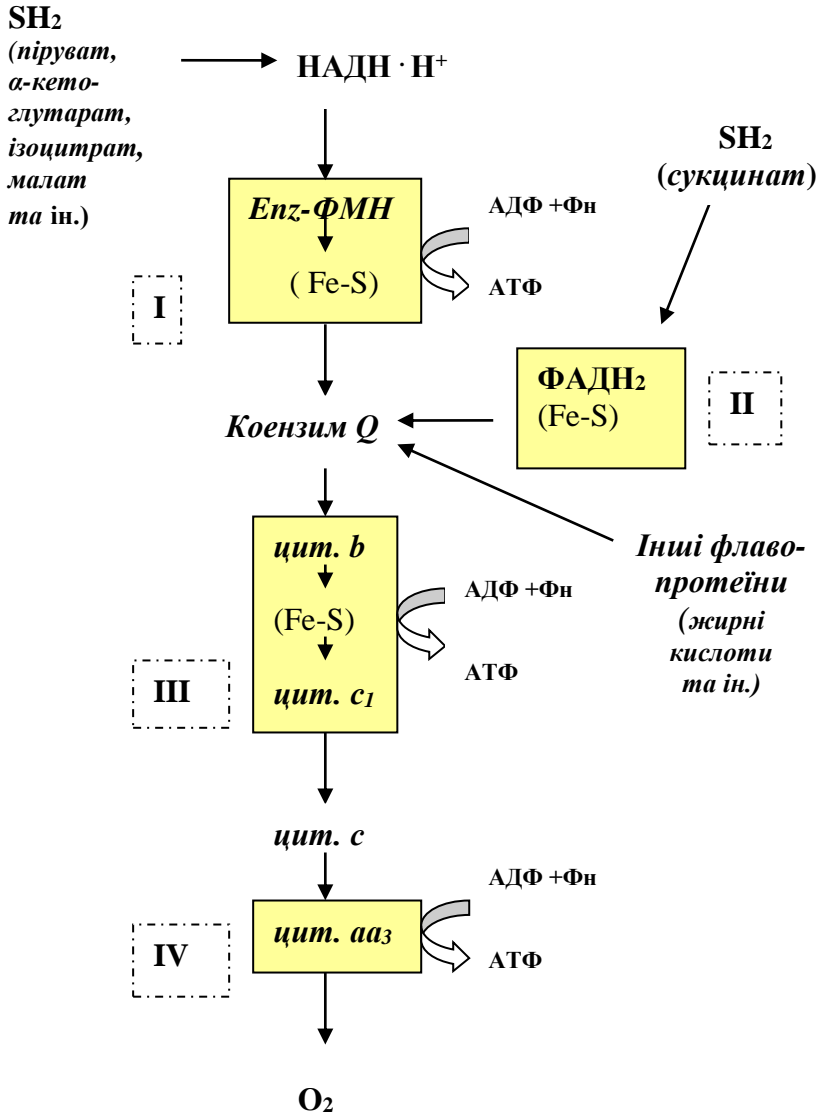


Рисунок 3.4 – Схема дихального ланцюга мітохондрій

*Комплекси дихального ланцюга:*

I комплекс – *НАДН-дегідрогеназа* (НАДН-убіхінон оксидоредуктаза) має дві функції: окиснює НАДН·Н<sup>+</sup> – переносить від нього 2 електрони на убіхінон та транспортує 4Н<sup>+</sup> з матриксу в міжмембранний простір.

II комплекс – *сукцинатдегідрогеназа* (сукцинат-убіхінон оксидоредуктаза) забезпечує додатковий шлях для входу електронів у дихальний ланцюг за рахунок окиснення сукцинату.

III комплекс – *цитохром с редуктаза* (убіхінон-цитохром с оксидоредуктаза) містить цитохроми *b* та *c*<sub>1</sub>, транспортує 2 електрони з убіхінону на цитохром *c* та забезпечує викачування 4 протонів із матриксу в міжмембранний простір.

IV комплекс – *цитохром с оксидаза* містить цитохроми *a* та *a*<sub>3</sub>, транспортує 2 електрони на кисень та одночасно переносить 2 протони в міжмембранний простір.

Робота дихального ланцюга приводить до синтезу молекул АТФ – це окисне фосфорилування. Для синтезу однієї молекули АТФ потрібно приблизно 32 кДж/моль енергії. Така енергія виділяється в разі, якщо різниця окисно-відновного потенціалу між переносниками в дихальному ланцюзі становить не менше ніж 260 мВ. Було встановлено, що в електронно-транспортному ланцюзі існують три ділянки з таким перепадом окисно-відновного потенціалу і вони відповідають комплексам I, II та IV. Ці ділянки були названі пунктами спряження з окисним фосфорилуванням, тобто під час транспортування електронів через ці ділянки виділяється достатньо енергії для синтезування молекули АТФ.

Електрони, що транспортуються з НАДН·Н<sup>+</sup>, проходять три пункти спряження, тобто виділяється достатня кількість енергії для синтезу 3 молекул АТФ.

Перенесення електронів з ФАДН<sub>2</sub> відбувається лише через два пункти спряження, тому можливий синтез лише 2 молекул АТФ. Саме тому завжди реалізація енергії НАДН · Н<sup>+</sup> супроводжується синтезом 3 АТФ, для ФАДН<sub>2</sub> – 2 АТФ.

### **3.5 Хеміосмотична теорія Мітчелла (теорія окисного фосфорилування)**

Пояснення механізмів спряження роботи дихального ланцюга та синтезу АТФ було запропоноване англійським біохіміком Пітером Мітчеллом у 1961 році, яке потім експериментально підтверджене в працях багатьох дослідників. За винайдення механізмів окисного фосфорилування П. Мітчелл у 1978 році отримав Нобелівську премію в галузі хімії («За внесок у розуміння процесу перенесення біологічної енергії, який зроблений завдяки створенню хеміосмотичної теорії»).

Основними постулатами теорії Мітчелла є таке (рис. 3.5):

- 1) внутрішня мембрана мітохондрій непроникна для іонів та малих молекул (за винятком молекул води);
- 2) дихальний ланцюг працює як «помпа», що викачує протони з матриксу в міжмембранний простір – рух 2 електронів від субстрату на кисень призводить до перенесення 8–10 Н<sup>+</sup> (протони транспортуються через I, III та IV комплекси) через мембрану;
- 3) робота дихального ланцюга створює електрохімічний градієнт протонів ( $\Delta\mu\text{H}^+$ ), оскільки вони вільно через внутрішню мітохондріальну мембрану повернутися в матрикс не можуть і будуть накопичуватись у міжмембранному просторі;  $\Delta\mu\text{H}^+$  – це проміжна форма зберігання енергії окиснення субстратів;

4) енергію протонного градієнта використовує  $H^+$ -АТФ-синтаза (V комплекс) для синтезу АТФ, коли через одну з її субодиниць протони повертаються в матрикс;

5) існують сполуки – роз'єднувачі окисного фосфорилування, які порушують електрохімічний градієнт протонів і знижують ефективність роботи  $H^+$ -АТФ-синтази.

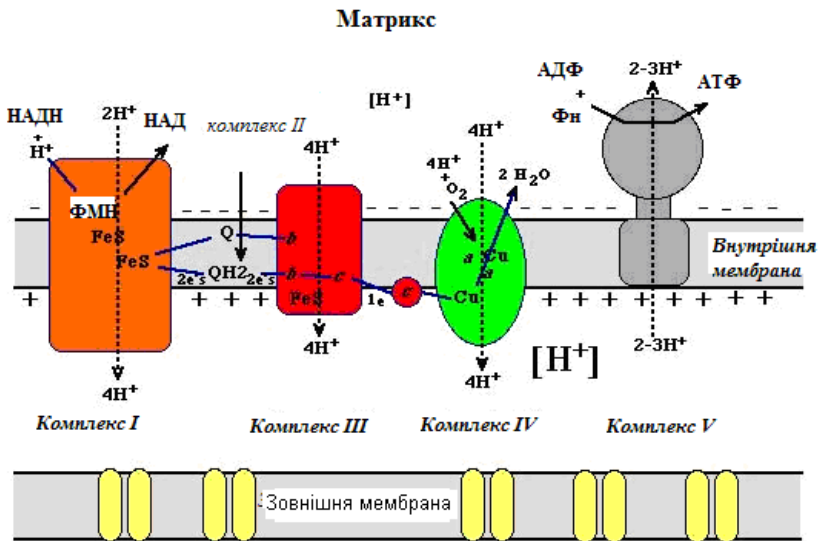


Рисунок 3.5 – Спряження роботи дихального ланцюга із синтезом АТФ (за теорією П. Мітчелла)

Протонна АТФ-синтаза – це олігомерний білок, який вмонтований у внутрішню мембрану мітохондрії і за будовою нагадує гриб. Вона містить дві субодиниці:  $F_0$  – протонний канал (о – від «олігоміцин»); лише через цей канал протони можуть повернутися в матрикс;  $F_1$  – фермент, який використовує енергію, що вивільняється під

час транспортування протонів через  $F_0$  для синтезу АТФ з АДФ та Фн.

Кількість молекул неорганічного фосфату, яке перейшло у зв'язану форму (тобто у АТФ) у перерахунку на один атом кисню має назву *коефіцієнт окисного фосфорилування* і позначається  $P/O$  (коефіцієнт фосфорилування). Коефіцієнт  $P/O$  чисельно дорівнює кількості молекул АТФ, що синтезувалися в результаті транспортування 2  $e^-$  на один атом кисню. Тому для субстратів, що окиснюються під дією НАД-залежних дегідрогеназ  $P/O = 3$  (наприклад, для пірувату,  $\alpha$ -кетоглутарату, ізоцитрату, малату). Для субстратів, які окиснюються за допомогою ФАД-залежних дегідрогеназ, цей коефіцієнт дорівнює 2 (наприклад, для сукцинату, ацил-КоА, гліцерол-3-фосфату).

### 3.6 Інгібітори дихального ланцюга

Робота дихального ланцюга може бути інгібована під дією різноманітних клітинних отрут, які взаємодіють з білками-переносниками та порушують транспортування електронів:

- Інгібітори I комплексу – барбітурати (амітал, секонал), ротенон, пієрицидин А.
- Інгібітор II комплексу – малонат.
- Інгібітор III комплексу – антимицин А.
- Інгібітори IV комплексу –  $H_2S$ , цианіди,  $CO$ .

Наявність у клітині вказаних інгібіторів призводить до розвитку гіпоенергетичного стану, що в деяких випадках може призвести до загибелі клітини.

### 3.7. Інгібітори та роз'єднувачі окисного фосфорилування

Робота протонної АТФ-синтази може бути порушена за наявності в клітині сполук – *інгібіторів окисного фосфорилування*. Так, наприклад, *олігоміцин* пригнічує роботу  $F_0$  субодиниці, й тому робить неможливим використання енергії протонного градієнта для синтезу АТФ.

Деякі речовини роз'єднують окиснення та фосфорилування, тому мають назву *роз'єднувачів окисного фосфорилування*. Ці сполуки ліпофільні, легко дифундують через внутрішню мембрану мітохондрій, можуть зв'язувати протони та переносити їх у матрикс за градієнтом концентрацій  $H^+$  (тому вони належать до сполук протонофорів).

У разі наявності в клітині роз'єднувача окиснення субстратів відбувається дуже активно, дихальний ланцюг мітохондрій працює і намагається створити електрохімічний градієнт протонів, але цього не відбувається. Пояснення в тому, що молекули роз'єднувача захоплюють протони з міжмембранного простору і транспортують їх у матрикс. За таких умов окиснення субстратів не приводить до створення протонного градієнта і, відповідно, до синтезу АТФ. Енергія окиснення перетворюється на теплову енергію, тобто коефіцієнт окисного фосфорилування знижується і спостерігається виділення тепла (пірогенна дія). Класичним прикладом роз'єднувача є 2,4-динітрофенол. До синтетичних роз'єднувачів окисного фосфорилування потрібно віднести деякі похідні вітаміну К, анестетики, антибіотики валіноміцин та граміцидин, ацетилсаліцилову кислоту, гербіциди. До природних роз'єднувачів належать продукти перикисного окиснення ліпідів, довголанцюгові



жирні кислоти, великі дози тиреоїдних гормонів.

Саме тому в людей, які хворіють на гіпертиреоз, спостерігається підвищення температури тіла, активне окиснення субстратів, і тому, незважаючи на підвищений апетит, вони втрачають вагу. Відомо також, що в разі купання в холодній воді в організмі людей-моржів спостерігається підсилена секреція тиреоїдних гормонів, що дозволяє підсилити термопродукцію і покращити терморегуляцію.

Прикладом природного роз'єднання також може бути робота білка *термогеніну*, який знаходиться у внутрішній мембрані мітохондрій бурого жирової тканини. Цей білок є протонним каналом, через який транспортуються протони у матрикс, і тому робота дихального ланцюга не може створити необхідний електрохімічний градієнт протонів для синтезу АТФ. Тому активне окиснення субстратів бурою жировою тканиною призводить до генерації теплової енергії.

## 4 МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ

### 4.1 Класифікація вуглеводів, їх біологічні функції

**Вуглеводи** – це багатоатомні альдегідо- або кетоспирти. Назва «вуглеводи» походить від термінів «вуглець» та «вода», оскільки вуглеводи мають загальну формулу  $C_n(H_2O)_n$  або  $C_nH_{2n}O_n$ , де  $n$  – кількість атомів Карбону.

За хімічною будовою вуглеводи поділяють на три класи: моно-, оліго- та полісахариди.

*Моносахариди* – найпростіші вуглеводи, що не гідролізуються, тобто не розпадаються під дією води до більш простих сполук.

За кількістю атомів Карбону у складі молекули моносахариди розділяють на тріози (C3), тетрози (C4), пентози (C5), гексози (C6) і т. д. Найбільш поширеними в організмі людини є пентози і гексози. До пентоз належать рибоза  $C_5H_{10}O_5$  і дезоксирибоза  $C_5H_{10}O_4$ , що входять до складу РНК і ДНК відповідно. Представниками гексоз є глюкоза, фруктоза і галактоза, їх загальна формула  $C_6H_{12}O_6$ .

Залежно від наявності альдегідної або кетонної групи моносахариди поділяють на альдози і кетози. До альдоз належать глюкоза, галактоза, до кетоз – фруктоза (рис. 4.1).

*Олігосахариди* містять у своєму складі від 2 до 10 моносахаридів, з'єднаних глікозидними зв'язками. Найпоширенішими у природі є дисахариди, побудовані із двох залишків моносахаридів. Загальна формула дисахаридів –  $C_{12}H_{22}O_{11}$ . Приклади дисахаридів: сахароза (глюкоза + фруктоза), лактоза (галактоза + глюкоза), мальтоза (2 глюкози) (рис. 4.2).

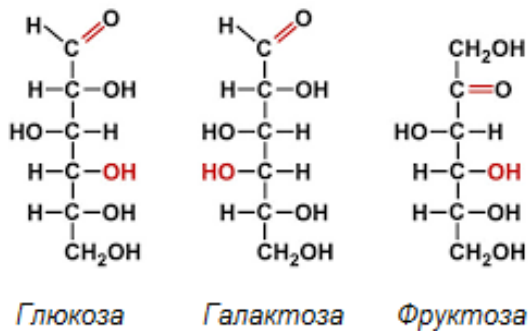


Рисунок 4.1 – Структурні формули моносахаридів

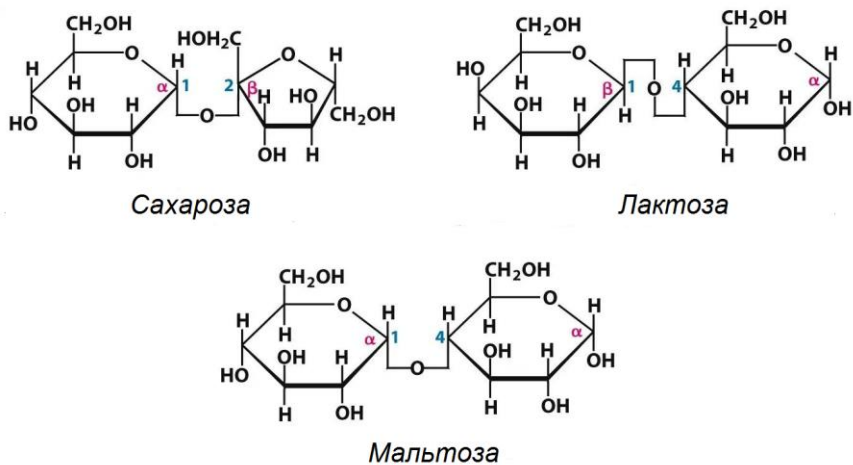


Рисунок 4.2 – Структурні формули дисахаридів

*Полісахариди* – вуглеводи, що складаються з великої кількості залишків моносахаридів.

До складу *гомopolісахаридів* входять залишки лише одного виду моносахариду, до складу *гетерополісахаридів* – різних видів моносахаридів.

В організмі людини і тварин міститься гомopolісахарид глікоген, що є запасною формою глюкози. До гомopolісахаридів рослинного походження належать крохмаль та целюлоза. Загальна формула гомopolісахаридів ( $C_6H_{10}O_5$ )<sub>n</sub>.

Гетерополісахариди входять до складу міжклітинної речовини сполучної тканини. Приклади гетерополісахаридів: гіалуронова кислота, гепарин, хондротин-, кератан-, дерматансульфати.

### **Біологічні функції вуглеводів:**

– *енергетична* – вуглеводи складають основу харчового раціону людини, при розщепленні 1 г вуглеводів виділяється 17,5 кДж (4,1 ккал) енергії;

– *структурна* – вуглеводи є структурними компонентами нуклеїнових кислот, глікопротеїнів, ліпопротеїнів;

– *резервна* – в організмі людини і тварин запасною формою глюкози є глікоген, у рослин – крохмаль;

– *рецепторна та імунна* – за хімічною будовою рецептори та імуноглобуліни є глікопротеїнами;

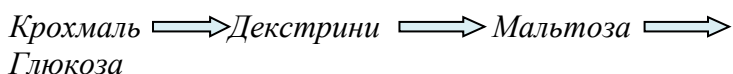
– *детоксикаційна* – глюкуронова кислота бере участь у знешкодженні токсичних речовин у печінці.

### **Перетравлювання вуглеводів**

Вуглеводи є головними копонентами харчового раціону людини. У складі продуктів харчування до організму людини надходять полісахариди (крохмаль, целюлоза), дисахариди (сахароза, лактоза), моносахариди (глюкоза, фруктоза).

Перетравлювання вуглеводів розпочинається у ротовій порожнині під дією  $\alpha$ -амілази слини. Фермент

каталізує гідроліз крохмалю до проміжних продуктів – декстринів. У шлунку амілаза інактивується під дією HCl, тому подальше розщеплення декстринів здійснюється у тонкому кишківнику за участі амілази підшлункової залози. Декстрини гідролізуються до дисахариду мальтози, що під дією мальтази розщеплюється до глюкози. *Схема гідролізу крохмалю:*



Перетравлювання дисахаридів каталізують ферменти дисахарази: мальтаза, сахараза, лактаза. *Схема гідролізу дисахаридів:*



Продукти перетравлювання дисахаридів і крохмалю всмоктуються в кров у тонкому кишківнику.

Деякі люди мають спадковий дефіцит лактази, тому не можуть вживати молоко і молочні продукти.

Необхідним компонентом харчового раціону є целюлоза, що у великій кількості міститься в овочах і фруктах. У травній системі людини відсутні ферменти, що розщеплюють даний полісахарид. Целюлоза не є джерелом енергії для організму людини, вона стимулює перистальтику кишківника й адсорбує токсини.

За одну добу доросла людина повинна споживати 400–650 г вуглеводів залежно від інтенсивності фізичних

навантажень. Основним джерелом вуглеводів є продукти рослинного походження.

## 4.2 Шляхи утилізації глюкози в клітинах. Гліколіз. Аеробне окиснення глюкози

Глюкоза є основним джерелом енергії для організму людини. Утилізація глюкози в клітинах розпочинається з її фосфорилування під дією гексокінази (рис. 4.3).

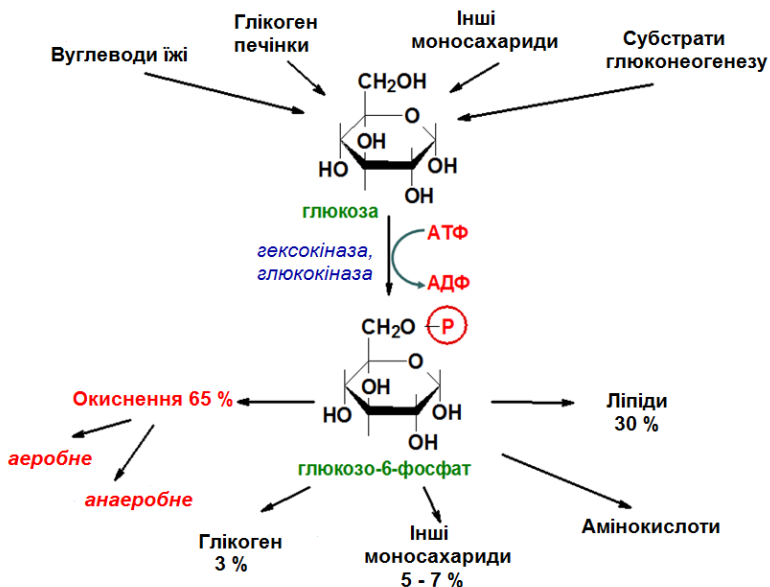


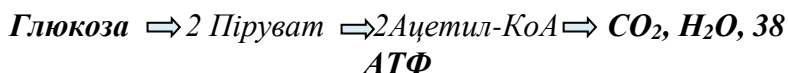
Рисунок 4.3 – Утворення та утилізація глюкозо-6-фосфату

Продукт реакції – глюкозо-6-фосфат – є інгібітором гексокінази. У печінці функціонує ізофермент гексокінази – глюкокіназа. На відміну від гексокінази глюкокіназа не має інгібіторів. Фосфорилування глюкози є своєрідною «пасткою» для неї, оскільки плазматична мембрана клітини є непроникною для глюкозо-6-фосфату. За високої

концентрації глюкози в крові інсулін стимулює транспортування глюкози до печінки, де активна глюкокіназа «затримує» глюкозу фосфорилуванням для її подальшої утилізації.

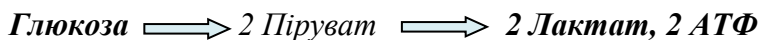
Основна частина глюкози окиснюється в клітинах з виділенням енергії. Розрізняють два головні шляхи окиснення глюкози: анаеробний (без участі кисню) та аеробний (за участі кисню).

Аеробне окиснення глюкози є основним шляхом отримання енергії в клітинах головного мозку. В аеробних умовах глюкоза окиснюється до кінцевих продуктів обміну –  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , водночас утворюється 38 молекул АТФ.  
*Схема аеробного окиснення глюкози:*



В анаеробних умовах глюкоза окиснюється до лактату (молочної кислоти), водночас утворюється дві молекули АТФ.

Анаеробне окиснення глюкози відбувається в скелених м'язах під час короткотривалих інтенсивних фізичних навантажень (важка атлетика, спринт). Накопичення лактату спричиняє больові відчуття в м'язах. Анаеробне окиснення глюкози – єдиний шлях синтезу АТФ в еритроцитах, оскільки ці клітини не містять мітохондрій.  
*Схема анаеробного окиснення глюкози:*



Спільним етапом аеробного та анаеробного окиснення глюкози є перетворення глюкози на дві молекули пірувату (піровиноградної кислоти).

Процес окиснення глюкози до пірувату в аеробних умовах або до лактату в анаеробних умовах називають **гліколізом**.

Реакції гліколізу відбуваються в цитоплазмі клітини. Аеробний гліколіз налічує 10 біохімічних реакцій (продукт – піруват), анаеробний – 11 (продукт – лактат).

Розрізняють **два етапи** аеробного гліколізу (рис. 4.4):

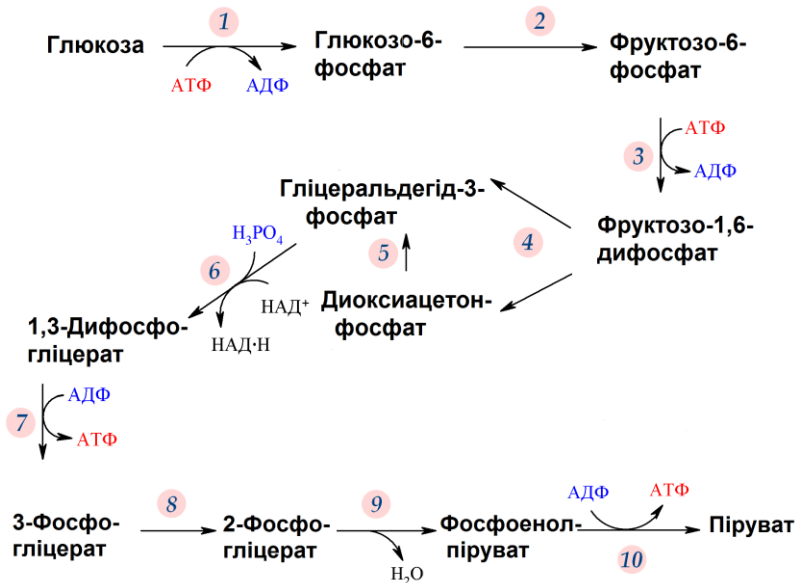


Рисунок 4.4 – Схема гліколізу

**I етап** (реакції 1–5) відбувається з використанням енергії.

В реакціях 1 і 3 витрачається по одній молекулі АТФ. На першому етапі гліколізу молекула глюкози окиснюється до двох молекул триоз:  $C_6 \rightarrow 2C_3$ .

**II етап** (реакції 6–10) відбувається з утворенням енергії.



У реакціях 7 і 10 синтезується АТФ, в реакції 6 – НАДН · Н<sup>+</sup>. На другому етапі аеробного гліколізу дві молекули тріоз окиснюються до пірувату.

На рисунку 4.5 наведені реакції аеробного гліколізу.

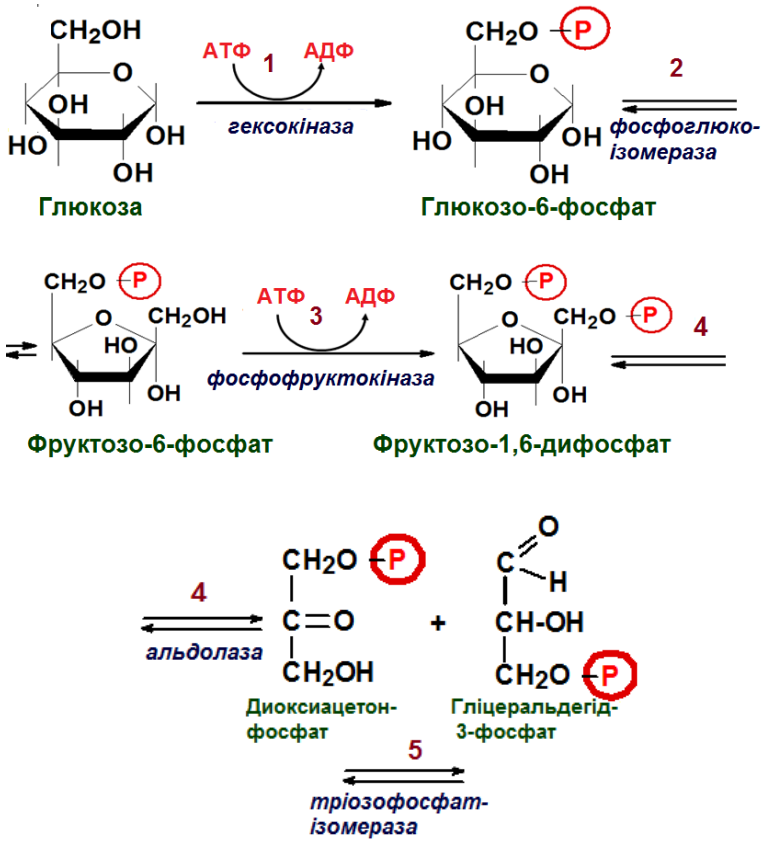


Рисунок 4.5 – Реакції аеробного гліколізу

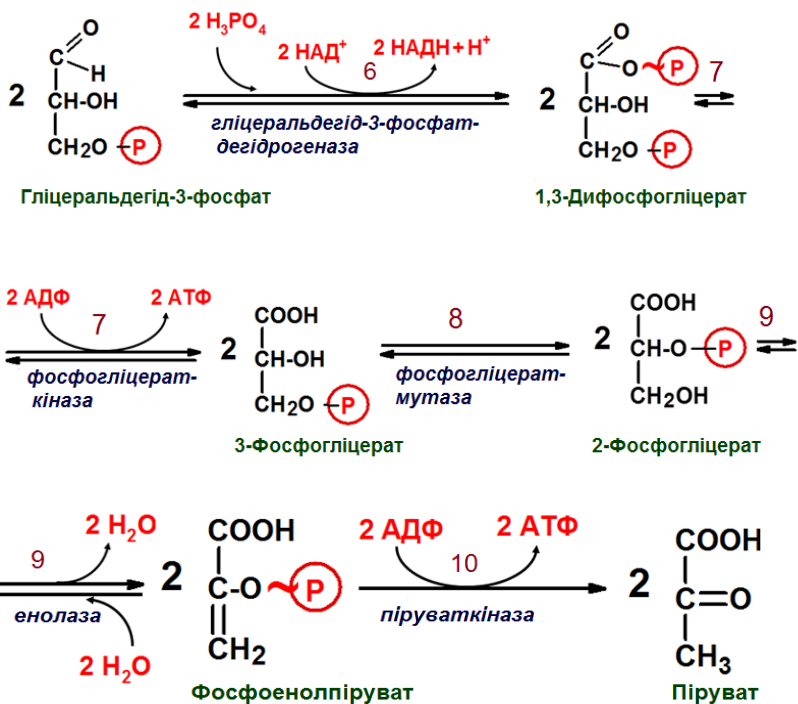


Рисунок 4.5, аркуш 2

Окиснення пірувату до лактату каталізує лактатдегідрогеназа, коферментом якої є НАДН · Н<sup>+</sup> (рис. 4.6).

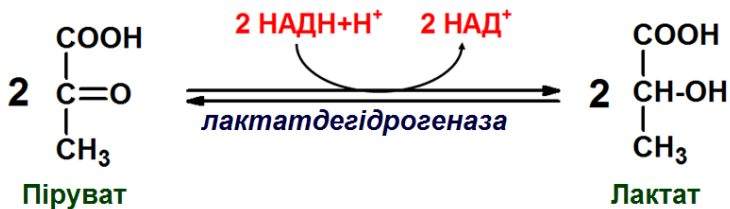


Рисунок 4.6 – Лактатдегідрогеназна реакція

**Енергетичний баланс аеробного гліколізу** становить **8 АТФ**: на першому етапі гліколізу витрачається 2 АТФ (реакції 1, 3), на другому – утворюється 10 АТФ: 4 молекули АТФ утворюються в реакціях 7 і 10 (по 2 в кожній реакції), 6 АТФ – з 2 молекул НАДН · Н<sup>+</sup> (одна молекула НАДН · Н<sup>+</sup> забезпечує утворення 3 АТФ).

*Сумарний баланс: 10 АТФ – 2 АТФ = 8 АТФ.*

**Енергетичний баланс анаеробного гліколізу** становить **2 АТФ**, оскільки 2 молекули НАДН · Н<sup>+</sup>, що утворилися в реакції 6, в подальшому витрачаються в лактатдегідрогеназній реакції.

*Сумарний баланс: 4 АТФ – 2 АТФ = 2 АТФ.*

**Регуляція гліколізу** здійснюється за рахунок зміни активності регуляторних ферментів, що каталізують незворотні реакції гліколізу: гексокінази, фосфофруктокінази, піруваткінази. Спільним інгібітором регуляторних ферментів гліколізу є АТФ. За умов достатньої кількості енергії в клітині гліколіз інгібується, за умов дефіциту енергії – активується. Крім того, гексокіназа регулюється за принципом зворотного негативного зв'язку: продукт реакції – глюкозо-6-фосфат – є інгібітором ферменту.

### **Аеробне окиснення глюкози**

Аеробне окиснення глюкози здійснюється трьома етапами:

1-й – гліколіз:

*Глюкоза → 2 Піруват, 8 АТФ;*

2-й – окисне декарбоксілювання пірувату:

*2 Піруват → 2 Ацетил-КоА, 6 АТФ (2 НАДН · Н<sup>+</sup>);*

3-й – цикл Кребса, ЛТЕ:

*2 Ацетил-КоА → CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O, 24 АТФ.*

**Енергетичний баланс аеробного окиснення глюкози дорівнює 38 АТФ.**

Перший етап аеробного окиснення глюкози відбувається в цитоплазмі клітини, другий і третій – у матриксі мітохондрій (рис. 4.7).

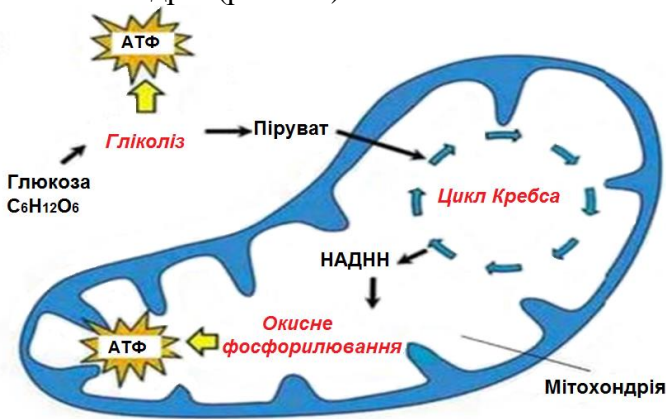


Рисунок 4.7 – Етапи аеробного окиснення глюкози

Окисне декарбосилування пірувату каталізує піруватдегідрогеназний комплекс, до складу якого входять 3 ферменти і 5 коферментів: ТДФ ( $B_1$ ), ФАД ( $B_2$ ),  $НАД^+$  ( $B_3$ ),  $HS-CoA$  ( $B_5$ ) і ліпоєва кислота (рис. 4.8). Продукти реакції – ацетил-КоА і  $НАДН \cdot H^+$  – є інгібіторами піруватдегідрогенази.

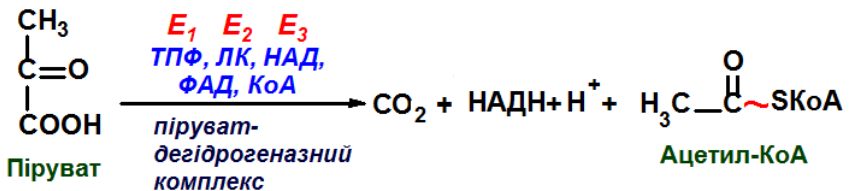


Рисунок 4.8 – Окисне декарбосилування пірувату

За дефіциту вітамінів в організмі людини, зокрема вітаміну  $B_1$ , процес окисного декарбосилування пірувату

порушується. Як наслідок, в крові підвищується концентрація пірувату і лактату, зменшується вироблення АТФ і знижується енергопостачання тканин і органів, що використовують глюкозу як основне джерело енергії, насамперед головного мозку.

### 4.3 Пентозофосфатний шлях

Пентозофосфатний шлях (ПФШ) є альтернативним шляхом окиснення глюкози. Цей процес не забезпечує синтез АТФ, проте виконує такі **функції**:

1) синтез пентоз (рибозо-5-фосфату) для побудови нуклеїнових кислот;

2) утворення НАДФН · Н<sup>+</sup> для біосинтезу вищих жирних кислот, стероїдів та ін.;

3) утилізацію пентоз, що надійшли з їжею, перетворення їх на метаболіти окиснення глюкози.

Розрізняють дві стадії ПФШ: окисну та неокисну (рис. 4.9). На першій стадії здійснюється синтез НАДФН · Н<sup>+</sup>, глюкозо-6-фосфат окиснюється до рибулозо-5-фосфату. На другій стадії пентози перетворюються на гексози, що надходять у загальний шлях окиснення глюкози. Реакції неокисної стадії є зворотними.

Регуляторним ферментом ПФШ є глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, що каталізує першу реакцію даного метаболічного шляху (рис. 4.10). Інгібітором ферменту є НАДФН · Н<sup>+</sup>.

Залежно від потреби клітин в метаболітах можуть відбуватися обидві стадії ПФШ або лише одна з них. Наприклад, в еритроцитах здійснюється лише окисна стадія ПФШ, що забезпечує утворення НАДФН · Н<sup>+</sup> для метгемоглобінредуктазної та глутатіонпероксидазної реакцій. Метгемоглобінредуктаза в еритроцитах каталізує відновлення Fe<sup>3+</sup> у складі метгемоглобіну до Fe<sup>2+</sup>.

Глутатіонредуктаза каталізує відновлення окисненого глутатіону, що здійснює антиоксидантний захист мембран еритроцитів від пошкоджень вільними радикалами.



Рисунок 4.9 – Схема ПФШ

Спадковий дефіцит регуляторного ферменту ПФШ – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – призводить до розвитку **гемолітичної анемії** внаслідок зниження концентрації НАДФН · Н<sup>+</sup> в еритроцитах.

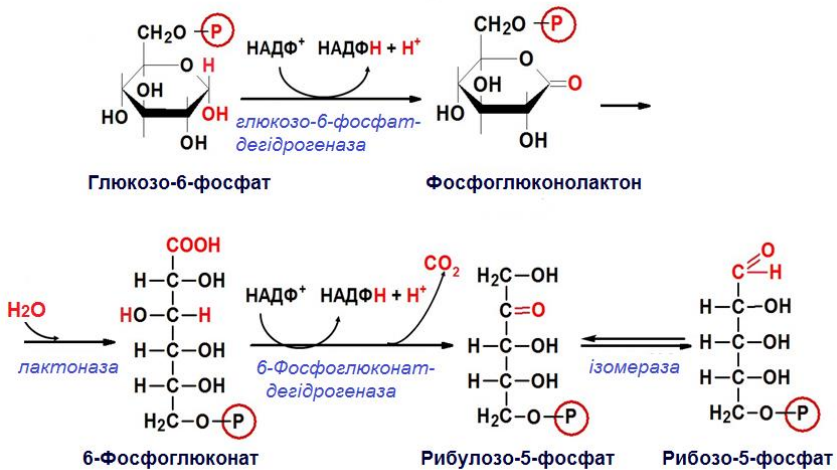


Рисунок 4.10 – Реакції окисної стадії ПФШ

Крім еритроцитів, високу потребу у  $\text{НАДФН} \cdot \text{H}^+$  мають клітини жирової тканини, печінки, статевих залоз і кори надниркових залоз. Це пояснюється використанням  $\text{НАДФН} \cdot \text{H}^+$  для біосинтезу вищих жирних кислот і стероїдних гормонів у даних органах і тканинах.

#### 4.4 Метаболізм глікогену

Глікоген – гомополісахарид, що є запасною формою глюкози в організмі людини і тварин.

Молекула глікогену побудована з великої кількості залишків глюкози, з'єднаних глікозидними зв'язками. У лінійних ділянках молекули глікогену залишки глюкози сполучаються за допомогою  $\alpha$ -1,4-глікозидних зв'язків, а в ділянках розгалужень –  $\alpha$ -1,6-глікозидних зв'язків (рис. 4.11).

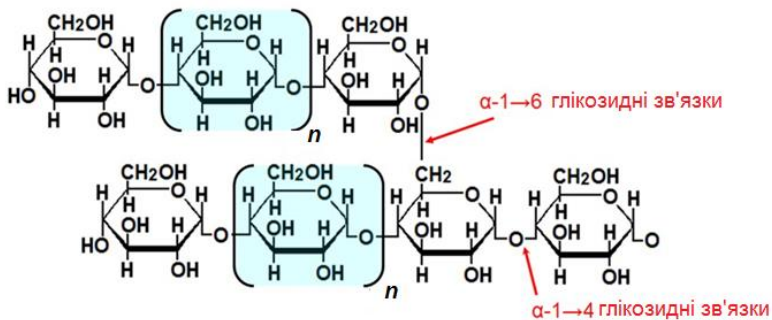


Рисунок 4.11 – Схема будови молекули глікогену

В організмі людини глікоген накопичується переважно в печінці і скелетних м'язах. Глікоген печінки використовується як джерело глюкози для всього організму людини, тоді як глікоген м'язів є джерелом глюкози лише для м'язової тканини.

Процес розпаду глікогену називають **глікогеноліз**, процес синтезу – **глікогенез**.

У печінці продуктом глікогенолізу є глюкоза, у скелетних м'язах – глюкозо-6-фосфат (рис. 4.12).

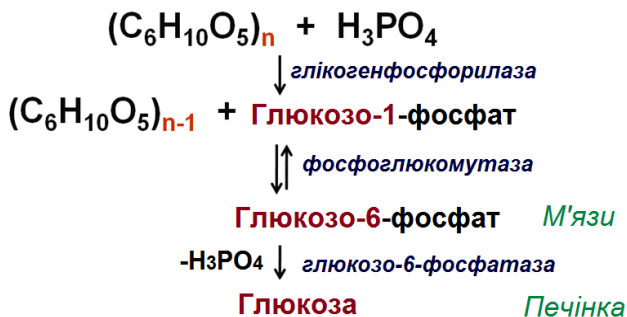


Рисунок 4.12 – Схема глікогенолізу

У м'язах відсутній фермент глюкозо-6-фосфатаза, що каталізує перетворення глюкозо-6-фосфату на глюкозу.



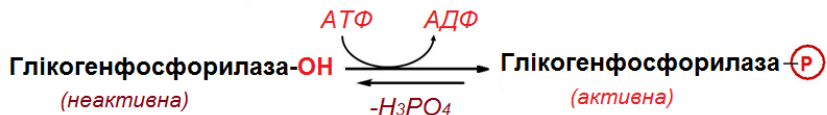
Плазматична мембрана клітини є непроникною для глюкозо-6-фосфату, тому дана сполука залишається у м'язовій клітині і використовується як джерело енергії.

На відміну від глюкозо-6-фосфату, глюкоза здатна проникати через плазматичну мембрану клітини, тому вона потрапляє з гепатоцитів у кров'яне русло і транспортується до різних тканин і органів.

Регуляторним ферментом глікогенолізу є глікогенфосфорилаза, що каталізує першу реакцію даного метаболічного шляху.

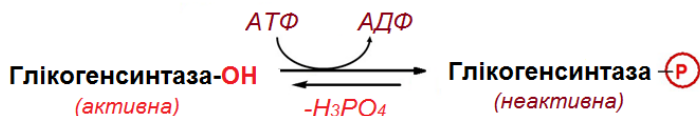
Активність глікогенфосфорилази регулюється фосфорилуванням / дефосфорилуванням.

Фермент існує у 2 формах: фосфорильована (активна) і дефосфорильована (неактивна). Під впливом гормонів глюкагону й адреналіну відбувається активація глікогенфосфорилази.



Глюкагон і адреналін посилюють глікогеноліз, причому глюкагон активує розпад глікогену лише у печінці, а адреналін – у печінці і скелетних м'язах. Інсулін пригнічує глікогеноліз та активує глікогенез – метаболічний шлях синтезу глікогену.

Регуляторним ферментом глікогенезу є глікогенсинтаза, що активна в дефосфорильованому стані.



Таким чином, в один і той самий час в організмі людини один із метаболічних шляхів глікогену активується, інший – інгібується. Наприклад, після приймання їжі концентрація глюкози в крові підвищується, що стимулює секрецію інсуліну й активацію глікогенезу в печінці і скелетних м'язах, глікогеноліз водночас пригнічується.

Схема реакцій глікогенезу наведена на рисунку 4.13.



Рисунок 4.13 – Схема глікогенезу

Глікогенсинтаза приєднує залишок глюкози до олігосахаридного фрагменту за рахунок утворення  $\alpha$ -1  $\rightarrow$  4-глікозидних зв'язків (рис. 4.14). Фермент розгалужень (глікозил-(4 $\rightarrow$ 6)-трансфераза) каталізує утворення  $\alpha$ -1  $\rightarrow$  6-глікозидних зв'язків.

Таким чином, за рахунок дії глікогенсинтази утворюються лінійні ділянки молекули глікогену, а за рахунок ферменту розгалужень – розгалужені.

Розрізняють два типи спадкових порушень обміну глікогену: аглікоgenoзи та глікоgenoзи.

**Аглікоgenoзи** – спадкові захворювання, зумовлені дефіцитом глікогенсинтази. Зазвичай ці захворювання спричиняють смерть у ранньому дитячому віці.

**Глікоgenoзи** (хвороби накопичення глікогену) – спадкові захворювання, зумовлені дефіцитом ферментів глікогенолізу. Розрізняють декілька типів глікогенозів, найбільш поширеним із яких є хвороба Гірке – спадковий дефіцит глюкозо-6-фосфатази.

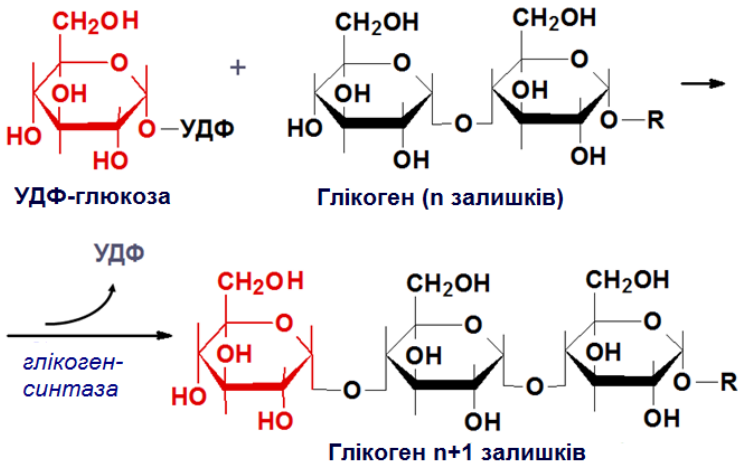


Рисунок 4.14 – Глікогенсинтазна реакція

У хворих спостерігається гепатомегалія, порушення функцій печінки, гіпоглікемія. Спадкові порушення метаболізму невиліковні.

## 4.5 Глюконеогенез

**Глюконеогенез** – синтез глюкози із неуглеводних субстратів: лактату, пірувату, амінокислот, оксалоацетату, гліцеролу.

Головним органом, що здійснює глюконеогенез, є печінка. У невеликій кількості глюкоза також синтезується в кірковій речовині нирок.

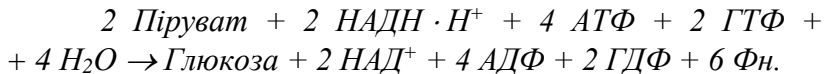
За одну добу в організмі людини синтезується до 80 г глюкози.

Глюконеогенез налічує 11 реакцій, 7 з яких є зворотними реакціями гліколізу і каталізуються одними й тими самими ферментами (рис. 4.15).

У гліколізі реакції 1, 3 і 7 є незворотними, тому в обхід цих реакцій здійснюються специфічні реакції глюконеогенезу:

- $\text{ПВК} + \text{CO}_2 + \text{АТФ} \rightarrow \text{оксалоацетат} + \text{АДФ} + \text{Фн};$
- $\text{Оксалоацетат} + \text{ГТФ} \rightarrow \text{ФЕП} + \text{CO}_2 + \text{ГДФ};$
- $\text{Фруктозо-1,6-дифосфат} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{фруктозо-6-фосфат} + \text{Фн};$
- $\text{Глюкозо-6-фосфат} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{глюкоза} + \text{Фн}.$

Сумарне рівняння глюконеогенезу:



Ферменти, що каталізують чотири незворотні реакції глюконеогенезу, є **регуляторними**:

- піруваткарбоксілаза;
- ФЕП-карбоксикіназа;
- фруктозо-1,6-дифосфатаза;
- глюкозо-6-фосфатаза.

Синтез регуляторних ферментів глюконеогенезу активується під впливом глюкокортикоїдів (кортизол, гідрокортизон).

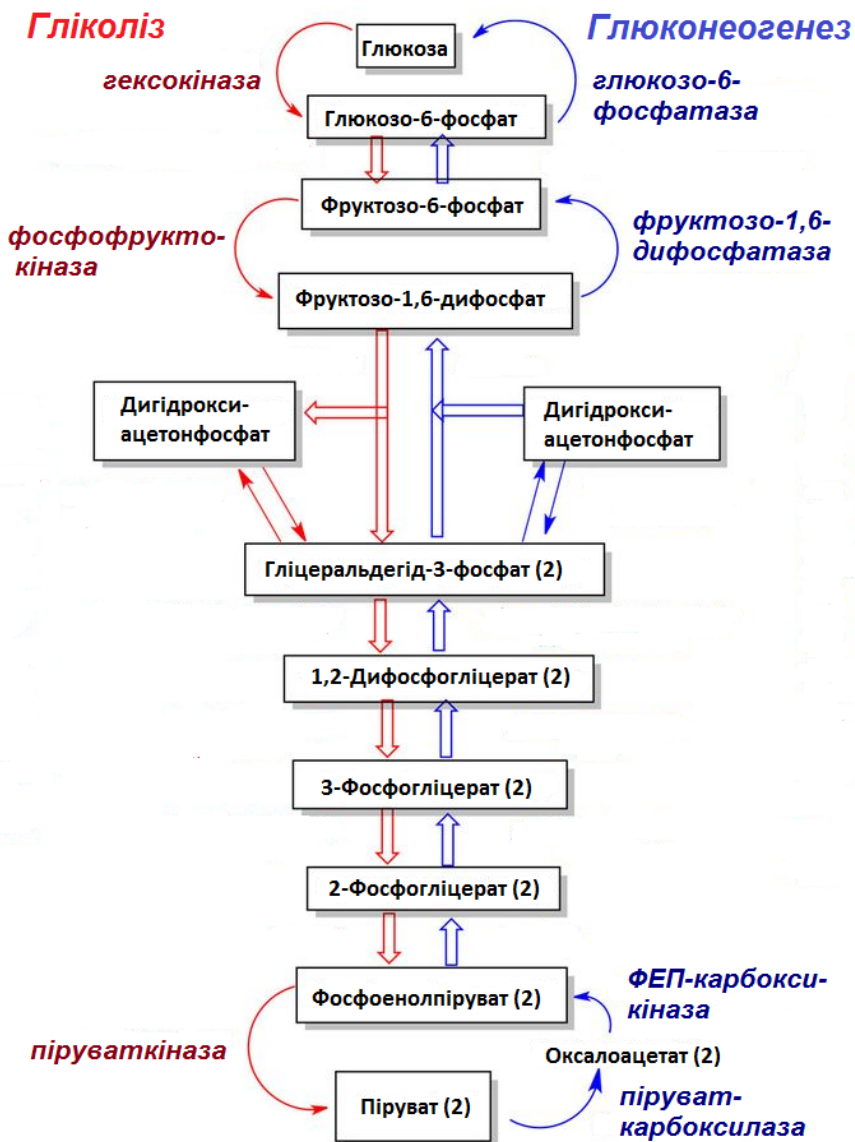


Рисунок 4.15 – Схема глюконеогенезу і гліколізу

Глюконеогенез активується за таких умов:

- 1) голодування більше ніж 24 годин (дефіцит глюкози);
- 2) інтенсивні фізичні навантаження (глюкоза швидко утилізується);
- 3) стрес (ефект глюкокортикоїдів).

Під час тривалого голодування білки тканин розщеплюються до амінокислот, які в подальшому використовуються як субстрати глюконеогенезу. Головною глюкогенною амінокислотою є аланін, оскільки він має подібну будову до пірувату.

За допомогою глюконеогенезу відбувається утилізація лактату – продукту анаеробного окиснення глюкози. Транспортування лактату з м'язів до печінки здійснюється за допомогою глюкозо-лактатного циклу (циклу Корі) (рис. 4.16).

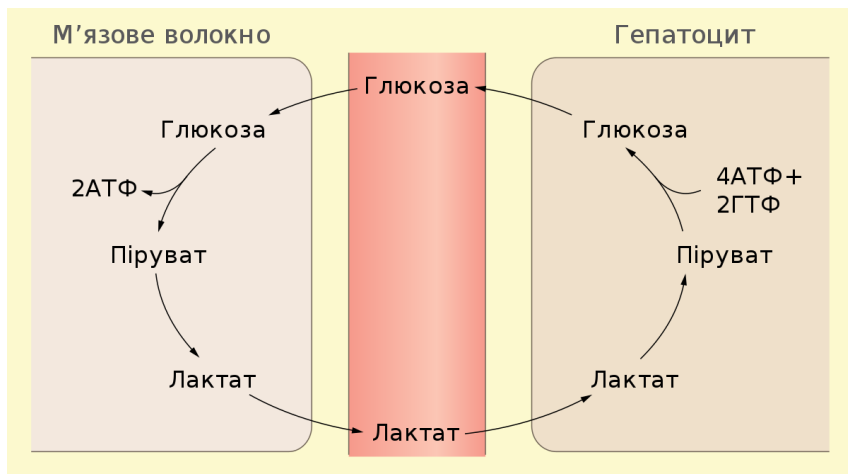


Рисунок 4.16 – Глюкозо-лактатний цикл (цикл Корі)

Глюконеогенез забезпечує підтримання постійної концентрації глюкози в крові, що є основним джерелом енергії в організмі людини.

#### 4.6 Метаболізм фруктози і галактози

*Фруктоза* – моносахарид, значна кількість якого міститься у фруктах і меді. Фруктоза є структурним компонентом сахарози (буряковий або тростинний цукор).

В організмі людини утилізація фруктози здійснюється переважно у печінці. Основними ферментами катаболізму фруктози є фруктокіназа і фруктозо-1-фосфатальдолаза, оскільки їх недостатність є причиною спадкових порушень метаболізму фруктози: фруктоземії і непереносності фруктози (рис. 4.17).

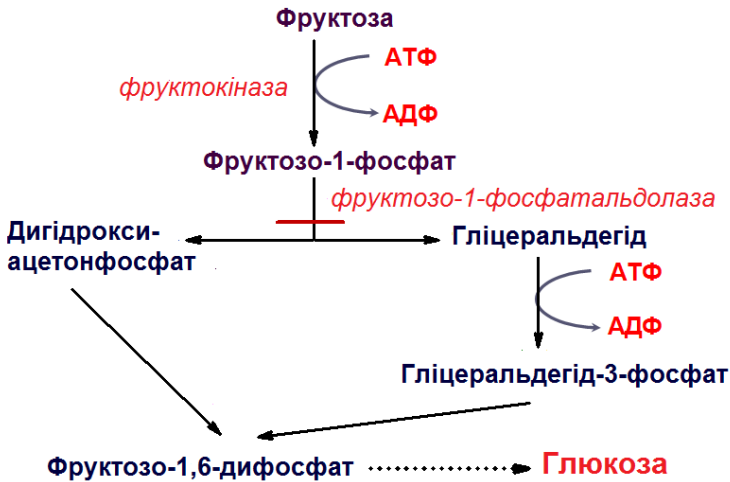


Рисунок 4.17 – Схема утилізації фруктози

**Фруктоземія** – спадковий дефіцит фруктокінази. Це захворювання не має істотних клінічних проявів.

**Непереносність фруктози** – спадковий дефіцит фруктозо-1-фосфат-альдолази. Після вживання фруктози у хворих спостерігається гіпоглікемія, тому вони повинні дотримуватися безфруктозної дієти.

*Галактоза* – моносахарид, що є структурним компонентом лактози (молочного цукру). Як і у випадку фруктози, першою реакцією утилізації галактози є її фосфорилування (рис. 4.18). Утворений галактозо-1-фосфат взаємодіє з УТФ за участі ферменту галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази. Недостатність цього ферменту є причиною спадкового порушення метаболізму галактози – галактоземії.

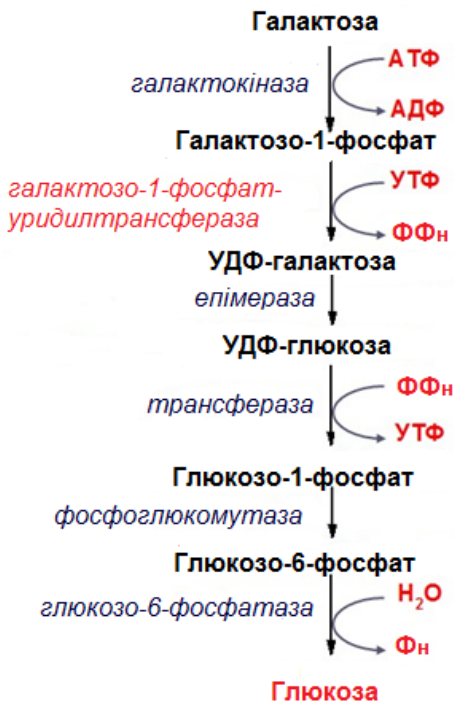


Рисунок 4.18 – Схема утилізації галактози



**Галактоземія** – спадковий дефіцит галактозо-1-фосфатуридилтрансферази.

Симптоми галактоземії виявляються в ранньому дитячому віці і пов'язані з розладами травлення під час вживання молока і молочних продуктів (блювання, діарея). У разі галактоземії в дітей спостерігається затримка розумового і фізичного розвитку, гепатомегалія, катаракта. Раннє виявлення галактоземії дозволяє забезпечити нормальний розвиток дитини виключенням галактози з її раціону.

#### **4.7 Регуляція вуглеводного обміну. Цукровий діабет**

Необхідною умовою нормальної життєдіяльності організму людини є підтримання сталої концентрації глюкози в крові, що є головним джерелом енергії для нервової тканини.

Регуляція вмісту глюкози в крові здійснюється за участі гормонів. Концентрація глюкози в крові в нормі становить 3,3–5,5 ммоль/л.

**Гіпоглікемія** – зниження концентрації глюкози в крові. **Гіперглікемія** – підвищення концентрації глюкози в крові.

Гормони глюкагон, адреналін, глюкокортикоїди (кортизол) мають гіперглікемічний ефект, інсулін – гіпоглікемічний ефект.

Глюкагон та адреналін підвищують концентрацію глюкози в крові за рахунок активації глікогенолізу, глюкокортикоїди – за рахунок активації глюконеогенезу.

Інсулін знижує концентрацію глюкози в крові за рахунок активації її транспортування до клітин печінки, м'язів, жирової тканини. Механізм дії інсуліну полягає у підвищенні проникності плазматичної мембрани клітин до

глюкози за допомогою активації спеціального транспортного білка – GLUT-4 (рис. 4.19).

У печінці і скелетних м'язах глюкоза утилізується в процесі глікогенезу, у жировій тканині – ліпогенезу.

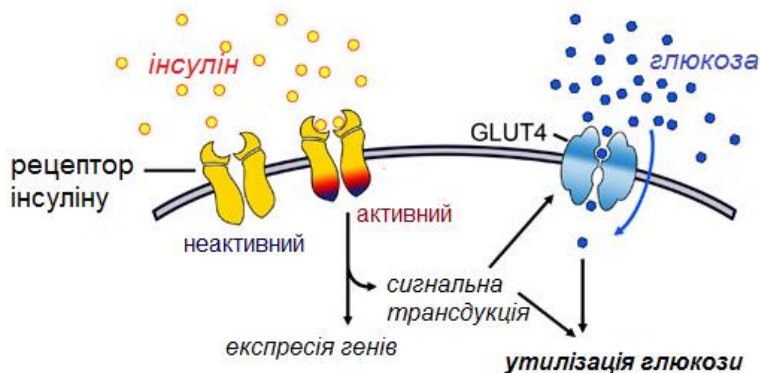


Рисунок 4.19 – Транспортування глюкози в клітину

Порушення секреції інсуліну або резистентність до нього є причиною розвитку цукрового діабету. Розрізняють два типи цукрового діабету: інсулінозалежний (I тип) та інсулінонезалежний (II тип).

Причиною I типу цукрового діабету є ураження  $\beta$ -клітин підшлункової залози і, як наслідок, зниження секреції інсуліну. Хворі потребують щоденних ін'єкцій інсуліну, тому I тип діабету називають інсулінозалежним. Зазвичай це захворювання виникає в дітей, підлітків і молодих людей віком до 25 років.

Причиною II типу діабету є резистентність (нечутливість) клітинних рецепторів до інсуліну. Інсулін виробляється в організмі людини, але не діє. Хворі не потребують ін'єкцій інсуліну, тому II тип діабету називають інсулінонезалежним. Більше половини хворих на II тип діабету не знають про власну хворобу, оскільки

впродовж декількох років вона розвивається без виражених клінічних проявів. Цей тип діабету вражає людей старшого і похилого віку. Схильність до діабету II типу успадковується.

Цукровий діабет спричинює серйозні ускладнення, що є причиною смерті пацієнтів. Найпоширенішим ускладненням I типу діабету є кетоацидоз – зниження рН крові внаслідок накопичення кетонових тіл (ацетон, ацетоацетат,  $\beta$ -гідроксибутират). Якщо хворі не отримали вчасно ін'єкцію інсуліну, вони мають високий ризик гіперглікемічної коми.

Ускладненнями II типу діабету є серцево-судинні захворювання, ураження нирок, нейропатії, катаракта. У хворих на II типу діабету ризик інсульту підвищується в 4 рази. У деяких пацієнтів спостерігається синдром діабетичної стопи: виникає трофічна виразка, що згодом переходить у гангрену.

На сьогодні у світі понад 420 млн осіб хворі на цукровий діабет, причому більшість мають II тип діабету. Факторами ризику даного захворювання є надмірна кількість цукру і жирів у харчовому раціоні, малорухливий спосіб життя, стрес, шкідливі звички.

## 5 МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ

### 5.1 Біологічна роль, класифікація, будова та функції основних класів ліпідів

*Ліпіди* – біоорганічні сполуки різноманітного походження і структури, нерозчинні у воді, але розчинні в неполярних органічних розчинниках – хлороформі, тетрахлорметані, діетиловому ефірі та ін.

Основні функції ліпідів в організмі людини:

- *Енергетична* – ліпіди використовуються як ефективно джерело енергії і здатні утворювати резерви енергетичного матеріалу в жировій тканині.

- *Структурна* – ліпіди є компонентами зовнішніх і внутрішніх клітинних мембран, зумовлюють їх властивості та впливають на функції.

- *Регуляторна* – окремі класи ліпідів (вітаміни, гормони), як фізіологічно активні речовини, регулюють метаболічні процеси в клітинах.

- *Резервна* – на відміну від вуглеводів, здатність ліпідів до накопичення необмежена. Вони депонуються переважно в жировій тканині.

- *Транспортна* – транспортні форми ліпідів (ліпопротеїни) перерозподіляють ліпіди між органами і тканинами організму.

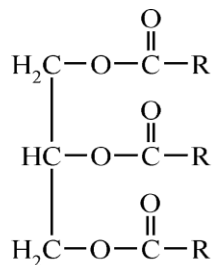
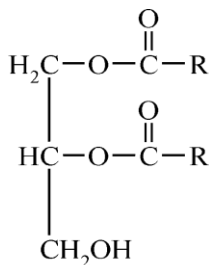
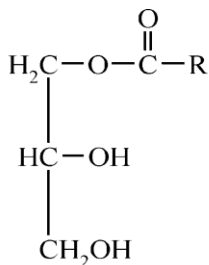
- *Бар'єрна* – ліпіди створюють бар'єр, який захищає організм від термічного і механічного впливу.

Класифікація ліпідів залежить від хімічної структури компонентів, які вивільняються під час гідролізу. Ліпіди поділяють на *прості, складні, попередники і похідні ліпідів.*

1 *Прості ліпіди* – це складні ефіри різних спиртів із жирними кислотами. До цього класу відносять жири, воски, стерини, складні ефіри вітамінів А і Д.

Ацилгліцероли (нейтральні ліпіди) – складні ефіри трьохатомного спирту гліцеролу та вищих жирних кислот. Нейтральні жири не містять заряджених чи полярних функціональних груп, тому є неполярними гідрофобними речовинами.

Залежно від кількості жирних кислот, які зв'язані з спиртовими групами гліцеролу, розрізняють моно-, ди- та триацилгліцероли:



Моноацилгліцерол

Диацилгліцерол

Триацилгліцерол

Жирні кислоти, які входять до складу ТАГ? визначають їх фізико-хімічні властивості.

*Жирні кислоти* – аліфатичні карбонові кислоти. Д організмі можуть знаходитися у вільному вигляді (сліди) або є структурними компонентами різних класів ліпідів.

У природі виявлено більше ніж 200 жирних кислот, але в тканинах людини і тварин у складі простих і складних ліпідів є лише 70. Значно поширені не більше ніж 20 жирних кислот. Усі вони мають парну кількість атомів вуглецю від 12 до 24. Частіше трапляються довголанцюгові жирні кислоти з більше ніж 20 атомами вуглецю, їх називають «вищі жирні кислоти» (ВЖК) (табл. 5.1).

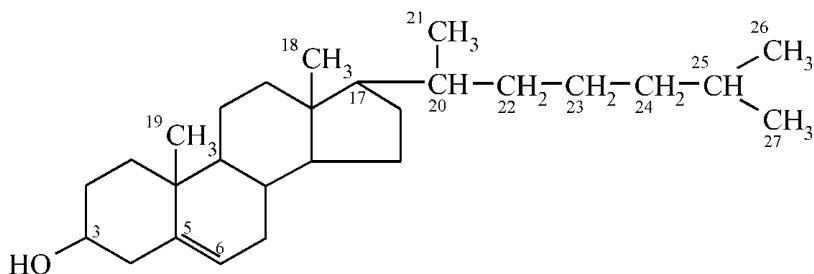
Таблиця 5.1 – Деякі фізіологічно важливі жирні кислоти

Кодове позначення	Тривіальна назва (систематична)	Хімічна формула сполуки
<b>Насичені жирні кислоти</b>		
C <sub>16:0</sub>	Пальмітинова (гексадеканова)	CH <sub>3</sub> – (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> –COOH
C <sub>18:0</sub>	Стеаринова (октадеканова)	CH <sub>3</sub> – (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> –COOH
C <sub>20:0</sub>	Арахісова (ейкозанова)	CH <sub>3</sub> – (CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> –COOH
C <sub>22:0</sub>	Бегенова (окозанова)	CH <sub>3</sub> – (CH <sub>2</sub> ) <sub>20</sub> –COOH
C <sub>24:0</sub>	Лігноцеринава (етракозанова)	CH <sub>3</sub> – (CH <sub>2</sub> ) <sub>22</sub> –COOH
<b>Ненасичені жирні кислоти</b>		
C <sub>16:1</sub>	Пальміто-олеїнова (9-гексадеценова)	CH <sub>3</sub> – (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> – CH= =CH– (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> – COOH
C <sub>18:1</sub>	Олеїнова (9-октадеценова)	CH <sub>3</sub> – (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> – CH= =CH– (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> – COOH
C <sub>18:2</sub>	Лінолева (9,12-октадекадієнова)	CH <sub>3</sub> – (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> – CH= =CH – CH <sub>2</sub> – CH= CH– (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> – COOH
C <sub>18:3</sub>	Ліноленова (9,12,15-октадекатриєнова)	CH <sub>3</sub> – CH <sub>2</sub> – CH= =CH – CH <sub>2</sub> – CH= =CH – CH <sub>2</sub> – CH= =CH– (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> – COOH
20:4	Арахідонова (5,8,11,14-ейкозатетраєнова)	CH <sub>3</sub> – (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> – CH= =CH – CH <sub>2</sub> – CH= =CH – CH <sub>2</sub> – CH= =CH – CH <sub>2</sub> – CH= =CH– (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> – COOH

ВЖК виявляють амфифільні властивості (містять одну гідрофільну карбоксильну групу і гідрофобний вуглеводневий ланцюг та умовно поділяють на 3 групи: *насичені* (не мають подвійних зв'язків), *мононенасичені* (з одним подвійним зв'язком), *поліненасичені* (з двома і більше подвійними зв'язками). Ліпіди з переважним вмістом ненасичених жирних кислот – *рідкі*, а насичених – *тверді*.

Відповідно до систематичної номенклатури для позначення кількості атомів вуглецю і подвійних зв'язків у структурі жирної кислоти використовують цифрові символи, наприклад, олеїнову кислоту позначають як C<sub>18:1</sub>, де перша цифра відповідає кількості атомів вуглецю, друга – показує число подвійних зв'язків.

*Стероїди* поділяють на: стерини, стероїдні гормони, жовчні кислоти, серцеві глікозиди та інші сполуки. В організмі людини важливе місце серед стероїдів займає *холестерол*:



Основні функції холестеролу в організмі людини:

- структурна входить до складу плазматичних мембран. Холестерол міститься в гідрофобній частині ліпідного бішару, оскільки вся циклічна частина молекули з боковим ланцюгом – гідрофобна. Гідрофільна ОН-група примикає до гідрофільних «головок» фосфоліпідів. Холестерол знижує плинність мембран і надає їм більшої

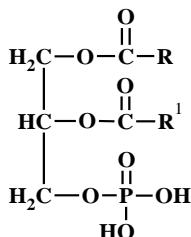
жорсткості. Разом із фосфоліпідами і білками він забезпечує вибірну проникність мембран клітини, регулює її стан і активність пов'язаних із ними ензимів;

- попередник у синтезі стероїдних гормонів, жовчних кислот, вітаміну Д<sub>3</sub>.

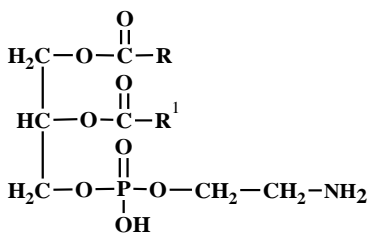
2 *Складні ліпіди*, крім спирту і жирних кислот, містять додаткові компоненти (залишки фосфорної кислоти, азотисті основи, вуглеводи та їх похідні). До цього класу відносять фосфоліпіди, гліколіпіди, сульфоліпіди, аміноліпіди, ліпопротеїни.

Залежно від спирту, який входить до складу фосфоліпіду, їх поділяють на гліцерофосфоліпіди і сфінгофосфоліпіди.

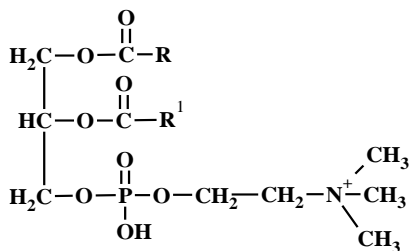
Гліцерофосфоліпіди – це складні ефіри гліцеролу і жирних кислот, похідні фосфатидної кислоти, етерифікованої аміноспиртами – холіном, етаноламіном, серином:



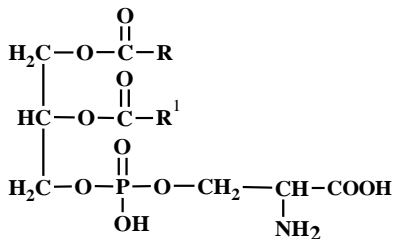
Фосфатидна кислота



Фосфатидилетаноламін



Фосфатидилхолін (лецитин)



Фосфатидилсерин



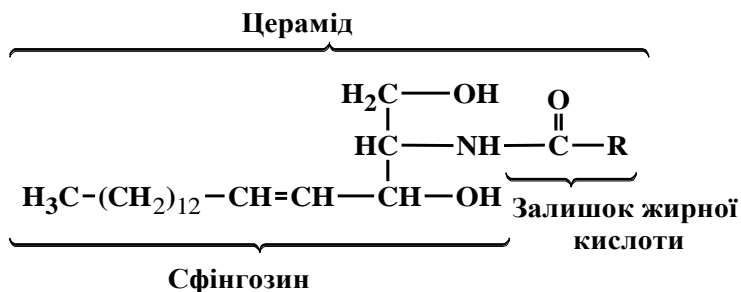
*Біологічна роль* гліцерофосфоліпідів базується на їх амфіфільних властивостях. У своїй структурі вони містять гідрофільні, полярні «голівки», які представлені залишками азотистої основи і фосфорної кислоти, і гідрофобні неполярні «хвости» (вуглеводневі радикали жирних кислот).

Завдяки амфіфільності у водному середовищі фосфоліпіди формують ліпідний бішар мембран, утворюють міцели та ліпосоми.

Сфінгофосфоліпіди містять аміноспирт сфінгозин, один залишок жирної кислоти, зв'язаний з аміногрупою амідним зв'язком, залишок фосфорної кислоти й азотисту основу (частіше холін).

Сфінгомієліни – найбільш поширені сфінгофосфоліпіди. Особливо багато їх у нервовій тканині. Вони також трапляються в тканинах нирок, печінки та інших органів. Молекула сфінгомієліну містить полярну «голівку» (позитивно заряджений залишок холіну і негативно заряджений залишок фосфорної кислоти) та два неполярних «хвости» (аліфатичний ланцюг сфінгозину і ацильний радикал жирної кислоти). Сфінгомієліни як амфіфільні речовини є структурними компонентами мембран.

Сполуки сфінгозину з жирними кислотами мають назву *церамідів*.



Гліколіпіди – широко подані в тканинах мозку, у невеликій кількості трапляються в інших тканинах.

## **5.2 Основні шляхи внутрішньоклітинного метаболізму ліпідів**

Екзогенні ліпіди перетравлюються в травному каналі, продукти їх гідролізу всмоктуються ентероцитами кишківника та транспортуються до органів і тканин, де депонуються. Частина ліпідів синтезується в клітинах організму. Резерви ліпідів використовуються відповідно до потреб організму.

*Внутрішньоклітинний метаболізм ліпідів містить такі основні процеси:*

- ліполіз – гідроліз ТАГ до жирних кислот і гліцеролу;
- $\beta$ -окиснення жирних кислот;
- синтез (кетогенез) і окиснення кетонових тіл (кетогеноліз);
- ліпогенез – біосинтез жирних кислот, триацилгліцеролів та складних ліпідів;
- метаболізм холестеролу та його біотрансформація на біологічно активні стероїди.

### ***Ліполіз***

*Жири* – важливе джерело енергії в організмі людини. У стані спокою серце, скелетні м'язи, гладенькі м'язи і печінка понад 50 % необхідної енергії отримують за рахунок окиснення жирів. Нервові клітини не використовують ліпіди як енергетичне паливо, за винятком умов тривалого голодування, коли в мозку використовуються як джерело енергії кетонів тіла.

Основна енергетична роль належить триацилгліцерамам. Вони є формою депонування

метаболічно активних ліпідів – *жирних кислот*, а також *гліцеролу*, який може бути субстратом для утворення глюкози в процесі глюконеогенезу (ГНГ).

Переважно ТАГ локалізовані в адипоцитах жирової тканини (у *ліпоцитах*) і у меншій кількості – в цитоплазмі гепатоцитів, у вигляді жирових краплинок. Мобілізація ліпідів із жирових депо починається за збільшення енергетичних витрат організму, тривалого фізичного навантаження, у стресових ситуаціях, у разі вичерпання депо вуглеводів, голодування.

Ферментативний гідроліз ТАГ із вивільненням жирних кислот, які надходять у кров, має назву **мобілізації жирних кислот із жирової тканин** (рис. 5.1).

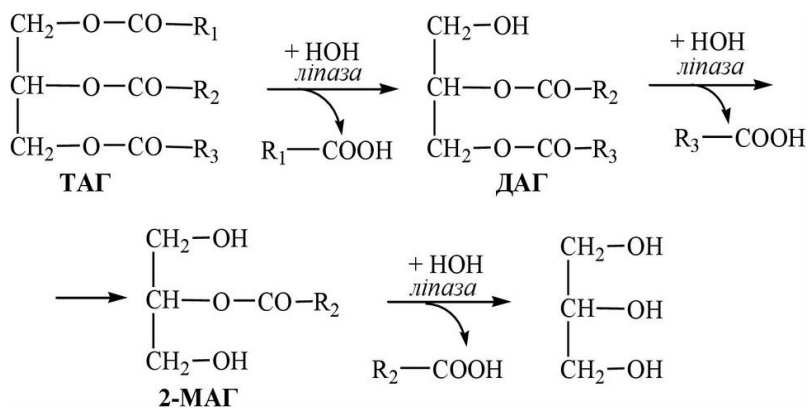


Рисунок 5.1 – Схема ліполізу триацилгліцеролу (ТАГ)

У результаті послідовного розщеплення триацилгліцеролів до діацилгліцеролів, моноацилгліцеролів, вивільняються гліцерол і жирні кислоти. *Вільні (неестерифіковані) жирні кислоти (НЕЖК)* надходять у плазму крові та після зв'язування із сироватковим альбуміном транспортуються до багатьох тканин, в яких використовуються як джерело енергії. Гліцерол

розчиняється у водній фазі крові та транспортується у печінку, де переважно відбувається його метаболізм.

Загальна швидкість ліполізу контролюється активністю *ТАГ-ліпази* – *регуляторного ферменту*, який каталізує найбільш повільну реакцію ліполізу. Регуляція активності ензиму відбувається через каскадний механізм за допомогою гормонів: адреналіну, глюкагону, інсуліну, соматотропіну (рис. 5.2).

Молекулярною основою регуляції активності ТАГ-ліпази адипоцитів є її *ковалентна модифікація* (обернене фосфорилування-дефосфорилування). Каталітично активною є фосфорильована форма ТАГ-ліпази, дефосфорильована – неактивна.

Катехоламіни (адреналін, норадреналін), глюкагон активують ліполіз за рахунок стимуляції цАМФ-залежної каскадної системи й активації ТАГ-ліпази адипоцитів. Ліполітична дія катехоламінів реалізується за фізичного напруження, стресу, зниження температури довкілля. Дія глюкагону проявляється за зменшення надходження глюкози через шлунково-кишковий тракт або посилення використання її тканинами. За рахунок дії катехоламінів та глюкагону відбувається швидка активація ліполізу в жировій тканині та мобілізація НЕЖК, що забезпечує підвищені енергетичні потреби організму за умов стресу або голодування.

**Інсулін** інгібує ліполіз і вивільнення ЖК із адипоцитів за рахунок двох біохімічних механізмів:

а) зменшення концентрації цАМФ через активацію фосфодіестерази цАМФ;

б) підвищення проникності мембран адипоцитів до глюкози, що приводить до активації гліколізу і ліпогенезу з продуктів метаболізму глюкози.

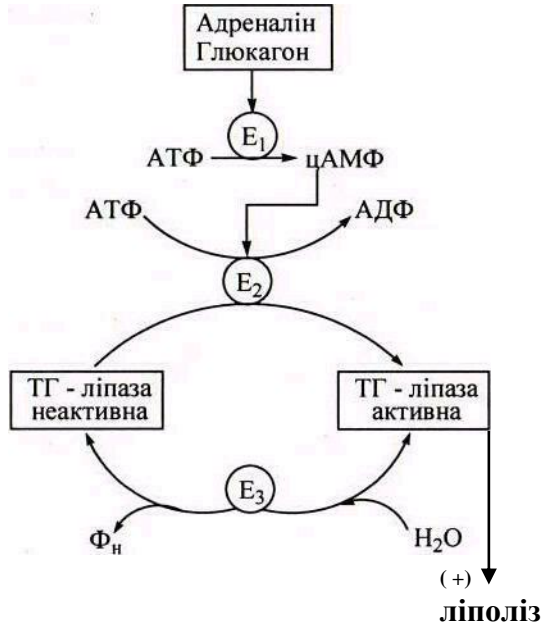


Рисунок 5.2 – Каскадна регуляція активності ТАГ-ліпази адипоцитів: (E<sub>1</sub>) – аденілатциклаза (E<sub>2</sub>) – протеїнкіназа (E<sub>3</sub>) – протеїнфосфатаза

**Соматотропін** – активує ліполіз у жировій тканині при голодуванні за рахунок підвищення синтезу відповідних ферментних білків. Метаболічні ефекти соматотропіну розвиваються повільно.

Ліполіз в інших тканинах (м'язах, печінці) регулюється за подібними нейрогуморальними механізмами.

### **Окиснення жирних кислот**

У результаті ліполізу ТАГ, з жирової тканини вивільняються жирні кислоти і гліцерол. Гліцерол

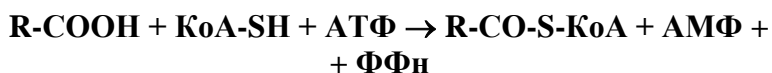
метаболізує в печінці, жирні кислоти окиснюються в різних тканинах із генерацією значної кількості АТФ.

Окиснення жирних кислот відбувається в матриксі мітохондрій у циклічному процесі, який має назву *β-окиснення жирних кислот* (окиснюється β-атом вуглецю жирної кислоти). Відбувається послідовне відщеплення від молекули насиченої жирної кислоти з парною кількістю атомів вуглецю двовуглецевих фрагментів Ацетил – КоА (рис. 5.3).



Рисунок 5.3 – Схема послідовності стадій окиснення жирних кислот

**Перша стадія** (активація ЖК) відбувається в цитозолі клітин за участі специфічних *ацил-КоА-синтетаз* (*тіокіназ*), що утворюють КоА-похідні жирних кислот:



Жирна кислота

Ацил-КоА

Ферменти  $\beta$ -окиснення локалізовані всередині мітохондрій. Внутрішня мітохондріальна мембрана непроникна для довголанцюгових ацил-КоА. На внутрішній мітохондріальній мембрані функціонує спеціальна човникова транспортна система, яка містить аміноспирт *карнітин*, що переносить молекули ацил-КоА до матриксу мітохондрій (**стадія 2**) (рис. 5.4).

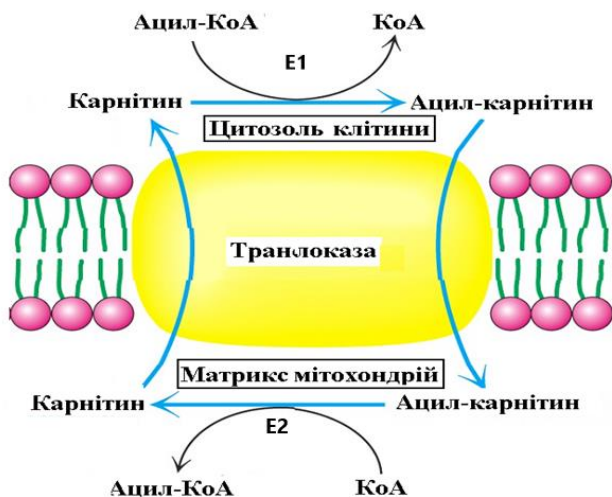


Рисунок 5.4 – Схема транспортування жирних кислот через мембрану мітохондрій: E1 – карнітин-ацилтрансфераза I; E2 – карнітин-ацилтрансфераза II

Ферментативні реакції  $\beta$ -окиснення жирних кислот (**стадія 3**). Один цикл  $\beta$ -окиснення складається з 4 послідовних реакцій (рис. 5.5).

1) дегідрування ацил-КоА по  $\alpha$ - і  $\beta$ -вуглецевих атомах (або 2, 3) за участі ФАД-залежної ацил-КоА-дегідрогенази;

2) *гідратація* еноіл-КоА ферментом *еноіл-КоА-гідратазою* з утворенням спиртового похідного 3-оксіяцил-КоА (або β-гідроксіяцил-КоА);

3) *дегідрування* під дією *НАД-залежної β-оксіяцил-КоА-дегідрогенази*;

4) *тіолазна реакція* – фермент *тіолаза*, або *ацетил-КоА-ацилтрансфераза*.

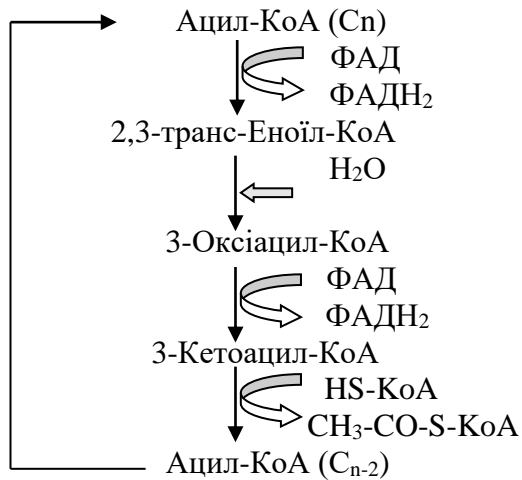


Рисунок 5.5 – Схема одного циклу β-окиснення жирних кислот

У результаті реакції утворюється молекула КоА-похідного жирної кислоти, скороченого на два вуглецеві атоми, та ацетил-КоА. Ацил-КоА, що скоротився на 2 атоми вуглецю, знову вступає в цикл β-окиснення до повного розщеплення жирної кислоти.

**Результат 1-го циклу β-окиснення:**

– від однієї молекули жирної кислоти відщеплюється одна молекула ацетил-КоА, яка катаболізує далі в ЦЛК (рис. 5.3 (4));

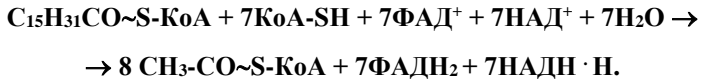


– вихідна молекула ацил-КоА скорочується на два вуглецевих атоми;

– відновлені коферменти – ФАДН<sub>2</sub> і НАДН<sub>2</sub>, які утворюються, передають відновлювальні еквіваленти в дихальний ланцюг мітохондрій (рис. 5.3 (5)), де вони використовуються в синтезі АТФ;

– для повного розщеплення до ацетил-КоА молекули жирної кислоти з парною кількістю атомів вуглецю (n) потрібно (n/2- 1) циклів β-окиснення, в результаті яких утворюється (n/2) ацетил-КоА;

Сумарне рівняння β-окиснення на прикладі пальмітинової кислоти має такий вигляд:



У кожному циклі β-окиснення вивільняється одна молекула ацетил-КоА, яка окиснюється в ЦЛК з утворенням 12 молекул АТФ. Під час окиснення пальмітату утворюється (Cn/2) Ацетил-КоА:

$$16/2 = 8 \text{ Ацетил-КоА},$$

$$8 \times 12 \text{ АТФ} = 96 \text{ АТФ}.$$

У кожному циклі β-окиснення відновлюються ФАДН<sub>2</sub> і НАДН<sub>2</sub>, які передають відновлювальні еквіваленти до дихального ланцюга мітохондрій, у результаті цього генеруються 2АТФ за рахунок ФАДН<sub>2</sub> та 3АТФ за рахунок НАДН<sub>2</sub>, загалом 5 молекул АТФ.

Повне розщеплення жирної кислоти проходить за (n/2-1) циклів β-окиснення. У випадку пальмітату: (16/2 – 1 = 7 циклів). У 7 циклах утворюються 7 ФАДН<sub>2</sub> і 7 НАДН<sub>2</sub>. Відповідно в кожному циклі:  $5 \text{ АТФ} = (5 \cdot 7) = 35 \text{ молекул АТФ}$ .

Ураховуючи витрату однієї молекули АТФ на етапі активації жирної кислоти, сумарний ефект  $\beta$ -окиснення пальмітату

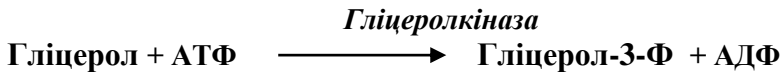
$$(96 + 35 - 1) = 130 \text{ АТФ.}$$

### Метаболізм гліцеролу

Гліцерол, який вивільняється під час гідролізу триацилгліцеролів або гліцерофосфоліпідів, захоплюється переважно печінкою і метаболізує за такими шляхами:

- окиснюється в аеробних чи анаеробних умовах;
- використовується як субстрат для синтезу глюкози в ГНГ;
- повторно використовується для біосинтезу різних класів гліцеридів.

Включенню гліцеролу до метаболічних шляхів передує його активація, тобто перетворення на гліцерол-3-фосфат під дією ферменту *гліцеролкінази*:



Гліцерол-3-Ф здатен окиснюватися ферментом  *$\alpha$ -гліцерофосфатдегідрогеназою* до діоксіацетонфосфату (ДАФ):

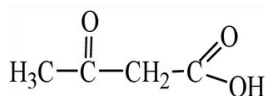


Діоксіацетонфосфат під дією *триозофосфат ізомераз* перетворюється на гліцеральдегід-3-фосфат (ГАФ) – один із центральних метаболітів гліколізу. Подальше перетворення ГАФ іде по шляху ГНГ до

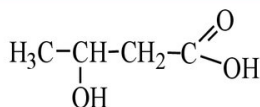
глюкози і глікогену, або по гліколітичному шляху до ПВК і далі по загальному шляху катаболізму до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ .

### Метаболізм кетонових тіл

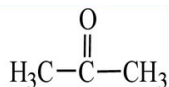
В умовах нормального метаболізму здорового організму основним шляхом використання ацетил-КоА, який утворюється під час розщеплення вуглеводів, жирних кислот, амінокислот є ЦЛК. Водночас у печінці існує шлях утилізації ацетил-КоА, що призводить до утворення **кетонових тіл**, які використовуються в інших тканинах, як альтернативне метаболічне паливо. На синтез кетонових тіл іде переважно ацетил-КоА, який утворюється під час  $\beta$ -окиснення жирних кислот. До кетонових «ацетонових тіл» відносяться:



Ацетооцтова кислота



$\beta$ -оксимасляна кислота



Ацетон

Утворення кетонових тіл відбувається в цитозолі (початкові етапи) та мітохондріях гепатоцитів (рис. 5.6).

На першому етапі дві молекули ацетил-КоА конденсують з утворенням ацетоацетил-КоА (*фермент 3-кетотіолаза*).

Ацетоацетил-КоА взаємодіє ще з однією молекулою ацетил-КоА (*фермент мітохондріальна  $\beta$ -ГОМК-синтаза*). Біосинтез  $\beta$ -окси- $\beta$ -метилглутарил-КоА під час утворення кетонових тіл відбувається в мітохондріях клітини. Якщо утворення  $\beta$ -ГОМК відбувається в цитозолі гепатоцитів, він використовується для біосинтезу холестеролу.

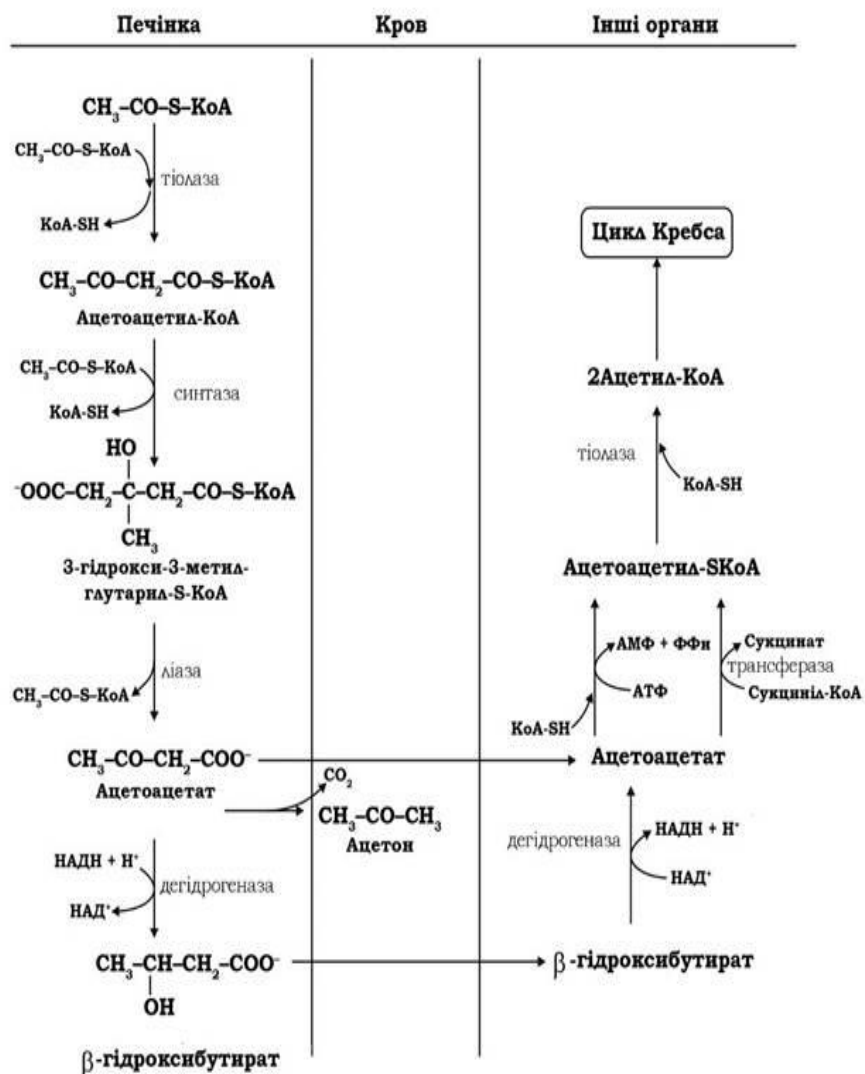


Рисунок 5.6 – Послідовність реакцій синтезу та використання кетонів

Розщеплення  $\beta$ -ГОМК, що утворився до ацетоацетату та ацетил-КоА, відбувається під дією мітохондріального ферменту  *$\beta$ -ГОМК-ліази*.

Ацетоацетат відновлюється за участі НАД-залежної  *$\beta$ -гідроксибутират-дегідрогенази* до  $\beta$ -гідроксибутирату. Реакція проходить у напрямку утворення  $\beta$ -гідроксибутирату за умов високого співвідношення в гепатоцитах НАДН/НАД<sup>+</sup>, яке може бути під час голодування.

Ацетоацетат і  $\beta$ -оксибутират надходять із мітохондрій печінки в кров і транспортуються як водорозчинні сполуки до позапечінкових тканин, де вони є субстратами біологічного окиснення.

Кетоніві тіла постачають метаболічне «паливо» до скелетних м'язів, серцевого м'яза, нирок і діють, можливо, як частина регуляторного механізму із зворотним зв'язком, який попереджає надлишкову мобілізацію жирних кислот із жирових депо. Основним місцем синтезу кетонових тіл є клітини печінки, але гепатоцити не використовують кетоніві тіла як енергетичний матеріал.

У позапечінкових тканинах  $\beta$ -оксибутират окиснюється до ацетоацетату (рис. 5.5). Активація останнього з утворенням ацетоацетил-КоА відбувається у тканинах за рахунок двох механізмів:

- а) взаємодія ацетоацетату із сукциніл-КоА;
- б) активація ацетоацетату за участі АТФ і HS-КоА.

Ацетоацетил-КоА, що утворюється, розщеплюється за участі ферменту *тіолази* з утворенням двох молекул ацетил-КоА, які окиснюються в ЦЛК.

*Енергетичний ефект* окиснення  $\beta$ -оксибутирату становить 27(26)АТФ, ацетоацетату – 24(23)АТФ, залежно від механізму активації ацетоацетату.

***Метаболізм кетонових тіл в умовах патології.*** У нормі в печінці утворюється невелика кількість кетонових

тіл. Їх концентрація у сироватці крові становить 0,03–0,2 ммоль/л. Кетонові тіла є важливим джерелом енергії для міокарда і коркового шару нирок, які використовують переважно ацетоацетат, а не глюкозу. В умовах голодування та в разі цукрового діабету ацетоацетат стає основним субстратом для окиснення також для головного мозку, який у нормальних умовах використовує для енергетичних потреб виключно глюкозу.

За повного голодування, тривалої важкої фізичної праці, тяжких форм цукрового діабету, вживання великої кількості алкоголю або жирної їжі синтез кетонових тіл підвищується і позапечінкові тканини не справляються з їх утилізацією. Це призводить до зростання їх концентрації у крові (*кетонемії*) і розвитку *кетоацидозу*, який є небезпечним для нормального функціонування клітин головного мозку. Надлишок кетонових тіл виводиться із сечею (*кетонурія*).

Молекулярною основою кетонемії та кетонурії може бути посилений катаболізм ліпідів або знижений катаболізм вуглеводів, або їх поєднання.

За збалансованого метаболізму вуглеводів і ліпідів ацетил-КоА, який утворюється під час окиснення жирних кислот, утилізується в циклі Кребса. Включення ацетил-КоА в цикл трикарбонових кислот залежить від доступності оксалоацетату для утворення цитрату.

В умовах переважного розщеплення ліпідів, на фоні зниження використання вуглеводів, яке спостерігається за голодування і цукрового діабету, концентрація оксалоацетату знижується. Тобто оксалоацетат спрямовується на утворення глюкози в процесі глюконеогенезу. За таких умов шлях метаболізму ацетил-КоА відхиляється в бік утворення кетонових тіл.

За патологічних станів концентрація кетонів у сироватці крові підвищується і може досягати 16–20 ммоль/л.

Уведення в організм глюкози (під час голодування), або глюкози з інсуліном (у разі цукрового діабету) нормалізує окиснення вуглеводів, що призводить до підвищення концентрації оксалоацетату, активації утилізації ацетил-КоА в циклі Кребса та зменшення утворення кетонів.

### **Біосинтез вищих жирних кислот**

Біосинтез жирів у організмі людини відбувається досить активно, що зумовлено їх здатністю накопичуватися у великій кількості. Жирні кислоти самі по собі не запасуються в клітинах, але вони входять до складу простих і складних ліпідів, також є структурними компонентами мембран, що постійно оновлюються. Процес локалізований у *цитозолі* клітин багатьох органів, зокрема, печінки, нирок, мозку, легенів, молочної залози, жирової тканини. Він не є зворотним процесом β-окиснення, оскільки здійснюється за допомогою зовсім інших ферментних реакцій, ферментних систем і коферментів. У мітохондріях відбувається подовження ланцюгів новосинтезованих та екзогенних жирних кислот з утворенням таких, що містять 18, 20, 22 вуглецевих атомів.

Біосинтез жирних кислот відбувається за участі НАДФН, АТФ,  $Mn^{2+}$ ,  $HCO_3^-$  (як джерело  $CO_2$ ).

*Субстратом для синтезу є ацетил-КоА*, який переважно надходить із мітохондрій. Джерелами ацетил-КоА є аеробне розщеплення глюкози, β-окиснення жирних кислот, розпад вуглецевих скелетів амінокислот. Мембрана мітохондрій непроникна для ацетил-КоА, він не може самостійно дифундувати в цитозоль клітини. Внутрішньомітохондріальний ацетил-КоА перетворюється

на цитрат (фермент *цитратсинтаза*), цитрат переходить через мембрану мітохондрій у цитозоль (рис. 5.7).

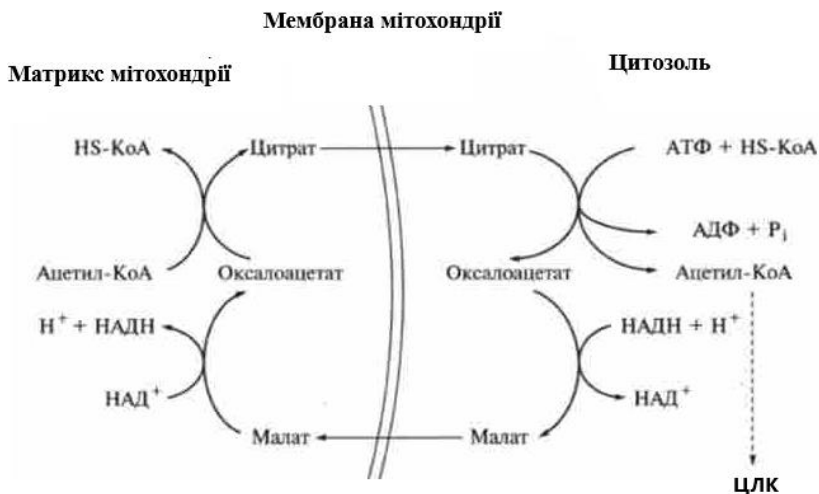


Рисунок 5.7 – Схема транспортування ацетил-КоА через мембрану мітохондрій

Утворення цитрату з оксалоацетату й ацетил-КоА – перша реакція циклу Кребса. В умовах, якщо цикл загальмований, що спостерігається за посиленого харчування вуглеводами, накопиченні АТФ, цитрат транспортується в цитозоль за допомогою вище зображеної транспортної системи. У цитозолі цитрат знову розпадається до ацетил-КоА і оксалоацетату.

Уже в цитозолі оксалоацетат під дією цитозольної малатдегідрогенази відновлюється до малату. Останній повертається назад у мітохондрії за допомогою дикарбоксилаттранспортної системи, де окиснюється до оксалоацетату, що тим самим завершує човниковий цикл. Альтернативним шляхом повернення малату в мітохондрії є його перетворення на піруват.

*Джерела НАДФН для синтезу жирних кислот:*

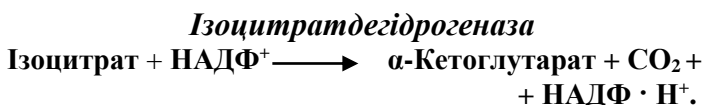


– перетворення малату на піруват, що спряжене із човниковою системою транспорту ацетильних радикалів у цитозоль:



– частина НАДФ<sup>+</sup> надходить з глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназної реакції пентозофосфатного шляху окиснення глюкози;

– НАД-залежна ізоцитратдегідрогеназна реакція, яка проходить у цитозолі клітини:



### Стадії синтезу жирних кислот

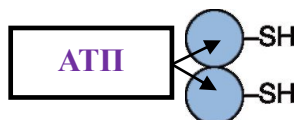
1 Утворення Малоніл-КоА шляхом карбоксилювання ацетил-КоА – перша реакція біосинтезу жирних кислот, а малоніл-КоА є безпосереднім субстратом цього процесу:



2 Послідовність реакцій синтезу насичених жирних кислот.

Синтез жирних кислот забезпечує мультиензимний комплекс *синтаза жирних кислот (пальмітисинтаза)*, що складається із шести ферментів і специфічного

ацилтранспортувального протеїну (АТП). АТП має дві вільні HS-групи. Одна сульфгідрильна група належить залишку цистеїну, а друга – простетичній групі 4-фосфопантотеїну.



Синтез жирної кислоти починається з **приєднання** до однієї HS-групи ацилтранспортувального протеїну **ацетильної групи** з ацетил-КоА, до другої HS-групи – **малонільної групи** із малоніл-КоА (рис. 5.8). Далі відбувається **конденсація** ацетильної та малонільної груп із виділенням  $\text{CO}_2$  і утворенням ацетоацетильної групи, **відновлення** кетогрупи в  $\beta$ -положенні до гідроксильної, **дегідратація**  $\beta$ -гідроксибутирил-АТП з утворенням подвійного зв'язку між 2-м і 3-м положеннями та **відновлення** з утворенням Бутирил-Е.

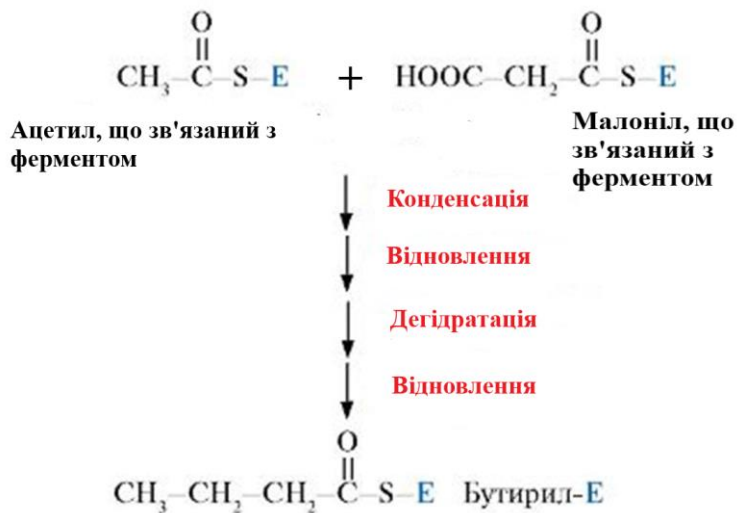
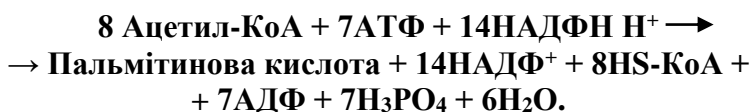


Рисунок 5.8 – Послідовність реакцій синтезу насичених жирних кислот

Цикл реакцій повторюється. У випадку синтезу пальмітинової кислоти (C<sub>16</sub>) необхідно сім циклів, у кожному з яких початком є приєднання молекули малоніл-АТФ до карбоксильного кінця ланцюга жирної кислоти, що росте. Завершується синтез жирної кислоти відщепленням HS-АТФ від пальмітоїл-АТФ. Ураховуючи, що на утворення однієї молекули малоніл-КоА з ацетил-КоА використовується одна молекула АТФ і одна молекула СО<sub>2</sub>, яка потім відщеплюється, сумарне рівняння таке:



Пальмітинова кислота (C<sub>16</sub>), що утворюється у циклі Лінена, є попередником у синтезі довголанцюгових жирних кислот (C<sub>18</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>22</sub>, C<sub>24</sub>). Подовження ланцюга жирної кислоти відбувається за рахунок ензиматичної системи елонгації, яка має назву *елонгаза жирних кислот* і локалізується в цитозолі та мітохондріях клітини.

Утворення довголанцюгових жирних кислот відбувається послідовним приєднанням до ацильних радикалів двовуглецевих фрагментів.

Організм людини має обмежені можливості щодо перетворення насичених жирних кислот у ненасичені. Мононенасичені жирні кислоти пальмітоолеїнова (C<sub>16:1</sub>) та олеїнова (C<sub>18:1</sub>) можуть утворюватися в організмі людини з відповідних насичених жирних кислот – пальмітинової (C<sub>16</sub>) та стеаринової (C<sub>18</sub>). Ці перетворення відбуваються у мікросомах печінки і жирової тканини за участі системи *десатурації жирних кислот (ацил-КоА-оксигенази)*, яка утворює подвійний зв'язок між 9-м і 10-м атомами вуглецю (Δ<sup>9</sup>).

Процеси десатурації (утворення подвійних зв'язків) та елонгації (подовження ланцюгів) можуть сполучатися і

повторюватися, що дає можливість синтезувати різноманітні мононенасичені жирні кислоти з довгими ланцюгами.

На відміну від рослин, у клітинах людини і тварин відсутні десатурази, які утворюють подвійні зв'язки після 9-го атому вуглецю. З цієї причини в організмі людини не можуть синтезуватися поліненасичені жирні кислоти – лінолева  $C_{18:2}(\Delta^{9,12})$ , ліноленова  $C_{18:3}(\Delta^{9,12,15})$ . Ці кислоти відносяться до категорії незамінних (есенційних) і повинні постійно надходити до організму з їжею. Незамінні жирні кислоти під дією систем десатурації та елонгації, що містяться в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, трансформуються в такі поліненасичені жирні кислоти, як  $\gamma$ -ліноленова  $C_{18:3}(\Delta^{6,9,12})$ , ейкозотрієнова  $C_{20:3}(\Delta^{8,11,14})$ , арахідонова  $C_{20:4}(\Delta^{5,8,11,14})$ , докозангексенова  $C_{22:6}$ .

Відсутність або нестача незамінних жирних кислот в їжі впродовж довгого часу, яка може спостерігатися в немовлят, що перебувають на штучному вигодуванні, або у хворих, життєдіяльність яких підтримується лише за рахунок парентерального харчування, призводить до відставання в рості, розвитку дерматиту.

### **Біосинтез триацилгліцеролів**

Синтез триацилгліцеролів відбувається з гліцеролу і жирних кислот (переважно пальмітинової, стеаринової та олеїнової). Синтез жирів найбільш інтенсивно відбувається в печінці та жировій тканині, особливо під час споживання їжі з великим вмістом вуглеводів.

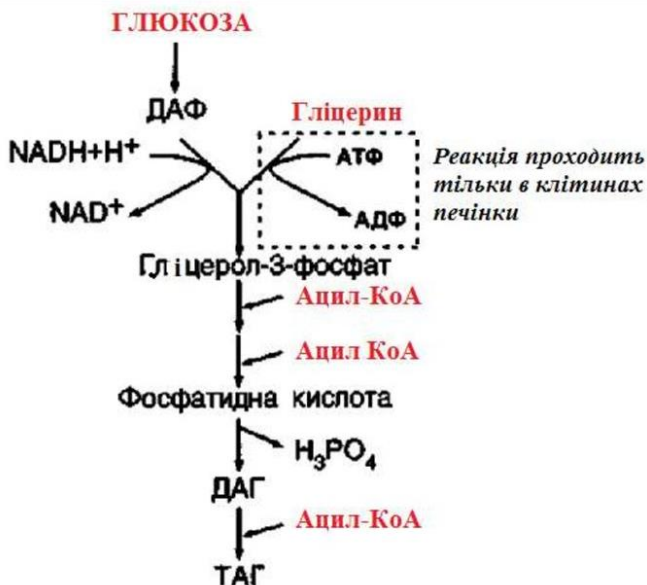
Для біосинтезу триацилгліцеролів у печінці використовуються жирні кислоти, що заново синтезуються з ацетил-КоА, або надходять у складі хіломікронів крові. Для синтезу необхідні активні форми жирних кислот – ацил-КоА, які утворюються під дією *ацил-КоА-синтетаз* у реакції



Для біосинтезу ТАГ у тканинах потрібна активна форма гліцеролу – *гліцерол-3-фосфат*, який утворюється за рахунок двох механізмів:

а) у тканинах із *високою активністю фермента гліцеролкінази* (нирки, печінка, стінка кишківника), гліцерол фосфорилується за участі АТФ;

б) у тканинах із *низькою активністю гліцеролкінази* (жирова та м'язова тканини) гліцерол не використовується для синтезу гліцерол-3-фосфату. Останній утворюється з діоксіацетон-фосфату (ДАФ) – проміжного продукту гліколізу і глікогенолізу.



У печінці спостерігаються обидва шляхи утворення гліцерол-3-фосфату – з ДАФ, тобто з вуглеводів, і з гліцеролу. Гліцерол-3-фосфат послідовно ацилюється до

1,2-діацилгліцеролу. У наступній реакції 1,2-діацилгліцерол ацилюється третьою молекулою ацил-КоА з утворенням ТАГ.

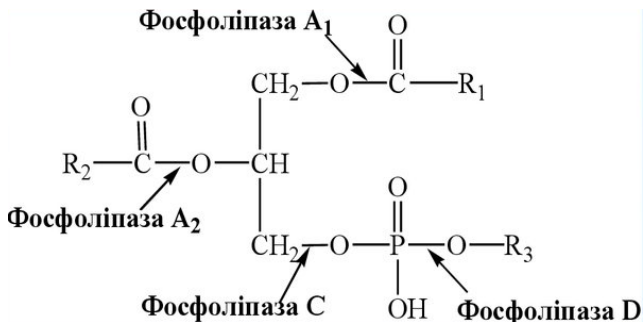
Лише незначна кількість синтезованих ТАГ відкладається в печінці, основна їх частина переноситься до жирових депо й інших позапечінкових тканин.

### **Шляхи обміну фосфоліпідів**

Фосфоліпіди не відіграють істотної енергетичної ролі. Вони як компоненти клітинних мембран впливають на структуру і функціонування останніх, регулюють активність мембранних і лізосомальних ензимів, беруть участь у проведенні нервових імпульсів, згортанні крові, імунологічних реакціях, процесах клітинної проліферації та регенерації тканин, у перенесенні електронів по дихальному ланцюгу, формуванні ліпопротеїнових комплексів.

Фосфоліпіди інтенсивно синтезуються в печінці, нервовій тканині, стінці кишківника, сім'яниках, яєчниках, молочній залозі та інших тканинах. Синтез відбувається переважно в ендоплазматичному ретикулумі клітини.

Фосфоліпіди активно розщеплюються в тканинах, але для кожної частини молекули час оновлення різний, що зумовлено наявністю ферментів, які частково гідролізують фосфоліпіди. Окремі фосфоліпази розщеплюють лише чітко означені зв'язки у структурі фосфоліпідів:



Фосфоліпаза А<sub>1</sub> атакує ефірний зв'язок фосфоліпідів у положенні 1. Фосфоліпаза А<sub>2</sub> каталізує гідроліз ефірного зв'язку в положенні 2 гліцерофосфоліпідів, у результаті цього утворюється вільна жирна кислота та лізофосфоліпід, який реаціюється ацил-КоА за участі ацилтрансферази.

Фосфоліпаза С атакує ефірний зв'язок у положенні 3, у результаті цього формується 1,2-дигліцерид і фосфорильована основа.

Фосфоліпаза D каталізує відщеплення від фосфоліпідів азотистої основи.

### 5.3 Біосинтез, шляхи біотрансформації та екскреція холестеролу з організму

Джерелами холестеролу для людини є продукти тваринного походження і його біосинтез в організмі. Холестерол синтезується переважно в печінці – від 0,5 г до 1,0 г за добу (~50 % від загальної кількості холестеролу, що синтезується), в кишківнику (~15 %) і шкірі. З їжею надходить 0,3–0,5 г холестеролу на добу.

Холестерол є незамінним структурним компонентом мембран і зовнішнього шару ліпопротеїнів крові, а також попередником у синтезі кортикостероїдів, статевих гормонів, жовчних кислот, вітаміну D.

Субстратом для синтезу холестеролу є ацетил-КоА. Синтез холестеролу містить 35 послідовних реакцій (рис. 5.9).

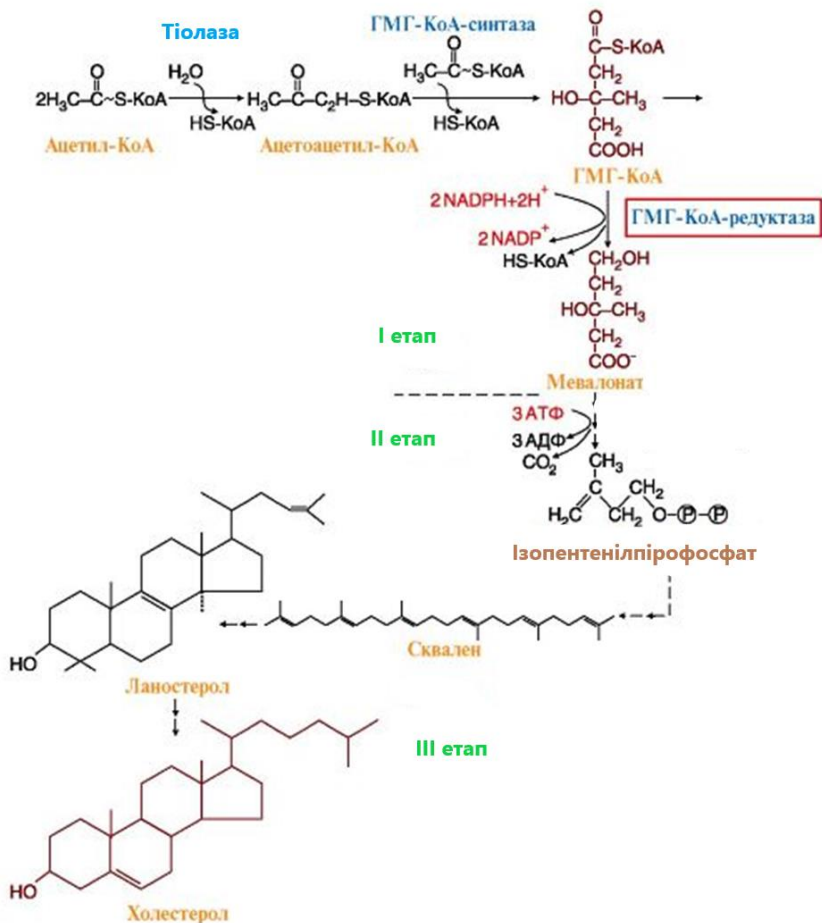


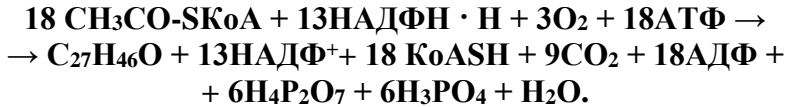
Рисунок 5.9 – Основні стадії синтезу холестеролу

Умовно можна виділити три основні стадії синтезу:  
 I – *перетворення активного ацетату на мевалонову*



кислоту; II – утворення сквалену з мевалонової кислоти; III – циклізація сквалену в холестерол. Біосинтез відбувається у мікосомах ЕПР і цитозолі.

Сумарне рівняння біосинтезу холестеролу із Ацетил-КоА



Холестерол, що синтезується в організмі, або надходить із їжею, підлягає *біотрансформації*, в результаті якої утворюються біологічно активні стероїди та створюються умови для екскреції холестеролу (рис. 5.10).

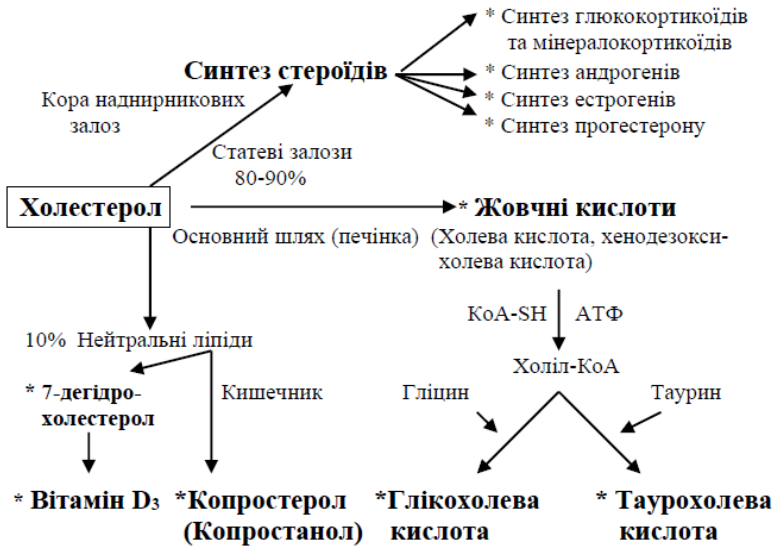


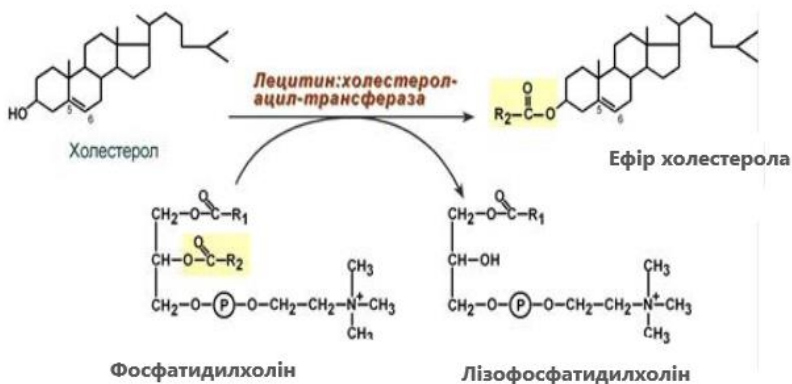
Рисунок 5.10 – Шляхи біотрансформації холестеролу в організмі людини

Біотрансформація холестеролу здійснюється за рахунок введення в молекулу стеролу додаткових гідроксильних груп та модифікації бічного ланцюга. Реакції окисного гідроксилювання стероїдів (*мікросомального окиснення*) відбуваються в мембранах ендоплазматичного ретикулума гепатоцитів або у мітохондріях надниркових і статевих залоз під дією цитохром Р-450-вмісних *монооксигеназ*.

Першим етапом біотрансформації холестеролу є його етерифікація з утворенням ефірів – холестеридів. Для етерифікації використовуються ненасичені жирні кислоти – переважно лінолева  $C_{18:2}$  та олеїнова  $C_{18:1}$ .

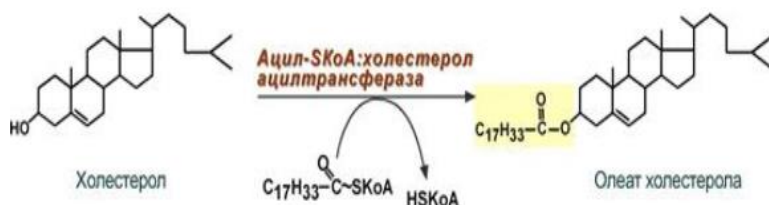
*Етерифікація холестеролу* в тканинах і в плазмі крові відбувається за різними механізмами.

*1 Зовнішньоклітинна етерифікація* найбільш активно відбувається у ЛПВЩ. Перенесення ацильного залишку з ( $\beta$ -) положення фосфатидилхоліну на гідроксильну групу холестеролу відбувається під дією *ЛХАТ*:



*2 Внутрішньоклітинна етерифікація* відбувається в мембранах ендоплазматичного ретикулума клітин печінки, надниркових залоз, кишківника, шкіри під дією *АХАТ*.

Наприклад, естерифікація холестеролу олеїною кислотою:



**Біосинтез жовчних кислот.** До жовчних кислот належать гідроксильовані похідні холанової кислоти – *холева* (3,7,12-триоксихоланова), *дезоксихолева* (3,12-діоксихоланова), *хенодезоксихолева* (3,7-діоксихоланова), *літохолева* (3-оксихоланова) кислоти. *Первинні жовчні кислоти* холева і дезоксихолева синтезуються в гепатоцитах гідроксилюванням ядра холестеролу та часткового окиснення бокового ланцюга молекули (рис. 5.11).

На першому етапі синтезу жовчних кислот молекула холестеролу гідроксильовується під дією швидкість лімітувального ензиму – *7- $\alpha$ -гідроксилази*. Фермент є мітосомальною ізоформою цитохрому Р-450 та функціонує за участі НАДФН · Н, кисню та вітаміну С.

Основні шляхи регуляції активності *7- $\alpha$ -гідроксилази*:

- **ковалентна модифікація.** Фосфорильована форма ферменту активна, дефосфорильована форма – неактивна;

- **принцип негативного зворотного зв'язку.** Жовчні кислоти інгібують активність *7- $\alpha$ -гідроксилази*.

Недостатність вітаміну С (аскорбінової кислоти) призводить до гальмування біосинтезу жовчних кислот і накопичення холестеролу в клітинах.



Рисунок 5.11 – Схема біосинтезу жовчних кислот

Після утворення 7-α-гідроксистеролу синтез жовчних кислот розгалужується, в результаті цього утворюється *холева кислота*, яка має додаткову α-ОН-групу в 12-му положенні, та *хенодезоксистерол-КоА*. Обидва шляхи вміщують реакції відновлення, гідроксилювання та скорочення бічного ланцюга молекули 7-α-гідроксистеролу.

Кон'югація жовчних кислот із гліцином і таурином приводить до утворення глікохолевої, таурохолевої та відповідних кон'югатів хенодезоксистерол-КоА. У

кишківнику частина первинних жовчних кислот під дією бактерій декон'югує та дегідроксильюється в 7-му положенні, що приводить до утворення *вторинних жовчних кислот*: з холевої – дезоксихолевої, з хенодизоксихолевої – літохолевої.

Жовчні кислоти у вигляді натрієвих і калієвих солей містять у своїй структурі гідрофільні (радикали гліцину і таурину) та гідрофобні (стероїдне ядро) групи, і завдяки амфіпатичним властивостям *беруть участь* в:

- а) емульгуванні ліпідів у ШКТ;
- б) активації панкреатичної ліпази;
- в) формуванні міцел, у складі яких всмоктуються продукти гідролізу ліпідів;
- г) усмоктуванні жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) і каротиноїдів;
- д) розчиненні та виведенні холестеролу.

**Біосинтез стероїдних гормонів.** У процесі перетворення холестеролу (C<sub>27</sub>) на стероїдні гормони відбувається його окисне гідроксильювання, розщеплення вуглеводневого бічного ланцюга, окиснення, відновлення та ізомеризація. Послідовно утворюється *прегненолон* (C<sub>21</sub>) та *прогестерон* (C<sub>21</sub>). Останній у клітинах надниркових залоз перетворюється на кортикостероїди: *кортизол* і *альдостерон*. У результаті модифікації бічного ланцюга прогестерону в статевих залозах синтезуються *андрогени* (C<sub>19</sub>) та *естрогени* (C<sub>18</sub>).

**Біосинтез вітаміну D<sub>3</sub>.** Утворення вітаміну D<sub>3</sub> (C<sub>27</sub>) відбувається розщепленням кільця холестеролу з утворенням провітаміну D<sub>3</sub>, останній гідроксильюється до 1,25-дигідроксихолекальциферолу (кальцитріолу) – активної форми вітаміну.

**Шляхи екскреції холестеролу.** Пул холестеролу в організмі підтримується за рахунок його екзогенного надходження, біосинтезу та екскреції. У зв'язку з тим, що

кільце холестеролу не може бути окиснене в клітинах організму, він екскретується у формі:

1) *жовчних кислот*. У результаті ентерогепатичної циркуляції частина жовчних кислот (500 мг/добу) виводиться з організму;

2) *копростанолу*. Останній утворюється з холестеролу, що не абсорбується в кишківнику і перетворюється під дією кишкової мікрофлори;

3) *нейтральних стероїдів* – продуктів метаболізму стероїдних гормонів.

### **Ресинтез триацилгліцеролів в ентероцитах**

У складі продуктів харчування містяться триацилгліцероли, вільний холестерол та його ефіри, складні ліпіди, які в шлунково-кишковому тракті розщеплюються під дією панкреатичних ферментів. Продукти гідролізу (моноацилгліцероли, холестерол, вільні жирні кислоти, гліцерол, компоненти фосфоліпідів) абсорбуються клітинами слизової оболонки тонкої кишки (ентероцитами). В ендоплазматичному ретикулумі ентероцитів продукти гідролізу ліпідів, що всмокталися, **ресинтезуються** з утворенням власних ліпідів організму, які включаються до складу **хіломікронів** – транспортних форм ліпідів (рис. 5.12).

Хіломікрони вміщують вільний та естерифікований холестерол, фосфоліпіди, апопротеїни. Хіломікрони – основна транспортна форма нейтральних ліпідів (ТАГ) від ентероцитів через лімфатичну систему в кров.

Транспортною формою гідрофобних молекул ліпідів у гідрофільному середовищі крові є **ліпопротеїни плазми**. Ліпопротеїни за будовою є міцелами, які мають гідрофобне ядро, що складається переважно з ТАГ та ефірів холестеролу. Гідрофобне ядро вкрите шаром полярних фосфоліпідів, периферичних та інтегральних білків (апопротеїнів) (рис. 5.13).

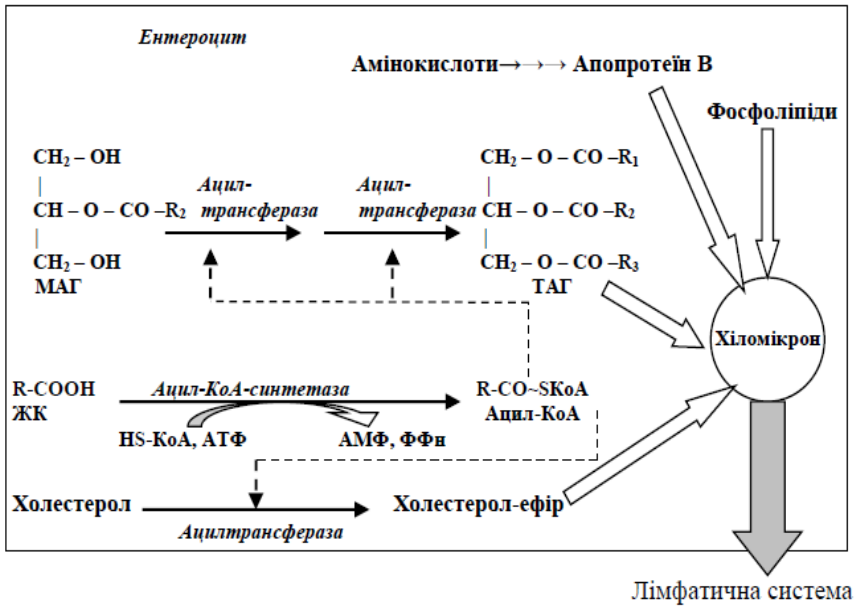


Рисунок 5.12 – Схема ресинтезу ліпідів і формування хіломікронів в ентероцитах

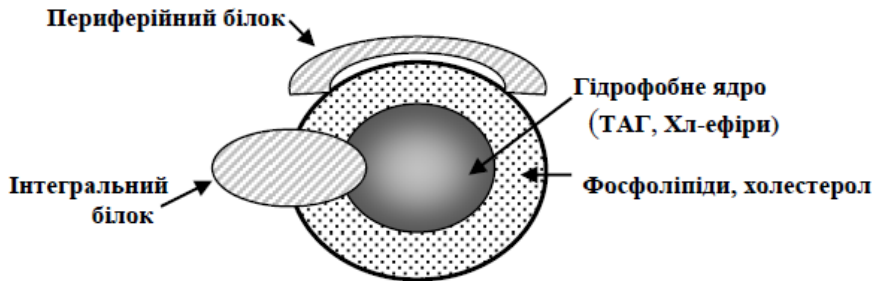


Рисунок 5.13 – Схема будови ліпопротеїнів крові

Ліпопротеїни плазми крові розділяють за допомогою двох основних методів:

*1 Метод ультрацентрифугування* плазми крові в сольових розчинах, під час якого відбувається флотація (спливання) різних класів ліпопротеїнів залежно від розмірів їх часточок та густини.

*2 Метод електрофорезу*, який ґрунтується на заряді білкових молекул. Ліпопротеїни рухаються в електричному полі разом із певними класами глобулінів крові. Розрізняють  $\alpha$ -,  $\beta$ -, пре- $\beta$ -ліпопротеїни.

Сучасна класифікація ліпопротеїнів базується на методах їх фракціонування. Основні класи ліпопротеїнів плазми крові:

- *хіломікрони (ХМ)* – мають низьку густину, оскільки вміщують велику кількість ТАГ і мало білків;

- *ліпопротеїни дуже низької густини (ЛПДНГ, пре- $\beta$ -ліпопротеїни)* – більш густі, ніж ХМ, але все ж таки містять велику кількість ТАГ;

- *ліпопротеїни проміжної густини (ЛППГ)* – похідні від ЛПДНГ, більш густі, ніж ХМ, хоча містять багато ТАГ;

- *ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ,  $\beta$ -ліпопротеїни)* – мають менше ТАГ і більше білків. Таким чином, ЛПНГ більш густі ніж ЛППГ, з яких вони утворюються і вміщують найбільшу кількість холестеролу та його ефірів;

- *ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ,  $\alpha$ -ліпопротеїни)* – найбільш густі ліпопротеїни, мають найнижчий уміст ТАГ і найбільшу концентрацію білків.

Окремі класи ліпопротеїнів розрізняють за фізико-хімічними властивостями, складом ліпідів та апобілків, що входять до їх складу, а також за фізіологічними функціями. Деякі характеристики наведені в таблиці 5.2.



Таблиця 5.2 – Характеристика ліпопротеїнів плазми крові

<b>Класифікація:</b> • за густиною • електрофорез • апопротеїни	<b>ХМ</b> ХМ Апо-В <sub>48</sub> , апо-С, Е	<b>ЛПДНГ</b> пре-β Апо- В <sub>100</sub> , апо-С, Е	<b>ЛПНГ</b> β Апо- В <sub>100</sub> , апо-С, Е	<b>ЛПВГ</b> α Апо-А-I, апо-А-II, апо-С, Е, D
<b>Місце синтезу</b>	ШКТ	Печінка та ШКТ	У крові з ЛПДНГ	Печінка
<b>Основні функції</b>	Транс- порту- вання екзоген- них ТАГ від ШКТ до тканин	Транс- порту- вання ендоген- них ТАГ від печінки до тканин	Транс- порту- вання холесте- ролу до перифе- ричних тканин (атеро- генні)	Транс- порту- вання холесте- ролу з перифе- ричних тканин до печінки (анти- атеро- генні)

#### 5.4 Регуляція та порушення ліпідного обміну

В організмі людини існує два пули ліпідів.

1 *Структурні ліпіди*. Цей пул стабільний, не залежить від надходження ліпідів із їжею, не змінюється під час голодування. Переважно представлений фосфоліпідами та холестерином.

2 *Дено ліпідів*. Мобільний пул ліпідів, кількість яких варіює значною мірою, представлений переважно нейтральними ліпідами (гліцериди різних жирних кислот).

*Основне місце депонування – жирова тканина*. Кількість ліпідів у жировій тканині перебуває в стані динамічної рівноваги і залежить від потреб організму. Цю рівновагу підтримують два основних процеси – **естерифікація** (синтез ліпідів) та **ліполіз** (розщеплення ліпідів).

Реакції синтезу і розщеплення ліпідів незворотні. Вони проходять по-різному та за участі різних ферментів.

Фактори, які регулюють метаболізм у жировій тканині, впливають або на процеси естерифікації, або на ліполіз і відповідно впливають на пул вільних жирних кислот у крові.

Від рівня вільних жирних кислот крові залежить метаболізм у інших тканинах (печінка, м'язи).

**Синтез ТАГ** (естерифікація) (рис. 5.14).

Для синтезу ТАГ у жировій тканині необхідні два субстрати – *ацил-КоА* (активовані жирні кислоти) та *гліцерол-3-фосфат*. Джерела ацил-КоА:

– *екзогенні жирні кислоти* (жирні кислоти їжі) та *ендогенні жирні кислоти*, які вивільняються з хіломікронів і ЛПДНГ відповідно під дією ліпопротеїнази;

– *синтез* жирних кислот «*de novo*» з ацетил-КоА (переважно пальмітинової);

– повторне використання жирних кислот, які вивільняються під час ліполізу.

Джерела гліцерол-3-фосфату:

– у жировій тканині утворення гліцерол-3-фосфату з гліцеролу неможливе через *низьку активність гліцеролкінази*;

– єдине джерело гліцерол-3-фосфату в жировій тканині – *ДАФ* (проміжний субстрат гліколізу), який під

дією гліцерол-3-фосфат-дегідрогенази перетворюється на гліцерол-3-фосфат.

**Синтез ліпідів у жировій тканині залежить від надходження глюкози та інтенсивності гліколізу.**

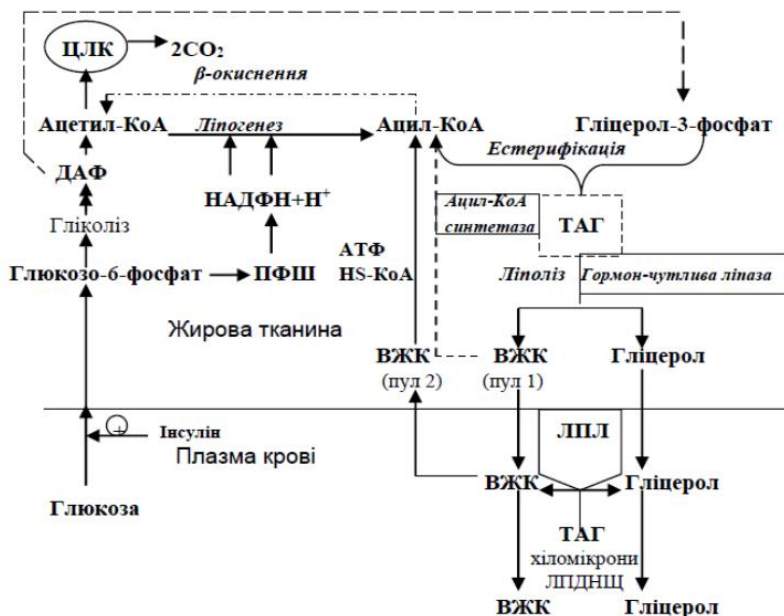


Рисунок 5.14 – Схема метаболізму в жировій тканині: ПФШ – пентозофосфатний шлях; ЦЛК – цикл лимонної кислоти; ВЖК – вільні жирні кислоти; ТАГ – триацилгліцеролі; ЛПДНГ – ліпопротеїни дуже низької густини; ЛПЛ – ліпопротеїнліпаза

### Ліполіз ТАГ (рис. 5.14)

ТАГ гідролізуються гормоночутливою ліпазою до жирних кислот та гліцеролу.

Гліцерол практично не утилізується в жировій тканині, а дифундує в плазму крові, звідки надходить у печінку, або нирки, в яких і метаболізує.

Вільні жирні кислоти, що утворилися в результаті ліполізу, можуть знову активуватися до ацил-КоА та реестерифікуватися гліцерол-3-фосфатом до ТАГ. Формується цикл *ліполіз – реестерифікація*. Цикл функціонує за незначного надходження глюкози, що зводить до мінімуму вивільнення жирних кислот із депо. Глюкоза в цьому разі використовується переважно на синтез гліцерол-3-фосфату.

За значного надходження в жирову тканину глюкоза переважно окиснюється аеробно та в ПФШ. Проміжні продукти окиснення глюкози використовуються для синтезу довголанцюгових жирних кислот, які йдуть на утворення ТАГ.

***У разі якщо швидкість ліполізу вища, ніж швидкість реестерифікації, жирні кислоти дифундують у кров, де їх рівень підвищується.***

У разі цукрового діабету та голодування рівень глюкози, що надходить у жирову тканину, різко зменшується. Гліцерол-3-фосфат – не утворюється і як наслідок, швидкість естерифікації знижується, а швидкість ліполізу, навпаки, підвищується. Жирні кислоти вивільняються в плазму, де концентрація їх підвищується.

Гормони регулюють швидкість вивільнення жирних кислот із жирової тканини через вплив на ліполіз, або естерифікацію.

***Гормони, що підвищують швидкість естерифікації***

**Інсулін.** Основна дія інсуліну в жировій тканині полягає в:

- *інгібуванні активності гормоночутливої ліпази*, у результаті цього зменшується вивільнення жирних кислот і гліцеролу з жирової тканини;
- *сприяє надходженню глюкози* в жирову тканину, яка найбільш чутлива до його дії;

– підвищує аеробне окиснення глюкози та перетворення її по ПФШ, і як наслідок, підсилює ліпогенез і синтез ТАГ, через активацію відповідних ключових ферментів – піруватдегідрогенази, ацетил-КоА-карбоксилази, гліцерол-фосфат-ацилтрансферази.

**Пролактин.** Його дія подібна до інсуліну. Ефективний у великих дозах.

**Простагландин Е<sub>1</sub>, нікотинова кислота:** інгібують гормоночутливу ліпазу.

**Гормони, які підвищують швидкість ліполізу**

**Адреналін, норадреналін, глюкагон,** адренокортикотропний гормон (АКТГ), **α- та β-меланоцитстимулювальний гормон (МСГ),** тиреотропний гормон (ТТГ), **гормон росту, вазопресин,** виявляють ліполітичний ефект через активацію аденілатциклазної системи (АДЦ-системи) та *гормончутливої ліпази.*

Ліполіз регулюється переважно кількістю цАМФ у клітині, тому фактори, які збільшують або зменшують рівень цього метаболіту, впливають на ліполіз. Такі інгібітори фосфодіестерази, як кофеїн, теофілін активують ліполіз, тому вживання кави спричинює істотне та довготривале підвищення рівня вільних жирних кислот у крові.

**Глюкокортикоїди, гормони щитоподібної залози** не мають прямого впливу на ліполіз, але діють як фактори, які стимулюють дію інших ліполітичних гормонів.

Інсулін діє як антагоніст гормонів ліполізу. Вважають, що основою його антиліполітичної дії є стимуляція активності *цикло-3',5'-нуклеотид-фосфодіестерази,* яка гідролізує цАМФ до 5'-АМФ.

**Порушення ліпідного обміну**

Порушення ліпідного обміну спостерігаються за серцево-судинних захворювань, цукрового діабету,

гіпотиреозу, панкреатиту, нефротичного синдрому, алкоголізму та інших.

**1 Гіперліпопротеїнемії** – метаболічні захворювання, пов'язані з накопиченням у крові ліпідів і певних класів ліпопротенів. За походженням розрізняють:

– *первинні (спадкові)*, зумовлені генетичними дефектами в синтезі ферментів обміну ліпідів або неферментативних білків, – апопротеїнів, рецепторів до апобілков та ліпопротеїнів;

– *вторинні (набуті)* – розвиваються внаслідок первинних хвороб внутрішніх органів (захворювання печінки, нирок, ендокринних залоз).

**2 Атеросклероз** – хвороба, що ґрунтується на гіперхолестеролемії, спричиненій генетичними, діетарними, ендокринними факторами. До факторів, які підвищують ризик розвитку атеросклерозу, відносять адинамію, діабет, ожиріння, паління, гіпертонію, стресові стани, спадковість.

Основним проявом хвороби є відкладення на стінках судин «бляшок», які утворені холестерином і його ефірами. Атеросклеротичні бляшки спричиняють звуження кровоносних судин, посилене згортання крові в ділянках їх локалізації, що приводить до порушення кровопостачання відповідних органів і тканин. Наслідком атеросклерозу є розвиток ішемічної хвороби серця, інфарктів, інсультів, які є основною причиною смертності людей.

Співвідношення ЛПНГ (атерогенних) до ЛПВГ (антиатерогенних) є фактором ризику розвитку атеросклерозу. Збільшення співвідношення *ЛПНГ / ЛПВГ* підвищує ризик розвитку атеросклерозу. Основою профілактики та лікування цього захворювання є зниження рівня холестеролу за рахунок впливу на різні сторони метаболізму стеролу.

**3 Ожиріння** – схильність організму до надмірного накопичення триацилгліцеролів у жировій тканині. Причини розвитку ожиріння:

- перевищення надходження та біосинтезу нейтральних жирів у тканинах над енергетичними потребами організму;

- надмірне надходження в організм вуглеводів, білків, катаболізм яких постачає проміжні метаболіти для літогенезу (ацетил-КоА, НАДФН<sub>2</sub>, ДАФ), особливо в умовах обмеженої фізичної активності;

- генетично детерміноване підвищення активності ферментних систем ліпогенезу;

- порушення ендокринного контролю ліпідного обміну.

**4 Жирова інфільтрація печінки** – переповнення клітин печінки жиром, який не розщеплюється, не окиснюється і не виводиться. Процес може бути зворотним до певної межі. Спочатку жир накопичується у вигляді крапель, згодом переповнені жиром клітини руйнуються і утворюються жирові кісти. Розвиток жирової інфільтрації печінки може відбуватися так:

- аліментарна жирова інфільтрація – під час надлишкового надходження в організм жирів з їжею;

- надлишкове надходження у печінку ТАГ або вищих жирних кислот. Останні знову ресинтезуються до триацилгліцеролів. До факторів, що спричинюють таку інфільтрацію, відносять стійке зниження вмісту глікогену в печінці, яке призводить до мобілізації ліпідів із депо (стани, що супроводжуються підвищеною *секрецією адреналіну, соматотропного гормону, виражений тиреотоксикоз, хронічні інфекції, голодування, харчова та медикаментозна інтоксикація та ін.*). Причиною такого порушення може бути недостатнє надходження з їжею або порушення ендогенного утворення *ліпотропних*

**факторів.** Механізм дії цих факторів полягає в стимуляції синтезу фосфоліпідів, утворення ліпопротеїнів і тим самим виведенні ТАГ з печінки. До ліпотропних факторів відносять:

1 Структурні компоненти фосфоліпідів: поліненасичені жирні кислоти, інозитол, серин, холін, етаноламін.

2 Метіонін – донор метильних груп, отриманих в обміні серину і гліцину, для синтезу холіну та фосфатидилхоліну.

3 Вітаміни: піридоксин (В<sub>6</sub>), ціанокобаламін (В<sub>12</sub>) і фолієва кислота, які беруть участь в утворенні активної форми метіоніну, і, отже, в синтезі фосфатидилхоліну.

**5 Цукровий діабет** первинно пов'язаний із порушенням обміну вуглеводів, але ефекти інсуліну поширюються також на метаболічні перетворення ліпідів і амінокислот. У зв'язку з цим за цукрового діабету спостерігаються глибокі порушення не лише обміну вуглеводів, а й ліпідів:

– *жирова інфільтрація печінки* – як результат постійного руху ліпідів із периферичних депо до печінки для використання їх як метаболічного палива. Іншою причиною може бути недостатність ендogenousного ліпотропного фактору підшлункової залози – *ліпокаїну*;

– *гіпертригліцеридемія* – як результат активації синтезу ЛПДНГ. Причиною такої активації є постійне надходження в печінку неестерифікованих жирних кислот – субстратів для утворення ТАГ;

– *активація синтезу кетонових тіл* – як результат прискореного катаболізму ліпідів і зниження швидкості використання вуглеводів, що призводить до синтезу такої кількості кетонових тіл, що позапечінкові тканини не справляються з їх утилізацією;



– *кетонацидоз* – накопичення в крові сполук, які мають властивості кислот, знижує її рН і призводить до порушень функціонування буферних систем, як наслідок розвивається метаболічний ацидоз;

– зменшення концентрації холестеролу ЛПВЩ, що є фактором ризику розвитку атеросклерозу за цукрового діабету.

## 6 МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ

### 6.1 Загальні шляхи метаболізму амінокислот

В органах і тканинах знаходиться невелика кількість вільних АК. Після всмоктування амінокислоти потрапляють через порталну систему в печінку, яка є головним органом обміну амінокислот в організмі. Периферичні тканини з різною ефективністю поглинають циркулюючі в крові амінокислоти. У клітинах постійно підтримується певний стаціонарний рівень амінокислот – фонд (пул) вільних амінокислот. Можна виділити такі шляхи утворення клітинного пулу амінокислот (див. рис. 6.1).



Рисунок 6.1 – Шляхи утворення та використання пулу вільних амінокислот

1 Транспортування амінокислот із позаклітинної рідини – транспортуються амінокислоти, які всмоктуються в кишківнику після гідролізу харчових білків.

2 Синтезування замінних амінокислот – у клітині із проміжних продуктів окиснення глюкози та циклу лимонної кислоти можуть синтезуватися амінокислоти. До замінних амінокислот відносять: аланін, аспарагінову кислоту, аспарагін, глутамінову кислоту, глутамін, пролін, гліцин, серин.

3 Внутрішньоклітинний гідроліз білків – це основний шлях надходження амінокислот. Гідролітичне розщеплення тканинних білків каталізують лізосомальні протеази. Під час голодування, в разі онкологічних та інфекційних захворюваннях цей процес посилюється. Тканинні білки гідролізуються протеолітичними ферментами-катепсинами (пептидгідролазами), які локалізовані переважно в лізосомах клітин.

Загальна кількість вільних амінокислот в організмі людини становить близько 30 г (під час травлення вміст їх значно зростає). Амінокислоти використовуються в таких напрямках, як (рис. 6.1):

1 Синтез білків і пептидів – це основний шлях споживання амінокислот – 75–80 % амінокислот клітини йде на їх синтез.

2 Синтез небілкових азотовмісних сполук: пуринових та піримідинових нуклеотидів, порфіринів, холіну, креатину, меланіну, деяких вітамінів та коферментів (НАД, КоА, фолієва кислота), біогенних амінів (гістамін, серотонін), гормонів (адреналін, тироксин, трийодтиронін), медіаторів (норадреналін, ацетилхолін, ГАМК).

3 Синтез глюкози з використанням вуглецевих скелетів глікогенних амінокислот (глюконеогенез).

4 Синтез ліпідів із використанням ацетильних залишків вуглецевих скелетів кетогенних амінокислот.

5 Окиснення до кінцевих продуктів обміну ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ) – це один із шляхів забезпечення клітини енергією – до 10 % загальних енергетичних потреб. Всі амінокислоти, які не використовуються в синтезі білків та інших фізіологічно важливих сполук, піддаються розщепленню.

Синтез і розпад білків в організмі дорослої людини відбуваються з різною швидкістю. Так, у дорослої людини масою 70 кг за добу синтезується і розпадається близько 400 г білка. Ці дані свідчать про високу швидкість оновлення білків тіла. Загалом період розпаду всіх білків організму людини становить 80 діб. Незворотно розпадається четверта частина білкових амінокислот (близько 100 г). Очевидно, що збільшення сумарної кількості білків при рості організму чи в процесі одужання відбувається за рахунок харчових амінокислот та ендогенного синтезу – синтезу замісних амінокислот.

Існують загальні та специфічні шляхи метаболізму амінокислот. До загальних шляхів проміжного катаболізму амінокислот відносяться:

- 1) трансамінування;
- 2) дезамінування;
- 3) декарбоксілювання.

**Трансамінування амінокислот** – основний шлях дезамінування амінокислот, який відбувається без утворення вільного  $\text{NH}_3$ . Це зворотний процес перенесення  $\text{NH}_2$ -групи з амінокислоти на  $\alpha$ -кетокислоту за участі ПАЛФ (віт.  $\text{B}_6$ ) та ферментів трансаміназ з утворенням нової амінокислоти та нової  $\alpha$ -кетокислоти.

Акцепторами  $\text{NH}_2$ -групи є альфа-кетоглутарат (частіше), піруват та оксалоацетат. У трансамінуванні

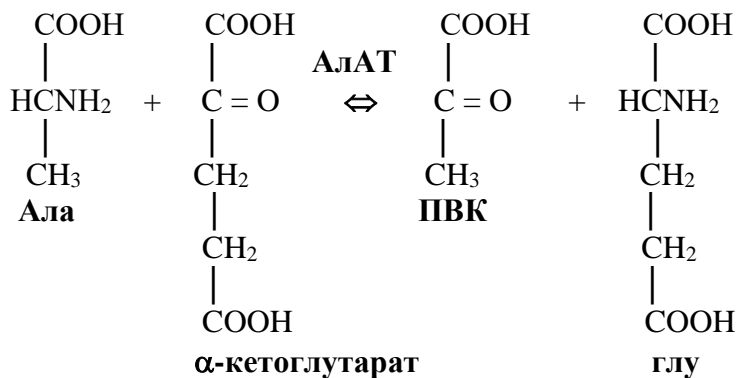
можуть брати участь усі амінокислоти, крім треоніну, лізину, проліну та гідроксипроліну.

Реакція трансамінування в загальному вигляді має такий вигляд:

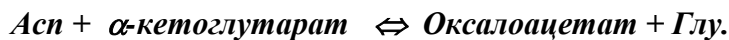


Ферменти, що каталізують реакції цього типу, називаються амінотрансферазами (трансаміназами). В організмі людини функціонують амінотрансферази L-амінокислот. Найбільш поширені амінотрансферази – АлАТ (аланінамінотрансфераза), АсАТ (аспартатамінотрансфераза), тирозинамінотрансфераза.

Реакція, яку каталізує фермент АлАТ, подана нижче:

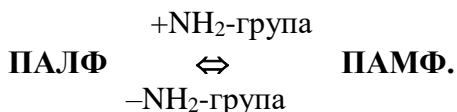


Реакцію, яку каталізує фермент АсАТ, схематично можна зобразити так:



Кофермент трансаміназ – піридоксальфосфат (В<sub>6</sub>) – входить до складу активного центру ферменту. У процесі

трансамінування кофермент виконує роль переносника аміногрупи, і відбувається взаємоперетворення двох коферментних форм ПАЛФ(піридоксаль-5-ф) і ПАМФ(піридоксамін-5-ф):



У низці випадків може відбуватися порушення трансамінування амінокислот:

- 1) за гіповітамінозу В<sub>6</sub>;
- 2) під час лікування туберкульозу антагоністами трансаміназ – фтивазидом та його аналогами;
- 3) під час голодування, в разі цирозу та стеатозу печінки спостерігається недостатній синтез білкової частини трансаміназ.

Для діагностики має значення визначення активності амінотрансфераз у плазмі крові. За патологічних станів відбувається посилення цитолізу в тому чи іншому органі, що супроводжується підвищенням активності цих ферментів у крові.

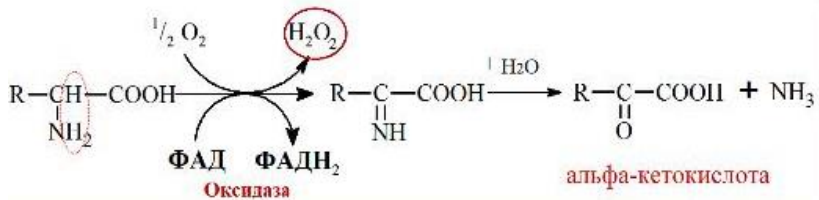
Окремі трансамінази містяться в різних тканинах у неоднаковій кількості. АсАТ більше в кардіоміоцитах, печінці, скелетних м'язах, нирках, підшлунковій залозі. АлАТ – у рекордній кількості в печінці, меншою мірою – у підшлунковій залозі, міокарді, скелетній мускулатурі. Отже, підвищення активності АсАТ у крові є більш характерним для інфаркту міокарда (ІМ), а підвищення активності АлАТ може свідчити про цитоліз у гепатоцитах. Визначення активності відразу двох трансаміназ є важливим діагностичним тестом. У нормі співвідношення активностей АсАТ/АлАТ (коефіцієнт де Рітца) становить 1,33–0,42. За інфаркту міокарда

величина цього коефіцієнта різко зростає, у хворих на інфекційний гепатит, навпаки, відбувається зниження цього показника.

**Дезамінування амінокислот** – це процес відщеплення  $\text{NH}_2$ -групи від амінокислоти у вигляді аміаку ( $\text{NH}_3$ ). Водночас утворюються  $\alpha$ -кетокислоти. Дезамінування може бути прямим і непрямим.

Дезамінування амінокислот найактивніше відбувається в печінці та нирках. Процес каталізують ферменти оксидази, які є флавопротеїнами. Існують оксидази L-та D-амінокислот. Оксидази L-амінокислот ФМН-залежні, D-амінокислот ФАД-залежні.

Реакцію окисного дезамінування D-амінокислот схематично можна подати так:

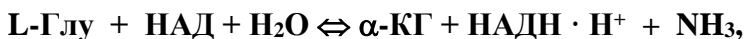


У людини активність оксидаз амінокислот дуже низька. Найбільш активно в клітинах відбувається окисне дезамінування L-глутамінової кислоти:



Перша реакція каталізується глутаматдегідрогеназою (може використовувати як  $\text{НАД}^+$ , так і  $\text{НАДФ}^+$ ); друга стадія проходить неферментативно.

Схематично загальне рівняння реакції (ця реакція зворотна):



де L-глутаматдегідрогеназа – фермент, що каталізує цю реакцію, має високу активність і широко поширений у тканинах ссавців.

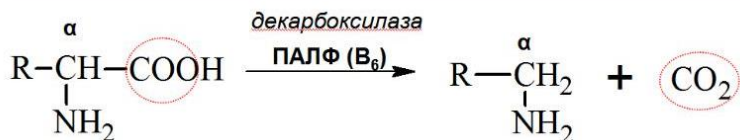
Більшість амінокислот дезамінуються шляхом **непрямого дезамінування** – це процес сполучення двох реакцій: трансамінування з утворенням глутамату та глутаматдегідрогеназної реакції.



У цьому разі біологічний сенс трансамінування полягає в тому, щоб зібрати аміногрупи всіх амінокислот, що розпадаються, у вигляді амінокислоти одного виду – глутамату. Далі глутамінова кислота транспортується в мітохондрії, де піддається окисному дезамінуванню під дією глутаматдегідрогенази.

Найбільш активно непряме дезамінування відбувається в печінці. Тут  $\text{NH}_3$ , що утворюється, надходить у цикл сечовиноутворення для знешкодження.

**Декарбоксилювання амінокислот** – це процес відщеплення від амінокислоти карбоксильної групи у вигляді  $\text{CO}_2$  за участі ПАЛФ та декарбоксилаз. Водночас утворюються біогенні аміни. Загальна реакція декарбоксилювання подана на такій схемі:

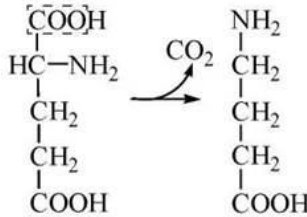


Так, із фенілаланіну, тирозину і триптофану під дією декарбоксилаз ароматичних амінокислот



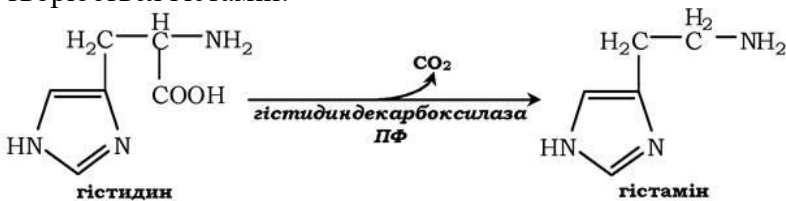
утворюються нейромедіатори та гормони норадреналін і адреналін, тканинні гормони, у рослин – тканинний гормон росту ауксин, у тканинах тварин та людини – серотонін.

Із глутамінової кислоти внаслідок дії глутаматдекарбоксілази утворюється  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК):



Ця реакція найактивніше проходить у гальмівних синапсах нервової системи. ГАМК у найбільшій кількості міститься в підкоркових утвореннях головного мозку, особливо у гіпоталамусі.

Із амінокислоти гістидину під впливом специфічного ферменту гістидиндекарбоксілази утворюється гістамін:

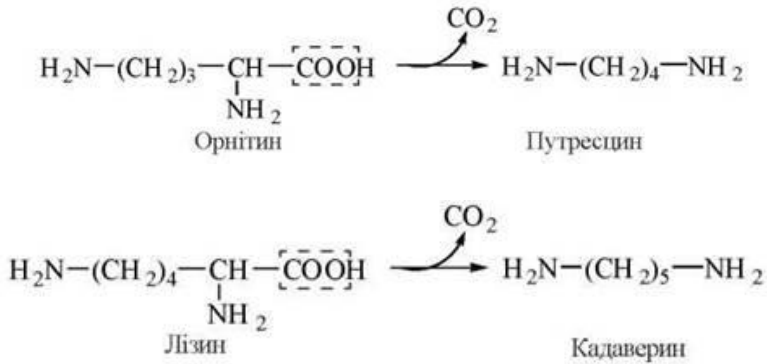


Особливо багато його утворюється в тканині легень, шкірі, спинному мозку і в підкіркових утвореннях головного мозку.

Процеси декарбоксілювання амінокислот активно проходять у порожнині товстої кишки під дією ферментів мікроорганізмів, що є компонентами нормальної мікрофлори травного тракту людини («бактеріальне гниття білків у кишківнику»).

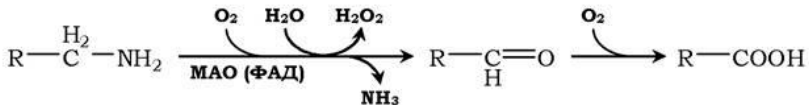
Прикладами реакцій декарбоксілювання амінокислот у кишківнику є утворення з

діаміномонокарбонових кислот *птомаїнів* («групних отрут»):



Усього в організмі людини утворюється понад 40 різних амінів. Посилення синтезу амінів спостерігається за гіпоксії та голодування. Місцеве збільшення синтезу, звільнення та інактивації катехоламінів, гістаміну та серотоніну властиве вогнищам запалення.

Біогенні аміни інактивуються під дією окисних ФАД-залежних ферментів – моноамінооксидаз (МАО). Відбувається окисне дезамінування амінів до альдегідів.



Продукти дезамінування біогенних амінів – альдегіди – окиснюються до органічних кислот за допомогою альдегіддегідрогеназ. Ці кислоти екскретуються із сечею або піддаються подальшій окиснювальній деградації.

## 6.2 Обмін аміаку. Біосинтез сечовини

Аміак – це один із кінцевих продуктів обміну азотовмісних речовин. Це складова фракції залишкового азоту сироватки крові (поряд із сечовиною, сечовою кислотою, креатиніном, індиканом). Основні шляхи утворення  $\text{NH}_3$  наведені на рисунку 6.2.



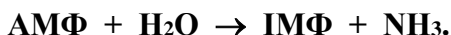
Рисунок 6.2 – Шляхи утворення аміаку

У крові концентрація аміаку невелика – 25–40 мкмоль/л. За більш високих концентрацій він токсичний для організму, насамперед для ЦНС. Токсичність аміаку пов'язана з його здатністю порушувати функціонування ЦЛК,  $\text{NH}_3$  виводить із ЦЛК  $\alpha$ -кетоглутарат:



У результаті відновлювального амінування  $\alpha$ -кетоглутарату відбувається зниження активності ЦЛК у клітинах ЦНС, що пригнічує активність аеробного окиснення глюкози. У результаті розвивається гіпоенергетичний стан, бо глюкоза – це основне джерело енергії для мозку.

У головному мозку основне джерело утворення  $\text{NH}_3$  – дезамінування АМФ до інозинмонофосфату (ІМФ):



Аміак транспортується кров'ю до печінки та нирок для знешкодження у складі амінокислот, серед яких основними є глутамін, аспарагін, аланін.

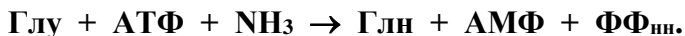
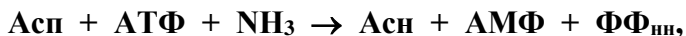
Знешкодження  $\text{NH}_3$  відбувається одразу після його утворення, бо в тканинах він відразу ж включається до складу амінокислот, головним чином глутаміну. Однак для подальшої детоксикації та виведення аміаку існують біохімічні процеси в печінці та нирках, які є основними шляхами знешкодження  $\text{NH}_3$  (рис. 6.3).

1 Відновлювальне амінування  $\alpha$ -кетоглутарату (фермент – *глутаматдегідрогеназа*):



Для того щоб не було перевитрати  $\alpha$ -КГ та робота ЦЛК не була порушена,  $\alpha$ -КГ поповнюється за рахунок перетворення ПВК  $\rightarrow$  ОА  $\rightarrow$   $\alpha$ -КГ.

2 Утворення амідів – це важливий допоміжний механізм знешкодження  $\text{NH}_3$  у тканинах шляхом його зв'язування з глу або асп (ферменти – *аспарагінсинтаза*, *глутамінсинтаза*):



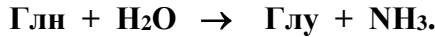
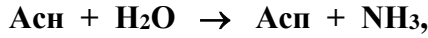
У тканинах аміак підлягає негайній нейтралізації. Це досягається поєднанням процесів (1) та (2).



Рисунок 6.3 – Механізми знешкодження аміаку

Цей процес найбільш активний у ЦНС, м'язах, нирках, печінці (для підтримки внутрішньої концентрації NH<sub>3</sub>). Переважно **глі** є транспортною формою нетоксичного NH<sub>3</sub> з мозку, м'язів та інших тканин. Глутамін легко проникає крізь мембрану, бо за фізіологічних значень рН не має заряду. За фізичного навантаження аланін активно транспортує NH<sub>3</sub> від м'язів до печінки. Крім того, велика кількість аланіну містить кров, яка відтікає з кишківника. Цей аланін також прямує до печінки для глюконеогенезу.

3 Глі і асп зі струмом крові потрапляють у нирки, де піддаються гідролізу за допомогою спеціальних ферментів – глутамінази та аспарагінази, які є і в печінці:



$\text{NH}_3$ , що звільнився в каналцях нирок, нейтралізується з утворенням солей амонію, які виводяться із сечею:



4 Синтез сечовини – це основний шлях знешкодження аміаку. На частку сечовини припадає 80 % азоту, що екскретується. Процес утворення сечовини відбувається в печінці та є циклічним процесом, який називають «орнітиновим циклом» (цикл Кребса – Гензеляйта) (рис. 6.4).

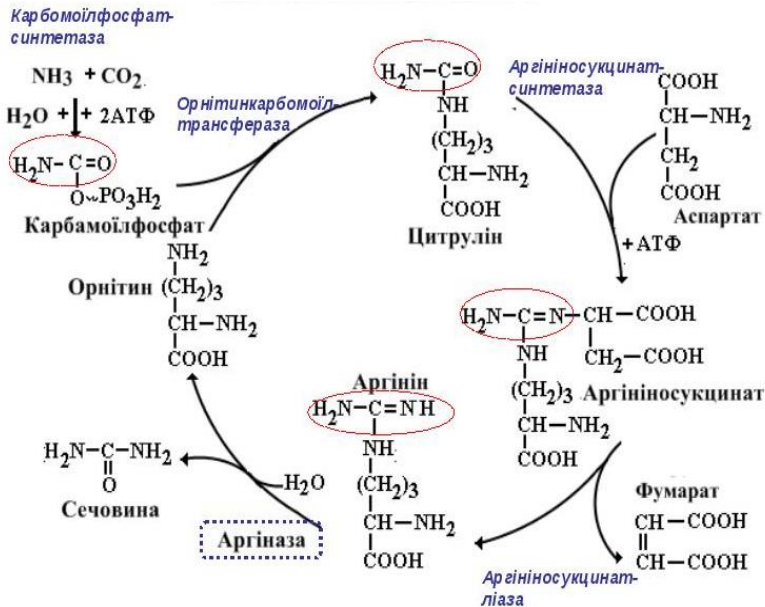


Рисунок 6.4 – Схема синтезу сечовини

У циклі беруть участь дві амінокислоти, які не входять до складу білків – орнітин та цитрулін, та дві протеїногенні амінокислоти – аргінін, аспарагін.

Процес синтезу сечовини включає п'ять реакцій: перші дві проходять у мітохондріях, решта – у цитозолі гепатоцитів. Деякі ферменти сечовиноутворення є в мозку, еритроцитах, серцевому м'язі, проте весь набір ензимів є лише в **печінці**.

Для проходження одного циклу необхідно 3 АТФ, які використовуються в 1-й та 3-й реакціях.

Орнітиновий цикл є в тісному взаємозв'язку з циклом трикарбонових кислот (рис. 6.5):

1) пускові реакції циклу сечовини, як і реакції ЦТК, проходять у мітохондріальному матриксі;

2) надходження  $\text{CO}_2$  і АТФ, необхідних для утворення сечовини, забезпечується роботою ЦТК;

3) в циклі сечовини утворюється фумарат, який є одним із субстратів ЦТК. Фумарат гідратується в малат, який окиснюється в оксалоацетат. Оксалоацетат може піддаватися трансамінуванню в аспартат; ця амінокислота бере участь в утворенні аргініносукцинату.

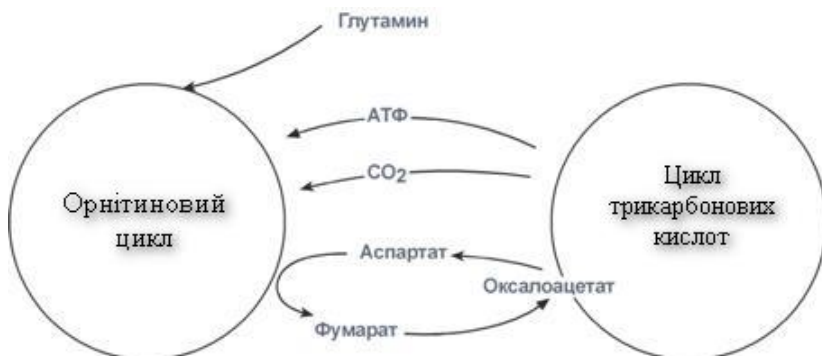


Рисунок 6.5 – Взаємозв'язок орнітинового циклу і циклу трикарбонових кислот

Це «двоколісний велосипед» Кребса – жодне колесо не здатне «обертатися» без справного функціонування другого.

Екскреція синтезованої сечовини забезпечується нирками. За добу виділяється 20–35 г сечовини. За зміни кількості білка в їжі для підтримки азотистої рівноваги швидкість синтезу сечовини в організмі змінюється. Посилення катаболізму білків і, отже, підвищення екскреції сечовини спостерігаються під час голодування і за цукрового діабету.

У разі захворювань печінки, що супроводжуються порушенням синтезу сечовини, збільшується концентрація аміаку в крові (гіперамоніємія) і, як наслідок, розвивається печінкова кома.

Відомі уроджені метаболічні порушення, зумовлені дефіцитом кожного із п'яти ферментів циклу. За порушення синтезу сечовини спостерігається підвищення концентрації аміаку в крові – гіперамоніємія, яка найбільш виражена за дефекту 1-го та 2-го ферментів.

Клінічні симптоми: блювання (в дітей), відраза до багатих білками продуктів, порушення координації рухів, дратівливість, сонливість, розумова відсталість. У деяких випадках може бути смерть упродовж перших місяців життя.

### **6.3 Шляхи метаболізму безазотистого скелета амінокислот. Глікогенні та кетогенні амінокислоти**

Двадцять основних амінокислот організму людини, наявні в тканинах або в складі білків, або у вільному стані, метаболізуються в специфічних біохімічних шляхах. У процесі катаболізму від амінокислот видаляється аміногрупа в реакціях дезамінування або трансамінування, в результаті цього утворюється вуглецевий скелет, який



трансформується в метаболіти, що можуть перетворюватися на глюкозу, жирні кислоти, кетонів тіла або окиснюватися в циклі трикарбонових кислот. Вуглецевий скелет 20 основних амінокислот перетворюється всього на п'ять продуктів, які включаються в ЦЛК (рис. 6.6): ацетил СоА,  $\alpha$ -кетоглутарат, сукциніл СоА, фумарат, оксалоацетат.

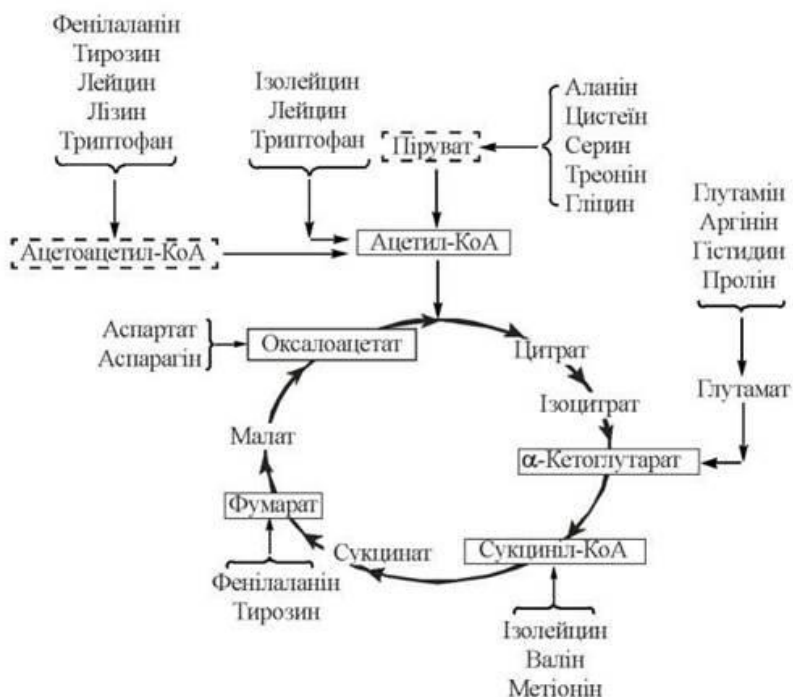


Рисунок 6.6 – Шляхи входження  $\alpha$ -кетокислот у ЦЛК

Для деяких амінокислот шляхи їх катаболізму до вищенаведених молекул є дуже простими і складаються з однієї або двох реакцій, для інших – надзвичайно складними (понад 10 реакцій).

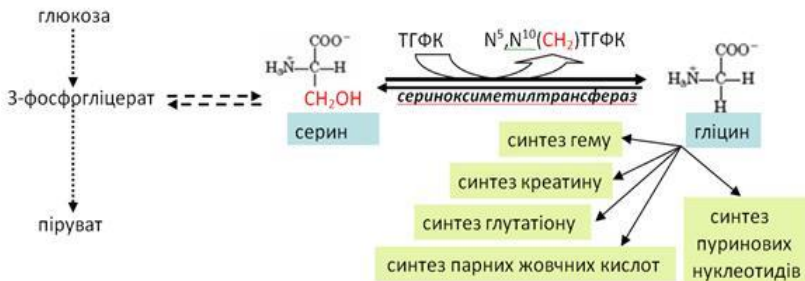
У ЦЛК відбувається повне окиснення вуглецевих скелетів амінокислот із вивільненням значної кількості енергії, яке можна порівняти з кількістю енергії, що вивільняється за аеробного окиснення 1 молекули глюкози.

Амінокислоти, які метаболізуються до ацетил-КоА або ацетоацетил-КоА називають **кетогенними**, тому що вони є попередниками кетонових тіл і жирних кислот. Амінокислоти, які деградують до пірувату, а-кетоглутарату, сукциніл-КоА, фумарату чи оксалоацетату, називають **глюкогенними** амінокислотами, оскільки дані метаболіти циклу трикарбонових кислот і піруват можуть перетворюватися до фосфоенолпірувату і далі до глюкози. В організмі людини і тварин відсутні біохімічні шляхи синтезу глюкози з ацетил-КоА або ацетоацетил-КоА.

З 20 амінокислот лише лейцин і лізин є чисто кетогенними амінокислотами. Ізолейцин, фенілаланін, триптофан і тирозин є одночасно і кетогенними, і глюкогенними. Решта 14 амінокислот є глюкогенними.

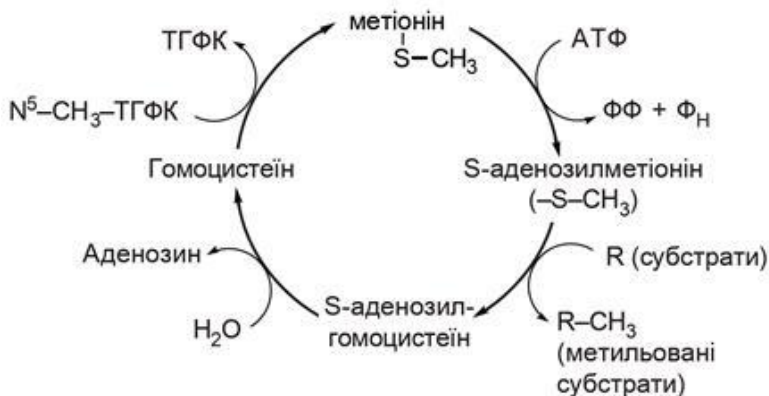
#### **6.4 Специфічні шляхи метаболізму деяких амінокислот**

**Гліцин** – заміна глюкогенна амінокислота, бере участь у численних синтетичних шляхах, а також може окиснюватися з виділенням енергії. Найважливішими фізіологічно-активними сполуками, які утворюються з гліцину, є глутатіон, холін, креатин, порфірини, пурин, гіпурова кислота, кон'югати жовчних кислот, білки. Схема синтезу гліцину і шляхи його використання подані на схемі:



**Метіонін** – це незамінна амінокислота, яка є основним донором метильних груп у реакціях метилювання.

Роль метіоніну в реакціях трансметилювання і його регенерація подані на схемі:



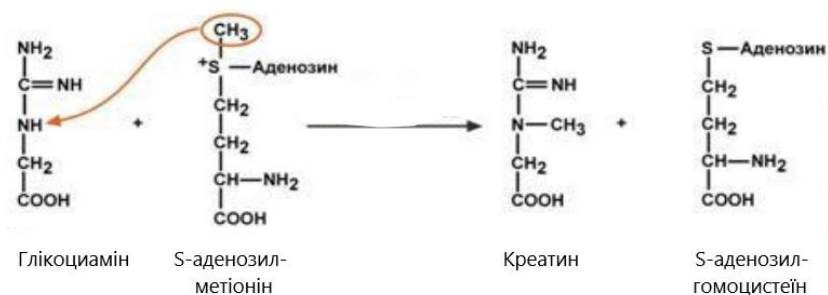
Активна форма – S-аденозилметіонін (SAM) – бере участь у реакціях метилювання за синтезу холіну, креатину, адреналіну, меланіну, нуклеотидів, рослинних алкалоїдів. Після перенесення  $CH_3$ -групи SAM перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн, який в результаті послідовності реакцій відновлюється до метіоніну. Цей циклічний процес не може функціонувати

без постійного надходження метіоніну, бо метіонін витрачається в реакціях катаболізму.

Метіонін як донор метильних груп бере участь у синтезі креатину. **Креатин** – основний субстрат для утворення креатинфосфату в м'язах та нервовій тканині. Синтез креатину відбувається послідовно у нирках та печінці (деяка частина його може синтезуватися в підшлунковій залозі). Виділяють дві стадії синтезу. Перша стадія відбувається в нирках:

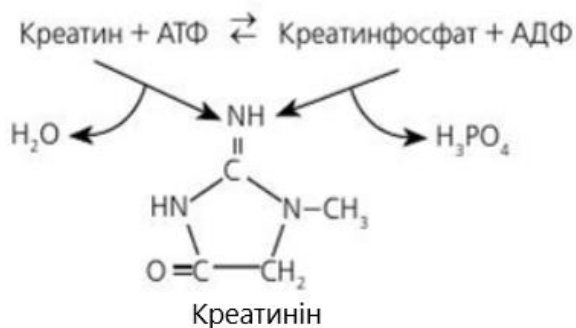


Друга стадія відбувається в печінці після транспортування з нирок глікоціаміну за участі ферменту гуанідинацетатметилтрансферази.



Далі креатин фосфорилується з утворенням макроергічної сполуки – креатинфосфату, який є формою депонування енергії в м'язах та нервовій системі. Фермент,

що каталізує цю реакцію, – креатинфосфокіназа (КФК). Незворотна неферментативна дегідратація і дефосфорилування креатинфосфату призводить до утворення ангідриду креатину – *креатиніну*.



**Цистеїн** – це замінна амінокислота, основна роль якої полягає в такому:

1) бере участь у стабілізації структури білків та пептидів – утворює дисульфідні зв'язки;

2) є структурним компонентом трипептиду глутатіону (глу-цис-глі), який як кофермент і бере участь у функціонуванні антиоксидантної системи організму, транспортуванні деяких амінокислот через мембрани, відновлення аскорбінової кислоти з дегідроаскорбінової і т. д.;

3) за катаболізму цис утворюється піруват, який використовують як субстрат для глюконеогенезу, тобто цистеїн – глікогенна амінокислота;

4) бере участь у синтезі таурину – фізіологічно важливої сполуки, яка необхідна для утворення парних жовчних кислот.

**Метаболізм амінокислот із розгалуженим ланцюгом.** Лейцин, валін, ізолейцин відносять до амінокислот із розгалуженим ланцюгом. Усі вони

незамінні для людини. Амінокислоти беруть активну участь у синтезі білків, особливо в м'язовій тканині, відіграють важливу роль в енергетиці та метаболізмі нервових клітин. Основні шляхи метаболізму лейцину, валіну та ізолейцину наведені на рисунку 6.7.

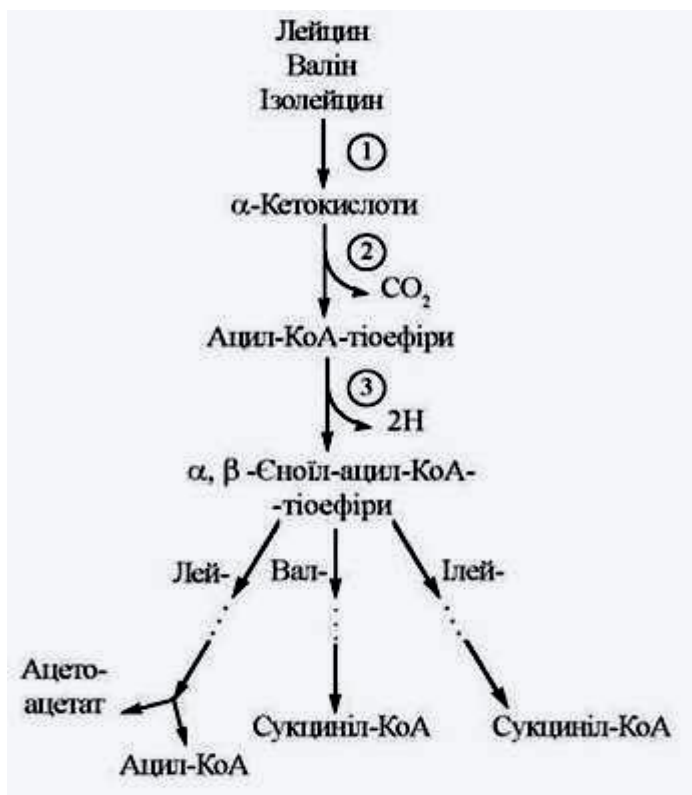


Рисунок 6.7 – Шляхи метаболізму амінокислот із розгалуженим ланцюгом

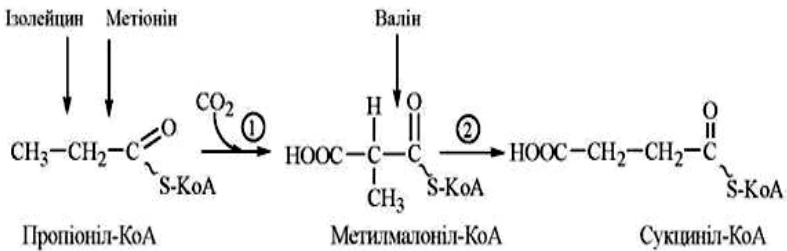
1 Трансамінування до відповідних  $\alpha$ -кетокислот, каталізується амінотрансферазами. Найбільша активність цього ферменту спостерігається в серці, нирках, менше – у

скелетних м'язях, найнижча – у печінці.

2 Окиснювальне декарбоксілювання з утворенням ацил-КоА-тіоефірів, каталізується дегідрогеназою розгалужених  $\alpha$ -кетокислот.

3 Дегідрогенування з утворенням  $\alpha$ -,  $\beta$ -ненасичених тіоефірів ацил-КоА.

Катаболізм Вал та Іле (як і Мет) до сукциніл-КоА супроводжується утворенням пропіоніл-КоА та метилмалоніл-КоА:



Ферменти, що каталізують зазначені реакції:

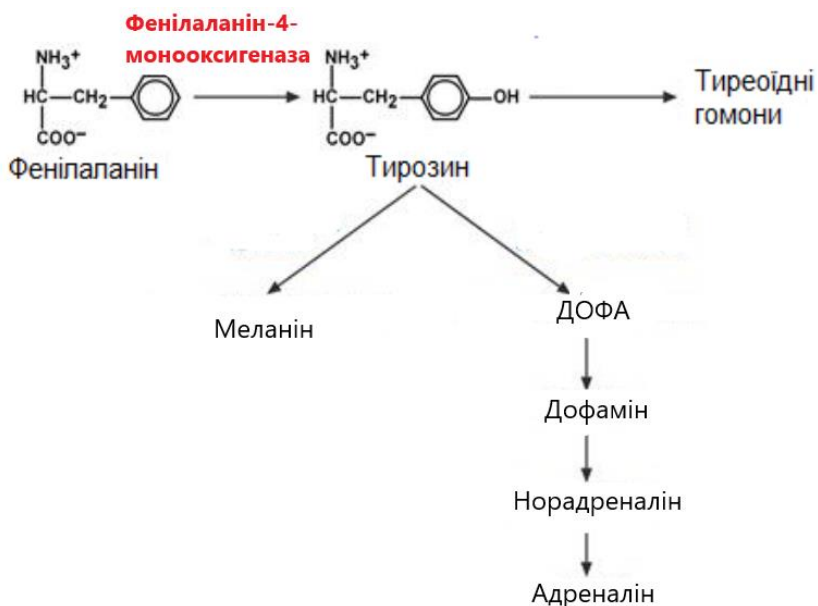
- 1) пропіоніл КоА-карбоксилаза (кофермент – біотин);
- 2) метилмалоніл КоА-мутаза (кофермент – дезоксіденозилкобаламін).

За дефіциту В<sub>12</sub> порушується перетворення метилмалоніл-КоА на сукциніл-КоА, наслідком якого є виведення великої кількості метилмалонової кислоти із сечею – метилмалонова ацидурія. Метилмалонова кислота токсична для нервової тканини та за відсутності лікування викликає дегенерацію задньобочкових стовпів спинного мозку.

### Метаболізм циклічних амінокислот

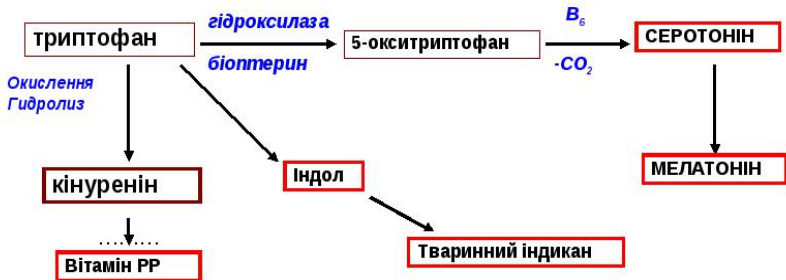
Фенілаланін відноситься до незамінних амінокислот. В організмі фенілаланін використовується лише в синтезі білків, весь невикористаний запас

амінокислоти перетворюється на тирозин. У цьому безпосередньо бере участь фермент **фенілаланін-4-монооксигеназа**, що забезпечує окиснення ароматичного кільця. Тирозин, крім участі в синтезі білків, є попередником гормону надниркових залоз адреналіну, медіаторів норадреналіну та дофаміну, гормонів щитоподібної залози тироксину та трийодтироніну та пігменту меланіну:



Триптофан – незамінна амінокислота, що надходить у складі білків їжі. Метаболізм амінокислоти здійснюється у трьох напрямках:





1 Кінуреніновий (основний) – окиснення та руйнування індольного кільця з утворенням похідних кінуренової та антранілової кислот. Більшість триптофану розпадається до ацетил-SКоА, але в одному з відгалужень цього шляху одна з 60 молекул триптофану перетворюється на нікотинову кислоту (вітамін В<sub>3</sub>, ніацин).

2 Серотоніновий шлях – окиснення до 5-окситриптофану і далі перетворення на серотонін та мелатонін.

3 Індольний шлях – утворення індольних похідних, які потім кон'югуються та виводяться із сечею.

## 6.5 Спадкові порушення обміну амінокислот

Існують спадкові та набуті порушення метаболізму окремих амінокислот. Необхідно зазначити, що в нормі найбільша швидкість обміну відбувається в нервовій тканині. Тому різноманітні спадкові порушення обміну амінокислот є однією із причин зміни функціонування насамперед ЦНС.

До найбільш серйозних і досить поширених порушень обміну відносять аномалії метаболізму фенілаланіну і тирозину – фенілкетонурію, алкаптонурию та альбінізм (рис. 6.8).

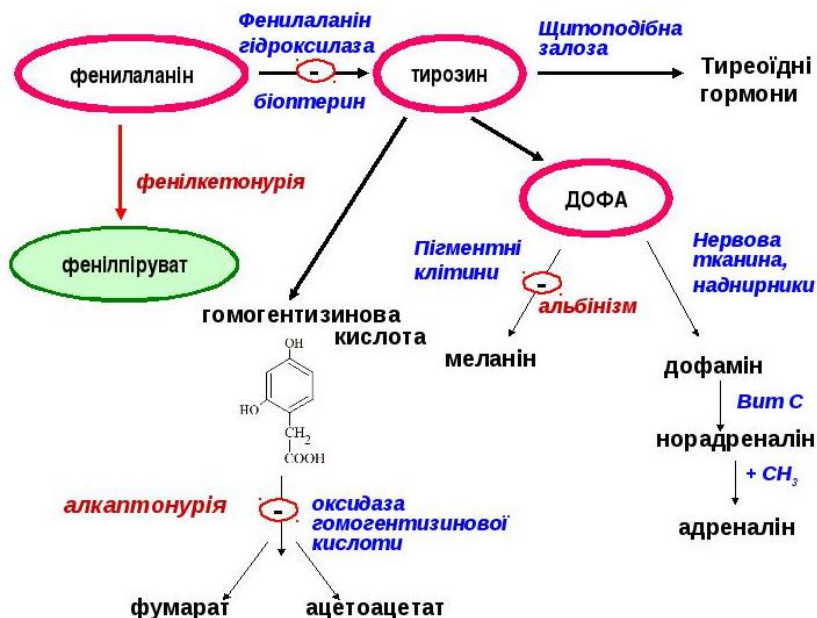


Рисунок 6.8 – Спадкові порушення метаболізму фенілаланіну та тирозину

**Фенілкетонурію** відкрив 1934 р. Х. Феллінг. Причина захворювання – уроджений дефіцит печінкової фенілаланін-4-гідроксилази. Це призводить до підвищення концентрації Фен у крові, виникає дефіцит тирозинових та триптофанових похідних (меланіну, катехоламінів, серотоніну). Водночас у крові та сечі значно збільшуються концентрації фенілацетилглутаміну, фенілпірувату, фенілацетату. Сеча набуває характерного «мишачого» запаху. У крові підвищується концентрація речовин, які практично відсутні в нормі (фенілетиламін, фенілпіруват, феніллактат). Це нейротоксичні сполуки, вони порушують метаболізм ліпідів у мозку. У поєднанні з дефіцитом нейромедіаторів (наприклад, серотоніну) цей механізм

вважають відповідальним за прогресуюче зниження інтелекту у хворих та розвиток фенілпіровиноградної олігофренії. Найбільш характерними клінічними симптомами за фенілкетонурії є неврологічні й психічні розлади, розумова відсталість, підвищена збудливість, судоми, мікроцефалія, гіпопігментація волосся і райдужки, катаракта.

Нині доведено, що надлишок Фен та її метаболітів – тератогени. У вагітних жінок із фенілкетонурією фенілаланін може мати згубний вплив на плід і спричинити виникнення множинних вад розвитку. Частота класичної фенілкетонурії – приблизно 1 на 10 000 новонароджених, приблизно у 2–3 % немовлят гіперфенілаланінемія зумовлена дефіцитом тетрагідробіоптерину.

Найбільш простим методом ранньої діагностики вважається реакція Феллінга. Зелене фарбування сечі під час додавання  $\text{FeCl}_3$  є позитивною реакцією на наявність фенілпірувату. Лікування – дієтотерапія – обмеження споживання їжі, що містить Фен до статевого дозрівання.

**Алкаптонурия** – рідкісне спадкове метаболічне захворювання, що розвивається внаслідок генетичного дефекту оксидази гомогентизинової кислоти, яка бере участь у метаболізмі Фен і Тир та каталізує реакцію розщеплення гомогентизинової кислоти до фумарату та ацетоацетату.

У хворих накопичення гомогентизинової кислоти призводить до утворення хінонових поліфенолів (складають основу «охронозного пігменту» – алкаптону), які виводяться із сечею. Це зумовлює потемніння сечі на повітрі та при додаванні луку. Крім того, гомогентизинова кислота інгібує лізилгідроксилазу, яка бере участь у синтезі колагену.

Охронозний пігмент (алкаптон) не повністю екскретується із сечею і відкладається переважно в речовині хрящів і робить їх крихкими. Це з часом викликає кальцифікацію та дегенеративний артрит хребта та великих суглобів кінцівок.

Перші прояви хвороби – пігментація склер та хрящів вушних раковин. Радикально хвороба не лікується. Ступінь остеохондропатії можна зменшити запровадженням великих доз аскорбінової кислоти, яка захищає активність лізилгідроксилази.

**Альбінізм** – це ще одне спадкове порушення обміну тирозину, яке пов'язане з дефектом тирозинази – ферменту, який каталізує реакцію утворення пігменту меланіну з тирозину. Основні прояви патології – депігментація, прискорене розщеплення родопсину. Відсутність пігменту в райдужці ока призводить до фотофобії, знижується гострота зору, може розвинутися косоокість і ністагм. Зниження вмісту пігменту в шкірі зумовлює високу чутливість альбіносів до сонячного світла, розвитку фотодерматозу, підвищується ризик розвитку раку шкіри і сонячних опіків. Альбінізм уражує представників усіх рас.

Серед найпоширеніших порушень метаболізму інших амінокислот виділяють гомоцистинурію, хворобу Хартнупа, лейциноз.

**Гомоцистинурія.** Захворювання розвивається як результат дефекту цистатіон-β-синтази, яка бере участь у метаболізмі метіоніну. Водночас гомоцистеїн та серин не можуть із належною швидкістю утворювати цистатіон. Гомоцистеїн перетворюється на гомоцистин, концентрація цих речовин у крові підвищується, і вони швидко виводяться з організму нирками. З іншого боку, в крові підвищується концентрація метіоніну, оскільки в нормі частина його переходить у гомоцистеїн. Захворювання

чутливе до терапії В<sub>6</sub>, який активує метаболізм гомоцистеїну до гомосерину та цистеїну.

До накопичення в організмі гомоцистеїну можуть призводити дефекти інших ферментів. Ця спадкова патологія характеризується розвитком розумової відсталості, остеопатії, остеопорозу, сколіозу, патологічних переломів, ектопії кристалика, тромбозу судин, атеросклерозу.

**Хвороба Хартнупа** – спадкова патологія, зумовлена порушенням обміну триптофану. Захворювання отримало назву за прізвищем сім'ї, в якій ця патологія вперше була виявлена в чотирьох із восьми дітей.

Цей розлад стосується порушення процесів усмоктування Трп у кишківнику та реабсорбції цієї та інших нейтральних амінокислот у нирках. У результаті розвиваються: дефіцит вітаміну РР (клінічна картина пелагри), загальна амінацидурия без збільшення вмісту амінокислот у крові, підвищення чутливості до сонячних променів, рухова атаксія, характерна для дисфункції мозочка, посилення утворення метаболітів індолу в кишківнику під дією мікрофлори. Для лікування використовують ніацин як необхідний компонент їжі. Хворим рекомендують захист від сонячних променів та періодичну стерилізацію шлунково-кишкового тракту антибіотиками для придушення утворення токсичних продуктів метаболізму Трп під дією бактерій.

**Лейциноз** (хвороба кленового сиропу). Захворювання обумовлене дефіцитом дегідрогенази розгалужених  $\alpha$ -кетокислот, що каталізує реакцію окисного декарбоксилування. У результаті порушується окиснення оксикислот із розгалуженим ланцюгом, які утворюються за лейцину, валіну та ізолейцину.

У хворих сеча має специфічний запах кленового сиропу, який є традиційними ласощами дітей у Північній

Америці та Новій Зеландії. За цього захворювання особливо патогенне накопичення лейцину (кетогенна амінокислота). Кетоніві тіла відіграють велику роль в енергозабезпеченні мозку, особливо за гіпоглікемії. Порушення обміну лейцину призводить до розвитку розумової відсталості, судом, м'язової ригідності, летаргії, блювання. Відзначаються гіпоглікемія та кетоацидоз. Немовлят із дефектом дегідрогенази розгалуженого ланцюга необхідно переводити на спеціальну дієту з низьким вмістом валіну, лейцину та ізoleyцину.

## 7 БІОСИНТЕЗ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ ТА БІЛКІВ

### 7.1 Структура нуклеїнових кислот

Біологічна роль нуклеїнових кислот полягає у зберіганні, передаванні та реалізації генетичної інформації.

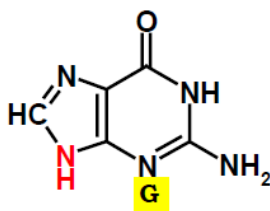
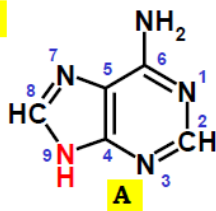
**Нуклеїнові кислоти** – це біополімери, побудовані з мононуклеотидів. Нуклеотиди складаються з трьох компонентів:

- азотистої основи;
- пентози (рибози в РНК, дезоксирибози в ДНК);
- залишку фосфатної кислоти.

Азотисті основи залежно від хімічної будови поділяють на два класи (рис. 7.1):

- 1) пуринові – аденін (А), гуанін (Г);
- 2) піримідинові – цитозин (Ц), тимін (Т), урацил (У).

#### Пурини



#### Піримідини

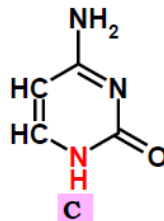
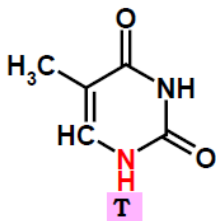
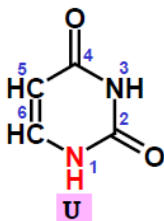


Рисунок 7.1 – Структурні формули азотистих основ [14]

Сполуку азотистої основи та пентози називають **нуклеозидом**. Рибоза утворює такі нуклеозиди: аденозин, гуанозин, цитидин, уридин. У назві нуклеозидів, до складу яких входить дезоксирибоза, з'являється префікс *дезокси-*, що позначається літерою *d*.

Розрізняють нуклеотиди, що містять 1, 2 або 3 залишки фосфатної кислоти. Назва нуклеотиду формується з назви відповідного нуклеозиду та інформації про кількість фосфатних залишків у його складі. Наприклад, АТФ – аденозинтрифосфат, АМФ – аденозинмонофосфат (рис. 7.2).

До складу нуклеїнових кислот входять лише нуклеотиди, що містять один фосфатний залишок.

До складу РНК входять АМФ, ГМФ, ЦМФ, УМФ, до складу ДНК – dАМФ, dГМФ, dЦМФ, dТМФ.

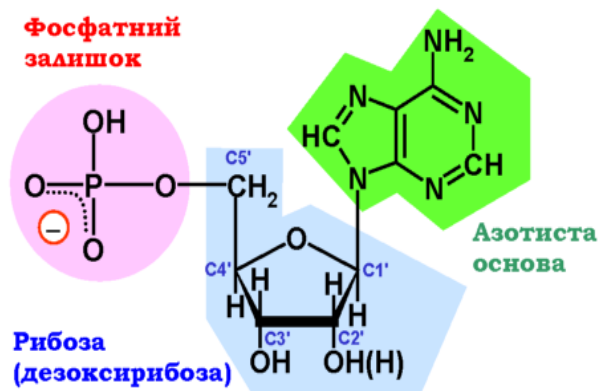


Рисунок 7.2 – Структурна формула АМФ [15]

Молекули нуклеїнових кислот мають три рівні структурної організації: первинну, вторинну і третинну структури.



**Первинна структура нуклеїнових кислот** – послідовність розміщення нуклеотидів у полінуклеотидному ланцюгу, з'єднаних за допомогою 3',5'-фосфодієфірних зв'язків (рис. 7.3).

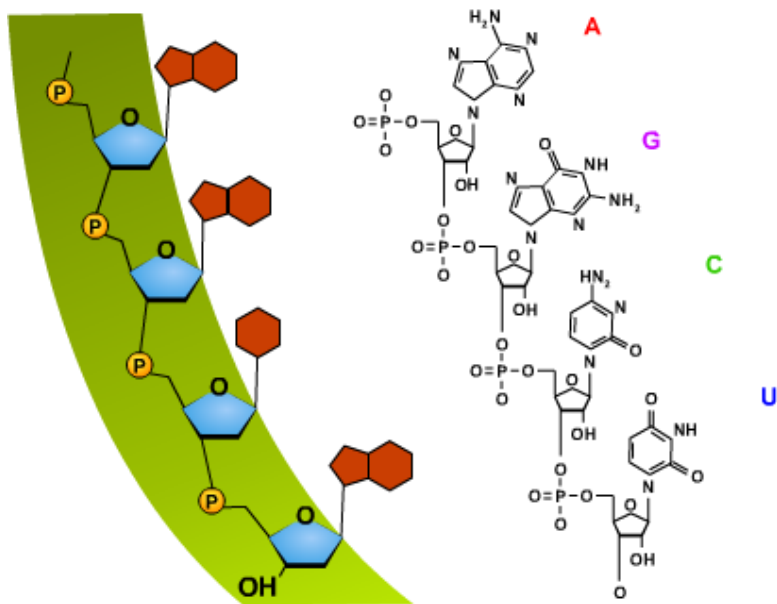


Рисунок 7.3 – Полінуклеотидний ланцюг [14]

Полінуклеотидний ланцюг молекули ДНК людини містить 3,5 млрд пар нуклеотидів (п. н.) і має молекулярну масу  $10^{11}$ .

У 1953 р. Френсіс Крік і Джеймс Уотсон отримали Нобелівську премію за відкриття вторинної структури ДНК [1].

**Вторинна структура ДНК** являє собою подвійну спіраль, утворену антипаралельними полінуклеотидними ланцюгами.

Ланцюги ДНК з'єднуються між собою за рахунок утворення водневих хімічних зв'язків між комплементарними парами азотистих основ. Між аденіном та гуаніном виникають 2 водневі зв'язки, між цитозином і гуаніном – 3 (рис. 7.4).

Усередині спіралі розміщуються гідрофобні азотисті основи, зовні – гідрофільні пентози і фосфатні залишки. Між азотистими основами у складі спіралі формуються гідрофобні взаємодії, що сприяють стабілізації вторинної структури ДНК.

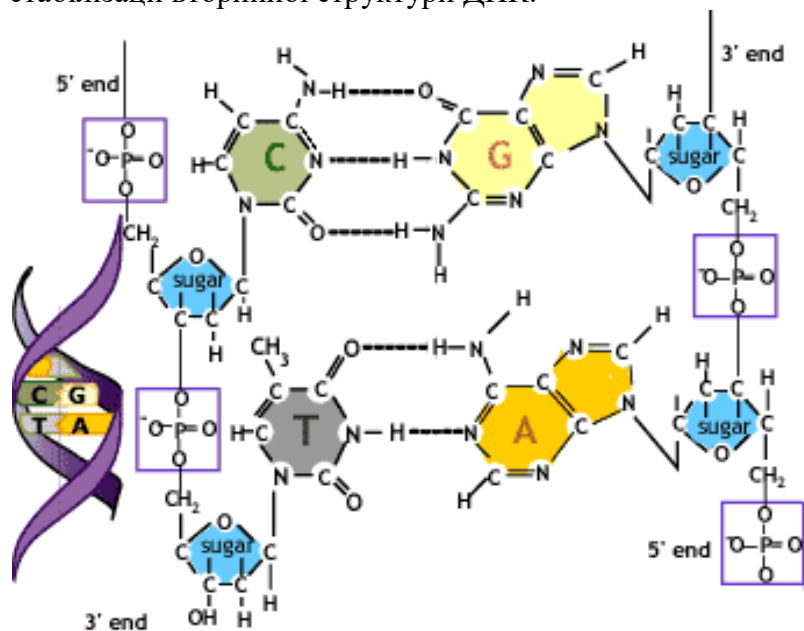


Рисунок 7.4 – Комплементарні пари основ у складі ДНК з водневими зв'язками між основами

Спіраль ДНК правозакручена. В одному витку спіралі розміщується приблизно 10 пар нуклеотидів (п. н.), довжина витка становить 3,4 нм.

Уміст пуринових і піримідинових азотистих основ у молекулі ДНК підпорядковується чітким закономірностям, які встановив Е. Чаргафф.

### **Правила Чаргаффа:**

- сума пуринових азотистих основ у молекулі ДНК дорівнює сумі піримідинових:  $(A + G) = (C + T)$ ;
- кількість азотистих основ з аміногрупою дорівнює кількості основ із кетогрупою:  $(A + C = G + T)$ ;
- вміст аденіну в молекулі ДНК дорівнює вмісту тиміну, вміст гуаніну – вмісту цитозину:  $A = T, G = C$ .

### **Коефіцієнт специфічності = $G + C / A + T$ .**

Коефіцієнт специфічності є сталою величиною для кожного виду організмів.

**Третинна структура ДНК** являє собою суперспіраль (в еукаріотів) або кільцеву форму (в прокаріотів).

Формування суперспіралі здійснюється за рахунок зв'язування ДНК зі специфічними білками. У складі хроматину розрізняють білки-гістони та негістонові білки.

Процес суперспіралізації ДНК можна зобразити схемою: подвійна спіраль → нуклеосома → соленоїд → петлі → суперспіраль.

На першому етапі суперспіралізації ДНК формується октамер – частинка з 8 молекул гістонів (H2A, H2B, H3, H4 – по 2 молекули кожного). Навколо октамеру молекула ДНК робить приблизно 2 оберти – утворюється **нуклеосома** (рис. 7.5). Лінійні ділянки ДНК між нуклеосомами називають лінкерами. У лінкерних ділянках ДНК зв'язана з гістоном H1.

Декілька нуклеосом утворюють соленоїд – нитку довжиною 30 нм, що в подальшому формує петлі і суперспіраль (рис. 7.6). У результаті суперспіралізації

лінійна молекула ДНК зменшує свою довжину в 100 тис. разів.

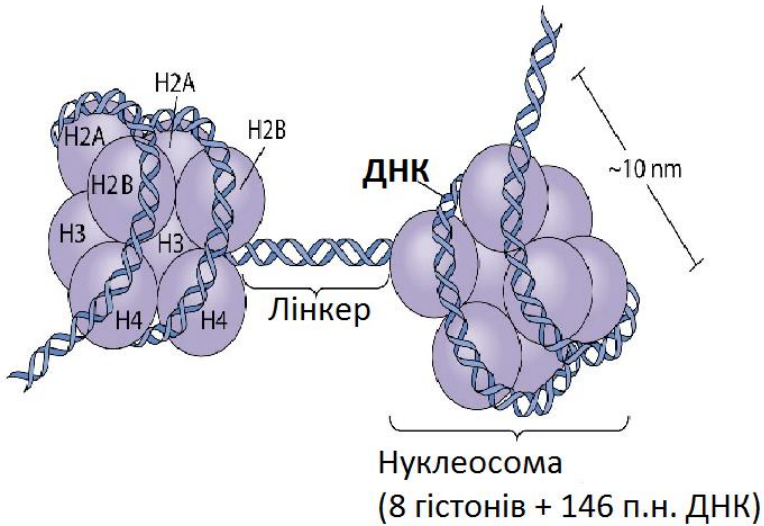


Рисунок 7.5 – Нуклеосоми

У прокаріотів ДНК перебуває у вільному від білків стані і має кільцеву структуру. Кільцеву структуру має також мітохондріальна ДНК.

Уміст РНК в клітині в 5–10 разів вищий, ніж ДНК. РНК забезпечує біосинтез білків згідно з інформацією про їх первинну структуру в ДНК. Розрізняють три основні типи РНК: рРНК, мРНК, тРНК (рис. 7.7).

**Рибосомна РНК (рРНК)** є структурним компонентом рибосом – органел, що здійснюють біосинтез білків. Уміст рРНК становить 85 % від загальної РНК в клітині. Залежно від величини коефіцієнта седиментації (*S*) у прокаріотів розрізняють три типи рРНК: 23S, 16S і 5S рРНК, в еукаріотів – чотири типи: 28S, 18S, 5,8S та 5 S рРНК.

**Транспортна РНК (тРНК)** здійснює транспортування амінокислот до рибосом. Уміст тРНК

становить 10–15 % від загальної РНК в клітині. У прокаріотів міститься 45 різних тРНК, в еукаріотів – 65 тРНК.

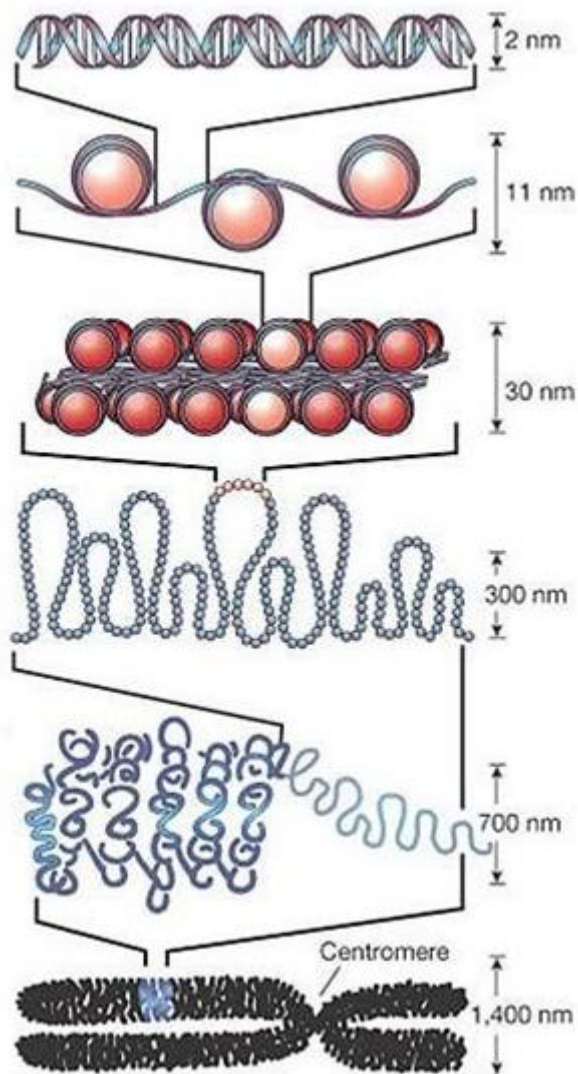


Рисунок 7.6 – Схема конденсації ДНК [16]

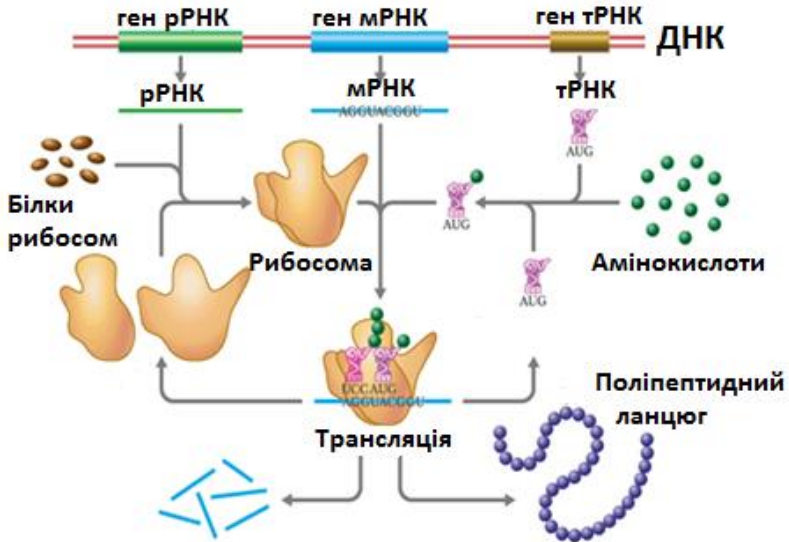


Рисунок 7.7 – Функції рРНК, мРНК, тРНК [16]

**Матрична РНК (мРНК) або інформаційна (іРНК)** синтезується на основі ДНК в процесі транскрипції і містить інформацію про первинну структуру білка. Уміст мРНК становить 3–5 % від загальної РНК в клітині.

У 1993 р. вперше була відкрита мікроРНК – клас некодувальних молекул РНК, що беруть участь у регуляції трансляції та деградації мРНК.

Молекула РНК є одноланцюговою, хоча в деяких вірусів трапляються дволанцюгові РНК.

**Просторова структура РНК** формується за рахунок утворення водневих хімічних зв'язків між комплементарними парами азотистих основ: А-У (2 зв'язки) та Г-Ц (3 зв'язки).

Вторинна структура тРНК має форму листка конюшини (рис. 7.8).

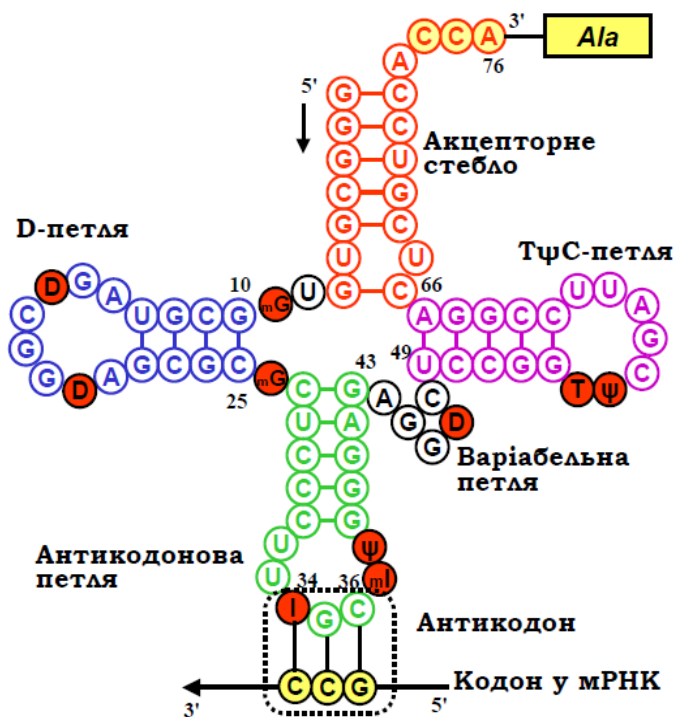


Рисунок 7.8 – Вторинна структура тРНК [14]

У молекулі тРНК розрізняють чотири петлі:

- 1) дигідроуридинова петля (D arm) – ділянка зв'язування з ферментом аміноацил-тРНК-синтетазою;
- 2) антикодонова петля містить **антикодон** – триплет нуклеотидів, за допомогою якого тРНК зв'язується з комплементарним кодоном мРНК;
- 3) варіабельна або додаткова петля;
- 4) псевдоуридинова петля (ТΨС arm) – ділянка зв'язування з рибосомою.

На 3'-кінці полінуклеотидного ланцюга тРНК розміщується специфічна послідовність АЦЦ – **акцепторна ділянка**, до якої приєднується амінокислота.

**Третинна структура тРНК** має L-подібну форму, вона утворюється за рахунок закручення петель вторинної структури (рис. 7.9). У стабілізації третинної структури РНК беруть участь  $Mg^{2+}$ .

тРНК не зв'язана з клітинними структурами і знаходиться в клітинах у вільному стані. У клітинах еукаріотів існує більше ніж 60 різних видів тРНК.

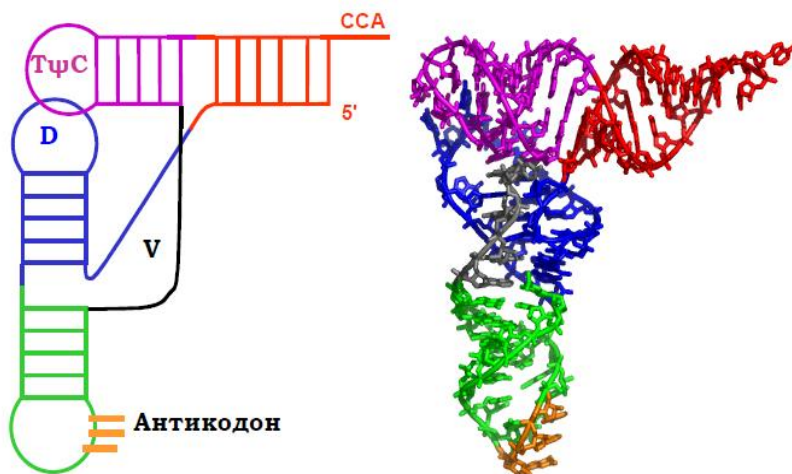


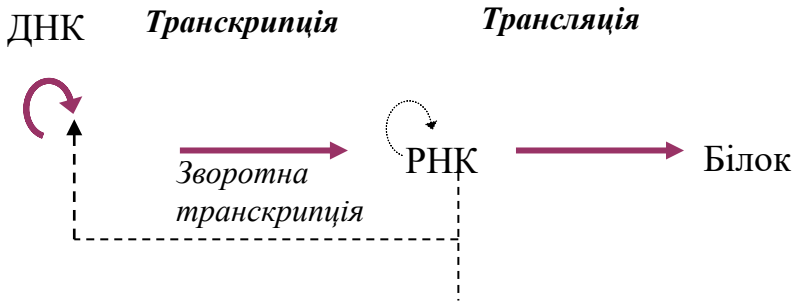
Рисунок 7.9 – Третинна структура тРНК [15]

## 7.2 Біосинтез нуклеїнових кислот

**Експресія генів** – це реалізація інформації, закодованої в послідовності нуклеотидів.

Реалізація генетичної інформації в живих організмах здійснюється за такою схемою:





Процес подвоєння ДНК називають **реплікацією** (ДНК  $\rightarrow$  2 ДНК). Реплікація відбувається перед поділом клітини і забезпечує рівномірний розподіл генетичного матеріалу між дочірніми клітинами.

Процес синтезу РНК на матриці ДНК називають **транскрипцією** (ДНК  $\rightarrow$  РНК).

Процес синтезу білка на матриці мРНК називають **трансляцією** (мРНК  $\rightarrow$  Білок). Послідовність нуклеотидів у складі мРНК визначає амінокислотну послідовність синтезованого білка.

Для ретровірусів характерний процес **зворотної транскрипції** – синтезу вірусної ДНК на матриці РНК (РНК  $\rightarrow$  ДНК).

У деяких вірусів відбувається процес реплікації РНК – подвоєння вірусної РНК (РНК  $\rightarrow$  2 РНК).

### Реплікація

ДНК здатна до самовідтворення. У результаті реплікації з однієї молекули ДНК утворюються дві ідентичні дочірні молекули.

Процес реплікації відбувається в S-фазі (synthesis phase) клітинного циклу (рис. 7.10). Повне подвоєння генетичного матеріалу клітин вищих організмів здійснюється за 9 год.

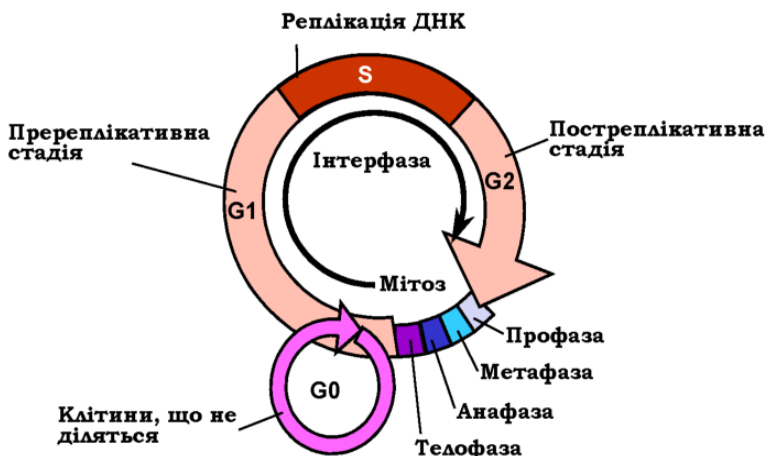


Рисунок 7.10 – Схема клітинного циклу [152]

Реплікація здійснюється **трьома етапами**:

- ініціацією – утворення реплікативної вилки;
- елонгацією – синтез дочірніх ланцюгів ДНК;
- термінацією – завершення синтезу.

Реплікативна вилка утворюється в ділянці ДНК, що містить специфічні послідовності – **точки початку реплікації** – **Ori (origin of replication)**. Ділянку ДНК, реплікація якої здійснюється під контролем однієї точки початку реплікації, називають **репліконом**.

У прокаріотів молекула ДНК має кільцеву форму і містить одну точку початку реплікації. Таким чином, молекула ДНК прокаріотів являє собою один реплікон. У еукаріотів молекула ДНК є лінійною і містить багато точок початку реплікації (рис. 7.11).

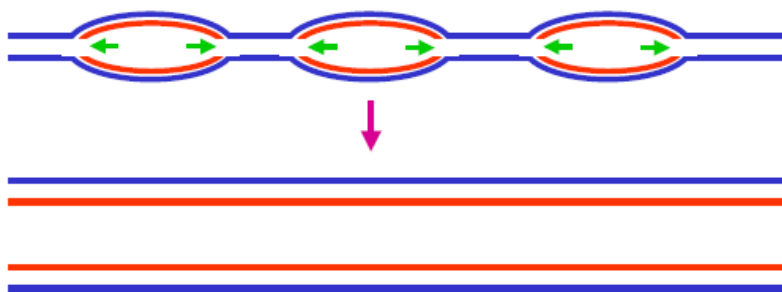


Рисунок 7.11 – Реплікація еукаріотичної хромосоми [14]

Швидкість реплікації в прокариотів становить 750 нуклеотидів/с, в еукаріотів – 60–90 нуклеотидів/с.

Для здійснення реплікації ДНК необхідні такі компоненти: ДНК-матриця, дезоксирибонуклеозидтрифосфати (dATФ, dГТФ, dЦТФ, dТТФ), ферменти (топоізомераза, хеліказа, праймаза, ДНК-полімераза, ДНК-лігаза), SSB-білки, йони  $Mg^{2+}$  і  $Zn^{2+}$ . Ферменти топоізомераза і хеліказа, а також SSB-білки забезпечують формування реплікативної вилки (рис. 7.12).

**Топоізомераза** розкручує спіраль ДНК і ліквідує супервитки. Механізм дії топоізомерази полягає в розриві одного або двох полінулеотидних ланцюгів ДНК, зміні їх конформації і подальшому з'єднанні. Топоізомераза I здійснює односторонній розрив ДНК, топоізомераза II (гіраза) – двосторонній. Відомо одинадцять різних топоізомераз.

**Хеліказа** руйнує водневі зв'язки між комплементарними парами азотистих основ, розплітає подвійну спіраль ДНК на одинарні ланцюги. Хеліказа переміщується вздовж ДНК за рахунок енергії гідролізу АТФ.

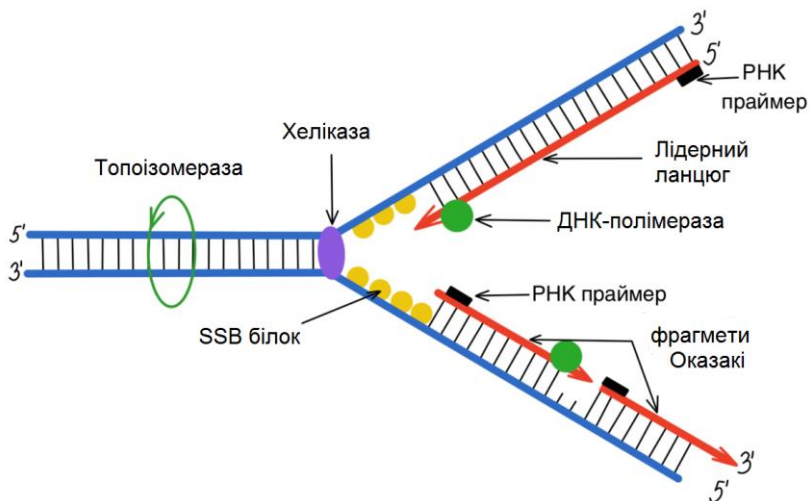


Рисунок 7.12 – Схема реплікативної вилки *E. coli*

**SSB-білки** (single-stranded DNA binding protein) стабілізують одинарні ланцюги ДНК, запобігають їх з'єднанню. Коли ланцюги ДНК використовуються як матриці для синтезу нової ДНК, SSB-білки видаляються.

Реплікація ДНК відбувається за **напівконсервативним механізмом**: у складі молекули дочірньої ДНК один із ланцюгів є материнським, а інший – новим синтезованим.

У реплікативній вилці синтезуються два дочірні ланцюги ДНК: лідируючий та ланцюг, що запізнюється. Синтез ланцюгів ДНК здійснюється в напрямку **5'→3'**.

Лідируючий ланцюг синтезується безперервно, а ланцюг, що запізнюється, – у вигляді фрагментів Оказакі – коротких послідовностей ДНК з праймерами на кінцях. Довжина фрагментів Оказакі в бактерій становить 1–2 тис. нуклеотидів.

Синтез ДНК каталізує **ДНК-полімераза**. Фермент не ініціює утворення нового полінуклеотидного ланцюга,

оскільки не може з'єднати два вільних нуклеотиди. ДНК-полімераза добудовує нуклеотиди до вже існуючого олігонуклеотиду – праймера. Праймер являє собою короткий фрагмент РНК, що складається з 2–10 нуклеотидів, комплементарний ДНК-матриці. Синтез праймера каталізує **праймаза**.

У *E. coli* розрізняють **три типи ДНК-полімераз**:

– **ДНК-полімераза I** видаляє праймери і добудовує замість них послідовності ДНК; бере участь у процесах **репарації** – виправлення помилок реплікації та пошкоджень ДНК.

– **ДНК-полімераза II** забезпечує репарацію ДНК.

– **ДНК-полімераза III** каталізує синтез дочірніх ланцюгів ДНК у реплікативній вилці, є основним ферментом реплікації.

Кожен із дочірніх ланцюгів ДНК синтезує окрема молекула ДНК-полімерази, таким чином у реплікативній вилці *E. coli* знаходиться дві молекули ДНК-полімерази III. За синтезу відстаючого ланцюга ДНК-полімераза I видаляє праймери з фрагментів Оказакі і забудовує утворені проміжки дезоксирибонуклеотидами.

**ДНК-лігаза** каталізує з'єднання фрагментів ДНК за рахунок утворення 3',5'-фосфодіефірних зв'язків. Після завершення синтезу дочірніх ланцюгів ДНК відбувається їх метилювання. Ферменти метилази приєднують метильну групу до аденінів у послідовностях ГАТЦ.

**Корекція неправильного спарювання азотистих основ за участі ДНК-полімерази III**

У процесі реплікації ДНК трапляються помилки – приєднання некомплементарного нуклеотиду.

У *E. coli* частота помилок за реплікації ДНК становить 1 на  $10^{10}$  основ. У процесі реплікації ДНК ссавців довжиною 3 млрд п. н., виникає не більше ніж 3 помилки. Висока точність реплікації забезпечується

наявністю спеціальних механізмів, що здійснюють корекцію неправильного з'єднання азотистих основ, тобто виправлення помилок реплікації.

Суть механізму корекції помилок полягає в тому, що ДНК-полімераза III двічі перевіряє комплементарність кожного нуклеотиду матриці ДНК: один раз перед включенням його в дочірній ланцюг, а другий – перед приєднанням наступного нуклеотиду. Фосфодієфірний зв'язок утворюється лише в тому разі, якщо останній вбудований нуклеотид дочірнього ланцюга ДНК комплементарний нуклеотиду материнського ланцюга ДНК. У разі помилки ДНК-полімераза III вирізає неправильний нуклеотид і замінює його на правильний.

### **Особливості реплікації в еукаріотів**

ДНК еукаріотів містить велику кількість точок початку реплікації, тобто є полірепліконною. Одночасна реплікація багатьох репліконів дозволяє копіювати всю генетичну інформацію еукаріотів за 9 год.

Еукаріоти мають **п'ять типів ДНК-полімераз**:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ -полімерази. **ДНК-полімерази  $\alpha$  і  $\delta$**  каталізують реплікацію ядерної ДНК. **ДНК-полімераза  $\gamma$**  здійснює реплікацію мітохондріальної ДНК. **ДНК-полімерази  $\beta$  і  $\epsilon$**  виконують функцію репарації.

Хромосоми еукаріотів лінійні. За кожної реплікації відбувається вкорочення хромосом (рис. 7.13).

Для запобігання вкороченню генів на кінцях хромосом еукаріотів знаходяться спеціальні послідовності нуклеотидів, що повторюються – **теломерна ДНК**. Кінці хромосом, що містять теломерну ДНК, називають теломерами.

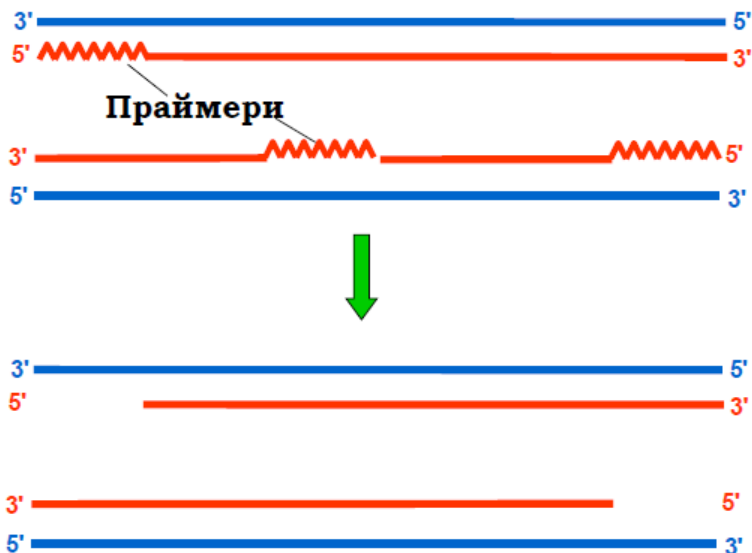


Рисунок 7.13 – Дві дочірні молекули ДНК після реплікації [14]

Теломерна ДНК не містить генів. Теломерні послідовності ДНК у різних організмів дуже подібні: у найпростіших теломерні повтори ТТГГГГ, у рослин, тварин, риб, птахів і людини – ТТАГГГ.

Фермент **теломераза** добуває послідовності теломерної ДНК і, таким чином, подовжує її (рис. 7.14).

Висока теломеразна активність характерна для статевих клітин, їх теломери містять найбільшу кількість ДНК-повторів. У нервових та м'язових клітинах найменша довжина теломер. Довжина теломерної ДНК людини становить від 2 до 20 тис. п. н. Теломери в більшості клітин укорочуються з віком, це може бути важливим фактором, що визначає тривалість життя. У 60-х рр. ХХ ст. Леонард Хейфлик установив, що клітини пухлин в оптимальних умовах можуть ділитися безмежною кількістю

разів, а соматичні клітини людини – обмежену кількість. Так, соматичні клітини новонароджених ділилися в культурі 80–90 разів, а клітини людей віком 70 років – 20–30 разів. Кількість можливих поділів клітин у культурі назвали **лімітом Хейфлика**. Для більшості клітин людини ліміт Хейфлика становить 52 поділи. Хейфлик установив, що під час старіння в клітинах порушується процес реплікації, наслідком цього є загибель клітин.

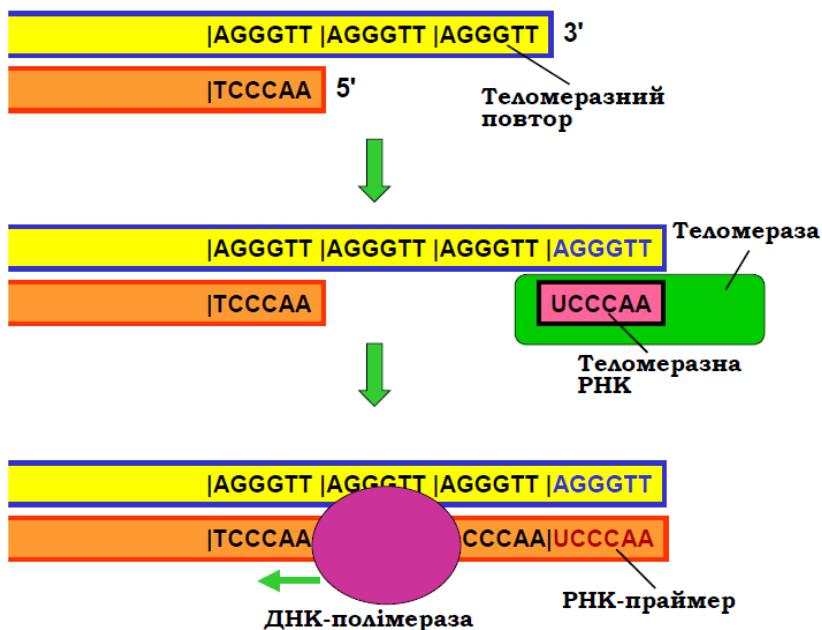


Рисунок 7.14 – Подовження теломерної ДНК [14]

У 1998 р. Джеррі Шей та Вудринг Райт активували в соматичних клітинах людини фермент теломеразу, що дозволило клітинам подолати ліміт Хейфлика майже вдвічі. Оновлення теломер запобігало старінню клітин.



## Транскрипція

**Транскрипція** – це процес синтезу РНК на матриці ДНК.

Ген – ділянка ДНК, що функціонує як матриця для синтезу РНК.

Існують гени, що кодують мРНК, тРНК, рРНК.

Кожний ген має три структурні ділянки: промотор, кодувальну ділянку, ділянку термінації (рис. 7.15).

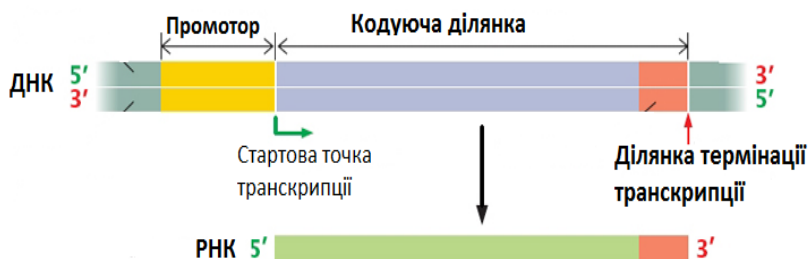


Рисунок 7.15 – Схематична структура гена

**Промотор** – ділянка ДНК, з якої розпочинається транскрипція.

Кодувальна ділянка містить послідовність нуклеотидів, на основі якої синтезується РНК.

У ділянці термінації транскрипція завершується.

**Транскриптон** – ділянка між промотором і термінатором.

**Транскрипт** – синтезована молекула РНК.

Для здійснення транскрипції необхідні такі компоненти: ДНК-матриця, РНК-полімераза, рибонуклеозидтрифосфати (УТФ, ЦТФ, ГТФ, АТФ), білкові фактори транскрипції, йони  $Mg^{2+}$  та  $Zn^{2+}$ .

Розрізняють **три етапи транскрипції**:

– ініціація – приєднання РНК-полімерази до промотора;

– елонгація – синтез полінуклеотидного ланцюга РНК;  
 – термінація – завершення транскрипції;  
 відокремлення транскрипта РНК від матриці ДНК (рис. 7.16).

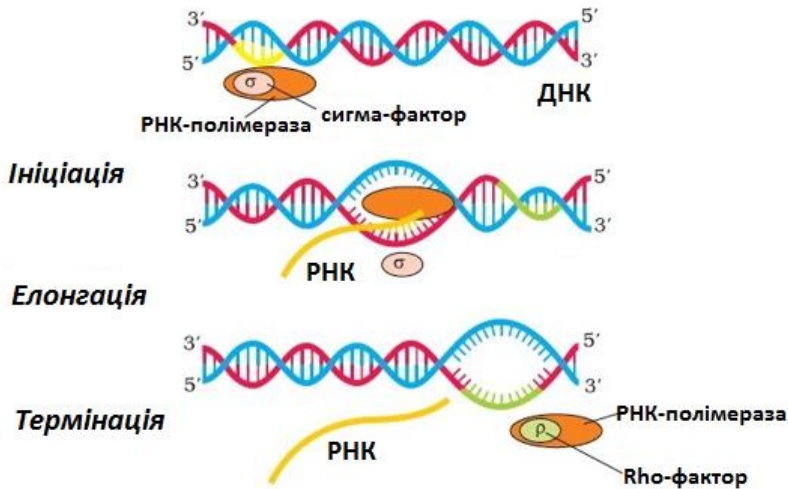


Рисунок 7.16 – Етапи транскрипції

**Ініціація транскрипції** розпочинається з приєднання РНК-полімерази до промотора. Довжина промотора становить приблизно 40 нуклеотидів.

Промотор містить специфічні послідовності – **сигнали початку транскрипції**. Ці послідовності називають консенсусними, бо вони часто трапляються в різних генах і майже не змінюються. У промоторі *E. coli* існують дві консенсусні послідовності: **бокс Прібнова або ТАТА-бокс** (розміщений на відстані –10 пар основ відносно стартової точки транскрипції) і **–35 бокс** (рис. 7.17).

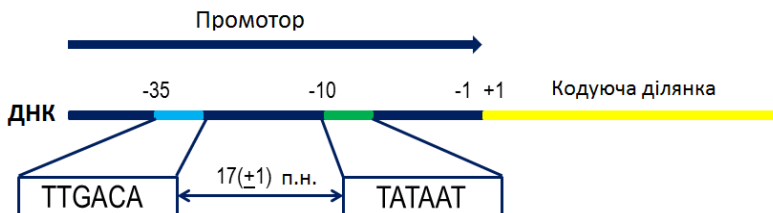


Рисунок 7.17 – Консенсусні послідовності елементів промотора *E. coli*

До консенсусних послідовностей промотора приєднуються білкові фактори транскрипції та РНК-полімераза. Фермент не може «самостійно» розпізнати сайт ініціації транскрипції, оскільки має спорідненість до будь-якої ділянки ДНК. При з'єднанні з цитоплазматичним білком – **сигма-фактором** ( $\sigma$ ) РНК-полімераза втрачає спорідненість до випадкових ділянок ДНК, але міцно зв'язується з боксом  $-35$  та боксом Прібнова.

РНК-полімераза розділяє ланцюги ДНК, руйнуючи водневі зв'язки між комплементарними парами азотистих основ

РНК-полімераза здатна ініціювати синтез нового ланцюга, їй не потрібен праймер. Фермент розміщує перший нуклеотид комплементарно до матриці ДНК, а потім послідовно приєднує інші нуклеотиди.

**Елонгація транскрипції** – синтез полінуклеотидного ланцюга РНК. На ділянці синтезу РНК подвійна спіраль ДНК розкручується, ланцюги відокремлюються один від одного, а після проходження РНК-полімерази з'єднуються знову. РНК-полімераза розплітає ділянку ДНК довжиною приблизно 17 пар основ,

синтезований ланцюг РНК утворює з матричним ланцюгом ДНК подвійну спіраль РНК-ДНК довжиною 12 пар основ (рис. 7.18).

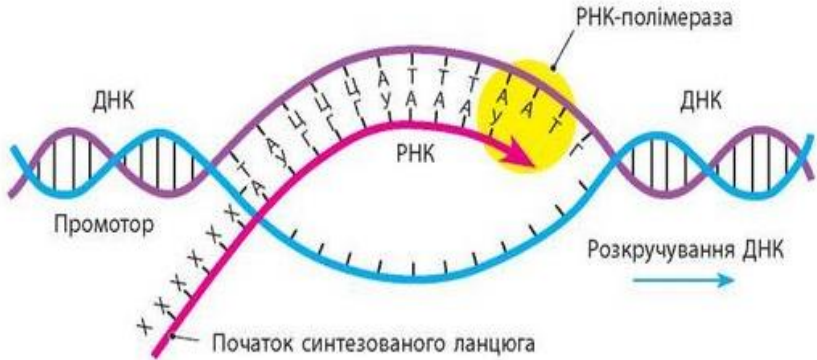


Рисунок 7.18 – Загальна схема механізму транскрипції [16]

РНК-полімераза рухається вздовж гена в напрямку  $5' \rightarrow 3'$ , синтезуючи РНК зі швидкістю 40 нуклеотидів за 1 с. Коли фермент досягає ділянки термінації транскрипції на 3'-кінці гена, синтез РНК завершується.

**Термінація транскрипції** в прокаріотів здійснюється за участі Rho-білка, який роз'єднує димер транскрипт РНК – матриця ДНК.

У прокаріотів синтезована молекула РНК містить декілька генів, тобто є **поліцистронною**.

**Цистрон** – ген, що контролює одну функцію.

У бактерій різні типи рРНК і тРНК утворюються з одного первинного транскрипта (рис. 7.19).

**Особливості транскрипції генів в еукаріотів**

В еукаріотів синтезована мРНК містить один ген, тобто є **моноцистронною**.

Транскрипцію здійснюють три типи ДНК-залежної РНК-полімерази:

- РНК-полімераза I каталізує синтез 18, 28, 5,8 S рРНК;
- РНК-полімераза II каталізує синтез мРНК;
- РНК-полімераза III каталізує синтез тРНК і 5S рРНК.

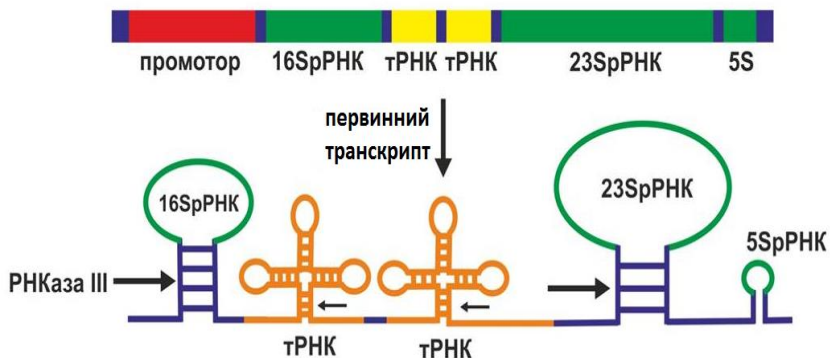


Рисунок 7.19 – Синтез рРНК і тРНК у прокаріотів

Оскільки синтез мРНК каталізує РНК-полімераза II, гени еукаріотів називають **генами II типу**.

ДНК еукаріотів знаходиться в суперспіралізованому стані. У складі хроматину ДНК з'єднана з білками. Перед початком транскрипції здійснюється розпаковування ДНК, тобто відокремлення її від білків (рис. 7.20). На відміну від прокаріотів гени еукаріотів є перервними, тобто містять екзони та інтрони. Екзони – нуклеотидні послідовності, що кодують структуру поліпептиду або РНК. Інтрони не містять генів і, очевидно, виконують регуляторну роль.

У ДНК ссавців лише 2% нуклеотидних послідовностей є екзонами, а 98% – інтронами. У гені людини може бути від 2 до 50 інтронів, довжина яких становить 50–20 000 пар основ. Довжина екзонів не перевищує 1 000 пар основ.

Після завершення процесу транскрипції молекула мРНК підлягає процесингу, тобто зазнає певних модифікацій.

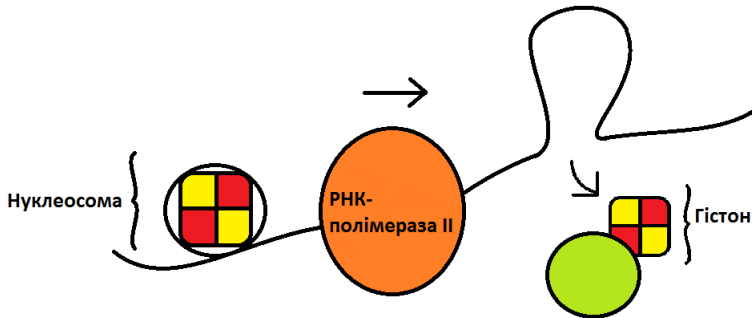


Рисунок 7.20 – Розпаковування ДНК еукаріотів на ділянках транскрипції

**Процесинг** – посттранскрипційна модифікація або «дозрівання» пре-мРНК (пре-мРНК → мРНК).

Процесинг має три процеси:

- сплайсинг;
- приєднання кепу до 5'-кінця мРНК;
- поліаденілування 3'-кінця мРНК.

Процес видалення інтронів із первинного транскрипта та об'єднання екзонів з утворенням зрілої молекули мРНК називають **сплайсингом**.

Процес сплайсингу каталізують рибонуклеопротеїнові частинки – **сплайсосоми**.

Молекули РНК цих частинок позначають **мяРНК** – **мала ядерна РНК**.

На прикладі мяРНК була доведена каталітична роль РНК. Без участі ферментів мяРНК каталізує реакції сплайсингу. Під час сплайсингу мяРНК розпізнає специфічні послідовності на початку і кінці інтрона. Кожен інтрон починається з GU, а закінчується AG (рис. 7.21).

Мутації в інтронах і, як наслідок, порушення сплайсингу призводять до спадкових захворювань, зокрема β-таласемії.

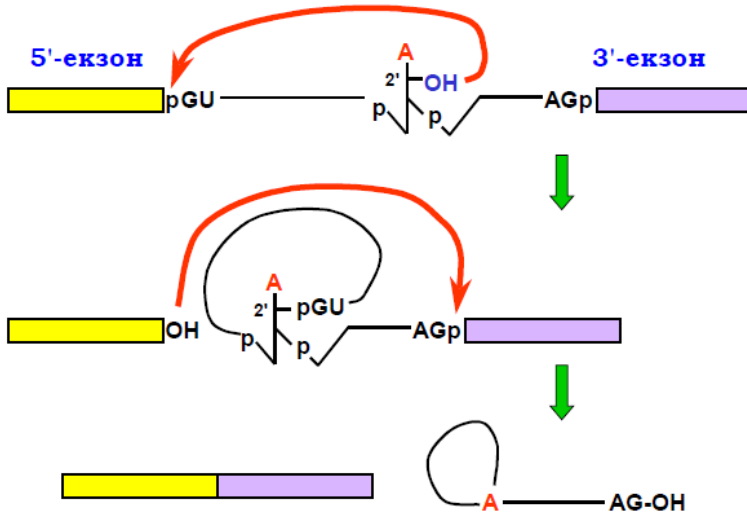


Рисунок 7.21 – Сплайсинг мРНК [41]

Після завершення сплайсингу кінці мРНК еукаріотів зазнають хімічних модифікацій: до 5'-кінця мРНК приєднується кеп (метилгуанінова група), до 3'-кінця – полі-А-«хвіст» (200 аденілових нуклеотидів). Кепування та поліаденілування забезпечують стабільність мРНК, оскільки захищають кінці молекули від руйнівної дії екзонуклеаз. Крім того, кеп забезпечує транспортування мРНК у цитоплазму і відіграє важливу роль в ініціації трансляції.

### **Зворотна транскрипція в ретровірусів**

Ретровіруси, зокрема ВІЛ, містять фермент зворотну транскриптазу, що каталізує процес зворотної

транскрипції – синтезу вірусної ДНК на матриці вірусної РНК (рис. 7.22).

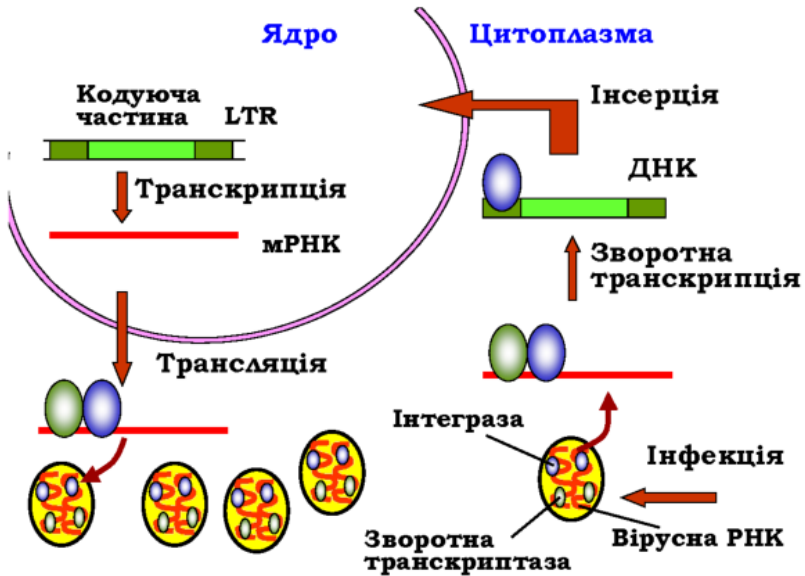


Рисунок 7.22 – Життєвий цикл ретровіруса [15]

Синтезована вірусна ДНК вбудовується в геном клітини-хазяїна і забезпечує синтез вірусних білків.

### Біосинтез білків

**Трансляція** – процес біосинтезу білка на рибосомах.

В організмі людини налічуються десятки тисяч різних білків. Первинна структура кожного білка визначається послідовністю нуклеотидів у гені, що його кодує.



**Генетичний код** – це система запису інформації про первинну структуру поліпептидів за допомогою послідовності нуклеотидів у нуклеїнових кислотах.

**Властивості генетичного коду:**

– **універсальність** – генетичний код однаковий в усіх живих організмів;

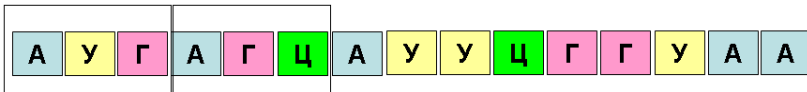
– **триплетність** – три нуклеотиди кодують амінокислоту;

– **виродженість** – одна й та сама амінокислота кодується декількома кодонами;

– **код не перекривається** – нуклеотиди одного триплету не входять до складу іншого;

– **односпрямованість** – кодони транлюються в напрямку 3'→5';

– **безперервність** – кодони не розділяються між собою, тобто інформація зчитується безперервно.



5' → 3'

Із 64 кодонів генетичного коду 61 кодують амінокислоти, а 3 кодони (УАА, УАГ, УГА) є **стоп-кодонами**, що сигналізують про термінацію трансляції (табл. 7.1).

Триплеті, що кодують однакову амінокислоту, подібні між собою. Наприклад, ізолейцин кодують AUU, AUC, AUA, що відрізняються лише за 3-ю основою. Завдяки цьому мутації, що спричиняють заміну азотистої основи, не впливають на структуру синтезованого білка (AUU → AUC → ізолейцин).

**Компоненти системи трансляції:**

- рибосоми;
- 20 амінокислот;

- тРНК;
- мРНК;
- ферменти (аміноацил-тРНК-синтетаза, пептидил-трансфераза, транслоказа);
- білкові фактори ініціації, елонгації, термінації;
- АТФ, ГТФ;
- $Mg^{2+}$ .

Таблиця 7.1 – Таблиця генетичного коду [14]

		2й нуклеотид			
		U	C	A	G
1й нуклеотид	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Stop UAG }	UGU } Cys UGC } UGA } Stop UGG } Trp
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }

**Загальний принцип синтезу білка:** рибосома приєднується до 5'-кінця мРНК і рухається у напрямку до 3'-кінця, з'єднуючи аміноацильні групи. У кінці молекули мРНК рибосома зустрічає стоп-кодон, синтезований білок

вивільняється, рибосома відокремлюється і дисоціює на субодиниці.

Трансляція здійснюється трьома етапами:

– ініціацією – формування ініціаторного комплексу;  
 – елонгацією – синтез поліпептидного ланцюга РНК;

РНК;

– термінацією – завершення трансляції;  
 відокремлення синтезованого поліпептиду (рис. 7.23).

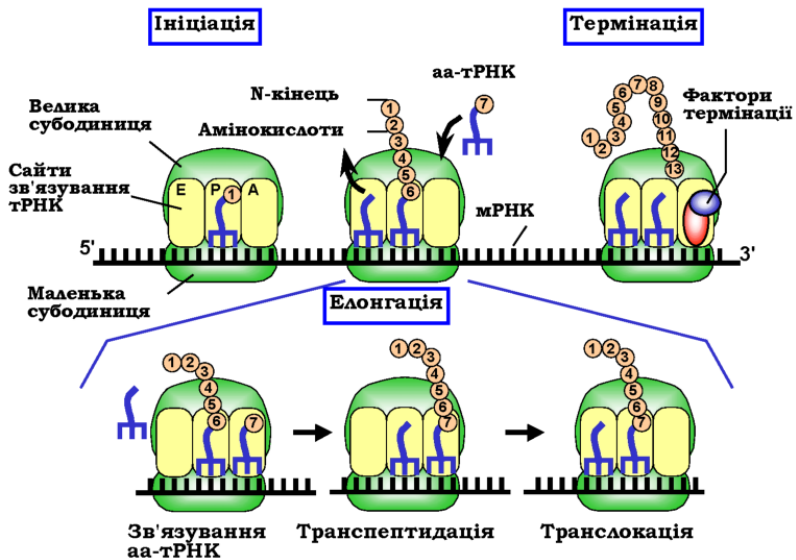


Рисунок 7.23 – Схема трансляції [15]

На етапі ініціації формується **ініціаторний комплекс**, до складу якого входить мРНК, мала субодиниця рибосоми, ініціаторна аміноацил-тРНК (тРНК<sub>f</sub><sup>Met</sup>), білкові фактори ініціації. Приєднання великої субодиниці рибосоми завершує етап ініціації трансляції.

Першою амінокислотою, що бере участь у синтезі білка, є форміл-метіонін (f-Met) у прокаріотів або метіонін в еукаріотів. тРНК, що приєднує f-Met, називають **ініціаторною**.

На 3'-кінці всіх тРНК розміщується послідовність ЦЦА, що виконує роль акцепторної ділянки. До акцепторної ділянки тРНК приєднується амінокислота за допомогою ферменту **аміноацил-т-РНК-синтетази**. Кожна амінокислота має власну аміноацил-тРНК-синтетазу.

Молекула тРНК розпізнає правильне місце приєднання до мРНК за рахунок антикодону – триплету, що комплементарний кодону мРНК. Таким чином, молекули тРНК виконують дві функції: акцепторну – зв'язують амінокислоту та адапторну – розпізнають кодони мРНК.

**Стартовим кодоном** трансляції є АУГ, що кодує метіонін. Існують дві різні тРНК, специфічні для метіоніну: одна використовується на етапі ініціації (тРНК<sup>Met</sup>), інша – на етапі елонгації трансляції.

За допомогою білкових факторів ініціації мала субодиниця рибосоми розпізнає ділянку мРНК, що містить стартовий кодон. Після приєднання великої субодиниці до мРНК ініціація трансляції завершується, білкові фактори ініціації вивільнюються.

**Елонгація** є основним етапом трансляції, на якому відбувається синтез поліпептидного ланцюга.

У рибосомі розрізняють дві тРНК-зв'язувальні ділянки: аміноацил-тРНК-зв'язувальну (А-сайт) та пептидил-тРНК-зв'язувальну (Р-сайт). На початку елонгації Р-сайт містить ініціаторну метіоніл-тРНК, А-сайт – аміноацил-тРНК. У великій субодиниці рибосоми розміщений активний центр **пептидилтрансферази** – фермента, що каталізує утворення пептидного зв'язку між

амінокислотними залишками. Перенесення амінокислотного залишку здійснюється з Р- на А-сайт. Після утворення пептидного зв'язку відбувається транслокація – переміщення рибосома вдовж молекули мРНК у напрямку 5'→3' до наступного кодона. Пептидилтрансферазна реакція і транслокація повторюються багато разів, поки рибосома не зустрине стоп-кодон на 5'-кінці молекули мРНК.

На приєднання одного амінокислотного залишку до поліпептидного ланцюга витрачається одна молекула АТФ (на етапі ініціації) і дві молекули ГТФ (на етапі елонгації). Таким чином, біосинтез білка потребує великих витрат енергії.

**Термінація трансляції** здійснюється за участі білкових факторів термінації RF (RF – release factors). Фактори термінації зв'язуються зі стоп-кодоном в А-сайті рибосоми і відокремлюють синтезований поліпептид від тРНК. Після завершення синтезу білка рибосома дисоціює на малу та велику субодиниці. У процесі трансляції мала субодиниця рибосом виконує генетичні функції (розпізнає стартовий кодон, зчитує генетичну інформацію), а велика – біохімічні (каталізує утворення пептидного зв'язку між амінокислотними залишками).

Одночасно на одній молекулі мРНК можуть розміщуватися декілька рибосом. У середньому одна молекула мРНК розміщує 5 рибосом, відстань між якими становить не менше ніж 30 кодонів.

Структуру, в якій одна мРНК асоційована з декількома рибосомами, називають полірибосомою або **полісомою** (рис. 7.24).

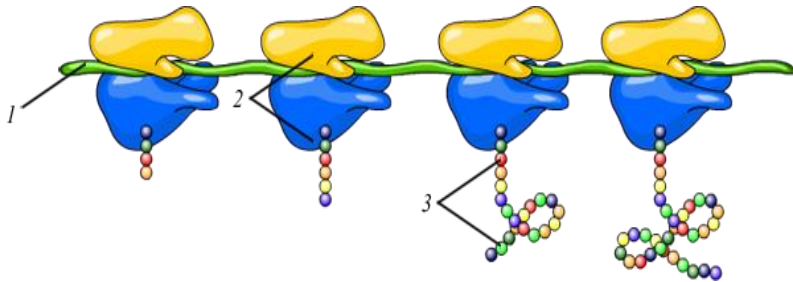


Рисунок 7.24 – Полісома: 1 – мРНК; 2 – субдиниці рибосоми; 3 – поліпептид, що синтезується

Завдяки полісомам забезпечується висока швидкість трансляції. Наприклад, у *E. coli* синтез одного білка відбувається приблизно за 20 с. Швидкість трансляції у прокаріотів становить 10–15 амінокислот/с, в еукаріотів – 1–10 амінокислот/с.

### 7.3 Посттрансляційна модифікація білків

Після завершення синтезу поліпептидних ланцюгів відбувається їх посттрансляційна модифікація, що полягає в хімічній видозміні або частковому протеолізі.

#### Типи хімічних модифікацій білка:

- гідроксилування – приєднання ОН-групи;
- карбоксилування – приєднання СОО-групи;
- метилування – приєднання СН<sub>3</sub>-групи;
- ацетилування – приєднання СН<sub>3</sub>-СО-групи;
- фосфорилування – приєднання фосфатного залишку;
- дефосфорилування – відщеплення фосфатного залишку;
- глікозилування – приєднання вуглеводів;
- АДФ-рибозилування – приєднання АДФ-рибози;
- приєднання небілкових лігандів (металів, кофакторів та ін.).

У процесі посттрансляційної модифікації відбувається видалення ініціувальної амінокислоти формілметіоніну (в прокаріотів) або метіоніну (в еукаріотів).

Білки, що синтезуються у вигляді неактивних попередників, активуються частковим протеолізом, що полягає у відщепленні пептиду з N- або C-кінця молекули білка. Такий механізм активації властивий для протеолітичних ферментів ШКТ. Наприклад, неактивний пепсиноген перетворюється на активний пепсин відщепленням N-кінцевого пептиду.

Гормон підшлункової залози інсулін також синтезується у вигляді неактивного попередника – проінсуліну. Перетворення проінсуліну на інсулін відбувається відщепленням пептиду з C-кінця молекули білка.

Після завершення трансляції поліпептидні ланцюги підлягають фолдингу.

**Фолдинг білків** – це процес формування просторової структури білків (рис. 7.25).

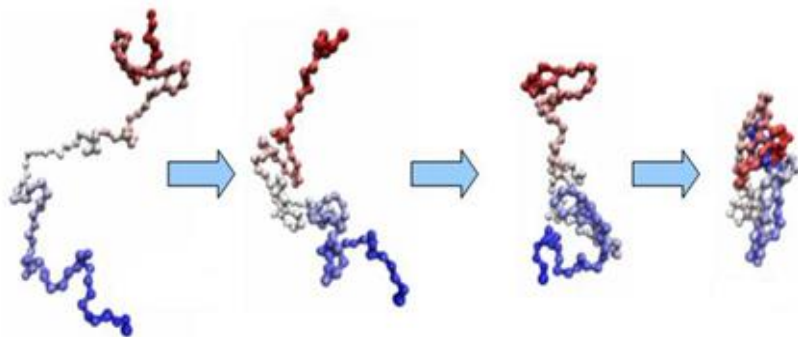


Рисунок 7.25 – Фолдинг білків [17]

Первинна структура білка визначає його просторову конфігурацію. У поліпептидному ланцюгу є безліч можливих варіантів асоціації залишків амінокислот. Учені встановили, що для неупорядкованого фолдингу необхідно декілька мільйонів років, тоді як у клітині фолдинг здійснюється за декілька секунд.

Порушення процесів фолдингу є причиною утворення білків з аномальною просторовою структурою – пріонів.

**Пріони** – інфекційні агенти білкової природи (PRP – proteinaceous infectious particles). Пріони є збудниками захворювань нервової системи людини (куру, хвороба Кройцфельда – Якоба) і тварин (коров'ячий сказ, пруриго овець) [4]. На відміну від звичайних білків пріони не руйнуються за дії високої температури і протеолітичних ферментів, тому людина може інфікуватися пріонами, вживаючи м'ясо хворих тварин. Пріони змінюють нативну конформацію нормальних білків, утворюючи велику кількість  $\beta$ -структур у їх молекулах (рис. 7.26). Це призводить до появи  $\beta$ -амілоїдних бляшок у головному мозку і, як наслідок, дисфункції ЦНС.

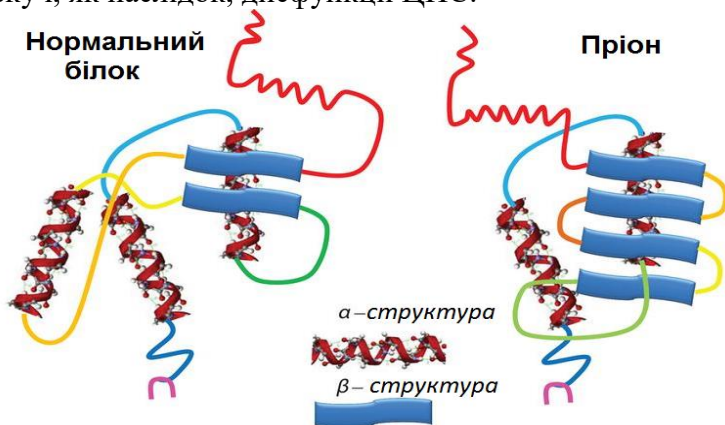


Рисунок 7.26 – Просторова структура пріона та його аналога



Подібним є механізм розвитку хвороби Альцгеймера. У мозку хворих накопичується  $\beta$ -амілоїд, що порушує функціонування нервових клітин і спричиняє їх загибель. Таким чином, порушення фолдингу білків призводить до розвитку деяких неврологічних захворювань.

Наявність правильної просторової структури білків є необхідною умовою для реалізації їх біологічних функцій.

## 8 БІОХІМІЯ ГОРМОНІВ

### 8.1 Дослідження молекулярно-клітинних механізмів дії гормонів. Вивчення біохімічних ефектів білково-пептидних гормонів

**Гормони** (від грец. *ὁρμόνη* – стимулюю до руху, спонукаю) – це сполуки, які утворюються спеціалізованими клітинами і залозами внутрішньої секреції (ендокринними залозами) та *регулюють* метаболічні процеси в організмі.

Питання, які пов'язані з функціонуванням ендокринної системи, вивчає *ендокринологія*. До завдань цієї біомедичної науки належать: вивчення структури та функції ендокринних залоз; дослідження гормонів, які синтезуються та секретуються залозами внутрішньої секреції і тканинами організму; вивчення механізмів дії гормонів, патологічних станів, які обумовлені гіперпродукцією або гіпопродукцією гормонів. У таблиці 8.1 наведений перелік ендокринних залоз та зазначені гормони, які утворюються та секретуються цими залозами. Гормони мають *ендокринну дію*, тобто секретуються в кров'яне русло, транспортуються кров'ю та реалізують власні біохімічні / фізіологічні ефекти на певній відстані від місця утворення.

Біорегулятори також утворюються безпосередньо в тканинах і органах, які не належать до ендокринної системи. Ці гормони називають *тканинними* гормонами або *гістогормонами*. Тканинні гормони мають *аутокринну* (реалізують ефекти в клітинах, у яких утворюються) або *паракринну дію* (регулюють процеси в клітинах, розміщених поряд).

Таблиця 8.1 – Гормони ендокринних залоз та їх основні функції

Ендокринна залоза	Гормон / гормони, які синтезуються	Основна біологічна функція гормонів
1	2	3
Гіпоталамус	<i>Ліберини, статини, гормони задньої частки гіпофіза (нейрогіпофіза)</i>	Регуляція секреції гормонів гіпофіза, синтез гормонів нейрогіпофіза
Епіфіз	<i>Мелатонін</i>	Регулює циркадні ритми, гальмує старіння, має антиоксидантний ефект
Щитоподібна залоза	<i>Тироксин (Т<sub>4</sub>), трийодтиронін (Т<sub>3</sub>)</i>	Підсилюють швидкість метаболічних процесів, забезпечують метаболічну рівновагу між анаболічними та катаболічними процесами, збільшують поглинання кисню тканинами
	<i>Кальцитонін (тиреокальцитонін)</i>	Регулює обмін кальцію і фосфору; знижує їх концентрацію у крові
Підшлункова залоза	<i>Інсулін</i>	Зниження концентрації глюкози в крові, підсилення ліпогенезу та синтезу білків
	<i>Глюкагон</i>	Збільшення концентрації глюкози в крові, підсилення ліполізу

Продовження таблиця 8.1

1		2	3
Гіпофіз	Задня частка гіпофіза (нейро-гіпофіз)	<i>Окситоцин</i>	Регуляція скорочення гладкої мускулатури матки, гормон «любові та довіри»
		<i>Вазопресин</i> (антидіуретичний гормон – АДГ)	Стимулює реабсорбцію води в дистальних каналцях нирок
Гіпофіз	Передня частка гіпофіза (адено-гіпофіз)	<i>Фолікулоstimулювальний гормон</i> (ФСГ)	Сприяє розвитку фолікулів яєчників, стимулює синтез естрогенів
		<i>Лютеїнізувальний гормон</i> (ЛГ)	Стимулює синтез статевих гормонів, формування жовтого тіла
		<i>Соматотропний гормон</i> (СТГ, соматотропін, гормон росту)	Стимулює синтез білків, розщеплення ліпідів, має гіперглікемічний ефект
		<i>Тиреотропний гормон</i> (ТТГ, тиретропін)	Стимулює синтез та секрецію гормонів щитоподібної залози
		<i>Адренкортико-тропний гормон</i> (АКТГ, адренкортикотропін)	Стимулює синтез та секрецію гормонів кори надниркових залоз (глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, андрогенів, естрогенів, прогестерону)
		<i>Пролактин</i> (лактотропний гормон)	Стимулює формування молочних залоз, забезпечує лактогенез

Продовження таблиця 8.1

1		2	3
Надниркові залози	Кора	<i>Глюкокортикоїди</i> (кортизол)	У печінці: стимулюють синтез глюкози і клікогену. У позапечінкових тканинах: мають катаболічну дію на обмін білків та ліпідів. Забезпечують адаптацію організму за пролонгованого стресу
		<i>Мінералокортикоїди</i> (альдостерон)	Підсилюють реабсорбцію натрію та виведення калію нирками
	Мозковий шар	<i>Катехоламіни</i> (адреналін, норадреналін)	Адреналін є контрінсулярним гормоном, збільшує концентрацію глюкози в крові, підсилює ліполіз. Норадреналін виконує функції нейромедіатора
Сім'яники (клітини Лейдіга)		<i>Тестостерон</i>	Має потужний анаболічний ефект на весь організм, забезпечує засвоєння азоту, регулює статеву функцію чоловіків

Продовження табл.8.1

1	2	3
Яєчники	<i>Естрогени</i>	Беруть участь у регуляції менструального циклу, в період статевого дозрівання мають анаболічну дію, знижують резорбцію кальцію з кісток, стимулюють синтез антиатерогенних ліпопротеїнів, знижують вміст холестеролу в крові тощо
	<i>Прогестерон</i>	Забезпечує необхідні умови для вагітності та її підтримку

Для забезпечення координації процесів в організмі людини наявні більше ніж 150 гормонів та інших біорегуляторів.

Гормони ендокринних залоз мають загальні характеристики, які наведені нижче:

1 *Дистантність дії* – транспортуються кров'ю та діють на певній відстані від місця утворення (ендокринний ефект).

2 *Специфічність дії* – гормон має власні біологічні ефекти, які є унікальними.

3 *Висока біологічна активність* – за низької концентрації гормонів у крові ( $10^{-6}$ – $10^{-12}$  М ) вони мають потужні метаболічні та фізіологічні ефекти.

4 *Відносно короткий «час життя»* – час існування молекул секретованих гормонів у крові становить від хвилин (інсулін) до кількох діб (тироксин).

Гормони синтезуються, секретуються та інактивуються під дією специфічних ферментів

5 *Реалізація дії гормонів в клітинах організму відбувається через взаємодію з рецепторами* – специфічними білковими молекулами, які розташовані на плазматичній мембрані або в середині (цитоплазмі, ядрі) клітини.

Для кожного гормону в тканинах організму наявні специфічні *рецептори*, які можуть взаємодіяти лише з цим гормоном.

У структурі будь-якого рецептора є дві ділянки:

- 1) ділянка взаємодії з гормоном;
- 2) ділянка передачі гормонального сигналу.

Клітини, в яких є рецептори, називають терміном «*клітини-мішені*» для відповідного гормону.

Існують ендокринні захворювання, розвиток яких пов'язаний з наявністю або функціонуванням рецепторів. Наприклад, цукровий діабет 2-го типу.

*Гормони класифікують за хімічною будовою.* Виділяють чотири групи:

1) білково-пептидні гормони (вазопресин, окситоцин, глюкагон, інсулін, кальцитонін, фолікулостимулювальний гормони, соматотропін);

2) гормони – похідні амінокислот (адреналін, тироксин, мелатонін);

3) стероїдні гормони – похідні холестеролу (кортикостероїди, статеві гормони);

4) біорегулятори – похідні арахідонової кислоти (тканинні гормони – простагландини, простациклін, тромбоксани, лейкотрієни).

## **Регуляція секреції гормонів**

Концентрація гормонів в крові змінюється відповідно до потреб організму. Для забезпечення

фізіологічно нормальної концентрації гормонів існують механізми регуляції синтезу і секреції в межах ендокринної системи (механізми саморегуляції). Порушення цих регуляторних механізмів може призвести до гіпер- або гіпопродукції гормонів та розвитку важкої клінічної симптоматики. Прикладами можуть бути такі ендокринні захворювання, як цукровий діабет, гіпертиреоз, хвороба Іценко – Кушинга, акромегалія та інші.

Ендокринна система постійно контролює «інформацію» про концентрацію гормонів в крові та підтримує необхідний баланс.

Існує два механізми *регуляції секреції гормонів*, що функціонують за принципом зворотного зв'язку:

- 1) за принципом негативного зворотного зв'язку;
- 2) за принципом позитивного зворотного зв'язку.

### ***Принцип негативного зворотного зв'язку у регуляції секреції гормонів***

Ендокринна система має ієрархічну організацію («керівник-підлеглий»), яка забезпечує скоординовану регуляцію синтезу і секреції гормонів.

Керувальним та координувальним центром усієї ендокринної системи є гіпоталамус. Він аналізує сигнали з нервової системи та у відповідь виробляє ліберини (рилізинг-гормони) та статини. Зазначені гормони надходять в аденогіпофіз та впливають на секрецію відповідних тропних гормонів гіпофіза (тропінів). Ліберини стимулюють синтез тропних гормонів гіпофіза. Тропіни стимулюють роботу периферичних ендокринних залоз та підвищують секрецію специфічних гормонів у кров. За збільшення концентрації цих гормонів у крові включається принцип негативного зворотного зв'язку, а саме: гормони периферичних залоз інгібують утворення та секрецію ліберинів у гіпоталамусі та тропних гормонів у гіпофізі. Таким чином, поступово гальмується робота



периферичних ендокринних залоз і концентрація гормонів у крові знижується до фізіологічно нормальної.

Схема регуляції секреції гормонів щитоподібної залози  $T_3$  і  $T_4$  за механізмом зворотного зв'язку наведена на рисунку 8.1.

Петля негативного зворотного зв'язку формується за взаємодії гормонів трьох рівнів:

- тироліберину – **гіпоталамус**;
- тиреотропного гормону (ТТГ) – **гіпофіз**;
- тироксину ( $T_4$ ) та трийодтироніну ( $T_3$ ) –

**щитоподібна залоза.**

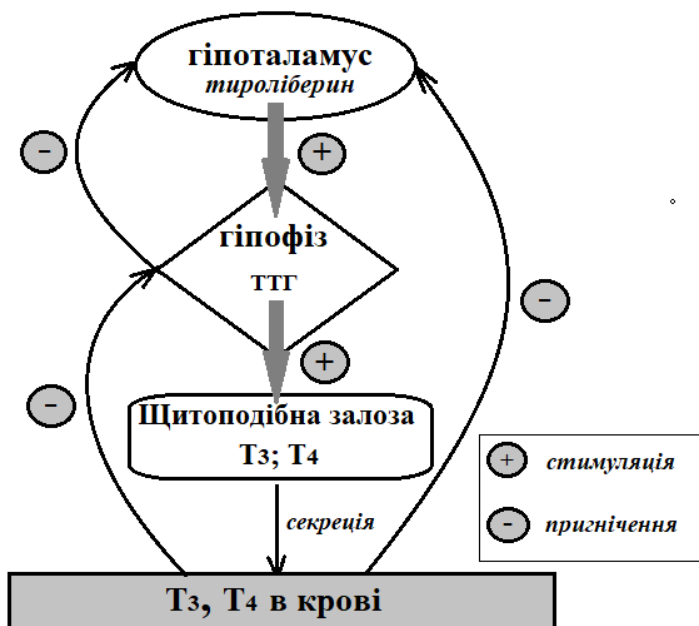


Рисунок 8.1 – Схема регуляції синтезу і секреції гормонів за принципом негативного зворотного зв'язку

У разі збільшення концентрації в крові гормони  $T_4$  і  $T_3$  пригнічують свій синтез гальмуванням секреції ТТГ (в гіпофізі) та тироліберину (в гіпоталамусі). За зниження концентрації  $T_3$  і  $T_4$  в крові це гальмування знімається і відбувається підвищення секреції ТТГ та тироліберину.

### **Принцип позитивного зворотного зв'язку в регуляції секреції гормонів**

Механізм регуляції секреції гормонів за цим принципом може бути реалізований як виключно за взаємодії гормонів різних ендокринних залоз, так і відбуватися за участі метаболітів (наприклад, глюкози).

На рисунку 8.2 зображена стимуляція секреції гонадоліберину під дією естрадіолу, який синтезується фолікулом.

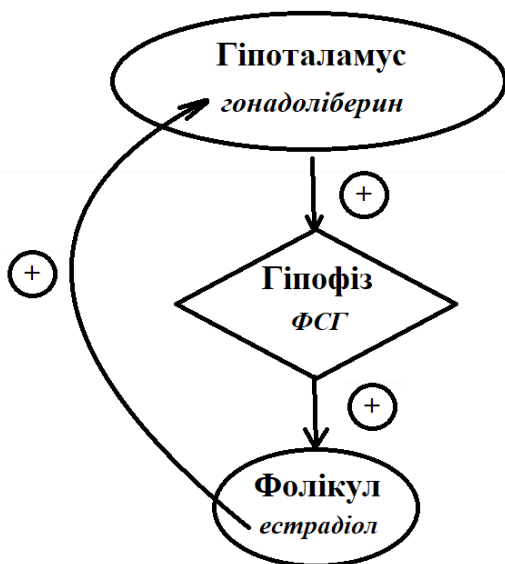


Рисунок 8.2 – Схема регуляції синтезу та секреції гормонів за принципом позитивного зворотного зв'язку

Гонадоліберин зі свого боку стимулює утворення фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у гіпофізі. ФСГ сприяє дозріванню домінуючого фолікула. Реалізація такої ендокринної взаємодії відбувається в першу фазу менструального циклу (фолікулярну).

У реалізації принципу позитивного зворотного зв'язку можуть брати участь деякі метаболіти, наприклад глюкоза (рис. 8.3). Концентрація глюкози в крові впливає на секрецію інсуліну в підшлунковій залозі. Збільшення вмісту глюкози в крові після приймання їжі стимулює синтез і секрецію інсуліну. Зі свого боку інсулін знижує концентрацію глюкози. Зниження концентрації глюкози призводить до пригнічення секреції інсуліну підшлунковою залозою.

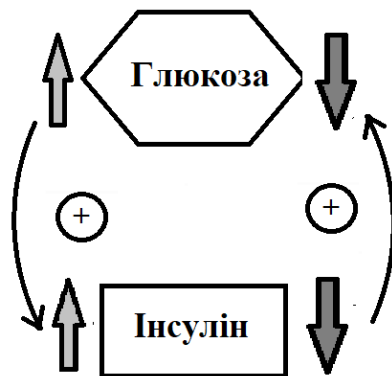


Рисунок 8.3 – Схема регуляції секреції інсуліну за принципом позитивного зворотного зв'язку

## 8.2 Молекулярно-клітинні механізми дії гормонів

Залежно від хімічної природи та властивостей гормони можуть діяти на клітини-мішені за одним із двох механізмів, а саме:

- 1) позаклітинним (мембранно-цитозольним);

2) внутрішньоклітинним (цитозольним).

### **Мембранно-цитозольний механізм дії**

За цим механізмом діють білково-пептидні гормони і похідні амінокислоти тирозин – катехоламіни (адреналін та норадреналін).

Для цих гормонів рецептори знаходяться на поверхні клітини. Після зв'язування гормону з рецептором в клітині відбувається синтез специфічних молекул, які називають вторинними посередниками (месенджерами). До вторинних посередників дії гормонів належать цАМФ та цГМФ (циклічні нуклеотиди), ІТФ (інозитолтрифосфат), ДАГ (діацилгліцерол), іони  $Ca^{2+}$ .

У таблиці 8.2 наведені приклади гормонів / біорегуляторів і месенджерів для них.

Таблиця 8.2 – Вторинні посередники дії гормонів

№ пор.	Вторинний посередник	Приклад біорегуляторів
1	цАМФ	Глюкагон, ТТГ, тироліберин, вазопресин та інші
2	цГМФ	Ацетилхолін, серотонін, брадикінін
3	ІТФ, ДАГ, $Ca^{2+}$	Гастрин, ангіотензин II, паратгормон, лейкотрієни

### *цАМФ як вторинний посередник дії гормонів*

Схема на рисунку 8.4 ілюструє механізм дії гормону за участі цАМФ (аденілатциклазна система). Гормон (Г) зв'язується з рецептором (Р), який знаходиться на поверхні плазматичної мембрани. Далі через спеціальний білок-трансдуктор (Gs-білок) відбувається активація ферменту аденілатциклази (АДЦ). У цитозолі аденілатциклаза

синтезує цАМФ із АТФ. Синтезована цАМФ активує протеїнкіназу А (ПКА). Для цього потрібно чотири молекули цАМФ. В активованому стані ПКА фосфорилує білки-ферменти, що призводить до зміни їх активності та розвитку певної біологічної відповіді. Наприклад, за дії адреналіну через аденілатциклазну систему стимулюється розщеплення глікогену в печінці та спостерігається стрімке зростання концентрації глюкози в крові.

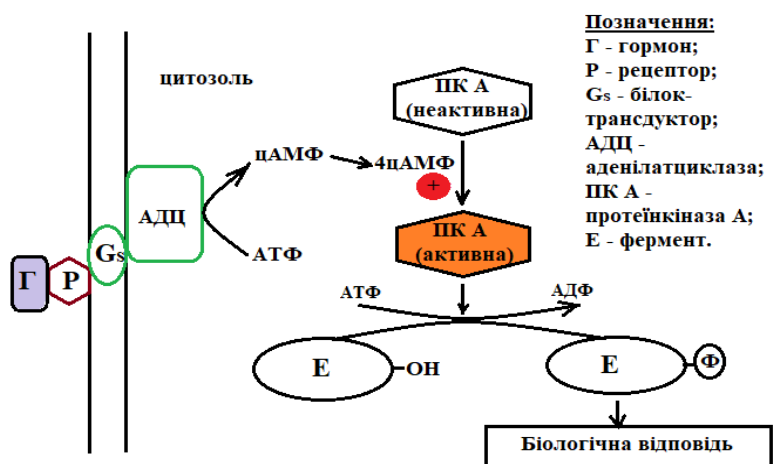


Рисунок 8.4 – Схема реалізації дії цАМФ як вторинного посередника

*ІТФ, ДАГ, Ca<sup>2+</sup> як вторинні посередники*

Схема на рисунку 8.5 ілюструє механізм дії гормонів через вторинні посередники ІТФ, ДАГ, Ca<sup>2+</sup>. Після зв'язування гормону з рецептором на поверхні клітини через Gq-білок активується фосфоліпаза С. Цей фермент розщеплює фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат (ФІ-4,5-ДФ) на інозитолтрифосфат (ІТФ) та діацилгліцерол (ДАГ). ІТФ

стимулює вихід кальцію з ендоплазматичного ретикулума (ЕПР). Кальцій зв'язується з білком кальмодуліном. Комплекс Кальцій-кальмодулін активує Са-кальмодулін залежну протеїнкіназу (ПК), яка фосфорилує білки-ферменти. Зміна активності ферментів призводить до певної клітинної відповіді. Інший вторинний посередник ДАГ активує протеїнкіназу С (ПК С). ПК С також фосфорилує білки-ферменти та сприяє розвитку клітинної відповіді.

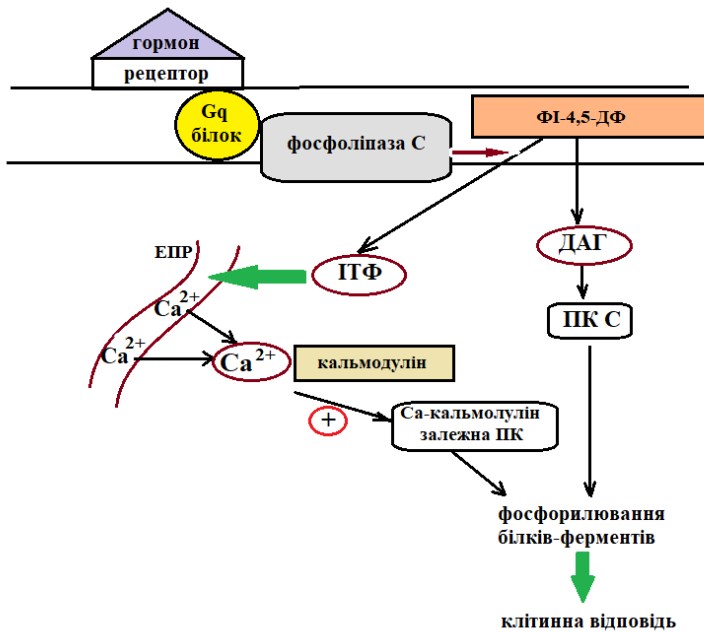


Рисунок 8.5 – Схема реалізації дії ІТФ, ДАГ та іонів  $Ca^{2+}$  як вторинних посередників:

ФІ-4,5-ДФ – фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат;  
 ІТФ – інозитолтрифосфат; ДАГ – діацилгліцерол;  
 ПК С – протеїнкіназа С; ПК – протеїнкіназа

### Цитозольний механізм дії

Схема на рисунку 8.6 ілюструє механізм дії стероїдних та тиреоїдних гормонів.

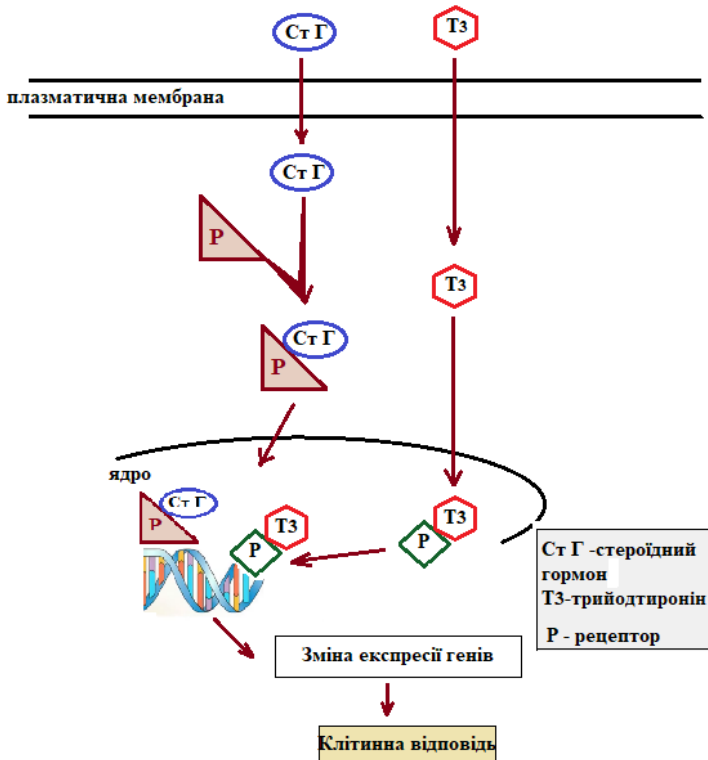


Рисунок 8.6 – Схема цитозольного механізму дії гормонів

За цим механізмом діють гормони, які здатні проходити скрізь плазматичну мембрану клітини. Стероїдні гормони зв'язуються з рецепторами в цитозолі. Для тиреоїдних гормонів (Т3 є активним гормоном) у клітинах наявні ядерні рецептори. Після транспортування

гормону в клітину й утворення гормонорецепторного комплексу відбувається його зв'язування зі спеціальними сайтами молекули ДНК. Після цього змінюється експресія генів, відбувається синтез білків, які відповідають за певну клітинну відповідь.

Наприклад, за дії альдостерону (основний мінералокортикоїд) відбувається підсилення синтезу спеціальних мембранних транспортних білків для  $\text{Na}^+$ , що зі свого боку стимулює реабсорбцію  $\text{Na}^+$  в нирках.

Розвиток метаболічних ефектів гормонів, для яких характерний внутрішньоклітинний механізм дії, відбувається і припиняється повільно. Для реалізації гормональної дії потрібно значно більшого часу, ніж за мембранно-цитозольного механізму.

## Гормони гіпоталамуса та гіпофіза

### *Гіпоталамічні гормони*

Гіпоталамус відповідає за координацію роботи всієї ендокринної системи. Він трансформує інформацію з нервової системи та регулює секрецію і синтез гормонів аденогіпофіза, які впливають на роботу периферичних ендокринних залоз. Таким чином, гіпоталамус забезпечує скоординовану взаємодію нервової та ендокринної систем.

Гіпоталамусом секретуються ліберини та статини.

1 Ліберини – стимулюють синтез і секрецію гіпофізарних гормонів.

2 Статини – гальмують синтез і секрецію гормонів гіпофіза.

*Ліберини:*

1) *кортиколіберин* – це пептид, який викликає підсилення синтезу і секреції:

– адренотрихотропного гормону (АКТГ);



- $\beta$ -ендорфіну;
- ліпотропного гормону;
- меланоцитстимулювального гормону;

2) *тироліберин* – пептидний гормон, який стимулює секрецію тиреотропного гормону (ТТГ). Він також регулює вивільнення пролактину, вазопресину, гормону росту (СТГ), кортикотропіну, соматостатину;

3) *гонадоліберин* – це пептидний гормон, який стимулює секрецію в кров гонадотропінів – лютеїнізувального і фолікулостимулювального гормонів (в більшій мірі впливає на секрецію першого). Цей гормон має важливе значення в регуляції репродуктивної функції чоловіків (стимулює сперматогенез) і жінок (сприяє дозріванню фолікулів та індукує овуляцію);

4) *соматоліберин* – пептидний гормон, який стимулює секрецію соматотропного гормону (СТГ, гормон росту);

5) *пролактоліберин* – стимулює секрецію пролактину;

б) *меланоліберин* пептидний гормон, який стимулює синтез і секрецію меланоцитстимулювального гормону.

#### *Статини:*

1) *соматостатин* – пептидний гормон, який гальмує синтез і секрецію значної кількості інших. Була доведена наявність цього гормону в периферичних тканинах. Гіпоталамічний соматостатин гальмує секрецію гормону росту (СТГ), тиротропіну і кортикотропіну в передній частині гіпофіза. Соматостатин, який синтезується в тканинах, гальмує секрецію інсуліну і глюкагону в підшлунковій залозі, секрецію гастрину і секретину в ШКТ, секрецію соляної кислоти і пепсину шлунком, пригнічує моторику кишківника тощо;

2) *пролактостатин* – гормон, який гальмує секрецію пролактину;

3) *меланостатин* – це пептидний гормон, який знижує синтез і секрецію меланотропіну.

## ***Гормони гіпофіза***

### ***Гормони передньої частки гіпофіза (аденогіпофіза)***

*Соматотропний гормон (СТГ, соматотропін, гормон росту)* – це пептидний гормон, який утворюється в соматотропних клітинах аденогіпофіза. Синтез і секреція гормону регулюється соматоліберином (стимулює секрецію СТГ) і соматостатином (гальмує секрецію СТГ).

Гормон росту переважно виробляється вночі. Найбільший пік концентрації СТГ спостерігається одразу після засинання (існує добре відоме прислів'я: «Хто не спить, той не росте»).

Секреція соматотропіну поступово знижується з віком: максимальна – в підлітків у період інтенсивного росту, та мінімальна – в осіб похилого віку. Соматотропін бере участь у регуляції метаболічних процесів в організмі людини.

#### *Вплив на обмін білків*

СТГ має потужну анаболічну дію – підсилює синтез білка і гальмує його розпад. Це відбувається за рахунок:

- 1) стимуляції транспортування амінокислот у м'язи;
- 2) активації синтезу ДНК, РНК і білка в клітинах.

Анаболічна дія СТГ реалізується за наявності інсуліну. За зниження концентрації інсуліну анаболічні ефекти соматотропіну істотно гальмуються.

#### *Вплив на обмін вуглеводів*

СТГ підвищує концентрацію глюкози в крові за допомогою:

1) зниження використання глюкози периферичними тканинами;

2) активації глюконеогенезу в печінці.

#### *Вплив на обмін ліпідів*

Соматотропін прискорює ліполіз і гальмує процес відкладання ліпідів (ТАГ) в адипоцитах. У результаті такої дії в крові підвищується концентрація вільних жирних кислот (ВЖК) і підсилюється їх окиснення в печінці.

#### *Вплив на мінеральний обмін*

СТГ сприяє позитивному балансу таких мінералів, як кальцій, магній, фосфати; він викликає затримку Na, K, Cl.

#### ***Пролактин*** (лактогенний гормон)

Секреція цього пептидного гормону гальмується дофаміном, підсилюється естрогенами і тироліберинном. Під час вагітності рівень естрогенів зростає, в III триместрі стає достатнім для стимуляції секреції пролактину. Висока концентрація пролактину необхідна для підготовки молочних залоз жінки до лактації.

Пролактин бере участь в ініціації і підтримці лактації, гальмує овуляцію, знижує секрецію естрогенів фолікулами яєчників та секрецію прогестерону.

У чоловіків пролактин знижує секрецію тестостерону та пригнічує дозрівання сперматозоїдів.

Крім того, відомо, що він впливає на водно-сольовий баланс в організмі та має анаболічну дію.

*Хоріонічний соматомаотропін* (плацентарний лактоген). Цей пептидний гормон продукується плацентою під час вагітності. Його дія поєднує ефекти соматотропіну та пролактину. Відомо, що лактогенна активність цього гормону навіть вища, ніж гіпофізарного пролактину.

#### *Тиреотропний гормон (ТТГ, тиреотропін)*

ТТГ – це глікопротеїн, який синтезується тиреотропними клітинами аденогіпофіза.

Тироліберин (гормон гіпоталамуса) стимулює синтез і секрецію тиреотропіну. Гормони щитоподібної залози ( $T_3$  і  $T_4$ ) регулюють секрецію ТТГ за механізмом негативного зворотного зв'язку, який описаний вище. Дія цього гормону в клітинах-мішенях щитоподібної залози реалізується через цАМФ. ТТГ стимулює всі стадії синтезу  $T_3$  і  $T_4$ .

У периферичних тканинах ТТГ підвищує чутливість рецепторів до тиреоїдних гормонів і, таким чином, «готує» тканини до дії  $T_3$  і  $T_4$ .

Підвищення концентрацій ТТГ призводить до збільшення розмірів і маси щитоподібної залози, тобто викликає функціональну гіпертрофію.

У клітинах аденогіпофіза синтезуються *гонадотропіни*: лютеїнізувальний гормон та фолікулостимулювальний гормон.

*Лютеїнізувальний гормон (лютропін, ЛГ)* – це глікопротеїн, продукція цього гормону стимулюється гонадоліберином. ЛГ регулює утворення статевих гормонів та гаметогенез. Вторинним посередником для лютропіну є цАМФ.

ЛГ бере участь у регуляції менструального циклу. У середині менструального циклу під дією естрадіолу збільшується продукція лютропіну, який індукує овуляцію у жінок. ЛГ також необхідний для підтримки синтезу прогестерону жовтим тілом. У чоловіків цей гормон підвищує продукцію тестостерону, який бере участь у стимуляції сперматогенезу.

*Фолікулостимулювальний гормон (ФСГ)* – це глікопротеїн, який у жінок виробляється в першій фазі менструального циклу та стимулює розвиток фолікулів до моменту овуляції. Цей процес поступово призводить до підсилення секреції естрогенів, які в подальшому стимулюють синтез ЛГ (як було зазначено вище).

ФСГ у чоловіків регулює розвиток сім'яних каналців, підсилює сперматогенез і секрецію андрогенів.

Регуляція синтезу і секреції ФСГ відбувається під дією гормону гіпоталамуса – фолліберину. Також секреція ФСГ залежить від концентрації андрогенів і естрогенів у крові (реалізується принцип негативного зворотного зв'язку).

*Хоріонічний гонадотропін* – це гонадотропін плаценти. Він має активність двох гонадотропінів – ЛГ та ФСГ. Лютеїнізувальна активність цього гормону переважає і є вищою від активності лютропину гіпофіза.

Цей гонадотропін відсутній у невагітних жінок. Він може синтезуватися в злоякісних пухлинах.

Хоріонічний гонадотропін:

- 1) регулює функціонування жовтого тіла в період вагітності;
- 2) стимулює секрецію прогестерону жовтим тілом;
- 3) стимулює синтез естрогенів у яєчниках;
- 4) підвищує секрецію глюкокортикоїдів – гормонів стресу (механізм адаптації вагітних до стресу);
- 5) підтримує функціонування плаценти.

Препарати, які містять хоріонічний гонадотропін використовують у медицині за гіпофункції статевих залоз у чоловіків і жінок, які пов'язані з порушенням функціонування гіпоталамуса і гіпофіза.

Цей гормон належить до онкомаркерів. Його визначення в сироватці крові використовують для діагностики хоріокарціномії (наявний у 100 % випадків), ембріональної карціномії (60 %), злоякісних пухлинах товстого і прямого кишківника.

*АКТГ* (*адренокортикотропний гормон, кортикотропін*) – гіпофізарний гормон, синтез та секреція якого контролюється кортиколіберином (гормон гіпоталамуса).

Кортикотропін підвищує продукцію гормонів кори надниркових залоз – глюкокортикоїдів (кортизолу, кортизону, кортикостерону). Кортикотропін також помірно стимулює секрецію мінералокортикоїдів і катехоламінів, але цей ефект не є основним.

Основна дія АКТГ на кору надниркових залоз пов'язана зі стимуляцією секреції кортизолу, а саме:

- 1) підвищення в корі надниркових залоз кількості вільного холестеролу для подальшого синтезу гормонів;
- 2) транспортування холестеролу в мітохондрії;
- 3) перетворення холестеролу в прегненолон.

Дія кортикотропіну на периферичні тканини полягає в такому:

1 Підвищує чутливість тканини до дії глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів.

2 Стимулює ліполіз у жировій тканині через дію на аденілатциклазу адипоцитів.

*Ліпотропін ( $\beta$ - та  $\gamma$ -)* – пептидні гормони гіпофіза.

Вони підсилюють розщеплення триацилгліцеролів (ТАГ), зменшують їх синтез та депонування в адипоцитах.

*Меланоцитстимулювальний гормон (меланотропін, МСГ)* – група пептидних гормонів гіпофіза. Виділяють три типи МСГ ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -).

$\gamma$ -МСГ підсилює синтез меланоцитами меланіну – чорного пігменту, що сприяє підвищенню стійкості шкіри до УФ-променів.

$\alpha$ - і  $\beta$ -МСГ стимулюють ліполіз у жировій тканині.  $\alpha$ -МСГ також бере участь у терморегуляції.

*Опіоїдні пептиди*

Це група природних пептидів (енкефалінів та ендорфінів), які за фізіологічними ефектами подібні до опіатів (морфін, кодеїн та інші). Вони діють як нейромедіатори.

Вони мають знеболювальну та антистресову дію, знижують апетит, гальмують секреторну активність та перистальтику ШКТ, забезпечують мотивацію задоволення.

Наприклад, мет-енкефалін утворюється лише в жінок у період найбільшого задоволення (в процесі шопінгу, сексу, поїдання шоколаду) та має анальгезивний ефект.

### ***Гормони задньої частки гіпофіза (нейрогіпофіза)***

Нейрогіпофізарні гормони – це вазопресин і окситоцин. Вони утворюються в гіпоталамусі, транспортуються в нейрогіпофіз, із якого секретується в кров.

*Вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ)* – це пептидний гормон, який має такі фізіологічні ефекти:

- бере участь у регуляції водного балансу в організмі (антидіуретична дія);
- забезпечує підтримку артеріального тиску (сильна вазоконстрикторна дія).

Основна антидіуретична дія АДГ реалізується впливом на клітини дистальних каналців і збірних трубочок. Через цАМФ він стимулює збільшення кількості каналів для води в мембранах нирок. У результаті відбувається пасивна реабсорбція  $H_2O$ .

Стимулом для секреції АДГ є підвищення осмолярності позаклітинної рідини. Регуляція секреції АДГ пов'язана з функціонуванням ренін-ангіотензинової системи. Поряд з цим секреція АДГ підвищується під дією простагландину  $E_2$ , нікотину, барбітуратів тощо. Інгібіторами секреції АДГ є передсердний натрійуретичний гормон, алкоголь тощо.

Унаслідок порушення секреції або дії АДГ розвивається *нецукровий діабет*, який характеризується виділенням великої кількості розведеної сечі.

*Окситоцин* – утворюється в передніх ядрах гіпоталамуса та транспортується в нейрогіпофіз за участі специфічного білка нейрофізину. Функції цього пептидного гормону пов'язані з пологами та лактацією. Окситоцин стимулює скорочення міометрію матки та міоепітеліальних клітин молочної залози. Також він стимулює секрецію пролактину. Окситоцин впливає на психоемоційну сферу людини. Його називають гормоном любові та довіри.

### **8.3 Дослідження гормональної регуляції метаболізму та клітинних функцій гормонів щитоподібної залози і катехоламінів. Біохімічні ефекти ейкозаноїдів. Дослідження біохімічних ефектів стероїдних гормонів. Дослідження гормональної регуляції гомеостазу кальцію та фосфору в організмі**

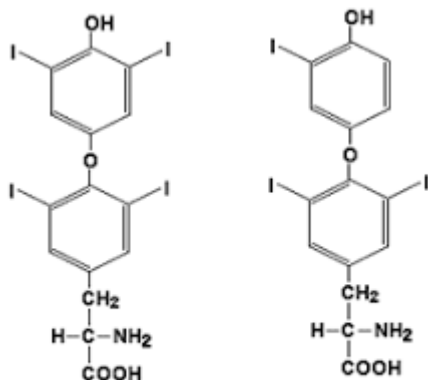
#### ***Гормони щитоподібної залози***

У клітинах щитоподібної залози відбувається синтез таких гормонів:

- 1) *тиреоїдних гормонів* ( $T_4$  – тироксин,  $T_3$  – трийодтиронін);
- 2) *кальцитоніну*.

Тиреоїдні гормони синтезуються з амінокислоти тирозину (Тир). Їх структурні формули:





**Тироксин    Трийодтиронін**

Відомо, що  $T_3$  є активною формою, яка секретується залозою та утворюється з  $T_4$  в тканинах.

*Синтез тиреоїдних гормонів*

Для синтезу тиреоїдних гормонів потрібен йод. Він всмоктується в шлунку і кишківнику у формі йодиду ( $I^-$ ). Клітини щитоподібної залози захоплюють йод із плазми крові і концентрують його. Далі під дією тиреоїдної пероксидази (ТПО) йод з іонної форми переводиться у реакційно здатну форму ( $I^0$ ). Цей йод використовується для йодування залишків тирозину у складі основного білка щитоподібної залози – тиреоглобуліну. В результаті у складі тиреоглобуліну утворюються монойодтирозин (МІТ) та дийодтирозин (ДІТ).

На наступному етапі відбувається конденсація МІТ та ДІТ з утворенням  $T_3$  і  $T_4$  у складі колоїдного білка.  $T_4$  синтезується за конденсації двох залишків ДІТ,  $T_3$  – МІТ і ДІТ.

Стимуляції секреції тиреоїдних гормонів відбувається під дією ТТГ. Після секреції в кров переважна кількість  $T_3$  та  $T_4$  транспортується спеціальним білком – тироксиназв'язувальним глобуліном. У зв'язаному вигляді ці гормони є неактивними.

Лише 0,02 %  $T_4$  і 0,3 %  $T_3$  залишаються вільними, які є активними фракціями тиреоїдних гормонів. У клітинах-мішенях  $T_4$  повністю перетворюється на  $T_3$ , який зв'язується з рецепторами в ядрі клітин та викликає специфічну біологічну відповідь. Рецептори до  $T_3$  наявні практично в усіх клітинах організму.

*Біохімічні ефекти тиреоїдних гормонів у клітинах організму:*

- ✓ Стимулюють поглинання амінокислот, глюкози, калію і виведення натрію, кальцію, фосфору.
- ✓ Стимулюють синтез білка.
- ✓ Підсилюють аеробне окиснення.
- ✓ Прискорюють окиснення глюкози.
- ✓ Стимулюють розпад глікогену до вільної глюкози та сприяють підвищенню концентрації глюкози в крові.
- ✓ Стимулюють ліполіз та окиснення жирних кислот.
- ✓ Гальмують синтез холестеролу.
- ✓ Стимулюють синтез міозину в міокарді.
- ✓ Активують синтез пуринових і піримідинових нуклеотидів, ДНК і РНК.
- ✓ Активують синтез кортикостероїдів.
- ✓ Гальмують синтез катехоламінів, ТТГ і тироліберину.
- ✓ Підвищують добову потребу в більшості вітамінів.

*Механізм дії тиреоїдних гормонів*

За фізико-хімічними властивостями ці гормони є ліпофільними, тому здатні проходити скрізь плазматичну мембрану. Саме тому цей механізм має назву внутрішньоклітинний або цитозольний. Схеми цитозольного механізму дії була розглянута вище.

Необхідно підкреслити, що рецептори для тиреоїдних гормонів (насамперед  $T_3$ ) містяться в ядрі клітин-мішеней.

#### *Порушення секреції тиреоїдних гормонів*

*Гіпертиреоз* (тиреотоксикоз) – підвищення утворення тиреоїдних гормонів. Існує значна кількість випадків цієї патології, більша частина з яких пов'язана з хворобою фон Базедова (синоніми: хвороба Грейса, хвороба Паррі, хвороба Флаяні). За цієї хвороби спостерігається надмірна неконтрольована продукція  $T_3$  і  $T_4$ .

У разі гіперпродукції тиреоїдних гормонів підсилюється катаболізм білків. За довготривалого тиреотоксикозу може порушуватися білкова основа кісток, що супроводжується їх демінералізацією.

У печінці та інших тканинах зменшення вмісту глікогену, що може призводити до розвитку жирової інфільтрації печінки.

За тиреотоксикозу можуть спостерігатися помірна гіперглікемія і глюкозурія, в крові знижується концентрація альбумінів та холестеролу, зростає концентрація вільних жирних кислот.

*Гіпотиреоз* виникає внаслідок гіпофункції щитоподібної залози, яка призводить до дефіциту  $T_3$  і  $T_4$ .

За гіпотиреозу спостерігається:

– знижується синтез і розщеплення білків, жирів і вуглеводів;

– в сироватці крові зменшується вміст альбумінів;

– спостерігається гіперхолестеринемія;

– в сироватці крові збільшується вміст триацилгліцеролів та фосфоліпідів;

– концентрація глюкози в крові може бути нормальною або зниженою.

*Ендемічний зоб* трапляється в місцевостях із дефіцитом йоду у воді і продуктах харчування (менше ніж

100 мкг/добу). Концентрація  $T_3$  і  $T_4$  у крові в разі кретинізму та мікседему завжди знижена.

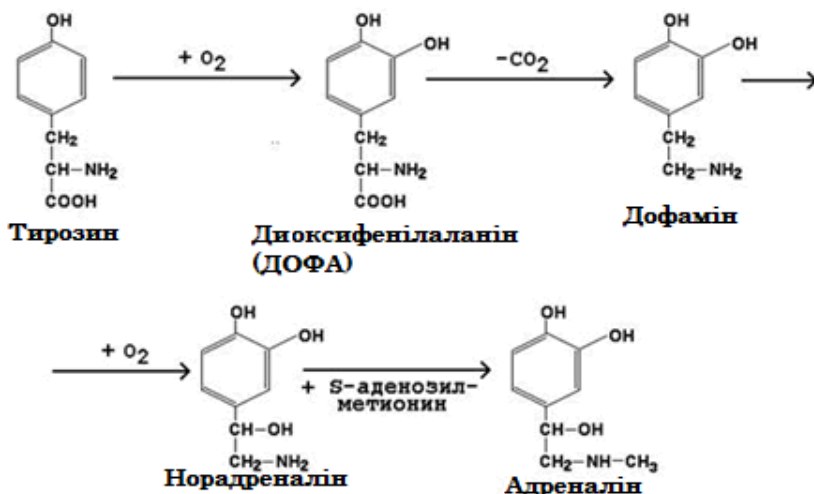
Дефіцит йоду в дитини викликає розвиток *кретинізму* – незворотне порушення фізичного і психічного розвитку. У дорослих такий стан може призвести до розвитку *мікседеми*, що супроводжується переважанням реакцій гальмування, апатії, зниженням інтелекту.

### Гормони надниркових залоз

#### Гормони мозкового шару надниркових залоз

У мозковому шарі надниркових залоз синтезуються катехоламіни (адреналін та норадреналін).

Адреналін (епінефрин) – гормон стресу (за стресу концентрація його в крові зростає в 4–5 разів). Норадреналін (норепінефрин) має властивості нейромедіатору. Ці гормони синтезуються з амінокислоти тирозину. Послідовність реакцій перетворення тирозину на катехоламіни має такий вигляд:



У клітинах-мішенях катехоламіни діють через два головних класи рецепторів: *альфа-адренергічні і бета-адренергічні рецептори*.

### **Біохімічні ефекти адреналіну**

Адреналін – це гормон, який регулює метаболізм вуглеводів та ліпідів.

*Вплив адреналіну на обмін вуглеводів.* Адреналін підвищує концентрацію глюкози в крові. Це досягається за рахунок стимуляції розщеплення глікогену (глікогенолізу) в печінці до вільної глюкози. Гіперглікемічний ефект важливий для забезпечення інших тканин паливом в умовах стресу.

*Вплив адреналіну на обмін ліпідів.* Адреналін стимулює ліполізу в жировій тканині. У результаті в крові підвищується вміст вільних жирних кислот, що є додатковим джерелом метаболічної енергії.

Таким чином, метаболічний ефект адреналіну спрямований на забезпечення організму енергією в умовах стресу.

Для інактивації катехоламінів в організмі є два ферменти: моноамінооксидаза (МАО) та катехол-О-метилтрансфераза. Збільшення продукції катехоламінів спостерігається за феохромоцитому. Феохромоцитомі – це доброякісні пухлини мозкового шару надниркових залоз, які секретують адреналін і норадреналін у високих концентраціях. За феохромоцитомі спостерігаються гіперглікемія і глюкозурія.

### *Механізм дії адреналіну*

Адреналін має мембранно-цитозольного механізм дії. У разі дії цього гормону на рецептори відбувається активація аденілатциклази. У результаті синтезується цАМФ – вторинний посередник, який запускає каскад метаболічних змін (механізм дії цАМФ як вторинного посередника розглянутий вище).

### ***Стероїдні гормони***

Стероїдні гормони – це ліпофільні сполуки, які синтезуються з холестеролу. За сучасною номенклатурою виділяють три групи цих гормонів:

1-ша – C21-стероїди (група прегнану) – кортикостероїди (глюкокортикоїди та мінералокортикоїди) та прогестини.

2-га – C19-стероїди (група андростану) – андрогени.

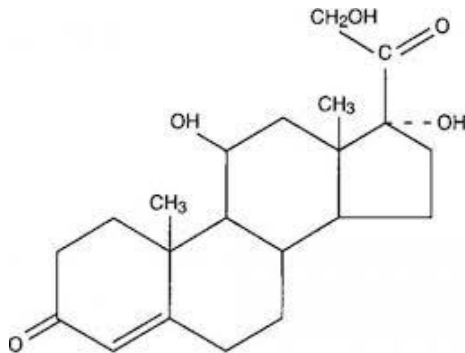
3-тя – C18-стероїди (група естрану) – естрогени.

### *Гормони кори надниркових залоз*

Кортикостероїди (глюкокортикоїди та мінералокортикоїди) синтезуються в корі надниркових залоз. У крові вони переважно транспортуються білком брати участь у транспортуванні мінералокортикоїдів. Активною формою цих гормонів у крові є гормони, які не зв'язані з білками.

### *Глюкокортикоїди*

Найбільш активними глюкокортикоїдами є кортизол (гідрокортизон) і кортикостерон.



Кортизол

Глюкокортикоїди можуть мати як анаболічну (у печінці), так і катаболічну (у позапечінкових тканинах) дію. Вони беруть участь у регуляції обміну вуглеводів, білків, мають протизапальну дію. Глюкокортикоїди також мають незначну мінералокортикоїдну активність.

#### *Участь в обміні вуглеводів*

Глюкокортикоїди – це гормони, які збільшують концентрацію глюкози в крові. Гіперглікемічний ефект забезпечується за рахунок того, що гормони:

- 1) активують глюконеогенез;
- 2) гальмують поглинання й утилізацію глюкози в позапечінкових тканинах.

У печінці глюкокортикоїди мають анаболічну дію. Вони стимулюють синтез глюкози (глюконеогенез) та глікогену (глікогенез).

#### *Участь в обміні ліпідів*

Глюкокортикоїди підвищують розщеплення ТАГ в жировій тканині (ліполіз). У результаті в крові зростає концентрація вільних жирних кислот, які використовуються як джерела енергії.

#### *Участь в обміні білків*

У печінці глюкокортикоїди стимулюють синтез білків і нуклеїнових кислот. У позапечінкових тканинах (м'язи, лімфоїдна, жирова, сполучна тканини) вони підсилюють розщеплення білків. Катаболізм білків у позапечінкових тканинах є джерелом амінокислот для глюконеогенезу.

Глюкокортикоїди мають такі фізіологічні ефекти:

- 1) у високих (лікувальних) дозах вони гальмують імунологічну реакцію організму;
- 2) вони здатні гальмувати запальні процеси.

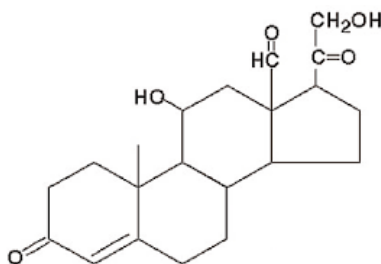
Збільшення синтезу і секреції глюкокортикоїдів спостерігається за хвороби (синдрому) Іценко – Кушинга.

Основні прояви:

- 1) гіперглікемія;
- 2) глюкозурія;
- 3) ожиріння з переважним відкладанням ліпідів у верхній частині тулуба, животі та обличчі;
- 4) затримка  $\text{Na}^+$  і важка гіпертензія.

### *Мінералокортикоїди*

Ці гормони беруть участь у регуляції водно-сольового обміну. Найбільш активним мінералокортикоїдом, який наявний у крові, є альдостерон. Альдостерон регулює баланс  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  і води в організмі. Клітинами-мішенями для альдостерону є клітини епітелію дистальних каналців нирок. Він підсилює реабсорбцію  $\text{Na}^+$  та екскрецію  $\text{K}^+$  у сечу. Відбувається затримка  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  (яка утримується  $\text{Na}^+$ ),  $\text{Cl}^-$  в організмі і втрата із сечею  $\text{K}^+$ .



Альдостерон

Основним регулятором продукції альдостерону є ренін-ангіотензинова система. Ренін-ангіотензин-альдостероновий механізм забезпечує регуляцію кров'яного тиску і електролітного обміну.



Підвищення продукції мінералокортикоїдів спостерігається за *хвороби Конна* (гіперальдостеронізму). Основні симптоми цієї хвороби: гіпернатріємія, набряки, гіпертензія, підвищена збудливість міокарда.

Зниження секреції глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів спостерігається за *хвороби Аддісона* (бронзова хвороба). При цьому захворюванні пошкоджено більше ніж 90 % клітин кори надниркових залоз, які продукують кортикостероїди. За хвороби Аддісона розвиваються: гіпоглікемія, зниження стійкості до стресу, анорексія, слабкість, гіпотензія, гіпонатріємія, гіперкаліємія тощо.

### ***Гормони статевих залоз***

Гормони статевих залоз – це також стероїдні гормони, до яких належать:

- андрогени (C<sub>19</sub>-стероїди): основний андроген – тестостерон;
- естрогени (C<sub>18</sub>-стероїди): найбільш активним естрогеном є 17-β-естрадіол;
- прогестини (C<sub>21</sub>-стероїди): основним є прогестерон.

Синтез зазначених гормонів відбувається з холестеролу. Після секреції в кров 97–99 % статевих гормонів зв'язуються з відповідними транспортними білками та є неактивними.

*Основні біохімічні і фізіологічні ефекти андрогенів:*

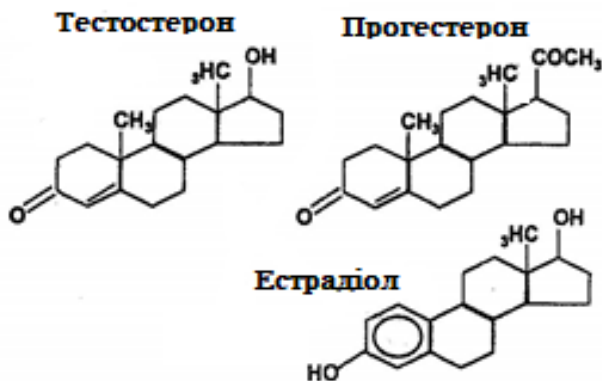
- 1) відповідають за розвиток та контроль вторинних статевих ознак та сперматогенез;
- 2) стимулюють додаткові статеві залози (передміхурова залоза, сім'яні міхурці);
- 3) мають потужну анаболічну дію – стимулюють синтез білка в печінці, нирках і м'язах; сприяють розвитку позитивного азотистого балансу тає;
- 4) визначають статеву поведінку та інстинкти.

## Основні біохімічні та фізіологічні ефекти естрогенів і прогестинів

*Естрогени* впливають на розвиток і функціонування статеві системи жінок, а саме:

- 1) відповідають за розвиток яйцеводів і матки;
- 2) підсилюють скорочувальну функцію матки;
- 3) активують синтез білка і нуклеопротейнів у міометрії;
- 4) мають анаболічний вплив у статевих органах у період вагітності;
- 5) сприяють формуванню статевої поведінки та інстинктів.

Хімічна структура деяких статевих гормонів подана на рисунку:



*Прогестерон* (основний прогестин) – це гормон, який синтезується жовтим тілом, плацентою та в корі надниркових залоз. Після овуляції, коли формується жовте тіло, утворюється найбільша кількість цього гормону. Прогестерон відповідає за підготовку до вагітності і її збереження до пологів, а саме:

- 1) готує ендометрій матки до імплантації заплідненої яйцеклітини;

2) в молочних залозах разом з естрагенами відповідає за розвиток залозистої тканини;

3) розслаблює мускулатуру матки і яйцеводів (переважно за рахунок активації ферменту, який інактивують окситоцин).

Прогестини також мають антиандрогенну активність, а саме:

1) пригнічують утворення андрогенів;

2) стимулюють синтез транспортного білка, який зв'язує андрогени у крові і, таким чином, знижує їх активність.

Прогестерон також відповідає за батьківські інстинкти і турботу про близьких.

Зниження концентрації прогестерону в крові призводить до переривання вагітності.

## **Гормони, які регулюють обмін кальцію і фосфатів**

До гомонів, які забезпечують регуляцію обміну кальцію та фосфатів в організмі людини, – це *кальцитріол* (активна форма вітаміну Д<sub>3</sub>), *паратгормон* та *кальцитонін*. Тканини-мішені для дії цих гормонів – кісткова тканина, нирки та тонкий кишківник.

**Паратгормон** (паратиреоїдний гормон – ПТГ) синтезується та секретується паращитоподібними залозами у відповідь на зниження концентрації кальцію в крові. Після надходження в кров ПТГ бере участь у підтриманні сталості концентрації кальцію і фосфору, діючи на *кістки, нирки і кишківник*. Дія паратгормону на ці тканини-мішені призводить до *підвищення в крові концентрації кальцію і зниження вмісту фосфатів*.

Цей загальний ефект ПТГ реалізується за рахунок таких тканинних ефектів:

1) у кістках він підвищує резорбцію кісток, що призводить до виходу  $\text{Ca}^{2+}$  і фосфатів у кров;

2) у нирках підвищує реабсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  та екскрецію фосфатів, стимулює синтез активної форми вітаміну  $\text{D}_3$  – кальцитріолу;

3) у кишківнику підсилює всмоктування  $\text{Ca}^{2+}$  опосередковано через активацію синтезу кальцитріолу (який безпосередньо збільшує адсорбцію кальцію в тонкому кишківнику).

*Гіпопаратиреоз* (дефіцит ПТГ) супроводжується зниженням концентрації кальцію і підвищенням концентрації фосфатів у крові.

*Гіперпаратиреоз* супроводжується гіперкальціємією, гіпофосфатемією, можлива резорбція кісток (вторинний остеопороз) та ураження нирок.

**Кальцитріол** ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) – це активна форма вітаміну  $\text{D}_3$ , яка має гомональні ефекти. Він утворюється послідовно в печінці і нирках (рис. 8.7).

Органи-мішені кальцитріолу – це тонкий кишківник, нирки і кістки. Дія гормону спрямована на підвищення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  і фосфатів у крові дією на зазначені органи, а саме:

1) в кишківнику підвищує всмоктування кальцію і фосфатів, зокрема, через активацію синтезу  $\text{Ca}$ -зв'язувальних білків ентероцитів, які забезпечують усмоктування кальцію. Така дія кальцитріолу на кишківник сприяє мінералізації кісткової тканини;

2) в кістках стимулює синтез білків, які активують дію остеокластів (клітин, які забезпечують резорбцію кісткової тканини);

3) в нирках активують синтез білків, які відповідають за реабсорбцію кальцію і фосфатів.

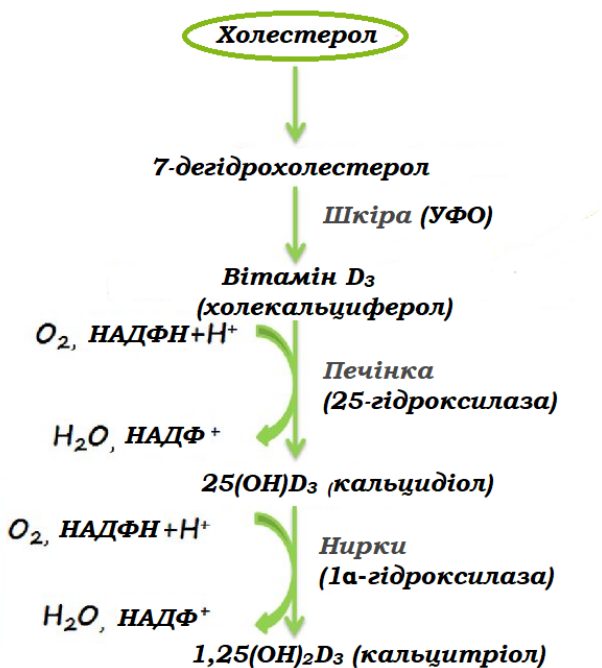


Рисунок 8.7 – Послідовність процесів утворення активної форми вітаміну D<sub>3</sub> (кальцитріолу)

**Кальцитонін** (КТ) – пептидний гормон, який синтезується в С-клітинах щитоподібної залози та секретується за підвищеної концентрації Ca<sup>2+</sup> в крові.

Дія гормону призводить до *зниження концентрації Ca<sup>2+</sup> і фосфатів у крові* через вплив на органи-мішені (кістки та нирки), а саме:

- *в кістках* гальмує руйнацію гідроксилапатиту та протеоліз білків органічного матриксу, знижує вихід кальцію і фосфатів із кісток, підсилюється транспортування фосфатів та кальцію в клітини кісток;

– в нирках (у дистальних канальцях) пригнічує реабсорбцію кальцію.

Клінічна симптоматика недостатності КТ не виявлена.

### ***Ейкозаноїди***

*Ейкозаноїди* – це тканинні гормони, які утворюються з арахідонової кислоти (поліненасичена жирна кислота).

Виділяють дві групи цих гормонів:

- 1) протаноїди – простагландини, простациклін, тромбоксани;
- 2) лейкотрієни.

Є два шляхи синтезу ейкозаноїдів з арахідонової кислоти:

- 1) *циклооксигеназний шлях* – синтезуються простагландини і тромбоксани;
- 2) *ліпооксигеназний шлях* – утворюються лейкотрієни.

*Простагландини* (ПГ) синтезуються практично в усіх тканинах. Вони мають широкий спектр дії, а саме:

- 1) стимулюють утворення і секрецію гормонів (катехоламінів, тиреоїдних гормонів, інсуліну);
- 2) гальмують ліполіз у жировій тканині;
- 3) можуть сприяти звуженню судин і скороченню гладенької мускулатури. Саме тому, наприклад, простагландин ПГF<sub>2α</sub> має родостимулювальну дію;
- 4) можуть спричинювати розшаровування кровоносних судин і розслаблення гладенької мускулатури (ПГЕ);
- 5) деякі з них (ПГD<sub>2</sub>, ПГG<sub>2</sub>, ПГH<sub>2</sub>) спричинюють скорочення бронхів, а ПГE<sub>2</sub>, навпаки, їх розслаблення;

б) підсилюють моторику кишківника, але по-різному діють на секрецію шлункового соку;

7) ПГJ<sub>2</sub> і ПГА мають антипроліферативну і антивірусну дію.

*Тромбоксани* (ТХ) беруть участь у підтриманні гомеостазу (наприклад, ТХА<sub>2</sub>). ТХА<sub>2</sub> також викликає агрегацію тромбоцитів і скорочення стінок кровоносних судин та бронхів.

*Лейкотрієни* (ЛТ) є медіаторами алергічних і запальних процесів. Їх основним джерелом є лейкоцити. ЛТС<sub>4</sub> і ЛТD<sub>4</sub> викликають скорочення гладеньких м'язів венозних та артеріальних судин. ЛТВ<sub>4</sub> стимулює швидку агрегацію лейкоцитів. Адгезія і міграція лейкоцитів супроводжується підвищенням проникності мікросудин, яка повністю залежить від лейкоцитів.

*Аспірин та інші нестероїдні протизапальні засоби* (НПЗ) мають анальгезувальну, жарознижувальну та протизапальну дію. Зазначені ефекти цих лікарських засобів пов'язані з механізмом їх дії. Він полягає в гальмуванні синтезу простагландинів та тромбоксанів інгібуванням основного ферменту їх синтезу – циклооксигенази (ЦОГ). Аспірин незворотно інгібує активність цього ферменту. НПЗ є конкурентними інгібіторами ЦОГ.

## 9 БІОХІМІЯ ВІТАМІНІВ

### 9.1 Дослідження процесу перетравлювання поживних речовин (білків, вуглеводів, ліпідів) у травному каналі. Вивчення біохімічних ефектів жиророзчинних вітамінів

Білки, вуглеводи, ліпіди, які надходять з їжею, перетравлюються в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), а продукти гідролізу використовуються як енергетичне паливо чи пластичний матеріал для відбудови власних макромолекул. Компоненти їжі також є джерелами незамінних амінокислот, жирних кислот, вітамінів, які не синтезуються в організмі людини, а також мінеральних речовин.

Основним енергетичним паливом є вуглеводи та ліпіди, які забезпечують базові енергетичні потреби організму та його фізичну активність. Споживання, яке перевищує енергетичні потреби, сприяє накопиченню енергетичного палива у вигляді жиру та глікогену, яке мобілізується під час інтервалів між прийомами їжі, нічного голодування. Довготривале голодування призводить до зміни метаболічних процесів, спрямованих на вироблення енергії за рахунок власних ресурсів.

Білки також можуть бути використані як енергетичне паливо, але за нормального метаболізму це покриває лише близько 10 % потреби. Коли частка ендогенних білків, що окиснюються для отримання енергії, збільшується, це призводить до серйозних порушень метаболізму.



### **9.1.1 Перетравлювання білків, вуглеводів, ліпідів в окремих відділах травного каналу**

#### **Перетравлення та всмоктування вуглеводів.**

Основними полісахаридами їжі є крохмаль та глікоген. Їх перетравлення починається в ротовій порожнині під дією  $\alpha$ -амілази слини, продовжується у 12-палій кишці під дією панкреатичної  $\alpha$ -амілази. Амілаза розщеплює  $\alpha$ -1-4-глікозидні зв'язки полісахаридів до декстринів та мальтози. Декстринази, аміло-1,6-глюкозидази, оліго-1,6-глюкозидази, дисахаридази завершують перетравлення полісахаридів. *Сахараза* розщеплює сахарозу до фруктози та глюкози; *лактаза* – лактозу на глюкозу та галактозу. Моносахариди всмоктуються епітеліальними клітинами кишківника у кров. Більша частина моносахаридів, які через воротну вену потрапляють у гепатоцити, перетворюються на глікоген.

#### **Перетравлення та всмоктування ліпідів.**

Основними харчовими жирами є триацилгліцероли (ТАГ), які перетравлюються у 12-палій кишці під дією панкреатичної ліпази. ТАГ емульгують під дією солей жовчних кислот (переважно *холової*, *дезоксихолової*, *хенодезоксихолової* та ін.), які потрапляють до кишківника в складі жовчі. Солі жовчних кислот беруть участь в активації проліпази до активної ліпази. Остання розщеплює ТАГ до 2-моноацилгліцеролів і вільних жирних кислот. Усмоктування продуктів гідролізу відбувається у проксимальній частині тонкої кишки в структурі міцел, що утворені переважно жовчними кислотами. В епітеліальних клітинах кишківника відбувається ресинтез ТАГ. Після повторного синтезу ТАГ «упаковуються» в хіломікрони, надходять у лімфу, потім у кров.

#### **Перетравлення та всмоктування білків.**

Джерелом білків у раціоні людини є продукти тваринного

та рослинного походження. Розщеплення білків починається в шлунку під дією пепсину, продовжується у кишківнику за участі панкреатичних протеаз – трипсину, хімотрипсину, еластази, колагенази, карбоксипептидази. Ензими підшлункової залози секретуються у вигляді «зимогенів», активація яких відбувається в кишківнику частковим протеолізом. Епітеліальні клітини кишківника виробляють амінопептидази, дипептидази, трипептидази. Результатом перетравлювання є утворення вільних амінокислот, які всмоктуються в кров.

### **9.1.2 Біохімічна цінність деяких нутрієнтів. Раціональне харчування**

Організм людини потребує постійного надходження з їжею поживних речовин – *макронутрієнтів* і *мікронутрієнтів*, які забезпечують нормальне проходження біохімічних процесів у клітинах і фізіологічних функцій. До макронутрієнтів відносять *вуглеводи, ліпіди, білки*, які забезпечують енергетичні потреби та виконують пластичну роль. Мікронутрієнти – *вітамін та мінеральні речовини*. Потреба в них незначна (мг/мкг), але вони є незамінними регуляторними факторами.

Макронутрієнти мають різну енергетичну цінність. За окиснення вуглеводів виділяється 17,2 кДж/г; ліпідів – 38,9 кДж/г; білків – 17,6 кДж/г. Потреба в поживних речовинах залежить від енергетичних витрат організму на підтримку основних фізіологічних функцій, фізичної активності організму, температурного режиму. Рекомендовані потреби в енергії для чоловіків – 2 300–3 100 ккал, для жінок – 1 600–2 400 ккал.

У збалансованому раціоні вуглеводи як основне енергетичне джерело повинні задовольняти близько 70 %

енергетичних потреб організму. На добу їх необхідно близько 450–500 г. Основним джерелом вуглеводів є продукти рослинного походження, які містять крохмаль, клітковину, пектин, олігосахариди, моносахариди. Якщо надходження вуглеводів перевищує фізіологічні потреби організму, їх надлишок перетворюється на ліпіди. Це підвищує ризик розвитку цукрового діабету, ожиріння, захворювань серцево-судинної системи.

Добова потреба в ліпідах становить 60–90 г/добу, приблизно третина з них повинна бути подана рослинними жирами. Ліпіди забезпечують близько 30 % енергетичних потреб організму. За змішаного харчування здебільшого ми отримуємо триацилгліцероли, близько 0,5 г холестеролу, декілька грамів складних ліпідів. Важливим компонентом повинні бути незамінні жирні кислоти – лінолева та ліноленова, як попередники ейкозаноїдів та компоненти мембранних фосфоліпідів.

Роль білків у раціоні переважно пластична. Амінокислоти, які входять до їх складу, є джерелом для побудови нових білків, пептидів, а також попередниками таких біологічно активних речовин, як нуклеотиди, біогенні аміни, гем та інші. Вуглецеві скелети амінокислот також мають енергетичну цінність, але за умов нормального метаболізму ця роль неістотна. Потреба у білках залежить від багатьох факторів (статі, віку, способу життя, біологічної цінності самого білка) і становить приблизно 0,6–1 г/кг маси тіла.

Білки мають різну біологічну цінність, яка зумовлена їх амінокислотним складом (з перевагою незамінних амінокислот), здатністю перетравлюватися ензимами шлунково-кишкового тракту.

Раціональне харчування передбачає оптимальне співвідношення макронутрієнтів: вуглеводи – 58 %; ліпіди – 30 %; білки – 12 %. Обов'язковими компонентами повинні бути вітаміни та мінеральні речовини.

### 9.1.3 Загальна характеристика вітамінів як компонентів харчування людини. Класифікація та номенклатура вітамінів

*Вітаміни* – це біоорганічні сполуки, які здебільшого не синтезуються в організмі людини, є незамінними (есенційними) і повинні надходити у складі їжі. Вітаміни – це мікронутрієнти харчування, добова потреба в них становить від декількох мікрограмів до міліграмів на добу. Вітаміни забезпечують нормальний ріст і розвиток організму, адекватну швидкість проходження біохімічних та фізіологічних процесів.

За хімічною природою вітаміни відносять до різних груп хімічних сполук, тому їх сучасна класифікація ґрунтується на розчинності – *жиророзчинні та водорозчинні*. Виділяють також групу сполук, які за своєю дією близькі до вітамінів, це *вітаміноподібні речовини*. Як і вітаміни, вони є незамінними компонентами харчування, потреба організму в них мінімальна, але на відміну від вітамінів багато з них можуть утворюватись у самому організмі. Для вітаміноподібних речовин характерні властивості як вітамінів, так і невітамінів, тому їх називають *квасівітамінами*. В останні роки вітаміни також класифікують за їх функціями.

За тривіальною номенклатурою назва вітаміну містить три компоненти: латинську літеру та індекс, хімічну назву, біологічну назву. Біологічна назва має префікс «*анти*», який свідчить про здатність вітаміну попереджувати відповідне захворювання. Наприклад, вітамін В<sub>1</sub> (тіамін), *антиневритний*.

**Водорозчинні вітаміни** беруть участь у метаболічних процесах у вигляді коферментів або їх складових. Вони не здатні накопичуватися в організмі у великій кількості, їх надлишок виділяється із сечею.

До водорозчинних вітамінів відносять (табл. 9.1):

Таблиця 9.1 – Водорозчинні вітаміни

Назва вітаміну	Коферментна форма
В <sub>1</sub> – тіамін	Тіамініпрофосфат (ТПФ, ТДФ)
Вітамін В <sub>2</sub> – рибофлавін	Флавінаденіндинуклеотид (ФАД), флавінмононуклеотид (ФМН)
Вітамін РР – вітамін В <sub>3</sub> , ніацин	Нікотинаміддинуклеотид (НАД), нікотинаміддинуклеотидфосфат (НАДФ)
Вітамін В <sub>5</sub> – пантотенова кислота	Коензим А – HS-КоА
Вітамін В <sub>6</sub> – піридоксин	Піридоксальфосфат (ПАЛФ), піридоксамінфосфат (ПАМФ)
Вітамін В <sub>12</sub> – кобаламін	Метилкобаламін, дезоксіяденозилкобаламін
Вітамін В <sub>с</sub> – вітамін В <sub>9</sub> , фолієва кислота	Тетрагідрофолева кислота (ТГФК)
Вітамін Н – біотин	Карбоксибіотин
Вітамін С – аскорбінова кислота	Не утворює
Вітамін Р – рутин, вітамін проникності	Не утворює

**Жиророзчинні вітаміни** здебільшого не утворюють коферментів, впливають на обмін речовин опосередковано, створюючи умови для оптимальної дії ензимів у мембранах; стабілізують клітинні мембрани, регулюють їх вибіркочу проникність; виявляють антимутагенну та антиоксидантну дію; впливають на процеси тканинного дихання; окремі вітаміни є гормонами, на кшталт стероїдних гормонів. Через специфічні ядерні рецептори вони активують експресію генів, що призводить до диференціації клітин, активації синтезу білків.

До жиророзчинних вітамінів відносять: вітаміни групи А (ретиноїди), вітаміни групи D (кальцифероли),

вітаміни групи Е (токофероли), вітаміни групи К (філохінони), вітамін F (есенційні поліненасичені жирні кислоти).

Жиророзчинні вітаміни накопичуються в організмі у значній кількості, їх неконтрольоване споживання може призвести до розвитку гіпервітамінозів, або навіть до летального кінця.

Розкриття молекулярних механізмів дії вітамінів дозволило скласти їх функціональну класифікацію, згідно з якою вітаміни поділяють на три групи (рис. 9.1):



Рисунок 9.1 – Функціональна класифікація вітамінів

**1 Вітаміни-коферменти** – діють через утворення коферментів або простетичних груп ферментів. Сюди відносять усю групу В, вітамін К (кофермент у реакціях  $\gamma$ -карбоксилювання глутамінової кислоти в Са-зв'язувальних білках), альдегідна форма вітаміну А – ретиналь простетична група родопсину; ретинілфосфат – кофермент-переносник залишків цукрів у синтезі глікопротеїнів клітинних мембран.

**2 Вітаміни – антиоксиданти.** Аскорбінова кислота, токофероли, каротиноїди – ( $\beta$ -каротин, лікопін, лютеїн та ін.) є компонентами антиоксидантної системи захисту організму від дії вільних радикалів, активних форм

кисню. Антиоксидантні властивості характерні також багатьом біофлавоноїдам.

**З Вітаміни – прогормони – А, D.** Для активних форм цих вітамінів характерна гормональна активність. Вітамін D утворює гормон кальцитріол – регулятор обміну кальцію. Активною формою вітаміну А є ретиноєва кислота, яка регулює процеси росту та диференціювання епітеліальних клітин.

Функціональна класифікація також недосконала, оскільки деякі вітаміни поліфункціональні, їх різні форми можуть належати до різних груп за вищезазначеною класифікацією.

**Вітаміноподібні речовини (квасівітаміни).** Окрім основних вітамінів, виділяють групу органічних речовин з вітамінними властивостями, які частково синтезуються в організмі. До них відносять: параамінобензойну кислоту (вітамін B<sub>10</sub>), пангамову кислоту (вітамін B<sub>15</sub>), метилметіонін сульфоній хлорид (вітамін U), інозит (вітамін B<sub>8</sub>), коензим Q, піролохінолінхінон (вітамін B<sub>14</sub>), ліпоеву кислоту (вітамін N), холін (вітамін B<sub>4</sub>), карнітин (вітамін B<sub>11</sub>),

Нестача вітаміноподібних речовин призводить до розвитку гіповітамінозів.

#### **9.1.4 Біохімічна характеристика жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К, F): хімічна будова, біологічні властивості, добова потреба, джерела, роль в обміні речовин. Хвороби недостатності жиророзчинних вітамінів, гіпервітамінози**

Жиророзчинні вітаміни здатні накопичуватися в організмі в значній кількості, зберігаються в тканинах упродовж тривалого часу, повільно виводяться, їх надмірне споживання викликає гіпервітамінози.

## Вітаміни групи А

(ретинол, антиксерофтальмічний вітамін, аксерофтол)

Ретиноїди – це близькі за структурою сполуки з А-вітамінною активністю:

- ретинол (вітамін А-спирт, вітамін А<sub>1</sub>, аксерофтол);
- дегідроретинол (вітамін А<sub>2</sub>);
- ретиналь (вітамін А-альдегід);
- ретиноєва кислота;
- ефіри цих речовин та їх просторові ізомери.

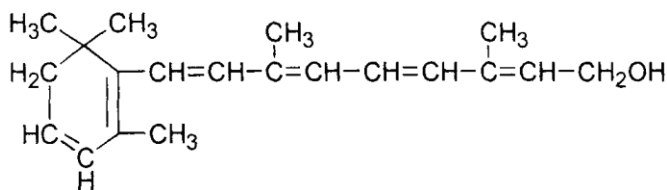
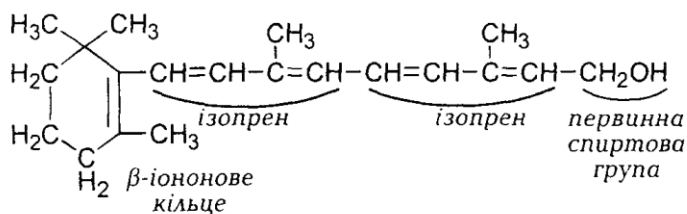


Рисунок 9.2 – Структура вітаміну А<sub>1</sub> і А<sub>2</sub>

Вітамін А є виключно тваринним вітаміном. У рослинах, грибах, водоростях знаходяться лише його провітаміни – рослинні пігменти *каротиноїди*. Найбільш активний каротиноїд – це β-каротин, молекула якого симетрична і розщеплюється на дві молекули вітаміну А (рис. 9.3).



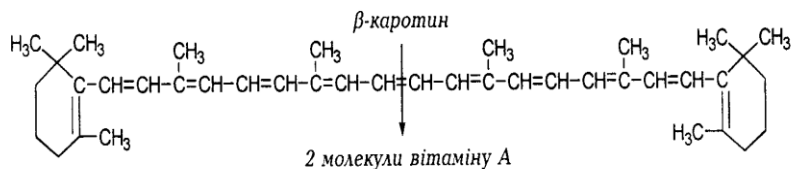


Рисунок 9.3 – Структура  $\beta$ -каротину

Вітамін А чутливий до окиснення. Під дією температури та світла він втрачає свою активність. Антиоксиданти, такі, як вітамін Е, попереджають окиснення вітаміну.

**Джерела вітаміну А.** Вітамін міститься виключно у тваринних клітинах. Він синтезується з каротиноїдів у кишківнику деяких тварин та людини під дією ензиму  *$\beta$ -каротин-15,15'-діоксигенази* за наявності кисню. Цей процес також можливий у гепатоцитах. Джерелами вітаміну є:

- *продукти тваринного походження:* яєчний жовток, молоко, вершкове масло, сир, печінка морських риб та великої рогатої худоби;
- *продукти рослинного походження* містять лише каротиноїди: морква, томати, перець, гарбуз, жовто-зелені овочі, фрукти та ягоди жовтого та помаранчевого кольору, водорості.

**Добова потреба** у вітаміні А для дорослої людини становить 1,5–2,5 мг/добу, або 3–5 мг/добу каротиноїдів.

#### **Біологічна роль вітаміну А**

1 Альдегідна форма вітаміну (11-цис-ретиналь) бере участь у сутінковій зоровій адаптації. Альдегід утворює комплекс із білком опсином і формує «зоровий пурпур» – родопсин. Останній сприймає один фотон світла, що призводить до гіперполяризації мембрани і запускає акт зору.

2 Вітамін А регулює ріст, розвиток та диференціювання клітин. Ці функції реалізуються через ретиноеву кислоту, яка діє подібно до стероїдних гормонів і регулює експресію генів. Через регуляцію експресії генів вітамін А-кислота впливає на синтез білків (зокрема глікопротеїнів), антитіл, стероїдних гормонів, ріст кісток, зубів, м'яких тканин, диференціювання клітин ембріона, запобігає кератинізації епітеліальних клітин. Вітамін виявляє антиоксидантну та фотопротекторну активність.

3 Вітамін А регулює проникність клітинних мембран. За рахунок спряжених подвійних зв'язків він легко окиснюється, утворюючи пероксиди, які підвищують швидкість окиснення інших сполук і швидкість перенесення через неї метаболітів.

4 Роль каротиноїдів. Лише до 30 % каротиноїдів перетворюється в кишківнику на вітамін А, але вони також усмоктуються без трансформації у вітамін, накопичуються у печінці та інших тканинах, виконуючи самостійні функції, як антиоксиданти, канцеропротектори, імуномодулятори.

**Прояви вітамінної недостатності.** Звичайний раціон не забезпечує фізіологічних потреб організму у вітаміні А, тому дефіцит виникає дуже часто, незважаючи на збагачення продуктів харчування ретинолом чи  $\beta$ -каротином, використання харчових добавок із цим вітаміном.

Раннім симптомом недостатності вітаміну А є сухість шкіри, її лущення та ороговіння. Спостерігається також сухість слизових оболонок ШКТ, дихальних, сечовивідних, статевих шляхів. За гіповітамінозу зір різко погіршується в сутінках, розвивається «*куряча сліпота*» – *нікталопія*. Гостра недостатність вітаміну призводить до часткової або повної сліпоти (*ксерофтальмії, кератомалії*). Щорічно в різних країнах світу через

дефіцит вітаміну А до 500 000 дітей дошкільного віку втрачає зір. Ксерофтальмія супроводжується сухістю кон'юнктиви та роги́вки ока через кератинізацію епітелію слізних залоз, його злущування, закупорення слізних протоків. Кератомалія́ція виникає внаслідок ксерофтальмії. Слізна рідина, яка має бактерицидні властивості, не омиває очне яблуко, виникає запалення кон'юнктиви, набряк, розм'ягчення роги́вки ока. Гіповітаміноз вітаміну А характеризується зниженням інтенсивності росту, зменшенням маси тіла, загальним виснаженням організму, порушенням репродуктивної функції, нормального розвитку кісток та зубів, зниженням опору інфекціям.

**Гіпервітамінози** виникають унаслідок неконтрольованого вживання вітаміну А впродовж довгого часу. Це може призвести до перевищення накопичувальної здатності гепатоцитів, у яких відкладається основна його кількість. Організм людини не здатен ефективно виводити надлишок вітаміну. Гіпервітаміноз характеризується підвищенням температури тіла, головним болем, нудотою, блюванням, запаленням очей, дисфункцією печінки, порушенням травлення, розвитку геморагій, гіперкератозом, випадінням волосся, лущенням шкіри, анорексією, загальним виснаженням організму. Великі дози вітаміну А викликають *тератогенну дію*, яка може зберігатися впродовж 6–12 місяців після припинення його приймання, а також *прооксидантний* ефект.

### **Вітаміни групи Д**

*кальциферол, «аксерофтол», антирахітний вітамін,  
«вітамін сонячного світла*

Вітамін Д об'єднує групу хімічних сполук, які розрізняються хімічною будовою та біологічною активністю, їх неактивні попередники *«провітаміни»* містяться в природних джерелах. Вітамін D<sub>2</sub>

(*ергокальциферол*) утворюється в клітинах рослин з ергостеролу, вітамін D<sub>3</sub> (*холекальциферол*) – із 7-дегідрохолестеролу, в дермальному шарі шкіри. Під впливом сонячного світла та температури тіла відбувається фотохімічна реакція активації провітамінів (рис. 9.4).

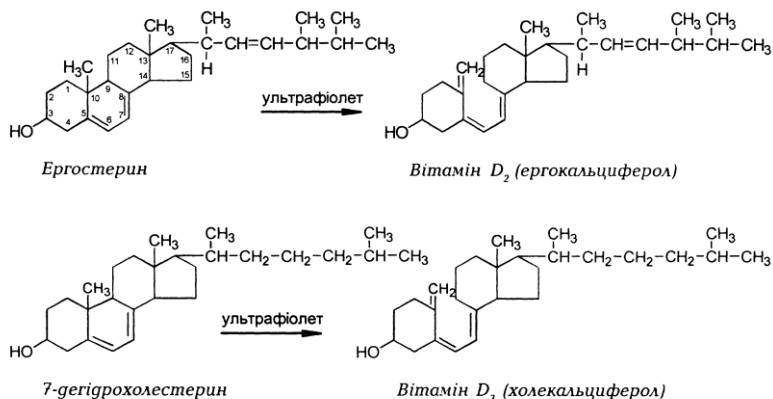


Рисунок 9.4 – Механізм фотохімічної активації провітамінів вітаміну D

**Джерела вітаміну D.** Вітамін D<sub>2</sub> значно поширений у рослинах, але погано всмоктується у ШКТ, тому не може вважатися важливим джерелом вітаміну. Навпаки, вітамін D<sub>3</sub> легко засвоюється та після всмоктування транспортується до печінки.

Джерелами вітаміну є:

- *ендогенний синтез вітаміну із 7-дегідрохолестеролу в шкірі, який забезпечує 80 % потреб організму (за умов достатньої інсоляції);*

- *продукти тваринного походження – вершкове масло, ячний жовток, риб'ячий жир, печінка риб і тварин;*

- *продукти рослинного походження: рослинні олії, петрушка, кропива, дріжджі, гриби.*

**Добова потреба** у вітаміні D для дорослих людей становить **2,5–10,0 мкг/добу**. Короткочасне (10–30 хв) сонячне опромінення обличчя та відкритих ділянок тіла еквівалентне добовій потребі у вітаміні.

### **Біологічна роль**

Вітамін D – це *прогормон*. Його активна форма – *кальцитріол (1,25-діоксихолекальциферол)*. Активація прогормону відбувається послідовним гідроксилуванням у печінці та нирках. Вітамін регулює гомеостаз кальцію та фосфатів.

### **Прояви вітамінної недостатності**

Ознаки гіповітамінозу виникають за недостатньої сонячної інсоляції, обмеженого перебування людини на свіжому повітрі, тобто зниження власного синтезу. Клінічно авітаміноз виникає у випадках, коли недостатнє утворення поєднується з дефіцитом вітаміну у їжі.

У дитячому віці внаслідок дефіциту вітаміну D порушується кальцієво-фосфорний обмін, відкладення фосфату кальцію в кістковій тканині, розвивається *рахіт*. Рахіт супроводжується порушенням остеогенезу, затримкою росту і розвитку, остеомаліцією – розм'якшенням кісток. Кістки набувають O- та X-подібної форми, стають крихкими; ребра потовщуються, хребет деформується, збільшується голова і живіт через гіпотонію м'язів; порушується формування зубів і дентину.

Дефіцит вітаміну D у дорослих проявляється розвитком *остеопорозу*, що супроводжується демінералізацією кісток. Вони стають м'якими, ламкими; спостерігається гіпокальціємія, гіпофосфатемія, підвищенням активності лужної фосфатази у крові, зниженням концентрації 25-гідроксихолекальциферолу.

Причиною недостатності вітаміну D може бути також генетичне порушення активності *1- $\alpha$ -гідроксилази*, що унеможлиблює утворення кальцитріолу, або

резистентність тканин до вітаміну через порушення синтезу або зміни структури рецепторів до кальцитріолу.

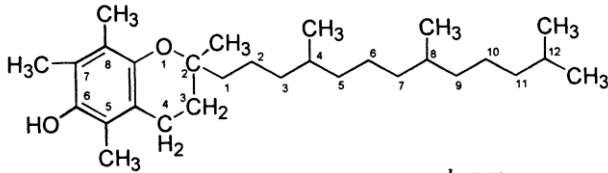
**Гіпервітаміноз** виникає внаслідок використання «ударних доз» вітаміну D для лікування рахіту та деяких дерматозів

За гіпервітамінозу розвивається слабкість, лихоманка, головний біль, анорексія, спрага, поліурія, блювання, діарея, кальцифікація нирок та уролітіаз, ниркова недостатність, різкі болі в суглобах, судоми, гідроксіапатит відкладається у кістках, м'язах, бронхах, артеріях, шлунку. Кісткова тканина демінералізується, виникає остеопороз. Гіперкальціємія може провокувати утворення атеросклеротичних бляшок.

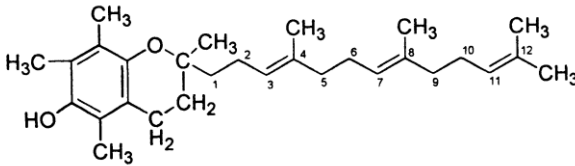
### **Вітаміни групи E (токофероли)**

Вітаміни групи E об'єднують 8 сполук: 4 токоферолу та 4 токотрієнолу. Термін «токоферол» походить від грецького «дітонародження» і «приносити», підкреслюючи важливу роль вітаміну E у розмноженні.

*Токофероли* – група природних сполук похідних токолу, які відрізняються місцем розташування метильних груп (СН<sub>3</sub>-) у бензольному кільці. α-Токоферол найбільш поширений у природі та біологічно активний. Наявність ОН-групи біля С<sub>6</sub> зумовлює антиоксидантні властивості вітаміну. Вітамін E стійкий до високих температур, не руйнується лугами, кислотами, не руйнується під час варіння, висушування, консервування та стерилізації продуктів, але чутливий до світла.



*α*-токоферол



*α*-токотрієнол

**Джерела вітаміну Е.** Вітамін не синтезується в організмі людини. Його джерелами є:

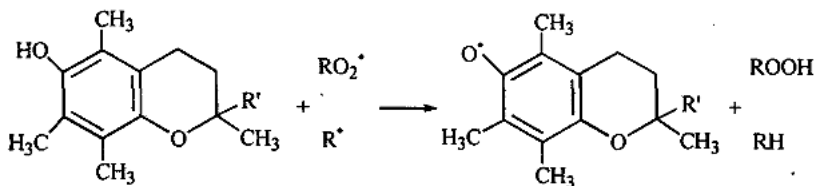
- *продукти рослинного походження:* рослинні олії – соняшникова, кукурудзяна, соєва, арахісова, кукурудзяна, обліпихова; свіжі овочі – салат, брюссельська капуста, помідори, шпинат, петрушка, горох, зернові та бобові проростки, яблука, насіння шипшини, мигдаль, арахіс, горіхи, соя;

- *продукти тваринного походження:* яєчний жовток, печінка, яловичина, свиняче сало, вершкове масло, молоко та молочні продукти.

**Добова потреба** у вітаміні Е становить **від 5,0 мг/добу до 15 мг/добу**.

**Біологічна роль** вітаміну Е зумовлена його **антиоксидантними властивостями**. Це вітамін молодості та плодючості.

Вітамін Е зв'язує вільні радикали, запобігає перекисному окисненню ліпідів клітинних мембранах, підтримуючи їх цілісність:



- запобігає окисненню сульфгідрильних груп активних центрів ензимів, підтримуючи їх в активному стані;

- попереджає окиснення вітаміну А та каротиноїдів, знижує їх втрати;

- стабілізує в'язкість та рухливість клітинних мембранних мембран; запобігає окисненню активних центрів мембранних селенопротеїнів вільними радикалами;

- попереджає пероксидний ефект  $O_3^*$ ,  $H_2O_2$ ,  $NO_2$  на мембрани мітохондрій; регулює процес окисного фосфорилування, сприяючи переміщенню фосфатів всередину мітохондрій;

- впливає на *репродуктивну функцію* – регулює сперматогенез та овогенез, нормальний розвиток плода.

Вважають, що вітамін Е впливає на синтез убіхінону та нуклеїнових кислот, підтримує іменний статус організму, попереджає передчасне старіння, знижує інтенсивність атеросклерозу, підвищує толерантність до емоційних стресів, стійкість до фізичних навантажень.

**Прояви вітамінної недостатності.** Вітамін Е це основний компонент антиоксидантної системи організму людини. Характерними ознаками гіповітамінозу є:

- порушення репродуктивної функції в чоловіків і жінок;

- м'язова слабкість та дистрофія, відкладення жиру в м'язах;



- дегенеративні зміни у серцевому м'язі, порушення координації рухів;
- некротично-дистрофічні процеси в печінці;
- анемія, скорочення тривалості життя еритроцитів;
- сухість шкіри, ослаблення гостроти зору, ламкість нігтів;
- порушенням метаболізму вітаміну А.

### Гіпервітаміноз

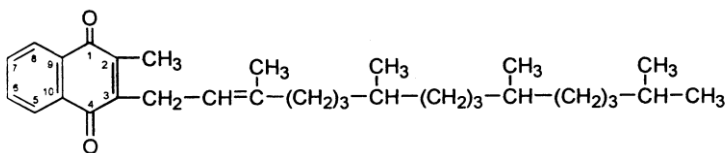
Вітамін Е безпечний, нетоксичний, але надмірне споживання може викликати нудоту, розлад шлунка, діарею, підвищення артеріального тиску.

### Вітаміни групи К

(вітамін коагуляції, антигеморагічний фактор)

До вітамінів групи К відносять два типи хінонів із боковими ізопреноїдними ланцюгами: вітамін К<sub>1</sub> та К<sub>2</sub>, які виділені з природних джерел, вітамін К<sub>3</sub> – їх синтетичний аналог.

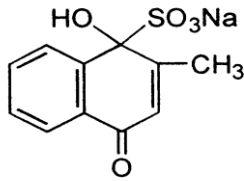
*Вітамін К<sub>1</sub> (філохінон)* – вперше виділений із листків люцерни, нестійкий до опромінення та руйнується під час нагрівання в лужному середовищі.



*Вітамін К<sub>1</sub> (філохінон)*

*Вітамін (менахінон)* – знайдений у рослинах та клітинах тварин, синтезується бактеріями.

*Вітамін К<sub>3</sub> (менадіон)* – синтетичний аналог вітаміну К, який не містить бічного ланцюга. На основі вітаміну К<sub>3</sub> синтезовані його водорозчинні похідні, які використовуються у медичній практиці, наприклад *вікасол* – натрієва сіль бісульфітного деривата вітаміну К:



*Вікасол*

**Джерела вітаміну К** – це переважно продукти рослинного походження, він також утворюється мікрофлорою кишківника. Ендогенний синтез здатен повністю забезпечити потреби організму.

Природні джерела:

- *продукти рослинного походження*: капуста, зелені томати, салат, люцерна, кропива, латук, шпинат, гарбуз, горобина, арахісова, оливкова олії;

- *продукти тваринного походження*: свиняча печінка, невелика кількість вітаміну міститься в яйцях, молоці та молочних продуктах.

**Добова потреба** для людини достеменно не встановлена, достатнім вважають близько 1,0 мг/добу.

**Біологічна роль** вітаміну К полягає в його участі у:

- коагуляції, а саме у посттрансляційній модифікації ( $\gamma$ -карбоксилюванні) факторів згортання крові;

- активації Са-зв'язувальних протеїнів у кістках, селезінці, плаценті, нирках, що сприяє накопиченню  $\text{Ca}^{++}$  у тканинах;

- окисному фосфорилуванню;

- вітамін виявляє антиоксидантні властивості – є «пасткою» супероксид аніон-радикала  $\text{O}_2^{\bullet}$ .

**Прояви вітамінної недостатності.** За раціонального харчування та нормального стану мікрофлори кишківника дефіцит вітаміну К не спостерігається.

Характерними ознаками гіповітамінозу є надмірні кровотечі, внутрішні крововиливи, криваве блювання, діарея (у новонароджених), окостеніння хрящів, деформація кісток, відкладення солей у стінках артерій.

**Гіпервітаміноз** вітаміну К практично не спостерігається, навіть у великих дозах він не викликає негативних наслідків.

### **Вітамін F**

Вітамін F це комплекс незамінних поліненасичених жирних кислот – *лінолева* (Омега-6), *ліноленова* (Омега-3), *арахідонова кислоти* (Омега-6). До цього комплексу також входять ейкозопентаєнова та докозагексаєнова кислоти.

Вітамін F чутливий до світла, нагрівання, окиснюється на повітрі, але вітамін E, каротиноїди, селен попереджають його окиснення.

#### **Джерела вітаміну F:**

- *продукти рослинного походження*: нерафіновані, недезодоровані рослинні олії. У процесі рафінування вміст вітаміну в них знижується. Сухофрукти, чорна смородина, арахіс, мигдаль, волоський горіх, насіння соняшнику, кукурудзи, пророщені зерна, вівсяні пластівці.

- *продукти тваринного походження*: оселедець, лосось, скумбрія, риб'ячий та тваринний жир, незначна кількість вітаміну F міститься в яєчному жовтку, вершковому маслі.

**Добова потреба** у вітаміні F для дорослої людини становить *1,0–2,0 г/добу*, що відповідає 20–30 г рослинної олії.

#### **Біологічна роль вітаміну F:**

- бере участь у синтезі фосфо- та гліколіпідів клітинних мембран, має помірний гіпохолестеролемічний ефект;

- регулює ріст тканин, регенерацію епітелію, репродуктивну функцію;
- арахідонова кислота є попередником у синтезі ейкозаноїдів;
- підтримує запаси вітаміну А;
- має антиалергічну, імуномодулювальну, протизапальну дію.

**Прояви вітамінної недостатності.** За дефіциту вітаміну F порушується репродуктивна функція, розвивається атеросклероз, спостерігаються серцево-судинні, інфекційні захворювання, патологія печінки, дерматити.

**Гіпервітаміноз.** Вітамін F нетоксичний, але за надмірного споживання збільшується вага, з'являються кровотечі та дерматити, виникає запалення суглобів.

## **9.2 Дослідження функціональної ролі водорозчинних вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub> (РР), В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Н, В<sub>с</sub>, Р, С у метаболізмі та реалізації клітинних функцій.**

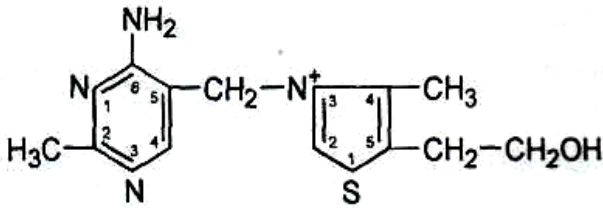
**Практичне застосування та взаємозв'язок між окремими вітамінами.**

### **Антивітаміни**

#### **Вітамін В<sub>1</sub>**

*(тіамін, антинеовитний фактор, аневрин)*

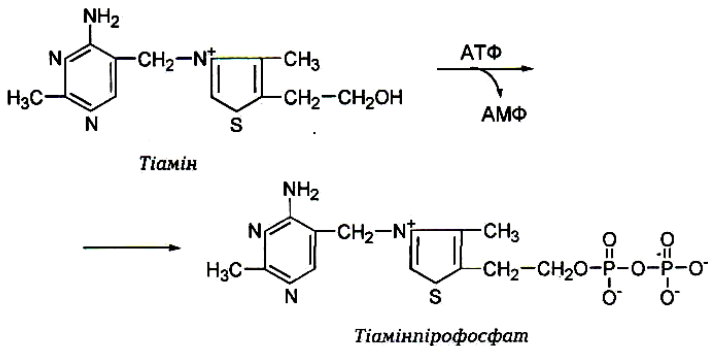
Тіамін – це сірковмісний вітамін, що зумовило його назву. Вітамін стабільний за наявності кислот, але руйнується в нейтральному та лужному середовищах, що зумовлює його повне руйнування під час кулінарного оброблення, особливо якщо є розпушувачі тіста.



**Джерела вітаміну:** продукти рослинного походження: крупи (гречана, вівсяна), житній хліб, бобові, картопля, морква, капуста; пивні дріжджі; продукти тваринного походження: печінка, м'ясо, яйця.

**Добова потреба** в тіаміні – *1,2–2,2 мг/добу*.

**Біологічна роль** вітаміну В<sub>1</sub>. У клітинах печінки тіамін перетворюється на «активну» форму – *тіамінпірофосфат* (ТПФ):



Тіамінпірофосфат є кофензимом ензимів вуглеводного та амінокислотного метаболізму:

- *Піруватдегідрогеназної та α-Кетоглутарат-дегідрогеназної мультиферментних систем*, який регулюють окиснювальне декарбоксилювання пірувату та α-Кетоглутарату відповідно.

- *Транскетолази* в пентозофосфатному шляху окиснення глюкози.

- *Триптофанпіролази* ензиму обміну триптофану.

- Мультиферментного комплексу *декарбоксилази α-кетокислот із розгалуженими ланцюгами*, який бере участь в окиснювальному декарбокسيلюванні α-кетокислот, що утворюються на шляхах катаболізму валіну, лейцину та ізoleyцину.

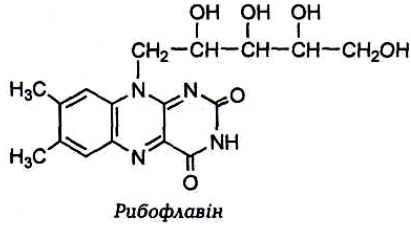
- У нервових клітинах *тіамінтрифосфат* (ТТФ) бере участь у синаптичній передачі нервових імпульсів.

**Прояви вітамінної недостатності.** За дефіциту вітаміну В<sub>1</sub> виникає *хвороба бері-бері*, для якої характерно порушення роботи органів травлення (нудота, блювання, зниження секреції шлункового соку та соляної кислоти, атонія кишківнику); периферичної нервової системи (втрата периферичних рефлексів, біль по ходу нервів, судоми, атрофія та параліч нижніх і верхніх кінцівок, розлади ЦНС); серцево-судинної та м'язової систем (задишка, серцебиття, гостра серцево-судинна недостатність, м'язова слабкість та атрофія).

**Гіпервітаміноз.** Надмірне вживання вітаміну В<sub>1</sub> небезпечно, через алергічні реакції, які виникають, особливо за сумісного приймання з вітаміном В<sub>12</sub>, який підсилює алергічну реакцію.

## **Вітамін В<sub>2</sub>** (рибофлавін)

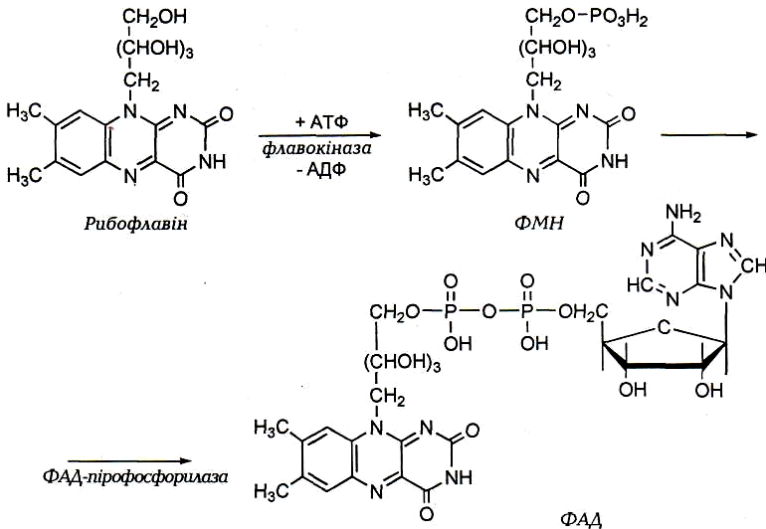
Водні розчини вітаміну В<sub>2</sub> мають жовто-помаранчеве забарвлення, чутливі до світла, їм властива жовто-зелена флюоресценція. Вітамін стабільний у кислому середовищі, але руйнується в лужному. Рибофлавін легко окиснюється / відновлюється, на цьому ґрунтується його біологічна дія.



**Джерела вітаміну.** За рахунок значного поширення вітаміну в природі раціональне харчування повністю забезпечує потреби людини в рибофлавіні. Джерела: дріжджі, хліб, насіння злаків, свіжі овочі, молоко, м'ясо, печінка, нирки, сир, жовток курячого яйця; частково синтезується мікрофлорою кишківнику.

**Добова потреба** в рибофлавіні – *1,0–3,0 мг/добу*.

**Біологічна роль** вітаміну В<sub>2</sub>. Рибофлавін реалізує свою біологічну дію через утворення двох активних форм – ФМН (флавінмононуклеотид) і ФАД (флавінаденіндинуклеотид):



ФАД і ФМН є простетичними групами або коферментами оксидаз, анаеробних та аеробних дегідрогеназ (табл. 9.2).

Таблиця 9.2 – Ензими-флавопротеїни

ФМН	ФАД
Жовтий фермент Варбурга Цитохром-С-редуктаза Оксидаза L-амінокислот	Ксантиноксидаза Оксидаза D-амінокислот Альдегідоксидаза Сукцинатдегідрогеназа Гліциноксидаза Ацил-КоА-дегідрогеназа

Вітамін В<sub>2</sub> бере участь у двох типах хімічних реакцій:

- Ензим прямо окиснює субстрат і відновлює кисень (*оксидази L- і D-амінокислот, гліциноксидаза, альдегідоксидаза, ксантиноксидаза* та ін.).
- Ензим переносить Н<sup>+</sup> та е<sup>-</sup> не від вихідного субстрату, а від відновлених піридинових коферментів. Ферменти цієї групи відіграють провідну роль у реакціях біологічного окиснення.

**Прояви вітамінної недостатності.** Дефіцит вітаміну В<sub>2</sub> впливає на окисно-відновні процеси у клітинах з аеробним метаболізмом. Гіповітаміноз супроводжується ураженням епітеліальних тканин. Спостерігається:

- *глосит* (сухість і запалення слизової оболонки язика), *хейлоз* (тріщини у куточках губах), почервоніння слизової порожнини рота, стоматит;
- дерматит носо-губного трикутника, шиї, вух, лущення шкіри на обличчі, алопеція (випадіння волосся);
- світлочутливість, порушення зору, сухість і запалення кон'юнктиви, помутніння рогівки, катаракта;

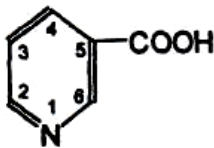


- зниження маси тіла, загальна, м'язова і серцева слабкість, головний біль, припинення росту.

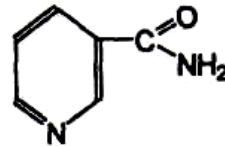
### Вітамін В<sub>3</sub> (РР)

(нікотинова кислота, нікотинамід, ніацин, протипелагринний)

Активність вітаміну РР (від *preventive pellagra* – запобігає розвитку пелагри) виявляють дві речовини – нікотинова кислота та її амід, які здатні взаємоперетворюватися. Вітамін стійкий до температури, погано розчиняється у воді, але розчинний у жирах.



*Нікотинова кислота*



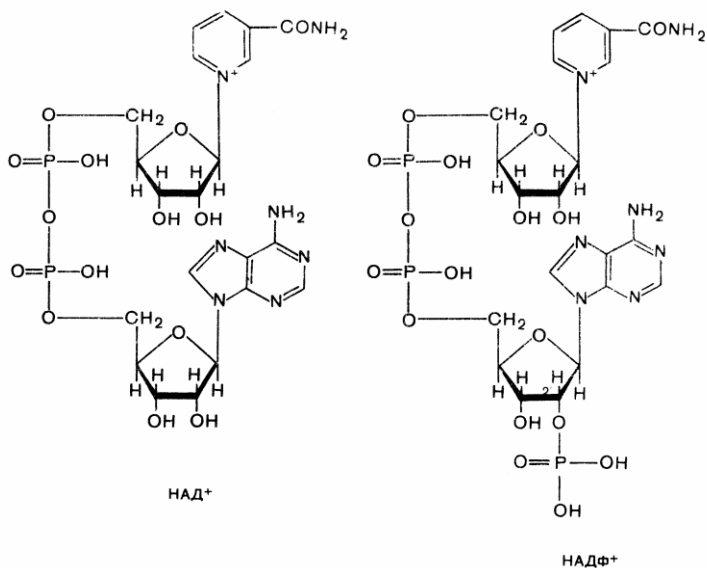
*Амід нікотинової кислоти*

**Джерела вітаміну.** Вітамін значно поширений у природі. Джерелами є продукти рослинного походження: хліб, висівки, дріжджі, рис, бобові, горіхи, картопля, морква, зелені овочі, кава, чай. У продуктах рослинного походження вітамін міститься у зв'язаній формі, тому його засвоєння, крім бобових, із рослинних продуктів обмежене; продукти тваринного походження: печінка, нирки, м'ясо, риба; ендогенний синтез нікотинової кислоти відбувається в гепатоцитах із триптофану через кінуреніновий шлях, а також синтезується мікрофлорою кишківника.

**Добова потреба** в ніацині – *18 мг/добу*. Шістдесят грамів триптофану еквівалентні 1 мг ніацину.

**Біологічна роль вітаміну В<sub>3</sub>.** Вітамін реалізує свою дію через утворення активних форм – НАД<sup>+</sup> (нікотинамідаденіндинуклеотид) і НАДФ<sup>+</sup> (нікотинамід

аденіндинуклеотид фосфат). НАД<sup>+</sup> і НАДФ<sup>+</sup> є коферментами анаеробних дегідрогеназ. Окремі ферменти використовують лише НАД<sup>+</sup> або НАДФ<sup>+</sup> (відповідно лактатдегідрогеназа та глюкозо-6-Ф-дегідрогеназа), інші – будь-який із коферментів (глутаматдегідрогеназа) (табл. 9.3).



Піридинозалежні ферменти беруть участь в окисно-відновних реакціях:

- катаболізму вуглеводів, ліпідів, амінокислот;
- процесах утворення енергії;
- відновних синтезах ліпідів (холестеролу, жирних кислот, стероїдних гормонів тощо);
- знешкодженні ксенобіотиків.

Біологічна роль вітаміну В<sub>3</sub> не обмежена його коферментною функцією. Він бере участь у синтезі ДНК, поділі клітин, процесах репарації хромосомних розривів, некробіозі та апоптозі клітин.

Таблиця 9.3 – Піридиновмісні ензими

НАД <sup>+</sup>	НАДФ <sup>+</sup>	НАД <sup>+</sup> або НАДФ
Алкогольдегідрогеназа	Глюкозо-6-Ф-дегідрогеназа	Глутамат-дегідрогеназа
Лактатдегідрогеназа		
Малатдегідрогеназа	Глутатіон-редуктаза	Ізоцитрат-дегідрогеназа
Глицеральдегід-3-Ф-дегідрогеназа		
Піруватдегідрогеназний комплекс (ПДГ)		
α-Кетоглутарат дегідрогеназний комплекс		

**Прояви вітамінної недостатності.** Дефіцит вітаміну РР проявляється у вигляді *пелagri* (pelle agre (італ.) – шершава шкіра). Через клінічні симптоми, які супроводжують захворювання (дерматит, діарея, деменція), його називають «3D»:

*Дерматит (фотодерматит)* уражує відкриті ділянки шкіри, на які потрапляють сонячні промені, внаслідок цього шкіра стає червоно-коричневою та шершавою.

*Діарея* виникає через ураження шлунково-кишкового тракту. Спостерігається:

- анорексія, стоматити, гінгівіти, запалення язика;
- нудота, блювання, болі в животі, проноси, зневоднення;
- запалення слизової оболонки товстої кишки, виразки, крововиливи впродовж усього ШКТ. Виникає порочне коло – внаслідок порушення функцій ШКТ всмоктування триптофану та ніацину припиняється.

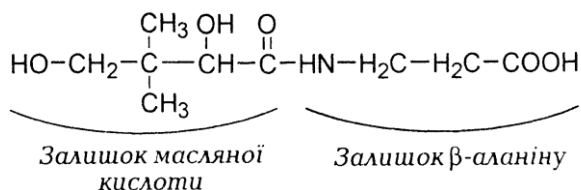
Гостра форма пелагри швидко призводить до летального кінця.

*Деменція* внаслідок порушення нервової діяльності, ознаками якої є головний біль, запаморочення, галюцинації, дратівливість, депресія, неврози, психози, розумове відставання, дегенеративні зміни спинного мозку, параліч та ін.

### Вітамін B<sub>5</sub>

(пантотенова кислота, антидерматитний вітамін)

Вітамін B<sub>5</sub> – це комплексна сполука β-аланіну та 2,4-ді-окси-3,3-диметлмасляної кислоти:



*Пантотенова кислота*

Назва вітаміну походить від (грец.) pantothen – звідусіль. Пантотенова кислота малостійка, легко руйнується під дією температури, слабких кислот і лугів.

**Джерела вітаміну.** Вітамін значно поширений у природі:

- *продукти тваринного походження:* печінка, нирки, куряче м'ясо, яєчний жовток, молоко, сир, риба (під час кулінарного оброблення більше ніж 30 % вітаміну руйнується);

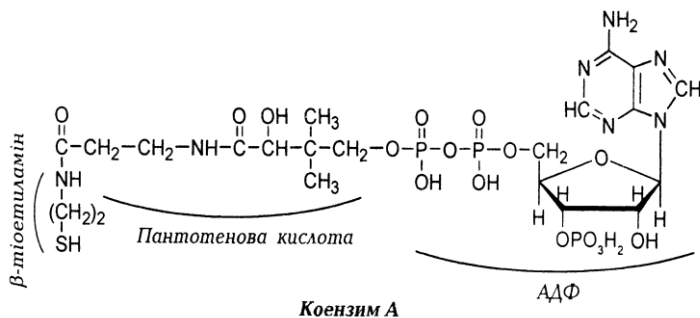
- *продукти рослинного походження:* хлібні злаки (більше ніж 50 % вітаміну руйнується під час виготовлення борошна), бобові, висівки. Більшість овочів і фруктів бідні на вітамін B<sub>5</sub>;

- дріжджі;

- синтез мікрофлорою кишківника.

**Добова потреба** у вітаміні В<sub>5</sub> достеменно не відома через його поширення в природі. Рекомендоване добове споживання для дорослих становить близько 5–12 мг/добу.

**Біологічна роль вітаміну В<sub>5</sub>.** Пантотенова кислота реалізує свою дію через утворення коензиму А (HS-КоА):



Кофермент А (кофермент ацилювання) бере участь у реакціях перенесення ацетильного (СН<sub>3</sub>С = О) залишку та радикалів інших кислот. У тканинах коензим А утворює комплекси з білками, які дисоціюють під дією протеаз.

Вітамін В<sub>5</sub> є компонентом фундаментальних біохімічних процесів:

- Формування «активного ацетату» взаємодією коензиму А з ацетатом з утворенням метаболічно активного *Ацетил-КоА*, у формі якого пантотенова кислота входить до складу близько 80 ензимів, які є компонентами ключових метаболічних шляхів утворення енергії, обміну вуглеводів, ліпідів, амінокислот, гормонів та ін.

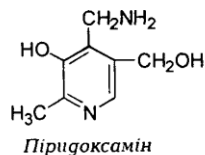
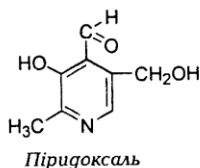
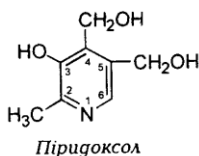
- Формування «активного сукцинату» (*сукциніл-КоА*), який є продуктом окисного декарбоксілювання α-кетоглутарату в циклі лимонної кислоти. Сукциніл-КоА - субстрат у синтезі гему, донор коензиму А в катаболізмі кетонових тіл у позапечінкових тканинах.

**Прояви вітамінної недостатності.** Ізольований дефіцит вітаміну В<sub>5</sub> трапляється рідко через його поширення в харчових продуктах і біосинтез мікрофлорою кишківника. Ознаками недостатності є дерматит, алопеція; ураження слизових оболонок; анемія; дистрофічні зміни у внутрішніх органах і залозах внутрішньої секреції; порушення нервової системи – неврити, паралічі. Печіння у стопах є характерною ознакою дефіциту вітаміну.

### Вітамін В<sub>6</sub>

(піридоксин, адермін, антидерматитний)

Активність вітаміну В<sub>6</sub> виявляють три похідні 3-оксипіридину: піридоксин (піридоксол), піридоксаль, піридоксамін.



Водні розчини вітаміну В<sub>6</sub> добре розчинний у воді та етанолі, стійкі до кислот, лугів, температури, але чутливі до УФ-випромінення, але втрачають свою активність під час консервування.

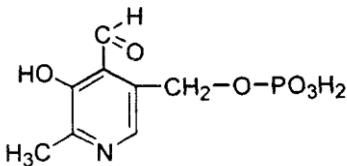
**Джерела вітаміну.** У продуктах рослинного походження вітамін знаходиться переважно у формі піридоксину, у тваринних – піридоксалу та піридоксаміну. Джерелами є:

- *продукти рослинного походження:* дріжджі, хліб, морква, червоний перець, картопля, горох, квасоля, крупи, капуста;
- *продукти тваринного походження:* м'ясо, печінка, нирки, риба, жовток яйця;

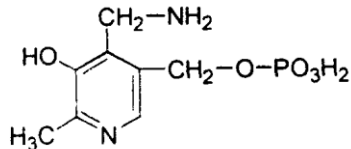
• *синтез мікрофлорою* кишківника в невеликій кількості.

**Добова потреба** у вітаміні В<sub>6</sub> достеменно не встановлена, оскільки він частково утворюється у кишківнику. Розрахована добова потреба становить близько **2,0 мг/добу**.

**Біологічна роль вітаміну В<sub>6</sub>**. Вітамін реалізує свою дію в організмі через утворення двох фосфорильованих коферментних форм – піридоксальфосфату (ПАЛФ) і піридоксамінфосфату (ПАМФ).



*Піридоксальфосфат*



*Піридоксамінфосфат*

• Вітамін В<sub>6</sub> переважно бере участь у метаболізмі амінокислот:

✓ неокиснювальному дезамінуванні серину, цистеїну та треоніну;

✓ трансамінуванні та декарбоксилюванні амінокислот;

✓ синтезі ніацину з триптофану;

✓ взаємоперетвореннях гліцину та серину;

✓ ізомеризації D-глутамінової кислоти, D-аланіну на L-глутамінову, L-аланін;

✓ активному транспортуванні амінокислот через клітинні мембрани.

• Вітамін є важливим у метаболізмі ліпідів:

✓ біосинтезі арахідонової кислоти з ліноленою;

✓ утворенні сфінгомієліну на стадії активації серину, який необхідний для синтезу сфінгомієліну;

✓ внутрішньомітохондріальній елонгації жирних кислот;

• Піридоксальфосфат – кофермент *δ-амінолевулінатсинтази* – ключового ензиму в синтезі гему.

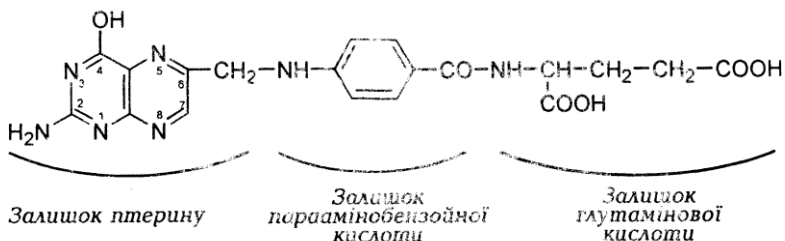
• Бере участь в утворенні Коензиму А з пантотенової кислоти.

**Прояви вітамінної недостатності.** У людини гіповітаміноз В<sub>6</sub> трапляється рідко. Немає якоїсь специфічної хвороби, яка б розвивалася за його недостатності. Ознаками гіповітамінозу є пелагроподібні дерматити, гіпохромна мікроцетарна «сидеробластична» анемія, гемосидероз печінки, селезніки, кісткового мозку, епілептиформні напади в немовлят, гомоцистеїнурія, цистатіонінурія, оксалурия, гіперхолестеролемія.

## Вітамін В<sub>9</sub> (В<sub>с</sub>)

(*фолієва кислота, фолацин*)

Фолієва кислота складається з трьох структурних компонентів: *птеридинового ядра, параамінобензойної кислоти (ПАБК), глутамінової кислоти.*



Вітамін обмежено розчинний у воді, краще у спиртах, термічно нестійкий.



### Джерела вітаміну:

- *продукти рослинного походження*: зелені частини рослин;
- дріжджі;
- *продукти тваринного походження*: печінка, нирки, м'ясо, риба;
- *мікрофлора кишківника* синтезує достатню кількість вітаміну для забезпечення потреб організму людини.

**Добова потреба** у вітаміні В<sub>9</sub> не встановлена через його значне поширення в природних джерелах і ендогенний синтез. Рекомендоване споживання становить **180–200 мкг/добу**.

**Біологічна роль вітаміну В<sub>6</sub>**. Вітамін реалізує свою дію через утворення коферментної форми – тетрагідрофолевої кислоти (ТГФК).



Біологічна роль вітаміну полягає в перенесенні коензимом одновуглецевих груп: *формільних* (-CHO), *метильних* (-CH<sub>3</sub>), *метиленових* (-CH<sub>2</sub>-), *метенільних* (-CH=), *оксиметильних* (-CH<sub>2</sub>OH), *формімінових* (-CH=NH) у метаболічних процесах обміну амінокислот (перетворенні гліцину на серин; ресинтез метіоніну); утворенні пуринових нуклеотидів і дТМФ; формуванні активної форми вітаміну В<sub>12</sub> – метилкобаламіну.

**Прояви вітамінної недостатності.** За умов раціонального харчування гіповітаміноз фолієвої кислоти виникає рідко, бо її достатньо у їжі також ендogenousний синтез мікрофлорою кишківника задовольняє власні потреби організму. Гіповітаміноз може розвинутися за тривалого вживання сульфаніламідних препаратів та антибіотиків широкого спектра дії, які інгібують ріст кишкової мікрофлори і, таким чином, пригнічують власний синтез фолієвої кислоти; використанні антагоністів вітаміну.

Ознаками дефіциту фолієвої кислоти є розвиток специфічної макроцитарної анемії, зменшення кількості лейкоцитів; спостерігається хейлоз, глосит, гастрит та ентерит, ахлоргідрія, діарея, стеаторея; кон'юктивіт; затримка росту, імунодефіцитні стани, зниження швидкості загоєння ран, хронічні інфекції.

### **Вітамін В<sub>12</sub>**

*(кобаламін, антианемічний, зовнішній фактор Касла)*

Вітамін В<sub>12</sub> – єдиний металомісний вітамін, у центрі ядра хромофорної структури якого міститься Со.

**Джерела вітаміну.** Вітамін наявний виключно в продуктах тваринного походження і не міститься в рослинній їжі, оскільки синтезується лише мікроорганізмами в кишківнику тварин. Деяка кількість вітаміну міститься в бобових культурах, де його продукують мікроорганізми.

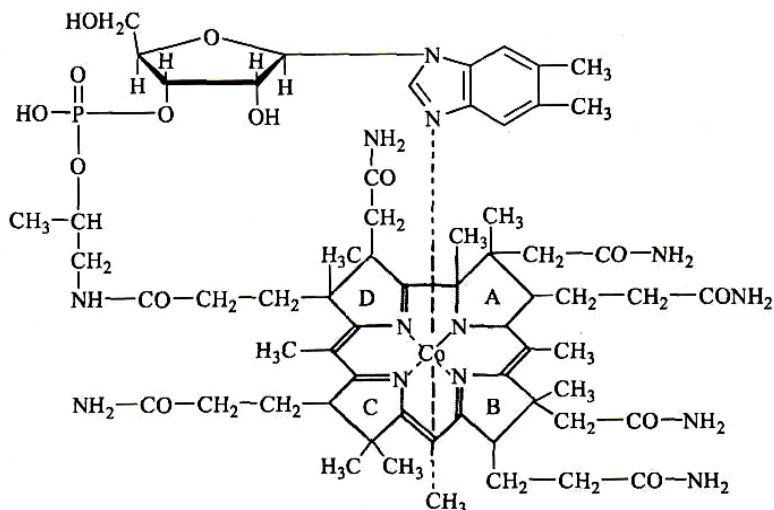
Джерела:

- *продукти тваринного походження, багаті на вітамін В<sub>12</sub>*: печінка, нирки, ячний жовток, м'ясо, риба;
- *продукти тваринного походження з помірним вмістом вітаміну В<sub>12</sub>*: молоко та молочні продукти;
- *мікрофлора кишківника* в невеликій кількості синтезує вітамін, але цей синтез не забезпечує потреби

організму через погану абсорбцію вітаміну з ШКТ. Вітамін В<sub>12</sub> всмоктується у тонкій кишці за наявності соляної кислоти, іонів Ca<sup>2+</sup> та гастромукопротеїну (внутрішнього фактора Касла).

**Добова потреба** у вітаміні для дорослих близько **3 мкг/добу**.

**Біологічна роль вітаміну В<sub>12</sub>**. Вітамін утворює два типи коферментів – метилкобаламін та 5'-дезоксіяденозилкобаламін.



Метилкобаламін (кофермент у реакціях метилювання)

Коферменти вітаміну В<sub>12</sub> беруть участь у двох типах реакцій – ізомеризації та трансметилюванні. Установлено лише дві метаболічні реакції, в яких вітамін В<sub>12</sub> бере безпосередню участь:

- 1 Реакція ізомеризації – перетворення L-метилмалоніл-КоА на Сукциніл-КоА.
- 2 Трансметилювання – синтез метіоніну з гомоцистеїну.

З Вітамін В<sub>12</sub> функціонально пов'язаний із метаболізмом фолієвої кислоти та через неї бере участь у різноманітних метаболічних процесах.

**Прояви вітамінної недостатності.** На відміну від інших водорозчинних вітамінів кобаламін здатен накопичуватися в організмі в значній кількості та за часткової чи повної гастроектомії або дефіциту внутрішнього фактору, симптоми гіповітамінозу розвиваються лише через декілька років.

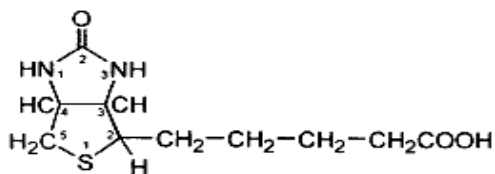
Ознаками гіповітамінозу є:

- ранні симптоми – печіння язика, глосит;
- перніціозна анемія – зменшення кількості еритроцитів, великого об'єму, зниження концентрації гемоглобіну;
- збільшення печінки, селезінки, зниження маси тіла;
- порушення спинного мозку та периферичної нервової системи особливо в старшому віці;
- атрофія слизової оболонки шлунка та кишківнику, розвиток глоситів, стоматитів, фарингітів, хейлітів («полірований» кінчик язика), ахлоргідрія, анорексія;
- безплідність та викидні;
- метилмалонова ацидурія (чутливий тест для діагностики гіповітамінозу).

### **Біотин (вітамін Н)**

*(біос, коензим R, антисеборейний)*

Біотин належить до сірковмісних вітамінів (циклічне похідне сечовини з бічним ланцюгом валеріанової кислоти):



**Біотин**

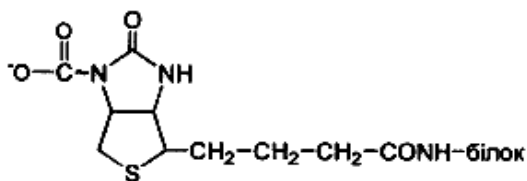
У природі є дві форми вітаміну –  $\alpha$ -біотин у жовтку яєць і  $\beta$ -біотин у печінці, які відрізняються лише бічним ланцюгом.

**Джерела вітаміну:**

- *продукти рослинного походження*: картопля, цибуля, бобові, томати, шпинат;
- *продукти тваринного походження*: печінка, нирки, молоко, жовток яєць, шоколад, гриби;
- *синтез мікрофлорою кишківника*. Синтез у кишківнику достатній для забезпечення потреб організму людини, тому екскреція з фекаліями більша, ніж засвоєння.

**Добова потреба** в біотині становить приблизно **0,25 мг/добу**.

**Біологічна роль вітаміну Н.** Активною формою біотину є карбоксибіотин, який переносить  $\text{CO}_2$  на різні акцептори:



**N<sup>5</sup>-карбоксибіотин**

Біотин є простетичною групою ензимів, які каталізують два типи хімічних реакцій: *карбоксилювання*, або фіксації CO<sub>2</sub>, та *транскарбоксилювання* – перенесення CO<sub>2</sub> між субстратами.

Реакції карбоксилювання та транскарбоксилювання трапляються на шляхах перетворення жирних кислот, пуринів, білків, окремих амінокислот. Приклади біотинозалежних ензимів наведені в таблиці 9.4.

Таблиця 9.4 – Біотинозалежні ензими

Назва ферменту	Схема реакції
Піруваткарбоксилаза	ПВК → Оксалоацетат
Ацетил-КоА-карбоксилаза	Ацетил-КоА → Малоніл-КоА
Пропіоніл-КоА-карбоксилаза	Пропіоніл-КоА → Метилмалооніл-КоА
Метил-кротоніл-КоА-карбоксилаза	β – Метилкротоніл-КоА → β –Метилглутаконіл-КоА
Метилмалоніл-оксалоацетат-транскарбоксилаза	Малоніл-КоА + ПВК → Пропіоніл-КоА + Оксалоацетат

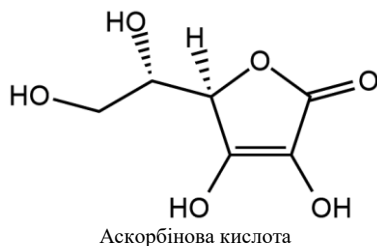
**Прояви вітамінної недостатності.** Вітамін дуже поширений у природі, тому гіповітаміноз біотину в чистому вигляді не трапляється.

Ознаками гіповітамінозу є себорейний дерматит носо-губного трикутника та волосистої частини голови, алопеція, кон'юктивіт, підсилення продукція сала сальними залозами, пошкодження нігтів, болі у м'язах, анемія, параліч нижніх кінцівок.

## Вітамін С

(аскорбінова кислота, антискорбутний вітамін)

Аскорбінова кислота – лактон діенолгулонової кислоти, яка за своєю структурою подібна до L-глюкози:

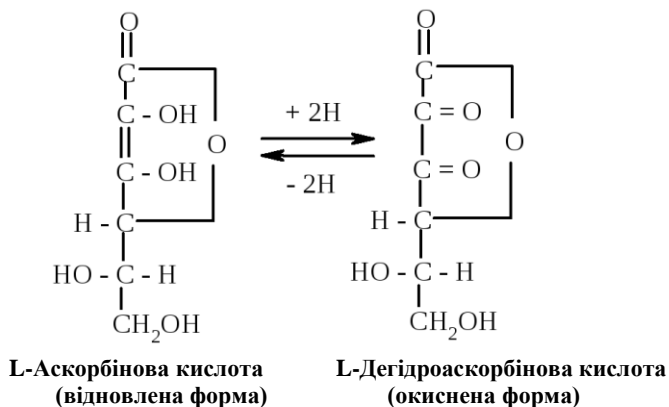


За рахунок наявності двох асиметричних атомів вуглецю аскорбінова кислота утворює чотири оптичні ізомери, з яких вітамінну активність виявляють лише L-ізомери, D-ізомери – неактивні. У твердій формі та у кислих розчинах вітамін стабільний, але швидко розщеплюється в лугах. Окиснювальна деградація аскорбінової кислоти прискорюється за підвищення рН та наявності йонів важких металів. Під час термічного оброблення активність вітаміну С знижується за термічного оброблення, зберігання продуктів за рахунок його незворотної окиснювальної деградації до неактивних речовин.

**Джерела вітаміну:** на відміну від більшості тварин, організм людини не здатен виробляти вітамін С з глюкози. У процесі еволюції цей метаболічний шлях було втрачено. Основним джерелом вітаміну для людини є продукти рослинного походження: *фрукти і ягоди* – шипшина, чорна смородина, цитрусові ананаси, банани, суниця, горобина; *овочі* – капуста, салат, перець, хрін, картопля, томати.

• **Добова потреба** у вітаміні С становить **75–100 мг/добу**.

**Біологічна роль вітаміну С.** Біологічна роль аскорбінової кислоти ґрунтується на окисно-відновних властивостях, тобто її здатності зворотно окиснюватися до дегідроаскорбінової кислоти, утворюючи окисно-відновну систему:



Як переносник протонів, вітамін С бере участь у численних окисно-відновних процесах:

- синтез колагену та формуванні сполучної тканини;
- метаболізм амінокислот:
  - ✓ гідроксилування триптофану на шляху біосинтезу серотоніну;
  - ✓ катаболізм тирозину до гомогентизинової кислоти;
- утворення активної форми фолієвої кислоти – тетрагідрофолату (ТГФК);
- синтез феритину та мобілізація з нього заліза;
- всмоктування заліза у кишківнику трансформацією  $\text{Fe}^{2+}$  в  $\text{Fe}^{3+}$  та утворення водорозчинного  $\text{Fe}^{++}$ -аскорбат-хелатного комплексу;
- активація / інгібування окремих ензимів;
- синтез гормонів:
  - ✓ перетворення дофаміну на норадреналін;
  - ✓ гідроксилування холестеролу в процесі синтезу стероїдних гормонів;
- метаболізм ліпідів:
  - ✓ синтез карнітину;



✓  $\alpha$ -окиснення довголанцюгових жирних кислот з утворенням їх гідроксильованих похідних;

- антиоксидантні властивості;
- участь у функціонуванні мікросомальних електронно-транспортних систем (реакціях гідроксильовання), але роль вітаміну в цьому процесі до кінця ще не з'ясована.

**Прояви вітамінної недостатності.** Абсолютний авітаміноз аскорбінової кислоти трапляється рідко, але гіповітамінози часто спостерігаються у весняно-літній період. Ознаками гіповітамінозу є:

- гематоми, кровоточивість ясен;
- загальна слабкість, дратівливість, апатія, сонливість, зниженням працездатності, депресивні стани;
- болі в суглобах, інфекції та застуди, які часто повторюються;
- погане загоєння ран, повільний ріст волосся.

За авітамінозу розвивається *цинга (скорбут)*. Найбільш характерною ознакою захворювання є порушення утворення колагену та інших глікопротеїнів, що призводить до ушкодження судинних стінок та опорних тканин.

Недостатність аскорбінової кислоти супроводжується:

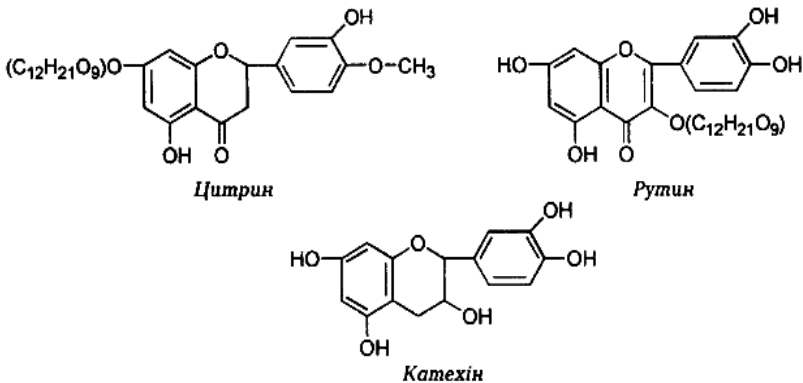
- кровоточивістю ясен, розшаруванням та випадінням зубів у дорослих, порушенням утворення дентину та формування зубів у дітей;
- підвищенням крихкості та проникності судин, точковими крововиливами під шкіру (петехіями);
- кровотечами та крововиливами у внутрішні органи і слизові оболонки;
- зниженням маси тіла, загальною слабкістю, задишкою, серцебиттям, болями в серці, набряками кінцівок.

## Вітамін Р

(біофлавоноїди, вітамін проникності)

Термін «вітамін Р» (від лат. *permeability* – проникність) об'єднує понад 4 000 природних рослинних поліфенолів із Р-вітамінною активністю: катехіни, дегідрохалкони, флаволи, флавіни, ізофлаволи, флавоноїди та інші, які здатні підвищувати резистентність капілярів.

Більшість біофлавоноїдів є водорозчинними, але зустрічаються жиророзчинні, розчинні в спиртах і лугах. Представниками біофлавоноїдів є *цитрин*, *кверцетин* – гідроксильований флавоон, *рутин* – глікозид кверцетину, *катехін* – похідне флавоону:



**Джерела вітаміну:** потреба в біофлавоноїдах задовольняється виключно за рахунок рослинних джерел. Рослини здатні накопичувати окремі види поліфенолів: гречка – *рутин*, зелений чай – *катехіни*, *мірцетини*, *кемпферол*, цитрусові – *гесперидини*, рис – *госипол*, ромашка – *апігенін*, яблука – *кверцетин*, буряк – антоціани (*бетайн*, *бетанін*), куркума – *куркумін*.

**Джерела:** смородина, чорноплідна горобина, ожина, яблука, перець, свіжі оливки та олія, цитрусові, шипшина, листя гречки, чай, алое, насіння льону, часник,

червоне вино. **Добова потреба** у вітаміні Р становить **від 50 мг/добу до 100 мг/добу**.

**Біологічна роль** біофлавоноїдів вивчена недостатньо. Відомо, що:

- вони зменшують проникність і зміцнюють стінку капілярів, що вірогідно, пов'язано з впливом вітаміну Р на метаболізм гормонів, які безпосередньо впливають на судинну систему (адреналін, гормони щитоподібної залози, кори надниркових залоз, підшлункової залози).

- Біофлавоноїди є синергістами аскорбінової кислоти. Взаємодія цих речовин ґрунтується на здатності біофлавоноїдів підсилювати біологічну дію аскорбінової кислоти:

- ✓ як і вітамін С, вони легко окиснюються та відновлюються;

- ✓ вітамін Р запобігає окисненню аскорбінової кислоти, сприяє відновленню дегідроаскорбінової кислоти в аскорбінову за участі глутатіону та збереженню її тканинних резервів;

- ✓ обидва вітаміни регулюють проникність судин через інгібування активності системи *гіалуронова кислота* – *гіалуронідаза*, стабілізує основну речовину сполучної тканини;

- ✓ разом із аскорбіновою кислотою біофлавоноїди підсилюють активність *проліноксидази*, що свідчить про можливість участі цих речовин в обміні колагену;

- біофлавоноїди виявляють антиокиснювальну дію, механізм її полягає в блокуванні каталітичного впливу важких металів зв'язуванням їх у стабільні комплекси;

- речовини з Р-активністю підсилюють швидкість тканинного дихання, активуючи *цитохромоксидазу* в печінці, нирках, мозку тварин.

**Прояви недостатності вітаміну Р.** За гіповітамінозу спостерігається крихкість капілярів, підвищення їх проникності, утворення точкових крововиливів (петехій) внаслідок розриву судин, а також фільтрації крові через судинну стінку без їх розриву. У тяжких випадках розвивається цинга, зумовлена як недостатністю вітаміну С, так і біофлавоноїдів.

### **Практичне застосування та взаємозв'язок між окремими вітамінами. Антивітаміни**

Крім профілактики та лікування гіповітамінозів, вітаміни використовують у медичній практиці, але водночас необхідно враховувати їх сумісність (табл. 9.5). Деякі вітаміни добре працюють разом, допомагають взаємному засвоєнню та підсилюють дію; є нейтральні; інші несумісні, через зменшення ефекту один одного. Останні необхідно приймати в різний час, з інтервалом 4–6 годин.

До антивітамінів відносять речовини, які знижують чи повністю позбавляють активності вітаміни. Механізм їх дії полягає у повному руйнуванні вітаміну; утворенні неактивного комплексу вітамін-антивітамін; заміщенні вітаміну в активному центрі ензиму (за принципом конкурентного інгібування).

У медицині антивітаміни використовують як протипухлинні та антибактеріальні засоби, а також для створення штучних авітамінозів у тварин під час їх вивчення. Приклади використання деяких антивітамінів наведені в таблиці 9.6.

Таблиця 9.5 – Використання вітамінів

Вітамін	Використання вітаміну	Взаємозв'язок з іншими вітамінами
1	2	3
<b>Вітамін А та каротиноїди</b>	<p>*Профілактика захворювань очей, попередження розвитку ксерофтальмії, катаракти, лікування ранніх стадій сліпоті;</p> <p>*профілактика інфекційних та вірусних захворювань дихальних шляхів, травного тракту, сечовивідних шляхів;</p> <p>*лікуванні та профілактики захворювань шкіри;</p> <p>*корекція залізодефіцитної анемії в дітей;</p> <p>*прискорення процесів регенерації тканин у разі ран, опіків, обморожень, виразок;</p> <p>*антиоксидантні властивості є основою використання в профілактиці патологій серця, судин, онкологічних захворювань та їх ускладнень;</p> <p>*сучасна косметологія використовує ретиноїди в засобах для підтримки та відновлення епітелію шкіри</p>	<p>*Вітаміни Е та В<sub>2</sub> підсилюють дію вітаміну А.</p> <p>*Вітаміни Е і С захищають вітамін А від окиснення.</p> <p>*Погано сумісний із вітамінами В<sub>12</sub> і К (інактивує віт. В<sub>12</sub>;</p> <p>перешкоджає проникненню віт. К</p>
<b>Вітамін D</b>	<p>*Профілактика та лікування рахіту, захворювань кісток, які викликані порушенням обміну кальцію; псоріазу, деяких форм туберкульозу, епілепсії; дисфункції парашитоподібних залоз</p>	<p>*Не сумісний із віт. А і Е.</p> <p>*Нейтралізує дію віт. А і Е</p>
<b>Вітамін Е</b>	<p>*Важкі фізичні навантаження, перевтома, реабілітація після виснажливих захворювань;</p> <p>*порушення менструального циклу, статевих функцій в чоловіків, клімактеричні розлади, загроза викидня;</p> <p>*захворювання хребта та суглобів, м'язові дистрофії, посттравматичні міопатії;</p> <p>*захворювання нервової системи та шкіри;</p> <p>* вітамін Е прискорює оновлення клітин, знімає запалення, сприяє загоєнню ран</p>	<p>*Синергіст вітаміну А.</p> <p>*Перешкоджає проникненню віт. К у тканини</p> <p>* Сумісний із віт. С.</p> <p>* Несумісний із віт. D</p>

### Продовження таблиці 9.5

1	2	3
<b>Вітамін К</b>	<p>*Кровотечі, травми, поранення, геморагічий діатез та ін.;</p> <p>*захворювання печінки, ШКТ, променева хвороба;</p> <p>*вагітність – для попередження кровотеч у новонароджених та перед пологами;</p> <p>*профілактика гіповітамінозу в дітей на штучному вигодовуванні;</p> <p>*передозування антикоагулянтами, терапія антибіотиками та сульфаніламідними препаратами, нестероїдними протизапальними засобами;</p> <p>*інтоксикація кумарином, афлотоксинами</p>	<p>*Вітамін В<sub>2</sub> сприяє утворенню активної форми віт. К.</p> <p>*Погана сумісність із віт. А та Е</p>
<b>Вітамін F</b>	<p>*Профілактика атеросклерозу, порушень ліпідного обміну;</p> <p>*лікування дерматитів, себореї, вугрів, опікової хвороби, алергічних захворювань, аутоімунних запальних процесів, цукрового діабету, виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки.</p> <p>*Вітамін F називають «вітаміном краси», використовують у косметичних засобах</p>	<p>*Сумісний із жиророзчинними вітамінами</p>
<b>Вітамін В<sub>1</sub></b>	<p>*Лікування цукрового діабету, дистрофії міокарда, ураження м'язів та нервової системи</p>	<p>*Покращує засвоєння вітаміну В<sub>5</sub>.</p> <p>*Віт. В<sub>2</sub> та В<sub>3</sub> повністю руйнують тіамін.</p> <p>*Віт. В<sub>6</sub> інгібує утворення активної форми тіаміну</p>
<b>Вітамін В<sub>2</sub></b>	<p>*Захворювання шкіри, очей, патології ШКТ, ураження печінки;</p> <p>*прискорення загоювання ран і виразок, отруєння чадним газом</p>	<p>*Бере участь в утворенні активних форм віт. В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, К</p>
<b>Вітамін В<sub>3</sub></b>	<p>*Лікування пелагри, дерматитів, дистрофії серцевого м'яза, невритів, як судинорозширювальний засіб</p>	<p>*Гарна сумісність із віт. В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, Н.</p> <p>*Віт. В<sub>6</sub> покращує засвоєння віт. В<sub>3</sub></p>

Продовження таблиці 9.5

1	2	3
<b>Вітамін В<sub>5</sub></b>	*Лікування дерматитів, захворювань печінки, серця; *у косметичних засобах	Віт. В <sub>5</sub> полегшує засвоєння вітамінів В <sub>4</sub> , В <sub>9</sub> та С. *Сумісний з віт. В <sub>12</sub>
<b>Вітамін В<sub>6</sub></b>	*Профілактика гіповітамінозу В <sub>6</sub> під час лікування ізоніазидом, антибіотиками; *уроджені пирідоксинзалежні анемії; *токсикози вагітності, неврити, дерматити, псоріаз; *променева, морська, повітряна хвороби; *м'язові дистрофії, гіпероксалурія, захворювання печінки	*Віт. В <sub>2</sub> бере участь в активації віт. В <sub>6</sub> . *Перешкоджає утворенню активної форми віт. В <sub>1</sub> . *Віт. В <sub>12</sub> сприяє руйнуванню віт. В <sub>6</sub>
<b>Вітамін В<sub>9</sub></b>	*Лікування мегалобластичної та післярезекційної анемії, анемії, спричиненої дією радіації та ліків, отруєння етанолом, стимулювання еритропоезу, посилення репаративних процесів	*Вітамін С зберігає віт. В <sub>9</sub> у тканинах. *Віт. В <sub>6</sub> і В <sub>12</sub> збільшують потребу у фолієвій кислоті
<b>Вітамін В<sub>12</sub></b>	*Лікування В <sub>12</sub> -дефіцитної анемії та анемії іншої етіології, безплідність, уражень спинного мозку, і периферичних нервів, захворювань шкіри, гострих і хронічних гепатитів, променевої хвороби	*Віт. А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> , В <sub>6</sub> , С та Е інактивують віт. В <sub>12</sub>
<b>Вітамін С</b>	*Профілактика інфекційних та алергічних захворювань, уражень сполучної тканини; *стимуляція регенеративних процесів під час загоєння ран, виразок, опіків	*Віт. Е, Р, каротиноїди посилюють антиоксидантні властивості віт. С. *Відновлює активність віт. Е
<b>Біофлавоноїди</b>	*Профілактика та лікування цинги, ревматизму, опіків, захворювань, що супроводжуються підвищенням проникності капілярів, променевої хвороби, алергічних захворювань та ін.	

Таблиця 9.6 – Використання антивітамінів у медицині

<b>Вітамін</b>	<b>Антивітамін</b>	<b>Використання у медицині</b>
<b>К</b>	Дикумарол Варфарин Транексам	Блокують утворення факторів згортання крові в гепатоцитах. Антикоагулянти. Лікування тромбозів
<b>В<sub>1</sub></b>	Окситіамін, піритіамін	Витісняють коензим з активного центру ензимів
<b>В<sub>2</sub></b>	Хінін Ізорібофлавін Дихлоррибофлавін Галактофлавін	Протималарійний препарат. Діють за принципом конкурентного інгібування, вбудовуються замість коензиму в активний центр ензиму
<b>В<sub>6</sub></b>	Ізоніазид Дезоксипіридоксин Циклосерин	Протитуберкульозний засіб Замінюють коферменти в активному центрі ензимів
<b>В<sub>9</sub> (В<sub>12</sub>)</b>	Аміноптерин Метотрексат	Блокують синтез нуклеїнових кислот інгібуванням відновлення фолієвої кислоти до ТГФК (цитотоксична дія). Лікування деяких форм злоякісних новоутворень та гострих лейкозів
<b>Н</b>	Авідин	Зв'язує вітамін у нерозчинний комплекс, вітамін втрачає здатність усмоктуватися у кишківнику. Лікування дерматитів
<b>ПАБК</b>	Сульфаніламід	Структурні аналоги ПАБК, блокують синтез фолієвої кислоти. Лікування інфекційних захворювань



## 10 БІОХІМІЯ КРОВІ

Кров – рідка сполучна тканина, що складається з рідкої речовини (плазми) та формених елементів (клітин крові – еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів). В організмі людини міститься 4,5–5 л крові.

Кров виконує такі *функції*:

1) *транспортну* – перенесення речовин ( $O_2$ ,  $CO_2$ , поживних речовин, медіаторів, електролітів, кінцевих продуктів обміну, гормонів) між органами і тканинами;

2) *поживну* – транспортування поживних речовин (вуглеводів, ліпідів, амінокислот та ін.) до тканин;

3) *екскреторну* – виведення з тканин та органів кінцевих продуктів метаболізму (сечовини, сечової кислоти, аміаку тощо);

4) *дихальну* – транспортування  $O_2$  та  $CO_2$  між тканинами та легенями;

5) *регуляторну* – містить гормони, білки та речовини, які беруть участь в регуляції біохімічних та фізіологічних процесів в організмі;

6) *захисну* – компоненти крові (лейкоцити, імуноглобуліни, система комплементу), які захищають організм від чужорідних агентів; система коагуляції захищає організм від втрати крові;

7) *терморегуляторну* – кров бере участь у перерозподілі тепла в усьому організмі.

### *Білки плазми крові та їх клініко-біохімічна характеристика*

Загальна кількість білків плазми становить 65–80 г/л. Можливі добові коливання в межах 10–20 г/л. Кількісний та якісний склад білків крові відображає стан білкового обміну в цілому організмі. У плазмі крові міститься більше ніж 300 різних білків.

*Функції білків крові:*

- забезпечують підтримку онкотичного тиску крові;
- беруть участь у функціонуванні згортальної та антизгортальної систем крові;
- забезпечують сталість рН (буферні властивості);
- визначають в'язкість крові;
- транспортують речовини (гормони, ліпіди, жирні кислоти, пігменти, мінеральні речовини, жиророзчинні вітаміни);
- беруть участь в імунних реакціях організму;
- використовуються як пластичний матеріал для синтезу білків тканин.

Для розділення білків сироватки крові на фракції використовують *метод електрофорезу*. За допомогою найпростішого методу електрофорезу на папері в сироватці крові здорової людини виявляють п'ять фракцій: альбуміни та глобуліни –  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ .

Білків крові переважно синтезується в печінці (альбуміни,  $\alpha$ -глобуліни, частина  $\beta$ -глобулінів, фібриноген, компоненти системи згортання крові). У клітинах імунної системи синтезується більша частина  $\beta$ - та  $\gamma$ -глобулінів.

*Альбуміни* (40–50 г/л) мають такі функції:

- 1) підтримують онкотичний тиск крові, таким чином, беруть участь у регуляції водного обміну між кров'ю та позаклітинним простором;
- 2) транспортують вуглеводи, ліпіди, гормони, пігменти, мінеральні речовини;
- 3) мають буферні властивості;
- 4) виконують резервну та пластичну функції.

*Глобуліни* (20–30 г/л)

Кожна з фракцій  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -глобуліни містить специфічні білки, які виконують певні біохімічні функції.

До  **$\alpha_1$ -глобулінів** належать  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_1$ -кислий глікопротеїн, альфа-фетопропротеїн та інші.

*$\alpha_1$ -Антитрипсин* – це природний інгібітор протеїназ. Він зв'язується з ферментами трипсином, хімотрипсином, плазміном, тромбіном та пригнічує активність цих протеїназ. Антитрипсин належить до білків гострої фази. Його концентрація зростає за запальних процесів та механічному ураженні тканин.

*$\alpha_1$ -Кислий глікопротеїн (орозомукоїд)* – високомолекулярний білок, який має імуномодуляторні властивості. Підвищення концентрації цього білка спостерігається за запалень, злоякісних пухлин, хронічного больового синдрому.

*Альфа-фетопропротеїн* – білок сироватки крові, який починає вироблятися на 5-му тижні розвитку плода. За будовою АФП подібний до альбумінів і виконує аналогічну функцію в організмі плода. В онкології АФП використовують як один з ембріональних імунологічних маркерів злоякісних пухлин (онкофетальний антиген).

До  **$\alpha_2$ -глобулінів** належать гаптоглобін,  $\alpha_2$ -макроглобулін, церулоплазмін, С-реактивний білок.

*Гаптоглобін (Hr)* – глікопротеїн, який зв'язує вільний гемоглобін (Hb) та перешкоджає втраті організмом заліза (комплекс Hr-Hb не може пройти крізь нирковий фільтр). Цей білок належить до білків гострої фази.

*$\alpha_2$ -Макроглобулін ( $\alpha_2$ -сіромуюїд)* – це білок гострої фази, який синтезується в підшлунковій залозі та є інгібітором протеаз (як і антитрипсин).

*Церулоплазмін* – білок, який забезпечує транспортування міді в крові, є оксидазою вітаміну С, катехоламінів, серотоніну, має антиоксидантні властивості. Цей білок також окиснює  $\text{Fe}^{2+}$  до  $\text{Fe}^{3+}$ , саме тому має назву фероксидаза.

Церулоплазмін належить до білків гострої фази. Недостатність церулоплазміну спостерігається за хвороби Вільсона – Коновалова.

*C-Реактивний білок* – належить до білків гострої фази, що синтезується в печінці та є чутливим індикатором ураження тканин у разі запалення, некрозу, травми. При переході захворювання в хронічну фазу концентрація C-реактивного білка в крові істотно знижується.

До  **$\beta$ -глобулінів** належать трансферин, гемопексин,  $\beta$ 2-мікроглобулін та інші.

*Трансферин* – це глікопротеїн, який синтезується в печінці та транспортує іони заліза в крові. Цей білок належить до білків гострої фази, але у відповідь на гострий запальний процес відбувається зниження його концентрації в плазмі крові.

*Гемопексин (P-глобулін)* – білок, який зв'язує вільний гем та транспортує його в клітини РЕС печінки для реутилізації. Це перешкоджає виведенню гему нирками і втраті заліза організмом.

*$\beta$ 2-Мікроглобулін* – низькомолекулярний білок, який має антиоксидантні властивості. Підвищення вмісту цього білка спостерігається за злоякісних захворювань, ревматоїдного артрити, інфаркту міокарда, опіків, аутоімунних захворювань, порушень клітинного імунітету тощо.

**$\gamma$ -Глобуліни** – імуноглобуліни, які забезпечують гуморальну захисну реакцію організму. Вони забезпечують захист організму від багатьох бактерій, вірусів та їх токсинів.

Відомо п'ять класів імуноглобулінів (Ig). IgG, IgA, IgD, IgE секретуються плазматичними клітинами, IgM – переважно лімфоцитами. За вмістом основними імуноглобулінами є IgG.

### ***Гіпо-, гіпер-, диспротеїнемії. Парапротеїнемії***

У клінічній практиці існують стани, за яких змінюється концентрація загального білка та/або окремих білкових фракцій плазми крові. Може відбуватися зменшення (*гіпопротеїнемія*) та збільшення (*гіперпротеїнемія*) концентрації загального білка. Гіпопротеїнемія зазвичай пов'язана зі зниженням концентрації альбумінів (*гіпоальбумінемія*) крові. Гіперпротеїнемія спостерігається за підвищенням концентрації глобулінів (*гіперглобулінемія*).

***Гіпопротеїнемія*** спостерігається за більшості захворювань внутрішніх органів, а саме:

1) дефіциту білків у їжі (голодування, стани, що супроводжуються погіршенням перетравлювання та всмоктування білків);

2) зниження синтезу білків у печінці;

3) збільшення катаболізму білків в організмі (термічні опіки, злоякісні новоутворення, гіпертермія, порушення гормонального статусу організму);

4) втрат білка організмом за хронічних захворювань нирок;

5) збільшення об'єму рідкої частини крові (за анурії, порушення регуляції водно-сольового обміну, метаболічного ацидозу тощо).

***Гіперпротеїнемія*** – спостерігається у хворих як ознака зневоднення організму за хірургічних захворювань (опіків, генералізованого перитоніту, хронічного нефриту в стадії поліурії тощо) або може бути пов'язана з підвищенням  $\gamma$ -глобулінів у результаті токсичного або інфекційного процесу.

***Диспротеїнемії*** – це зміна співвідношення окремих білкових фракцій за нормального вмісту загального білка крові. Приклади цих станів:

*Гіпоальбумінемія* може бути результатом:

1) зниження синтезу альбумінів (недостатнє харчування, порушення перетравлювання та всмоктування білків, хвороби печінки);

2) втрати альбумінів (із сечею, кровотечі, анафілактичний шок, утворення ексудатів, трансудатів тощо).

*Гіперальбумінемія* є наслідком гіпо- та дегідратації.

*Зниження концентрації  $\alpha$ -глобулінової фракції* спостерігається за лімфолейкозу, мієломи, цукрового діабету ( $\alpha_2$ -глобуліни), гострої дистрофії печінки, спадкового дефіциту альфа-1-антитрипсину.

*Підвищення  $\alpha$ -глобулінів* характерне для гострих і підгострих запальних процесів (дифтерії, крупозної пневмонії, пієлоциститу, холециститу та ін.), алергічних, стресових станів, некробіотичних процесів.

*Підвищення вмісту  $\beta$ -глобулінів* відбувається за хронічних інфекцій, цирозу печінки, токсичних уражень печінки, обтураційної жовтяниці, цукрового діабету, злоякісних пухлин, кахексії, голодування, вагітності та ін.

*Гіпогамма-глобулінемія* пов'язана із спадковими ураженнями гуморального імунітету або вторинним пригніченням імунореактивної тканини токсинними та токсикоінфекційними впливами, лікуванням кортикостероїдами, імунодепресантами, хіміотерапією, терапією радіовипромінюванням тощо.

*Гіпергамма-глобулінемія* обумовлена підвищенням концентрації практично усіх класів Ig (за септичних інфекцій, пневмонії, колагенозах, пухлинах, токсичного ураження печінки, аутоімунних захворювань, цирозу печінки та ін.).

*Парапротейнемія* розвивається в разі появи в крові патологічних імуноглобулінів P<sub>Ig</sub>, що секретуються пухлинними клітинами системи В-лімфоцитів та в нормі не виявляються. Ці білки з'являються в крові та сечі у

хворих з ознаками деструкції, алергії, новоутвореннями, запаленнями. Прикладами парапротеїнів є білок Бенс-Джонса, кріоглобуліни та деякі інші.

### ***Небілкові сполуки плазми крові***

Небілкові сполуки плазми крові поділяють на органічні та неорганічні. До неорганічних належать катіони електролітів (кальцій, натрій, калій), інші мінеральні речовини (залізо, мідь), мікроелементи, іони бікарбонатів, хлоридів, фосфатів, сульфатів, йодидів та вода. Органічні речовини крові поділяють на азотовмісні та безазотисті сполуки.

*Небілкові азотовмісні компоненти крові* мають назву *залишковий азот* (rest nitrogen) крові.

До залишкового азоту належать: *сечовина, амінокислоти, сечова кислота, креатинін, креатин, індикан, аміак, пептиди, нуклеотиди, нуклеозиди, білірубін, холін, гістамін* та ін.

*Сечовина* (3,33–8,32 ммоль/л) – це кінцевий продукт знешкодження аміаку. Ця сполука утворюється в печінці. Підвищення концентрації сечовини в крові має назву *уремія*. У клініці найбільше значення має визначення концентрації сечовини для діагностики захворювань нирок.

*Креатин та креатинін* є сполуками, які задіяні у біоенергетичних процесах в організмі. З креатину в клітинах організму утворюється креатин-фосфат, який використовують за ресинтезу АТФ. Кінцевим продуктом метаболізму креатин-фосфату та креатину є креатинін, який виводиться із сечею. Підвищення концентрації креатиніну в крові розглядають як рання ознака недостатності нирок. Зниження вмісту креатиніну обумовлено віковим зниженням м'язової маси.

*Сечова кислота* є кінцевим продуктом розпаду пуринових нуклеотидів. Концентрація сечової кислоти в крові зростає (*гіперурикемія*) за подагри, синдрому Леша – Ніхана, станів, що супроводжуються підсиленням розпаду клітин, порушень екскреції сечової кислоти.

*Індикан* утворюється в печінці як результат знешкодження індолу. Індол є продуктом гниття білків у кишківнику (утворюється з триптофану). Гіперіндиканемія спостерігається за підсилення процесів гниття білків у кишківнику (защемленій грижі, запорі, кишковій непрохідності), пухлинах, абсцесах, туберкульозному ураженні легень тощо.

*Аміак* – кінцевий продукт білкового обміну, який є токсичною речовиною та утворюється за дезамінування амінокислот, біогенних амінів, нуклеотидів. Підвищення концентрації аміаку (*гіперамоніємія*) в крові спостерігається в разі печінкової коми, дії гепатотропних отрут, білкового голодування, теплового удару, спадкових ензимопатій орнітинового циклу, гострої печінкової недостатності, гострої ниркової недостатності, кишкового дисбактеріозу тощо.

Зростання концентрації речовин, які входять до фракції залишкового азоту крові, має назву *азотемія* або *гіперазотемія*. Причиною азотемії може бути підсилення продукції відповідних азотовмісних компонентів або затримка кінцевих продуктів азотистого обміну. Крім того, гіперазотемія спостерігається за станів, що супроводжуються порушеннями водного балансу.



# 11 ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ

## 11.1 Біохімія печінки

**Печінка** бере участь у метаболічних перетвореннях більшості речовин та забезпечує сталість концентрації основних компонентів крові (глюкози, холестеролу, білків, вітамінів, заліза, води тощо). Метаболізм у гепатоцитах спрямований на підтримку функціонування інших органів і тканин, зокрема знешкодженням екзогенних та ендогенних токсичних речовин.

До основних функцій печінки належать такі:

1) *метаболічна* – в печінці відбуваються перетворення вуглеводів і ліпідів, білків й амінокислот, пігментів, вітамінів та інших речовин;

2) *екскреторна* – жовч забезпечує виведення деяких кінцевих продуктів метаболізму;

3) *детоксикаційна* – в гепатоцитах відбувається знешкодження токсичних речовин (білірубину, стероїдів, ксенобіотиків тощо).

### **Метаболічна функція**

#### *Роль печінки в обміні вуглеводів*

Усі процеси обміну вуглеводів, що відбуваються в печінці, спрямовані на *забезпечення сталості концентрації глюкози в крові*. Підтримка нормальної концентрації глюкози в крові (у межах 3,3–5,5 ммоль/л) досягається за рахунок наявності глікогену та метаболізму глюкози в гепатоцитах. У таблиці 11.1 зазначено, як змінюються метаболічні процеси в печінці за зниження (гіпоглікемії) та збільшення (гіперглікемії) вмісту глюкози в крові. Зазначені зміни дозволяють підтримувати її концентрацію в межах нормальних значень.

За гіпоглікемії спочатку активується *глікогеноліз* і починають використовуватися мобільні запаси глікогену

гепатоцитів. Глікоген печінки розщеплюється до вільної глюкози, яка надходить у кров. Розпад глікогену печінки активується під дією глюкагону та адреналіну.

Таблиця 11.1 – Напрямок зміни обміну вуглеводів у печінці за гіпо- та гіперглікемії

Процес	Як змінюється процес	
	за гіпоглікемії	за гіперглікемії
<i>Глікогеноліз</i>	<i>Активується</i>	<i>Інгібується</i>
<i>Глікогенез</i>	<i>Інгібується</i>	<i>Активується</i>
<i>Глюконеогенез</i>	<i>Активується</i>	<i>Інгібується</i>
<i>Гліколіз</i>	<i>Інгібується</i>	<i>Активується</i>
<i>Пентозо-фосфатний шлях</i>	<i>Інгібується</i>	<i>Активується</i>

Наступний процес, який «постачає» глюкозу в разі гіпоглікемії, – це *глюконеогенез* (синтез глюкози з неуглеводних субстратів). Глюконеогенез буде активуватися тоді, коли запаси глікогену істотно вичерпані. Активація цього процесу відбувається під дією глюкостероїдів. Інсулін навпаки пригнічує глюконеогенез.

У разі важких уражень паренхіми печінки знижується її здатність підтримувати нормальну концентрацію глюкози у крові, що призводить до розвитку гіпоглікемії.

Необхідно зауважити, що в печінці відбуваються активні метаболічні перетворення, які потребують значних енергетичних витрат. Саме тому в гепатоцитах розщеплення глюкози відбувається більш інтенсивно порівняно з іншими тканинами. Деякі проміжні метаболіти

розпаду глюкози можуть бути використані для синтезу ліпідів (ацетил-КоА) або білків (піруват,  $\alpha$ -кетоглутарат та ін.). Крім того, в гепатоцитах відбувається обмін галактози та фруктози, пірувату, лактату, глюкуронової кислоти тощо. Галактоза і фруктоза метаболізують включенням в обмін глюкози. Лактат і піруват, як проміжні продукти, є субстратами для глюконеогену. Крім вищезазначених перетворень, за окиснення глюкози в печінці утворюється глюкуронова кислота, яка використовується за знешкодження токсичних речовин.

*Роль печінки в обміні ліпідів полягає в такому:*

1) в печінці *продукується жовч*, яка необхідна для нормального перетравлювання ліпідів та всмоктування продуктів їх розпаду;

2) в разі  $\beta$ -окиснення жирних кислот у гепатоцитах утворюється ацетил-КоА, з якого *синтезуються кетонових тіл*;

3) у печінці відбувається *синтез ліпідів*: триацилгліцеролів (ТАГ), фосфогліцеридів, холестеролу;

4) в гепатоцитах *утворюються ліпопротеїни крові*, таких як ЛПВГ, ЛПДНГ.

*Роль печінки в обміні білків та амінокислот*

Гомеостатична функція печінки поширюється і на обмін амінокислот та білків. Вона підтримує сталість концентрації амінокислот у крові, концентрація яких значно підвищується після приймання їжі. Печінка є органом, який найбільш активно поглинає амінокислоти з крові. Повний набір ферментів білкового обміну в гепатоцитах дозволяє здійснювати різноманітні перетворення амінокислот та інших азотовмісних сполук.

У печінці відбуваються такі перетворення:

1 *Трансамінування амінокислот*; кетокислоти, які утворюються, використовуються для синтезу глюкози, кетонових тіл, ліпідів, енергії.

2 Окисне дезамінування, яке поряд із трансамінуванням дозволяє печінці регулювати концентрацію амінокислот у крові.

3 Синтез власних білків печінки та крові. У гепатоцитах активно відбувається синтез ферментів печінки та крові. Печінка – це єдине місце синтезу альбумінів, фібриногену, протромбіну, проконвертину, проакцелерину,  $\alpha$ -глобулінів, частини  $\beta$ -глобулінів.

4 Синтез небілкових азотовмісних сполук – креатин, пуринові та піримідинові нуклеотиди, холін тощо.

5 Утворення біогенних амінів (гістаміну, серотоніну, тираміну та ін.).

6 Розщеплення пуринових азотистих основ з утворенням сечової кислоти.

7 Знешкодження аміаку з утворенням сечовини.

8 Детоксикація токсичних продуктів гниття білків у кишківнику.

*Роль печінки в обміні вітамінів полягає в такому:*

1) для всмоктування жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К необхідні жовчні кислоти, які утворюються в печінці, та входять до складу жовчі;

2)  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -каротини їжі в печінці перетворюються на вітамін А;

3) у печінці утворюються коферментні форми водорозчинних вітамінів та утворюється активна форма вітаміну D<sub>3</sub>-кальцитріол;

4) відбувається депонування деяких вітамінів (А, D, К, РР, Е, В<sub>12</sub> та ін.);

У печінці відбувається обмін мінеральних речовин, зокрема мікроелементів (заліза, міді, цинку, марганцю, молібдену та ін.). У гепатоцитах можливе їх депонування. Так, наприклад, відомо, що 10 % міді всього організму локалізовано саме в печінці. У печінці мінеральні речовини містяться як у вільному вигляді, так і входять до

складу високомолекулярних органічних сполук, наприклад, ферментів (Mg, Mn, Fe, Cu, Zn).

### ***Метаболізм білірубину. Патобіохімія жовтяниць***

#### ***Роль печінки в обміні жовчних пігментів***

Під час розщеплення гемопротеїнів із гему утворюються жовчні пігменти. Ці сполуки надають забарвлення жовчі. До них належать: білівердин (зелений) та білірубін (червоно-жовтий). У печінці відбуваються метаболізм жовчних пігментів. Основний процес – це знешкодження білірубину, яке відбувається за допомогою його кон'югації з глюкуроною кислотою. Білірубін-глюкуронід, який утворюється, має меншу токсичність та більшу розчинність. Він екскретується з жовчю в кишківник та виводиться з організму.

Приблизно 80–85 % білірубину утворюється саме при розпаді гемоглобіну. Решта білірубину є результатом розпаду інших гемопротеїнів організму (цитохромів, міоглобіну, гемовмісних ферментів). Основні етапи метаболізму білірубину показані на рисунку 11.1.

У клітинах ретикулоендотеліальної системи, переважно селезінки та печінки відбувається розпад гемоглобіну. Він починається з розщеплення  $\alpha$ -метинового містка між I та II кільцями порфіринового кільця гему. Цей процес каталізує оксидаза (НАДФ-вмісна). У результаті утворюється зелений пігмент вердоглобін.

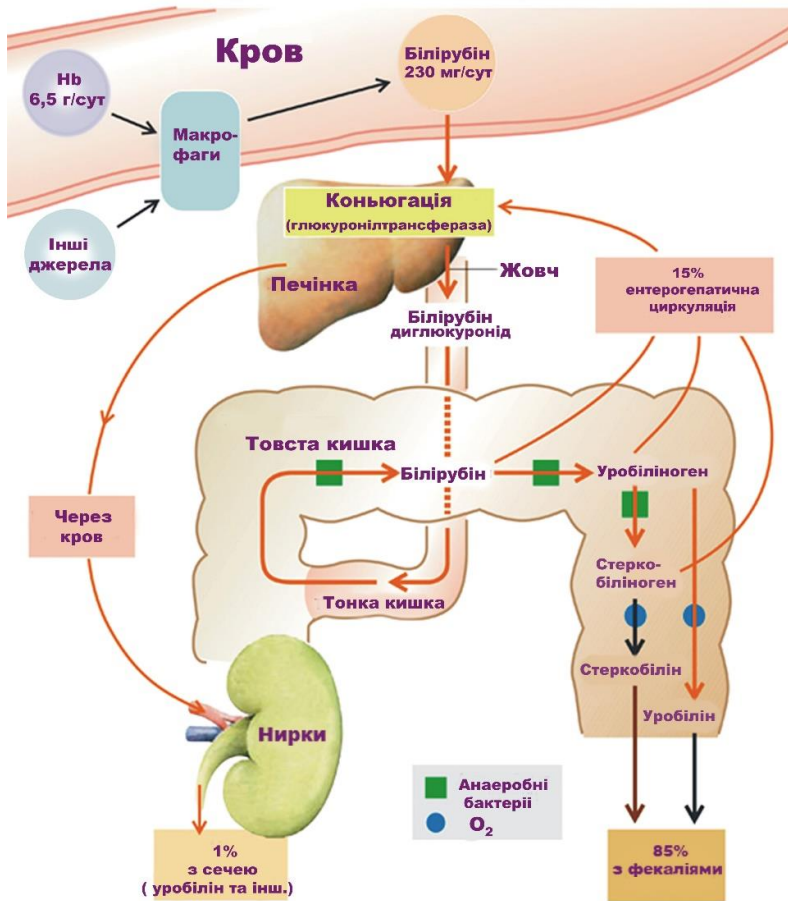


Рисунок 11.1 – Метаболізм білірубіну

Модифікація: Despououlos A., Silbernagl S., Gay R., and Rothenburger A. Color Atlas of Physiology. Thieme Medical Publishers, 2003, 432 p.

У молекулі вердоглобіну ще зберігаються залізо та білкова частина. Далі відбувається спонтанний розпад вердоглобіну з вивільненням білкової частини (глобіну),

заліза та СО. Це призводить до утворення першого жовчного пігменту – *білівердину*.

Білівердин перетворюється на білірубін під дією НАДФ-залежного ферменту білівердинредуктази.

Білірубін – це гідрофобна сполука. Саме тому в крові він транспортується альбумінами. Комплекс білірубіну з альбумінами крові має назву *некон'югований, або вільний*. У комплексі з альбумінами білірубін циркулює в крові та не виділяється із сечено. Утворення такого комплексу призводить до: 1) часткового зниження токсичності білірубіну; 2) підвищення його розчинності у воді.

Гепатоцити захоплюють із крові білірубін. За його транспортування з крові в печінку відповідають два білки – ОУ (лігандин) та Z.

У гепатоцитах білірубін взаємодіє з глюкуроною кислотою. Відбувається його кон'югація (рис. 10.2).

Білірубін може зв'язувати одну або дві молекули глюкуронової кислоти. У результаті утворюються білірубіндиглюкуронід (до 70 %) та білірубін-моноглюкуронід (до 30 %). Цей процес каталізує фермент – УДФ-глюкуронілтрансфераза. Донором глюкуронової кислоти у цій реакції є УДФ-глюкуронова кислота. В результаті цієї реакції відбувається знешкодження білірубіну з утворенням водорозчинної форми білірубін, яка має назву *кон'югований, або зв'язаний* білірубін. Далі він транспортується в жовч. З жовчних капілярів білірубін частково потрапляє в кров.

Необхідно зауважити, що, зважаючи на метод визначення білірубіну в крові (*метод Ван ден Берга*), кон'югований та некон'югований білірубін мають інші назви: *некон'югований білірубін* – це «*непрямий*» білірубін; *кон'югований* називають «*прямим*» білірубіном.

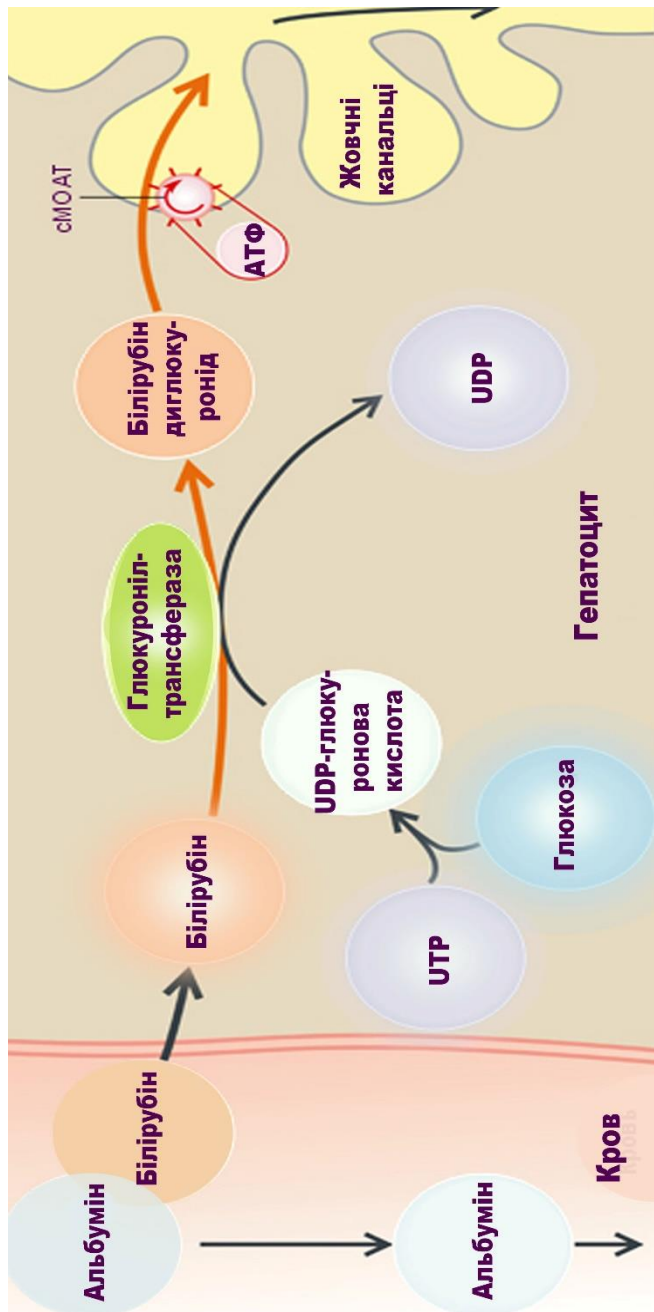


Рисунок 11.2 – Кон’югація білірубину та його екскреція в жовч

*Модифікація:* Desrosoulos A., Silbertagl S., Gay R., and Rothenburger A.

Color Atlas of Physiology. Thieme Medical Publishers, 2003, 432 p.

Позначення: cMOAT, canalicular multispecific organic anion transporter – каналевий мультиспецифічний переносник органічних аніонів.



У крові здорової людини міститься 8,5–20,5 мкмоль/л білірубину («загальний» білірубін); 75 % цієї кількості припадає на частку некон'югованого білірубину.

У нормі концентрації такі:

– *прямий білірубін* – 0–5,1 мкмоль/л;

– *непрямий білірубін* – до 16 мкмоль/л.

Після кон'югації відбувається активне транспортування кон'югованого білірубину в жовч за допомогою спеціального транспортного білка cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter) (рис. 11.2).

Кон'югований білірубін із жовчю потрапляє в тонкий та товстий кишківник.

У термінальному відділі клубової кишки та товстій кишці під дією ферментів бактерій ( $\beta$ -глюкуронідаз) відбувається гідроліз кон'югованого білірубину з вивільненням глюкуронової кислоти.

Далі білірубін під дією редуказ бактерій послідовно перетворюється на *уробіліноген* (який також називають *мезобіліногеном*). У товстому кишківнику з уробіліногену утворюється стеркобіліноген. Уробіліноген та стеркобіліноген у нижніх відділах товстого кишківника окиснюються до уробіліну та стеркобіліну, які надають калу жовтувато-коричневого забарвлення.

У тонкому кишківнику приблизно 10 % уробіліногену може всмоктуватися та через портальну вену надходити в печінку та окиснюватися до моно- та дигірольних сполук. У нижніх відділах товстого кишківника відбувається всмоктування незначної кількості стеркобіліногену (до 1%), який потрапляє в сечу. Цей стеркобіліноген має назву уробіліноген сечі.

Підвищення концентрації уробіліногену в сечі спостерігається за гемолітичних станів, кишкової патології, порушень функцій паренхіми (коли уробіліноген

не може перетворюватися на піроли). У цих випадках уробіліноген у значній кількості потрапляє в сечу і вона набуває темного кольору.

Відсутність стеркобіліногену в сечі за наявності в ній білірубину та білівердину свідчить про обтурацію жовчовивідних протоків і блокування надходження жовчі в кишківник (наприклад, за жовчнокам'яної хвороби).

Білірубін є патологічним компонентом сечі. Його поява в сечі може бути результатом підвищення в крові концентрації водорозчинної форми білірубину – «прямого білірубину». Білірубін надає сечі темного кольору – сеча «кольору пива». Позитивна реакція на білірубін у сечі можлива за умов підвищення концентрації прямого білірубину в крові до 30–34 мкмоль/л.

За ураження печінки її участь у пігментному обміні порушується, що може призвести до розвитку жовтяниці.

#### ***Порушення обміну жовчних пігментів***

Порушення метаболізму жовчних пігментів призводить до розвитку жовтяниці. Залежно від механізму порушення виділяють такі види жовтяниць:

- 1) гемолітичну (надпечінкову);
- 2) паренхіматозну (печінкову, гепатоцелюлярну);
- 3) обтураційну (підпечінкову, холістатичну або механічну);
- 4) спадкові жовтяниці;
- 5) фізіологічну жовтяницю новонароджених.

***Гемолітична жовтяниця*** виникає в результаті масивного внутрішньосудинного або тканинного розпаду еритроцитів. Клінічними ознаками є блідість та жовтявий колір шкіри і склер, збільшення розмірів печінки та селезінки. У крові підвищується вміст загального білірубину за рахунок збільшення концентрації некон'югованого білірубину. У сечі білірубін відсутній, оскільки некон'югований білірубін, зв'язаний із білками

плазми, не може проходити через нирковий фільтр. Кал має темне забарвлення, що пояснюється підвищеним умістом стеркобіліну.

**Паренхіматозна жовтяниця** є результатом ураження паренхіми печінки (за тяжких форм вірусного гепатиту, отруєнь гепатотоксичними сполуками, гепатиту, жовтяниць у разі грипу тощо). Ураження гепатоцитів призводить до порушення метаболізму білірубину в печінці. Результатом є підвищення концентрації в крові загального білірубину (за рахунок непрямого та прямого білірубину). У сечі з'являється білірубін та підвищується кількість уробіліну (сеча набуває темного кольору). Кал знебарвлюється (зменшення вмісту стеркобіліну). Спостерігається жовтяничне забарвлення шкіри та слизових оболонок.

**Обтураційна жовтяниця** виникає внаслідок порушення відтоку жовчі з жовчних протоків у кишківник (за жовчнокам'яної хвороби, гострого холециститу, панкреатиту тощо). У крові підвищується концентрація загального білірубину (за рахунок кон'югованого білірубину). Білірубін з'являється в сечі («як пиво»). Стеркобілін у калі відсутній, тому він набуває сірувато-білого відтінку («як глина»).

**Спадкові жовтяниці** – це патологічні стани, які мають назву *функціональні гіпербілірубінемічні синдроми*. До них належать: синдром Жильбера, синдром Дабіна – Джонсона, синдром Криглера – Найяра, синдром Ротора. Вони розвиваються внаслідок генетично зумовлених порушень метаболізму білірубину.

**Фізіологічна жовтяниця новонароджених** розвивається у більшості новонароджених на 2–5-й дні життя. Спостерігається підвищення концентрації загального білірубину до 84 мкмоль/л. Ця жовтяниця виникає внаслідок «незрілості» системи знешкодження

білірубіну. Однією з причин є дефіцит УДФ-глюкуронілтрансферази, що призводить до підвищення в крові вмісту непрямого білірубіну. Зазвичай на 7–10-й дні клінічні ознаки жовтяниці зникають. Але існує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії (коли у немовлят концентрація білірубіну сягає більше ніж 340 мкмоль/л). Тяжка форма цієї гіпербілірубінемії має назву «ядерна жовтяниця».

***Детоксикаційна функція печінки: біотрансформація ксенобіотиків та ендogenous токсинів***

Детоксикаційна функція печінки спрямована на знешкодження сполук екзогенного та ендogenous походження. У процесі біохімічної модифікації ці сполуки стають менш токсичними та зростає їх водорозчинність (для швидкого виведення з організму із сечею).

У печінці відбувається детоксикація ксенобіотиків та ендogenous субстратів, які утворюються в тканинах у процесі метаболізму.

*Ксенобіотики* – речовини, які не можуть синтезуватися в організмі та надходять із довкілля. Ці речовини не можуть використовуватися як джерела енергії, пластичні матеріали чи каталізатори. Приклади ксенобіотиків: лікарські сполуки, консерванти, харчові барвники, пестициди тощо. У процесі детоксикації токсичні речовини стають менш токсичними або нетоксичними взагалі.

До *ендogenous субстратів*, які також підлягають інактивації в печінці, належать:

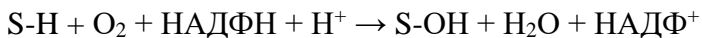
- 1) кінцеві продукти метаболізму (жовчні кислоти, продукти окиснення стероїдних гормонів та катехоламінів);
- 2) продукти, які утворюються в результаті «гниття білків» у кишківнику (фенол, індол, біогенні аміни тощо).

Ферменти реакцій детоксикації локалізовані в ЕПР, мітохондрій, цитозолі.

Виділяють дві стадії детоксикації:

**1-ша стадія.** На цій стадії відбувається приєднання гідроксильної групи (-ОН) до молекул субстрату (гідроксилування субстратів). Цю реакцію каталізує каталізує цитохром Р450 (монооксигеназа).

Цитохром Р<sub>450</sub> – це фермент, який уводить один атом кисню у структуру молекули субстрату, тому це монооксигеназа. Значна кількість екзогенних та ендогенних субстратів знешкоджується за допомогою гідроксилування. Загальне рівняння реакції має такий вигляд:



Лікарські препарати, канцерогени, стероїди та їх метаболіти метаболізують у печінці за допомогою гідроксилування.

Процес гідроксилування субстратів за участі цитохрому Р<sub>450</sub> має назву «мікросомальне окиснення».

Інші типи реакцій цієї стадії передбачають окиснення, відновлення, гідроліз.

**2-га стадія.** На цій стадії гідроксильовані або інші сполуки підлягають реакції кон'югації. На цій стадії можуть відбуватися такі перетворення субстратів:

- 1) метилювання;
- 2) ацетилювання;
- 3) кон'югація із сульфуроновою кислотою;
- 4) кон'югація з глюкуроновою кислотою;
- 5) кон'югація з амінокислотами;
- 6) кон'югація з тіосульфатом;
- 7) кон'югація з глутатіоном.

## 11.2 Особливості обміну речовин у нирках. Склад сечі в нормі та за умови патології

*Біологічна роль нирок* полягає у забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму за рахунок:

– екскреції води та водорозчинних кінцевих продуктів метаболізму, ксенобіотиків;

– підтримання концентрації води та солей, кислотно-лужної рівноваги, артеріального та осмотичного тиску крові;

– участі в біосинтезі та катаболізмі гормонів.

За рахунок метаболічних процесів, які відбуваються у нирках, вони взаємодіють з іншими органами та тканинами організму, а також із зовнішнім середовищем.

У структурі нирок розрізняють два шари: зовнішній – *кірковий*, і внутрішній – *мозковий*. У нирках нараховують близько 2 млн нефронів, які є основною структурною одиницею паренхіми. Розрізняють два види нефронів: *кіркові* – у кірковому шарі нирок, та *юкстамедулярні* – їх капілярні клубочки розміщені на межі кіркової та мозкової речовин (рис. 11.3).

Особливістю метаболізму в нирках є їх висока потреба в енергії, яка використовується на активне переміщення речовин через мембрани в процесах реабсорбції та секреції; на синтез протеїнів. Енергетичні потреби забезпечує переважно аеробне окиснення жирних кислот, кетонових тіл, окси- та кетокислот, окремих амінокислот. Менше використовується глюкоза, лактат, цитрат, гліцерол крові.

**Метаболізм вуглеводів.** У кірковій речовині нирок, яка насичена мітохондріями, енергетичні субстрати окиснюються в аеробних умовах. У мозковій речовині

нирок мало мітохондрій, тому основними енергетичними субстратами тут є глікоген і глюкоза.

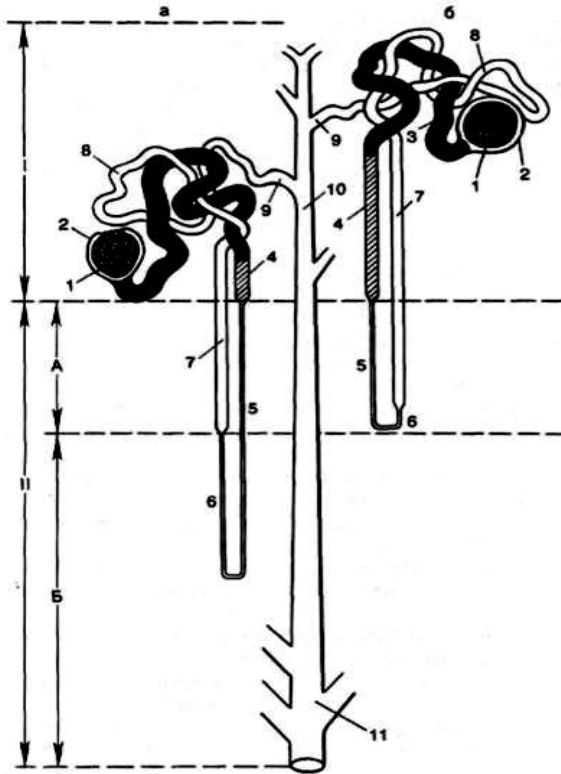


Рисунок 11.3 – Будова юкстамедулярного (а) та кіркового (б) нефронів (схема за Т. Т. Березовим, Б. Ф. Коровкіним):

*I – кіркова речовина; II – мозкова речовина; А – зовнішня зона мозкової речовини; Б – внутрішня зона мозкової речовини;*

*1 – судинний клубочок; 2 – капсула ниркового клубочка;*

*3 – проксимальний каналець (звита частина);*

*4 – проксимальний каналець (пряма частина); 5 – спадне тонке коліно петлі нефрона; 6 – висхідне тонке коліно петлі нефрона;*

*7 – висхідне товсте коліно петлі нефрона; 8 – дистальний*

*звитий каналець; 9 – зв'язувальний каналець; 10 – збиральна*

*трубка; 11 – збиральна ниркова трубка*

**Метаболізм ліпідів.** Жирні кислоти та кетонів тіла, як енергетичні субстрати, окиснюються в нирках аеробним шляхом. Також тут утворюються фосфоліпіди, триацилгліцероли.

**Метаболізм азотистих сполук.** Роль нирок у метаболізмі азотистих речовин полягає в їх участі в:

– *екскреції* водорозчинних азотистих кінцевих продуктів метаболізму (сечовини, креатиніну, сечової кислоти та ін.);

– *амонієгенезі* – утворенні аміаку з амінокислот, який зв'язує надлишок  $H^+$  в  $NH_4^+$ ;

– *окисненні та трансамінуванні амінокислот*, використанні їх вуглецевих скелетів для синтезу глюкози у глюконеогенезі. Основним джерелом амінокислот для нирок є кров, бо власний протеоліз білків обмежений. З крові нирки захоплюють переважно Глу, Глн, Асп, Ала, Глі, які включаються у процеси дезамінування та трансамінування. Окиснення амінокислот у нирках безпосередньо пов'язане з амонієгенезом і підтриманням кислотно-лужної рівноваги. Підвищення концентрації протонів (ацидоз) супроводжується збільшенням швидкості окиснення амінокислот і продукції аміаку. Аміак зв'язує надлишок протонів, які екскретуються у вигляді амонійних солей. Власний синтез амінокислот у нирках практично не відбувається;

– *біосинтезі креатину*. Процес починається у нирках за участі двох амінокислот – Арг і Глі з утворенням орнітину та глікоціаміну. Реакцію каталізує специфічний ензим нирок – гліцинамідинотрансфераза. Подальший синтез продовжується в печінці за участі S-аденозил-метіоніну (рис. 11.4) ;

– *біосинтезі та катаболізм протеїнів та пептидів*. Білки та пептиди, які утворюються в нирках: компоненти системи згортання крові, компліменту,



фібринолізу; активатор плазміногену – *урокиназа*; *кініноген* – попередник кінінів крові з вазодилататорними властивостями – *брадикініну та калідину*; *ренін* – протеолітичний фермент, компонент ренін-ангіотензинової системи;

– *катаболізмі білків*. Низькомолекулярні білки та пептиди фільтруються в первинну сечу, в клітинах каналців гідролізуються лізосомальними протеазами до амінокислот. Амінокислоти реабсорбуються в кров і реутилізуються клітинами тканин.

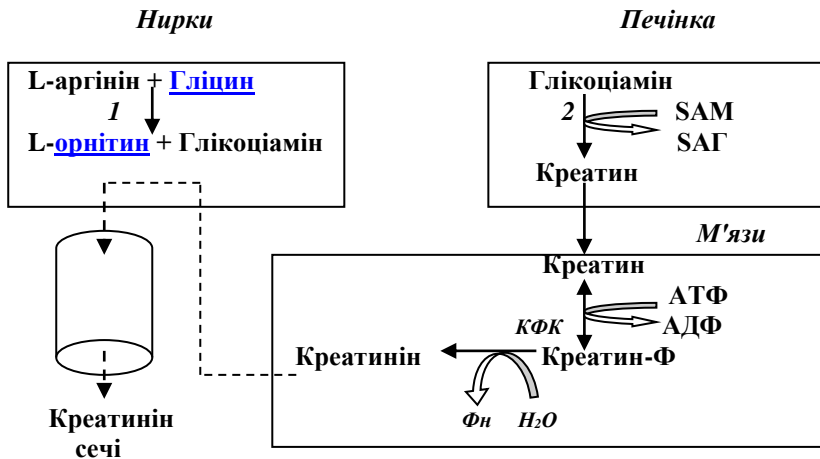


Рисунок 11.4 – Схема метаболізму креатину: 1 – гліцин-амідиотрансфераза; 2 – метилтрансфераза; SAM – S-аденозилметіонін; SAG – S-аденозил-гомоцистеїн; КФК – креатинфосфкіназа

**Ензими нирок.** Більшість ензимів є *неспецифічними* – ЛДГ, АСТ, АЛТ, глутаматдегідрогеназа, Na-K-АТФаза та ін.).

**Метаболізм гормонів.** У нирках синтезуються еритропоетин, простагландини, кальцитріол;

катаболізують – інсулін, соматотропний гормон, глюкагон, пролактин.

**Сечоутворювальна функція нирок** полягає в утворенні сечі та регулюванні її складу. Із сечею з організму виводяться: *азотисті продукти метаболізму* (сечовина, сечова кислота, креатинін, індікан, стеркобіліноген та ін.); *ксенобіотики* (лікарські препарати, барвники тощо); *продукти катаболізму* гормонів, вітамінів та їх похідних; *надлишок* води, солей, органічні кислоти.

Утворення сечі відбувається у нефроні за рахунок *клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції та секреції*.

**Клубочкова фільтрація** це пасивний процес внаслідок якого кров, що рухається по судинах нирки, фільтрується у порожнину клубочка через пори фільтра (особливої сполучнотканинної капсули). Через нирки за хвилину проходить близько 1 300 мл крові, загальна фільтраційна поверхня клубочків – 1,5 м<sup>2</sup>. Швидкість фільтрації становить близько 125 мл/хв. У первинну сечу потрапляють усі компоненти крові, крім формених елементів і високомолекулярних білків. За добу утворюється близько 180 л первинної сечі. За величиною клубочкової фільтрації судять про фільтраційну здатність нирок. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначають за допомогою кліренсу. Фільтраційний кліренс, або коефіцієнт очищення, це об'єм плазми крові у мл, що проходить через нирки за одну хвилину і повністю очищується від тієї чи іншої речовини. ШКФ визначають за речовинами, які повністю фільтруються в клубочках, не реабсорбуються, не секретуються у канальцях нефронів.

Фільтраційний кліренс розраховують за формулою

$$\text{ФК} = \text{Сс} / \text{Скр} \cdot \text{V} \cdot 1,73,$$

де ФК – фільтраційний кліренс;

Сс – концентрація креатиніну в сечі, мг/100 мл;

Скр – концентрація креатиніну в крові, мг/100 мл;

V – об'єм сечі, мл/хв;

1,73 м<sup>2</sup> – площа поверхні тіла дорослої людини.

У нормі ШКФ дорівнює 100–125 мл/хв (за інуліном).

Коли частина речовини реабсорбується з первинної сечі, величина змішаного кліренсу нижча, ніж клубочкового. Якщо речовина додатково секретується у канальцях, змішаний кліренс вищий за клубочковий.

**Канальцева реабсорбція.** Під час руху первинної сечі по проксимальній частині канальців нирок, з ультрафільтрату в кров реабсорбується 85 % необхідних для організму речовин. Реабсорбція відбувається за градієнтом концентрації, або за допомогою активного транспортування (проти градієнта концентрації).

До речовин, які активно реабсорбуються, відносять воду, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, фосфати, хлориди, гідрокарбонати, низько-молекулярні білки, пептиди, амінокислоти, глюкозу, моносахариди та ін. Концентрація цих речовин у крові висока, а в сечі вони відсутні або кількість їх незначна.

До речовин, які частково реабсорбуються, відносять кінцеві продукти азотистого обміну – 45 % сечовини, сечової кислоти. Кількість цих речовин у сечі висока.

Речовини, які практично не реабсорбуються – креатинін, парні сполуки, кінцеві метаболіти обміну вітамінів, гормонів та інші сполуки, які більше не використовуються в організмі.

**Канальцева секреція.** У канальцях нирок (переважно дистальній частині) додатково секретуються іони K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, луки, кислоти, пігменти тощо. За своїм механізмом секреція подібна до реабсорбції, але відбувається у зворотному напрямку – з крові у просвіт канальців. Часто реабсорбція та секреція проходять

одночасно. Під дією  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази іони  $\text{K}^+$  секретуються, а  $\text{Na}^+$  – реабсорбуються.

За рахунок реабсорбції та секреції з первинної сечі утворюється остаточна сеча (1–2 л/добу), яка за хімічним складом значно відрізняється від плазми крові.

Фільтрація, реабсорбція та секреція контролюються нервовою системою та гормонами. Гормональні чинники переважають у регуляції виділення води і солей. Провідна роль у цьому належить вазопресину та альдостерону.

*Альдостерон* збільшує реабсорбцію  $\text{Na}^+$  та секрецію  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$  у дистальній частині каналців нирок. Гормон виділяється у відповідь на зниження концентрації  $\text{Na}^+$  у крові. Реабсорбція  $\text{Na}^+$  призводить до затримки води, яка всмоктується за осмотичним градієнтом, який створюється  $\text{Na}^+$ . Альдостерон також знижує реабсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$  у проксимальному відділі каналців.

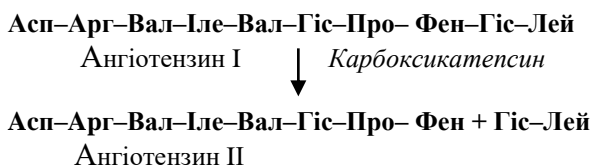
*Вазопресин* сприяє реабсорбції води в початковій частині дистальних звивистих каналців і збірних трубочок за допомогою збільшення проникності їх стінок для води. Унаслідок дії гормону кров розбавляється, а сеча концентрується. Крім того, він викликає звуження периферичних судин, що призводить до підвищення артеріального тиску крові.

На реабсорбцію та секрецію також впливають *паратгормон*, *кальцитонін*, *натрійуретичний фактор*, *простагландини*.

**Гомеостатична функція нирок.** Екскреторна функція нирок пов'язана з регуляцією ними балансу води і солей, осмотичного та артеріального тиску крові, кислотно-лужної рівноваги.

*Регулювання водно-сольового обміну* відбувається за участі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та антидіуретичного гормону. Зниження артеріального тиску та об'єму циркулюючої крові, позаклітинної концентрації

іонів натрію або калію призводить до збільшення продукції клітинами юкстагломерулярного апарату (ЮГА) протеолітичного ензиму *реніну*, який здійснює обмежений протеоліз *ангіотензиногену* – глікопротеїну фракції  $\alpha_2$ -глобулінів крові, та вивільнення неактивного пептиду *ангіотензину I*. За допомогою ензиму *карбоксикапепсину* ангіотензин I перетворюється на *ангіотензін II* (переважно у легенях):



Ефекти ангіотензину II:

- *стимулює секрецію альдостерону* в надниркових залозах, унаслідок цього в каналцях нирок збільшується реабсорбція  $\text{Na}^+$  і води та секреція  $\text{K}^+$ ;
- *судинозвужувальний ефект*, внаслідок цього тиск крові зростає;
- *сприяє секреції вазопресину*, що опосередковано затримує воду в організмі;
- *формування відчуття спраги та інше.*

Реабсорбцію води незалежно від  $\text{Na}^+$  у дистальній частині каналців нирок та збірних трубочках регулює антидіуретичний гормон (АДГ). Зниження об'єму циркулюючої крові та кровонаповнення передсердь активує волюморексептори, імпульс від яких йде у гіпоталамус і спричинює виділення вазопресину, який збільшує проникність стінок дистальних каналців нефрону для води. Це призводить до підвищення об'єму циркулювальної крові та кровонаповнення передсердь. Кініни, що утворюються в нирках, мають натрійуретичний та діуретичний ефекти.

*Регулювання осмотичного тиску крові* відбувається під дією антидіуретичного гормону, який знижує осмотичний тиск, та альдостерону, який його підвищує.

*Регулювання артеріального тиску крові* здійснюють дві взаємозв'язані системи протеолітичних ферментів – ренін-ангіотензин-альдостеронова система, її дія спрямована на підвищення артеріального тиску крові, та калікреїн-кінінова система, що знижує його. Активація обох систем відбувається внаслідок утворення біологічно активних пептидів із їх попередників за допомогою обмеженого протеолізу. Участь нирок у регуляції артеріального тиску пов'язана також з утворенням простагландинів. Більшість ефектів калікреїн-кінінової системи у нирках зумовлена активацією фосфоліпази A<sub>2</sub> під дією кінінів, що сприяє вивільненню арахідонової кислоти з мембранних фосфоліпідів та утворенню з неї простагландинів, зокрема ПГЕ-2, ПГФ-2α, які мають гіпотензивний ефект.

*Регулювання кислотно-лужної рівноваги.* Нирки разом із легеньми та буферними системами крові підтримують кислотно-лужну рівновагу в організмі. Вони забезпечують видалення кислих або лужних метаболітів і тим самим нормалізують співвідношення компонентів буферних систем.

Зміна рН крові та сечі може бути пов'язана з особливостями метаболізму, або харчуванням людини. Їжа тваринного походження, що багата на аніони кислот, підкислює, а їжа рослинного походження, багата катіонами, підлужнює кров і сечу. Особливо небезпечним для організму є ацидоз, тому в нирках існує механізм виділення ендогенних та екзогенних кислот і збереження основ. У клітинах каналців нирок Na<sup>+</sup> реабсорбується в обмін на секрецію H<sup>+</sup>, завдяки чому підтримується гомеостаз водневих іонів. Існує чотири основні механізми,

за допомогою яких нирки підтримують кислотно-лужну рівновагу:

1 *Утворення вугільної кислоти.* Затримка натрію та виведення надлишку  $\text{H}^+$  за рахунок перетворення в просвіті каналців гідрокарбонатів на вугільну кислоту.

2 *Перетворення двозаміщених фосфатів на однозаміщені* – реабсорбція  $\text{Na}^+$  відбувається в процесі перетворення двозаміщених фосфатів ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) на однозаміщені ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ). У міру просування клубочкового фільтрату по каналцях нирок концентрація двозаміщених фосфатів поступово зменшується за рахунок вибіркового всмоктування іонів  $\text{Na}^+$  в обмін на  $\text{H}^+$ . У нормі співвідношення  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 : \text{NaH}_2\text{PO}_4$  становить: у крові – 1:4; у клубочковому фільтраті – 9:1; у сечі – 50:1.

3 *Виділення вільних кислот.* Іони  $\text{Na}^+$  зберігаються в процесі екскреції нелетких вільних кислот. У процесі метаболізму в організмі утворюються органічні та неорганічні кислоти – молочна, щавлева, сірчана, фосфорна, оцтова, сечова та інші. У гломерулярному фільтраті переважають їх натрієві солі. У проксимальних та дистальних відділах каналців нирок  $\text{H}^+$  секретується в обмін на  $\text{Na}^+$  цих солей.

4 *Амонієгенез.* У дистальних каналцях і збірних трубочках  $\text{Na}^+$  реабсорбується в обмін на іони амонію ( $\text{NH}_4^+$ ). Основними джерелами аміаку в нирках є дезамінування глютаміну та окисне дезамінування амінокислот. Продукція аміаку прямо пропорційна кількості іонів  $\text{H}^+$  в ультрафільтраті.

**Склад сечі в нормі та за умов патології.** Однією з функцій нирок є розділення речовин, які фільтруються з крові, на ті, що реабсорбуються назад у кров (глюкоза, амінокислоти та ін.), та кінцеві метаболіти, які екскретуються в сечу. У разі якщо кількість будь-якої речовини в крові підвищується, її виділення із сечею

збільшується. За різних захворювань, що супроводжуються змінами у складі крові або порушеннями видільної функції нирок, відбуваються характерні для даної патології зміни сечі. На цьому ґрунтується використання аналізу сечі для діагностики захворювань.

Хімічний склад сечі є відносно стабільним. У сечі міститься понад 150 органічних та неорганічних сполук – кінцеві продукти метаболізму, ксенобіотики, лікарські засоби та інші. За різних патологій з організму із сечею виділяються метаболіти, які у нормі в ній відсутні. Визначення цих речовин має діагностичне значення.

*Нормальні компоненти сечі.* У сечі містяться органічні та неорганічні сполуки (табл. 11.2). Серед органічних є азотисті та безазотисті. Основні азотисті компоненти – сечовина, креатинін, креатин, сечова кислота, вільні амінокислоти, аміак, гіпурова кислота, алантоїн, індикан. До безазотистих органічних компонентів належать органічні кислоти, невелика кількість ліпідів, вітаміни та продукти їх метаболізму (найбільше водорозчинні), продукти обміну гормонів та інші. Мінеральний склад сечі практично ідентичний мінеральному складу крові та тканин організму. У сечі є іони натрію, хлору, кальцію, калію, магнію, фосфати, бікарбонати, сульфати та інші.

*Патологічні компоненти сечі.* Більшість сполук, які відносять до патологічних, у невеликій кількості завжди наявні в сечі, але зазвичай не визначаються аналітичними методами. Коли концентрація їх зростає в крові, їх можна визначити в сечі. До патологічних компонентів сечі відносять білок, глюкозу, кетонів тіла, жовчні пігменти, порфірини, кров та інші.



Таблиця 11.2 – Хімічний склад сечі в нормі

Компонент	Кількість за добу	Джерело	Значення	
			↑	↓
1	2	3	4	5
<b>I Азотисті органічні сполуки</b>				
<b>Сечовина</b>	12–36 г (10–18 г азоту)	Катаболізм білків	Білкова дієта. ↑ Розпад тканинних білків: лихоманка, пухлини, цукровий діабет, гіпертиреоз, хвороба Кушинга, терапія глюкокортикоїдами	Тяжкі захворювання печінки. Порушення фільтрації в нирках. Інсулінова терапія
<b>Креатинін</b>	0,8–1,8 г (0,3–0,8 г азоту) Чоловіки: 6,8–17,6 ммоль. Жінки: 7,1–15,9 ммоль	Катаболізм креатинфосфату	Відносно стабільний показник Інфекційні хвороби. Інтоксикація отруйними речовинами	Тяжкі захворювання печінки. Хвороби нирок із порушенням фільтрації. Атрофія м'язів, втрата м'язової маси. Негативний азотистий баланс, голодування
<b>Креатин</b>	0,06–0,15 г <i>Креатиновий показник сечі:</i> <u>креатин + креатинін</u> креатинін 1,1	Метаболізм креатинфосфату	У нормі практично відсутній. Нирковий поріг становить 0,12 ммоль/л. Часто з'являється в сечі дітей унаслідок «фізіологічної креатинурії»	Міксидема
			Вагітність, старечий вік, захворювання печінки, дистрофія м'язів, міопатії, гіпертиреоз, хвороба Адісона, цукровий діабет, акромегалія, голодування, інфекційні захворювання	

Продовження таблиці 11.2

1	2	3	4	5
<b>Сечова кислота</b>	1,48–4,43 ммоль 0,2–0,8 г, або (0,05–0,2 г азоту)	Катаболізм пуринових нуклеотидів	Дієта з високим вмістом пуринів, терапія стероїдами. Подрага, лейкемія, гепатити	Дієта з низьким вмістом пуринів. Генетичні аномалії розпаду пуринів
<b>Амінокислоти</b>	1,1 г, або (0,1–0,2 г азоту)	Метаболізм амінокислот	Новонароджені. Захворювання паренхіми печінки. Синдром Фанконі. Хвороба Вільсона. Інфекційні та злоякісні захворювання, гіпертиреоз, терапія стероїдами. Травми, міопатії, коматозний стан. Спадкові порушення метаболізму (фенілкетонурія, цистинурія та ін.)	-
<b>Аміак</b>	0,5–1 г, або (0,3–0,6 г азоту)	Екскреція амідної група глутаміну, в дистальних каналлях в обмін на натрій	Метаболічний ацидоз	Метаболічний алкалоз
<b>Гіпурова кислота</b>	0,5–0,9 г, або (0,04–0,08 г азоту)	Продукт детоксикації бензойної кислоти	Рослинна дієта, багата на аро- матичні сполуки (ягоди, фрукти), які перетворюються на бензойну кислоту. Посилене гниття білків у кишківнику	Захворювання печінки
<b>Алантаїн</b>	0,02–0,03 г	Сечова кислота	Не має значної ролі в людини	

Продовження таблиці 11.2

1	2	3	4	5
<b>Индикан</b>	10–25 мг	Катаболізм триптофану	Надмірне вживання м'ясної їжі. Посилене гниття білків у кишківнику. Хронічні інфекції, що супроводжуються катаболізмом білків	Захворювання печінки
<b>II Безазотисті органічні сполуки</b>				
<b>Нейтральний сульфат</b>	0,07–0,12 г	Продукт неповного катаболізму S-вмісних амінокислот. Містить таурин, етилсульфат, меркаптани, цистеїн, тіоціаніди та ін.		
<b>Сульфат ефіри</b>	0,07–0,16 г	Кон'югати ароматичних сполук з H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> – індоксил та скатоксилсульфат, p-крезол сульфат		
<b>Органічні кислоти</b>	1 г	Щавлева, молочна, масляна, лимонна, валеріанова, янтарна та ін.	При інтенсивній м'язовій роботі - ↑ лактат При алкалозі – ↑лимонна кислота, янтарна кислота	
<b>Оксалати</b>	15–50 мг (90–445 мкмоль/л)	Метаболізм гліцину, серину, вітаміну С, екзогенні оксалати	Дієта, багата на оксалати (щавель, буряк, шпинат, чай, какао, шоколад). Генетичні аномалії метаболізму	
<b>17-кето-стероїди</b>	Чоловіки: 27,7–79,7 мкмоль. Жінки: 17,4–55,4 мкмоль, 0,11–0,77 мкмоль	Катаболізм кортикостероїдів та статевих гормонів	Хвороба та синдром Кушинга. Адреногенітальний синдром. Уроджена гіперплазія кори надниркових залоз. Терапія тестостероном, антибіотиками	Хвороба Адісона. Зниження функції гіпофіза. Гіпотиреоз. Кахексія. Терапія естрогенами, пероральними контрацептивами
<b>17-оксикортикостероїди</b>				
<b>Аскорбінова кислота</b>	20–30 мг	Екзогенного походження	<i>Показник відображає забезпечення організму вітаміном</i>	
			Надлишок у їжі	Нестача у їжі

Продовження таблиці 11.2

<b>III Мінеральні компоненти</b>				
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Натрій</b>	3–6 г (130–260 ммоль)	–	Надмірне споживання. Хвороба Адісона. Терапія діуретинами. Захворювання нирок	Нецукровий діабет. Синдром Кона
<b>Хлориди</b>	3,6–9,0 г (100–250 ммоль)	–	Первинний альдостеронізм	Блювання
<b>Калій</b>	1,5–3,2 г (38–82 ммоль)	–	Алкалоз, терапія діуретинами. Збагачена K <sup>+</sup> дієта. Первинний альдостеронізм. Синдром Кушинга	Ацидоз. Недостатність у їжі. Хвороба Адісона
<b>Кальцій (загальний)</b>	0,1–0,25 г (2,5–6,2 ммоль)	–	Гіперпаратиреоїдизм	Гіпопаратиреоїдизм
<b>Магній</b>	0,1–0,2 г (4,2–8,4 ммоль)		Гіперпаратиреоїдизм. Терапія діуретиками	Недостатність у їжі. Гіпопаратиреоїдизм
<b>Фосфати</b>	1–4 г (у формі P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )		Гіперпаратиреоїдизм. Дефіцит вітаміну D. Ацидоз	Гіпопаратиреоїдизм. Алкалоз
<b>Неорганічний сульфат</b>	0,7–1 г		Катаболізм білків та екзогенних N-вмісних сполук	
<b>Залізо</b>	50–70 мг		Нефоз. Протеїнурія	
<b>Бікарбонати</b>	0,5–9,3 ммоль/л (залежно від pH сечі)		Алкалоз	Ацидоз

### 11.3 Хімічний склад м'язів. Біоенергетика м'язової тканини: джерела АТФ у м'язах

М'язи забезпечують переміщення тіла в просторі, рухи між окремими частинами скелета, роботу серця, судин, ШКТ, процес дихання та інші. На м'язову тканину припадає 40–42 % маси тіла та налічується близько 600 різних м'язів.

М'язи забезпечують рух за допомогою скорочення та подальшого розслаблення. У процесі скорочення м'язів хімічна енергія перетворюється на механічну. Розрізняють поперечносмугасті (скелетні, серцевий) і гладкі м'язи. Робота гладких і серцевого м'язів не контролюється свідомістю, відбувається мимовільно, робота поперечносмугастих м'язів контролюється свідомістю.

*Гладкі м'язи* мають однадерні клітини, які покривають стінки кровоносних судин, порожнистих внутрішніх органів, входять до складу дерми. Скорочення таких м'язів повільне, неінтенсивне, але довгий час вони залишаються в тонусі.

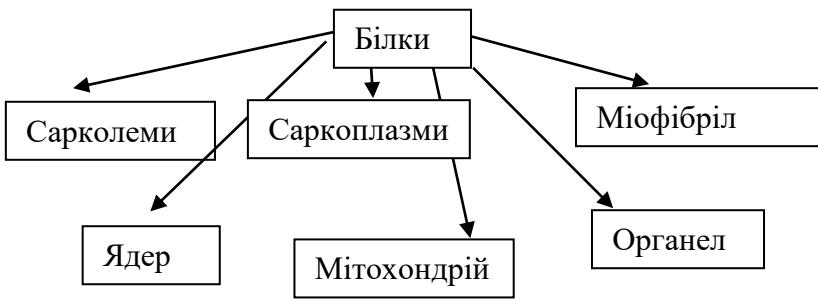
*Поперечносмугасті м'язи* складаються з багатоядерних, витягнутих у довжину клітин, які покриті еластичною оболонкою. Такі м'язи утворюють кісткову мускулатуру. Крім скелетних, до цієї групи відносять м'язи язика, верхньої третини стравоходу, зовнішні м'язи очного яблука та інші. Рухові нерви входять у м'язове волокно і передають йому електричний імпульс, що викликає скорочення. Поперечносмугасті м'язи скорочуються швидко, потужно, однак не можуть перебувати у тонусі довго.

*Серцевий м'яз* побудований із поперечносмугастої м'язової тканини. Він скорочується впродовж усього періоду онтогенезу.

Кожен м'яз має декілька тисяч м'язових волокон. М'язове волокно вміщує всі органели, які є в будь-якій живій клітині.

*Хімічний склад м'язів.* На 72–80 % м'язи дорослої людини складаються з води, 16–21 % білка, 3–4 % небілкових речовин (вуглеводів, ліпідів, небілкових азотистих сполук, солей органічних і неорганічних кислот та ін.).

*Білки.* Серед білків розрізняють:



До білків сарколеми відносять колаген та еластин, ліпопротеїди. Ці білки нерозчинні в воді, вони забезпечують еластичність, міцність і вибіркову проникність сарколеми для іонів та інших речовин. Під час м'язового скорочення еластин і колаген формують у сарколемі пружні сили, які під час розслаблення повертають м'язову клітину до попередньої форми та розміру.

*Білки саркоплазми* (альбуміни, глобуліни, міоглобін) розчинні у воді та сольових розчинах. Альбуміни представлені ензимами гліколізу, креатинфосфокіназою, глобуліни – ензими і запасні білки, які під час тренувань здатні перетворюватись на скоротливі білки міофібрил, міоглобін – депо кисню в м'язах.

*Білки ядер* належать до нуклеопротейдів, беруть участь у збереженні та реалізації генетичної інформації.

*Білки мітохондрій* представлені ензимами циклу лимонної кислоти, дихального ланцюга, окиснення жирних кислот.

*Білки міофібрил* (міозин, актин, актоміозин) – скоротливі білки. До цієї групи належать також регуляторні білки – тропоміозин, тропонін,  $\alpha$ - та  $\beta$ -актиніни, які створюють єдиний комплекс з актоміозином. Усі ці білки беруть участь у скороченні м'язів.

Міозин – фібрилярний білок м'язів. Його частка становить близько 55 % від загальної кількості м'язових білків. Він утворює товсті протофібрили – міофіламенти – з'єднанням великої кількості певним чином орієнтованих у просторі молекул міозину. У міозині розрізняють витягнуту в довжину фібрилярну частину та глобулярну «голівку». Фібрилярна частина має двоспіральну структуру. Молекула міозину складається із шести субодиниць: двох важких поліпептидних ланцюгів та чотирьох легких, що розташовані в глобулярній голівці (рис. 11.5).

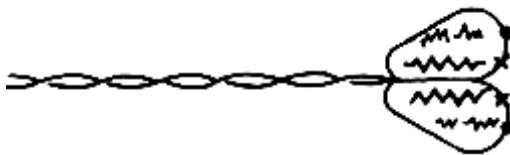
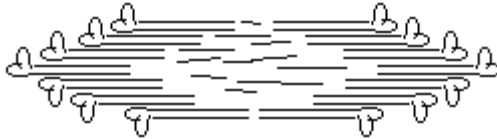


Рисунок 11.5 – Структура міозину

Важкі ланцюги утворюють довгу закручену  $\alpha$ -спіраль – «хвіст» молекули. Кінець кожного важкого ланцюга разом із легкими утворює глобулу – голівку молекули, здатну з'єднуватися з актином.

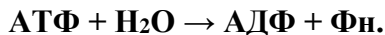
Фібрилярна частина міозину утворює товсті протофібрили. Стрижні молекул спонтанно взаємодіють

між собою «кінець у кінець», «бік у бік», водночас голівки залишаються вільними.



Легкі ланцюги міозину, що утворюють голівку, гетерогенні за складом, їх кількість різниться залежно від виду тварин і типу м'язів. На «голівці» молекули міозину розміщені:

- *актинзв'язувальний центр* – забезпечує взаємодію з актиновими філаментами;
- *активний центр* ензиму АТФази – за рахунок якого міозин гідролізує АТФ:



Під час м'язового скорочення міозин виконує дві функції:

1 *Скоротливу* – утворює з молекулами актину актоміози-новий комплекс, здатний виконувати механічну роботу.

2 *Регуляторну* – регулює розщеплення АТФ за допомогою *міозинової АТФ-ази*. Водночас хімічна енергія АТФ трансформується у механічну роботу м'язів.

Актин утворює тонкі протофібрили, існує у двох формах, які переходять одна в одну: глобулярний (G-актин) і фібрилярний (F-актин). Молекула G-актину має один поліпептидний ланцюг із 374 амінокислот. За м'язового скорочення, за наявності  $\text{K}^+$  і  $\text{Mg}^{++}$  відбувається нековалентна полімеризація G-актину, він перетворюється на нерозчинний F-актин. Останній легко приєднується до



міозину. Волокна F-актину подібні до двох ниток намиста, закручених одна навколо іншої (рис. 11.6).

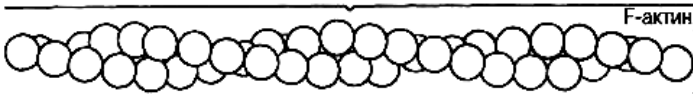


Рисунок 11.6 – Схема структури F-актину

Обидві форми актину ферментативно неактивні. Кожна молекула G-актину зв'язує один іон  $\text{Ca}^{++}$ , що бере участь в ініціації м'язового скорочення. Крім того, G-актин зв'язує одну молекулу АТФ чи АДФ. З'язування АТФ з G-актином супроводжується його полімеризацією й утворенням F-актину та одночасним розщепленням АТФ:



F-актин стимулює АТФ-азу міозину, що створює рушійну силу для процесу скорочення. У стані спокою активні центри актину містять негативно заряджені іони АДФ. У спокої міозин і актин між собою не взаємодіють (рис. 11.7).

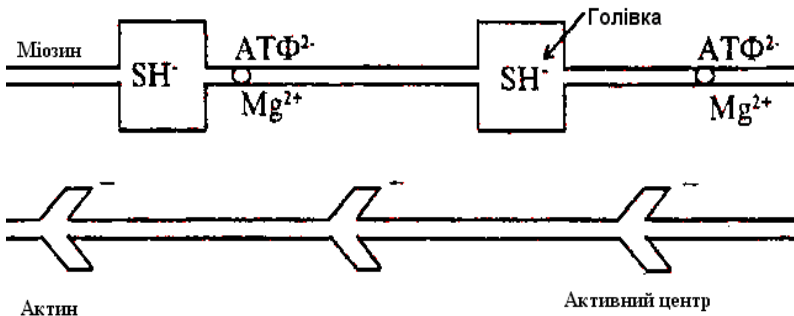


Рисунок 11.7 – Стан актинових і міозинових ниток у розслабленому м'язі

Актоміозин є результатом з'єднання міозину з F-актином. Нитка F-актину здатна зв'язувати велику кількість молекул міозину. Актоміозиновий комплекс дисоціює за наявності АТФ та іонів  $Mg^{2+}$ . Актоміозину властива АТФ-азна активність.

Усередині міофібрили молекули міозину та актину розташовані таким чином: товсті протофібрили упорядковано та вільно лежать у матриксі міофібрили, багаторазово повторюючись по її довжині (рис. 11.8).

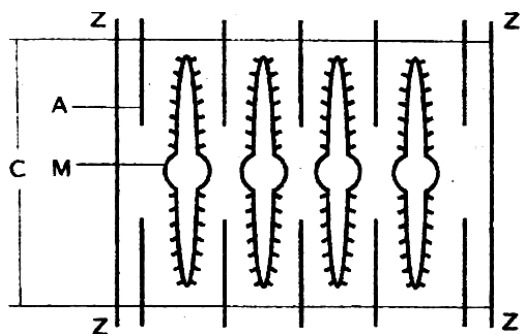


Рисунок 11.8 – Фрагмент міофібрили: *A* – актин;  
*M* – міозин; *C* – саркомер; *Z* – мембрана

Усередині товстих ниток є невелике здуття в обидва боки, від якого розміщені голівки міозину, що містять сульфгідрильні групи. Кінці товстих ниток з обох боків заходять у зону тонких ниток на 1/3 їх довжини. Тонкі нитки також лежать упорядковано, багаторазово повторюючись по довжині міофібрили, однак посередині вони пересічені мембраною (*Z*), що з'єднує їх між собою і прикріплена з обох боків до оболонки міофібрили. Відстань між двома найближчими мембранами – це саркомер.

Тропоміозин і тропонін – водорозчинні, фібрилярні, регуляторні білки. Їх багато в гладких м'язах. За відсутності іонів кальцію вони блокують зв'язування міозину з актином.

Тропоміозин (Тм) – фібрилярний білок актинової нитки, що складається із двох  $\alpha$ -спіралей і має вигляд стрижня довжиною 40 нм, що обвиває актинові нитки. У тонкій нитці на одну молекулу тропоміозину припадає сім молекул G-актину. Тропоміозин розміщується в жолобках між двома спіралями G-актину. Тропоміозин з'єднується «кінець у кінець» у безперервний ланцюжок. Молекула тропоміозину закриває активні центри зв'язування на поверхні глобул актину. На кінцях кожної молекули тропоміозину розташовані білки тропонінової системи, що характерна лише для поперечносмугастих м'язів. На частку тропоміозину припадає 4–7 % усіх білків міофібрил.

Тропонін (Тн) – глобулярний білок, його частка у скелетних м'язах близько 2 %. Він розміщується на тропоміозині з рівними проміжками, довжина яких дорівнює довжині молекули тропоміозину. Тропоміозин складається із трьох субодиниць: Тн-І (інгібувальний), Тн-С (кальцієзв'язувальний), Тн-Т (тропоміозинзв'язувальний).

Тропонін, з'єднуючись із тропоміозином, утворює тропоміозиновий комплекс, який прикріплюється до актинових філаментів і надає актоміозину скелетних м'язів чутливість до іонів  $\text{Ca}^{++}$ .

Таким чином, тонкий філамент міофібрили поперечно-смугастих м'язів складається з F-актину, тропоміозину, трьох тропонінових компонентів – Тн-С, Тн-І, Тн-Т (рис. 11.9).

Крім білків, до складу м'язів входять азотисті небілкові компоненти, безазотисті органічні речовини та мінеральні солі.

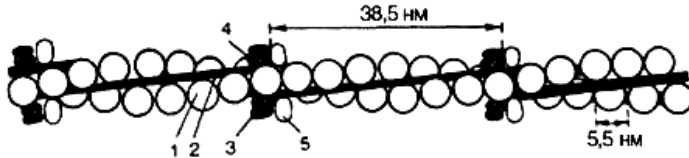


Рисунок 11.9 – Структура тонкого філамента: 1 – актин; 2 – тропоміозин; 3 – тропонін С; 4 – тропонін І; 5 – тропонін Т

*Небілкові азотисті речовини* в м'язах представлені креатином, креатиніном, нуклеотидами, дипептидами ансерином і карнозином (збільшують амплітуду м'язового скорочення підвищенням ефективності роботи іонних насосів), пептидом глутатіоном, вільними амінокислотами, фосфогліцеридами мембран, іншими азотистими сполуками, які є проміжними та кінцевими продуктами азотистого обміну (сечовина, сечова кислота, аденін, гуанін, ксантин, гіпоксантин).

*Безазотисті органічні речовини* м'язів представлені вуглеводами (глікоген, глюкоза, проміжні продукти вуглеводного обміну – лактат, піруват, глюкозофосфати, фруктозофосфати) і ліпідами (триацилгліцероли, холестерол, вільні жирні кислоти, фосфоліпіди). Вуглеводи забезпечують енергетичні потреби м'язів в умовах дефіциту кисню, ліпіди – будівельний та енергетичний матеріал (лише за достатнього забезпечення м'язів киснем).

*Мінеральні солі* представлені катіонами –  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ , аніонами –  $PO_4^{3-}$ ,  $HPO_4^{2-}$ ,  $H_2PO_4^-$ ,  $Cl^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $HCO_3^-$ , а також аніонами органічних кислот (молочної,

лимонної, оцтової та інших). З мікроелементів у м'язах знайдено кобальт, алюміній, нікель, бор, цинк та інші.

Хімічний склад м'язів може змінюватися залежно від віку, типу тканини, фізичного навантаження.

За хімічним складом серцевий та гладкі м'язи дещо відрізняються від скелетних. У них значно менше міофібрилярних білків, але більше білків строми. Крім того, міозин, тропоміозин і тропонін серцевого м'яза та гладкої мускулатури значно відрізняються за своїми фізико-хімічними властивостями від аналогічних білків скелетних м'язів. Саркоплазма гладкої мускулатури і міокарда містить більше міоальбуміну.

За хімічним складом серцевий м'яз займає проміжне положення між скелетними та гладкими. Вміст АТФ, глікогену в ньому нижчий, ніж у скелетній, і вищий, ніж у гладкій мускулатурі. У серцевому і гладких м'язах знайдені лише сліди ансерину і карнозину. Міокард відрізняється від інших м'язів значним вмістом фосфогліцеридів.

*Біоенергетика м'язової тканини. Джерела АТФ у м'язах. Синтез креатину та креатинфосфату.* Гідроліз АТФ є джерелом енергії під час м'язового скорочення:



Хімічна енергія АТФ трансформується в механічну роботу м'язів. Під час розслаблення м'яза АТФ забезпечує роботу іонних насосів, повернення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у депо саркоплазматичного ретикулума. Запаси АТФ у м'язах незначні, але накопичити більшу кількість АТФ м'яз не може через пригнічення міозинової АТФ-ази, що призводить до втрати здатності до скорочення. Зниження кількості АТФ призводить до пригнічення дії «кальцієвих pomp», унаслідок чого м'яз не може розслабитися. Запасів АТФ у клітині вистачає на 3–4 поодиноких скорочення

максимальної сили. Під час роботи м'язів кількість АТФ у них значно не знижується внаслідок постійного його ресинтезу:



Баланс між гідролізом і ресинтезом АТФ є основною умовою нормальної роботи м'яза. Залежно від інтенсивності м'язового скорочення окиснення енергетичних субстратів і ресинтез АТФ відбувається як аеробним, так і анаеробним шляхом.

Інтенсивна робота м'язів відбувається в анаеробних умовах, що потребує великих витрат енергії за одиницю часу. Запаси енергетичних субстратів (креатинфосфату, глікогену), які забезпечують вироблення енергії в таких умовах, невеликі, а активність ензимів швидко спадає через накопичення молочної кислоти. Витрати енергії за одиницю часу значно перевищують ресинтез, що викликає негативний баланс АТФ.

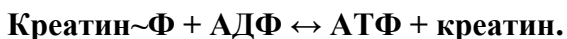
Помірна робота м'язів відбувається в умовах достатньої кількості кисню. Запаси енергетичних субстратів достатні для довготривалої м'язової роботи. Кінцеві продукти аеробного окиснення не мають негативного впливу на активність ензимів. Кількість молекул АТФ, що витрачаються і ресинтезуються за одиницю часу, буде приблизно однаковою.

У стані спокою, за відновлення після м'язового навантаження, в умовах повного забезпечення організму киснем, баланс АТФ буде врівноваженим.

У скелетних м'язах в анаеробних умовах виявлені три шляхи ресинтезу АТФ:

- креатинфосфокіназний (алактатний);
- гліколітичний (лактатний);
- міокіназний (аварійний).

Креатинфосфокіназний шлях – надзвичайно швидкий (активується через 2 с від початку роботи), не потребує кисню, не дає небажаних побічних продуктів, максимально ефективний (80 % енергії йде на скорочення м'яза). Запасів креатинфосфату вистачає на 20 с роботи м'яза. Пусковим сигналом для цього механізму є підвищення концентрації АДФ. Реакцію каталізує *креатин-фосфокіназа (КФК)*:



Одна молекула АТФ утворюється при розщепленні однієї молекули креатинфосфату. Креатинфосфат і АТФ розташовані поблизу від скорочувальних елементів м'язового волокна. Креатинфосфат зв'язаний з актином і мембранами саркоплазматичного ретикулума. З актином також зв'язана КФК. Ензим чутливий до змін рН-середовища, має максимальну активність у слаболужному та неактивний у кислому середовищі. Іони  $\text{Ca}^{2+}$  і креатин підвищують активність КФК. Креатинфосфокіназна реакція має провідну роль в енергозабезпеченні м'язів під час короткочасної роботи максимальної потужності, а також за переходу від стану спокою до роботи. Вона забезпечує локальну м'язову витривалість. В аеробних умовах і високому вмісті АТФ у м'язі креатинфосфокіназна реакція проходить у зворотному напрямку. Це відбувається в період відпочинку, а також під час виконання тривалої роботи. У м'язових клітинах креатинфосфат є не лише формою збереження енергії. Під час виконання роботи помірної інтенсивності, зокрема в міокарді, креатинфосфат виконує функцію транспортної форми макроергічних фосфатів, що утворились в окисному фосфорильованні, із мітохондрій до міофібрил.

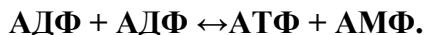
АТФ, який синтезується в окисному фосфорилуванні, переноситься через внутрішню мембрану специфічною *АТФ-АДФ-трансферазою* на активний центр мітохондріального ізоензиму КФК, що розташований на зовнішній поверхні внутрішньої мембрани. У міжмембранному просторі за участі іонів  $Mg^{2+}$  та креатину утворюється потрійний енім-субстратний комплекс *КФК-АТФ- $Mg^{2+}$* , що розщеплюється з утворенням креатинфосфату та АДФ- $Mg^{2+}$ . Креатинфосфат дифундує в цитоплазму, де використовується в креатинкіназній реакції для ресинтезу АТФ.

*Гліколітичний (лактатний) шлях* ресинтезу АТФ «включається» під час інтенсивної м'язової роботи, коли забезпечення клітин киснем відстає від потреби в ньому. В анаеробних умовах швидкість гліколізу та глікогенолізу, утворення лактату в м'язах збільшується у сотні разів:



Енергетичний ефект гліколізу лише 2 молекули АТФ. Гліколіз починається через 10–15 секунд від початку м'язового скорочення і досягає найбільшої швидкості на 20–30-й секунді. Запаси глікогену у м'язах незначні, а молочна кислота, яка накопичується в клітинах, спричинює ацидоз. Унаслідок зниження рН пригнічується активність гліколітичних ферментів, посилюється тканинне дихання. Ефективність гліколізу низька, лише 4 % енергії окиснення молекули глюкози йде на ресинтез АТФ, більша її частина акумулюється в молочній кислоті.

*Міокіназний (аварійний) шлях* ресинтезу АТФ специфічний для м'язів, активується за значного збільшення кількості АДФ:





Реакцію каталізує ензим аденілаткіназа. Цей шлях активується за значного стомлення, коли швидкість ресинтезу АТФ не врівноважує швидкості його гідролізу. При цьому частина АМФ незворотно дезамінується і виводиться з енергетичного обміну. Роль цієї реакції полягає в утворенні АМФ, який є потужним алостеричним активатором ключових ензимів гліколізу та глікогенолізу. Міокіназна реакція зворотна за достатньої кількості АТФ.

*Аеробний ресинтез АТФ* (окисне фосфорилування) найбільш ефективний, забезпечує 90 % усіх енергетичних витрат. В окисному фосфорилуванні використовуються різноманітні енергетичні субстрати: вуглеводи, ліпіди, амінокислоти, пептиди, молочна кислота, кетоніві тіла та інші, крім того, кінцеві продукти окиснення не змінюють рН внутрішнього середовища клітин. У нетренованих людей тканинне дихання починається на 2–4-й хвилинах від початку роботи м'язів, у тренуваних – на 1-й хвилині. Ємність аеробного ресинтезу АТФ практично безмежна і може забезпечувати тривалу роботу м'язів великої та помірної потужності впродовж кількох годин. Максимальна потужність аеробного окиснення підтримується 15–30 хвилин. За довготривалого м'язового навантаження вона поступово знижується.

Окисне фосфорилування – основний шлях синтезу АТФ у серцевому м'язі. Запаси АТФ і креатинфосфату в ньому менші, ніж у скелетних м'язах, а витрати енергії значні. У міокарді регенерація АТФ анаеробним шляхом практично не відбувається, тому його клітини дуже чутливі до дефіциту кисню. Головними енергетичними субстратами у серцевому м'язі є вільні жирні кислоти та інші неуглеводні сполуки, які забезпечують близько 65–70 % потреб міокарда в енергії. Використовується також глюкоза, молочна, пірвіноградна кислоти. Після приймання їжі використання глюкози збільшується, а

жирних кислот зменшується. Під час фізичного навантаження зростає частка молочної кислоти в енергозабезпеченні міокарда.

*Перехід енергетичного обміну в м'язах*

Скелетний м'яз, що працює з максимальною активністю, використовує в сотні разів більше енергії, ніж у стані спокою. Перехід від спокою до максимальної роботи відбувається за лічені секунди, тому швидкість синтезу АТФ може змінюватися в широкому діапазоні. Як відбувається швидке перехід з одного режиму роботи на інший?

Перехід від спокою до м'язової роботи супроводжується швидким вичерпанням резервів АТФ у клітині та послідовним під'єднанням процесів ресинтезу, які «вмикаються» у певній послідовності залежно від тривалості та потужності роботи. У м'язі, що працює, значно збільшується швидкість обертання циклу АТФ↔АДФ. Кількість кисню в міоцитах є лімітувальним фактором. За зниження його концентрації співвідношення АТФ / АДФ зменшується, що «вмикає» спочатку *анаеробні* механізми ресинтезу:

- *аденілаткіназу реакцію*:  $2\text{АДФ} \leftrightarrow \text{АТФ} + \text{АМФ}$ ;
- *креатинкіназу реакцію* (на 2 с);
- *гліколіз* (лактатний механізм на 10–30 с).

*В аеробних умовах* під'єднується *окисне фосфорилування* (на 2–4 хв).

Залежно від тривалості та інтенсивності м'язового навантаження на окремих етапах може домінувати той чи інший шлях ресинтезу АТФ. Окисне фосфорилування забезпечує довготривалу м'язову роботу незначної інтенсивності, після короткочасної пускової (анаеробної) фази. Під час такої роботи можливе прискорення, тоді до енергозабезпечення знову під'єднуються анаеробні шляхи ресинтезу. Анаеробне окиснення забезпечує енергією

короткочасну роботу максимальної потужності. Така робота залежить від запасів креатинфосфату та глікогену в клітині, ємності буферних систем, які компенсують зсув рН.

Під час важкої м'язової роботи до окисного фосфорилування приєднується гліколіз, що викликає «кисневу заборгованість».

Після максимального навантаження, лактат, що накопичується, як продукт гліколізу, утилізується в гепатоцитах, нирках у глюконеогенезі, або окиснюється в аеробних умовах до пірувату. Після м'язової роботи максимальної та субмаксимальної інтенсивності споживання кисню м'язами значно збільшується – повертається «киснева заборгованість».

Енергетичне забезпечення червоних (повільних, аеробних) м'язів та білих (швидких, анаеробних) різниться.

Червоні м'язи мають багато міоглобіну, велику кількість мітохондрій, активне окисне фосфорилування, гарно забезпечені кров'ю. Глюкоза, жирні кислоти, кетонів тіла окиснюються тут аеробним шляхом. Червоні м'язи більш пристосовані до довготривалої роботи.

Білі м'язи погано забезпечені кров'ю, з малою кількістю мітохондрій, але мають багато гліколітичних ензимів. У цих м'язах висока активність креатинфосфокінази та міокінази. Вони забезпечують короткочасну роботу максимальної потужності, швидко переходять від стану спокою до максимальної активності, скорочуються енергійно, але в них швидко розвивається стомлення, вичерпуються запаси глікогену, а надходження глюкози з крові та її окиснення відбувається повільно.

## 11.4 Хімічний склад сполучної тканини. Білки волокон сполучної тканини: колаген, еластин. Біосинтез колагену та утворення фібрилярних структур

Більшість клітин в організмі оточені міжклітинним матриксом – комплексом макромолекул, що складається з білків, гетерополісахаридів, які синтезуються та секретуються специфічними клітинами, а в міжклітинному матриксі з них формуються впорядковані структури. Міжклітинний матрикс разом із клітинами (фібробластами, хондробластами, остеобластами, опасистими клітинами та макрофагами) формують сполучну тканину. На неї припадає близько 50 % маси тіла. Розрізняють: власне сполучну тканину, кісткову і хрящову, сполучну тканину зі специфічними властивостями – жирову, слизову, пігментну, ретикулярну. Сполучна тканина утворює кістки, хрящі, зуби, сухожилля, базальні мембрани. Рідка сполучна тканина формує кров, лімфу, міжклітинну, спинномозкову, синовіальну та інші рідини. Роль сполучної тканини – опорна, захисна, депонувальна, живильна, сполучна, метаболічна, репаративна; як прошарок, входить до інших тканин.

*Хімічний склад сполучної тканини.* Характерною особливістю сполучної тканини є значний вміст міжклітинної речовини порівняно з клітинами. Міжклітинна речовина складається з однорідної основної речовини та волоконцець. *Основна речовина* – напіврідка, слизоподібна, або щільна (хрящова тканина); міцна (кісткова тканина); рідка (кров, лімфа). *Волокна* сполучної тканини – колагенові, еластинові та ретикулінові. Залежно від переважання тих чи інших волокон співвідношення основної речовини та волокон розрізняють пухку, щільну й еластичну сполучну тканину.

У пухкій сполучній тканині мало волоконець, більше еластичних волокон, у міжклітинній речовині переважає аморфна речовина (рис. 11.10).

Еластична сполучна тканина має велику кількість товстих еластичних і колагенових волокон, аморфної речовини в ній мало.

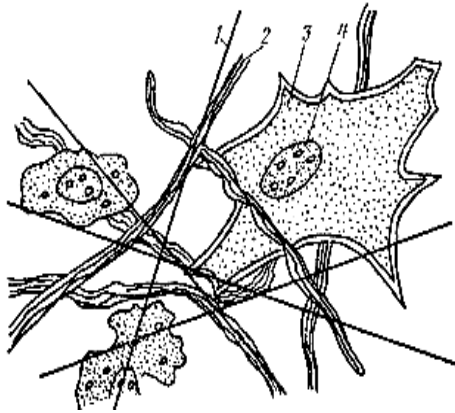


Рисунок 11.10 – Будова пухкої сполучної тканини:

*1 – колагенові волокна; 2 – еластичні волокна;*

*3 – клітина; 4 – ядро*

Щільна сполучна тканина має дуже розвинені колагенові волокна, розташовані паралельними пучками, що забезпечує її високу міцність (рис. 11.11).

Волокна сполучної тканини побудовані з фібрилярних білків – колагену, еластину, ретикуліну. Основна міжклітинна речовина – на 70 % складається з води, 30 % – високомолекулярні сполуки. Останні

представлені протеогліканами (вуглеводний компонент більше ніж 95 %), мукопротеїнами (10–50 % вуглеводів), глікопротеїнами (< 10 % вуглеводів); неколагеновими білками – фібронектином, ламініном, тенасцином, остеонектином та ін. У незначній кількості знайдені альбуміни, глобуліни, нуклеопроотеїни.

Вуглеводними компонентами протеогліканів є гетерополісахариди, глікозамінглікани, які побудовані з дисахаридних одиниць (мономерів). За будовою мономерів розрізняють 7 типів глікозамінгліканів: гіалуронова кислота, гепарин, хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат, кератинсульфат, гепарансульфат.

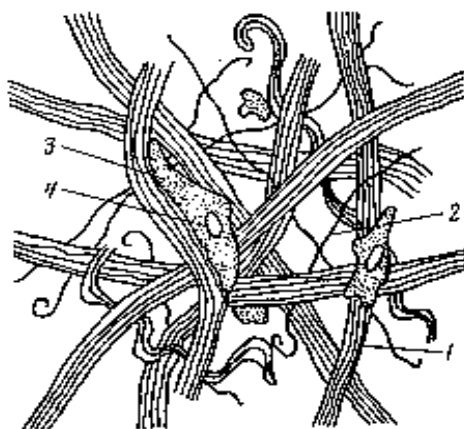


Рисунок 11.11 – Будова щільної сполучної тканини:

*1 – колагенові волокна; 2 – еластинові волокна;  
3 – клітина; 4 – ядро*

Низькомолекулярні компонентами сполучної тканини представлені водою та іонами. Вміст основної речовини, волокон, води, мінеральних речовин варіює

залежно від типу сполучної тканини. З віком хімічний склад сполучної тканини змінюється, вона втрачає воду, збільшується вміст волокон за рахунок колагену, зменшується кількості глікозамінгліканів, зокрема глюкуронової кислоти. Колаген втрачає еластичність, стає більш щільним, резистентним до дії колагеназ.

*Білки волокон сполучної тканини: колаген, еластин.*

*Колагени* – група фібрилярних білків сполучної тканини на які припадає до 33 % усіх білків організму. Це основні глікопротеїни шкіри, сухожиль, хрящів, зв'язок, кісток, зубів, кровоносних судин. Колаген нерозчинний у воді та розчинах солей, слабких розчинах кислот і лугів, органічних розчинниках, що зумовлено переважанням у його складі гідрофобних амінокислот. Колаген зв'язує воду (набухає із збільшенням маси у 1,5–2 рази) за рахунок наявності у структурі білка значної кількості бічних полярних груп. Вуглеводні залишки, що знаходяться на поверхні колагенових фібрил, захищають його від дії протеаз, кислот і лугів, тому він погано засвоюється у ШКТ.

Колаген формує колагенові волокна, які зібрані у пучки різної товщини, що створюють єдину сітчасту структуру сполучної тканини. Колагенові волокна складаються з фібрил, що мають високу механічну міцність і практично не розтягуються. Вони підтримують специфічну структуру органів і тканин. Механічні властивості колагену зумовлені його первинною та просторовою структурами. Пептидні ланцюги білка побудовані з «триплетів», у яких одна з амінокислот – гліцин:

**-Глі-Х-У-|- Глі-Х-У-|- Глі-Х-У-|- Глі-Х-У-|- Глі-Х-У-.**

Серед інших амінокислот переважає пролін та гідроксипролін (30 %), 1 % гідроксилізіну, 10 % аланіну,

решта – інші амінокислоти. Гідроксипролін є унікальною амінокислотою саме для колагену. У складі білка зовсім відсутні цистеїн і триптофан. У ланцюгу колагену налічують близько 1 000 амінокислот. Ланцюг утворює лівозакручену спіраль. Розрізняють більше ніж 20 типів  $\alpha$ -ланцюгів, амінокислотний склад яких варіює. Кількість амінокислот на 1 виток спіралі менше ніж 3 (для більшості білків – 3,6). Така компактна упаковка зумовлена наявністю в структурі білка гліцину. За рахунок залишків проліну, який не утворює водневих зв'язків, у ланцюгу колагену виникають вигини, які саме і стабілізують спіраль. Молекули колагену складаються із трьох поліпептидних  $\alpha$ -ланцюгів, що формують потрійну правозакручену спіраль тропоколагену. До складу колагенів можуть входити три однакові або різні ланцюги. Усі три спіралі закручені одна навколо одної, утворюючи щільний джгут (рис. 11.12).

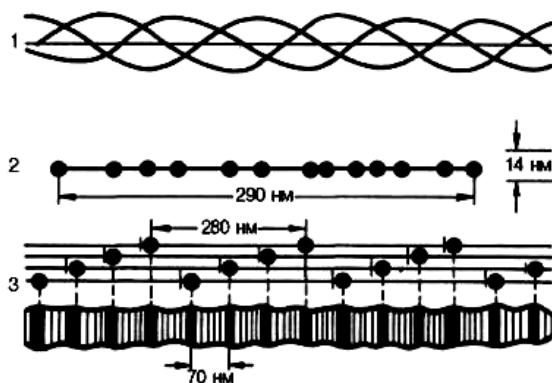


Рисунок 11.12 – Рівні структурної організації колагену (за Коном): 1 – третинна структура; 2 – молекула тропоколагену; 3 – колагенове волокно



Третинна структура колагену стабілізується водневими зв'язками, що виникають між аміно- та карбоксильними групами різних пептидних ланцюгів ( $-C = O \cdots H-N-$ ) та водневими зв'язками всередині кожного поліпептиду (рис. 11.13).

Усі три ланцюги у молекулі колагену розташовані паралельно – з одного боку знаходиться N-кінець, з іншого – C-кінець, усі радикали гідрофобних амінокислот розміщені назовні.



Рисунок 11.13 – Внутрішні та міжмолекулярні зв'язки в молекулі колагену

Пролін і гідроксипролін обмежують обертання поліпептидного ланцюга, збільшують стабільність потрійної спіралі. Гліцин завжди знаходиться у місці перетину ланцюгів, що дозволяє їм щільно прилягати один до одного.

Існує два типи ланцюгів колагену –  $\alpha_1$  і  $\alpha_2$ , а також чотири різновиди ланцюга  $\alpha_1$ :  $\alpha_1$  (I),  $\alpha_1$  (II),  $\alpha_1$  (III) і  $\alpha_1$  (IV). Для позначення структури кожного типу колагену використовують такі позначення: тип колагену записують римською цифрою в дужках,  $\alpha$ -ланцюги позначають арабськими цифрами. Наприклад, колагени II і III типів утворені ідентичними  $\alpha$ -ланцюгами, їх формули відповідно  $[\alpha_1(\text{II})]_3$  і  $[\alpha_1(\text{III})]_3$ ; колагени I і IV типів – гетеротримери, утворюються двома різними типами  $\alpha$ -ланцюгів, їх формули відповідно  $[\alpha_1(\text{I})]_2\alpha_2(\text{I})$  і  $[\alpha_1(\text{IV})]_2\alpha_2(\text{IV})$ . Індекс за дужкою позначає кількість ідентичних  $\alpha$ -ланцюгів. Найбільш поширений колаген I типу.

Вуглеводні залишки колагену (галактозильні та галактозо-глюкозильні) з'єднані з оксилізином. За допомогою агрегації молекул тропоколагену в поздовжньому та поперечному напрямках формується четвертинна структура колагену – мікрофібрили, з яких утворюються більш товсті фібрили, а з них – волокна та пучки волокон. Молекули колагену у фібрилах зв'язані ковалентними зв'язками, що виникають за рахунок залишків оксилізіну.

Описано 28 типів колагенів, які відрізняються один від одного структурою, ступенем модифікації, функціями, локалізацією в організмі. В одній тканині може переважати той чи інший тип колагену. В окремих органах трапляються колагени декількох типів.

Колаген синтезується у фібробластах сполучної тканини, звідки він секретується в позаклітинний простір (рис. 11.14).

Етапи синтезу колагену (внутрішньоклітинні та позаклітинні):

1 *Трансляція* – синтез *препроколагену* на полірибосомах, які зв'язані з мембранами (ЕПР). N-кінець попередника колагену має гідрофобний «сигнальний»

пептид зі 100 амінокислот, який необхідне для направлення пептидних ланцюгів у порожнину ЕПР; С-кінць має 250 амінокислот. Кінцеві пептиди не беруть участі у формуванні потрійної спіралі, а утворюють глобулярні домени, але відсутність N- і С-кінцевих пептидів у структурі про- $\alpha$ -ланцюга порушує правильне формування потрійної спіралі.

2 *Посттрансляційна модифікація* пептидних ланцюгів відбувається так:

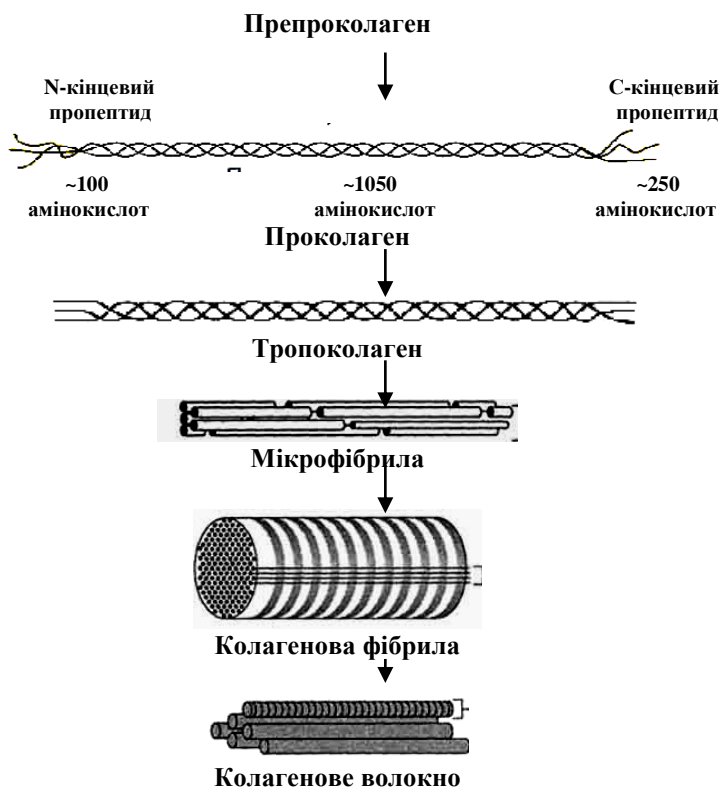


Рисунок 11.14 – Схема синтезу колагену

– *гідроксилування пролінових та лізинових залишків* амінокислот починається одночасно із синтезом колагену та триває до відділення поліпептиду від рибосом. Процес відбувається під дією мікосомальних проліл-4-гідроксилаз та лізил-5-гідроксилаз. Гідроксилування є важливим для утворення потрійної спіралі колагену за рахунок водневих зв'язків. Гідроксильовані та негідроксильовані залишки лізину необхідні для формуванні ковалентних зв'язків між молекулами колагену під час формування колагенових фібрил;

– *частковий протеоліз* – відщеплення сигнального пептиду. Ланцюг проколагену за допомогою N-кінцевого сигнального пептиду проникає через мембрану в порожнину ЕПР. Після виконання своєї функції сигнальний пептид відщеплюється;

– *глікозилювання гідроксилізину*. У порожнині ЕПР залишки гідроксилізину в про- $\alpha$ -ланцюгах колагену глікозилюються за участі специфічних глікозилтрансфераз. Глікозилювання про- $\alpha$ -ланцюгів колагену завершується після утворення потрійної спіралі;

– *утворення S-S-зв'язків у кінцевих пропептидах*;

– *формування потрійної спіралі*.

Після модифікації кожен про- $\alpha$ -ланцюг з'єднується водневими зв'язками з двома іншими про- $\alpha$ -ланцюгами, утворюється потрійна спіраль проколагену. Правильна орієнтація ланцюгів залежить від кінцевих пропептидів. Спіралізація ниток проколагену починається після утворення міжланцюгових дисульфідних містків між C-кінцевими пропептидами ланцюгів за рахунок SH-груп цистеїну. Процес починається в просвіті ЕПР, звідки молекули проколагену переміщуються в апарат Гольджі, входять до секреторних гранул та виводяться в міжклітинний простір.

3 *Трансмембранне перенесення.*

4 *Позаклітинна модифікація – відщеплення N- і C-кінцевих пропептидів. Синтез розчинного колагену (тропоколагену). У міжклітинному просторі за участі аміно- та карбоксипептидаз від проколагену (колагени типів I, II і III) відщеплюються кінцеві пропептиди, з утворенням тропоколагену – структурної одиниці колагенових фібрил. У колагенів, які не беруть участі у формуванні фібрил (IV, VIII, X), кінцеві пропептиди не відщеплюються. Такі колагени утворюють сіткоподібні структури, в їх формуванні важливу роль відіграють кінцеві N- і C-пептиди.*

5 *Утворення колагенових фібрил відбувається спонтанно, тобто самозбиранням. Молекули тропоколагену в фібрилах розташовані паралельно, зі зміщенням на  $\frac{1}{4}$  відносно один одного. У ряду молекули розміщені «кінець у кінець», але кінці не зв'язані, між ними існують проміжки (рис. 11.15).*

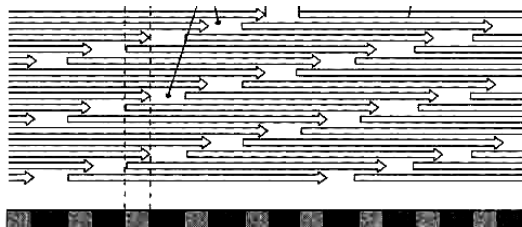


Рисунок 11.15 – Схема розміщення молекул колагену в колагенових фібрилах (за Є. С. Севериним)

6 *Окиснювальне дезамінування залишків лізину та оксилізину. Утворення поперечних зв'язків між молекулами колагену. «Незрілий колаген» неміцний, міцності йому надають внутрішньо- та міжланцюгові ковалентні зшивки. Вони формуються між залишками лізину та*

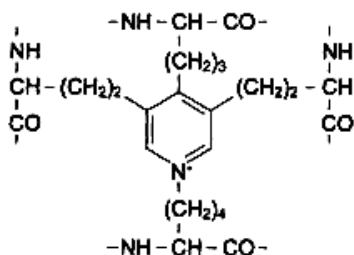
гідроксилізіну за участі лізілоксидази. Відбувається окисне дезамінування  $\epsilon$ -аміногруп у залишках лізіну та гідроксилізіну, утворюються альдегідні групи, які формують ковалентні зв'язки між собою та іншими залишками лізіну та гідроксилізіну сусідніх молекул тропоколагену. Поперечні зшивки стабілізують структуру фібрил, утворюється нерозчинний колаген. Деякі види колагенів не утворюють фібрил.

7 *Утворення колагенових волокон* відбувається агрегацією фібрил, які мають високу механічну міцність, формують тривимірну сітку, яка заповнюється іншими речовинами міжклітинного матриксу.

*Катаболізм колагену* відбувається повільно під дією активних форм кисню та специфічних тканинних колагеназ. Ензим «перерізає» потрібну спіраль колагену (відразу 3 ланцюги) на відстані  $\frac{1}{4}$  від С-кінця, між залишками гліцину та лейцину / ізолейцину. Фрагменти, що утворюються, водорозчинні, спонтанно денатурують і стають доступними для дії клітинних протеаз (катепсинів).

*Еластин* – фібрилярний, нерозчинний білок еластинових волокон, компонент міжклітинної речовини, входить до складу шкіри, зв'язок, стінок кровоносних судин, тканини легень. Завдяки еластину ці тканини розтягуються у довжину, зберігаючи високу міцність на розрив і повертаються до вихідних розмірів після припинення навантаження. У складі еластину переважають гідрофобні амінокислоти, дуже мало полярних, зовсім немає гідроксилізіну. Радикали гідрофобних амінокислот стабілізують глобулярну структуру білка, тому поліпептидні ланцюги еластину не утворюють упорядкованих вторинної та третинної структур, а набувають у міжклітинному матриксі різної конформації. Молекули білка утворюють волокна та шари, в яких пептидні ланцюги пов'язані жорсткими поперечними

зшивками, які створюють розгалужену мережу. У формуванні таких зшивок задіяні залишки лізіну двох, трьох, чотирьох поліпептидних ланцюгів. Спочатку три залишки лізіну окиснюються до відповідних  $\epsilon$ -альдегідів під дією лізілоксидази, а потім вони з'єднуються із четвертим залишком лізіну, утворюючи заміщене піридинове кільце. Утворюються десмозини / ізодесмозини. Такі структури наявні лише в еластині:



Сітка з волокон еластину, яка формується завдяки ковалентним зшивкам між пептидними ланцюгами, здатна розтягуватись і скорочуватись у різних напрямках, що надає еластичності тканинам (рис. 11.16).



Рисунок 11.16 – Молекули еластину, зв'язані ковалентними зшивками в сітку (за Севериним Є. С.)

Еластин синтезується в фіброблестах у вигляді водорозчинного попередника – тропоеластину. У позаклітинному просторі еластин «дозріває»: між його молекулами формуються ковалентні поперечні зшивки, він стає нерозчинним і набуває своїх властивостей. Катаболізм еластину відбувається дуже повільно під дією пепсину, еластази підшлункової залози, не розщеплюється трипсином і хімотрипсином. У тканинах еластин розщеплюється еластазою нейтронфілів.

### **11.5 Хімічний склад нервової тканини. Метаболізм вуглеводів, ліпідів, білків та амінокислот у нервовій тканині. Особливості енергетичного обміну. Нейромедіатори: утворення, інактивація, роль у функціонуванні нервової системи**

Нервова система утворена нервовою тканиною, що складається з трьох основних компонентів: нейронів, нейроглії – системи клітин, що оточують нервові клітини у головному та спинному мозку, мезенхімальних елементів. У головному мозку переважають нейрони та нейроглія. Нейрони зосереджені у сірій речовині, біла речовина та периферичні нерви складаються з нейроглії та мієліну.

*Хімічний склад нервової тканини.* За хімічним складом та особливостями метаболізму нервова тканина відрізняється від інших тканин. Наявність гематоенцифалічного бар'єру (ГЕБ) забезпечує вибіркочу проникність метаболітів і накопиченню окремих речовин у нервовій тканині.

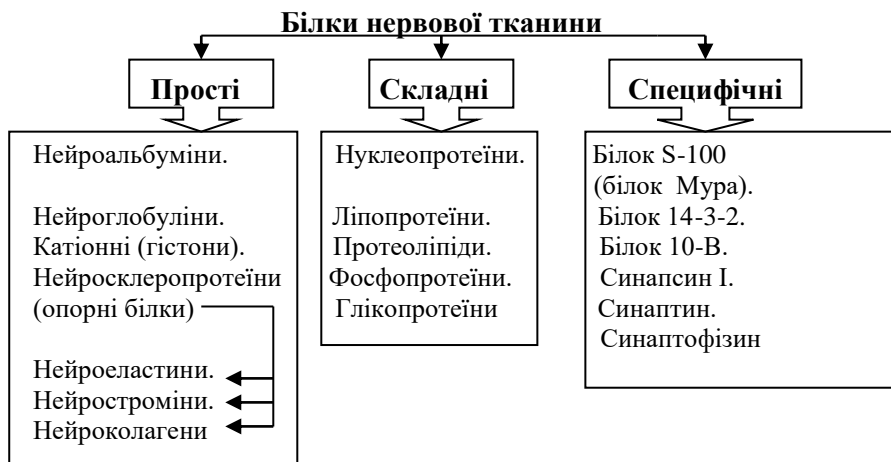
Сіра речовина, яка представлена переважно тілами нейронів, біла – аксонами, тому вони розрізняються за хімічним складом (табл. 11.3).



Таблиця 11.3 – Хімічний склад білої та сірої речовин мозку, %

Хімічний склад	Сіра речовина	Біла речовина
Вода	84	70
Сухий залишок	16	30
Білки	8	9
Ліпіди	5	17
Мінеральні речовини	1	2

*Білки.* Вміст білків становить близько 40 %. Розрізняють водорозчинні білки, їх більше в сірій речовині мозку; білки розчинні в сольових розчинах; нерозчинні білки – їх більше в білій речовині. Білки нервової тканини поділяються на:



Прості білки нервової тканини є специфічними саме для цієї тканини. Нейроальбуміни становлять близько 90 % усіх розчинних білків, нейроглобуліни, гістони, нейросклеропротеїни. Прості білки зазвичай утворюють комплекси з різними лігандами (вуглеводами, ліпідами, нуклеїновими кислотами та ін.) і практично не трапляються у вільному стані.

Складні білки нервової тканини представлені нуклеопротейнами, ліпопротейнами, протеоліпідами, фосфопротейнами, глікопротейнами та ін. У тканинах мозку також формуються складні надмолекулярні комплекси – ліпонуклеопротейни, ліпоглікопротейни, гліколіпонуклеопротейнові комплекси.

Специфічні білки нервової тканини представлені унікальними білками, такими як *білок S-100 (білок Мура)* – група кислих низькомолекулярних білків (Ca-, Zn-, Cu-зв'язувальні протеїни кальмодулінового типу з різноманітними функціями). Ідентифіковано 18 ізоформ, які зосереджені переважно в нейроглії. Білки цього сімейства мають відношення до процесів мислення, пам'яті, уваги, інтелекту. До інших специфічних білків відносять також *білок 10-B* (модулює процесах пам'яті), білки мембран синаптичних пухирців – *синапсин I, синаптин, синаптофізин*.

*Ензими нервової тканини* представлені неспецифічними, що регулюють ключові метаболічні шляхи обміну вуглеводів, ліпідів, білків (ізоензими ЛДГ, альдолаза, гексокіназа, малатдегідрогеназа, глутаматдегідрогеназа, кисла фосфатаза, моноаміноксидаза та інші). Нейроспецифічні ензими нервової тканини – енолаза, КФК-ВВ, глутаматдекарбоксилаза, аргіназа, лейцин-амінопептидаза, ацетилхоліністераза.

*Ліпіди.* Для нервової тканини характерний високий вміст ліпідів. Характерною особливістю є відсутність нейтральних жирів, низька концентрація жирних кислот, значна кількість складних фосфо- та гліколіпідів. Біла і сіра речовини мозку різняться за якісним складом ліпідів (табл. 11.4).

*Вуглеводи.* Кількість вуглеводів у мозку незначна. Серед них – глюкоза, глікоген та продукти їх метаболізму (піруват, лактат, гексози, тріозофосфати).

*Нуклеїнові кислоти, нуклеотиди та креатинфосфат.* У нервових клітинах ДНК не синтезується, але кількість РНК найбільша порівняно з іншими тканинами. РНК забезпечують синтез білків. У нервові клітини не утворюються піримідинові нуклеотиди, вони надходять із крові через ГЕБ. Пурини, на відміну від піримідинів, здатні синтезуватись. Кількість макроергічних сполук у клітинах незначна, серед вільних нуклеотидів переважають аденілові та гуанілові. Вміст креатинфосфату дорівнює 3,5–4,75 мкмоль/г. Для клітин мозку характерна висока активністю ензимів обміну циклічних нуклеотидів, оскільки вони важливі для синаптичного передавання нервових імпульсів. Кількість цАМФ і цГМФ тут значно вища, ніж в інших тканинах.

Таблиця 11.4 – Ліпідний склад нервової тканини, %

Назва ліпиду	Сіра речовина	Біла речовина	Мієлін
Загальні ліпіди, % до сухої речовини	32,7	54,9	70
	У відсотках до загальних ліпідів		
Холестерол	22,0	27,5	27,7
Цереброзиди	5,4	19,8	22,7
Гангліозиди	1,7	5,4	3,8
Фосфатидилетаноламіни	22,7	14,9	15,6
Фосфатидилхоліни	26,7	12,8	11,2
Фосфатидилсерини	8,7	7,9	4,8
Фосфатидилінозитолі	2,7	0,9	0,6
Плазмалогени	8,8	11,2	12,3
Сфінгомієліни	6,9	7,7	7,9

*Мінеральні речовини.* Мінеральний склад нервової тканини порівняно із сироваткою крові поданий у табл. 11.5).

Таблиця 11.5 – Вміст мінеральних речовин у головному мозку та плазмі крові, ммоль/л

Компонент	Мозкова тканина	Плазма крові
Na <sup>+</sup>	57	141
K <sup>+</sup>	96	5
Ca <sup>++</sup> ,	1	2,5
Cl <sup>-</sup> ,	37	101
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	12	28

*Метаболізм вуглеводів, ліпідів, білків та амінокислот у нервовій тканині*

Функціонування нервової тканини найбільше залежать від обміну вуглеводів. Глюкоза є основним енергетичним субстратом, який надходить у нервову клітину незалежно від інсуліну. Вплив інсуліну проявляється лише в периферичних нервах. Залежність мозку від постійного надходження глюкози зумовлена низьким вмістом глікогену в його клітинах. Мобілізація глюкози з глікогену починається при зниженні надходження глюкози з крові. Глікоген забезпечує енергетичні потреби лише впродовж близько 10 хвилин, тому порівняно з глюкозою, глікоген не має істотної ролі в енергетичному обміні. Аеробне окиснення глюкози – основний шлях синтезу АТФ, оскільки неуглеводні субстрати тут не окиснюються. Швидке поглинання глюкози нервовими клітинами забезпечує висока активність гексокінази (у 20 разів вища, ніж у печінці чи м'язах). Наслідком гіпоксії чи припинення надходження глюкози є швидкий розвиток коматозного стану і незворотних змін у мозку. Окрім енергетичної функції, метаболізм глюкози також забезпечує метаболітами біосинтез нейромедіаторів, амінокислот, ліпідів, нуклеїнових кислот у нервовій тканині. Активний пентозофосфатний шлях метаболізму глюкози забезпечує

продукцію НАДФ · Н<sup>+</sup> і рибозофосфати для синтетичних процесів.

Нервова тканина багата на ліпіди, більша частина яких представлена фосфоліпідами, сфінголіпідами, вільним холестеролом. Усі ліпіди в мозку синтезуються з продуктів метаболізму глюкози та ацетоацетату крові. У мозку активно утворюються жирні кислоти, які швидко використовуються на синтез фосфо- та сфінголіпідів, але не для синтезу нейтральних жирів.

Продукт окиснення глюкози – ацетил-КоА є субстратом для утворення холестеролу, який активно синтезується в нервовій тканині в дитячому віці. У зрілому мозку швидкість синтезу холестеролу різко знижується. У клітинах він знаходиться переважно у вільному стані, ефіри утворюються лише у ділянках активної мієлінізації. У нервовій тканині β-окиснення жирних кислот практично не відбувається, тому ацетил-КоА використовується в циклі Кребса, або синтезі стероїдів, ацетилхоліну та інших біологічно важливих речовин.

Кетонові тіла крові є альтернативним джерелом енергії при гіпоглікемії. Їх використання починається лише через 3–4 доби голодування.

Холестерол, цереброзиди, фосфатидилетаноламіни, сфінгомієліни мозку оновлюються повільно, впродовж місяців і навіть років. Винятком є фосфатидилхоліни та фосфатидилінозити, які обмінюються за добу, або тиждень. Фосфоінозитол та діацилгліцерол є регуляторами внутрішньоклітинного метаболізму, які запускають внутрішньоклітинний механізм фосфорилування білків-ензимів, рибосомальних і ядерних протеїнів, що змінює активність ферментів і швидкість біосинтезу білків у клітинах.

*Концентрація амінокислот у мозку у 8 разів вища, ніж у крові. Близько  $\frac{3}{4}$  від загальної кількості амінокислот*

– це глутамінова, аспарагінова кислоти, гліцин, а також їх метаболіти – ГАМК, глутамін, глутатіон та ін. У нервовій тканині амінокислоти є субстратами для синтезу білків, мієліну та інших біологічно активних речовин; акцепторами аміаку, який утворюється в процесах дезамінування; виконують нейромедіаторну функцію. Швидкість обміну амінокислот відрізняється в різних відділах мозку. Ці відмінності обумовлені наявністю гематоенцефалічного бар'єра. З крові активно транспортуються незамінні амінокислоти (особливо ароматичні), завдяки цьому підтримується більш висока їх концентрація в нервових клітинах порівняно з плазмою крові. Існують спеціальні амінокислотні транспортні системи: дві для незаряджених, декілька для позитивно і негативно заряджених амінокислот. У мозку синтезуються замінні амінокислоти – глутамінова, аспарагінова, гліцин, тому їх концентрація в крові не впливає на вміст цих амінокислот у мозку. Баланс амінокислот у мозок важливий для його нормального розвитку та розумової діяльності, особливо в перші місяці життя людини. Дефіцит амінокислот, або їх надлишок викликають незворотні порушення розумової діяльності.

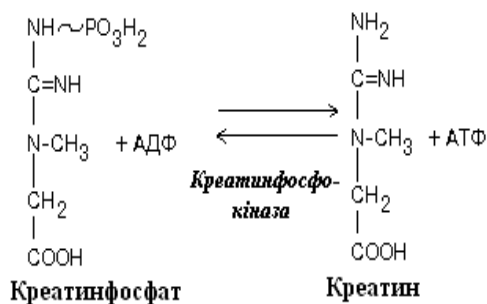
У клітинах мозку амінокислоти активно дезамінуються, трансамінуються, декарбоксілюються, модифікуються їх бічні ланцюги та ін.

Білки головного мозку активно оновлюються, але швидкість цього процесу в його різних частинах відрізняється. У сірій речовині півкуль мозку та мозочка це відбувається швидко, а в білій, навпаки, повільніше. На інтенсивність метаболізму білків впливає функціональний стан ЦНС, дія фізичних і хімічних чинників.

*Особливості енергетичного обміну.* Робота мозку потребує значних енергетичних витрат. Близько 25 % кисню, що надходить в організм, йде на тканинне дихання

клітин мозку. Кисневе голодування протягом декількох секунд призводить до втрати свідомості, відсутність кисню через 5 хвилин викликає незворотні зміни функцій мозку. Енергетичні потреби нервових клітин задовольняються за рахунок аеробного окиснення.

Близько 70 % АТФ, що виробляється в мозку, витрачається на підтримання іонних градієнтів. Проведення нервових імпульсів супроводжується проходженням потоку іонів через мембрану нервової клітини. При цьому в клітинах працюють механізми, які повертають до вихідного рівня електричний потенціал мембран після проходження нервового імпульсу. Саме вони використовують значну кількість енергії, що виробляється клітинами. Потребу в енергії для повернення іонів у вихідний стан (стан спокою) забезпечують АТФ і креатинфосфат, який підтримує постійний рівень АТФ за рахунок *креатинфосфокінази (КФК)*:



Реакція зворотна, її напрямок залежить від співвідношення АТФ / АДФ у нервових клітинах. За довготривалого подразнення вміст АТФ у клітині залишається сталим за рахунок креатинфосфокіназної реакції, а кількість креатинфосфату поступово знижується, якщо потреби в енергії перевищують її запаси. Водночас інтенсивність дихання мітохондрій посилюється через

короткочасне збільшення вмісту АДФ. Поглинання кисню тканинами мозку залишається практично максимальним навіть у стані спокою, оскільки в ньому постійно виникають імпульси і відбувається повернення іонних градієнтів до вихідного рівня. У звичайних умовах споживання енергії нервовою клітиною в стані спокою мало відрізняється від споживання її за інтенсивної розумової діяльності. АТФ у нервовій тканині використовується нерівномірно, спостерігаються різкі перепади. Енерговитрати значно зростають за дуже швидкого переходу від сну до активності. Під час сну креатинфосфат накопичується, перехід до активного стану призводить до різкого зменшення концентрації АТФ у клітинах, унаслідок цього креатинфосфат розщеплюється з утворенням АТФ, реакція зміщується вліво. Інтенсивність дихання у різних відділах мозку теж не однакова. У білій речовині вдвічі нижчий, ніж у сірій.

*Нейромедіатори: утворення, інактивація, роль у функціонуванні нервової системи.* Нейромедіатори забезпечують передавання імпульсів у нервовій системі з нейрона на нейрон, або з нейрона на ефекторний орган. Завдяки їм мільйони нейронів зв'язуються в єдину систему. Хімічну речовину вважають медіатором у разі, якщо вона відповідає таким критеріям:

1 У нервових волокнах є ензими для синтезу медіатора.

2 Речовина накопичується в пресинаптичній структурі в достатній кількості.

3 За нервового подразнення ця речовина вивільняється, реагує зі специфічними рецепторами на постсинаптичній мембрані, спричинюючи біологічну реакцію – зміну швидкості метаболічних процесів і виникнення електричного імпульсу.



4 Існує механізм інактивації, або транспортування, який припиняє дію цієї речовини чи видаляє її із синапсу.

Синтез нейромедіаторів відбувається в тілі нейрона, а накопичення – у везикулах, що переміщуються за допомогою нейрофіламентів і нейротрубочок до кінчиків аксонів.

*За хімічною природою* нейромедіатори поділяють на: ацетилхолін, біогенні аміни (норадреналін, дофамін, серотонін), амінокислоти та їх похідні (ГАМК, гліцин, глутамат, аспартат), нейропептиди – ендорфіни, енкефаліни, сполука Р тощо.

Медіаторні властивості в нервовій системі також характерні простагландинам, таурину, проліну, аденозину,  $\beta$ -аланіну.

Усім критеріям медіаторів відповідають лише ацетилхолін і норадреналін. Нерви, які містять ці речовини, а також специфічні рецептори, називають холінергічними та адренергічними. Інші речовини відповідають багатьом, але не всім критеріям медіаторів.

*Ацетилхолін.* За нервового збудження ацетилхолін синтезується, депонується, вивільняється та розщеплюється. Він утворюється в тих ділянках нервових волокон, де їх закінчення стикаються з поверхнею інших нервових або м'язових клітин.

Біосинтез відбувається в нервових клітинах із холіну та ацетил-КоА під дією холінацетилтрансферази. Субстратами для синтезу є холін, який надходить із крові або утворюється в самих клітинах за участі серину та активної форми метіоніну (SAM). Ацетил-КоА – продукт окиснення глюкози в нервових клітинах (рис. 11.17).

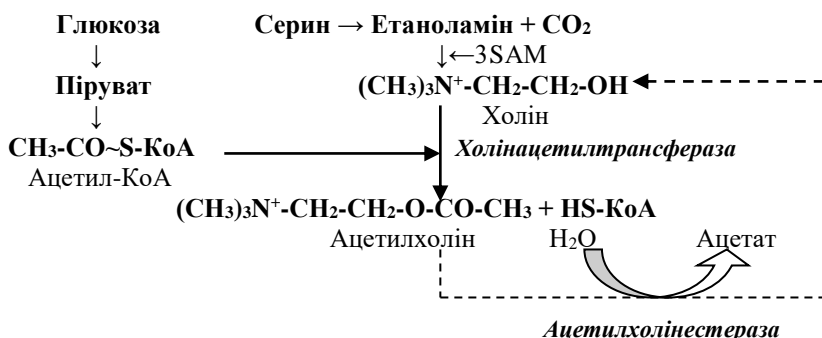
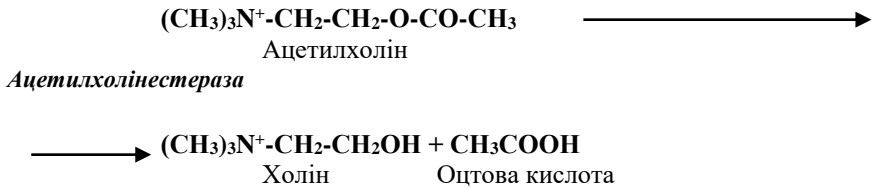


Рисунок 11.17 – Метаболізм ацетилхоліну в нервовій тканині

Ацетилхолін депонується в синаптичних пухирцях, утворюючи комплекси з негативно зарядженим білком везикуліном. Подразнення нерва викликає вивільнення ацетилхоліну із синаптичного пухирця. Синаптичні пухирці, заповнені ацетилхоліном, зливаються з плазматичною мембранною. Ацетилхолін секретується в синаптичну щілину, приєднується до *холінорецепторів*, розміщених на поверхні постсинаптичної мембрани. Медіатор взаємодіє з білком-рецептором, той змінює свою конформацію таким чином, що в ньому формується натрієвий канал, проникність постсинаптичної мембрани для Na<sup>+</sup> збільшується, виникає новий імпульс або відбувається скорочення м'язового волокна. Деполяризація постсинаптичної мембрани викликає дисоціацію комплексу «ацетилхолін-рецептор» і медіатор вивільняється у синаптичну щілину. Настає фаза швидкої інактивації, або видалення ацетилхоліну, щоб підготувати синапс для сприйняття нового імпульсу. Як тільки ацетилхолін з'являється у синаптичній щілині, він швидко видаляється з неї. У холінергічних синапсах це відбувається двома шляхами:

1 Розщеплення ацетилхоліну ацетилхолінестеразою, яка знаходиться на поверхні мембрани:



2 Енергозалежне активне транспортування ацетилхоліну в нейрон, де він накопичується і може бути використаний повторно.

*Біогенні аміни.* До біогенних амінів відносять продукти декарбоксилювання амінокислот (катехоламіни – адреналін, норадреналін, ДОФА, дофамін, серотонін та ін.). Адреналін проявляє гормональні властивості, норадреналін – медіатор адренергічних синапсів центральної та периферичної нервової системи. Норадреналін підтримує активність нервово-психічних реакцій, формування когнітивних та адаптивних процесів.

Біосинтез катехоламінів (рис. 11.18):

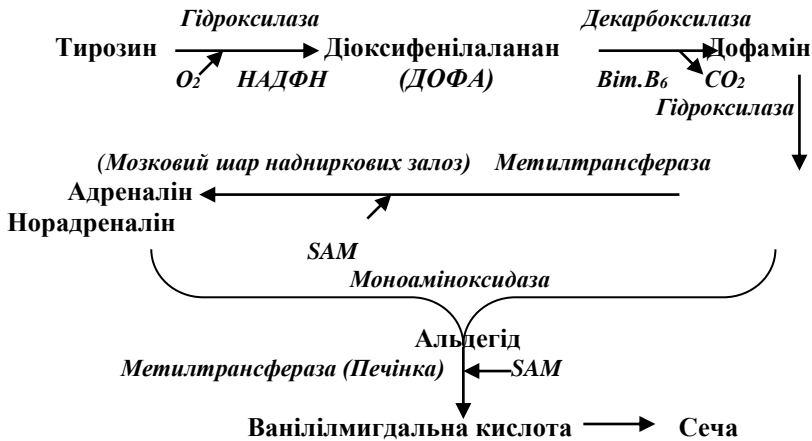


Рисунок 11.18 – Схема біосинтезу та катаболізму катехоламінів

Ключовий ензим – тирозингідроксилаза регулює утворення ДОФА, останній перетворюється на дофамін  $\beta_6$ -залежною декарбоксилазою. Норадреналін синтезується гідроксилуванням бічного ланцюга дофаміну. Норадреналін метилюється за участі SAM з утворенням адреналіну. Катехоламіни зберігаються в синаптичних пухирцях до їх виділення під впливом нервового імпульсу.

Існують  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренергічні рецептори для норадреналіну. Вони відрізняються за специфічними реакціями, які викликають, а також за специфічними інгібіторами, які ці реакції блокують.

У нервовій системі адренорецептори розташовані на постсинаптичних мембранах, забезпечують передавання нервового імпульсу на ефекторну клітину, а також на пресинаптичних мембранах, гальмуючи надходження медіатора у синаптичну щілину. Взаємодія медіатора з  $\beta$ -адренорецепторами на зовнішній поверхні мембрани ефекторної клітини активує аденілатциклазу, збільшує внутрішньоклітинну концентрації цАМФ, стимулює цАМФ-залежні протеїнкінази, що «запускають» відповідні метаболічні процеси. Передавання сигналу в адренергічних синапсах через  $\alpha_1$ -адренорецептори відбувається за допомогою підвищення цитозольної концентрації  $Ca^{++}$  за рахунок його надходження в клітину та вивільнення з внутрішніх депо. Збільшення концентрації  $Ca^{++}$  активує  $Ca$ -залежні процеси в клітині. На відміну від  $\alpha_1$ -адренорецепторів  $\alpha_2$ -адренорецептори, з'язуючись із специфічними інгібіторними білками, гальмують активність аденілат-циклази. Катехоламіни швидко видаляються із синаптичної щілини.

Ахромогранін – білок пресинаптичної мембрани припиняє виділення катехоламінів, зв'язує медіатор, який уже вивільнився. Активним транспортуванням медіатор транслокується в пресинаптичну мембрану та включається

в синаптичній візукулі. У пресинаптичних нервових закінченнях надлишок медіатора утилізується моноаміноксидазою (МАО). Катехоламіни, які через загальний кровотік потрапляють у печінку, розщеплюються катехоламін-О-метилтрансферазою та екскретуються із сечею у вигляді ароматичних кислот (рис. 11.18).

*Дофамін* – медіатор центральної та периферичної нервової системи, який регулює поведінку, контролює довільні рухи тіла, діяльність багатьох систем та органів організму. Існує декілька груп дофамінових рецепторів, чутливих до різних лігандів. В ефекторних клітинах дофамін діє через активацію дофамінчутливої аденілатциклази, що «запускає» цАМФ-залежний каскад реакцій (D<sub>1</sub>-рецептори). Рецептори типу D<sub>2</sub>, навпаки, інгібують аденілатциклазу, зменшують надходження іонів Ca<sup>++</sup> у цитозоль і тим самим переривають цАМФ та Ca-залежні процеси в ефекторних клітинах. Дофамін катаболізує під дією (МАО) до альдегідів і відповідних кислот.

*Серотонін* – біогенний амін, який походить із триптофану. Серотонін, як нейромедіатор, зв'язуючись із серотонінергічними рецепторами, виконує роль модулятора інших нейротрансмітерів. Серотонінові рецептори є «метаботропними», але відрізняються дією на ефекторні клітини. Збудження одних рецепторів активує ГТФ-залежні білкітрансдуктори і серотонінзалежні аденілатциклази, збудження інших призводить до вивільнення Ca<sup>++</sup> із внутрішньоклітинних депо та активацію залежних біохімічних процесів.

Серотонін регулює сон, підтримує емоції страху, тривоги, неспокою. Його рівень підвищується в стані ейфорії, знижується під час депресії, тому його називають «гормоном щастя». Серотонін утворюється за наявності світла, тому дефіцит інсоляції взимку може призвести до

сезонної депресії. Рівень серотоніну можна підвищити за допомогою прогулянок на сонці, фізичних вправ, дієти, зміни ритму і глибини дихання. Продукти, які збільшують кількість серотоніну, – шоколад, банани, курятина, солодощі, бобові, броколі, червоне вино.

Зменшення кількості серотоніну або порушення функції серотонінових рецепторів спричинює депресивний стан, психічні захворювання, порушення сну, підвищення чутливості до болю, потяг до алкоголю та наркотиків.

Адренергічні та холінергічні системи головного мозку взаємодіють з іншими і використовують серотонін як медіатор.

Серотонін катаболізує переважно під дією MAO до 5-окси-індолацетової кислоти, яка екскретується із сечею.

*Амінокислотні нейромедіатори* поділяють на збуджувальні кислі амінокислоти (L-глутамат та L-аспартат). Вони діють через іонотропні та метаботропні рецептори. Активація іонотропних рецепторів призводить до відкриття  $Ca^{++}$  та  $Na^+$  каналів, збільшення кількості  $Ca^{++}$  у клітинах та деполяризацію мембран нейронів, що спричинює довготривалу потенцію міжнейронного передавання. Збудження глутаматом метаботропних рецепторів сприяє утворенню вторинних посередників – інозитолтрифосфату, діацилгліцеролу, які стимулюють вивільнення  $Ca^{++}$  з клітинних депо та активацію  $Ca^{++}$ -залежних процесів.

Гальмівні амінокислоти:  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК), гліцин, таурин,  $\beta$ -аланін. Кількість ГАМК у головному мозку в багато разів більша, ніж сумарний вміст інших нейромедіаторів. ГАМК збільшує проникність постсинаптичних мембран для іонів  $K^+$  і тим самим знижує мембранний потенціал нижче від порогового рівня, за якого виникає потенціал дії, тобто пригнічує передавання нервових імпульсів.

Активатори ГАМК мають протисудомну, заспокійливу дію, антагоністи, навпаки – конвульсанти.

Гліцин виявляє аналогічний до ГАМК гальмівний ефект. Він діє через специфічний гліциновий рецептор, зворотно поглинається із синаптичної щілини за допомогою спеціальної транспортної системи. Гліцин підвищує проникність постсинаптичної мембрани для іонів хлору, гальмує діяльність нейронів.

*Нейропептиди* утворюються за допомогою обмеженого протеолізу в клітинах ЦНС, функціонують тільки у вищих відділах мозку, розщеплюються під дією протеаз. Для нейропептидів характерні властивості як нейромедіаторів, так і гормонів.

Нейрогіпофізарні пептиди – ліберини, статини, вазопресин. Для них характерна як гормональна, так і медіаторна активність.

Опіюїдні пептиди – метенкефалін, лейенкефалін,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -ендорфіни,  $\alpha$ -,  $\beta$ -неоендорфіни, динорфіни А, В. Пептиди є продуктами обмеженого протеолізу білка-попередника проопіомеланокортину. Опіюїдні пептиди виявляють морфіноподібну активність, мають однакові рецептори з опіатами, імітуючи їх дію (знеболення, ейфорію). Найбільша кількість опіатних рецепторів знаходиться у зонах мозку, які відповідають за емоційне збудження.

Пептиди сну – їх молекулярна структура невідома, але їх введення тваринам викликає сон.

Пептиди пам'яті – скотофобін – виробляється у мозку щурів під час тренувань на уникнення темряви.

## Словник термінів

**Авітаміноз** – захворювання, спричинене відсутністю в організмі певного вітаміну.

**Аглікогеноз** – спадкове захворювання, спричинене порушенням синтезу глікогену внаслідок дефіциту глікогенсинтази.

**Аденілатциклаза** – фермент, що каталізує синтез цАМФ із АТФ.

**Аденін** – пуринова азотиста основа, що входить до складу нуклеїнових кислот. Аденін комплементарний тиміну (ДНК) і урацилу (РНК).

**Адреналін** – гормон мозкової речовини надниркових залоз. Секреція адреналіну здійснюється за умов стресу.

**Адренкортикотропний гормон, АКТГ** – гормон аденогіпофіза, що стимулює секрецію гормонів кори надниркових залоз.

**Азотемія** – накопичення в крові небілкових азотовмісних продуктів обміну (сечовина, сечова кислота, кретинін, креатин та ін.).

**Активатор** – речовина, що підвищує активність ферментів.

**Активний центр ферменту** – ділянка молекули ферменту, в якій відбувається приєднання субстрату та його каталітичне перетворення.

**Алкалоз** – порушення кислотно-лужної рівноваги, за якого підвищується рН крові.

**Алкаптонурія** – спадкове порушення обміну ароматичних амінокислот, спричинене дефіцитом ферменту оксидази гомогентизинової кислоти.

**Алостеричний (регуляторний) центр ферменту** – ділянка молекули ферменту, в якій відбувається приєднання активаторів або інгібіторів.



**Альбінізм** – спадкове порушення синтезу меланіну, спричинене дефіцитом ферменту тирозинази.

**Альбуміни** – прості білки, що є головними транспортними білками крові.

**Альдостерон** – гормон кори надниркових залоз, мінералокортикоїд – регулює обмін води і мінеральних речовин.

**Амілаза** – фермент, що каталізує розщеплення крохмалю.

**Амінокислоти** – органічні кислоти, що містять аміногрупу. Амінокислоти є мономерами білків.

**Ампліфікація** – утворення додаткових копій нуклеотидних послідовностей ДНК.

**Амфіболізм** – процес, що об'єднує реакції катаболізму та анаболізму.

**Анаболізм** – процес синтезу речовин із використанням енергії.

**Андрогени** – чоловічі статеві гормони.

**Антибіотики** – органічні речовини, що здійснюють токсичну дію на бактерії та клітини пухлин. Механізм дії антибіотиків полягає в пригніченні біосинтезу білка в клітинах.

**Антивітаміни** – речовини, що пригнічують дію вітамінів і призводять до гіпо- або авітамінозу.

**Антиоксиданти** – речовини, що інактивують активні форми кисню і запобігають перекисному окисненню ліпідів мембран.

**Антипаралельна орієнтація** – протилежна направленість ( $5' \rightarrow 3'$  і  $3' \rightarrow 5'$ ) полінуклеотидних ланцюгів у дволанцюговій молекулі ДНК.

**Апофермент** – білкова частина складного ферменту.

**Атеросклероз** – хронічне захворювання, спричинене відкладанням холестеролу на стінках судин.

**Ацетил-КоА** – активна форма етанової (оцтової) кислоти.

**Ацидоз** – порушення кислотно-лужної рівноваги, за якого знижується рН крові. Основною причиною ацидозу є накопичення в крові кетонів або лактату.

**Ацил-КоА** – активна форма вищих жирних кислот.

**Білірубін** – жовчний пігмент, продукт катаболізму гему.

**Білки** – біополімери, побудовані з  $\alpha$ -амінокислот, з'єднаних пептидними зв'язками.

**Біохімія** – наука про хімічний склад організмів та біохімічні процеси, що забезпечують їх життєдіяльність.

**Вазопресин (антидіуретичний гормон)** – гормон, що синтезується в гіпоталамусі, секретується нейрогіпофізом, має антидіуретичну і вазоконстрикторну дію.

**Вітаміни** – низькомолекулярні органічні речовини, що в мінімальних кількостях необхідні для реакцій обміну речовин і фізіологічних процесів організму.

**Вітаміноподібні сполуки** – органічні речовини, що мають вітамінні властивості. На відміну від більшості вітамінів, вітаміноподібні сполуки синтезуються в організмі людини в невеликих кількостях. Приклади: убіхінон, холін, карнітин та ін.

**Вуглеводи** – це багатоатомні альдегідо- або кетоспирти.

**Галактоземія** – спадкове порушення метаболізму галактози, спричинене дефіцитом галактозо-1-фосфатуридилтрансферази.

**Гексози** – моносахариди, що містять шість атомів Карбону.

**Гемоглобін** – білок еритроцитів, що транспортує кисень та вуглекислий газ.

**Гемоглобінопатія** – спадкове порушення синтезу гемоглобіну. Прикладом гемоглобінопатії є серпоподібноклітинна анемія, спричинена мутацією в гені  $\beta$ -ланцюга глобіну і заміною глутамінової кислоти на валін у складі HbS.

**Ген** – ділянка ДНК, що кодує первинну структуру поліпептиду, молекули транспортної або рибосомної РНК.

**Генетичний код** – система запису генетичної інформації у вигляді послідовності нуклеотидів, у якій кожен три нуклеотиди (кодон) кодує одну амінокислоту.

**Геном** – сукупність усієї спадкової генетичної інформації організму.

**Гетерополісахариди** – полісахариди, що побудовані з моносахаридів різних видів.

**Гідролази** – ферменти, що каталізують реакції гідролізу – розщеплення речовин за участі води.

**Гіпервітаміноз** – порушення метаболізму внаслідок надлишкової кількості певного вітаміну в організмі.

**Гіперглікемія** – підвищення концентрації глюкози в крові.

**Гіповітаміноз** – порушення метаболізму внаслідок нестачі певного вітаміну в організмі.

**Гіпоглікемія** – зниження концентрації глюкози в крові.

**Гістони** – прості білки, що зв'язуються з ДНК і формують хроматин. Розрізняють п'ять фракцій гістонів: H<sub>1</sub>, H<sub>2A</sub>, H<sub>2B</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>.

**Глікоген** – гомополісахарид, запасна форма глюкози в організмі людини і тварин. Глікоген депонується переважно в печінці та скелетних м'язах.

**Глікогенез** – процес синтезу глікогену.

**Глікогенози (хвороби накопичення глікогену)** – спадкові захворювання, спричинені порушенням розпаду глікогену внаслідок дефіциту ферментів.

**Глікогеноліз** – процес розпаду глікогену. У печінці продуктом глікогенолізу є глюкоза, в скелетних м'язах – глюкозо-6-фосфат.

**Глікозилювання** – ковалентне приєднання вуглеводного залишку до органічних сполук.

**Глікозильований гемоглобін** – гемоглобін, з'єднаний з глюкозою (HbA<sub>1c</sub>).

**Гліколіз** – процес окиснення глюкози до пірувату в аеробних умовах або до лактату в анаеробних умовах.

**Гліколіпіди** – складні ліпіди, що містять вуглеводний компонент.

**Глікопротеїни** – складні білки, простетичною групою яких є вуглеводи.

**Глобуліни** – прості білки, що містяться в крові і виконують транспортну та захисну функції. Розрізняють чотири фракції глобулінів крові:  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобуліни.

**Глюконеогенез** – синтез глюкози з неуглеводних субстратів: лактату, пірувату, амінокислот, оксалоацетату, гліцеролу.

**Глюкокортикоїди** – гормони кори надниркових залоз, що регулюють вуглеводний обмін.

**Гонадотропні гормони** – гормони аденогіпофіза, що регулюють секрецію статевих гормонів. До гонадотропних гормонів належать фолікуло-стимулювальний (ФСГ) та лютеїнізувальний (ЛГ) гормони.

**Глюкагон** – гормон підшлункової залози, має гіперглікемічний ефект.

**Глютеліни** – прості білки рослинного походження, що мають харчову цінність. Приклади: глютенін (пшениця), оризенін (рис) та ін.

**Гомополісахариди** – полісахариди, що побудовані з одного виду моносахаридів.

**Гормони** – біологічно активні речовини, що регулюють обмін речовин і фізіологічні процеси.

**Гуанін** – пуринова азотиста основа, що входить до складу нуклеїнових кислот. Гуанін комплементарний цитозину.

**Дезамінування** – процес відщеплення аміногрупи від органічних сполук.

**Дезоксирибонуклеїнова кислота, ДНК** – полімер, що складається з дезоксирибонуклеотидів; видоспецифічний носій генетичної інформації.

**Декарбоксилювання** – процес відщеплення  $\text{CO}_2$  від органічних сполук.

**Денатурація білків** – втрата просторової структури білків (II, III і IV структури втрачаються, а I структура зберігається).

**Денатурація ДНК** – втрата просторової структури ДНК внаслідок руйнування водневих зв'язків (відокремлення ланцюгів ДНК один від одного).

**Дефосфорилювання** – процес відщеплення фосфатного залишку від органічних сполук.

**Дисахариди** – вуглеводи, побудовані з двох залишків моносахаридів.

**ДНК-лігаза** – фермент, що каталізує утворення 3',5'-фосфодіефірних зв'язків між нуклеотидами в місці розриву ланцюга ДНК.

**ДНК-полімераза** – фермент, що каталізує реплікацію ДНК.

**ДНК-полімераза** – фермент, що каталізує синтез ДНК.

**Ейкозаноїди** – тканинні гормони, похідні арахідонової кислоти.

**Екзергонічні реакції** – хімічні реакції, що відбуваються з виділенням енергії.

**Екзон** – інформативна ділянка гена еукаріот (містить інформацію про структуру поліпептиду або РНК).

**Експресія генів** – це реалізація інформації, закодованої в послідовності нуклеотидів.

**Електрофорез** – метод розділення заряджених молекул, оснований на різній швидкості їх переміщення в електричному полі.

**Ендергонічні реакції** – хімічні реакції, що відбуваються з поглинанням енергії.

**Енергія активації** – енергія, яку необхідно надати молекулам речовин, що реагують, для їх переходу в активний стан.

**Естрогени** – жіночі статеві гормони.

**Жовтяниця** – накопичення білірубину у шкірі,

**Залишковий азот крові** – усі сумарні азотисті фракції крові, за винятком білкової (азот сечовини, амінокислот, креатину і креатиніну тощо), тому ЗА крові іноді називають небілковим азотом.

**Зворотна транскрипція** – процес синтезу ДНК на основі мРНК, характерний для ретровірусів.

**Ізомерази** – ферменти, що каталізують реакції ізомеризації.

**Інгібітор** – речовина, що знижує активність ферментів.

**Інсулін** – гормон підшлункової залози, має гіпоглікемічний ефект.

**Інтрон** – неінформативна ділянка гена еукаріот (некодуюча послідовність).

**Карбгемоглобін** – сполука гемоглобіну з вуглекислим газом (Hb CO<sub>2</sub>).

**Карбоксигемоглобін** – сполука гемоглобіну з чадним газом (Hb CO).

**Катаболізм** – процес розпаду речовин із виділенням енергії.

**Каталіз** – прискорення хімічної реакції.

**Кетоацидоз** – зниження рН крові (закиснення крові) внаслідок накопичення кетонових тіл.

**Кетогенез** – процес біосинтезу кетонових тіл. Кетогенез посилюється за умов низької концентрації глюкози в клітинах (голодування, інтенсивні фізичні навантаження, інсулінозалежний цукровий діабет).

**Кетонові тіла** – продукти неповного окиснення вищих жирних кислот. До кетонових тіл належать: ацетон, ацетоацетат,  $\beta$ -гідроксибутират.

**Кодон** – послідовність із трьох нуклеотидів, що кодує певну амінокислоту.

**Кортизол** – гормон кори надниркових залоз, глюкокортикоїд.

**Кофактор** – небілковий компонент складного ферменту, що має неорганічну природу. Кофакторами є іони металів:  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ .

**Кофермент** – небілковий компонент складного ферменту, що є органічною сполукою. Коферменти утворюються з водорозчинних вітамінів. Приклади: ТДФ ( $B_1$ ), ФАД і ФМН ( $B_2$ ), НАД+ і НАДФ+ ( $B_3$ ) та ін.

**Креатин** – азотовмісна органічна сполука, що бере участь в енергозабезпеченні м'язів. Накопичення креатину в крові свідчить про пошкодження м'язової тканини.

**Креатинін** – продукт окиснення креатину, що виводиться з організму у складі сечі. Підвищення концентрації креатиніну в крові свідчить про порушення функціонування нирок.

**Креатинфосфокіназа** – фермент, що каталізує зворотну реакцію синтезу АТФ із креатинфосфату.

**Лактат (молочна кислота)** – продукт анаеробного окиснення глюкози.

**Лактатдегідрогеназа** – фермент, що каталізує зворотну реакцію окиснення лактату до пірувату.

**Лактоацидоз** – зниження рН крові (закиснення крові) внаслідок накопичення лактату.

**Лейциноз (хвороба «кленового сиропу»)** – спадкове порушення обміну амінокислот, спричинене дефіцитом дегідрогенази  $\alpha$ -кетокислот із розгалуженим ланцюгом.

**Ліази** – ферменти, що каталізують реакції розщеплення речовин без участі води.

**Ліпіди** – органічні речовини нерозчинні у воді. Ліпіди розчиняються в неполярних органічних розчинниках: спирті, ефірі, хлороформі та ін.

**Ліпогенез** – процес біосинтезу ліпідів.

**Ліполіз** – процес розщеплення триацилгліцеролів (ТАГ) жирової тканини до гліцеролу та вищих жирних кислот.

**Ліпопротеїни** – складні білки, простетичною групою яких є ліпіди.

**Ліпотропін** – гормон аденогіпофіза, що активує ліполіз.

**Ліпотропні фактори** – органічні речовини, що запобігають гепатостеатозу (ожирінню печінки).

**Макроергічні сполуки** – органічні речовини, що містять макроергічні зв'язки.

**Макроергічні зв'язки** – хімічні зв'язки, за розриву яких виділяється більше ніж 20 кДж/моль енергії.

**Матрична РНК, мРНК** – молекула РНК, що містить інформацію про амінокислотну послідовність білкової молекули. мРНК служить матрицею для синтезу клітинних білків.

**Металопропротеїни** – складні білки, простетичною групою яких є іони металів.

**Метгемоглобін** – патологічна форма гемоглобіну, що містить  $Fe^{3+}$ .



**Метилювання** – процес приєднання метильної групи до органічних сполук.

**Мінералокортикоїди** – гормони кори надниркових залоз, що регулюють обмін мінеральних речовин і води.

**Моносахариди** – найпростіші вуглеводи, що не гідролізуються, тобто не розпадаються під дією води до більш простих сполук.

**Мутації** – спонтанні або індуковані зміни структури геному, що успадковуються.

**Непереносність фруктози** – спадкове порушення метаболізму фруктози, спричинене дефіцитом фруктозо-1-фосфатальдолази.

**Нуклеїнові кислоти** – це біополімери, побудовані з мононуклеотидів.

**Нуклеозид** – сполука, що складається з азотистої основи і пентози.

**Нуклеопротеїни** – складні білки, простетичною групою яких є нуклеїнові кислоти.

**Нуклеотид** – сполука, що складається з азотистої основи, пентози (рибози або дезоксирибози) і одного чи декількох залишків фосфатної кислоти.

**Окисне фосфорилування** – процес синтезу АТФ з АДФ і Фн за участі дихального ланцюга мітохондрій.

**Оксидоредуктази** – ферменти, що каналізують окисно-відновні реакції.

**Окситоцин** – гормон, що синтезується в гіпоталамусі, секретується нейрогіпофізом, стимулює скорочення гладеньких м'язів. У медицині окситоцин використовують для стимуляції пологів.

**Олігосахариди** – вуглеводи, до складу яких входить від 2 до 10 моносахаридів.

**Орнітиновий цикл (цикл сечовини)** – процес знешкодження аміаку перетворенням його на сечовину.

**Пентози** – моносахариди, що містять п'ять атомів Карбону.

**Пептиди** – органічні сполуки, до складу яких входить від 2 до 50 залишків амінокислот, з'єднаних пептидними зв'язками.

**Полімеразна ланцюгова реакція, ПЛР** – метод ампліфікації специфічного сегмента ДНК. Процес складається із циклічно повторюваних реакцій: денатурація ДНК, приєднання праймерів, синтез ДНК.

**Полісахариди** – вуглеводи, що побудовані з великої кількості моносахаридів.

**Посттрансляційна модифікація** – зміна структури білкових молекул після завершення їх синтезу.

**Праймер** – короткий олігорибонуклеотид, із якого розпочинається синтез ДНК.

**Проламіни** – прості білків насіння злаків, що мають харчову цінність. Приклади: гліадин (пшениця), зеїн (кукурудза), гордеїн (ячмінь), авенін (овес) та ін.

**Промотор** – ділянка ДНК, з якої розпочинається транскрипція. До промотора приєднується фермент РНК-полімераза.

**Протетична група** – небілкова частина молекули складних білків.

**Протаміни** – прості білки, що з'єднуються з ДНК і замінюють гістони у сперматозоїдах.

**Процесинг** – сукупність процесів утворення зрілих молекул РНК у клітині.

**Рекомбінантна ДНК** – молекула ДНК, що утворена при сполученні генів у новій комбінації. Створюється *in vitro* об'єднанням фрагментів ДНК різних організмів.

**Рекомбінантний білок** – білок, що є продуктом експресії генів рекомбінантної ДНК.

**Ренатурація** – процес відновлення нативної (природної) структури біомолекул.

**Репарація** – процес виправлення помилок за реплікації або відновлення структури ДНК у разі її пошкоджень.

**Реплікація** – процес самоподвоєння ДНК.

**Ретровіруси** – група РНК-вмісних вірусів, що містять зворотну транскриптазу.

**Рибонуклеїнова кислота, РНК** – нуклеїнова кислота, що складається з рибонуклеотидів. Розрізняють типи РНК: мРНК, тРНК, рРНК.

**Рибосомна РНК, рРНК** – РНК, що входить до складу рибосом.

**РНК-полімераза** – фермент, що каталізує синтез РНК.

**Сечова кислота** – продукт катаболізму пуринів.

**Сечовина** – продукт катаболізму білків. Сечовина утворюється в печінці в процесі знешкодження аміаку.

**Соматотропін (гормон росту)** – гормон аденогіпофіза, що регулює ріст організму.

**Сплайсинг** – процес видалення інтронів (некодувальних ділянок) та об'єднання екзонів (кодувальних ділянок) мРНК.

**Структурні гени** – ділянки генома, що кодують РНК чи білок.

**Субстратне фосфорилювання** – синтез АТФ за рахунок окиснення субстратів без участі дихального ланцюга мітохондрій.

**Таласемія** – спадкове порушення синтезу одного з типів ланцюгів гемоглобіну.

**Теломераза** – фермент, що каталізує добудовування теломерної ДНК.

**Тимін** – піримідинова азотиста основа, що входить до складу ДНК. Тимін комплементарний аденіну.

**Тиреоїдні гормони** – гормони щитоподібної залози: тироксин (Т<sub>4</sub>) і трийодтиронін (Т<sub>3</sub>).

**Тканинне дихання** – процес окиснення органічних речовин за участі кисню до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  з виділенням енергії.

**Трансамінування** – процес міжмолекулярного перенесення аміногрупи. За трансамінування амінокислот акцептором аміногрупи є  $\alpha$ -кетоглутарат.

**Транскрипція** – процес синтезу РНК на матриці ДНК.

**Трансляція** – процес біосинтезу білка на рибосомах.

**Транспортна РНК, тРНК** – РНК, що транспортує амінокислоти до рибосом.

**Трансферази** – ферменти, що каналізують реакції міжмолекулярного перенесення різних хімічних груп.

**Триацилгліцероли, ТАГ** – прості ліпіди, що складаються з гліцеролу і трьох залишків жирних кислот. ТАГ накопичуються в жировій тканині, виконують енергетичну роль.

**Урацил** – піримідинова азотиста основа, що входить до складу РНК. Урацил комплементарний аденіну.

**Фенілкетонурія** – спадкове порушення обміну фенілаланіну, спричинене дефіцитом фенілаланін-гідроксилази.

**Ферменти** – біологічні каталізатори білкової природи.

**Фолдинг білків** – це процес формування просторової структури білків.

**Фосфоліпіди** – складні ліпіди, до складу яких входить залишок фосфатної кислоти. Фосфоліпіди є основними компонентами клітинних мембран.

**Фосфопротейни** – складні білки, простетичною групою яких є ліпіди.

**Фосфорилування** – процес приєднання фосфатного залишку до органічних сполук.

**Фруктоземія** – спадкове порушення метаболізму фруктози, спричинене дефіцитом фруктокінази.

**Хвороба Гірке** – спадковий дефіцит глюкозо-6-фосфатази.

**Хеміосмотична теорія** – теорія П. Мітчелла, що пояснює синтез АТФ у мітохондріях.

**Холестерол** – ліпід тваринного походження, що входить до складу клітинних мембран, а також використовується для біосинтезу жовчних кислот, стероїдних гормонів і вітаміну D<sub>3</sub>.

**Холофермент** – складний фермент, що містить білкову (апофермент) і небілкову (кофермент / кофактор) частини.

**Хромопротейни** – складні білки, що містять забарвлену простетичну групу.

**Хромосома** – надмолекулярна структура клітинного ядра, основою якої є конденсована молекула ДНК; носій генетичної інформації.

**Цикл Кребса** – метаболічний процес окиснення ацетил-КоА до CO<sub>2</sub> з виділенням енергії.

**Цитозин** – піримідинова азотиста основа, що входить до складу нуклеїнових кислот.

## Список літератури

1. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. – Київ : Медицина, 2017. – 544 с.
2. Гонський Я. І. Біохімія людини : підручник / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2017. – 732 с.
3. Гребеник Л. И. Курс лекцій по биохимии : учеб. пос. Раздел «Метаболизм аминокислот и нуклеотидов» / Л. И. Гребеник, И. Ю. Висоцкий. – Сумы : СумГУ, 2007. – 52 с.
4. Гребеник Л. І. Біохімія крові / Л. І. Гребеник, І. Ю. Висоцький. – Суми : СумДУ, 2011. – 79 с.
5. Гребеник Л. І. Біохімія печінки / Л. І. Гребеник, І. Ю. Висоцький. – Суми : СумДУ, 2011. – 68 с.
6. Гребеник Л. І. Курс лекцій з біохімії. Розділ «Біохімія гормонів» / Л. І. Гребеник, І. Ю. Висоцький. – Суми : СумДУ, 2008. – 73 с.
7. Гребеник Л. І. Курс лекцій з біохімії. Розділ «Біохімія ферментів» / Л. І. Гребеник, І. Ю. Висоцький. – Суми : СумДУ, 2011. – 72 с.
8. Гребеник Л. І. Курс лекцій з біохімії. Розділ «Загальні закономірності метаболізму. Молекулярні основи біоенергетики» / Л. І. Гребеник, І. Ю. Висоцький. – Суми : СумДУ, 2011. – 74 с.
9. Прімова Л. О. Біохімія нирок, нервової, м'язової та сполучної тканин: курс лекцій з біохімії : навч. посіб. / Л. О. Прімова, І. Ю. Висоцький. – Суми : СумДУ, 2013. – 151 с.
10. Прімова Л. О. Курс лекцій з біохімії : навч. посіб. Розділ «Метаболізм ліпідів» / Л. О. Прімова, І. Ю. Висоцький. – Суми : СумДУ, 2008. – 82 с.

11. Чорна І. В. Структура та функції білків : курс лекцій із біохімії / І. В. Чорна, І. Ю. Висоцький. – Суми : СумДУ, 2013. – 72 с.
12. Божко Н. В. Метаболізм вуглеводів : конспект лекцій / Н. В. Божко, І. В. Чорна. – Суми : СумДУ, 2022. – 89 с.
13. Модифікація / А. Despopoulos, S. Silbernagl, R. Gay, A. Rothenburger // Color Atlas of Physiology. – Thieme Medical Publishers, 2003. – 432 р.
14. Сиволоб А. В. Молекулярна біологія : підручник / А. В. Сиволоб. – Київ : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2008. – 384 с.
15. Генетика : підручник / А. В. Сиволоб, С. Р. Рушковський, С. С. Кир'яченко та ін. ; за ред. А. В. Сиволоба. – Київ : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2008. – 320 с.
16. Остапченко Л. І. Біохімія нуклеїнових кислот : навч. посіб. / Л. І. Остапченко, Д. М. Гребіник. – Київ : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2013. – 290 с.
17. Іншина Н. М. Основи молекулярної біології / Н. М. Іншина. – Суми : Сумський державний університет, 2019. – 121 с.
18. Прімова Л. О. Метаболізм вітамінів і мінеральних речовин : навчальний посібник / Л. О. Прімова, І. Ю. Висоцький. – Суми : Сумський державний університет, 2014. – 255 с.

## ДОДАТОК А

Таблиця А.1 – Лабораторні показники

<b>Загальний аналіз крові</b>	
1	2
<i>Показник</i>	<i>Норма</i>
Еритроцити	Чоловіки: $4,0-5,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$
	Жінки: $3,9-4,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобін	Чоловіки: 135–180 г/л
	Жінки: 120–140 г/л
Кольоровий показник	0,85–1,15
Ретикулоцити	0,2–1 %
Тромбоцити	$180,0-320,0 \cdot 10^9/\text{л}$
Лейкоцити	$4,0-9,0 \cdot 10^9/\text{л}$
Базофіли	$0-0,065 \cdot 10^9/\text{л}$ (0–1 %)
Еозинофіли	$0,02-0,30 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,5–5 %)
Паличкоядерні нейтрофіли	$0,04-0,30 \cdot 10^9/\text{л}$ (1–6 %)
Сегментоядерні нейтрофіли	$2,0-5,50 \cdot 10^9/\text{л}$ (47–72 %)
Моноцити	$0,09-0,60 \cdot 10^9/\text{л}$ (3–11 %)
Лімфоцити	$1,2-3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (19–37 %)
Швидкість осідання еритроцитів	Чоловіки: 2–10 мм/год
	Жінки: 2–15 мм/год
Гематокрит	Чоловіки: 40–48 %
	Жінки: 36–42 %
<b>Біохімічний аналіз крові</b>	
Загальний білок	65–85 г/л
Альбуміни	35–50 г/л (52–65 %)
Глобуліни:	23–35 г/л (35–48 %)
$\alpha_1$ -глобуліни	2–4 г/л (4,2–7,2 %)
$\alpha_2$ -глобуліни	5–9 г/л (6,8–12 %)
$\beta$ -глобуліни	6–11 г/л (9,3–15 %)
$\gamma$ -глобуліни	11–15 г/л (15–19 %)
А/Г-коефіцієнт	1,2–2,0



Продовження таблиці А.1

1	2
Імуноглобуліни:	
IgD	0–0,15 г/л
IgG	50–112,5 мкмоль/л
IgM	0,6–2,5 мкмоль/л
IgA	5,6–28,1 мкмоль/л
IgE	0,3–30 нмоль/л
Білірубін:	
загальний	8,5–20,5 мкмоль/л
вільний (непрямий, некон'югований)	1,7–17,1 мкмоль/л
зв'язаний (прямий, кон'югований)	0,86–5,1 мкмоль/л
Ліпіди (загальний вміст)	5–7 г/л
Тригліцериди	0,59–1,77 ммоль/л
Фосфоліпіди загальні	1,98–4,71 ммоль/л
Жирні кислоти (загальні)	9,0–15,0 ммоль/л
Холестерол загальний	2,97–8,79 ммоль/л
Ліпопротеїни:	
дуже низької густини (пре- $\beta$ - ліпопротеїни)	1,5–2,0 г/л (90,63–0,69 ммоль/л)
низької густини ( $\beta$ -ліпопротеніни)	3–4,5 г/л (3,06–3,14 ммоль/л)
високої густини ( $\alpha$ -ліпопротеїни)	1,25–6,5 г/л (1,13–1,15 ммоль/л)
Хіломікрони	0–0,5 г/л (0–0,1 ммоль/л)
Глюкоза крові	3,3–5,5 ммоль/л
Глікозильований гемоглобін	4–7 %
Лактат (у венозній крові)	0,56–1,67 ммоль/л
Піруват	45,6–114,0 мкмоль/л
Залізо крові	8,53–28,06 мкмоль/л
Калій крові (плазма)	3,8–5,2 ммоль/л

Продовження таблиці А.1

1	2
Натрій крові (плазма)	138–217 ммоль/л
Кальцій крові (плазма)	0,75–2,5 ммоль/л
Магній (плазма)	0,78–0,91 ммоль/л
Фосфор (неорганічний), сироватка	0,646–1,292 ммоль/л
Хлориди крові	97–108 ммоль/л
Азот залишковий (небілковий)	14,28–25 ммоль/л
Сечовина, сироватка	3,33–8,32 ммоль/л
Креатинін	53–106,1 мкмоль/л
Креатин	Чоловіки: 15,25–45,75 мкмоль/л
	Жінки: 45,75–76,25 мкмоль/л
Сечова кислота	Чоловіки: 0,12–0,38 ммоль/л
	Жінки: 0,12–0,46 ммоль/л
Лактатдегідрогеназа (ЛДГ)	< 7 ммоль/(год · л)
Альдолаза	0,2–1,2 моль/(год · л)
Альфа-амілаза (діастаза) крові	12–32 г/(год · л)
Аспаратамінотрансфераза (АСТ)	0,1–0,45 моль/(год · л)
Аланінамінотрансфераза (АЛТ)	0,1–0,68 моль/(год · л)
Холінестераза	160–340 моль/(год · л)
Лужна фосфатаза	0,5–1,3 ммоль/(год · л)
Креатинкіназа	0,152–0,305 моль/(год · л)
Креатинфосфокіназа, сироватка	До 1,2 ммоль Р/(год · л)
Ліпаза	0,4–30 ммоль/(год · л)
Сіалові кислоти	550–790 мг/л
С-реактивний білок	Негативний
Осмоляльність, сироватка	275–295 мосмоль/кг
Кортизол, сироватка	230–750 нмоль/л

Продовження таблиці А.1

1	2
Соматотропний гормон	0–118 пмоль/л
Тиреотропний гормон (ТТГ), сироватка або плазма	(128 ± 28) пмоль/л
Тироксин (Т <sub>4</sub> ), сироватка	65–155 нмоль/л
Трийодтиронін (Т <sub>3</sub> ), сироватка	1,77–2,43 нмоль/л
Паратгормон, сироватка	(42,6 ± 9,31) пмоль/л
Феритин, сироватка	Чоловіки: (96 ± 7,63) мкг/л
	Жінки: (45,5 ± 4,58) мкг/л
рН, артеріальна кров	7,4
рН, венозна кров	7,35
<b>Біохімічний аналіз сечі</b>	
Відносна густина сечі	1,016–1,022
Сечовина	30 г/добу
Сечова кислота	1,48–4,43 ммоль/добу
Кліренс креатиніну	Чоловіки: 97–137 мл/хв
	Жінки: 88–128 мл/хв
Альфа-амілаза (діастаза) в сечі	28–160 г/(год · л)
Креатинін сечі	Чоловіки: 6,8–17,6 ммоль/добу
	Жінки: 7,1–15,9 ммоль/добу
17-оксикортикостероїди	0,11–0,77 мкмоль/добу
17-кетостероїди	Чоловіки: 27,7–79,7 мкмоль/добу
	Жінки: 17,4–55,4 мкмоль/добу
Хлориди	4,1–13,7 мкмоль/добу
Калій	38–77 ммоль/добу
Кальцій	2,5–7,5 ммоль/добу
Натрій	Залежить від дієти
Оксалати	90–445 мкмоль/л

Електронне навчальне видання

**Гребеник** Людмила Іванівна,  
**Прімова** Людмила Олександрівна,  
**Іншина** Наталія Миколаївна,  
**Чорна** Інна Валентинівна,  
**Гончарова** Світлана Анатоліївна

# **БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ**

**Навчальний посібник**

За загальною редакцією Л. І. Гребеник

Редактор Н. З. Клочко  
Комп'ютерне верстання С. А. Гончарової

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 22,09. Обл.-вид. арк. 20,30.

Видавець і виготовлювач  
Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.