

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра медичної біології та хімії
(назва кафедри)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

01 вересня 2024 року



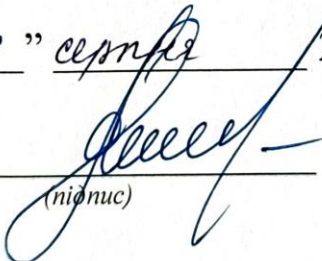
МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Факультет, курс фармацевтичний, 3 курс
Навчальна дисципліна Біологічна хімія
(назва навчальної дисципліни)

Затверджено:

Засіданням кафедри медичної біології та хімії
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "26" серпня 2024р.

Завідувач кафедри 
(підпис)

Геннадій СТЕПАНОВ
(Ім'я, прізвище)

Розробники:

Степанов Г.Ф. – д.мед.н., доцент, завідувач кафедри

Терещенко Л.О. – к.біол.н., доцент

Сторчило О.В. – к.біол.н., доцент

Васильєва А.Г. – к. біол.н., ст.викладач

Селіванська І.О. – к.т.н., ст.викладач

Костіна А.А. – ст.викладач

Дімова А.А. - асистент

Лекція № 1

Тема: Біохімія як наука: біомолекули; метаболічні шляхи. Ферменти: будова, властивості, класифікація та номенклатура Кінетика та регуляція ферментативних реакцій. Регуляторні ферменти. Кофактори та коферменти. Медична ензимологія.

Актуальність теми: Організм може жити та розвиватися тільки за умов перебігу в ньому реакцій, пов'язаних з енергозабезпеченням процесів синтезу та розпаду речовин. Всі процеси, які відбуваються в організмі, відрізняються швидкістю та скоординованістю. Травлення, енергозабезпечення, синтез структурних компонентів клітин і тканин, ріст, розмноження, м'язове скорочення, згортання крові та інші процеси пов'язані з роботою ферментів. Тому важливим є розкриття функціонування ферментативних процесів, що відбуваються в мембранах і органелах для інтеграції обміну речовин в індивідуальних клітинах.

Мета: вивчення загальних закономірностей ферментативного каталізу та використання дослідження активності ферментів у діагностиці різних патологічних станів.

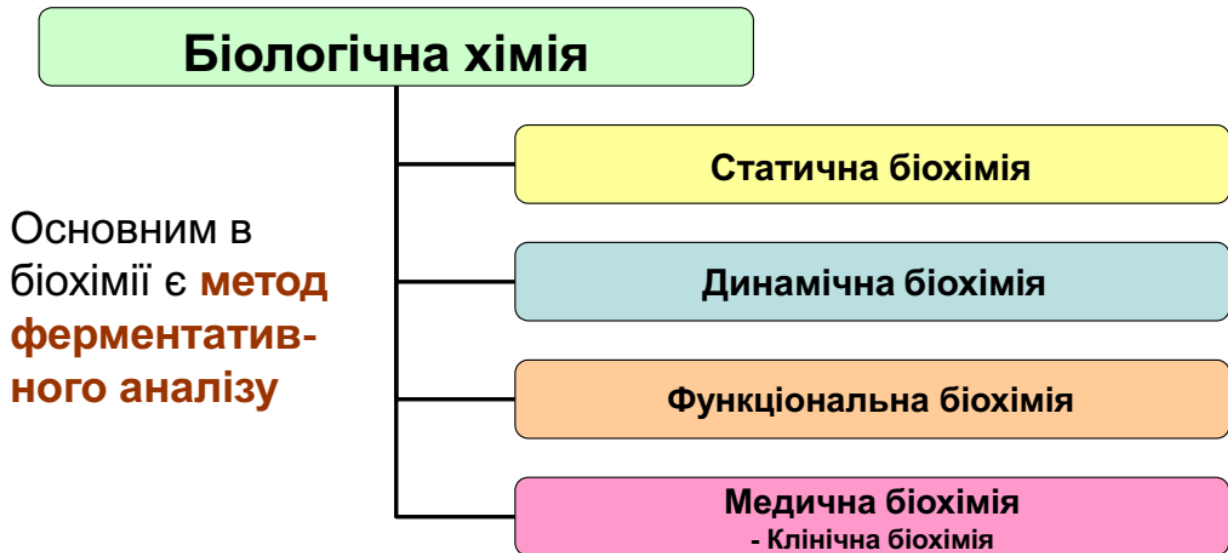
Основні поняття:

1. Що таке ферменти?
2. Шифр ферментів.
3. Активний та алостеричний центри ферментів.
4. Кінетика, енергетика ферментативної реакції.
5. Активатори, інгібітори ферментів.
6. Ізоферменти, поліферментні системи.
7. Ензимопатологія, ензимодіагностика, ензимотерапія.

План і організаційна структура лекції:

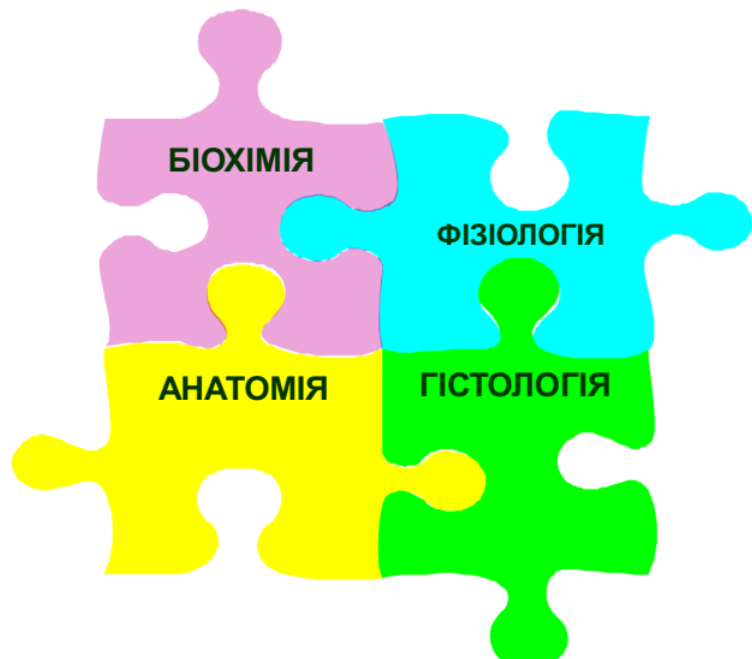
1. Структура ферментів.
2. Номенклатура, класифікація, властивості ферментів
3. Механізм дії ферментів, центри ферментів,
4. Кінетика, енергетика ферментативної реакції
5. Активатори, інгібітори ферментів
6. Ізоферменти, поліферментні системи
7. Регуляція ферментативної активності
8. Основи медичної ензимології

Біохімія – фундаментальна біомедична наука, яка вивчає хімічний склад, обмін речовин та енергії, молекулярні основи функціонування живих організмів



Медична біохімія - одна з провідних дисциплін медичного вузу, що формує світогляд майбутнього медика та його професійні знання

- ♥ обмін речовин та його регуляція у здорової людини
- ♥ зміни метаболізму в умовах патології
- ♥ біохімічні методи діагностики захворювань та контролю за їх перебігом захворювань
- ♥ створення нових лікарських засобів та методів лікування



Ферменти (ензими) – це біокаталізатори переважно білкової природи та каталітичні молекули РНК (*рибозими*), які беруть участь в хімічних реакціях в організмі.

- *лат. «fermentatio» - бродіння ; грец. «en zyme» - у дріжджах, у заквасці.*

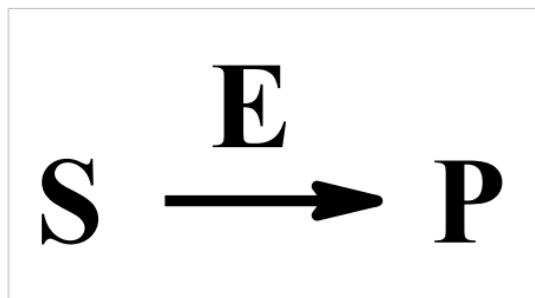
Ензимологія (ферментологія) – наука про ферменти

Умовні позначення в ензимології

E – фермент, ензим (“enzyme”)

S – субстрат - речовина, на яку діє фермент

P – продукт реакції - речовина, яка утворюється в результаті ферм. реакції

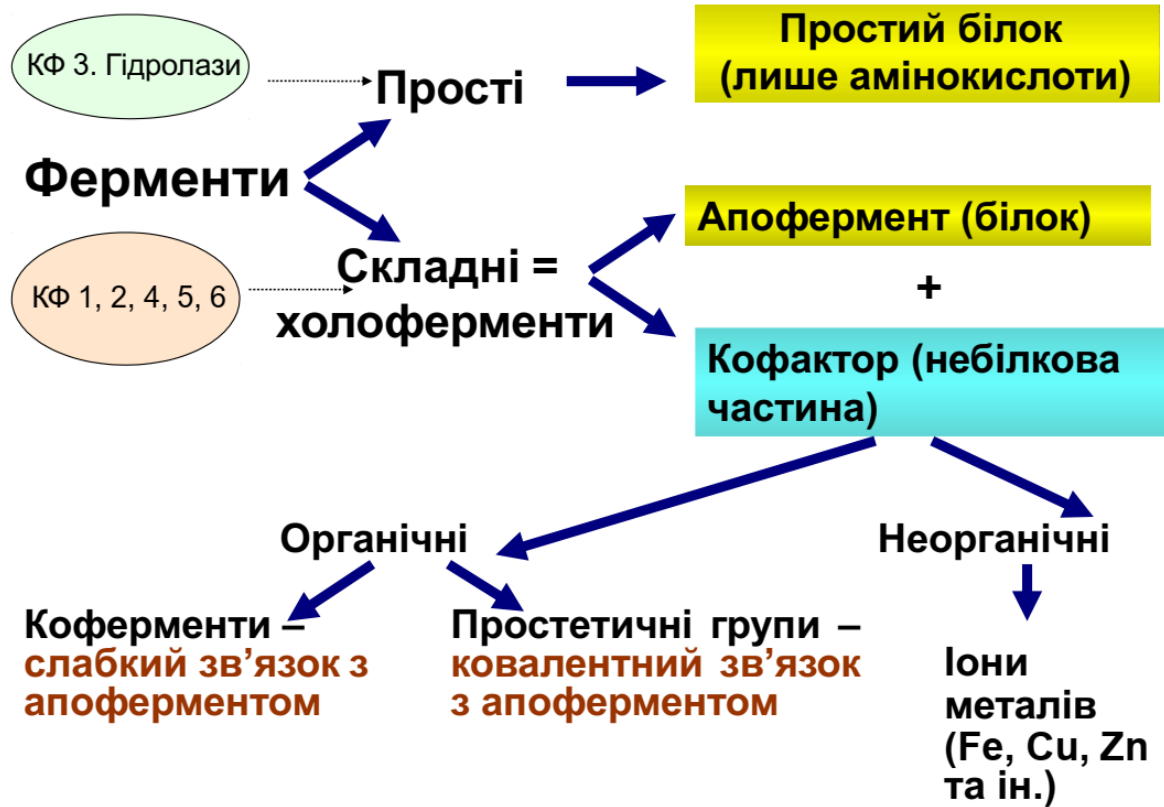




Докази хімічної природи ферментів

Ферменти - це білки!!!!





Коферменти

Вітаміни (біотин, ліпоєва кислота)

Фосфорні ефіри вітамінів (ТПФ, ПАЛФ)

Нуклеотиди (ФМН, ФАД, НАД⁺, НАДФ⁺)

Металовмісні комплекси (ферумпорфіринові комплекси)

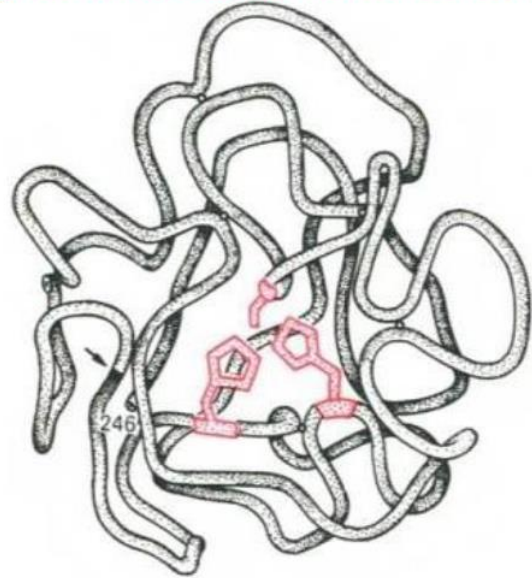
Активний центр – ділянка молекули ферменту, у якій відбувається зв'язування і перетворення субстрату

☹️ є **комплементарним** просторовій будові субстрату

☹️ містить **7-15** амінокислот

☹️ знаходиться в «просторовій ніші»

☹️ активних центрів може бути 2, 4, 6, 8



Активний центр хімотрипсину

Алостеричний центр – додатковий **регуляторний** центр фермента, з яким взаємодіють **ефектори**

(+) - активатори

(-) - інгібітори

Номенклатура ферментів

1. Робоча (зручна для використання)

📞 назва ферменту = хім.назва субстрату + «-аза»

мальтоза + «-аза» = мальтаза

📞 назва ферменту = хім.назва субстрату + тип хім. реакції + «-аза»

лактат + дегідрогенізація + «-аза» =
лактатдегідрогеназа

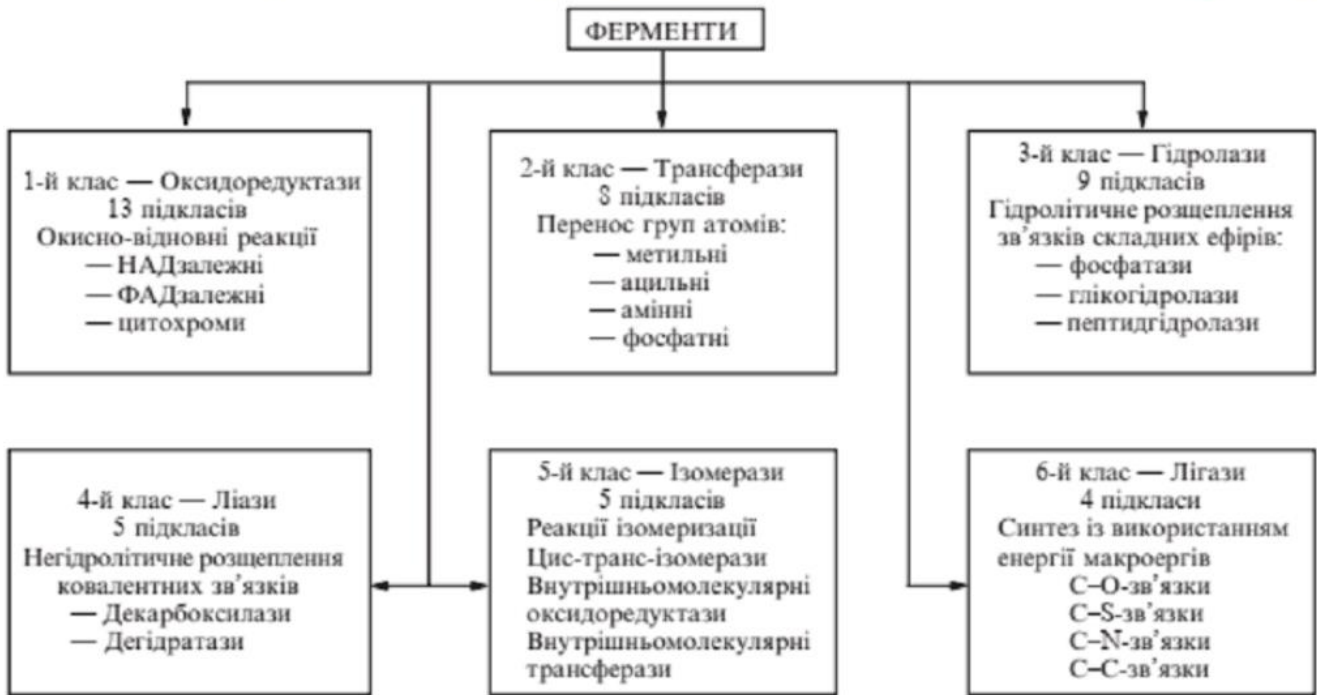
📞 історично усталена (тривіальна) назва
пепсин, тромбін, трипсин, ренін

2. Систематична (1961 р. Міжнародний союз біохімії та молекулярної біології) побудована за **ТИПОМ ХІМІЧНОЇ реакції** згідно класифікації ферментів (КФ)!!!

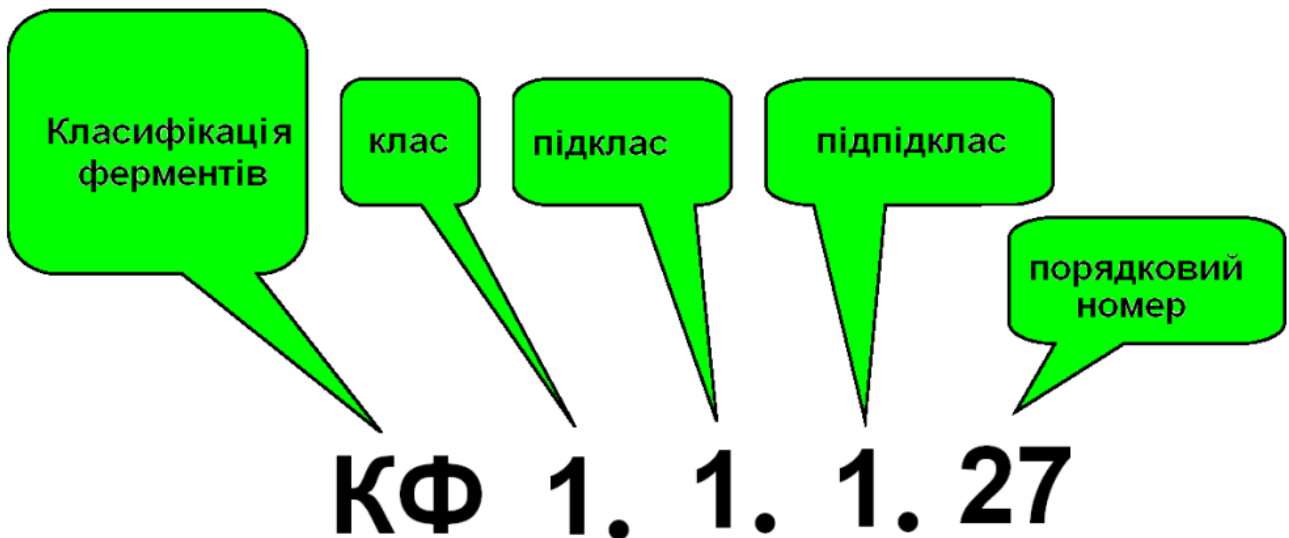
Систематична назва =
Субстрат 1: Субстрат 2 - тип
хім.реакції за КФ + «-аза»

L-Лактат: НАД⁺ - оксидоредуктаза
(лактатдегідрогеназа)

Класифікація ферментів – 6 класів (КФ)



Шифр ферменту за КФ – 4 кодових числа



Властивості ферментів як біокаталізаторів !!!

1. **Специфічність** - висока вибірковість дії
 - а) **абсолютна**: один фермент – один субстрат (*уреаза, аргіназа*)
 - б) **стереоструктурна**: дія на певний стереоізомер (*ЛДГ -на L-лактат; оксидази D- та L-амінокислот*)
 - в) **відносна**: один фермент – один тип хімічного зв'язку (*пептидази – пептидний зв'язок*)

Активність ферменту – відповідає швидкості реакції, яку каталізує фермент

Принципи визначення:

☎ за швидкістю зникнення S

☎ за швидкістю накопичення P

Одиниці активності ферментів:

Міжнародна: **Unit (Од.)**. $1 \text{ U} = 1 \text{ мкмоль/хв}$

SI: **Катал.** $1 \text{ кат} = 1 \text{ моль/с}$ ($1 \text{ кат} = 6 \cdot 10^7 \text{ U}$)

Питома активність: **U / мг білка**

В медичній ензимології: U/л (мкмоль/хв·л)

(Unit на 1 л плазми крові, сечі)

Механізм дії ферментів



Етапи

1. Утворення фермент-субстратного комплексу (ES)
2. Перетворення субстрата в продукт: розрив старих зв'язків та утворення нових зв'язків
3. Вивільнення продуктів реакції !!!

Кінетика ферментативних реакцій

(1913 р. – Міхаеліс та Ментен)



Швидкість ферм. р-ції (V) визначається зміною концентрації молекул реагуючих речовин за од. часу

Залежить від:

- ☹️ концентрації ферменту
- ☹️ концентрації субстрату
- ☹️ t, pH та інших чинників

Активатори – збільшують активність Е
органічні:
жовчні кислоти – активують ліпазу,
ентерокіназа – активує трипсин
неорганічні:
HCl – активує пепсин
іони металів (Na, K, Mg, Mn, Zn).

Інгібітори – зменшують активність Е

Види інгібування:

☎ оборотне : $E+I \leftrightarrow EI$

☎ необоротне : $E+I \rightarrow EI$

Необоротне інгібування викликають солі Hg, Pb, Cu, ФОС.

За механізмом :

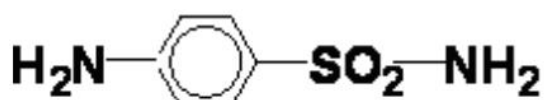
☎ Конкурентне

☎ Неконкурентне

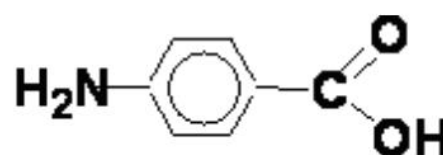
Конкурентні інгібітори в медицині:



- ❖ сульфаніламід - аналоги ПАБК (антимікробні)
- ❖ метотрексат – аналог віт.В₉, блокує синтез ДНК
- ❖ дикумарини – аналоги віт.К, блокують синтез протромбіну (антизгортальні)
- ❖ прозерин - інгібітор ацетилхолінестерази



Стрептоцид

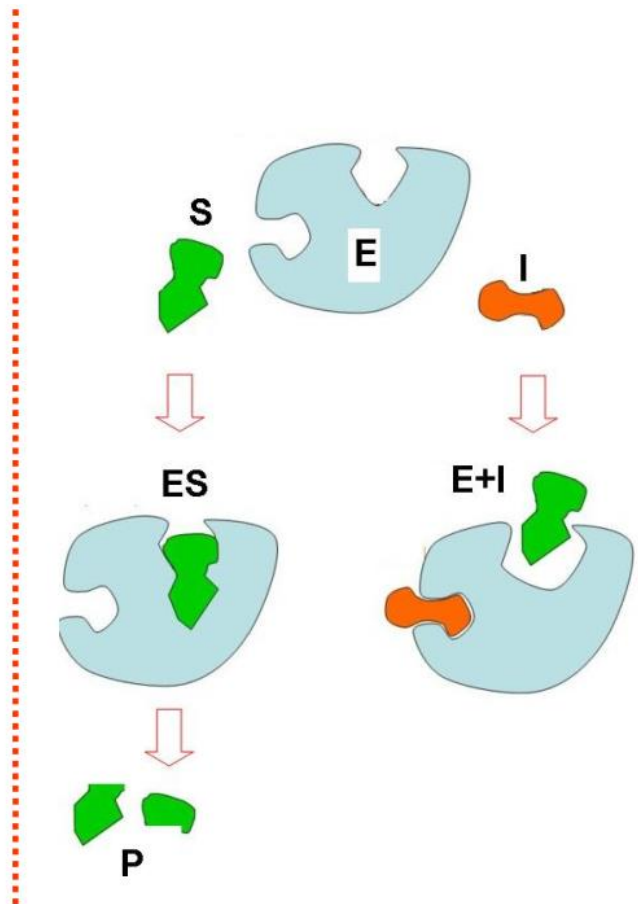


ПАБК

Неконкурентні інгібітори:

- 💣 не схожі на S
- 💣 хімічно модифікують фермент
- 💣 діють в малих концентраціях
- 💣 не змінюють K_m
- 💣 інгібування частіше необоротне!!!

Часто є клітинними отрутами !!!

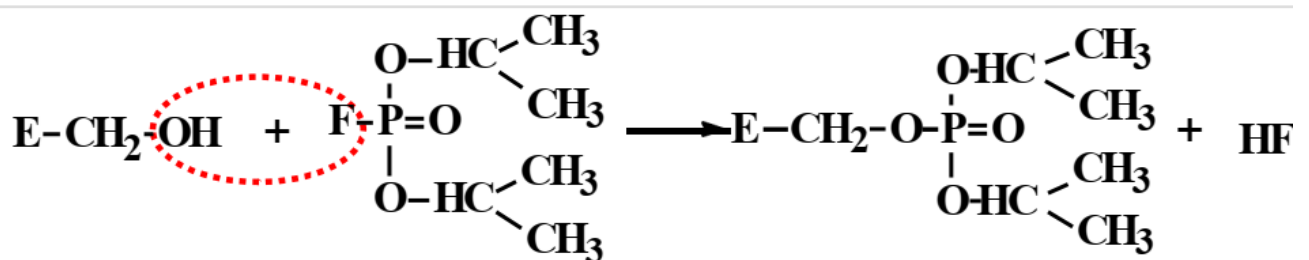


Неконкурентні інгібітори:

☎ ФОС (отрути) – інгібітори ацетилхолінестерази

☎ тетурам – інгібітор ацетальдегід-дегідрогенази

☎ аспірин – інгібітор ЦОГ



Клітинна організація ферментативної активності

- ⊕ **ядро:** синтез ДНК та РНК
- ⊕ **внутрішня мембрана мітохондрій:** дихальний ланцюг
- ⊕ **матрикс мітохондрій:** ЦТК, окисне декарбоксилювання α -кетокислот, β -окиснення жирних кислот
- ⊕ **лізосоми:** гідролази
- ⊕ **цитоплазма:** гліколіз, синтез жирних кислот
- ⊕ **плазматична мембрана:** транслокази (транспорт Na^+ , K^+ , глюкози та ін.)



Мембранозв'язані ферменти – структурно-функціонально пов'язані з мембранами

Ізоферменти – множинні форми ферменту, які каталізують одну й ту саму реакцію і відрізняються за

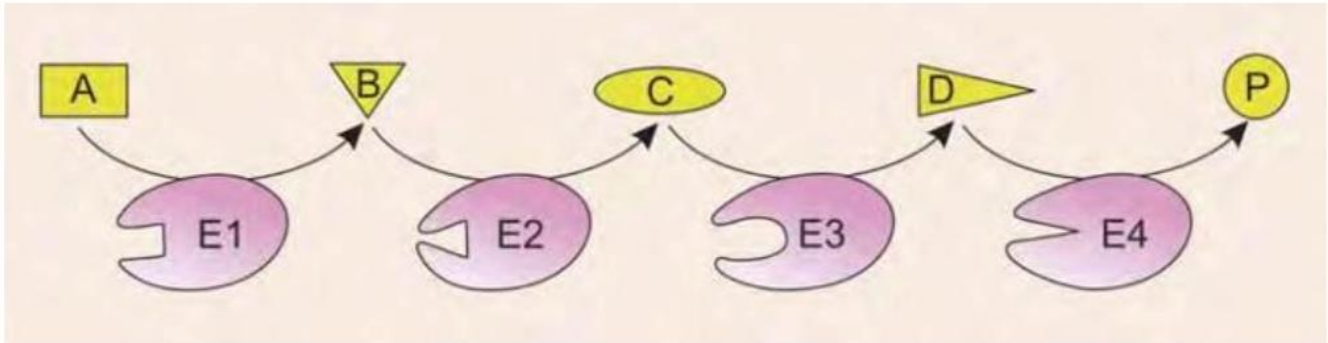
- будовою
- фіз.-хім. властивостями
- локалізацією в тканинах

ЛДГ₁: ЛДГ₂: ЛДГ₃: ЛДГ₄: ЛДГ₅
(Н4) (Н3М) (Н2М2) (НМ3) (М4)

Піруват + НАДН₂ ↔ Лактат + НАД

Поліферментні системи -

(гліколіз, β -окиснення жирних кислот)



Ферменти пов'язані за допомогою метаболітів

Медична ензимологія – розділ біохімії, що вивчає роль ферментів у

- розвитку захворювань - *ензимопатологія*
- їх діагностиці - *ензимодіагностика*
- лікуванні - *ензимотерапія*

Ензимопатологія (ензимопатії) – захворювання, зумовлені відсутністю або зниженням активності ферментів

1. Первинні (вроджені) ензимопатії - фенілпіровиноградна кетонурія, альбінізм, глікогенози, сфінголіпідози, мукополісахаридози



2. Вторинні ензимопатії (дефіцит кофакторів, хронічні хвороби)

Ензимотерапія - використання ферментів, їх активаторів та інгібіторів для лікування захворювань



тромбози

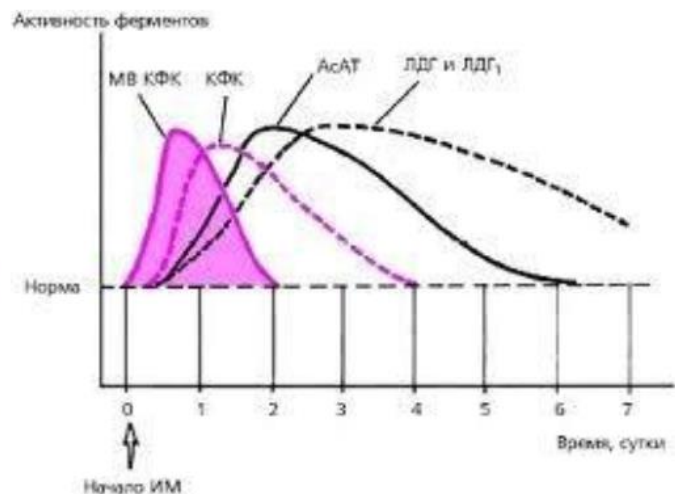


рубці



патологія ШКТ

Ензимодіагностика – використання ферментів для діагностики захворювань



Ферменти – чутливі реагенти
(глюкозооксидаза та ін.)

Ферменти – маркери захворювань

Ферменти – індикатори захворювань

Міокард



- Креатинфосфокіназа (**КФК-МВ**)
- Аспартатамінотрансфераза (**АСТ**)
- Лактатдегідрогеназа (**ЛДГ_{1,2}**)

Інфаркт міокарду

Печінка



- Аланінамінотрансфераза (**АЛТ**)
- Лактатдегідрогеназа - **ЛДГ_{4,5}**

Гепатит

Підшлункова залоза



- Альфа-амілаза

Панкреатит

Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

Введення в біохімію. Біохімічні компоненти клітин

1. Біологічна хімія (біохімія) як наука. Місце біохімії серед інших медико-біологічних дисциплін.
2. Об'єкти вивчення та завдання біохімії. Провідна роль біохімії у встановленні молекулярних механізмів патогенезу хвороб людини.
3. Зв'язок біохімії з іншими біомедичними науками. Медична біохімія. Клінічна біохімія. Біохімічна лабораторна діагностика.
4. Історія біохімії; розвиток біохімічних досліджень в Україні.
5. Біохімічні компоненти клітини, їх біохімічні функції. Класи біомолекул. Ієрархія біомолекул, їх походження.

Ферменти та коферменти. Регуляція метаболізму.

1. Ферменти: визначення; властивості ферментів як біологічних каталізаторів.
2. Класифікація та номенклатура ферментів, характеристика окремих класів ферментів.
3. Будова та механізми дії ферментів. Активний та алостеричний (регуляторний) центри.
4. Кофактори та коферменти. Будова та властивості коферментів, вітаміни як попередники в біосинтезі коферментів.
5. Коферменти: типи реакцій, які каталізують окремі класи коферментів.
6. Ізоферменти, особливості будови та функціонування, значення в діагностиці захворювань.
7. Механізми дії та кінетика ферментативних реакцій: залежність швидкості реакції від концентрації субстрату, рН та температури.
8. Активатори та інгібітори ферментів: приклади та механізми дії.
9. Типи інгібування ферментів: зворотнє (конкурентне, неконкурентне) та незворотнє інгібування.
10. Регуляція ферментативних процесів. Шляхи та механізми регуляції: алостеричні ферменти; ковалентна модифікація ферментів.
11. Циклічні нуклеотиди (цАМФ, цГМФ) як регулятори ферментативних реакцій та біологічних функцій клітини.
12. Ензимопатії – уроджені (спадкові) вади метаболізму вуглеводів, амінокислот, порфіринів, пуринів.
13. Ензимодіагностика патологічних процесів та захворювань.
14. Ензимотерапія – застосування ферментів, їх активаторів та інгібіторів в

медицині.

15. Принципи та методи виявлення ферментів у біооб'єктах. Одиниці виміру активності та кількості ферментів.

Список використаних джерел:

Основна:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Додаткова:

1. Біологічна хімія: підручник / О.Я. Склярів, Н.В. Фартушок, Т.І. Бондарчук. Тернопіль: ТДМУ, 2020. 706 с.
2. Степанов Г.Ф., Мардашко О.О., Костіна А.А. Епігенетичні зміни ферментних білків у тканинах тварин після іонізуючого опромінення. *Досягнення біології та медицини*. 2019. № 2(34). С.26-30.

Лекція № 2

Тема: Біоенергетика: загальні шляхи катаболізму вуглеводів, ліпідів, амінокислот. Цикл трикарбонових кислот. Біологічне окислення та окисне фосфорилування. Ланцюг електронного транспорту в мітохондріях.

Актуальність теми: В організмі повинен підтримуватись енергетичний баланс надходження та витрати енергії. Живі організми отримують енергію у вигляді потенційної енергії, акумульованої в хімічних зв'язках молекул жирів, білків та вуглеводів. У процесі біологічного окислення ця енергія звільняється. Частина її використовується для синтезу АТФ, інша частина цієї енергії перетворюється в тепло.

Інтеграція метаболічних перетворень білків, жирів та вуглеводів проявляється в існуванні спільних попередників і спільних проміжних продуктів обміну речовин. Це – спільний фонд вуглецю, спільний проміжний продукт обміну – ацетил-КоА та інші речовини. Кінцеві шляхи перетворень, такі, як цикл трикарбонових кислот і реакції дихального ланцюга, котрі відбуваються в мітохондріях, також пов'язують метаболічні процеси на різних етапах.

Мета: вивчення загальних шляхів катаболізму основних класів органічних сполук та утворення енергії в організмі.

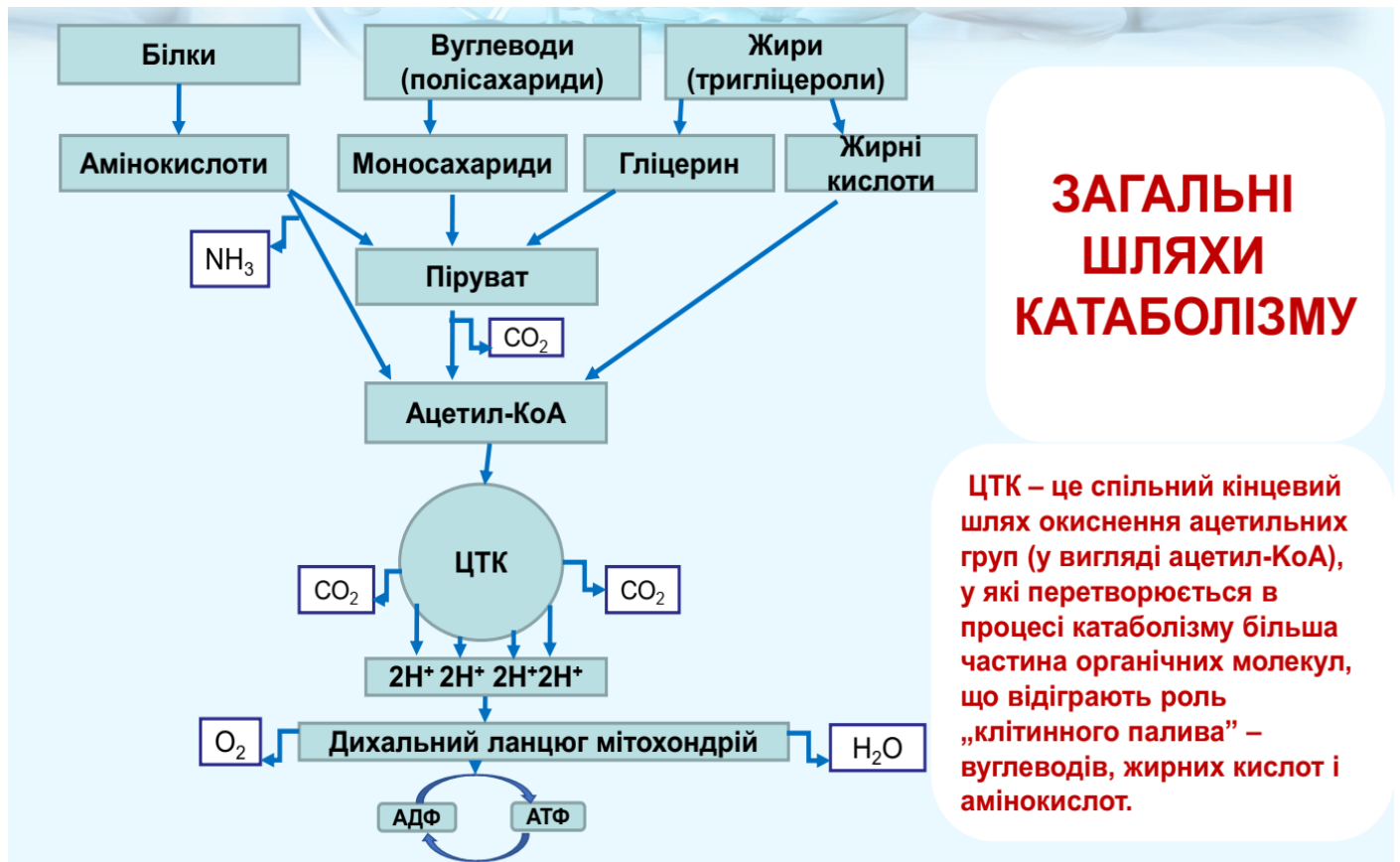
Основні поняття:

1. Анаболізм, катаболізм, метаболізм.
2. Енергетичний баланс.
3. Анаплеротичні реакції.
4. Амфіболічні реакції.
5. Цитохром P₄₅₀.
6. Вільні радикали.
7. Антиоксидантні системи.

План і організаційна структура лекції:

1. Загальні шляхи катаболізму.
2. Цикл Кребса. Послідовність реакцій.
3. Енергетичний баланс циклу Кребса.
4. Анаплеротичні реакції .
5. Амфіболічні реакції.
6. Мікросомальне окиснення.
7. Вільнорадикальне окиснення.
8. Антиоксидантні системи.

Зміст лекційного матеріалу



Енергія в клітинах вивільнюється в процесі катаболізму вуглеводів, жирів і білків. Розрізняють **три стадії** катаболічних перетворень цих сполук:

На першій стадії катаболізму білки гідролізуються на амінокислоти, полісахариди гідролізуються переважно до глюкози, а також до інших гексоз і пентоз, жири розпадаються на гліцерол, жирні кислоти й інші компоненти. На цій стадії не відбувається вивільнення біологічно корисної енергії. Катаболізм білків, жирів і вуглеводів перебігає за участю специфічних для кожної групи ферментів, тобто відбуваються специфічні реакції катаболізму високомолекулярних сполук до відповідних мономерів.

Всі продукти, що утворилися на першій стадії катаболізму, **на другій стадії** перетворюються на ще простіші сполуки, кількість яких порівняно невелика. На цій стадії відбувається відщеплення атомів Гідрогену, які через систему ферментів переносяться на Оксиген з утворенням води. Саме в ході цього переносу відбувається вивільнення енергії збуджених електронів. Отже, чим більше органічна речовина містить атомів Гідрогену, які можуть відщеплятися ферментативним шляхом і переноситися через систему каталізаторів на Оксиген, тим більша енергетична цінність цих речовин. Друга стадія катаболізму перебігає за участю ферментів, специфічних для вуглеводів, білків і жирів. Тому ця стадія катаболізму також називається *стадією специфічних реакцій*. До таких процесів належать гліколіз, окиснення жирних кислот, гліцеролу, дезамінування амінокислот. Продукти, утворені на цій стадії, втрачають свою специфічність (приналежність) до певного класу сполук.

Третя стадія катаболізму охоплює цикл Кребса, тканинне дихання й окисне фосфорилювання — це універсальний шлях окиснення білків, жирів і вуглеводів. Незалежно від того, з яких речовин утворився ацетил-КоА, відновлені форми коферментів (НАДН, НАДФН, ФАДН₂, ФМНН₂), молекулярні механізми подальшого перетворення цих сполук до CO₂ і H₂O з виділенням енергії вже однакові. Тому третя стадія катаболізму називається ще *загальним шляхом катаболізму* (стадією неспецифічних реакцій катаболізму).

ЦИКЛ КРЕБСА

Цикл Кребса складається з 8 послідовних реакцій і перебігає в мітохондріях

1-ша реакція — конденсація ацетил-КоА з оксалоацетатом з утворенням лимонної кислоти (цитрату) —цитратсинтазна реакція, яка відбувається в три стадії.



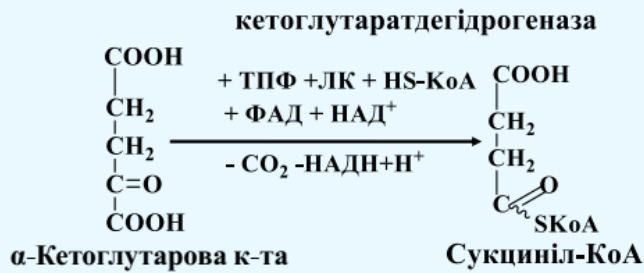
2-га реакція — перетворення цитрату на ізоцитрат через цис-аконітат (аконітатгідратазна реакція).



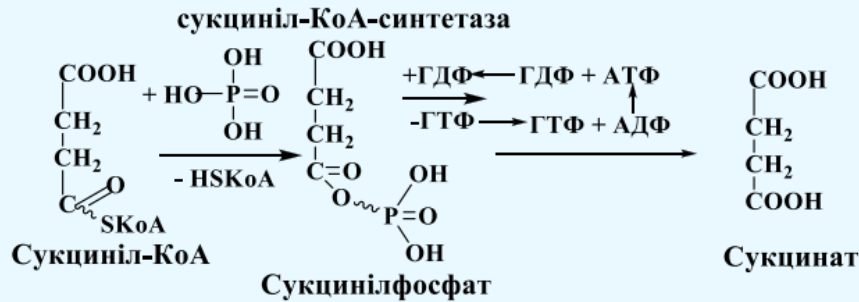
3-тя реакція — перетворення ізоцитрату на α-кетоглутарат через оксалосукцинат (ізоцитратдегідрогеназна реакція)



4-та реакція — окисне декарбосилування α -кетоглутарату кислоти до сукциніл-КоА



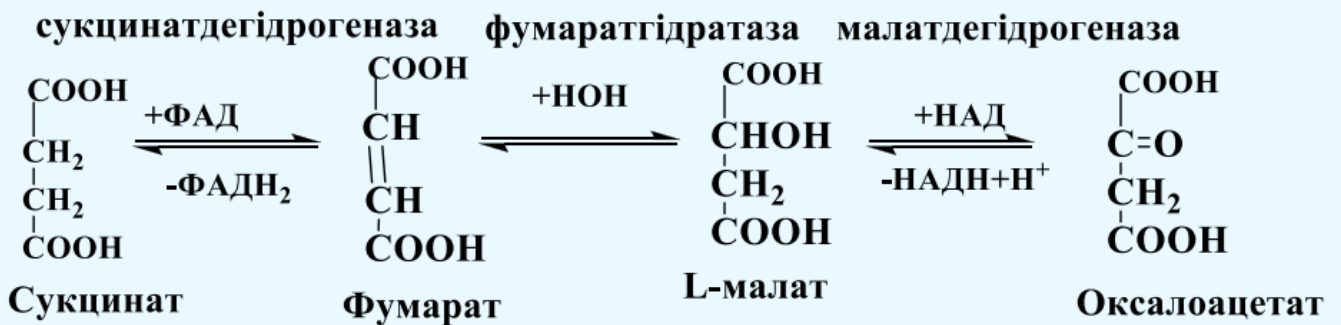
5-та реакція — перетворення сукциніл-КоА на сукцинат через сукцинілфосфат (сукцинілКоА-синтезна реакція).



6-та реакція — дегідування сукцинату з утворенням фумарату (сукцинатдегідрогеназна реакція).

7-ма реакція — гідратація фумарату з утворенням малату (фумаратгідратазна реакція).

8-ма реакція — дегідування малату з утворенням оксалоацетату (малатдегідрогеназна реакція).



ЕНЕРГЕТИЧНИЙ БАЛАНС ЦИКЛУ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Цикл Кребса забезпечує організм енергією. Від чотирьох проміжних продуктів циклу Кребса відділяються чотири пари атомів Гідрогену. Із них три пари атомів Гідрогену переносяться на НАД⁺, що є коферментом ізоцитратдегідрогенази, α -кетоглутаратдегідрогенази й малатдегідрогенази. Далі ці атоми Гідрогену від НАДН+Н⁺ передаються на ланцюг дихальних ферментів і в остаточному підсумку відновлюють дві молекули O₂ з утворенням трьох молекул H₂O.

При окисненні однієї молекули НАДН+Н⁺ за участю дихальних ферментів утворюються три молекули АТФ, а всього — 9 молекул АТФ. Одна пара атомів Гідрогену потрапляє на дихальний ланцюг через ФАД (кофермент сукцинатдегідрогенази), у результаті утворюються 2 молекули АТФ. Одна молекула АТФ синтезується із ГТФ, що утворюється в сукциніл-КоА-синтезній реакції (субстратне фосфорилування).

1. Ізоцитратдегідрогеназа - 1 НАДН+Н⁺ → 3 АТФ

2. α -Кетоглутаратдегідрогеназа - 1 НАДН+Н⁺ → 3 АТФ

3. Сукцинілфосфат - 1 ГТФ → 1 АТФ

4. Сукцинатдегідрогеназа - 1 ФАДН₂ → 2 АТФ

5. Малатдегідрогеназа - 1 НАДН+Н⁺ → 3 АТФ

12 молекул АТФ

Окрім енергетичної функції, ЦТК притаманні інтегративна, амфіболічна і гідрогенгенеруюча функції:

- 1) **інтегративна** полягає в тому, що ЦТК є своєрідним метаболічним «колектором», який об'єднує шляхи катаболізму вуглеводів, ліпідів та білків;
- 2) **амфіболічна** об'єднує: катаболічну, зв'язану з розпадом ацетату, й анаболічну, оскільки субстрати ЦТК використовують і для синтезу інших речовин. Так, щавлевооцтова кислота (оксалоацетат) необхідна для синтезу аспарагінової кислоти та глюкози, α -кетоглутарова — глутамінової кислоти, бурштинова (сукцинат) — для синтезу гему;
- 3) **гідрогенгенеруюча** — ЦТК є основним генератором Гідрогену для дихального ланцюга, причому процесами, які «живлять» цикл залишками оцтової кислоти та іншими проміжними продуктами поряд з обміном вуглеводів є також обмін ліпідів та амінокислот.

Проміжні продукти ЦТК присутні у мітохондріях в незначних кількостях. При окисненні ацетил-КоА вони регенеруються, а анаболічні процеси швидко виснажують пул деяких проміжних продуктів циклу. Тому їхній запас постійно поповнюється за рахунок метаболітів, які надходять з інших джерел. Ферментативні процеси, що поповнюють запас проміжних продуктів циклу, називаються **анаплеротичними реакціями**.

Реакції	Тканина (u) / організм (u)
$\text{Піруват} + \text{HCO}_3^- + \text{АТФ} \xrightleftharpoons{\text{піруват-карбоксилаза}} \text{Оксалоацетат} + \text{АДФ} + \text{P}_n$	Печінка, нирки
$\text{Фосфоенолпіруват} + \text{CO}_2 + \text{ГДФ} \xrightleftharpoons{\text{фосфоенолпіруват-карбоксикіназа}} \text{Оксалоацетат} + \text{ГТФ}$	Серце, скелетні м'язи
$\text{Фосфоенолпіруват} + \text{HCO}_3^- \xrightleftharpoons{\text{фосфоенолпіруват-карбоксилаза}} \text{Оксалоацетат} + \text{P}_n$	Вищі рослини, бактерії, дріжджі
$\text{Піруват} + \text{HCO}_3^- + \text{НАД(Ф)Н} \xrightleftharpoons{\text{малат-дегідрогеназа}} \text{Малат} + \text{НАД(Ф)}^+$	Широко розповсюджена у еукаріот і прокаріотів

Анаплеротичні реакції

Анаплеротичні реакції - реакції клітинного метаболізму, що підвищують концентрацію субстратів трикарбонового циклу, утворюючи їх з інтермедіатів інших метаболічних шляхів (зокрема, амінокислот, пірувату). **Активуючи ЦТК, анаплеротичні реакції сприяють посиленню інтенсивності катаболічних процесів в організмі.**

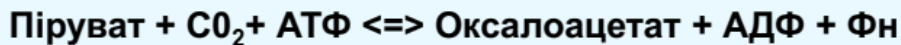
Утворення субстратів ЦТК в анаплеротичних реакціях:

1. Перетворення амінокислот на дикарбонові кислоти - субстрати ЦТК:

- утворення α -кетоглутарату в реакціях трансамінування;
- утворення оксалоацетату в реакціях трансамінування;
- утворення α -кетоглутарату в глутаматдегідрогеназній реакції;
- утворення сукциніл-КоА з ізолейцину, валіну, метіоніну, треоніну.

Анаплеротичні реакції

2. Утворення оксалоацетату з пірувату в піруваткарбоксилазній реакції:

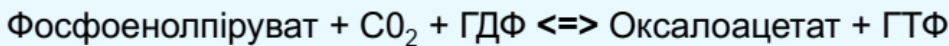


Коферментом піруваткарбоксилази є біотин (вітамін Н), який у ході реакції оборотно акцептує CO_2 , утворюючи N-карбоксибіотин.

Піруваткарбоксилаза — алостеричний фермент, позитивним модулятором якого є ацетил-КоА. За умов низької внутрішньоклітинної концентрації ацетил-КоА активність ферменту і, відповідно, швидкість піруваткарбоксилазної реакції низькі. Накопичення ацетил-КоА, що спостерігається при активації катаболічних процесів, стимулює через утворення оксалоацетату інтенсивність ЦТК і активність окислення його головного субстрату - ацетил-КоА. **Утворення оксалоацетату з пірувату під дією піруваткарбоксилази є найважливішою анаплеротичною реакцією в клітинах печінки та нирок.**

Анаплеротичні реакції

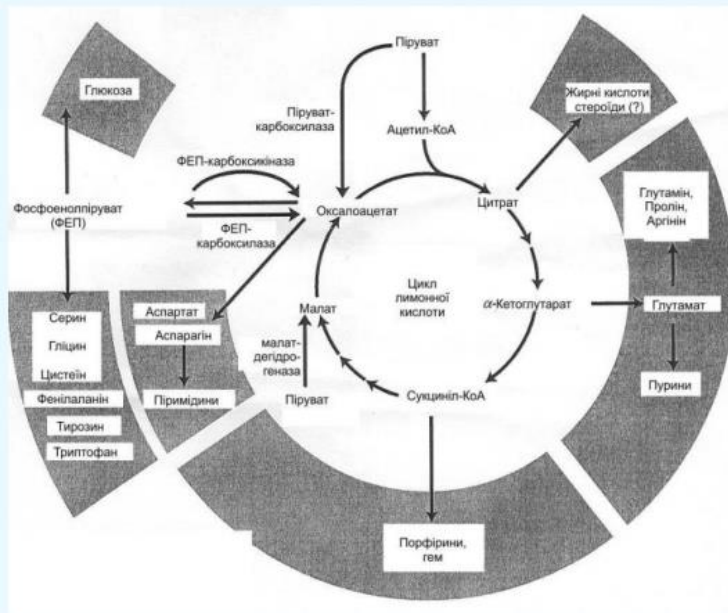
3. Утворення оксалоацетату з фосфоенолпірувату:



Реакція каталізується фосфоенолпіруваткарбоксикіназою. При цьому відбувається утворення макроергічного нуклеозидтрифосфату ГТФ за рахунок розщеплення високоенергетичного зв'язку в молекулі фосфоенолпірувату - метаболіту гліколізу.

Фосфоенолпіруваткарбоксикіназна реакція є анаплеротичною реакцією ЦТК, що має місце в **міокарді та інших м'язових тканинах**. Ця ж реакція, за умов її перебігу у зворотному напрямку, використовується в процесі синтезу глюкози.

Амфіболічні реакції



- Амфіболічні реакції - реакції, що застосовують субстрати ЦТК для утворення інтермедіатів, необхідних для біосинтетичних процесів:
- 1) у ролі амфіболічних можуть виступати реакції, обернені до розглянутих вище перетворень амінокислот - у цьому випадку дикарбонові кислоти, що утворюються в ЦТК, стимулюють процеси білкового синтезу;
- 2) важливою реакцією синтезу глюкози (глюконеогенезу) є утворення фосфоенолпірувату з оксалоацетату та ГТФ, тобто фосфоенолпіруват-карбоксикіназна реакція за умов її перебігу в напрямку, оберненому до розглянутого вище анаплеротичного процесу.

Регуляція циклу трикарбонових кислот

- Головним і основним регулятором ЦТК є оксалоацетат, а точніше його доступність. Наявність оксалоацетату залучає в ЦТК ацетил-SКоА і запускає процес.
- Зазвичай у клітині є баланс між утворенням ацетил-SКоА (з глюкози, жирних кислот або амінокислот) і кількістю оксалоацетату. Джерелом оксалоацетату є глюкоза (синтез з пірувату в анаплеротичній реакції)



Оксалоацетат надходить з **фруктових кислот** самого циклу (яблучної, лимонної), утворюється з **аспарагінової кислоти** в результаті трансамінування.

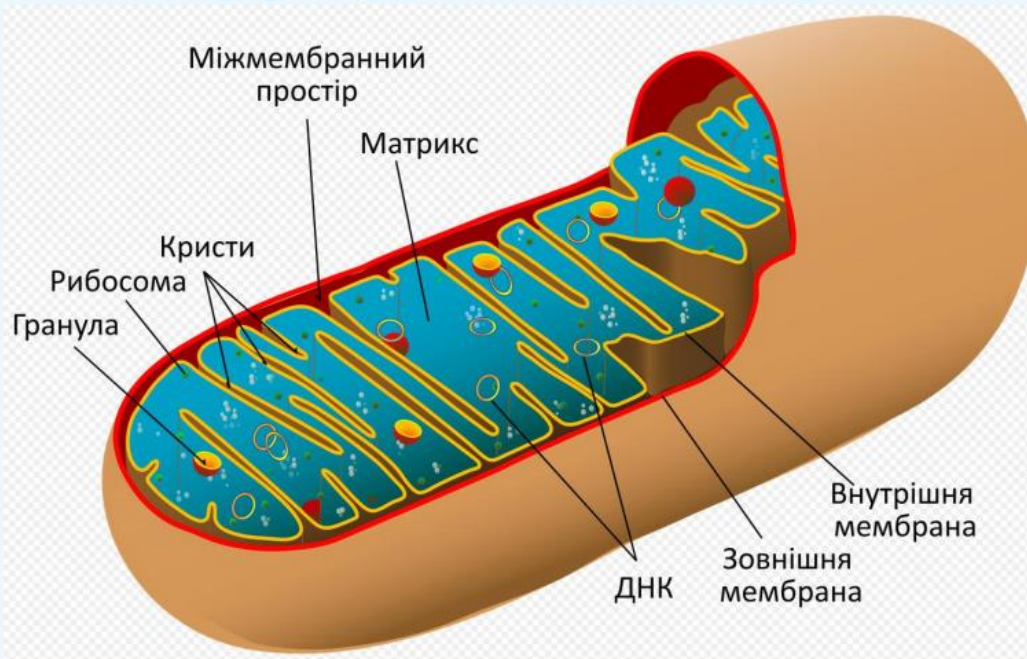
Прикладом суттєвої ролі оксалоацетату служить активація синтезу кетонів тіл і **кетонацидоз** плазми крові при недостатній кількості оксалоацетату в **печінці**. Такий стан спостерігається при цукровому діабеті 1-го типу (брак інсуліну), при голодуванні, алкогольному отруєнні або тривалому фізичному навантаженні.

Регуляція циклу трикарбонових кислот

- Також деякі ферменти ЦТК є чутливими до **алостеричної регуляції** метаболітами:

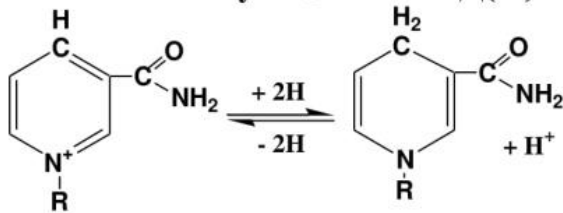
Ферменти	Інгібітори	Активатори
Цитратсинтаза	АТФ, цитрат, НАДН, ацил-S-КоА	
Ізоцитрат-дегідрогеназа	АТФ, НАДН	АМФ, АДФ
α-Кетоглутарат-дегідрогеназа	Сукциніл-S-КоА, НАДН	цАМФ

Структура мітохондрій

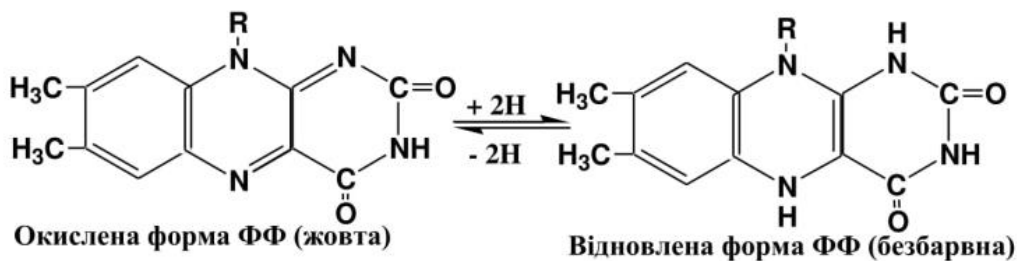


Молекулярні основи біоенергетики

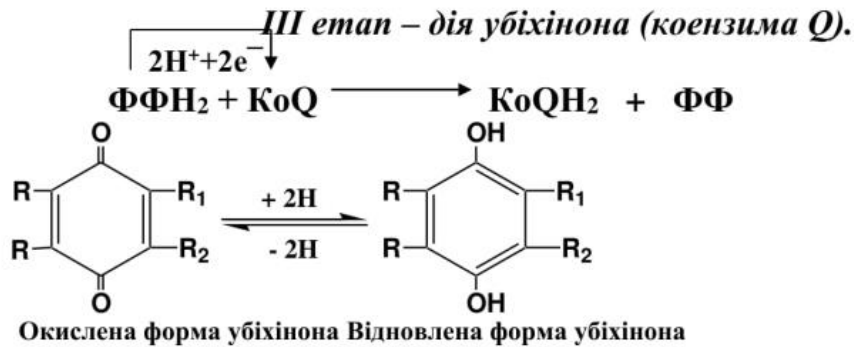
Перший етап тканинного дихання



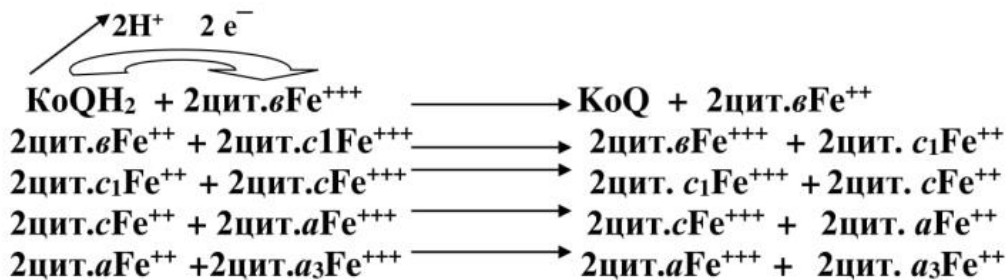
Другий етап – дія флавінових ферментів



Молекулярні основи біоенергетики



IV етап – дія системи цитохромів.



Молекулярні основи біоенергетики

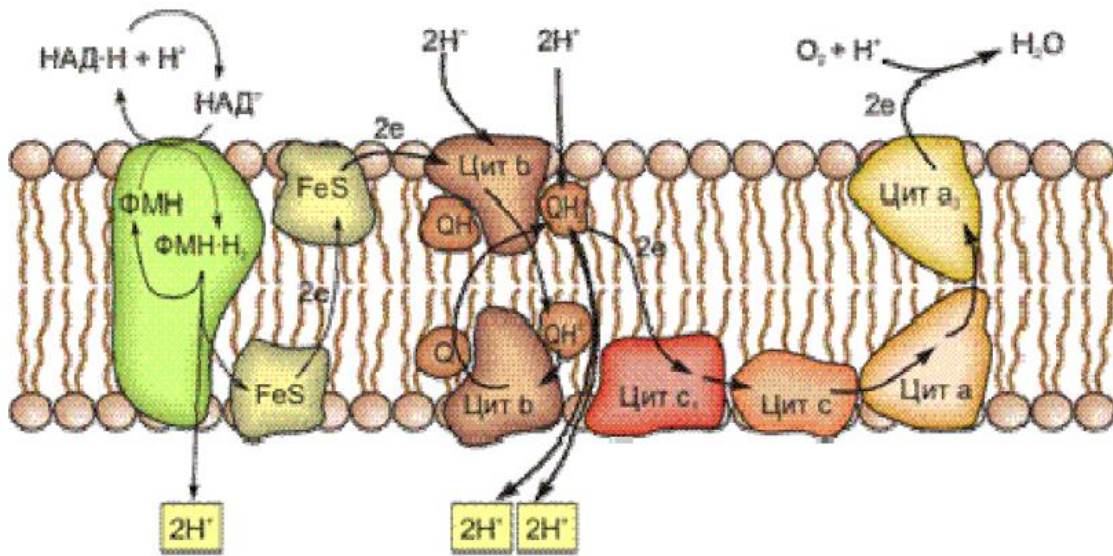
V етап- перенос електронів від відновленої цитохромоксидази (цит.а3) на Оксиген



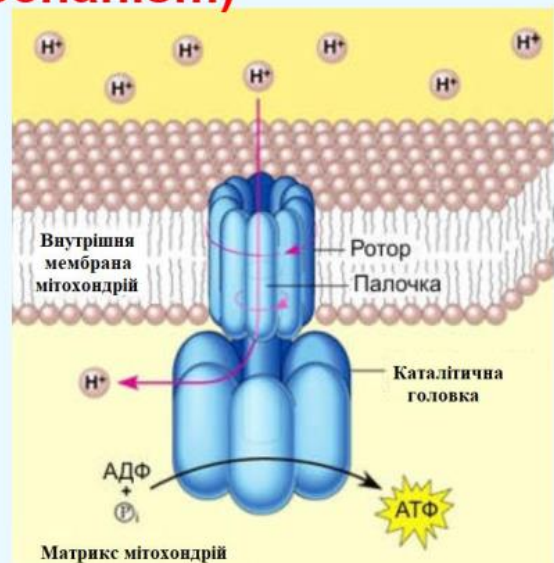
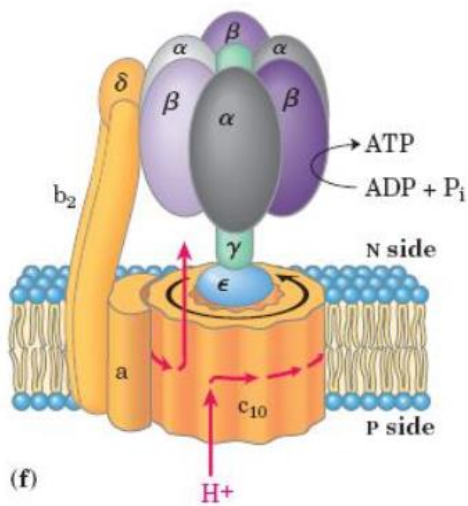
VI етап-сполучення іонізованого Оксигену із протонами, утворення води:



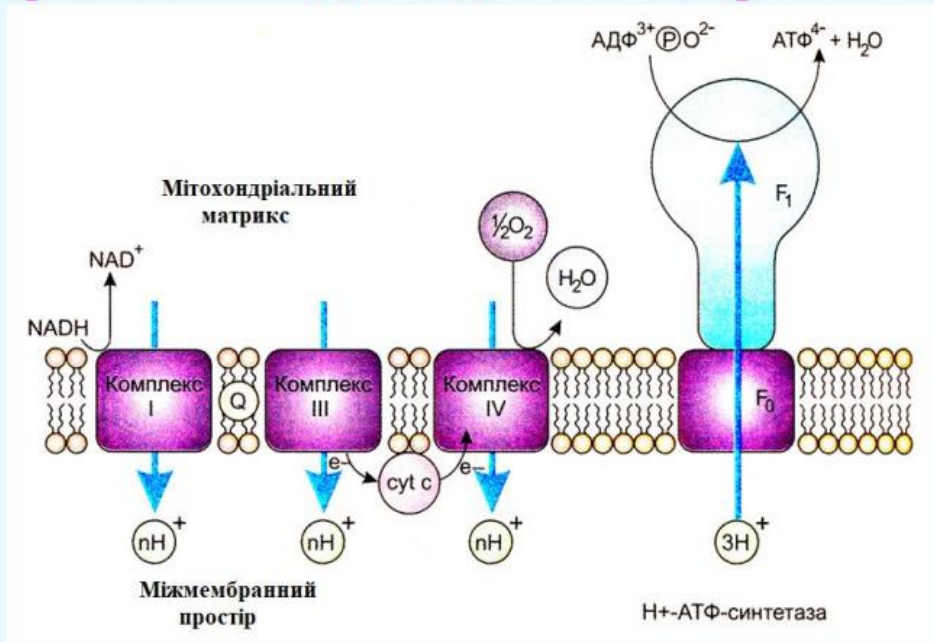
Схема електрон-транспортного ланцюга



АТФ-синтаза Синтез АТФ шляхом ротаційного каталізу (binding change mechanism)



Сполучення ланцюга транспорту електронів і фосфорилювання АДФ за допомогою протонного градієнту



ІНГІТОРИ ЕЛЕКТРОННОГО ТРАНСПОРТУ

- БАРБИТУРАТИ (ФЕНОБАРБИТАЛ, АМІТАЛ);
- РОТЕНОН, ПЕРИЦИДИН А; (НАДН – КоQ –ОКСИДОРЕДУКТАЗА);
- АНТИМИЦИН А, ДИМЕРКАПТОЛ (ЦИТОХРОМ b И c₁);
- ЦІАНІДИ, АЗИДИ, ОКСИД КАРБОНУ (II), СІРКОВОДЕНЬ – ЦИТОХРОМОКСИДАЗА;

ІНГІТОРИ ОКИСНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ

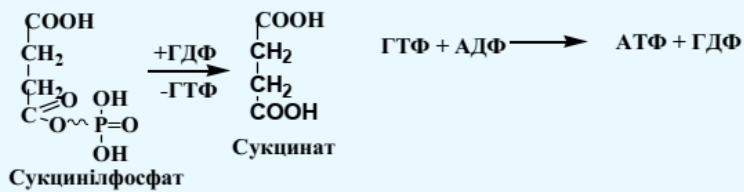
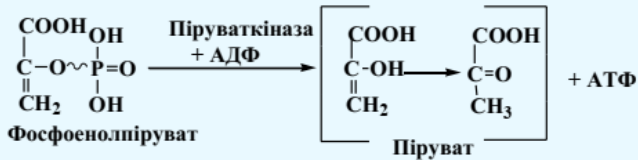
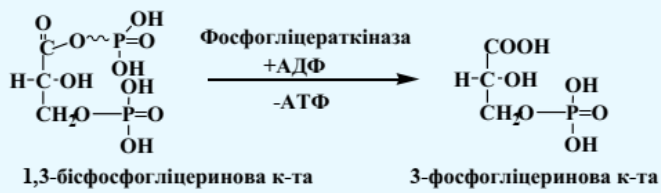
- ОЛІГОМІЦИН;

РОЗ'ЄДНУВАЧІ ОКИСНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ

БЛОКУЮТЬ ПРОЦЕС СПОЛУЧЕННЯ МІЖ ДИХАННЯМ ТА ФОСФОРИЛУВАННЯМ, ІНГІБУЮТЬ ПРОЦЕС СИНТЕЗУ АТФ.

- 2,4-ДИНІТРОФЕНОЛ, САЛЦИЛАТИ, ДИКУМАРИН, ФЕНІЛІН, ТРИЙОДТИРОНІН, ТИРОКСИН, КАРБОНІЛЦІАНІД-М-ХЛОРОФЕНІЛГІДРАЗОН, ГРАМІЦИДИН, ГЕРЫЦИДИ, ПРОДУКТИ ПОЛ, ВЕЛИКІ ДОЗИ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ.

Субстратне фосфорилування - синтез макроергів, головним чином АТФ, при ферментативному перетворенні певних субстратів. Субстратне фосфорилування зосереджено переважно у гліколізі і лише в ЦТК існує одна реакція субстратного фосфорилування.



Макроергічні сполуки:

1,3-дифосфогліцерат, фосфоенолпіруват, креатинфосфат, ацетил-КоА, АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ і інші, що мають в структурі макроергічні зв'язки, при гідролізі яких виділяється ~10 ккал вільної енергії. Головна роль серед всіх макроергів належить АТФ. Макроергічними зв'язками в АТФ є зв'язки між першим і другим, другим і третім залишками фосфорної кислоти. В організмі людини одночасно міститься ~ 50 г АТФ, близько 60 кг АТФ на добу синтезується і стільки ж розпадається. Кожна молекула АТФ розщеплюється і знову регенерується 2,5 тисячі разів на добу.

МІКРОСОМАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ

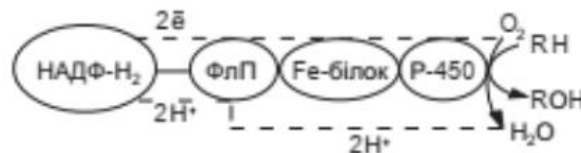
- протікає в мітосомах;
- кисень використовується для пластичних цілей;
- енергія виділяється у вигляді тепла;

Ферменти:

1. Монооксигенази (гідроксилази) - включення атома O₂
 $\text{SH} + \text{O}_2 + \text{НАДФН}_2 \rightarrow \text{SOH} + \text{H}_2\text{O} + \text{НАДФ}$
2. Діоксигенази – приєднання молекул кисню
 $\text{S} + \text{O}_2 \rightarrow \text{SO}_2$
3. Цитохроми b5 і P-450;

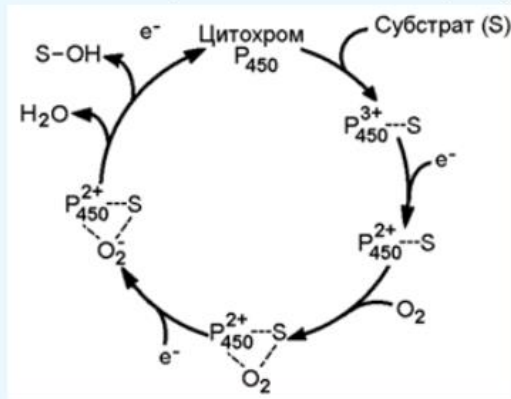
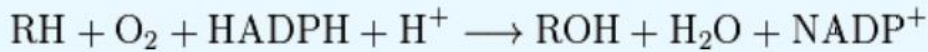
Функції :

1. Окиснення ряду речовин циклічної структури (триптофан, гомогентизинова кислота).
2. Синтез стеринів (холестерин, жовчні кислоти, кортикостероїди, статеві гормони).
3. Метаболізм лікарських речовин, знешкодження токсичних речовин.



Цитохром Р-450

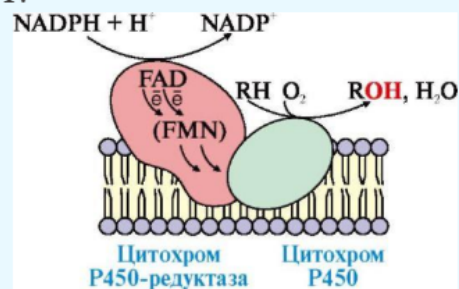
Цитохроми Р450 — надродина монооксигеназ (офіційне скорочення СYP), велика і різноманітна група ферментів, які каталізують реакції окислення органічних речовин. Найбільш поширеною реакцією, що каталізується цитохромом Р450 є реакцією мікросомального окислення — включення одного атома кисню в склад аліфатичного органічного субстрату (RH), інший же атом кисню відновлюється до води:



Цитохром Р-450

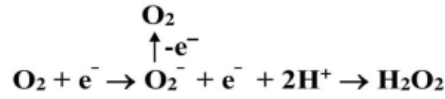
Цитохром Р-450 - (СYP) належать до білків, що містять кофактором гем і, отже, є гемопротейнами. Загалом, ці ферменти є кінцевими ділянками в ланцюгах переносу електронів, що широкому сенсі класифікуються як Р450-вмісні системи. Термін Р450 походить від спектрофотометричного піку при довжині хвилі максимуму поглинання ферменту (450 нм), коли він знаходиться у відновленому стані і в комплексі з чадним газом (СО).

Монооксигенази виявлені у всіх форм життя — тварин, рослин, грибів, найпростіших, бактерій, архей, і навіть у вірусів. Однак, цей фермент не було знайдено в E.coli. Відомо більше 18 000 різних СYP.

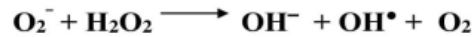


Утворення вільних радикалів

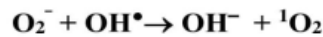
Вільний радикал - молекула або її частина, що має неспарений електрон на молекулярній або зовнішній атомній орбіті.



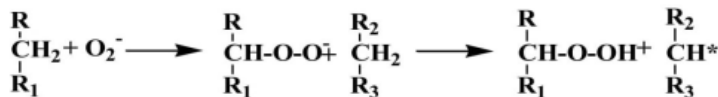
Супероксид-аніон взаємодіє з H_2O_2 , утворюючи вільний гідроксильний радикал (реакція Габера-Вейса):



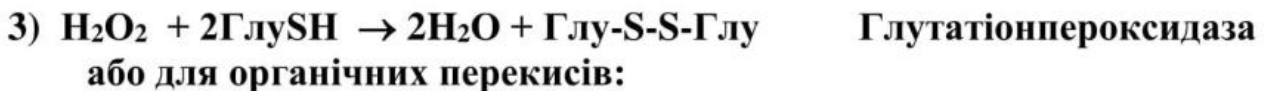
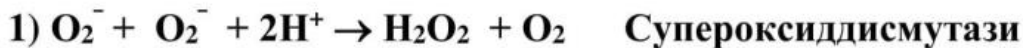
O_2^- взаємодіє з OH^\bullet , утворюючи гідроксил і синглетний $^1\text{O}_2$, у якого два електрони на зовнішній орбіті мають різноспрямований спіні.



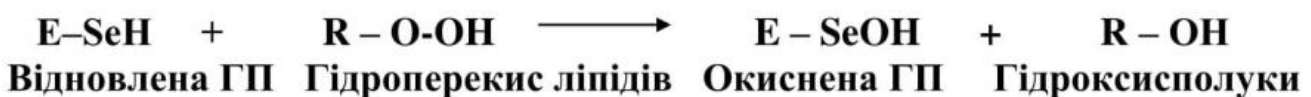
Утворення O_2^- зростає при фагоцитозі. Вільні радикали виникають при розщепленні АТФ, виникненні і проведенні збудження по нерву, роботі Na/K-наосу, окисненні поліненасичених жирних кислот



Антиоксидантні системи



До Глутатіонпероксидази входить селен (Se) замість сірки (S) цистеїну



Глутатіонредуктаза





Біоантиоксиданти

Біогенні: а) жиророзчинні (вітамін Е; К; фосфоліпіди; білірубін; убіхінон; стероїдні гормони) б) водорозчинні (аскорбінова, лимонна, нікотинова кислоти; сечовина; сірко-вмісні амінокислоти, вітамін групи В, Р, бензойна кислота)

Синтетичні: барбітурати, органічні сполуки сірки, феноли, пірогалол та його похідні; фенотіазин та його похідні; похідні 3-оксипіридинів



Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Обмін речовин (метаболізм) - загальні закономірності протікання катаболічних та анаболічних процесів.
2. Спільні стадії внутрішньоклітинного катаболізму біомолекул: білків, вуглеводів, ліпідів.
3. Цикл трикарбонових кислот. Локалізація, послідовність ферментативних реакцій, значення в обміні речовин.
4. Енергетичний баланс циклу трикарбонових кислот. Фізіологічне значення реакцій ЦТК.
5. Реакції біологічного окислення; типи реакцій (дегідрогеназні, оксидазні, оксигеназні) та їх біологічне значення. Тканинне дихання.
6. Ферменти біологічного окислення в мітохондріях: піридин-, флавін-залежні дегідрогенази, цитохроми.
7. Послідовність компонентів дихального ланцюга мітохондрій. Молекулярні комплекси внутрішніх мембран мітохондрій.
8. Окисне фосфорилування: пункти спряження транспорту електронів та фосфорилування, коефіцієнт окисного фосфорилування
9. Хеміосмотична теорія окисного фосфорилування, АТФ-синтетаза мітохондрій.
10. Інгібітори транспорту електронів та роз'єднувачі окисного фосфорилування.
11. Мікросомальне окислення: цитохром P-450; молекулярна організація ланцюга переносу електронів.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 3

Тема: Метаболізм вуглеводів: гліколіз, глікогеноліз, окислювальне декарбоксілювання пірувату, взаємоперетворення моносахаридів, метаболізм фруктози, галактози.

Актуальність теми: Вуглеводи є головним компонентом біомаси на нашій планеті, вони складають основний структурний матеріал рослин, а також являються одним із важливих харчових продуктів для ссавців, у тому числі і для людини. На молекулярному рівні відносно до людини відіграють роль основного джерела енергії, приймають участь будові та забезпеченні функцій клітинних мембран, входять до складу міжклітинної речовини і забезпечують адгезивні властивості клітин. Окислення вуглеводів є основою біоенергетики нервової тканини.

Мета: вивчення загальних закономірностей обміну вуглеводів як основного джерела енергії в організмі людини.

Основні поняття:

1. Гліколіз, глікогеноліз.
2. Діхотомічний шлях.
3. Човникові механізми.
4. Мультиферментний комплекс.

План і організаційна структура лекції:

1. Послідовність реакцій гліколізу та глікогенолізу.
2. Біологічне значення гліколізу.
3. Окислювальне декарбоксілювання пірувату.
4. Метаболізм фруктози, галактози
5. Взаємоперетворення моносахаридів



ВУГЛЕВОДИ – важливий клас органічних сполук, які зустрічаються повсюди: у рослин, тварин і бактерій.

Вуглеводи є обов'язковим та найбільш значним компонентом їжі.

За добу людина споживає **400-600 г різноманітних вуглеводів**.

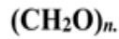
Історичні відомості



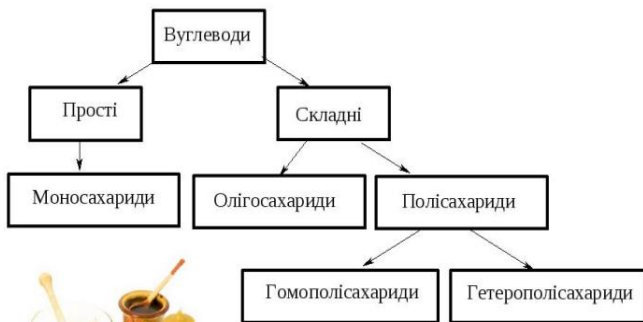
Вперше термін "вуглеводи" запропонував професор Дерптського (нині Тартуського) університету К.Г. Шмідт в 1844 р.

У 1927 р. Міжнародна комісія по реформі хімічної номенклатури запропонувала термін "вуглеводи" замінити терміном "гліциди", однак стара назва "вуглеводи" вкоренилася і є загальноприйнятою.

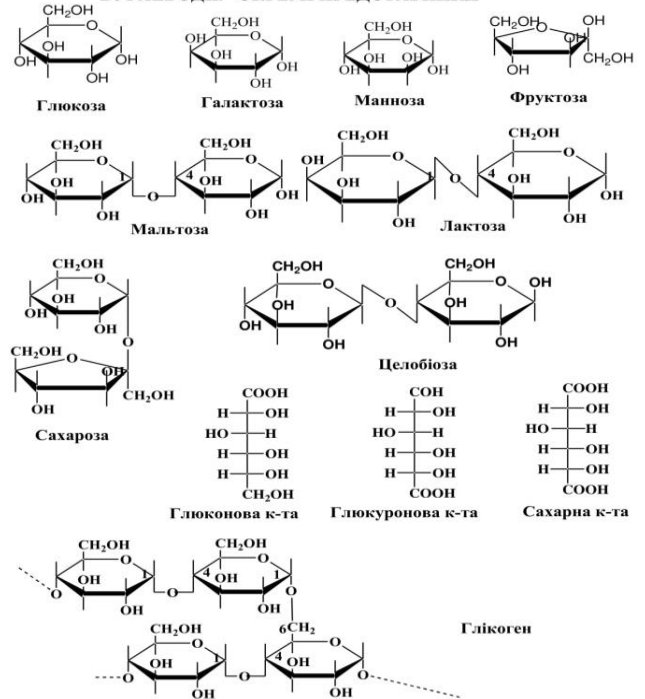
Вуглеводи – полігідроксіальдегіди чи кетони з емпіричною формулою



Класифікація вуглеводів

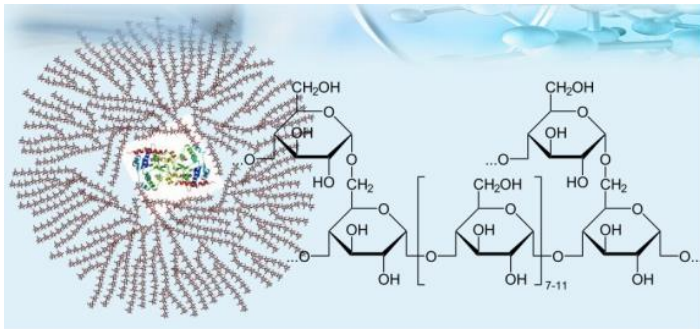


ВУГЛЕВОДИ. ОКРЕМІ ПРЕДСТАВНИКИ

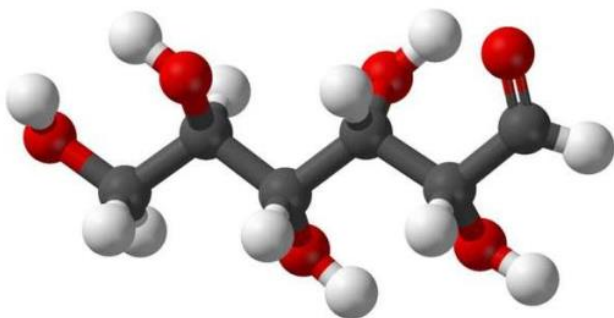


Обмін вуглеводів складається з процесів:

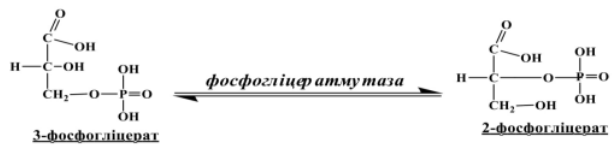
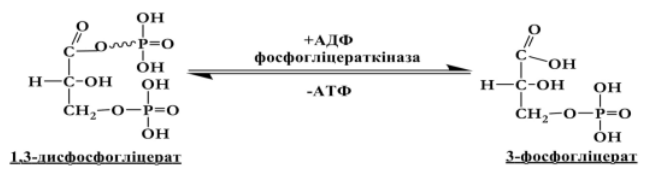
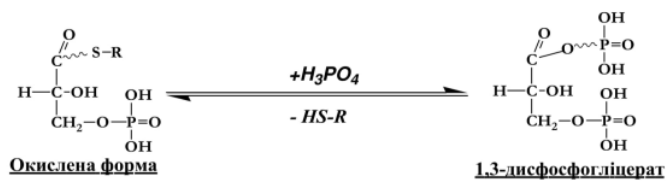
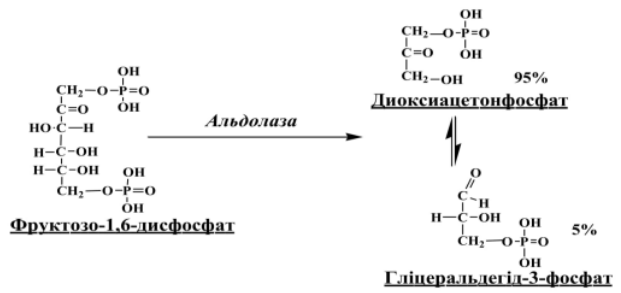
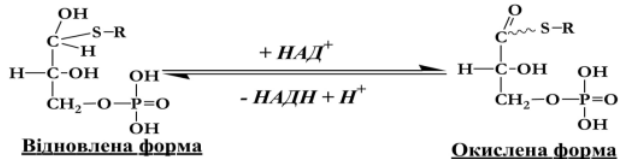
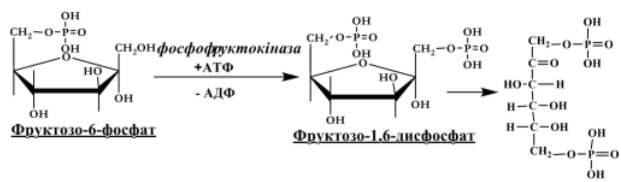
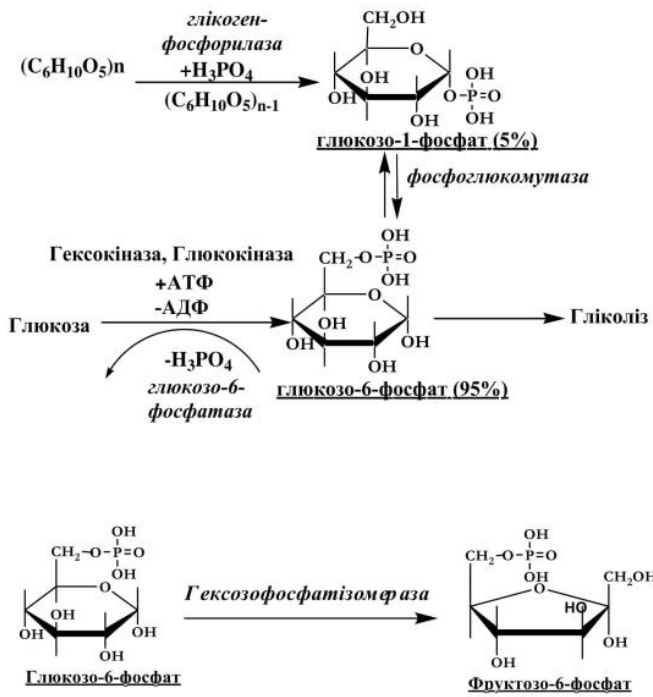
1. **Глікогеноліз** – розщеплення глікогену в печінці і м'язах до пірувату і лактату в анаеробних умовах з утворенням молекул АТФ.
2. **Гліколіз** - розщеплення глюкози до пірувату і лактату
3. **Окисне декарбоксілювання пірувата.** В аеробних умовах піруват перетворюється в ацетил-КоА, що окислюється у циклі Кребса до CO₂ і H₂O з утворенням АТФ. Він бере участь у синтезі жирних кислот, холестеролу і кетонівих тіл. Цим шляхом використовується 60-70% моносахаридів.
4. **Пентозофосфатний шлях** (гексозомонофосфатний шунт) – одержання НАДФН для біосинтетичних цілей і фосфопентоз для біосинтезу нуклеотидів.
5. **Глікогенез** – синтез глікогену з глюкози в печінці і м'язах
6. **Глюконеогенез** – утворення глюкози із речовин неуглеводної природи.

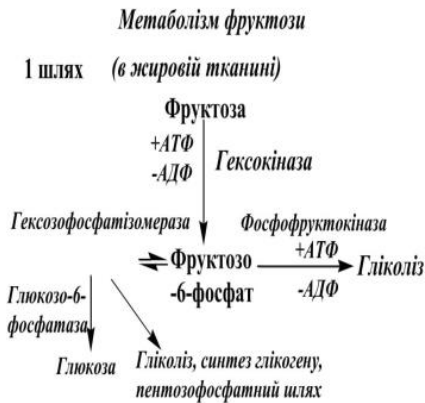


C₆H₁₂O₆ - Глюкоза

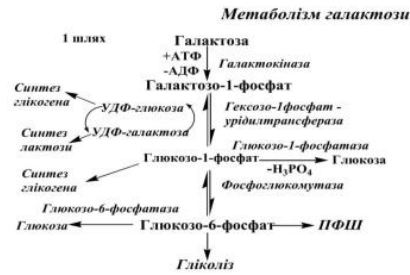


Глікогеноліз та гліколіз





Зі спадковою недостатністю фруктозо-1-фосфатальдолази у печінці і нирках пов'язана вроджена непереносимість фруктози. У тканинах накопичується фруктозо-1-фосфат, що інгібує альдолазу фруктозо-1,6-дисфосфата, порушується розпад і синтез глюкози. Крім того, фруктозо-1-фосфат інгібує фосфорилазу глікогену. Ці причини призводять до появи *гіпоглікемії після прийому їжі, що містить фруктозу*. Після переходу з грудного годування на їжу, що містить сахарозу, хвороба виявляється приступами блювоти і судом після їжі. При усуненні фруктози з раціону діти розвиваються нормально. Відомо також спадкове порушення обміну – *фруктоземія*, яка викликається недостатністю *фруктокінази*. Фруктоза не піддається ніяким змінам, виявляється в крові і виводиться із сечою.



Хвороби вуглеводного обміну

- **Порушення обміну галактози**
- **Порушення обміну фруктози**
- **Глікогенози**

Спадкова галактоземія

- **Галактоземія тип I**
(нестача галактозо-1-фосфат урідилтрансферази)
- **Галактоземія тип II**
(нестача галактокінази)
- **Галактоземія тип III**
(нестача УДФ-галактозо-4 епімерази)

СПАДКОВА ФРУКТОЗЕМІЯ

Фруктоземія – спадкове захворювання обміну речовин, обумовлене нестачою фермента – альдолази *B*, який приймає участь в процесі утилізації фруктози. У результаті нестачі альдолази *B* фруктозо-1-фосфат накопичується в організмі, інгібує процеси глікогенолізу та глюконеогенезу.

Загальне матеріальне та навальньо-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Аеробне та анаеробне окислення глюкози, загальна характеристика процесів.
2. Анаеробне окислення глюкози. Послідовність реакцій та ферменти гліколізу.
3. Аеробне окислення глюкози. Етапи перетворення глюкози до CO_2 і H_2O .
4. Окислювальне декарбоксілювання пірувату. Ферменти, коферменти та послідовність реакцій в мультиферментному комплексі.
5. Гліколітична оксидоредукція: субстратне фосфорилування та човникові механізми окислення гліколітичного НАДН.
6. Порівняльна характеристика біоенергетики аеробного та анаеробного окислення глюкози, ефект Пастера.
7. Фосфоролітичний шлях розщеплення глікогену в печінці та м'язах. Регуляція активності глікогенфосфорилази.
8. Механізми реципрокної регуляції глікогенолізу та глікогенезу за рахунок каскадного цАМФ-залежного фосфорилування ферментних білків.
9. Метаболічні шляхи перетворення фруктози та галактози; спадкові ензимопатії їх обміну.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 4

Тема: Метаболізм вуглеводів Біосинтез глікогену, Пентозофосфатний шлях, глюконеогенез. Ензимопатії вуглеводного обміну (глікогенози). Цукровий діабет.

Актуальність теми: порушення обміну вуглеводів є причиною цілого ряду захворювань: таких як цукровий діабет, галактоземія, ревматизм та інших.

Вуглеводи надзвичайно різноманітні по своїй будові, номенклатурі, особливостям перетравлювання в різних відділах шлунково-кишкового тракту та метаболізму в клітинах.

Мета: вивчення основних механізмів порушення вуглеводного обміну, які є причиною цілого ряду захворювань: таких як цукровий діабет, галактоземія, ревматизм та інших.

Основні поняття:

1. ПФШ.
2. Апотомічний шлях.
3. Цикл Корі.
4. Галактоземія.
5. Цукровий діабет.
6. Глікогенози.

План і організаційна структура лекції:

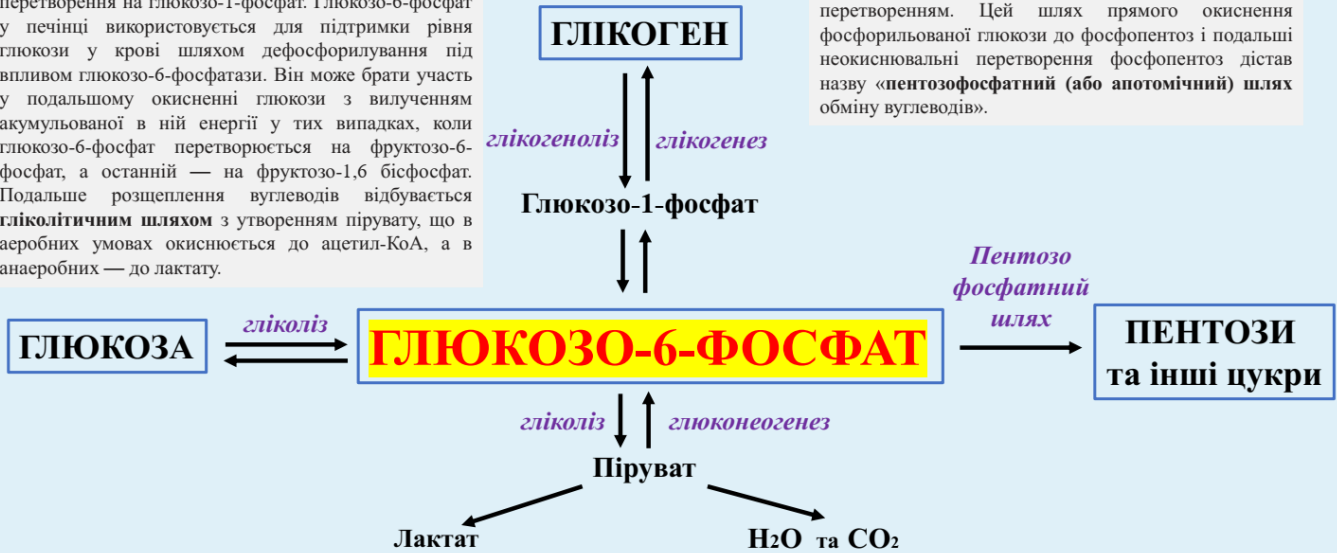
1. Пентозофосфатний шлях. Послідовність реакцій та характеристика ферментів.
2. Біологічна роль ПФШ.
3. Біосинтез глікогену.
4. Глюконеогенез.
5. Глюкозо-лактатний та глюкозо-аланіновий цикли.
6. Порушення вуглеводного обміну.
7. Спадкові ензимопатії вуглеводного обміну.
8. Цукровий діабет.

Зміст лекційного матеріалу

МЕТАБОЛІЗМ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТА – КЛЮЧОВОГО МЕТАБОЛІТУ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Глюкозо-6-фосфату належить центральне місце у метаболізмі вуглеводів. Він же може бути використаний для синтезу глікогену шляхом перетворення на глюкозо-1-фосфат. Глюкозо-6-фосфат у печінці використовується для підтримки рівня глюкози у крові шляхом дефосфорилювання під впливом глюкозо-6-фосфатази. Він може брати участь у подальшому окисненні глюкози з вилученням акумульованої в ній енергії у тих випадках, коли глюкозо-6-фосфат перетворюється на фруктозо-6-фосфат, а останній — на фруктозо-1,6 бисфосфат. Подальше розщеплення вуглеводів відбувається гліколітичним шляхом з утворенням пірувату, що в аеробних умовах окиснюється до ацетил-КоА, а в анаеробних — до лактату.

Однак в аеробних умовах глюкозо-6-фосфат може піддаватися прямому окисненню до фосфопентоз, які в анаеробних умовах піддаються неокиснювальним перетворенням. Цей шлях прямого окиснення фосфорильованої глюкози до фосфопентоз і подальші неокиснювальні перетворення фосфопентоз дістав назву «пентозофосфатний (або апотомічний) шлях обміну вуглеводів».



Пентозофосфатний шлях — це ланцюг послідовних хімічних перетворень вуглеводів, в результаті якого в тканинах і клітинах вивільнюється хімічна енергія і утворюються фосфорні ефіри пентоз, необхідні для синтезу нуклеїнових кислот, нуклеотидів і коферментів. Його часто називають **апотомічним** шляхом (від грецьк. *apo* — від, *tome* — сікти), оскільки під час окислення глюкози відбувається відсікання частин молекул вуглеводів. Іноді його називають **прямим**, або **гексозомонофосфатним**, шляхом окиснення вуглеводів.

Пентозофосфатний шлях складається з двох фаз:

— **аеробна (або окисна) фаза**. У цій фазі глюкозо-6-фосфат піддається окисненню і декарбоксилюванню з утворенням фосфопентоз;

— **анаеробна фаза** (або фаза неокисних перетворень пентозофосфатів).

Пентофосфатний шлях відкритий радянським біохіміком

В. А. Енгельгардтом.

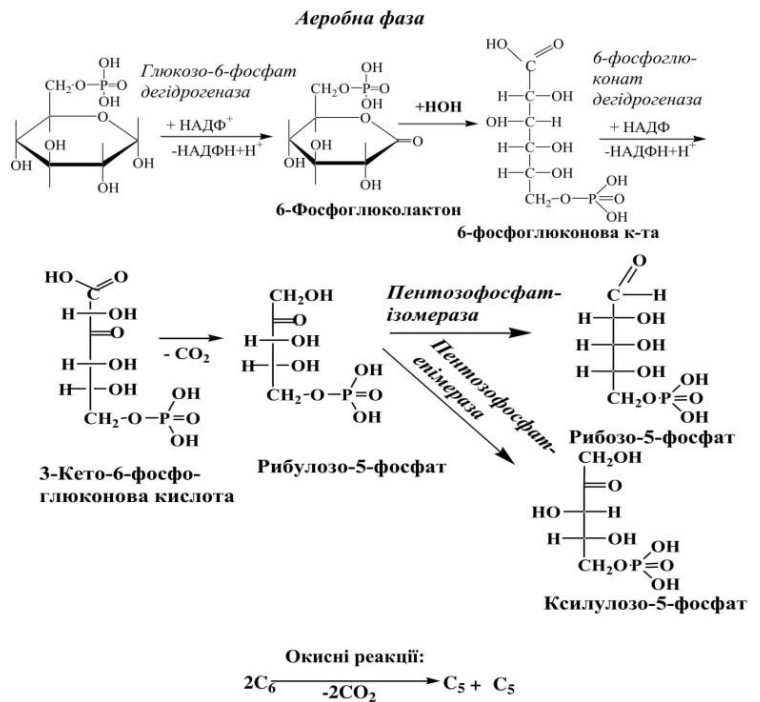
Окремі його етапи вивчені

О. Варбург, Ф. Ліпманом,

І. Д. Головацьким та ін.



Пентозофосфатний шлях обміну вуглеводів.



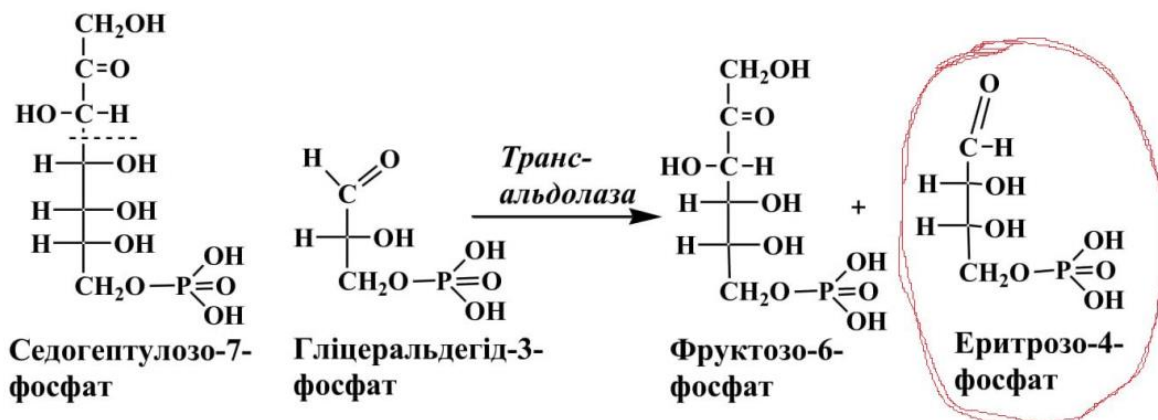
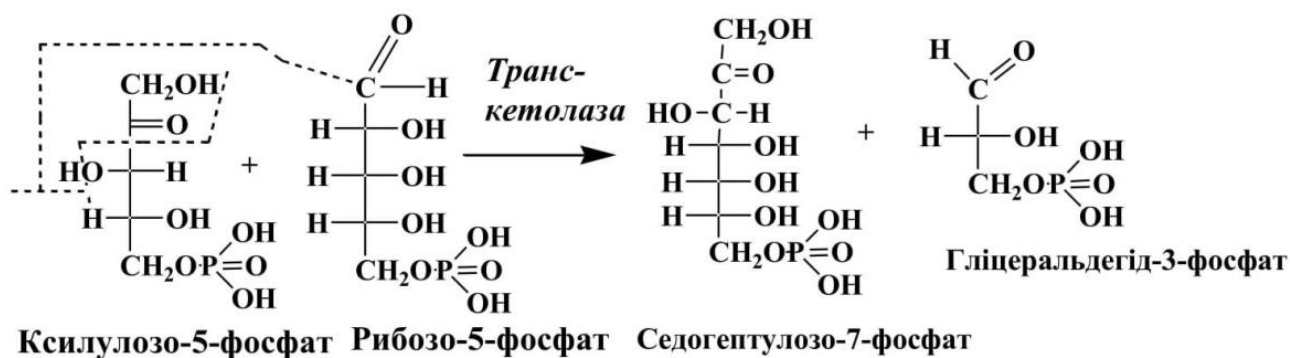
Біологічне значення аеробної фази ПФП

На етапі взаємоперетворення фосфопентоз закінчується перша аеробна фаза пентозофосфатного шляху. Отже, ця фаза обміну вуглеводів забезпечує організм:

— відновленими коферментами **НАДФН** до 50 % від потреби;

— **фосфопентозами**, які становлять до 40 % від маси нуклеїнових кислот.

Анаеробна фаза



Утворений **еритрозо-4-фосфат** відіграє ключову роль у неокиснювальних реакціях пентозофосфатного шляху. Залежно від концентрації еритрозо-4-фосфату він може взаємодіяти з другою молекулою ксилулозо-5-фосфату або ж з діоксіацетонфосфатом.

Неокиснювальні реакції:

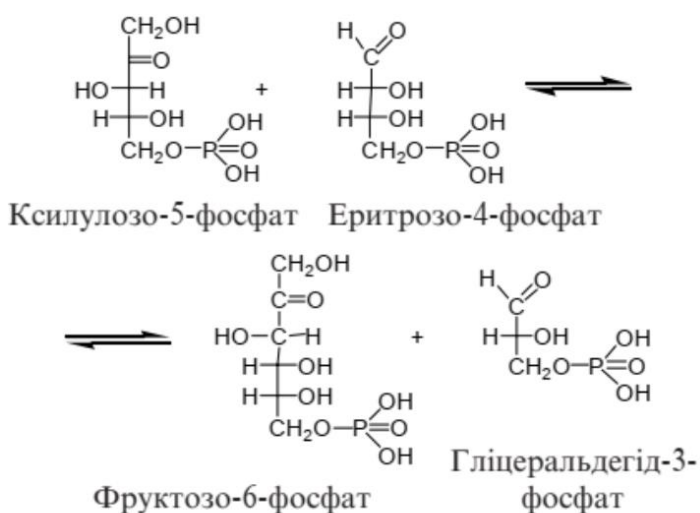
а) при **надлишку еритрозо-4-фосфату**

Перенос гліколевого альдегиду від ксилулозо-5-фосфату на еритрозо-4-фосфат

з утворенням фруктозо-6-фосфату й гліцеральдегід-3-фосфату.

Каталізує реакцію **транскетозаза**.

У цій реакції утворюються також два продукти гліколізу, що забезпечують взаємозв'язок гліколізу й пентозофосфатного шляху. Вони можуть піддаватися наведеним вище перетворенням.

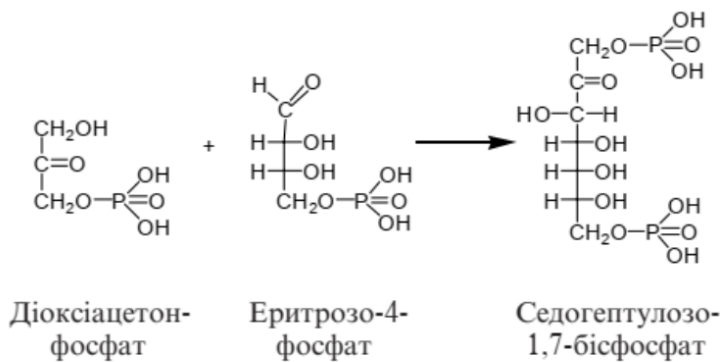


б) при **нестачі еритрозо-4-фосфату**:

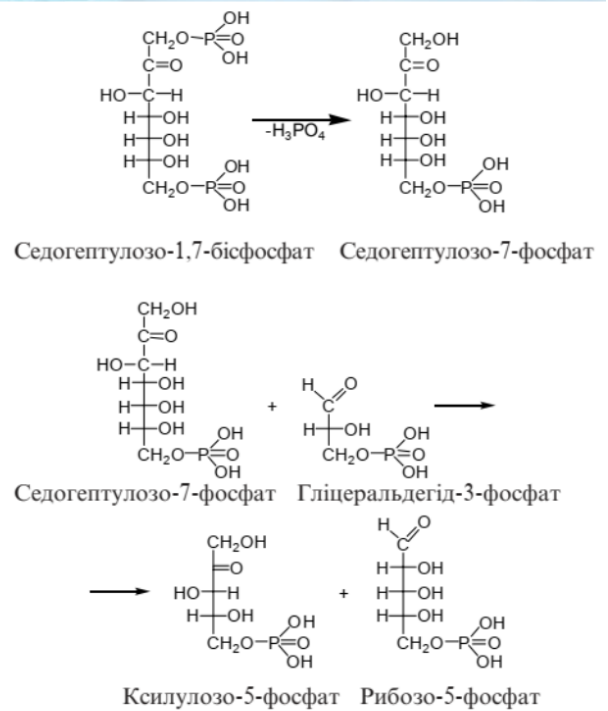
Взаємодія еритрозо-4-фосфату з діоксіацетонфосфатом.

Каталізує цю реакцію **альдолаза**.

Утворюється седогептулозо-1,7-бісфосфат.



Седогептулозо-1,7-бісфосфат під впливом ферменту фосфатази дефосфорилується до седогептулозо-7-фосфату. А далі Седогептулозо-7-фосфат може взаємодіяти з гліцеральдегід-3-фосфатом. При цьому утворюється ксилулозо-5-фосфат і рибозо-5-фосфат. Каталізує реакцію **транскетолаза**.



Біологічне значення анаеробної фази ПФП

Основне значення **анаеробної фази пентозофосфатного шляху** — взаємоперетворення моносахаридів, у ході якого відбувається утворення фосфопентоз із проміжних продуктів гліколізу, або фосфопентози можуть використовуватися в реакціях гліколізу.

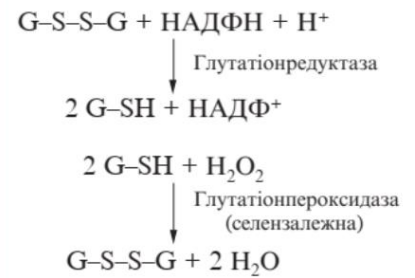
Обидва процеси — **пентозний шлях** і **гліколіз** — перебігають у цитоплазмі клітини і можуть взаємоперемикатися. Важливим регулятором такого перемикання є **еритрозо-4-фосфат**.

При **високій концентрації** його в клітині він пригнічує активність ферменту гексозофосфатізомерази, що загальмовує перетворення фруктозо-6-фосфату на глюкозо-6-фосфат, і тому фруктозо-6-фосфат перетворюється на фруктозо-1,6-бісфосфат, тобто використовується в гліколізі (активується гліколіз).

При **низькій концентрації еритрозо-4-фосфату** активується гексозофосфатізомераза, що приводить до посиленого перетворення фруктозо-6-фосфату на глюкозо-6-фосфат, який окиснюється по пентозному шляху, тобто при низьких концентраціях еритрозо-4-фосфату активується не гліколіз, а пентозний шлях обміну вуглеводів.

Клінічні аспекти пентозофосфатного шляху

✦ Пентозофосфатний шлях в еритроцитах постачає НАДФН для відновлення окисненого глутатіону, ця реакція каталізується *глутатіонредуктазою*. Відновлений глутатіон руйнує в еритроцитах H_2O_2 за допомогою глутатіонпероксидази. Ця реакція має важливе значення, тому що нагромадження H_2O_2 може скоротити час життя еритроцитів (шляхом підвищення швидкості окиснення гемоглобіну в метгемоглобін).



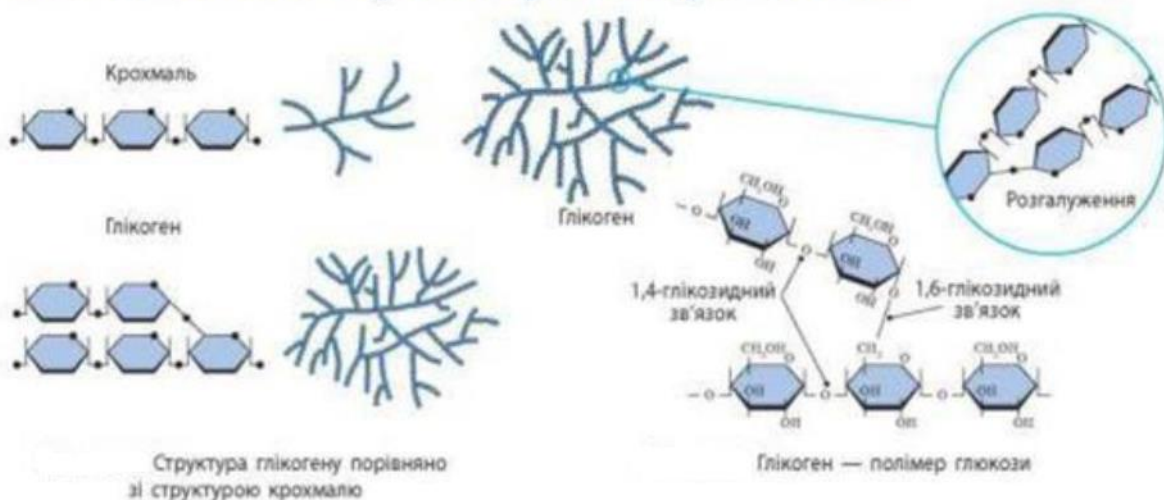
✦ Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази є причиною гемолітичної анемії за рахунок гемолізу еритроцитів.

У деяких груп людей спостерігаються мутації, що спричинюють нестачу глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, внаслідок чого порушується утворення НАДФН₂, що призводить до гемолізу еритроцитів, особливо після прийому пацієнтами антималярійних препаратів, аспірину, сульфаніламідів. Такі ж порушення виникають у пацієнтів при споживанні бобів *Vicia faba* — фавізм (захворювання, на яке страждають мільйони людей у країнах Африки й Азії).

Глікогенез - процес біосинтезу глікогену

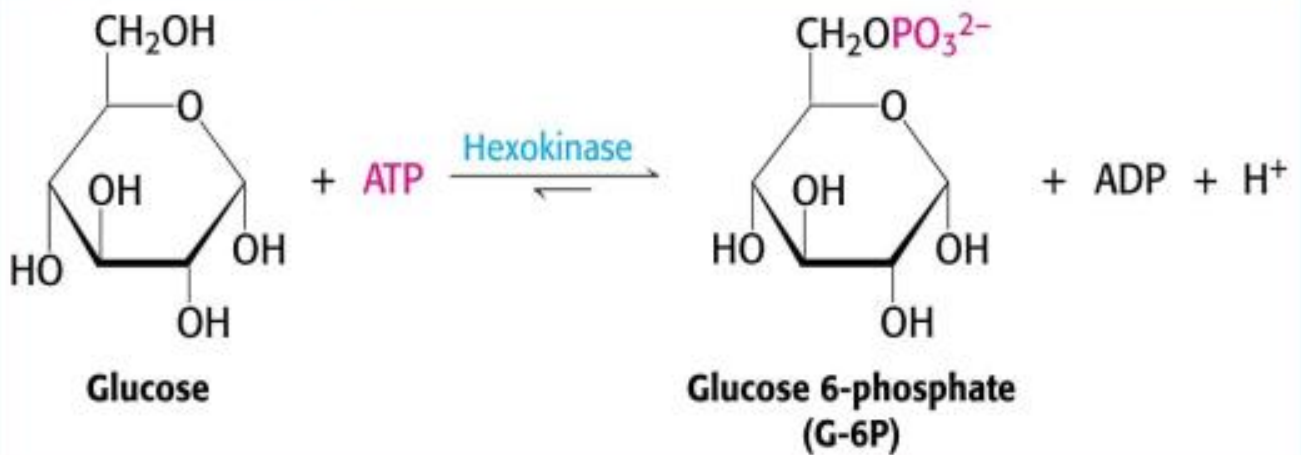
1. У рослинах, глюкоза, що синтезована в реакціях фотосинтезу, полімеризується до крохмалю.

2. У грибів, тварин і людини вуглеводи запасуються, у вигляді глікогену. **Глікоген** - полісахарид, полімер глюкози. Структурно глікоген є аналогом крохмалю, але має більший ступінь розгалуженості.

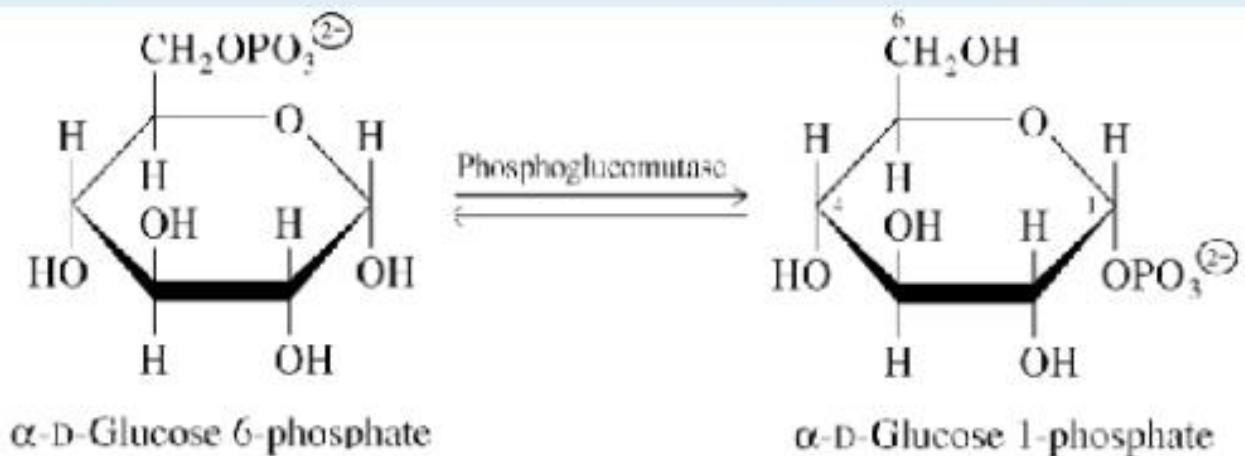


Синтез глікогену

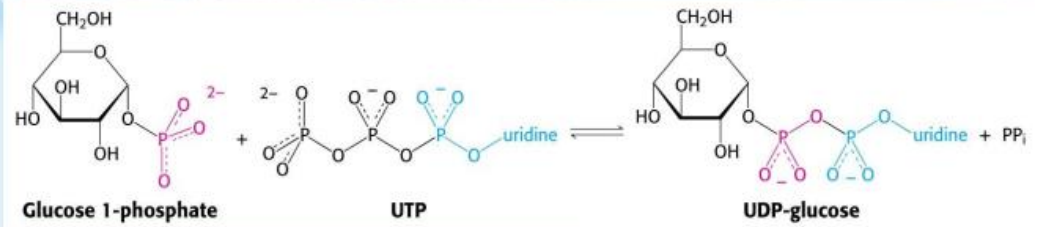
- Клітинна глюкоза перетворюється до глюкозо-6-фосфату *гексокіназою*



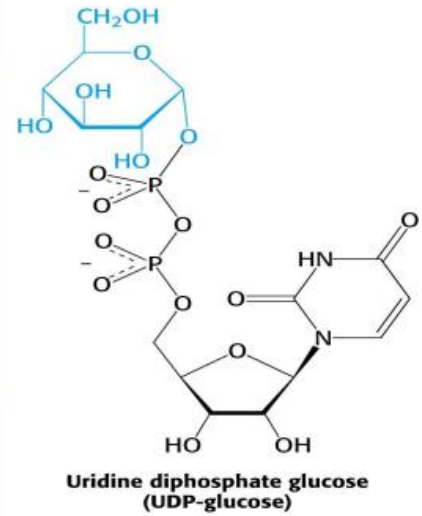
Утворення глюкозо-1-фосфату



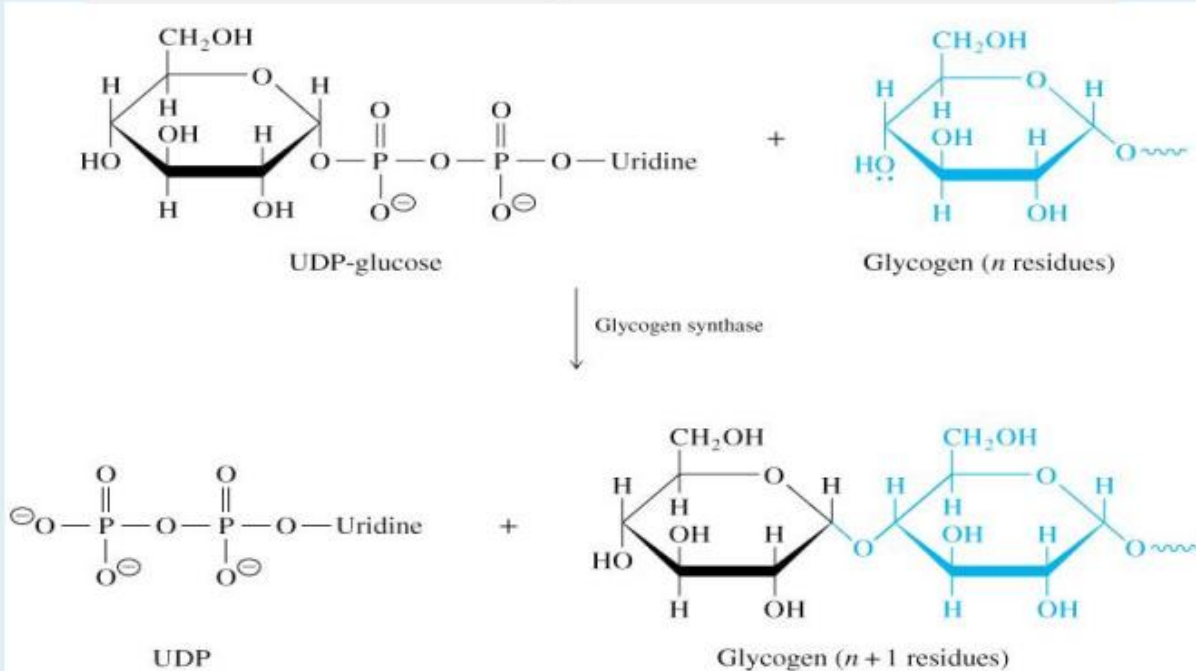
- Фосфоглюкомутаза* каталізує перетворення глюкозо-6-фосфату до глюкозо-1-фосфату



УДФ-глюкоза утворюється з глюкозо-1-фосфату і уридинтрифосфату (УТФ) в реакції, що каталізується **глюкозо-1-фосфат уридилтрансферазою**



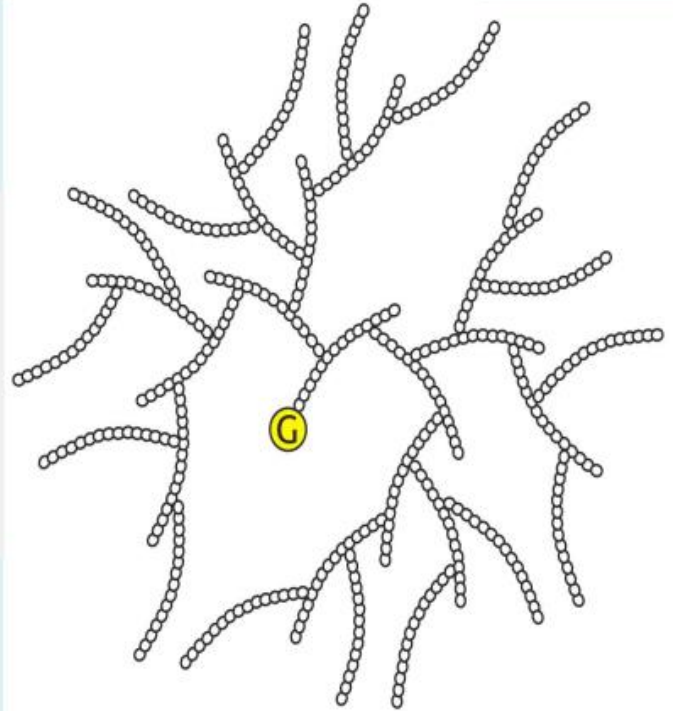
Глікогенсинтаза додає глюкозу до ланцюга глікогену і формує альфа-1,4-глікозидний зв'язок



Фермент розгалуження утворює α -1,6-зв'язок

Глікогенсинтаза утворює тільки α -1,4-зв'язок.

Фермент розгалуження необхідний для утворення α -1,6-зв'язків



Регуляція метаболізму глікогену

- Глікоген м'язів - паливо для скорочення м'язів
- Глікоген печінки - в основному перетворюється до глюкози, що виходить в кров і транспортується до інших тканин
- І мобілізація, і синтез глікогену регулюються гормонами
- Інсулін, глюкагон і адреналін регулюють метаболізм глікогену

Глюконеогенез – синтез глюкози з неуглеводних компонентів

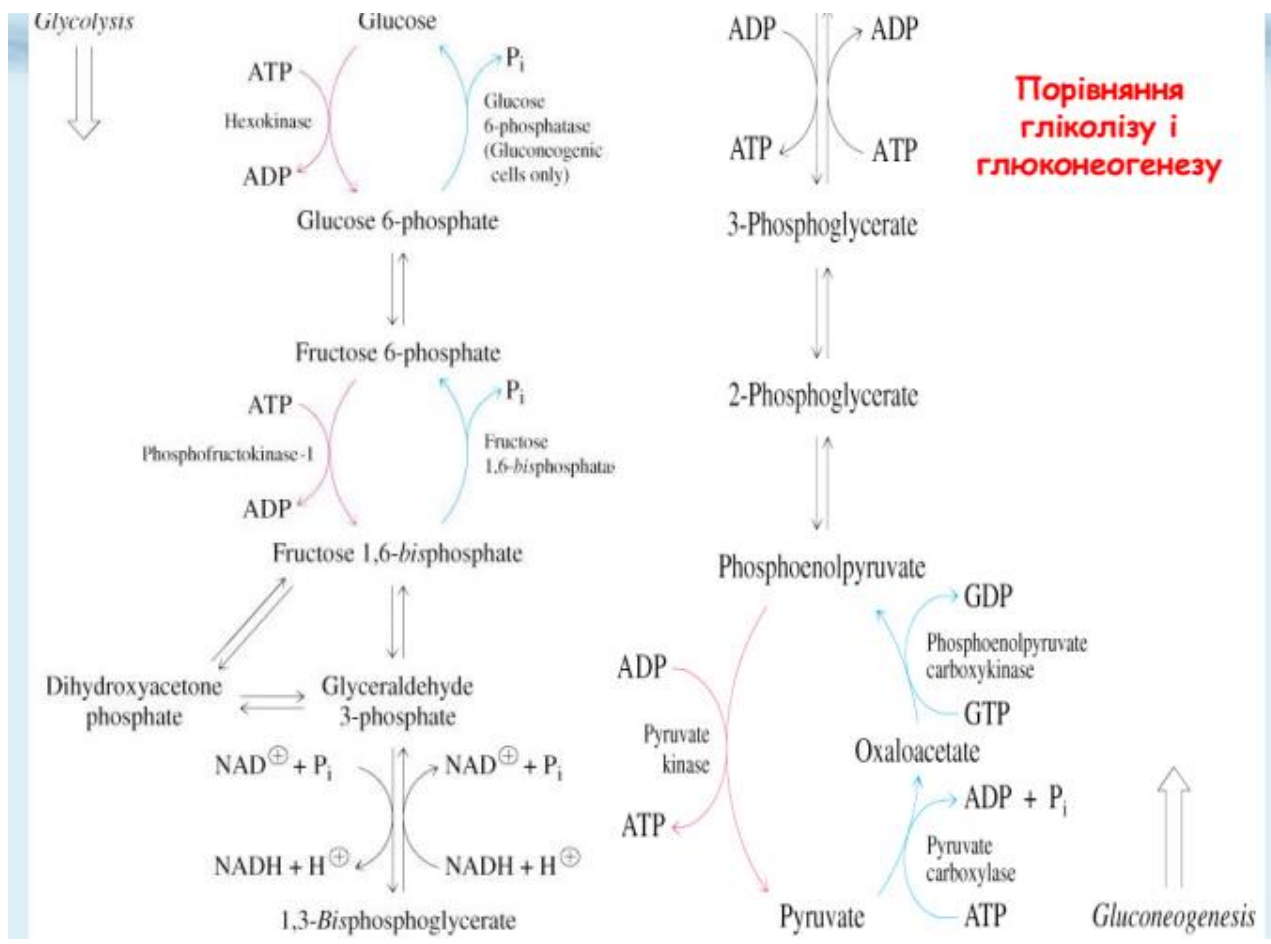
- **Печінка і нирки** – основні органи синтезу глюкози
- Основні попередники: **лактат, піруват, гліцерол** і деякі **амінокислоти**
- При голодуванні глюконеогенез постачає майже всю глюкозу для організму
- **Глюконеогенез – універсальний шлях.** Відбувається в тварин, мікроорганізмах, рослинах і грибах.

Глюконеогенез не є зворотнім гліколізом

В гліколізі глюкоза перетворюється в піруват; в глюконеогенезі піруват перетворюється у глюкозу.

Проте, глюконеогенез не є зворотнім гліколізом.

Є три незворотні реакції в гліколізі – гексокіназна, фосфоглюкокіназна, і піруваткіназна.



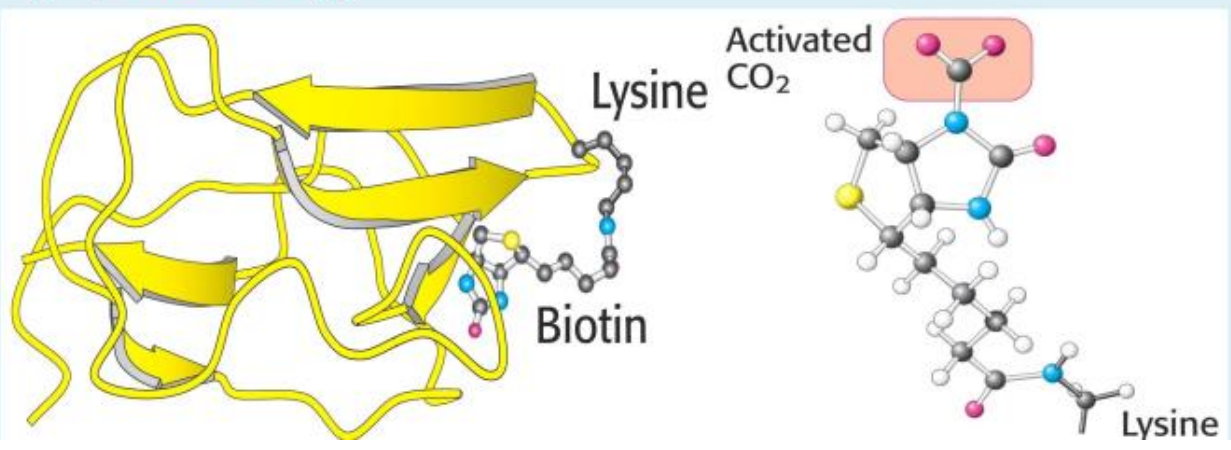
Вурасс I: Піруват → Фосфоенолпіруват

Перший крок у глюконеогенезі є карбоксилування пірувату до оксалоацетату.

Фермент піруваткарбоксилаза - присутній тільки в мітохондріях.

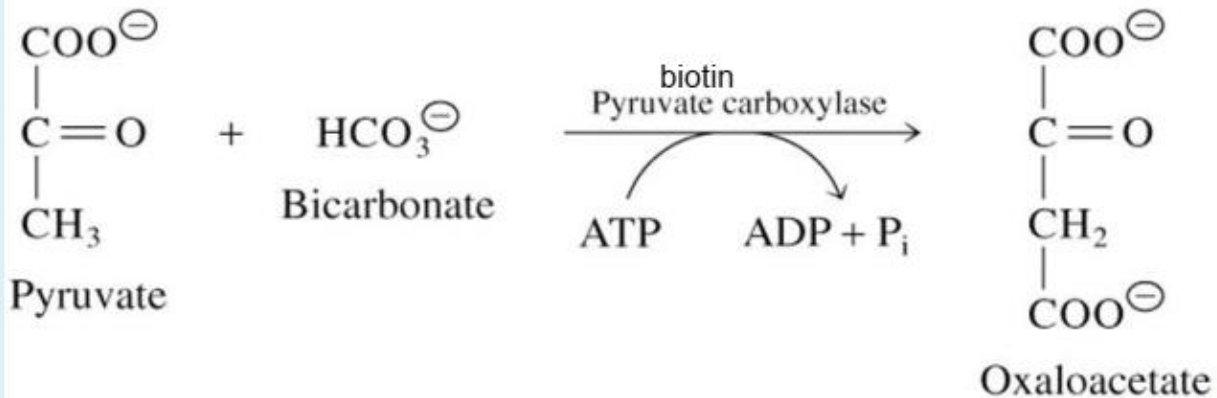
Піруват транспортується в мітохондрії з цитоплазми.

Необхідний кофактор піруваткарбоксилази - біотин (переносник CO₂).



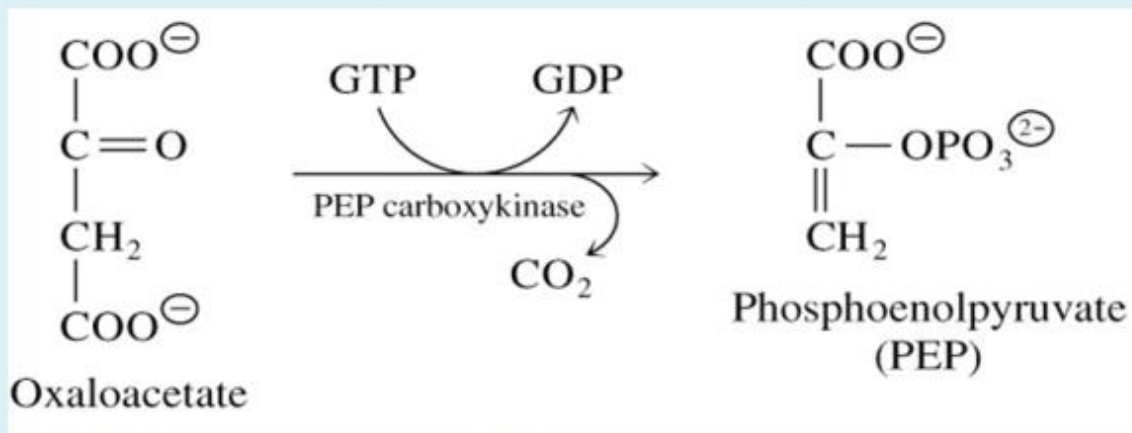
Піруваткарбоксилаза аллостерично активується ацетил CoA. Нагромадження ацетил КоА при окисленні жирних кислот сигналізує про надлишок енергії і спрямовує піруват до оксалоацетату, започатковуючи глюконеогенез.

Піруваткарбоксилазна реакція



Ця реакція відбувається в матриксі мітохондрій.

Фосфоенолпіруват карбоксикізна реакція



Відбувається в цитозолі.

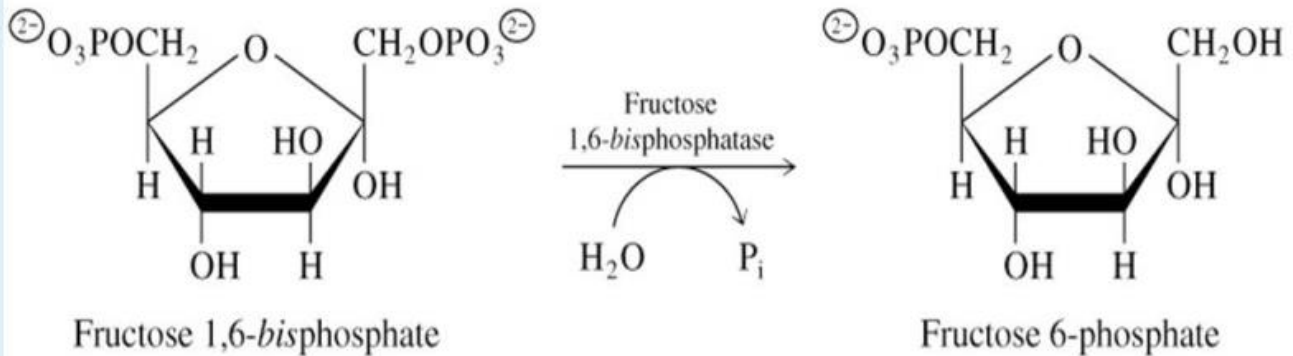
ГТФ віддає фосфатну групу.

Оксалоацетат одночасно декарбосилується і фосфорилується *фосфоенолпіруват карбоксикіною*.

Одна молекула АТФ і одна молекула ГТФ витрачаються щоб "підняти" піруват до фосфоенолпірувату.

Вурасс II: Фруктозо-1,6-дифосфат → фруктозо-6-фосфат

- Незворотня реакція
- Фермент **фруктозо-1,6-дифосфатаза**



Вурасс III: Глюкозо-6-фосфат → глюкоза

У більшості тканин глюконеогенез закінчується з утворенням глюкозо-6-фосфату.

Глюкозо-6-фосфат, на відміну від глюкози, **не може дифундувати з клітини**.

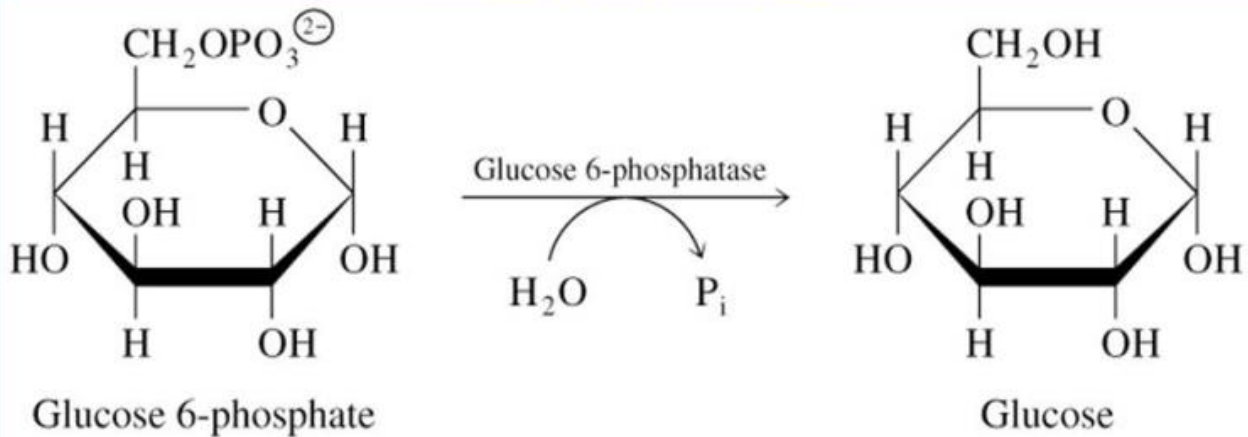
Утворення вільної глюкози регулюється двома шляхами:

- фермент, що перетворює глюкозо-6-фосфат до глюкози є регуляторним;
- фермент присутній тільки в тканинах чий метаболічний обов'язок є підтримувати гомеостаз глюкози в крові — печінці і менше в нирках, підшлунковій залозі, тонкому кишечнику.

Остання реакція не відбувається в цитозолі.

Г-6-Ф транспортується в **ендоплазматичну сітку**, де гідролізується **глюкозо-6-фосфатазою**, яка зв'язана з мембраною ЕС.

Глюкозо-6-фосфатазна реакція



Регуляція глюконеогенезу

Глюконеогенез і гліколіз **регулюються реципрочно** - в клітині якщо один шлях неактивний, інший активується.

Швидкість гліколізу визначається **концентрацією глюкози**.

Швидкість глюконеогенезу визначається **концентрацією попередників глюкози**.

Регуляція глюконеогенезу гормонами

Гормони впливають на експресію генів змінюючи швидкість транскрипції.

Інсулін (підвищується після їди) стимулює експресію **фосфофруктокінази** і **піруваткінази**.

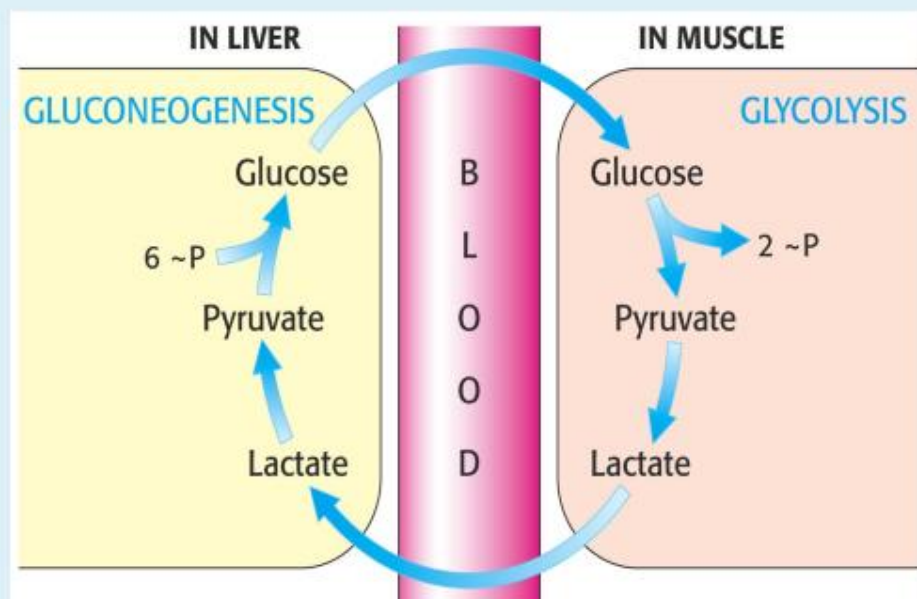
Глюкагон (підвищується при голодуванні) інгібує експресію цих ферментів і стимулює продукцію **фосфоенолпіруваткарбоксикінази** і **фруктозо-1,6-дифосфатази**.

Цикл Корі

Печінкова лактатдегідрогеназа перетворює лактат до пірувату (субстрат для глюконеогенезу)

Глюкоза, утворена в печінці, транспортується до периферійних тканин з кров'ю

Скорочення скелетних м'язів постачає лактат до печінки, яка використовує його щоб синтезувати глюкозу - **цикл Корі**.



Глікогенози

Глікогенози - захворювання, обумовлені спадковими дефектами ферментів, які беруть участь в синтезі або розщепленні глікогену, а також в транспорті глюкози і її похідних. В результаті відбувається накопичення глікогену в різних тканинах, переважно в печінці і м'язах

Класифікація глікогенозів

- Глікогеноз 0 типу (нестача глікогенсинтетази)
- Глікогеноз I типу (хвороба Гірке)
- Глікогеноз II типу (хвороба Помпе)
- Глікогеноз III типу (хвороба Форбса)
- Глікогеноз IV типу (хвороба Андерсена)
- Глікогеноз V типу (хвороба Мак-Ардля)
- Глікогеноз VI типу (хвороба Герса)
- Глікогеноз VII типу (хвороба Таруї)
- Глікогеноз IXa типу (нестача кінази фосфорилази)
- Глікогеноз IXb типу (дефект α -субодиниці кіназы фосфорилази)
- Глікогеноз XI типу (синдром Фанконі-Бікеля)

Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Біосинтез глікогену: ферментативні реакції, фізіологічне значення. Регуляція активності глікогенсинтази.
2. Роль адреналіну, глюкагону та інсуліну в гормональній регуляції обміну глікогену в м'язах та печінці.
3. Генетичні порушення метаболізму глікогену (глікогенози, аглікогенози).
4. Глюконеогенез: субстрати, ферменти та фізіологічне значення процесу.
5. Глюкозо-лактатний (цикл Корі) та глюкозо-аланіновий цикли.
6. Глюкоза крові (глюкоземія): нормоглікемія, гіпо- та гіперглікемії, глюкозурія. Цукровий діабет – патологія обміну глюкози.
7. Гормональна регуляція концентрації та обміну глюкози крові.
8. Пентозофосфатний шлях окислення глюкози: схема процесу та біологічне значення.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 5

Тема: Метаболізм ліпідів. Катаболізм триацилгліцеролів: окислення жирних кислот та гліцерину; кетогенез.

Актуальність теми: Ліпіди відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності. Це основні компоненти біомембран, які впливають на їх проникність, беруть участь у передаванні нервового імпульсу, створенні міжклітинних контактів, формують енергетичний резерв організму, створюють водозахисні та термоізоляційні покриття у тварин та рослин, захищають органи та тканини від механічного впливу.

Мета: вивчення загальних закономірностей обміну ліпідів та використання їх в якості енергії в організмі людини.

Основні поняття:

1. Моноацил гліцероли.
2. Триацил гліцероли.
3. Карнітин.
4. Кетонові тіла.

План і організаційна структура лекції:

1. Біологічна роль ліпідів.
2. Окиснення триацилгліцеролів.
3. Окиснення ВЖК. Біологічна роль.
4. Окиснення гліцеролу.
5. Енергетичний баланс окиснення ВЖК та гліцеролу.
6. Обмін ацетооцтової кислоти.
7. Утворення кетонових тіл, їх біологічна роль.

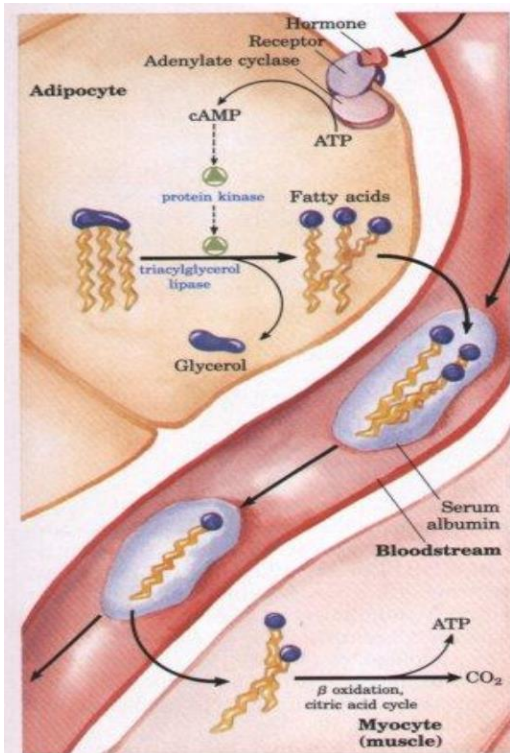
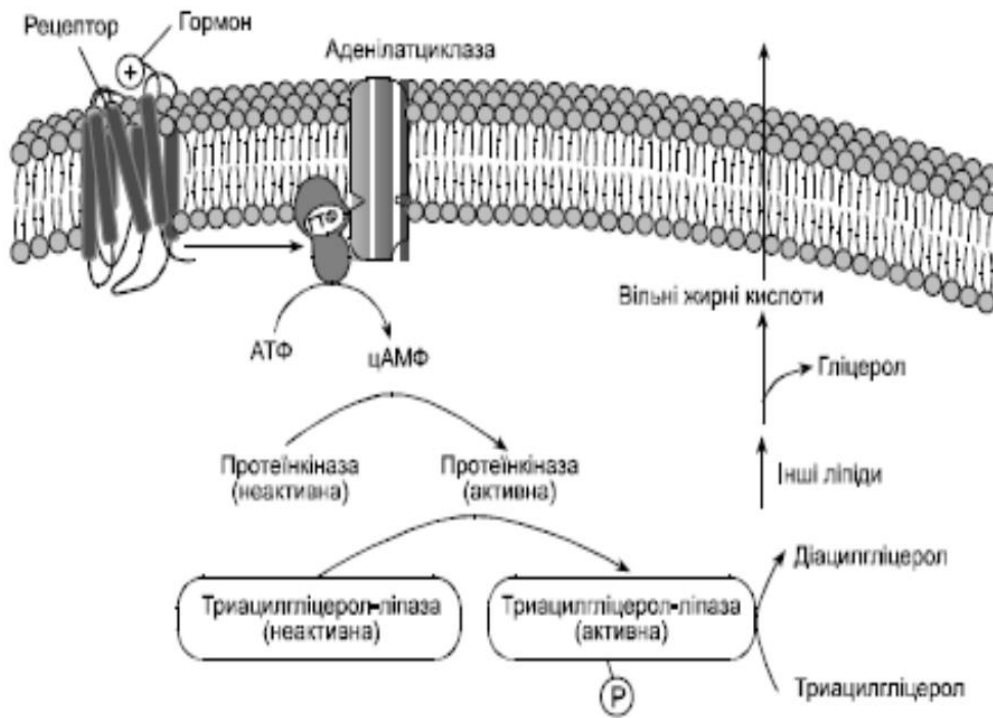
★ **Ліпіди** являють собою велику групу речовин, що істотно розрізняються за своєю хімічною структурою і функціями. Тому важко дати єдине визначення, яке підійшло б для всіх сполук, що відносяться до цього класу.

Можна сказати, що ліпіди - це група речовин, яка характеризується такими ознаками, як: не розчинність у воді; розчинність у неполярних розчинниках, таких, як ефір, хлороформ або бензол; містять у своїй структурі вищі алкільні радикали; широко розповсюджені в живих організмах

Варіанти подальшого метаболізму ліпідів

- Бета-окиснення
- Ресинтез та депонування
- Утворення біологічно активних молекул

Розпад ацилгліцеролів у клітинах

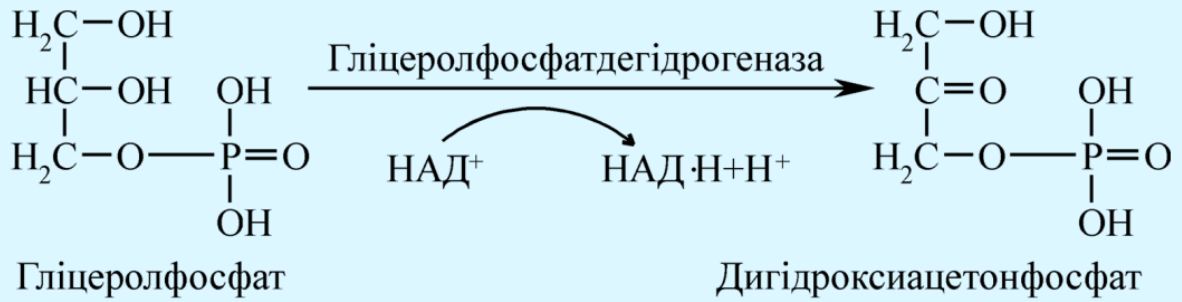
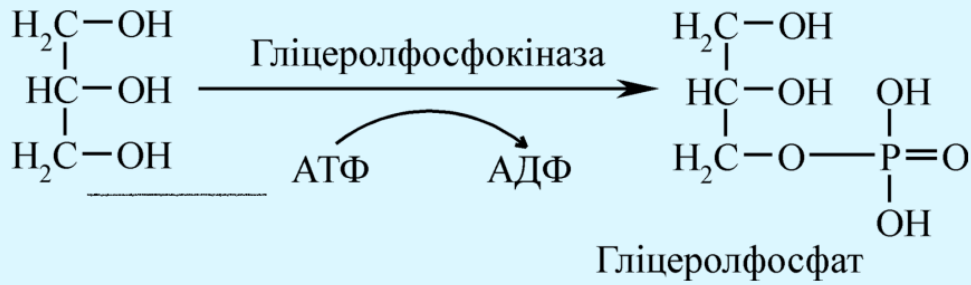


Вивільнення енергії з триацилгліцеролу

Мобілізація триацилгліцеринів, що зберігаються в жировій тканині. Низький рівень глюкози в крові викликає мобілізацію триацилгліцеринів завдяки дії адреналіну та глюкагону на аденілатциклазу адипоцитів.

Окиснення гліцерину

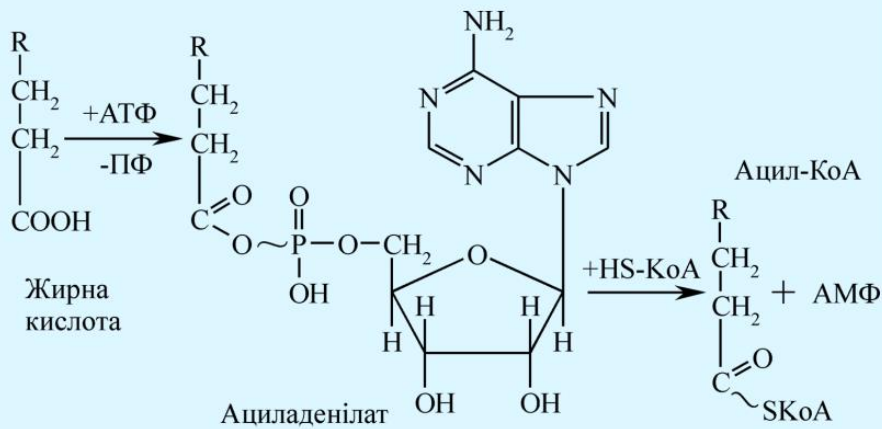
Відбувається за **гліколітичним** шляхом



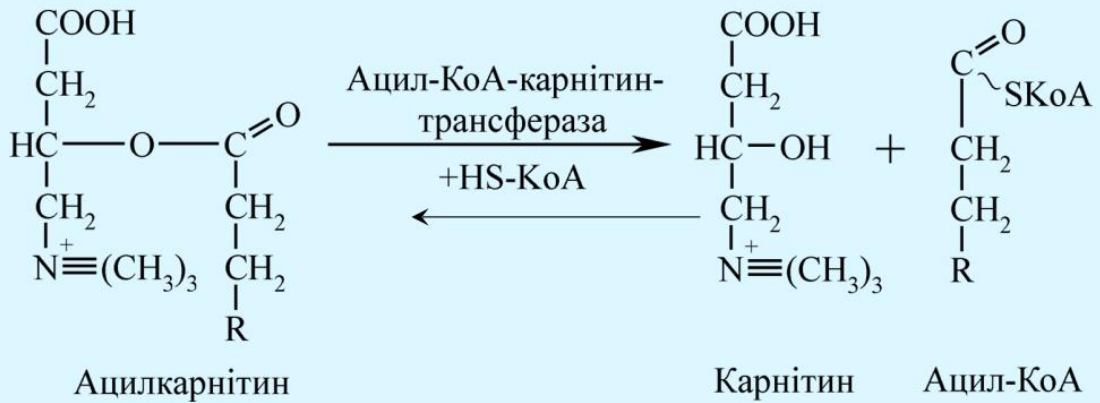
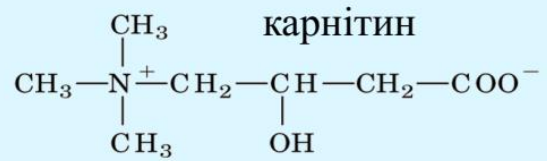
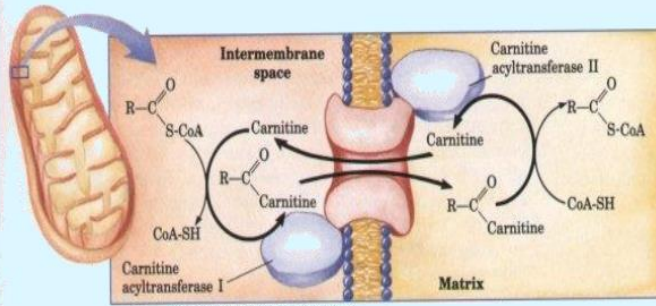
Енергетична цінність – **22 АТФ**

Окиснення жирних кислот

1. Активація жирних кислот

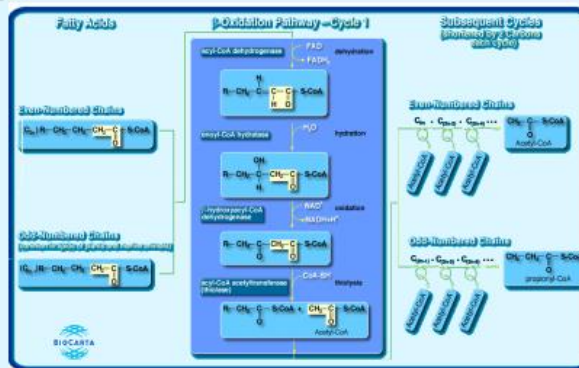
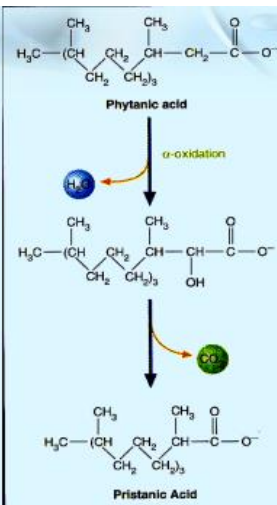


2. Транспорт до мітохондрій

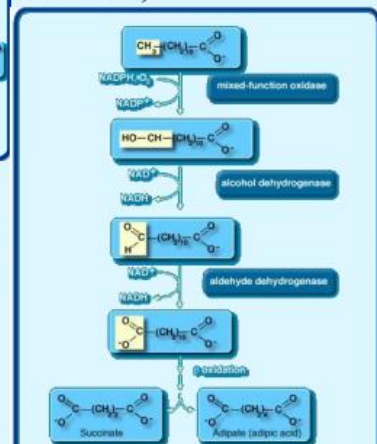


3. Окиснення

α-окиснення (використовується для розгалужених жирних кислот рослинного походження);

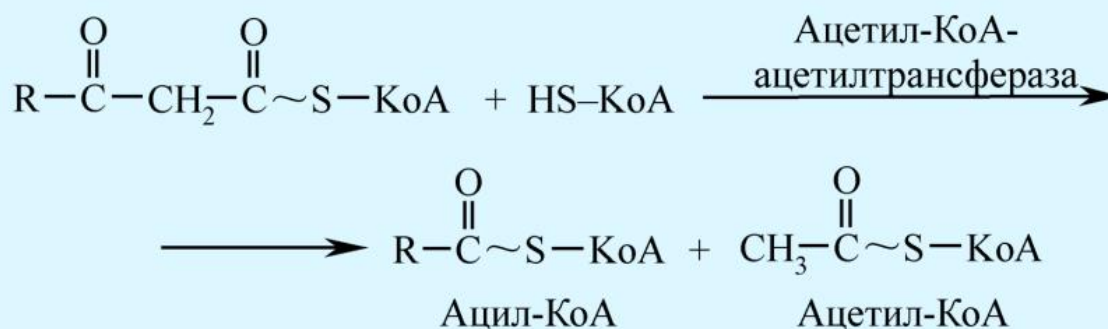
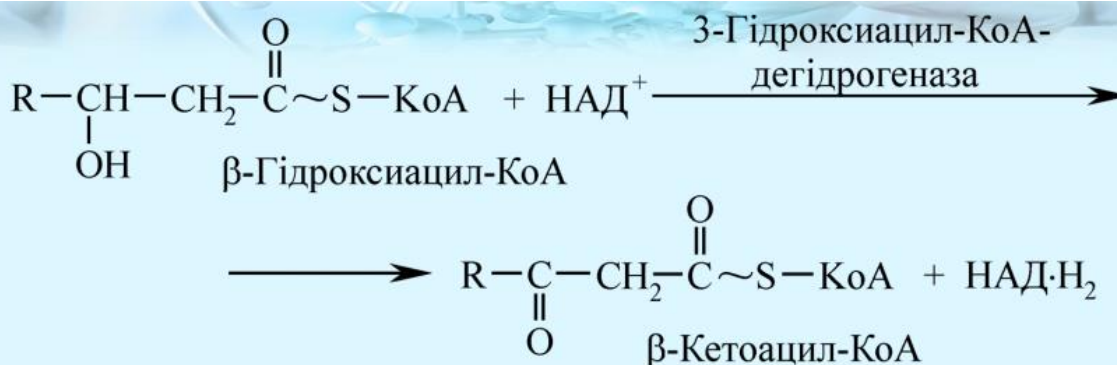
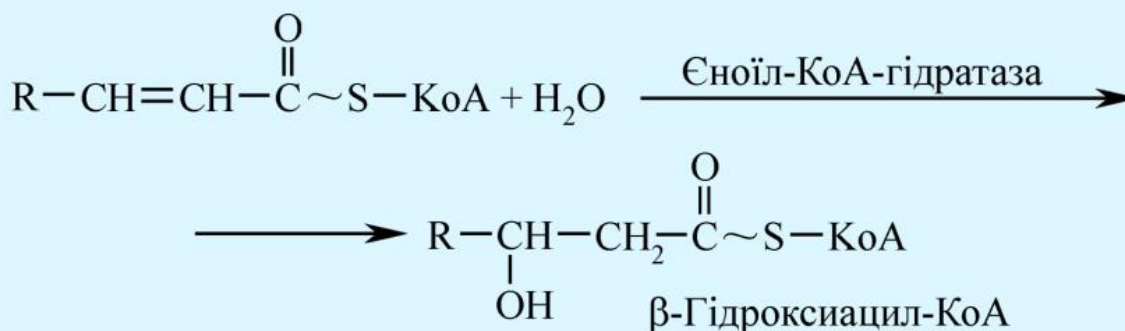
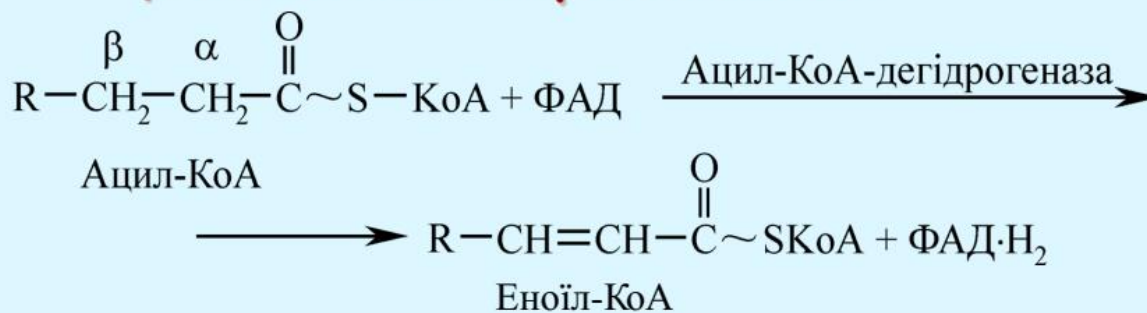


β-окиснення (використовується для більшості тваринних жирних кислот)



ω-окиснення (використовується для деяких коротколанцюгових жирних кислот)

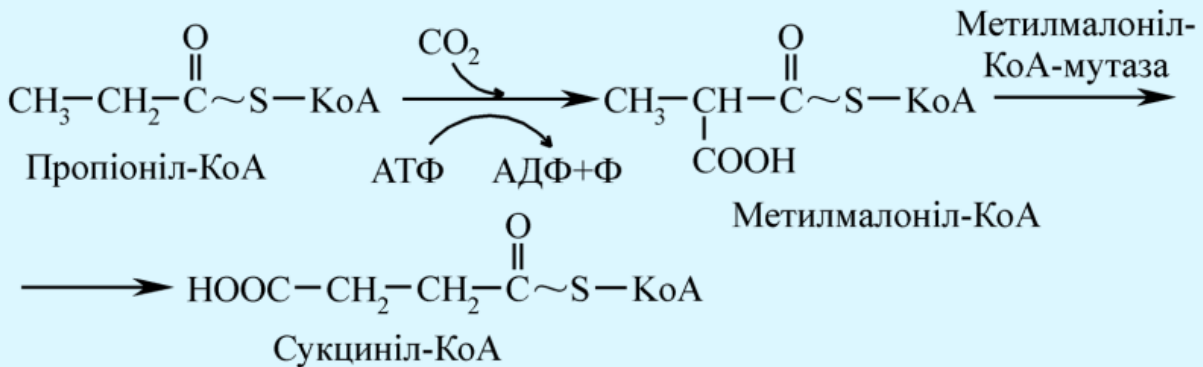
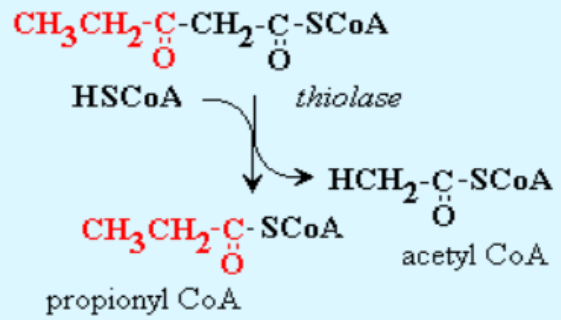
β-окиснення жирних кислот



(коротший на 2 атоми С)

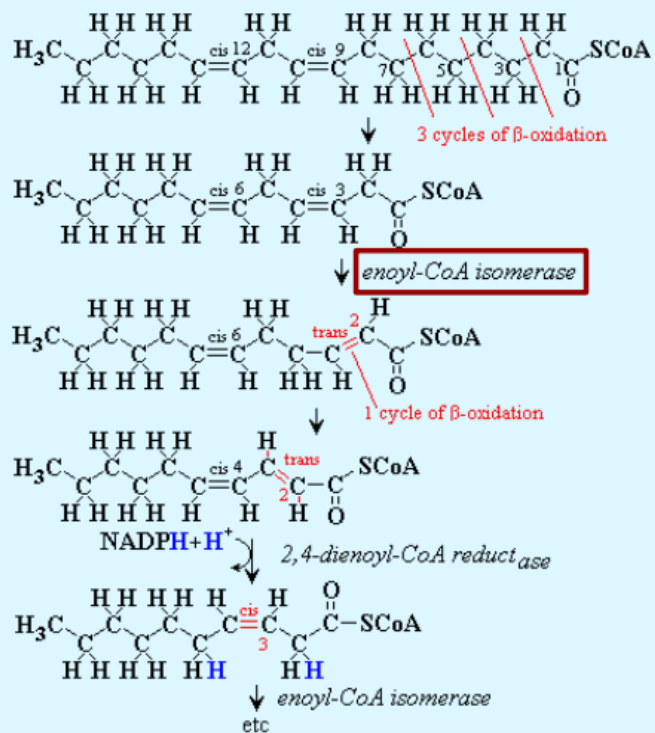
Окиснення жирних кислот з непарною кількістю атомів C

На останній стадії β-окиснення, окрім ацетил КоА, утворюється **пропіоніл КоА**, який також залучається до ЦТК у вигляді **сукциніл КоА**:



Окиснення ненасичених жирних кислот

Оскільки природні ненасичені жирні кислоти мають **цис-**положення подвійного зв'язку, а в β-окисненні беруть участь **транс-ізомери**, необхідна реакція **ізомеризації**

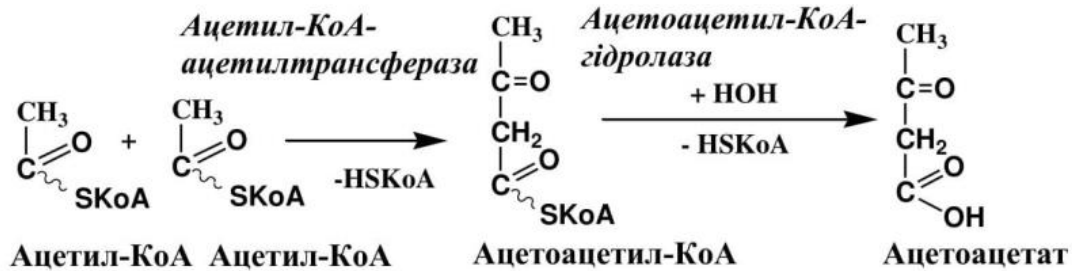


Обмін ацетооцтової кислоти. ацетонові тіла.

I шлях – з ацетоацетил-КоА і ацетил-КоА.

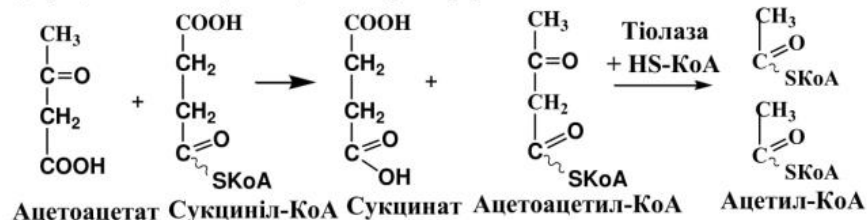


II шлях – конденсація двох молекул ацетил-КоА.

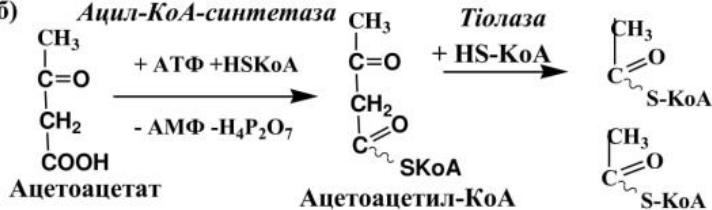


Ацетооцтова кислота піддається в організмі:

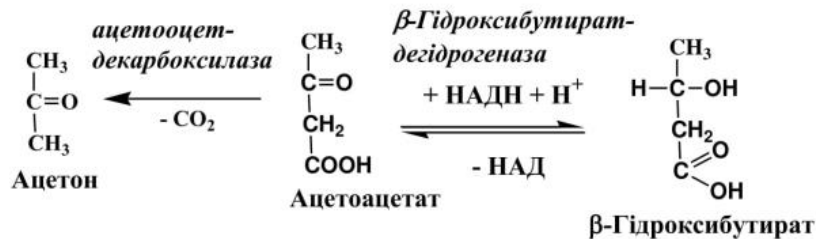
а) сукциніл-КоА-ацетоацетат-трансфераза.



б) Ацил-КоА-синтетаза



2. Перетворення ацетоацетату в β-гідроксибутират та в ацетон



Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Катаболізм триацилгліцеролів в адипоцитах жирової тканини: послідовність реакцій, механізми регуляції активності тригліцеридліпази.
2. Нейрогуморальна регуляція ліполізу за участю адреналіну, норадреналіну, глюкагону та інсуліну).
3. Реакції окислення жирних кислот (β -окислення); роль карнітину в транспорті жирних кислот в мітохондрії.
4. Енергетична вартість β -окислення жирних кислот в клітинах.
5. Окислення гліцеролу: ферментативні реакції, біоенергетика.
6. Кетонові тіла. Реакції біосинтезу та утилізації кетонових тіл, фізіологічне значення.
7. Порушення обміну кетонових тіл за умов патології (цукровий діабет, голодування).

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 6

Тема: Метаболізм ліпідів. Ліпогенез. Обмін холестерину. Регуляція та патологія ліпідного обміну: ожиріння, атеросклероз.

Актуальність теми: Засвоєння знань з зазначеної теми, безумовно, є складовою частиною формування наукового світогляду майбутнього лікаря і передумовою для розробки методів та засобів фармакологічної корекції порушень ліпідного обміну, в тому числі ожиріння, атеросклерозу.

Мета: вивчення основних механізмів порушення вуглеводного обміну, які є причиною цілого ряду захворювань: таких як ожиріння, атеросклероз та інших.

Основні поняття:

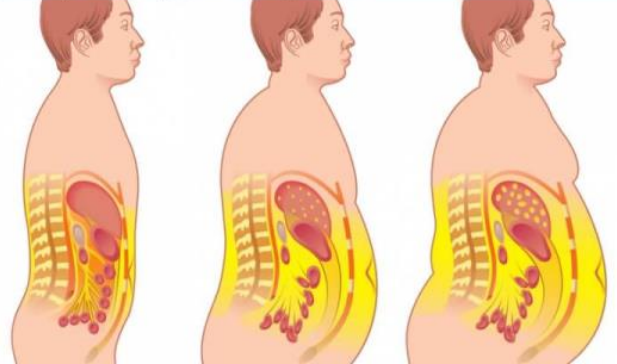
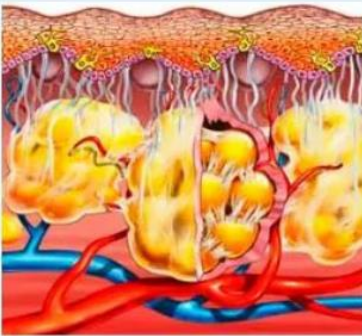
1. Сфінголіпідози.
2. Ліпопротеїни.
3. Ожиріння.
4. Атеросклероз.
5. Жовчно-кам'яна хвороба.

План і організаційна структура лекції:

1. Біосинтез ВЖК. Послідовність реакцій та характеристика ферментів.
2. Біосинтез гліцеролу.
3. Біосинтез триацилгліцеролів.
4. Утворення складних ліпідів
5. Біосинтез та біотрансформація холестеролу.
6. Порушення ліпідного обміну.

Синтез ліпідів

Біосинтез жирних кислот і жирів в організмі людини є досить активним метаболічним процесом. Значною мірою це зумовлено тим, що жири можуть запасатися у великих кількостях. Так, в організмі людини масою 70 кг міститься близько 12 кг жирів. Жирні кислоти входять також до складу фосфоліпідів і гліколіпідів. Ці речовини в організмі не запасуються, але як структурні компоненти мембран постійно оновлюються. Таким чином, в організмі інтенсивно синтезуються вищі жирні кислоти. Найбільш інтенсивно цей процес перебігає у печінці й жировій тканині.



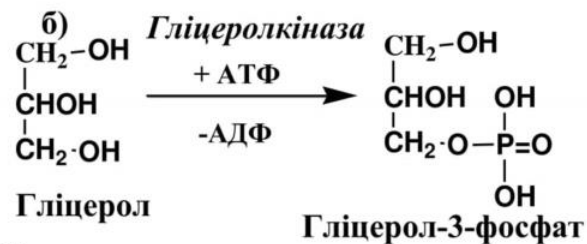
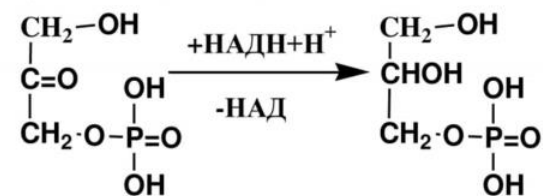
Біосинтез триацилгліцеролів, фосфоліпідів

Біосинтез триацилгліцеролів складається із трьох взаємозалежних процесів:

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

Утворення гліцерол-3-фосфату.

а) *гліцерофосфатдегідрогеназа*

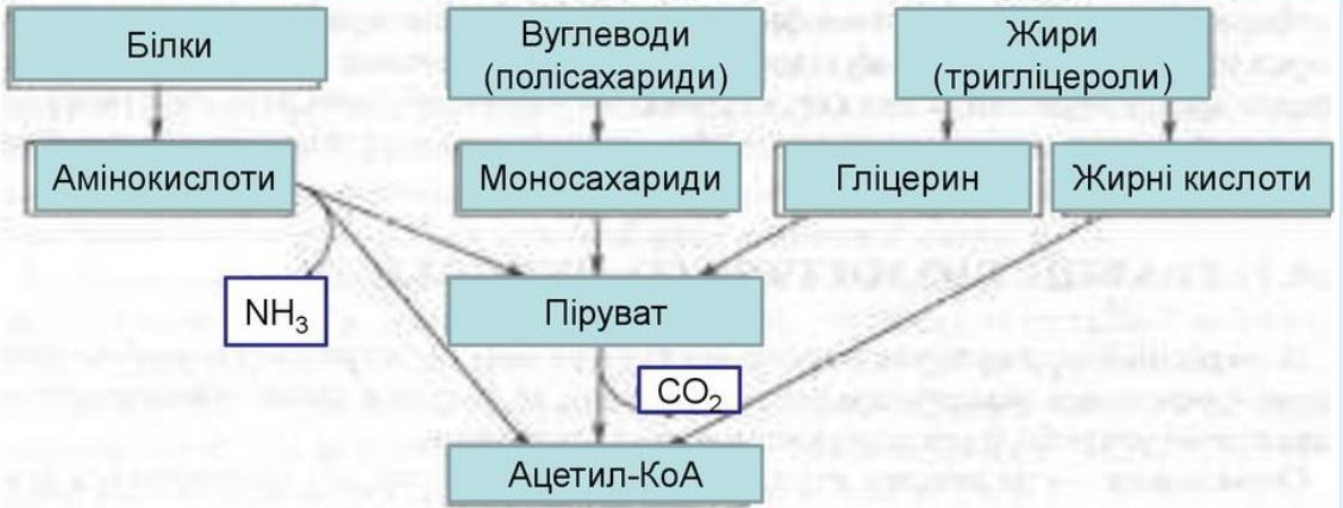


Синтез жирних кислот

Окиснення жирних кислот відбувається в мітохондріях, а синтез - в цитоплазмі.

Вихідна речовина для синтезу жирних кислот – **Ацетил-КоА**

Джерелами **Ацетил-КоА** є:

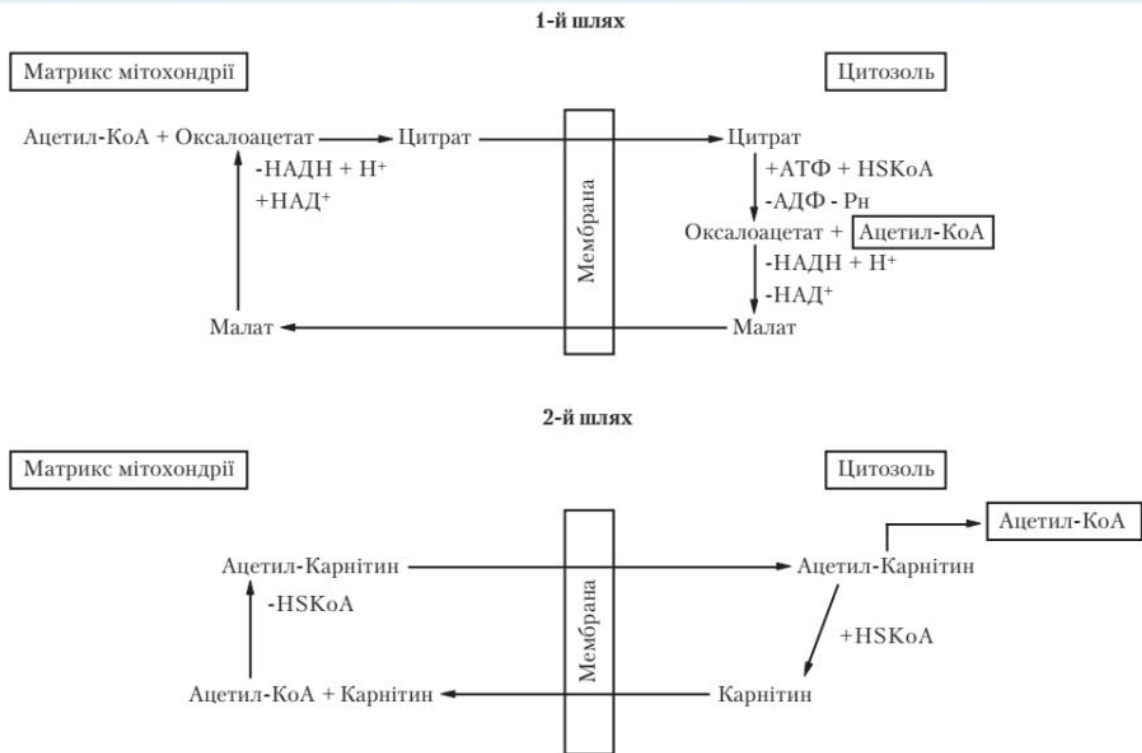


Утворення активної форми жирної кислоти - ацил-КоА

Біосинтез активної форми жирної кислоти - **Ацил-КоА** перебігає в кілька етапів:

- I. *Транспорт ацетилу з мітохондрій у цитоплазму клітини.*
- II. *Карбоксилювання ацетил-КоА до малонілКоА.*
- III. *Синтез вуглеводного ланцюга ацил-КоА*

I. Транспорт ацетилу з мітохондрій у цитоплазму клітини.

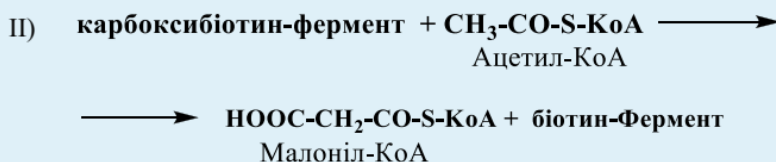


II. Карбоксилювання ацетил-КоА до малонілКоА.

Першою реакцією біосинтезу жирних кислот є карбоксилювання ацетил-КоА, для чого потрібні бікарбонат, АТФ, іони марганцю. Каталізує цю реакцію фермент ацетил-КоА-карбоксилаза. Фермент містить в якості протетичної групи біотин. Авидин-інгібітор біотину пригнічує цю реакцію, як і синтез жирних кислот в цілому.

Встановлено, що *ацетил-КоА-карбоксилаза* складається із змінного числа однакових субодиниць, кожна з яких містить біотин, біотинкарбоксилазу, карбоксибіотинпереносний білок, транскарбоксилазу, а також регуляторний аллостеричний центр, тобто є поліферментним комплексом.

Реакція протікає в два етапи: I-карбоксилювання біотину за участю АТФ і II-перенесення карбоксильної групи на ацетил-КоА, в результаті чого утворюється малоніл-КоА:

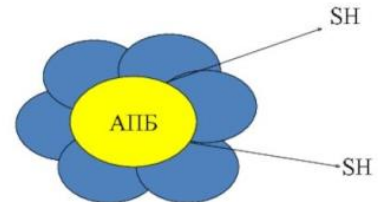


III. Синтез вуглеводневого ланцюга ацил-КоА

Синтез здійснює поліферментний комплекс - **синтетаза жирних кислот**

Синтаза ЖК - поліферментний комплекс, що складається із АПБ і шести ферментів:

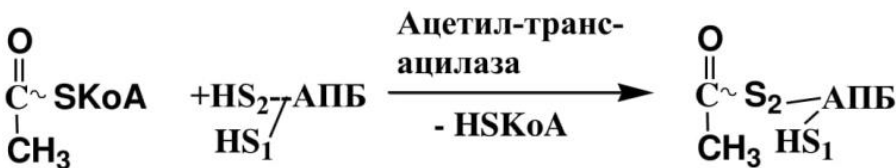
1. ацетилтрансацилаза
2. малонілтрансацилаза
3. β-кетоацил-АПБ-синтетаза (в його складі HS-група цистеїна)
4. β-кетоацил-АПБ-редуктаза
5. β-гідроксиацил-АПБ-дегідратаза
6. еноіл-АПБ-редуктаза



АПБ- складний білок містить 4-фосфопантотеїн, що має HS-групу.

АПБ - «оборотний маніпулятор», переміщує проміжні метаболіти від одного фермента до іншого.

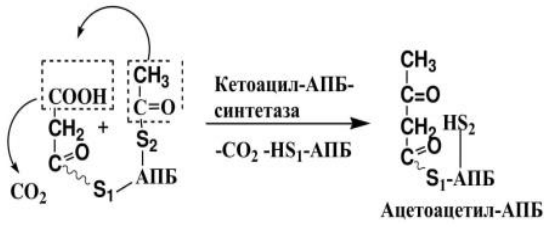
Перенесення ацетила від ацетил-КоА на (HS) групу цистеїна



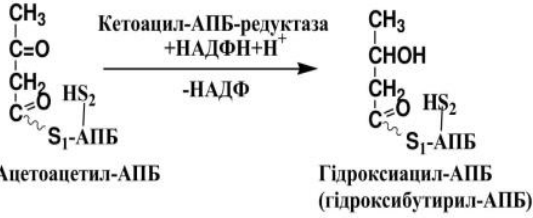
III. Перенесення малоніла на HS-АПБ з утворенням малоніл-АПБ.



Утворення ацетоацетил-АПБ (або β-кетואцил-АПБ).



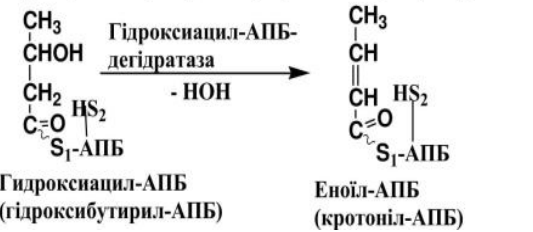
Відновлення ацетоацетил-АПБ.



Ацетоацетил-АПБ

Гідроксиацил-АПБ (гідроксибутирил-АПБ)

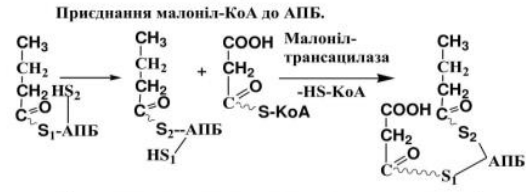
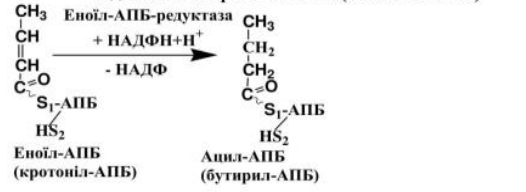
Дегідратація β-гідроксибутирил-АПБ (або β-гідроксиацил-АПБ).



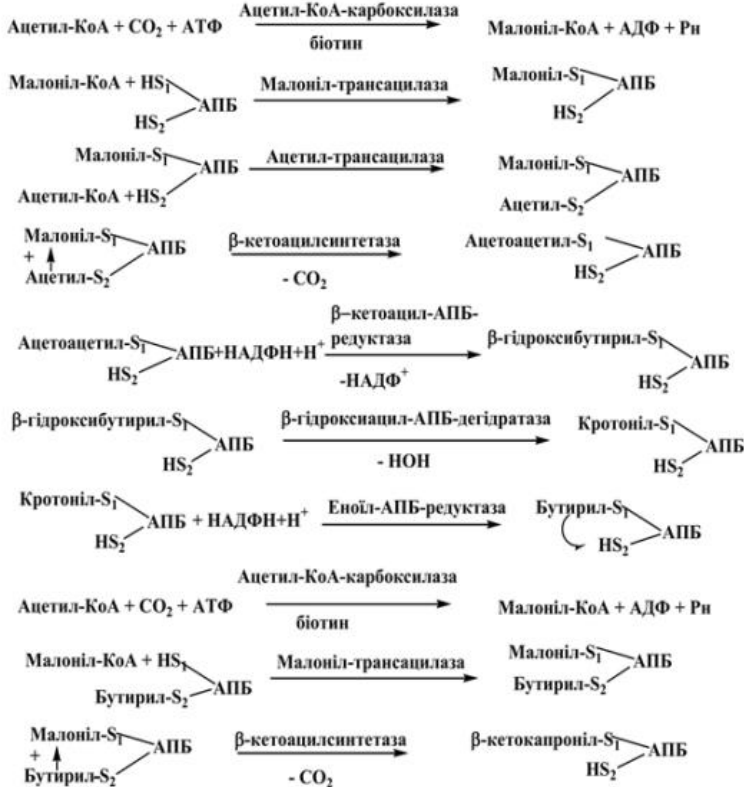
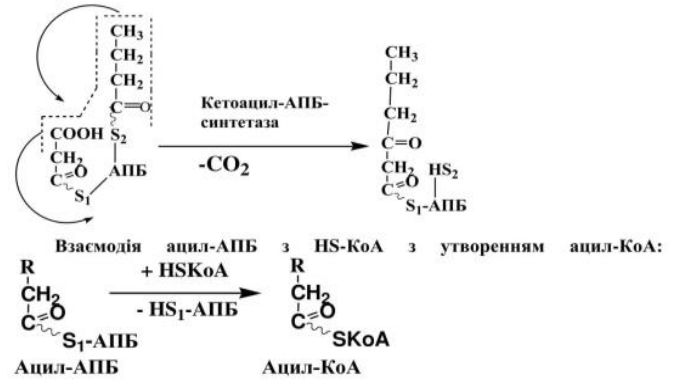
Гідроксиацил-АПБ (гідроксибутирил-АПБ)

Еноіл-АПБ (кротоніл-АПБ)

Відновлення кротоніл-АПБ (або еноіл-АПБ)



Нарощування вуглецевого ланцюга вищої жирної кислоти. Перенесення ацила на малоніл-АПБ з подовженням ланцюга на C₂ і повторенням етапів IV – VII.



СУМАРНЕ РІВНЯННЯ РЕАКЦІЙ СИНТЕЗА ВЖК

$$n \text{ Ацетил-КоА} + (n-1)(\text{АТФ} + \text{CO}_2) + 2(n-1)\text{НАДФН} + \text{H}^+ = \text{C}_{2n}\text{-жирна кислота}$$

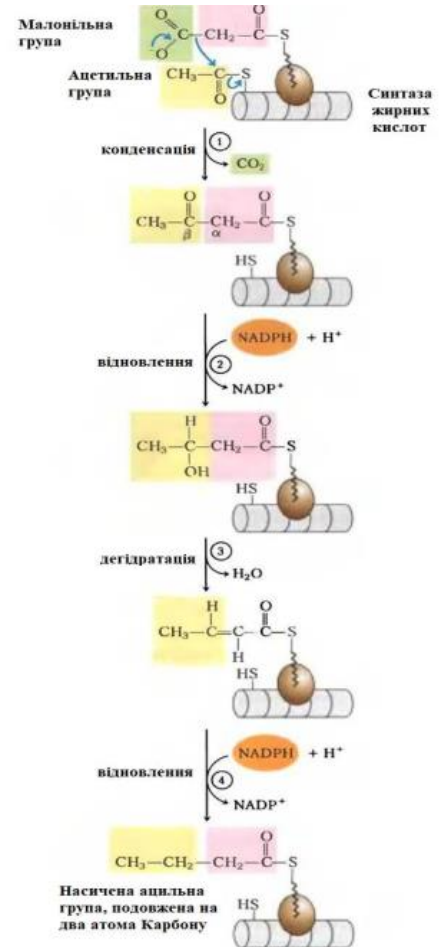
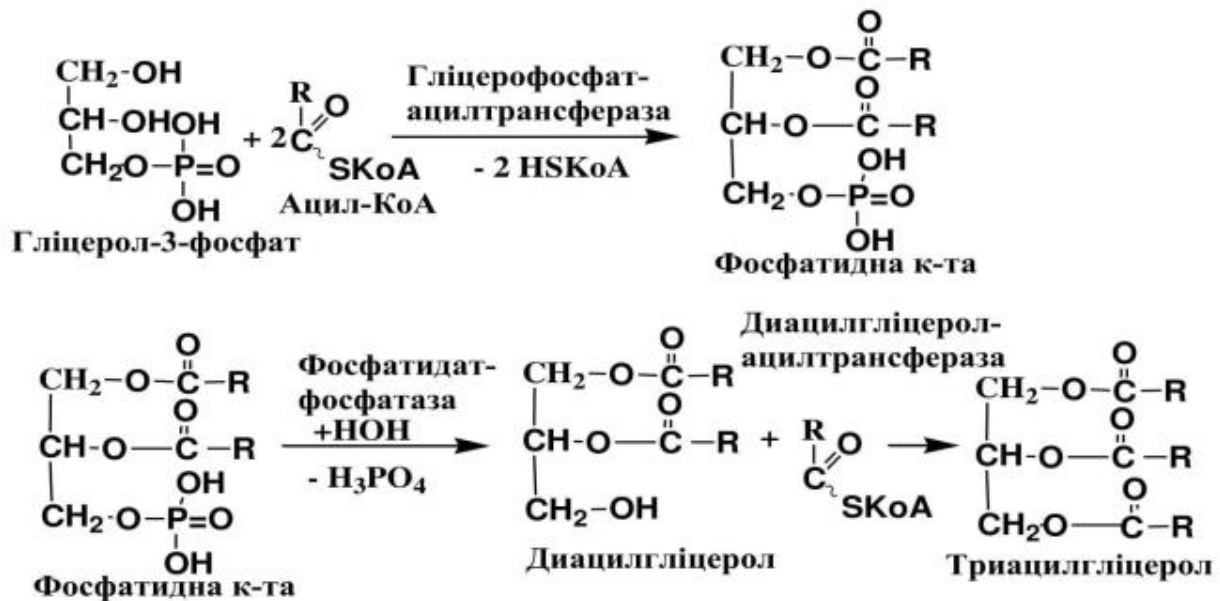


Схема синтезу ненасичених жирних кислот



Біосинтез триацилгліцеролів.

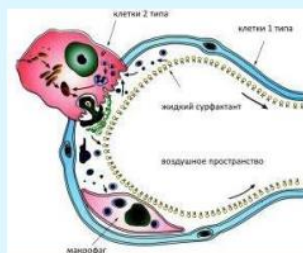


Обмін складних ліпідів

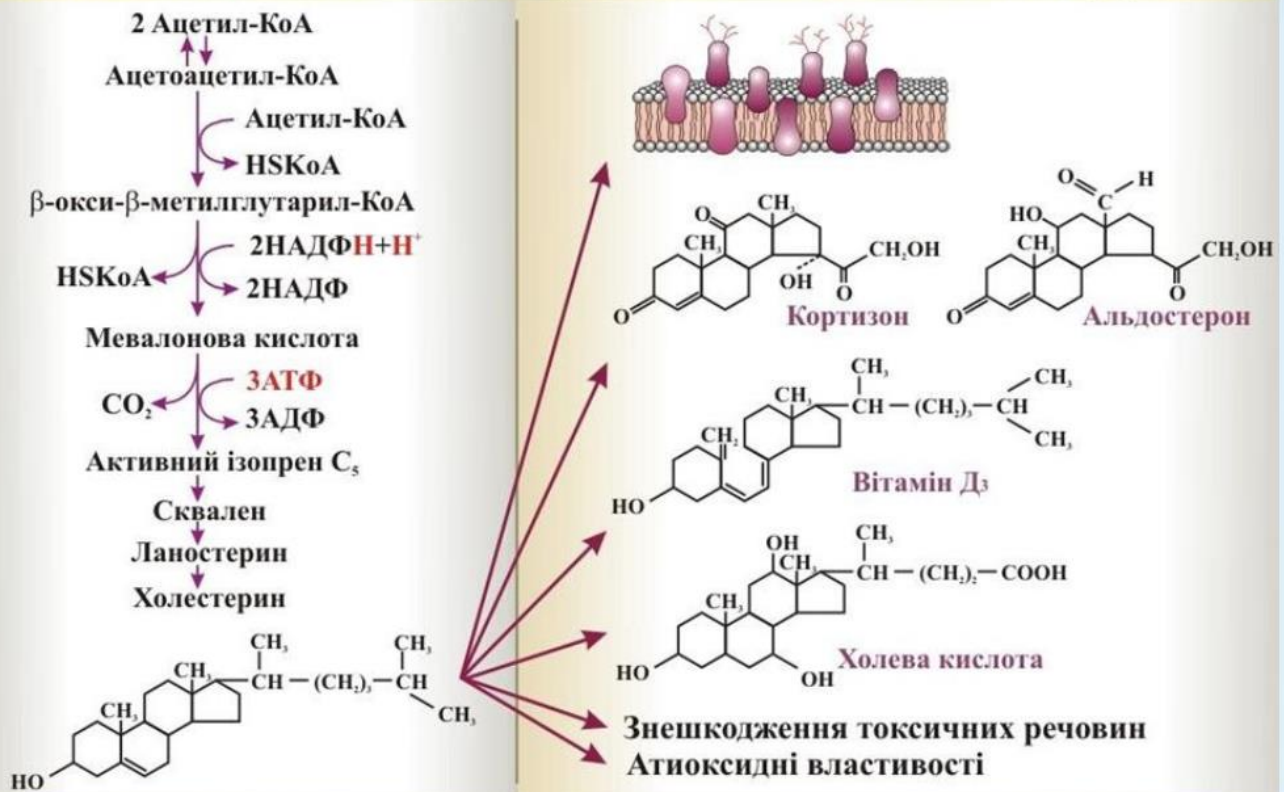
Складні ліпіди – це ліпіди до складу яких окрім спирту (гліцеролу, сфінгозину) та ВЖК входять інші сполуки: фосфат, монози, холін, коламін, інозитол та інш.

Класи складних ліпідів:

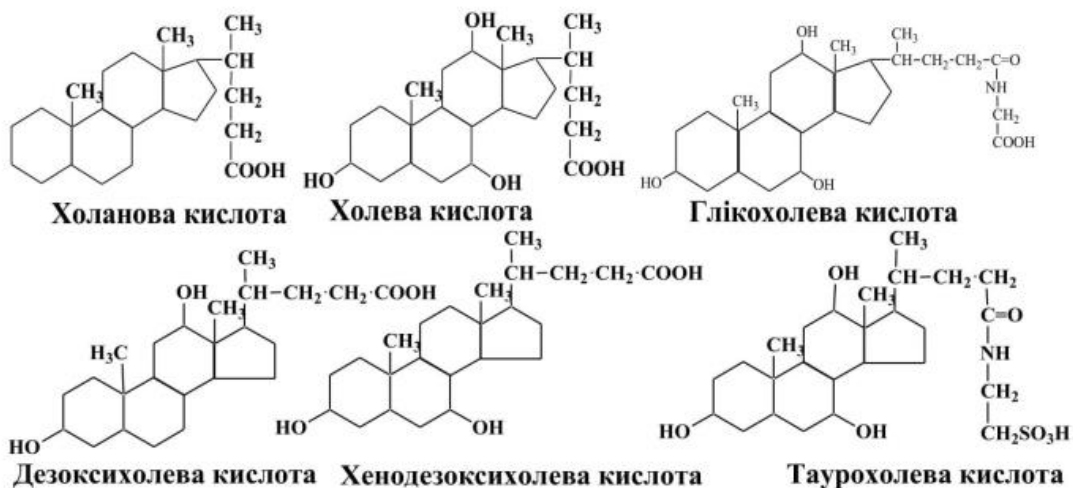
- Фосфоліпіди (гліцерофосфоліпіди, сфінгофосфоліпіди)
- Гліколіпіди (глікозилгліцероли, глікосфінголіпіди)
- **Складні ліпіди виконують наступні функції:**
- структурну функцію як компоненти клітинної мембрани
- діелектрики як складові мієліну аксонів
- гліколіпіди фіксують рецептор на мембрані клітин, приймають участь у міжклітинній взаємодії, є детермінантами груп крові (система АВО)
- входять до складу сурфактанту легень (дипальметоїлфосфатидилхолін). Дефіцит сурфактанту – розвиток респіраторного дистрес-синдрому у передчасно новонароджених.
- приймають участь у транспорті ліпідів формуючі ліпопротеїни всіх класів
- джерело незмінних ВЖК для синтезу ейкозаноїдів
- фосфатидінозитол є джерелом синтезу вторинних месенджерів гормонів - DAG та інозитол-3-фосфат
- всі глікосфінголіпіди володіють властивостями орґано- та тканинспецифічних гаптенів, що приймають участь у імунологічному контролі росту клітин.



Біосинтез холестерину та його біологічні функції



Біотрансформація холестеролу – гідроксилювання циклопентанпергідрофенантрону та модифікація бічного ланцюга у ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів та у мітохондріях клітин кори наднирників, статевих залоз за участю цитохрому Р-450, відновленого НАДФ, кисню та вітаміну С. Утворюються вітаміни групи Д, стероїдні гормони (кортикостероїди та статеві), жовчні кислоти. Основна роль жовчних кислот - це емульгування жирів, активація ліпази, транспорт продуктів гідролізу ліпідів через слизову оболонку кишечника.



ЛІПДОЗИ

(грец. *lipos* – жир, *os* – патологічний процес)

- Типова форма патології ліпідного обміну
- Характеризується розладом метаболізму ліпідів:
 - в клітинах (**паренхіматозні ліпідози**);
 - в жировій клітковині (**ожиріння, виснаження, ліподістрофії**);
 - у крові (**дисліпідемії**);
 - у стінках артерій (**атеросклероз, артеріосклероз**).

Захворювання	Дефіцит ферменту	Ліпід, який накопичується	Клініка
Хвороба Гоше	β -глюкоцереб्रोзидаза	глюкоцереброзид	Гепатоспленомегалія, розумова відсталість, патологія кісткової системи
Тей-Сакса	β -N-ацетилгексозамінідаза	гангліозид	розумова відсталість, м'язова слабкість, сліпота
Хвороба Німана-Піка	сфінгомеліназа	сфінгомелін	Гепатоспленомегалія, розумова відсталість
Хвороба Фабрі	α -галактозидаза	церамід	Ниркова недостатність, патологія ретикуло-ендотеліальної системи
Хвороба Краббе	β -галактоцереб्रोзидаза	галактоцереброзид	Порушення мієлінізації нервів, розумова відсталість

Кетози – характеризуються кетонемією та кетонурією.

Причини:

- нестача інсуліну;
- В₃-авітаміноз (дефіцит HS-CoA);
- нестача ЩОК – каталізатора ЦТК;
- надлишок ацетил-CoA, який прискорює надлишковий синтез кетонових тіл;
- D-авітаміноз, при якому пригнічується активність пускового ферменту ЦТК цитратсинтази;
- надлишкова кількість в раціоні білків і кетогенних амінокислот (лейцин, лізин, фенілаланін, тирозин, триптофан) при нестачі в організмі вуглеводів.

ОЖИРІННЯ

З медичної точки зору

ожиріння — це хронічне поліетіологічне захворювання, яке пов'язане з рядом генетичних і неврологічних факторів, зміни функцій ендокриної системи, способом життя і харчовими звичками людини

6 критичних періодів в розвитку ожиріння з характерними факторами ризику

- **в пренатальний період**, нераціональне харчування, може вплинути на розвиток дитини (формування **абдомінального ожиріння** у даної категорії хворих);
- **в період округлення (вік - 5-7 років)** відбувається швидке наростання індексу маси тіла, що пов'язано з анатомічним дозріванням дитини, його соціалізацією. Він стає вразливим для виникнення ожиріння;
- **в пубертатному періоді** нерегулярне харчування, зміна смакових звичок, гіподинамія у вільний час часто призводить до накопиченню жиру, особливо у дівчаток;
- **у молодому віці (у жінок - в 15-19 років, у чоловіків до 30 років)** спорадична гіподинамія також дуже часто є причиною ожиріння;
- **в період вагітності та після пологів** досить часто наростає індекс маси тіла;
- **в період менопаузи**, частіше у жінок, що живуть в індустріально розвинених країнах, маса тіла збільшується, що пов'язано зі зміною метаболізму і зниженням їх фізичної активності.

КЛАСИФІКАЦІЯ ОЖИРІННЯ

ПЕРВИННЕ

МОНОГЕННЕ
(<2 % хворих)

ПОЛІГЕННЕ
(аліментарно-
конституційне)
(>98 % хворих)

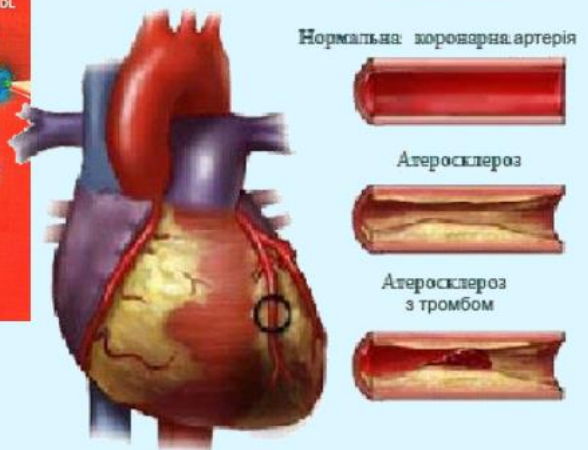
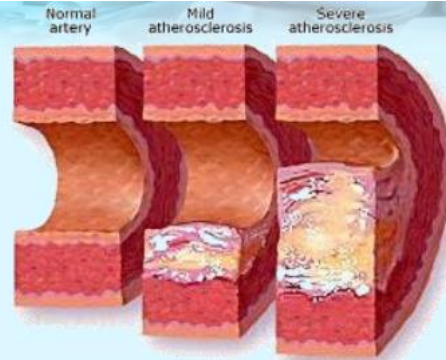
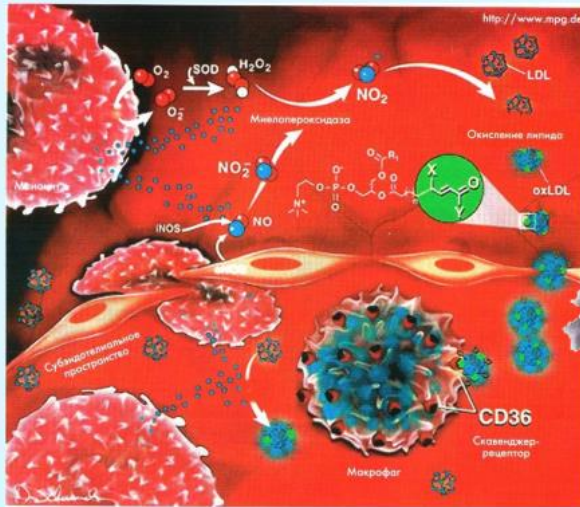
ВТОРИННЕ

- центральне
- ендокринне
- інші види

ГІПЕРТРОФІЧНЕ

ГІПЕРПЛАСТИЧНЕ

Атеросклероз



Метаболічний синдром



Загальне матеріальне та навальньо-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Біосинтез вищих жирних кислот: реакції біосинтезу насичених жирних кислот (пальмітату) та регуляція процесу.
2. Біосинтез моно- та поліненасичених жирних кислот в організмі людини.
3. Біосинтез триацилгліцеролів та фосфогліцеридів.
4. Метаболізм сфінголіпідів. Генетичні аномалії обміну сфінголіпідів – сфінголіпідози.
5. Біосинтез холестерину: схема реакцій, регуляція синтезу холестерину.
6. Шляхи біотрансформації холестерину: етерифікація; утворення жовчних кислот, стероїдних гормонів, вітаміну D₃.
7. Циркуляторний транспорт та депонування ліпідів у жировій тканині. Ліпопротеїнліпаза ендотелію.
8. Ліпопротеїни плазми крові: ліпідний та білковий (апопротеїни) склад. Гіперліпопротеїнемія.
9. Патології ліпідного обміну: атеросклероз, ожиріння.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 7

Тема: Метаболізм амінокислот. Загальні шляхи перетворення амінокислот (дезамінування, трансамінування, декарбоксілювання). Обмін аміаку: біосинтез сечовини та його порушення. Спеціалізовані шляхи перетворення амінокислот; спадкові ензимопатії амінокислотного обміну.

Актуальність теми: Реакції дезамінування разом з реакціями трансамінування є центральною ланкою внутрішньоклітинного метаболізму амінокислот. В результаті процесів дезамінування утворюється аміак - токсична речовина, яка підлягає процесам тимчасової і кінцевої детоксикації і виводиться з сечею у вигляді кінцевих продуктів азотистого обміну, одними з яких являються амонійні солі. Синтез амонійних солей в нирках забезпечує підтримання кислотно-основної рівноваги і постійності іонного складу організму. При декарбоксілюванні амінокислот утворюються біогенні аміни, які є медіаторами ЦНС та володіють гормональною дією.

Мета: вивчення основних механізмів обміну амінокислот, які є передумовою для розробки методів та засобів фармакологічної корекції порушень амінокислотного обміну та формування наукового світогляду майбутнього лікаря.

Основні поняття:

1. Дезамінуючі дегідрогенази.
2. Трансамінази.
3. Медіатори запалення, алергії.
4. Аргініно-бурштинова ацидурія.
5. Хвороба “кленового сиропу”
6. Фенілкетонурія.
7. Алкаптонурія.
8. Альбінізм.

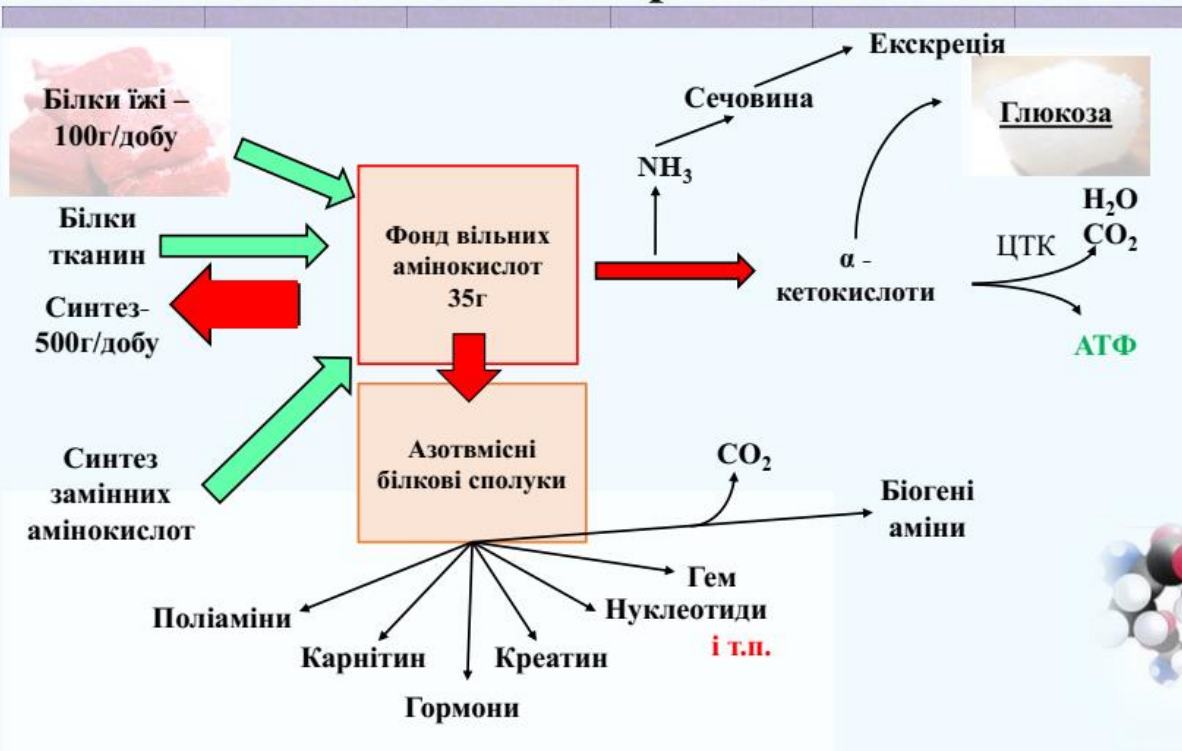
План і організаційна структура лекції:

1. Дезамінування, декарбоксілювання амінокислот.
2. Трансамінування.
3. Біосинтез сечовини. Послідовність реакцій та характеристика ферментів.
4. Патологія синтезу сечовини.
5. Специфічні шляхи обміну ациклічних та циклічних амінокислот.
6. Порушення амінокислотного обміну.

Значення знань шляхів обміну амінокислот

1. Із амінокислот побудовані **білки**;
2. Із амінокислот синтезуються багато **біологічно активних сполук**;
3. **Порушення обміну амінокислот** лежить в основі патогенезу багатьох набутих та вроджених захворювань;
4. Широке використання визначення вмісту амінокислот, проміжних та кінцевих продуктів у біологічних рідинах **для діагностичних цілей**;
5. Використовуються як **лікарські препарати**.

Джерела та шляхи використання амінокислот в організмі



Показником стану **білкового** та **амінокислотного обміну** є **азотистий баланс**

Азотистий баланс – різниця між кількістю азота, який надійшов з їжею, і кількістю азота, який виділився з сечею у вигляді сечовини та амонійних солей.

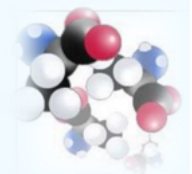


Види азотистого балансу

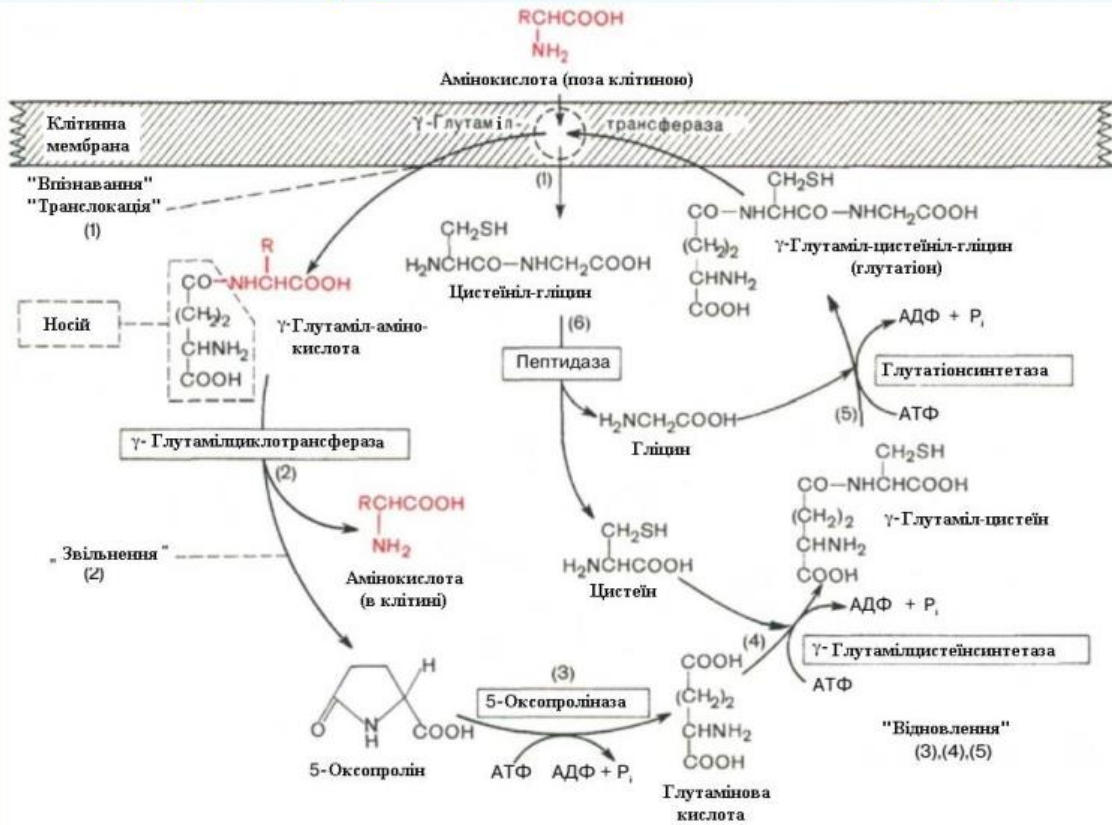
Позитивний (кількість виділеного азоту менше ніж той, який надійшов) – у дітей, видужуючих хворих після важкої хвороби, лактації, при надмірному білковому харчуванні, початковій стадії новоутворення;

Негативний (кількість виділеного азоту більше того, який надійшов) – при важких захворюваннях, голодуванні, старінні, распаду пухлини, малобілковому або неповноцінному харчуванні;

Рівний нулю (азотиста рівновага) – у здорових дорослих людей при нормальному харчуванні.

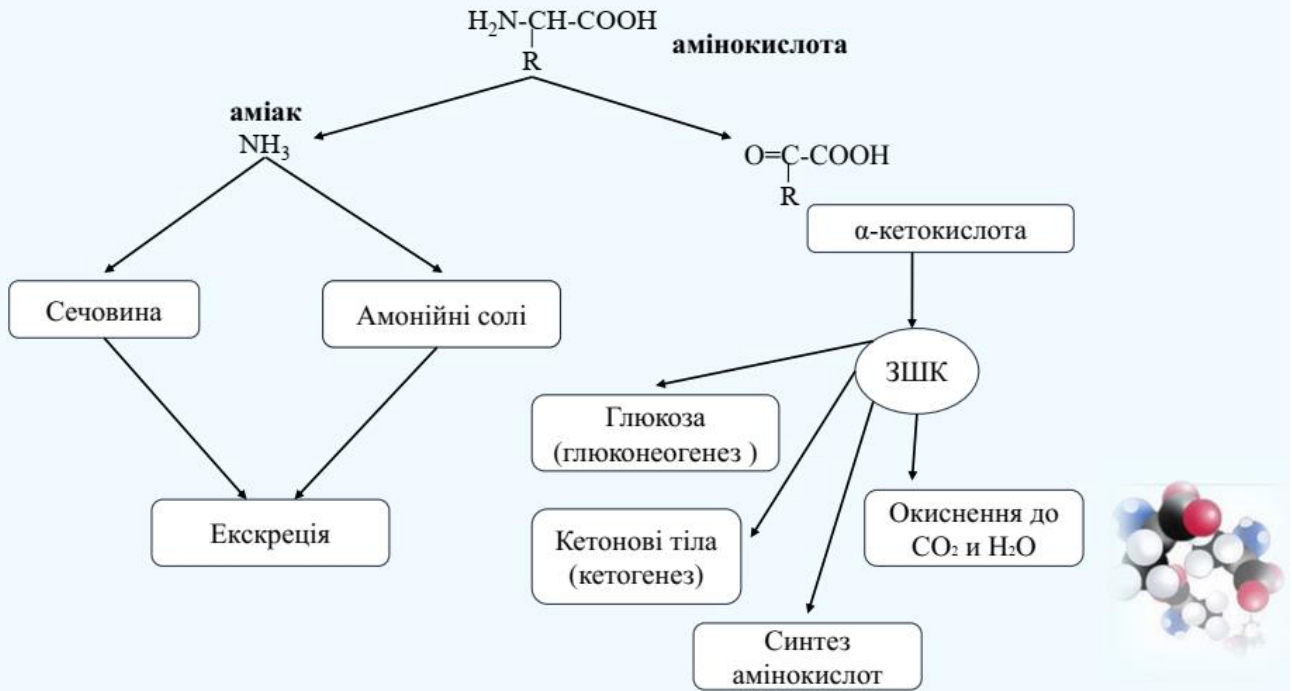


Механізм транспорту амінокислот чезез мембрану клітини



Основні етапи катаболізму амінокислот

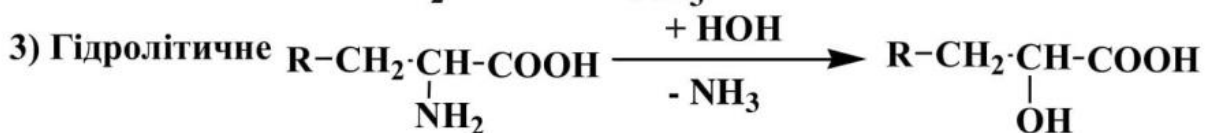
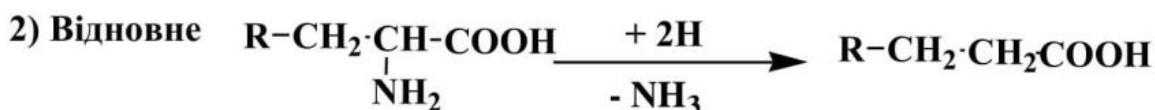
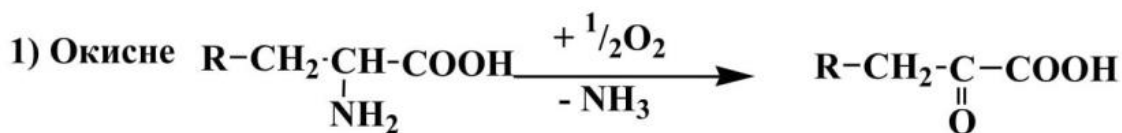
Дезамінування – відщеплення α -аміногрупи у вигляді молекули аміака (крім лізину і проліну)



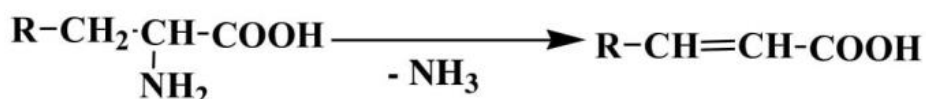
Загальні шляхи катаболізму амінокислот



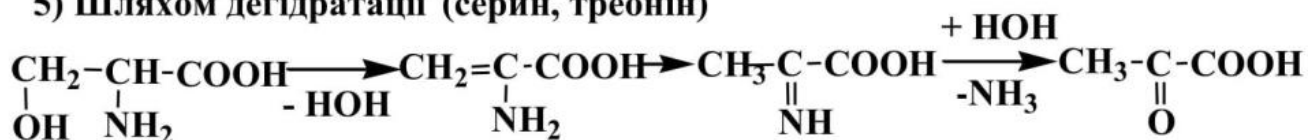
У живих організмах існує кілька шляхів дезамінування амінокислот.



4) Шляхом внутрішньомолекулярної перебудови



5) Шляхом дегідратації (серин, треонін)



Види реакції дезамінування

1. Пряме:

1.1. Окисне (**ГЛУ**);

1.2. Неокисне (**СЕР, ТРЕ, ГІС, ЦИС**);

2. Непряме (всі інші амінокислоти)

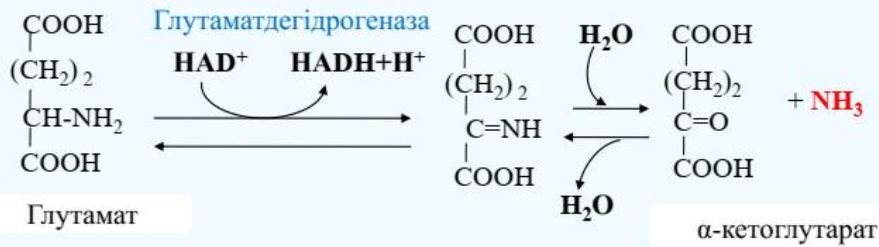
2.1. Окисне (транздезамінування)

2.2. Неокисне

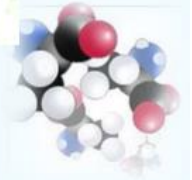


Пряме окисне дезамінування

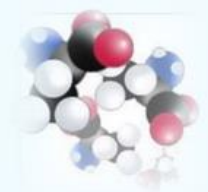
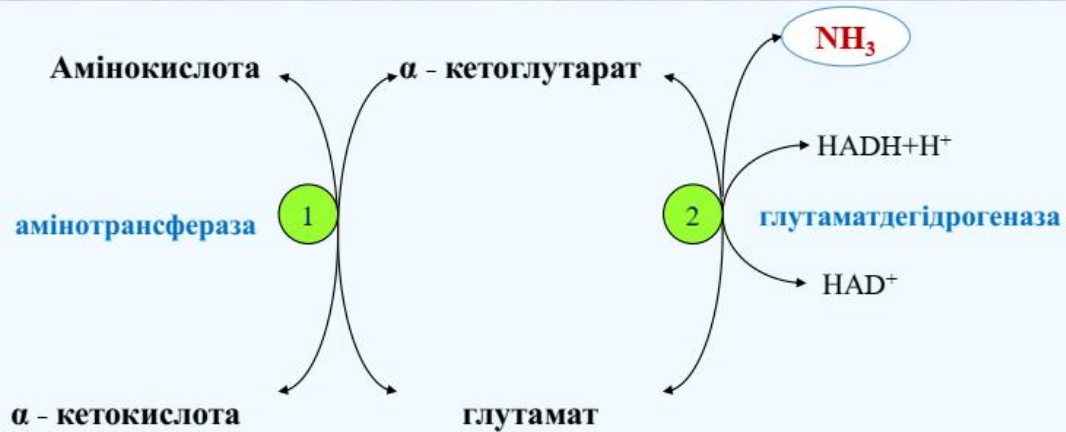
Вид реакції	Амінокислота	Ферменти, коферменти
Окисне дезамінування	Глу	Глутаматдегідрогеназа, NAD ⁺



Реакція йде у мітохондріях клітин багатьох тканин, найбільш активно – у печінці.



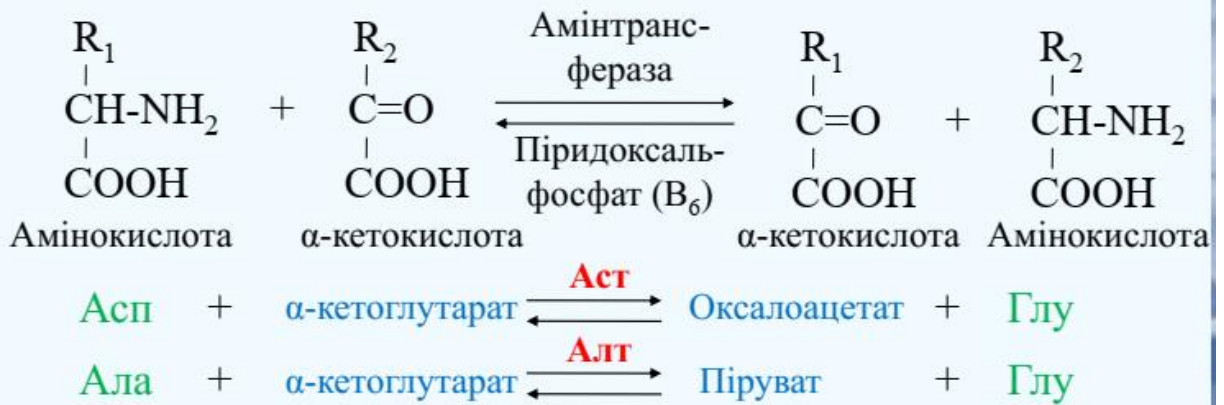
Непряме окисне дезамінування



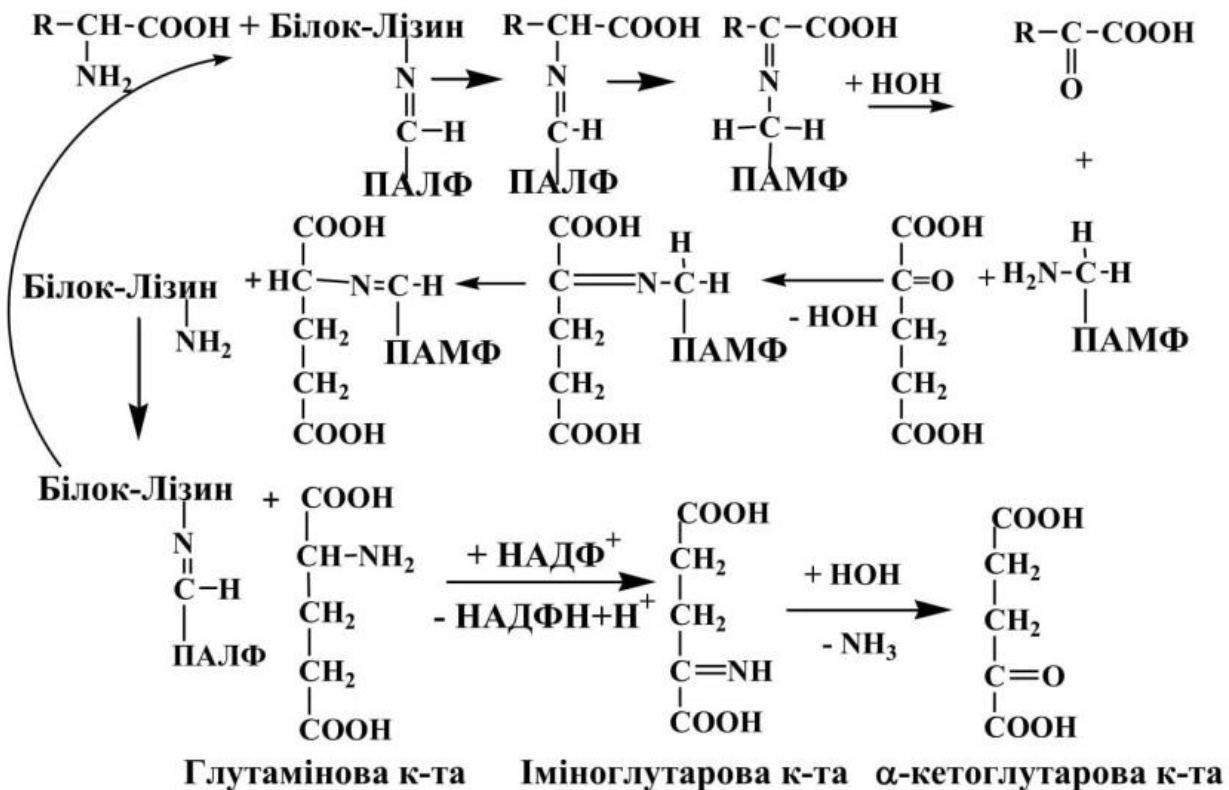
Реакція трансамінування амінокислот

Трансамінування – реакція переносу аміногрупи з амінокислоти (донор) на α -кетокислоту (акцептор) з утворенням нової α -кетокислоти і амінокислоти без проміжного утворення NH_3

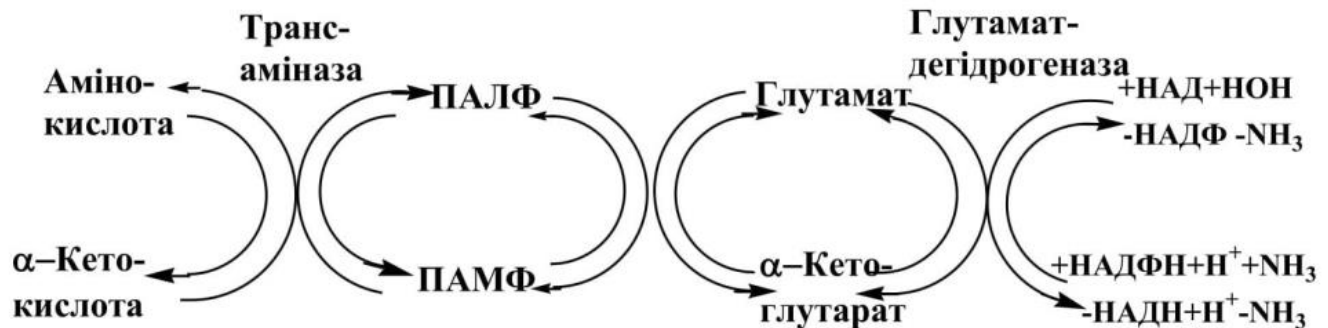
Вид реакції	Амінокислота	Ферменти, коферменти
Трансамінування з α -кетоглутаратом, утворення Глу	Більшість амінокислот, крім ліз, тре, про	Трансаміназа, фосфопіридоксаль



Механізм трансамінування в тканинах



Амінокислоти спочатку взаємодіють із α -кетоглутаратом з утворенням глутамінової кислоти і відповідної кетокислоти, а потім глутамінова кислота піддається окисному дезамінуванню (транс дезамінування). Враховуючи оборотність реакцій трансамінування і дезамінування, існує трансреамінування (синтез замінних амінокислот)



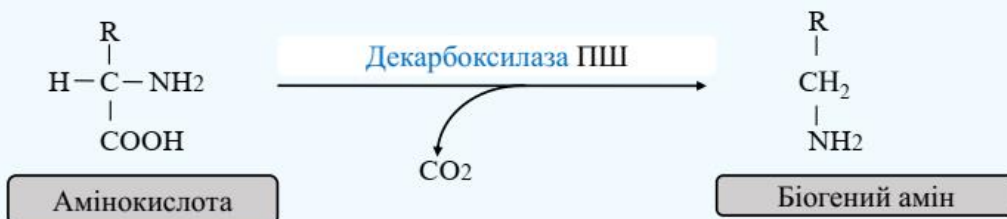
Вуглецеві залишки амінокислот включаються в біосинтез глюкози (глікогенні амінокислоти), піддаються окисленню у ЦТК через піруват, ацетил-КоА, оксалоацетат, α -кетоглутарат і сукциніл-КоА.

Реакції трансамінування виконують важливі фізіологічні функції:

- із α -кетокислот синтезуються амінокислоти, необхідні для життєдіяльності клітин;
- відбувається перерозподіл аміного азоту в тканинах та органах;
- починається катаболізм більшості амінокислот — перша стадія непрямого дезамінування.



Декарбоксилювання – відщеплення α -карбоксильної групи, з утворенням CO_2 та біогених амінів.

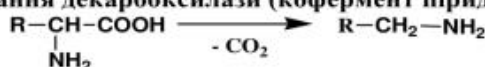


В процесі декарбоксилювання амінокислот синтезуються **нейромедіатори** (*серотонін, дофамін, ГАМК*), **гормони** (*норадреналін, адреналін*), **регуляторні фактори місцевої дії** (*гістамін*).

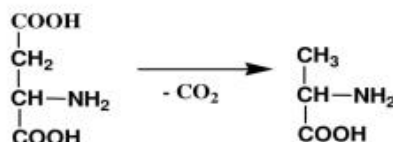


Декарбоксилювання амінокислот

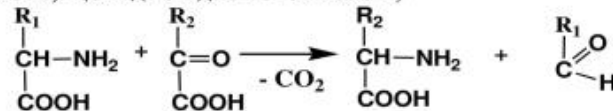
1. α -декарбоксилювання (утворюються біогенні аміни і CO_2). Каталізують α -декарбоксилювання декарбоксилази (кофермент піридоксальфосфат)



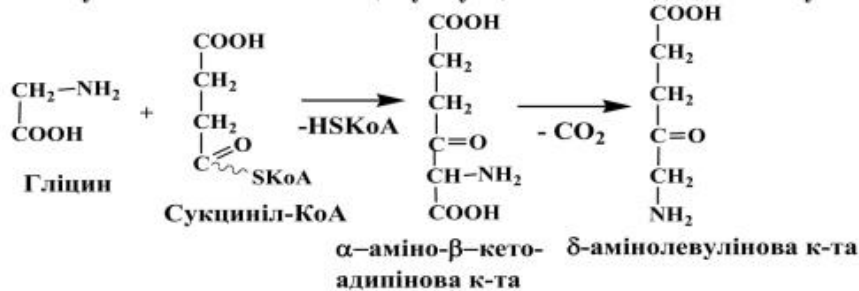
2. ω -декарбоксилювання (дикарбонові амінокислоти утворюють нові амінокислоти і CO_2)



3. декарбоксилювання із трансамінуванням (утворюється альдегід і амінокислота, що відповідає кетокислоті)



4. декарбоксилювання з конденсацією двох молекул (синтез δ -амінолевулінової кислоти із гліцину і сукциніл-КоА під час синтезу гему)



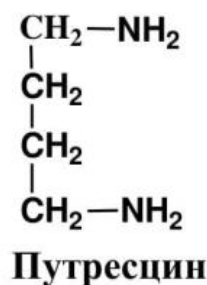
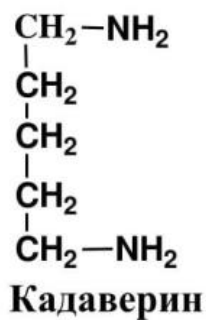
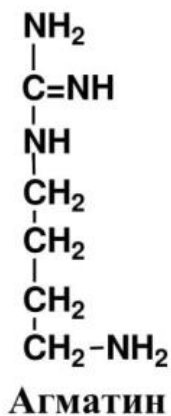
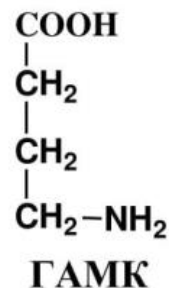
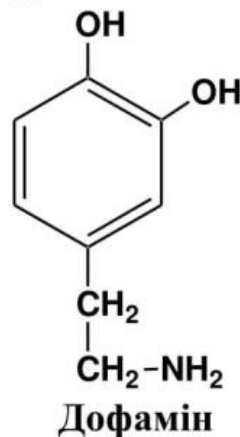
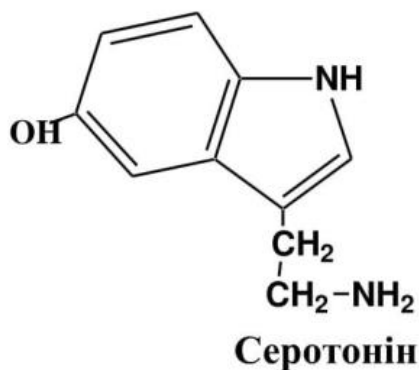
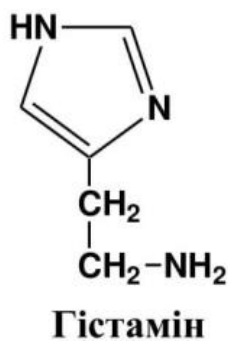
Розпад біогених амінів відбувається шляхом їх окисного дезамінування з утворенням відповідного альдегиду і аміаку. Каталізує реакцію ФАД-залежна моноаміноксидаза.



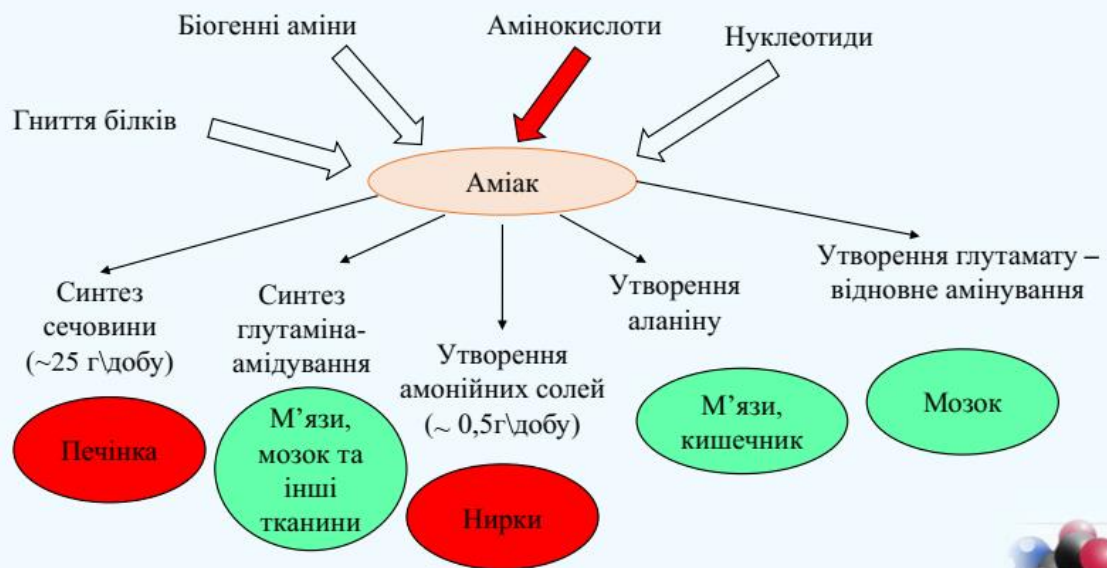
Декарбоксілювання гістидину, глутамату и триптофану



Біогенні аміни



Джерела та способи знешкодження аміаку в різних тканинах



Токсичність аміаку

- ❖ Утворення великої кількості NH_4^+ може призвести до зрушення рН крові в лужну сторону (алкалозу). Алкалоз негативно сказується на транспорті O_2 в тканини гемоглобіном, в результаті чого виникають гіпоксичні явища та низькоенергетичний стан у клітинах, насамперед головного мозку.
- ❖ Високий вміст NH_3 в тканинах знижує кількість α -кетоглутарату, так як він зв'язує надлишок аміаку та перетворює на глутамат. Це призводить до пригнічення обміну амінокислот (трансамінування) і ЦТК (гіпоенергетичний стан)

Токсичність аміаку

❖ Гіперамоніємія підсилює синтез глутаміна із глутамата в нервовій тканині. Вміст глутамату знижується, що призводить до пригнічення синтезу основного гальмівного медіатора - γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) під дією глутаматдекарбоксилази:



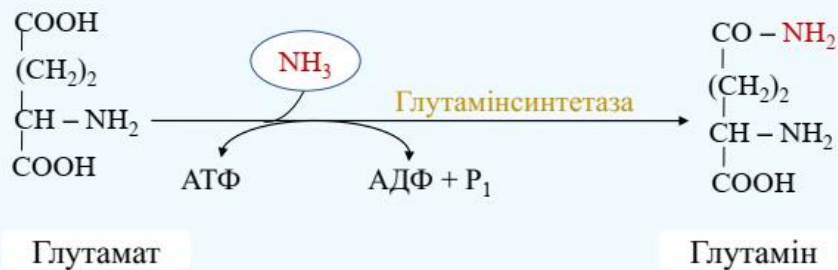
В результаті відбувається підвищення нервово-м'язового збудження та виникають судоми.

Токсичність аміаку

❖ Судомні напади можуть бути також наслідком пригнічення роботи Na^+ , K^+ -АТФази, порушення трансмембранного переносу іонів Na^+ и K^+ та проведення нервових імпульсів.

Для зниження концентрації NH_3 у крові та полегшення стану хворих рекомендується малобілкова дієта та введення метаболітів орнітинового циклу (аргінін, цитрулін, глутамат).

Знешкодження аміаку – реакція амідування



Відбувається у всіх тканинах організму, фермент володіє високою спорідненістю до аміаку. *Глутамін* - нейтральна амінокислота, надходить з тканин в кров у великих кількостях. Основні постачальники глутаміну м'язи і мозок. З крові глутамін поглинається нирками і клітинами кишечника

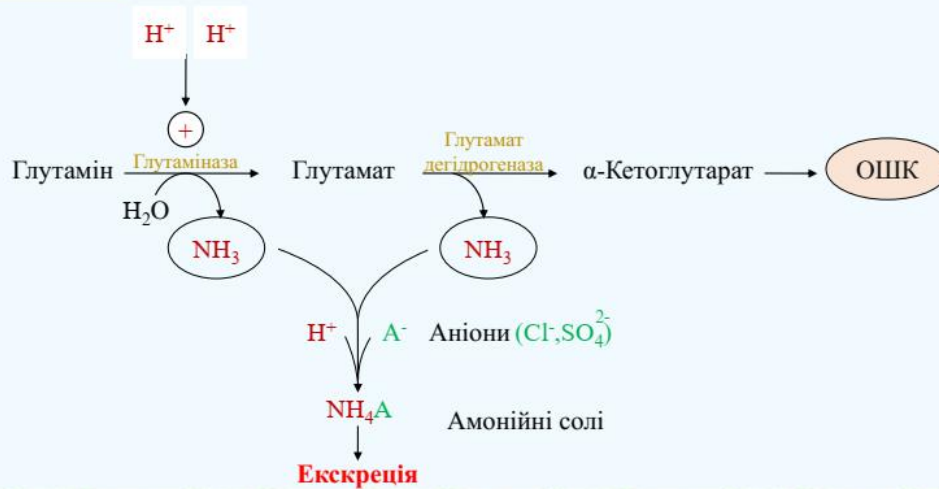
Відновне амінування α -кетоглутарату (відбувається в основному в мозку)



Ця реакція йде з незначною швидкістю, фермент використовується для непрямого дезамінування амінокислот.

Утворення амонійних солей

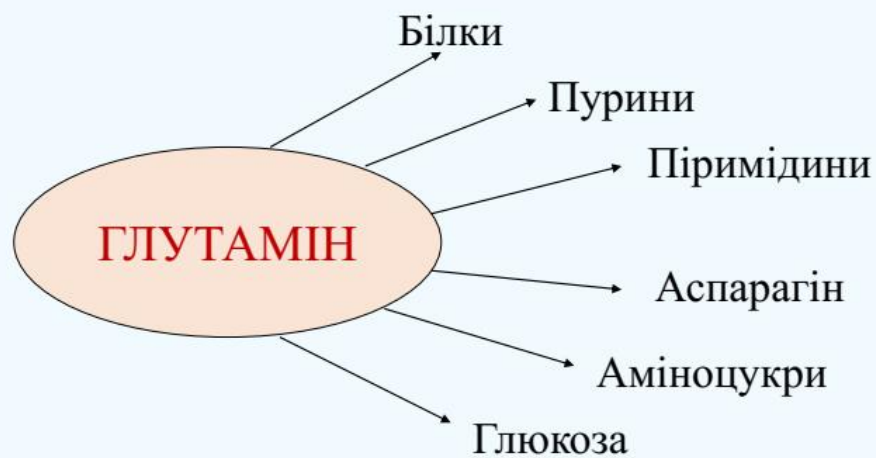
Нирки



Ця реакція важлива як механізм регуляції кислотно-лужного балансу в організмі. Синтез глутамінази нирок індукується при ацидозі, аміак, що утворюється, нейтралізує кислі продукти обміну і у вигляді амонійних солей екскретується з сечею.



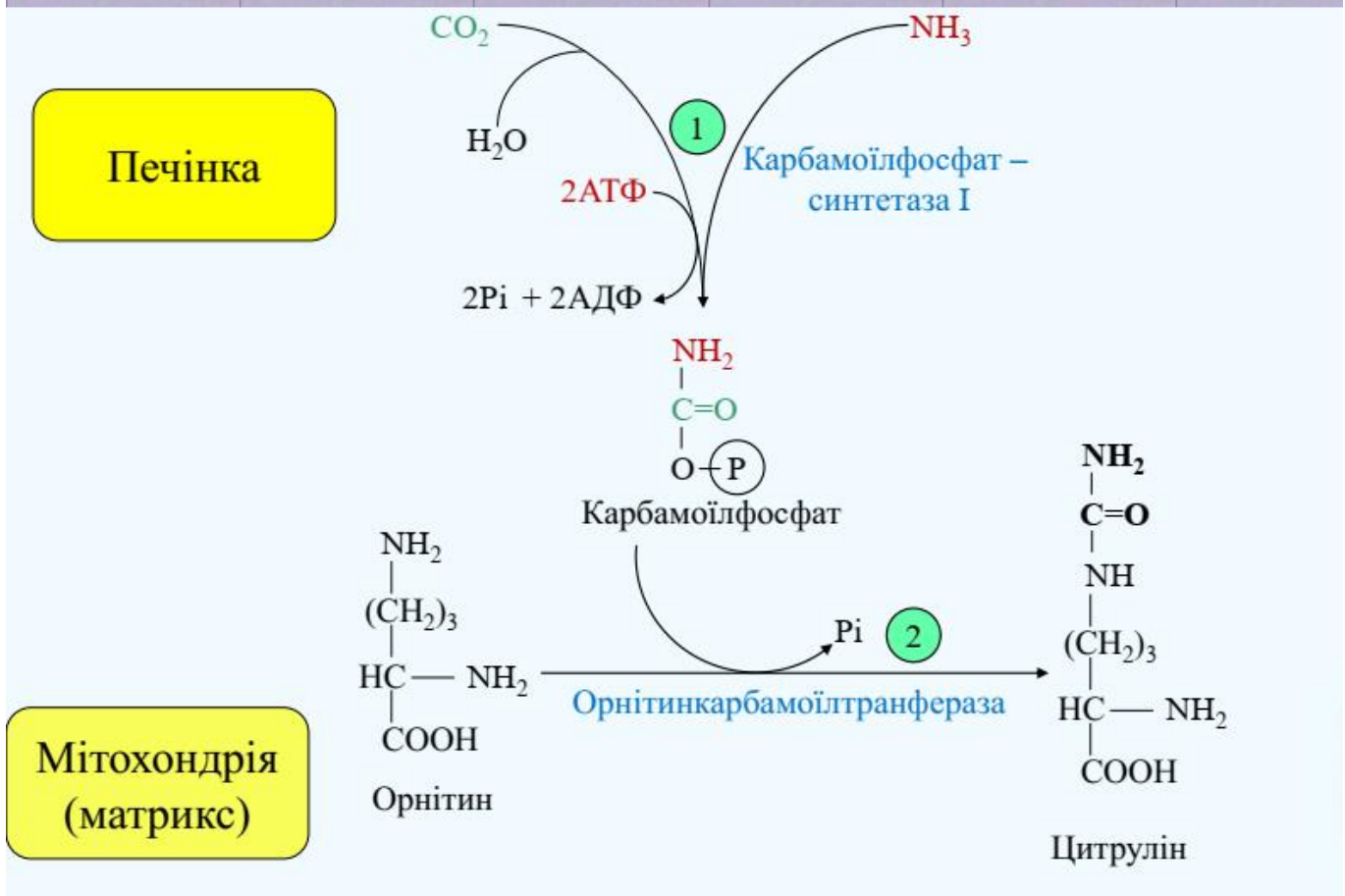
Біологічна роль глутаміна



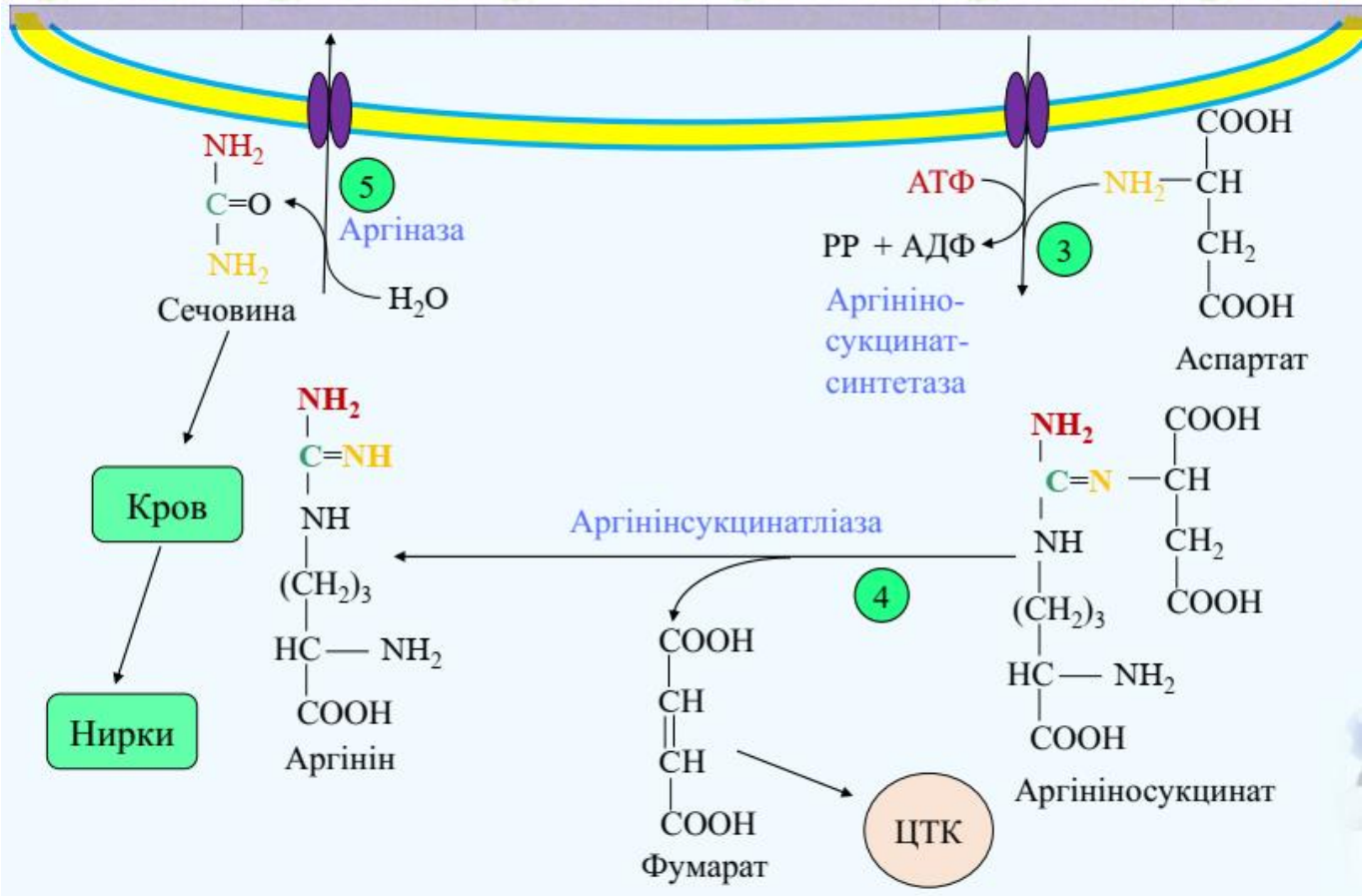
Екскреція кінцевих продуктів азотистого обміну нирками при нормальному білковому харчуванні



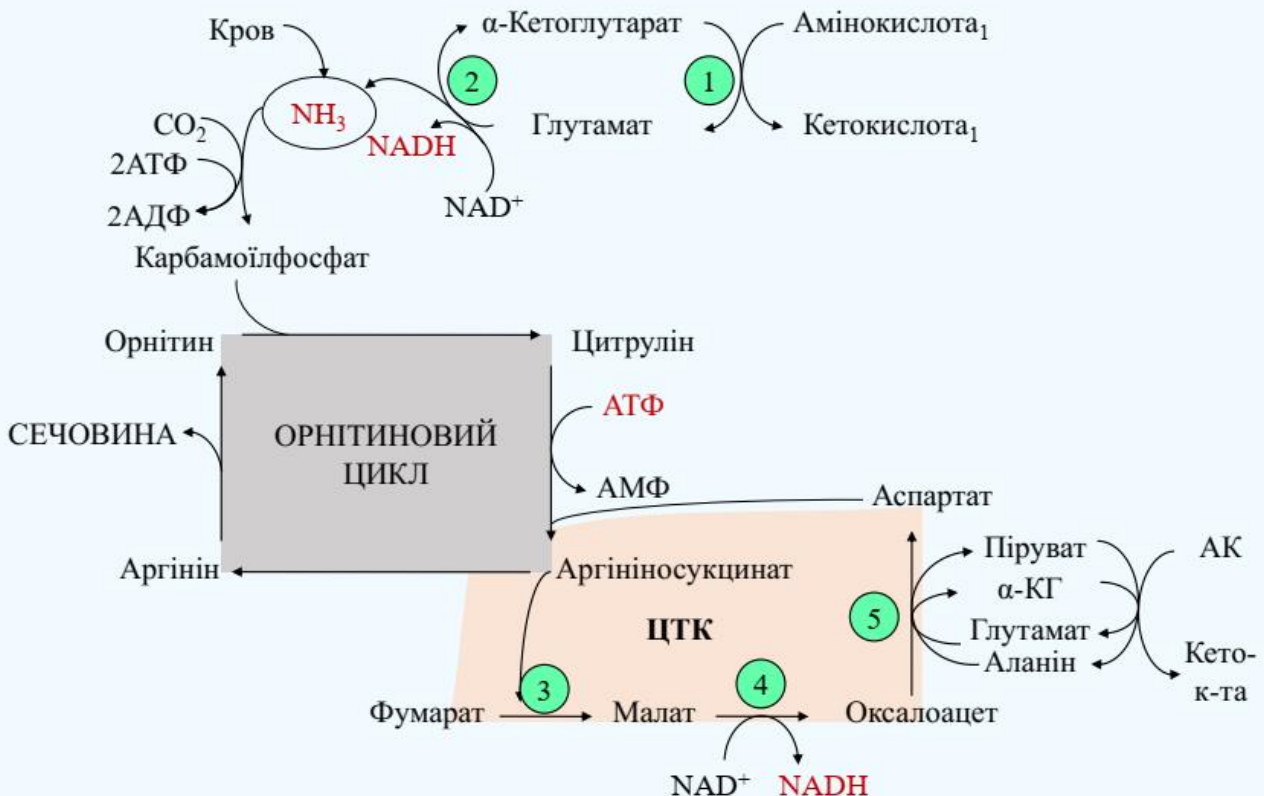
Біосинтез сечовини - орнітиновий цикл



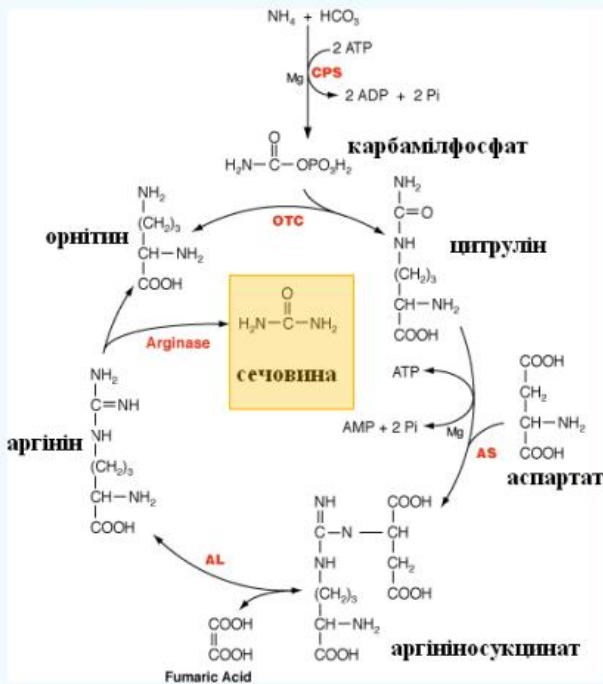
Біосинтез сечовини - орнітиновий цикл



Цикл регенерації аспартату, спряжений з орнітиновим циклом



Біосинтез сечовини - орнітиновий цикл

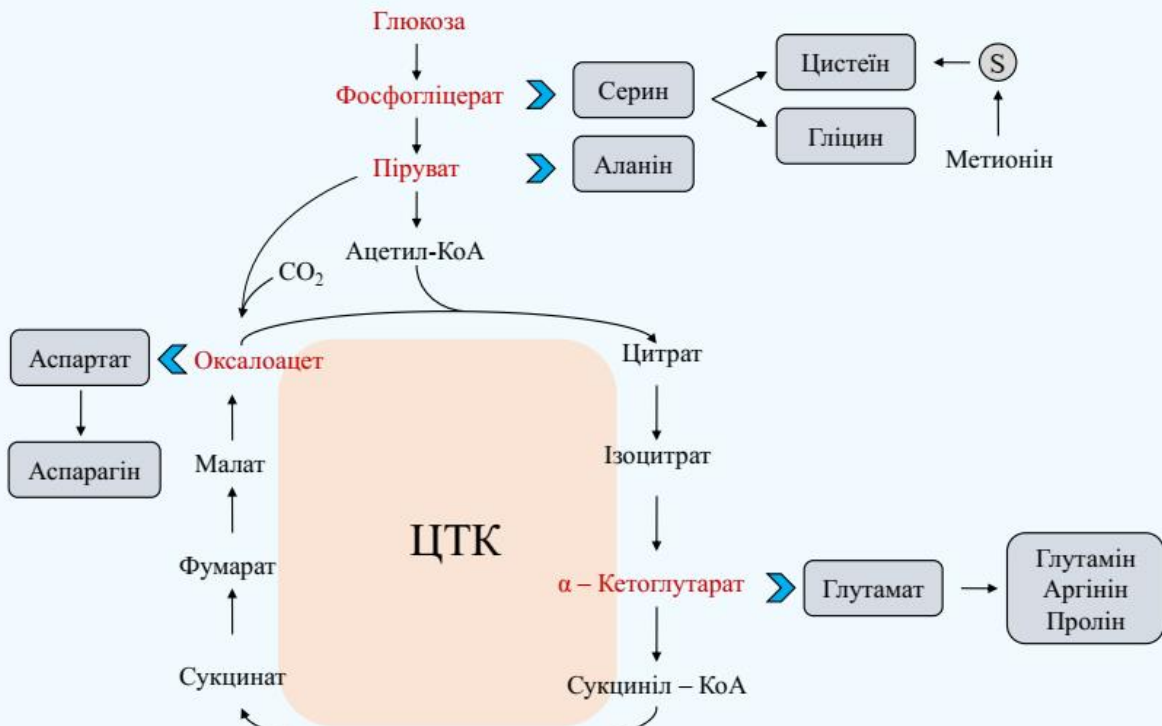


Сечовина є водорозчинною сполукою менш токсичною ніж аміак.

Вона доставляється кров'ю у нирки і виводиться із сечею. У нормі її вміст у крові становить 3,5-6,5 мМ.

За добу з організму людини виділяється в середньому 30 г сечовини, що складає 80-90% усього азоту в сечі.

Біосинтез заміних амінокислот



Спадкові порушення орнітинового циклу та їх основні прояви

Захворювання	Дефект ферменту	Тип успадкування	Клінічні прояви	Метаболіти	
				кров	сеча
Гіперамоніємія, тип I	1. Карбамоїлфосфат синтетаза I	Аутосомно-рецесивний	Протягом 24-48 годин після народження кома, смерть	Гли Ала NH₃	Оротат
Гіперамоніємія, тип II	2. Орнітинкарбамоїл трансфераза	Зщеплений з X-хромосомою	Гіпотонія, зниження толерантності до білків	Гли Ала NH₃	Оротат

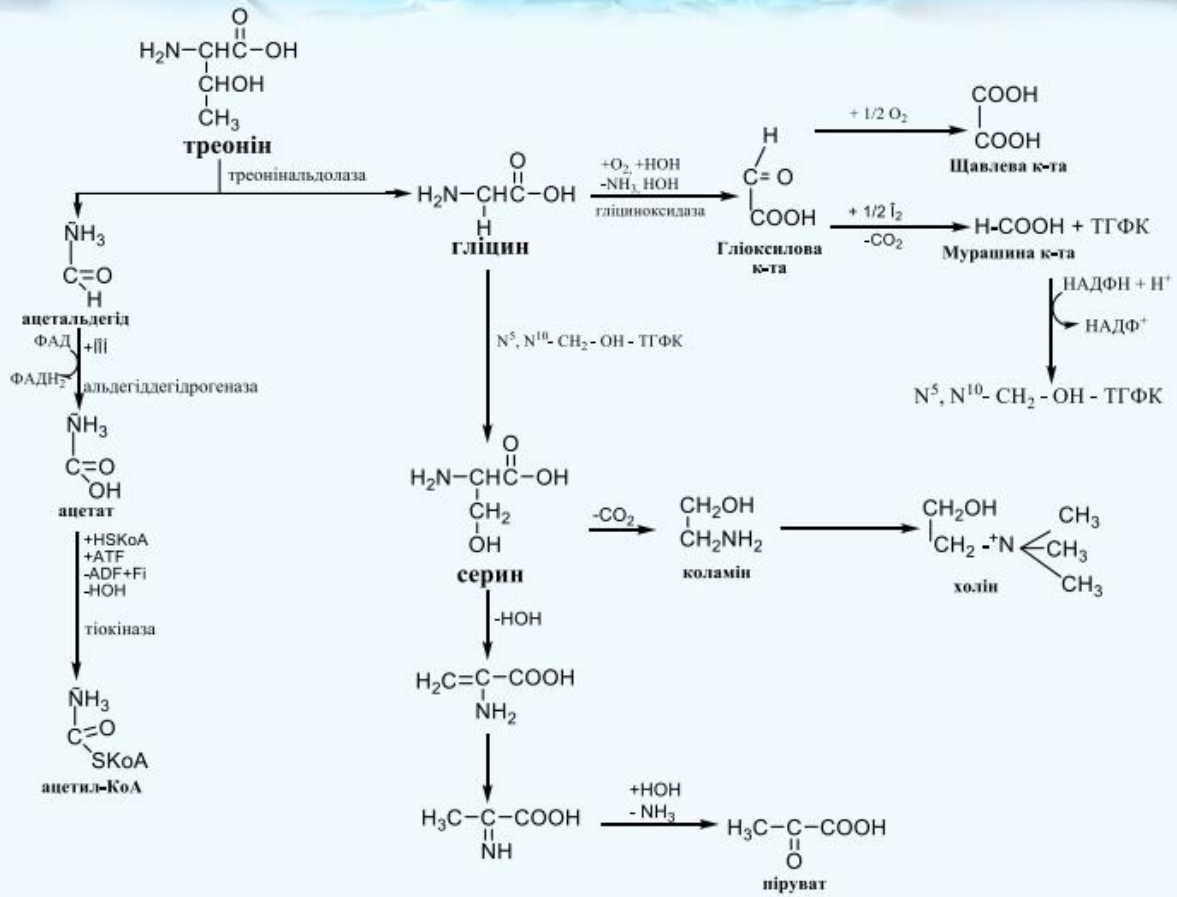
Гіперамоніємія

Захворювання печінки (гепатит, цироз) або спадковий дефект ферментів знешкодження аміаку можуть визвати підвищення вмісту аміаку у крові – гіперамоніємію

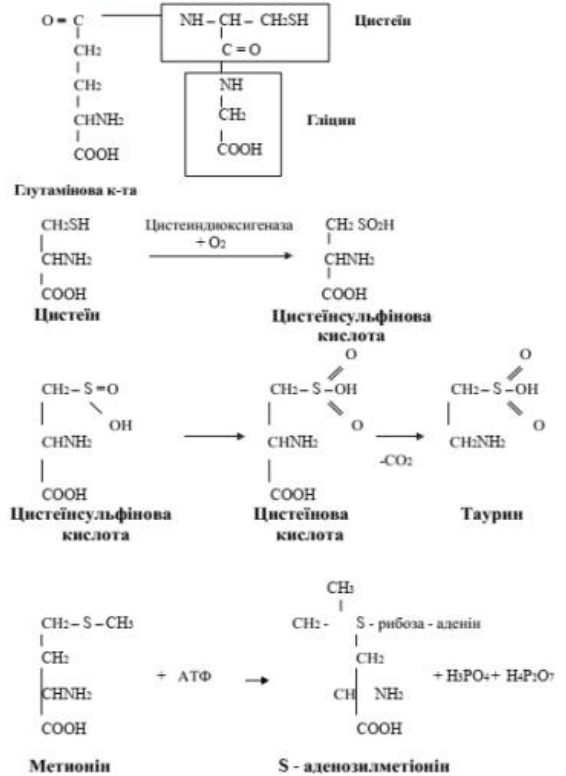
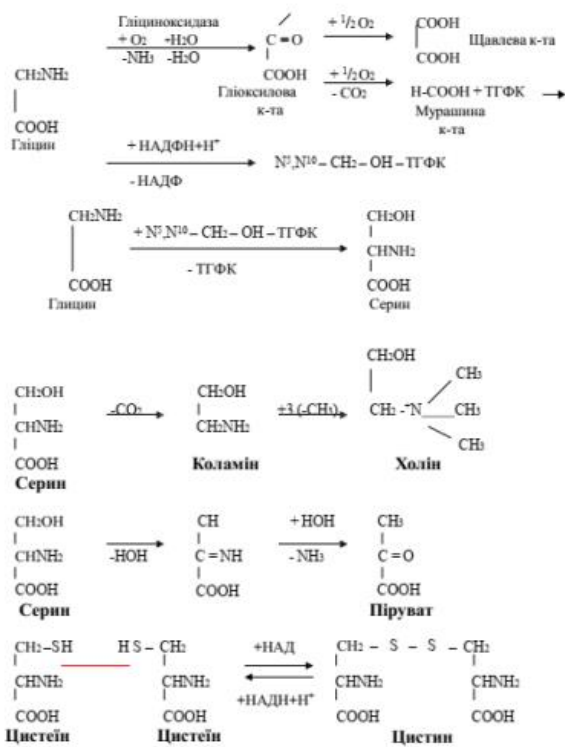
Відомо 5 спадкових захворювань, обумовлених дефектом 5 ферментів орнітинового циклу:

- Гіперамоніємія I та II типу
- Цитрулінемія
- Аргініносукцинатацидурія
- Гіпераргінінемія

ОБМІН ОКРЕМИХ АМІНОКИСЛОТ



ОБМІН ОКРЕМИХ АМІНОКИСЛОТ



СПАДКОВІ ХВОРОБИ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ (Аміноацидопатії)

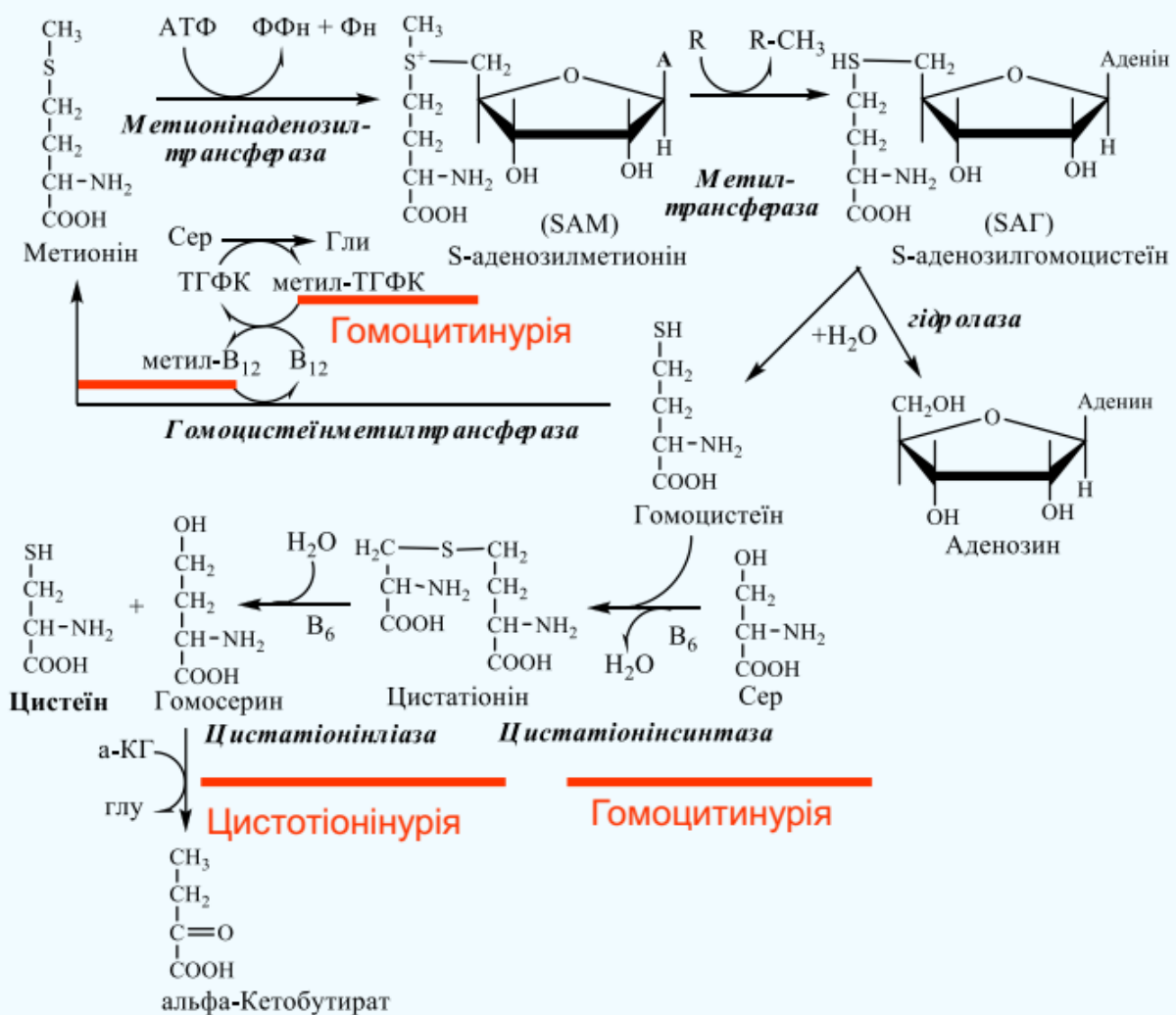
1. АЛКАПТОНУРІЯ
2. АЛЬБІНІЗМ
3. ТИРОЗИНЕМІЯ I ТИПУ
4. ТИРОЗИНЕМІЯ II ТИПУ
5. ПРОПІОНОВА АЦИДЕМІЯ
6. МЕТИЛМАЛОНОВА АЦИДЕМІЯ
7. ХВОРОБА ІЗ ЗАПАХОМ СЕЧІ КЛЕНОВОГО СИРОПУ (MSUD)
8. ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ (ФКУ)

Диференційні признаки ГІПЕРАМІНОАЦИДЕМІЙ Специфічний запах сечі та тіла

- **«Солодкий»** – Лейциноз
- **«Вареної капусти»** – Тирозинемія I
- **«Пітних ніг», «сиру»** – Ізовалеріанова ацидурія
- **«Котячої сечі»** – 3- гідрокси-ізовалеріанова ацидурія
- **«Мишачий»** – Фенілкетонурія
- **«Рибний»** – тирозинемія II
- **Зміна кольору на повітрі** - алкаптонурія

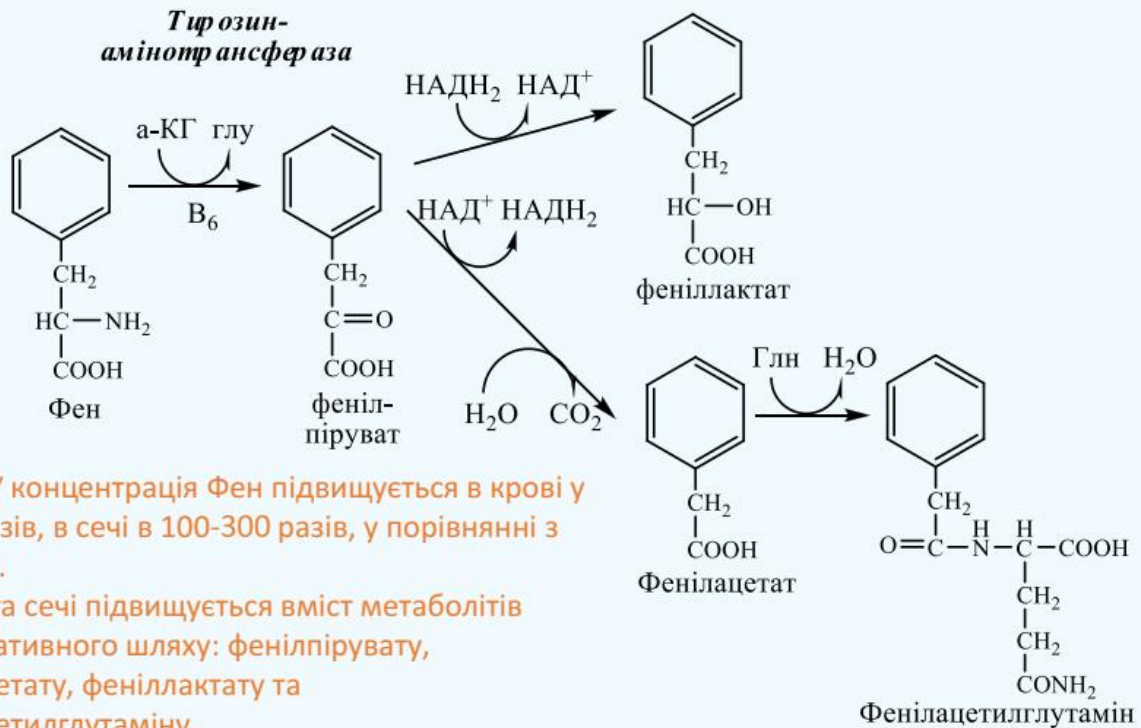
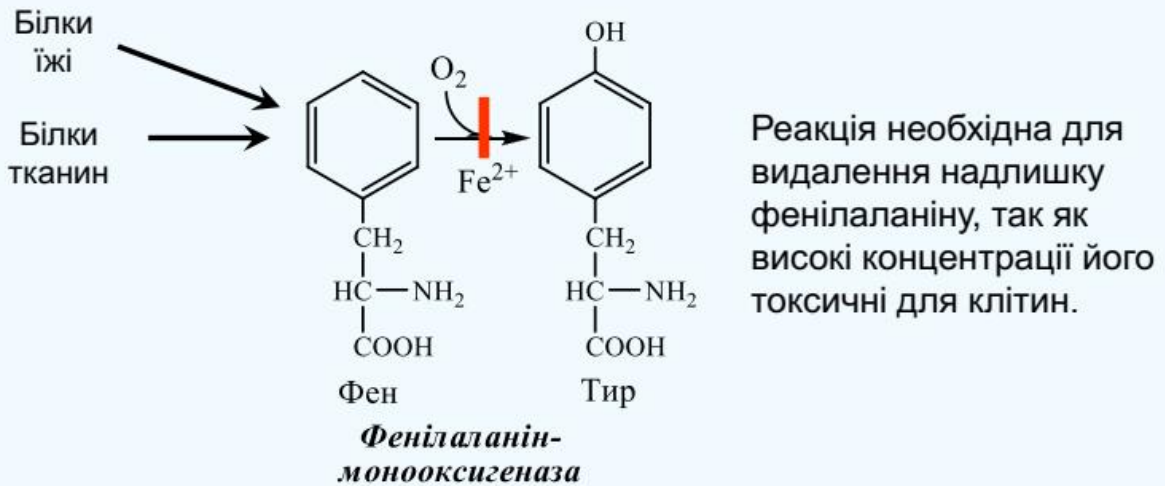
Порушення обміну метионіну

- **Цистотіонінурія** – характеризується виділенням цистатіоніну з сечею. Цей процес спричинений блокуванням реакції розпаду цистотіоніну на гомосерин і цистеїн.
- **Гомоцитинурія** – є наслідком спадкової нестачі **цистатіонін-β-синтетази**, гіповітамінозів **В₉**, **В₆** та **В₁₂**;



Класична Фенілкетонурія

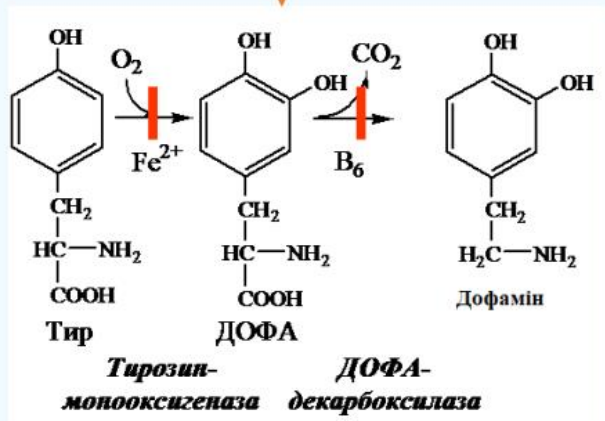
- Спадкове захворювання, пов'язане з мутаціями в гені **фенілаланінмонооксигенази** (частота 1:10000 новонароджених), які призводять до зниження активності ферменту або повної його інактивації.



Порушення обміну тирозина

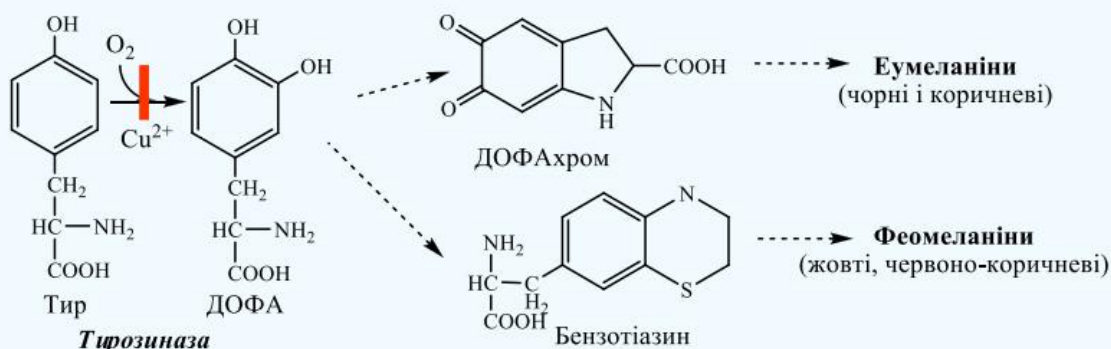
1. Хвороба Паркінсона – розвивається внаслідок загибелі дофамінергічних нейронів у чорній речовині та інш. дофаміновмісних областях мозку та зменшені вмісту дофаміну в хвостатому ядрі та шкаралупі. Частота 1:200 серед людей доросліше 60 років.

Супроводжується акінезією, ригідністю та тремором;

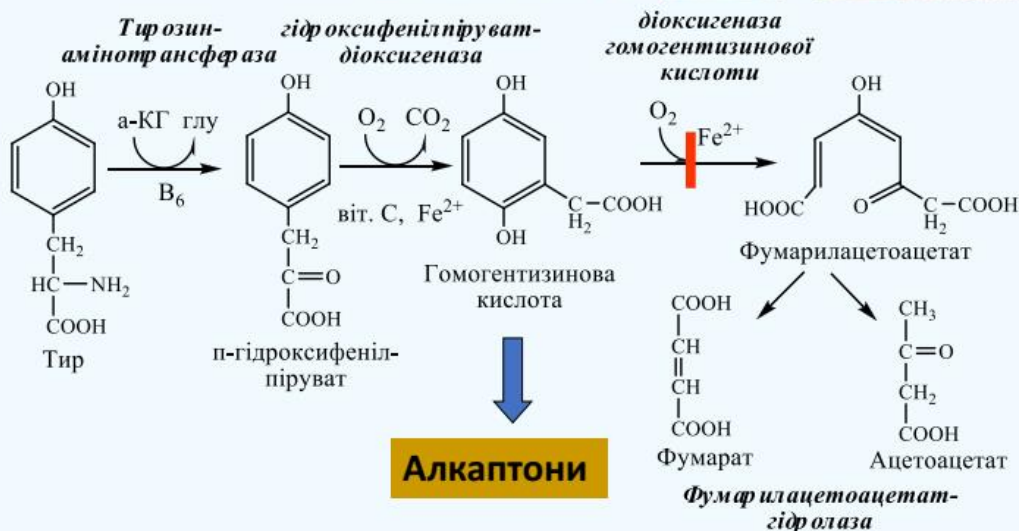
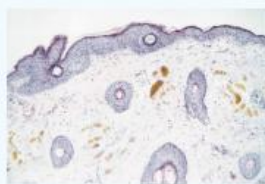


2. Альбінізм – розвивається за спадкової відсутності або блокади тирозинази (1:20000). Проявляється відсутністю пігментації шкіри, сітківки очей і волосся

Існує багато різновидів альбінізму



3. **Алкаптонурія** – розвивається внаслідок дефекту діоксигенази гомогентизинової кислоти. Клінічним проявом є потемніння сечі на повітрі, охроноз, артрит;



Хвороба Кленового Сиропу

✦ вроджений дефект метаболізму амінокислот, що призводить до появи в сечі великої кількості валіну, лейцину, ізолейцину та алоізолейцину, внаслідок чого вона набуває запаху кленового сиропу.

- Спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування.
- Зустрічається з частотою 1 на 120-300 тис. новонароджених
- Первинний біохімічний дефект пов'язаний з відсутністю чи різким зниженням активності ферментної системи, яка забезпечує окисне декарбоксілювання трьох амінокислот - лейцину, ізолейцину та валіну.
- В результаті в організмі накопичуються ці амінокислоти та їх попередники. Найбільш патогено накопичення лейцину.

Загальне матеріальне та навальньо-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Пул вільних амінокислот в організмі: шляхи надходження та використання вільних амінокислот в тканинах.
2. Трансамінування амінокислот: реакції та їх біохімічне значення, механізми дії амінотрансфераз.
3. Пряме та непряме дезамінування вільних L-амінокислот в тканинах.
4. Декарбоксілювання L-амінокислот в організмі людини. Фізіологічне значення утворених продуктів. Окислення біогенних амінів.
5. Шляхи утворення та знешкодження аміаку в організмі.
6. Біосинтез сечовини: послідовність ферментних реакцій біосинтезу, генетичні аномалії ферментів циклу сечовини.
7. Загальні шляхи метаболізму вуглецевих скелетів амінокислот в організмі людини. Глюкогенні та кетогенні амінокислоти.
8. Біосинтез та біологічна роль креатину і креатинфосфату.
9. Глутатіон: будова, біосинтез та біологічні функції глутатіону
10. Спеціалізовані шляхи метаболізму циклічних амінокислот – фенілаланіну, та тирозину.
11. Обмін циклічної амінокислоти триптофану та його спадкові ензимопатії.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 8

Тема: Біосинтез та катаболізм пуринових та піримідинових нуклеотидів.

Актуальність теми: Нуклеотиди є структурними мономерами нуклеїнових кислот, основних зберігачів та переносників спадкової інформації. Крім цього циклічні нуклеотиди виконують роль вторинних посередників у дії гормонів на клітини-мішені, а нуклеозидтрифосфати є головними макроергами в організмі людини.

Мета: вивчити структуру складових частин нуклеїнових кислот (ДНК та РНК) – мононуклеотидів та знати утворення кінцевих продуктів пуринового і піримідинового обміну, включаючи зміни при патології.

Основні поняття:

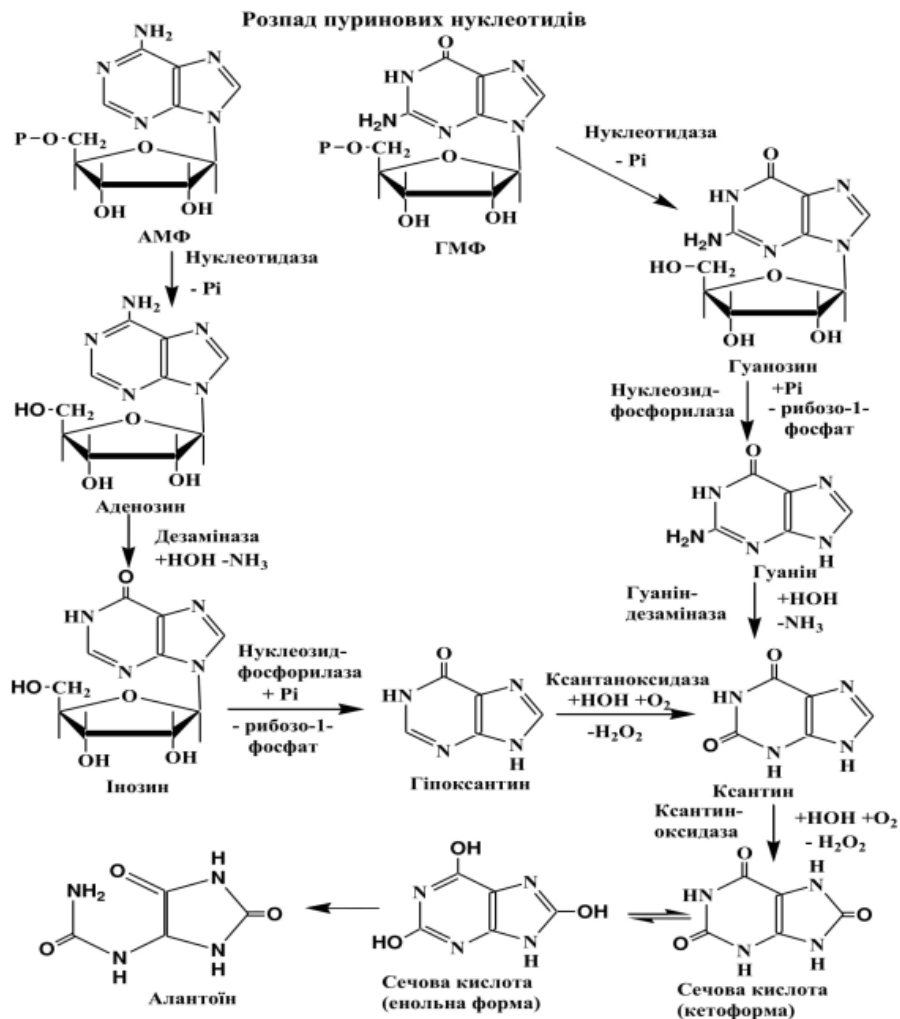
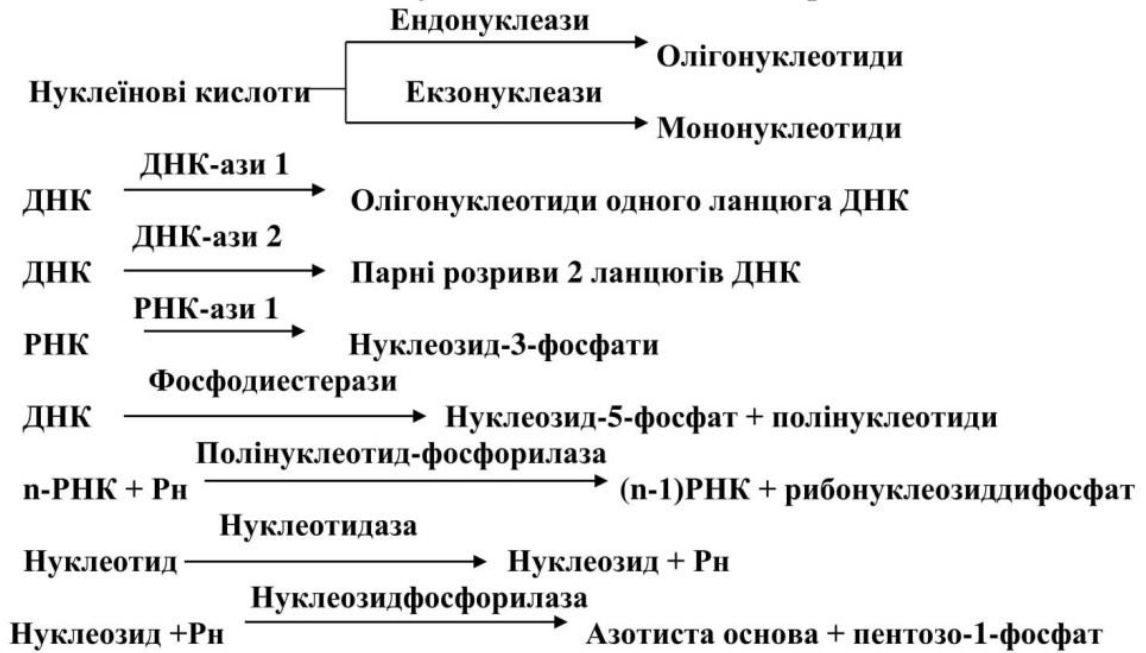
1. Азотисті основи
2. Нуклеозид.
3. Нуклеотид.
4. Метотриксат.
5. Подагра.
6. Синдром Леша-Ніхана.
7. Ортадацидурия.

План і організаційна структура лекції:

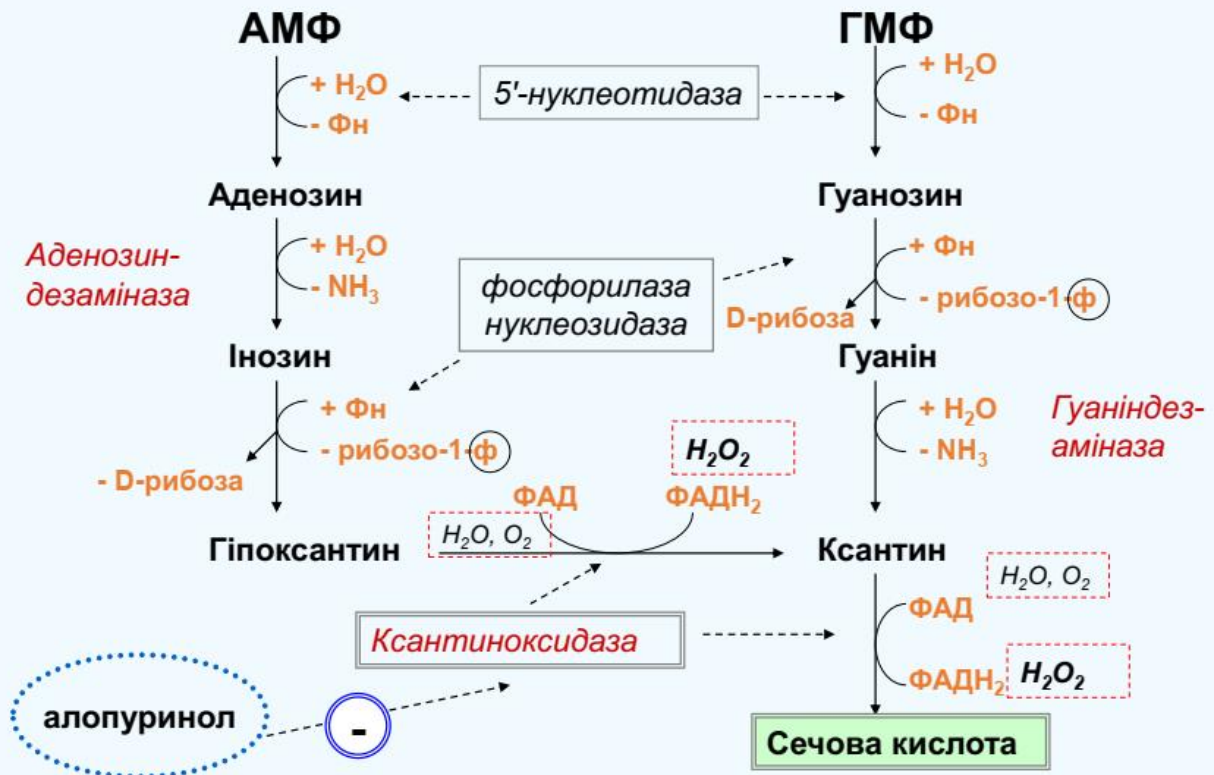
1. Структура нуклеотидів, їх біологічна роль.
2. Катаболізм пуринових нуклеотидів.
3. Катаболізм піримідинових нуклеотидів.
4. Біосинтез пуринових нуклеотидів. Регуляція.
5. Біосинтез піримідинових нуклеотидів. . Регуляція.
6. Патологія пуринового і піримідинового обміну.

Зміст лекційного матеріалу

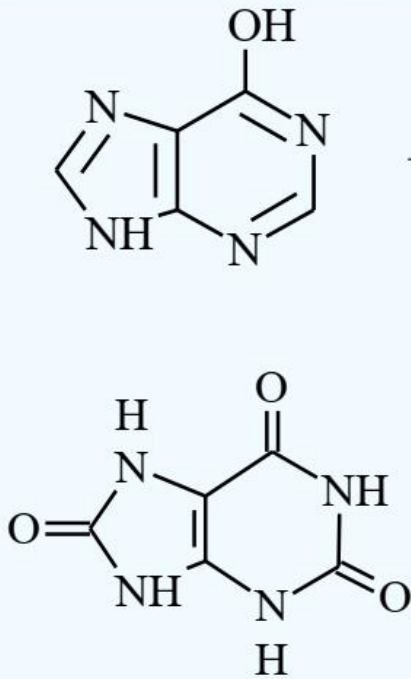
Метаболізм пуринових і піримідинових нуклеотидів. Катаболізм нуклеотидів в клітинах органів



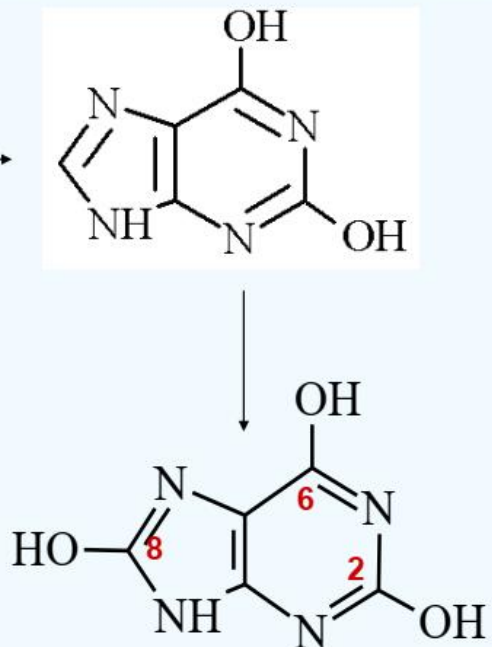
Катаболізм пуринових нуклеотидів



Гіпоксантин



Ксантин

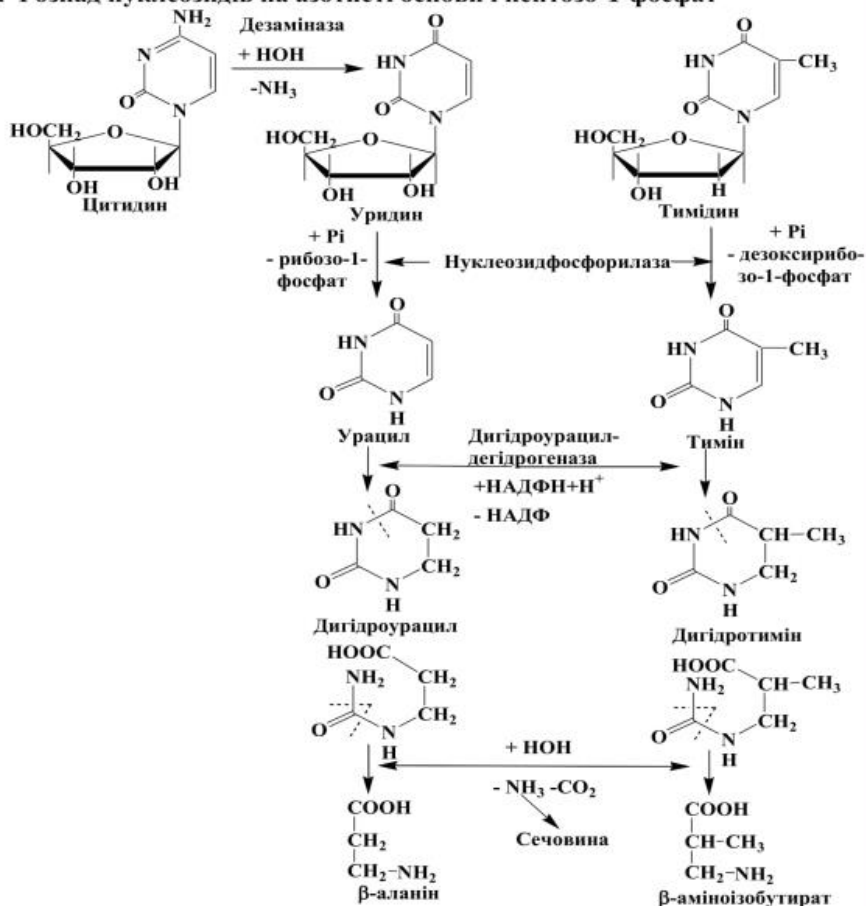


Сечова кислота (2, 6, 8-триоксипурин)

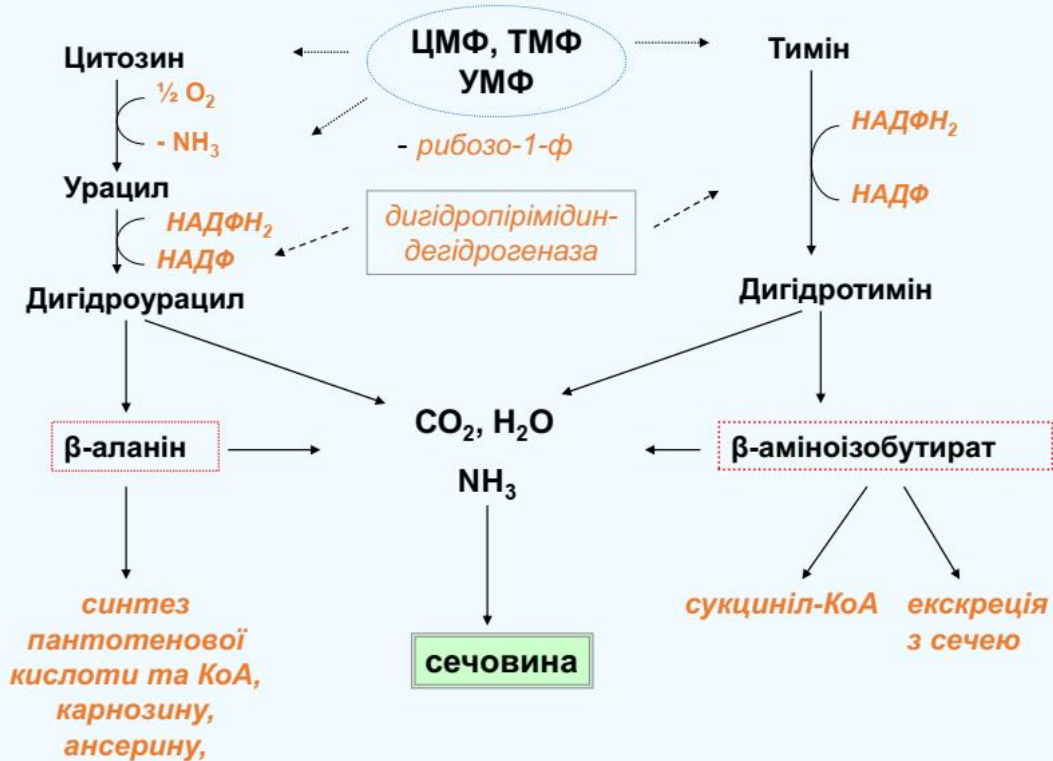
Катаболізм піримідинових основ, катаболізм урацила.

Нуклеотидаза

- 1 етап Нуклеотид → Нуклеозид + Рн
 2 етап Розпад нуклеозидів на азотисті основи і пентозо-1-фосфат



Катаболізм піримідинових нуклеотидів



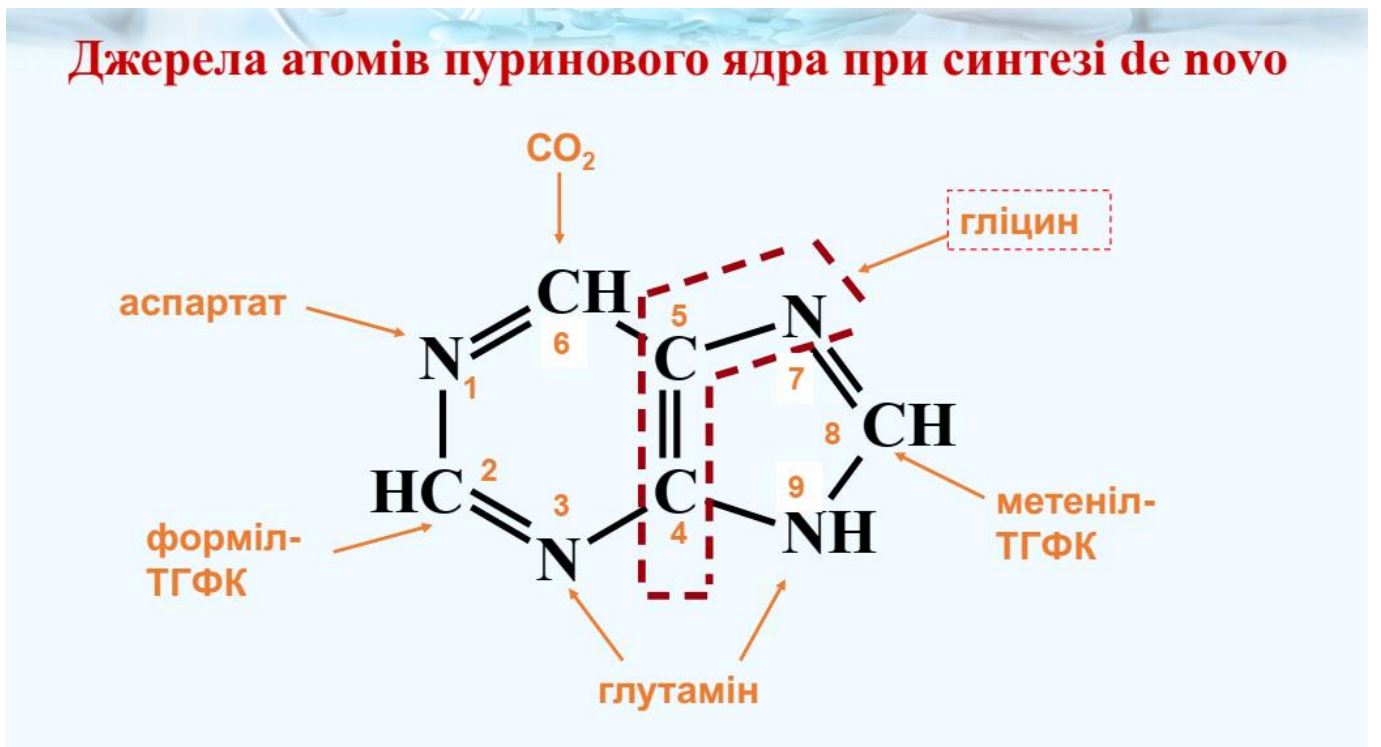
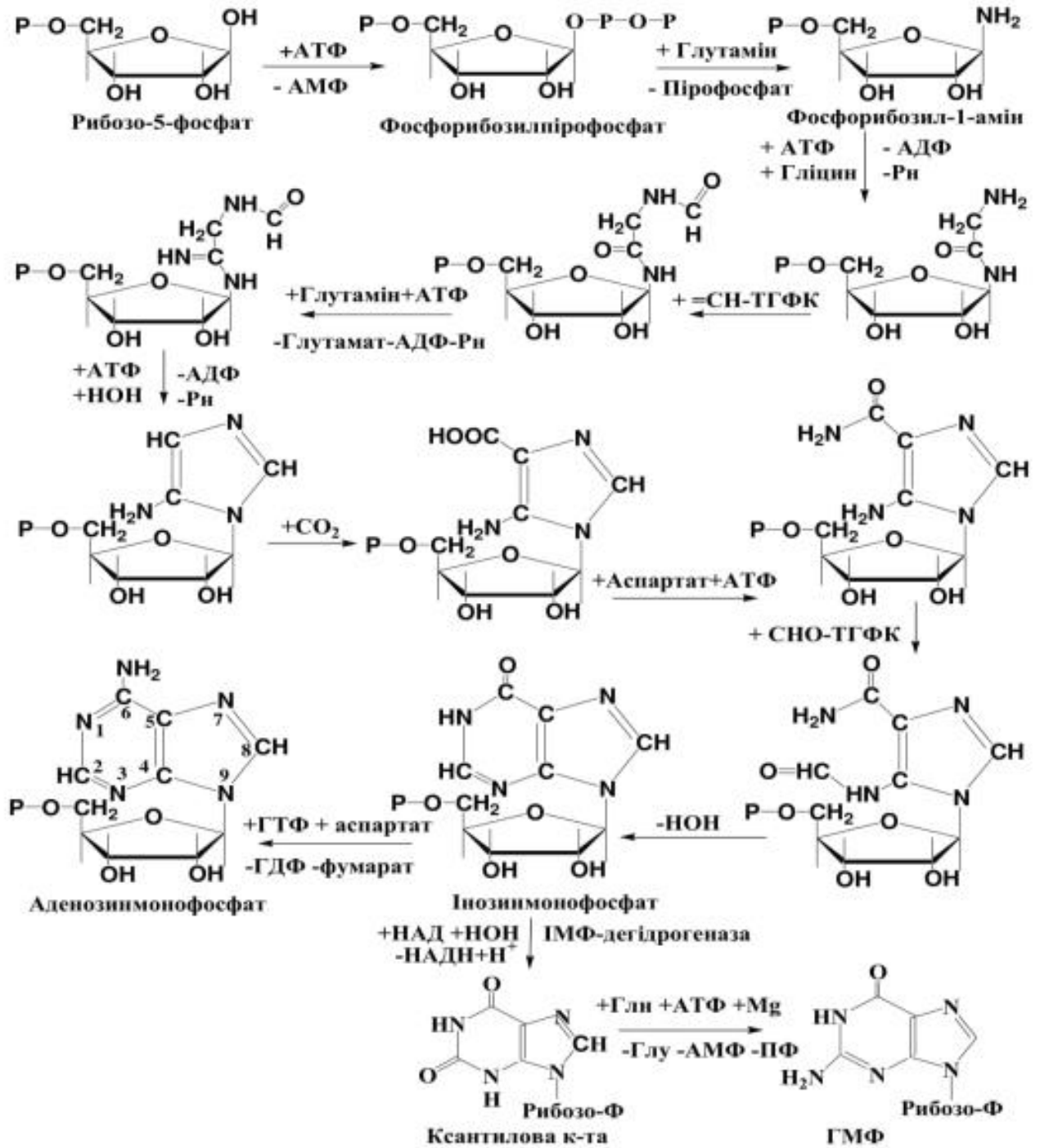
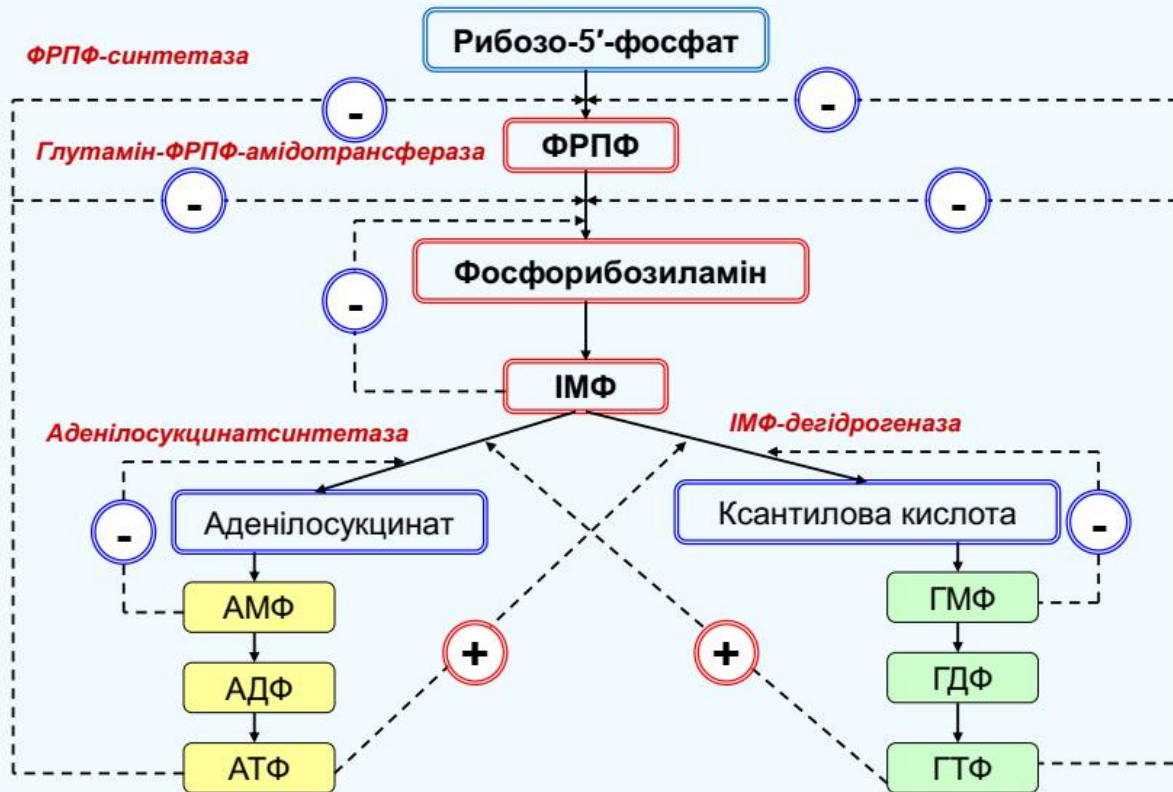


Схема синтезу пуринових нуклеотидів

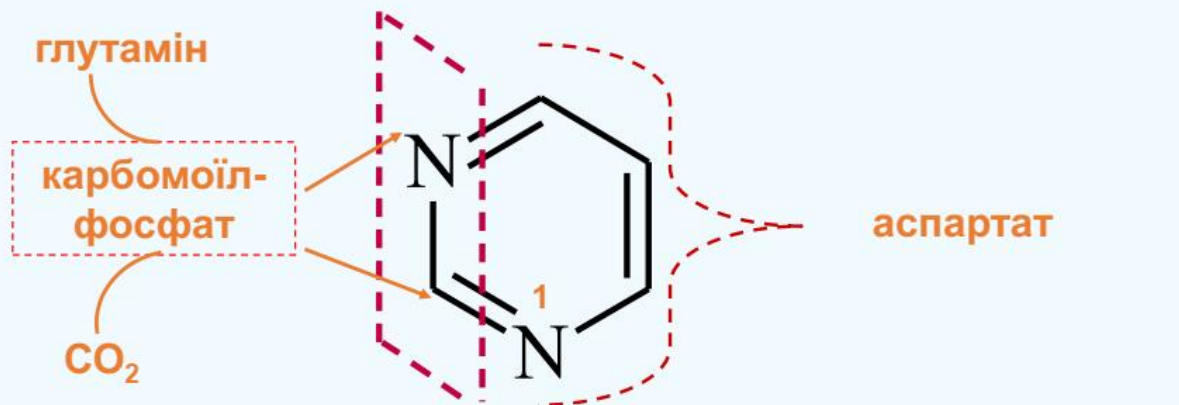


Фосфорибозил-1-амін - донор N₉, гліцин - C₄; C₅ і N₇, метеніл-ТГФК - C₈, глутамін - N₃, форміл-ТГФК - C₂, аспартат - N₁, CO₂ - C₆.

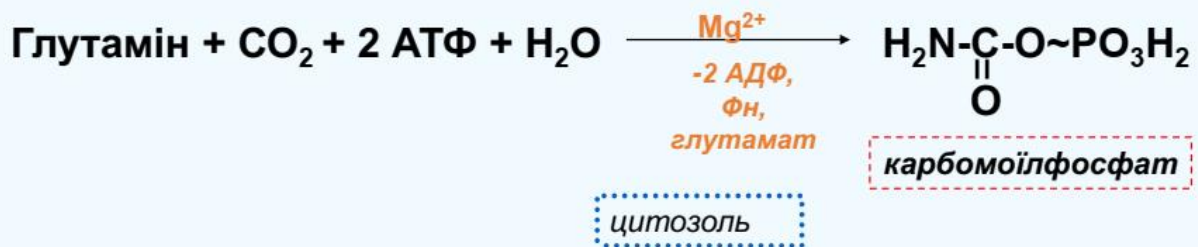
Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів



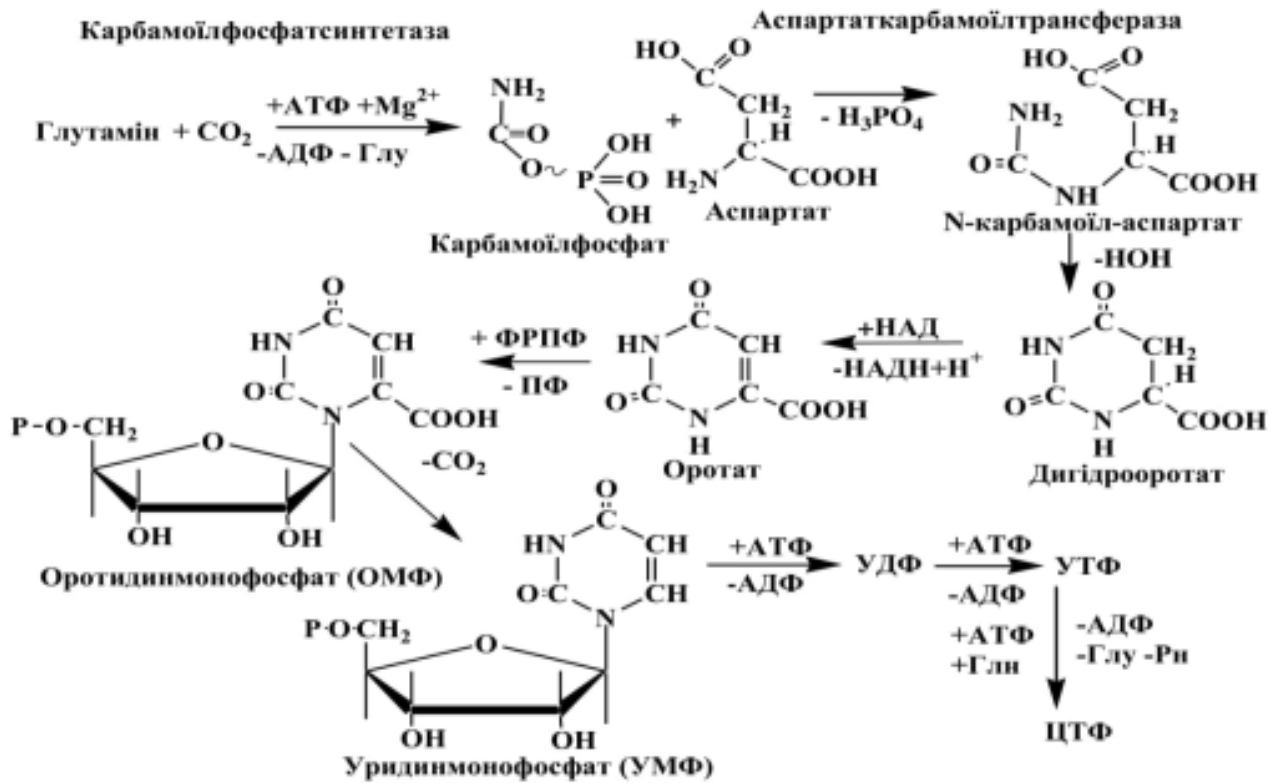
Джерела атомів піримідинового ядра при синтезі de novo



Карбомоїлфосфатсинтетаза II



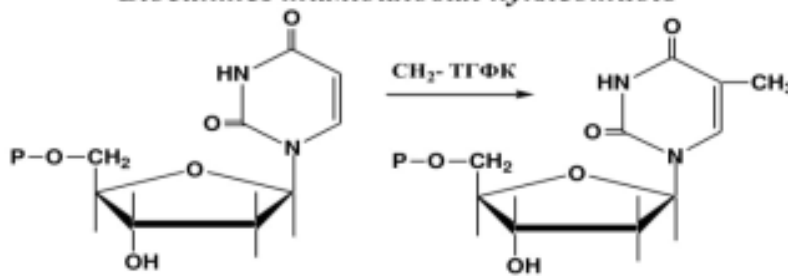
Біосинтез піримідинових нуклеотидів



Утворення дезоксирибонуклеотидів.

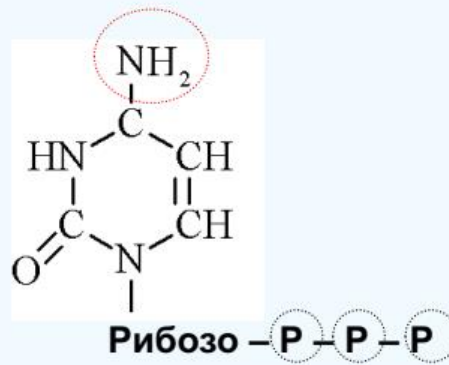
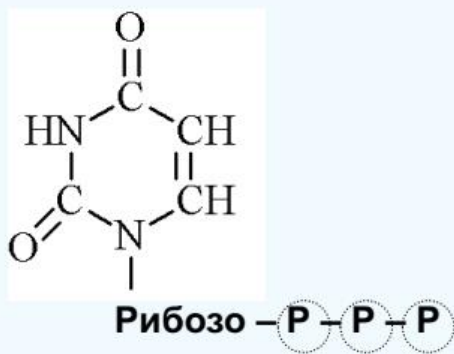


Біосинтез тимідилових нуклеотидів

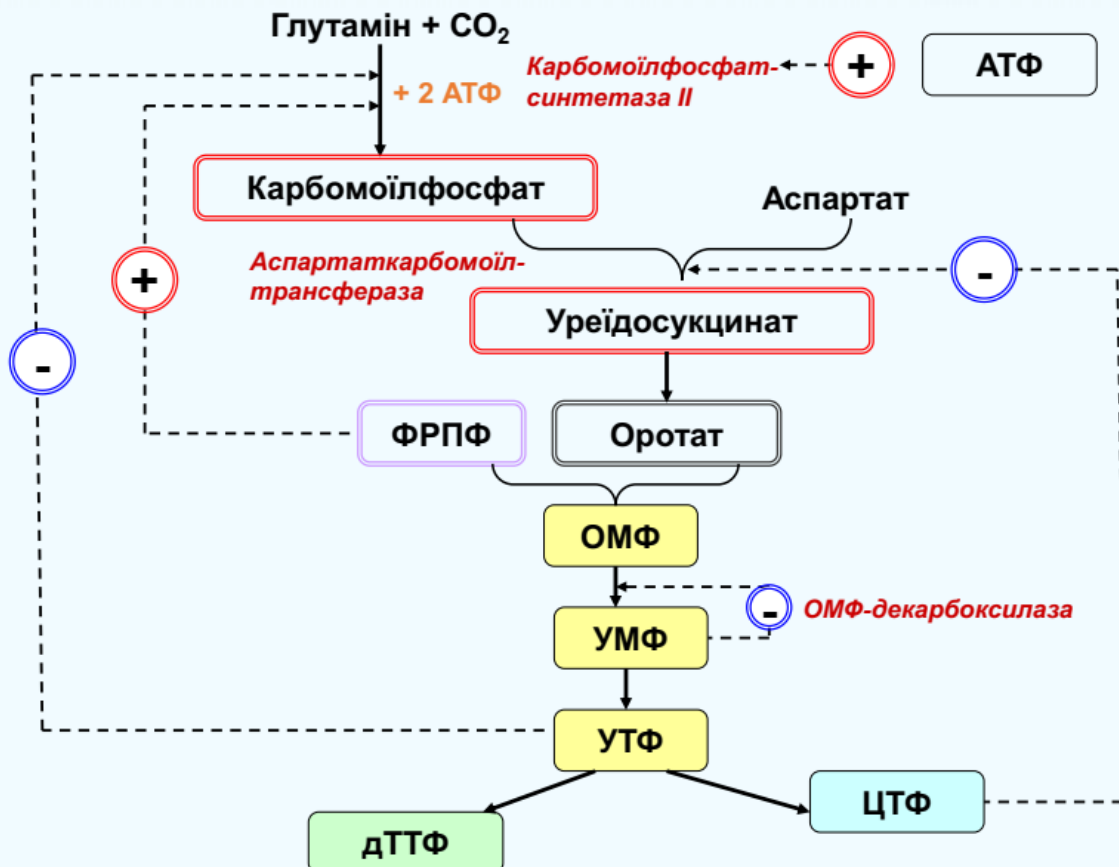


Порушення метаболізму піримідинів. Оротацидурія – недостатність оротатфосфорибозилтрансферази і оротидилфосфатдекарбоксилази.

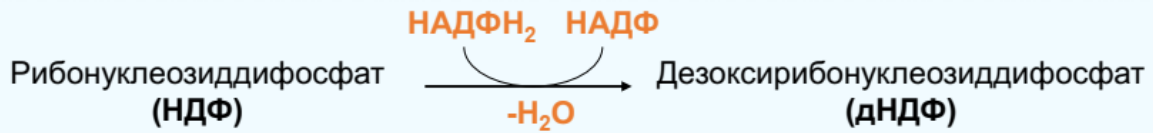
Утворення УДФ, УТФ, ЦТФ



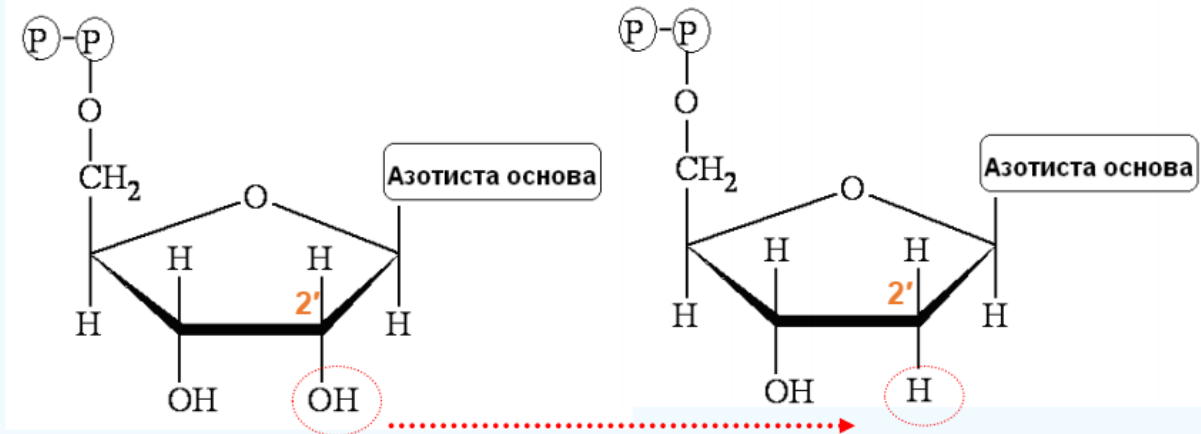
Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів



Синтез дезоксирибонуклеотидів



Рибонуклеотидредуктазний комплекс

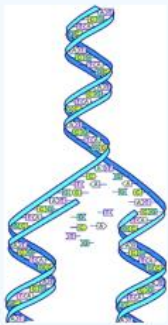


ПФШ

Рибонуклеотидредуктазний комплекс

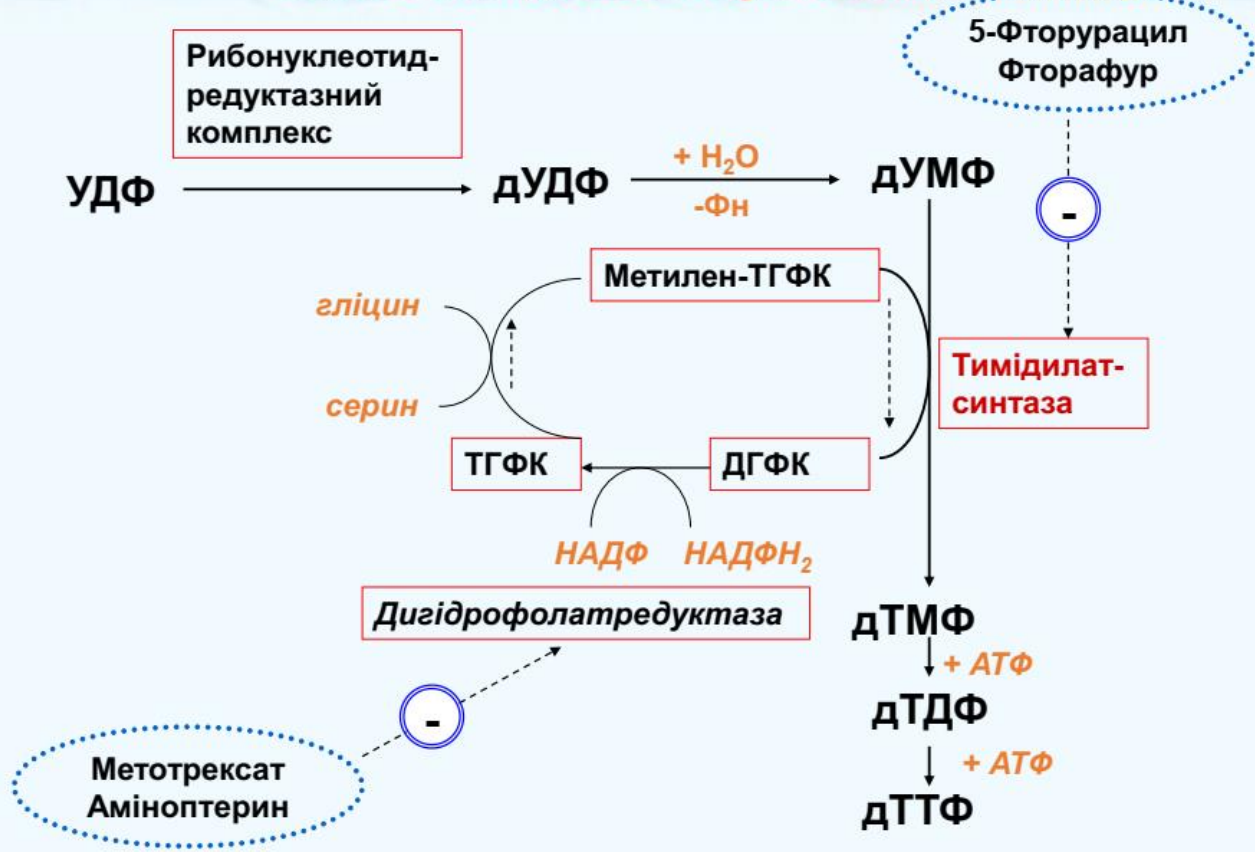


Тіоредоксинредуктаза
 $\text{ФАД} \rightarrow \text{ФАДН}_2$



Рибонуклеотидредуктазний комплекс активується тільки на період реплікації ДНК (перед мітозом) !!!

Синтез тимідилових нуклеотидів



РЕГУЛЯЦІЯ СИНТЕЗА ПУРИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ

1. За принципом негативного зворотнього зв'язку:

- а) накопичення нуклеозидмонофосфатів (ІМФ, АМФ, ГМФ) призводить до зниження утворення ФРПФ і фосфорибозиламіну
- б) накопичення АМФ блокує його утворення з ІМФ. Аналогічно веде себе ГМФ.

2. "Перехрестна" активація:

АТФ активує утворення ГМФ з ІМФ, а ГТФ - утворення АМФ з ІМФ

3. "Облегчений" синтез пуринових нуклеотидів

Відбувається з ФРПФ і пуринових азотистих основ, що утворюються при розпаді нуклеотидів і нуклеїнових кислот у організмі, або надходять з їжею. "Реутилізація" основ.

РЕГУЛЯЦІЯ СИНТЕЗА ПІРИМІДИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ

1. На етапі утворення карбамоїлфосфату – інгібування надлишком УТФ і активація ФРПФ

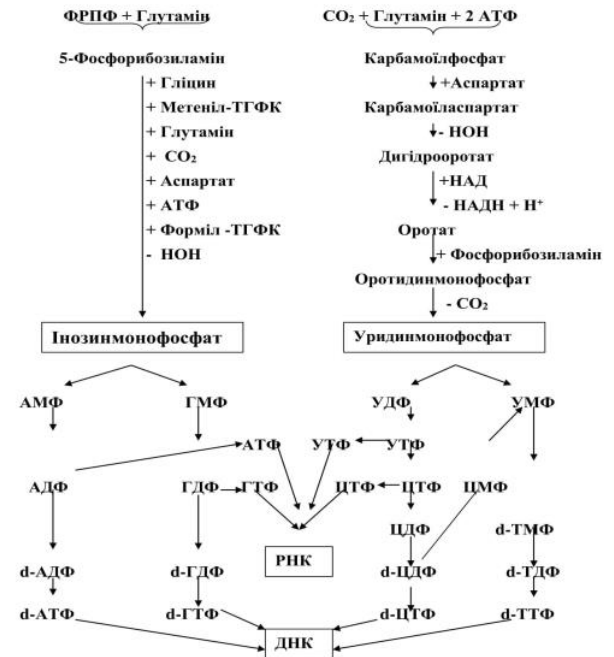
2. На етапі утворення уреїдосукцинату із аспартату і карбамоїлфосфату - негативним алостеричним ефектором є ЦТФ і позитивним модулятором АТФ

3. Пригнічення синтезу d-ТМФ

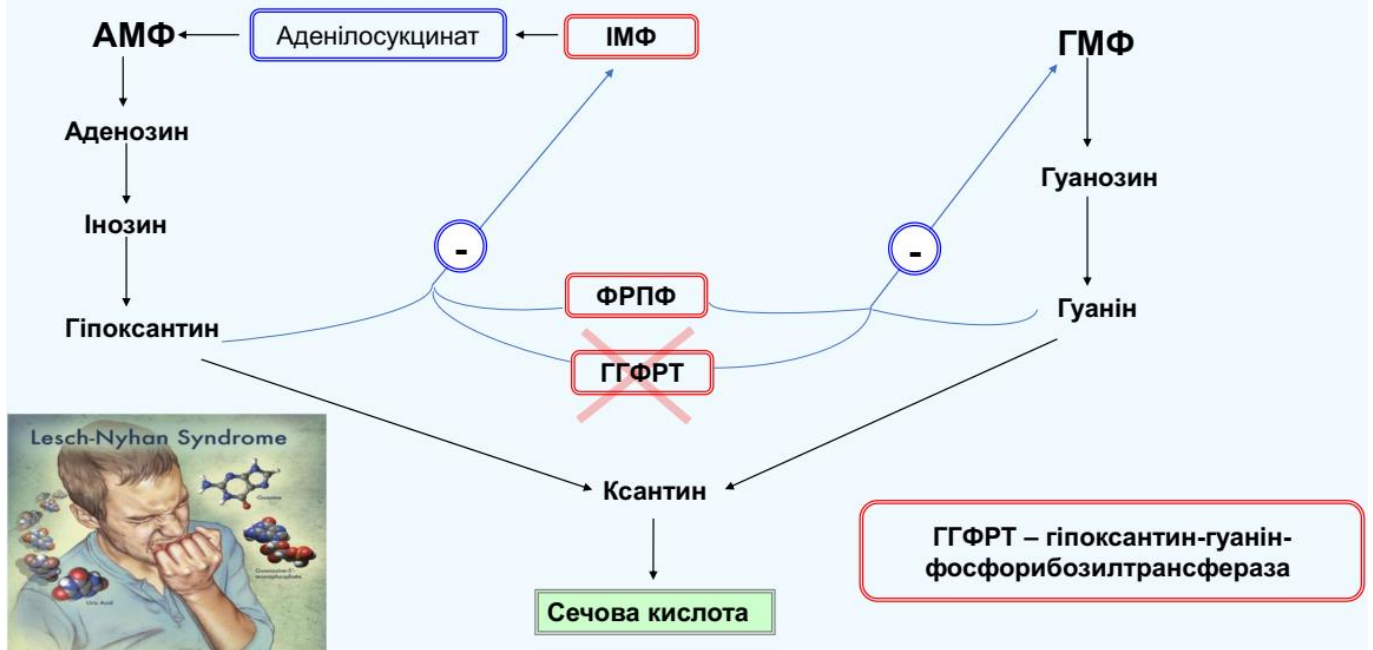
а) структурні аналоги d-УМФ (5-фторурацил) конкурентно зв'язуються з тимідилатсинтазою і перешкоджають утворенню тимідилових нуклеотидів і ДНК у цілому.

б) структурні аналоги птерину (аміноптерин, метотрексат) конкурентно пригнічують функцію дигідрофолатредуктази, яка відновлює фолієву кислоту, що необхідна для утворення метилен-ТГФК і перетворення d-УМФ у d-ТМФ

ВЗАЄМОПЕРЕТВОРЕННЯ НУКЛЕОТИДІВ І ЇХ УЧАСТЬ В СИНТЕЗІ НУКЛЕІНОВИХ КИСЛОТ



СИНДРОМ ЛЕША-НИХАНА



Клінічний прояв - *подагра*. Урати утворюються в сухожиллях, хрящах, шкірі, синовіальній оболонці і рідині суглобів, фагоцитуються лейкоцитами, порушують проникненість лізосомальних мембран і сприяють звільненню лізосомальних ферментів, які руйнують клітини і сприяють розвитку запального процесу в суглобах. Відкладення уратів у нирках приводить до ниркової недостатності і нефролітіазису. Аллопуринол – структурний аналог гіпоксантина (атом азоту з 7 положення переміщений в 8-е) є конкурентним інгібітором ксантиноксидази.

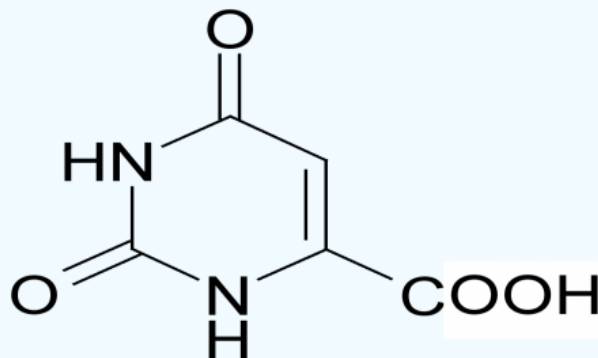
Синдром Леша-Ніхана - гіперурикемія зчеплена з Х-хромосомою і пов'язана з порушенням функції гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (перетворення гіпоксантина і гуаніна в ІМФ і ГТФ), внаслідок чого ці азотисті основи не використовуються для синтезу нуклеотидів, а перетворюються в сечову кислоту. Проявляється у хлопчиків у вигляді церебральних паралічів, порушення інтелекту

Алопуринол можна застосовувати для ослаблення подагричних симптомів у пацієнтів із синдромом Леша—Найхана. Ця патологія є зчепленою з Х-хромосою спадковою формою гіперурикемії, що розвивається в дитячому віці (у хлопчиків) і крім симптомів, властивих подагрі, виявляється тяжкими нервово-психічними порушеннями. Біохімічною основою ферментопатії є генетичний дефект синтезу гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази — ферменту, що забезпечує повторне використання в метаболічних реакціях вільних гіпоксантину та гуаніну.

Ці розлади супроводжуються надмірним утворенням пуринів, розумовою відсталістю, агресивною поведінкою, завданням собі ушкоджень, нирковою недостатністю, каменями в нирках і 3—6-разовим збільшенням продукування сечової кислоти. Недостатність ферменту виявляють в еритроцитах, лейкоцитах, шкірних фібробластах, тканинах нирок, мозку, печінки.



Спадкове порушення метаболізму піримідинових основ у людини відоме як **оротова ацидурія**, що характеризується накопиченням оротової кислоти та її виділенням із сечею. Діти з такими порушеннями відстають у рості та страждають на мегалобластну анемію. У такому випадку істотно знижена активність як фосфорибозилтрансферази, так і декарбоксилази, необхідних для утворення УМФ. Введення уридину або цитидину відновлює нормальний ріст, ліквідує анемію та зменшує виділення **оротової кислоти**.



Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Азотисті основи, нуклеозиди та нуклеотиди – складові компоненти молекул нуклеїнових кислот. Мінорні азотисті основи та нуклеотиди.
2. Вільні нуклеотиди (АТФ, НАД, НАДФ, ФАД, ФМН, ЦТФ, УТФ; 3',5'-АМФ, 3',5'-ГМФ) та їх біохімічні функції.
3. Біосинтез пуринових нуклеотидів: схема реакцій синтезу ІМФ; утворення АМФ та ГМФ; механізми регуляції.
4. Біосинтез піримідинових нуклеотидів: схема реакцій; регуляція синтезу.
5. Біосинтез дезоксирибонуклеотидів. Утворення тимідилових нуклеотидів; інгібітори біосинтезу дТМФ як протипухлинні засоби.
6. Катаболізм пуринових нуклеотидів; спадкові порушення обміну сечової кислоти.
7. Схема катаболізму піримідинових нуклеотидів.
8. Патологія нуклеотидного обміну.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 9

Тема: Біосинтез нуклеїнових кислот: реплікація ДНК; транскрипція РНК. Біосинтез білків в рибосомах. Регуляція біосинтезу білка.

Актуальність теми: нуклеїнові кислоти, так як і білки, є основним субстратом життя. Особливо значна роль нуклеїнових кислот в процесах біосинтезу білків, а в зв'язку з цим в формуванні спадкових ознак організму, в репродукції, рості і розвитку, а також в пристосуванні (адаптації) організму до різних умов існування. До складу клітин нуклеїнові кислоти входять, як правило, в сполученні з білками, у вигляді нуклеопротеїдів, і власне у вигляді нуклеопротеїдів реалізуються їхні функції.

Мета: ознайомлення здобувачів з біологічною роллю нуклеїнових кислот і нуклеопротеїдів, створити уявлення про нуклеїнові кислоти, як носії генетичної інформації. Засвоєння механізмів матричного синтезу білків та його регуляції.

Основні поняття:

1. Правила Чаргафа, модель Уотсона-Кріка.
2. Антипаралельність ланцюгів.
3. Експресія генів.
4. Процесінг.
5. Генетичний (біологічний) код.
6. Рекогніція.
7. Фолдінг.
8. Мутації.
9. Рекомбінантні ДНК.

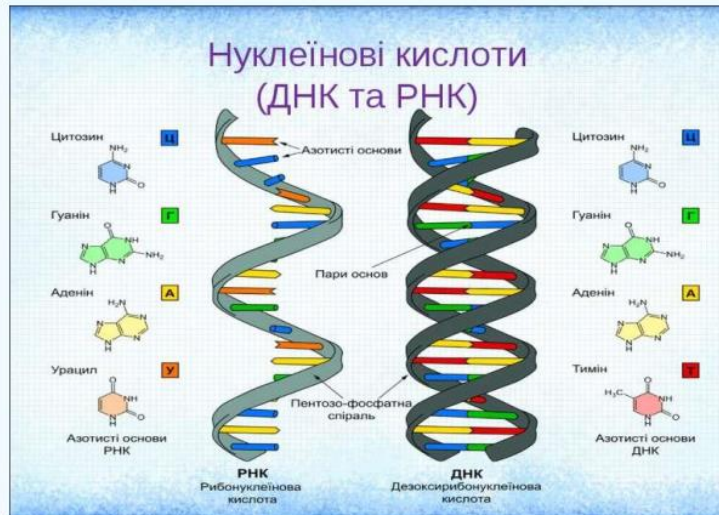
План і організаційна структура лекції:

1. Реплікація. Етапи.
2. Транскрипція. Етапи.
3. Процесінг. Етапи.
4. Біосинтез білка. Етапи.
5. Інгібітори транскрипції та трансляції у прокариотів та еукаріотів: антибіотики та інтерферони – їх застосування в медицині; дифтерійний токсин.
6. Регуляція експресії генів.
7. Мутації.
8. Генна інженерія.

Зміст лекційного матеріалу

Нуклеїнові кислоти (НК) – це біополімери, мономерами яких є **нуклеотиди**

Нуклеїнові кислоти – унікальний клас органічних сполук, основна функція представників якого полягає у забезпеченні зберігання, регуляції, реалізації генетичної інформації, а також її передачі між клітинними поколіннями, матеріальна основа спадковості



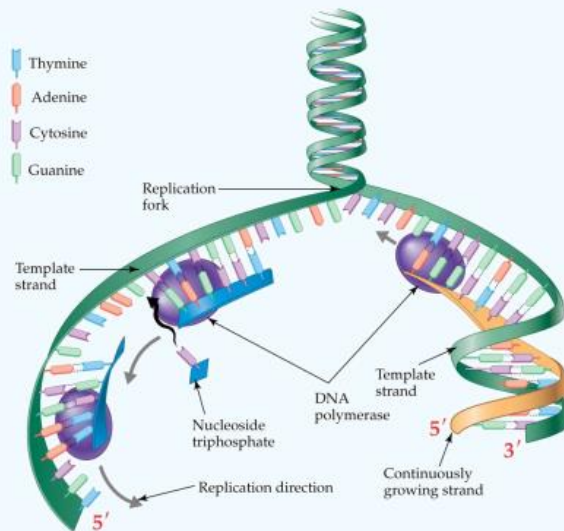
Здатність клітин підтримувати високу впорядкованість своєї організації у хаотичному Всесвіті визначається генетичною інформацією, яка *реалізується, зберігається, відтворюється*, а іноді й *вдосконалюється* в **чотирьох генетичних процесах**:



- Реплікації (самоподвоєнні ДНК)
- Репарації (виправленні помилок у ДНК)
- Рекомбінації (зміні комбінації генів у геномі)
- Реалізації (синтезі РНК та білка)

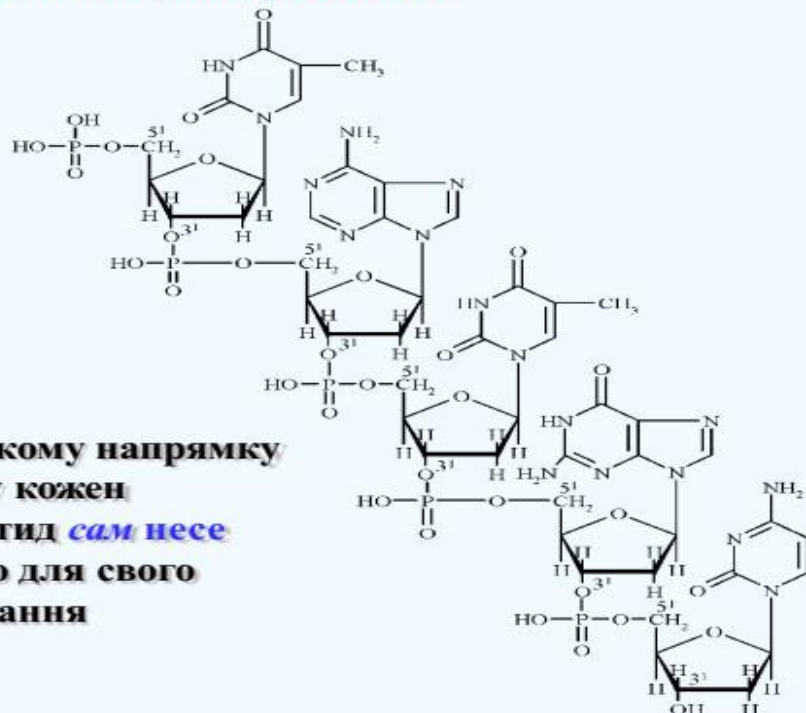
Реплікація ДНК

Реплікація - це комплементарний синтез ДНК на матриці ДНК, що відбувається з нуклеозидтрифосфатів з витратою енергії їх макроергічних зв'язків у напрямку 5' → 3' за напівконсервативним механізмом

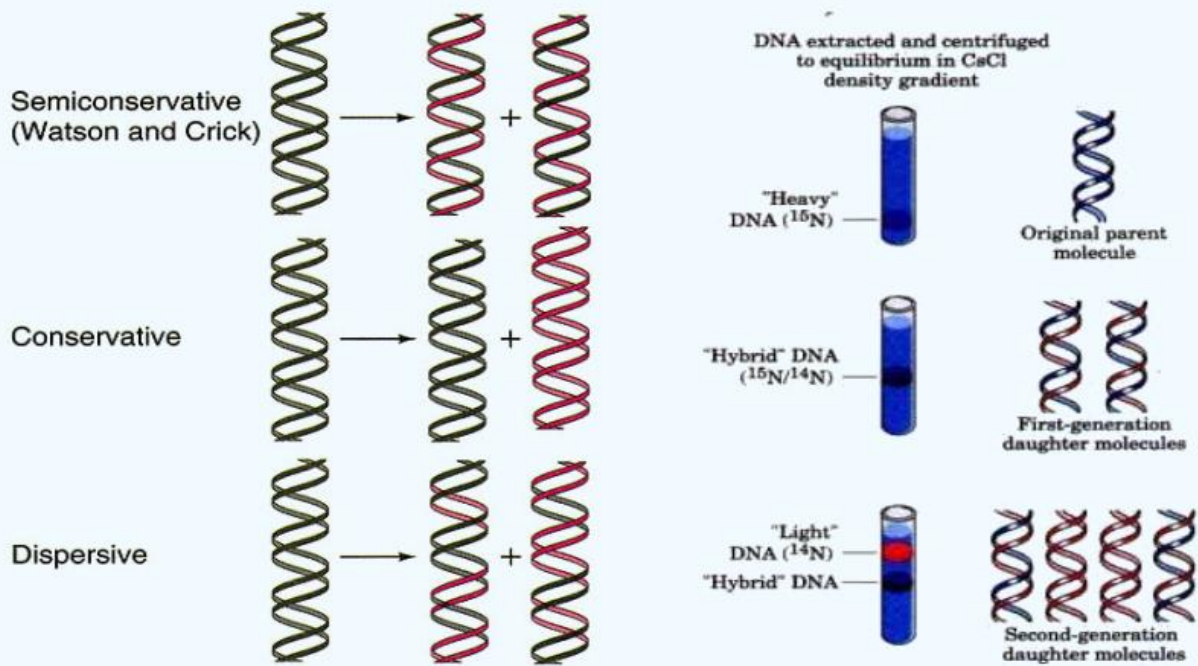


Реплікація ДНК
у напрямку 5' → 3'
забезпечує
ефективну корекцію

При такому напрямку
синтезу кожен
нуклеотид *сам несе*
енергію для свого
присднання



Напівконсервативний механізм синтезу ДНК

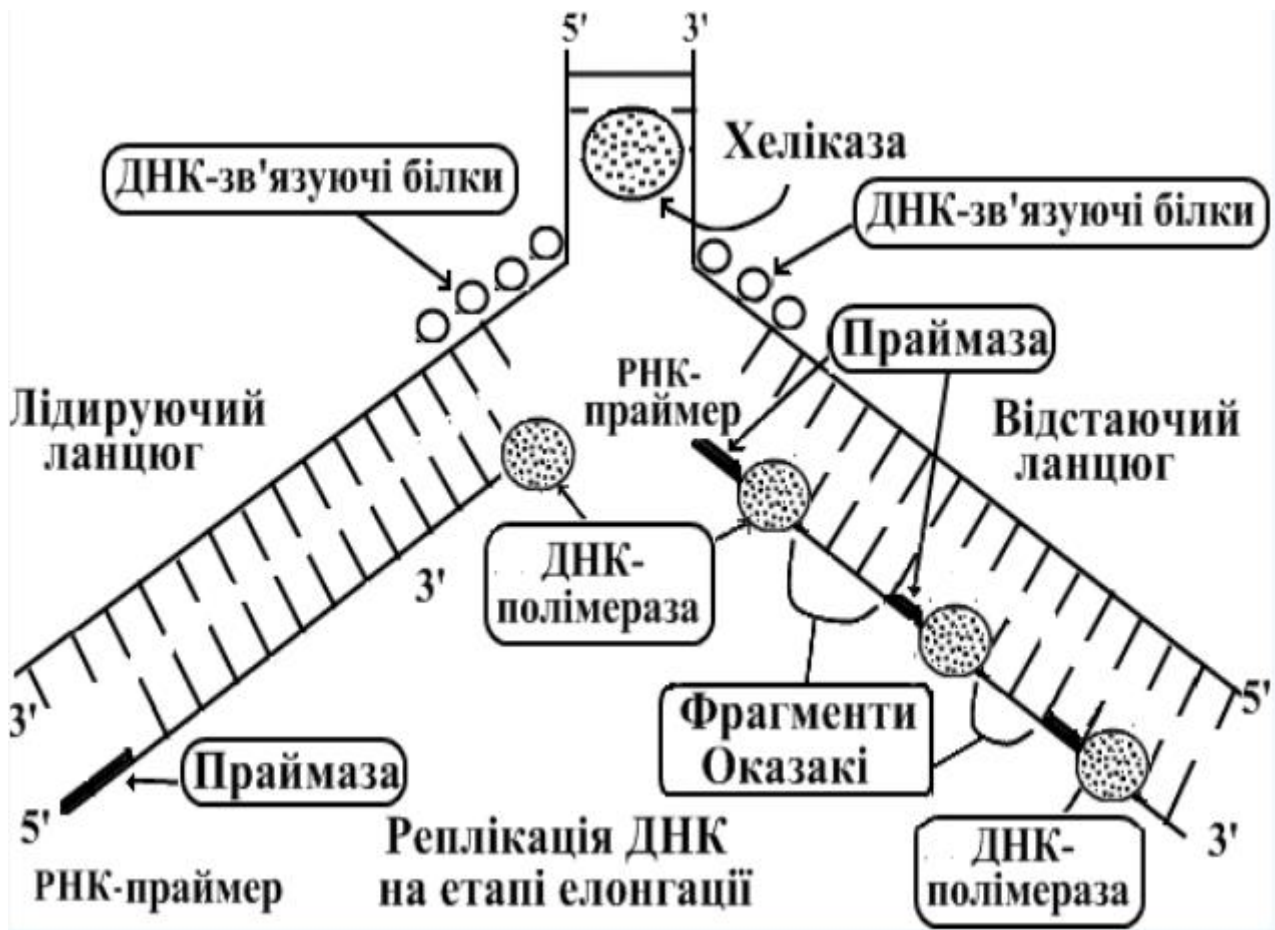


Кожна з новосинтезованих молекул несе один ланцюг батьківської ДНК, і другий - комплементарний йому - дочірній

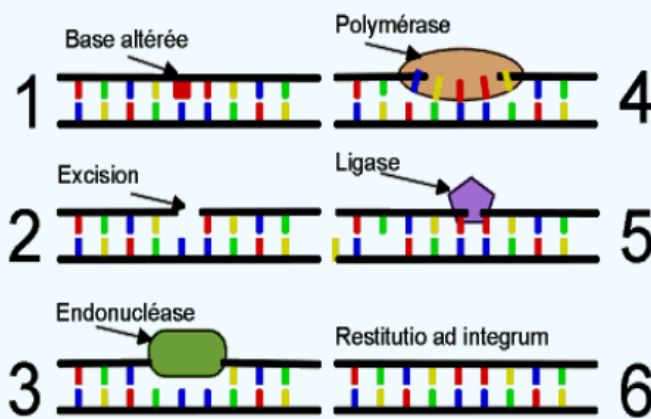
Реплікація ДНК

Ферменти реплікації:

- 1. Геліказа** (розплітає подвійну спіраль), **гіраза**, розплітаючі білки
- 2. Дестабілізуючі білки** (перешкоджають повторному замиканню)
- 3. Топоізомерази** (оборотні нуклеази, вирішують проблему «крутіння»)
- 4. Праймаза** (синтезує РНК-затравку (*праймер*) на 5'-кінці лідуючого ланцюга і на деякій відстані від 3'-кінця відстаючого ланцюга)
- 5. ДНК-полімераза α** здійснює комплементарний синтез ланцюга ДНК з нуклеозидтрифосфатів у напрямку 5'→3'
- 6. ДНК-лігаза** зшиває окремі фрагменти Оказакі на відстаючому ланцюзі у єдиний ланцюг



Репарація ДНК

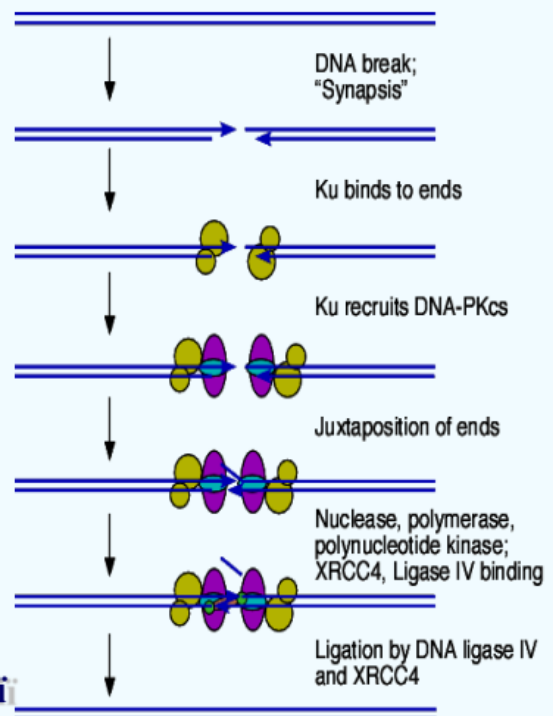


1. Репаруючі ендонуклеази

2. ДНК-полімераза β

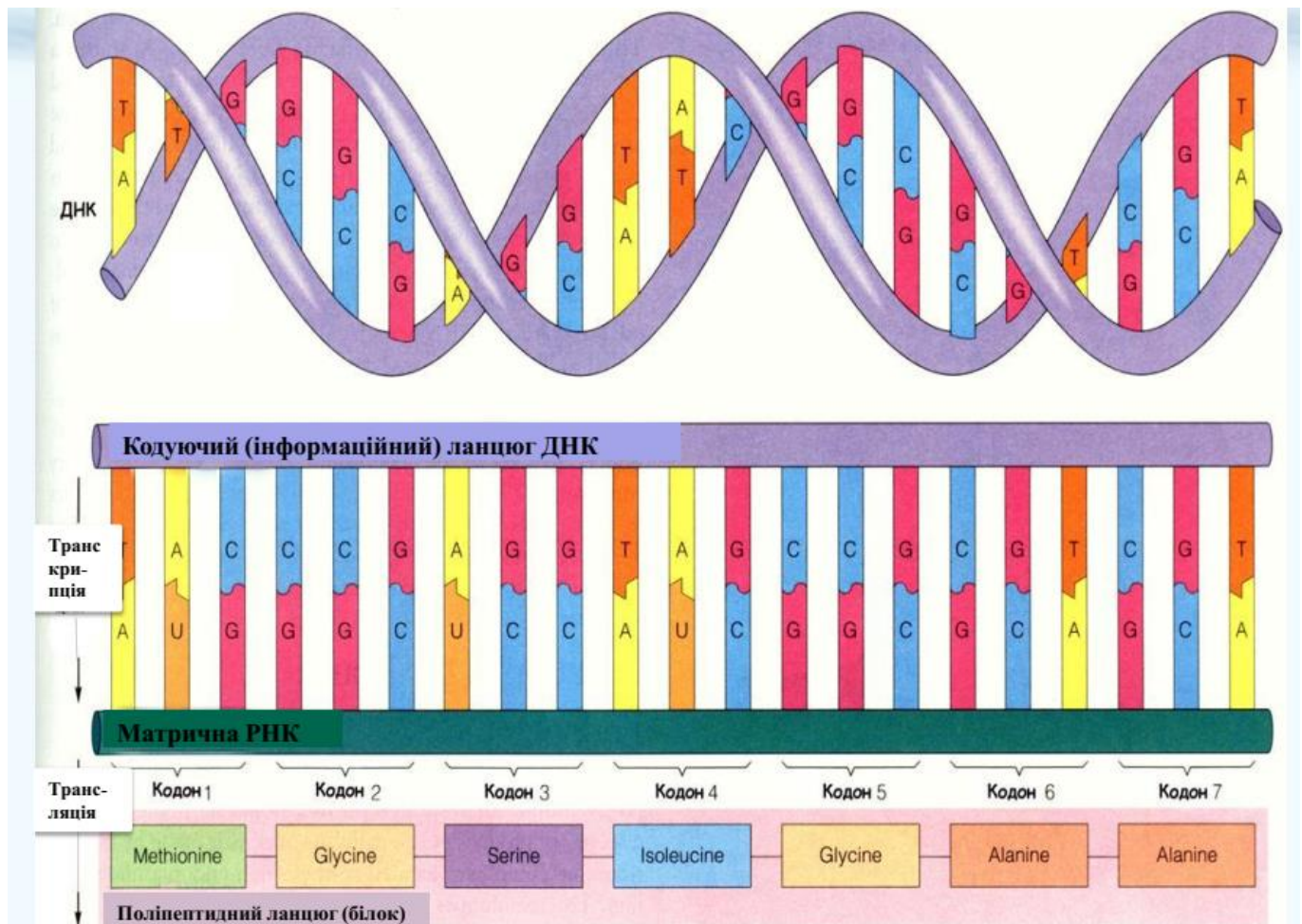
3. ДНК-лігаза

Спадкові дефекти ферментів репарації викликають пігментну ксеродерму, тріхотіодистрофію



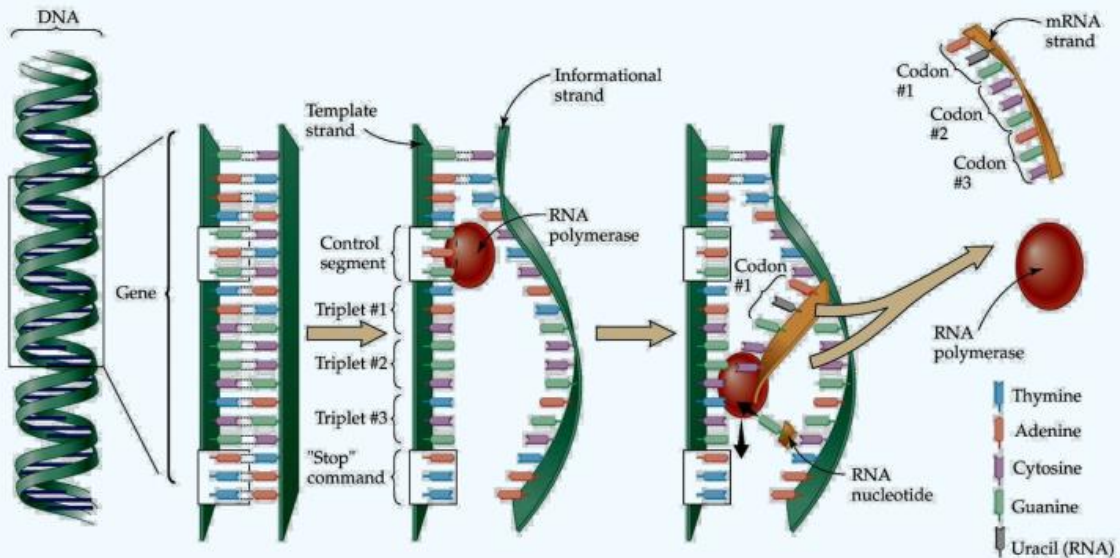
«Центральна догма»

молекулярної біології



Транскрипція

Транскрипція - це комплементарний синтез РНК на матриці певної ділянки ДНК (гена), що відбувається із нуклеозидтрифосфатів з витратою енергії їх макроергічних зв'язків, у напрямку 5' → 3'

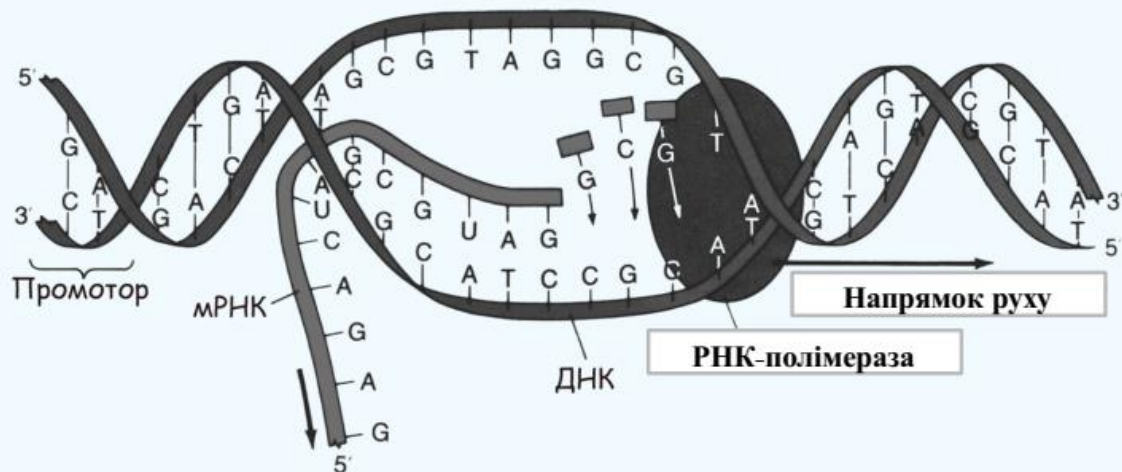


Ферменти транскрипції:

РНК-полімераза I – синтезує рРНК

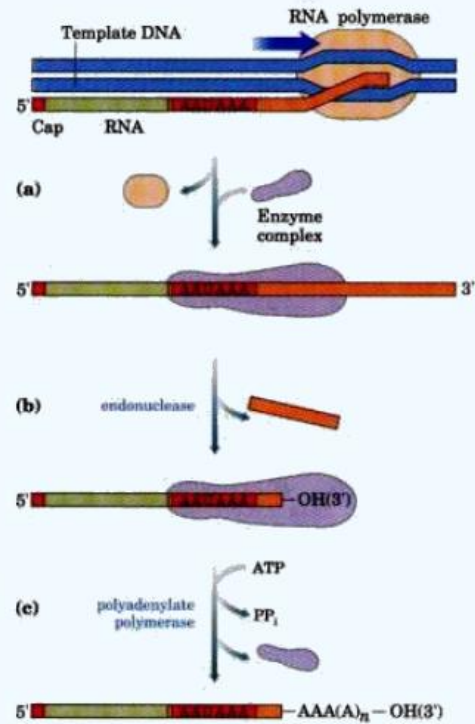
РНК-полімераза II – синтезує пре-мРНК

РНК-полімераза III – синтезує тРНК



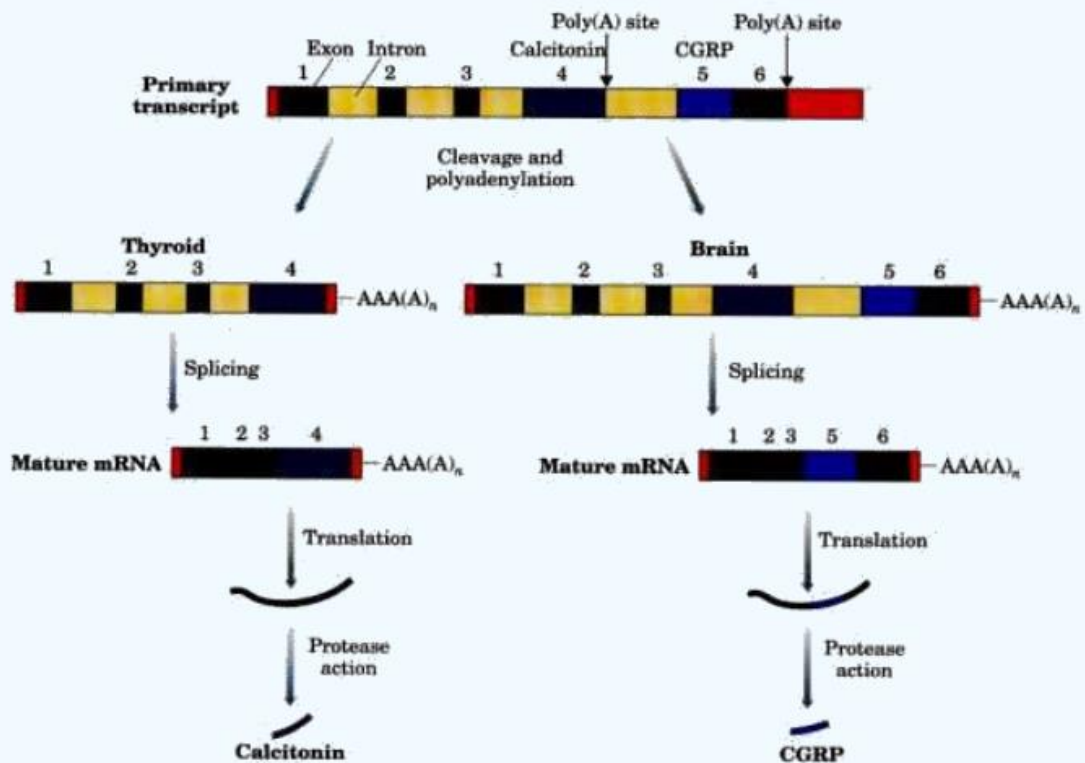
Процесинг (дозрівання мРНК)

- 1. Сплайсинг** (видалення інтронних послідовностей та з'єднання екзонних)
- 2. Кепування** (з 5'-кінця приєднується кеп - 7-метілгуанозин - відрізняє мРНК від інших типів РНК)
- 3. Поліаденілювання** (з 3'-кінця приєднується поліаденіловий «хвіст», який відрізняє сплайсовану мРНК, та необхідний для її транспорту у цитоплазму)



Процесинг (дозрівання мРНК)

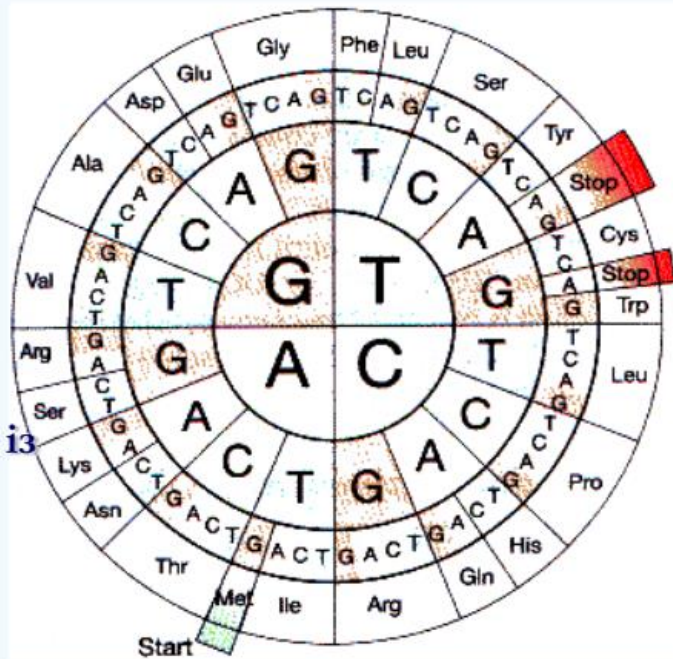
альтернативний сплайсинг



Генетичний код

Генетичний код - спосіб перекладу інформації з мови полінуклеотидів на мову поліпептидів

Кожна амінокислота кодується послідовністю із трьох нуклеотидів - **триплетом** (ДНК), **КОДОНОМ** (РНК)



Властивості генетичного коду

1. Виродженість (кожна амінокислота (крім триптофану та метіоніну) кодується більш, ніж одним триплетом)

		Second base				
		U	C	A	G	
U	UUU	UCU	UAU	UGU	U	
	UUC	UCC	UAC	UGC	C	
	UUA	UCA	UAA Stop	UGA Stop	A	
	UUG	UCG	UAG Stop	UGG Trp	G	
C	CUU	CCU	CAU	CGU	U	
	CUC	CCC	CAC	CGC	C	
	CUA	CCA	CAA	CGA	A	
	CUG	CCG	CAG	CGG	G	
A	AUU	ACU	AAU	AGU	U	
	AUC	ACC	AAC	AGC	C	
	AUA	ACA	AAA	AGA	A	
	AUG Met/Start	ACG	AAG	AGG	G	
G	GUU	GCU	GAU	GGU	U	
	GUC	GCC	GAC	GGC	C	
	GUA	GCA	GAA	GGA	A	
	GUG	GCG	GAG	GGG	G	

Властивості генетичного коду

2. Неперекриваемість - кожен з триплетів незалежний один від одного.

Кожен з нуклеотидів кодону читається лише один раз.

Різниця між триплетами, що перекриваються та не перекриваються:



Код, що не перекривається
1, 2, 3 - номери триплетів



код, що перекривається

Властивості генетичного коду

3. Безперервність - у кодуванні беруть участь усі нуклеотиди. При цьому код **не має сигналів розділення** (розділових знаків), що показують початок одного або кінець іншого триплету. Тому набуває виняткового значення визначення початку зчитування (**рамки**). Якщо буде збита рамка зчитування, це призведе до біосинтезу дефектного білка, що має місце, наприклад, при дії окремих антибіотиків на біосинтез білка у мікроорганізмів та призводить до їх загибелі (наприклад, стрептоміцин та ін.).

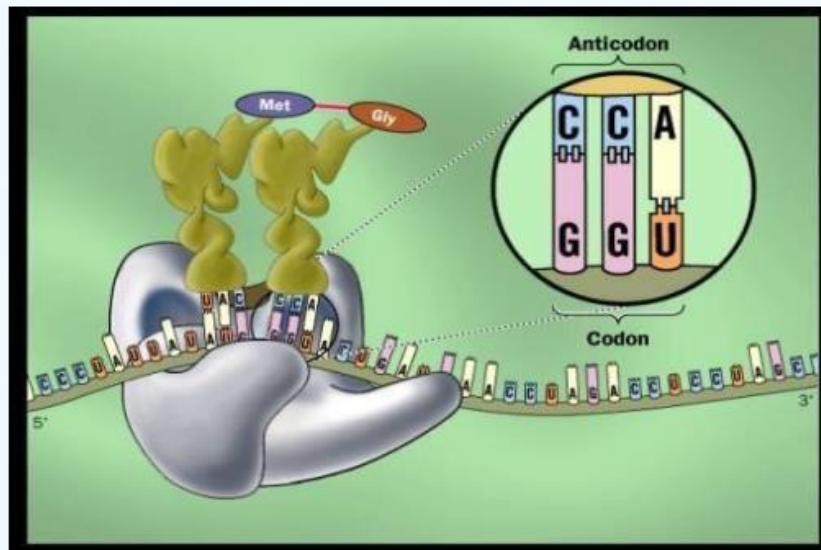
4. Специфічність - кожній амінокислоті відповідають лише певні кодони, які не можуть кодувати інші амінокислоти.

5. Колінеарність - дотримується відповідність лінійної послідовності триплетів мРНК та амінокислот у поліпептиді.

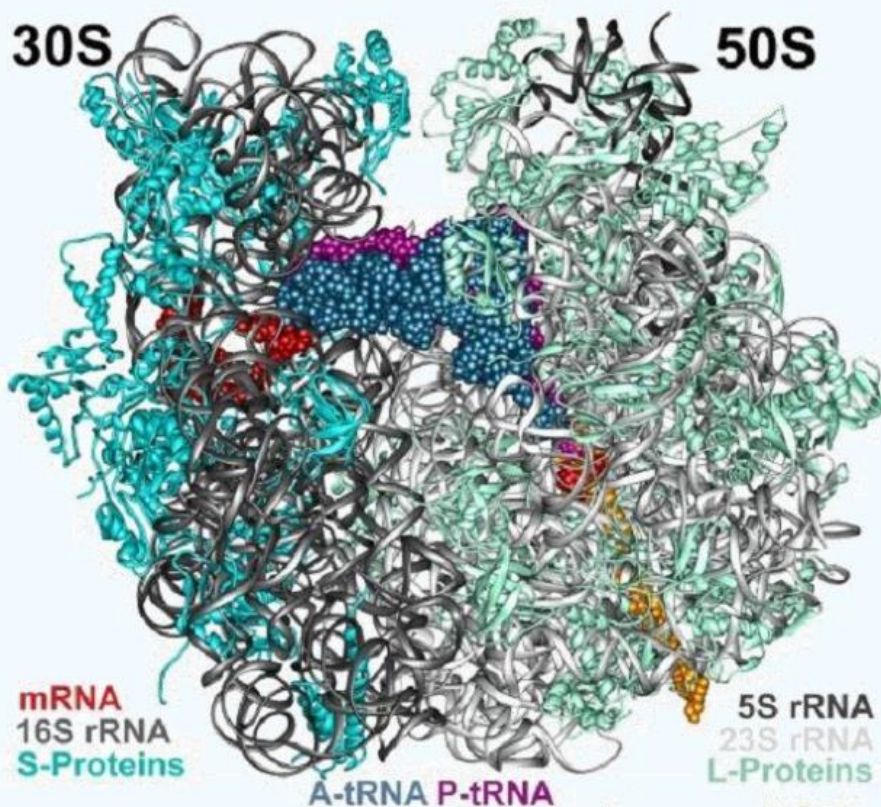
6. Універсальність - триплети, кодуючі одну й ту саму амінокислоту, мають однаковий склад та послідовність для всіх організмів (бактерій, рослин, тварин та людини).

Трансляція

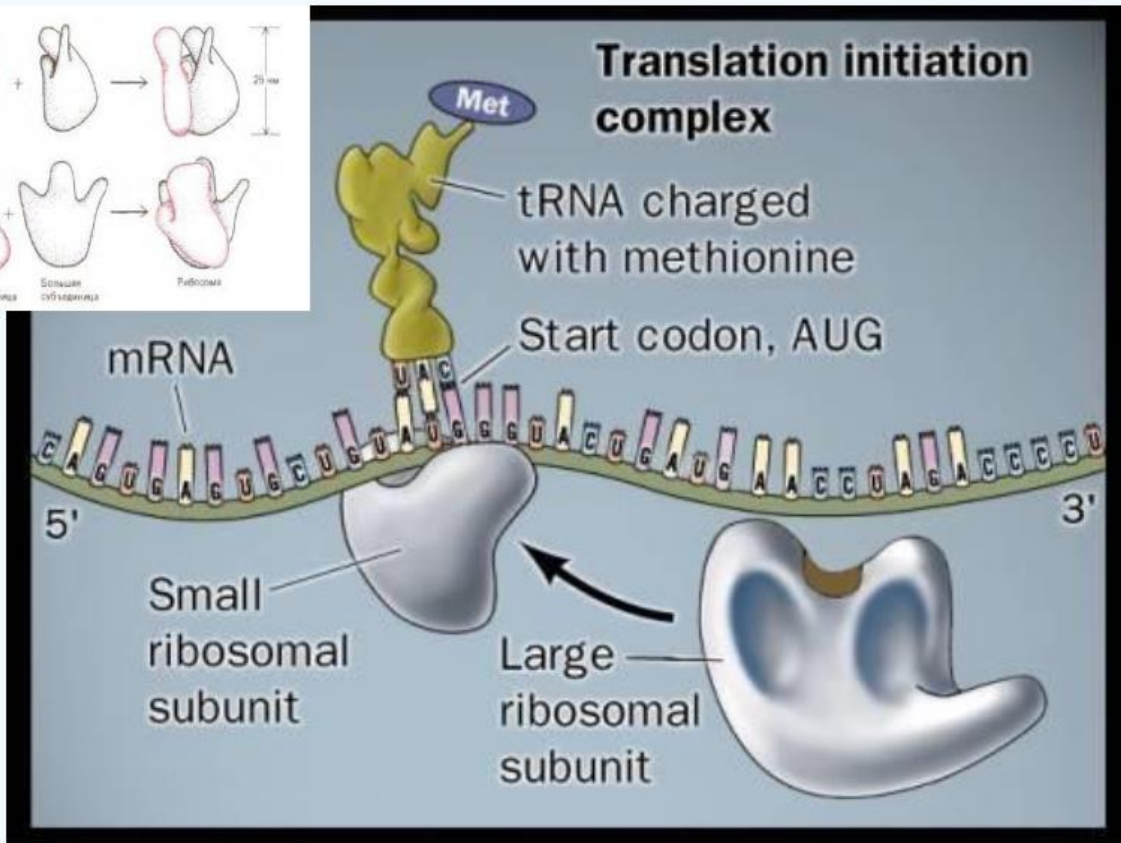
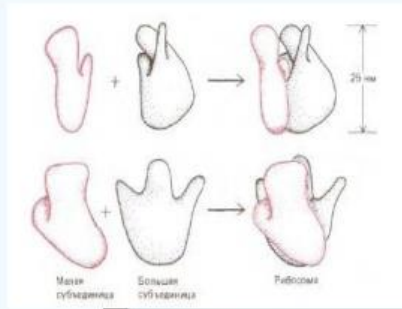
Трансляція - матричний синтез білка на рибосомах,
з використанням у якості матриці мРНК,
з витратою енергії ГТФ



Структура рибосом



ІНІЦІАЦІЯ ТРАНСЛЯЦІЇ

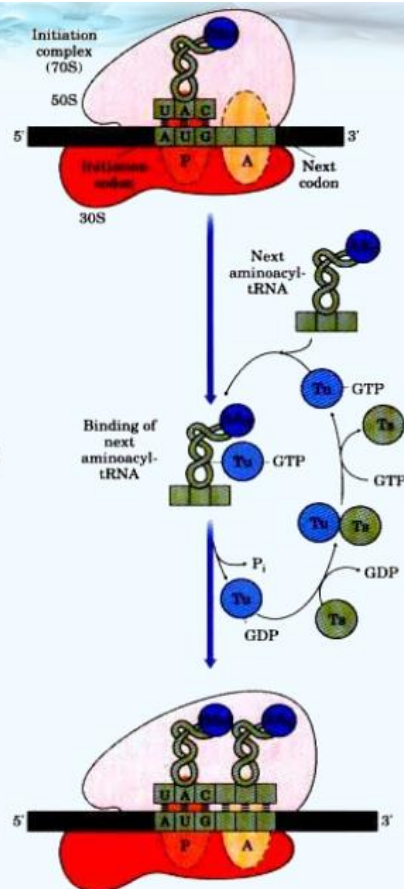


Ініціаторний КОМПЛЕКС -

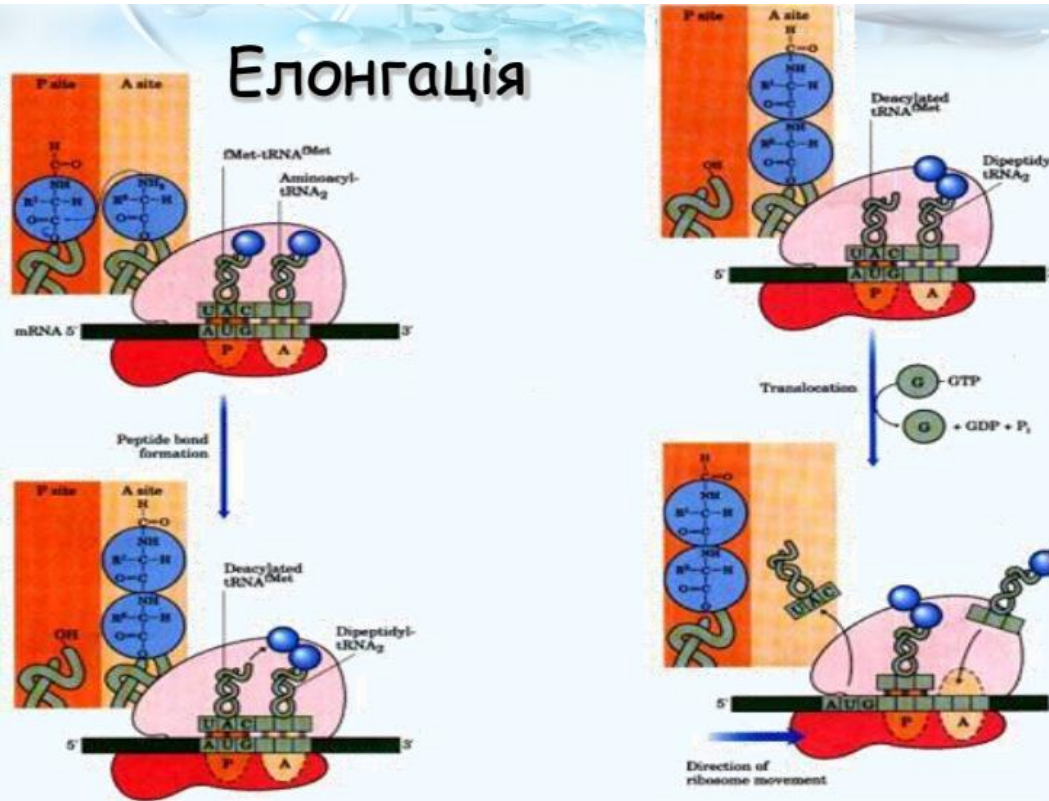
мала субодина рибосоми,

ініціаторна (метіонінова) тРНК,

мРНК

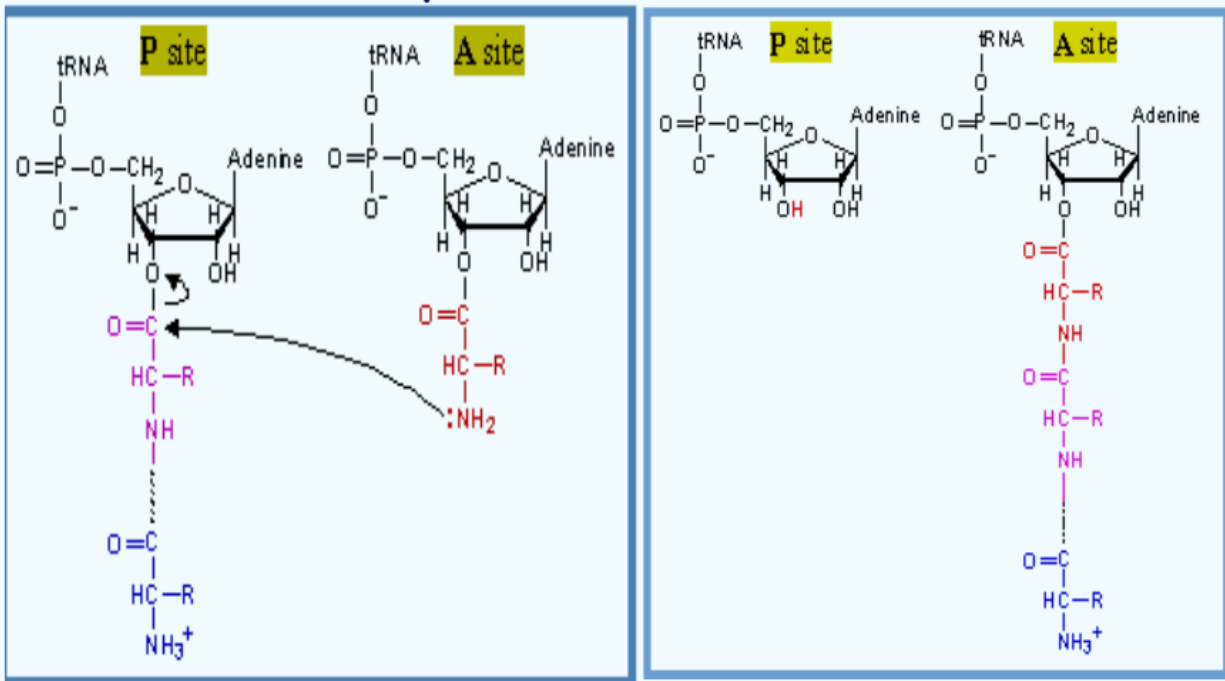


Елонгація

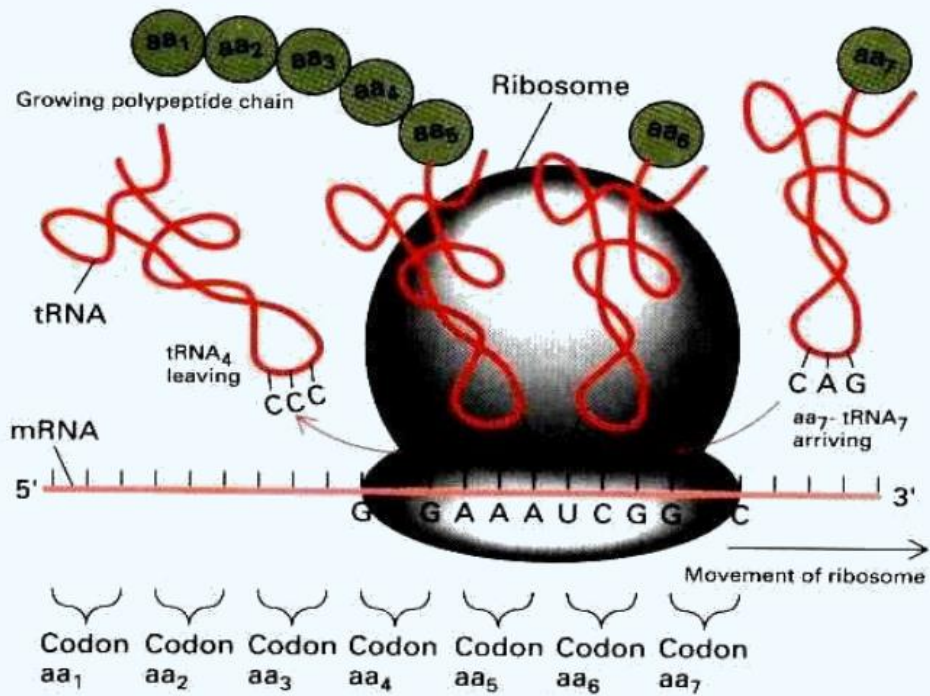


Приєднується чергова аа-тРНК й утворюється пептидний зв'язок (пептидилтрансферазна реакція), рибосома переміщується (транслокація)

Транспептидація



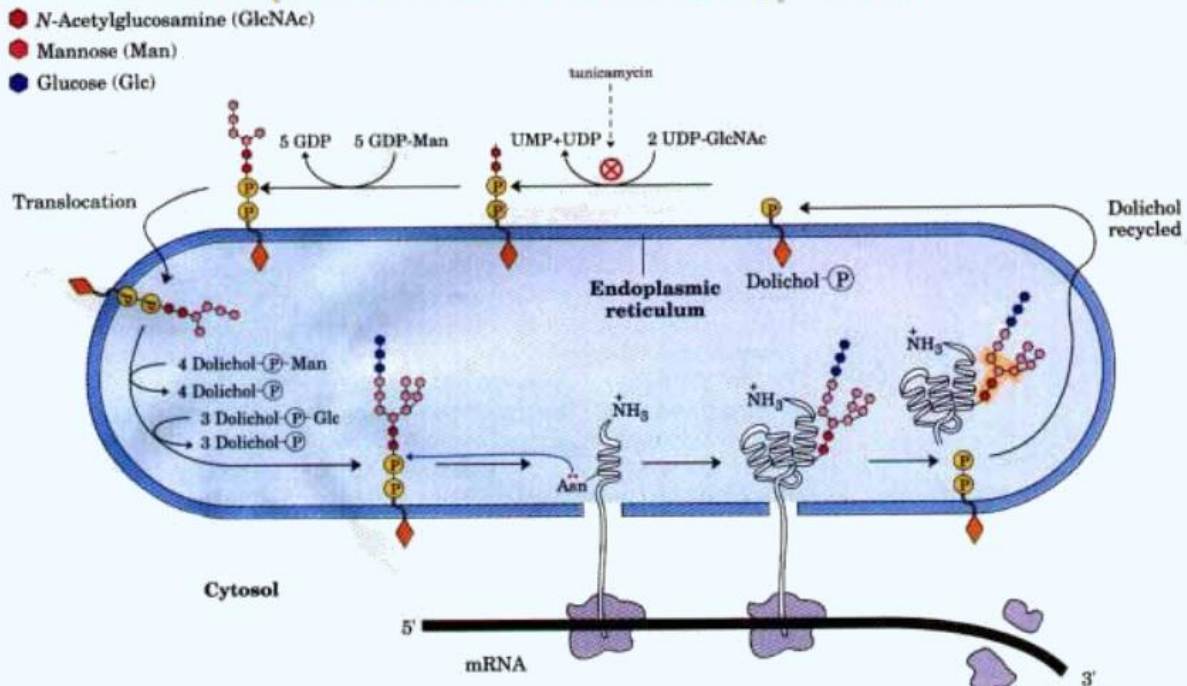
Транслокація



Термінація



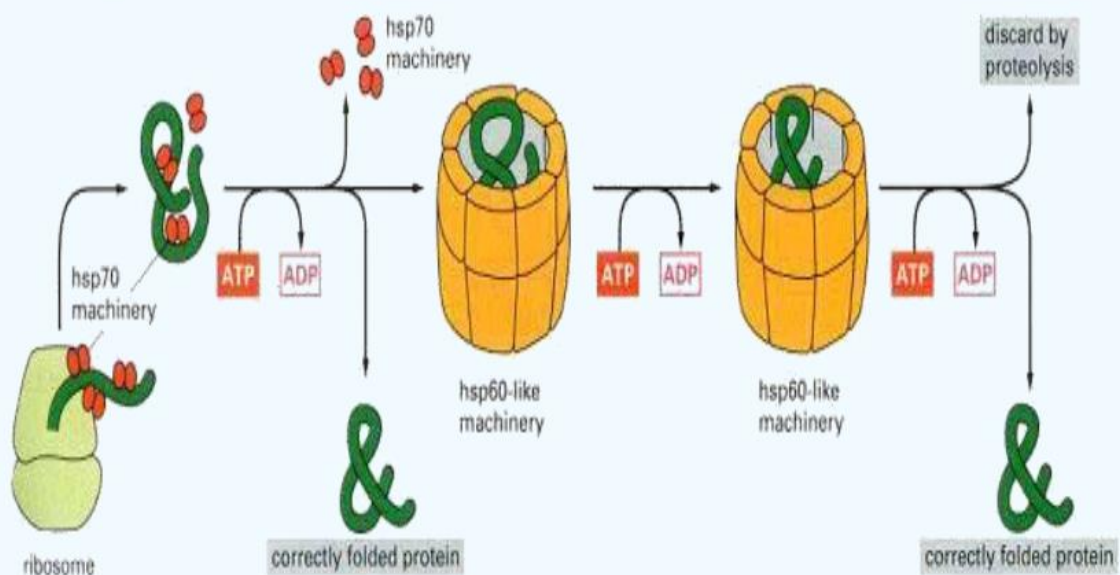
Посттрансляційна модифікація



Глікозилювання, фосфорилування, обмежений протеоліз тощо.

Фолдинг білків

- Ферменти фолдингу, або **фолдази**. На сьогодні відкриті два таких білка.
- Молекулярні **шаперони**. Необхідні в стехіометричних кількостях, однак до складу кінцевих продуктів фолдинга не входять.
- **Шапероніни** (забезпечують формування третинної структури)



Патології фолдингу



- Багато хвороб пов'язані з неправильним фолдингом.
- Першою з таких хвороб була описана куру на початку 1950-х років D. Carleton Gadjusek. Це неврологічний розлад, що зустрічається у аборигенів Нової Гвінеї.
- Симптоми куру, що буквально означає "trembling with fear", подібні до таких для скрепі (хвороба овець) й хвороби Крейцфельда-Якоба у людей.

Мутації

- випадкові, ненаправлені зміни спадкової інформації

1. Точкові

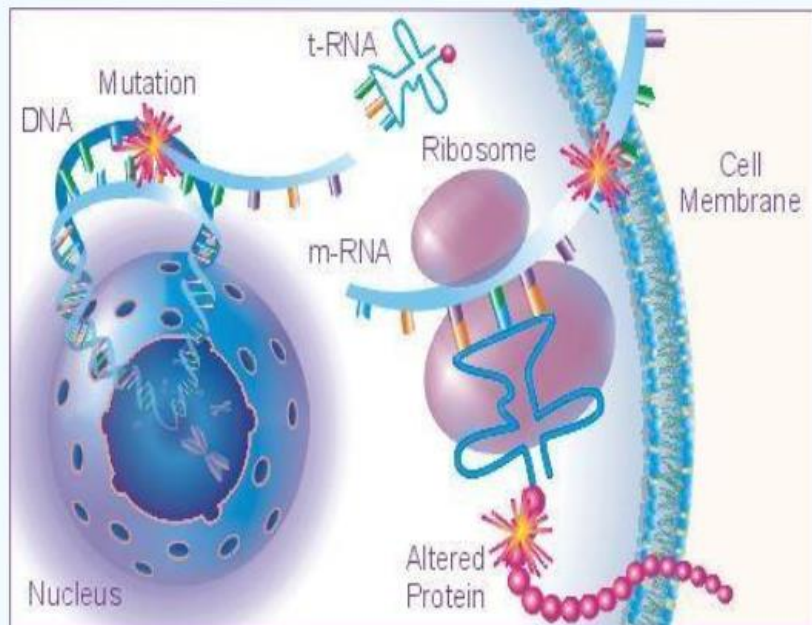
1. Делеції
2. Вставки
3. Заміни

2. Генні

1. Делеції
2. Інверсії
3. Транслокації
4. Дуплікації

3. Геномні (анеуплоїдії)

1. Нулесомії
2. Моносомії
3. Полісомії



Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Нуклеїнові кислоти. Загальна характеристика ДНК та РНК, їх біологічне значення в збереженні та передачі генетичної інформації.
2. Особливості первинної структури ДНК та РНК. Зв'язки, що утворюють первинну структуру нуклеїнових кислот.
3. Вторинна структура ДНК, роль водневих зв'язків в її утворенні (правила Чаргафа, модель Уотсона-Кріка), антипаралельність ланцюгів.
4. Третинна структура ДНК. Фізико-хімічні властивості ДНК: взаємодія ДНК з катіонними лігандами, утворення нуклеосом.
5. Молекулярна організація ядерного хроматину еукаріотів: нуклеосомна організація; гістони та негістонові білки.
6. Будова, властивості й біологічні функції РНК. Типи РНК: мРНК, тРНК, рРНК. Особливості структурної організації різних типів РНК.
7. Нуклеопротейни: будова, біологічні функції.
8. Реплікація ДНК: біологічне значення; напівконсервативний механізм реплікації.
9. Послідовність етапів та ферменти реплікації ДНК у прокаріотів та еукаріотів.
10. Транскрипція РНК: РНК-полімерази прокаріотів та еукаріотів, сигнали транскрипції (промоторні, ініціаторні та термінаторні ділянки генома).
11. Процесинг - посттранскрипційна модифікація новосинтезованих мРНК.
12. Генетичний (біологічний) код; триплетна структура коду, його властивості.
13. Транспортні – тРНК та активація амінокислот. Аміноацил-тРНК-синтетази.
14. Етапи та механізми трансляції (біосинтезу білка) в рибосомах: ініціація, елонгація та термінація.
15. Посттрансляційна модифікація пептидних ланцюгів. Регуляція трансляції.
16. Інгібітори транскрипції та трансляції у прокаріотів та еукаріотів: антибіотики та інтерферони – їх застосування в медицині; дифтерійний токсин.
17. Регуляція експресії генів прокаріотів: регуляторні та структурні ділянки лактозного (Lac-) оперону (регуляторний ген, промотор, оператор).
18. Мутації: геномні, хромосомні, генні; механізми дії мутагенів; роль індукованих мутацій у виникненні ензимопатій та спадкових хвороб людини.
19. Біологічне значення та механізми репарації ДНК. Репарація УФ-індукованих генних мутацій: пігментна ксеродерма.
20. Генна інженерія: конструювання рекомбінантних ДНК; клонування генів; генно-інженерний синтез ферментів, гормонів, інтерферонів та ін.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 10

Тема: Біохімічні та молекулярно-біологічні механізми дії гормонів; ієрархія гормонів. Гормони білково-пептидної природи.

Актуальність теми: Гормональна регуляція є одним з рівнів, що забезпечують гомеостаз. Під впливом різних внутрішніх і зовнішніх подразників виникають імпульси, які потрапляють до ЦНС, звідти в гіпоталамус, де синтезуються релізінг-фактори, які досягають специфічних клітин гіпофізу, де секретуються тропні гормони. Тропні гормони досягають ендокринних залоз і сприяють продукції певного гормону в залозі. Ці гормони впливають на специфічні органи і тканини /органі-мішені/, викликаючи відповідні хімічні і фізіологічні реакції організму у відповідь.

Мета: формування понять про гормональну регуляцію організму людини, її видах та ролі встановлення зв'язку між організмом та навколишнім середовищем.

Основні поняття:

1. Гормони.
2. Мембранний механізм дії.
3. Цитоплазматичний механізм дії.
4. Нецукровий діабет
5. Гігантизм.
6. Гіпофізарний нанизм.
7. Хвороба Хашимото.
8. Ендемічний зоб.
9. Хвороба Флаяні.

План і організаційна структура лекції:

1. Загальні закономірності гормональної регуляції.
2. Класифікація гормонів.
3. Механізми дії гормонів на клітини-мішені.
4. Гормони гіпоталамуса.
5. Тропні гормони гіпофіза.
6. Гормони щитоподібної залози. Патологія.
7. Гормони паращитоподібної залози . Регуляція фосфорно-кальцієвого обміну.

Зміст лекційного матеріалу

Гормони: класифікація і механізми дії

Термін **«гормон»** (від грец. *hormao* – збуджую) був введений **У.Бейліссом** і **Е.Старлінгом** (1902 р.) для назви молекули, що синтезувалась слизовою 12-палої кишки і збільшувала секрецію жовчі і соку підшлункової залози.



William Bayliss (1860-1924)

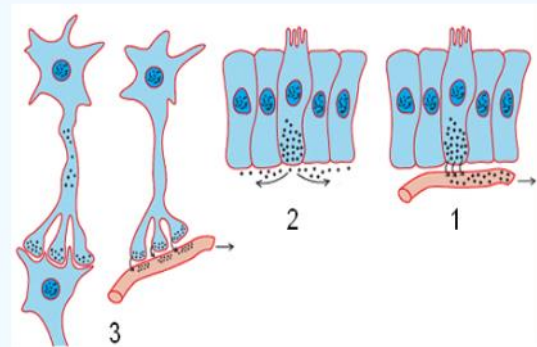


Ernest Starling (1866-1927)

Гормони – це сигнальні (регуляторні) молекули, що синтезуються спеціальними клітинами; БАР, носії специфічної інформації, за допомогою якої здійснюється зв'язок між клітинами і тканинами, що необхідно для регуляції багаточисельних функцій організму.

Дія гормонів

- 1) **гемокринна (гормональна)** - дія на значній відстані від місця утворення;
- 2) **ізокринна (місцева)** – хімічна речовина, синтезована в одній клітині впливає на клітину, розташовану в тісному контакті з першою, і вивільнення цієї речовини здійснюється в міжклітинну рідину і кров;
 - 2.1) **паракринна** — гормон, що утворюється в одній клітині, поступає в міжклітинну рідину і впливає на клітини, розташовані близько біля першої клітини;
 - 2.2) **юкстакринна** – гормон не потрапляє в міжклітинну рідину, а сигнал передається через плазматичну мембрану поряд розташованої іншої клітини;
 - 2.3) **аутокринна** - гормон впливає на ту ж клітину, з якої вивільнився, змінюючи її функціональну активність;
 - 2.4) **солинокринна** - гормон з одної клітини поступає в просвіт протоки і досягає таким чином іншої клітини, здійснюючи на неї специфічний вплив (наприклад, деякі шлунково-кишкові гормони).
- 3) **нейрокринна, або нейроендокринна (синаптична і несинаптична)** - гормон, вивільнюється з нервових закінчень, виконує функцію нейротрансмітера або нейромодулятора;



- 1) **системні гормони**
- 2) **місцеві гормони на периферії**
- 3) **нейротрансмітери або нейромодулятори та гіпоталамічні нейрогормони**

- 4) **інтракринна** – гормон синтезується і діє внутрішньоклітинно в одній і тій же клітині;

Механізми дії гормонів

Гормони здійснюють свій специфічний вплив через взаємодію зі специфічними рецепторами на клітинах-мішенях.

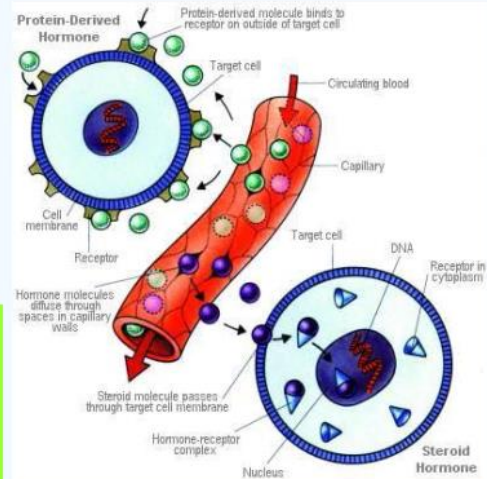
Клітини-мішені - це клітини, які специфічно взаємодіють з гормонами за допомогою спеціальних білків-рецепторів.

Білки-рецептори розташовані на:

- зовнішній стороні мембрани клітини,
- в цитоплазмі,
- на ядерній мембрані,
- на інших органелах клітини.

Гормони можуть діяти:

- на весь організм в цілому (СТГ, тироксин);
- на тканини-мішені (інсулін регулює поступання глюкози в м'язову і жирову тканини);
- на одну тканину-мішень (ТТГ, АКТГ).



РЕЦЕПТОРИ ДЛЯ СИГНАЛЬНИХ МОЛЕКУЛ

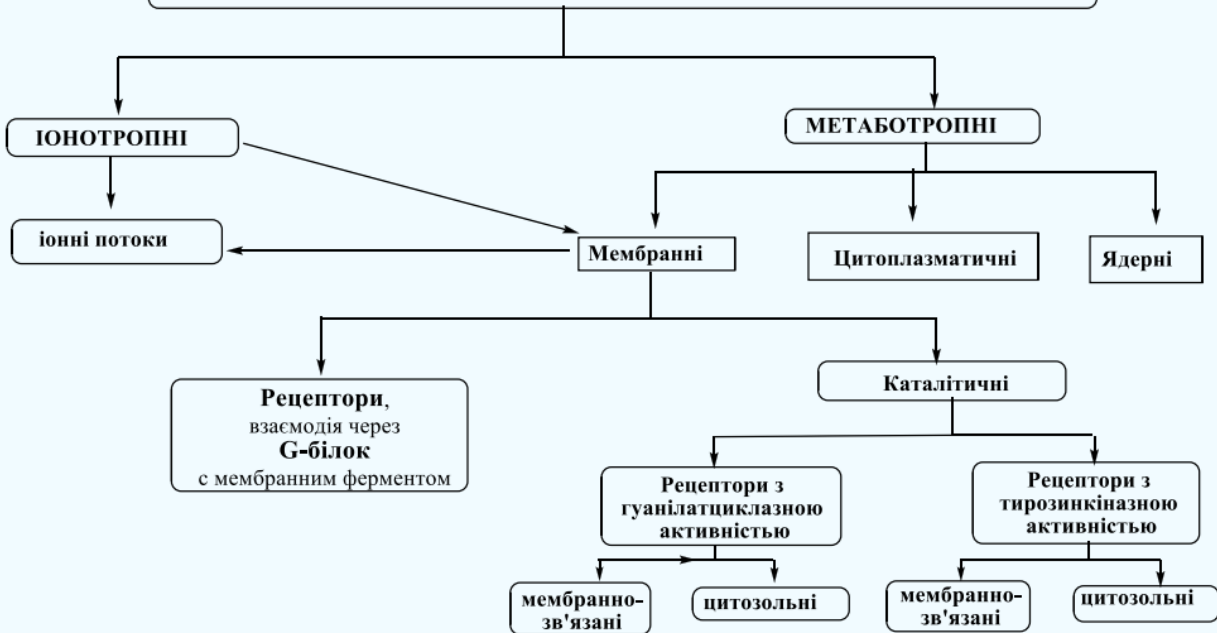
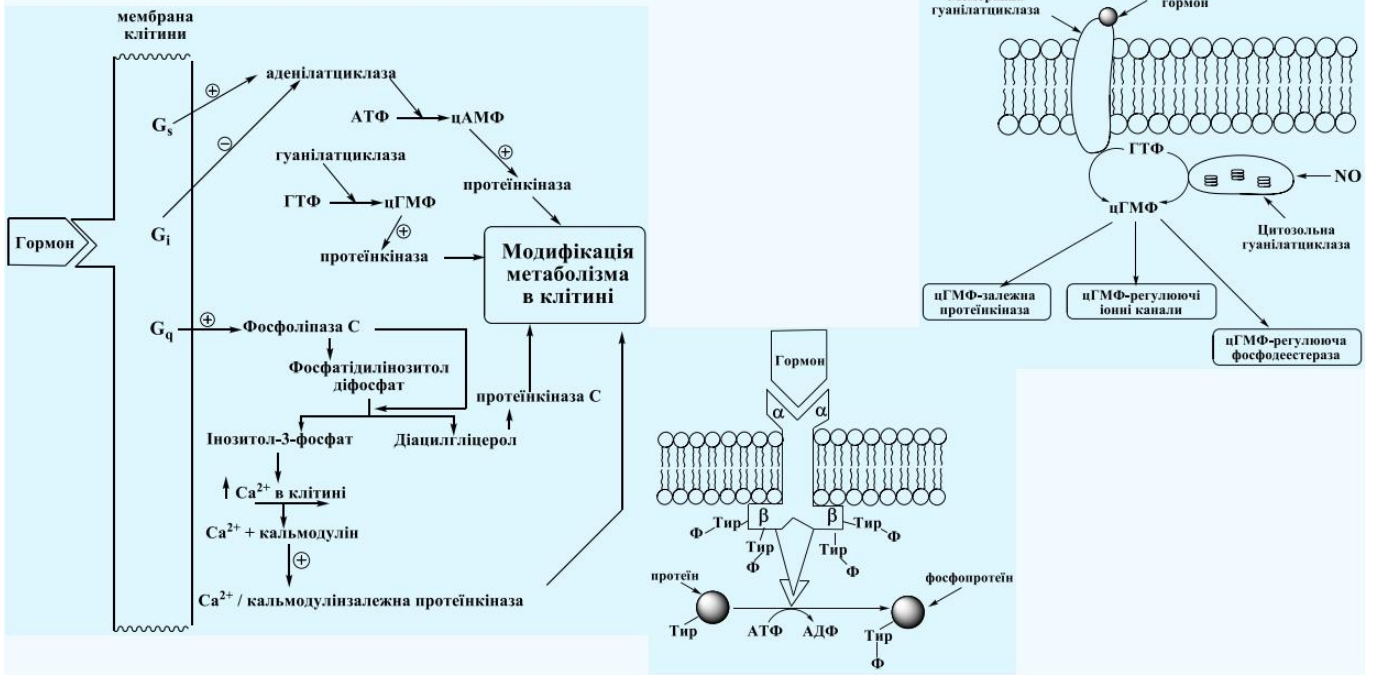
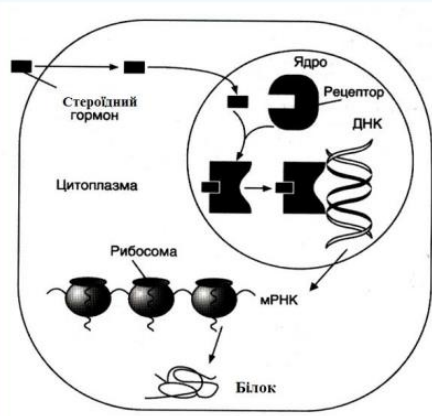
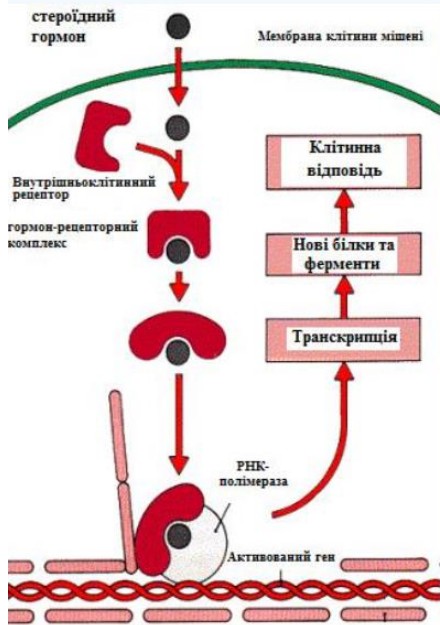


Схема мембранного механізму дії гормонів



Цитозольний механізм дії гормонів



Стероїдні гормони, Вітаміни Д₃, А
Тиреоїдні гормони

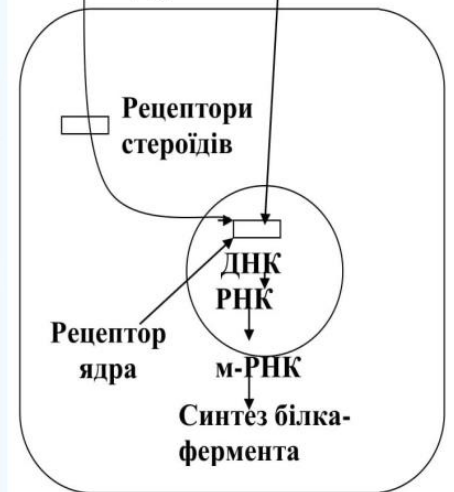
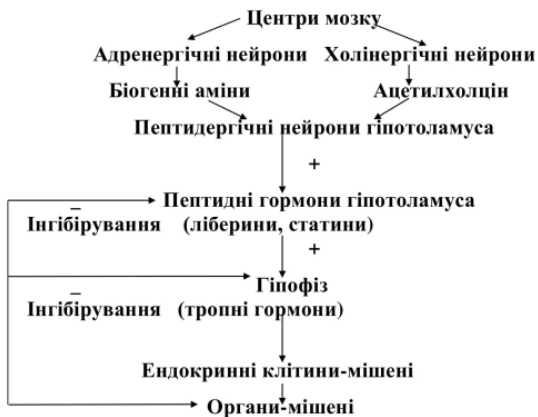


Схема взаємозв'язку регуляторних систем організму

Нейроендокринні механізми підтримки гомеостазу

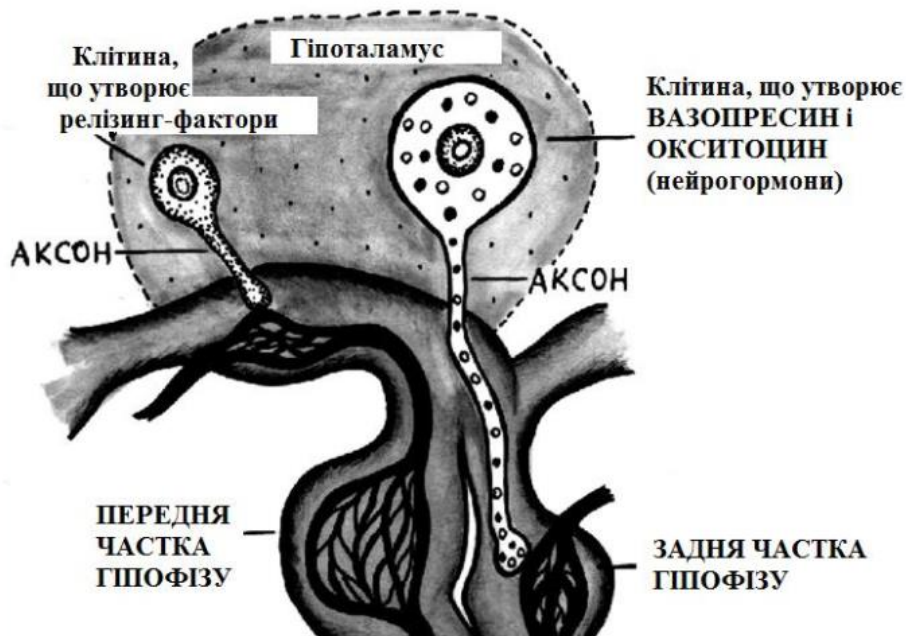


Ієрархія гормонів

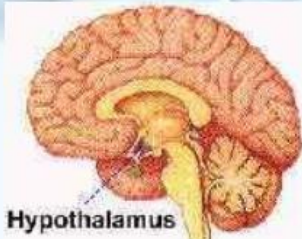


Примітка: суцільні стрілки означають синтез гормона;
пунктирні – вплив на органи-мішені

Гіпоталамо – гіпофізарна система



ГОРМОНИ ГІПОТАЛАМУСУ



Hypothalamus

- Гіпоталамус є зоною головного мозку, яка регулює діяльність гіпофіза та периферичних залоз. У гіпоталамусі координується взаємодія вищих відділів центральної нервової та ендокринної систем. Гормони гіпоталамуса, які сприяють виділенню певних гормонів гіпофіза, називають **рилізинг-факторами (ліберинами)**, а ті, що гальмують виділення гіпофізарних гормонів, – **статинами**.
- На сьогоднішній день у гіпоталамусі відкрито **7** стимуляторів (ліберини) і **3** інгібітори (статини) секреції гормонів гіпофіза, зокрема: кортиколіберин, тиреоліберин, люліберин, фоліліберин, соматоліберин, пролактоліберин, меланоліберин, соматостатин, пролактостатин і меланостатин

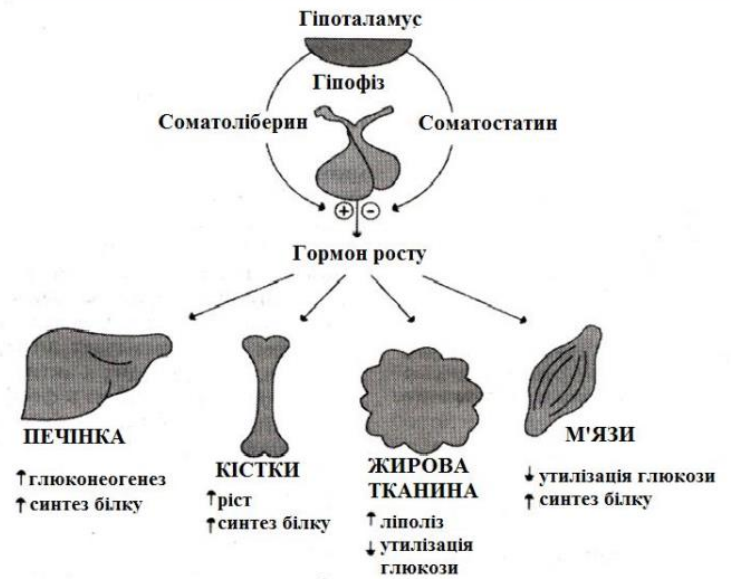
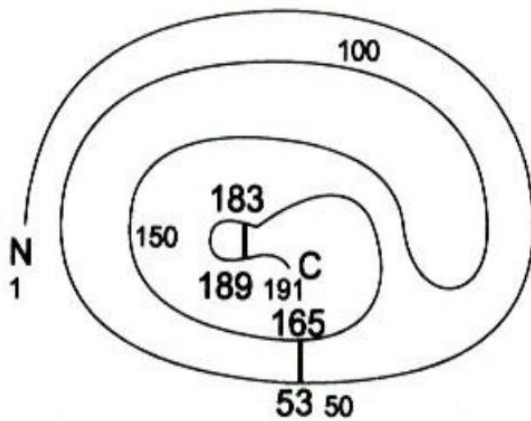
Гормони гіпофізу

Гормони передньої частки гіпофізу

- В передній частині гіпофізу синтезуються так звані **тропні гормони**, які діють на периферичні ендокринні залози та тканини, контролюючи в них біохімічні процеси.

Соматотропний гормон (СТГ, соматотропін, гормон росту) - це поліпептид, який складається зі 191 амінокислотного залишку. Стимулюється його синтез соматоліберином, інгібується соматостатином гіпоталамуса.

Біологічна дія гормону росту



Гормон росту

- Основна дія гормону росту направлена на регуляцію обміну білків і процесів, пов'язаних з ростом та розвитком організму. Клітинами-мішенями для нього є всі соматичні клітини, за винятком статевих. Під впливом гормону росту підсилюються транспорт амінокислот з крові в клітини м'язів, синтез білку в кістках, хрящах, м'язах, печінці та інших внутрішніх органах, збільшується загальна кількість РНК, ДНК та загальна кількість клітин.
- Дія СТГ на ліпідний обмін проявляється в активації тканинних ліпаз і, як наслідок, в стимуляції ліполізу.
- Дія на вуглеводний обмін: активація глюконеогенезу, інгібування транспорту глюкози в клітини, що приводить до гіперглікемії та підвищеного синтезу глікогену.
- Має лактогенні властивості.
- Біологічна дія СТГ реалізується через соматомедіни (інсуліноподібні фактори росту).
- Активно СТГ виділяється на початку сну.

- **Гіпофункція** гіпофізу по СТГ приводить у молодих організмів до **карликовості** – пропорційному зменшенню росту всіх органів.

- **Гіперфункція** є причиною **гігантизму** – гігантського росту організму у тварин, що ростуть, а в дорослому стані до **акромегалії** – нерівномірному розвитку окремих органів і тканин.

Карликовість



Акромегалія



Гігантизм



Тиреотропний гормон – (ТТГ, тиреотропін).

- За хімічною природою це складний білок – глікопротеїн.
- Утворення ТТГ контролюється гормонами гіпоталамусу – тиреоліберином та тиреостатином. Окрім того, регуляторами синтезу ТТГ за принципом оберненого зв'язку є тиреоїдні гормони щитоподібної залози, клітини якої є його мішенями.
- Основна біологічна функція – стимуляція синтезу та секреції тиреоїдних гормонів в щитоподібній залозі. ТТГ діє на клітини щитоподібної залози, стимулюючи утворення тиреоглобуліну – попередника тиреоїдних гормонів.

Адренкортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін).

- Це поліпептид, який містить 39 амінокислотних залишки.
- Синтез АКТГ стимулюється гормоном гіпоталамуса – кортиколіберином. Клітини-мішені для нього – клітини надниркових залоз, в яких він стимулює синтез і секрецію кортикостероїдів – гормонів кіркової речовини.

Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ, фолітропін).

- За хімічною структурою це складний білок – глікопротеїн.
- ФСГ, в результаті зв'язування з мембранними рецепторами фолікулярних клітин яєчників, стимулює у самок дозрівання фолікулів і секрецію жіночих статевих гормонів (естрогенів), а у самців – сперматогенез та розвиток клітин Сертолі сім'яників.
- На основі ФСГ застосовується гонадотропін менопаузний (гонал Ф, прегніл) для ін'єкцій при безплідді.

Лютеїнізуючий гормон (ЛГ, лютропін).

- Є глікопротеїном.
- У самок ЛГ стимулює овуляцію, а також синтез в клітинах жовтого тіла гормону прогестерону. У самців цей гормон називають гормоном, стимулюючим інтерстиціальні клітини (ГСІК), бо він діє на них, а також регулює продукцію тестостерону і інтенсивність сперматогенезу.
- На основі ЛГ в медицині використовують препарат для ін'єкцій гонадотропін хоріонічний (гонабіол, прегніл) при атрофії або зменшенні функції полових залоз в зв'язку з патологією гіпофізу, а також при безплідді у жінок.

Пролактин (ПРЛ, лактотропін).

- Це білок, який складається зі 199 амінокислотних залишків, що утворюють один поліпептидний ланцюг з трьома дисульфідними зв'язками.
- Основна фізіологічна функція пролактину – стимуляція лактації у ссавців. Він посилює в молочній залозі синтез α -лактальбуміну, казеїну, фосфоліпідів, жирів та ін. Ефект дії пролактину проявляється разом із жіночими статевими гормонами (естрогенами). Окрім того, пролактин впливає на секреторну активність жовтого тіла, синтез прогестерону, підсилює еритропоез.
- Пролактин підвищує гуморальний і клітинний імунітет.

Гормон середньої частки гіпофізу

Меланоцит-стимулюючий гормон (МСГ)

- Поліпептид, у багатьох тварин складається з 18 а.к. залишків, а у людини з 22.
- Впливає на розмір та кількість клітин – меланоцитів, контролює синтез в них пігменту шкіри – меланіну.
- МСГ стимулюють активність меланоцитів шкіри через тирозиназу, що перетворює тирозин в меланіни.

Гормони задньої частки гіпофізу

Окситоцин і вазопресин

- Синтезуються в гіпоталамусі, а накопичуються в задній частині гіпофізу і секретуються в кров'яне русло.
- Це нонапептиди (з 9 а.к. залишків), який має між 1 і 6 цистеїнами дисульфідний місток.
- Транспортує білок нейрофізін.
- **Окситоцин** стимулює скорочення гладкої мускулатури матки при пологах, а також відіграє важливу роль в стимуляції лактації. Він викликає скорочення міоепітеліальних клітин молочних залоз, в результаті чого відбувається перерозподіл молока з альвеолярних протоків в область соска. *Механізм дії мембранний, через цГМФ.*

• **Вазопресин** часто називають антидіуретичним гормоном (АДГ), так як він контролює реабсорбцію води в ниркових канальцях.

• Стимулом, що викликає секрецію АДГ, є підвищення концентрації іонів натрію та збільшення осмотичного тиску позаклітинної рідини, тобто в нормі він контролює осмотичний тиск крові та водний баланс організму.

Є 2 типи рецепторів до вазопресину:

• **V1** - на мембранах гепатоцитів, гладеньких м'язів судин, тромбоцитів.

V2 - клітин трубочок та петель Генле нирок.

Ефекти АДГ

• **позаниркові** - скорочує м'язи судин і підвищує АТ, стимулює глікогеноліз, агрегацію тромбоцитів

• **ниркові** - зменшує діурез. Через гіалуронідазу деполімеризує гіалуронову кислоту і підвищує проникність канальців нирок для води (реабсорбція).

• При зниженні синтезу - **нецукровий діабет** - захворювання, яке характеризується виділенням надзвичайно великої кількості рідини з сечею. При цьому порушується зворотний процес всмоктування води в канальцях нирок. Окрім того, вазопресин діє на гладку мускулатуру судин, прискорюючи їх скорочення.

Спрямованість дії вазопресину

Рецептори	Локалізація дії	Механізм дії	Ефекти
V2	Нирки (дистал. частина нефрона)	Посилення реабсорбції H ₂ O	Антидіуретична дія
V2	Система зсідання крові	Підвищення вмісту у крові антигемофільного глобуліна А	Гемостатична дія
V1	Тромбоцити	Стимуляція агрегації і дегрануляції тромбоцитів	Стимуляція тромбоутворення
V1A	Артеріальні судини	Підвищення тонуся гладких м'язів судин	Вазопресорн дія
V1B	Передня доля гіпофіза	Стимуляція вивільнення кортикотропіна	Стимуляція вивільнення гідрокортизона

Практичне застосування гормонів гіпофіза

- Кортикотропін - при гіпофункції кори наднирників
- Соматотропін - при гіпофізарній карликовості
- При зниженні функції статевих залоз у чоловіків і жінок, при безплідності - аналоги фолітропіну – сироватковий і менопаузний гонадотропіни.
- Для стимуляції лактації після пологів - лактин
- Інтермедин або меланотропін - для лікування дегенеративних змін сітківки ока.
- Адіурекрин містить вазопресин і використовується при нецукровому діабеті.
- Окситоцин і його аналоги – для стимуляції пологової діяльності.

Гормони епіфізу – “третє око”, біологічний годинник організму – похідні Три

Серотонін синтезується в світлу частини доби.

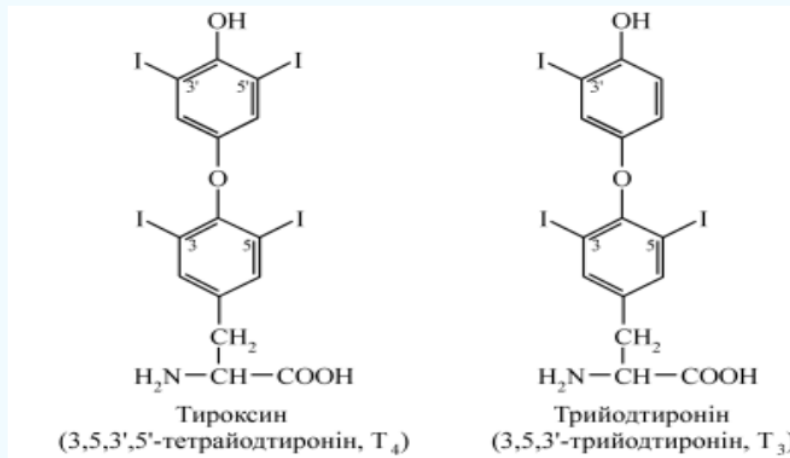
Регулює роботу гладеньких м'язів судин, ШКТ, бронхів; викликає запальні та алергічні реакції, активує процеси згортання крові;

- *Мелатонін* (синтез вночі). Синхронізатор циркадних ритмів, регулятор сну.
- гальмує секрецію ГТГ (затримка статевого розвитку та функцій статевих залоз),
- контролює пігментацію шкіри нижчих тварин.

Має гіпоглікемічну, гіпохолестеринемічну, антиоксидантну та протипухлинну дію – гальмування синтезу гормону знижує тривалість життя й навпаки

Гормони щитоподібної залози

1). **Тиреоїдні гормони – трийодтиронін та тетраїодтиронін (тироксин)** – похідні амінокислоти тирозину:



2). **Тиреокальцитонін** – поліпептид, складається з 32 амінокислотних залишків.

Тиреоїдні гормони (йодтироніни)

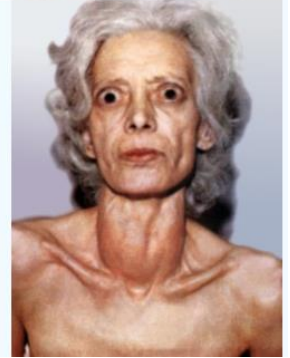
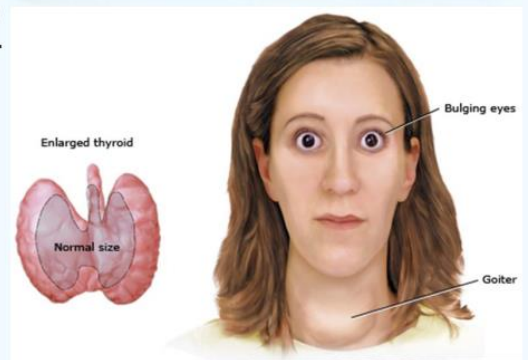
- Діють по цитозольному механізму.
- Взаємодіючи з ДНК, підсилюють біосинтез багатьох білків, особливо білків-ферментів.
- Підвищують основний обмін, посилюючи поглинання кисню і роз'єднуючи тканинне дихання та окисне фосфорилування, гальмують генерацію $\Delta\mu\text{H}^+$ і синтез АТФ.
- Стимулюють катаболізм білків, жирів, вуглеводів (підвищують вміст глюкози, жирних кислот і амінокислот в крові);
- Стимулюють морфогенез - ріст тіла, розвиток і диференціацію мозку;
- Активують серцево-судинну діяльність;

Гіперфункція (гіпертиреоз)

- Проявляється у вигляді тиреотоксикозу (токсичний зоб або Базедова хвороба).
- При цьому спостерігається:
 - Різке схуднення до виснаження на фоні підвищеного апетиту, фізична слабкість, підвищення температури тіла, екзофтальм («витрішкуваті очі»).

Це пояснюється:

- Різким збільшенням об'єму основного обміну.
- Роз'єднанням процесів біологічного окиснення і фосфорилювання (синтезу АТФ).
- Посилений катаболізм білків, жирів, вуглеводів (схуднення, негативний азотистий баланс, гіперглікемія), підвищення температури тіла (роз'єднання окисного фосфорилювання та тканинного дихання), тахікардія, екзофтальм, збільшення залози.



Гіпофункція (гіпотиреоз)

- У молодих організмів, що ростуть розвивається захворювання кретинізм, тобто відставання фізичного та розумового розвитку.
- У дорослих *гіпотиреоз* – мікседема (слизовий набряк) - уповільнення катаболізму білків, жирів, вуглеводів (ожиріння, гіпоглікемія), погіршення пам'яті, сонливість, апатія, набряки. Лікується гормонами щитовидної залози.
- Ендемічний зоб – компенсаторне збільшення щитовидної залози при дефіциті йоду в воді та їжі (частіше в гірських місцевостях). Лікують препаратами йоду, для профілактики йодовану сіль.

Гормони нейроендокринних клітин.

- **Тиреокальцитонін** – це білок, який містить 32 амінокислотних залишки.
- Цей гормон разом з гормоном прищитоподібних залоз (паратгормоном), а також активною формою вітаміну Д₃ (кальцитриолом) регулює обмін кальцію і фосфору в організмі.
- Кальцитонін зменшує концентрацію Ca²⁺ в крові, сприяє транспорту Ca і P з крові до кісткової тканини, пригнічує реабсорбцію іонів Ca²⁺ в нирках, тим самим стимулюючи екскрецію їх з сечею.
- Кальцитонін за характером дії є антагоністом паратгормону.
- Він інгібує вивільнення Ca²⁺ з кісток, знижуючи активність остеокластів.
- Швидкість секреції кальцитоніну у жінок сильно залежить від рівня естрогенів. При нестачі естрогенів (особливо в період менопаузи) секреція кальцитоніну зменшується. Це викликає прискорення мобілізації кальцію з кісткової тканини, що приводить до розвитку остеопорозу.

Гормон прищитоподібних залоз (Паратгормон (паратирин))

- **Паратгормон** – поліпептид, складається з 84 амінокислотних залишків.
- Основна дія направлена на підвищення концентрації іонів Ca²⁺ і зменшення концентрації фосфатів у плазмі крові. Органи-мішені для нього – кістки і нирки.
- Механізм дії – мембранний, через цАМФ та кальційкальмодулін. В **кістковій** тканині прискорює утворення ферментів лужної фосфатази і колагенази, які діють на компоненти кісткового матриксу, викликають його розпад, в результаті чого відбувається мобілізація Ca²⁺ і фосфатів з кісток у кров.
- В **кишечнику** стимулює всмоктування кальцію, через утворення кальціотріолу і синтез кальцій-зв'язуючих білків.
- В **нирках** паратгормон стимулює реабсорбцію Ca²⁺ в дистальних каналцях и тим самим затримує його в організмі, знижуючи екскрецію його з сечею, зменшує реабсорбцію фосфатів.

Паратгормон

Дія паратгормона, його регуляція

Зменшення у крові Ca^{2+}

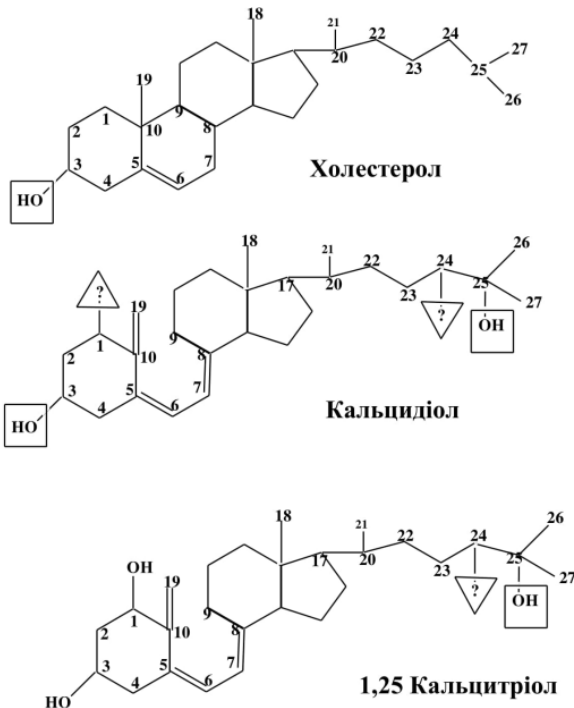


- **Гіпофункція** - спазмофілія (судоми скелетних м'язів через низьку концентрацію кальцію в крові). Лікується введенням розчину CaCl_2 .

- **Гіперфункція** - остеопороз (резорбція кальцію і фосфору з кісток і зубів), переломи кісток, карієс зубів.

- Надлишок кальцію в крові приводить до кальцифікації внутрішніх органів та м'язів, утворення сечових каменів.

СХЕМА УТВОРЕННЯ АКТИВНИХ ФОРМ ВІТАМІНА D



РЕГУЛЯЦІЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ

Паратгормон – через Gs та Gq білки активує аденілатциклазу і фосфоінізитолову систему
Інгібує ПЦДГ і ЛФ, що призводить до утворення цитрата Ca і мобілізацію його у кров
Зменшує реабсорбцію P і підвищує реабсорбцію Ca

Кальцитонін – перехід Ca із крові у кістки, інгибує резорбцію кістки і реабсорбцію P у нирках

Кальцитриоли (1,25- та 24,25) – гідроксильований віт. D
Синтез білка-переносника Ca із кішківника у кров, посилення реабсорбції Ca та P у нирках
1,25-кальцитриол – синергіст паратгормона
24,25-кальцитриол – синергіст кальцитоніна

Глюкокортикоїди – зниження синтезу білку у остеобластах, посилення резорбції кістки, затримка абсорбції Ca та P із кішківника і посилення їх ниркової екскреції.

Соматотропін – посилення кишкової абсорбції Ca.

Інсуліноподібний фактор росту 1 – стимуляція синтезу остеобластів.

Тиреоїдні гормони – остеопороз, кальциемія, кальциурія

Естрогени – активація синтезу колагена в остеобластах, попередження остеопорозу

Інсулін – активація остеосинтезу

Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Гормони: загальна характеристика; роль гормонів та інших біорегуляторів у системі міжклітинної інтеграції функцій організму людини.
2. Класифікація гормонів та біорегуляторів: відповідність структури та механізмів дії гормонів.
3. Реакція клітин-мішеней на дію гормонів. Мембранні (іонотропні, метаботропні) та цитозольні рецептори.
4. Біохімічні системи внутрішньоклітинної передачі гормональних сигналів: G-білки, вторинні посередники (цАМФ, Ca^{2+} /кальмодулін, ІФ₃, ДАГ).
5. Молекулярно-клітинні механізми дії стероїдних та тиреоїдних гормонів.
6. Гормони гіпоталамуса – ліберини та статини.
7. Гормони передньої частки гіпофіза: соматотропін (СТГ), пролактин. патологічні процеси, пов'язані з порушенням функції цих гормонів.
8. Гормони задньої частки гіпофіза. Вазопресин та окситоцин: будова, біологічні функції.
9. Гормональна регуляція гомеостазу кальцію в організмі. Паратгормон, кальцитонін, кальцитріол.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 11

Тема: Гормони та біорегулятори – похідні амінокислот; гормони та фізіологічно активні сполуки ліпідного походження. Тканинні гормони

Актуальність теми: Взаємодія нервової та ендокринної системи дозволяє говорити про єдину нейроендокринну систему регуляції функцій організму. Гуморальна регуляція в процесі еволюції виникла першою, ніж нервова, але не втратила свого значення, а розвивалась та вдосконалювалась. Більшість вісцеральних функцій організму людини запускаються й коригуються переважно гуморальними, а не нервовими механізмами регуляції. При гуморальній регуляції інформація передається за допомогою комплексу біологічно активних сполук, які розносяться по організму кров'ю, лімфою або шляхом дифузії у міжклітинну рідину та утворюють ендокринну систему. Сучасні знання про функціонування організму людини в нормі та патології базуються виключно на основі нейрогуморальної регуляції. Знаючи основні закономірності гуморальної регуляції і механізми дії гормонів на клітини організму, можна зрозуміти механізми розвитку більшості патологічних станів організму, запобігти їх виникненню, досягти успіхів при лікуванні вісцеральних систем організму.

Мета: дослідження впливу гормонів ендокринних залоз та тканинних гормонів на проліферацію та метаболізм у тканинах організму людини. Вивчення патологічних станів, пов'язаних з порушенням гормональної регуляції.

Основні поняття:

1. Інсулінзалежний цукровий діабет.
2. Інсуліннезалежний цукровий діабет.
3. Синдром Іценко-Кушинга.
4. Хвороба Іценко-Кушинга.
5. Хвороба Аддісона.

План і організаційна структура лекції:

1. Інсулін. Синтез, форми інсуліну в крові, механізми дії. Патологія.
2. Глюкагон. Механізми дії.
3. Гормони, похідні амінокислот.
4. Стероїдні гормони. Механізми дії. Патологія.
5. Ейкозаноїди. Механізми дії. Патологія.

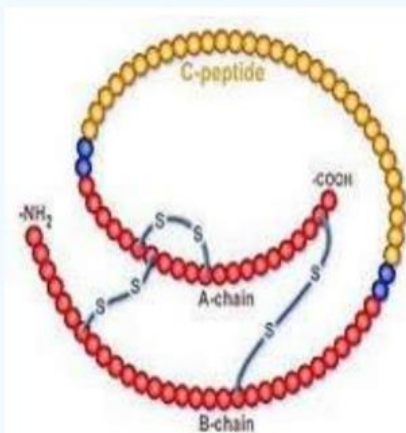
Гормони підшлункової залози

Ендокринна частина представлена острівцями
Лангерганса-Соболева:

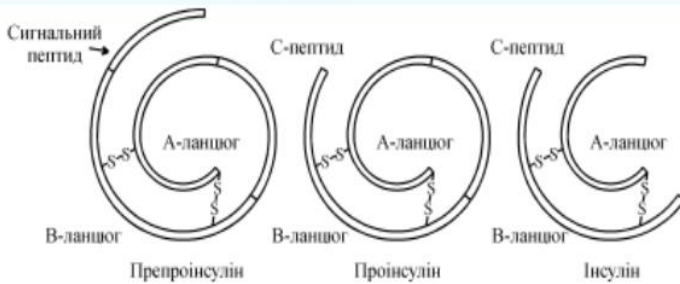
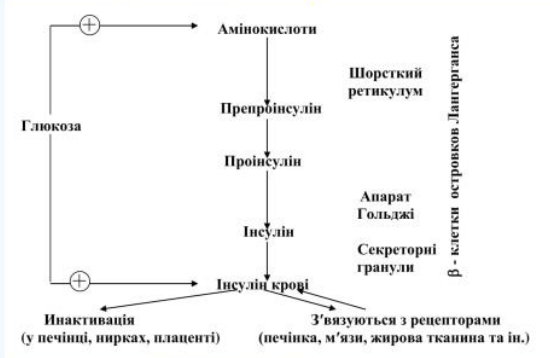
Тип клітин	Кількість клітин, (%)	Продукований гормон
A (α)	20 – 25	Глюкагон
(β) B	75 – 80	Інсулін
D (δ)	5 – 15	Соматостатин
G	-	Гастрин
PP	5 - 10	Панкреатичний поліпептид

Інсулін

- ▶ Білкова речовина з молекулярною масою 6000.
- ▶ До молекули входить 51 амінокислотний залишок з 16 різних амінокислот
- ▶ Інсулін складається з двох поліпептидних ланок (короткої А (21 ам-ий зал.) і довгої В (30 ам-их зал.), сполучених двома дисульфідними містками
- ▶ Інсулін утворюється з проінсуліна під впливом протеаз



Регуляція секреції – метаболічна через підвищення рівня глюкози.



Форми інсуліна у крові:

- «аварійна» - з'являється у крові у відповідь на швидке збільшення вмісту глюкози у крові
- вільна «рабоча» – засвоєння глюкози різними тканинами
- «резервна» з'язана з α -глобулінами - засвоєння глюкози тільки жировою тканиною

Концентрація інсуліна у крові збільшується при збільшенні вмісту глюкози, а також іонів Ca^{2+} , деяких амінокислот та ц-АМФ

1. Секреція інсуліна контролюється впливом глікемії на β -клітини. Глюкоза попадає у β -клітини через транспортер GLUT-2 і не залежить від активації інсуліна.

2. Відкриття потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів і надходження кальція у клітину приводить до секреції інсуліна шляхом екзоцитозу.

3. Гормональні фактори:

А) Гормони ШКТ (секретин, гастрин, холецистокінін) підвищують секрецію інсуліна, а холецистокінін підсилює інсуліно-стимулюючий ефект амінокислот.

Б) Плазма містить інсуліноподібні фактори росту ІФР-I і ІФР-II.

В) Глюкоза, що вводять перорально, має більший інсуліностимулюючий ефект, ніж при внутрішньовенному введенні.

Г) Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) стимулює секрецію інсуліна. Цей поліпептид - продукт препроглюкагона.

Д) Хронічне підвищення кількості гормону росту, кортизолу, плацентарного лактогена збільшує секрецію інсуліна

Фактори, які регулюють секрецію інсуліну

Стимулюють

Глюкоза, маноза
 Амінокислоти (лейцин, аргінін)
 Інтестинальні гормони (вазоінтестинальний поліпептид, гастрин, секретин, глюкагон)
 β – кетокислоти Ацетилхолін
 Циклічний АМФ
 β -адреностимулятори

Гальмують

Соматостатин
 α -диоксиглюкоза Маногептул
 α -адреностимулятори (адреналін,норадреналін)
 β -адреноблокатори (пропранолол) Диазоксид
 Гіпокаліємія
 Алоксан, фенотіон

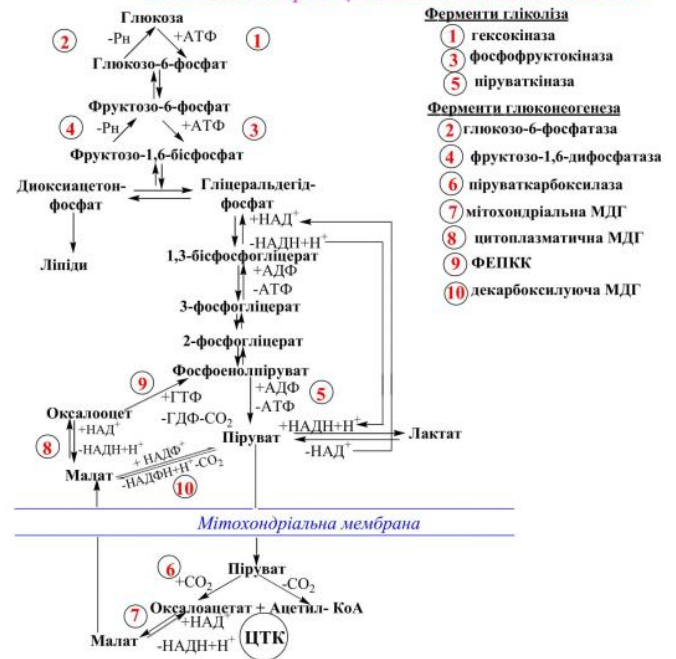
УТИЛІЗАЦІЯ ГЛЮКОЗИ



ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РІВЕНЬ ГЛЮКОЗИ У КРОВІ

1. Недостатній синтез проінсуліна підшлунковою залозою
2. Порушення амінокислотного складу проінсуліна
3. Порушення переходу проінсуліну в інсулін
4. Активація інсулінази у крові
5. Дефіцит рецепторів інсуліну на плазматичних мембранах клітин
6. Порушення супряженості внутрішньоклітинних месенджерів інсулінового сигналу
7. Активація адреналової системи
8. Активація глюкагону
9. Активація соматотропіну
10. Активація кортикостероїдів

Взаємозв'язок реакцій гліколізу і глюконеогенезу



Біохімічні функції інсуліну

- Це головний анаболічний гормон.
- Підвищує проникність клітин печінки, нирок, жирової тканини та інших органів для транспорту *глюкози, амінокислот, іонів та інших метаболітів*.
- Стимулює використання *глюкози* в клітинах різними метаболічними шляхами, в результаті чого рівень її в крові зменшується (гіпоглікемічна дія).
- Стимулює транспорт *глюкози* в клітини м'язів, жирової тканини, печінки, фосфорилуючи транспортер глюкози-4.
- Прискорює *утилізацію глюкози* через активацію гліколізу, пентозного шляху, синтезу глікогену, стимулюючи активність ключових ферментів.

Гіпоглікемічна дія інсуліну



- Активує ключовий фермент обміну глюкози – глюкокіназу (гексокіназу):



- Глюкозо-6-фосфат в залежності від потреб організму може використовуватися:
 - а) окиснюватися з метою отримання енергії (~50%),
 - б) перетворюватися в жири (~30 – 40%),
 - в) накопичуватися у формі глікогену (~10%).
- Гальмує глікогенез та глюконеогенез

Дія інсуліну на обмін ліпідів і білків

- В печінці та жировій тканині стимулює синтез жирів та гальмує їх розпад, в результаті чого концентрація жирних кислот в крові зменшується.
- Інсулін стимулює споживання амінокислот в м'язах, синтез білків у печінці, м'язах і серці.
- Прискорює процеси транскрипції, синтез м-РНК (або і-РНК) в цих органах.
- Має *ростостимулюючу дію*

Гіпофункція

Нестача інсуліну призводить до розвитку цукрового діабету.

- Для цього захворювання характерним є:
 - 1) гіперглікемія;
 - 2) глюкозурія;
 - 3) кетонемія;
 - 4) кетонурія;
 - 5) ацидоз;
 - 6) азотемія;
 - 7) азотурія;
 - 8) поліурія;
 - 9) полідипсія (постійна спрага).

Глюкагон

- Синтезується в α -клітинах острівців Лангерганса.
- Це поліпептид, складається з 29 а.к. залишків.
- За характером дії він є антагоністом інсуліну (підвищує рівень глюкози в крові).
- Механізм дії – мембранний (аденілатциклазний).
- Клітини-мішені – печінка і жирова тканина.

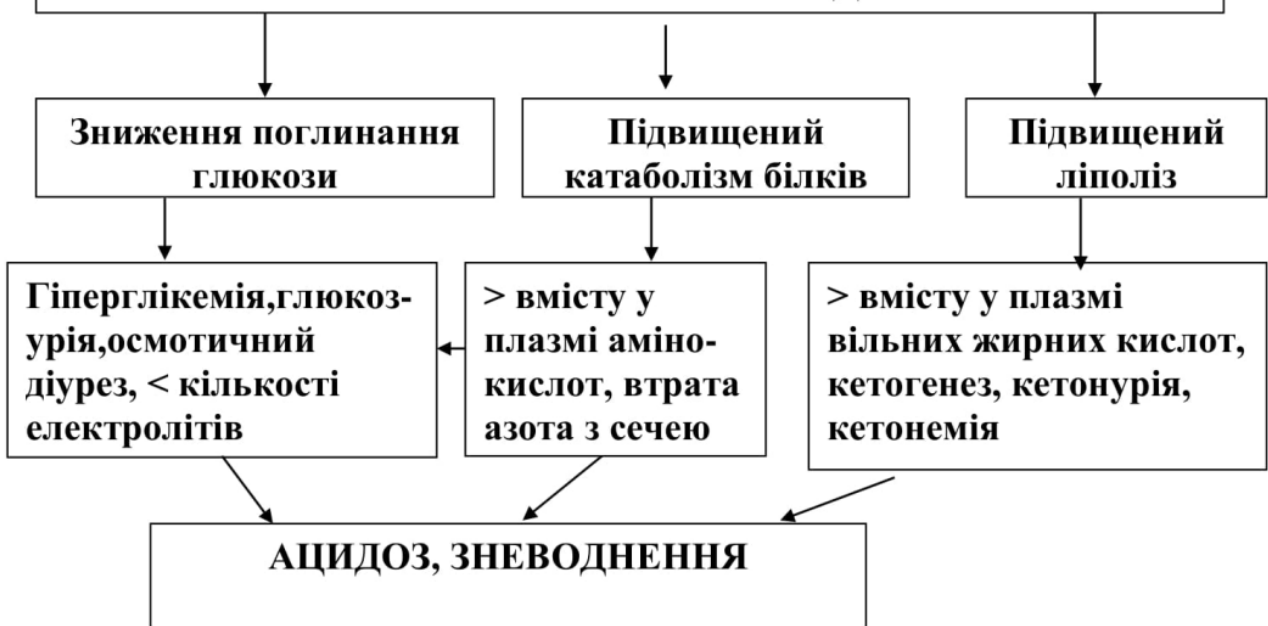
Біохімічна дія глюкагону

- Підвищує рівень глюкози в крові (гіперглікемічна дія).
- Стимулює глікогеноліз, тобто розпад глікогену в печінці за рахунок активації ферменту фосфорилази.
- Інгібує активність глікогенсинтази.
- Стимулює глюконеогенез, індукує синтез ключових його ферментів.
- В жировій тканині стимулює ліполіз, тобто розпад жиру.

ШЛЯХИ ВПЛИВУ ІНСУЛІНУ І ГЛЮКАГОНУ НА МЕТАБОЛІЗМ



ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ІНСУЛІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



Цукровий діабет

- Є наслідком дефіциту інсуліну.
- **Цукровий діабет:**
 - І типу (інсулінзалежний),
 - II типу (інсуліннезалежний).
- При діабеті *I типу* порушується синтез і секреція інсуліну.
- Цукровий діабет *II типу* виникає через зниження чутливості тканин до інсуліну, зумовлене зменшенням кількості мембранних рецепторів.
- В усіх випадках цукрового діабету катаболічні процеси переважають над анаболічними

Соматостатин

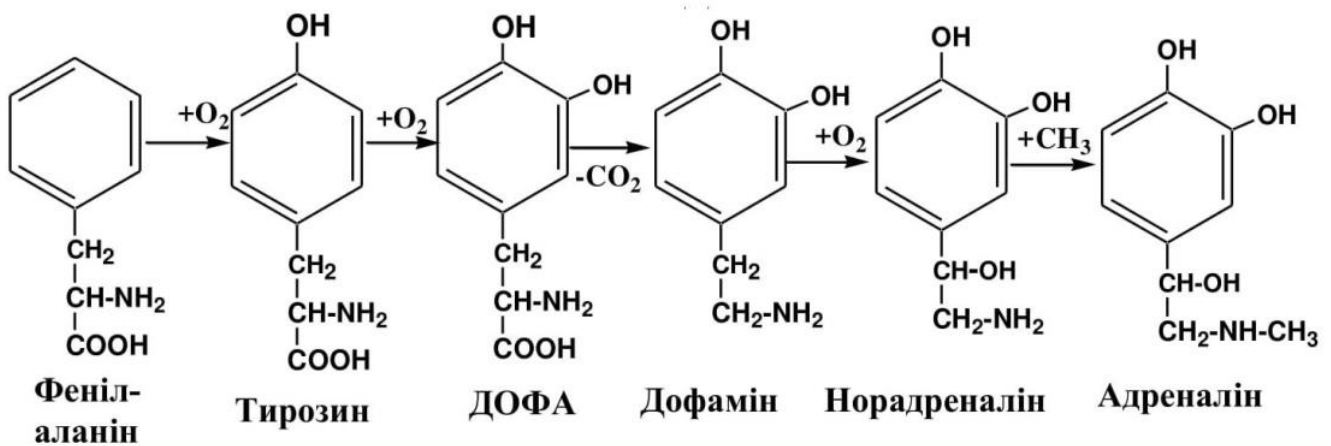
- Синтезується δ -клітинами острівців Лангерганса, а також в гіпоталамусі.
- Це поліпептид, складається з 14 а.к. залишків.
- Соматостатин пригнічує секрецію гіпоталамусом соматотропін-релізінг-гормону і секрецію передньою часткою гіпофізу соматотропного гормону і тиреотропного гормону.
- Окрім цього, він пригнічує також секрецію різних гормонально активних пептидів і серотоніну, які продукуються в шлунку, кишечнику та підшлунковій залозі. Зокрема, він зменшує секрецію інсуліну, глюкагону, гастрину, холецистокініну.

Гормони мозкового шару наднирників

- Катехоламіни (біогенні аміни): дофамін, норадреналін, адреналін. Синтез з тирозину. Інактивація дезамінуванням MAO, або метилуванням
- Механізм дії аденілатцикласний



Синтез катехоламінів



Біологічна дія

- Адреналін активує фосфорилазу подібно глюкагону, прискорює глікогеноліз, переважно у м'язах, активує глікогонеогенез в печінці, що призводить до гіперглікемії.
- В жировій тканині адреналін, як і глюкагон, активує ліпазу і стимулює процеси ліполізу.
- Адреналін проявляє суттєвий вплив на функції серцево-судинної системи, збільшуючи силу і частоту серцевих скорочень, а також викликає підвищення кров'яного тиску, впливає на бронхи, знімає бронхоспазм, на шлунково-кишковий тракт та ін. фізіологічні процеси.

Використання катехоламінів.

- Для стимуляції серцевих скорочень та підвищення АТ.
- при алергічних реакціях, анафілактичному шоці;
- для зняття бронхоспазму;
- при недостатності периферичного кровообігу, як місцевий судинозвужуючий засіб.

Гормони кори наднирників (кортикостероїди)

- 1. глюкокортикоїди** – кортизол, кортизон, кортикостерон
- 2. мінералокортикоїди** – альдостерон, 11-дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон
- 3. статеві гормони.**

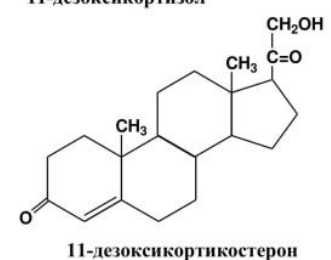
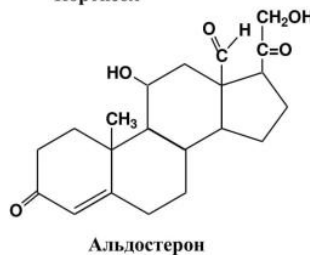
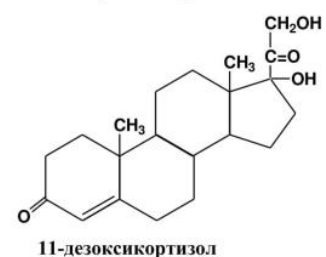
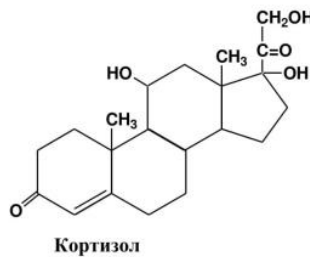
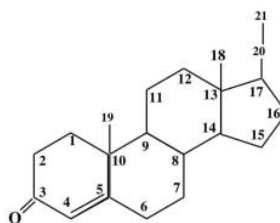
Механізм дії цитозольний

Синтез з холестерину.

Активує синтез АКТГ, кортиколіберин, стан стресу, тривоги, страху (теорія Сельє – адаптаційний синдром).

Синтез альдостерону регулює ренін-ангіотензинова система, K^+ , Na^+ , АКТГ.

Метаболізуються гормони в печінці, нирках, кишечнику. Екскретуються у вигляді 17-КС, сульфатів, глюкуронатів.



Біохімічна дія глюкокортикоїдів

- **Гіперглікемічна дія:**

1. активація синтезу ферментів глюконеогенезу
2. вивільнення амінокислот з білків на синтез глюкози
3. гальмування використання глюкози в тканинах

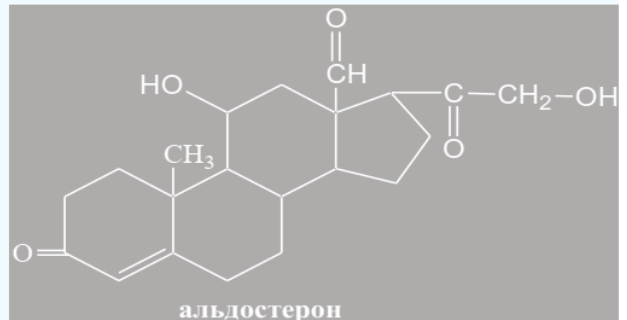
- **Жиromобілізуюча дія** (активація ліполізу) через стимуляцію секреції адреналіну і СТГ.
- **Інгібують синтез нуклеїнових кислот** у всіх тканинах, окрім печінки.
- У м'язах, лімфоїдній та жировій тканинах, шкірі та кістках проявляють **катаболічну дію**.
- В печінці мають **анаболічний ефект** – стимулюють синтез нуклеїнових кислот і білків.
- **Стимуляція еритропоезу та синтезу гемоглобіну** через активацію експресії еритропоетину.
- **Імунодепресивна та антиалергічна дія**, через блокування проліферації лімфоцитів.
- **Протизапальна дія** - гальмування активності фосфоліпази А2, яка вивільнює арахідонову кислоту з фосфоліпідів для синтезу запальних ейкозаноїдів.
- Підвищують **стійкість організму до стресу**.

Мінералокортикоїди

- Типовий представник цієї групи альдостерон.

Біохімічна дія мінералокортикоїдів

- Переважно діють на водно-сольовий обмін.
- Затримують в організмі іони натрію та хлору, підсилюючи їх реабсорбцію в звитих ниркових канальцях.
- Сприяють виділенню з сечею іонів калію та амонію.
- Регулюють величину осмотичного тиску.



- **Гіпофункція** кори надниркових залоз проявляється зменшенням вмісту кортикоїдних гормонів і носить назву **Аддісонової хвороби (бронзової)**. Головними симптомами цього захворювання є: адинамія, зменшення об'єму циркулюючої крові, артеріальна гіпотонія, гіпоглікемія, підсилена пігментація шкіри, запаморочення, невизначені болі в області живота, діарея.
- При пухлинах кори надниркових залоз може розвиватися **гіперфункція** з надлишковим утворенням глюкокортикоїдів. При цьому виникає захворювання **гіперкортицизм, або синдром Іценко-Кушинга**.



Аддісонова, або бронзова хвороба (гіпофункція, або гіпокортицизм)

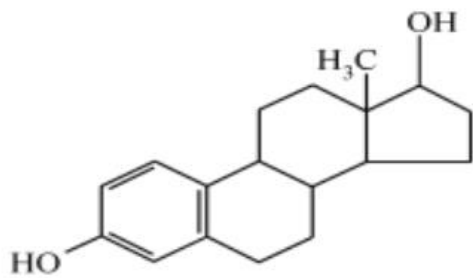
При дефіциті глюкокортикоїдів знижується стійкість організму до стресу, інфекційних, хімічних факторів; спостерігається гіпоглікемія, втрата маси тіла.

Дефіцит альдостерону порушує водно-мінеральний обмін. Організм втрачає натрій і воду, але утримує калій: виникає гіперполяризації мембран, що призводить до гіпотонії, м'язової слабкості

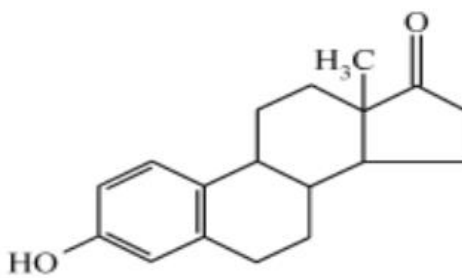
У хворих посилена пігментація шкіри та слизових як наслідок компенсаторно підвищеної секреції АКТГ

Статеві гормони - сексгормони

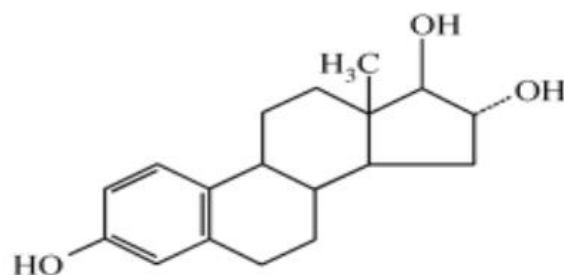
- **А. Гормони яєчників - жіночі гормони:** естрогени (пристрасний потяг), похідні естрану, або С18-стероїди) та прогестагени (похідні прегнану, С21-стероїди).
- Механізм дії цитозольний. Їх синтез контролюється гонадотропними гормонами передньої частки гіпофізу: фолікулостимулюючим (ФСГ) або лютеїнізуючим (ЛГ) або ГСІК (у чоловічих особин)
- Синтез з холестерину, екскретуються у вигляді сульфатів та глюкуронідів
- **Естрогени** (естрадіол, естрон та естріол) - в 1-й половині менструального циклу
- *Прогестерон* синтезується в 2-й половині жовтим тілом і під час вагітності плацентою.
- Синтезуються в статевих залозах або гонадах:
 - у чоловічих особин – в сім'яниках
 - у жіночих – в яєчниках



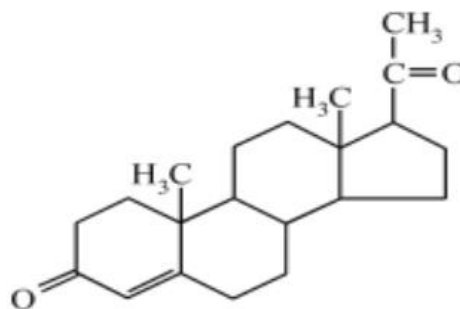
Естрадіол-17β



Естрон



Естріол



Прогестерон

Ефекти естрогенів:

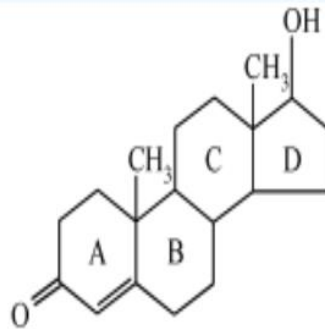
- 1. стимуляція росту і дозрівання органів розмноження, забезпечення репродукції, формування вторинних статевих ознак (розвиток молочних залоз, формування скелету за жіночим типом, розвиток хрящів гортані і т.і.);
- 2. регуляція змін в слизовій оболонці матки і піхви під час менструального циклу (прогестерон);
- 3. затримка солей кальцію і фосфору в кістках - при дефіциті естрогенів - остеопороз;
- Стимулюють синтез специфічних білків у репродуктивних органах. Проявляють анаболічну дію, особливо на кістки і хрящі.
- Приймають участь в регуляції згортання крові.
- Мають антиоксидантну дію і підвищують стійкість жінок до судинних захворювань – підвищують синтез ЛПВГ і зменшують - ЛПНГ.
- При гіпофункції яєчників у жінок - прояви маскулінізації (борода, вуса, грубий голос).
- Гіперпродукція естрогенів - фактор ризику пухлин матки та молочних залоз.

Прогестерон

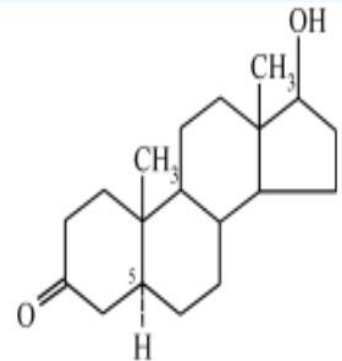
- Утворюється в жовтому тілі яєчників, а також у фетоплацентарному комплексі в період вагітності.
- Діє за цитозольним механізмом, активуючи транскрипцію генів.
- Забезпечує імплантацію заплідненої яйцеклітини в матці.
- Сприяє збереженню вагітності.
- Стимулює розвиток тканини молочної залози.
- Дефіцит прогестерону призводить до порушення статевих циклів і викиднів.

Гормони яєчок (сім'яників) – андрогени

- Синтезуються в чоловічих статевих залозах – в інтерстиціальних клітинах Лейдига сім'яників (95%) і частково в корі наднирників та яєчниках у жінок з холестерину (C19-стероїди). Інактивуються до 17-КС. Секрецію регулюють ФСГ та ЛГ. Максимум продукції 7-9 година ранку.
- *Механізм дії* цитозольний.



Тестостерон



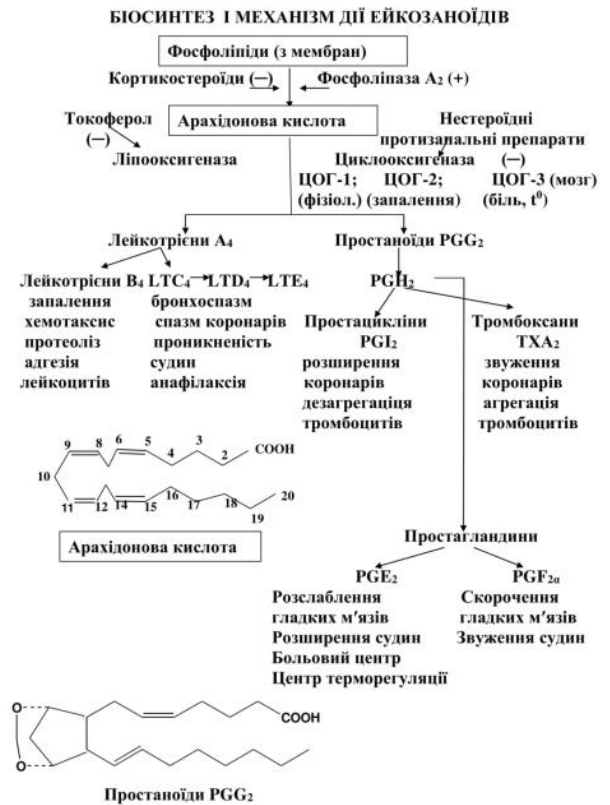
Дигідротестостерон

Біохімічна дія андрогенів

- Контролюють клітинний метаболізм як репродуктивних органів, так і багатьох інших органів і тканин.
 - В цілому, проявляють анаболічну дію, пов'язану зі збільшенням швидкості синтезу білків.
 - Клітини-мішені для них – в основному скелетні м'язи, а також кістки, серцевий м'яз, нирки.
 - В невеликих кількостях андрогени синтезуються також в яєчниках, формуючи реакції поведінки.
 - Андрогени також сприяють синтезу фосфоліпідів, що забезпечує формування цитоплазматичних мембран і збільшення загальної кількості клітин в організмі, а отже, і прискорений ріст.
 - Шляхом підвищення синтезу окремих ферментів, відбувається прискорення окисно-відновних реакцій в тканинах і на цій основі забезпечення анаболічних реакцій достатньою кількістю енергії.
- **Гіпогонадізм** (дефіцит тестостерону), або **євнухоїдизм**. До статевого дозрівання порушується розвиток вторинних статевих ознак, а після - їх регресія.
 - **Гіпогонадізм** - недорозвинення статевих органів та вторинних статевих ознак, атрофія мускулатури, ожиріння, порушення психофізіологічних реакцій.

До групи **ейкозаноїдів** відносять:

- **простагландини**
- **лейкотрієни**
- **простацикліни**
- **тромбоксани**



- **Простагландини** регулюють:
 - скорочувальну функцію гладкої мускулатури
 - секреторну функцію шлунка
 - гемодинаміку нирок
 - впливають на артеріальний тиск
 - стан бронхів, кишечника, матки
 - впливають на утворення тромбів
- **Простацикліни** є підвидом простагландинів (P_g I), але додатково мають особливу функцію - інгібують агрегацію тромбоцитів і обумовлюють вазодилатацію. Особливо активно синтезуються в ендотелії судин міокарду, матки, слизової шлунка.
- **Тромбоксани** (Тх) утворюються в тромбоцитах, стимулюють їх агрегацію і викликають звужування дрібних судин.
- **Лейкотрієни** (Lt) активно синтезуються в лейкоцитах, в клітинах легень, селезінки, мозку, серця. В лейкоцитах вони стимулюють рухливість, хемотаксис і міграцію клітин в джерело запалення. Також сприяють скороченню мускулатури бронхів в дозах в 100-1000 разів менших, ніж гістамін.

Гормони шлунково-кишкового тракту

- Сімейство гастрину:
 - гастрин
 - холецистокінін
- Сімейство секретину:
 - секретин
 - ендоглюкагон
 - вазоактивний кишечний пептид

➤ За хімічною будовою всі вони пептиди і діють за аденілат-циклазним механізмом (через ц-АМФ)

Окремі представники і їх дія

ГАСТРИН

- Синтезується слизовою шлунка.
- Має 3 молекулярні форми з різною кількістю амінокислотних залишків (34, 17 і 14).
- Стимулює виділення HCl слизовою кишечника.
- Активує секрецію пепсиногену у відповідь на надходження в шлунок їжі.

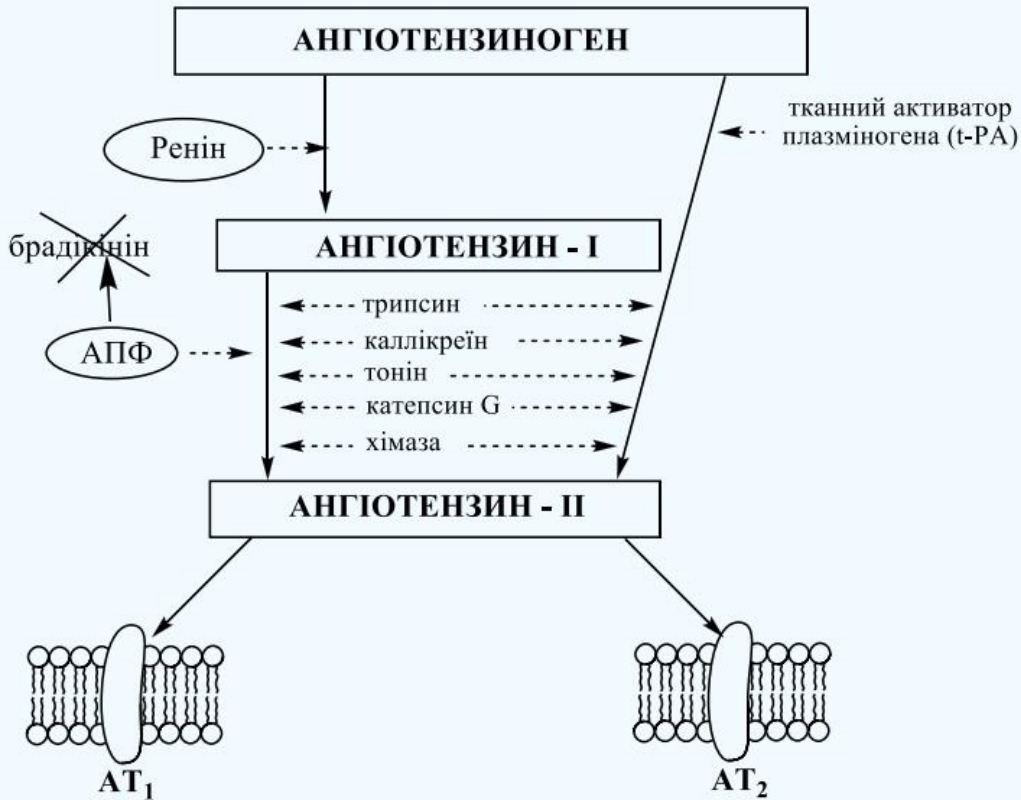
СЕКРЕТИН

- Синтезується слизовою 12-типалої кишки.
- Пептид, складається з 27 а.к. залишків.
- Діє на клітини підшлункової залози і стимулює секрецію в кишечник проферментів – трипсиногену, хімотрипсиногену, прокарбоксіпептидази

МОТИЛІН

- Синтезується в слизовій кишечника.
- Складається з 22 а.к. залишків.
- Стимулює секрецію пепсиногену в шлунку.

РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВА СИСТЕМА



Механізм дії ренін-ангіотензин-альдостеронової системи



Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Інсулін: будова, біосинтез та секреція; вплив на обмін вуглеводів, ліпідів, амінокислот та білків. Рістстимулюючі ефекти інсуліну.
2. Глюкагон: регуляція обміну вуглеводів та ліпідів.
3. Тиреоїдні гормони: структура, біологічні ефекти T_4 та T_3 . Порушення метаболічних процесів при гіпо- та гіпертиреозі.
4. Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін): будова, біосинтез, фізіологічні ефекти, біохімічні механізми дії.
5. Стероїдні гормони кори наднирників (C_{21} -стероїди) – глюкокортикоїди та мінералокортикоїди; будова, властивості.
6. Жіночі статеві гормони: естрогени, прогестерон. Фізіологічні та біохімічні ефекти; зв'язок з фазами овуляційного циклу.
7. Чоловічі статеві гормони (C_{19} -стероїди). Фізіологічні та біохімічні ефекти андрогенів; регуляція синтезу та секреції.
8. Ейкозаноїди: будова, біологічні та фармакологічні властивості. Аспірин та інші нестероїдні протизапальні засоби як інгібітори синтезу простагландинів.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 12

Тема: Біохімія харчування людини. Вітаміни та мікроелементи як компоненти харчування людини. Водорозчинні вітаміни.

Актуальність теми: Для підтримання нормальної життєдіяльності організму крім білків, жирів, вуглеводів, мінеральних речовин і води потрібні вітаміни. Цим терміном називають групу додаткових речовин їжі, що належать до різних класів органічних сполук і за рідкісним винятком не синтезуються в організмі людини. Вони мають сильний і певною мірою специфічний вплив на процеси обміну, причому в дуже невеликих кількостях.

Мета: узагальнення відомостей про властивості, історію відкриття вітамінів, їх сучасну класифікацію, наведено джерела надходження до організму, добове споживання населенням різних вікових груп та їх значення для організму людини.

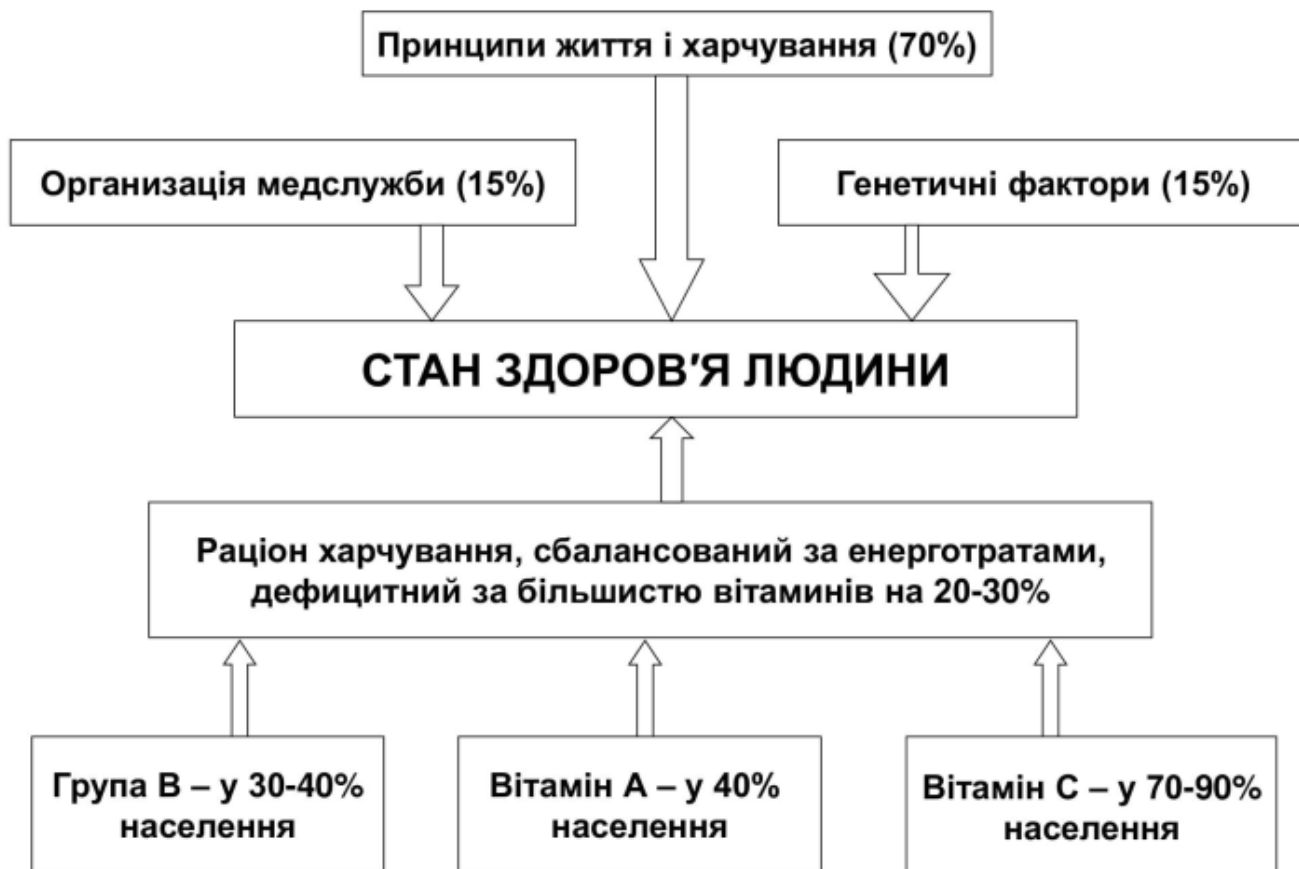
Основні поняття:

1. Кокарбоксілаза.
2. Хвороба Бері-Бері.
3. Скорбут.
4. Хвороба Адісона-Бірмера.
5. Фолатний цикл.

План і організаційна структура лекції:

1. Перетравлювання та всмоктування білків, жирів, вуглеводів.
2. Вітаміни та мікроелементи як компоненти харчування людини
3. Характеристика вітамінів.
4. Класифікація вітамінів.
5. Водорозчинні вітаміни. Властивості, механізми дії, добова потреба, вміст в продуктах харчування.
6. Патологічні стани при нестачі водорозчинних вітамінів.

Зміст лекційного матеріалу



Ендогенні фактори:

Нестаток харчування; низький вміст вітамінів у їжі; незбалансоване харчування з перевагою вуглеводів; неправильне збереження і кулінарна обробка продуктів; дієти, релігійні заборони; медикаменти; шкідливі звички

Порушення всмоктування вітамінів при захворюваннях ШКТ; період росту, похилий вік; гіпертермія; стрес; підвищення потреби при фізичному навантаженні; вагітність і годування дитини; захворювання, що викликають підвищений розпад або порушення переходу вітамінів у коферментні форми; глистні інвазії;

Дефіцит ВІТАМІНОВ

тривалий прийом проносних та антивітамінів

Екзогенні фактори

ПРИЧИНИ ЗНИЖЕННЯ ВМІСТУ ВІТАМІНІВ У ПРОДУКТАХ

- Термічна обробка (від 25 до 100%)
- Збереження у холодильнику (до 30% за 3 доби)
- Розпад на сонці
- Методи культивування овочів та фруктів (до 30%)
- Вживання тепличних продуктів
- Вживання рафінованих і консервованих продуктів
- Висушування, заморожування, механічна обробка, зберігання у металічному посуді
- Очистка овочів та фруктів
- Сезонні коливання

КЛАСИФІКАЦІЯ

ВОДОРОЗЧИННІ
B₁ B₂ B₃ B₅ B₆ B₁₂
C

ЖИРОРОЗЧИННІ
A, D, E, K



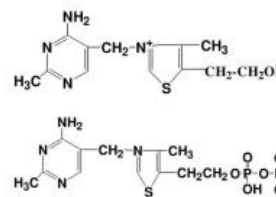
Вітаміноподібні речовини
Інозит
Фолієва кислота
Оротова кислота
Пангамова кислота
Убіхінон/Ліпоєва кислота
Холін
S-метилметіонін



Vitamin B1



Тиамін (вітамін B1, антиневритний)



Структура: піримідинове та тіазолове кільця, з'єднані метиленовим зв'язком

Коферментна форма: тиамініпрофосфат(кокарбоксілаза)
Кофермент ферментів: Піруватдегідрогеназа;
Кетоглутаратдегідрогеназа;
Транскетолаза

Тиамін (вітамін B1) — водорозчинний вітамін, який грає важливу роль в метаболізмі. Тиамін необхідний для нормального росту і розвитку, а також для підтримки діяльності нервової, травної та серцево-судинної систем.

Тиамін був відкритий при спробі вчених і лікарів розгадати таємницю страшного захворювання бери-бери (поліневрит), яке вражало багатьох людей, що проживають в Азії. При введенні в раціон харчування рисових висівок хвороба відступала.

У 1911 році польський вчений Казимир Функ зміг виділити речовину з рисових висівок, яку прозвав вітаміном. Таким чином, тиамін став першим виділеним вітаміном.

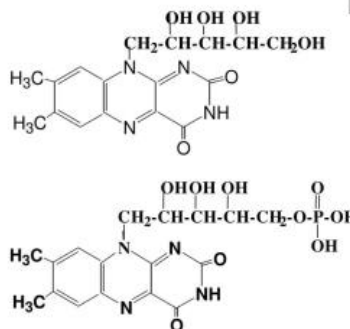
Добова потреба в тиаміні для дорослого чоловіка становить 1,2 міліграма, а для жінки — 1,1 міліграм. Якщо робити прив'язку до калорійності їжі, то рекомендована доза становить 0,5 мг на кожні 1000 кілокалорій спожитої їжі. Підвищені дозування вітаміну B1 необхідні людям з підвищеною функцією щитовидної залози, а також при занадто високих фізичних навантаженнях, щоб забезпечити повною мірою всі потреби організму в умовах підвищених фізичних навантажень.

Vitamin B1



Рибофлавін (вітамін В2)

- Структура: ізоаллоксазин і рибітол



Коферментні форми: ФМН (оксидази амінокислот, НАДН-дегідрогеназа); ФАД (сукцинат-ДГ, ацил-КоА-ДГ та ін.)

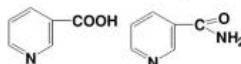


Рибофлавін, також Вітамін В2, або Лактофлавін — вітамін, що бере участь в процесах росту, пластичному обміні; регуляторно впливає на стан центральної нервової системи, процеси в рогівці, кришталику ока, забезпечує світловий і кольоровий зір.; входить до складу ферментів, які регулюють важливі етапи обміну речовин, позитивно впливає на стан шкіри та слизових оболонок, функцію печінки та кровотворення. Добова потреба для дорослого становить 2 міліграма.

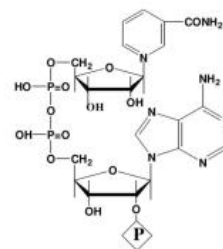
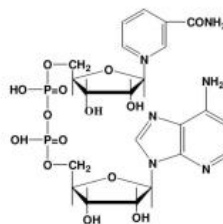


Vitamin B3

Вітамін РР (нікотинова кислота, нікотинамід)



Структура: похідне піридину. Коферментні форми: НАД та НАДФ



Нікотинова кислота, також ніацин, вітамін B₃, вітамін РР

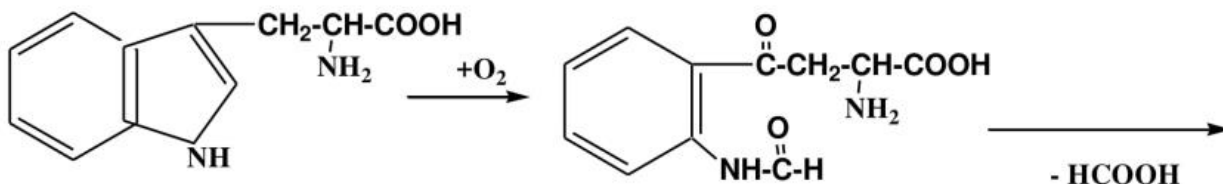
(від англ. *pellagra preventing*) — розчинний у воді вітамін; необхідний для багатьох реакцій окислення у живих клітинах.

В організмі людини нікотинова кислота перетворюється в нікотинамід, який зв'язується з коензимами кодегідрогенази I і II (НАД⁺ і НАДФ⁺), які переносять водень, бере участь в метаболізмі жирів, протеїнів, амінокислот, пуринів, тканинному диханні, глікогенолізі, синтетичних процесах.

Добова потреба вітаміну B₃ для дітей складає, в залежності від віку, – 6-18 мг, для дорослих – 18 мг.

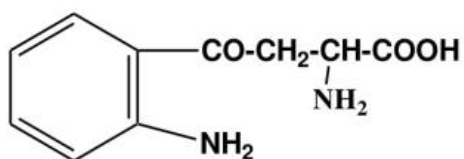
Vitamin B3

Ендогенний синтез нікотинової кислоти



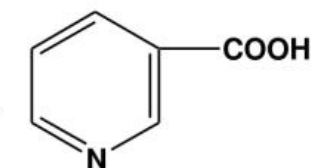
Триптофан

Формілкінуренін



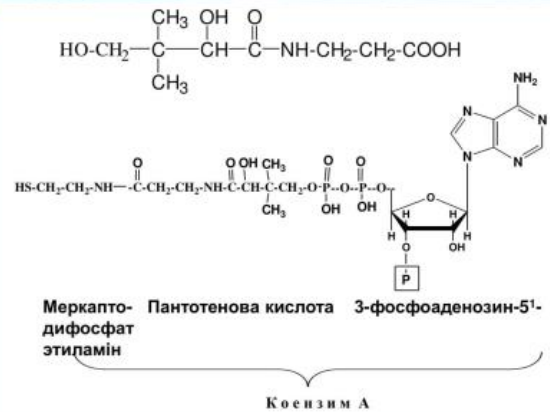
Кінуренін

-аланін



Нікотинат

Top 10 Vitamin B5 Foods



За хімічною структурою пантотенова кислота являє собою сполуку, утворену з масляної кислоти, яка в альфа- і гамма-положеннях містить OH-групи, а в бета-положенні – дві CH₃-групи, з'єднану амідним зв'язком із бета-аланіном. Джерелом пантотенової кислоти для людини є кишкові мікроорганізми і продукти харчування. Найбільше її міститься в дріжджах, печінці, курячих яйцях, молоці, м'яси, стручкових тощо. **входить до складу коферменту А.**

Добова потреба у вітаміні B₅ для дорослої людини становить приблизно 10 мг. Авітамінозу не виявлено.

Пантотенову кислоту застосовують для усунення атонії кишечника після операцій на шлунково-кишковому тракті

Вітамін B6 (піридоксин)



Вітамін B6 — загальна назва трьох речовин: піридоксина, піридоксала, піридоксаміна, а також їх фосфатів, серед яких найважливіший піридоксальфосфат.

Піридоксальфосфат є коферментом великого числа ферментів азотистого обміну (трансаміназ, декарбоксилаз амінокислот) і інших ферментів.

Добова потреба у вітаміні B₆ для дорослої людини становить приблизно 3 мг. При консервуванні рослинної продукції зберігається 25-40% цього вітаміну.





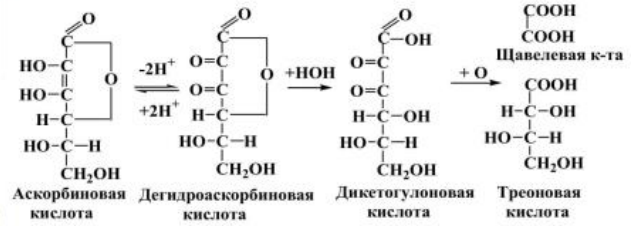
More Vitamin C than Oranges

Fooducate

Аскорбінова кислотá (гамма-лактон 2,3-дегідро-L-гулонової кислоти, **вітамін С**) $C_6H_8O_6$, відносно проста органічна кислота, яка міститься у свіжих фруктах (яблука, сливи, персики і т.д.) та овочах (морква, капуста, буряк, картопля та ін.).

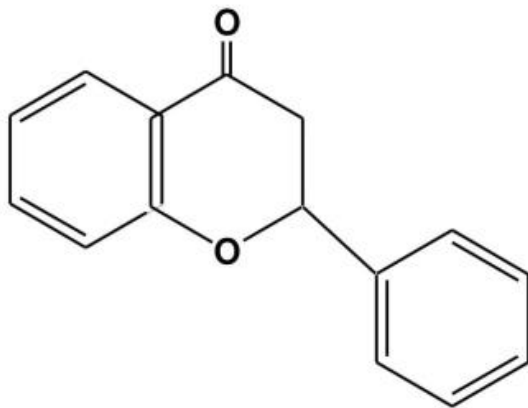
Добова потреба у вітаміні для дорослої людини становить приблизно 50 мг.

Аскорбінова кислота
Структура - лактон дієнолгулонової кислоти



ВІТАМІН Р

Хімічна структура: похідні флавону

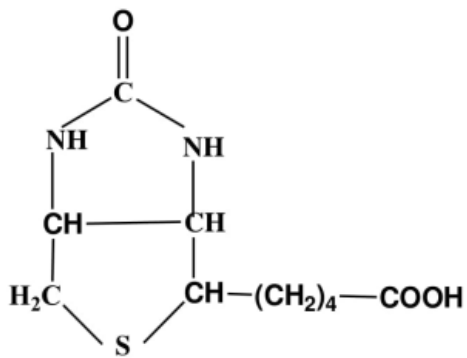


Цитрин виделений із citrusових, рутин - із листя гречки, катехін - із листя чая.

Біологічна дія - зниження проникності кровоносних капілярів шляхом інгібування гіалуронатліази, бере участь у відновленні дегідроаскорбінової кислоти і збереженні її тканинних резервів. Вітамін С посилює антигіалуронатліазну активність біофлавоноїдів.

Гіповітаміноз – підвищення проникності судин, крововиливи, кровотечі. Добова потреба 25-50 мг.

БИОТИН



Продукт конденсації сечовини та тіофенвалеріанової кислоти. Є протестичною групою карбоксилаз (ацетил-КоА-карбоксилази, піруват-карбоксилази, біосинтез пуринових нуклеотидів).

Синтезується мікрофлорою кишківника, міститься у яєчному жовтку. Авідин, що знаходиться у яєчному білку, Перешкоджає швидкому всмоктуванню біотину.

Добова потреба 150-300 мкг.





Вітамін В12 (кобаламін, антианемічний)

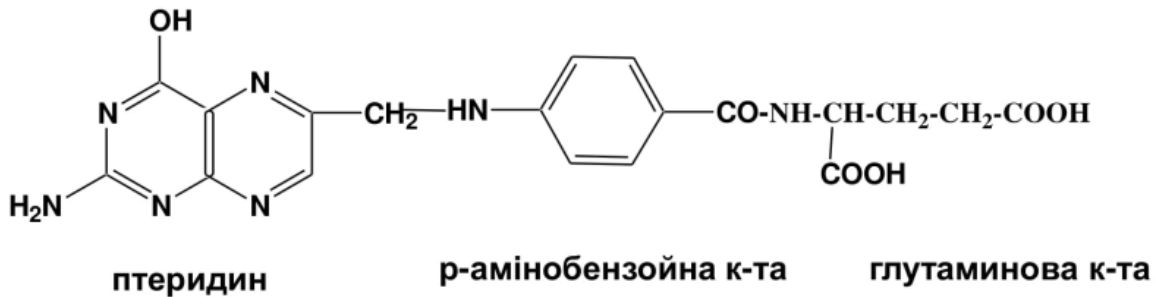


Вітамін В12 або Кобаламін — це вітамін групи В, бере участь у кровотворенні, регулює вуглеводний і жировий обмін в організмі. При авітамінізмі розвивається недокрів'я — анемія.

Мінімальна денна норма становить 3 мкг на добу. Чисті вегетаріанці (вегани) залишаються без нього, якщо не отримують добавок або збагаченої їжі.



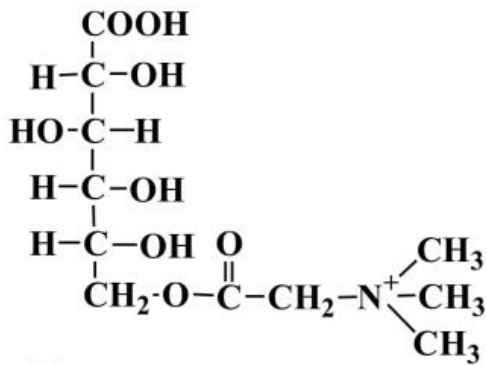
Фолієва кислота (птероілглутамінова)



Кофермент –тетрагідрофолієва кислота переносить одновуглецеві групи – метильну ($-\text{CH}_3$), метиленову ($-\text{CH}_2-$), оксиметильну ($-\text{CH}_2\text{OH}$), формімінову ($-\text{CH}=\text{NH}$), формільну ($-\text{C}=\text{O}$)



Вітамін B15 (пангамова кислота).



Пангамова кислота

Структура - складний ефір глюконової і метилованої амінооцтової кислот.
Донатор метильних груп для утворення метил-ТГФК, яка через метил-кобаламін бере участь у біосинтезі метіоніну із гомоцистеїну.

**Вітамін B12 у формі S-аденозилметионіна забезпечує процеси метилювання при синтезі метіоніна, холіна, креатина та ін., стимулює енергетичний обмін клітини, активуючи ферменти піруват- і сукцинатдегідрогеназу.
Ефективна при жировій дистрофії печінки.
Гіповітаміноз досліджений недостатньо.
Добова потреба - не встановлена. Міститься у печінці, дріжджах.**

Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Біохімія харчування людини: компоненти та поживні сполуки нормального харчування; біологічна цінність окремих нутрієнтів.
2. Механізми перетворення поживних речовин (білків, вуглеводів, ліпідів) у травному тракті. Ферменти шлунка і кишечника.
3. Порушення перетравлення окремих нутрієнтів у шлунку та кишечнику; спадкові ензимопатії процесів травлення.
4. Мікроелементи в харчуванні людини. Біологічні функції окремих мікроелементів; прояви мікроелементної недостатності.
5. Вітаміни в харчуванні людини. Водорозчинні та жиророзчинні вітаміни; екзогенні та ендogenousні причини вітамінної недостатності.
6. Вітамін B₁ (тіамін): будова, біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
7. Вітамін B₂ (рибофлавін): будова, біологічні властивості, механізм дії, джерела,

- добова потреба.
8. Вітамін РР (нікотинова кислота, нікотинамід): будова, біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
 9. Вітамін В₆ (піридоксин): будова, біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
 10. Вітамін В₁₂ (кобаламін): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
 11. Вітамін В_с (фолієва кислота): біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
 12. Вітамін Н (біотин): біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
 13. Вітамін В₃ (пантотенова кислота): біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
 14. Вітамін С (аскорбінова кислота): будова, біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
 15. Вітамін Р (флавоноїди): будова, біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 13

Тема: Жиророзчинні вітаміни, біоантиоксиданти. Екзогенні та ендогенні гіпо- та авітамінози, гіпервітамінози

Актуальність теми: Жиророзчинні вітаміни не входять до складу ферментів і впливають на обмін речовин опосередковано, створюючи умови для оптимальної дії ферментів на мембранних структурах. Вони виконують роль модуляторів структури і функцій мембран. У зв'язку з цим, жиророзчинні вітаміни в організмі виконують ще антимуtagenну функцію, захищаючи генний апарат від пошкоджень хімічними та фізичними факторами. Це зв'язано із вираженими антиоксидантними властивостями жиророзчинних вітамінів: вони здатні знешкоджувати активні форми кисню та вільні радикали й гальмувати процеси пероксидного окиснення біополімерів (нуклеїнових кислот, білків, ліпопротеїнових комплексів).

Вони також впливають на процеси тканинного дихання (безпосередньо або опосередковано), стабілізують клітинні мембрани, регулюють їх вибірккову проникність для речовин. Для деяких жиророзчинних вітамінів у ядрі клітин виявлені специфічні рецептори, за допомогою яких вони активують експресію генів, що призводить до диференціації клітин. За таким принципом діють вітаміни А, D та Е. Останній активує біосинтез гемсинтезуючих ферментів.

Мета: узагальнення відомостей про властивості і механізми дії жиророзчинних вітамінів. Вивчення патологічних станів, пов'язаних з порушенням обміну жиророзчинних вітамінів. Поняття про екзогенні та ендогенні гіпо- та авітамінози, гіпервітамінози.

Основні поняття:

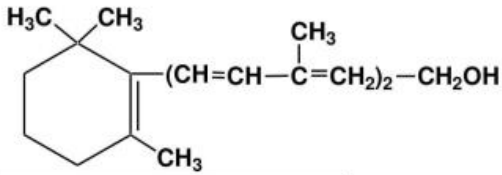
1. Куряча сліпота.
2. Ксерофтальм.
3. Кератомаліяція.
4. Рахіт.

План і організаційна структура лекції:

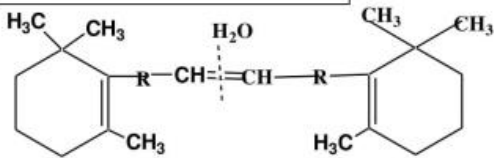
1. Вітамін А (ретинол, ретиналь, ретиноєва кислота): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
2. Вітамін К (філохінон, фарнохінон): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
3. Вітамін Е (α -токоферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
4. Вітамін D₃ (холекальциферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
5. Екзогенні та ендогенні гіпо- та авітамінози, гіпервітамінози.

Зміст лекційного матеріалу

Vitamin A



Вітамін А1 (ретинол)



β-каротин

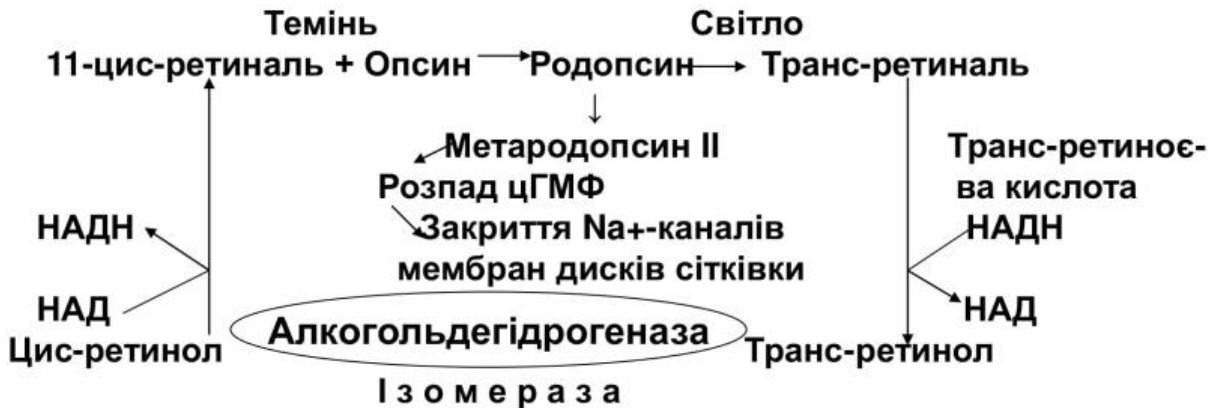
Структура – похідні β-іонана А1 (ретинол) и А2 (дегидроретинол). У моркві міститься провітамін А - β-каротин

Біологічна дія. Активні форми – вітамін А-Спирт (у вигляді ефірів з жирними кислотами - резерв вітаміну А у тканинах); вітамін А-Альдегід (необхідний для утворення родопсину) і вітамін А-Кислота (для нормального росту тканин).

- Регулюють:
1. Ріст і диференціацію клітин організму, що розвивається
 2. Диференціацію тканин хряща, кісток, епітелію шкіри і слизових
 3. Фотохімічний акт зору
 4. Ловичка для пероксидних радикалів при низкому парціальному тиску кисню (вітамін Е ефективний при високих концентраціях кисню)

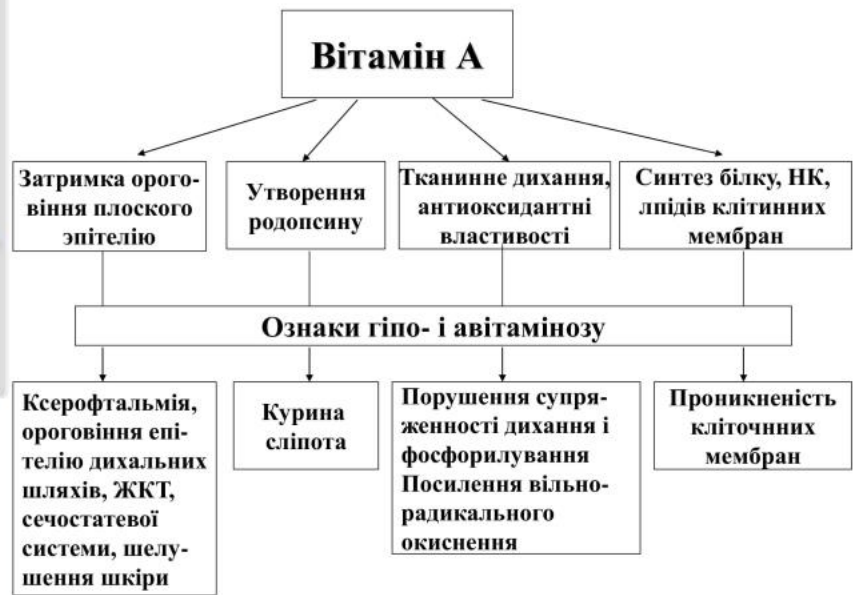
Vitamin A

Схема світлосприйняття паличками сітківки





Vitamin A

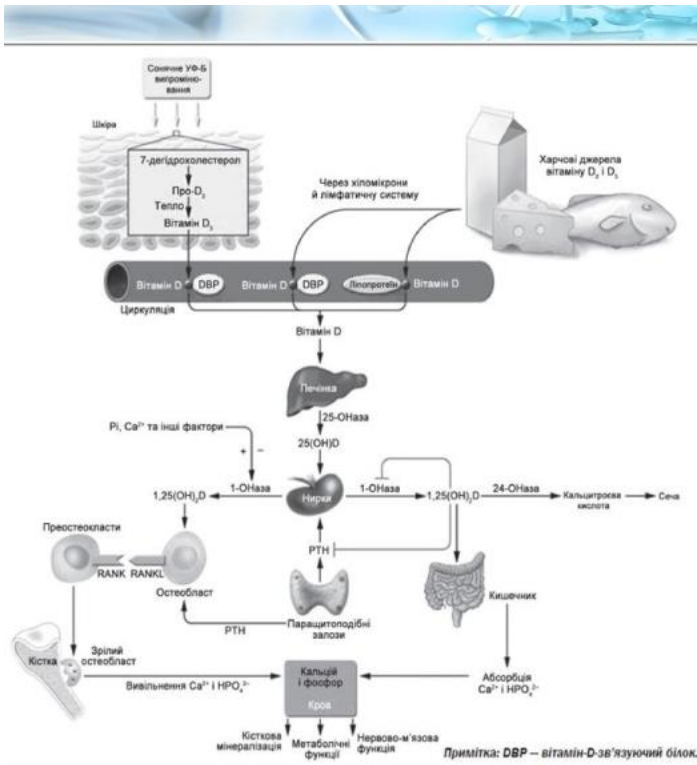
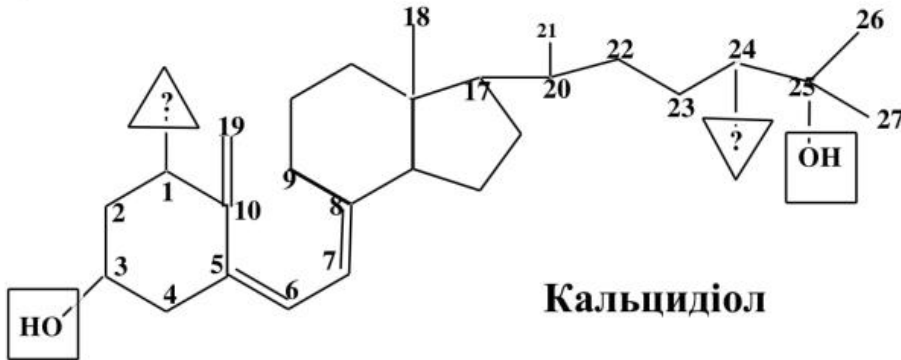
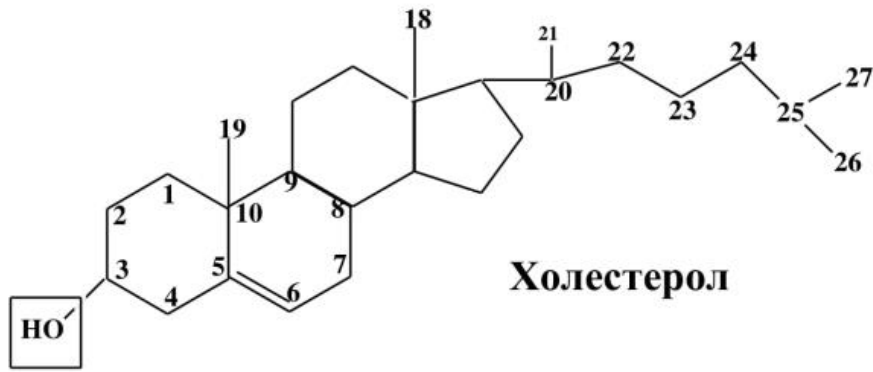


Вітамін D має кілька форм. Їх називають **кальцифероли** і представлені вони переважно у вигляді двох речовин: ергокальциферолу (вітаміну D₂), що надходить із дріжджів, та холекальциферолу (вітаміну D₃), який отримано із тканин тварин.

Більшість досліджень показали, що здорова людина щоденно потребує мінімальну дозу вітаміну D в межах 15 мкг (600 МО).

Передозування вітаміну D не допускається.

СХЕМА УТВОРЕННЯ АКТИВНИХ ФОРМ ВІТАМІНА D



Основні причини дефіциту вітаміну D і клінічні ситуації, у яких необхідний цілеспрямований скринінг даного стану:

1. Причини недостатності вітаміну D:

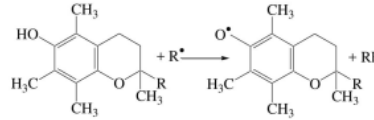
- зниження епідермального синтезу (у тому числі використання сонцезахисних засобів, вік, сезон, пігментація шкіри);
- зниження доступності вітаміну D (у тому числі при ожирінні, синдромі мальабсорбції);
- збільшення катаболізму або його втрата (у тому числі використання антиконвульсантів, існуючі хвороби серцево-судинної системи або нефротичний синдром);
- вагітність або лактація;
- зниження синтезу 25(OH)D (у тому числі при печінковій недостатності);
- зниження синтезу 1,25(OH) $_2$ D (у тому числі при хронічній нирковій недостатності).

2. Привід для скринінгу недостатності вітаміну D:

- захворювання кісток (остеопороз, остеомалія, патологічний перелом, гіперпаратиреодизм);
- літній вік (з переломами в анамнезі);
- темна шкіра (африканці, азіати, іспанці);
- ожиріння (дорослі з IMT > 30 кг/м 2 , ожиріння в дітей з іншими факторами ризику або симптомами);
- вагітність або лактація з додатковими факторами ризику (у тому числі темношкірі, або з надмірною вагою, або гестаційним діабетом, які мало перебувають на сонці й не одержують добавки вітаміну D);
- спортсмени (особливо всі види спорту в закритих приміщеннях);
- хронічні хвороби нирок;
- печінкова недостатність;
- синдром мальабсорбції (у тому числі хвороба Крона, стан після баріатричних операцій або радіаційне ураження кишечника);
- ліки (протисудомні, глюкокортикоїди, антиретровірусна терапія, протигрибкова терапія);
- гранулематозні хвороби (саркоїдоз, туберкульоз, гістоплазмоз, берліоз).



ВІТАМІН Е (токоферол, антистерильний, вітамін розмноження)



Хімічна структура - похідні токола α -, β - і γ -токоферолі. Найбільш біологічно активний α -токоферол.

Вітамін Е — група жиророзчинних біологічно активних сполук (токоферолі та токотрієнолі), що проявляють антиоксидантні властивості. Вітамін Е накопичується головним чином в жировій тканині.

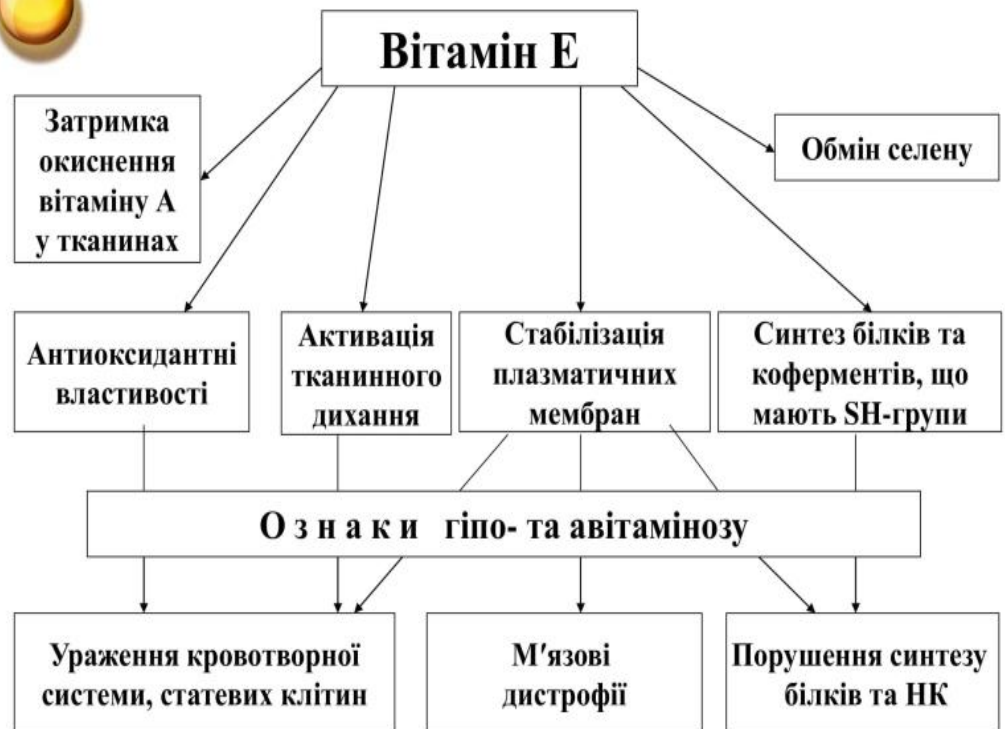
Гіповітаміноз - відбувається ушкодження лізосомальних мембран – вивільнені гідролази руйнують клітину, що призводить до пероксидного гемолізу еритроцитів; атрофії семінників (призводить до безплідності); розсмоктування плоду при вагітності; м'язової дистрофії; некрозу печінки; пом'якшення ділянок мозку, особливо мозочка; шелушіння шкіри.

Надмірне споживання продуктів, багатих на токоферол, призводить до посилення вільнорадикального окислення, руйнування плазматичних і субклітинних мембран. Токоферол із антиоксиданту перетворюється у прооксидант.

Добова потреба- 10-20 мг. Вітамін Е міститься в маслах, салі, печінці і скелетних м'язах.

У людини, особливо у дітей, недостатність вітаміну Е приводить до швидкого руйнування еритроцитів і анемії.

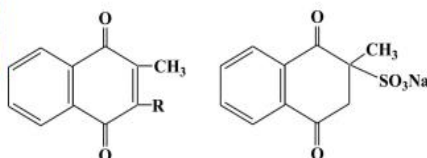
Рекомендована щоденна доза вітаміну Е в перерахунку на альфа-токоферол становить 10 мг.





ВІТАМІН К (Філохінон, антигеморагічний, вітамін коагуляції).

Структура - похідні 2-метил-1,4-нафтохінона.

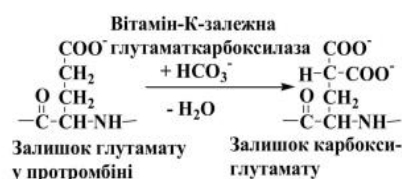


2-метил-1,4-нафтохінон Вікасол

Гіповітаміноз - затримка перетворення протромбіну в тромбін і вповільнення згортання крові. З'являються крововиливи, подовжується час згортання крові.

Добова потреба 0,2-0,3 мг.

Вітамін міститься у рослинах (листях кропиви, люцерни, капусти, шпината, у кабаках, зелених помидорах, рябіні). Із продуктів тваринного походження – тільки в печінці свиней, синтезується мікрофлорою кишківника.



Вплив різних факторів на структуру вітамінів.

1. При дії високої температури в м'ясі втрачається до 60% вітамінів групи В.
2. Під час термічної обробки овочів руйнується до 20% вітамінів групи В та до 50% вітаміну С.
3. Вітамін С руйнується на повітрі особливо у нейтральних та лужних умовах.
4. Жиророзчинні вітаміни та рибофлавін за певних умов чутливі до світла.



Загальне матеріальне та навальню-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Вітамін А (ретинол, ретиналь, ретиноєва кислота): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
2. Вітамін К (філохінон, фарнохінон): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
3. Вітамін Е (α -токоферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
4. Вітамін D₃ (холекальциферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.

5. Екзогенні та ендogenousні гіпо- та авітамінози, гіпервітамінози

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 14

Тема: Хімічний склад та функції крові. Транспорт газів кров'ю. Біохімія та патобіохімія гемоглобінів. Біосинтез порфіринів, катаболізм гема. Обмін жовчних пігментів.

Актуальність теми: Кров - рідка тканина, що здійснює в організмі транспорт хімічних речовин, завдяки чому відбувається інтеграція біохімічних процесів, що протікають в різних клітинах та міжклітинних просторах в єдину систему, що зумовлюють необхідний режим їх існування, а також в значній мірі зв'язок організму з навколишнім середовищем. Кров в організмі виконує різноманітні функції життєзабезпечення, найважливішими з яких є: дихальна, поживна, видільна, захисна, регуляторна. Білки плазми крові являють собою генетичне детерміновану гетерогенну систему, які відрізняються за фізико-хімічними та функціональними властивостями. Серед них є ферменти, інгібітори ферментів, гормони, транспортні білки, фактори коагуляції і антикоагуляції, антитіла, антитоксини та ін. При ряді захворювань змінюється не тільки кількісне співвідношення, але й якісний склад окремих груп білків плазми крові і тому визначення білкового складу плазми крові має важливе діагностичне та прогностичне значення.

Мета: узагальнення відомостей про основні біохімічні показники складу крові у здорових людей та при ряді захворювань, вивчити механізми порушення та компенсації кислотно-основного стану. Засвоїти структуру і функції гемоглобіну, основні фактори та механізми гуморального та клітинного імунітету. Проводити диференційну діагностику жовтяниць.

Основні поняття:

1. Кооперативний ефект Оксигену.
2. Ефект Бору.
3. Азотемія.
4. Диспротеїнемія.
5. Парапротеїнемія.

План і організаційна структура лекції:

1. Біохімічний склад крові.
2. Дихальна функція еритроцитів.
3. Ферменти плазми крові; значення в ензимодіагностиці захворювань органів і тканин.
4. Медіатори та гормони імунної системи.
5. Гемоглобін: механізми участі в транспорті кисню та діоксиду вуглецю.
Варіанти та патологічні форми гемоглобінів людини
6. Розпад гемоглобіну. Диференційна діагностика жовтяниць.

Зміст лекційного матеріалу



КЛІТИНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

КЛІТИНИ	Е Ф Е К Т
Т-лімфоцити СД-3 (65-80% лімфоцитів)	Диференціюються на ефекторні (Т-кілери і Т-л гут –специфічна цитотоксичність до чужорідних клітин) і регуляторні (Т-х і Т-с, регулюючи активність В-лімфоцитів)
Т-кілери або Т-ефектори	Руйнують лімфоїдами чужорідні або власні клітини які отримали властивості аутоантигенів, без участі антитіл і комплементу (антитілонезалежна цитотоксичність)
Т-хелпери (СД-4)	Індукують проліферацію В-лімфоцитів і їх диференціацію в плазматичні клітини, які продукують Іg
Т-супресори (СД-8)	Пригнічують активність Т-х і розвиток гуморального і клітинного імунітета. Збільшення Т-х активує Т-с, які пригнічують Т-х. Т-х/Т-с < 1 при СНІДі і тяжкому запальному процесі
В-лімфоцити (СД-20), 10-15% лімфоцитів	Ефектори гуморального імунітета, попередники плазматичних клітин. Мають рецептори до Fc-фрагменту Іg і до С3-компоненту комплементу
НК-клітини (СД-16) 5% лімфоцитів	Цитотоксичні по відношенню до чужорідних, пухлинних і уражених вірусами клітин. Входять до складу нульових лімфоцитів
Нульові лімфоцити	Відрізняються від Т- і В-лімфоцитів, складаються із цитотоксичних і НК-клітин. Збільшується вміст при вторинних імунодефіцитах
Моноцити	Антигенпрезентуюча клітина. Головна функція – багаторазовий фагоцитоз. В тканинах перетворюється у макрофаги. Продукує ІЛ-1, Іф, Лт, Пг, фактори комплементу. Має рецептори до Fc-Іg і С-3,6 компонентів комплементу
Нейтрофіли 60% лейкоцитів	Мігрують в тканини, на слизові. З'являються першими і здійснюють фагоцитоз. Стимулюють прихід лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів і базофілів. Контролюються лимфоцитами
Еозинофіли	Фагоцитують чужорідні клітини, мають рецептори до гістаміну, С3-компоненту комплементу і Fc-фрагменту ІgE. Нейтралізують надлишок гістаміна, обмежуючи вогнище запалення
Базофіли	Спільно з тучними клітинами формують судинно-запальну реакцію викидом гістаміна, гепарина, серотоніна. Мають рецептори до Fc-фрагменту ІgE.

КОМПОНЕНТИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Компоненти	Е ф е к т
Ig M 5-10% від загальної к-сті	Не виходять із крові, першими з'являються при інфекції, знаходяться на мембранах В-лімфоцитів, здійснюють антибактеріальний імунітет. Спільно з Іg G - основа гуморального імунітета
Ig G 75% від загальної к-сті	Беруть участь у ГНТ, активують комплемент по класичному шляху, утворюють ЦК, нейтралізують токсини, викликають хемотаксис лейкоцитів
Ig A 10-15% від загальної к-сті	Містяться у секретарях слизових, обумовлює місцевий імунітет, активує комплемент по альтернативному шляху
Ig E	Накопичується в слизових і шкірі, прикріплюючись до мембран тучних клітин, базофілів, еозинофілів. Створює алергію (ГНТ), залучаючи Іg G, комплемент, форменні елементи
Цитокини (лімфокіни) - продукуються лімфоцитами і іншими імунокомпетентними клітинами. Мішені – лімфоцити, макрофаги, що мають рецептори до них.	
Інтерлейкін-1	Продукується макрофагами, ПМЯ-лейкоцитами, епітелі-альними клітинами шкіри, стимулює Т-х і продукцію ними ІЛ-2
Інтерлейкін-2	Продукують Т-х, посилює клітинний і гуморальний імунітет, диференціацію Т-л в Т-к, продукцію γ-ІФ Т-л і НК-клітинами, запалення (ейкозаноїди, білки гострої фази)
Інтерлейкін-3 (CSF) колоніестимулюючий фактор	Синтезують Т-хелпери, макрофаги, моноцити, ендотелі-альні клітини, стимулює ріст стовбурових гемопоетичних клітин
Інтерлейкін-6 тромбопоетин	Продукують клітини при стимуляції їх ІЛ-1 і ФНП. Грає роль в імунній відповіді, гострофазових реакціях і гемопоезі. Підвищується при запаленні і його виявленні чутливіше, ніж С-РБ
Інтерлейкін-8	Стимулює хемотаксис і дегрануляцію нейтрофілів
Інтерферони	Активують РНК-азу-1, руйнують вірусні білки і блокують синтез вірусних білків в інфікованій клітині. α-ІФ синтезують лейкоцити; β-ІФ- фібробласти; γ-ІФ – Т- і В-лімфоцити
Фактори некроза пухлин (ФНП)	ФНП-α (кахектин)-продукують моноцити і макрофаги, індукує утворення ІЛ-1, γ-ІФ, ейкозаноїдів; ФНП-β (лімфотоксин), продукують Т-лімфоцитами. Мають прозапальний і цитотоксичний ефект до пухлин
Трансформуючі фактори росту (ТФР)	Продукують лімфоцити, тромбоцити, плацента, пухлини, стимулюють заживлення ран. Пригнічують проліферацію Т- і В-лімфоцитів, активність цитотоксичних і К-клітин
HLA-білки	Знаходяться на мембранах антигенпрезентуючих клітин: HLA-I - розпізнають внутрішньоклітинні антигени вірусів і зв'язуються з молекулами СД-8 (Т-с); HLA-II розпізнають позаклітинні антигени бактерій і зв'язуються з СД-4 (Т-х)

Компоненти імунної системи

Цитокини (лімфокіни)
Продукуються імунокомпетентними клітинами

Прозапальні

Інтерлейкін-1

Стимулює Т-хелпери і продукцію ними ІЛ-2

Інтерлейкін-2

Активатор запалення, диференціації Т-л в Т-к, продукції γ -ІФ

Інтерлейкін-8

Стимулює хемотаксис і дегрануляцію нейтрофілів

Інтерферони (α, β, γ)

Блокують синтез і руйнують вірусні білки у клітині

Фактори некроза пухлин (α, β)

Цитотоксичний ефект, індуюють утворення ІЛ-1 та ІФ- γ

Протизапальні

Інтерлейкін-3

(колоніестимулюючий фактор)
Стимулює ріст стовбурових гемопоетичних клітин

Інтерлейкін-6 (тромбопоетин)

Бере участь у гострофазових реакціях та гемопоезі

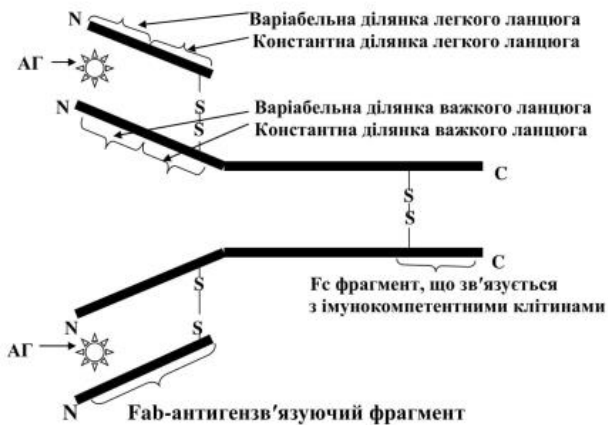
Трансформуючі фактори росту

Стимулюють заживлення ран, пригнічують проліферацію Т- і В-лімфоцитів, активність Т-кілерів

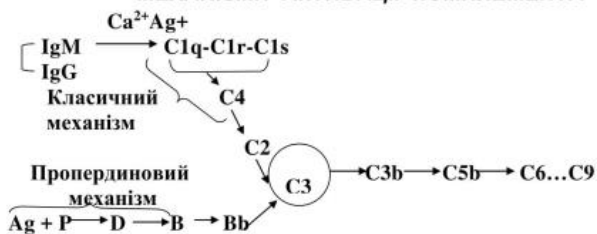
HLA-білки

HLA-I пізнають внутрішньоклітинні антигени вірусів, зв'язуються з Т-супресорами
HLA-II пізнають позаклітинні антигени бактерій, зв'язуються з Т-хелперами

БУДОВА МОЛЕКУЛИ ІМУНОГЛОБУЛІНА



МЕХАНІЗМИ АКТИВАЦІЇ КОМПЛЕМЕНТА



Порушення кількісного та якісного складу білків

- **Гіперпротеїнемія** (в основному за рахунок дегідратації глобулінів, вік, положення стоячи, фізичні навантаження дають збільшення загального білка на 4-8 г/л)
- **Гіпопротеїнемія** (в основному за рахунок альбумінів, при зниженні загального білка до 40 г/л розвиваються набряки)
- **Диспротеїнемія** – порушення співвідношення білків плазми крові
- **Парапротеїнемія** - накопичення патологічних форм білків

Термін "**парапротеїн**" (ПП) був вперше використаний Aritz у 1940 р. для позначення моноклональних білків у крові, сечі та тканинах, які виробляються мієломними клітинами.

Етіологія парапротеїнемії - проліферації клону плазматичних клітин, які підвищують синтез імуноглобуліну одного класу, підкласу та ізотипу, або окремо його важких або легких ланцюгів.

Синтез вільних легких ланцюгів імуноглобулінів є частим явищем

Ізольований синтез важкого ланцюга спостерігається дуже рідко і відмічається при групі захворювань, які об'єднані під назвою «**хвороби важких ланцюгів**»

Загальний азот крові



Азот білків крові



Небілковий азот крові

(залишковий) 15-25 мМоль/л

- Азот сечовини – 50%
- Амінокислот – 25 %
- Сечової кислоти – 4%
- Креатина – 5%
- Креатиніна – 2,5%
- Аміака та індикана – 0,5%
- Поліпептиди, нуклеотиди, глутатіон, білірубін, гістамін...

Небілковий азот крові (15-25 мМоль/л)

Гіпоазотемія

Азотемія (гіперазотемія)

Ретенційна

Продукційна

Ретенційна азотемія настає у результаті недостатнього виділення з сечею азотвмісних продуктів при нормальному надходженні їх в кров'яне русло

Ниркова – відбувається за рахунок ослаблення видільної функції нирок.
В основному за рахунок сечовини (90%)

Гломерулонефрит, амілоїдоз нирки...

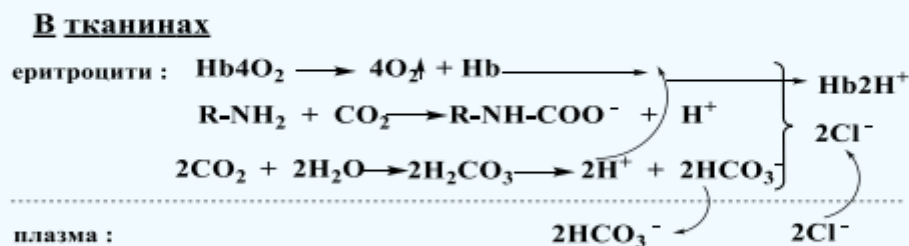
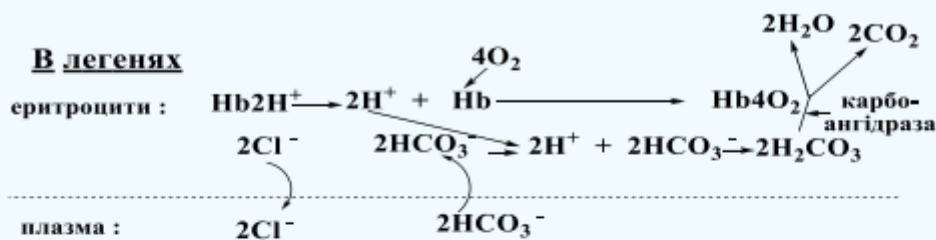
Позаниркова – в наслідок тяжких порушень кровообігу, зниження артеріального тиску, ниркового кровообігу.

Профузні кровотечі, травматичний шок

Гемоглобін

- Гемоглобін – основний дихальний пігмент еритроцитів. Він відноситься до хромопротеїнів. Білкова частина його – протеїн, який складається із 4-х поліпептидних ланцюгів, кожен з яких містить по одній простетичній групі – гему. Гем – похідне протопорфірину IX (його комплекс із залізом). Гем надає гемоглобіну характерне забарвлення. Приєднання до гему різних хімічних сполук супроводжується зміною забарвлення, на чому базуються деякі методи його визначення.
- Гемоглобін виконує ряд важливих функцій, серед яких транспортна, дихальна, буферна.

ДИХАЛЬНА ФУНКЦІЯ КРОВІ

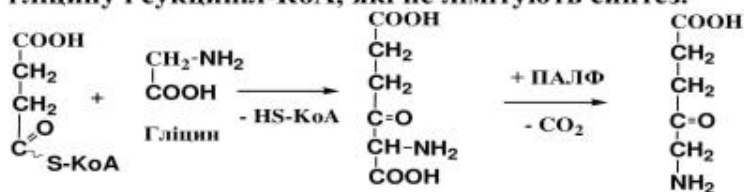


ТРАНСПОРТНІ ФОРМИ ВУГЛЕКИСЛОГО ГАЗУ

- 8-10 % - у вигляді розчинної форми (CO_2) в плазмі крові
- 10 % - у вигляді карбаматов (карбгемоглобіну)
- 80 % - у вигляді бікарбонат-іонів HCO_3^-

СИНТЕЗ ГЕМА

Синтез пірольного комплексу у організмі відбувається із гліцину і сукциніл-КоА, які не лімітують синтез.



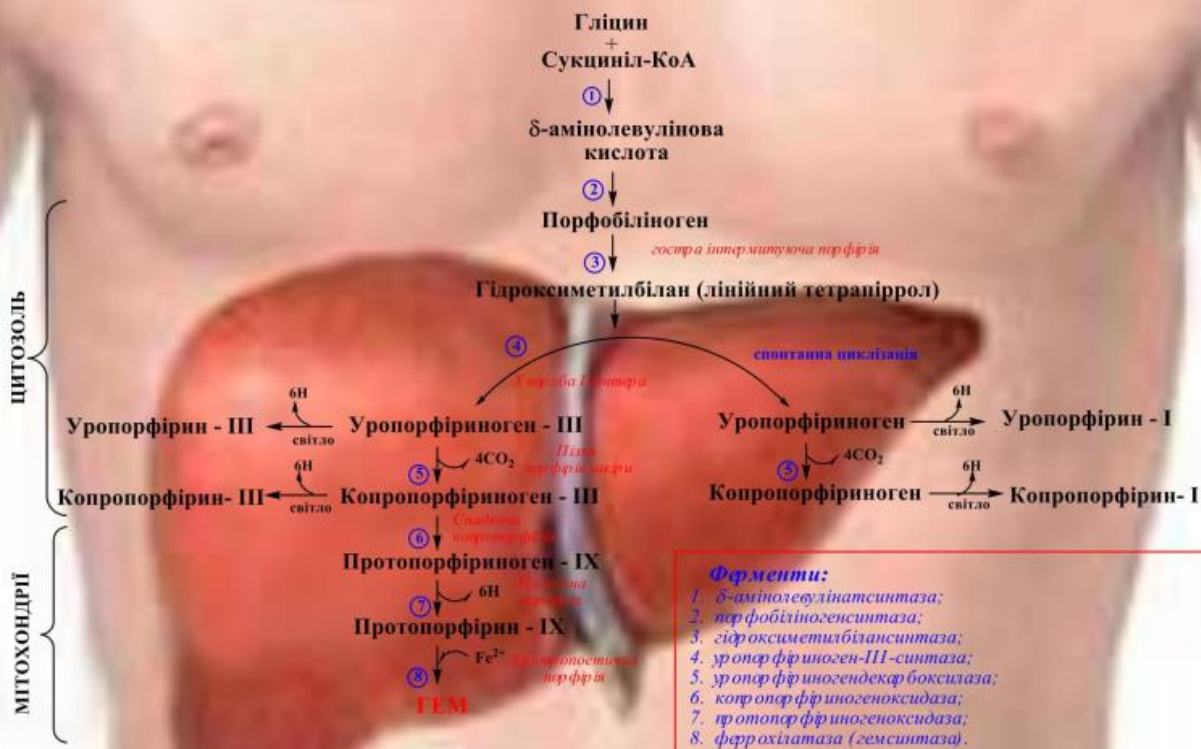
Сукциніл-КоА α-аміно-β-кетoadипінова к-та δ-амінолевулінова к-та

Позитивні ефектори **ПАЛФ**-залежного ферменту - **стероїдні** гормони, а інгібітор - **гем**. Наступний етап - утворення порфобіліногену - конденсація 2 молекул δ-амінолевулінової кислоти під дією порфобіліногенсинтази. В подальшому, із 4 молекул порфобіліногену утворюється тетрапірольна сполука порфін, а потім протопорфірин, який, приснавши Fe^{2+} , перетворюється в гем.



Приснавання заліза відбувається за участі гемсинтази, а джерелом заліза є ферритин. У синтезі гема беруть участь **вітаміни В₁₂, фолієва кислота, ТПФ, ліноєва кислота, ПАЛФ** і іони міді.

СТАДІЇ БІОСИНТЕЗУ ГЕМА

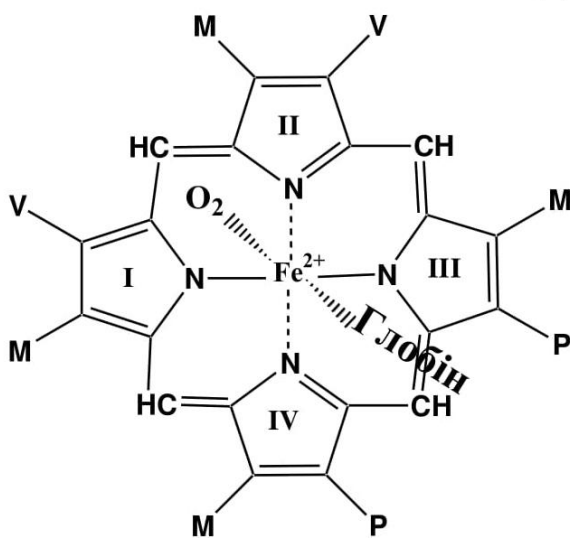


Пігментний обмін

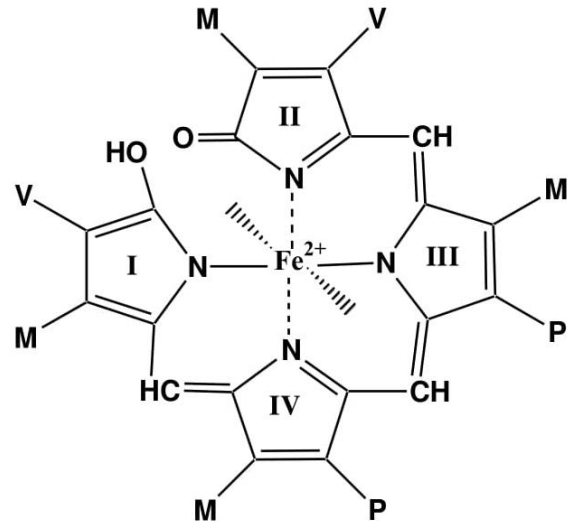
Пігментний обмін – сукупність складних перетворень різних забарвлених речовин в організмі.

Гематогенні (гемохромогенні) пігменти утворюються в організмі переважно при розпаді і синтезі гемоглобіна, в значно меншому ступені - міоглобіна, цитохромів та ін.

РОЗПАД ГЕМОГЛОБІНУ



Гем у гемоглобіні

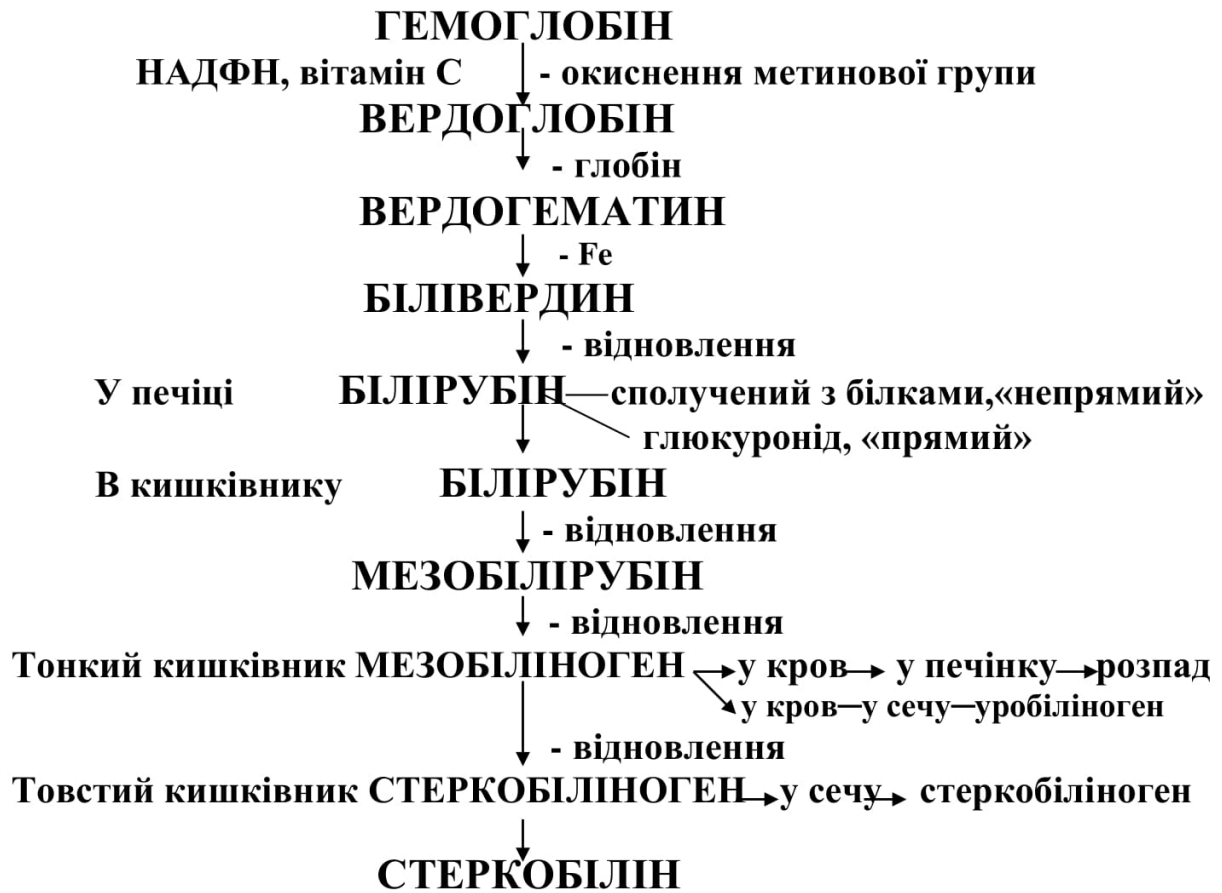


Гем у вердоглобіні

Каталізує реакцію НАДФ-залежна гемоксигеназа

М – метил; V – вініл; P - пропіоніл

УТВОРЕННЯ ЖОВЧНИХ ПІГМЕНТІВ



ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЖОВТЯНИЦЬ ПО ДОСЛІДЖЕННЮ ПІГМЕНТНОГО ОБМІНУ

Вид жовтяниці	У крові		У сечі			У калі
	Білірубін		Стеркобілін (оген)	Уробілін (оген)	Білірубін (прямий)	Стеркобілін (оген)
	Прямий	Непрямий				
Норма	±	+	+	—	—	+
Обтураційна	↑↑↑	↑	—	—	↑	—
Паренхиматозна	↑↑↑	↑↑	—	↑	↑↑↑	—
Гемолітична	+	↑↑↑	↑↑	—	—	↑↑

Ознаки	Неонатальна жовтяниця	Механічна жовтяниця	Паренхіматозна	ГХН
Анамнез	-	Обтяжений	Обтяжений	Обтяжений
Час появи	3 – 5 доба	II-й тиждень	Різний	I доба
Інтенсивність	Помірна	Інтенсивне	інтенсивне	Різко інтенсивна
Зони шкали Крамера	1 – 2	1 – 5	1 - 5	1 - 5
Динаміка	↓	наростає	наростає	наростає
Інтоксикаційний синдром	-	+	++	++
Гепатосимпومهгалія	-	Нераг (застій) Лієн (портальна гіпертензія)	Нераг (набряк) Лієн у 50 %	++
Кал	Жовтий	Ахолія	Ахолія	Без змін
Сеча	Сол-жовта	Насичена жовта	Жовто-коричнева	Сол.-жовта
Гіпербілірубінемія	↑ НБ	↑ ПБ	↑ ПБ, ↑ НБ	↑ НБ
AST, ALT	N	N	↑	N
УЗД-зміни	-	+	+	+

Синдром Криглера – Наджара

Причина: вроджена недостатність глюкоронілтрансферази (I тип) або знижена її активність (II тип)

Клінічно: - ураження ц.н.с. (судоми, гіпертермія)

- жовтяниця з народження , хвилеподібний перебіг
- анемія - не характерна
- гепатомегалія
- кал, сеча звичайного кольору

Смерть обумовлена виникненням ядерної жовтяниці

Загальне матеріальне та навальню-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Біохімічні та фізіологічні функції крові в організмі людини. Дихальна функція еритроцитів.
2. Гемоглобін: механізми участі в транспорті кисню та діоксиду вуглецю. Варіанти та патологічні форми гемоглобінів людини.
3. Буферні системи крові. Порушення кислотно-основного балансу в організмі (метаболічний та респіраторний ацидоз, алкалоз).
4. Біохімічний склад крові людини. Білки плазми крові та їх клініко-біохімічна характеристика.
5. Ферменти плазми крові; значення в ензимодіагностиці захворювань органів і тканин.
6. Калікреїн-кінінова система крові та тканин. Лікарські засоби – антагоністи кініноутворення.
7. Небілкові органічні сполуки плазми крові. Неорганічні компоненти плазми.
8. Метаболізм порфіринів: будова гему; схема реакцій біосинтезу протопорфірину IX та гему.
9. Спадкові порушення біосинтезу порфіринів, типи порфірій.
10. Катаболізм гемоглобіну та гему (схема); утворення і будова жовчних пігментів.
11. Патобіохімія та види жовтяниць; біохімічна діагностика жовтяниць.
12. Реакції кон'югації в гепатоцитах: біохімічні механізми, функціональне значення.
13. Роль печінки в обміні жовчних пігментів. Патобіохімія жовтяниць; типи жовтяниць; спадкові (ферментні) жовтяниці.
14. Імуноглобуліни; біохімічна характеристика окремих класів імуноглобулінів людини.
15. Медіатори та гормони імунної системи: інтерлейкіни; інтерферони; білково-пептидні фактори регуляції росту та проліферації клітин.
16. Система комплементу; біохімічні компоненти системи комплементу людини; класичний та альтернативний шляхи активації.
17. Біохімічні механізми імунодефіцитних станів: первинні (спадкові) та вторинні імунодефіцити.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 15

Тема: Біохімія згортальної, антизгортальної та фібринолітичної систем. Порухення коагуляційного гемостазу

Актуальність теми: Згортання крові є складним фізіолого-біохімічним процесом, що є захисною реакцією нашого організму на крововтрату. Знання біохімічної характеристики згортальної, антизгортальної та фібринолітичної систем крові є необхідними для розуміння механізмів підтримання агрегатного стану крові за умов норми та при численних захворюваннях, а також для їх своєчасної корекції фармпрепаратами

Мета: вивчити молекулярні механізми згортальної і антизгортальної систем крові, роль печінки в цьому процесі. Узагальнити відомості про молекулярну структуру коагулянтів і антикоагулянтів, механізми гемофілій різного генезу. Знати роль компонентів згортальної, антизгортальної та фібринолітичної систем у патохімії виникнення атеросклерозу, гіпертонічної хвороби.

Основні поняття:

1. Гемостаз.
2. Фібриноліз.
3. ДВЗ – синдром.

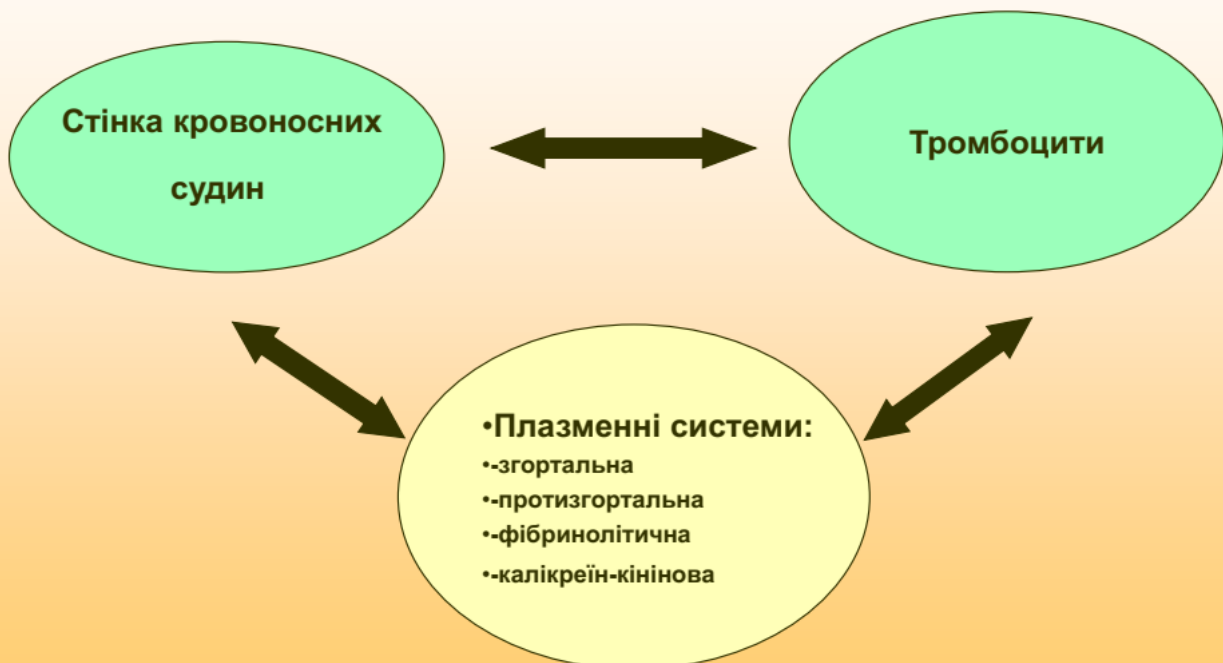
План і організаційна структура лекції:

1. Біохімічні та функціональні характеристики системи гемостазу.
2. Згортальна система крові; характеристика окремих факторів; механізми функціонування каскадної системи згортання крові.
3. Роль вітаміну К в реакціях коагуляції; лікарські засоби – агоністи та антагоністи вітаміну К.
4. Антизгортальна система крові; характеристика антикоагулянтів. Спадкові порушення процесу згортання крові.
5. Фібринолітична система крові.
6. ДВЗ-синдром

Система гемостазу - це комплекс механізмів, який забезпечує збереження рідкого стану крові і зупинку кровотечі при ушкодженні кровоносних судин



КОМПОНЕНТИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ





Функції системи гемостазу

- **Забезпечення рідкого стану крові в судинному руслі.**
- **Забезпечення нормальної резистентності стінки мікросудин.**
- **Забезпечення гемостазу, тобто зупинка кровотечі при пошкодженні кровоносних судин.**
- **Участь в регуляції транскапілярного обміну.**
- **Участь в процесах запалення**
- **Участь в процесах загоєння ран та інших ушкоджень тканин.**
- **Участь в регуляції місцевого кровотоку.**



Механізми, які забезпечують гемостаз, реалізуються при будь-якому пошкодженні інтими судинної стінки, визваного:

- ***фізичними, гемодинамічними, хімічними факторами,***
- ***запаленням,***
- ***дією імунних комплексів,***
- ***порушенням метаболізму (атеросклероз, колагенові хвороби) і т.д.***



Структура системи гемостазу

Згортальна система

1. Тромбоцитарно-судинний, або
первинний гемостаз
2. Коагуляційний (плазменний) або
вторинний гемостаз

Протизгортальна система

1. Система антикоагулянтів
2. Система фібринолізу



Судинно-тромбоцитарний гемостаз

Судинно-тромбоцитарний гемостаз представлений ендотелієм, гладенькою мускулатурою судин і тромбоцитами.

Ендотелій контролює судинний тонус (синтез NO, простагліцину, які викликають розслаблення м'язових клітин стінки судин).

При гострій гіпоксії або кровотечі ендотелій викликає звуження судин (зниження NO, продукція ендотеліну-1, супероксиданіону кисню, тромбоксану A_2), продукує тканинні фактори згортання (зовнішній шлях згортання). Стимулює вивільнення Ca^{2+} .

Пошкодження судин є причиною:

- 1) звуження судин і виділення серотоніну;
- 2) накопичення тромбоцитів;
- 3) активації факторів згортання і утворення тромбу;
- 4) активації фібринолізу

Тромбоцитарний гемостаз – тромбоутворення у судинах мікроциркуляції шляхом:

- 1) місцевої вазоконстрикції під дією серотоніну, адреналіну, тромбоксану A_2 ;
- 2) адгезії тромбоцитів до ушкодженого (оголеного) колагену ендотелію судин;
- 3) утворення білого тромбу

Процес згортання крові – багатоетапний, ферментативний, ауто каталітичний (продукція невеликої кількості фактора веде до активації системи, що забезпечує його накопичення).

Більшість факторів згортання крові – проферменти, що синтезуються у печінці і активуються обмеженим протеолізом

Згортання крові – утворення ланцюгів фібрину шляхом відщеплення від фібриногену фібринопептидів, після чого фібрин-мономери об'єднуються у ланцюги «фібрин-полімеру» з утворенням трьохмірної решітки, у яку надходять тромбоцити та інші форменні елементи крові.

Карбоксилювання факторів коагуляції збільшує їх спорідненість до іонів Ca^{2+} , які необхідні для зв'язування білків з фосфоліпідами мембран. Таким чином, II; VII; IX і X фактори є тими факторами згортання крові, чий синтез відбувається під впливом і в залежності від вітаміна К



Стадії коагуляційного гемостазу

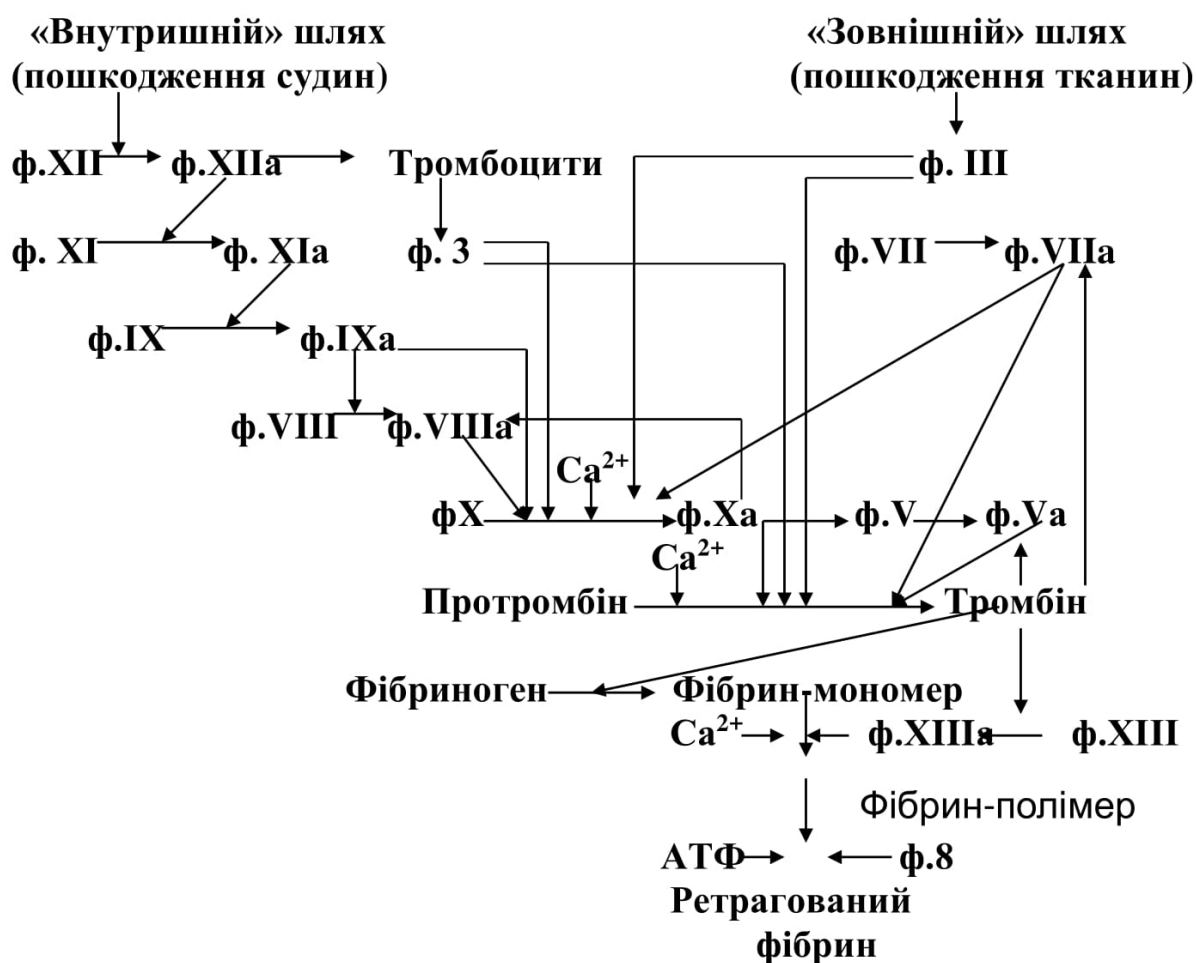
- Утворення протромбінази
- Утворення тромбіну
- Утворення фібрину



Цифрові позначення	Прийняті найменування	Період напівжиття в плазмі після в\в введення	Мінімальний рівень, необхідний для зупинки кровотечі
I	Фібриноген	4-5 днів	0,8 г/л
II	Протромбін	2-4 дня	30%
III	Тканинний тромбoplastин	- // -	- // -
V	Ас-глобулін, проакцелерин	24-34 г	10-15%
VII	Проконвертин	2-4 г	5-10%
VIII:C	Антигемофільний глобулін	12-18 г	20-35%
IX	Фактор Кристмасу	20-30 г	20-30%
X	Фактор Стюарта-Прауера	48-56 г	10-20%
XI	РТА-фактор	60 г	?
XII	Фактор Хагемана, контактний фактор	50-70 г	-
XIII	Фібрин-стабілізуєчий фактор	біля 4-5 днів	3-5%

- **Фактор Віллебранда – антигеморагічний судинний фактор.** Синтезується ендотелієм судин і мегакаріоцитами, міститься в плазмі та в тромбоцитах. Фактор Віллебранда служить внутрішньосудинним білком-носієм для фактора VIII.
- **Фактор Флетчера – плазмений прекалікреїн.** Синтезується в печінці. Вміст фактора в плазмі складає біля 0,05 г/л. Приймає участь в активації факторів XII і IX, плазміногену, переводить кініноген в кінін.
- **Фактор Фітцджеральда – плазмений кініноген (фактор Фложе, фактор Вільямса).** Синтезується в печінці. Вміст фактора в плазмі складає біля 0,06 г/л. Приймає участь в активації фактора XII і плазміногену.

СИСТЕМА ЗГОРТАННЯ КРОВІ



ФАЗИ ТРОМБОУТВОРЕННЯ

Перша фаза – звуження ушкодженої судини

Друга фаза – утворення тромбоцитарного (білого) тромба, вивільнення із тромбоцитів вазоактивних речовин (серотоніну, адреналіну, тромбоксану)

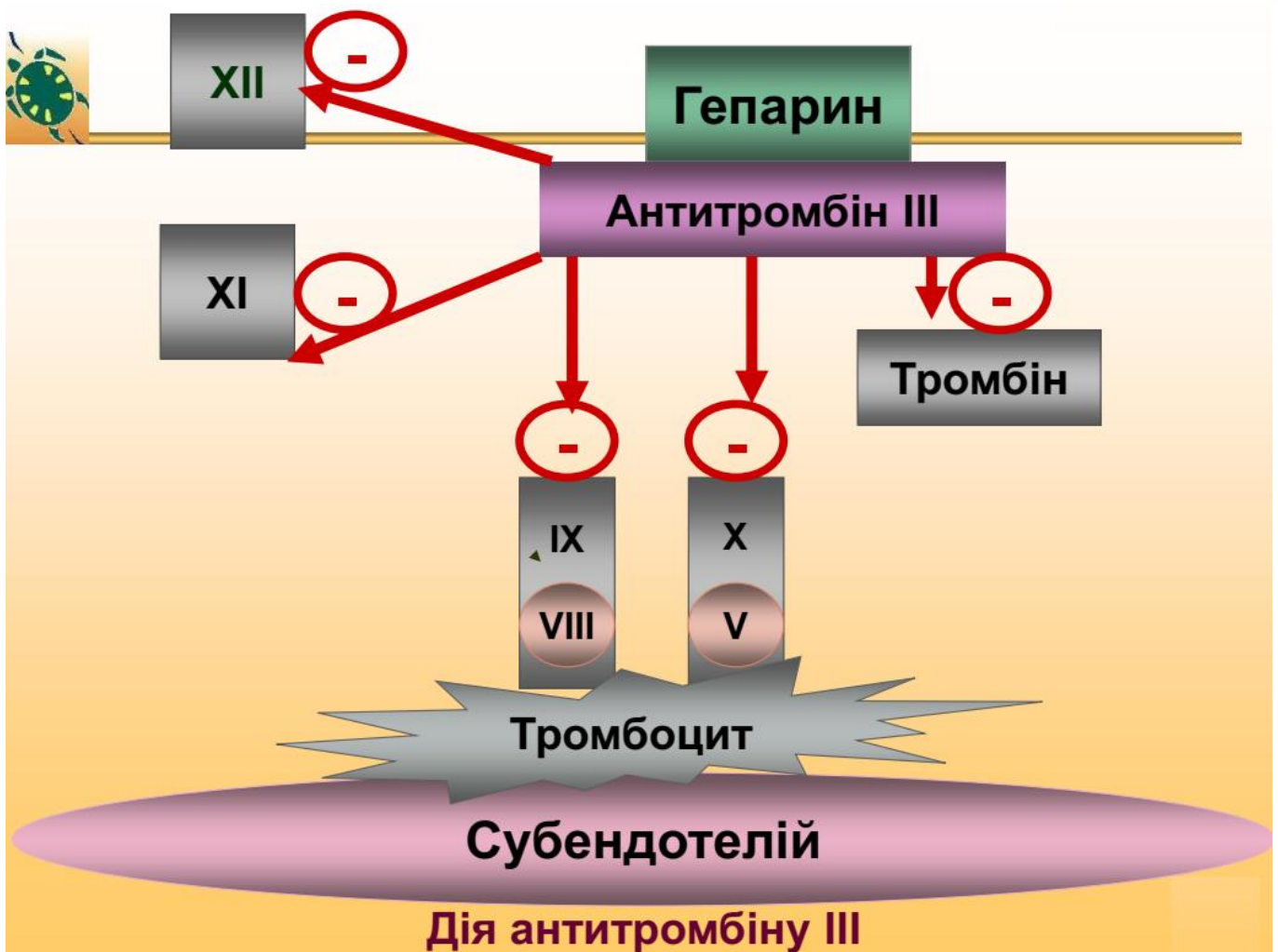
Третя фаза – формування еритроцитарного (червоного) тромба – кров'яного згустку

Четверта фаза – часткове або повне розчинення згустку

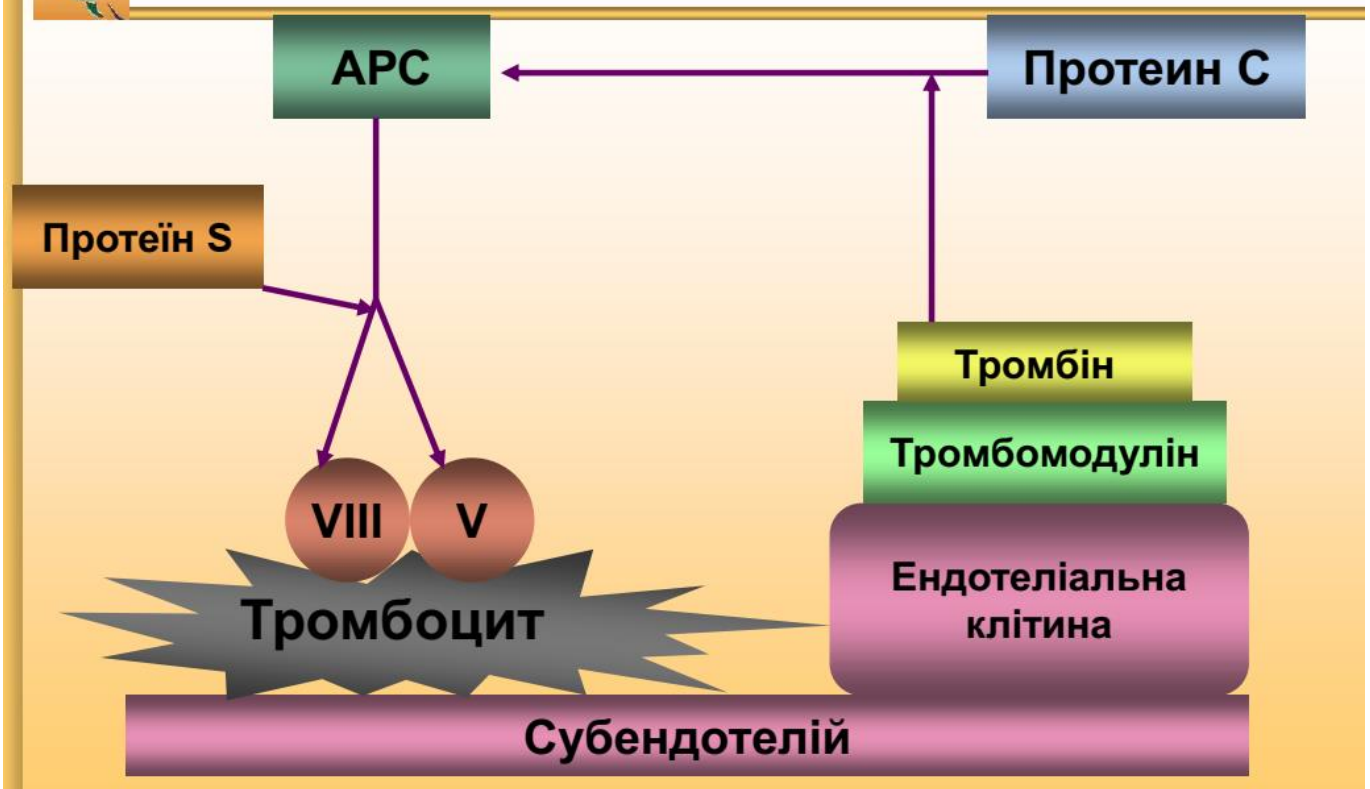


Система антикоагулянтів

- Первинні природні антикоагулянти (нормальні компоненти плазми)
- Вторинні природні антикоагулянти утворюються в процесі згортання крові та фібринолізу



Протеїни C и S



Вітамін К-залежні фактори згортання та інгібітори

Фактори	Інгібітори
FII	Протеїн С
FVII	Протеїн S
FIX	-
FX	-



ОСНОВНІ ФІЗІОЛОГІЧНІ АНТИКОАГУЛЯНТИ (ВТОРИННІ, ЯКІ УТВОРЮЮТЬСЯ В ПРОЦЕСІ ПРОТЕОЛІЗУ)

Найменування

Ведучий механізм дії

АНТИТРОМБІН I

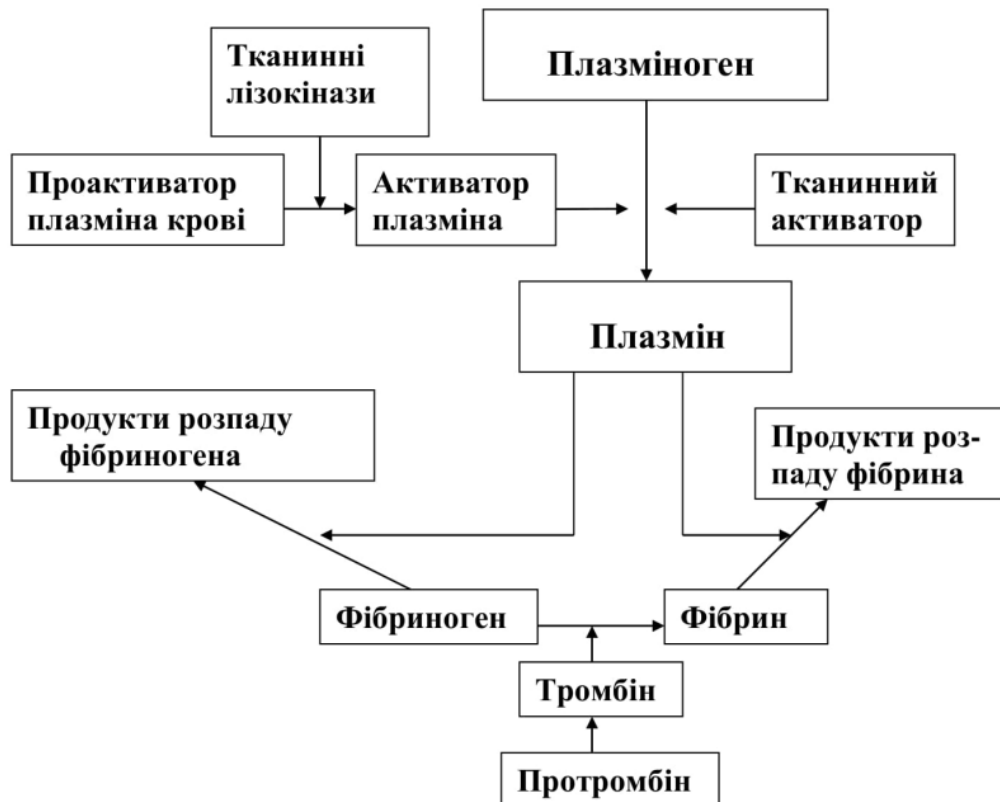
- ЗВ'ЯЗУЄ ФІБРИН, СОРБУЄ ТА ІНАКТИВУЄ ТРОМБІН ТА ФАКТОР Xa

**ПРОДУКТИ ДЕГРАДАЦІЇ
ФІБРИНУ (пДФ, рФМК,
Д-димер)**

- ІНГІБУЄ КІНЦЕВИЙ ЕТАП ЗГОРТАННЯ КРОВІ, ФАКТОР IXa, АГРЕГАЦІЮ ТРОМБОЦИТІВ



Система фібринолізу





Уроджені порушення згортання крові

Клінічно гемофілії А і В не відрізняються між собою і можуть бути диференційовані тільки за лабораторними даними. Основна клінічна ознака — гематогенний тип кровоточивості. Характерні крововиливи з великих судин, внутрішньом'язові гематоми, масивні й тривалі кровотечі при травмах.

Гемофілія А передається за рецесивним, зчепленим із Х-хромосомою типом. Локалізований у Х-хромосомі ген гемофілії рецесивний, це захворювання передається через жінок, вони мають нормальну другу Х-хромосому, як правило, не страждають від кровотеч, але активність VIII фактора знижена (при низьких показниках можуть спостерігатися кровотечі при травмах, операціях, під час пологів).

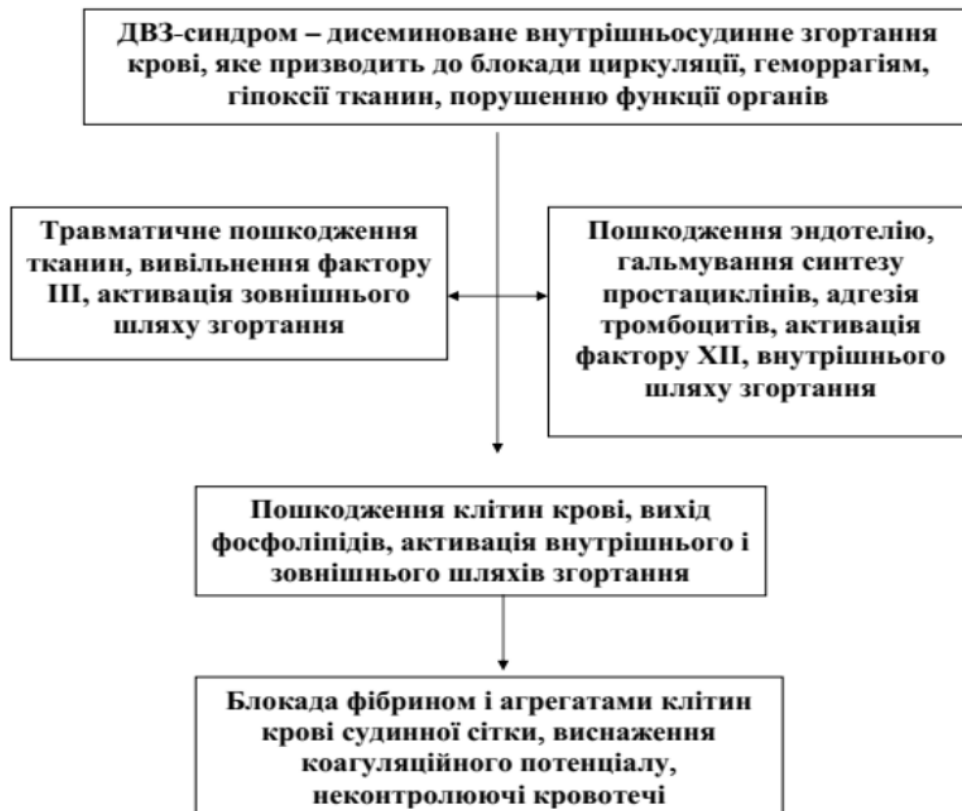


Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ)

- ДВЗ – типовий патологічний процес, який характеризується розповсюдженим згортанням крові в судинному руслі, блокадою мікроциркуляції та порушенням функції життєво важливих органів



Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ)



Стадії гострого ДВЗ синдрому

- Гіперкоагуляція
- Коагулопатія споживання
 - ✓ без активації фібринолізу
 - ✓ з активацією фібринолізу
- Гіпокоагуляція (вторинний генералізований гіперфібриноліз)
- Стадія залишкових проявів блокади судин мікротромбами

Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Біохімічні та функціональні характеристики системи гемостазу.
2. Згортальна система крові; характеристика окремих факторів; механізми функціонування каскадної системи згортання крові.
3. Роль вітаміну К в реакціях коагуляції; лікарські засоби – агоністи та антагоністи вітаміну К.
4. Антизгортальна система крові; характеристика антикоагулянтів. Спадкові порушення процесу згортання крові.
5. Фібринолітична система крові. Лікарські засоби, що впливають на процеси фібринолізу.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.