

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 стоматологічний, 1, 2 курс

Навчальна дисципліна Біологічна та біоорганічна хімія

(назва навчальної дисципліни)

Затверджено:

Засіданням кафедри медичної біології та хімії

Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "26" вересня 2024р.

Завідувач кафедри 

Геннадій СТЕПАНОВ

Розробники:

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

Бурдіна Я.Ф. – к.х.н., доцент

Ширикалова А.О. – к.х.н., доцент

Терещенко Л.О. – к.біол.н., доцент

Сторчило О.В. – к.біол.н, доцент

Грекова А.В. – к.х.н., доцент

Васильєва А.Г. – к.б.н., ст.викладач

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

Костіна А.А. – ст.викладач

Грідіна І.Р. - асистент

Дімова А.А. - асистент

Лекція № 1

Тема: Ліпіди, фосфоліпіди, стероїди: властивості та біологічна роль. Характеристика фосфоліпідів як функціональних компонентів біомембран.

Актуальність теми: Ліпіди, нарівні з іншими органічними сполуками, є структурною основою всіх живих організмів і відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності. Ліпіди виконують пластичну, енергетичну, регуляторну, захисну функції. Жири – обов'язковий компонент їжі. Знання будови, хімічних властивостей ліпідів необхідно для подальшого вивчення їх біологічних функцій в курсах біологічної хімії, фізіології. Порушення ліпідного обміну відбивається на загальному стані організму. Знання загальних властивостей ліпідів (омілюваних і неомілюваних) дозволить майбутнім лікарям зрозуміти патогенез захворювань, грамотно діагностувати його і вирішувати питання лікарської терапії.

Мета: сформувати системні знання про будову, хімічні властивості та біологічну роль простих омілюваних ліпідів – триацилгліцеролів і їх структурних компонентів як хімічну основу для вивчення структури біологічних мембран і процесів ліпідного обміну.

Основні поняття: ліпіди, вищі жирні карбонові кислоти, аміноспирти, класифікація ліпідів.

План і організаційна структура лекції:

1. Основні структурні компоненти ліпідів.
2. Класифікація ліпідів та їх біологічні функції.
3. Особливості будови структурних компонентів омілюваних ліпідів (триацилгліцеролів): ВЖК (насичені і ненасичені) та спирти (багатоатомні і одноатомні).
4. Умови отримання і гідролізу триацилгліцеролів.
5. Хімічні властивості ліпідів.
6. Жири, масла, віск. Їх консистенція і хімічні властивості.
7. Аналітичні характеристики жирів.
8. Поверхнево-активні властивості ліпідів, дифільна будова їх молекул.

Зміст лекційного матеріалу

Ліпіди - це жироподібні речовини, що входять до складу живих організмів, погано розчинні у воді і добре розчинні в неполярних органічних розчинниках. Під цією назвою об'єднують різні по хімічній будові і біологічним функціям речовини, які отримують з рослинних і тваринних тканин шляхом екстракції неполярними органічними розчинниками.

Класифікація ліпідів

ЛІПІДИ підрозділяють на

- прості (тригліцериди, воски)
- складні (фосфоліпіди, сфінголіпіди, ліпопротеїни, гліколіпіди)
- стероїди (і їх похідні) - ізопреноїди (вітамін А, каротин, лікопін, терпени)
- група інших (диацилгліцерини, вищі карбонові кислоти і так далі).

Залежно від здатності до гідролізу з утворенням солей вищих жирних кислот (мил) ліпіди ділять на обмилювані і необмилювані.

Обмилювані ліпіди

Обмилювані ліпіди складаються з двох або більше структурних компонентів, на які вони розщеплюються при гідролізі під дією кислот, лугів або ферментів ліпаз.

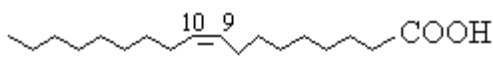
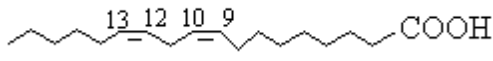
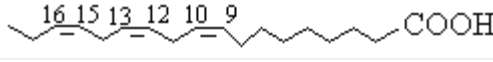
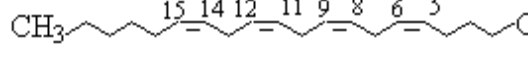
Класифікація і основні структурні компоненти

Основними структурними компонентами обмилюваних ліпідів є спирти і вищі жирні кислоти. Обмилювані ліпіди складнішої будови можуть містити залишки фосфорної кислоти, аміноспиртів, а також залишки моно- і олігосахаридів.

Вищі жирні кислоти - це карбонові кислоти, насичені або ненасичені, виділені з жирів шляхом гідролізу. Для їх будови характерні наступні основні особливості:

- мають нерозгалужену структуру з парним числом атомів карбону від C_2 до C_{80} , але найчастіше зустрічаються кислоти складу C_{16} , C_{18} та C_{20} ;
- ненасичені кислоти, як правило, містять подвійний зв'язок в положенні 9;
- якщо подвійних зв'язків декілька, то вони розділені групою CH_2 ;
- подвійні зв'язки в ненасичених кислотах мають цис-конфігурацію.

Основні жирні кислоти у складі ліпідів.

Назва	Число атомів С	Формула	Структура
Насичені			
Масляна	C_4	C_3H_7COOH	$CH_3(CH_2)_2COOH$
Капронова	C_6	$C_5H_{11}COOH$	$CH_3(CH_2)_4COOH$
Каприлова	C_8	$C_7H_{15}COOH$	$CH_3(CH_2)_6COOH$
Капринова	C_{10}	$C_9H_{19}COOH$	$CH_3(CH_2)_8COOH$
Лауринова	C_{12}	$C_{11}H_{23}COOH$	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$
Миристинова	C_{14}	$C_{13}H_{27}COOH$	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$
Пальмітинова	C_{16}	$C_{15}H_{31}COOH$	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$
Стеаринова	C_{18}	$C_{17}H_{35}COOH$	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$
Арахідова	C_{20}	$C_{19}H_{39}COOH$	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$
Ненасичені			
Олеїнова	C_{18}	$C_{17}H_{33}COOH$	
Лінолева	C_{18}	$C_{17}H_{31}COOH$	
Ліноленова	C_{18}	$C_{17}H_{29}COOH$	
Арахідонова	C_{20}	$C_{19}H_{31}COOH$	

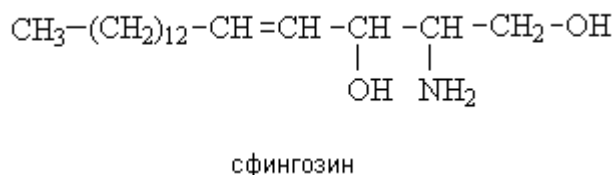
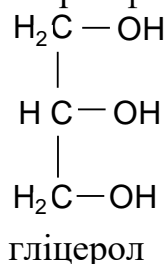
По положенню подвійного зв'язку відносно останнього атома карбону поліненасичені жирні кислоти ділять на

• ω -6- жирні кислоти - ліолева (C18: 2, 9,12), γ -ліноленова (C18: 3, 6,9,12), арахідонова (C20: 4, 5,8,11,14). Ці кислоти формують вітамін F і містяться в рослинних оліях.

• ω -3-жирні кислоти - α -ліноленова (C18: 3, 9,12,15), тимнодонова (ейкозопентаєнова, C20: 5, 5,8,11,14,17), клупанодонова (декозопентаєнова, C22: 5, 7,10,13,16,19), цервонова (декозогексаєнова, C22: 6, 4,7,10,13,16,19). Найбільш значним джерелом кислот цієї групи служить жир риб холодних морів. Виключенням є α -ліноленова кислота, наявна в конопляному, льняному, кукурудзяному оліях.

Ненасичені жирні кислоти (ліолева, ліноленова, арахідонова) є незамінними і потрапляють в організм людини в основному з рослинними оліями. Насичені жирні кислоти синтезуються в організмі з оцтової кислоти ферментативним шляхом.

У складі ліпідів вищі жирні кислоти зв'язані естерними або амідними зв'язками зі спиртами, найважливішими з яких являються трьохатомний спирт гліцерол і аміноспирт сфінгозин.



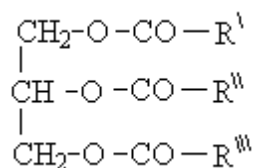
Відповідно до їх хімічної будови і біологічних функцій розрізняють три основні групи обмілюваних ліпідів : нейтральні ліпіди, фосфоліпіди і гліколіпіди.

1.2. Нейтральні ліпіди

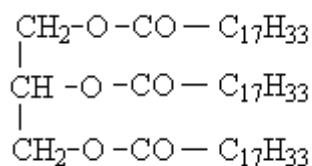
Нейтральні ліпіди є естерами вищих жирних кислот і спиртів (вищих одноатомних, гліцеролу, холестерину і ін.). Найбільш важливими з них є триацилгліцериди і віск.

Триацилгліцериди

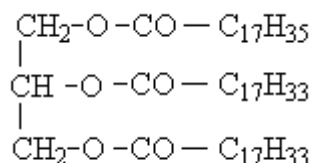
Триацилгліцериди - це естери гліцерину і вищих жирних кислот.
Загальна формула:



Прості триацилгліцериди містять залишки однакових, змішані, - різних жирних кислот. Назви триацилгліцеридів будуються на основі назв ацильних залишків, що входять до складу жирних кислот.

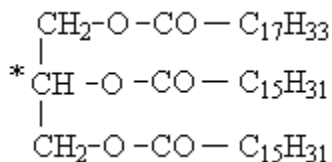


триолеїноилгліцерин



дистеариоил -2-олеїноилгліцерин

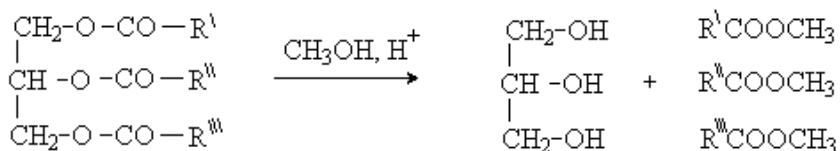
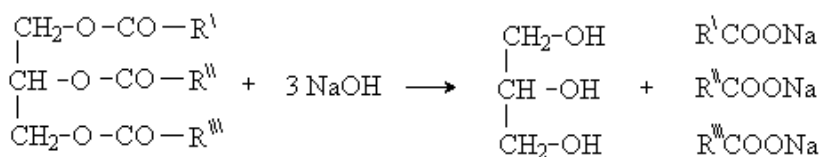
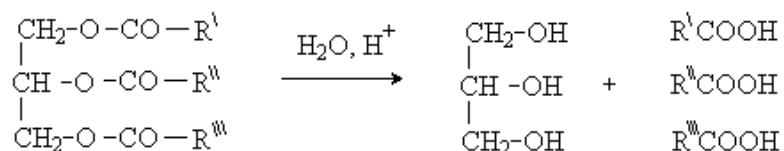
Змішані триацилгліцериди можуть містити хіральний атом карбону в положенні 2 і мати енантіомери, наприклад:



Триацилгліцериди - малополярні, не розчинні у воді речовини, оскільки їх молекули не містять сильнополярних або заряджених груп. Триацилгліцериди, що містять переважно залишки ненасичених кислот, за звичайних умов є рідинами, насичених кислот - твердими речовинами. Вони входять до складу тваринних жирів і рослинних олій, які є суміші триацилгліцеридів. Тваринні жири містять в основному триацилгліцериди із залишками насичених кислот і тому мають тверду консистенцію. Рослинні олії включають в основному залишки ненасичених кислот і є рідинами.

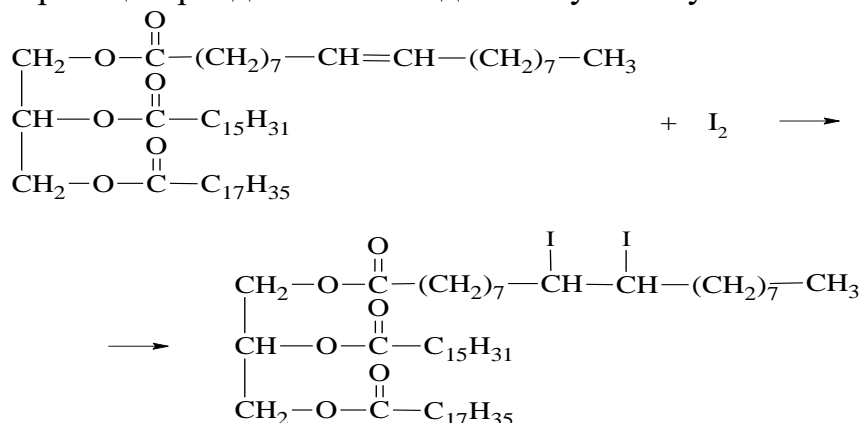
Тверді жири при підвищенні температури переходять в рідкий стан в межах деякого інтервалу температур, оскільки вони складаються з суміші різних тригліцеридів.

Хімічні властивості триацилгліцеридів визначаються наявністю естерного зв'язку і ненасиченістю. Як естери триацилгліцериди гідролізуються під дією кислот і лугів, а також вступають в реакцію переестерифікації.



При лужному гідролізі (обмиленні) жирів утворюються солі жирних кислот (мила). Їх молекули дифільні (містять полярну "голову" і неполярний "хвіст"), що обумовлює їх поверхнево-активні властивості і миючу дію.

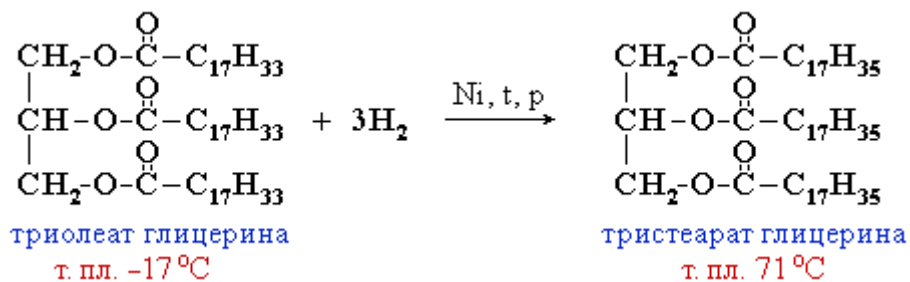
Триацилгліцериді, залишки ненасичених жирних кислот, що містять, вступають в реакції приєднання по подвійному зв'язку.



Реакція приєднання галогенів використовується для визначення вмісту залишків ненасичених кислот в жирах. Кількісною характеристикою міри ненасиченості жирів служить йодне число - кількість йоду (у г), яку можуть поглинути 100 г жиру.

Чим більше йодне число, тим більше ненасичених кислот входить до складу жиру (олії). Для твердих жирів йодне число складає 35-85, для олій - 150-200. Так, йодне число вершкового масла - 36, свинячого сала - 59, жиру людини - 64, кукурудзяної олії - 121, соняшnikової олії - 145, льняної олії - 179.

Важливим промисловим процесом є гідрогенізація жирів - каталітичне гідрування рослинних олій, в результаті якого водень насичує подвійні зв'язки, і рідкі олії перетворюються на тверді жири (маргарин).



Найбільшу харчову цінність мають рослинні олії, які разом з незамінними жирними кислотами містять необхідні для організму фосфоліпіди, вітаміни, корисні фіостерини (попередники вітаміну D) і практично не містять холестерин.

Більшість жирів, що знаходяться на повітрі, гіркнуть - придбавають неприємний смак і запах. Згіркнення відбувається внаслідок окислення ненасичених вищих жирних кислот і супроводжується гідролізом.

Розрізняють два типи згіркнення - гідролітичне і окислювальне. При цьому можуть утворюватися вільні жирні кислоти, наприклад, масляна, альдегіди і кетон з коротким ланцюгом, який також має неприємний запах і смак. Процес згіркнення прискорюється за наявності вологи, підвищеної температури, на світлі.

У організмі людини пероксидне окислення ліпідів ініціюється радикалами Н-О· і Н-О-О· або пероксидом водню Н₂О₂. Їх кількість різко зростає при поглинанні дози іонізуючого випромінювання. Вільно-радикальній атаці піддається метиленова група, що знаходиться по сусідству з подвійним зв'язком вуглеводневого фрагмента кислотного залишку. Регіоселективність цього процесу пояснюється освітою радикала алільного типу, який стабілізований сполученням неспареного електрона з π-електронами подвійного зв'язку. Кінцевими продуктами окислення є органічні кислоти з укороченим ланцюгом. Вони мають неприємний запах поту або згірклої олії.

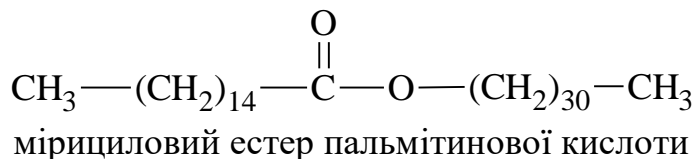
Пероксидне окиснення ліпідів є одним з найбільш важливих окислювальних процесів в організмі людини і є головною причиною ушкодження клітинних мембран.

У клітинах за звичайних умов самоокислювання ненасичених жирів повністю гальмується завдяки наявності вітаміну Е, різних ферментів, а також аскорбінової кислоти.

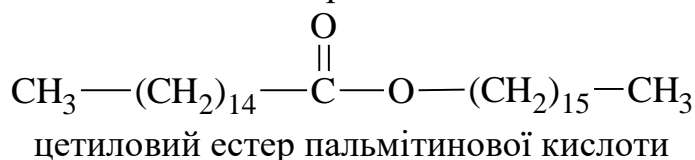
Віск - це естери жирних кислот і вищих одноатомних спиртів (С₁₂ - С₄₆). Віск входить до складу захисного покриття листя рослин і шкіри людини і тварин. Вони надають поверхні характерний блиск і водовідштовхувальні властивості, що важливо

для збереження води усередині організму і створення бар'єру між організмом і довкіллям.

Бджолиний віск



Спермацет



Фосфоліпиди

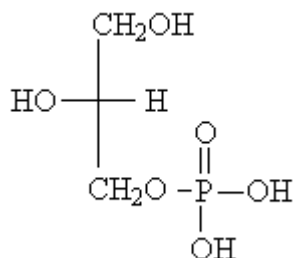
Фосфоліпиди (ФЛ) відносяться до складних ліпідів і є головними компонентами мембран клітин, в яких утворюють ліпідні біслої. У складі ФЛ є спирти: аміноетанол, холін, амінокислоти серин, треонін, багатоатомний циклічний спирт інозит.

У структурі ФЛ виділяють полярну частину (гідрофільну) і неполярну (гідрофобну). Присутність двох з протилежними фізико-хімічними властивостями ділянок носить назва - амфифільність. Залишок фосфорної кислоти завжди іонізований.

ФЛ мають властивості ПАР, добре утворюють плівкові шари на розділі двох фаз, є активними емульгаторами, легко утворюють комплекси з білками. Ці комплекси носять назву ліпопротеїни (ЛП). Якщо у складі ФЛ є присутньою арахідонова кислота, то такий фосфоліпід, знаходячись в мембрані клітини, бере участь в утворенні внутрішньоклітинних регуляторів : простагландинів, тромбоксанов, які утворюються з арахідонової кислоти.

Фосфогліцериди

Основні структурні компоненти, що становлять молекули фосфогліцеридів, - це гліцерол, жирні кислоти, фосфорна кислота, аміноспирти (етаноламін або холін) або амінокислота серин. Їх розглядають як похідні L- гліцери-3-фосфата

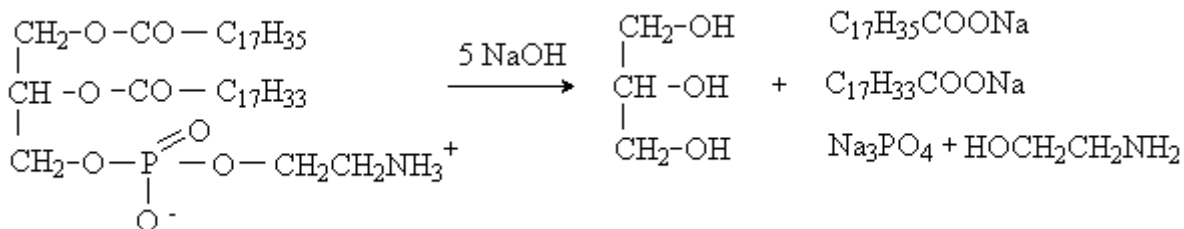


у якому спиртові групи естерифіковані жирними кислотами, а залишок фосфорної кислоти утворює естерний зв'язок з аміноспиртом. Загальна формула фосфогліцеридів.

Залежно від будови аміноспирту фосфатиди підрозділяються на фосфатиділхоліни, фосфатиділетаноламіни і фосфатиділсерини.

Фосфатид	Аміноспирт	Формула
Фосфатиділ-холини (Лецитіни)	Холін	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_2-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{R}_1 \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{P}-\text{O}^- \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} $
Фосфатиділ-етаноламіни (Коламін-кефаліни)	Етаноламін	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_2-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{R}_1 \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{P}-\text{O}^- \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+ \end{array} $
Фосфатиділ-серини (Серин-кефаліни)	Серин	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_2-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{R}_1 \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{P}-\text{O}^- \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array} $

При нагріванні в кислій і лужній середовищах фосфогліцериди гідролізуються, розпадаючись на основні структурні компоненти.

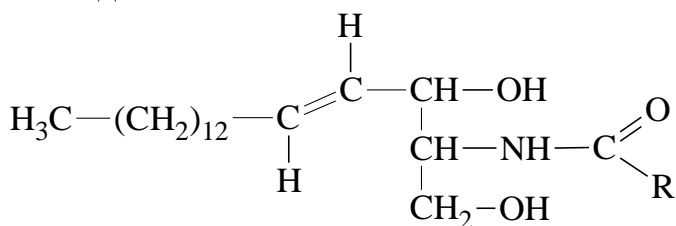


Сфінголіпіди.

Сфінголіпіди - це структурні аналоги гліцерофосфоліпідів, в яких замість гліцерину міститься ненасичений двохатомний аміноспирт сфінгозин.

Цераміди.

Цераміди – це N- ацильовані похідні сфінгозину. Загальна структура керамідів виглядає таким чином:



Цераміди зустрічаються в природі як у вільному виді (у ліпідах печінки, селезінки, еритроцитів), так і у складі сфінголіпідів.

Сфінгомієліни.

Інші сфінголіпіди можна також розглядати як похідні керамідів. Основну групу сфінголіпідів складають сфінгомієлини - похідні керамідів, у яких первинна гідроксильна група кераміду естерифікована фосфорною кислотою, що містить залишок холіну. Загальну структуру сфінгомієлінів можна представити таким чином:

Сфінголіпіди зустрічаються у складі мембран клітин мікроорганізмів, рослин, вірусів, комах, риб і вищих тварин.

Молекули фосфоліпідів дифільні. Вони містять полярну гідрофільну "голову" і неполярний гідрофобний "хвіст". У водному середовищі вони здатні утворювати сферичні міцели - ліпосоми, які можна розглядати як модель клітинних мембран.

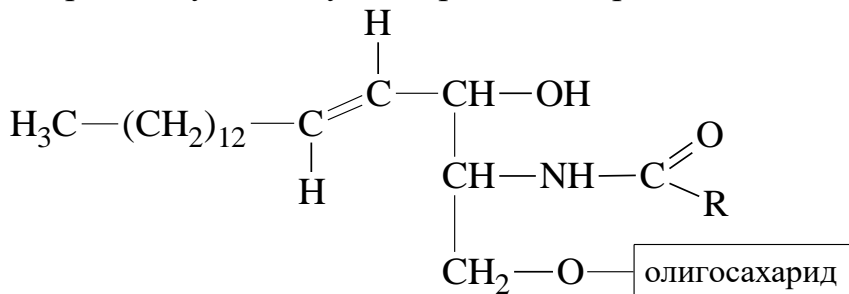
Фосфоліпіди - основні структурні компоненти клітинних мембран. Згідно рідинно-мозаїчної моделі клітинні мембрани розглядаються як ліпідні біслої. У такому біслої вуглеводневі радикали фосфоліпідів за рахунок гідрофобних взаємодій знаходяться усередині, а полярні групи ліпідів розташовуються на зовнішній поверхні біслоя. У рідкий ліпідний біслої вбудовані молекули білків.

Гліколіпіди

Серед глікосфінголіпідів найбільш поширені цереброзиди і гангліозиди.

Окрім сфінгозину вони містять вищі кислоти (церебронову, нервонову, лігноцеринову), а також залишки гексоз - глюкози або галактози. Цереброзиди знаходяться головним чином в мієнових оболонках і мембранах нервових клітин мозку.

Гангліозиди по своїй будові схожі з цереброзидами, але при цьому мають складніший і різноманітніший склад. Окрім перерахованих компонентів вони містять нейрамінову кислоту і гетерополісахариди:



Найбагатша гангліозидами сіра речовина мозку.

Ліпопротеїни - ліпідні молекули, пов'язані з білками. Їх дуже багато в мембранах, білки можуть пронизувати мембрану наскрізь, знаходиться під або над мембраною, можуть бути занурені в ліпідний біслої на різну глибину.

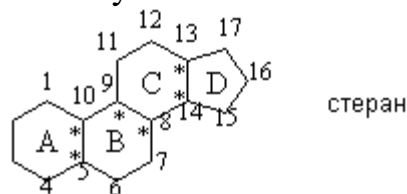
^ Функції ліпідів.

Функція	Приклади і пояснення
Енергетична	Основна функція тригліцеридів. При розщеплюванні 1 г ліпідів виділяється 38,9 кДж
Структурна	Фосфоліпіди, гліколіпіди і ліпопротеїни беруть участь в утворенні клітинних мембран.

Накопичуюча	Жири і олії є резервною харчовою речовиною у тварин і рослин. Важливо для тварин, що впадають в холодну пору року в сплячку або що здійснюють тривалі переходи через місцевість, де немає джерел живлення Олії насіння рослин потрібні для забезпечення енергією проростка.
Захисна	Прошарки жиру і жирові капсули забезпечують амортизацію внутрішніх органів. Шари воску використовуються як водовідштовхувальне покриття у рослин і тварин.
Теплоізоляційна	Підшкірна жирова клітковина перешкоджає відтоку тепла в навколишній простір. Важливо для водних ссавців або ссавців, що мешкають в холодному кліматі.
Джерело метаболічної води	При окисленні 1 кг жиру виділяється 1,1 кг води. Важливо для мешканців пустель.
Каталітична	Жиророзчинні вітаміни А, D, Е, К є кофакторами ферментів, т. б., самі по собі ці вітаміни не мають каталітичної активності, але без них ферменти не можуть виконувати свої функції.

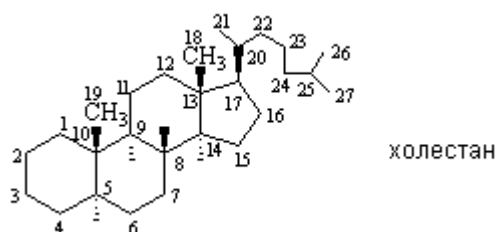
Стероїди

Стероїди - природні біологічно активні сполуки, основу структури яких складає вуглеводень стеран. Як і терпени стероїди відносяться до ізопреноїдів і пов'язані з ними загальними шляхами біосинтезу.



Залежно від замісників розрізняють три основні групи стероїдів : стерини, жовчні кислоти і стероїдні гормони.

Стерини – природні спирти ряду стероїдів, основа карбонового скелета яких-вуглеводень холестеран.

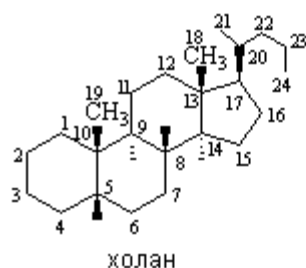


Стерини присутні в усіх тканинах тварин і рослин. Вони є проміжними продуктами у біосинтезі жовчних кислот і стероїдних гормонів. Прикладами стероїдів тваринного походження є холестеранол і холестерин.

Холестерин є найбільш поширеним стеринном тварин і людини. Він є присутнім в усіх тваринних ліпідах, крові і жовчі. Мозок містить 7% холестерину з розрахунку на суху масу. Порушення обміну холестерину призводить до його відкладення на стінках артерій і атеросклерозу, а також до утворення жовчних каменів.

*Усупереч широко поширеної думці, холестерин не є "ворогом роду людського", а служить основою для синтезу стероїдних гормонів. В цілому, холестерин - це досить важливий і в міру нешкідливий метаболіт, який відіграє важливу роль в забезпеченні бар'єрної функції клітинних мембран. Крім того, він оберігає клітинні мембрани від електричного пробоя і перешкоджає аутоокисненню мембранних ліпідів. Недолік холестерину (гіпохолестеринемія) може обернутися підвищенням ризику пухлинних і вірусних захворювань. Проте надлишок холестерину (гіперхолестеринемія) утрудняє перенесення іонів кальцію і його концентрація в цитоплазмі підвищується. Це призводить до підвищеного ділення клітин і розвитку атеросклерозу.

Жовчні кислоти - це гідроксикарбонові кислоти ряду стероїдів. Основа будови жовчних кислот - вуглеводень холан.



холева кислота
(3 α , 7 α , 12 α - тригідрокси-24-карбоксі-5 β -холе)

Жовчні кислоти утворюються в печінці з холестерину. Натрієві і калієві солі жовчних кислот є поверхнево-активними речовинами. Емульгуючи жири, вони сприяють їх всмоктуванню і переварюванню.

Стероїдні гормони - фізіологічно активні речовини ряду стероїдів, що виробляються залозами внутрішньої секреції. По хімічній будові і біологічній дії розрізняють гормони кори надниркових залоз (кортикостероїди), чоловічі статеві гормони (андрогени) і жіночі статеві гормони (гестагени і естроген). Кожному типу стероїдних гормонів відповідає вуглеводень, який складає основу їх карбонового скелета. Для кортикостероїдів і гестагенов це - прегнан, андрогенів - андростан, естрогену - естран.

Кортикостерон - гормон кори надниркових залоз, регулює вуглеводний обмін, діє як антагоніст інсуліну, підвищуючи вміст цукру в крові. *Тестостерон* - чоловічий статевий гормон, стимулює розвиток вторинних статевих ознак. *Естрадіол* - жіночий статевий гормон, контролює менструальний цикл.

Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації

Питання для самоконтролю:

1. Структурні компоненти ліпідів.
2. Особливості будови та властивості вищих жирних кислот.

3. Класифікація ліпідів.
4. Отримання ліпідів.
5. Хімічні властивості ліпідів.
6. Біологічна роль простих ліпідів.

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.

Лекція № 2

Тема: Особливості будови та хімічні властивості вуглеводів.

Актуальність теми: Вуглеводи входять до складу клітин і тканин всіх рослинних і тваринних організмів. По масі вуглеводи становлять основну частину органічної речовини на Землі. У природі вони мають велике значення як джерело енергії в метаболічних процесах (в рослинах – крохмаль, в тваринних організмах – глікоген), є структурними компонентами клітинних стінок рослин (целюлоза), бактерій (мурамін) та складовими елементами життєво важливих речовин (нуклеїнові кислоти, коферменти, вітаміни). Деякі вуглеводи та їх похідні використовують як ліки.

Вуглеводи як есенціальні компоненти харчового раціону не тільки визначають основний енергетичний гомеостаз організму, але й істотно необхідні також для біосинтезу багатьох карбонвмісних полімерів. Протягом життя людина в середньому споживає близько 14 тон вуглеводів, і в тому числі більше 2,5 тон простих вуглеводів. Вуглеводи є основною складовою частиною харчового раціону людини, оскільки їх споживають приблизно в 4 рази більше, ніж білків і жирів. При звичайному змішаному живленні за рахунок вуглеводів забезпечується близько 60 % добової енергетичної цінності, тоді як за рахунок білків і жирів разом узятих – тільки 40 %. При малорухомому способі життя, навпаки, потреба у вуглеводах зменшується. Близько 52–66 % вуглеводів споживається із зерновими продуктами, 14–26 % з цукром, близько 8–10 % з коренеплодами, 5–7 % з овочами, фруктами. Вуглеводи – досить сильний подразник зовнішньої секреції підшлункової залози, у тому числі найбільш активний стимулятор синтезу інсуліну, якому належить важлива роль в регуляції вуглеводного обміну, в підтримці оптимального для організму гомеостазу глюкози.

Багаторічне перевантаження легко засвоюваними вуглеводами спочатку викликає гіперплазію β -клітин, потім може привести до ослаблення інсулярного апарату внаслідок перенапруження і створення передумов для розвитку цукрового діабету.

Загальновідомий представник вуглеводів – глюкоза є обов'язковим компонентом крові та тканин тварин, джерелом енергії для клітинних реакцій. Вуглеводи можна розглядати як своєрідне хімічне «депо» енергії. Частина енергії, яка виділяється при метаболізмі вуглеводів, перетворюється у тепло, а частина в нову хімічну форму, яка запасується у АТФ, а потім витрачається у процесах життєдіяльності.

Мета: зміцнити знання принципів стереохімічної будови та хімічних властивостей моносахаридів та вміння проводити якісні реакції виявлення найважливіших моносахаридів.

Основні поняття: оптична ізомерія, моносахарид, глюкоза, фруктоза, маноза, галактоза, рибоза, дезоксирибоза, дисахариди, мальтоза, целобіоза, сахароза, лактоза, крохмаль, амілопектин, амілоза.

План і організаційна структура лекції:

1. Класифікація вуглеводів.
2. Ізомерія. Таутомерні форми моносахаридів. Мутаротація.
3. Хімічні реакції моносахаридів за участю карбонільної групи.
4. Окисно-відновні реакції як якісні реакції на виявлення альдегідної групи.
5. Класифікація дисахаридів по їх здатності до окисно-відновних реакцій.
6. Будова, властивості й роль у структуроутворенні полісахаридів мальтози й целобіози, їх таутомерні форми.
7. Гомополісахариди як поліглікозиди.
8. Будова, біологічна роль і застосування крохмалю, його складові. Схема будови амілози й амілопектину. Конфірмаційна будова й вторинна структура амілози. Гідроліз крохмалю і якісна реакція його визначення. Будова й біологічна роль глікогену й клітковини. Їхня роль у процесах життєдіяльності організму.

Зміст лекційного матеріалу

До вуглеводів відносяться гетерофункціональні сполуки полігидроксикарбонільного ряду і їх похідні. Вуглеводи входять до складу клітин і тканин усіх рослинних і тваринних організмів і відповідно складають 80% і 2% від маси сухого залишку.

Біологічні функції вуглеводів

1. Енергетична. Вуглеводи - головний вид клітинного палива. При згоранні 1 моль глюкози виділяється 3060 Джоулів енергії, яка витрачається в ендотермічних біологічних процесах, перетворюючись на тепло і частково акумулюючись в АТФ.

2. Пластична - є обов'язковим компонентом внутрішньоклітинних структур і мембран рослинного і тваринного походження. Основну субстанцію міжклітинного матриксу сполучної тканини складає протеоглікани - високомолекулярні вуглеводнобілкові компоненти.

3. Синтетична - беруть участь в синтезі нуклеїнових кислот, входять до складу коферментів, гліколіпідів, глікопептидів, глікопротеїдів.

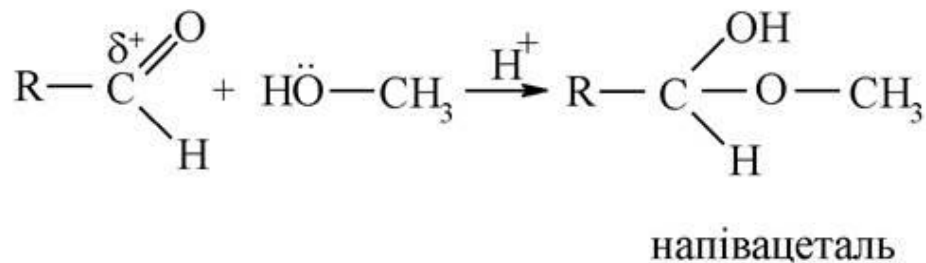
4. Захисна - беруть участь в підтримці імунітету організму. Тиреотропний гормон контролює функцію і розвиток щитовидної залози, будучи глікопротеїдом, тобто комплексом вуглеводів з білками.

5. Специфічна - окремі вуглеводи беруть участь в проведенні нервових імпульсів, утворенні антитіл, забезпеченні специфічності групи крові.

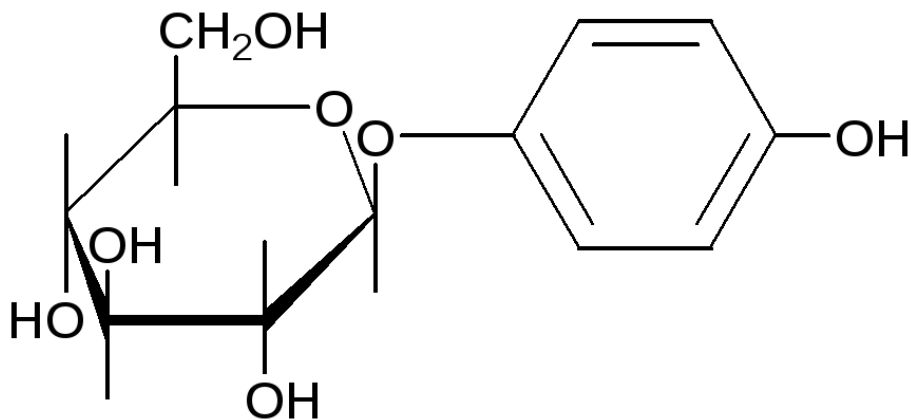
6. Регуляторна - рослинна їжа містить полісахарид - клітковину, яка покращує роботу кишківника і підвищує секрецію в шлунку.

Усе вищевикладене підкреслює необхідність оптимального забезпечення організму вуглеводами - в середньому, в нормі - 450 грамів в добу.

У основі хімічних перетворень біологічно активних речовин, які містяться в організмі, лежать хімічні реакції різних функціональних груп, а також перетворення, які обумовлені їх взаємним впливом. Основою структури природних вуглеводів - одного з основних джерел енергії в нашому організмі, являються реакції альдегідної групи з гідроксильною (утворення напівацеталей).



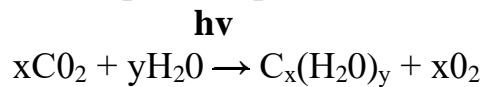
У вигляді ацеталів з організму виводяться "побічні" сполуки:



Реакція взаємодії альдегідів з аміаком або із заміщеними амінами лежить в основі синтезу амінокислот з продуктів вуглеводного обміну. Аналогічний механізм взаємодії ацетальдегіду (продукт окислення етанолу) з амінами організму (біогенні аміни) є основою токсичної дії етанолу на організм людини. Взаємодія альдегідів (альдольна конденсація) лежить в основі отримання полісахаридів в клітинах рослин і тварин.

Класифікація та номенклатура вуглеводів

Вуглеводи - клас органічних сполук, представники якого є в усіх живих організмах. Раніше було виявлено, що багато сполук цього класу мають молекулярну формулу типу $C_x(H_2O)_y$, Назву запропонував видатний хімік К. Шмідт (1844). Проте подальші дослідження довели, що це визначення не охоплює багатьох сполук, наприклад, дезоксирибозидних гексоз і так далі. Джерелом вуглеводів для усіх живих організмів є фотосинтез, який здійснюється рослинами. Тваринні організми отримують моносахариди з рослинних джерел, а потім використовують їх, у тому числі для синтезу полісахаридів. Процес можна показати у вигляді такої схеми:



метаболізм

Таким чином, вуглеводи є своєрідним хімічним депо накопичення енергії. Ця енергія звільняється в тваринних організмах в результаті метаболізму вуглеводів, який зводиться, з хімічної точки зору, до їх окислення.

Мала частина виділеної енергії перетворюється на тепло, а велика - депонується при синтезі аденозинтрифосфату (АТФ), а потім використовується в процесах життєдіяльності (скорочення м'язів, передача нервового імпульсу і так далі).

Вуглеводи також є структурними компонентами ряду життєво важливих речовин - нуклеїнових кислот, вітамінів, коферментів.

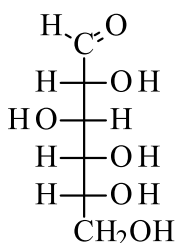
Загальновідомий представник вуглеводів - глюкоза - є обов'язковим компонентом крові і тканин людини. Вуглеводи можна розділити на дві основні групи:

Прості вуглеводи - моносахариди, або монози, не здібні гідролізуватися.

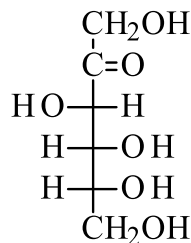
Складні вуглеводи - полісахариди, або поліози, які можуть гідролізуватися до простих вуглеводів. Серед них виділяють групу відносно низькомолекулярних сполук (олігосахариди), які під час гідролізу утворюють від 2 до 10 молекул моносахаридів.

Моносахариди - це полігідроксикарбонільні сполуки. Їх класифікують за двома ознаками: довжині карбонового ланцюга і природі оксогрупи.

Моносахариди залежно від довжини карбонового ланцюга (3-10 атомів) діляться на триози, тетрози, пентози, гексози, гептози і так далі. У природі найбільш поширені пентози і гексози. Моносахариди, які містять альдегідну групу, називають альдозами, а кетонну - кетозами.



глюкоза



фруктоза

За номенклатурою IUPAC будь-яка альдопентоза має назву 2, 3, 4, 5 - тетрагідроксипентаналь, а альдогексоза - 2, 3, 4, 5, 6-пентагідроксигексаналь. Проте

міжнародна номенклатура в хімії вуглеводів практично не застосовується, а користуються тривіальними назвами.

Сtereoізомерія вуглеводів. Цикло-оксо-таутомерія.

Молекули моносахаридів містить декілька хіральних центрів, тому одній і тій же структурній формулі відповідають декілька стереоізомерів. Число ізомерів розраховують по формулі

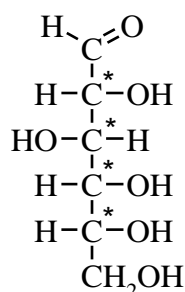
$$N = 2^n,$$

де N - кількість ізомерів; n - кількість хіральних центрів.

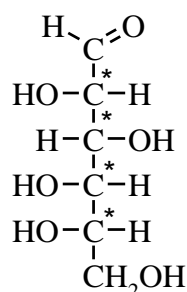
В молекулах альдогексоз є чотири хіральні атома карбону, загальна кількість стереоізомерів по формулі Фішера

$$N = 2^4 = 16$$

Таким чином, для кожного з оптичних ізомерів існує один його оптичний антипод - енантіомер, інші - діастереомери. Так, 16 альдогексоз складають 8 пар антиподів, які належать D - і L- рядам.

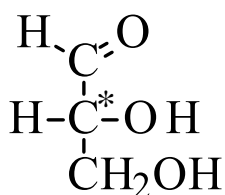


D - глюкоза

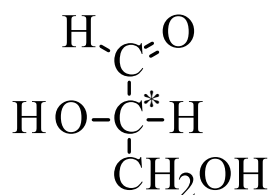


L - глюкоза

Відносна конфігурація моносахаридів визначається за конфігураційним стандартом (D- гліцериновий альдегід). З ним порівнюється конфігурація хірального центру, найбільш віддаленого від оксогрупи.



D (+)-Гліцериновий альдегід
R (лат. *rectus* - правий)



L (-)-Гліцериновий альдегід
S (лат. *sinister* - лівий)

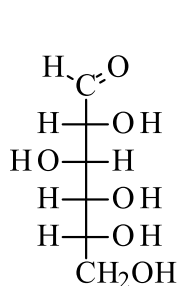
За стехіометричною номенклатурою, D -, L- система у більшості випадків замінюється на R -, S- систему, яка являється основною при розгляді просторової моделі молекули, в якій враховують старшинство замісників біля хірального центру. Старшість замісників визначається величиною атомного номера елементу в ПСЕ, пов'язаного з хіральним центром. Модель розташовують так, що самий молодший замісник, як правило, був найбільш віддалений від спостерігача. Якщо старшість трьох інших заступників знижується за годинниковою стрілкою, то така конфігурація позначається R, проти годинникової стрілки - S.

Наявність хіральних центрів в молекулі моносахаридів свідчить, що вони оптично активні, тобто здатні відхиляти площину поляризації світла на деякий кут. Знак в дужках в назві вуглеводу не пов'язаний з їх приналежністю до D - або L- рядам. Він визначається експериментально і залежить від вкладу усіх хіральних центрів в молекулі.

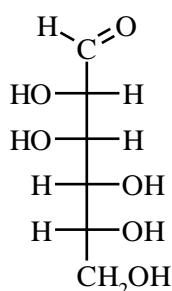
Оптичну активність вуглеводів означають значком (+) для правообертальних сполук і значком (-) - для лівообертальних.

Серед альдогексоз і кетогексоз D- стереохімічного ряду є як лівообертальні, так і правообертальні сполуки.

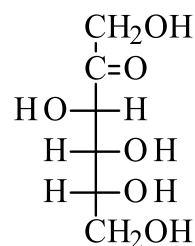
Для зображення стереоізомерів в моносахаридах користуються проєкційними формулами Фішера



D(+)- глюкоза



D(+)-маноза



D(-)-фруктоза

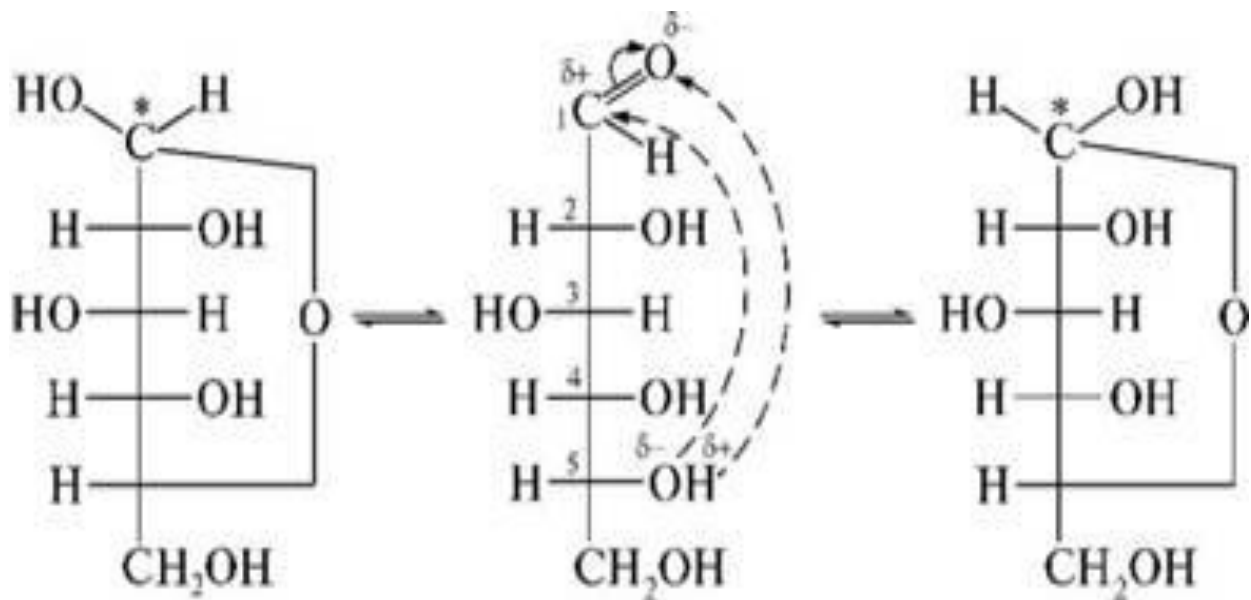
Переважна більшість природних моносахаридів відносяться до D - ряду. Живі організми не "впізнаються" і не вміють переробляти L- глюкозу. L - глюкоза не піддається спиртовому бродінню дріжджовими клітинами.

Під час вивчення хімічних властивостей моносахаридів було визначено, що, хоча по будові вони являються альдегідо- або кетоспиртами, але не проявляють усіх характерних реакцій на $-\text{C}=\text{O}$ групу:

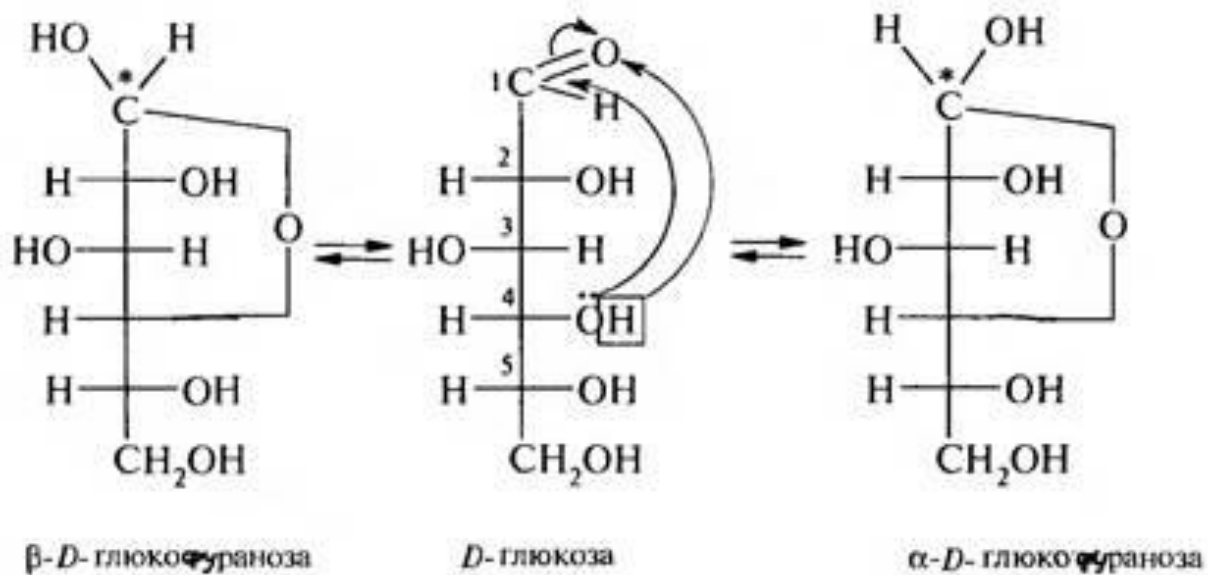
- не утворюють бісульфітних похідних;
- не дають фарбування з фуксинсернистою кислотою.

Є такі реакції, які не можна пояснити, виходячи з вищезгаданої будови сахаридів, наприклад, явище мутаротації і утворення глікозидів. Кількість виділених ізомерів виявилось удвічі більше, чим слід було чекати згідно з формулою $N = 2^n$. Відомі 32 ізомери альдогексоз замість 16. Для усіх альдогексоз, виділених з живих організмів або синтезованих, встановлені відносні конфігурації замісників біля асиметричних атомів. Уперше припущення про циклічну будову глюкози висунув наш співвітчизник А. А. Коллі (1870), а незабаром - німецький учений Б. Толленс (1883).

У пяти- і шестикарбонних ланцюгах може спостерігатися зближення в просторі двох функціональних груп - альдегідної (кетонної) і гідроксильною біля С- 4 або С- 5 атома карбону. За рахунок цієї внутрішньомолекулярної взаємодії утворюється циклічний напівацеталь. Якщо утворюється п'ятичленний цикл, замкнутий на атомом кисню, то такий цикл називається фуранозним, а якщо шестичленний - піранозним. ОН-групу, яка утворилася, називають напівацетальною або глікозидною. Наприклад, глюкоза існує в п'яти формах, з них - чотири циклічних:



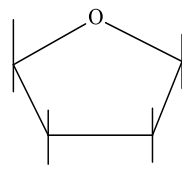
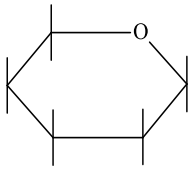
У циклічній формі виникає додатковий центр хіральності, який називають аномерним, а два стереоізомери, які утворилися, - α - і β -аномерами.



У α -аномері конфігурація аномерного центру однакова з конфігурацією "кінцевого" хіального центру в молекулі моносахариду, а в β -аномері є протилежною.

В цілому α - і β -аномери із-за наявності ще декількох центрів хіральності в молекулі є не енантіомерами, а діастереомерами. Вони мають різні фізичні і хімічні властивості.

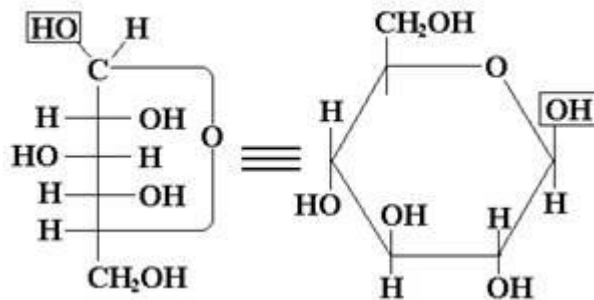
Аномери - це окремий випадок епімерів. Для зображення оксигенвмісних циклів зручно користуватися формулами не Коллі-Толленса, а Хеуорса. Вони зображуються у вигляді плоских багатокутників, які розташовані перпендикулярно площини малюнка. Атом оксигену розташовується в піранозному циклі в далекому правому кутку, а у фуранозному - за площиною малюнка



Піранозний цикл

Фуранозний цикл

Перехід від проєкційних формул до перспективних формул Хеуорса здійснюється таким чином. Усі замісники, які знаходяться зліва від карбонового ланцюга, розташовуються над площиною оксигенвмісного циклу, а розташовані справа - під площиною. У альдогексозах D- ряду CH_2OH -група завжди розташовується над площиною.

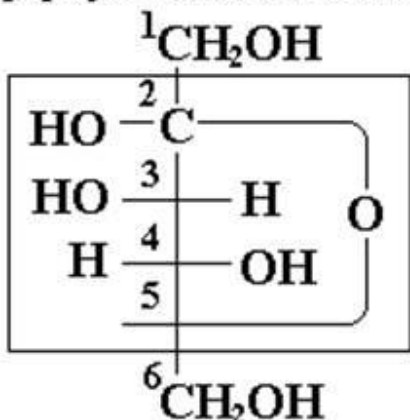


β -D-Глюкопіраноза

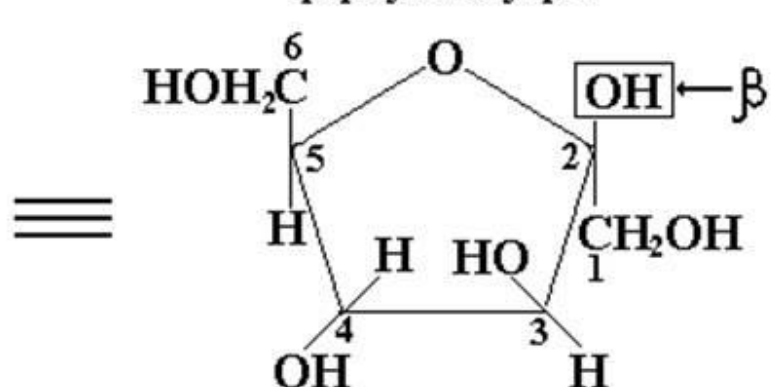
У твердому стані моносахариди мають циклічну будову. Залежно від того, з якого розчинника була перекристалізована D- глюкоза, вона може бути отримана або у вигляді α -, або у вигляді β -аномера. Вони розрізняються величиною питомого обертання: у α -аномера - $+112^\circ$, у β -аномера - $+19^\circ$. Через деякий час свіжоприготований розчин з кожного аномера глюкози поступово змінює кут обертання до $+52,5^\circ$. Зміна в часі кута обертання площини поляризації світла розчинами сахаридів називається мутаротацією. Хімічною основою мутаротації є здатність сахаридів до цикло-оксо-таутомерії, або кільчато-ланцюгової таутомерії.

Таким чином, у водному розчині D- глюкоза існує у вигляді п'яти таутомерів. Аналогічні таутомерні перетворення відбуваються у кетогексоз при переважній більшості фуранозних форм.

формула Колли-Толленса



формула Хеуорса



Реакційна здатність моносахаридів

Моносахариди вступають у більшість реакцій, які характерні для спиртів і оксисполук.

Біологічна дія моносахаридів обумовлена їх хімічною будовою. Структура сахаридів визначає механізм реакцій, які лежать в основі біохімічних перетворень. Так, утворення циклічних структур привело до появи найбільш реакційноздатного напівацетального гідроксила.

Завдяки високій реакційній здатності напівацетального гідроксила відбувається утворення важливих метаболитів.

Хімічні властивості моносахаридів обумовлені наявністю в молекулі функціональних груп трьох видів (карбонілі, спиртових гідроксилів і глікозидного (напівацетального) гідроксилу). Для хімічних властивостей моноз характерні дві групи реакцій - за оксо-формою (ті, які пов'язані з перетвореннями карбонілу) і циклічним формам (ті, які пов'язані з реакціями гідроксильних груп).

I. Реакції за оксо-формою (лінійна форма) моноз

Ці реакції проходять в полярних розчинниках (часто у водних розчинах) з обов'язковою участю карбонільної групи.

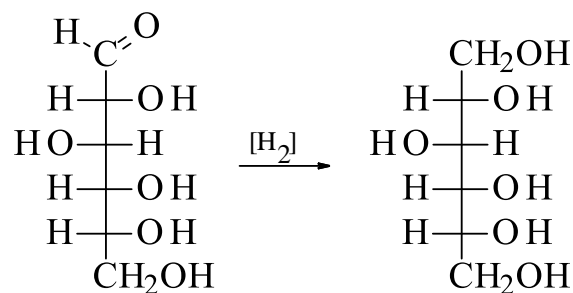
Окислення

При використанні концентрованої HNO_3 , окрім карбонільної групи, окислюється кінцева $\text{CH}_2 - \text{OH}$ група і утворюється ряд глікарових (арових, альдарових, цукрових) кислот.

з D- манози - D- манарова кислота

з D- галактози - D- галактарова кислота

Відновлення



глюкоза

сорбіт

з D-манози \rightarrow D-маніт

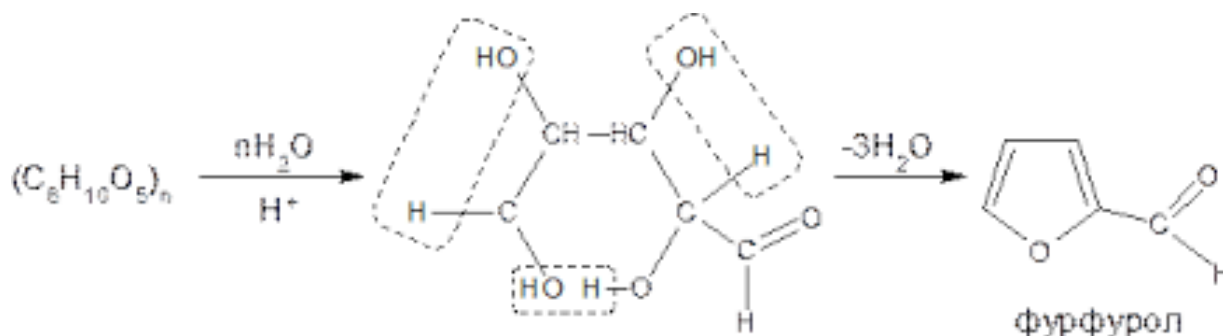
з D-галактози \rightarrow D-галактит

3. Найважливішою властивістю моносахаридів є їх ферментативне бродіння, тобто розпад молекул на осколки під дією різних ферментів. Бродінню піддаються в основному гексози у присутності ферментів, що виділяються дріжджовими грибками, бактеріями або пліснявими грибками. Залежно від природи діючого ферменту розрізняють реакції наступних видів:

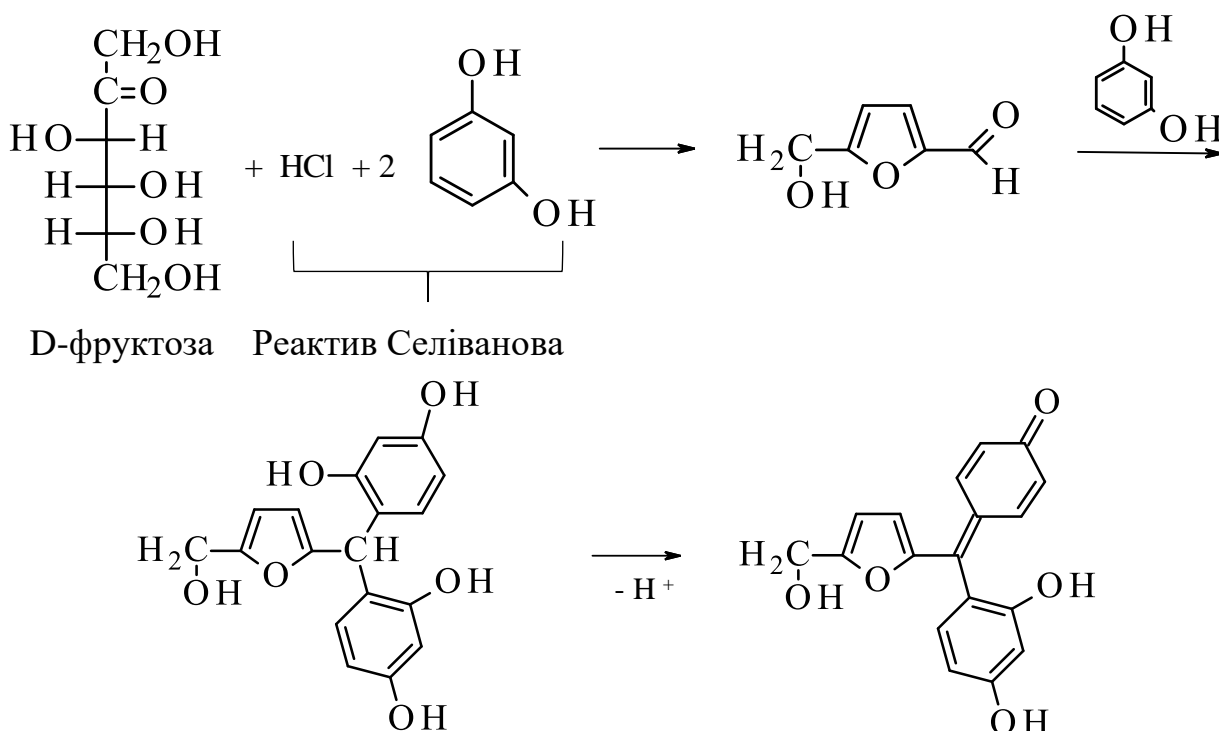
а) $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \rightarrow 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 2\text{CO}_2$ (спиртове бродіння);

- б) $C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2CH_3-CH(OH)-COOH$ (молочно-кисле бродіння);
 в) $C_6H_{12}O_6 \rightarrow C_3H_7COOH + 2CO_2 + 2H_2O$ (масляно-кисле бродіння);
 г) $C_6H_{12}O_6 + O_2 \rightarrow HOOC-CH_2-C(OH)(COOH)-CH_2-COOH + 2H_2O$ (лимонно-кисле бродіння);
 д) $2C_6H_{12}O_6 \rightarrow C_4H_9OH + CH_3-CO-CH_3 + 5CO_2 + 4H_2$ (ацетон-бутанольне бродіння).

4. Характерною реакцією на пентози є реакція утворення фурфуролу. Ця реакція протікає при нагріванні у присутності мінеральних кислот.



Фурфурол дає червоне фарбування з аніліном (якісна реакція на пентози). 5-Гідросиметилфурфурол дає червоне фарбування з резорцином (реакція Селіванова на фруктозу, яка до цього ізомеризується в глюкозу).

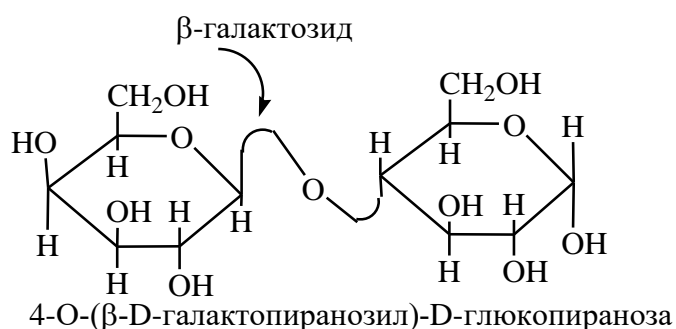
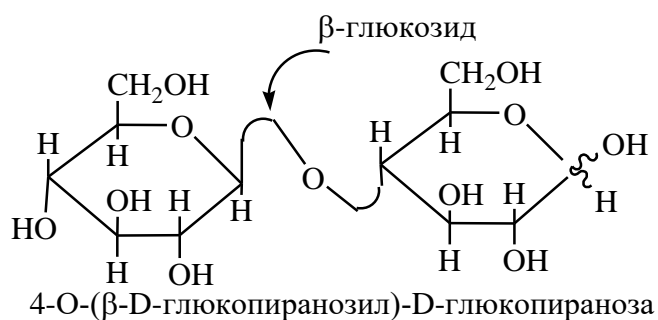


Дисахариди - це вуглеводи, молекули яких складаються з двох залишків моносахаридів, сполучених один з одним за рахунок взаємодії гідроксильних груп (двох напівацетальних або однією напівацетальною і однією спиртовою). Відсутність або наявність глікозидного (напівацетального) гідроксила відбивається на

властивостях дисахаридів. Біози діляться на дві групи: відновлюючі і невідновлюючі біози. Відновлюючі біози здатні проявляти властивості відновників і при взаємодії з аміачним розчином аргентуму окислюватися до відповідних кислот, містять у своїй структурі глікозидний гідроксил, зв'язок між монозами - глікозид-глікозидна.

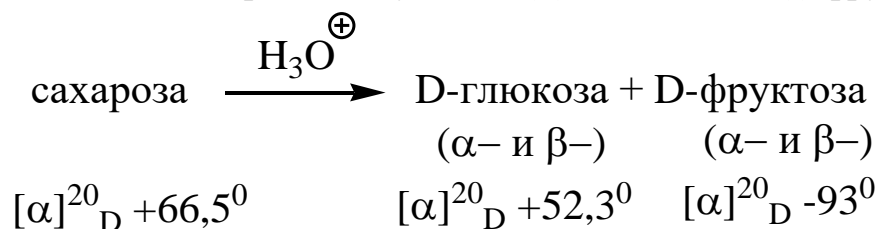
Відновлюючі властивості мальтози проявляються при окисленні $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$, реактивами Толенса і Фелінга, при цьому утворюється мальтобіонова кислота (ряд біонових кислот).

Для дисахаридів характерна реакція гідролізу, в результаті якої утворюються дві молекули моносахаридів:



Прикладом найбільш поширених в природі дисахаридів є сахароза (буряковий або очеретяний цукор). Молекула сахарози складається із залишків α- D-глюкопиранози і β- D-фруктофуранози, сполучених один з одним за рахунок взаємодії напівацетальних (глікозидних) гідроксильов. Біози цього типу не проявляють відновлюючі властивості, оскільки не містять у своїй структурі глікозидного гідроксильов, зв'язок між монозами - глікозид-глікозидна. Подібні дисахариди називають невідновлюючими, тобто не здатними окислюватися.

Інверсія сахарози. При кислотному гідролізі D (+) сахарози або при дії інвертази утворюються рівні кількості D (+) глюкози і D (-) фруктози. Гідроліз супроводжується зміною знаку питомого кута обертання з позитивного на негативний, тому процес називають інверсією, а суміш D (+) глюкози і D (-) фруктози - інвертним цукром.

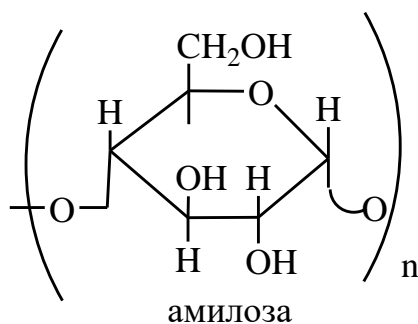


Полісахариди (поліози)

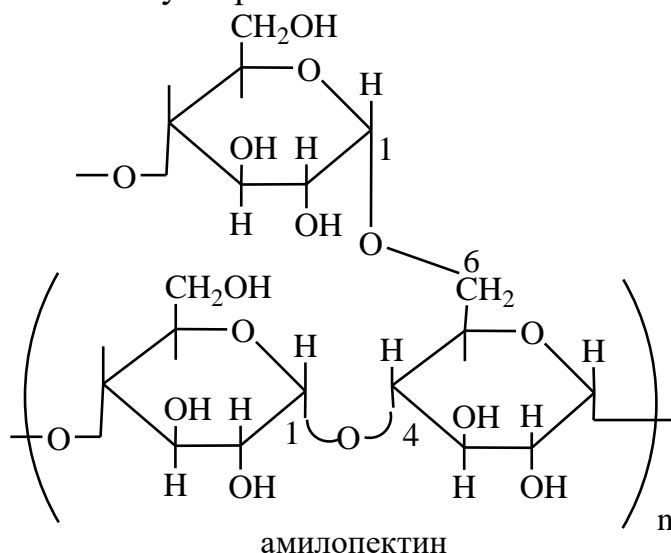
Полісахариди - це природні високомолекулярні вуглеводи, макромолекули яких складаються із залишків моносахаридів. Основні представники: крохмаль і целюлоза, які побудовані із залишків одного моносахариду - D- глюкози. Крохмаль і целюлоза мають однакову молекулярну формулу: $(C_6H_{10}O_5)_n$, але різні властивості. Це пояснюється особливостями їх просторової будови. Крохмаль складається із залишків α - D- глюкози, а целюлоза - з β - D- глюкози.

Крохмаль - це резервний полісахарид рослин, накопичується у вигляді зерен в клітинах насіння, цибулин, листя, стебел, є білою аморфною речовиною, нерозчинною в холодній воді. Крохмаль - це суміш амілози і амілопектину, які побудовані із залишків α - D- глюкопіранози.

Амілоза - лінійний полісахарид, зв'язок між залишками D- глюкози 1- α - 4. Форма ланцюга - спіралевидна, один виток спіралі містить 6 залишків D- глюкози. Зміст амілози в крохмалі - 15-25%.



Амілопектин - розгалужений полісахарид, зв'язки між залишками D- глюкози - 1 α - 4 і 1 α - 6. Зміст амілопектину в крохмалі 75-85%.



Характеристика хімічних властивостей

1. Утворення етерів і естерів (аналогічно біозам).
2. Якісна реакція - фарбування при додаванні йоду: для амілози - в синій колір, для амілопектину - в червоний колір. При взаємодії амілози з йодом у водному розчині молекули йоду входять у внутрішній канал спіралі, утворюючи так звану сполуку включення - клатрати.

3. Кислотний гідроліз крохмалю :

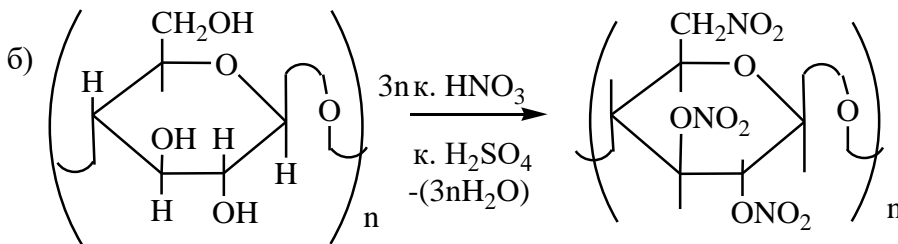
крохмаль → декстрин → мальтоза → α- D- глюкоза.

Целюлоза. Структурний полісахарид рослин побудований із залишків β- D- глюкопіранози, характер сполуки 1-β- 4. Вміст целюлози, наприклад, у бавовнику - 90-99%, в листяних породах - 40-50%. Цей біополімер має велику механічну міцність і виконує роль опорного матеріалу рослин, утворюючи стінки рослинних клітин. Використовується у виробництві волокон і паперу. Полісахаридні ланцюги целюлози витягнуті і укладені пучками і утримуються за допомогою водневих зв'язків. Ланцюги целюлози мають лінійну будову.

Хімічні властивості

1. Кислотний гідроліз: целюлоза → целобіоза → β-D-глюкоза.

З розчинів ацетату целюлози в ацетоні виготовляють ацетатне волокно. Пластифікований ацетат целюлози, а також ацето-бутират целюлози (змішаний естер целюлози з оцтовою і масляною кислотами) застосовується у виробництві пластичних мас.



тринітрат целюлози (нітроцелюлоза)

Нітроцелюлоза вибухонебезпечна, складає основу бездимного порошу. Піроксилін - суміш ди- і тринітратів целюлози, використовують для виготовлення целулоїду, колодія, фотоплівок, лаків.

Будова і класифікація

Полісахариди поділяють на гомополісахариди, що побудовані з одного сахару, і гетерополісахариди, до складу яких входять залишки різних моносахаридів (від двох до шести). Найпоширеніші з рослинних полісахаридів: гексози — глюкоза, галактоза, маноза, галактуронова кислота; пентози — арабіноза, ксилоза; поширені також дезоксигексози — рамноза, фруктоза; 2-аміносахари — глюкозамін, галактозамін. Багато поліолів мають замітники неуглеводної природи — залишки сульфатної або фосфорної, органічних кислот, найчастіше оцтової.

Полісахариди можуть з'єднуватися ковалентними зв'язками з природними полімерами інших видів. Такі речовини називають змішаними полісахаридами. Крім вуглеводневої частини вони мають білковий або ліпідний компонент, наприклад,

нуклеїнові кислоти і глікопротеїни, що містять поліглікозидні та поліпептидні ланцюги, ліпополісахариди, які побудовані з компонентів вуглеводневої і ліпідної природи, тощо.

Систематичної хімічної номенклатури полісахаридів досі немає.

Ми притримуємося класифікації, що базується на хімічному складі і будові полісахаридів. Глікани поділяються на групи відповідно до хімічного складу і будови основного нерозгалуженого, найбільш довгого ланцюга. Якщо макромолекула містить великі ланцюги неуглеводневої будови (білковий, ліпідний та ін.), то відповідні сполуки виділяються в окрему групу (схема).

Традиційно біологічно активні поліози класифікують за їх фізичними властивостями на камеді, слизи і пектинові речовини без урахування хімічної структури. Деякі полісахариди, крім того, мають тривіальні назви: гомоглікани — клітковина, крохмаль, амілоза, інουλін, хітин; гетероглікани — хондріотин, пектин, гепарин тощо. Поліуронідами називають полісахариди, що побудовані з залишків уронових кислот, геміцелюлозами — полісахариди, що супроводжують целюлозу; мукополісахариди побудовані із залишків аміносахарів і уронових кислот тощо.

Поширення та біологічні функції в рослинах

Полісахариди входять до складу тканин усіх живих організмів.

За фізіологічною роллю в життєдіяльності рослин полісахариди поділяють на:

- 1) *метаболіти* — моносахариди та олігосахариди, що беруть участь у біохімічних процесах і є похідними речовинами вторинного синтезу;
- 2) *запасні речовини* — групи полісахаридів, що виконують резервну функцію (крохмаль, інουλін, деякі галактоманани, пектинові речовини, іноді моно- і олігосахариди);
- 3) *структурні, або скелетні речовини* — целюлоза, геміцелюлоза та пектин, які є опорним матеріалом клітинних оболонок у вищих рослин; клітинна оболонка грибів побудована з хітину.

Біологічні функції полісахаридів різноманітні:

енергетичний резерв клітин — крохмаль, глікоген, ламінарин, інουλін, деякі рослинні слизи;

захисна — камеді ;

підтримання водного балансу відбувається завдяки аніонним сполукам (слизи, пектин, полісахариди водоростей), а також вибірковій іонній проникності клітин;

забезпечення специфічних міжклітинних взаємодій та імунологічних реакцій: складні полісахариди утворюють клітинні поверхні і мембрани; гліколіпіди — найважливіші компоненти мембран нервових клітин і оболонок еритроцитів; вуглеводи клітинної поверхні часто зумовлюють взаємодію клітин з вірусами.

Фізико-хімічні властивості

Полісахариди — аморфні, рідкокристалічні, високомолекулярні сполуки з молекулярною масою від 2000 до декількох мільйонів. Як правило, природні полісахариди — це суміш полімергомологів. Вони легко утворюють міжмолекулярні зв'язки. Оскільки кожна молекула полісахаридів внаслідок великої кількості вільних гідроксильних груп високополярна, вони нерозчинні в спирті і неполярних розчинниках. Розчинність полісахаридів у воді різноманітна: деякі лінійні гомоглікани (ксилани, манани, целюлоза, хітин) у воді не розчиняються внаслідок міцних міжмолекулярних зв'язків; складні і розгалужені полісахариди або розчиняються у воді (глікоген, декстрини), або утворюють драглі (агар-агар, пектини,

альгінові кислоти тощо). На розчинність полісахаридів впливають неорганічні солі, рН середовища; вони краще розчинні у лужному середовищі, ніж у кислому або нейтральному.

Методи виділення і дослідження

Високомолекулярна структура та складність будови полісахаридів зумовлюють їх недостатню вивченість. Дослідження полісахаридів складається з трьох етапів: виділення, очищення, власне аналіз.

Виділення проводять холодною або гарячою водою. При цьому витяжка забруднюється білками, мінеральними солями, водорозчинними барвниками.

Для очищення екстракту використовують діаліз, дрібне осадження спиртом або четвертинними амонійними основами, ультрафільтрацію, ферментоліз тощо.

Дослідження будови полісахаридів включає встановлення молекулярної маси, моносахаридного складу, характеру зв'язків між залишками моносахаридів, черговості їх розташування в ланцюзі та виду розгалуження молекули.

Використовують хімічні та фізико-хімічні методи аналізу.

Важливим методом дослідження полісахаридів є їх частковий кислотний або ферментативний гідроліз до і після метилювання. Якісний склад моносахаридів і їх метильованих похідних встановлюють методом паперової, тонкошарової або газорідинної хроматографії і електрофорезом після повного кислотного гідролізу.

Для встановлення структури полісахаридів застосовують також методи гел'фільтрації, іонообмінної хроматографії і періодатний метод. Молекулярну масу визначають методом ультрацентрифугування, гел'фільтрації, світлорозсіювання тощо. Сучасні методи встановлення будови полісахаридів — це інфрачервона спектроскопія, ЯМР-спектроскопія, використання лектинів, імунохімічні методи.

Біологічна дія та використання

У фармацевтичній практиці полісахариди використовують як самостійні лікарські засоби і як допоміжний матеріал в технології виготовлення ліків.

Медичні препарати з полісахаридів мають пом'якшувальну, ранозагоювальну, противиразкову, обволікаючу, відхаркувальну, болезаспокійливу, послаблюючу дію тощо. Екзогенні полісахариди при введенні в організм зменшують запалення, прискорюють репаративні процеси, впливають на ланки імунітету, гальмують ріст пухлин. Захисна дія полісахаридів на органи травлення, особливо сульфованих гліканів, обумовлена їх здатністю утворювати з білками речовини із новими фізико-хімічними властивостями, які можуть обмежувати травну активність пепсину.

Вуглеводи, внаслідок їх взаємодії з іонами важких металів, використовують для лікування і профілактики свинцевих отруєнь та токсикозів, що викликані радіологічними ізотопами.

Полісахаридні комплекси з білками і біогенними елементами, що мають імуномодулюючу дію, були виділені з вегетативних органів рослин родин айстрові, бобові, барвінкові та рутові. Мають місце спроби створити протипухлинні препарати на основі полісахаридів кульбаби лікарської, насіння маку, листя смородини чорної. В експерименті доведено гіпоглікемічну дію гліканів з листя алое, стеблин кукурудзи, коріння горобейника. Полісахариди кукурудзи мають гіпохолестеринемічну дію. Як допоміжні види сировини, що містять біологічно активні полісахариди, запропоновано використовувати шроти, наприклад, з плодів обліпихи після

отримання масла, з квіток цмину піскового в процесі виробництва препарату фламін тощо.

Полісахариди, у порівнянні з синтетичними полімерами, мають переваги при застосуванні:

- 1) рослинні глікани підлягають мікробіологічному й ензиматичному розпаду та повністю виводяться з організму;
- 2) вони у своїй більшості нетоксичні, їхні метаболіти не завдають шкоди організму;
- 3) більшість полісахаридів, що застосовуються у медицині, розчинні у воді; якщо нерозчинні, то шляхом простих хімічних трансформацій вони легко стають здатними розчинятися або набухати у воді з утворенням гелів;
- 4) полісахариди мають велике різноманіття структур і форм (волокна, плівки, гранули, порошки, драглі або в'язкі розчини), внаслідок чого використовуються при створенні різних лікарських препаратів: таблеток, пігулок, основи для покриття таблеток і капсул оболонками, основ для мазей, стабілізаторів суспензій і емульсій, розчинників в очних формах та ін'єкцій.

Гомополісахариди

Гомополісахариди — це полісахариди, що побудовані з однакових моносахаридів. В залежності від вуглеводного компоненту їх поділяють на глюкани (амілоза, амілопектин, целюлоза, глікоген, декстрини, хітин тощо), фруктани (інулін, флеїн, тритицин тощо), галактани (агар-агар, карагінан) та ін.

Глюкани

Целюлоза (від *cellula* — клітина), або клітковина ($C_6H_{10}O_5$)_n — складова частина оболонок рослинних клітин. Її вміст залежить від виду рослини. Насіння бавовнику на 98 % складається з целюлози, деревина листяних та хвойних порід дерев — на 40–50, зерно пшениці — на 1,9 %. Целюлоза являє собою жорстку спіраль, крок якої дорівнює 2–3 елементарним ланкам.

Сировиною для виробництва целюлози є деревина, трави, відходи сільського господарства. Нерозчинну целюлозу відділяють, відбілюють та використовують у виробництві паперу, картону, штучних волокон, для синтезу, у фармацевтичній та харчовій промисловості.

Целюлоза позитивно впливає на перистальтику кишечника, нормалізує травлення. Вона не засвоюється у травному каналі людини і має велику адсорбуючу здатність.

Багаті на целюлозу різноманітні види бавовнику (*Gossypium*, род. *Malvaceae*). Рід бавовнику налічує 30 дикорослих видів, що зростають у тропічних областях, і 5 культурних. З культурних видів найпоширеніший бавовник шорсткий — *Gossypium hirsutum* L., який вирощують на всіх континентах.

Для використання в медицині бавовну-сирець оббирають, знежирюють, відбілюють, відмивають і розчісують на спеціальних пристроях. Лікарська сировина, вата, за ступенем знежирювання і чистоти поділяється на гігроскопічну очну, гігроскопічну хірургічну, компресну. Вона містить 98 % целюлози. Це класичний хірургічний та перев'язний матеріал. Поглинання рідини сприяє не тільки будова мікрофібрил, але й капілярність самих волокон клітковини. Вату та бинти іноді просочують антисептичними розчинами. З вати виробляють колодій і різні похідні целюлози (метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу тощо), які використовують як допоміжний засіб при виготовленні деяких лікарських форм.

З насіння бавовнику отримують жирну олію, госипол та його похідні. Госипол — це токсичний димер сесквітерпенової природи. Його виділяють також з коріння. Як противірусний засіб при лишаях та псоріазі застосовують 3 % лінімент госиполу.

Суміш глюканів амілози та амілопектину містить крохмаль.

Фармакопея дозволяє використання декількох сортів крохмалю:

§ крохмаль картопляний — *Amylum Solani*, який одержують з бульб картоплі — *Solanum tuberosum* L. род. пасльонові — *Solanaceae*;

§ крохмаль пшеничний — *Amylum Triticici* з пшениці літньої, або м'якої, — *Triticum vulgare* L., род. злакові (м'ятликові) — *Gramineae* (*Poaceae*);

§ крохмаль кукурудзяний — *Amylum Maydis* з зернівок кукурудзи звичайної — *Zea mays* L., род. злакові — *Gramineae*;

§ крохмаль рисовий — *Amylum Oryzae* з зернівок рису посівного — *Oryza sativa* L., род. злакові — *Gramineae*.

Окрім того, крохмаль отримують з батату, сагової пальми тощо. Крохмаль утворюється внаслідок фотосинтезу в листках зелених рослин, там під впливом ферментів амілаз і фосфорилаз перетворюється на розчинні сполуки і надходить в інші органи (насіння, плоди, бульби, стовбури), відкладаючись у вигляді крохмальних зерен, специфічних за формою і розміром для кожного виду рослин. Найбільше крохмалю міститься у зерні рису (62–86 %), пшениці (57–75 %), кукурудзи (62–70 %), у бульбах картоплі (14–24 %). Виробництво крохмалю в світі становить близько 20 млн. т на рік.

Застосування. У фармації крохмаль використовують як обволікаючий засіб: зовнішньо — у вигляді присипок та пудр з оксидом цинку, або тальком, внутрішньо та в клізмах — як клейстер для захисту вразливих нервових закінчень від впливу подразнюючих речовин та для уповільнення всмоктування ліків.

Крохмаль і розчинний крохмаль використовують у виробництві таблеток як зв'язуючий, обпудрюючий засіб та наповнювач, в хірургії — для нерухомих пов'язок. Крохмаль є індикатором у йодометричному аналізі.

Фруктани - це полісахариди, які побудовані із залишків D-фруктози. Накопичуються в тканинах одно- й дводольних рослин, зелених водоростях та бактеріях.

Інулін. Ступінь полімеризації інуліну не перевищує 100 (звичайно дорівнює 30–45); При повному кислотному гідролізі полісахариду утворюється 94–97 % фруктози і 3–6 % глюкози. *Інулін та інулідиди не забарвлюються йодом.*

У клітинах рослин фруктани накопичуються у вакуолях і виконують роль резервного матеріалу, осморегулятора та антифризу. Вміст фруктанів іноді досягає 30 % від сухої маси листя. Їхній запас в спеціалізованих органах може перевищувати 60 %.

Інулін накопичується переважно в рослинах родин айстрові та цибулеві. Багаті на інулін бульби топінамбура (соняшник бульбистий, земляна груша — *Helianthus tuberosus*), жоржини перистої (*Dahlia pinnata*). Міститься він також у коренях цикорію (*Cichorium intybus*), кульбаби (*Taraxacum officinale*), омани (*Inulahelenium*), ехінацеї (*Echinacea purpurea*) та ін. Кількість його залежить від пори року й кліматичних умов. Максимальний вміст інуліну відмічено восени і взимку.

Інулін застосовують у лікувально-профілактичному харчуванні для нормалізації вуглеводного обміну, а також як імуномодулятор та ентеросорбент.

Щодобове вживання інуліну значно підвищує кількість біфідобактерій у кишечнику, знижує кількість патогенних та ентеропатогенних бактерій. Вважають, що імуномодуючі властивості інуліну пов'язані з його біфідогенною активністю. Інулін посилює гліколіз, регулює обмін ліпідів, особливо корисно його вживати хворим на цукровий діабет. Розроблені серії харчових біодобавок з інуліном і соками ягід, овочей, екстрактами лікарських рослин.

Гетерополісахариди

Гетерополісахариди побудовані із різних моносахаридів. Вони широко розповсюджені у рослинах і знаходять застосування в медицині, фармації, харчовій промисловості тощо.

До гетерополісахаридів відносять камеді, слизи, пектинові речовини, геміцелюлози, деякі полісахариди, що містяться у водоростях тощо.

Камеді

Камеді (Gummi) утворюються в рослинах внаслідок слизового переродження оболонки старих і молодих клітин серцевини або деревини, що знаходяться поблизу камбіального шару, при травмуванні дерева або куща. В посушливих місцевостях рослини виробляють значну кількість камеді, яка утримує вологу.

Класифікація і хімічна будова. Камеді — це полісахариди, які містять кальцієві та магнієві солі уронових кислот та нейтральні моносахариди, що частково етерифіковані. Остаточна будова їх невідома, тому систематизація дещо ускладнюється. Класифікують камеді за хімічним складом і розчинністю.

За хімічним складом вони поділяються на:

- кислі, кислотність яких обумовлена присутністю глюкуронової та галактуринової кислот (наприклад, камеді акації, абрикоси);
- кислі, кислотність яких обумовлена наявністю сульфатних груп;
- нейтральні (глюкоманани, галактоманани та ін.).

За розчинністю розрізняють:

v арабін — камеді, що розчиняються у холодній воді (аравійська камедь, камеді абрикоси, сливи, черешні, акації сріблястої, модрини сибірської, або гуміларікс);

v бассорин — малорозчинні, але сильно набухаючи у воді камеді (камеді трагаканту, лоха вузьколистого);

v церазин — нерозчинні у холодній воді, частково розчинні при кип'ятінні і не набухаючи (вишнева камедь).

Вивчена будова і описана структура окремих камедей.

Фізико-хімічні властивості. Камеді — гідрофільні колоїди. Вони нерозчинні в жирних оліях, спирті, ефірі, хлороформі та інших органічних розчинниках. Цим вони відрізняються від смол, каучуку, гутаперчі, які також витікають з надрізів і тріщин стовбурів дерев. Смоли і каучук у воді нерозчинні, але легко розчинні в спирті; смоли при спалюванні дають ароматний запах, а камеді — запах паленого паперу. Камеді відносяться до полісахаридів, а смоли, каучуки та гутаперча — до терпеноїдів.

З розчином літію хлориду і йоду в калії йодиді камеді дають фіолетове забарвлення, а з реактивом Драгендорфа — різнозабарвлені осади — від блідо-червоного (гуміарабін) до брудно-зеленого (трагакант).

Заготівля. Камедь знаходиться у стовбурах під великим тиском. При пошкодженні кори і появі тріщин вона по серцевинних променях витікає назовні і заливає рани.

Для добування камеді на стовбурах роблять надрізи. Підсочування ведуть в тиху погоду, щоб сировина не забруднювалася пилом і піском. Камедь виступає у вигляді в'язкої маси. Збирають її через 5–6 днів після підсочування, сортують за кольором. Білі сорти використовують для потреб фармацевтичної промисловості, а жовті і бурі — для технічних потреб.

Кількість камеді, що виділилася, залежить від періоду вегетації рослини та її віку: найбільше камеді витікає до цвітіння, з віком рослини вихід камеді збільшується.

Незважаючи на використання синтетичних полімерів камеді не втратили свого значення. Їх заготівля досі ведеться у великих масштабах для потреб харчової, текстильної, лакофарбової, шкіряної, фармацевтичної промисловості та ін.

Слизи

Слизи (Mucilago) — це гетерополісахариди, що накопичуються в окремих непошкоджених органах рослин: бульбах, коренях, насінні тощо. Вони утворюються як продукти нормального обміну речовин і є харчовим резервом або речовинами, які утримують воду, особливо в тканинах сукулентів.

За походженням і утворенням слизи поділяються на такі групи:

- о слизи, що утворюються в рослинах шляхом слизового переродження клітинних оболонок;
- о слизи, що утворюються шляхом ослизнення живих клітин;
- о слизи водоростей;
- о слизи бактерій.

За будовою слизи менш складні, аніж камеді. За хімічним складом їх можна розділити на чотири групи: глюкоманани, галактоманани, камедеподібні слизи, слизи злакових.

Пектинові речовини, пектин (Pectinum)

Пектиновими речовинами називають поліуроніди, надзвичайно поширені в надземних частинах рослин і ряді водоростей. Особливо їх багато в плодах (яблуко, айва, слива тощо), бульбах (буряк, морква, редька) і стеблах (льон, конопля та ін.). З розкладанням пектинових речовин пов'язане пом'якшення плодів при дозріванні і зберіганні, оскільки їх нерозчинні форми перетворюються в водорозчинний пектин. Нерозчинні пектинові речовини називають протопектинами. Вони містяться в первинній клітинній оболонці. Під час обробки розведеними кислотами утворюються водорозчинні пектинові кислоти, що містять метоксильні групи. Солі кислот називають пектинати. Речовини, що утворюються після видалення метоксилів, називають пектовими кислотами, а їхні солі — пектатами.

Пектинові речовини є важливими компонентами клітинних оболонок і міжклітинних утворень усіх вищих і нижчих рослин. Вони знайдені також у соку рослин. У клітинній оболонці пектинові речовини асоційовані з целюлозою, геміцелюлозами і лігніном. Небагато їх або зовсім нема у вторинній клітинній оболонці. З пектиновими речовинами, що являють собою гідрофільні колоїди, пов'язана водоутримуюча здатність і тургор рослинних тканин. Пектинові речовини заповнюють міжклітинний простір. Якщо стебла льону, джуту або коноплі змочити водою, то пектинові речовини розчиняються і луб'яні волокна легко роз'єднуються.

Характерна властивість пектину — здатність утворювати гелі в присутності сахарів і кислот у визначеному співвідношенні. Краще за все такі драглі утворюються при рН 3,1–3,5 з додаванням сахарози або гексози.

Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації

Питання для самоконтролю:

1. Класифікація вуглеводів.
2. Ізомерія – оптична, структурна, міжкласова.
3. D- та L-ряди.
4. Цикло-оксо-таутомерія моносахаридів – глюкози, манози, галактози, фруктози, рибози та дезоксирибози.
5. Реакції окиснення та відновлення моносахаридів.
6. Класифікація дисахаридів.
7. Цикло-оксо-таутомерія дисахаридів.
8. Реакція окиснення відновних дисахаридів.
9. Класифікація полісахаридів.
10. Реакції гідролізу ди- та полісахаридів.

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.

Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації

Лекція № 3

Тема: Протеїногенні амінокислоти, пептиди, білки: будова, властивості, біологічна роль. Класифікація.

Актуальність теми: Білки – високомолекулярні природні полімери, які побудовані з α -амінокислот, сполучених пептидними зв'язками. Більш ніж двохсотрічна історія хімії білку наповнена нескінченним удосконаленням експериментальних методів і багата різними теоретичними концепціями. Істотний внесок у розвиток хімії білку внесли такі вчені як О.Я. Данілевський, М.Д. Зелінський, Е. Фішер, Т. Курциус, М. Бергман, Ф. Сенжер та ін.

Хімія білку завжди об'єднувала ідеї та методи біології, медицини, хімії, фізики. Білки створюють матеріальну основу хімічної діяльності клітини. Умовно вважають, що пептиди містять в молекулі до 100 α -амінокислот і мають молекулярну масу близько 1000, а білки більше 100 α -амінокислотних залишків.

Біологічна активність білків тісно пов'язана з високим рівнем організації молекули. Тому, живі організми синтезують білки необхідної конформації.

Мета: Сформувати знання структури і хімічних властивостей найбільш важливих α -амінокислот *in vivo* та *in vitro*.

Основні поняття: амінокислота, отримання амінокислот, дезамінування амінокислот, декарбоксілювання амінокислот, утворення поліпептидного зв'язку.

План і організаційна структура лекції:

1. Номенклатура амінокислот.
2. Будова 20 найбільш важливих α -амінокислот.
3. Класифікація амінокислот.
4. Ізомерія амінокислот. D - і L- генетичні ряди.
5. Методи отримання амінокислот.
6. Фізико-хімічні властивості амінокислот.
7. Загальні хімічні властивості амінокислот (реакції дезамінування, переамінування, декарбоксілювання, специфічні властивості α -, β -, γ -амінокислот).
8. Реакції поліконденсації α -амінокислот з утворенням пептидів і білків.

Зміст лекційного матеріалу

Білки (протеїни) - це високомолекулярні органічні речовини, побудовані із залишків амінокислот. Білки є основою структури і функції усіх живих організмів. Білки можуть виконувати найрізноманітніші функції.

Основні функції білків:

1. **Каталітична функція.** Нині більшість ферментів, або біологічних каталізаторів, є білками. Від цієї функція білків залежить швидкість хімічних реакцій у біологічних системах.

2. **Транспортна функція.** Перенесення кисню крові здійснюється молекулами гемоглобіну, що є білком еритроцитів. Альбумін сироватки крові бере участь в транспорті ліпідів, утворює комплекси з органічними і неорганічними речовинами і забезпечує їх доставку до органів-мішеней.

3. **Захисна функція.** У відповідь на надходження в організм речовин, що несуть на собі відбиток генетичної іншорідності, синтезуються специфічні захисні білки-антитіла. Захисна функція білків проявляється також в здатності їх до згортання (фібриногену), що захищає організм від втрати крові при пораненнях.

4. **Скорочувальна функція.** Специфічні білки м'язової тканини (актин і міозин) грають головну роль в акті м'язового скорочення і розслаблення. Скорочувальну

здатність мають також білки цитоскелета, що забезпечують розбіжність хромосом в процесі мітоза.

5. **Структурна функція.** Перше місце по кількості серед білків тіла людини займають структурні білки (колаген, кератин, еластин та ін.). Білки беруть участь в утворенні клітинних мембран, проміжної речовини сполучної тканини, в комплексі з вуглеводами входять до складу ряду секретів (муцина, мукоїдів та ін.).

6. **Гормональна функція.** Гормональна регуляція займає важливе місце в регуляції обміну речовин, а ряд гормонів представлений білками, поліпептидами або похідними амінокислот.

7. **Поживна (резервна) функція.** Існують спеціальні резервні білки, що здійснюють живлення плоду (овальбуміни) і дитини (альбумін і казеїн).

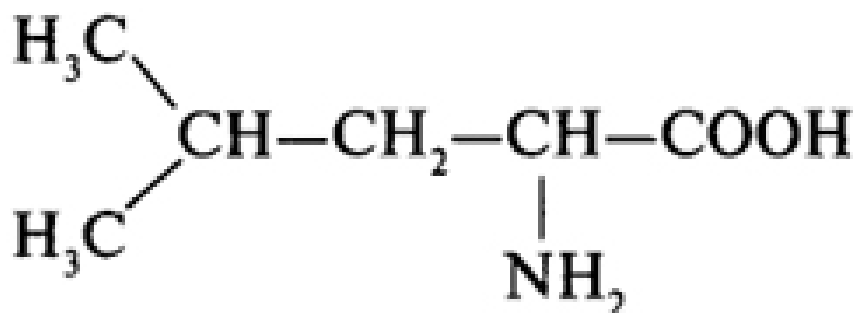
Крім того, білки беруть участь в експресії генетичної інформації, передачі нервових імпульсів, підтримують онкотичний тиск крові і клітин, забезпечують гомеостаз рН внутрішнього середовища організму.

У органах і тканинах тварин міститься велика кількість білків. На долю білків в людському тілі доводиться 45% від сухої маси. Найбільш багаті білком поперечно-смугасті м'язи, легені, селезінка і нирки (72-84%). До органів з помірним змістом білку відносяться шкіра, мозок і нервова тканина, серце, органи травної системи (47-63%). У твердих тканинах кісток, зубів і в жировій тканині білки містяться в невеликій кількості (14—20%).

Номенклатура, особливості просторової і структурної будови природних амінокислот

Амінокислоти - великий клас органічних сполук, характерною ознакою яких є наявність у складі молекули двох функціональних груп- карбоксильної і аміногрупи. Особливу групу складають природні амінокислоти. Їх умовно можна розділити на 2 групи:

- амінокислоти, які беруть участь в утворенні пептидів і білків. Для них характерно тільки α - будова і усі належать до L - стереоряду.
- амінокислоти, які мають біологічну активність, але не є мономерами природних полімерів білків і пептидів.

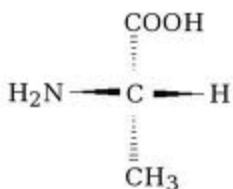
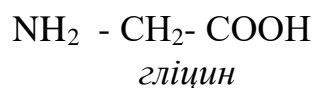
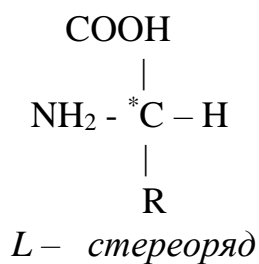
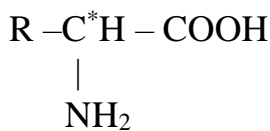


Лейцин

2-аміно-4-метилпентанова кислота

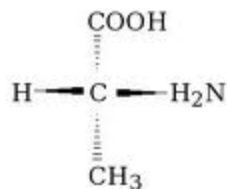
α -аміно- γ -метилвалеріанова кислота

Специфічні властивості α , β , γ , δ – амінокислот.



L-Alanin

Гіркий



D-Alanin

солодкий

Більшість природних амінокислот мають тільки один асиметричний атом карбону, але дві амінокислоти - треонін і ізолейцин - містять два хіральні центри.

Класифікація природних амінокислот

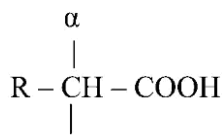
Природні амінокислоти класифікують за декількома ознаками:

1) біологічному: відносно обміну речовин в організмі людини розрізняють два види амінокислот

Замінимі (синтезуються в клітинах людини) : аланін, аргінін, аспарагінова кислота, гліцин, глютамінова кислота, гістидин, пролін, серин, тирозин, цистеїн.

Незамінні (не синтезуються в клітинах людини, повинні поступати з продуктами харчування) : валін, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, треонін, триптофан, фенілаланін. Для дітей додатково незамінними є аргінін і гістидин.

2) Основними структурними одиницями білків є амінокислоти. Природні білки побудовані з 20 α-амінокислот. α-Амінокислоти є похідними карбонових кислот, у яких атом гідрогену у α-карбону заміщений на аміногрупу:



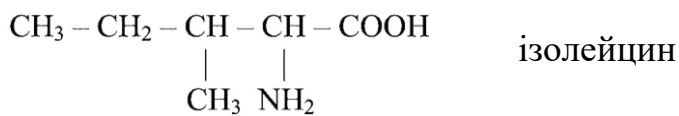
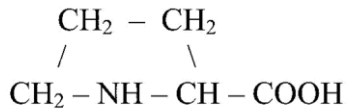
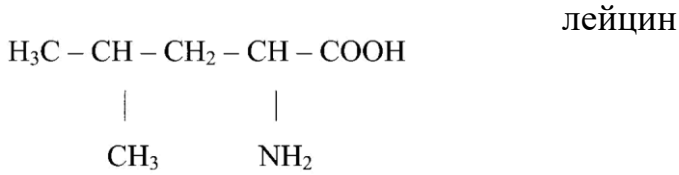
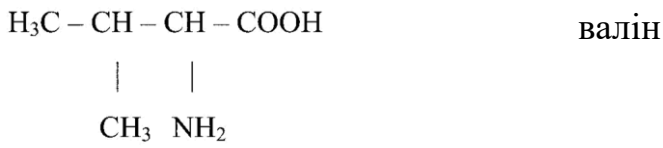
Радикал R є групою атомів, що не беруть участь в утворенні пептидного зв'язку. Усі особливості структури і функції білкових молекул визначаються хімічною природою радикала R.

Класифікація амінокислот ґрунтована на хімічній будові радикалів амінокислот.

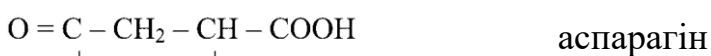
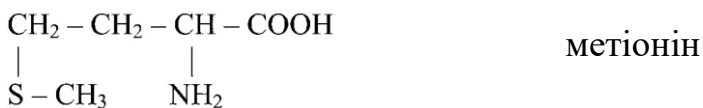
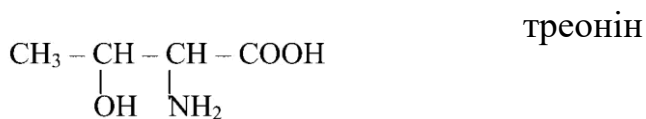
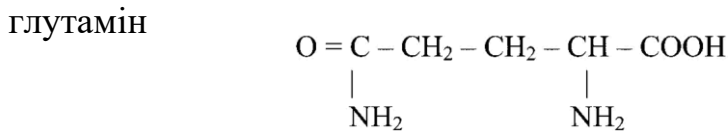
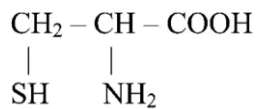
Сучасна раціональна класифікація ґрунтована на полярності радикалів.

Розрізняють п'ять класів амінокислот.

1. Амінокислоти з неполярними (гідрофобними) радикалами:



2. Амінокислоти з полярними (гідрофільними) радикалами:

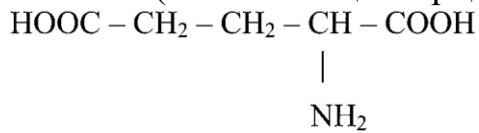


3. Амінокислоти з негативно зарядженими радикалами:

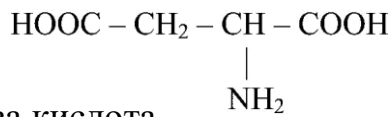
$-\text{COOH} \rightarrow -\text{COO}^- + \text{H}^+$ (бічний ланцюг придбаває негативний заряд);

$-\text{SH} \rightarrow -\text{S}^- + \text{H}^+$ (бічний ланцюг придбаває негативний заряд);

Ar-OH → Ar-O⁻ + H⁺ (бічний ланцюг придбаває негативний заряд)

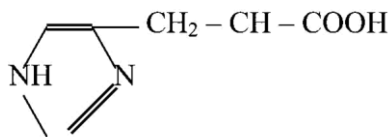
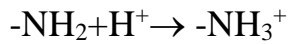


глутамінова кислота

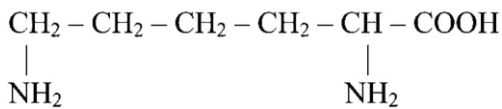


аспарагінова кислота

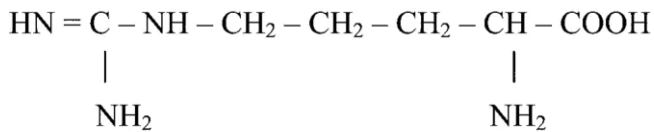
4. Амінокислоти з позитивно зарядженими радикалами:



гістидин

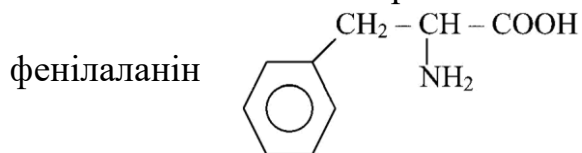


лізин

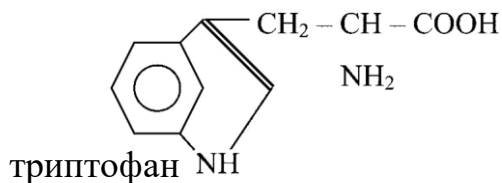
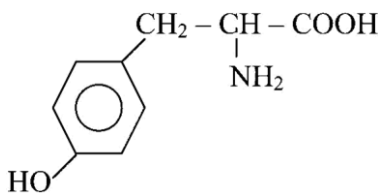


аргінін

5. Амінокислоти з ароматичними радикалами:



тирозин



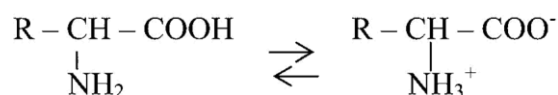
У водному розчині молекули амінокислот і білків, як правило, заряджені, і наявність заряду у поєднанні із стійкою оболонкою гідрата є важливим чинником, що визначає стійкість розчину білку.

Кислотно-основні властивості α -амінокислот (АК)

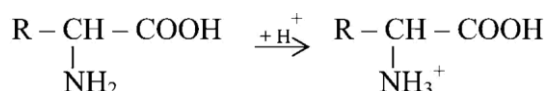
За протолітичної теорії кислот і основ, АК відносяться до амфолітів, оскільки містять у складі молекули кислотний і основний центри. У водному розчині молекула АК існує у вигляді біполярного іона.

Залежно від рН середовища може переважати той або інший заряд.

Амінокислоти - амфотерні речовини, легко розчинні у воді, у водних розчинах дисоціюють з утворенням біполярних іонів (цвіттер-іонів):



У кислому середовищі амінокислоти реагують як основи, аміногрупа є акцептором протона:



У лужному середовищі амінокислоти реагують як кислоти, карбоксильна група є донором протона.

У сильноокислих середовищах: (рН=1-2) формується катіонна форма АК. У сильнолужному середовищі: (рН=13-14) переважає аніонна форма АК. Існують значення рН специфічні для кожної амінокислоти, в якій кількість аніонних форм в розчині дорівнює кількості катіонних форм. При цьому необхідно враховувати наявність іоногенних угруповань бічного ланцюга.

Значення рН, при якому загальний заряд молекули АК дорівнює 0, називається **ізоелектричною точкою АК** ($pI_{\text{АК}}$).

Якщо рН розчину відповідає ізоелектричній точці АК, то при електрофорезі не відбувається руху молекули в розчині. Якщо рН розчину < pI , то катіонна форма АК рухається до катода. Якщо рН розчину > pI , то аніонна форма АК рухається до анода. На цьому засновано розділення АК методом електрофорезу.

Водні розчини амінокислот мають буферні властивості.

Отримання α -амінокислот

1. Гідроліз білків

Недолік - руйнування деяких амінокислот (серин, треонін, триптофан).

2. Біотехнологічний спосіб отримання - ґрунтований на здатності спеціальних мікроорганізмів виробляти в поживному середовищі певну амінокислоту.

2. Хімічні синтети

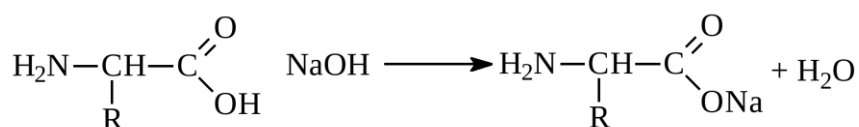
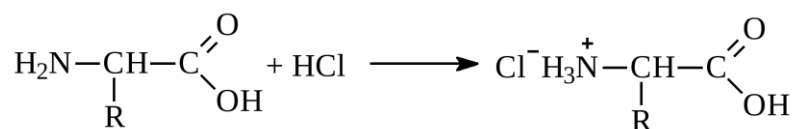
Амоніліз галогенкислот (Еміль Фішер) - дія надлишку амоніаку на α -галогенкислоти.

Синтез Штреккера-Зелінського - отримання α -амінокислот з альдегідів або кетонів дією NH_3 і HCN з подальшим гідролізом α -аміонітрилів, що утворюються.

Хімічні властивості АК

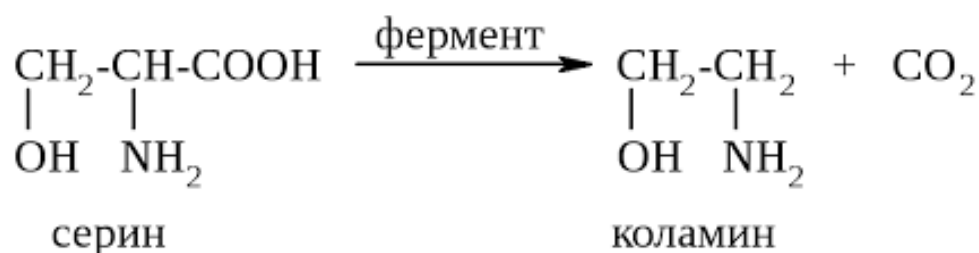
АК - це гетерофункціональні органічні сполуки, вступаючи в реакції, характерні для карбоксильних груп, аміногруп, і що проявляють ряд специфічних біохімічних властивостей.

1. Як амфоліти АК утворюють солі при взаємодії з кислотами і основами.

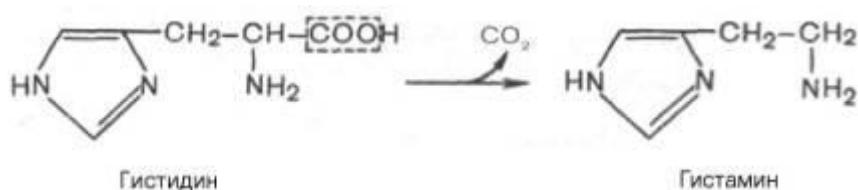


2. Декарбоксілювання

Відноситься до загальної реакції усіх природних α -амінокислот, в якій беруть участь ферменти декарбоксилази за участю вітаміну В₆ в двох активних формах піридоксальфосфата і піридоксамінофосфата. Утворюються речовини з вираженою біологічною активністю - біогенні аміни.



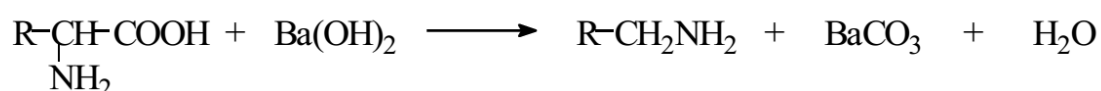
Етаноламін бере участь в синтезі фосfolіпідів.



Гістамін є медіатором алергічних реакцій організму. При декарбоксілюванні глутамінової АК утворюється ГАМК (гамма-аміномасляна кислота), яка є медіатором гальмування нервової системи.

In vitro

В присутності барієвої води:



3. Дезамінування

Розрізняють два види дезамінування : неокислювальне і окислювальне.

Неокислювальне дезамінування

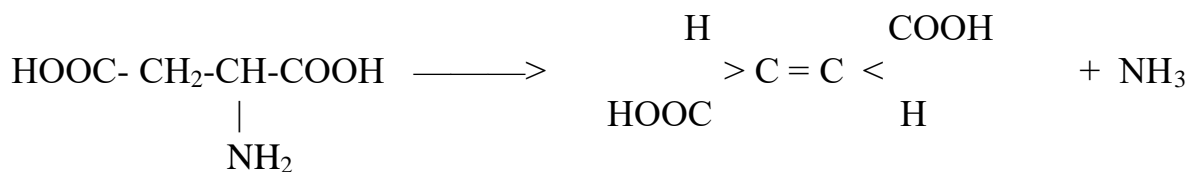
Розрізняють декілька видів неокислювального дезамінування :

- * елімінування аміногрупи - виходить ненасичена кислота
- * гідролітичне - амінокислота перетворюється на гідроксикислоту
- * відновне - утворюється насичена амінокислота
- * трансамінування (переамінування). Є основним напрямом обміну амінокислот в організмі людини.

Трансамінування (переамінування)

Ця надзвичайно важлива реакція, яка протікає в усіх тканинах організму людини, але особливо активно в печінці, нирках, міокарді, зводиться до взаємоперетворення двох різних амінокислот і кетокислоти- утворюються нова амінокислота і нова кетокислота. В результаті трансамінування вступають в обмін речовин амінокислоти, що поступають у складі білків, синтезуються замінімі кислоти.

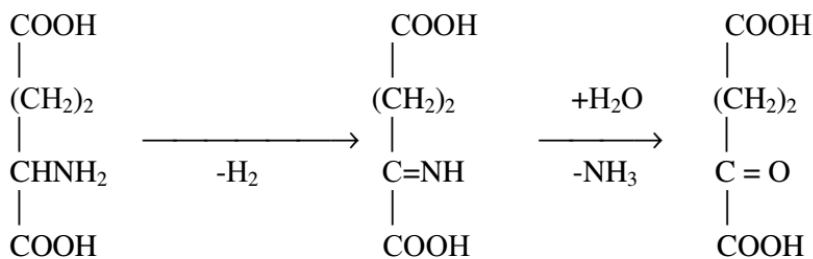
Елімінування аміногрупи



Аспарагінова кислота

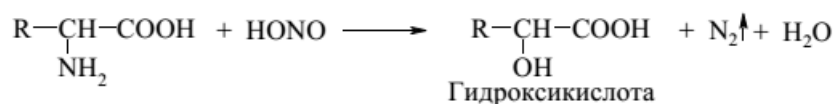
фумарова кислота (транс-кислота)

Окислене дезамінування



In vitro

Реакція Ван-Слайка - метод кількісного визначення аміногруп



4. Реакції поліконденсації - отримання пептидів

Синтез пептидів

Для синтезу пептиду потрібні наступні перетворення початкових амінокислот :

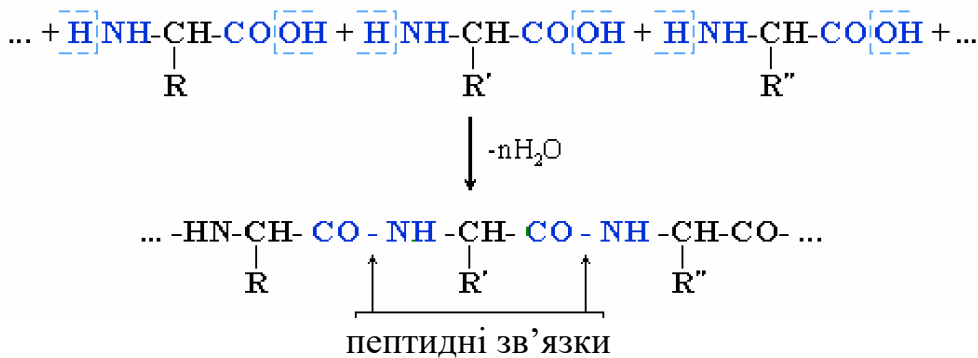
- 1) Попередній тимчасовий захист усіх (чи деяких) функціональних груп, які не беруть участь в утворенні пептидного зв'язку. Існують два типи захисних груп :

- а) N- захисні (тимчасовий захист NH₂- групи);
 - б) С-захист (тимчасовий захист -COOH-групи).
2. Додаткова активація тих груп, які безпосередньо утворюють пептидний зв'язок.
3. Видалення захисних груп після утворення пептидного зв'язку.

Полімери, що складаються з α- амінокислот, називаються поліпептидами або пептидами. Амідний зв'язок (CO- NH) в таких сполуках називається пептидним зв'язком (пептидною групою).

У біологічних системах синтез поліпептидів відбувається на рибосомах, кожна амінокислота пов'язана з транспортною РНК, різні ацил -тРНК послідовно подовжують поліпептидний ланцюг відповідно до триплетного коду іРНК, локалізованою на рибосомі. Початком поліпептидного ланцюга є аміногрупа, що містить вільну α-аміногрупу, а кінцем - що містить вільну α- карбоксильну групу.

Послідовне сполучення амінокислот прийнято називати первинною структурою білку.



Номенклатура пептидів

Поліпептиди називають як похідні С-кінцевої амінокислоти, назву починають з N - кінцевої амінокислоти, перераховують усі по порядку (змінюючи закінчення на ил), закінчують С-кінцевою амінокислотою. Можна записувати повні назви, скорочені (у латинській транскрипції або українською мовою). Приклад: гліцилаланілглутамілвалін (gly- ala – gly- val або глі-ала-глу-вал).

Застосування амінокислот

Медико - біологічне значення амінокислот

Окрім участі у біосинтезі білків, амінокислоти виконують безліч інших самостійних функцій:

1. Беруть участь у біосинтезі нейромедіаторів і гормонів :
 - з амінокислоти серину утворюється медіатор парасимпатичної нервової системи ацетілхолін
 - з фенілаланіну або тирозину утворюється медіатор симпатичної нервової системи норадреналін і гормони адреналін, тироксин
 - з глутамінової кислоти синтезується ГАМК.
2. Амінокислоти гліцин, глутамінова мають нейромедіаторні функції.
3. Аспарагінова кислота потрібна в синтезі нітрогенвмісних основ нуклеїнових кислот (аденіну, гуаніну, урацилу, тиміну, цитозину).

4. Глутамінова і аспарагінова кислоти беруть участь в знешкодженні аміаку 5. Амінокислота метіонін передає свою активну метильну групу для утворення тиміну, холіну, адреналіну.
6. В умовах вуглеводного голодування з амінокислот в організмі людини синтезується глюкоза.
- Тому амінокислоти використовуються як лікарські препарати: глутамінова, метіонін, гліцин, цистеїн, триптофан.

Фізико-хімічні властивості білків. Поняття структурної організації білків

Характерними фізичними властивостями білків є висока в'язкість розчинів, обмежена здатність до дифузії, здатність до значного набрякання, оптична активність, рухливість в електричному полі. Білки мають велику гідрофільність, чим обумовлений високий онкотичний тиск білків. Розчини білків мають низький осмотичний тиск.

Білки здатні до поглинання ультрафіолетового випромінювання з довжиною хвилі менш 280 нм.

Білкові молекули мають велику молекулярну масу (6000-1 000 000) і не здатні проникати через напівпроникні штучні мембрани і біомембрани здорових живих організмів.

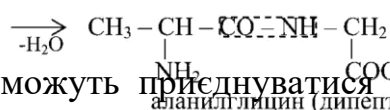
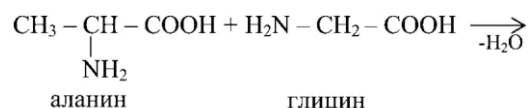
Денатурація білків - порушення загального плану будови білкової молекули, що призводить до втрати характерних для неї властивостей під впливом різних фізичних і хімічних чинників. Зовні денатурація проявляється втратою розчинності, підвищенням в'язкості, різким зниженням біологічної активності білку.

Ренатурація білку (зворотний процес з повним відновленням структури і функції молекули білку) можлива при нетривалій дії денатуруючого агента. Денатурація необоротна при порушенні первинної структури білку.

Ізоелектрична точка білку. Значення рН розчину, при якому сумарний заряд білкових молекул дорівнює нулю, - це ізоелектрична точка білку (pI). Вона визначається амінокислотним складом білку. У ізоелектричній точці білки найменш стійкі в розчині, легко осідають.

Поняття про структурну організацію білку

Білки є складними поліпептидами, амінокислоти в яких зв'язані пептидними зв'язками, що утворюються при взаємодії α-карбокських і α-аміногруп амінокислот.



До дипептиду можуть приєднуватися інші амінокислоти, утворюючи три-, тетра-, пентапептид і так далі аж до утворення великого поліпептиду. Послідовність розташування амінокислот в поліпептиді є первинною структурою білку.

Форма білкових молекул

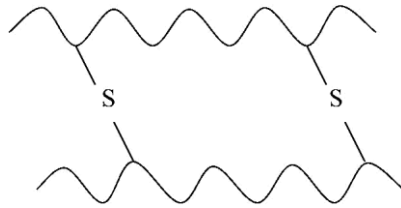
У природі існує два види білкових молекул : ниткоподібні (фібрилярні) і кулясті (глобулярні). Фізико-хімічні і біологічні властивості білків у вільному або зв'язаному стані визначаються їх просторовою структурою.

Всього існує чотири рівні структурної організації білку - первинна, вторинна, третинна і четвертинна структура. Структура більшості білків складається з трьох рівнів.

1. Первинна і вторинна структура білку

Первинна структура білку - послідовність розташування амінокислотних залишків в поліпептиді.

Деякі білки представлені не однією, а декількома поліпептидними ланцюгами, зв'язаними між собою дисульфідними зв'язками.



Для визначення первинної структури білку за допомогою гідролізу з'ясовують кількісне співвідношення амінокислот в молекулі білку. Потім визначають хімічну природу кінцевих амінокислот поліпептидного ланцюга, який містить по одній вільною NH_2 , - і COOH - групи. Для визначення N- кінцевої амінокислоти використовуються метод Сенджера і фенілгідантоїновий метод, для визначення C-кінцевої амінокислоти - метод Акаборі.

Первинна структура білку характеризується рядом особливостей:

1. Первинна структура білку генетично детермінована і унікальна, заміна амінокислот усередині поліпептидного ланцюга призводить до зміни структури і функції білку.
2. Первинна структура білку стабільна, що забезпечується дипептидними і у меншій мірі дисульфідними зв'язками.
3. Число комбінацій амінокислот в поліпептиді дуже велике, послідовності амінокислот, що повторюються, дуже рідкісні. Ідентичні послідовності амінокислот можуть зустрічатися в області активних центрів ферментів.
4. Первинна структура білку детермінує вторинну, третинну і четвертинну структуру білкової молекули.

Вторинна структура білку - конфігурація поліпептидного ланцюга, компактніша її упаковка в спіральній або яку-небудь іншій конформації. Процес конфігурації йде відповідно до програми, закладеної в первинній структурі білку. Існує дві основні конфігурації поліпептидного ланцюга: α -спіраль і β -складчастий шар.

Діючим початком утворення α - і β -структури являється здатність амінокислот утворювати водневі зв'язки. Стабільність вторинної структури забезпечується в основному водневими і у меншій мірі пептидними і дисульфідними зв'язками. Водневий зв'язок - слабка електростатична взаємодія між електронегативним атомом (O або N) та атомом гідрогену, який ковалентний зв'язаний з іншим електронегативним атомом.

Структурі α -спіралі властивий ряд закономірностей. На кожен крок спіралі доводяться 3,6 амінокислотних залишків, крок спіралі дорівнює 0,54 нм на виток і 0,15 нм на один амінокислотний залишок. Кут підйому спіралі 26° , через кожні п'ять витків повторюється структурна конформація поліпептиду. При утворенні β -структури дві поліпептидні ланцюги, розташовані паралельно або антипаралельно, зв'язуються між собою водневими зв'язками між пептидними зв'язками. У природі зустрічаються білки, вторинна структура яких не являється ні α -, ні β -структурою (наприклад, колаген). Нині доведено існування двох проміжних рівнів організації білкової молекули між вторинною і третинною структурою - надвторинні структури і структурні домени.

3. Третинна і четвертинна структура білку

Третинна структура білку - це просторова орієнтація поліпептидної спіралі, спосіб компактизації білкової молекули, що слідує за вторинною структурою. Процес укладання поліпептидного ланцюга - **фолдінг**.

Просторова структура білків залежить від іонної сили і рН розчину, температури і інших чинників. У стабілізації просторової структури білків разом з ковалентними зв'язками (пептидними і дисульфідними) беруть участь так звані нековалентні зв'язки, до яких відносяться водневі зв'язки, електростатичні взаємодії заряджених груп, ван-дер-ваальсові сили, взаємодії неполярних бічних радикалів амінокислот, гідрофільно-гідрофобні взаємодії та ін. При цьому нековалентні зв'язки грають основну роль. Третинна структура білку формується мимоволі і повністю детермінується первинною структурою білку. Основним рушійним моментом виникнення тривимірної структури являється взаємодія радикалів амінокислот з молекулами води, що полягає в тому, що гідрофобні радикали амінокислот орієнтуються всередину молекули білку, тоді як гідрофільні радикали орієнтуються назовні. В результаті утворюється термодинамічно найбільш вигідна конформація молекули білка, що характеризується найменшою вільною енергією. Конформації білків стабільні, основні форми конформацій - T- форма (tensed - "напружена") і R-форма (relaxed - "розслаблена"). Тривимірна структура білку містить функціональну інформацію, що визначає усі біологічні властивості білків. Порушення третинної структури білку спричиняє за собою втрату його біологічних властивостей.

Четвертинна структура білку - просторова орієнтація декількох поліпептидних ланцюгів, що мають власну первинну, вторинну або третинну структуру, з утворенням макромолекулярної сполуки.

Окремі поліпептидні ланцюги - протомери (мономери, субодиниці) - не мають біологічної активності і придбавають її при певному способі просторового об'єднання. Молекула, що утворилася, є олігомером (мультимером).

Четвертинна структура стабілізується за рахунок нековалентних зв'язків між контактними майданчиками протомерів, комплементу один одному. Четвертинна структура виявлена у декількох сотень білків. Молекула гемоглобіну є тетрамером - складається з двох α - і двох β - ланцюгів. Фермент фосфорилаза складається з двох ідентичних субодиниць по два пептидні ланцюги. Фермент лактатдегідрогеназа містить два типи поліпептидних ланцюгів - M (muscle - "м'яз") і B (brain - "мозок") і

може існувати в п'яти формах, що називаються ізоферментами, або множинними формами ферментів.

Класифікація білків

Відповідно до виконуваних функцій виділяють 12 головних класів

білків:

- 1) каталітично активні білки (ферменти);
- 2) білки - інгібітори ферментів;
- 3) білки - регулятори активності генома;
- 4) захисні білки: білки імунної і згортаючої системи;
- 5) токсичні білки;
- 6) транспортні білки;
- 7) мембранні білки;
- 8) скорочувальні білки;
- 9) рецепторні білки;
- 10) білки-гормони;
- 11) білки - оболонки вірусів;
- 12) білки з іншими функціями.

Якісні реакції на амінокислоти, пептиди, білки

Амінокислоти можна виявити за допомогою кольорових реакцій: нінгідринової, ксантопротеїнової, Фоля, Мілону, біуретової проби та ін. Ці реакції неспецифічні, оскільки ґрунтовані на виявленні окремих фрагментів в структурі амінокислот, які можуть зустрічатися і в інших сполуках.

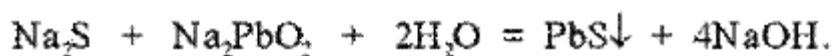
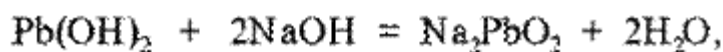
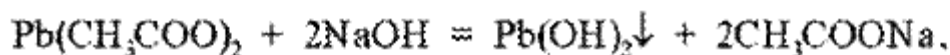
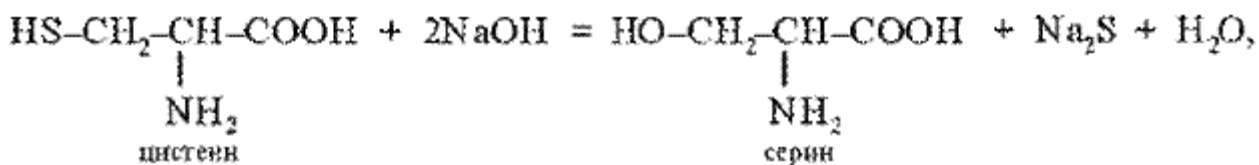
Нінгідрінова реакція, кольорова реакція, вживана для якісного і кількісного визначення амінокислот, імінокислот і амінів. При нагріванні в лужному середовищі нінгідрин (трикетогідринденгідрату, $C_9H_6O_4$) з речовинами, що мають первинні аміногрупи ($-NH_2$), утворюється продукт, який має стійке інтенсивне синьо-фіолетове забарвлення з максимальним поглинанням близько 570 нм. Так як поглинання при цій довжині хвилі лінійно залежить від числа вільних аміногруп, нінгідрінова реакція послужила основою для їх кількісного визначення методами колориметрії або спектрофотометрії. Ця реакція використовується також для визначення вторинних аміногруп ($>NH$) в імінокислотах - проліні і оксипроліні; в цьому випадку утворюється продукт яскраво-жовтого кольору. Чутливість - до 0,01%. Сучасний автоматичний амінокислотний аналіз проводять, поєднуючи іонообмінне розділення амінокислот і кількісне визначення їх за допомогою нінгідринової реакції. При розділенні сумішей амінокислот методом паперової хроматографії дозволяє визначати кожен амінокислоту в кількості не менше 2—5 мкг.

По інтенсивності забарвлення можна судити про кількість амінокислот. Ця реакція позитивна не лише з вільними амінокислотами, але і пептидами, білками та ін.

Ксантопротеїнова реакція дозволяє виявити ароматичні амінокислоти (фенілаланін, тирозин, гістидин, триптофан), ґрунтована на реакції електрофільного заміщення в ароматичному ядрі (нітрація).

При дії концентрованої нітратної кислоти, наприклад, на тирозин утворюється продукт, забарвлений в жовтий колір.

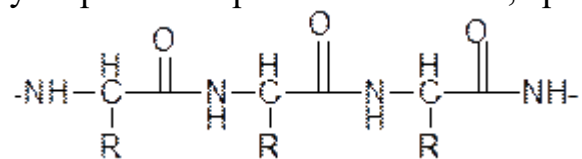
Реакція Фоля. Це реакція на цистеїн і цистин. При лужному гідролізі "слабозв'язаний сульфур" в цистеїні і цистині досить легко відщепляється, внаслідок чого утворюється сірководень, який, реагуючи з лугом, дає сульфіди натрію або калію. При додаванні ацетату свинцю (II) утворюється осад сульфідів свинцю (II) сіро-чорного кольору.



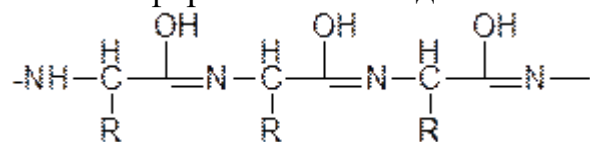
Біуретова реакція - використовується як кольорова реакція на білки. У лужному середовищі у присутності солей купруму (II) вони дають фіолетове фарбування. Забарвлення обумовлене утворенням комплексної сполуки купруму (II), за рахунок пептидної групи $-\text{CO}-\text{NH}-$, яка характерна для білків. Свою назву ця реакція дістала від похідного сечовини - біурету, який утворюється при нагріванні сечовини з відщепленням амоніаку.

Окрім білків і біурету таке ж фарбування дають і інші сполуки, що містять цю групу: амід, іміди карбонових кислот, а також сполуки, що містять в молекулі групи $-\text{CS}-\text{NH}-$ або $=\text{CH}-\text{NH}-$. Також реакцію дають білки, деякі амінокислоти, пептиди, біурет і середні пептони. Колір комплексу, що отримується при біуретовій реакції з різними пептидами, дещо відрізняється і залежить від довжини пептидного ланцюга.

Пептиди з довжиною ланцюга від чотирьох амінокислотних залишків і вище утворюють червоний комплекс, трипептиди - фіолетовий, а дипептиди - синій.

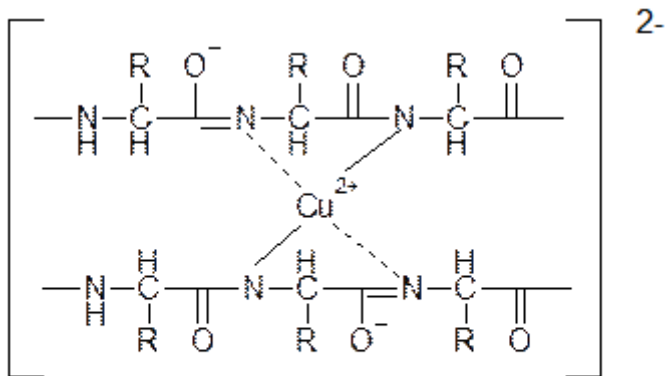


кетонна форма поліпептида



енольна форма поліпептида

При взаємодії поліпептиду з $\text{Cu}(\text{OH})_2$ утворюється комплекс, будову якого можна показати так:



Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації

Питання для самоконтролю:

1. Класифікація амінокислот.
2. Біологічно важливі амінокислоти.
3. Реакції отримання амінокислот.
4. Реакції декарбоксілювання *in vivo* та *in vitro*.
5. Реакції дезамінування *in vivo* та *in vitro*.
6. Реакції отримання пептидного зв'язку.

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.

Лекція № 4

Тема: Гетероциклічні сполуки як структурні компоненти нуклеїнових кислот.

Актуальність теми: Хімія гетероциклів є однією з найбільш цікавих та важливих областей органічної хімії. *Гетероциклічними* називають циклічні,

органічні сполуки, до складу яких, окрім атомів карбону, входять один або декілька атомів інших елементів (гетероатомів) – O, N, S. Вагоме значення гетероциклічних сполук полягає в тому, що вони є основою багатьох природних біологічно активних речовин і лікарських препаратів. Досить нагадати, що з найбільш відомих лікарських засобів природного та синтетичного походження більше 62% є гетероциклічними сполуками.

Алкілпохідні пірольних ядер є основою таких біологічно активних сполук як гем, хлорофілу, вітаміну B₁₂; β-лактамі антибіотики – пеніцилін і цефалоспорин – врятували мільйони людських життів. Слід пам'ятати про видатну роль гетероциклів в дихальному процесі та консервації енергії, фотосинтезі, виробництві пестицидів, барвників, термостійких полімерів, аналітичних реагентів і багатьох інших практично важливих матеріалів.

Серед шестичленних гетероциклів найбільш важливий є піридин. Перше застосування природних похідних піридину в якості пестицидів пов'язане з алкалоїдами нікотином і анабазіном, що містяться в тютюновому порошок, який здавна використовували для знищення шкідливих комах. Ера піридинових лікарських речовин почалася після відкриття і встановлення структури вітаміну B₅. Це стимулювало вчених до пошуку штучних лікарських речовин. Так був отриманий кордіамін, препарат для лікування порушень кровообігу, синтезовані модифікації піридинкарбонових кислот з протитуберкульозними властивостями, піридинальдоксимні антидоти, а також створені серії нейролептиків, спазмолітиків, антигіпертензивних і антигістамінних препаратів на основі похідних піридину. β-Піридинкарбонова (нікотинова) кислота та її амід відомі, як дві форми вітаміну PP, які застосовуються при лікуванні пелагри. Нікотинамід є складовою частиною ферментних систем, відповідальних за окисно-відновні процеси в організмі.

Серед шестичленних гетероциклів з двома гетероатомами особливе місце займають гідрокси- і амінопохідні піримідина – компоненти нуклеїнових кислот (урацил, тимін, цитозин), а також 2,4,6-тригідроксипіримідин – барбітурова кислота. Її похідні застосовують в якості снодійних і протисудомних засобів.

Вітамін B₁ містить піримідинове і тіазольне кільце, які пов'язані метиленовою групою. Він входить в структуру кофермента кокарбоксілази, що бере участь у декарбоксілюванні α-кетокислот і синтезу ацетилкоферменту А.

Серед найважливіших гідрокси- і амінопуринів, що беруть активну участь в процесах життєдіяльності, слід виділити нуклеїнові основи аденін і гуанін, а також 6-гідроксипурин (гіпоксантин), 2,6-дигідроксипурин (ксантин) і кінцевий продукт метаболізму пуринових сполук в організмі – сечову кислоту. Солі сечової кислоти (урати) при деяких порушеннях в організмі відкладаються в суглобах, наприклад, при подагрі, а також у вигляді ниркових каменів.

У природі досить широко поширені гідрокси- і аміноптеридини, що входять до складу, наприклад, фолієвої кислоти, яка відіграє важливу роль у метаболізмі нуклеїнових кислот і білків, а також присутні в найважливішому вітаміні – рибофлавіні – чиннику росту живих організмів (вітамін B₂).

З гетероциклами тісно пов'язана нова бурхливо прогресуюча галузь науки – супрамолекулярна хімія, яка досліджує закономірності самоорганізації молекул.

Мета: сформувати знання про будову та особливості хімічної поведінки п'яти- та шестичленних гетероциклічних сполук, що мають біологічну активність.

Основні поняття: пірол, тіофен, фуран, імідазол, індол, гістидин, триптофан, пролін, оксипролін, урацил, тимін, цитозин, аденін, гуанін.

План і організаційна структура лекції:

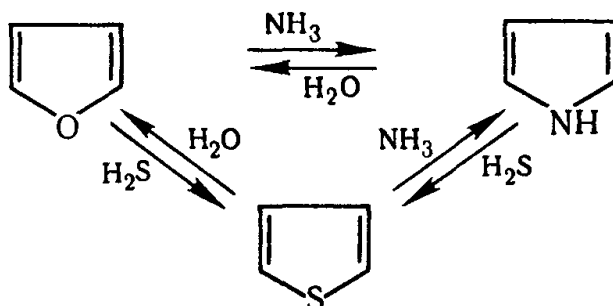
1. Класифікація гетероциклів за розміром циклу, кількістю і виду гетероатомів.
2. Будова і властивості піролу, фурану, тіофену. Небензенові ароматичні системи. Біологічне значення тетрапірольних сполук: порфінів, порфіринів, гема.
3. Індол і його похідні, їх утворення. Тіофен як структурний компонент молекули біотину.
4. Піразол. Піразолон-5 та його похідні як ліки (анальгін, амідопірин, антипірин).
5. Імідазол і його похідні (гістидин та гістамін). П'ятичленні гетероцикли з двома різними гетероатомами: тіазол, оксазол. Тіазол як структурний компонент вітаміну В₁.
6. Піридин як ароматична система. Хімічні властивості. Похідні піридину як лікувальні засоби. Вітамін РР як складова частина окисно-відновних коферментів НАД та НАДФ.
7. Піримідин і його похідні (урацил, тимін, цитозин). Таутомерні форми піримідинових основ. Барбітурова кислота. Фенобарбітал і веронал як снодійні та протисудомні засоби.
8. Пурин та його амінопохідні (аденін, гуанін), їх таутомерні форми і біологічне значення. Гідроксипохідні пурину (гіпоксантин, ксантин, сечова кислота) та їх таутомерні форми.

Зміст лекційного матеріалу

Гетероциклічними - називають циклічні органічні сполуки, до складу циклу яких, окрім атомів карбону, входять один або декілька атомів інших елементів (гетероатомів) – O, N, S.

П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом

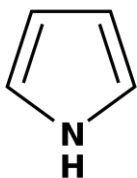
До цієї групи входять п'ятичленні ароматичні гетероцикли: **пірол, фуран і тіофен**. Усі три гетероцикли пов'язані один з одним взаємними переходами ($t^\circ = 400^\circ$, Al_2O_3)



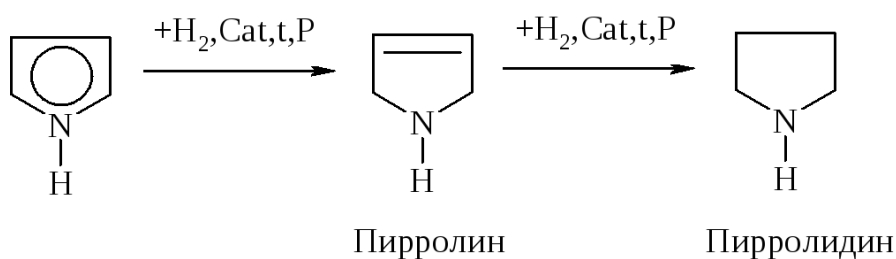
Пірол, фуран і тіофен відносяться до так званих "π- надмірним", гетероциклам, тобто до сполук з підвищеною електронною щільністю усередині кільця, оскільки шестиелектронна π-хмара делокалізована в них на 5 атомах циклу. Ці гетероцикли мають ароматичність (правило Хюккеля):

- а) циклічна система є плоскою;
- б) має безперервний ланцюг сполучення;
- в) містить $(4n + 2)$ π - узагальнених електронів, де n - будь-яке натуральне число: 1, 2, 3, яке визначається розміром або числом циклів.

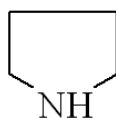
Так в піролі від атома нітрогену в ароматичний секстет включається неподілена пара електронів, що знаходиться на негібридизованій р-орбіталі. Три електрони на sp^2 - гібридних орбіталях беруть участь в утворенні трьох σ -зв'язків. Атом нітрогену в такому електронному стані дістав назву пірольного.



Пірол здатний до відновлення у присутності H_2 , процес йде ступінчасто:

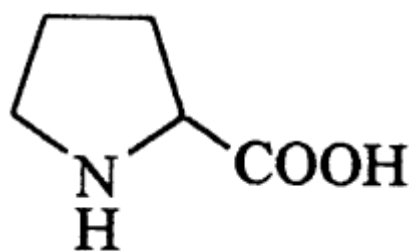


Піролідин (циклічний вторинний амін) має сильноосновні властивості. Його ядро входить до складу ряду органічних сполук.



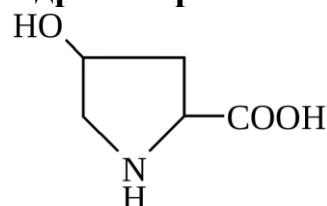
Імінокислота

Пролін

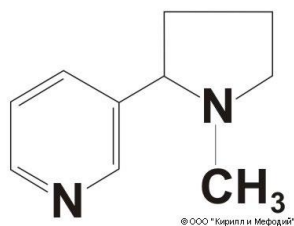


Імінокислота

гідроксипролін

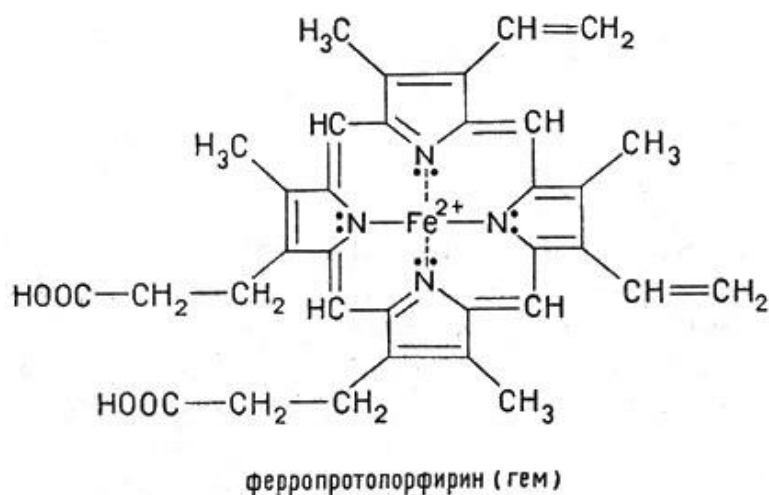


Алкалоїд **нікотин** (до 8% міститься в тютюні)



Тетрапірольні сполуки - важлива група нітрогенвмісних природних речовин, до склада яких входять чотири пірольних кільця:

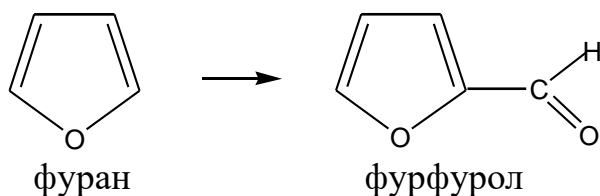
Пірол → Порфін → Протопорфін → Гем



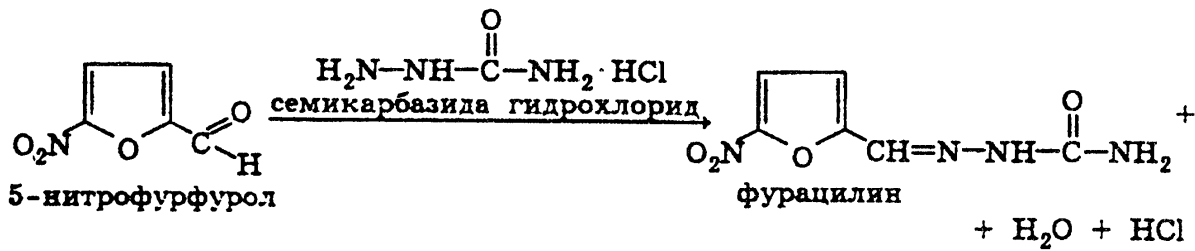
Гем містить атом двовалентного ферума, пов'язаного з порфірином, - це простетична група складного білку гемоглобіну (що переносить кисень).

Комплекс порфірину із ферумом входить до складу ряду ферментних систем: цитохроми, каталаза, пероксидаза. Комплекс порфірину з магнієм є основою молекули хлорофілу. Пірольні ядра, пов'язані з кобальтом, входять до складу вітаміну В12 (ціанкобаламіну), який потрібний для нормального кровотворення.

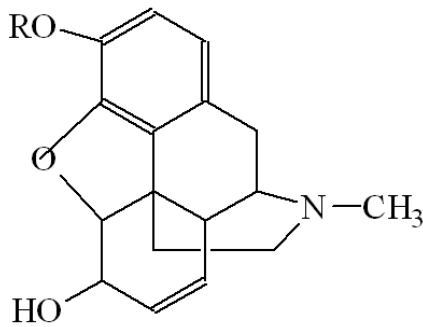
Фуран і його похідні нагадують сполуки пірольного ряду, вони легко вступають в реакції електрофільного заміщення - нітруються, сульфуються. Замісник при цьому вступає в α -положення. Фуран здатний до реакцій відновлення, окислення.



Нітропохідні фуранового ряду є лікарськими засобами - фурацилін, фуразомедон, які ефективні при гнійно-запальних процесах, що викликаються мікроорганізмами (дизентерії, черевному тифі).



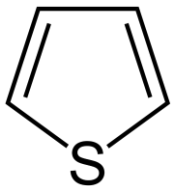
Фуран входить до складу наркотичних речовин - морфіну, героїну, кодеїну і ін.



R=H - морфин

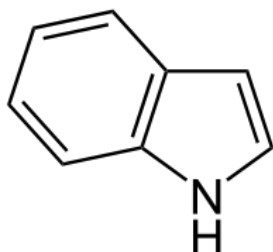
R= CH₃ - кодеин

Морфін має сильну знеболювальну дію. До його складу входить фенантренова структура. Відоме виникнення звикання до морфіну, що призводить до розвитку наркоманії.



Тіофен - з даних п'ятичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом найбільш близький до бензену за хімічними і фізичними властивостями (температура кипіння тіофену 84°C, бензену 80°C). Тіофен міститься в кам'яновугільній смолі. Тіофен і його похідні входять до складу іхтіолової мазі, що має протизапальний, антисептичний дії.

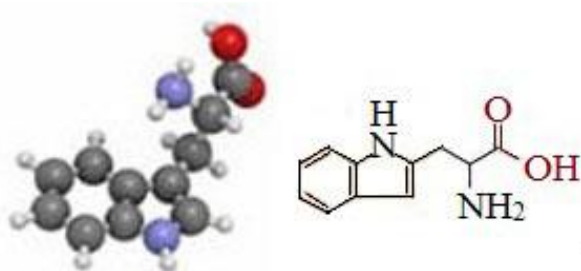
Відновлення тіофену у присутності паладієвого каталізатора призводить до утворення тетрагідротіофена.



Індол (бензпірол) є конденсованою гетероциклічною сполукою, до складу якого входять бензенове і пірольне ядра, що мають загальне зчленування.

Індол ароматичний. Подібно до нафталіну, його усупільнена π -система містить 10 електронів ($4n + 2$, при $n=2$). За властивостями індол нагадує пірол. Він практично не має основних властивостей, в деяких реакціях поводить себе як слабка NH- кислота, швидко темніє на повітрі через окислення. Активно вступає в реакції електрофільного заміщення, причому найбільш реакційноздатним виявляється β -положення пірольного ядра індолу.

Багато похідних індолу зустрічаються в природі і мають різноманітну біологічну активність.



Триптофан (α -аміно- β -індолілпропіонова кислота) амінокислота, що входить до складу білків. В процесі метаболізму триптофан здатний до гідроксилування, декарбоксілювання.

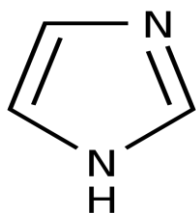
Серотонін є одним з медіаторів головного мозку. Порушення його нормального обміну в організмі веде до розвитку шизофренії.

Серотонін входить до складу деяких біологічно активних речовин, що різко порушують психічну діяльність. Так, псилобіцин, диетиламід лизергінової кислоти (ЛСД), що викликають зорові галюцинації, містять у своєму складі серотонін.

Мелатонін- основний гормон епіфізу, регулятор добових ритмів.

П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами

П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами стабільніші, і для них характерна менша активність в реакціях електрофільного заміщення в порівнянні з п'ятичленними гетероциклами з одним гетероатомом. Вони проявляють схильність до таутомерних перетворень і до утворення міжмолекулярних водневих зв'язків.

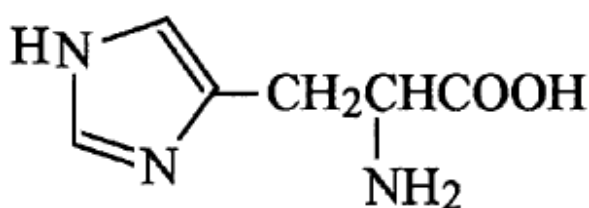


Імідазол - це п'ятичленний гетероцикл з двома атомами нітрогену, що знаходяться в першому і третьому положеннях кільця. Один з цих атомів аналогічний атому нітрогену в піролі і відповідальний за слабкокислотні властивості імідазолу, інший схожий на "піридиновий" атом нітрогена і обумовлює слабоосновні властивості імідазолу. Таким чином, імідазол є амфотерною сполукою, він утворює солі з сильними кислотами і з лужними металами.

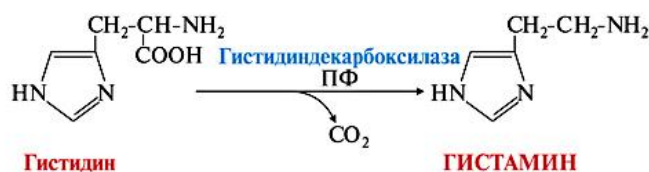
Таутомерія- це рівноважна динамічна ізомерія. Суть її полягає у взаємному перетворенні ізомерів з перенесенням якої-небудь рухливої групи і відповідним перерозподілом електронної щільності.

Перехід гідрогену здійснюється настільки швидко (приблизно 10 разів в секунду), що виділити індивідуальні 4 - або 5-монозаміщенні імідазоли не представляється можливим ("швидка" таутомерія). Багато похідних імідазолу зустрічаються в природі і мають велике біологічне значення. Найбільш важливі - амінокислота гістидин і продукт її декарбоксілювання гістамін.

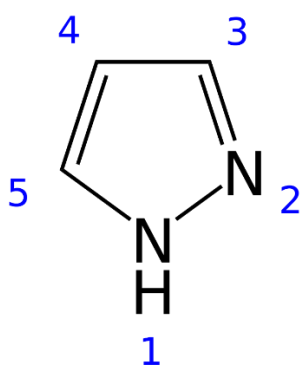
Гістидин (α -аміно- β -імідазолілпропіонова кислота) входить до складу багатьох білків, у тому числі до складу глобіну. У гемоглобіні за рахунок "піридинового" атома нітрогену імідазольного фрагмента цієї кислоти, білок глобін зв'язується з атомом феруму гема.



Гістидин



Піразол - ізомер імідазолу. Атоми нітрогену в циклі піразолу розташовані поруч. У хімічній поведінці цих двох ізомерів багато спільного.



Похідні піразолу в природі не виявлені, проте на його основі створені важливі лікарські засоби. Більшість з них - похідні піразолону -5.

Антипірін і амідопірін широко застосовуються в медицині як жарознижуючі, болезаспокійливі і заспокійливі засоби.

Анальгін - являється сульфопохідним амідопіріну. По активності і швидкості дії перевершує амідопірін і антипірін.

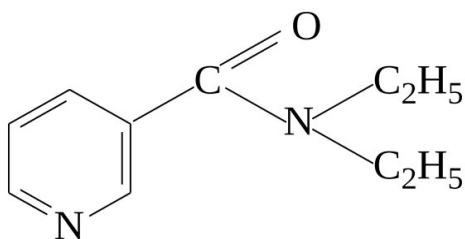
Шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом

До цієї групи входять ароматичні гетероциклічні сполуки, що містять шестичленне кільце з одним гетероатомом нітрогену: піридин, хінолін, ізохінолін, акридин.

Піридин C_5H_5N найбільш важливий з природних шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом. Має характерний неприємний запах, отруйний, вдихання його пари може привести до важкого ураження нервової системи. Піридин є ароматичною гетероциклічною сполукою, що має основні властивості. Наявність гетероатома призводить до нерівномірного розподілу електронної щільності. Так, в піридині атом нітрогену знаходиться в стані sp^2 -гібридизації (дві з трьох sp^2 -гібридних орбіталей утворюють σ -в'язки). Він поставляє в ароматичний секстет один р-електрон.

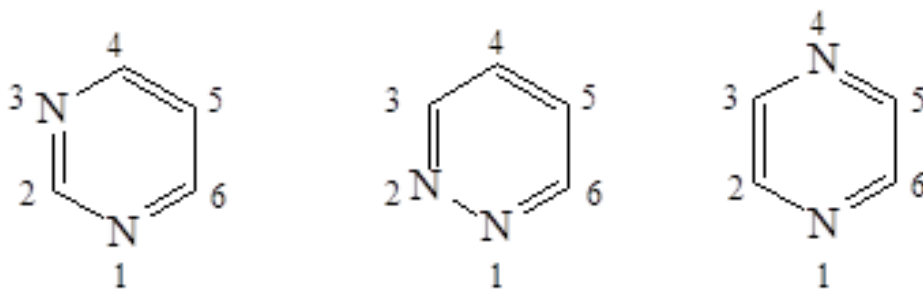
Нікотинава кислота і її амід, нікотинамід, здобули популярність як дві форми вітаміну PP, що застосовується в медицині для лікування пелагри (антипелагрічний вітамін).

Нікотинамід є складовою частиною ферментних систем дегідрогенази, відповідальної за окислювально-відновні процеси в організмі (НАД-нікотинамідаденіндинуклеотид), а диетиламід нікотинавої кислоти - кордіамін служить ефективним стимулятором центральної нервової системи. Вони можуть бути отримані з нікотинавої кислоти звичайними методами:



Шестичленні гетероцикли з двома атомами нітрогену

До цієї групи входять три ізомерні шестичленні гетероцикли - піридазин, піримідин, піразин.



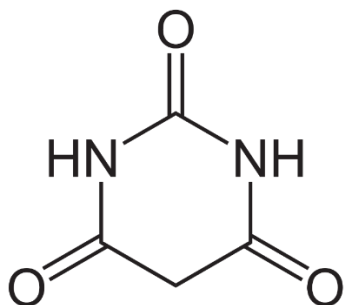
Введення другого атома нітрогену в шестичленне кільце ще більше знижує активність гетероциклічного ядра (в порівнянні з піридином) в реакціях електрофільного заміщення. Основність діазинів при цьому також зменшується. Введення електронодонорних -OH- і NH_2 - груп в молекулу помітно підвищує їх реакційну здатність.

Особливо важливі гідрокси- і амінопохідні піримідину - урацил, тимін і цитозин - компоненти нуклеїнових кислот.

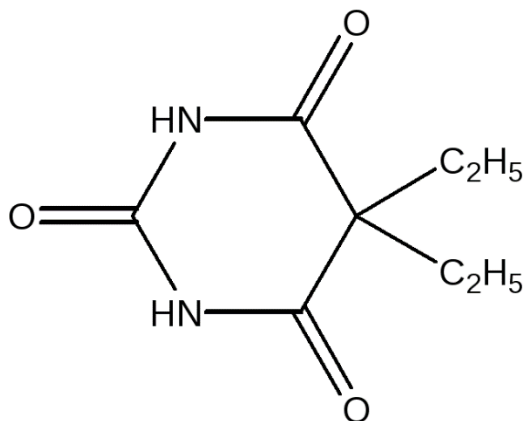
Для них характерна лактим-лактамна таутомерія, яка виникає за рахунок переходу Гідрогена між нітрогеном і киснем.

Барбітурова кислота і її похідні

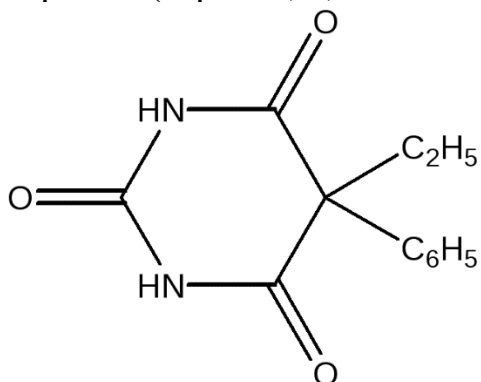
Містять піримідинове кільце і утворюють два види таутомерних форм:



Похідні барбітурової кислоти відносяться до снодійних речовин наркотичної дії.



Барбітал (веронал, 5,5-диетил-барбітурова кислота)



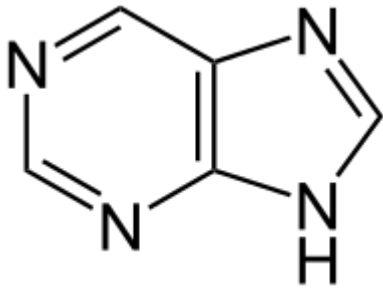
Фенобарбітал (люмінал, 5-етил-5-феніл-барбітурова кислота)

Безперервне застосування барбітуратів впродовж тривалого періоду призводить до розвитку звикання і може бути причиною лікарської залежності (психічною і фізичною). Відміна препарату за наявності лікарської залежності супроводжується важкими психічними і соматичними порушеннями (синдром абстиненції). Виникають занепокоєння, дратівливість, страх, блювота, порушення

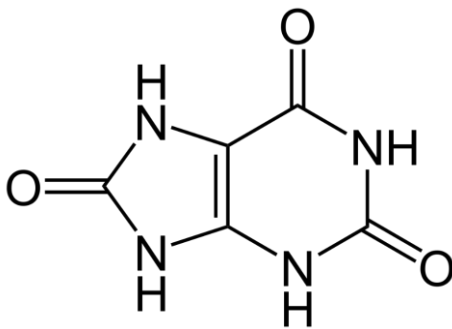
зору, судоми та ін. У важких випадках може настати смерть.

Пурин і його похідні

Пурин - біциклічна гетероциклічна сполука, утворена конденсованими ядрами піримідину і імідазолу.



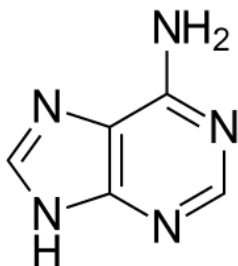
Пуринова система ароматна (відповідає правилу Хюккеля). Пурин стійкий до дії окисників, добре розчинний у воді, утворює солі як з сильними кислотами, так і з лужними металами.

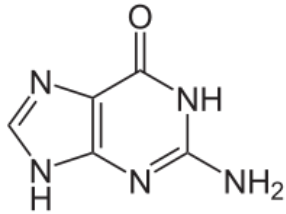


Сечова кислота кінцевий продукт метаболізму пуринових сполук в організмі. Сечова кислота двохосновна, погано розчинна у воді, але легко розчиняється в лугах. Солі сечової кислоти називають уратами. При деяких порушеннях в організмі вони відкладаються в суглобах, наприклад, при подагрі, а також у вигляді ниркових каменів, викликаючи сильні болі.

Амінопурини - компоненти нуклеїнових кислот

З амінопуринів найбільш важливі 6-амінопурин або аденін, 2-аміно-6-гідроксипурин або гуанін, що є обов'язковими компонентами нуклеїнових кислот.

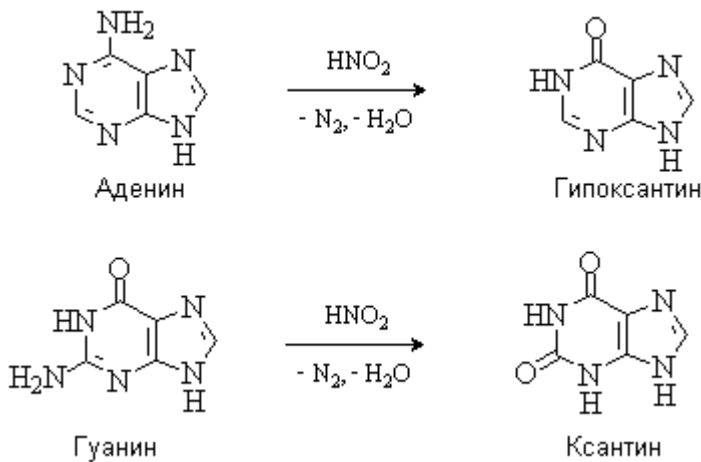




Для аденіна можлива прототропна таутомерія за рахунок міграції гідрогену між N7 і N9 в імідазольному кільці.

Для гуаніна, окрім прототропної таутомерії можлива лактим-лактамна таутомерія.

В процесі обміну речовин в організмі (*in vivo*) і поза організмом (*in vitro*), під дією HNO_2 відбувається дезамінування аденіна і гуаніна з утворенням відповідно гіпоксантину і ксантину, які є попередниками сечової кислоти при розпаді амінопуринів.



Нуклеозиди

Нуклеозидом називається N - β - глікозид, у якого аглікон (невуглеводна частина) є азотистою основою - похідним піримідину або пурину. Залежно від того, який моносахарид входить до складу нуклеозиду, їх підрозділяють на два види - рибозиди і дезоксирибозиди.

Нуклеозиди є проміжними сполуками в синтезі нуклеотидів, і в клітині в інших метаболічних процесах не беруть участь, але синтетичні нуклеозиди знайшли застосування як лікарські препарати. Вони мають меншу токсичність, ніж аглікон (похідне піримідину або пурину), що входить до їх складу, всмоктуються нуклеозиди краще в порівнянні з вільними азотистими основами.

Номенклатура

Нуклеозиди, що містять у своєму складі піримідин, мають в назві закінчення – **ин.**

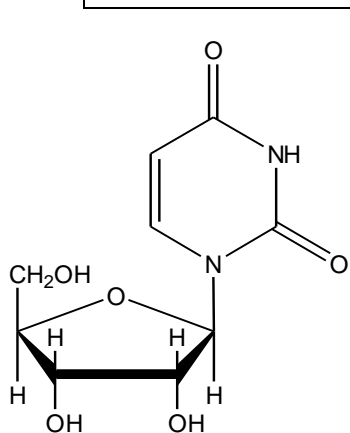
Нуклеозиди, що містять у своєму складі пуридин, мають в назві закінчення – **озин.** Зверніть увагу на номенклатуру нуклеозидів, що містять тимін.

Тимін- основа ДНК, і якщо нуклеозид містить дезоксирибозу, то в назві нуклеозида (тимідин) не вимагається підкреслювати хімічну природу вуглеводу. Якщо тимін пов'язаний з рибозою, що є нетиповою біологічною ситуацією, то в назві вказується назва вуглеводу (тимідинрибозид або рибозид тимідину)

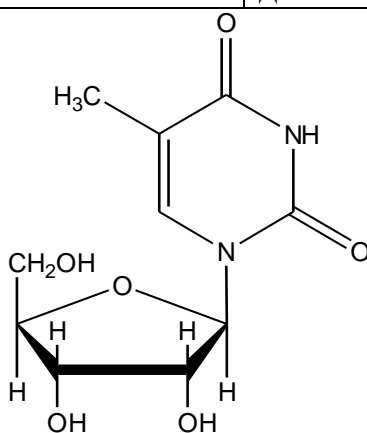
Найбільш поширені нуклеозиди

Тип зв'язку - N- β - глікозидний

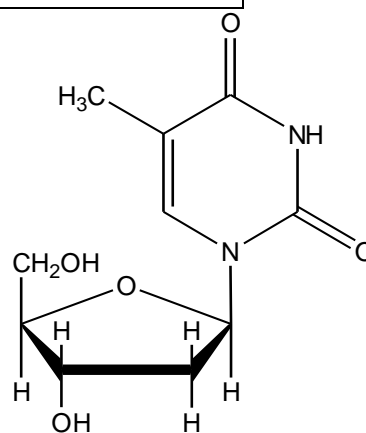
Нітрогенемісна основа	Нуклеозид вуглевод рибоза	Нуклеозид вуглевод дезоксирибоза
урацил	уридин	дезоксиуридин
цитозин	цитозин	дезоксицитозин
тимін	тимідинрибозид	тимідин
аденін	аденозин	дезоксиаденозин
гуанін	гуанозин	дезоксигуанозин
гіпоксантин	інозин	дезоксиінозин



Уридин

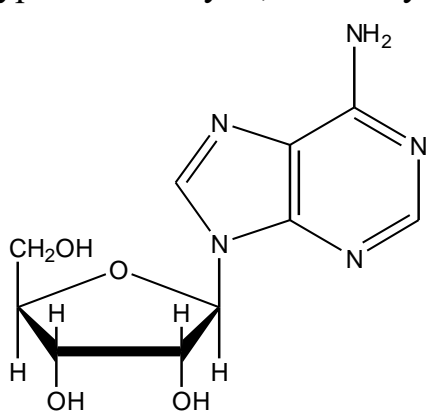


Тимідинрибозид

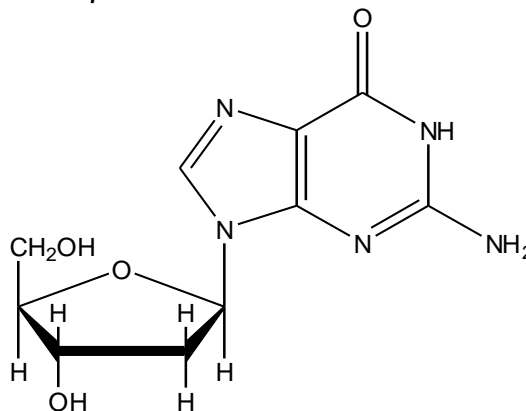


Тимідин

У природних нуклеозидах, що містять аденін, гуанін, гіпоксантин і інші пуринові сполуки, завжди утворюється N9- β - глікозидний зв'язок.



Аденозин



Дезоксигуанозин

На усіх наведених вище малюнках показано реальне просторове взаємне розташування вуглеводу і азотистої основи:

- поворот навкруги глікозидного зв'язку ускладнений;

- розташування циклу пентози ліворуч від зв'язку відповідає єдиному правильному зображенню β - глікозидного зв'язку;
- карбонільні і аміногрупи циклів повернені в протилежну сторону від пентози (так ці групи зможуть брати участь в створенні пар комплементу).

Нуклеотиди

Нуклеотиди- фосфорні естери нуклеозидів.

Їх хімічний склад: азотиста основа (А.О.) + пентоза + фосфорна кислота.

Фосфорні естери утворюються за участю гідроксильних груп пентоз. Місця положення фосфорноестерних груп прийнято означати, використовуючи позначення ('), наприклад: 5', 3' Попередня коротка інформація: нуклеотиди грають надзвичайно важливу роль в життєдіяльності клітини.

Класифікація нуклеотидів

Нуклеотиди, що складаються з однієї молекули А.О, пентози, фосфорної кислоти, називаються мононуклеотидами. Мононуклеотиди можуть містити одну молекулу фосфорної кислоти, дві або три молекули фосфорної кислоти, сполучених одна з одною.

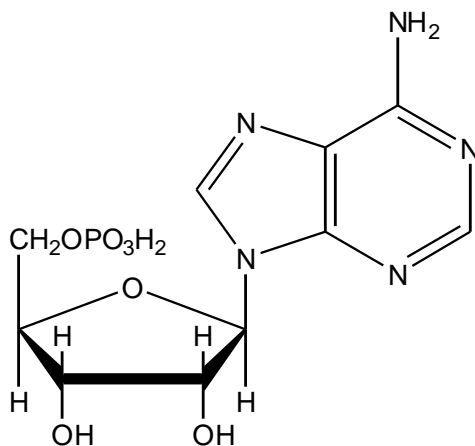
Комбінація з двох мононуклеотидів називається дінуклеотидом. У складі дінуклеотиду зазвичай є присутніми різні азотисті основи або одно інша циклічна сполука.

Особливу роль у біохімічних процесах грають циклічні мононуклеотиди.

Номенклатура мононуклеотидів.

До назви нуклеозида додають залежно від кількості фосфатних залишків, "монофосфат", "дифосфат", "трифосфат", з вказівкою їх місця положення в циклі пентози- цифрове позначення місця зі значком (').

Положення фосфатної групи в положенні (5') є найбільш поширеним і типовим, тому його можна не вказувати (АМФ, ГТФ, УТФ, дАМФ і так далі) Інші положення позначаються обов'язково (3'- АМФ, 2'- АМФ , 3'- δ АМФ)



5'-аденозинмонофосфат
(5'- АМФ або АМФ)

Назви найбільш поширених нуклеотидів

нуклеозид	нуклеозидмонофосфат	нуклеозиддифосфат	нуклеозидтрифосфат
аденозин	5'- Аденозинмонофосфат (5'- АМФ або АМФ) 5' -аденілова кислота	5'- Аденозиндифосфат (5'-АДФ або АДФ)	5'- Аденозинтрифосфат (5'-АТФ або АТФ)
аденозин	3'- аденозинмонофосфат (3'-АМФ) 3' -аденілова кислота	не зустрічається in vivo	не зустрічається in vivo
гуанозин	5'- гуанозинмонофосфат (5'- ГМФ або ГМФ)	5'- гуанозиндифосфат (5'- ГДФ або ГДФ)	5'- гуанозинтрифосфат (5'- ГТФ або ГТФ)
гуанозин	3'- гуанозинмонофосфат (3'- ГМФ) 3'-гуанилова кислота	не зустрічається in vivo	не зустрічається in vivo
дезокси аденозин	5'-дезоксиаденозин монофосфат (5'- δ АМФ або δ АМФ)	5'-дезоксиаденозин дифосфат (5'- δ АДФ або δ АДФ)	5'-дезоксиаденозин трифосфат (5'- δ АТФ або δ АТФ)
уридин	5'-уридинмонофосфат (5'- УМФ або УМФ)	5'-уридиндифосфат (5'- УДФ або УДФ)	5'-уридинтрифосфат (5'- УТФ або УТФ)
цитидин	5'- цитидинмонофосфат (5'- ЦМФ або ЦМФ)	5'- цитидиндифосфат (5'- ЦДФ або ЦДФ)	5'- цитидинтрифосфат (5'- ЦТФ або ЦТФ)

Нуклеотиди, утворені за участю рибози, можуть містити залишки фосфорної кислоти в трьох положеннях (5', 3', 2'), а за участю дезоксирибози - тільки в двох положеннях (5', 3'), в положенні 2' гідроксигрупа відсутня. Ця обставина дуже важлива для структури ДНК.

Відсутність гідроксигрупи в другому положенні має два важливі наслідки:

- зменшується поляризація глікозидного зв'язку в ДНК і вона стає стійкішою до гідролізу.

- 2-О-дезоксирибоза не може піддаватися ні епімеризації, ні перетворенню на кетозу.

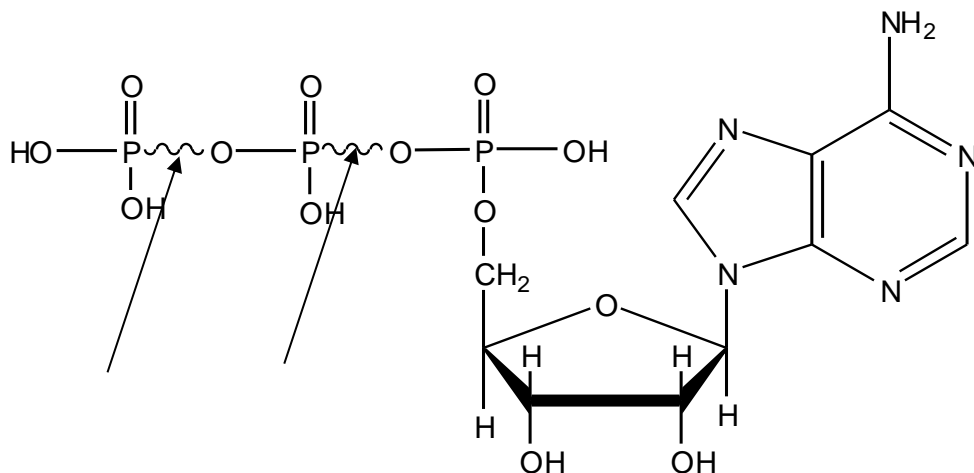
У клітині відбувається послідовне перетворення нуклеозидмонофосфата на дифосфат, а потім в трифосфат.

Для прикладу: АМФ \longrightarrow АДФ \longrightarrow АТФ

Біологічна роль нуклеотидів

Усі нуклеозиддифосфати і нуклеозидтрифосфати відносяться до високоенергетичних (макроергічних) сполук. Нуклеозидтрифосфати беруть участь в синтезі нуклеїнових кислот, забезпечують активацію біоорганічних сполук і

біохімічні процеси, які проходять з витратою енергії. Аденозинтрифосфат (АТФ) є найбільш поширеним в організмі людини макроергічною сполукою. Вміст АТФ в скелетних м'язах ссавців до 4г/ кг, загальний зміст близько 125 р. У людини швидкість обміну АТФ досягає 50 кг/ доба. При гідролізі АТФ утворюється аденозиндифосфат (АДФ).

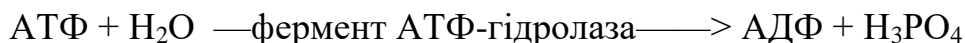


Макроергічні зв'язки

У складі АТФ є присутніми різні типи хімічних зв'язків :

- N -β- глікозидний
- естерна - дві ангідридові (у біологічному відношенні макроергічні).

В умовах *in vivo* гідроліз макроергічного зв'язку АТФ супроводжується виділенням енергії (близько 35 кілоджоуля/ моль), яка забезпечує інші енергозалежні біохімічні процеси.



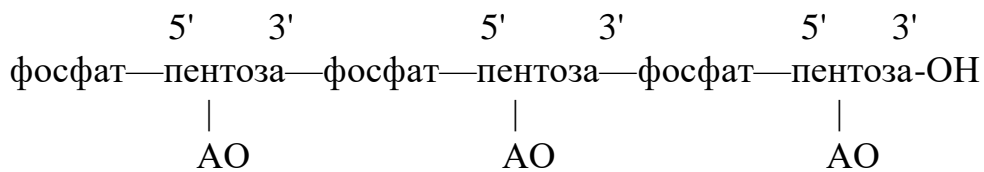
У водних розчинах АДФ і АТФ нестійкі. При 0° С АТФ стабільна у воді всього декілька годин, а при кип'ятінні впродовж 10 хв.

Під дією лугу два кінцеві фосфати (ангідридові зв'язки) гідролізуються легко, а останній (естерний зв'язок) - важко.

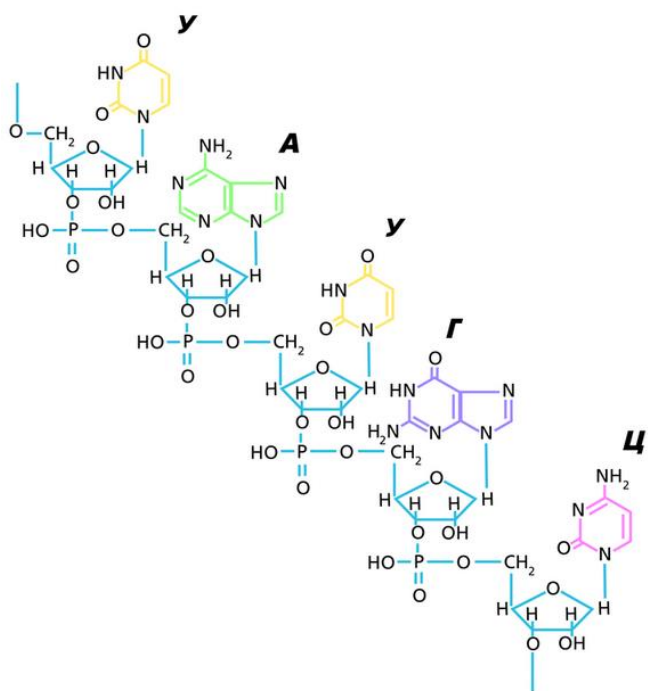
При кислотному гідролізі N - глікозидний зв'язок руйнується легко. Уперше АТФ виділена з м'язів в 1929 р. К. Ламаном. Хімічний синтез здійснив у 1948 г. А. Тодд.

Будова нуклеїнових кислот

Первинна структура РНК і ДНК - послідовна сполука нуклеотидів в полінуклеотидному ланцюзі. Скелет полінуклеотидного ланцюга складається з вуглеводних і фосфатних залишків, з вуглеводами за допомогою N - β - глікозидного зв'язку сполучені гетероциклічні азотистими основами. З біологічної точки зору найважливіше значення мають триплетні- блоки нуклеотидів з трьох азотистих основ, кожен з яких кодує яку-небудь амінокислоту або має певну сигнальну функцію. Структуру НК можна представити схематично:



У первинній структурі ДНК початок ланцюга визначають по пентозі, що містить фосфат в положенні 5'. Пентози в полінуклеотидному ланцюзі з'єднуються за допомогою фосфатних зв'язків 3' → 5'. На кінці ланцюга в положенні 3' - пентози ОН-група залишається вільною.



Структура ДНК вищого порядку- подвійна спіраль

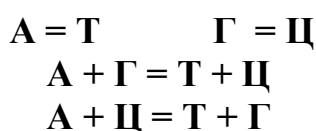


Науковий опис вторинної структури ДНК відноситься до найбільших відкриттів людства в ХХ повіці. Біохімік Д. Уотсон і фізик Ф. Крик в 1953 році запропонували модель структури ДНК і механізм процесу реплікації. У 1962 р. їм присуджена Нобелівська премія. У популярному виді історія описана в книзі Джеймса Уотсона "Подвійна спіраль", М.: Світ, 1973. Книга дуже цікаво описує історію спільної роботи, з гумором і легкою іронією автора до такої знаменної події, щасливими "винуватцями" якої були два молодих вчених.

З моменту відкриття структури ДНК людство отримало інструмент до розвитку нового напрямлення- біотехнології, синтезу білків шляхом рекомбінації генів (гормони в медичній промисловості отримують інсулін, еритропоетин і багато інших).

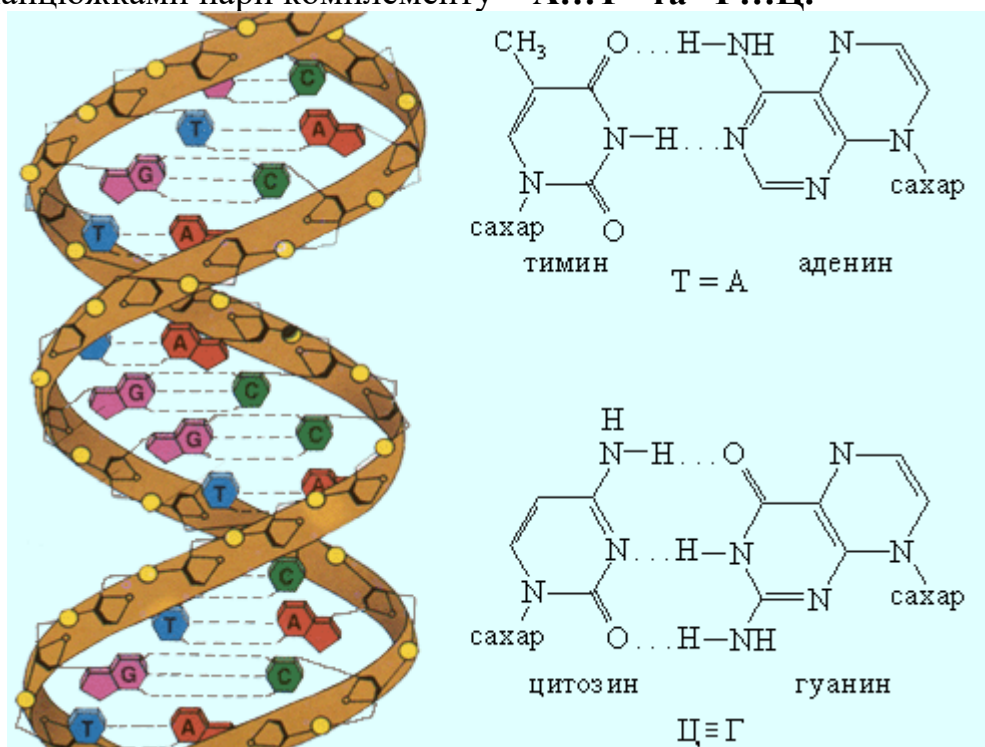
Відкриттю структури ДНК сприяли дослідження Е. Чаргафа відносно хімічного складу ДНК. Він виявив:

- кількість піримідинових основ дорівнює кількості пуринових
- кількість тиміну дорівнює кількості аденину, а кількість цитозина кількості гуаніну.



Ці відношення дістали назву правила Чаргафа.

Молекула ДНК є двома перекрученою спіраллю. Скелет кожній спіралі-ланцюжок із залишків дезоксирибози і фосфornoї кислоти, що чергуються. Спіралі орієнтовані таким чином, що утворюють два неоднакові спіральні жолобки, які йдуть паралельно головній осі. Ці жолобки заповнені білками гістонами. Азотисті основи розташовуються усередині спіралі, майже перпендикулярно основній осі і утворюють між ланцюжками пари комплементу **А...Т та Г...Ц.**



Сумарна довжина молекул ДНК в кожній клітині досягає 3 см. Діаметр клітини в середньому 10^{-5} м, діаметр ДНК всього $2 \cdot 10^{-9}$ м. Основні параметри подвійної спіралі:

* діаметр 1,8 - 2 нм, * на одному витку 10 нуклеотидів

* висота кроку витка $\sim 3,4$ нм * відстань між двома нуклеотидами 0,34 нм.

Основи розташовуються перпендикулярно осі ланцюга:

*напрями полінуклеотидних ланцюгів антипаралельні

*зв'язок між фуранозними циклами дезоксирибози за допомогою фосфornoї кислоти здійснюється з положення 3' до положення 5' в кожному з ланцюгів

*початок ланцюга - фосфорильована гідроксильна група пентози в положенні - 5', кінець ланцюга - вільна гідроксильна група пентози в положенні 3'

* У складі ДНК і РНК нуклеозидні фрагменти знаходяться в анти-конформації піримідиновий цикл пурину знаходиться праворуч від глікозидного зв'язку. Тільки таке положення дозволяє утворити пару комплементу (див. формули нуклеотидів)

* між азотистими основами виникають три види взаємодій :

1. "поперечне", беруть участь пари комплементу двох ланцюгів. Виникає "циклічне" перенесення електронів між двома азотистими основами (Т - А, У - Ц), утворюється додаткова π - електронна система, яка забезпечує додаткову взаємодію і захищає азотисті основи від небажаних хімічних дій. Між аденіном і тиміном встановлюється два водневі зв'язки, а між гуаніном і цитозином - три водневі зв'язки;

2. «вертикальне» (stacking), за рахунок укладення в "стопки", беруть участь азотисті основи одного ланцюга. "Стекинг - взаємодія" має навіть більше значення в стабілізації структури, чим взаємодія в парах комплементу;

3. Взаємодія з водою грає істотну роль в підтримці просторової будови подвійної спіралі, яка приймає максимально компактну структуру для зменшення поверхні контакту з водою і направляє гідрофобні гетероциклічні основа усередину спіралі.

Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації

Питання для самоконтроля:

1. Класифікація гетероциклічних сполук за гетероатомом, кількістю гетероатомів та кількістю циклів.
2. Кислотні та основні властивості гетероциклічних сполук. Амфотерність гетероциклічних сполук.
3. Таутомерія – прототропна, лактим-лактамна та кето-енольна.
4. Імідазол та індол – структурні компоненти амінокислот.
5. Лікарські препарати на основі гетероциклічних сполук.

Список використаних джерел:

Основна:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ ІV 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.

Лекція № 5

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

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.

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 закономірностей ферментативного каталізу та використання дослідження активності ферментів у діагностиці різних патологічних станів; вивчення загальних шляхів катаболізму основних класів органічних сполук та утворення енергії в організмі.

Основні поняття:

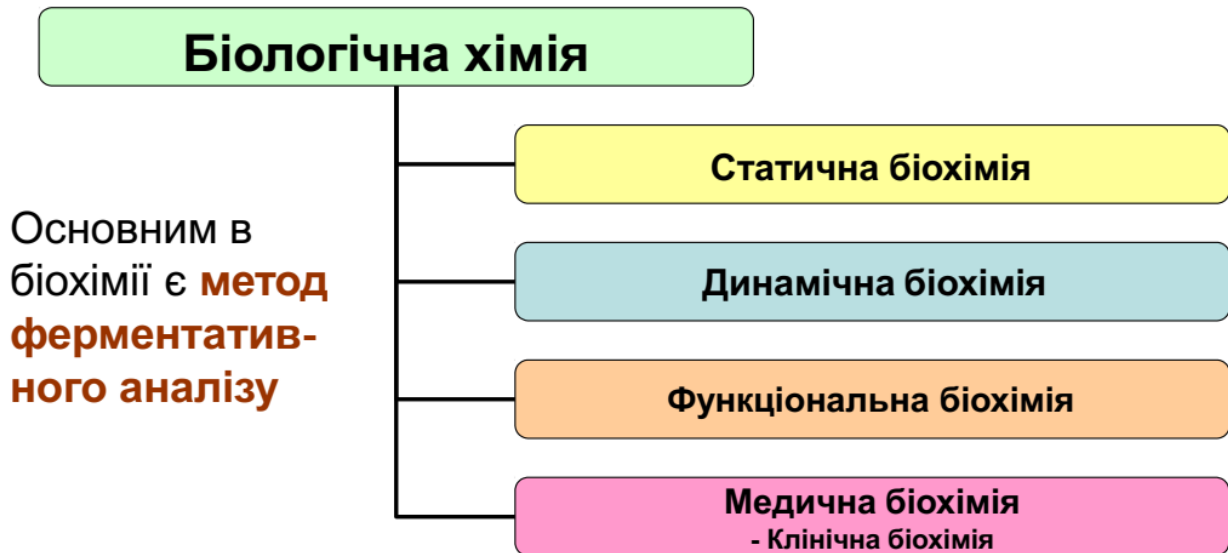
1. Що таке ферменти?
2. Шифр ферментів.
3. Активні та алостеричні центри ферментів.
4. Кінетика, енергетика ферментативної реакції.
5. Активатори, інгібітори ферментів.
6. Ізоферменти, поліферментні системи.
7. Ензимопатологія, ензимодіагностика, ензимотерапія.
8. Анаболізм, катаболізм, метаболізм.
9. Енергетичний баланс.
10. Анаплеротичні реакції.
11. Амфіболічні реакції.
12. Цитохром P₄₅₀.

13. Вільні радикали.
14. Антиоксидантні системи.

План і організаційна структура лекції:

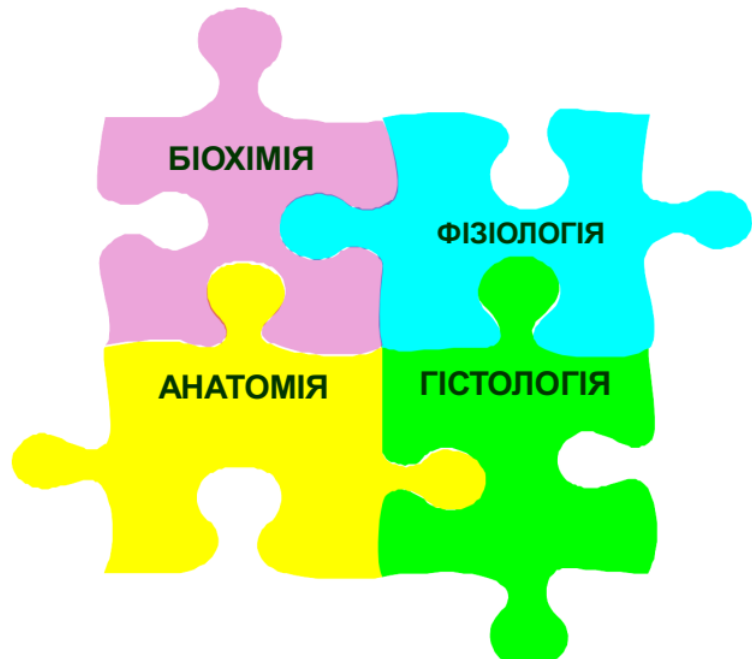
1. Структура ферментів.
2. Номенклатура, класифікація, властивості ферментів
3. Механізм дії ферментів, центри ферментів,
4. Кінетика, енергетика ферментативної реакції
5. Активатори, інгібітори ферментів
6. Ізоферменти, поліферментні системи
7. Регуляція ферментативної активності
8. Основи медичної ензимології.
9. Загальні шляхи катаболізму.
10. Цикл Кребса. Послідовність реакцій.
11. Енергетичний баланс циклу Кребса.
12. Анаплеротичні реакції .
13. Амфіболічні реакції.
14. Мікросомальне окиснення.
15. Вільнорадикальне окиснення.
16. Антиоксидантні системи

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.*

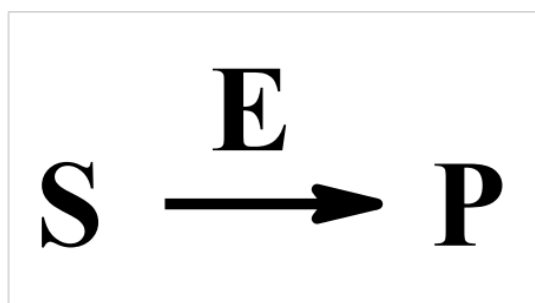
Ензимологія (ферментологія) – наука про ферменти

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

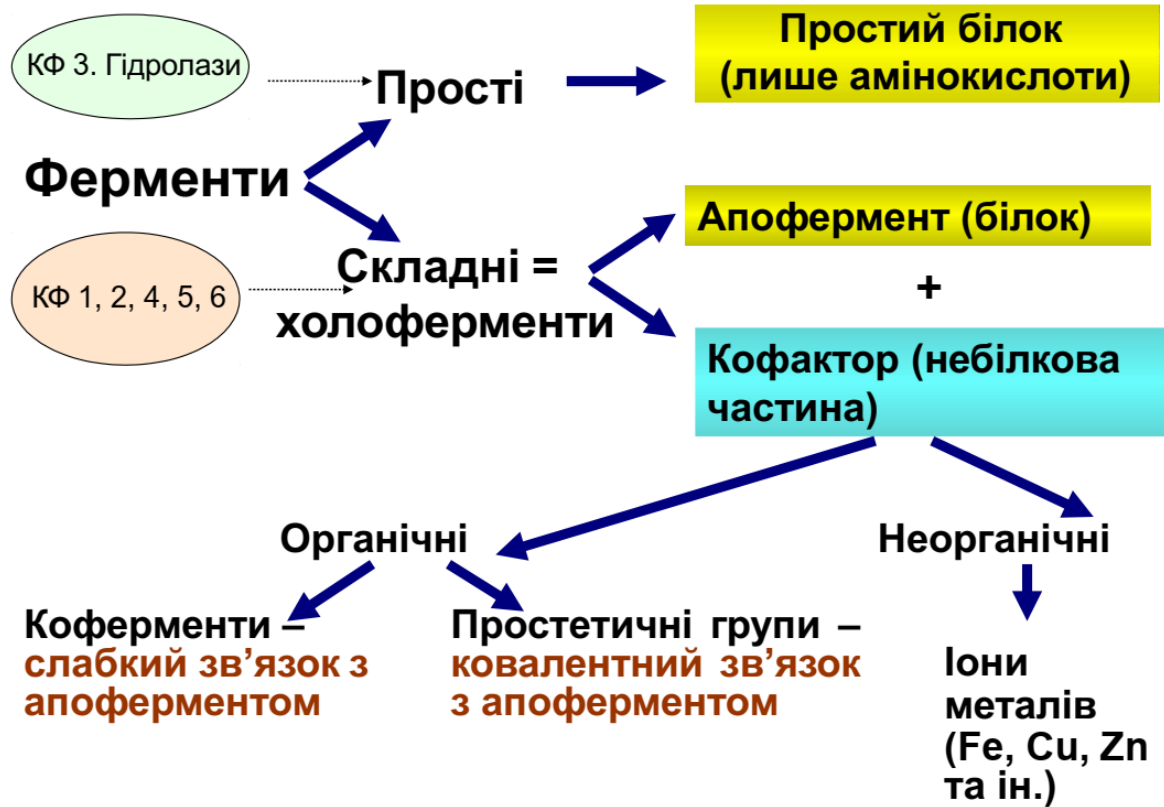




Докази хімічної природи ферментів

Ферменти - це білки!!!!





Коферменти

Вітаміни (біотин, ліпоєва кислота)

Фосфорні ефіри вітамінів (ТПФ, ПАЛФ)

Нуклеотиди (ФМН, ФАД, НАД⁺, НАДФ⁺)

Металовмісні комплекси (ферумпорфіринові комплекси)

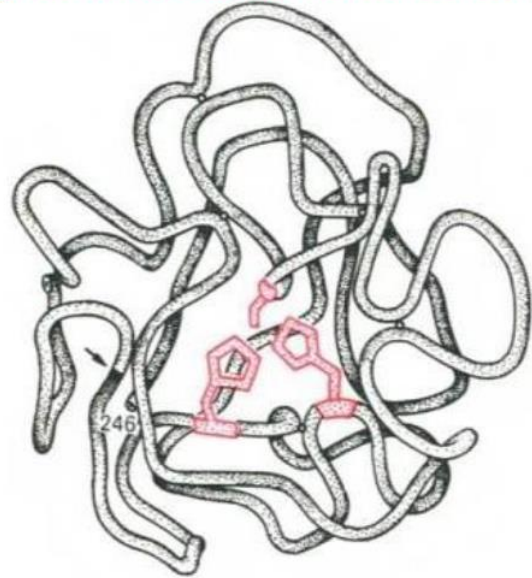
Активний центр – ділянка молекули ферменту, у якій відбувається зв'язування і перетворення субстрату

☹️ 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

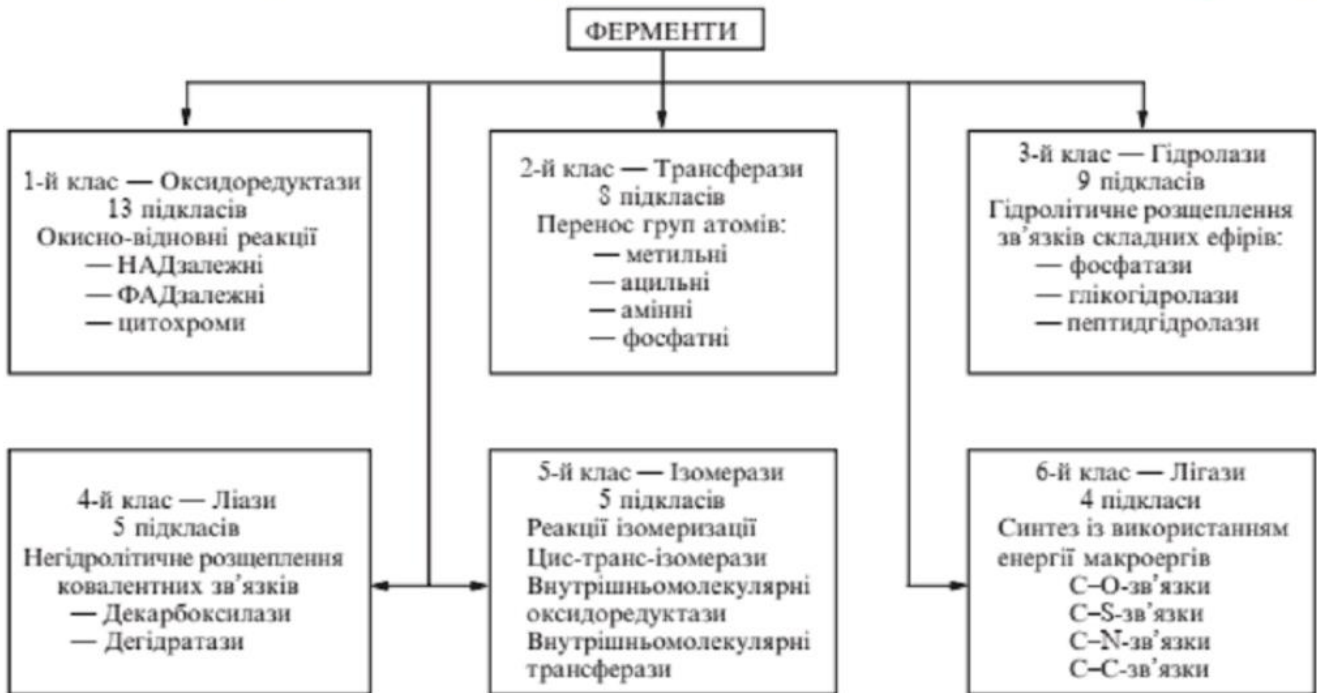
📞 історично усталена (тривіальна) назва
пепсин, тромбін, трипсин, ренін

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

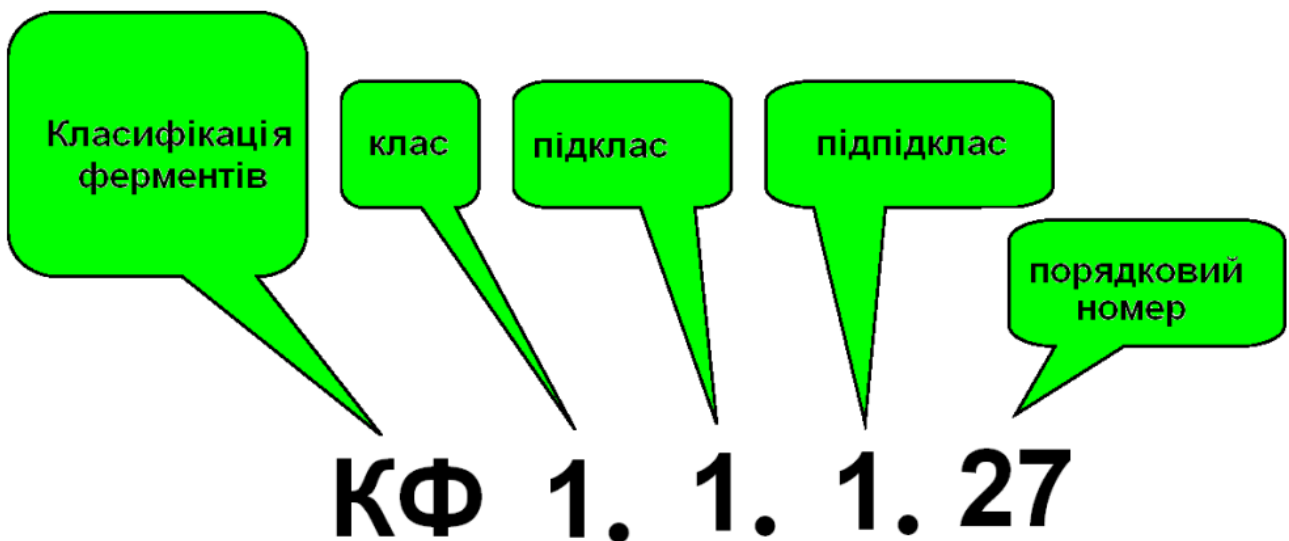
Систематична назва =
Субстрат 1: Субстрат 2 - тип
хім.реакції за КФ + «-аза»

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, рН 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 :

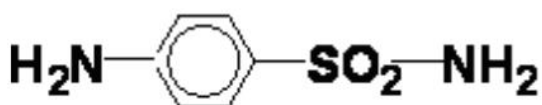
☎ Конкурентне

☎ Неконкурентне

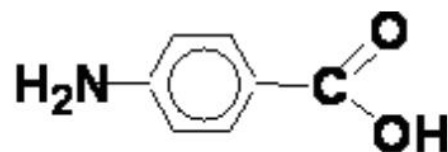
Конкурентні інгібітори в медицині:



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



Стрептоцид

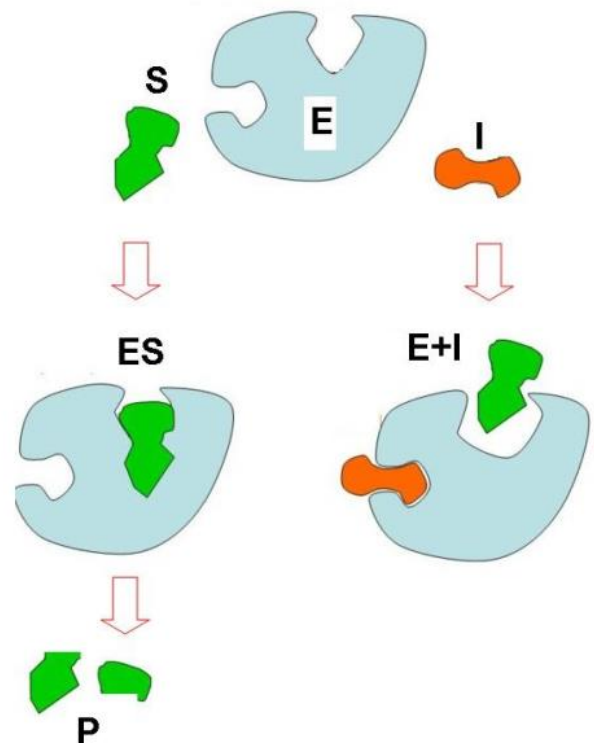


ПАБК

Неконкурентні інгібітори:

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

Часто є клітинними отрутами !!!

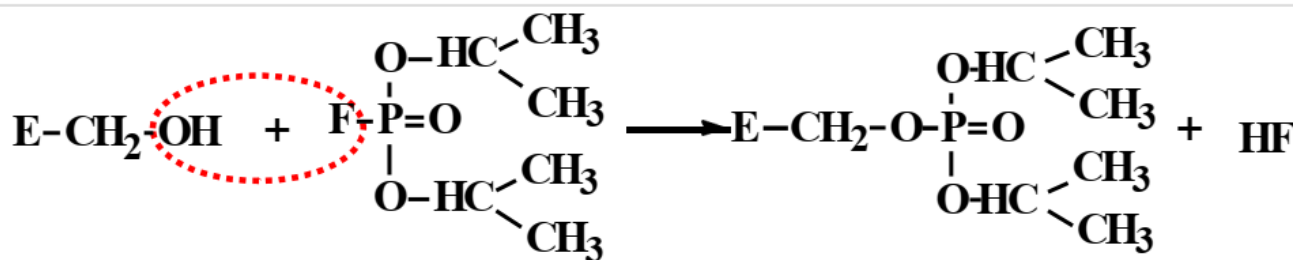


Неконкурентні інгібітори:

☎ 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

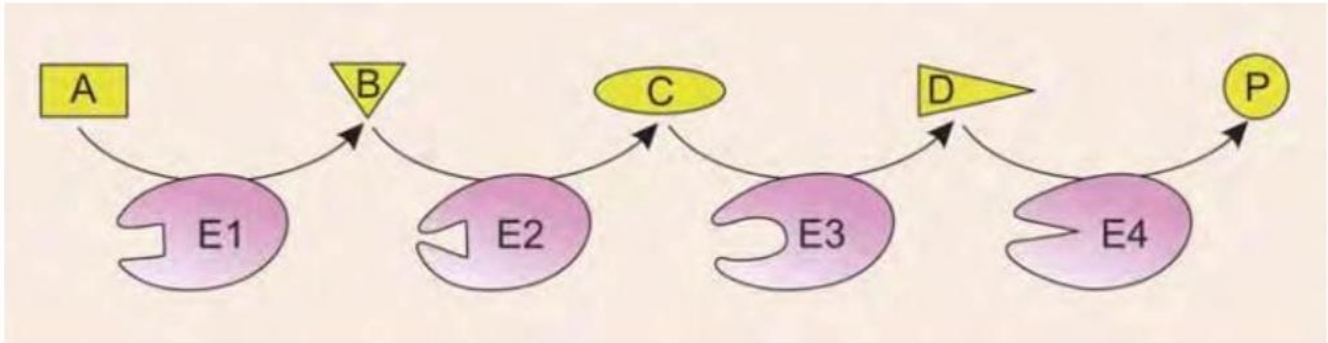
- будовою
- фіз.-хім. властивостями
- локалізацією в тканинах

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

Піруват + $\text{НАДН}_2 \leftrightarrow$ 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

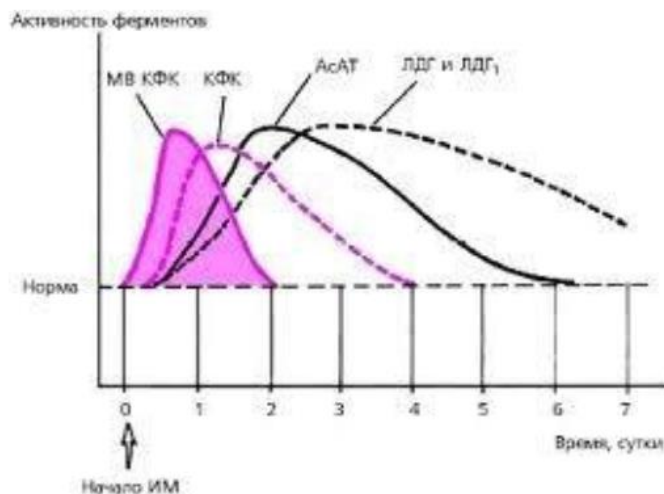


рубці



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}**

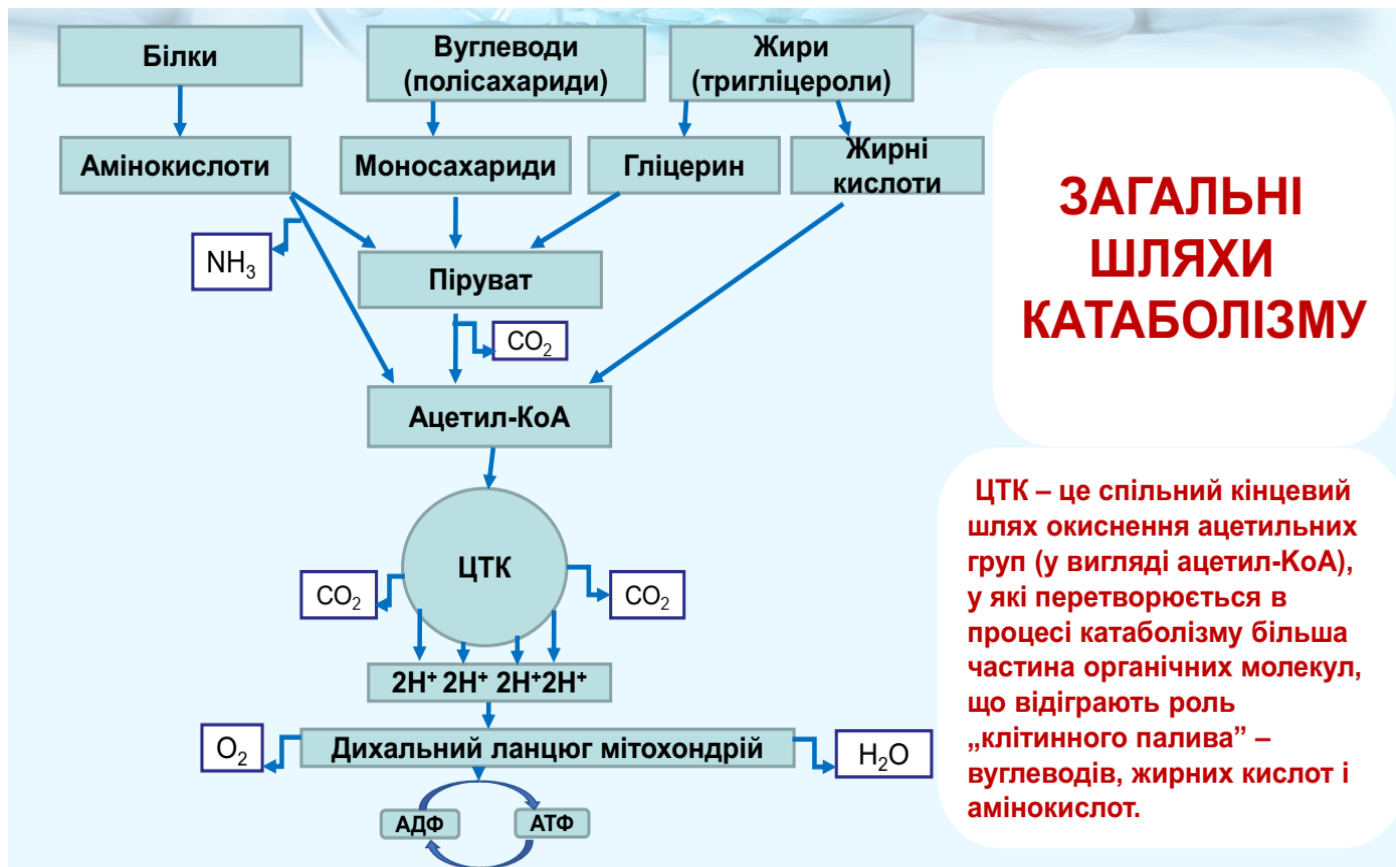
Гепатит

Підшлункова залоза



- Альфа-амілаза

Панкреатит



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).

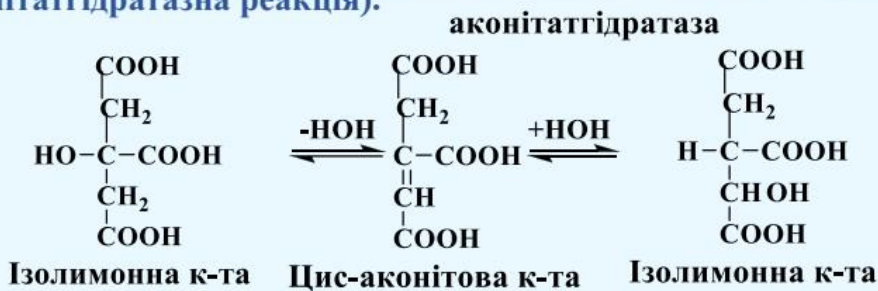
ЦИКЛ КРЕБСА

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.



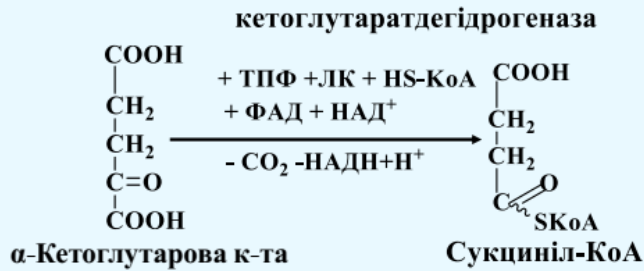
2-га реакція — перетворення цитрату на ізоцитрат через цис-аконітат (аконітатгідратазна реакція).



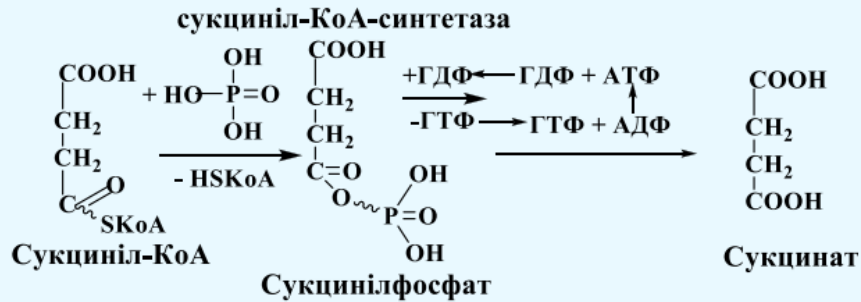
3-тя реакція — перетворення ізоцитрату на α-кетоглутарат через оксалосукцинат (ізоцитратдегідрогеназна реакція)



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



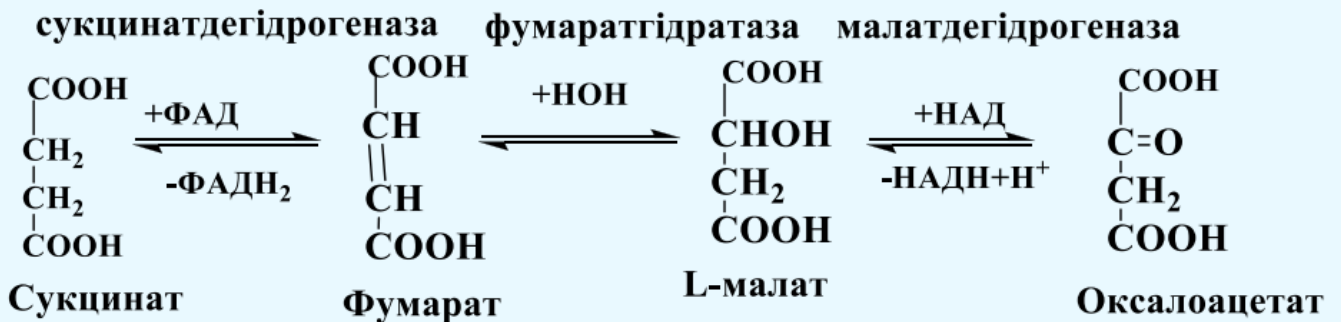
5-та реакція — перетворення сукциніл-КоА на сукцинат через сукцинілфосфат (сукцинілКоА-синтезна реакція).



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

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

8-та 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
$\text{Фосфоенолпіруват} + \text{CO}_2 + \text{ГДФ} \xrightleftharpoons{\text{фосфоенолпіруват-карбоксикиназа}} \text{Оксалоацетат} + \text{ГТФ}$	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.**

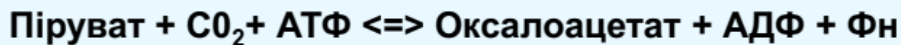
Утворення субстратів ЦТК в анаплеротичних реакціях:

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:

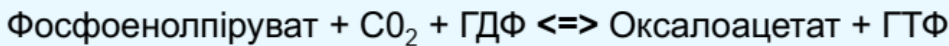


Коферментом піруваткарбоксилази є біотин (вітамін Н), який у ході реакції оборотно акцептує CO_2 , утворюючи N-карбоксибіотин.

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

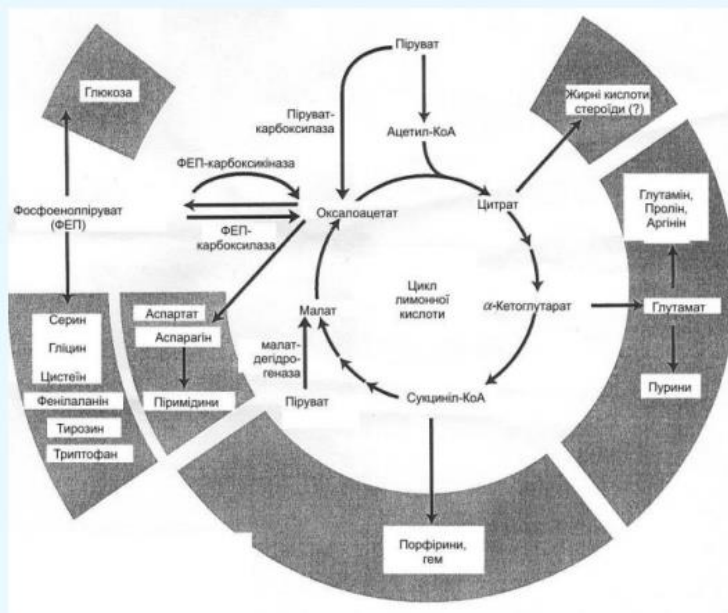
3. Утворення оксалоацетату з фосфоенолпірувату:



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.

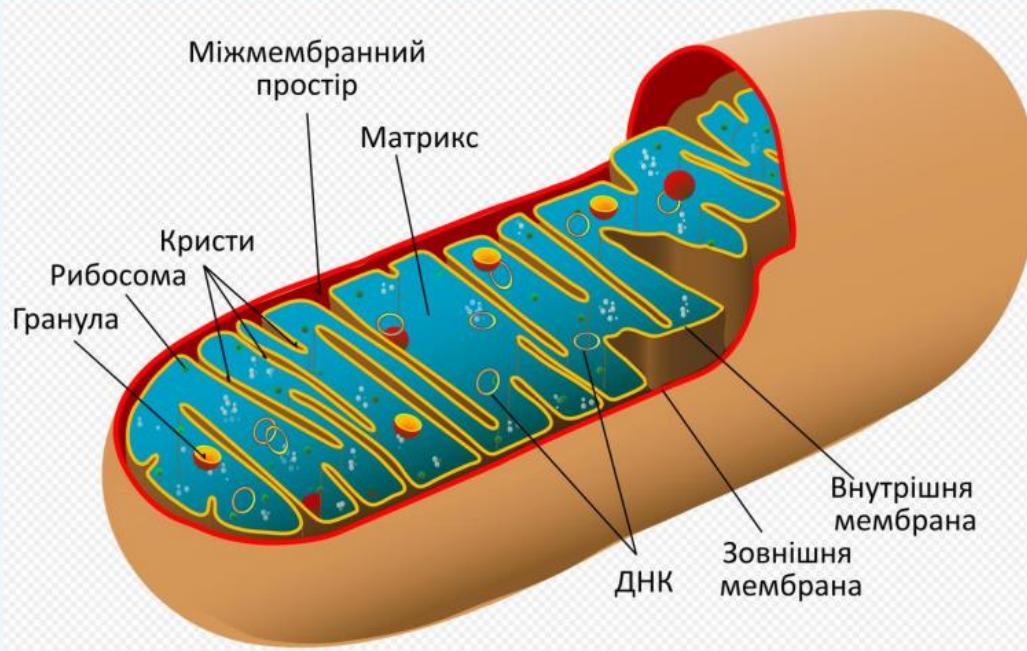
Прикладом суттєвої ролі оксалоацетату служить активація синтезу кетонів тіл і **кетонацидоз** плазми крові при недостатній кількості оксалоацетату в **печінці**. Такий стан спостерігається при цукровому діабеті 1-го типу (брак інсуліну), при голодуванні, алкогольному отруєнні або тривалому фізичному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

Регуляція циклу трикарбонових кислот

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

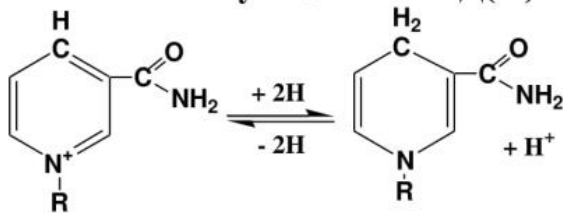
Ферменти	Інгібітори	Активатори
Цитратсинтаза	АТФ, цитрат, НАДН, ацил-S-КоА	
Ізоцитрат-дегідрогеназа	АТФ, НАДН	АМФ, АДФ
α-Кетоглутарат-дегідрогеназа	Сукциніл-S-КоА, НАДН	цАМФ

Структура мітохондрій

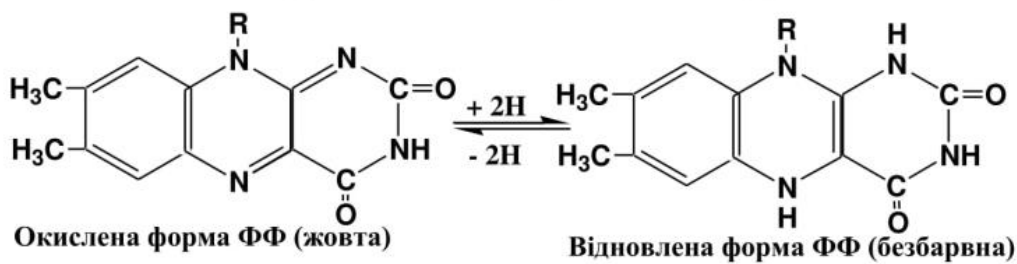


Молекулярні основи біоенергетики

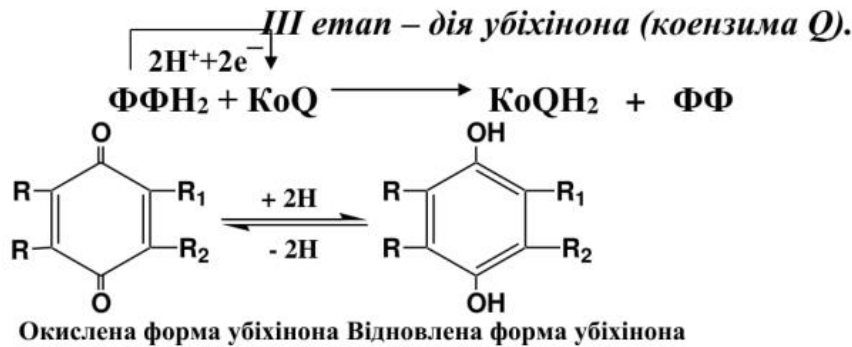
Перший етап тканинного дихання



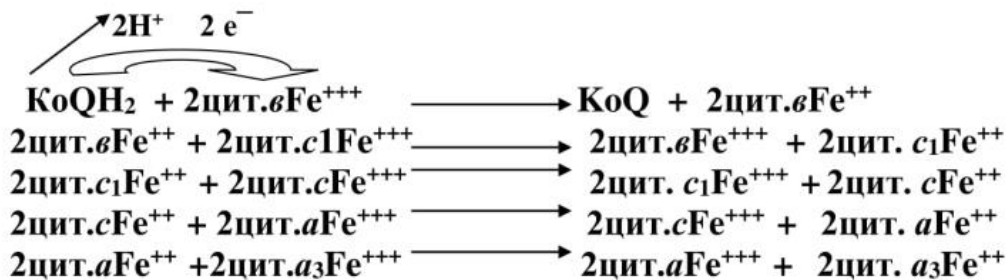
Другий етап – дія флавінових ферментів



Молекулярні основи біоенергетики



IV етап – дія системи цитохромів.



Молекулярні основи біоенергетики

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



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



Система тканинного дихання (схема ферментних комплексів):

I - НАДН- КоQH₂-редуктаза (інгібітори *ротенон, барбітурати, прогестерон*)

II - сукцинат-КоQH₂-редуктаза (інгібітором є *карбоксин*)

III - КоQH₂-цитохром с-редуктаза (інгібітор *антиміцин А*)

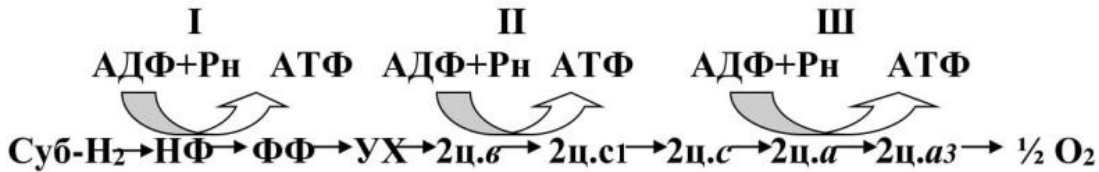
IV – цитохром а-цитохромоксидаза (інгібітори *оксид карбону, ціаніди, сірководень*)

V - протонна АТФ-аза

Окисне фосфорилювання

Окисне фосфорилювання - синтез АТФ із АДФ і P_H при переміщенні протонів і електронів по ланцюгу дихальних ферментів до кисню.

Виділено 3 пункти супраження окислення і фосфорилювання :



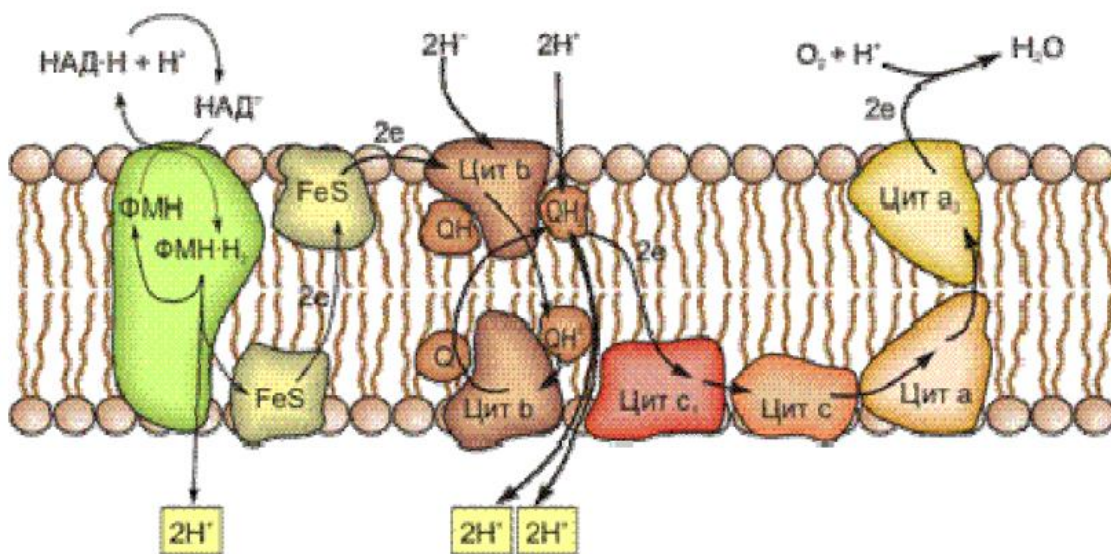
Коефіцієнт окисного фосфорилювання

Коефіцієнт P/O – відношення кількості неорганічного фосфату (в молях) до кількості поглинутого мітохондрієм кисню.

Коефіцієнт P/O - кількість молекул АТФ, що синтезувалися в результаті транспорту 2 електронів на 1 атом кисню.

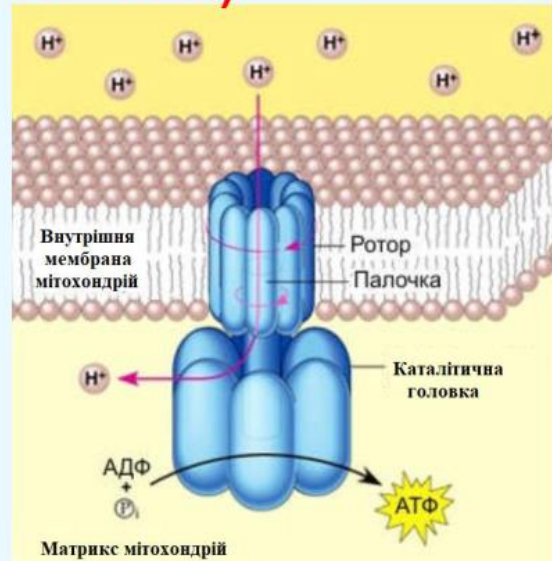
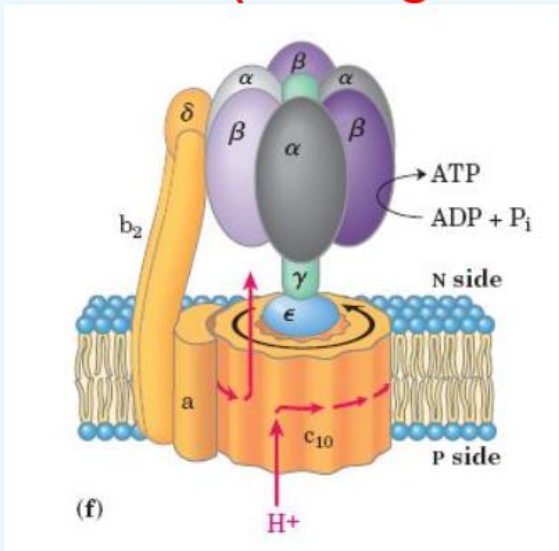
Схема

електрон-транспортного ланцюга

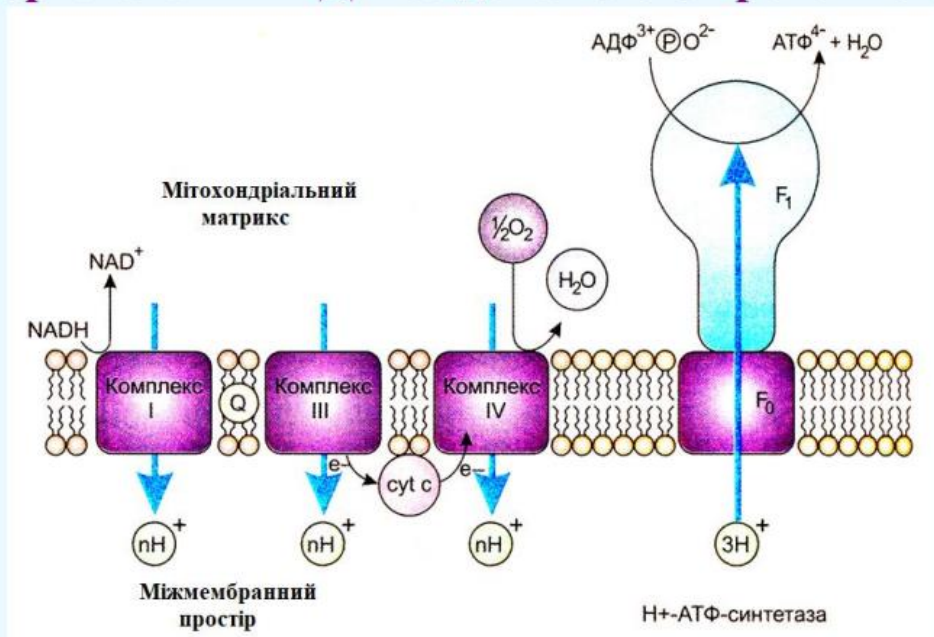


АТФ-синтаза

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, ПІСРИЦИДИН А; (НАДН – КоQ –ОКСИДОРЕДУКТАЗА);
- АНТИМІЦИН А, ДИМЕРКАПТОЛ (ЦИТОХРОМ b И c₁);
- ЦІАНІДИ, АЗИДИ, ОКСИД КАРБОНУ (II), СІРКОВОДЕНЬ – ЦИТОХРОМОКСИДАЗА;

ІНГІТОРИ ОКИСНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ

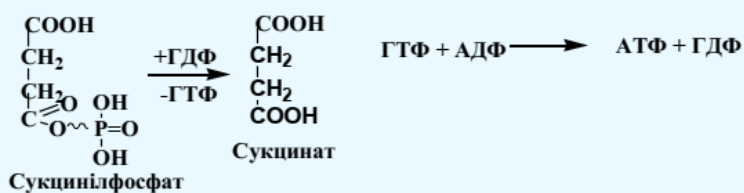
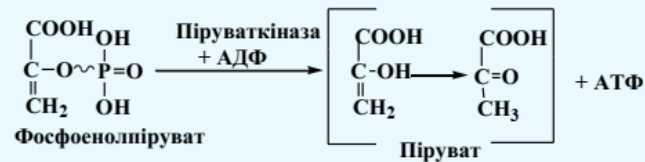
- ОЛІГОМІЦИН;

РОЗ'ЄДНУВАЧІ ОКИСНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ

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

- 2,4-ДИНІТРОФЕНОЛ, САЛЦИЛАТИ, ДИКУМАРИН, ФЕНІЛІН, ТРИЙОДТИРОНІН, ТИРОКСИН, КАРБОНІЛЦІАНІД-М-ХЛОРОФЕНІЛГІДРАЗОН, ГРАМІЦИДИН, ГЕРБІЦИДИ, 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

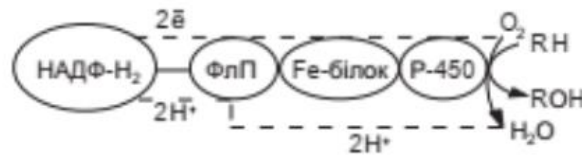
- протікає в мітосомах;
- кисень використовується для пластичних цілей;
- енергія виділяється у вигляді тепла;

Ферменти:

1. Монооксигенази (гідроксилази) - включення атома O_2
 $SH + O_2 + НАДФН_2 \rightarrow SOH + H_2O + НАДФ$
2. Діоксигенази – приєднання молекул кисню
 $S + O_2 \rightarrow SO_2$
3. Цитохроми b5 і P-450;

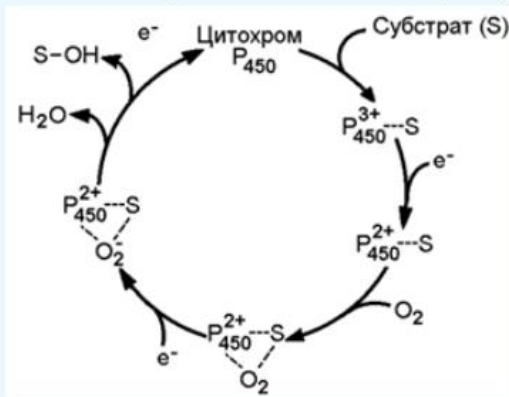
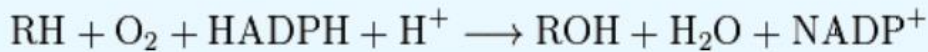
Функції :

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 P-450

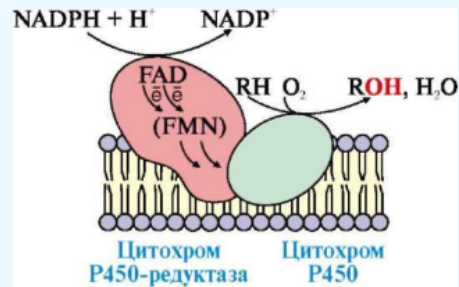
Цитохроми P450 — надродина монооксигеназ (офіційне скорочення CYP), велика і різноманітна група ферментів, які каталізують реакції окислення органічних речовин. Найбільш поширеною реакцією, що каталізується цитохромом P450 є реакцією мітосомального окислення — включення одного атома кисню в склад аліфатичного органічного субстрату (RH), інший же атом кисню відновлюється до води:



Цитохром Р-450

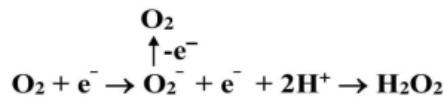
Цитохром Р-450 - (СУР) належать до білків, що містять кофактором гем і, отже, є гемопротейнами. Загалом, ці ферменти є кінцевими ділянками в ланцюгах переносу електронів, що широкому сенсі класифікуються як Р450-вмісні системи. Термін Р450 походить від спектрофотометричного піку при довжині хвилі максимуму 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 СУР.



Утворення вільних радикалів

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



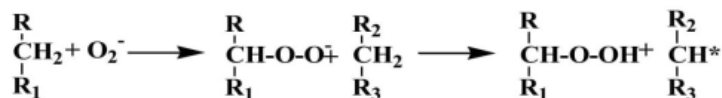
Супероксид-аніон взаємодіє з H_2O_2 , утворюючи вільний гідроксильний радикал (реакція Габера-Вейса):



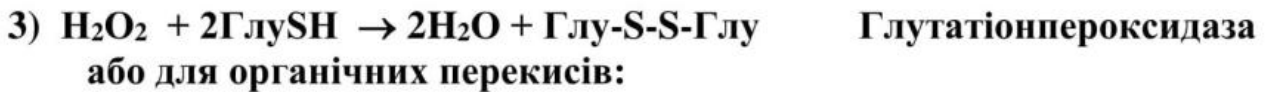
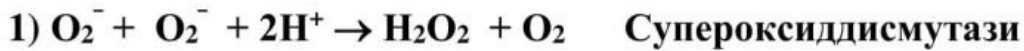
O_2^- взаємодіє з OH^\bullet , утворюючи гідроксил і синглетний $^1\text{O}_2$, у якого два електрони на зовнішній орбіті мають різноспрямований спіні.



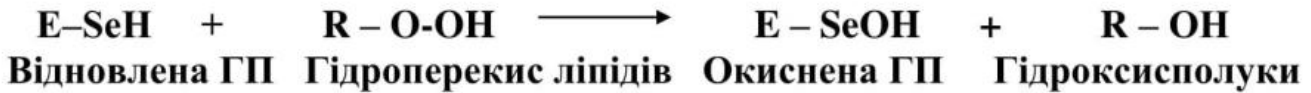
Утворення O_2^- зростає при фагоцитозі. Вільні радикали виникають при розщепленні АТФ, виникненні і проведенні збудження по нерву, роботі Na/K-насосу, окисненні поліненасичених жирних кислот



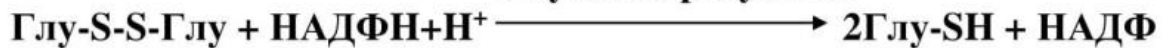
Антиоксидантні системи



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



Глутатіонредуктаза



Біоантиоксиданти

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

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

Механізми антирадикального і антиперекисного захисту біологічних систем організму від активної кисню:



Загальне матеріальне та навчально-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: зворотне (конкурентне, неконкурентне) та незворотне 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.

Основні закономірності обміну речовин. Молекулярні основи біоенергетики.

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 № 6

Тема: Метаболізм вуглеводів: гліколіз, глікогеноліз, окислювальне декарбоксілювання пірувату, взаємоперетворення моносахаридів, метаболізм фруктози, галактози. Біосинтез глікогену, Пентозофосфатний шлях, глюконеогенез. Ензимопатії вуглеводного обміну (глікогенози). Цукровий діабет.

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.

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 загальних закономірностей обміну вуглеводів як основного джерела енергії в організмі людини; вивчення основних механізмів порушення вуглеводного обміну, які є причиною цілого ряду захворювань: таких як цукровий діабет, галактоземія, ревматизм та інших.

Основні поняття:

1. Гліколіз, глікогеноліз.
2. Човникові механізми.
3. Мультиферментний комплекс.
4. ПФШ.
5. Цикл Корі.
6. Галактоземія.
7. Цукровий діабет.
8. Глікогенози.

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.
6. Пентозофосфатний шлях. Послідовність реакцій та характеристика ферментів.
7. Біологічна роль ПФШ.
8. Біосинтез глікогену.
9. Глюконеогенез.
10. Глюкозо-лактатний та глюкозо-аланіновий цикли.
11. Порушення вуглеводного обміну.
12. Спадкові ензимопатії вуглеводного обміну.
13. Цукровий діабет.

Зміст лекційного матеріалу



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



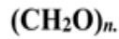
Вперше термін "вуглеводи" запропонував професор Дерптського (нині Тартуського) університету К.Г. Шмідт в 1844 р.

У 1927 р. Міжнародна комісія по реформі хімічної номенклатури

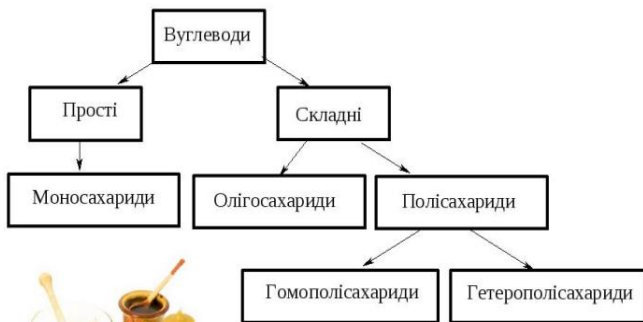
запропонувала термін "вуглеводи" замінити терміном "гліциди", однак стара назва

"вуглеводи" вкоренилася і є загальноприйнятною.

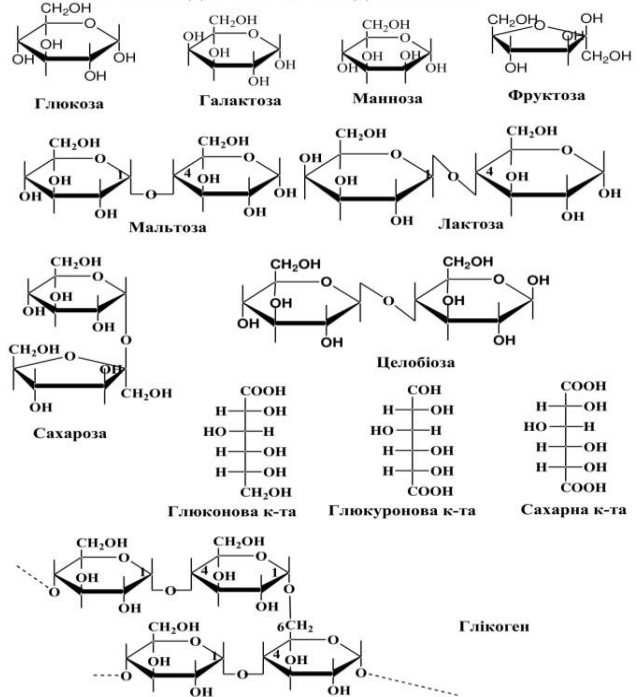
Вуглеводи – полігідроксіальдегіди чи кетони з емпіричною формулою



Класифікація вуглеводів

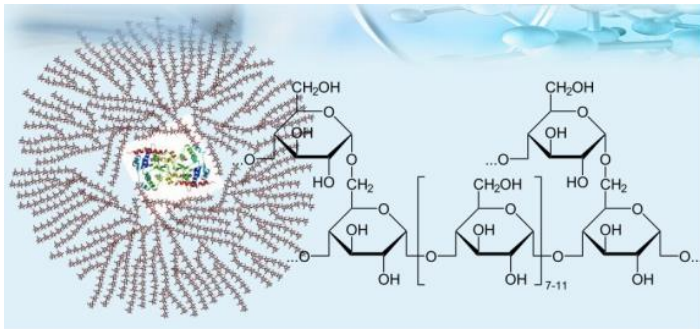


ВУГЛЕВОДИ. ОКРЕМІ ПРЕДСТАВНИКИ

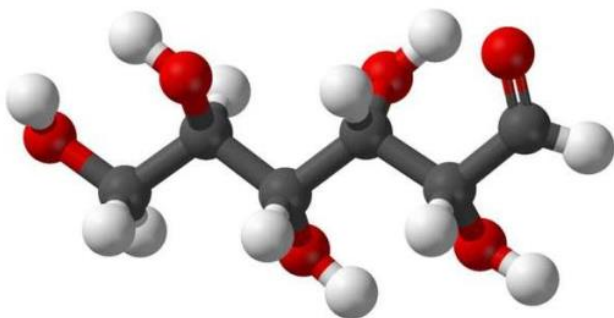


Обмін вуглеводів складається з процесів:

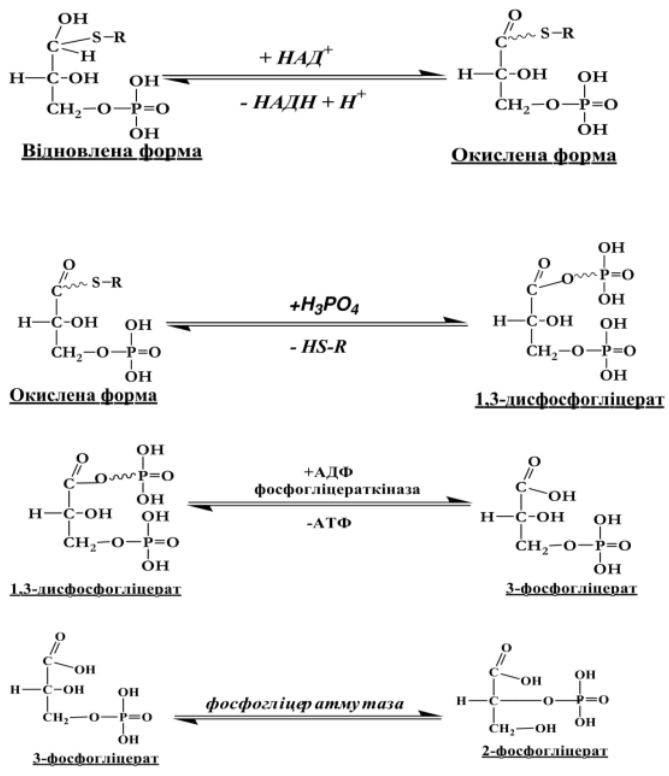
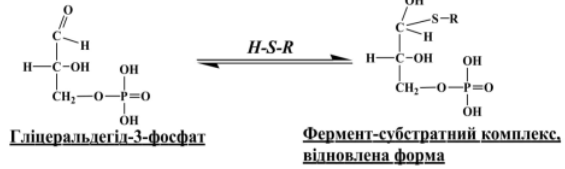
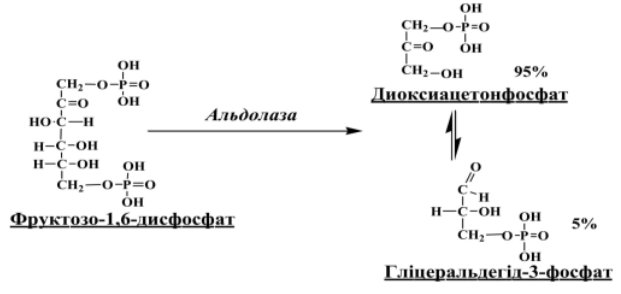
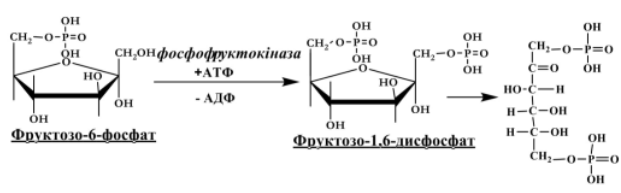
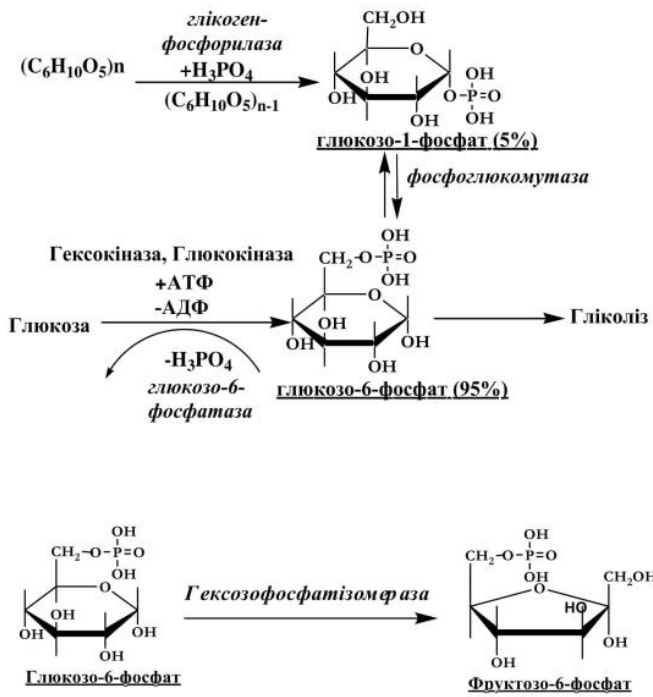
1. **Глікогеноліз** – розщеплення глікогену в печінці і м'язах до пірувату і лактату в анаеробних умовах з утворенням молекул АТФ.
2. **Гліколіз** - розщеплення глюкози до пірувату і лактату
3. **Окисне декарбоксилювання пірувата.** В аеробних умовах піруват перетворюється в ацетил-КоА, що окислюється 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.

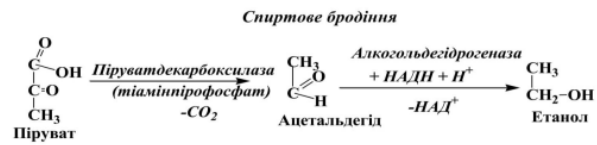
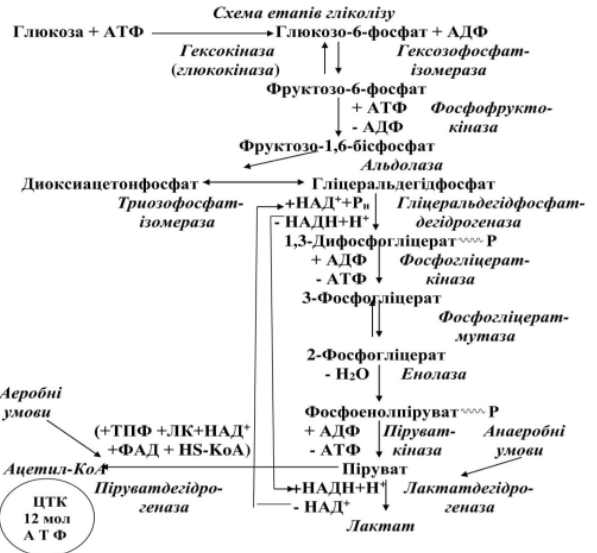
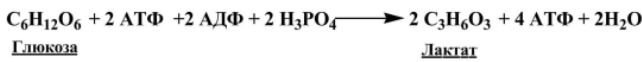
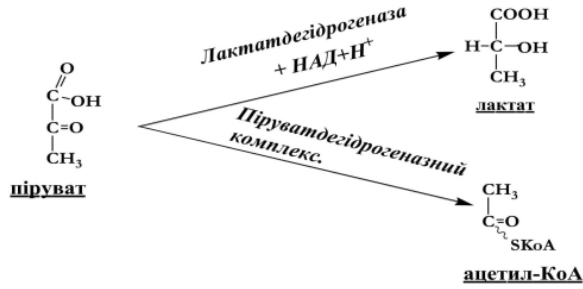
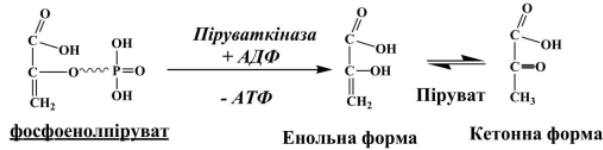
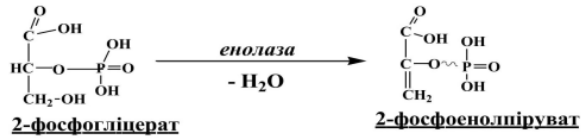


C₆H₁₂O₆ - Глюкоза

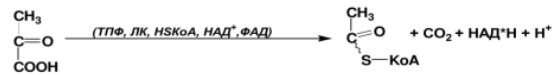


Глікогеноліз та гліколіз

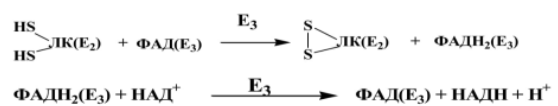
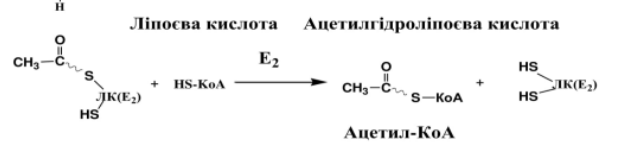
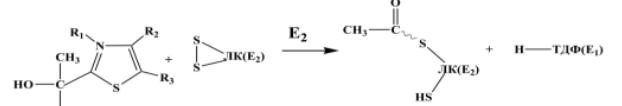
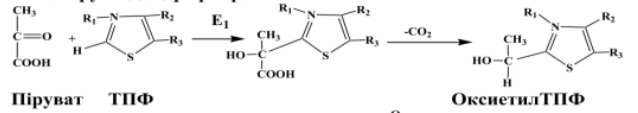




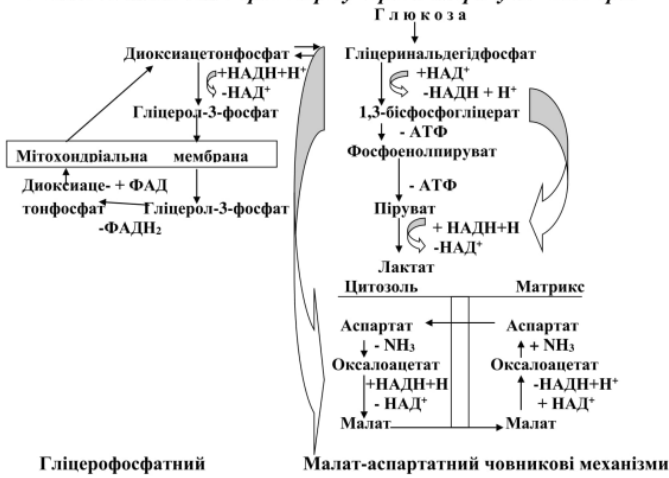
Окисне декарбоксилювання пірвіноградної кислоти.

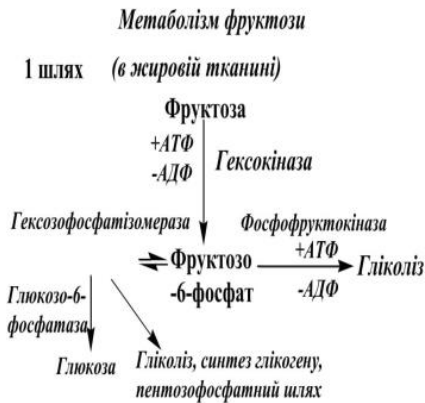


- Склад піруватдегідрогенази:
1. піруватдегідрогеназа (E₁) з коферментом ТДФ (16 молекул)
 2. дигідроліпоїлтрансацилаза (E₂) з коферментами ЛК і НS-CoA (8 молекул)
 3. дигідроліпоїлдегідрогеназа (E₂) з коферментами ФАД і НАД (64 субодиниць)
 4. піруватдегідрокіназа;
 5. піруватдегідропфосфатаза

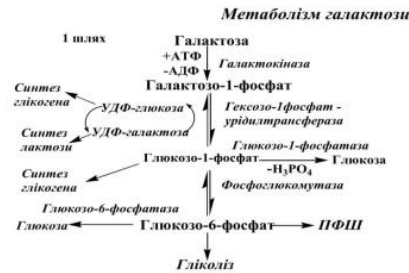


Човникові механізми транспорту через мембрану мітохондрій





Зі спадковою недостатністю фруктозо-1-фосфатальдозази у печінці і нирках пов'язана вроджена непереносимість фруктози. У тканинах накопичується фруктозо-1-фосфат, що інгібує альдозази 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 сечею.



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.

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 **сексозомонофосфатним**, 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).

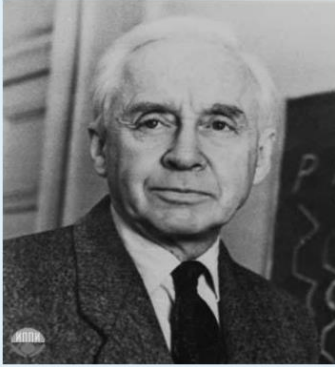
Пентофосфатний шлях відкритий радянським біохіміком

В. А. Енгельгардтом.

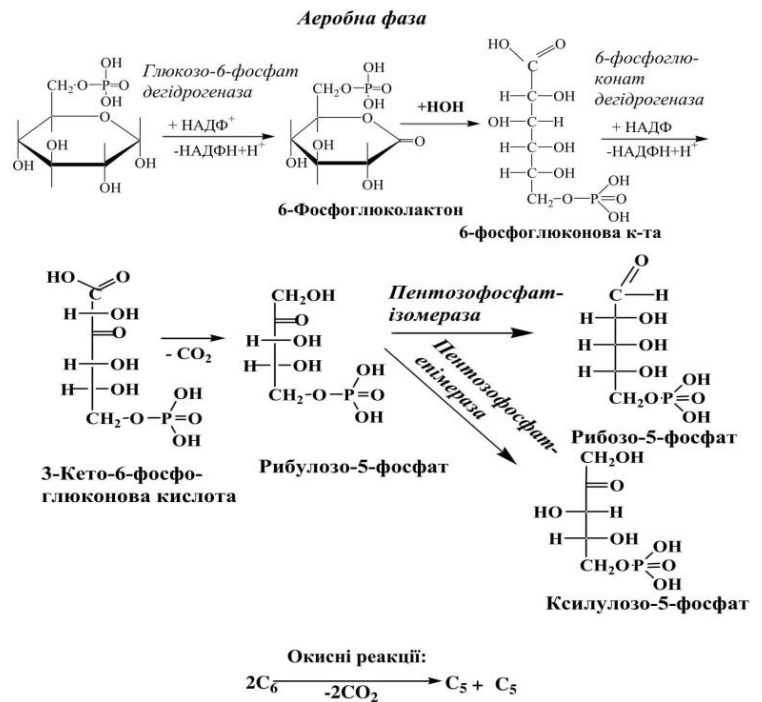
Окремі його етапи вивчені

О. Варбург, Ф. Ліпманом,

І. Д. Головацьким та ін.



Пентозофосфатний шлях обміну вуглеводів.

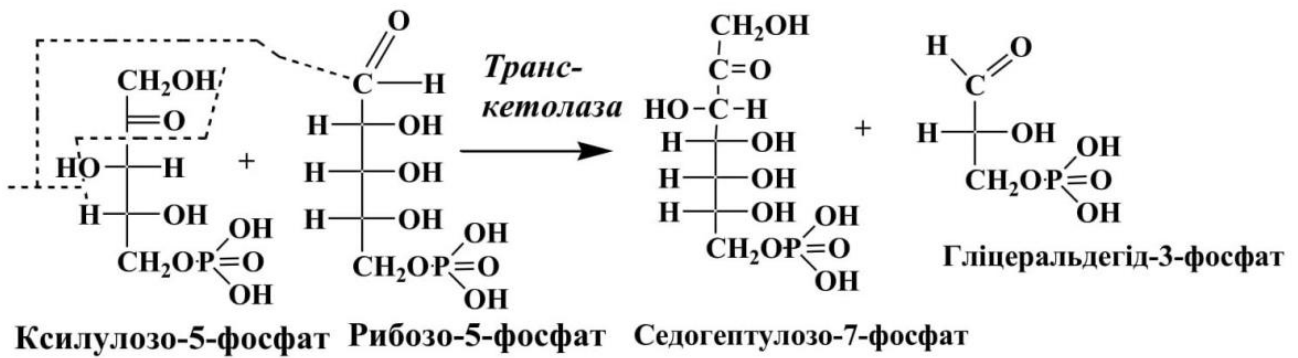


Біологічне значення аеробної фази ПФП

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:

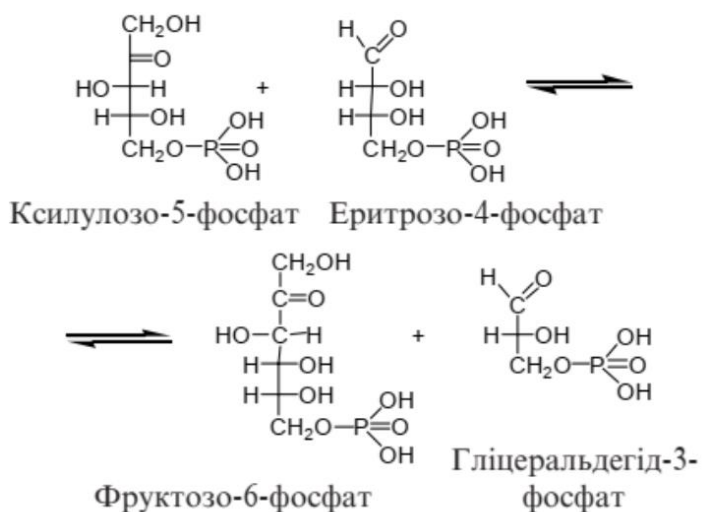
а) при **надлишку еритрозо-4-фосфату**

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

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

Каталізує реакцію **транскетолаза**.

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

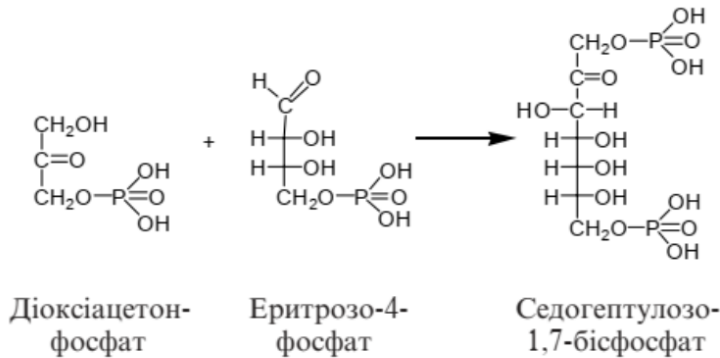


б) при **нестачі еритрозо-4-фосфату**:

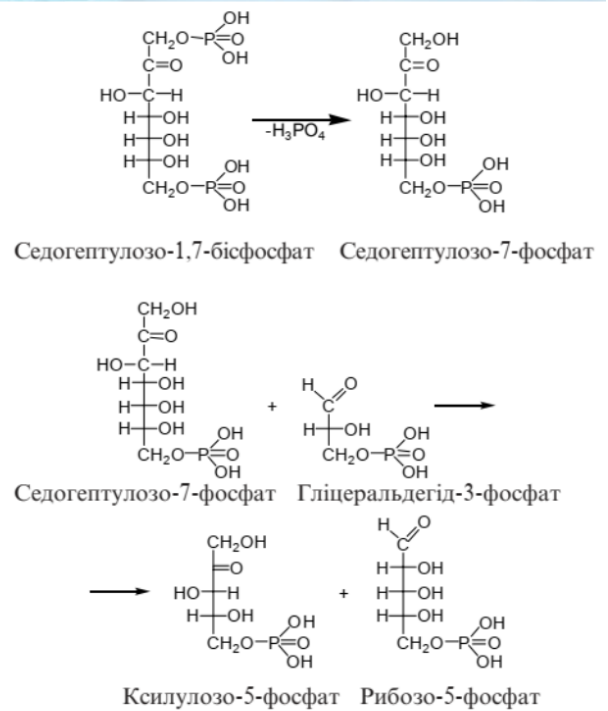
Взаємодія еритрозо-4-фосфату з діоксіацетонфосфатом.

Каталізує цю реакцію **альдолаза**.

Утворюється седогептулозо-1,7-бісфосфат.



Седогептулозо-1,7-бісфосфат під впливом ферменту фосфатази дефосфоридується 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.

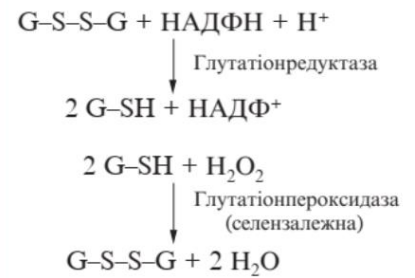
Обидва процеси — **пентозний шлях** і **гліколіз** — перебігають у цитоплазмі клітини і можуть взаємоперемикатися. Важливим регулятором такого перемикання є **еритрозо-4-фосфат**.

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).



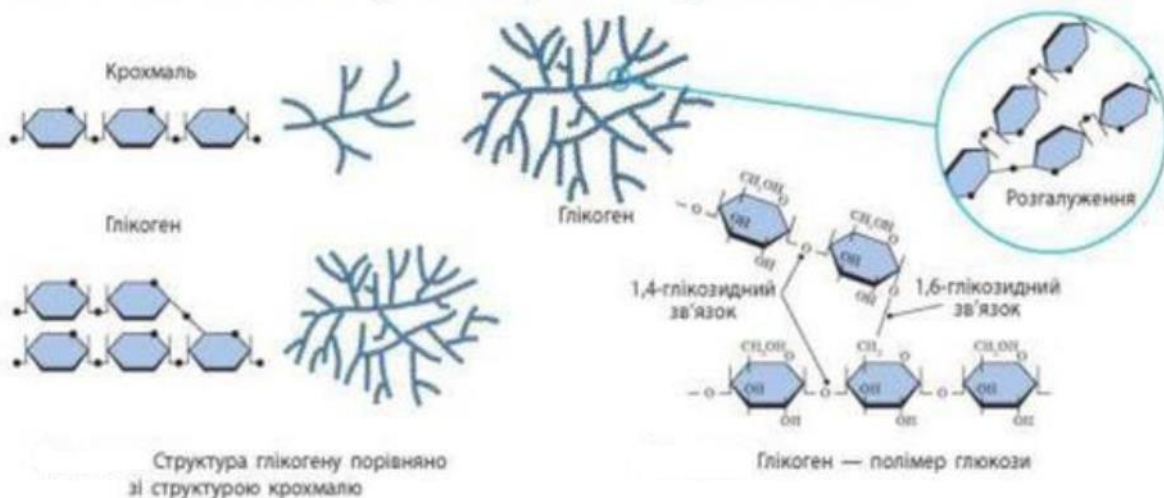
✦ Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази є причиною гемолітичної анемії за рахунок гемолізу еритроцитів.

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

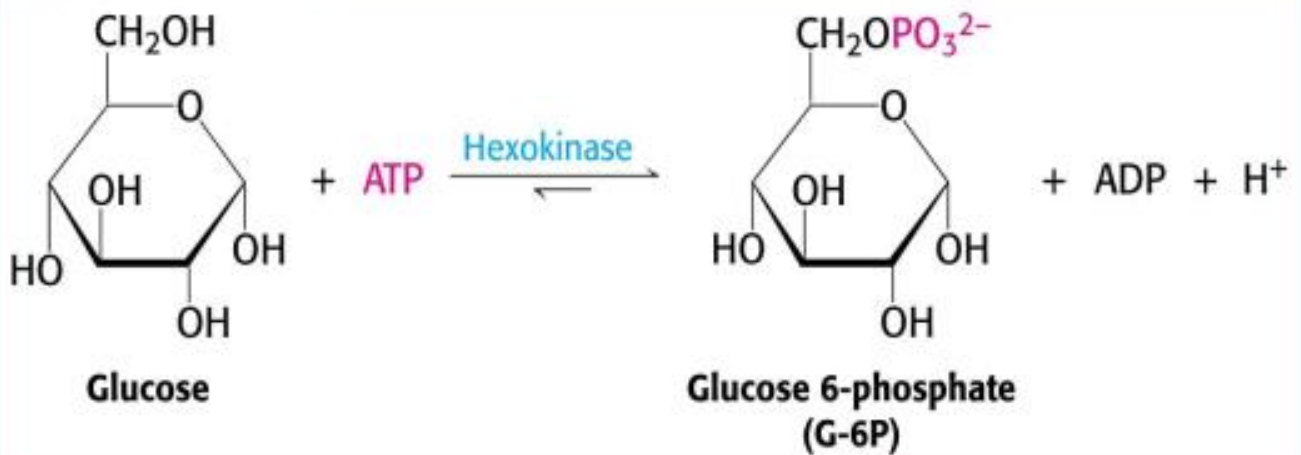
1. У рослинах, глюкоза, що синтезована в реакціях фотосинтезу, полімеризується до крохмалю.

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.

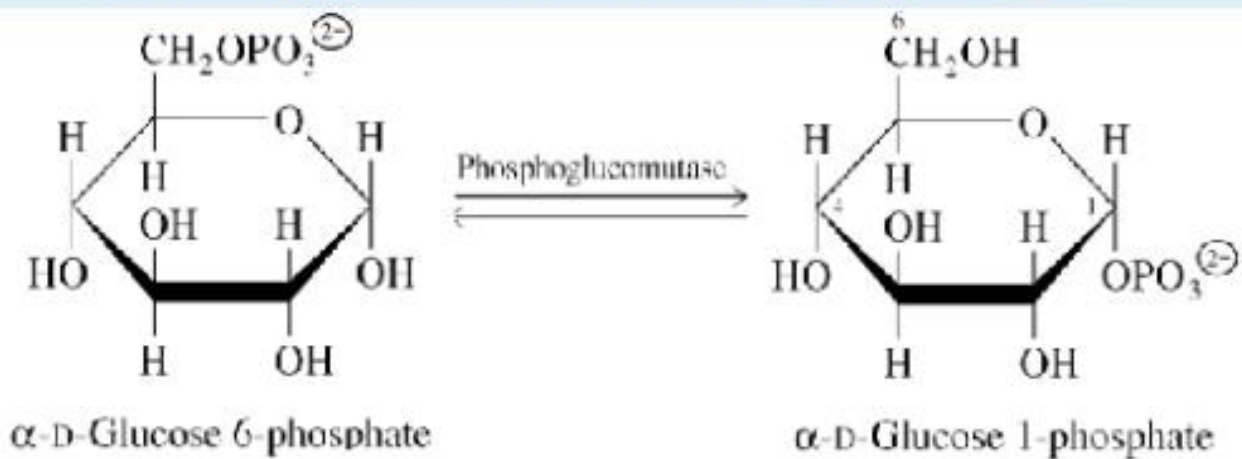


Синтез глікогену

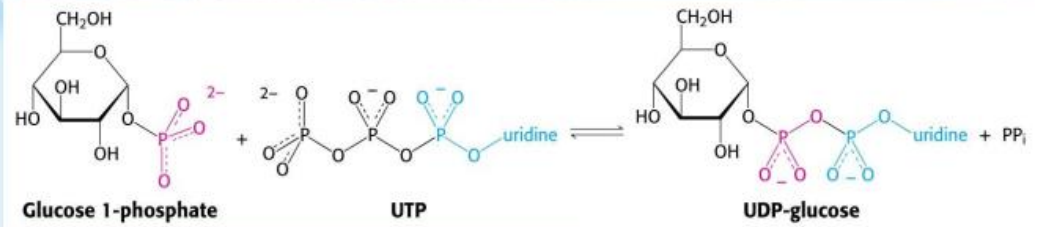
- Клітинна глюкоза перетворюється до глюкозо-6-фосфату *гексокіназою*



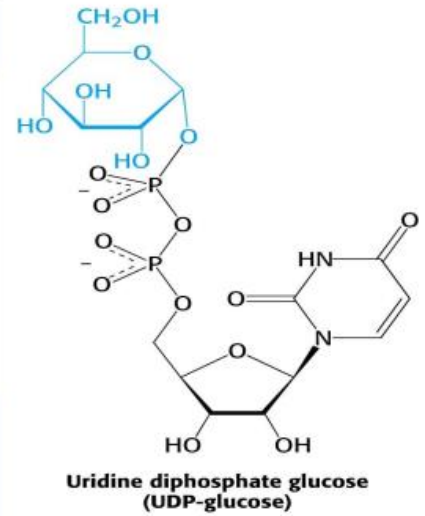
Утворення глюкозо-1-фосфату



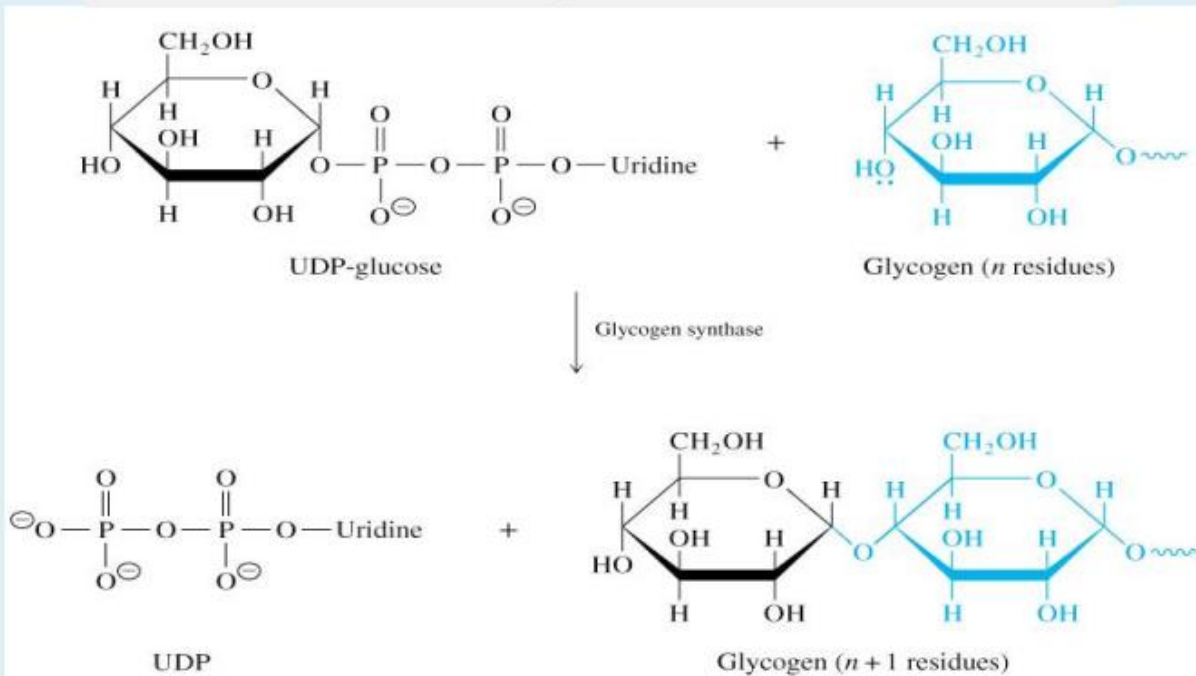
- Фосфоглюкомутаза* каталізує перетворення глюкозо-6-фосфату до глюкозо-1-фосфату



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



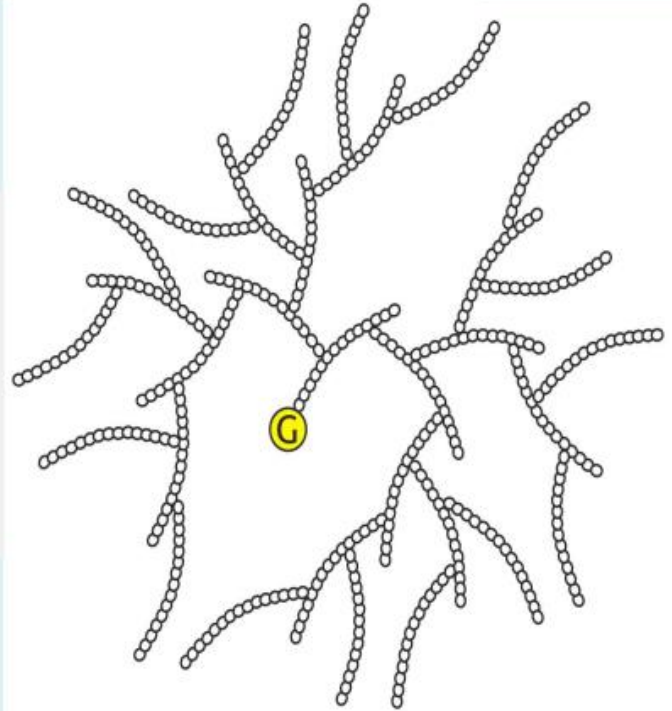
Глікогенсинтаза додає глюкозу до ланцюга глікогену і формує альфа-1,4-глікозидний зв'язок



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

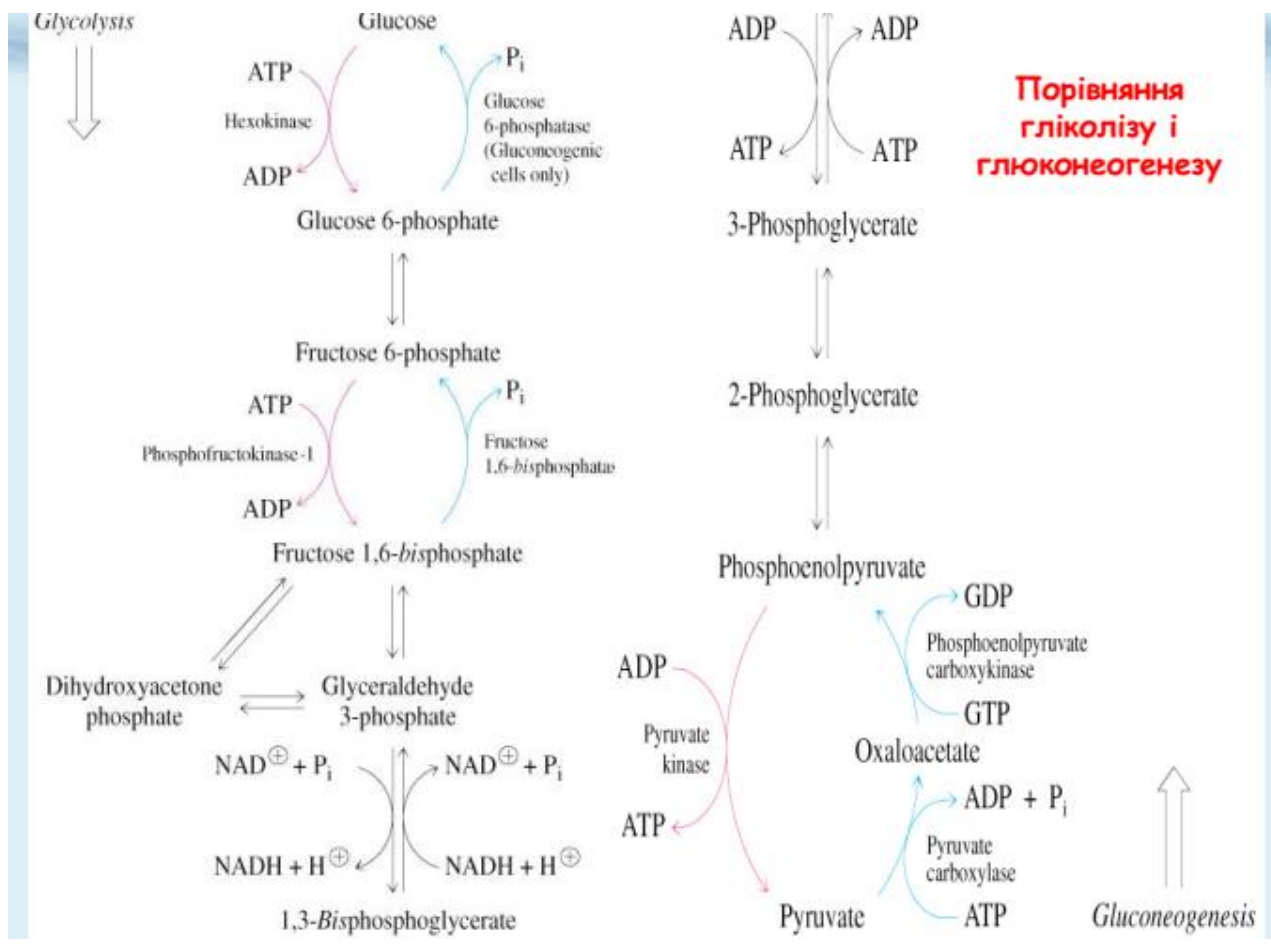
- **Печінка і нирки** – основні органи синтезу глюкози
- Основні попередники: **лактат, піруват, гліцерол** і деякі **амінокислоти**
- При голодуванні глюконеогенез постачає майже всю глюкозу для організму
- **Глюконеогенез – універсальний шлях.** Відбувається в тварин, мікроорганізмах, рослинах і грибах.

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.



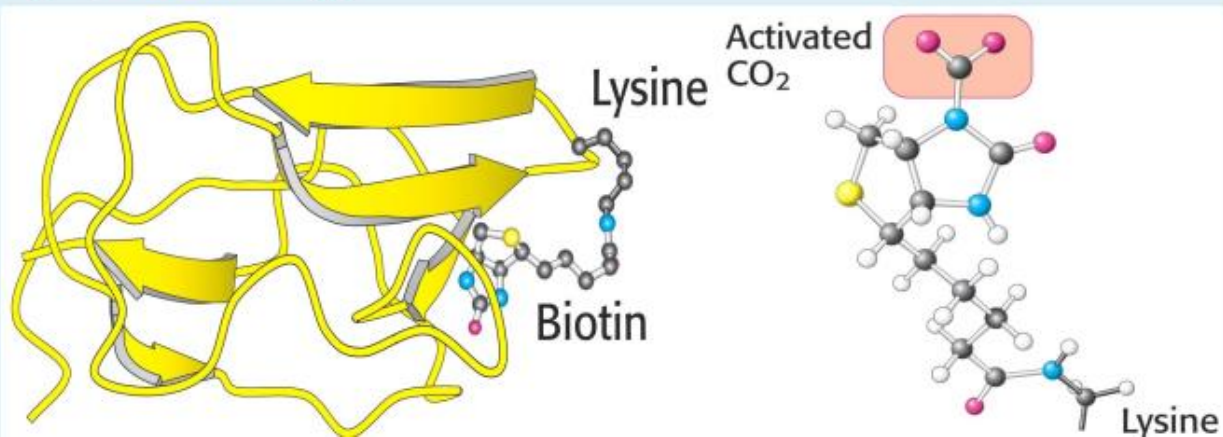
Вурасс I: Піруват → Фосфоенолпіруват

Перший крок у глюконеогенезі є карбоксилування пірувату до оксалоацетату.

Фермент піруваткарбоксилаза - присутній тільки в мітохондріях.

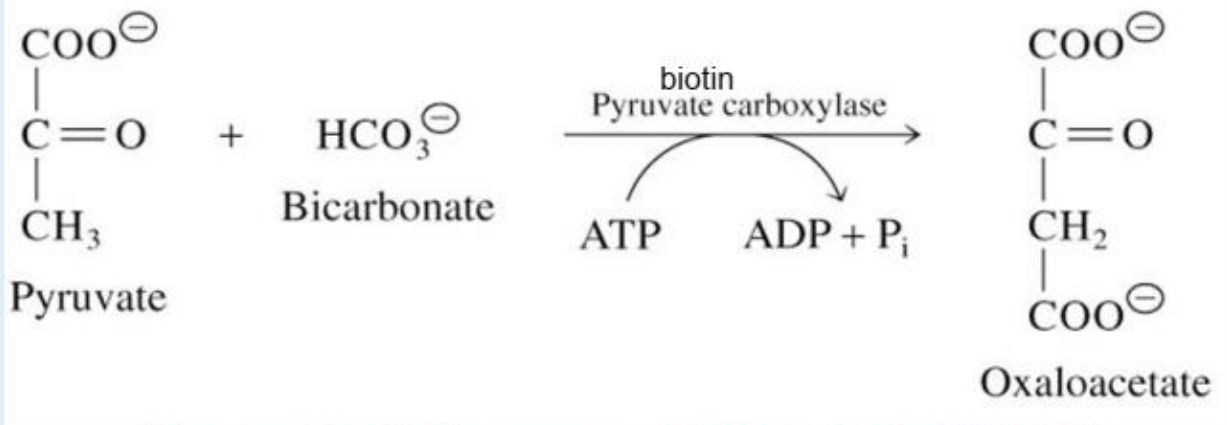
Піруват транспортується в мітохондрії з цитоплазми.

Необхідний кофактор піруваткарбоксилази - біотин (переносник CO₂).



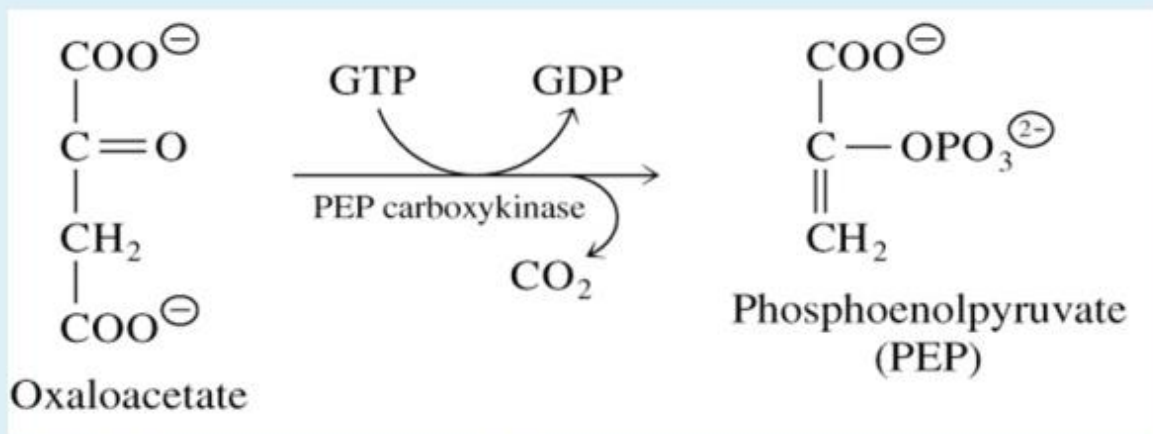
Піруваткарбоксилаза аллостерично активується ацетил CoA. Нагромадження ацетил КоА при окисленні жирних кислот сигналізує про надлишок енергії і спрямовує піруват до оксалоацетату, започатковуючи глюконеогенез.

Піруваткарбоксилазна реакція



Ця реакція відбувається в матриксі мітохондрій.

Фосфоенолпіруват карбоксикізна реакція



Відбувається в цитозолі.

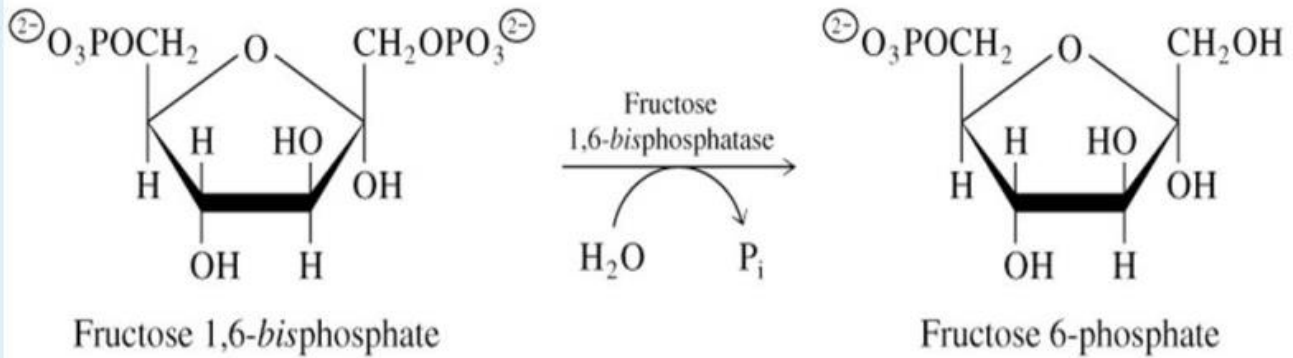
ГТФ віддає фосфатну групу.

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.

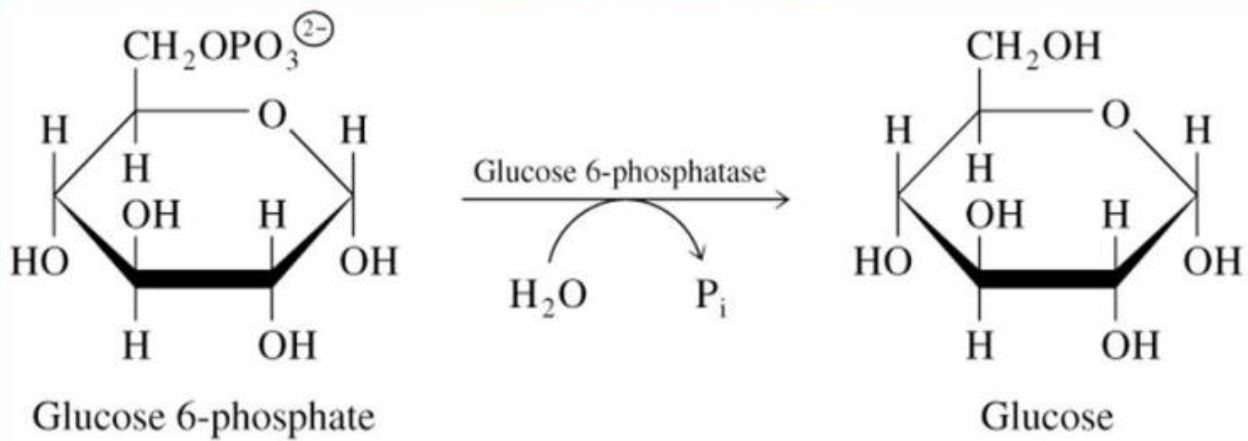
Утворення вільної глюкози регулюється двома шляхами:

- 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 гліюконеогенезу гормонами

Гормони впливають на експресію генів змінюючи швидкість транскрипції.

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

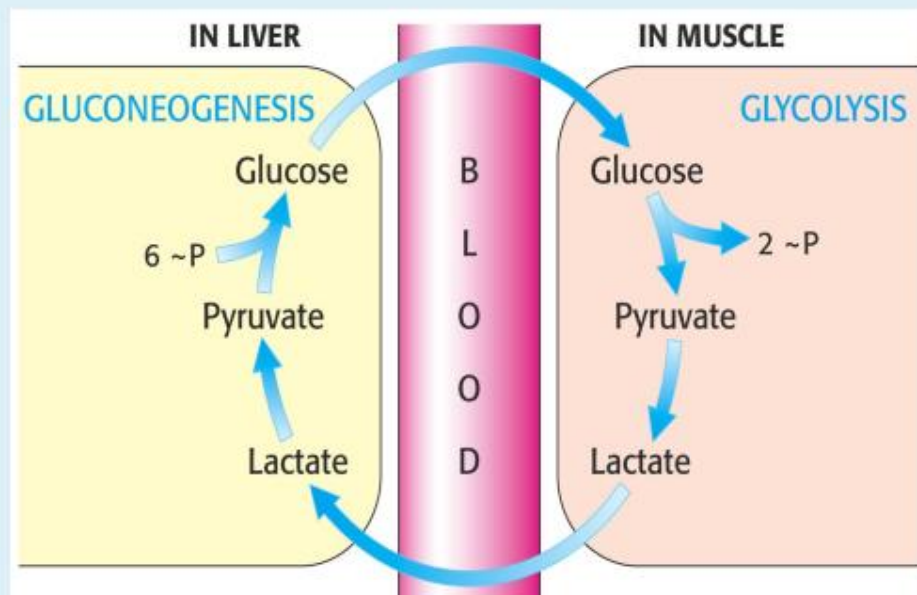
Глюкагон (підвищується при голодуванні) інгібує експресію цих ферментів і стимулює продукцію **фосфоенолпіруваткарбоксікінази** і **фруктозо-1,6-дифосфатази**.

Цикл Корі

Печінкова лактатдегідрогеназа перетворює лактат до пірувату (субстрат для гліюконеогенезу)

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 *Cori*.



Глікоgenoзи

Глікоgenoзи - 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 глікоgenoзів

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

Загальне матеріальне та навчально-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.
10. Біосинтез глікогену: ферментативні реакції, фізіологічне значення. Регуляція активності глікогенсинтази.
11. Роль адреналіну, глюкагону та інсуліну в гормональній регуляції обміну глікогену в м'язах та печінці.
12. Генетичні порушення метаболізму глікогену (глікогенози, аглікогенози).
13. Глюконеогенез: субстрати, ферменти та фізіологічне значення процесу.
14. Глюкозо-лактатний (цикл Корі) та глюकोзо-аланіновий цикли.
15. Глюкоза крові (глюкоземія): нормоглікемія, гіпо- та гіперглікемії, глюкозурія. Цукровий діабет – патологія обміну глюкози.
16. Гормональна регуляція концентрації та обміну глюкози крові.
17. 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 № 7

Тема: Метаболізм ліпідів. Катаболізм триацилгліцеролів: окислення жирних кислот та гліцерину; кетогенез. Ліпогенез. Обмін холестерину. Регуляція та патологія ліпідного обміну: ожиріння, атеросклероз.

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. 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 загальних закономірностей обміну ліпідів та використання їх в якості енергії в організмі людини. Вивчення основних механізмів порушення ліпідного обміну, які є причиною цілого ряду захворювань: таких як ожиріння, атеросклероз та інших.

Основні поняття:

1. Моноацил гліцероли.
2. Триацил гліцероли.
3. Карнітин.
4. Кетонові тіла.
5. Сфінголіпідози.
6. Ліпопротеїни.
7. Ожиріння.
8. Атеросклероз.
9. Жовчно-кам'яна хвороба.

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.
8. Біосинтез ВЖК. Послідовність реакцій та характеристика ферментів.
9. Біосинтез гліцеролу.
10. Біосинтез триацилгліцеролів.
11. Утворення складних ліпідів
12. Біосинтез та біотрансформація холестеролу.
13. Порушення ліпідного обміну.

Зміст лекційного матеріалу

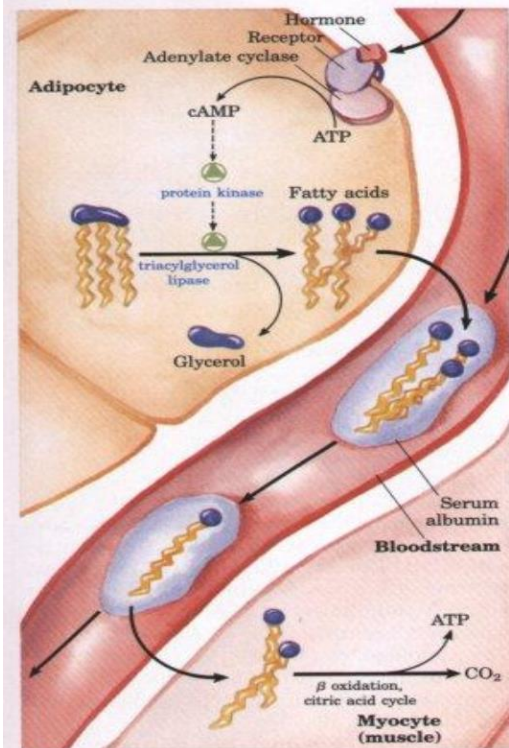
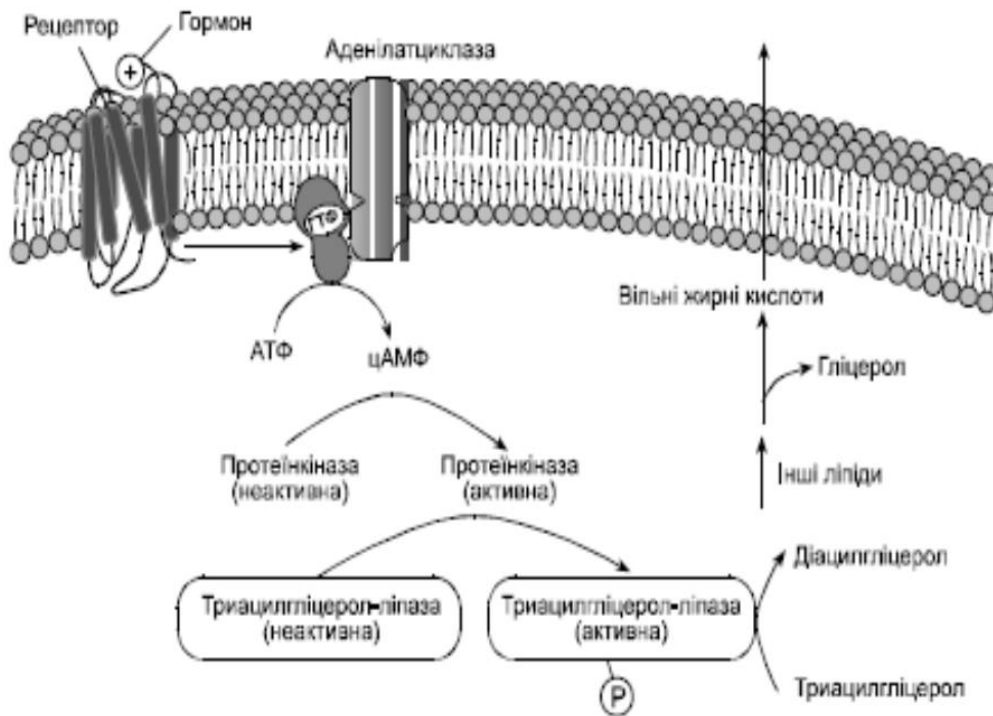
★ **Ліпіди** являють собою велику групу речовин, що істотно розрізняються за своєю хімічною структурою і функціями. Тому важко дати єдине визначення, яке підійшло б для всіх сполук, що відносяться до цього класу.

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

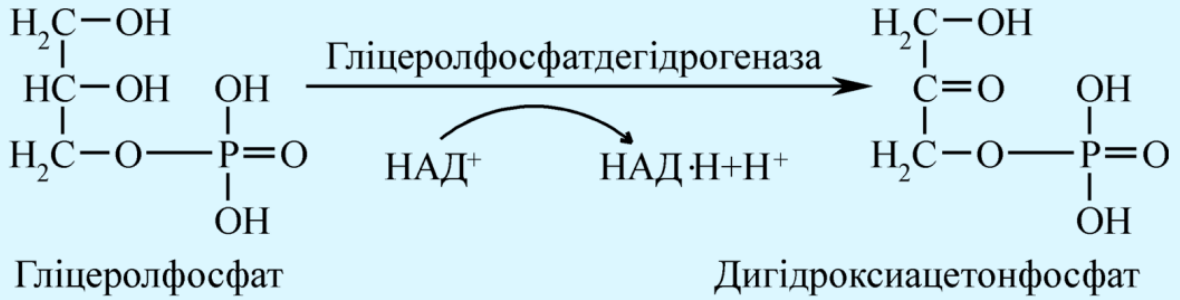
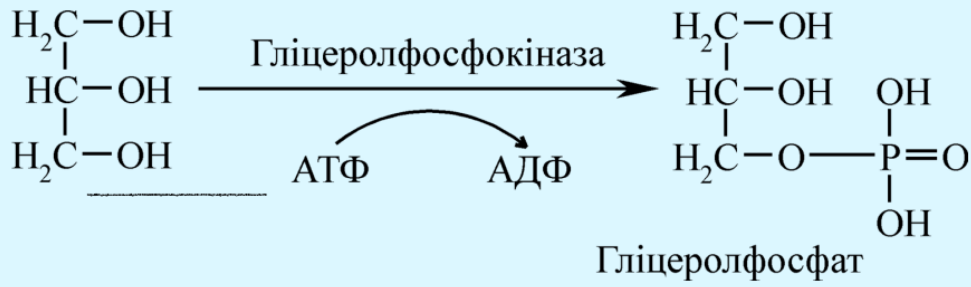


Вивільнення енергії з триацилгліцеролу

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

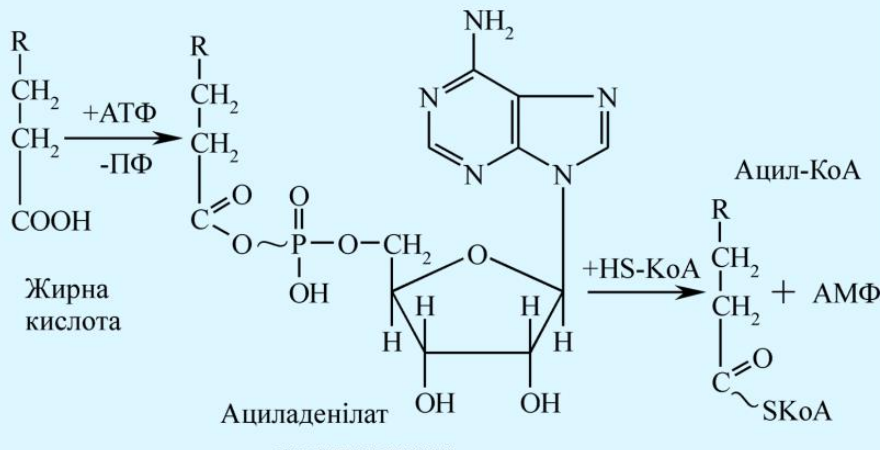
Відбувається за **гліколітичним** шляхом



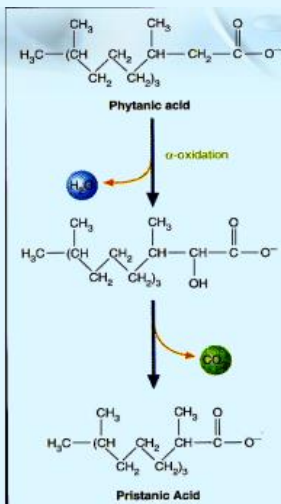
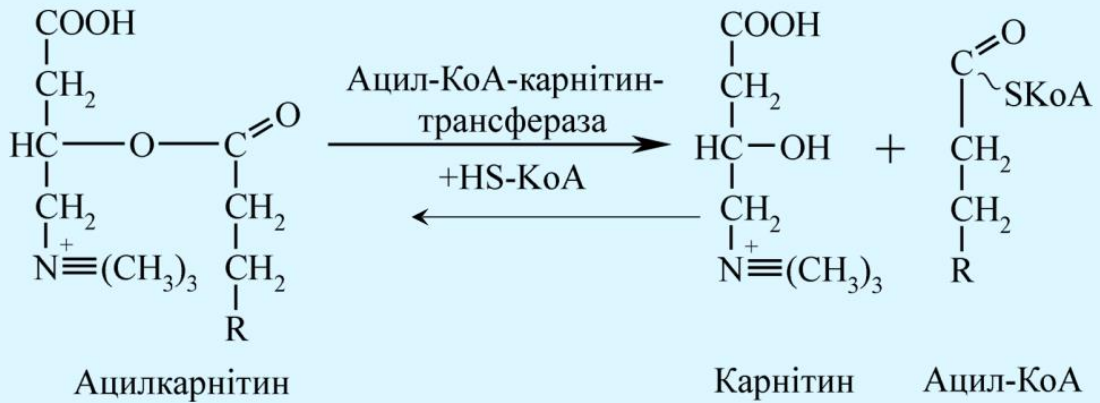
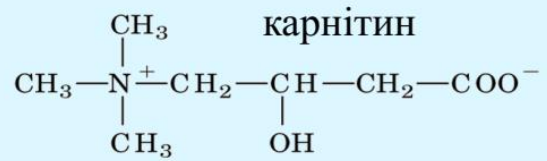
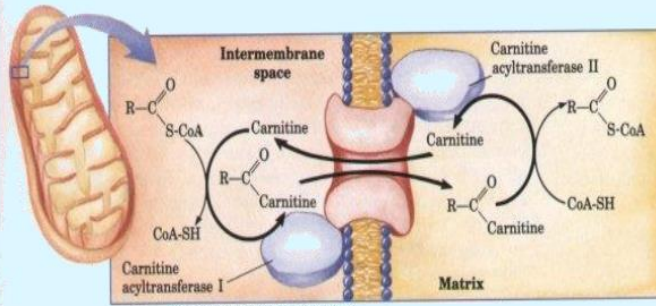
Енергетична цінність – **22 АТФ**

Окиснення жирних кислот

1. Активація жирних кислот

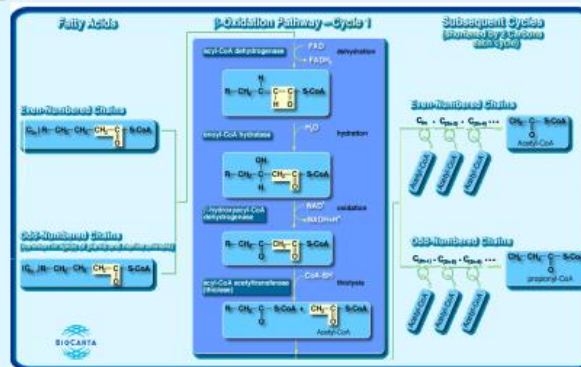


2. Транспорт до мітохондрій



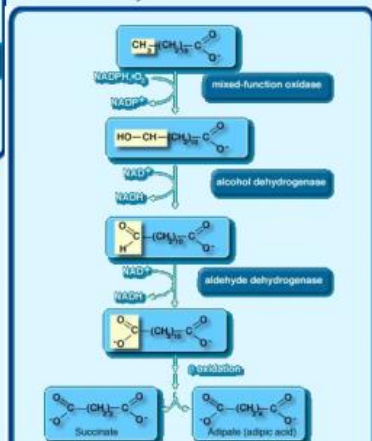
3. Окиснення

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



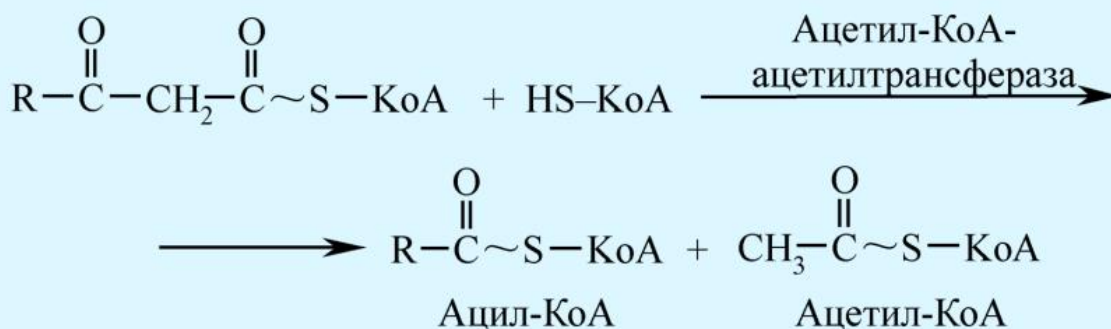
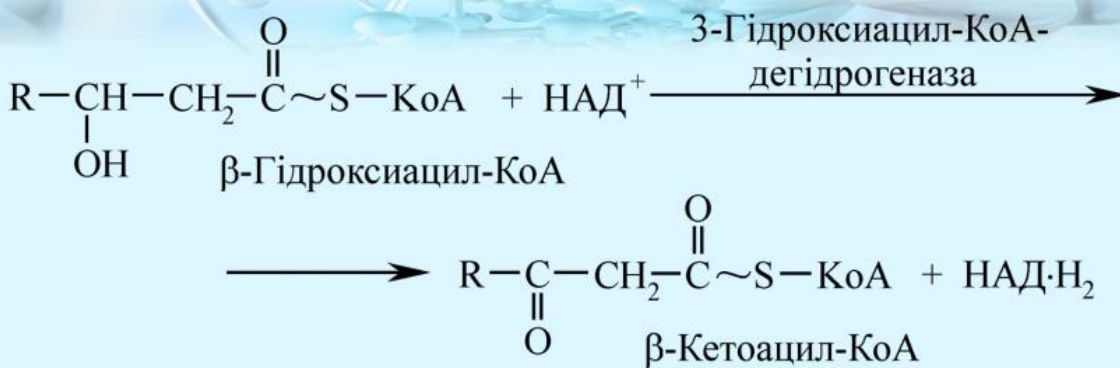
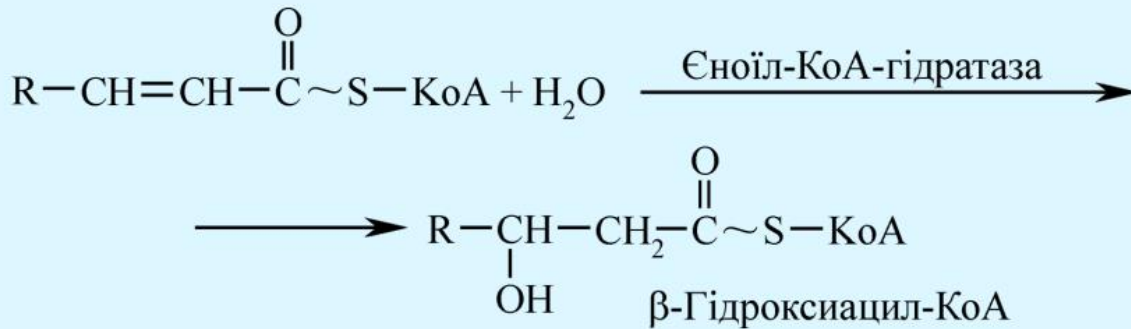
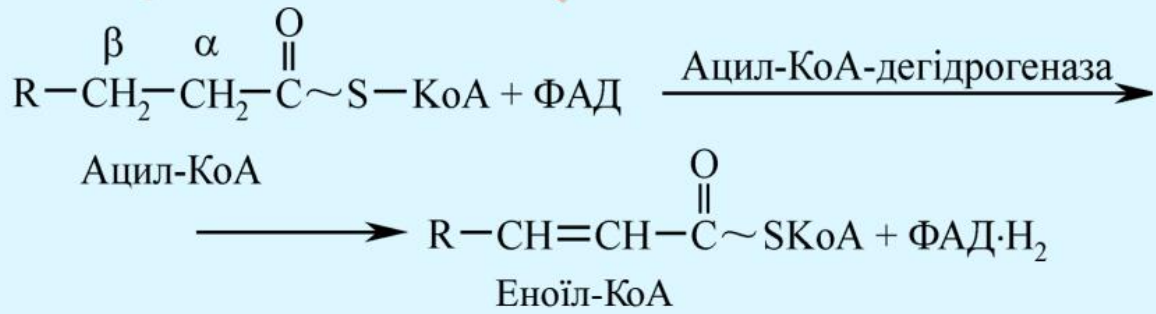
β-окиснення

(використовується для більшості тваринних жирних кислот)



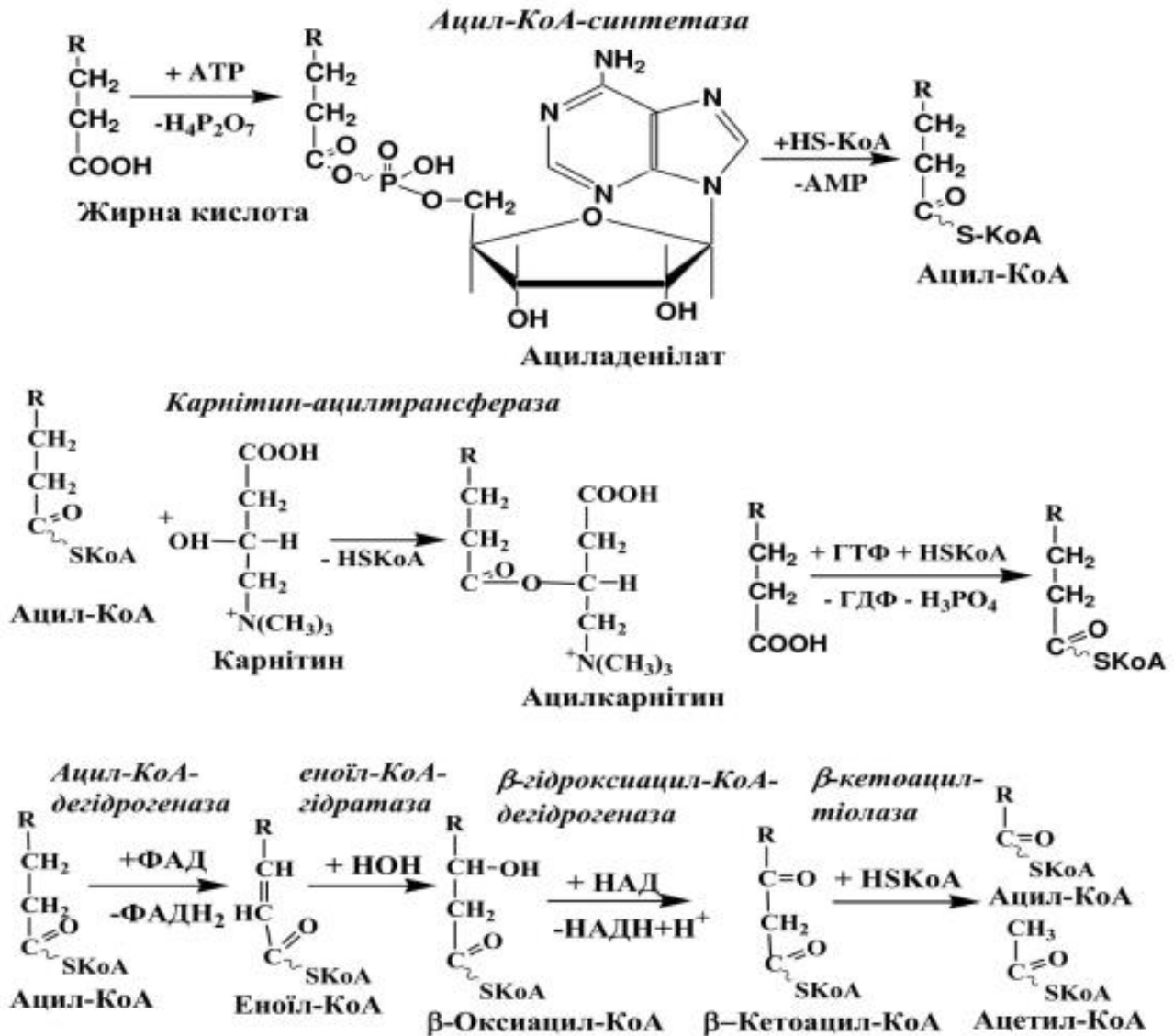
ω-окиснення (використовується для деяких коротколанцюгових жирних кислот)

β-окиснення жирних кислот



(коротший на 2 атоми С)

Етапи окислення жирних кислот

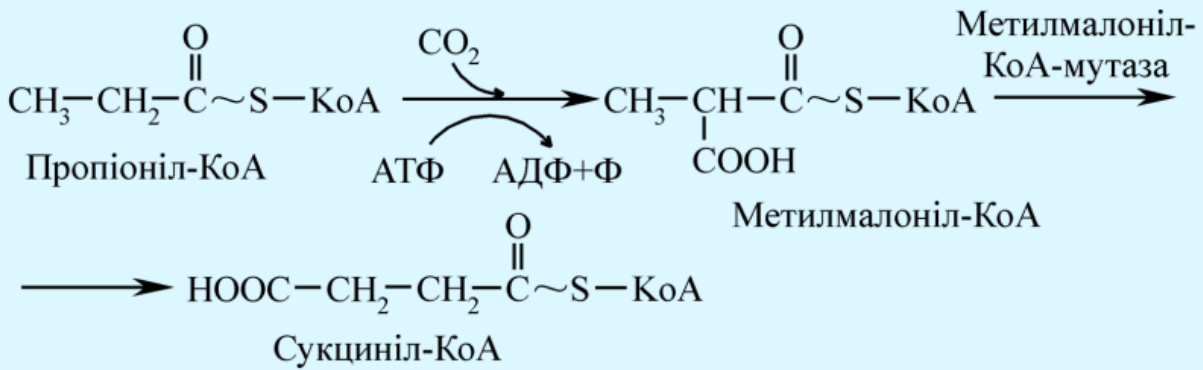
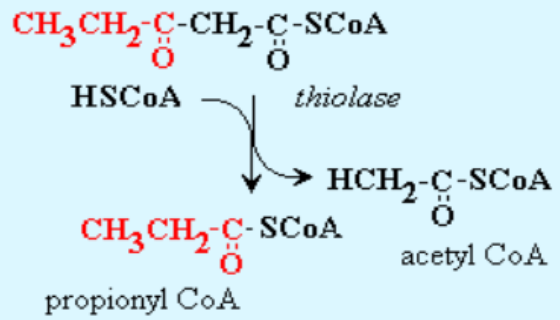


ЕНЕРГЕТИЧНИЙ БАЛАНС ОКИСНЕННЯ ЖИРНИХ КИСЛОТ.

«Підготовчий етап», відрива ацетил-КоА дає **5** мол **АТФ** (**1** **ФАДН₂** і **1** **НАДН+Н⁺**). Таких етапів при **C_n** буде **(C_n/2 - 1)**, і утворюється **C_n/2** ацетил-КоА, окиснення кожної в ЦТК дає 12 мол АТФ. Витрачено на «активацію» ВЖК 1 мол АТФ. Енергетичний розрахунок окиснення насиченої ВЖК, що містить **n** атомів **C** буде: **[(C_n/2-1)x5]+(C_n/2x12) - 1**

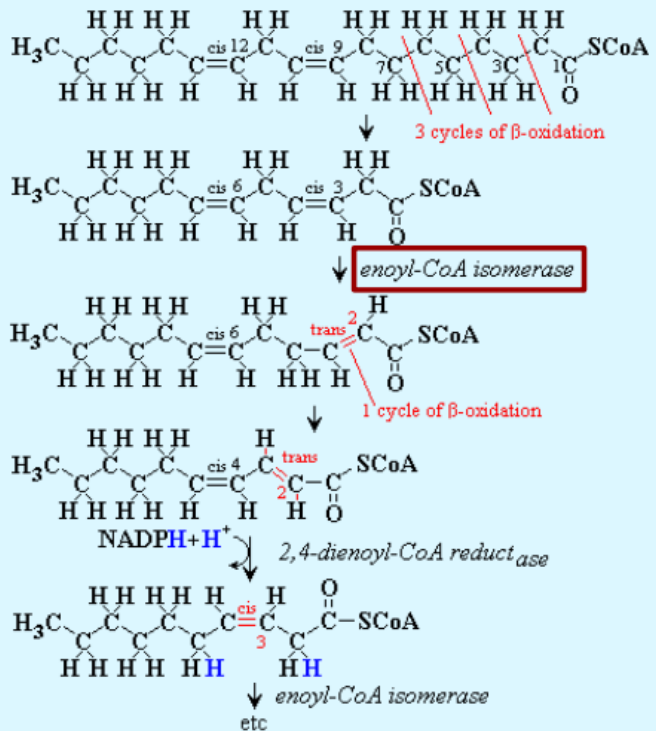
Окиснення жирних кислот з непарною кількістю атомів C

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



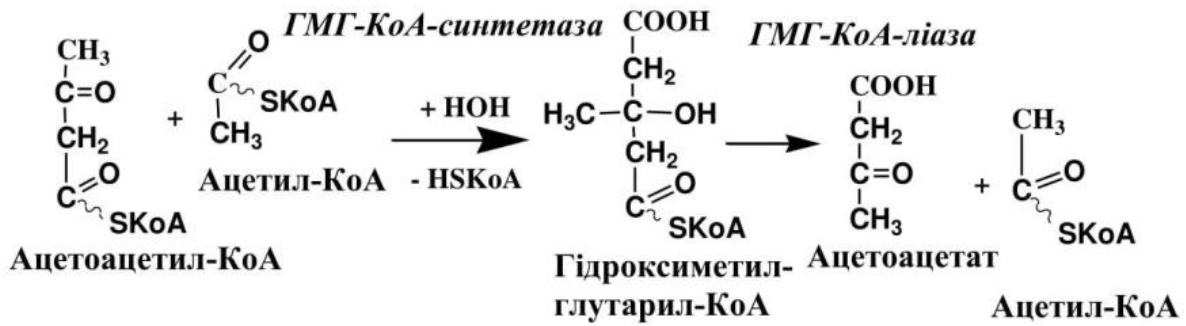
Окиснення ненасичених жирних кислот

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

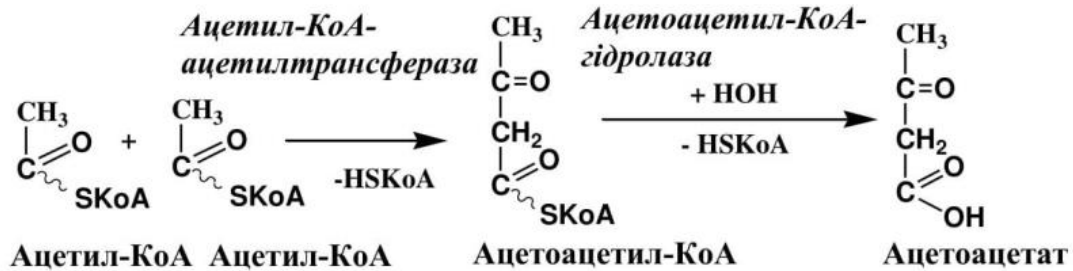


Обмін ацетооцтової кислоти. ацетонові тіла.

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

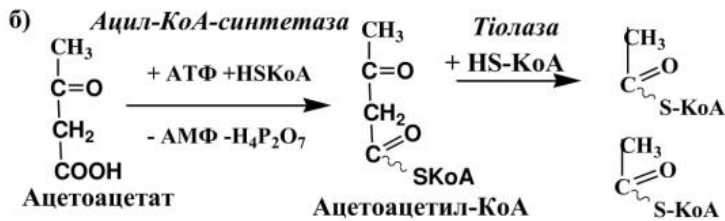
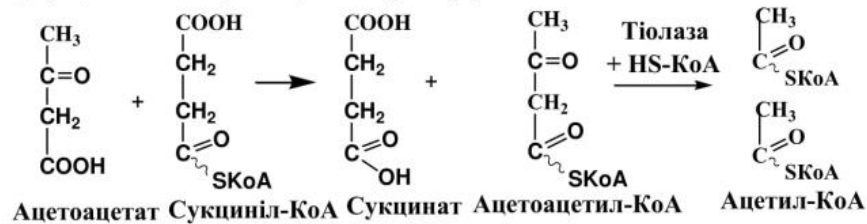


II шлях – конденсація двох молекул ацетил-КоА.

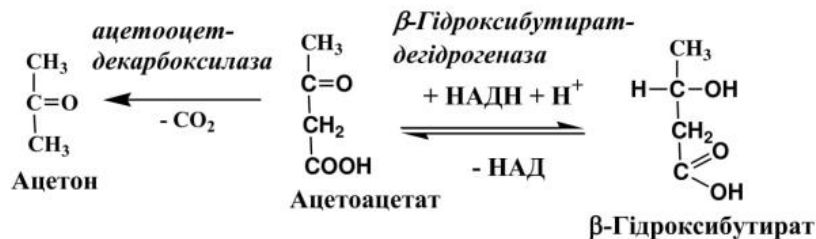


Ацетооцтова кислота піддається в організмі:

а) сукциніл-КоА-ацетоацетат-трансфераза.

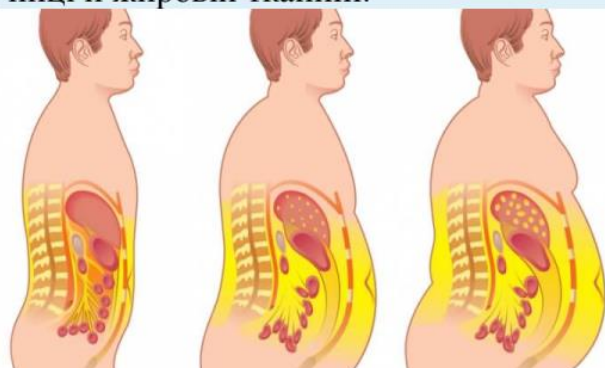
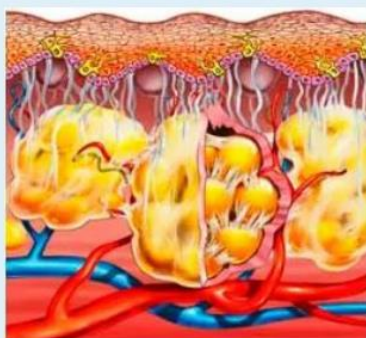


2. Перетворення ацетоацетату в β-гідроксибутират та в ацетон



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.



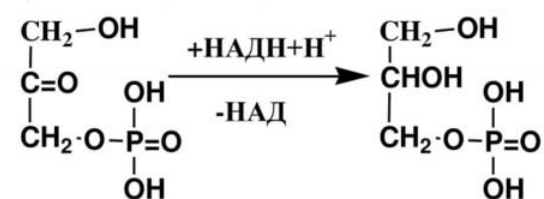
Біосинтез триацилгліцеролів, фосфоліпідів

Біосинтез триацилгліцеролів складається із трьох взаємозалежних процесів:

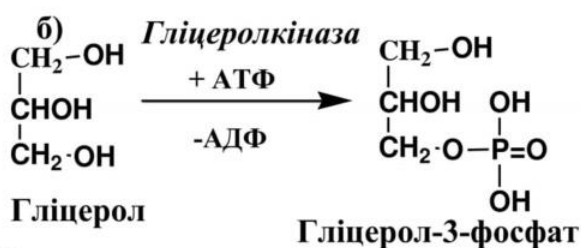
1. Утворення активної форми гліцеролу - гліцерол-3-фосфату.
2. Утворення активної форми ВЖК - ацил-КоА.
3. Біосинтез триацилгліцерола з активних форм гліцеролу і ВЖК.

Утворення гліцерол-3-фосфату.

а) *гліцерофосфатдегідрогеназа*



Диоксиацетонфосфат Гліцерол-3-фосфат



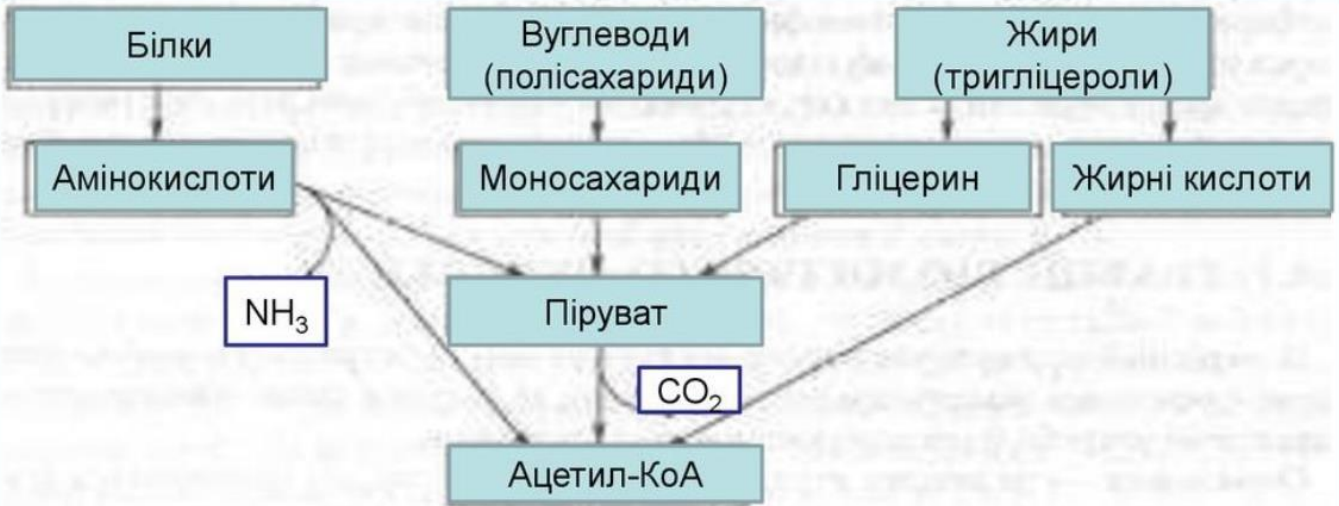
Гліцерол-3-фосфат

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:

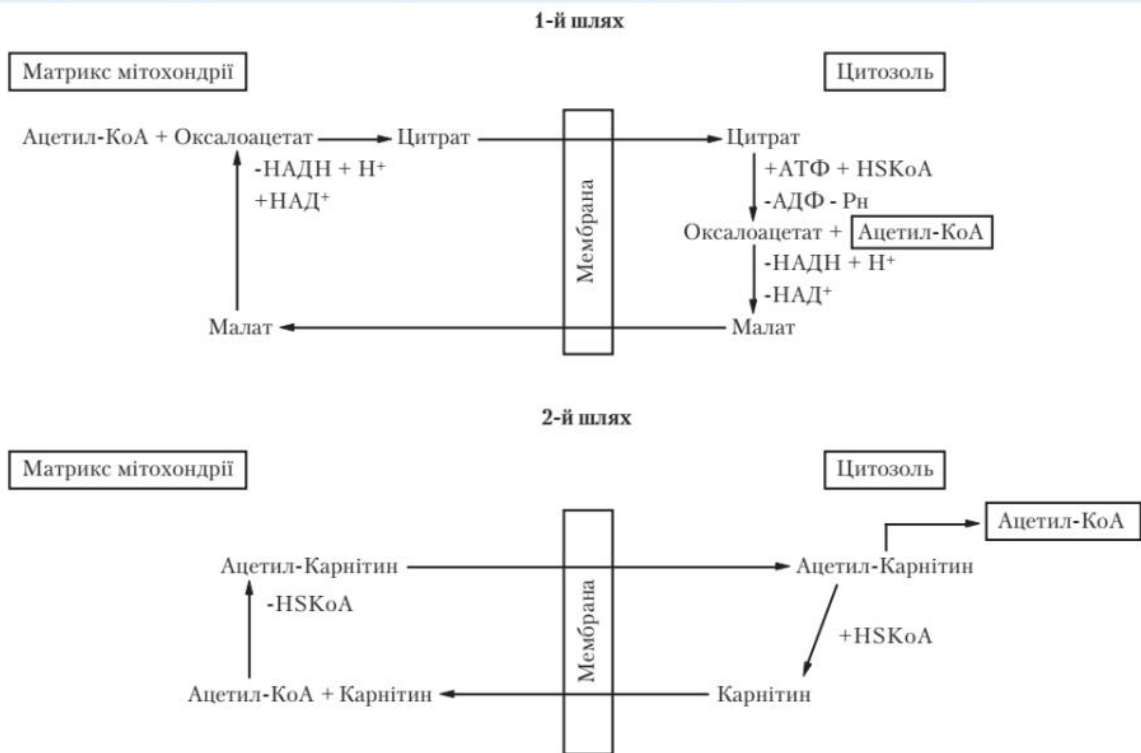


Утворення активної форми жирної кислоти – ацил-КоА

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.

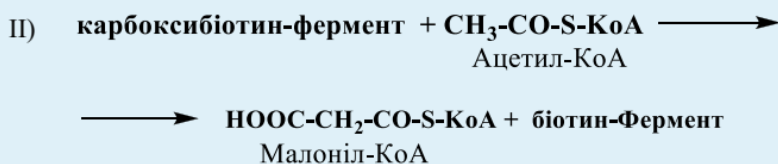
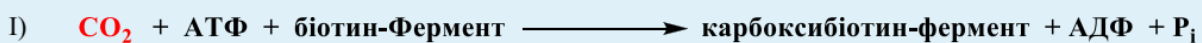


II. Карбоксилювання ацетил-КоА до малонілКоА.

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 простетичної 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:

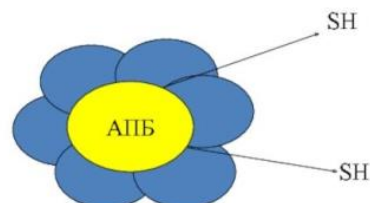


III. Синтез вуглеводневого ланцюга ацил-КоА

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

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

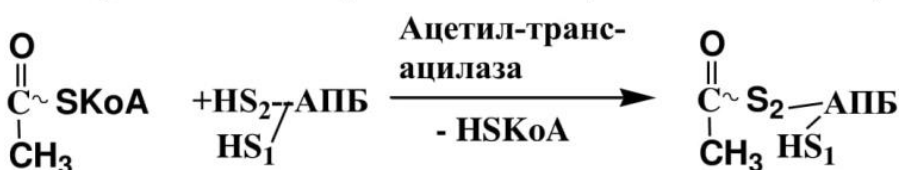
1. ацетилтрансацилаза
2. малонілтрансацилаза
3. β-кетоацил-АПБ-синтетаза (в його складі HS-група цистеїна)
4. β-кетоацил-АПБ-редуктаза
5. β-гідроксиацил-АПБ-дегідратаза
6. еноіл-АПБ-редуктаза



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

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

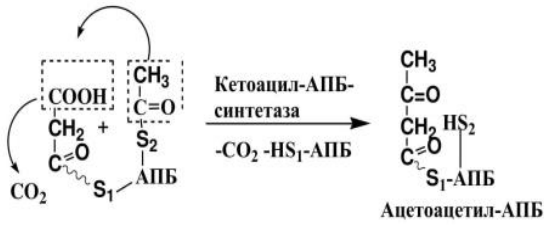
Перенесення ацетила від ацетил-КоА на (HS) групу цистеїна



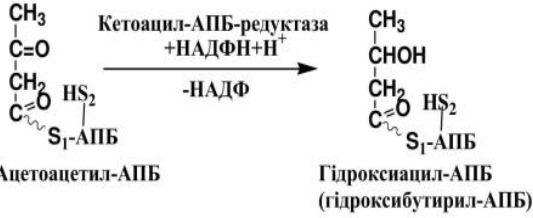
III. Перенесення малоніла на HS-АПБ з утворенням малоніл-АПБ.



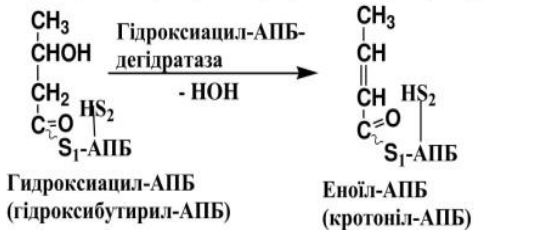
Утворення ацетоацетил-АПБ (або β-кетואцил-АПБ).



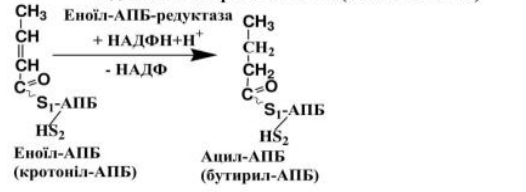
Відновлення ацетоацетил-АПБ.



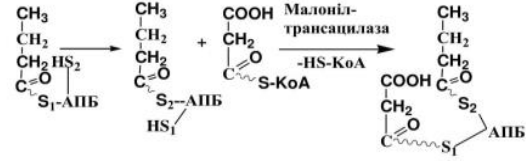
Дегідратація β-гідроксибутирил-АПБ (або β-гідроксиацил-АПБ).



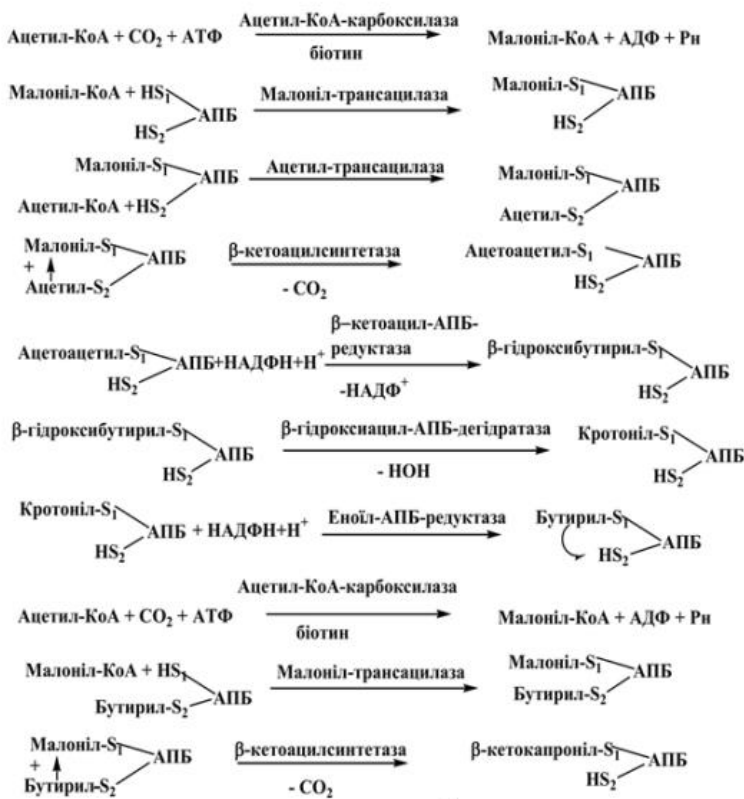
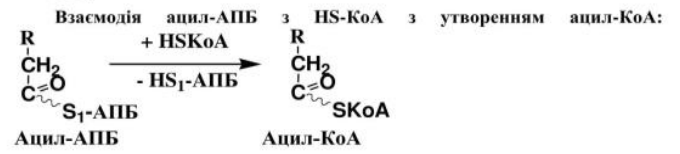
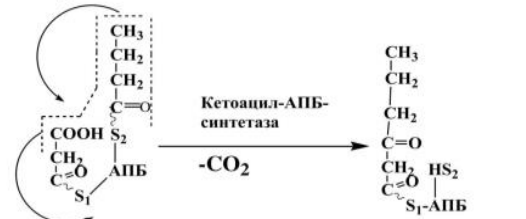
Відновлення кротоніл-АПБ (або еноіл-АПБ)



Приєднання малоніл-КоА до 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

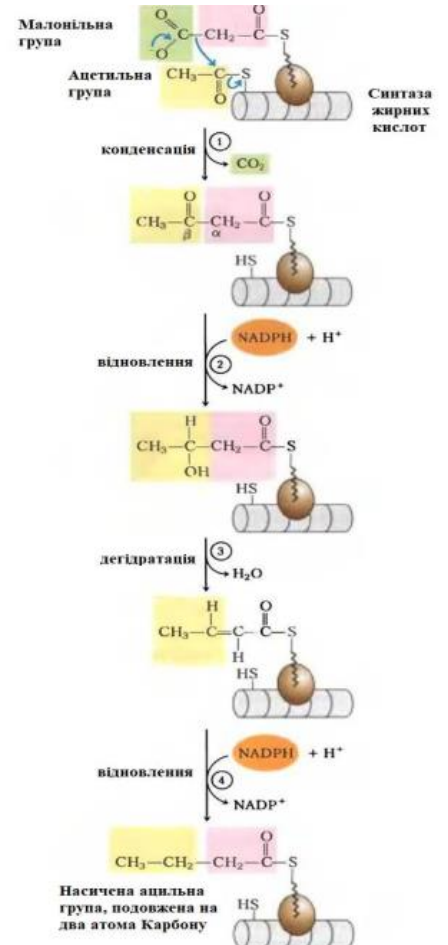
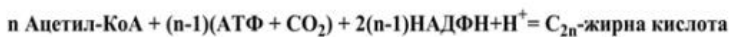
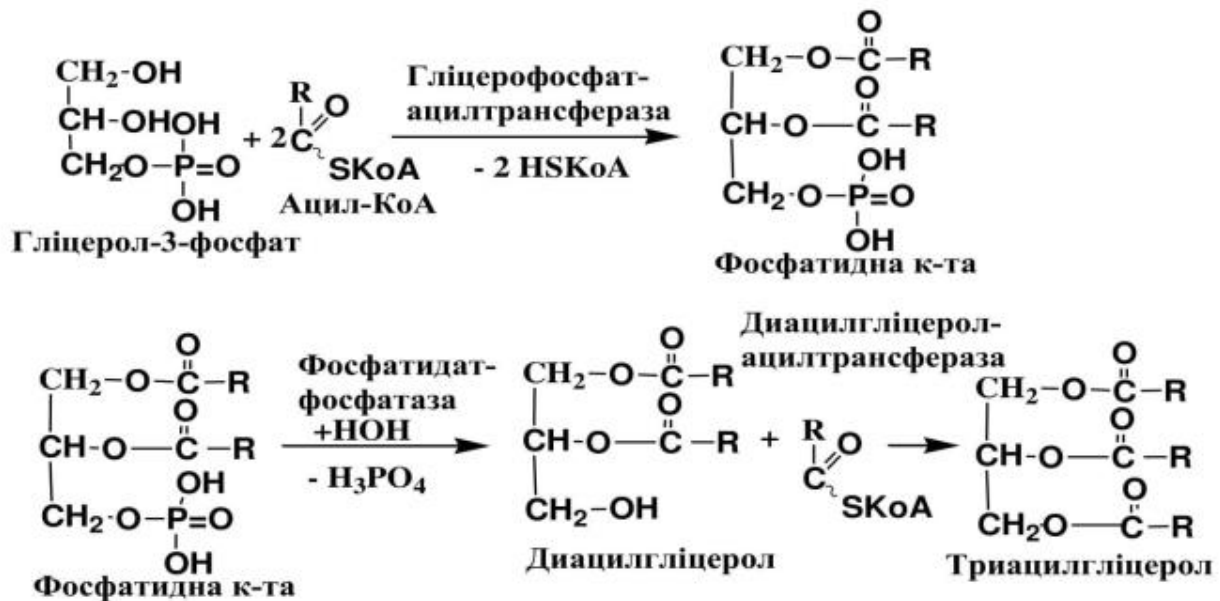


Схема синтезу ненасичених жирних кислот



Біосинтез триацилгліцеролів.

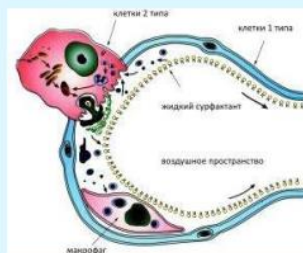


Обмін складних ліпідів

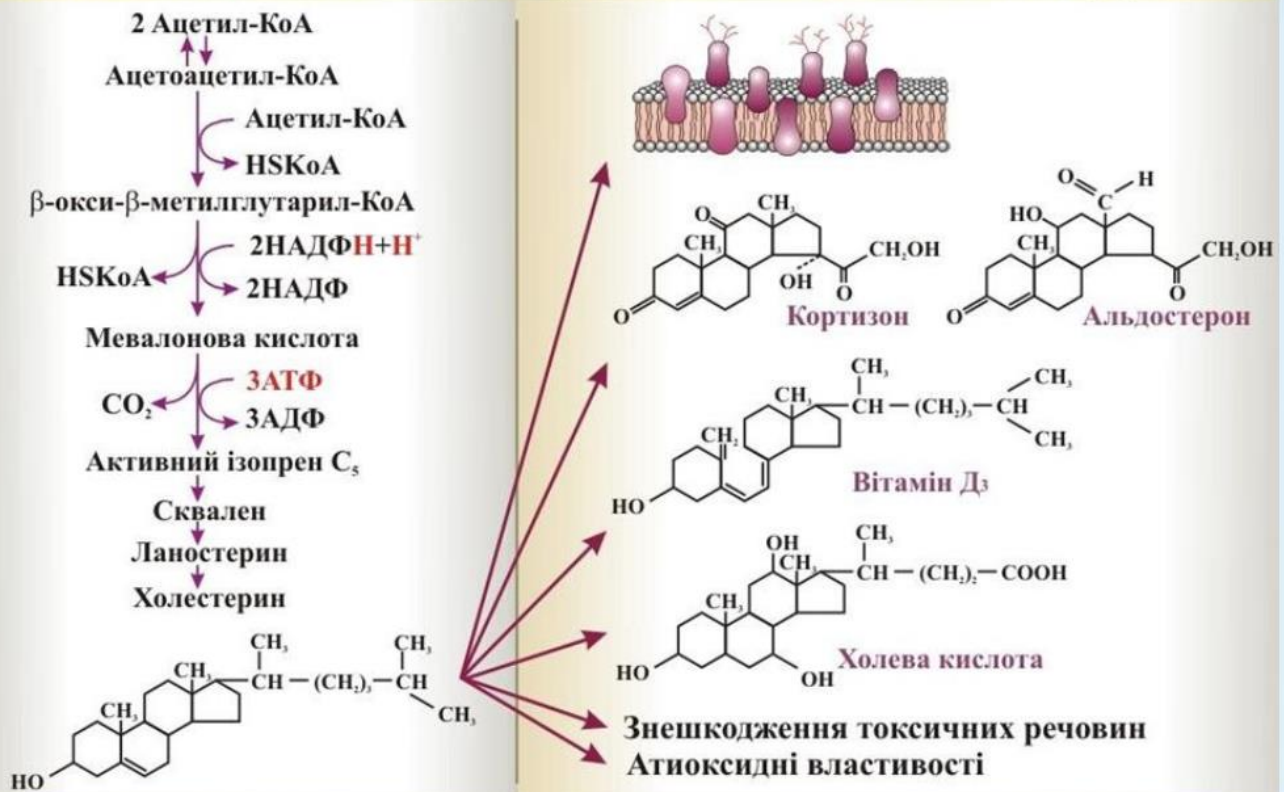
Складні ліпіди – це ліпіди до складу яких окрім спирту (гліцеролу, сфінгозину) та ВЖК входять інші сполуки: фосфат, монози, холін, коламін, інозитол та інш.

Класи складних ліпідів:

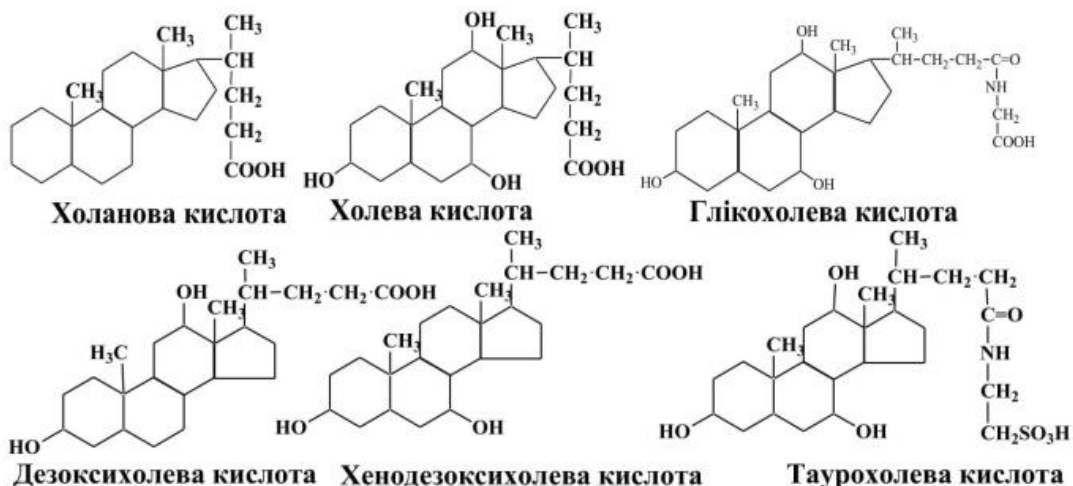
- Фосфоліпіди (гліцерофосфоліпіди, сфінгофосфоліпіди)
- Гліколіпіди (глікозилгліцероли, глікосфінголіпіди)
- **Складні ліпіди виконують наступні функції:**
- структурну функцію як компоненти клітинної мембрани
- діелектрики як складові мієліну аксонів
- гліколіпіди фіксують рецептор на мембрані клітин, приймають участь у міжклітинній взаємодії, є детермінантами груп крові (система ABO)
- 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
- фосфатидилінозитол 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	сфінгомієліназа	сфінгомієлін	Гепатоспленомегалія, розумова відсталість
Хвороба Фабрі	α -галактозидідаза	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

ВТОРИННЕ

МОНОГЕННЕ
(<2 % хворих)

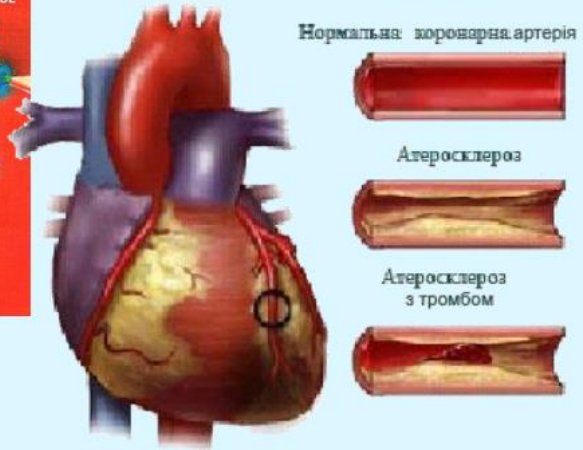
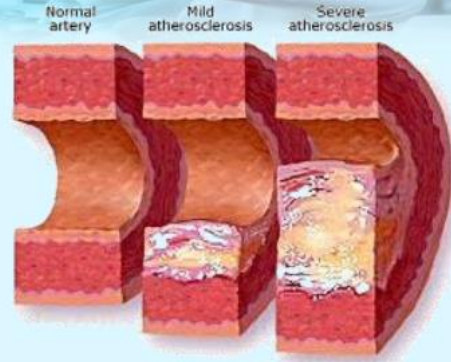
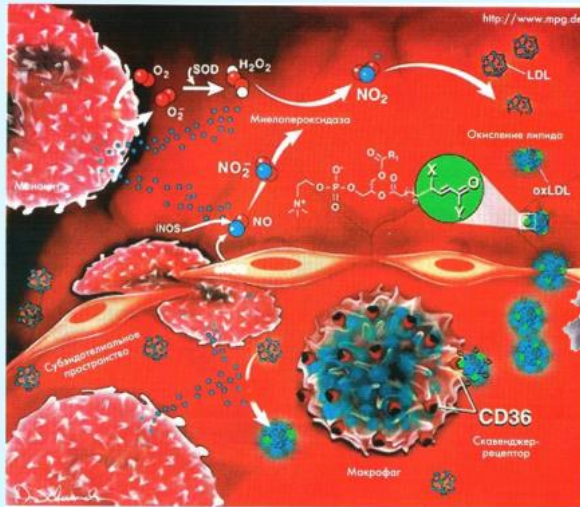
ПОЛІГЕННЕ
(аліментарно-
конституційне)
(>98 % хворих)

- центральне
- ендокринне
- інші види

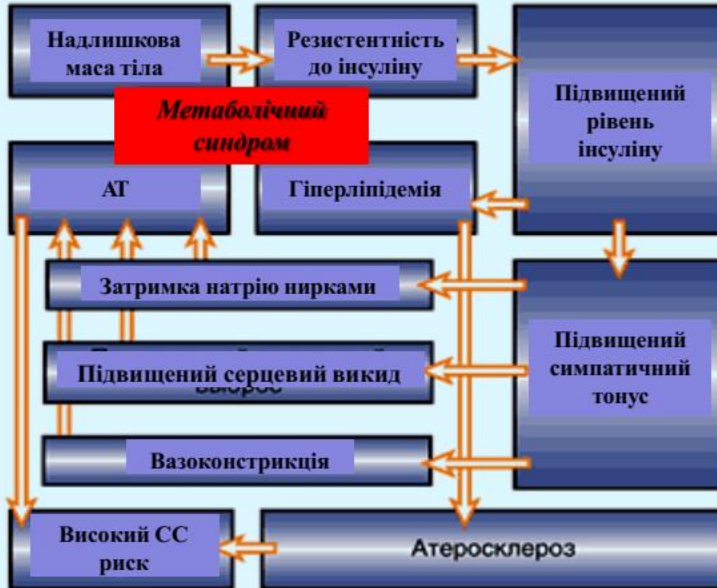
ГІПЕРТРОФІЧНЕ

ГІПЕРПЛАСТИЧНЕ

Атеросклероз



Метаболічний синдром



Загальне матеріальне та навчально-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).
8. Біосинтез вищих жирних кислот: реакції біосинтезу насичених жирних кислот (пальмітату) та регуляція процесу.
9. Біосинтез моно- та поліненасичених жирних кислот в організмі людини.
10. Біосинтез триацилгліцеролів та фосфогліцеридів.
11. Метаболізм сфінголіпідів. Генетичні аномалії обміну сфінголіпідів – сфінголіпідози.
12. Біосинтез холестерину: схема реакцій, регуляція синтезу холестерину.
13. Шляхи біотрансформації холестерину: естерифікація; утворення жовчних кислот, стероїдних гормонів, вітаміну D₃.
14. Циркуляторний транспорт та депонування ліпідів у жировій тканині. Ліпопротеїнліпаза ендотелію.
15. Ліпопротеїни плазми крові: ліпідний та білковий (апопротеїни) склад. Гіперліпопротеїнемія.
16. 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 № 8

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.

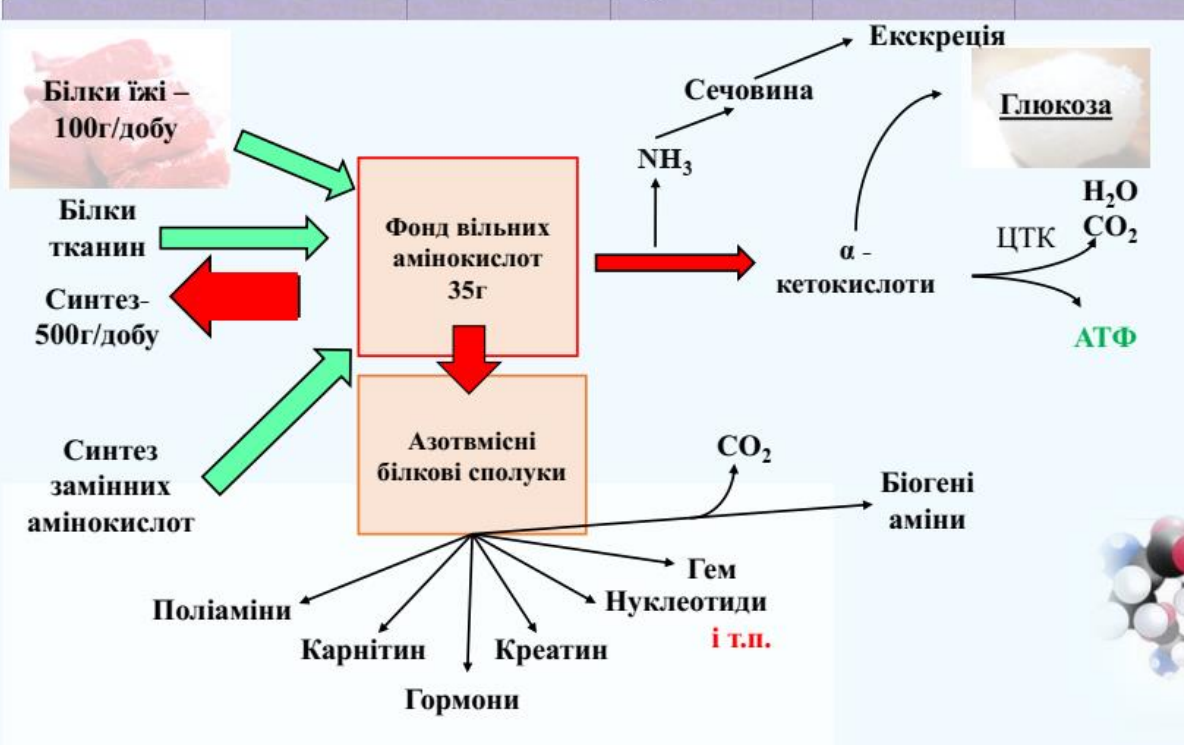
План і організаційна структура лекції:

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.

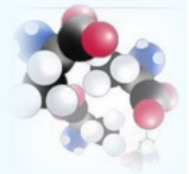


Види азотистого балансу

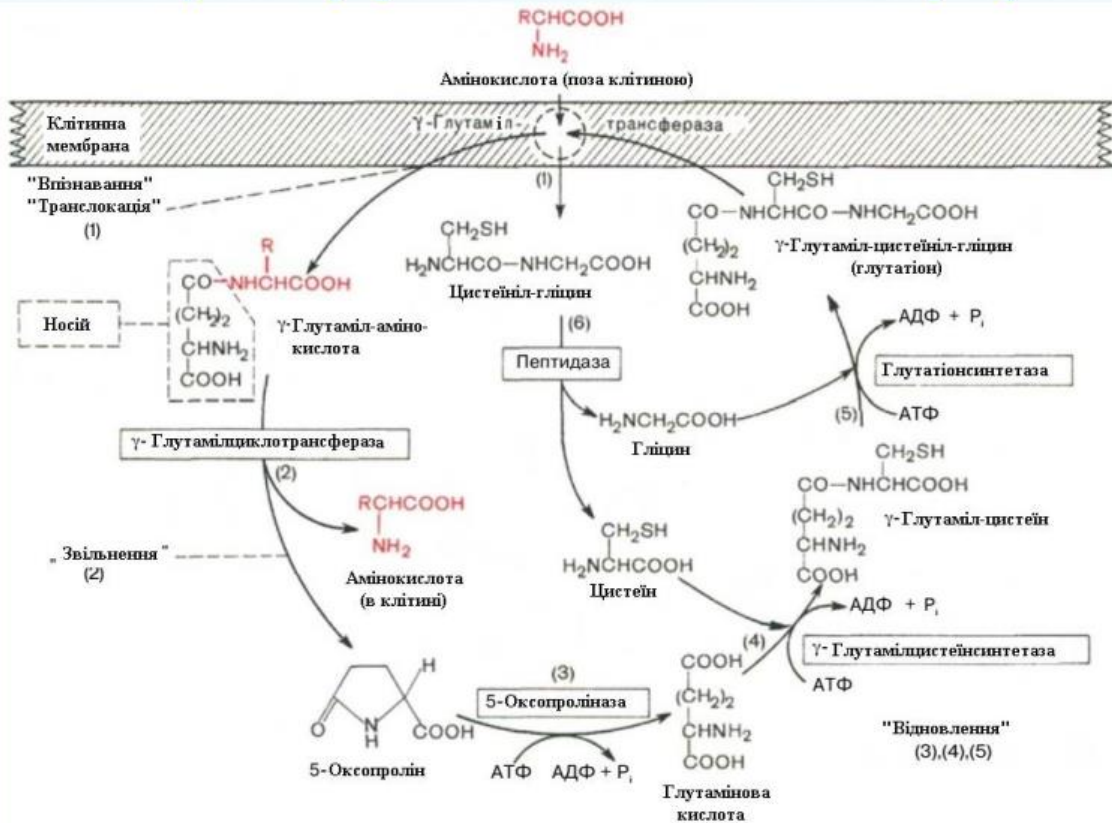
Позитивний (кількість виділеного азоту менше ніж той, який надійшов) – у дітей, видужуючих хворих після важкої хвороби, лактації, при надмірному білковому харчуванні, початковій стадії новоутворення;

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

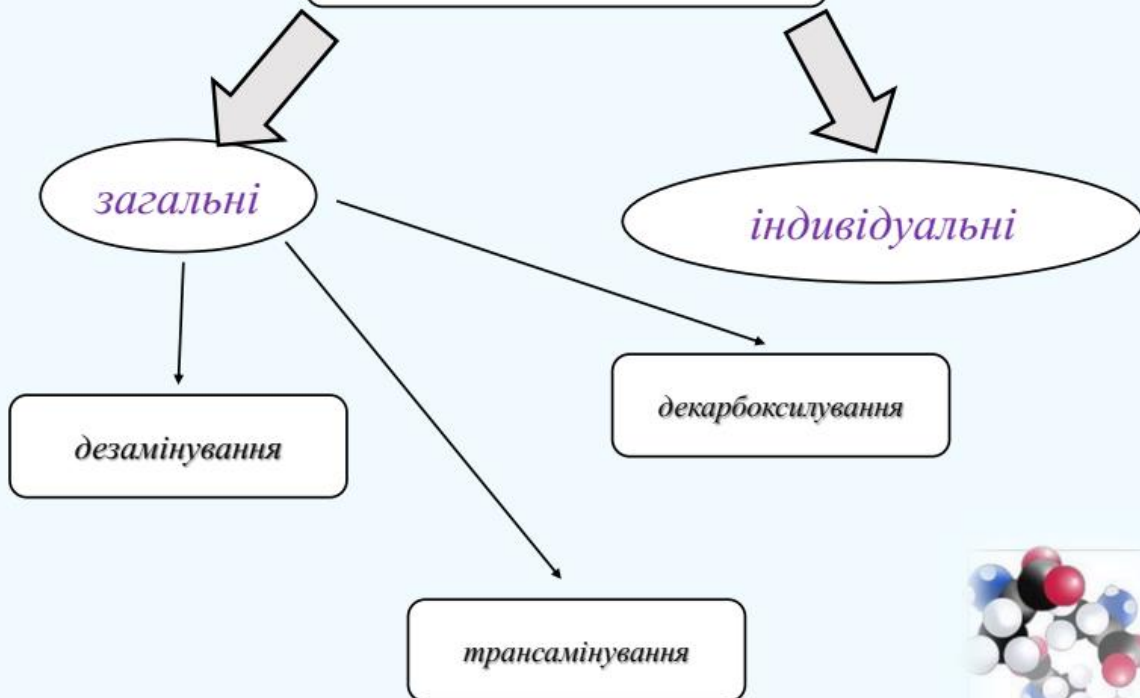
Рівний нулю (азотиста рівновага) – у здорових дорослих людей при нормальному харчуванні.



Механізм транспорту амінокислот чезез мембрану клітини

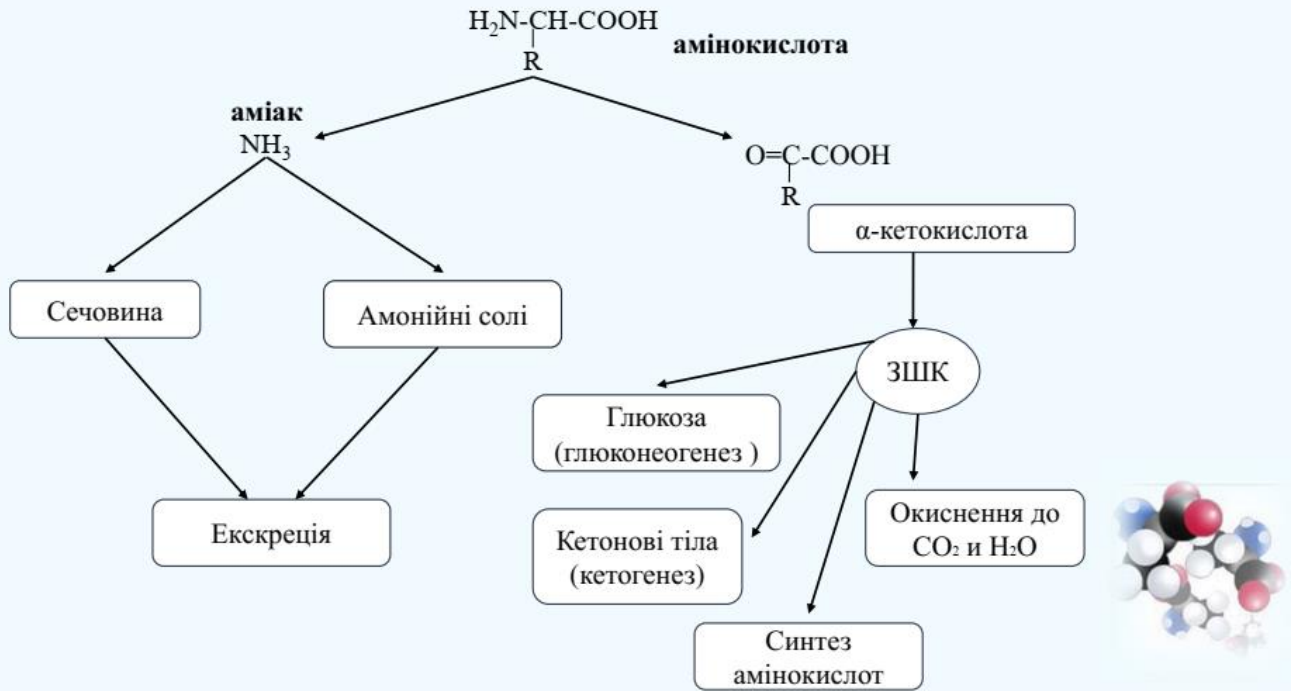


Шляхи обміну АК



Основні етапи катаболізму амінокислот

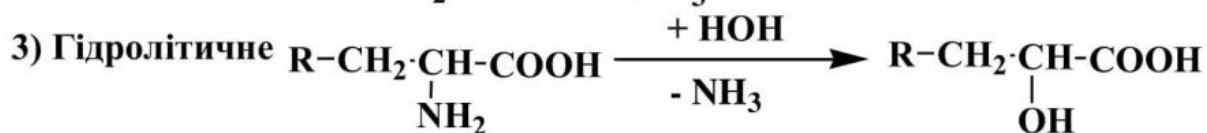
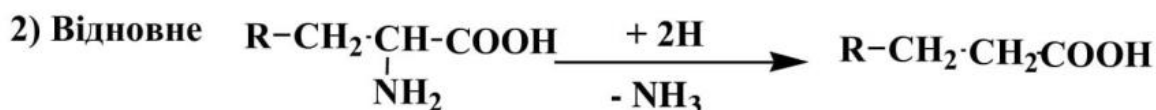
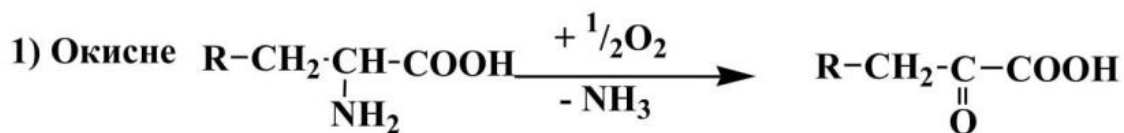
Дезамінування – відщеплення α -аміногрупи у вигляді молекули аміака (крім лізину і проліну)



Загальні шляхи катаболізму амінокислот



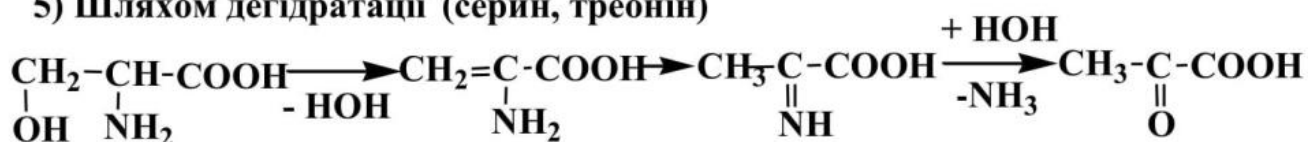
У живих організмах існує кілька шляхів дезамінування амінокислот.



4) Шляхом внутрішньомолекулярної перебудови



5) Шляхом дегідратації (серин, треонін)



Види реакції дезамінування

1. Пряме:

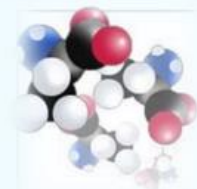
1.1. Окисне (*ГЛУ*);

1.2. Неокисне (*СЕР, ТРЕ, ГІС, ЦИС*);

2. Непряме (всі інші амінокислоти)

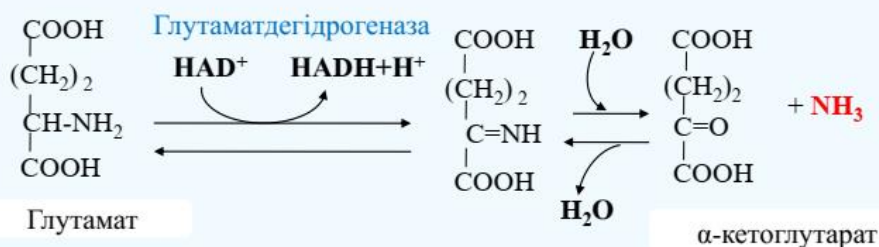
2.1. Окисне (трансдезамінування)

2.2. Неокисне



Пряме окисне дезамінування

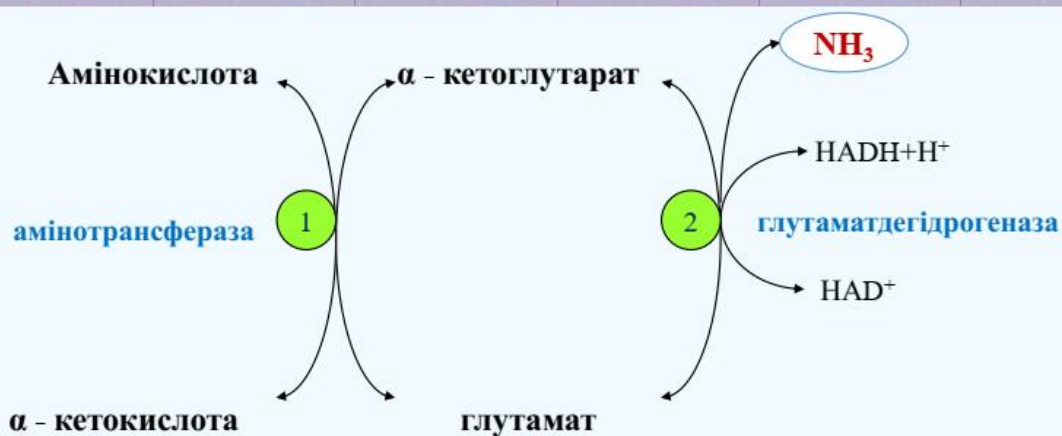
Вид реакції	Амінокислота	Ферменти, коферменти
Окисне дезамінування	Глу	Глутаматдегідрогеназа, NAD ⁺



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



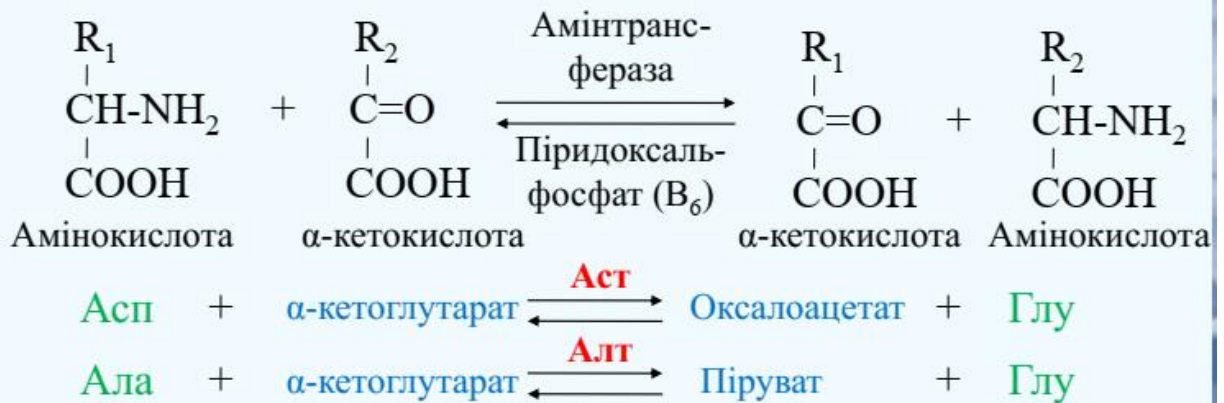
Непряме окисне дезамінування



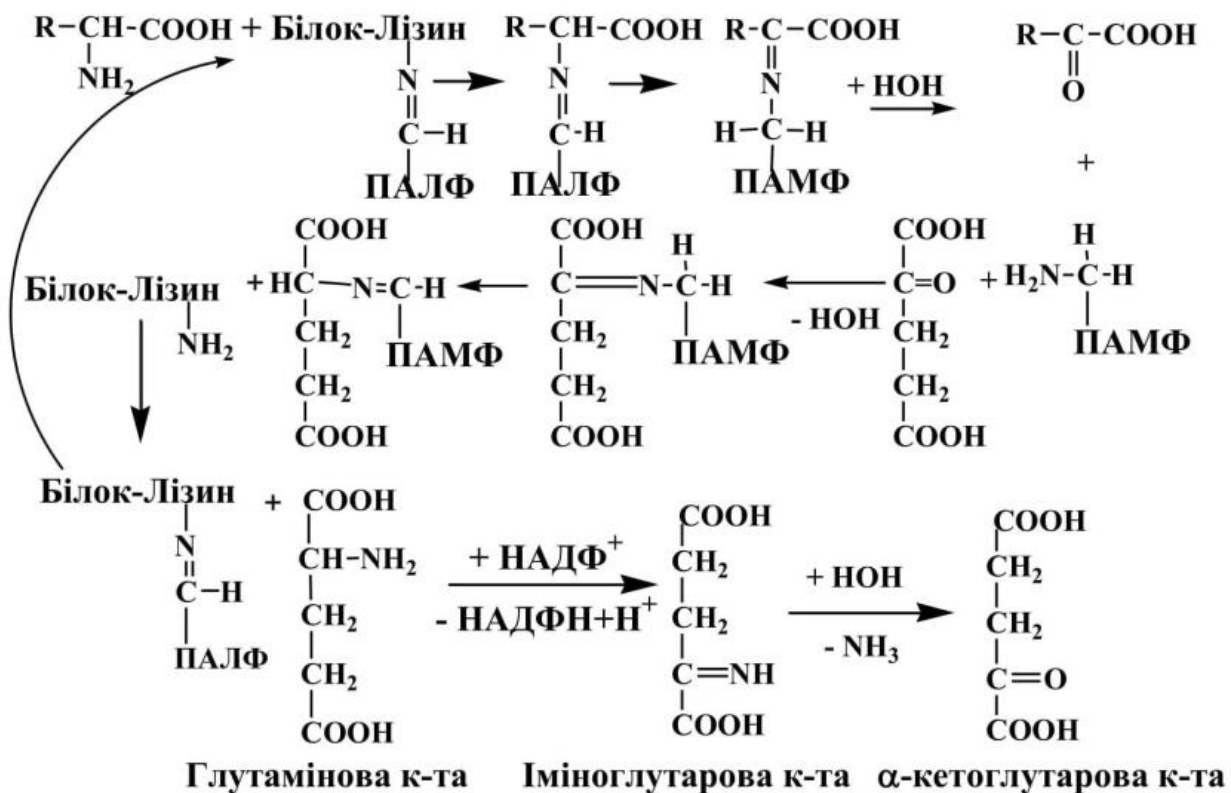
Реакція трансамінування амінокислот

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

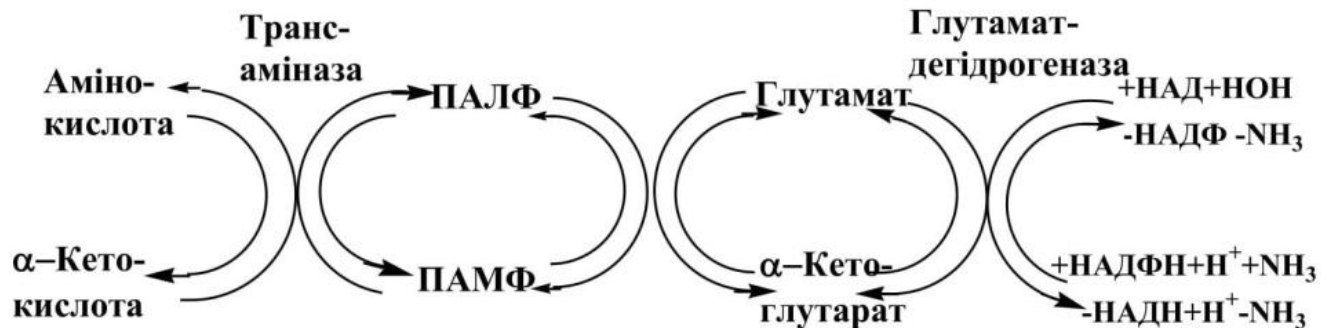
Вид реакції	Амінокислота	Ферменти, коферменти
Трансамінування з α -кетоглутаратом, утворення Глу	Більшість амінокислот, крім ліз, тре, про	Трансаміназа, фосфопіридоксаль



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)



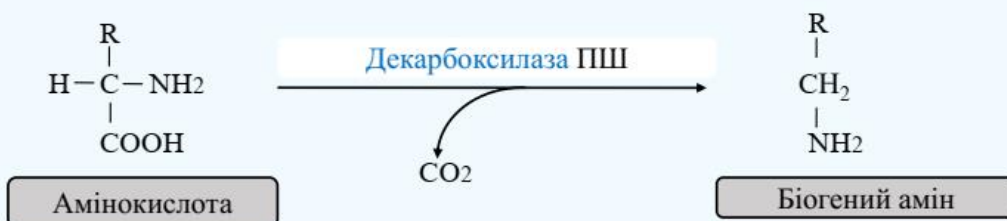
Вуглецеві залишки амінокислот включаються в біосинтез глюкози (глікогенні амінокислоти), піддаються окисленню у ЦТК через піруват, ацетил-КоА, оксалоацетат, α -кетоглутарат і сукциніл-КоА.

Реакції трансамінування виконують важливі фізіологічні функції:

- із α -кетокислот синтезуються амінокислоти, необхідні для життєдіяльності клітин;
- відбувається перерозподіл аміноного 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.

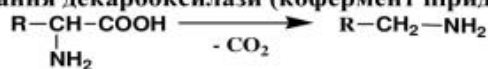


В процесі декарбоксилювання амінокислот синтезуються **нейромедіатори** (*серотонін, дофамін, ГАМК*), **гормони** (*норадреналін, адреналін*), **регуляторні фактори місцевої дії** (*гістамін*).

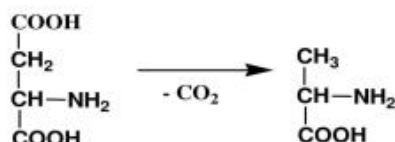


Декарбоксилювання амінокислот

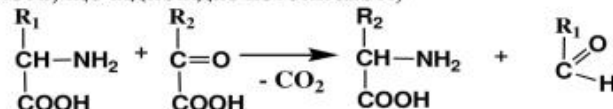
1. α -декарбоксилювання (утворюються біогенні аміни і CO_2). Каталізують α -декарбоксилювання декарбоксилази (кофермент піридоксальфосфат)



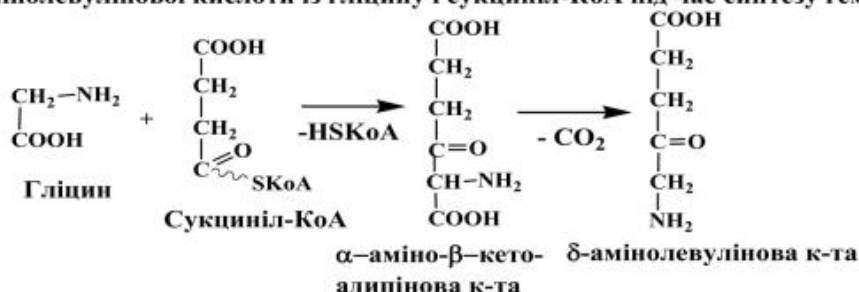
2. ω -декарбоксилювання (дикарбонові амінокислоти утворюють нові амінокислоти і CO_2)



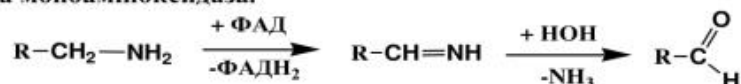
3. декарбоксилювання із трансамінуванням (утворюється альдегід і амінокислота, що відповідає кетокислоті)



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



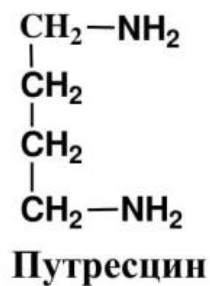
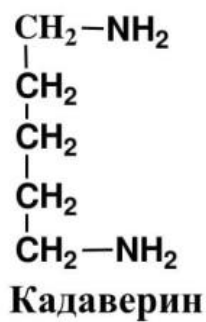
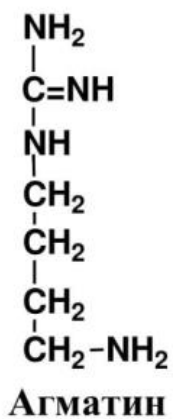
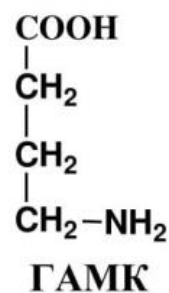
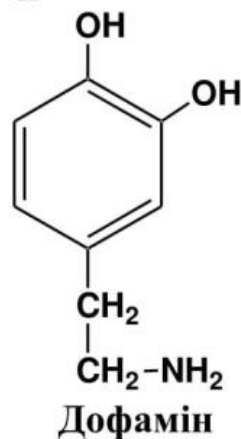
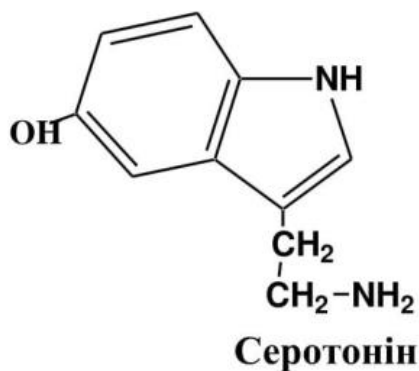
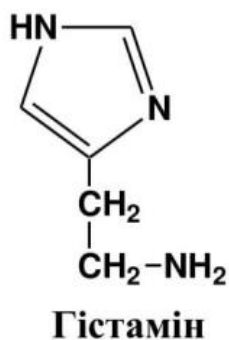
Розпад біогених амінів відбувається шляхом їх окисного дезамінування з утворенням відповідного альдегіду і аміаку. Каталізус реакцію ФАД-залежна моноаміноксидаза.



Декарбоксілювання гістидину, глутамату і 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:



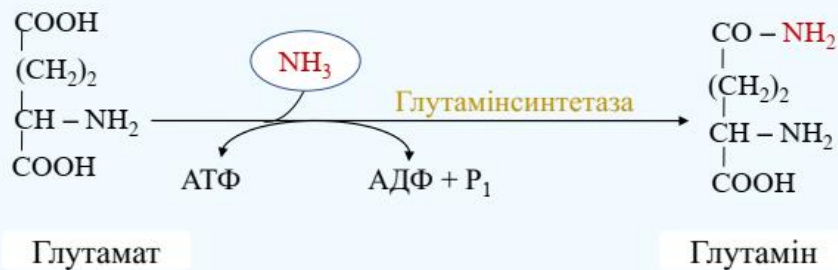
В результаті відбувається підвищення нервово-м'язового збудження та виникають судоми.

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

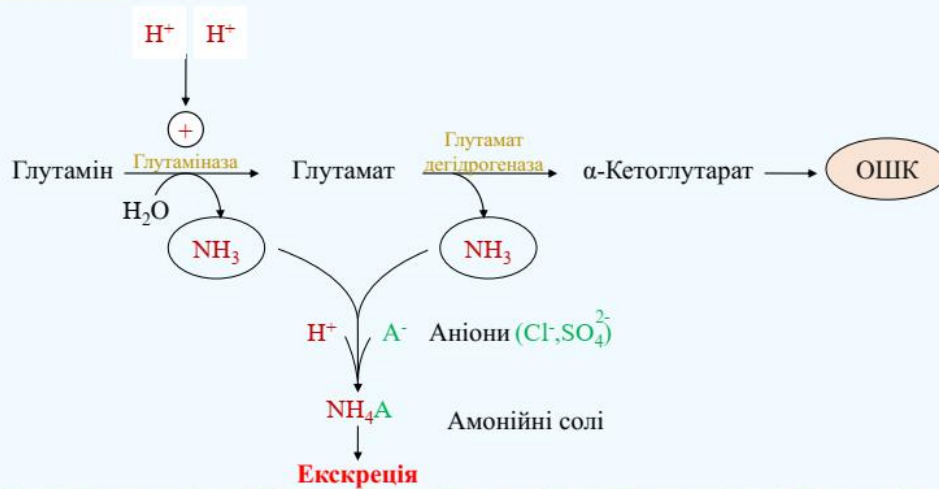
Відновне амінування α -кетоглутарату (відбувається в основному в мозку)



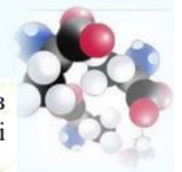
Ця реакція йде з незначною швидкістю, фермент використовується для непрямого дезамінування амінокислот.

Утворення амонійних солей

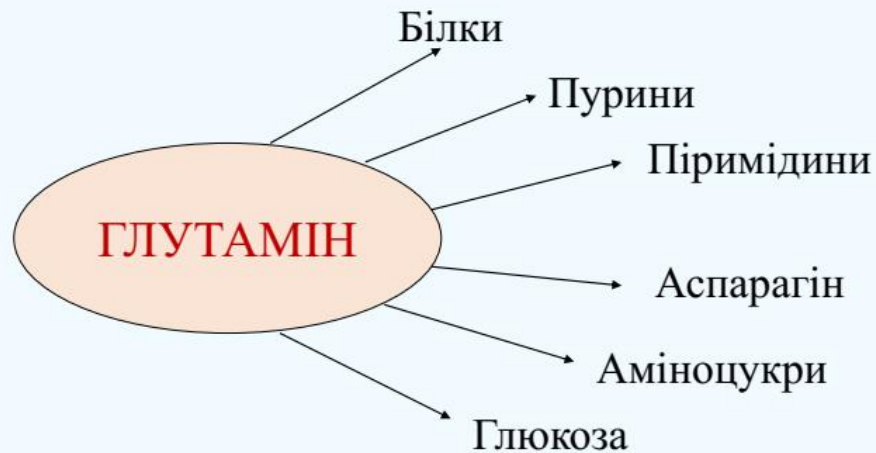
Нирки



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

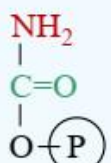
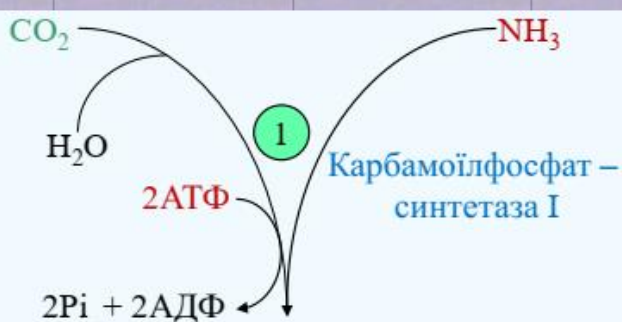


Екскреція кінцевих продуктів азотистого обміну нирками при нормальному білковому харчуванні

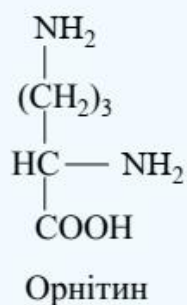


Біосинтез сечовини - орнітиновий цикл

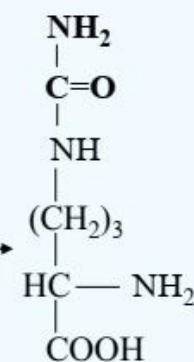
Печінка



Карбамоїлфосфат



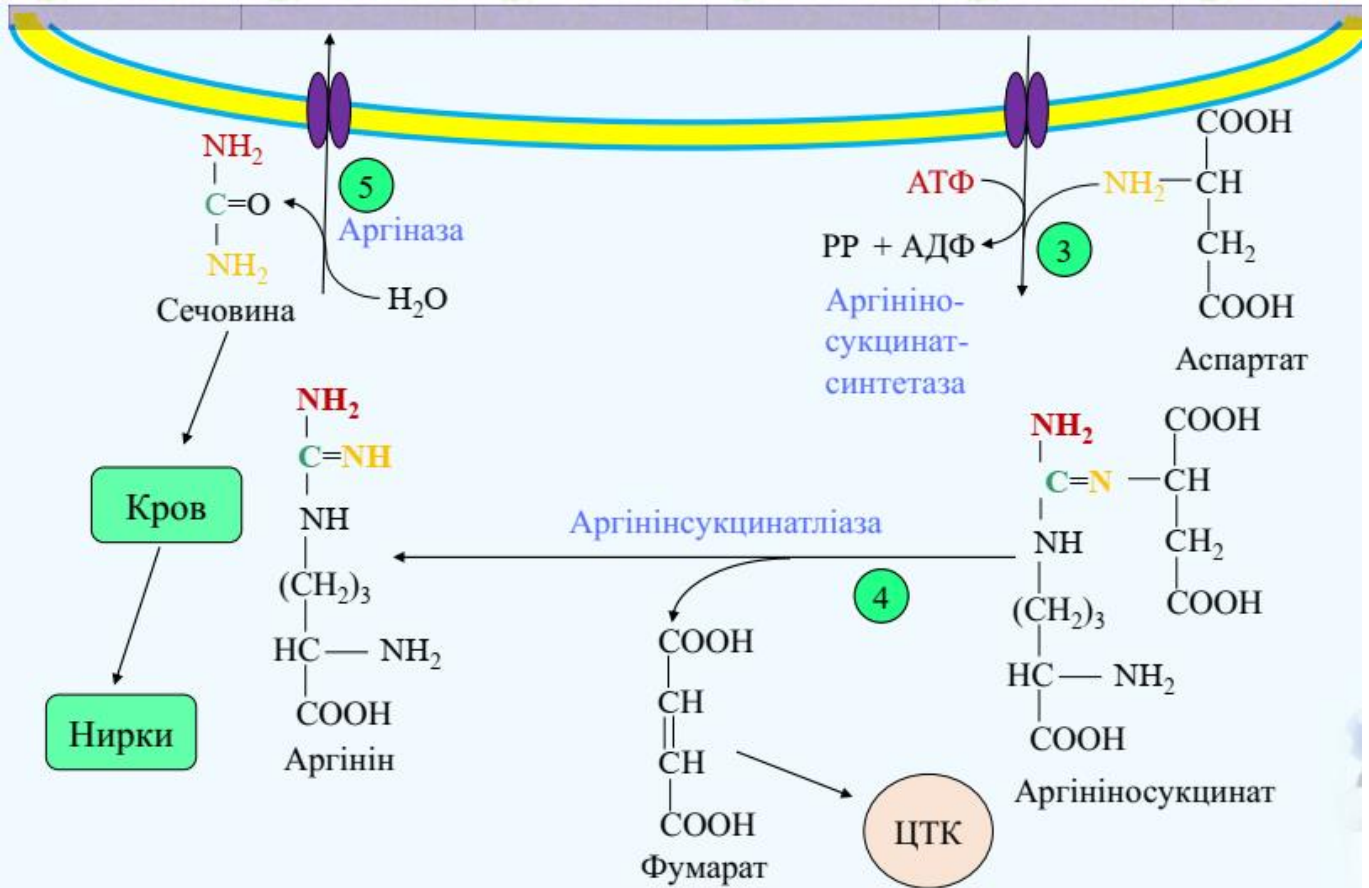
2 **Орнітинкарбамоїлтрансфераза**



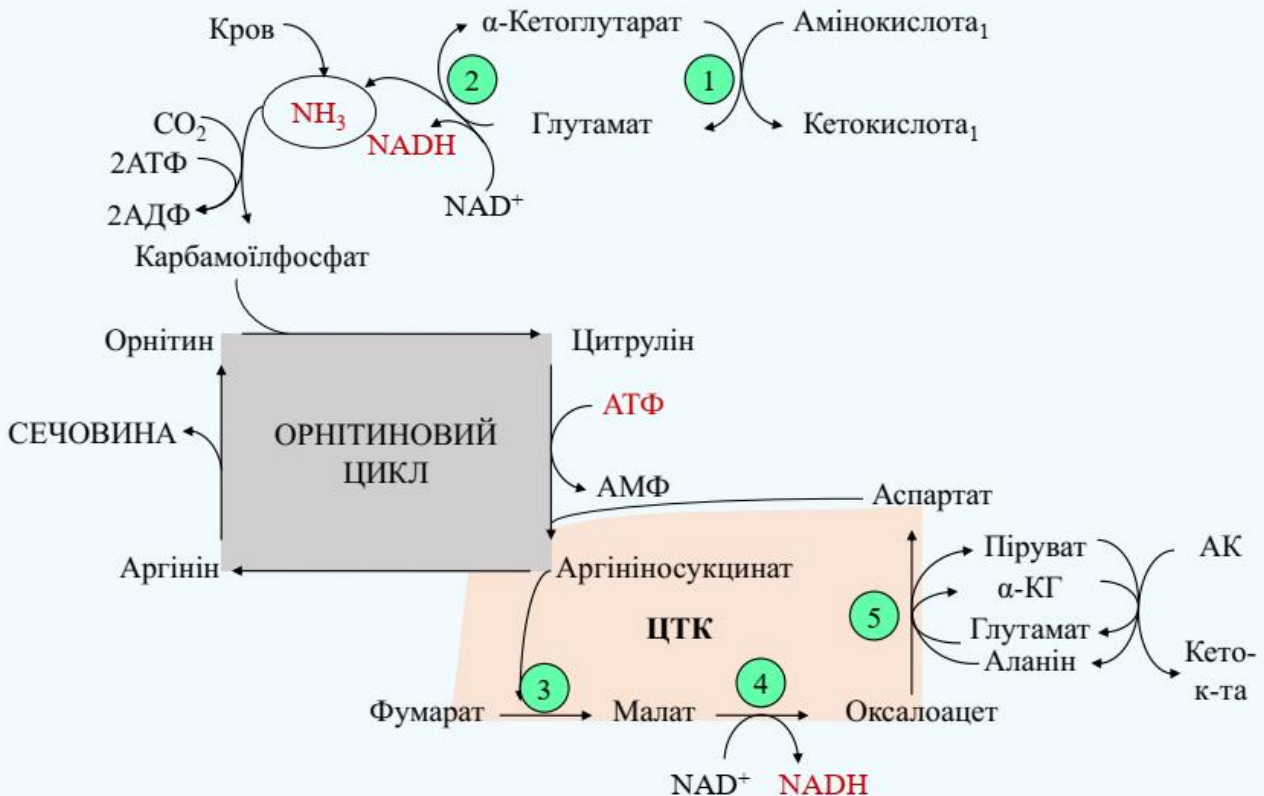
Цитрулін

Мітохондрія
(матрикс)

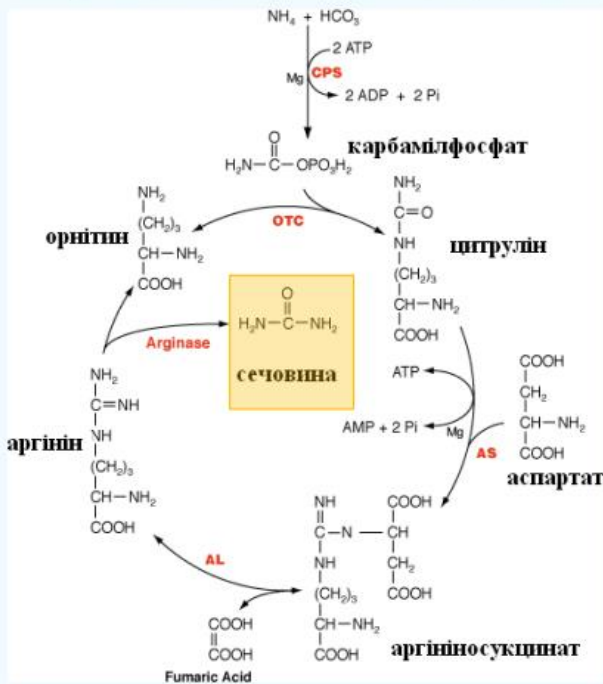
Біосинтез сечовини - орнітиновий цикл



Цикл регенерації аспартату, спряжений з орнітиновим циклом



Біосинтез сечовини - орнітиновий цикл

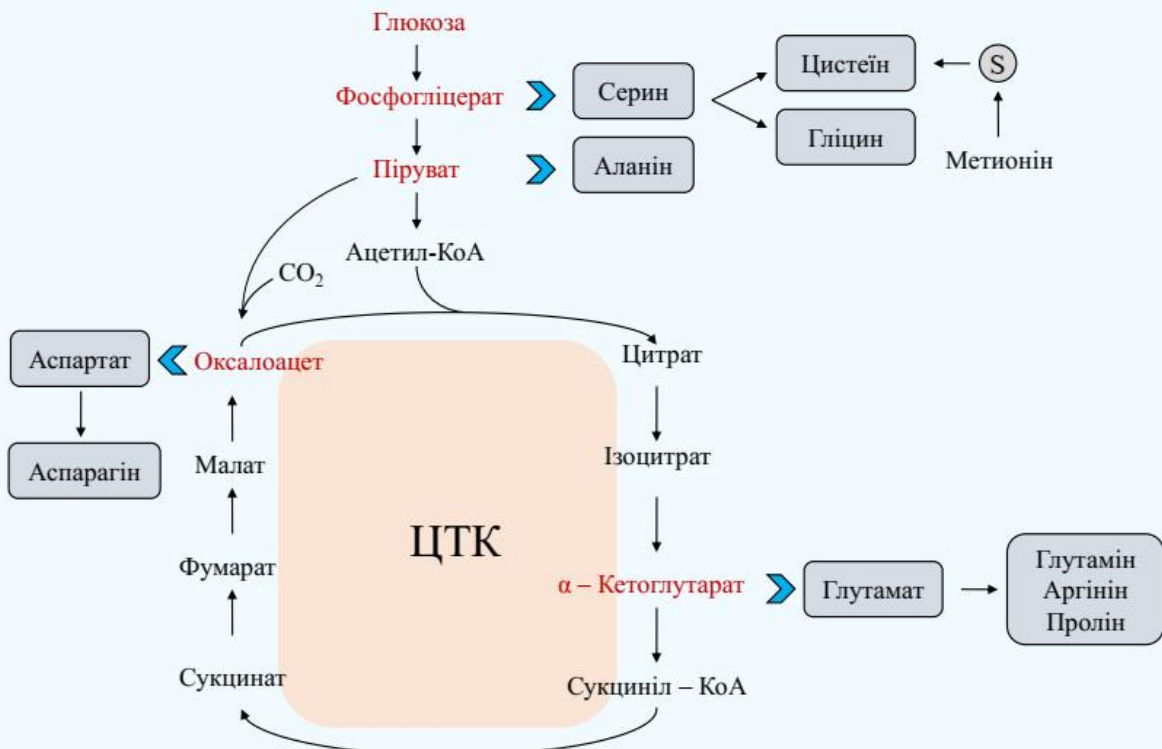


Сечовина є водорозчинною сполукою менш токсичною ніж аміак.

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 замічних 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

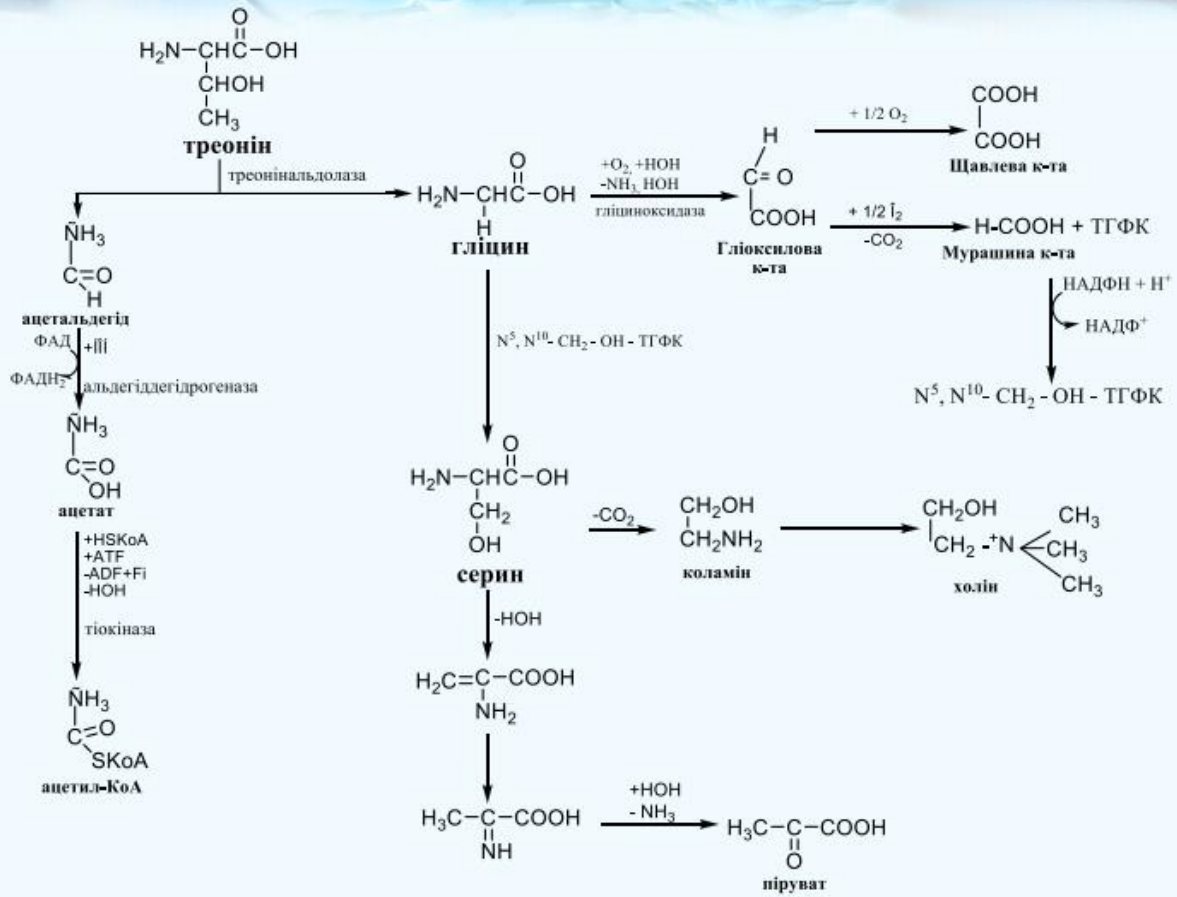
Гіперамоніємія

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

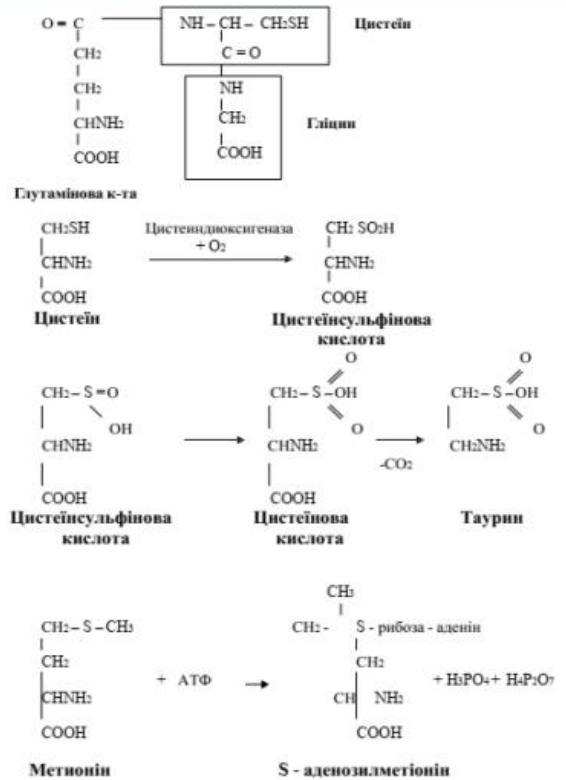
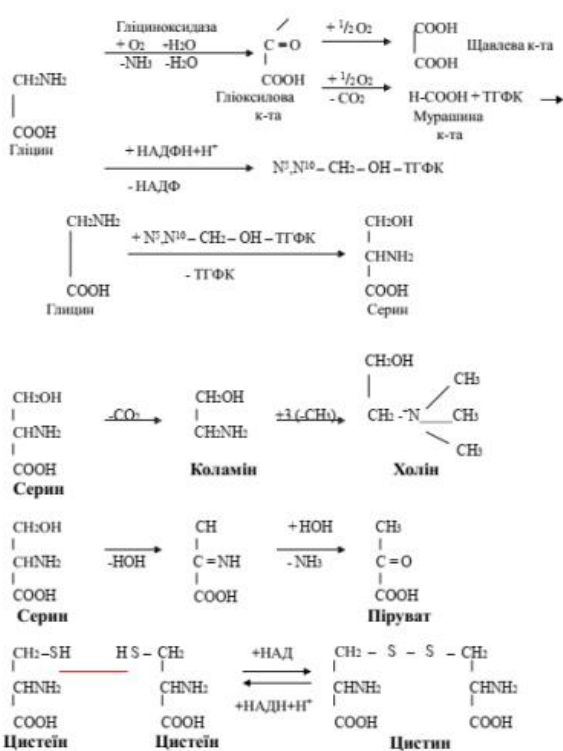
Відомо 5 спадкових захворювань, обумовлених дефектом 5 ферментів орнітинового циклу:

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

ОБМІН ОКРЕМИХ АМІНОКИСЛОТ



ОБМІН ОКРЕМИХ АМІНОКИСЛОТ



СПАДКОВІ ХВОРОБИ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ (*Аміноацидопатії*)

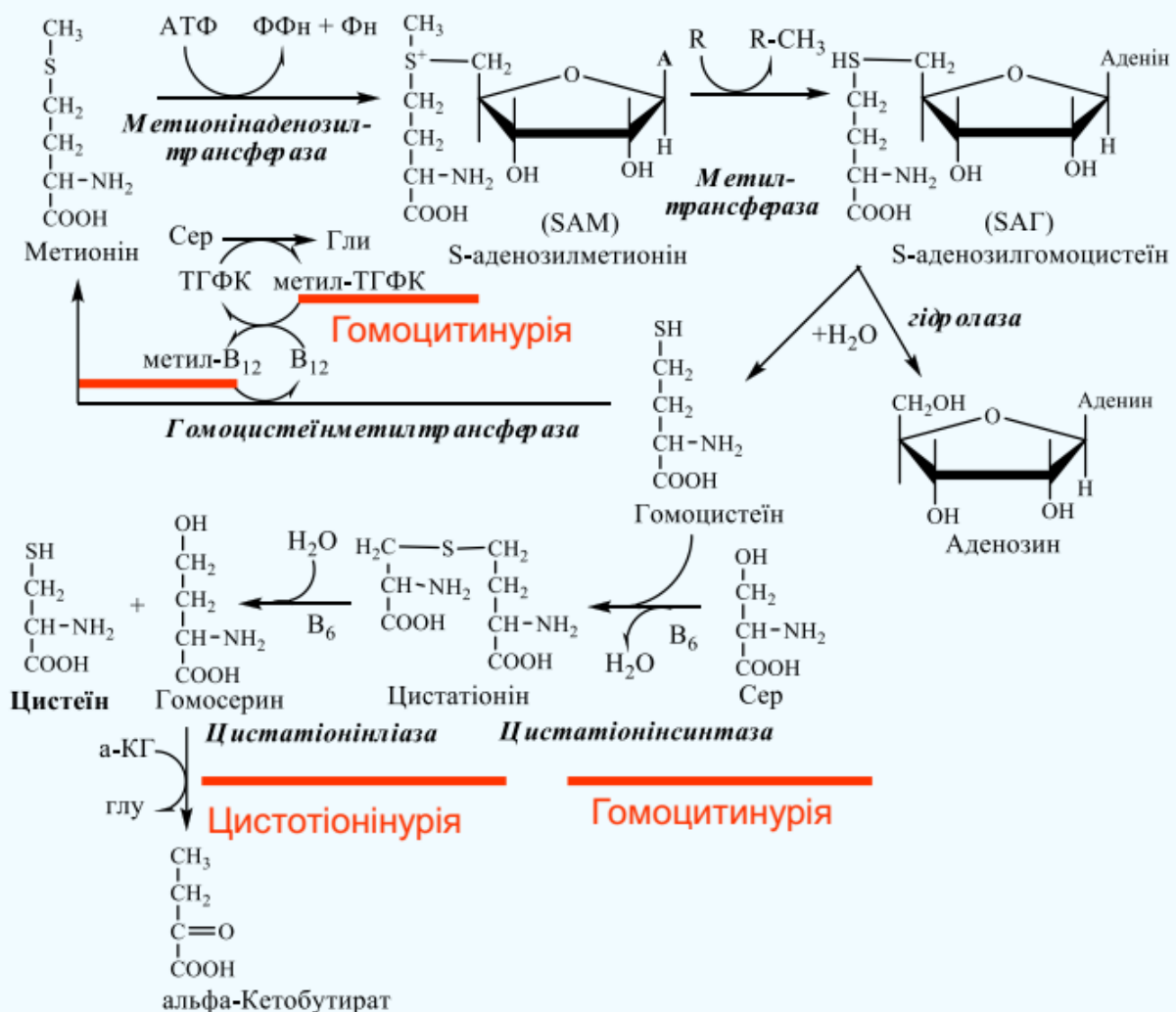
1. АЛКАПТОНУРІЯ
2. АЛЬБІНІЗМ
3. ТИРОЗИНЕМІЯ I ТИПУ
4. ТИРОЗИНЕМІЯ II ТИПУ
5. ПРОПІОНОВА АЦИДЕМІЯ
6. МЕТИЛМАЛОНОВА АЦИДЕМІЯ
7. ХВОРОБА ІЗ ЗАПАХОМ СЕЧІ КЛЕНОВОГО СИРОПУ (MSUD)
8. ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ (ФКУ)

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

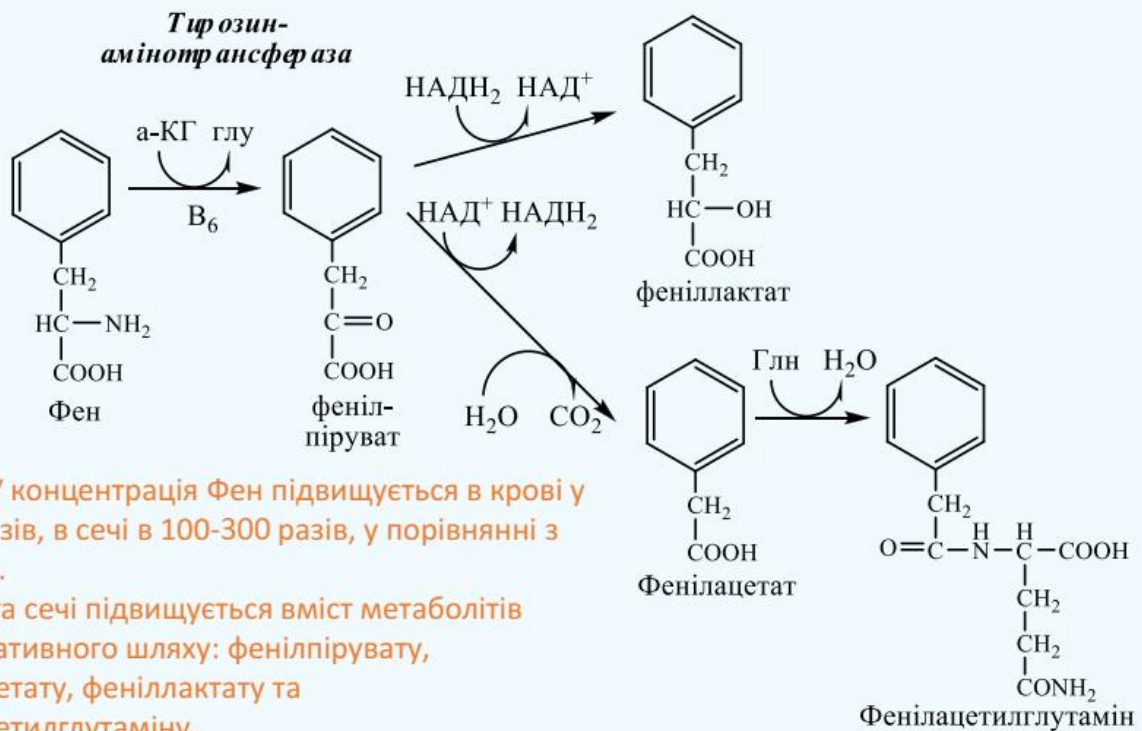
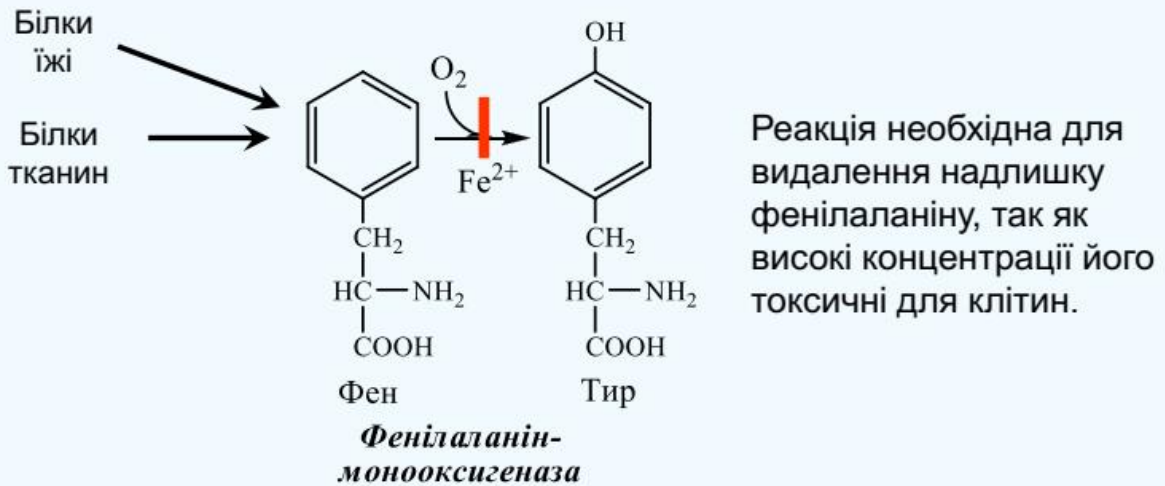
Порушення обміну метионіну

- **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

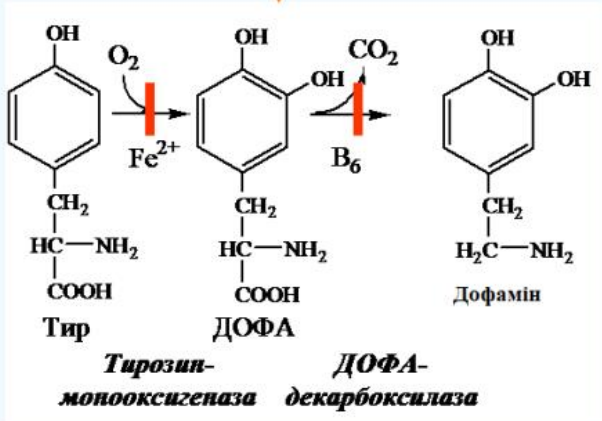
- Спадкове захворювання, пов'язане з мутаціями в гені **фенілаланінмонооксигенази** (частота 1:10000 новонароджених), які призводять до зниження активності ферменту або повної його інактивації.



Порушення обміну тирозина

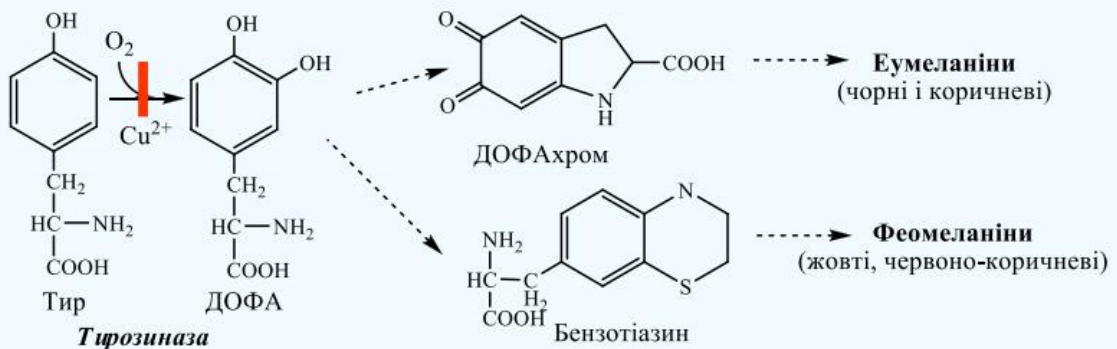
1. Хвороба Паркінсона – розвивається внаслідок загибелі дофамінергічних нейронів у чорній речовині та інш. дофамінвмісних областях мозку та зменшені вмісту дофаміну в хвостатому ядрі та шкаралупі. Частота 1:200 серед людей доросліше 60 років.

Супроводжується акінезією, ригідністю та тремором;

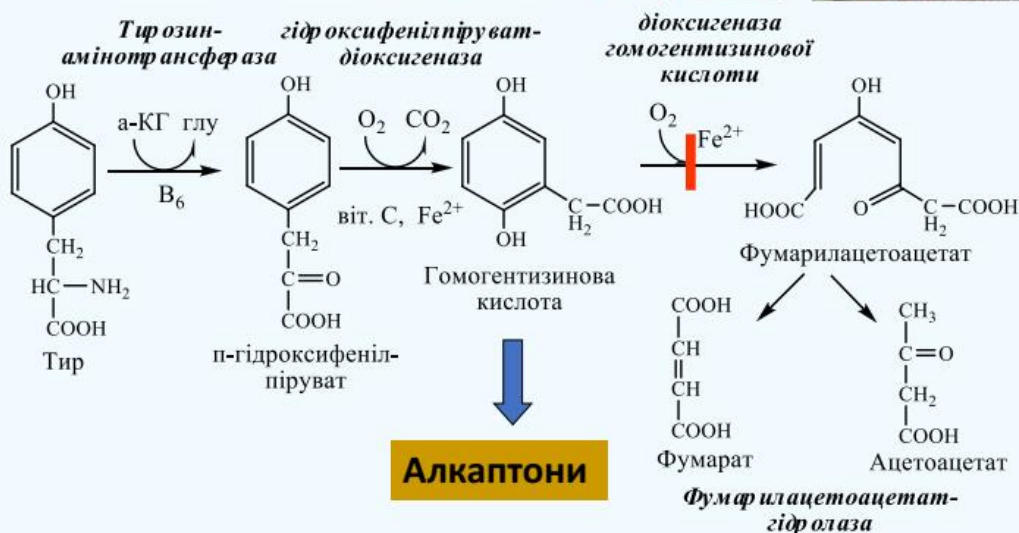
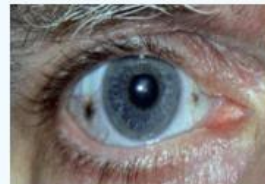
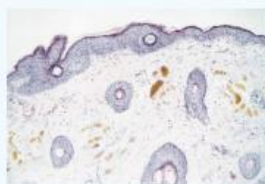


2. Альбінізм – розвивається за спадкової відсутності або блокади тирозинази (1:20000). Проявляється відсутністю пігментації шкіри, сітківки очей і волосся

Існує багато різновидів альбінізму



3. **Алкаптонурия** – 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 декарбосилування трьох амінокислот - лейцину, ізолейцину та валіну.
- В результаті в організмі накопичуються ці амінокислоти та їх попередники. Найбільш патогено накопичення лейцину.

Загальне матеріальне та навчально-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 № 9

Тема: Біосинтез та катаболізм пуринових та піримідинових нуклеотидів. Біосинтез нуклеїнових кислот: реплікація ДНК; транскрипція РНК. Біосинтез білків в рибосомах. Регуляція біосинтезу білка.

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

Азотисті основи; Нуклеозид; Нуклеотид; Метотрексат; Подагра; Синдром Леша-Ніхана; Ортадацидурия; Правила Чаргафа, модель Уотсона-Кріка; Антипаралельність ланцюгів; Експресія генів; Процесінг; Генетичний (біологічний) код; Рекогніція; Фолдінг; Мутації; Рекомбінантні ДНК.

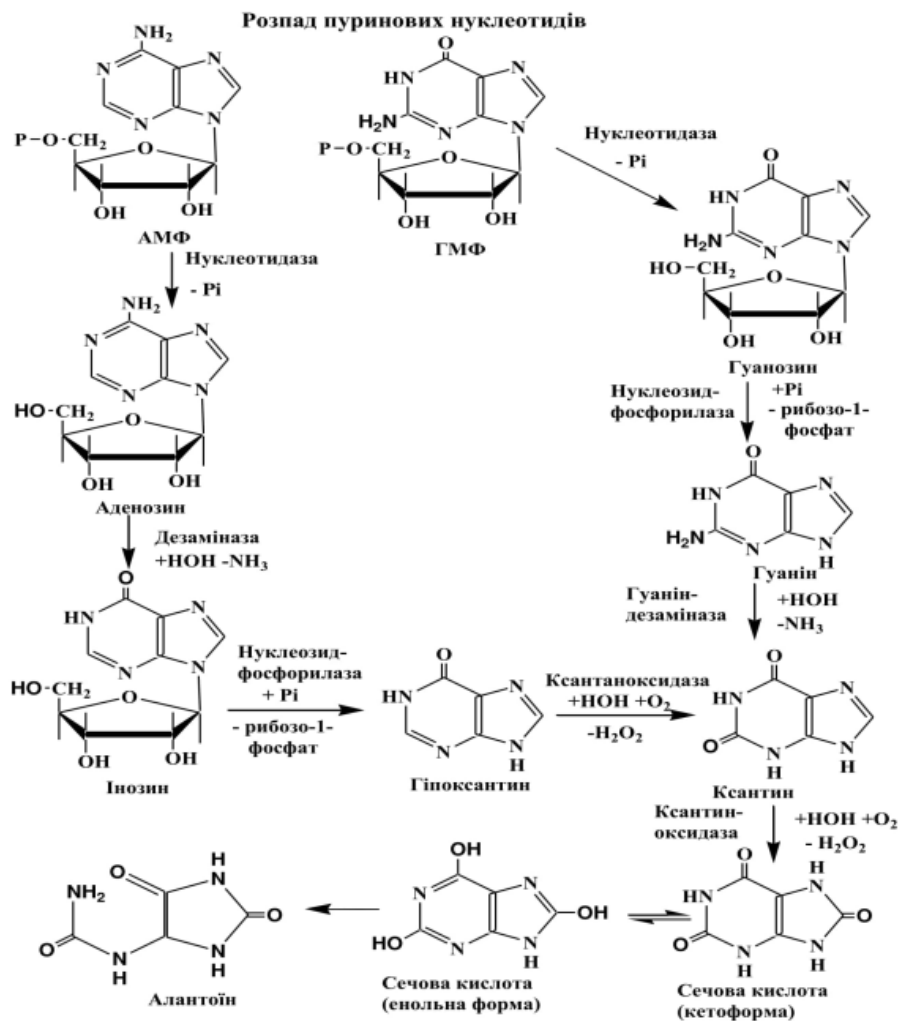
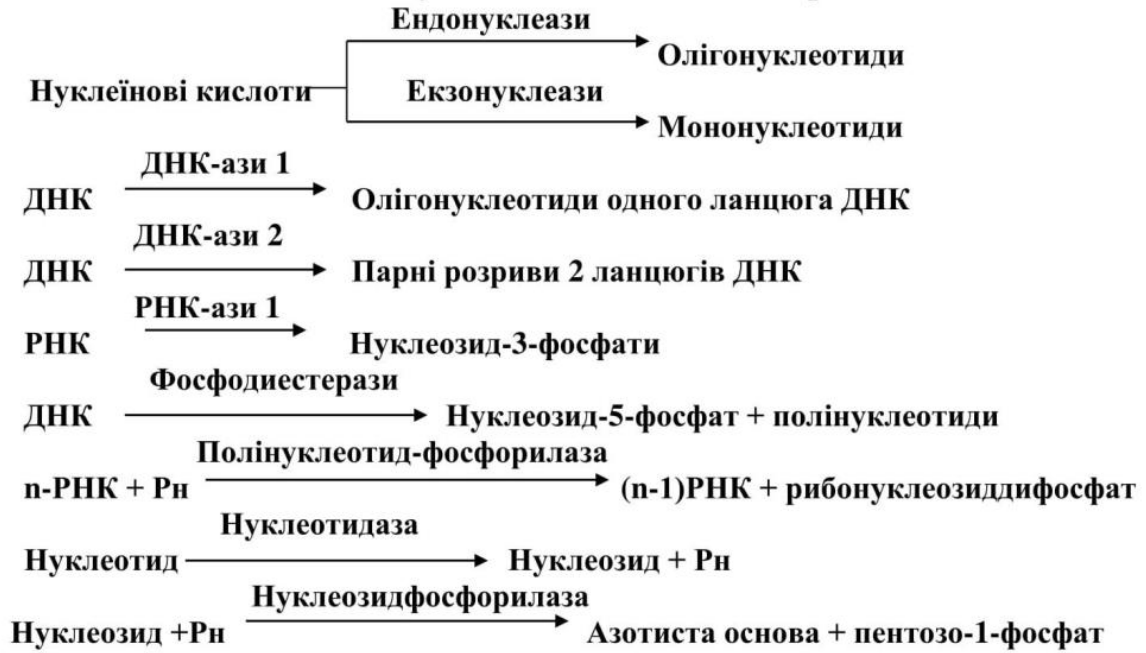
План і організаційна структура лекції:

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.
7. Реплікація. Етапи.
8. Транскрипція. Етапи.
9. Процесінг. Етапи.
10. Біосинтез білка. Етапи.
11. Інгібітори транскрипції та трансляції у прокариотів та еукаріотів: антибіотики та інтерферони – їх застосування в медицині; дифтерійний токсин.
12. Регуляція експресії генів.
13. Мутації.
14. Генна інженерія.

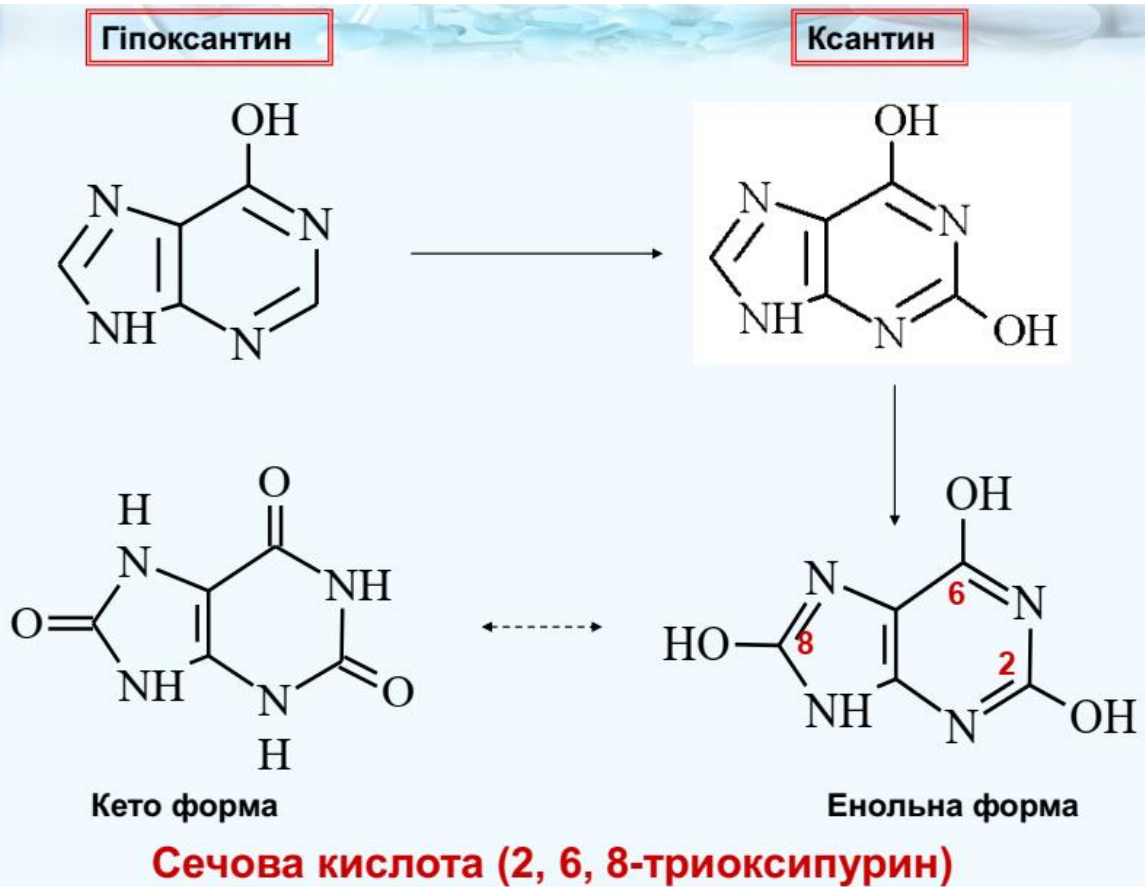
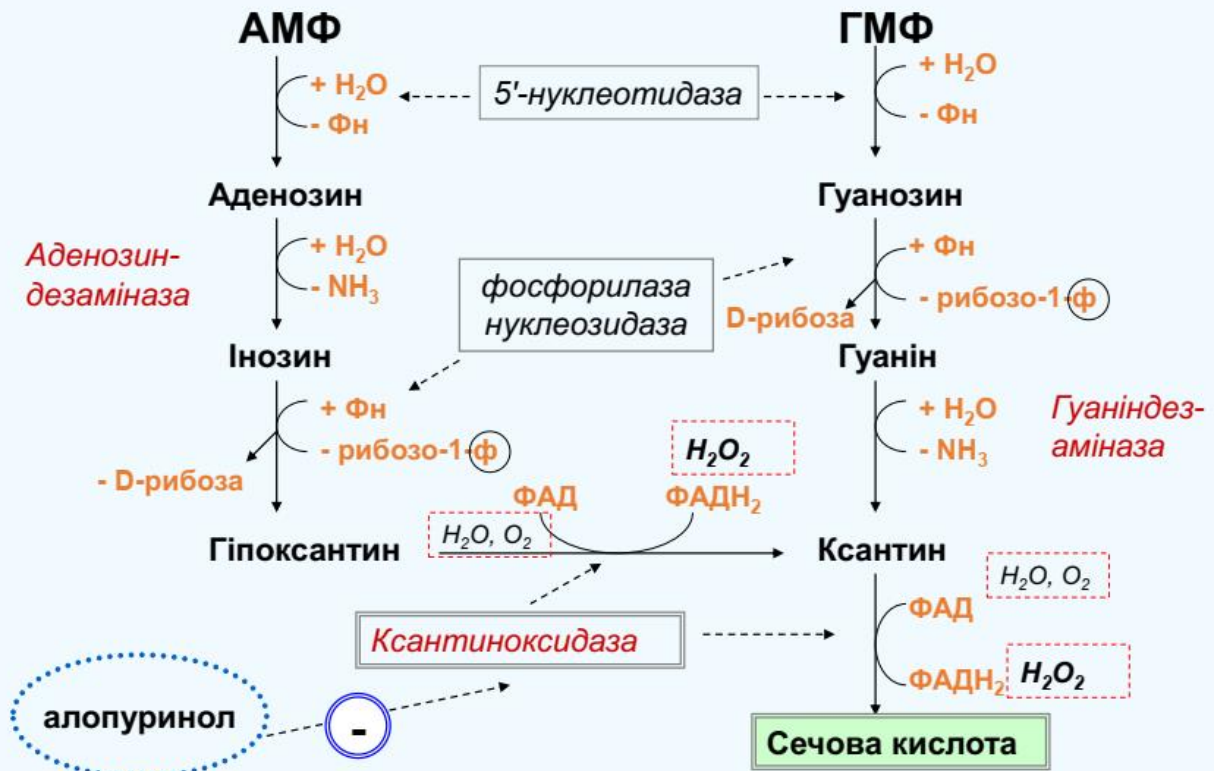
Зміст лекційного матеріалу

Метаболізм пуринових і піримідинових нуклеотидів.

Катаболізм нуклеотидів в клітинах органів



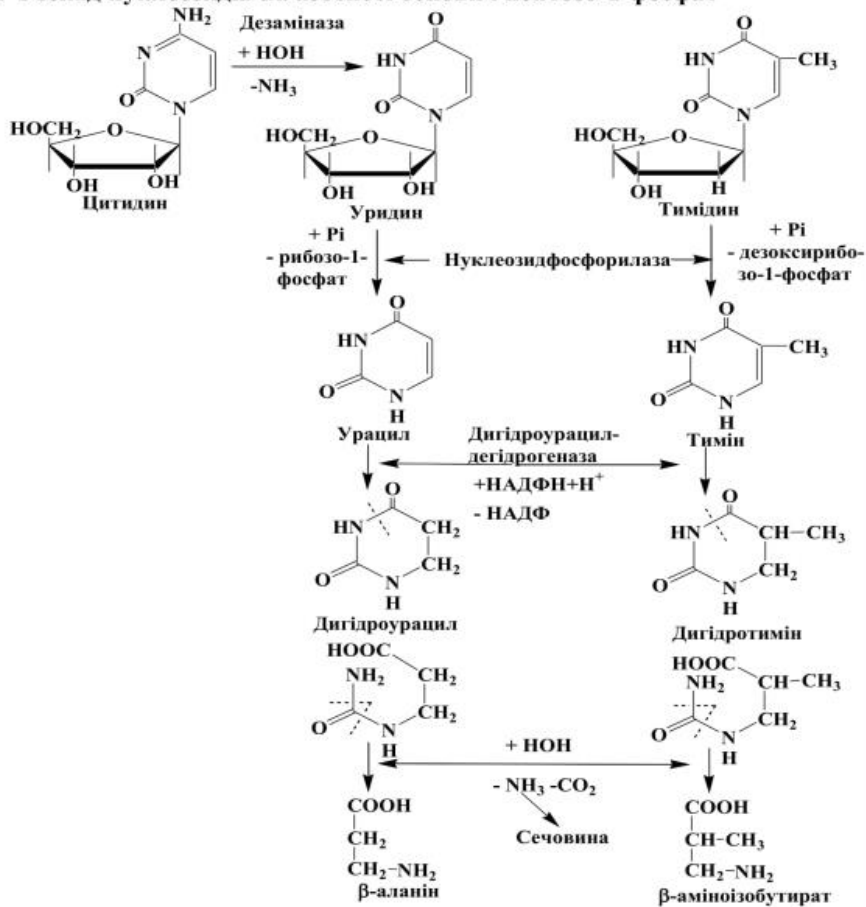
Катаболізм пуринових нуклеотидів



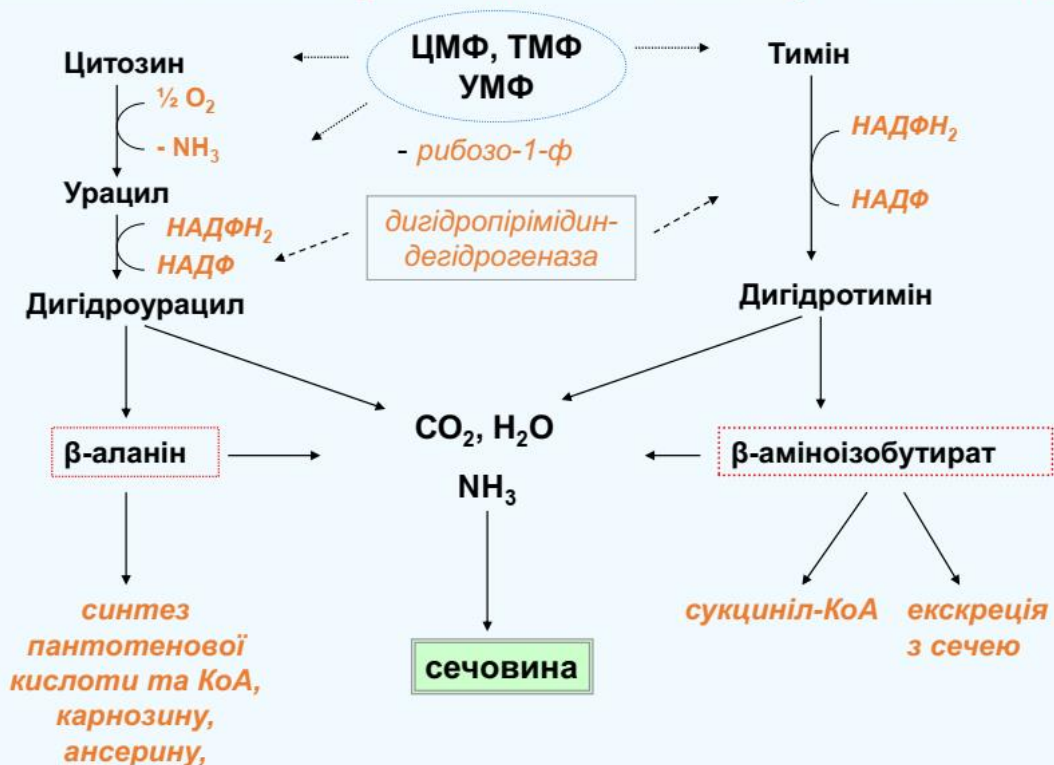
Катаболізм піримідинових основ, катаболізм урацила.

Нуклеотидаза

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



Катаболізм піримідинових нуклеотидів



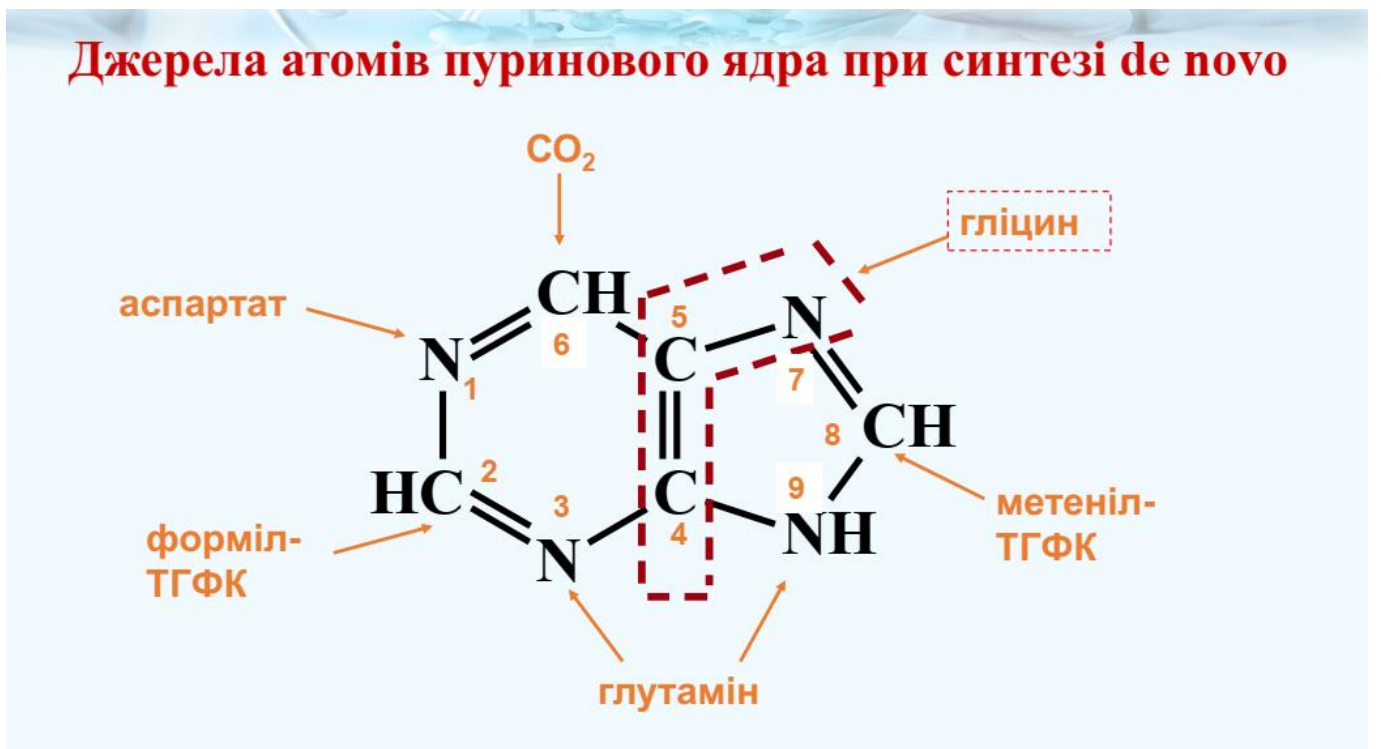
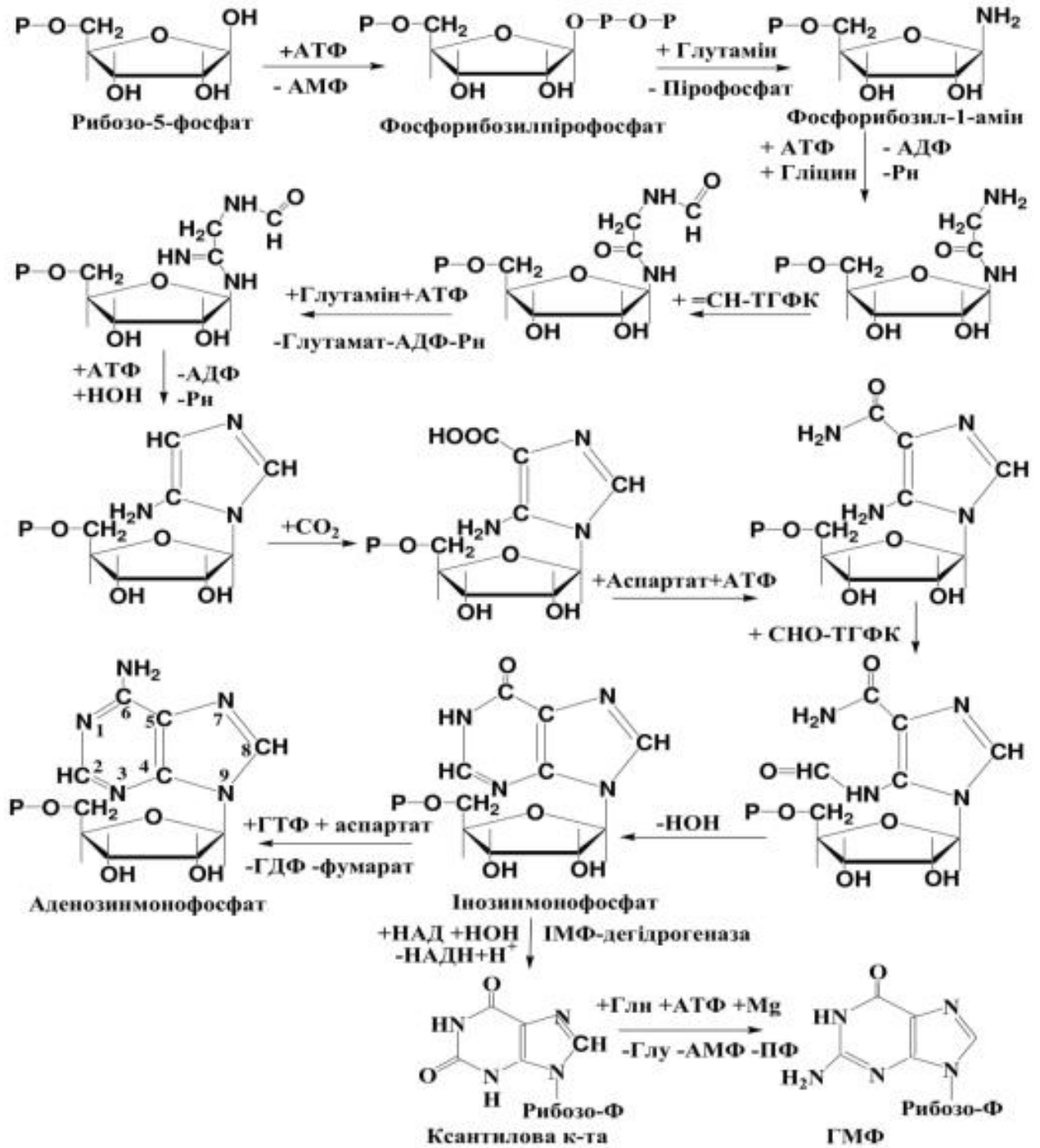
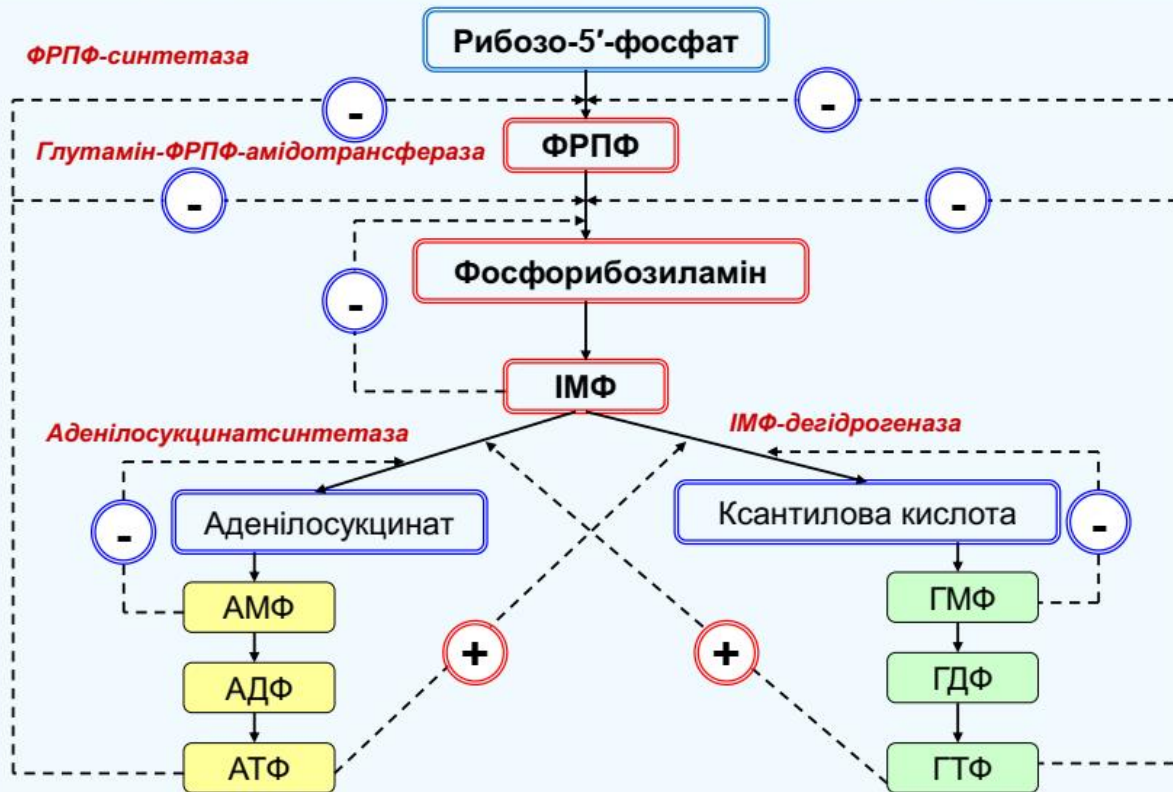


Схема синтезу пуринових нуклеотидів

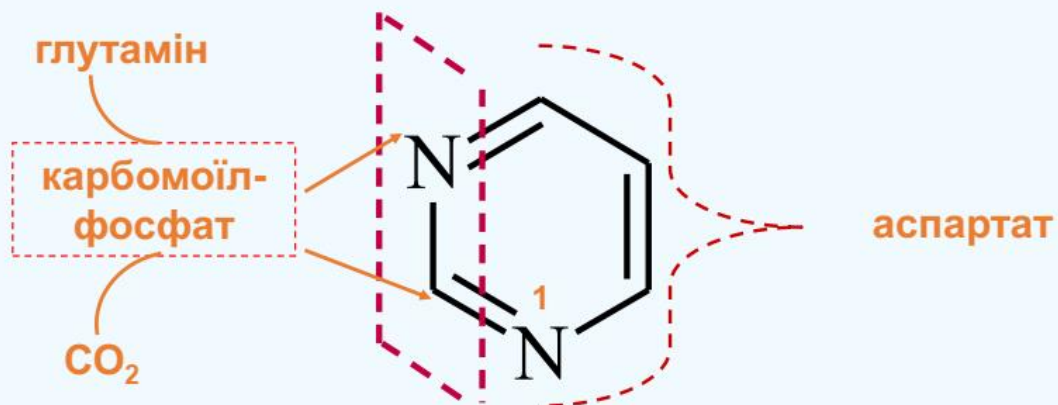


Фосфорибозил-1-амін - донор N₉, гліцин - C₄; C₅ і N₇, метеніл-ТГФК - C₈, глутамін - N₃, форміл-ТГФК - C₂, аспаргат - N₁, СO₂ - C₆.

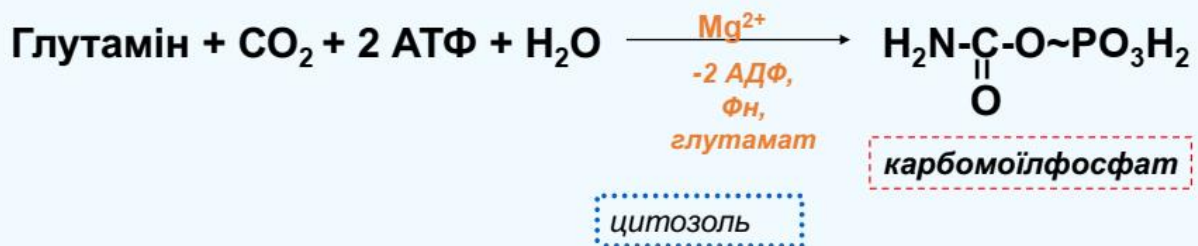
Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів



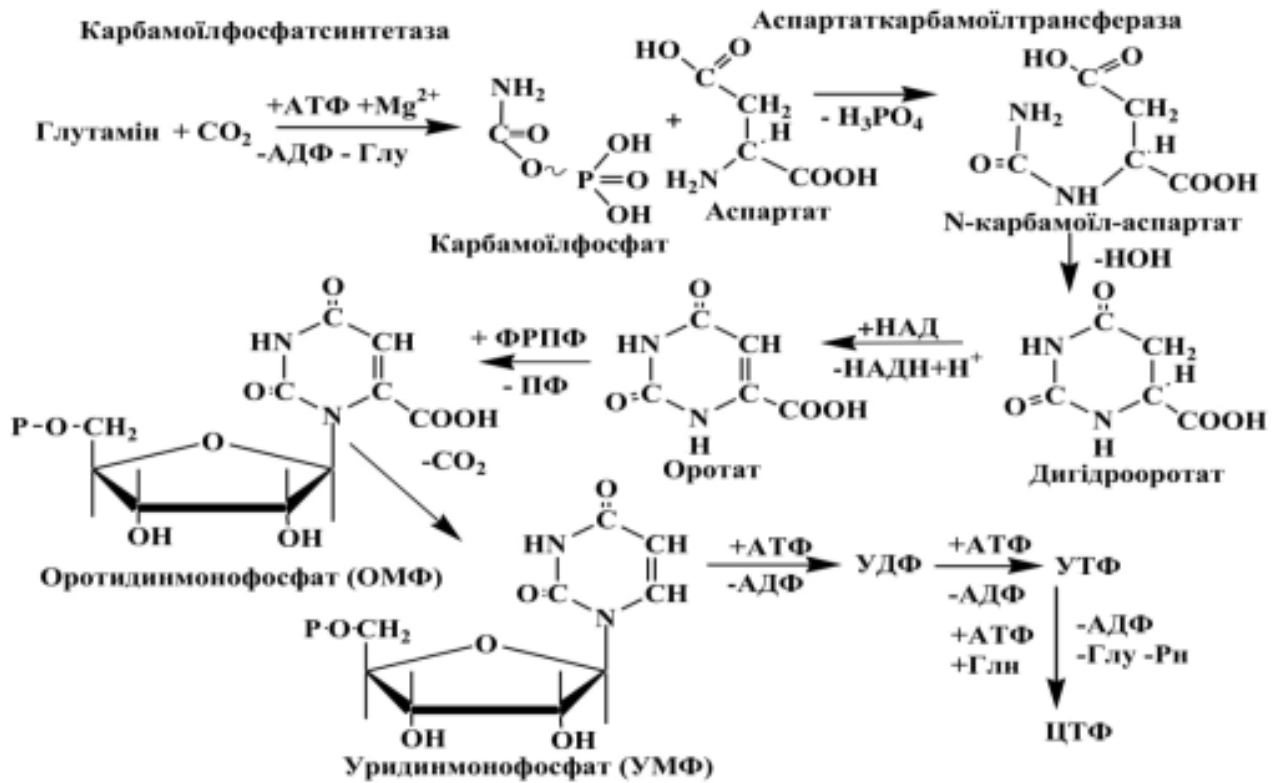
Джерела атомів піримідинового ядра при синтезі de novo



Карбомоїлфосфатсинтетаза II



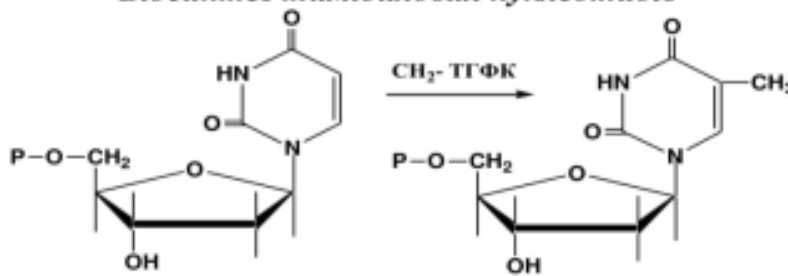
Біосинтез піримідинових нуклеотидів



Утворення дезоксирибонуклеотидів.

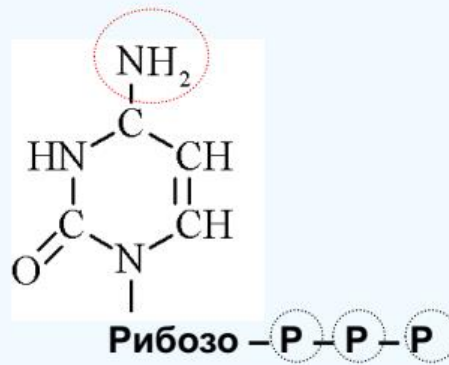
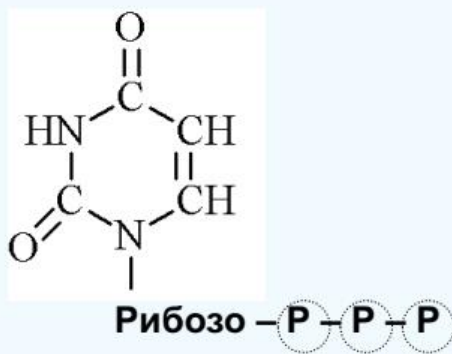


Біосинтез тимідилових нуклеотидів

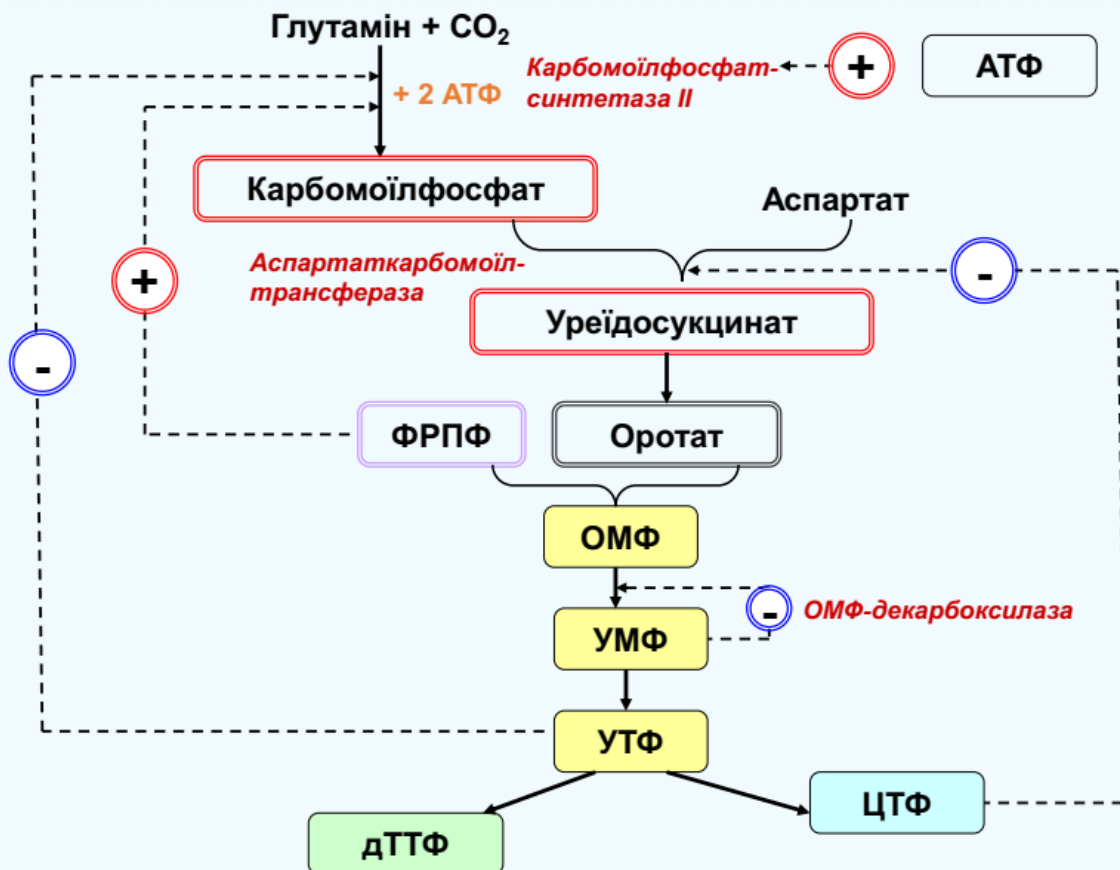


Порушення метаболізму піримідинів. Оротацидурія – недостатність оротат-фосфорилтрансферази і оротидилфосфатдекарбоксилази.

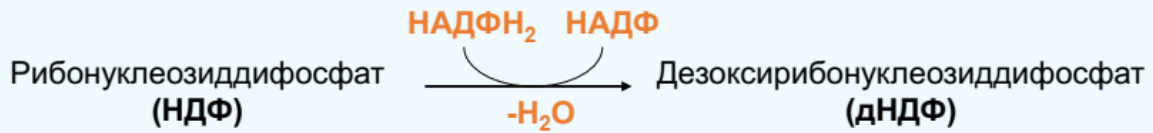
Утворення УДФ, УТФ, ЦТФ



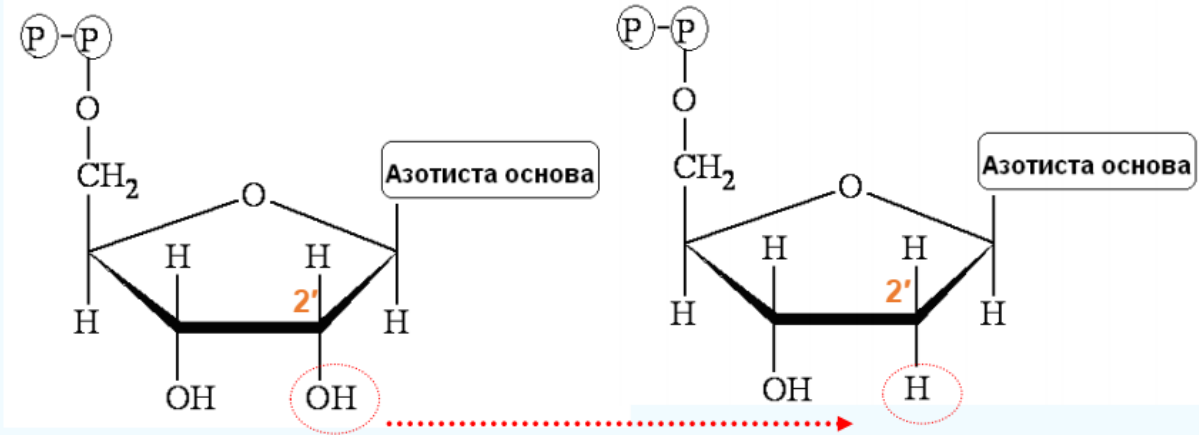
Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів



Синтез дезоксирибонуклеотидів



Рибонуклеотидредуктазний комплекс

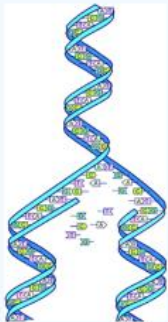


ПФШ

Рибонуклеотидредуктазний комплекс

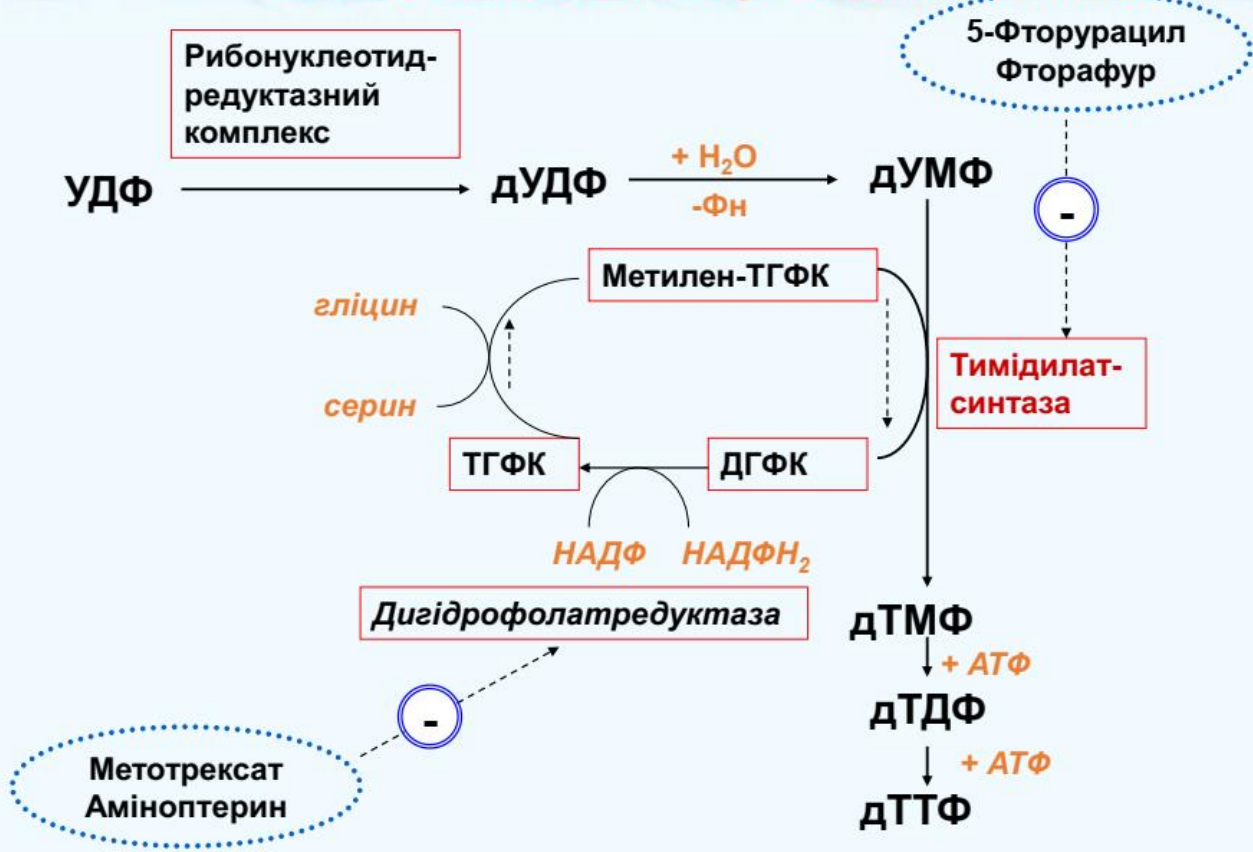


Тіоредоксинредуктаза
ФАД \rightarrow ФАДН₂



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

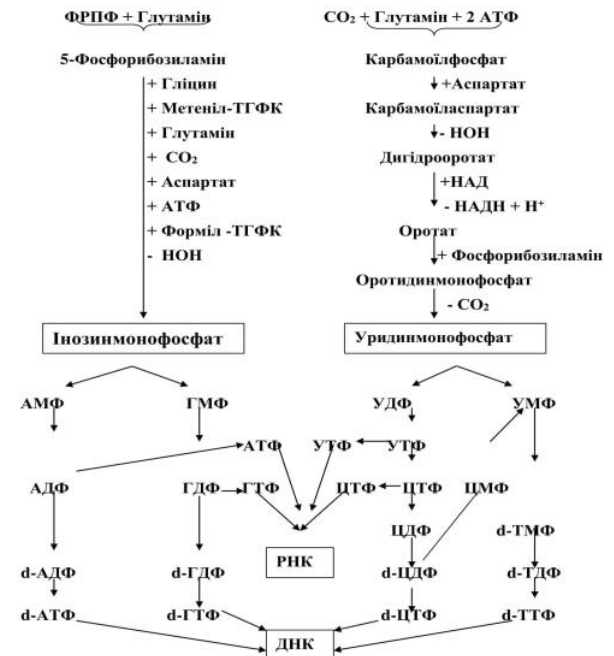
2. На етапі утворення уреїдосукцинату із аспартату і карбамоїлфосфату - **негативним** алостеричним ефектором є ЦТФ і **позитивним** модулятором АТФ

3. Пригнічення синтезу d-ТМФ

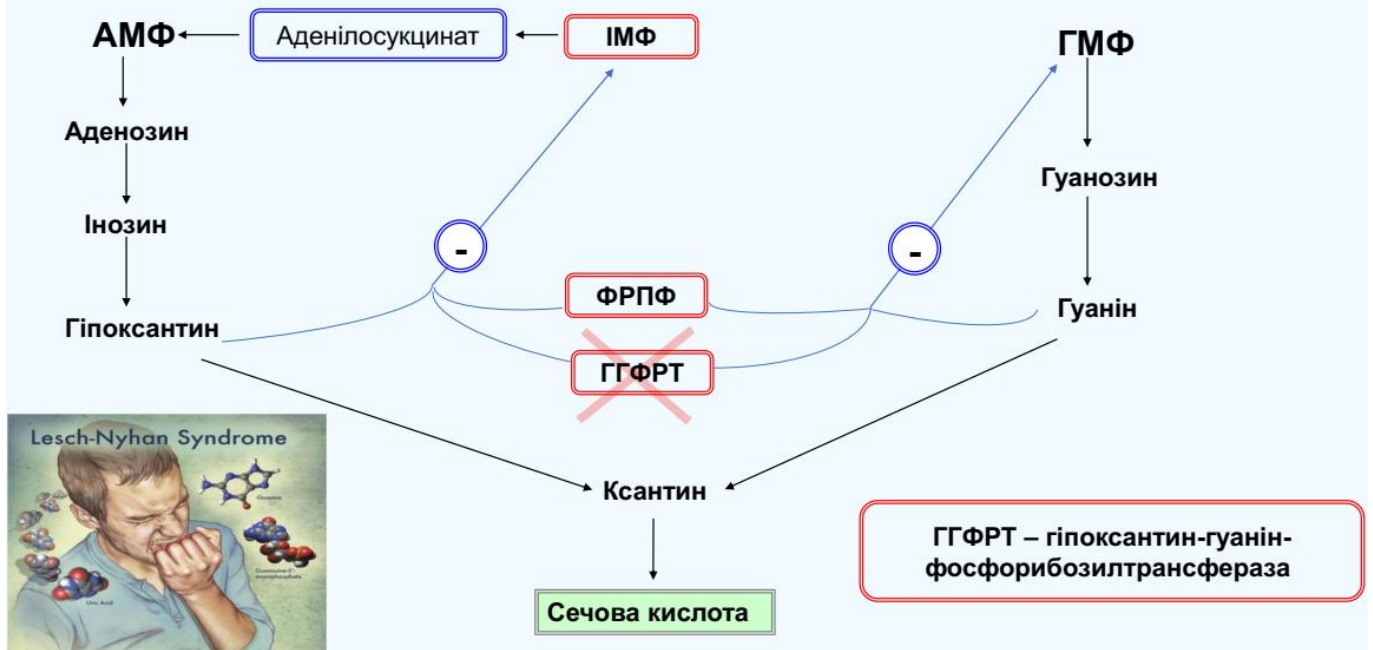
а) структурні **аналогі d-УМФ** (5-фторурацил) конкурентно зв'язуються з тимідилатсинтазою і **перешкоджають** утворенню тимідилових нуклеотидів і ДНК у цілому.

б) структурні **аналогі 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.

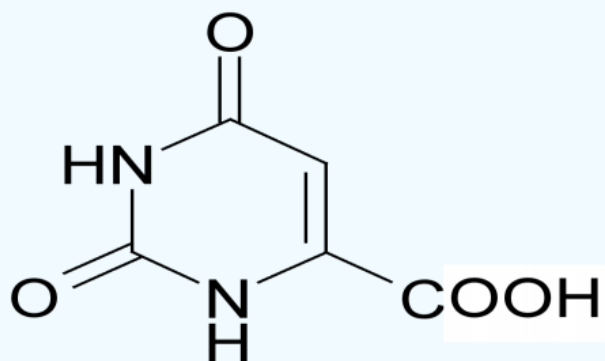
Синдром Леша-Ніхана - гіперурикемія зчеплена з X-хромосомою і пов'язана з порушенням функції гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (перетворення гіпоксантина і гуаніна в ІМФ і ГТФ), внаслідок чого ці азотисті основи не використовуються для синтезу нуклеотидів, а перетворюються в сечову кислоту.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

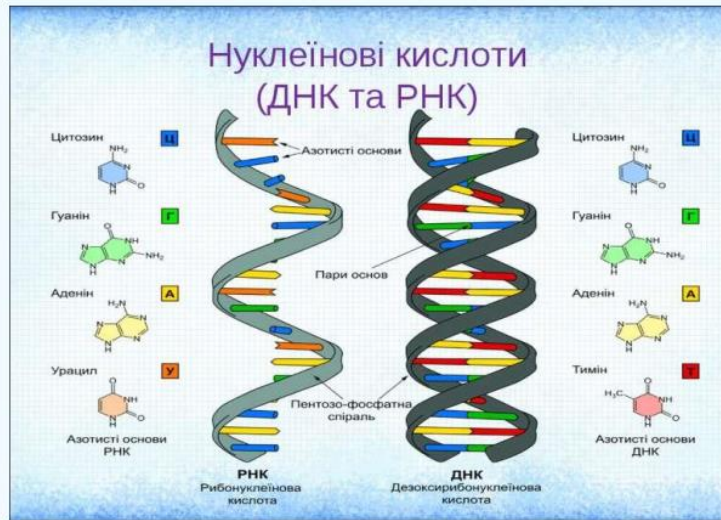


Спадкове порушення метаболізму піримідинових основ у людини відоме як **оротова ацидурія**, що характеризується накопиченням оротової кислоти та її виділенням із сечею. Діти з такими порушеннями відстають у рості та страждають на мегалобластну анемію. У такому випадку істотно знижена активність як фосфорибозилтрансферази,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



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



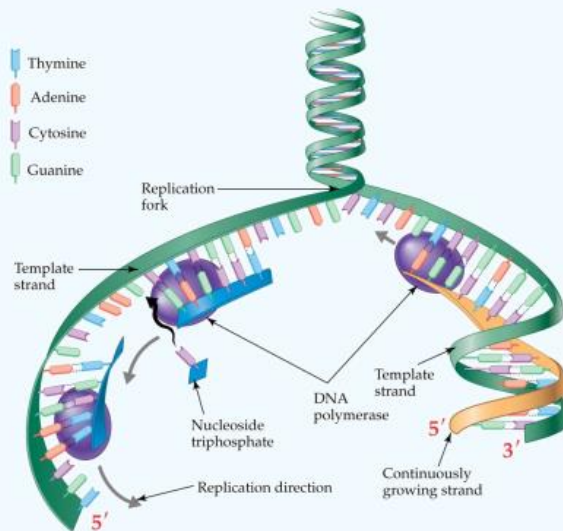
Здатність клітин підтримувати високу впорядкованість своєї організації у хаотичному Всесвіті визначається генетичною інформацією, яка *реалізується, зберігається, відтворюється*, а іноді й *вдосконалюється* в **чотирьох генетичних процесах**:



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

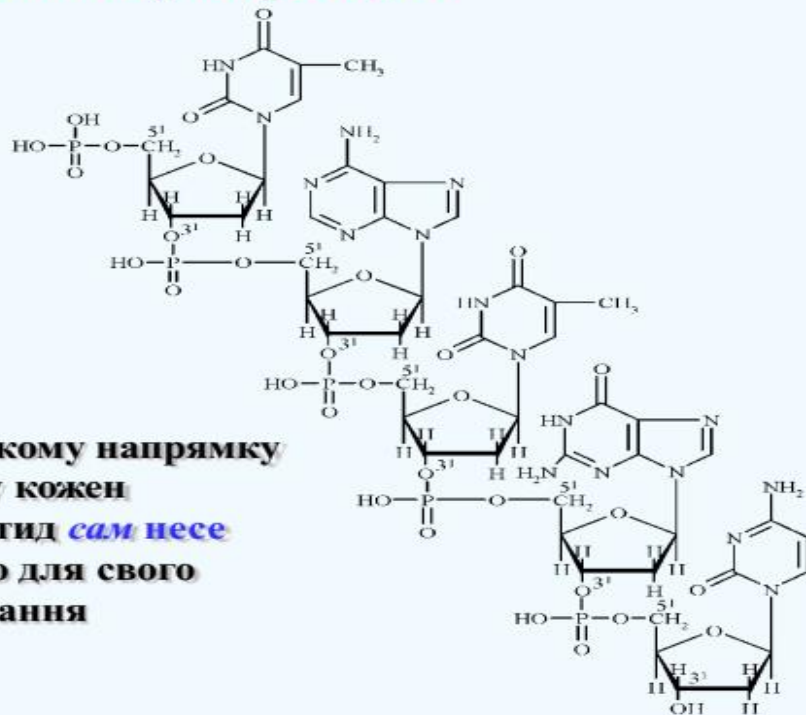
Реплікація ДНК

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

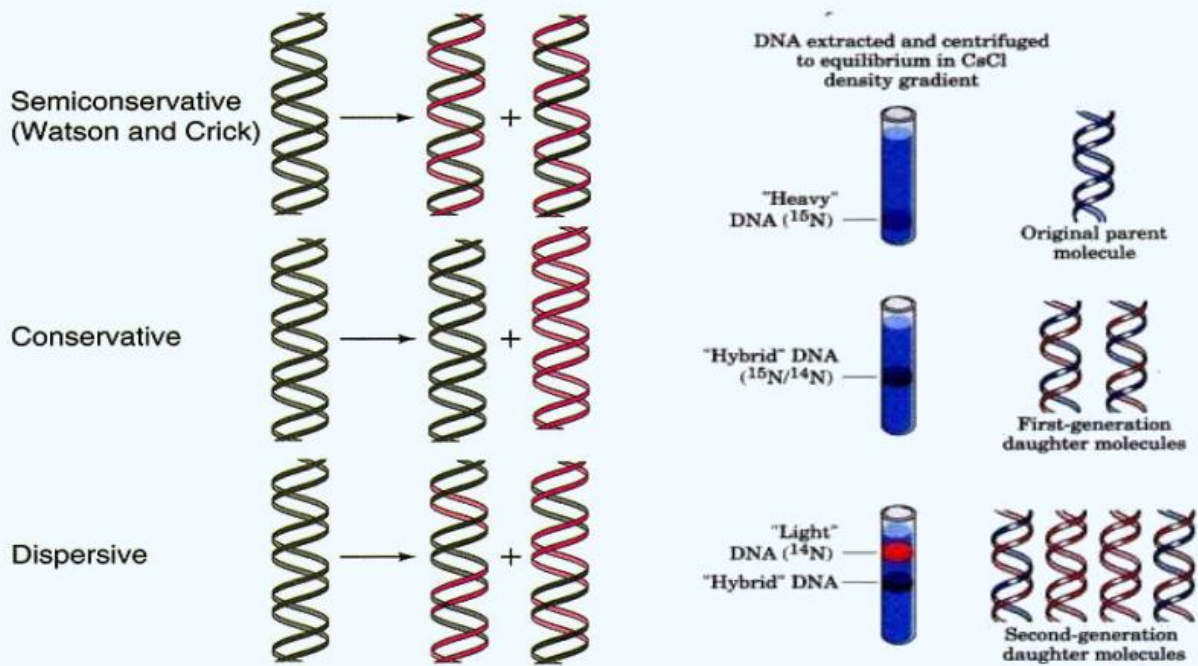


Реплікація ДНК
у напрямку 5' → 3'
забезпечує
ефективну корекцію

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

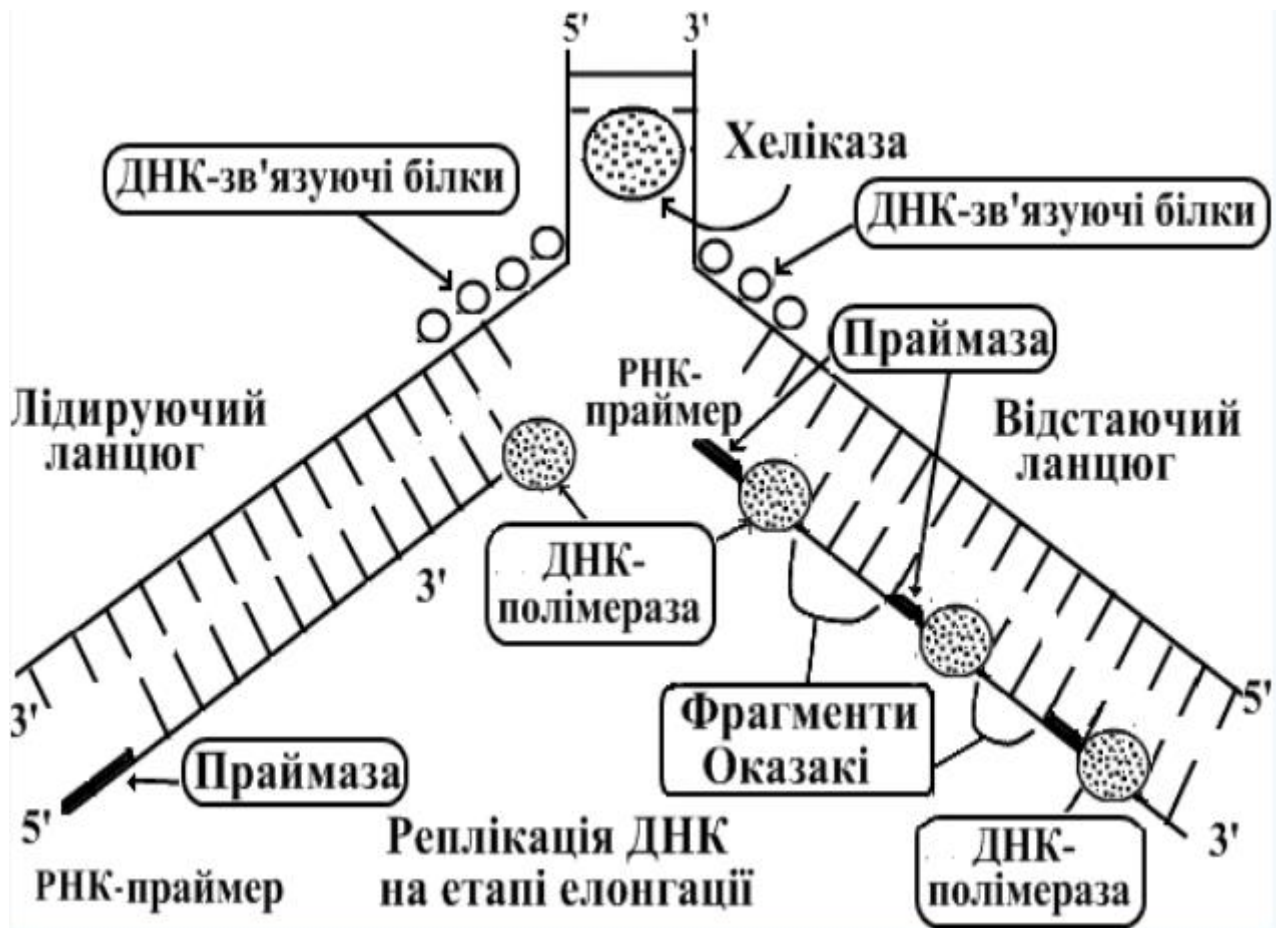
2. Дестабілізуючі білки (перешкоджають повторному замиканню)

3. Топоізомерази (оборотні нуклеази, вирішують проблему «крутіння»)

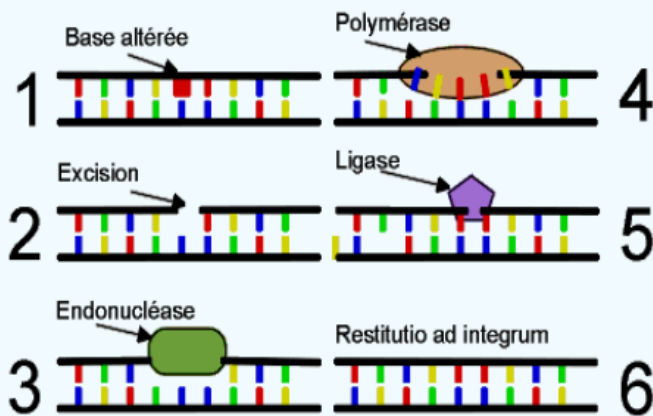
4. Праймаза (синтезує РНК-затравку (*праймер*) на 5'-кінці лідуєчого ланцюга і на деякій відстані від 3'-кінця відстаючого ланцюга)

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

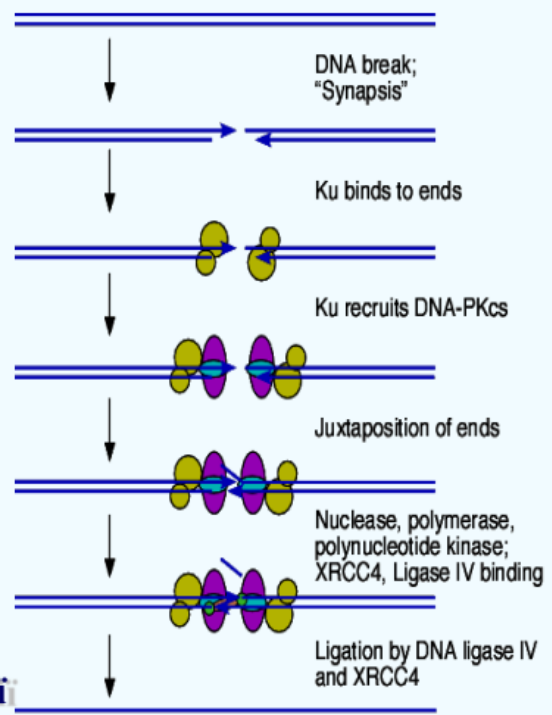


1. Репаруючі ендонуклеази

2. ДНК-полімераза β

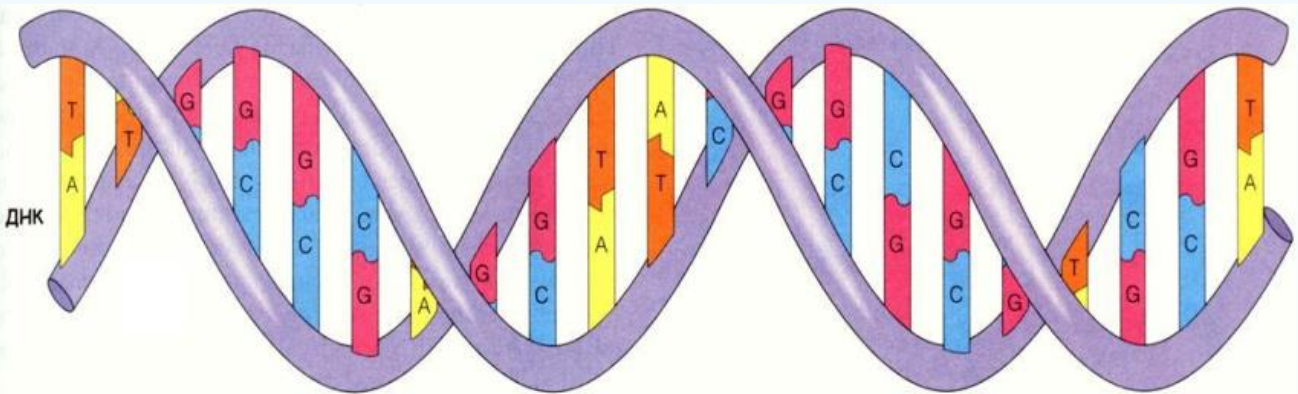
3. ДНК-лігаза

Спадкові дефекти ферментів репарації викликають пігментну ксеродерму, тріхотіодистрофію

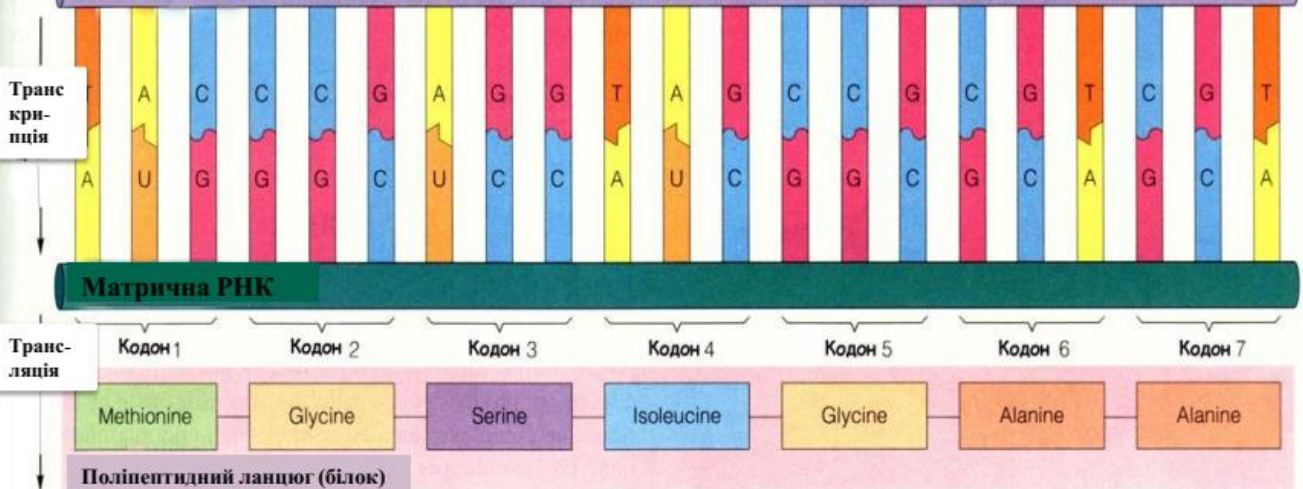


«Центральна догма»

молекулярної біології

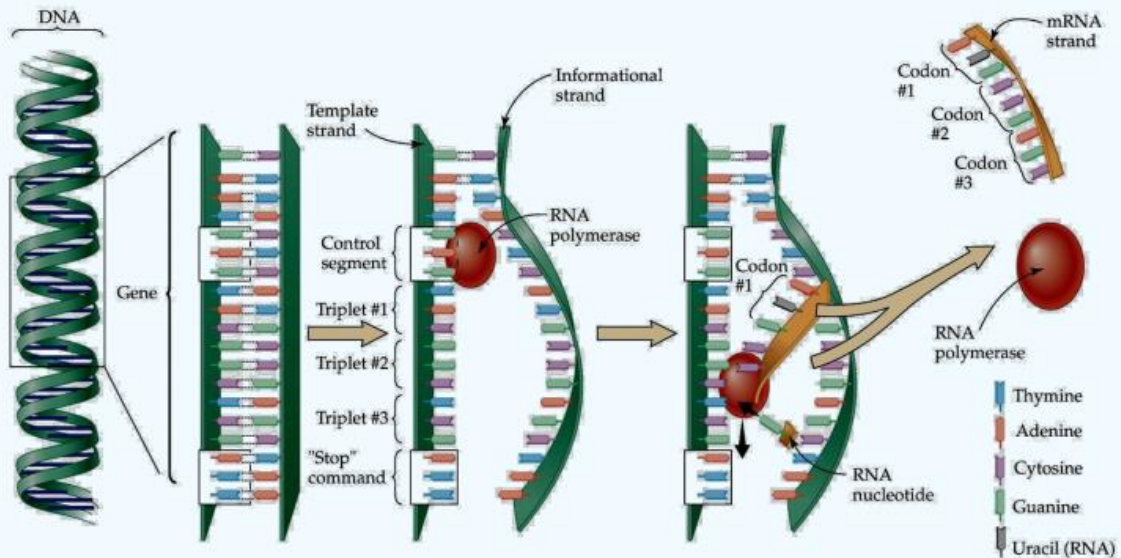


Кодуючий (інформаційний) ланцюг ДНК



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'

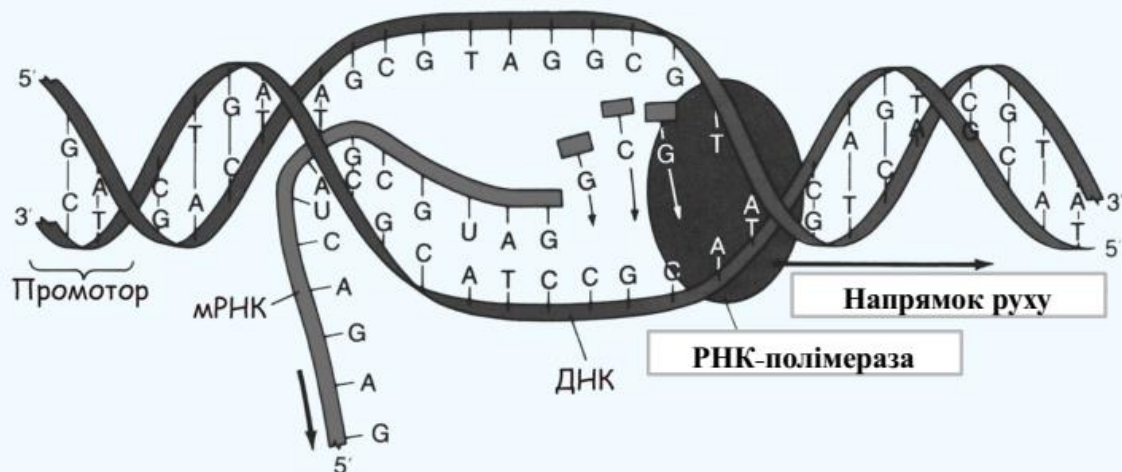


Ферменти транскрипції:

РНК-полімераза I – синтезує рРНК

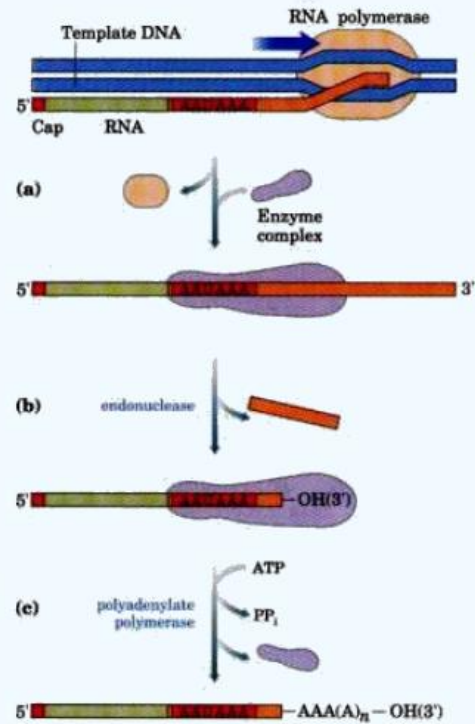
РНК-полімераза II – синтезує пре-мРНК

РНК-полімераза III – синтезує тРНК



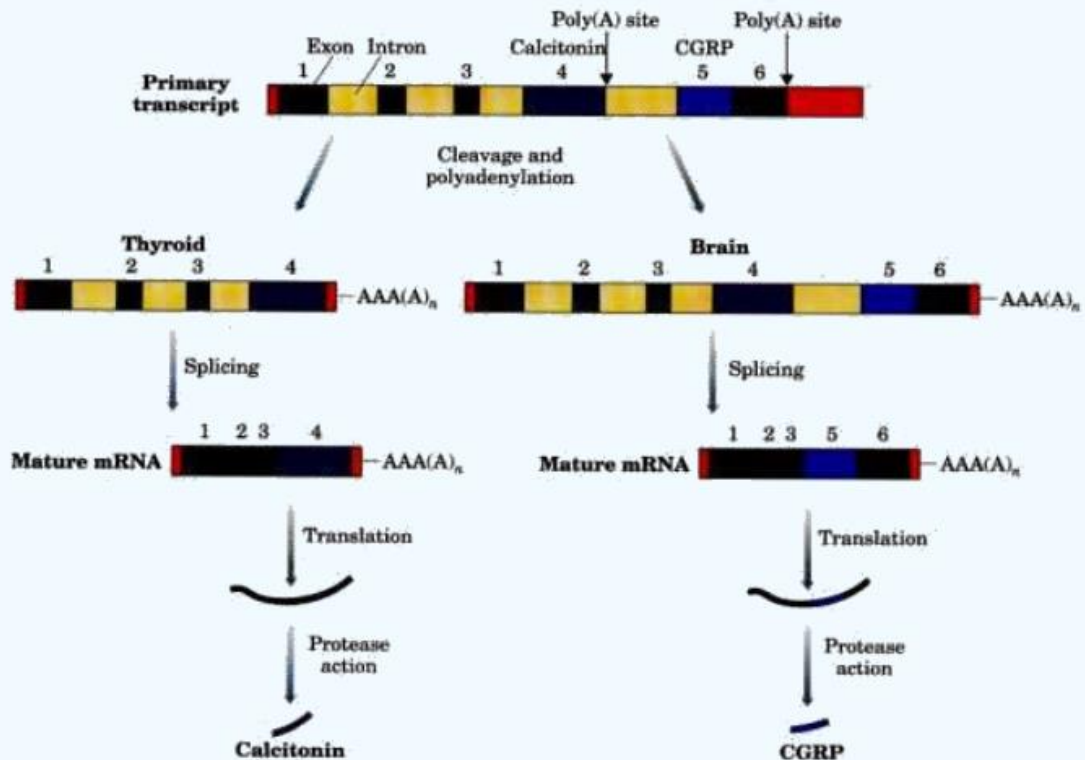
Процесинг (дозрівання мРНК)

- 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)

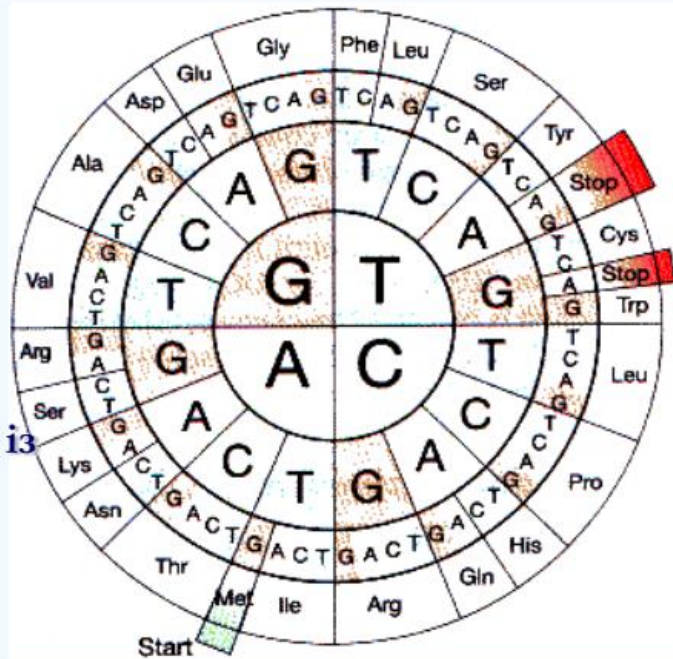
альтернативний сплайсинг



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	Phe	UCU	UAU	Tyr	UGU	Cys
	UUC		UCC	UAC		UGC	
	UUA	Leu	UCA	UAA	Stop	UGA	Stop
	UUG		UCG	UAG	Stop	UGG	Trp
C	CUU		CCU	CAU	His	CGU	
	CUC	Leu	CCC	CAC		CGC	Arg
	CUA		CCA	CAA	Gln	CGA	
	CUG		CCG	CAG		CGG	
A	AUU		ACU	AAU	Asn	AGU	Ser
	AUC	Ile	ACC	AAC		AGC	
	AUA		ACA	AAA	Lys	AGA	Arg
	AUG	Met/Start	ACG	AAG		AGG	
G	GUU		GCU	GAU	Asp	GGU	
	GUC	Val	GCC	GAC		GGC	Gly
	GUA		GCA	GAA	Glu	GGA	
	GUG		GCG	GAG		GGG	

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.).

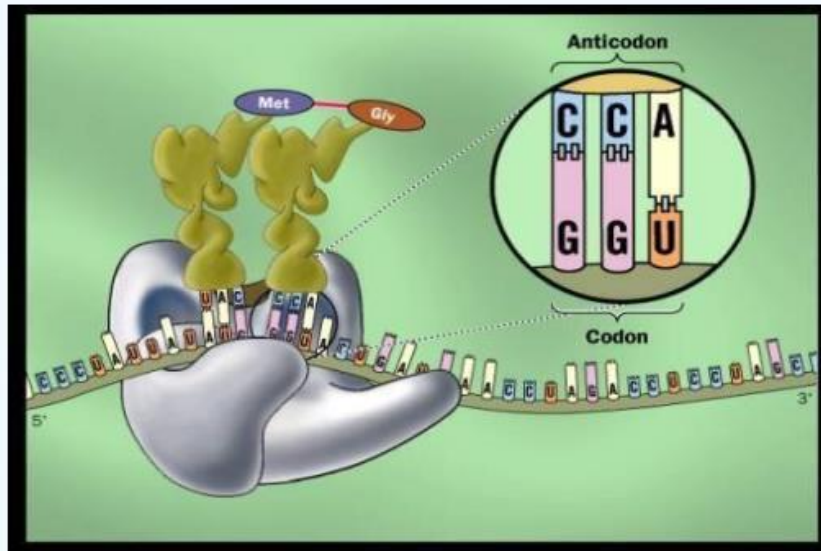
4. Специфічність - кожній амінокислоті відповідають лише певні кодони, які не можуть кодувати інші амінокислоти.

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

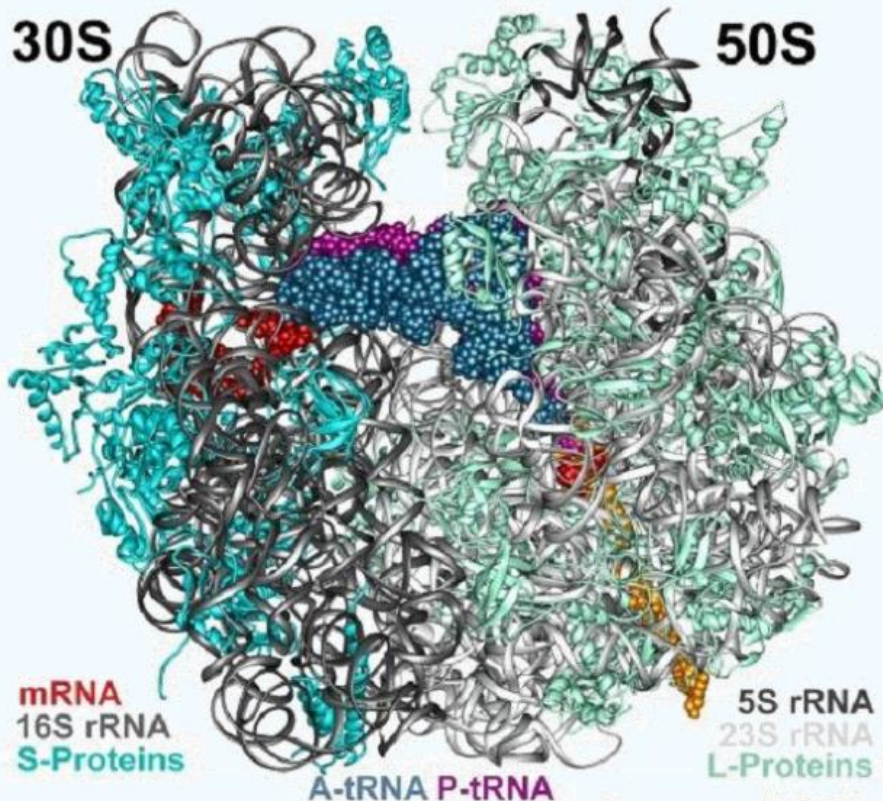
6. Універсальність - триплети, кодуєчі одну й ту саму амінокислоту, мають однаковий склад та послідовність для всіх організмів (бактерій, рослин, тварин та людини).

Трансляція

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

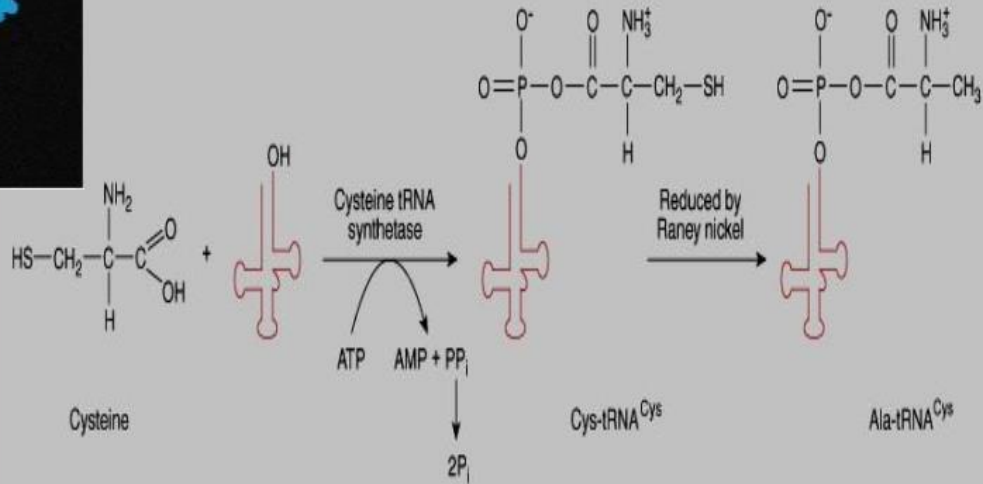
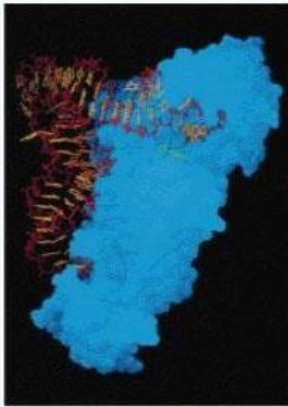


Структура рибосом

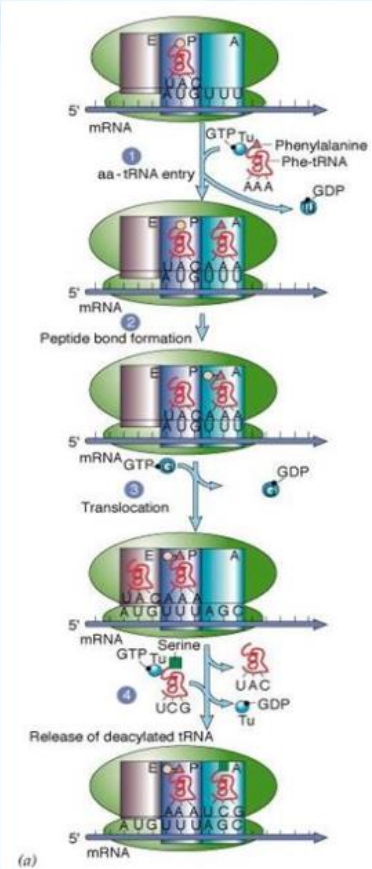
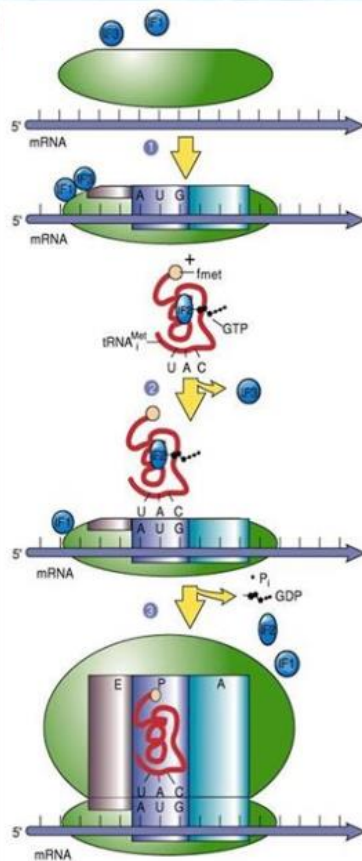
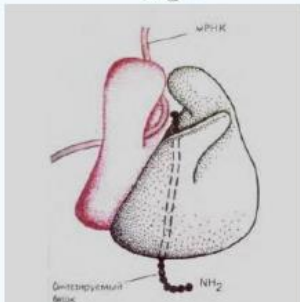


Утворення аміноацил-тРНК

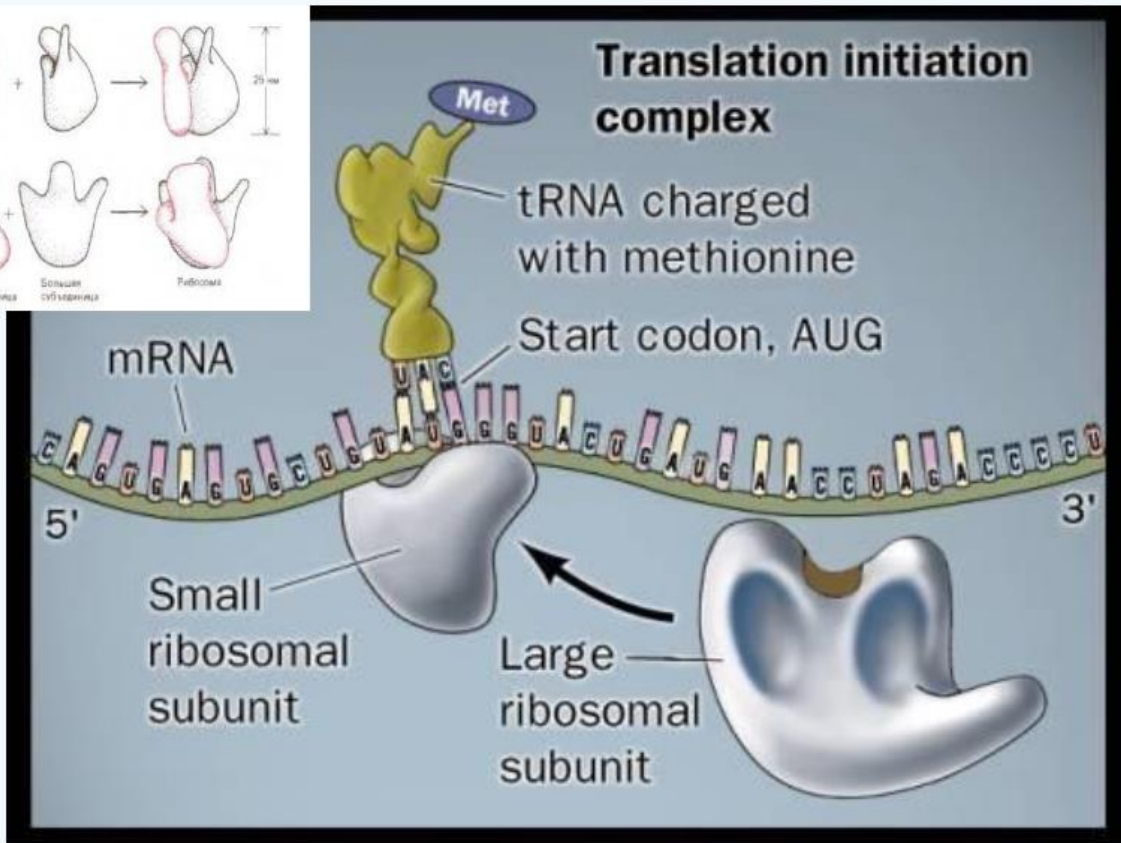
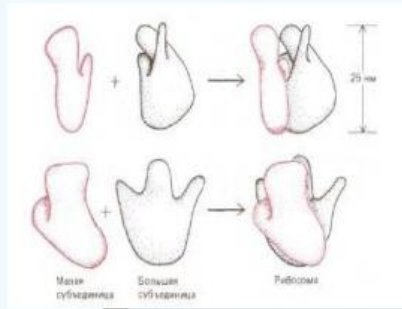
Аміноацил-тРНК-синтетази (АРСази) - ферменти, **абсолютно** специфічні по відношенню до амінокислот, й **відносно** специфічні по відношенню до тРНК



Етапи трансляції



ІНІЦІАЦІЯ ТРАНСЛЯЦІЇ

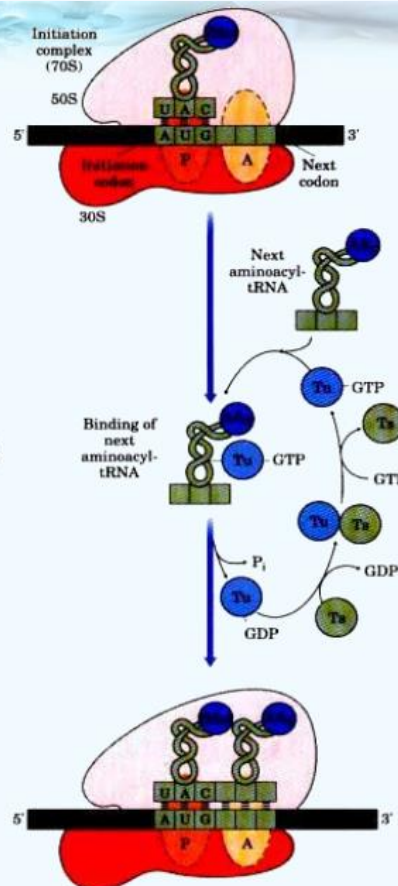


Ініціаторний комплекс -

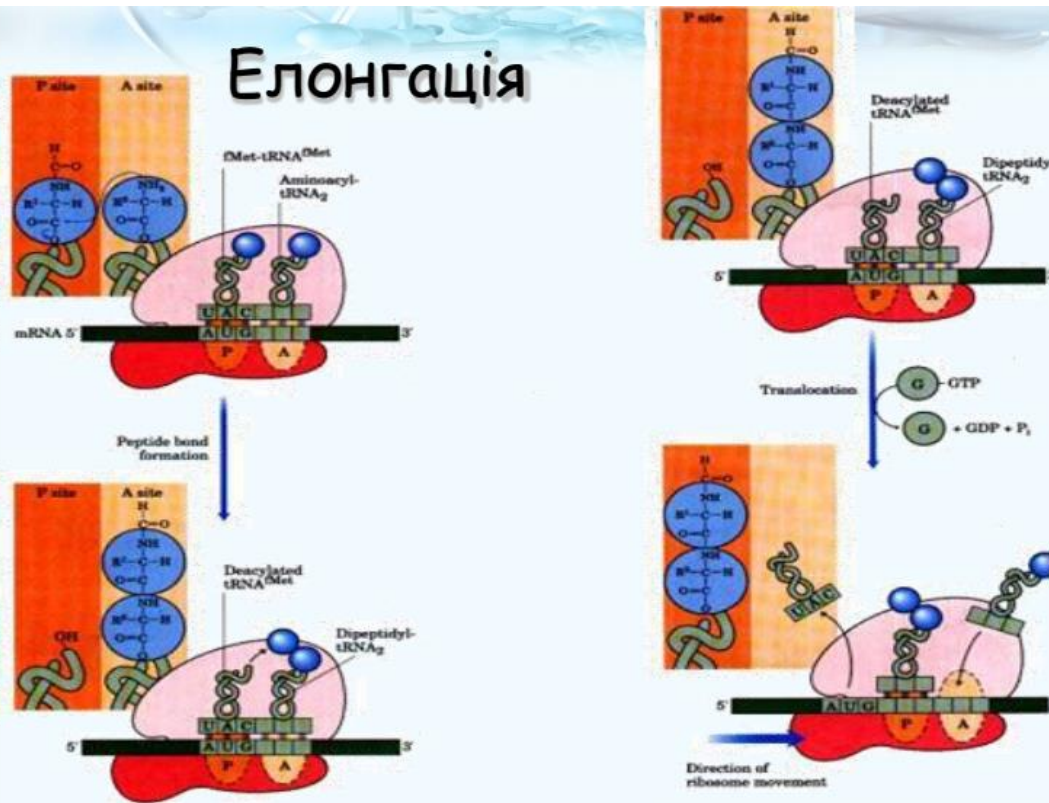
мала субодинаця рибосоми,

ініціаторна (метіонінова) тРНК,

мРНК

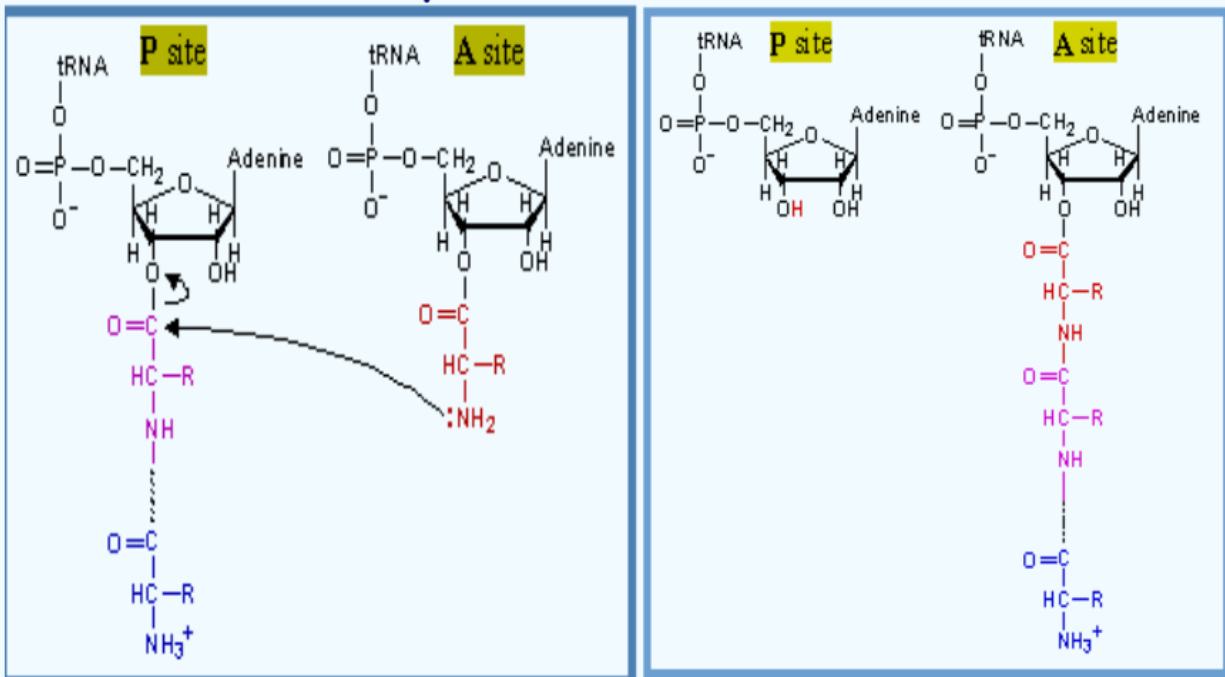


Елонгація

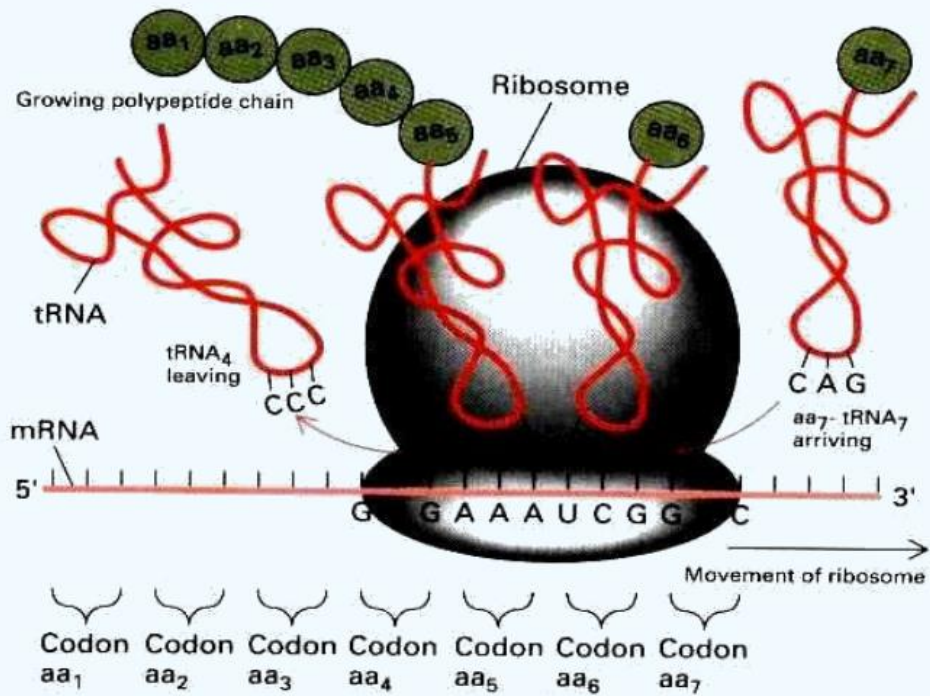


Приєднується чергова аа-тРНК й утворюється пептидний зв'язок (пептидилтрансферазна реакція), рибосома переміщується (транслокація)

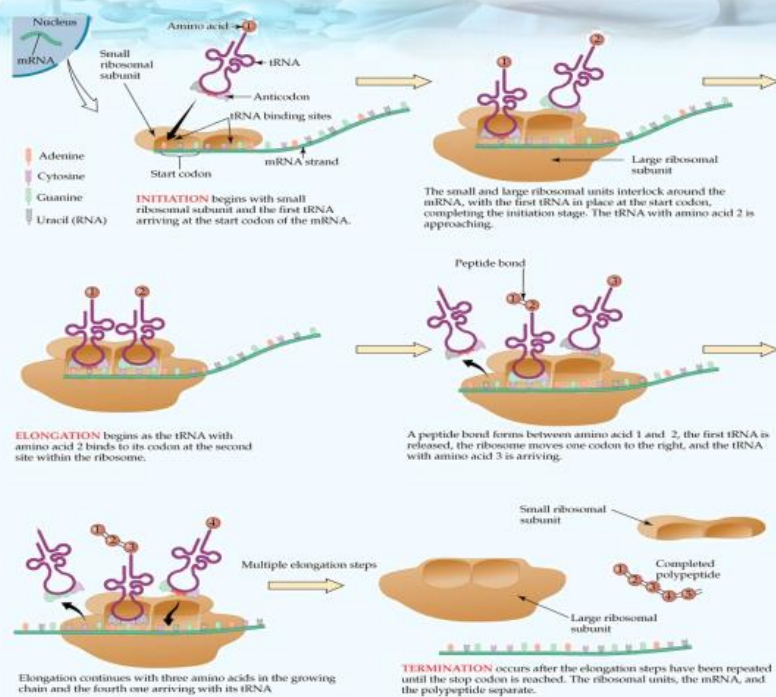
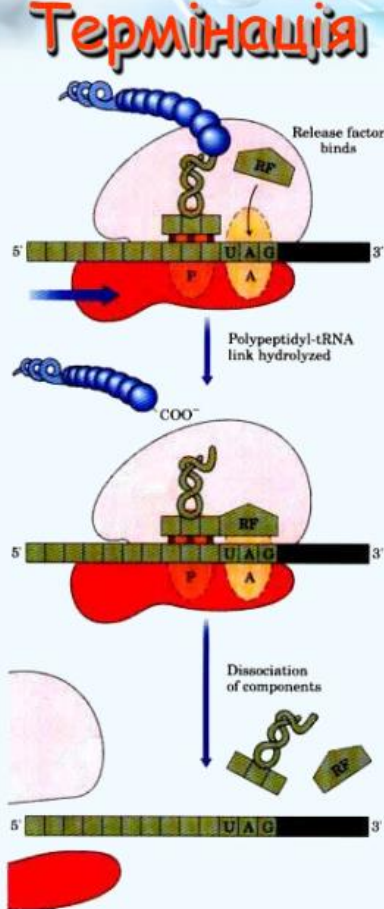
Транспептидація



Транслокація

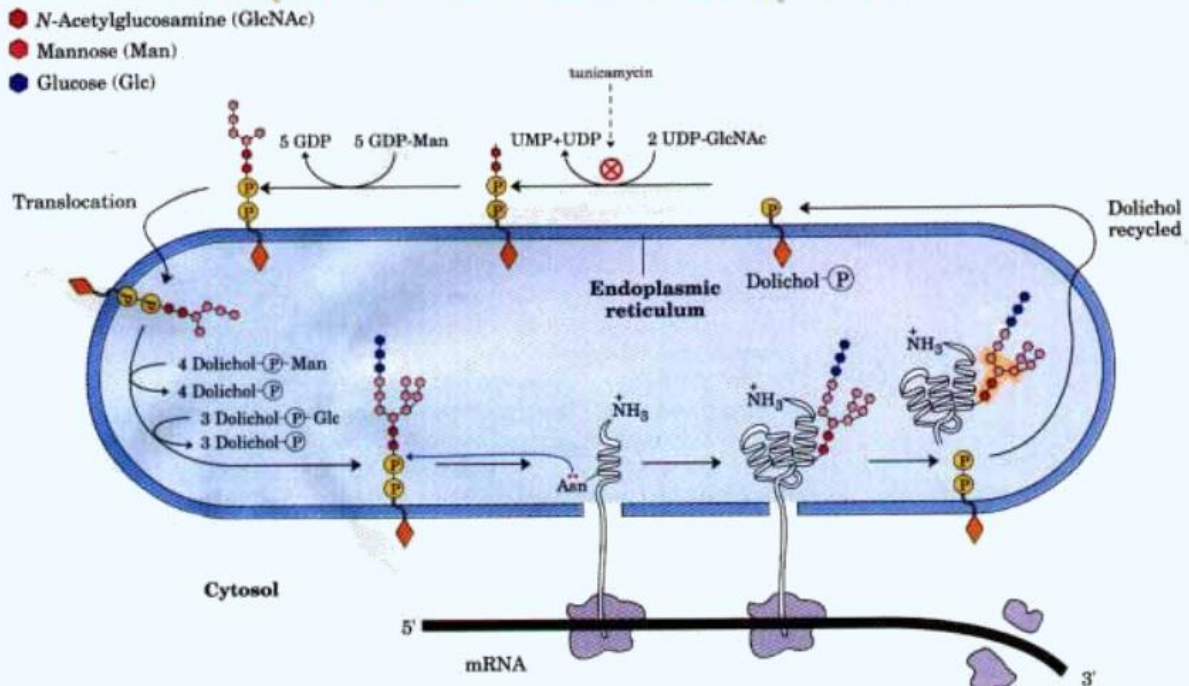


Термінація



При досягненні **стоп-кодону** рибосома дисоціює, звільняючи поліпептидний ланцюг

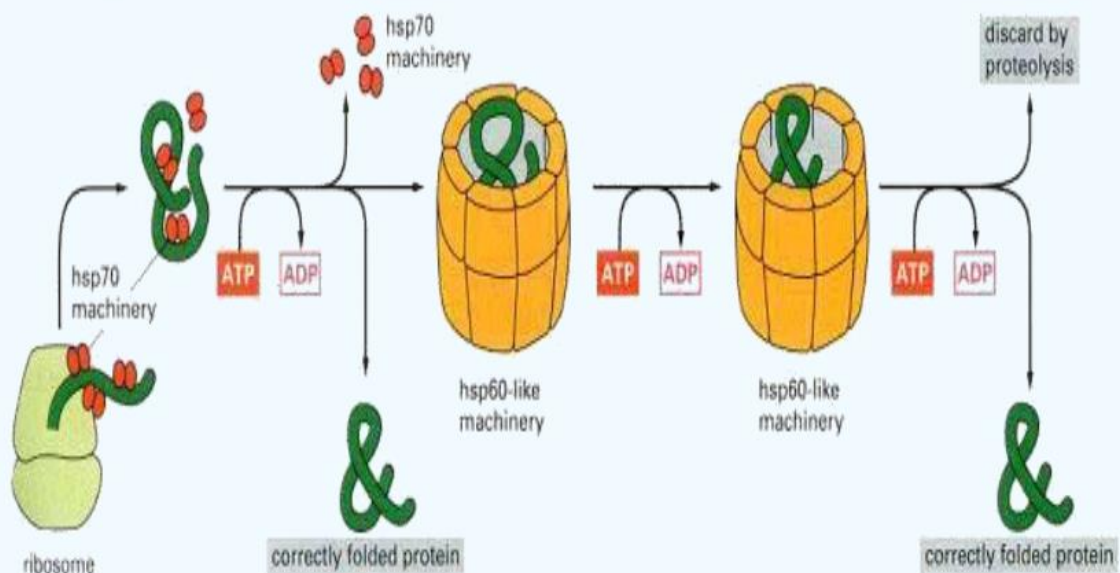
Посттрансляційна модифікація



Глікозилювання, фосфорилювання, 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

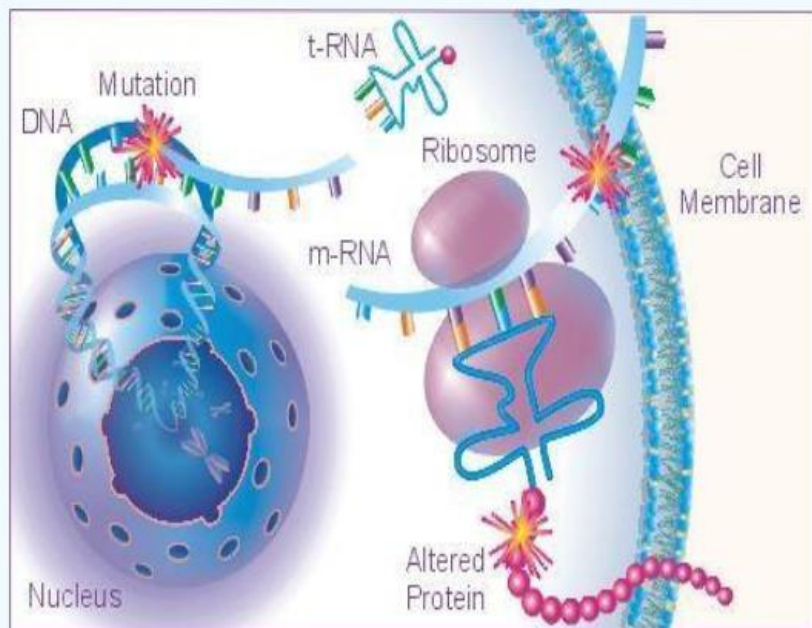
1. Делеції
2. Вставки
3. Заміни

2. Генні

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

3. Геномні (анеуплоїдії)

1. Нулесомії
2. Моносомії
3. Полісомії



Загальне матеріальне та навчально-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.
9. Нуклеїнові кислоти. Загальна характеристика ДНК та РНК, їх біологічне значення в збереженні та передачі генетичної інформації.
10. Особливості первинної структури ДНК та РНК. Зв'язки, що утворюють первинну структуру нуклеїнових кислот.
11. Вторинна структура ДНК, роль водневих зв'язків в її утворенні (правила Чаргафа, модель Уотсона-Кріка), антипаралельність ланцюгів.
12. Третинна структура ДНК. Фізико-хімічні властивості ДНК: взаємодія ДНК з катіонними лігандами, утворення нуклеосом.
13. Молекулярна організація ядерного хроматину еукаріотів: нуклеосомна організація; гістони та негістонові білки.
14. Будова, властивості й біологічні функції РНК. Типи РНК: мРНК, тРНК, рРНК. Особливості структурної організації різних типів РНК.
15. Нуклеопротейни: будова, біологічні функції.
16. Реплікація ДНК: біологічне значення; напівконсервативний механізм реплікації.
17. Послідовність етапів та ферменти реплікації ДНК у прокариотів та еукаріотів.
18. Транскрипція РНК: РНК-полімерази прокариотів та еукаріотів, сигнали транскрипції (промоторні, ініціаторні та термінаторні ділянки генома).
19. Процесинг - посттранскрипційна модифікація новосинтезованих мРНК.
20. Генетичний (біологічний) код; триплетна структура коду, його властивості.
21. Транспортні – тРНК та активація амінокислот. Аміноацил-тРНК-синтетази.
22. Етапи та механізми трансляції (біосинтезу білка) в рибосомах: ініціація, елонгація та термінація.

23. Посттрансляційна модифікація пептидних ланцюгів. Регуляція трансляції.
24. Інгібітори транскрипції та трансляції у прокариотів та еукаріотів: антибіотики та інтерферони – їх застосування в медицині; дифтерійний токсин.
25. Регуляція експресії генів прокариотів: регуляторні та структурні ділянки лактозного (Lac-) оперону (регуляторний ген, промотор, оператор).
26. Мутації: геномні, хромосомні, генні; механізми дії мутагенів; роль індукованих мутацій у виникненні ензимопатій та спадкових хвороб людини.
27. Біологічне значення та механізми репарації ДНК. Репарація УФ-індукованих генних мутацій: пігментна ксеродерма.
28. 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. Гормони та біорегулятори - похідні амінокислот; гормони та фізіологічно активні сполуки ліпідного походження. Тканинні гормони

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. 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: формування понять про гормональну регуляцію організму людини, її видах та ролі встановлення зв'язку між організмом та навколишнім середовищем; 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. 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.
10. Інсулінзалежний цукровий діабет.
11. Інсуліннезалежний цукровий діабет.

12. Синдром Іценко-Кушинга.
13. Хвороба Іценко-Кушинга.
14. Хвороба Аддісона.

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.
8. Інсулін. Синтез, форми інсуліну в крові, механізми дії. Патологія.
9. Глюкагон. Механізми дії.
10. Гормони, похідні амінокислот.
11. Стероїдні гормони. Механізми дії. Патологія.
12. Ейкозаноїди. Механізми дії. Патологія.

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)

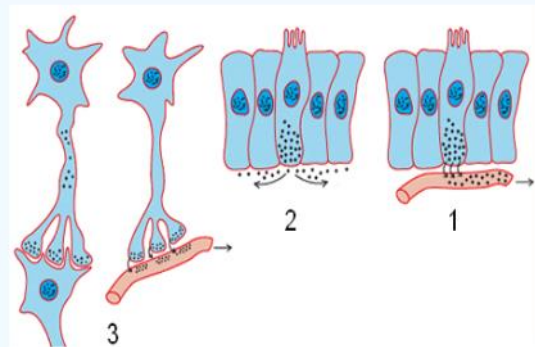


Ernest Starling (1866-1927)

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.

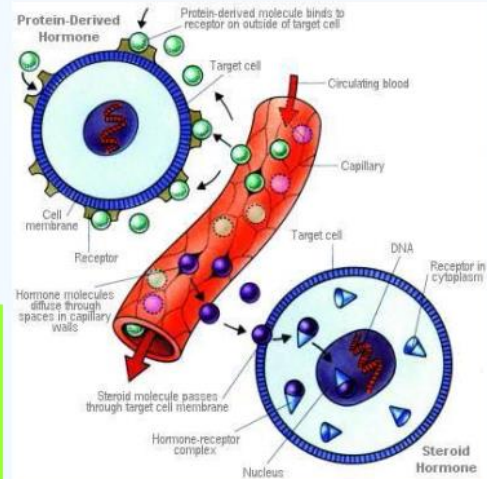
Клітини-мішені - це клітини, які специфічно взаємодіють з гормонами за допомогою спеціальних білків-рецепторів.

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

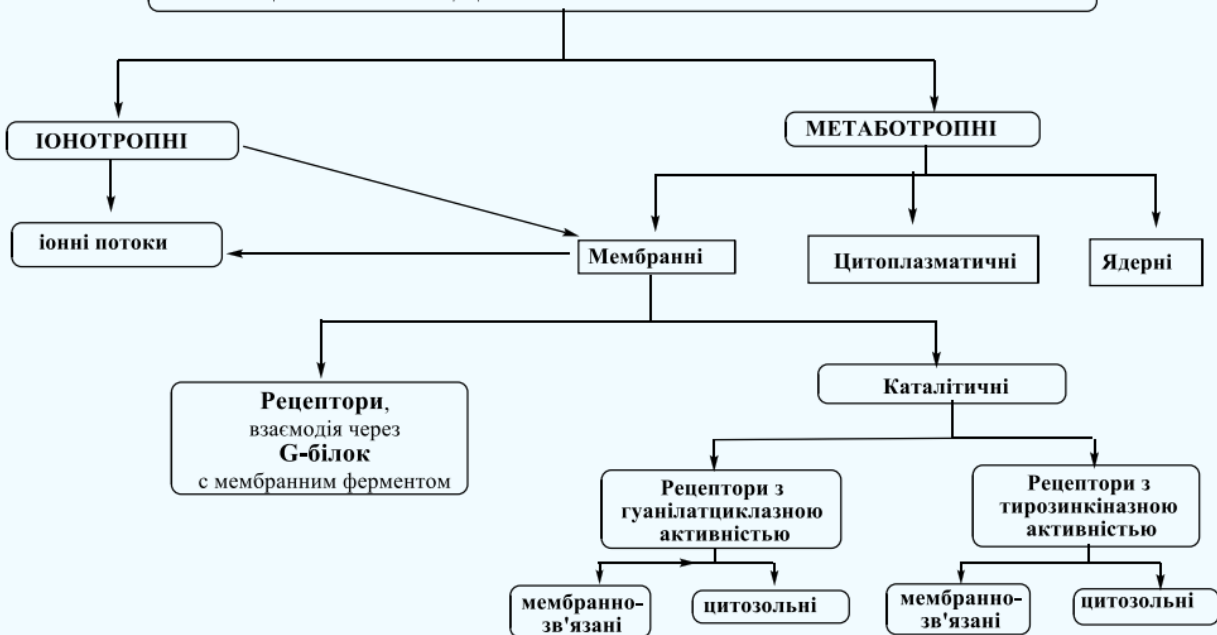
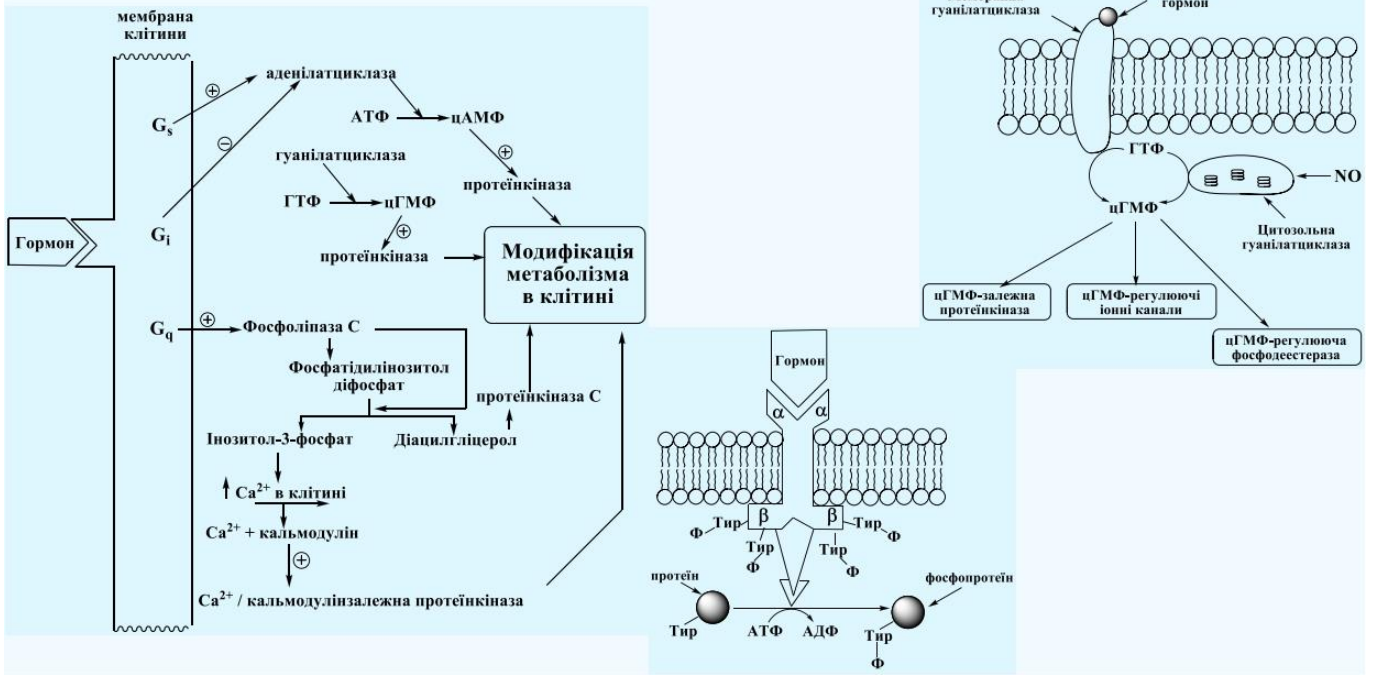
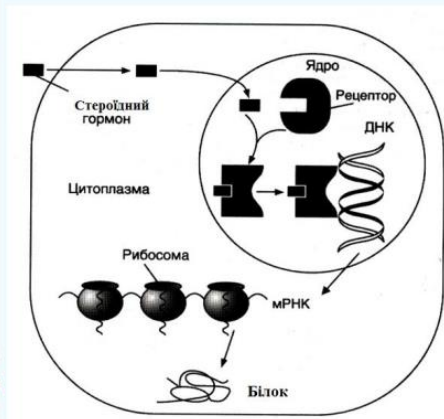
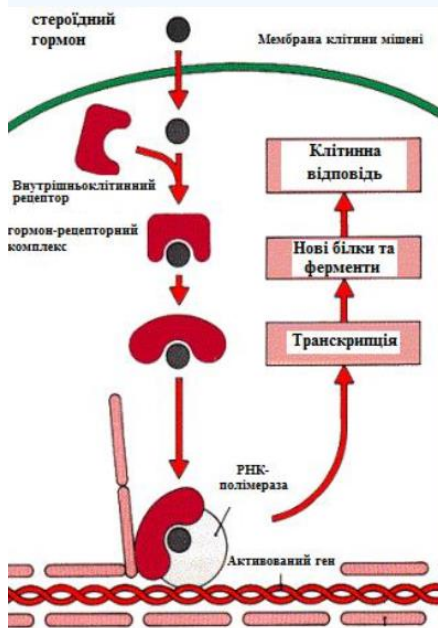


Схема мембранного механізму дії гормонів



Цитозольний механізм дії гормонів



Стероїдні гормони, Вітаміни Дз, А

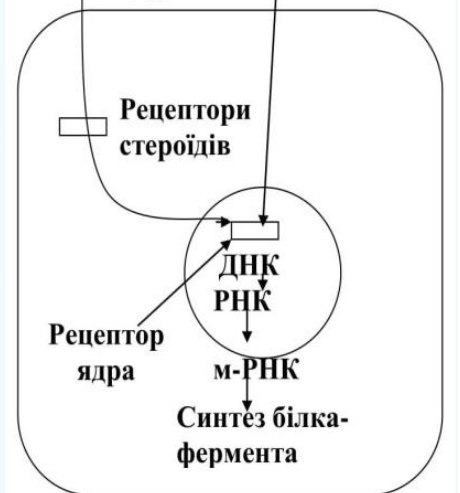
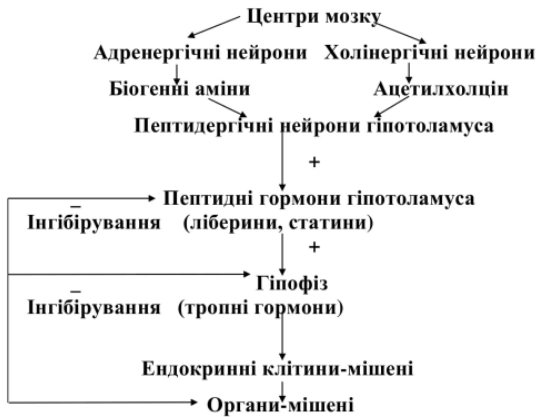


Схема взаємозв'язку регуляторних систем організму

Нейроендокринні механізми підтримки гомеостазу

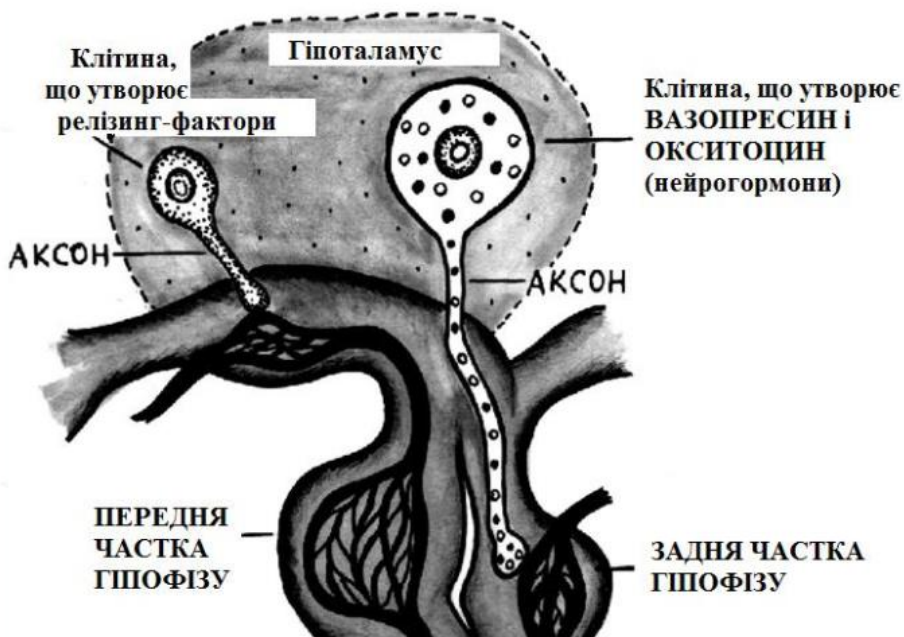


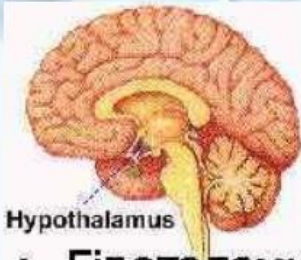
Ієрархія гормонів



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

Гіпоталамо – гіпофізарна система





ГОРМОНИ ГІПОТАЛАМУСУ

- 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 **релізінг-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

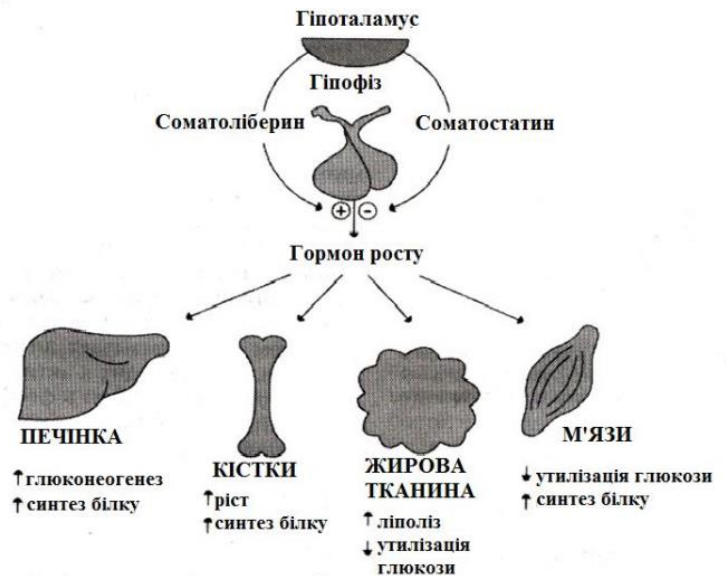
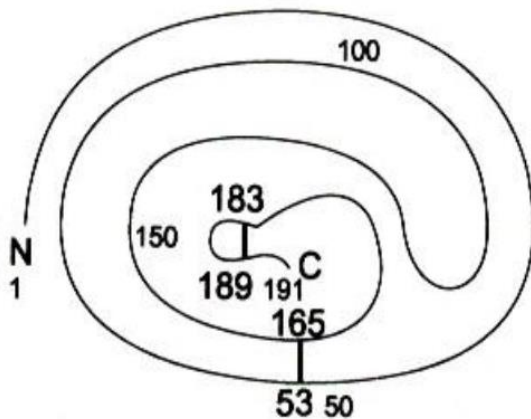
Гормони гіпофізу

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 каналцях.

• 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 каналців 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 каналцях 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 тонууса 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.

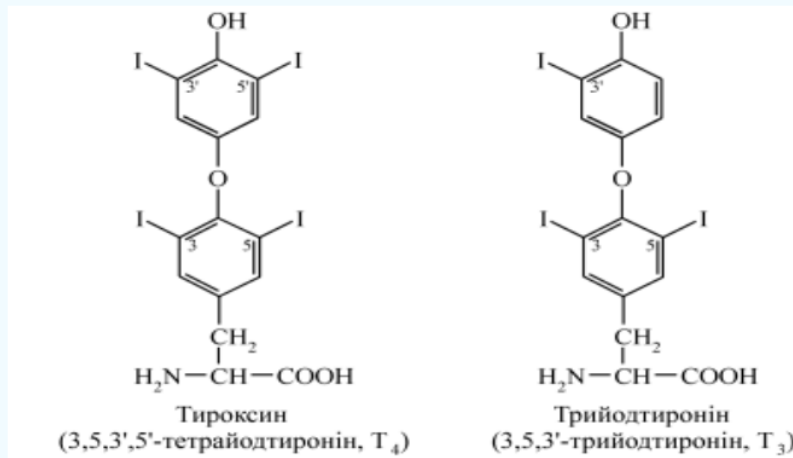
Регулює роботу гладеньких м'язів судин, ШКТ, бронхів; викликає запальні та алергічні реакції, активує процеси згортання крові;

- *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)

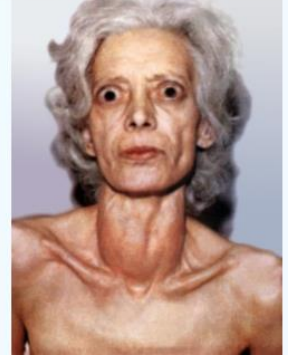
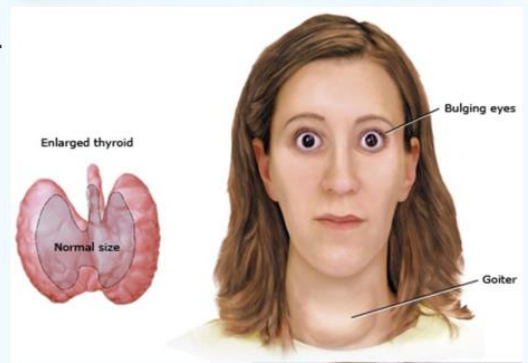
- Діють по цитозольному механізму.
- Взаємодіючи з ДНК, підсилюють біосинтез багатьох білків, особливо білків-ферментів.
- Підвищують основний обмін, посилюючи поглинання кисню і роз'єднуючи тканинне дихання та окисне фосфорилування, гальмують генерацію $\Delta\mu\text{H}^+$ і синтез АТФ.
- Стимулюють 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 фосфорилування (синтезу АТФ).
- Посиленій катаболізм білків, жирів, вуглеводів (схуднення, негативний азотистий баланс, гіперглікемія), підвищення температури тіла (роз'єднання окисного фосфорилування 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.

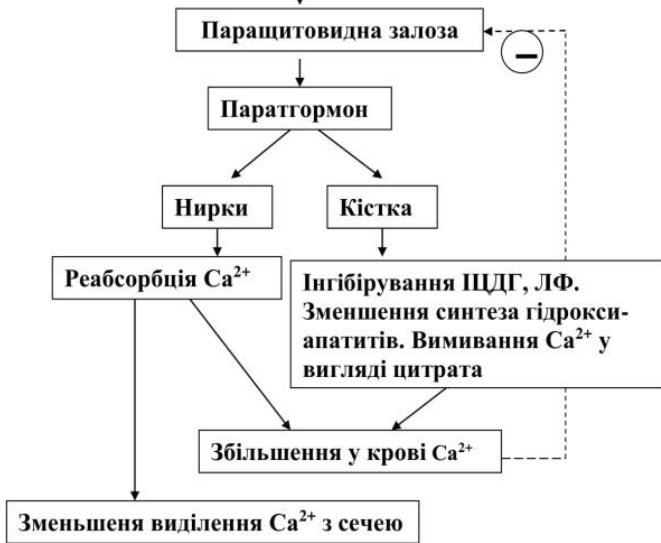
Гормон прищитоподібних залоз (Паратгормон (паратирин))

- **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+}

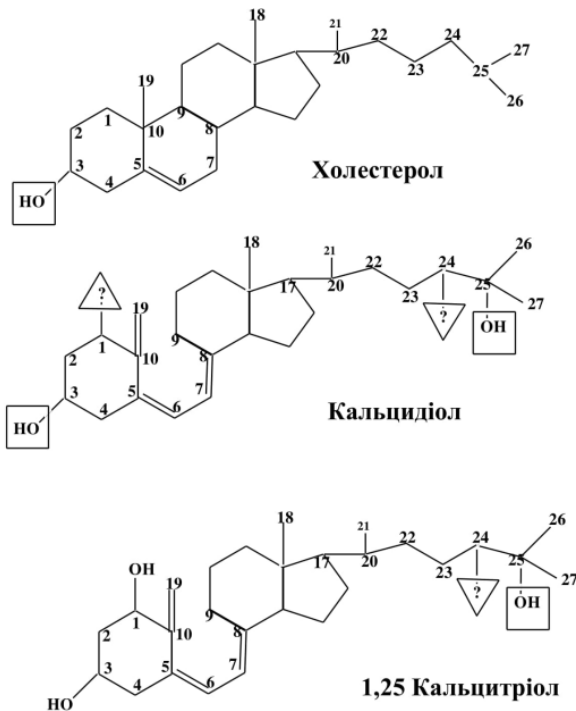


- **Гіпофункція** - спазмофілія (судоми скелетних м'язів через низьку концентрацію кальцію в крові). Лікується введенням розчину CaCl_2 .

- **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 фосфоліпазу 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, кальціємція, кальциурія

Естрогени – активація синтезу колагена в остеобластах, попередження остеопорозу

Інсулін – активація остеосинтезу

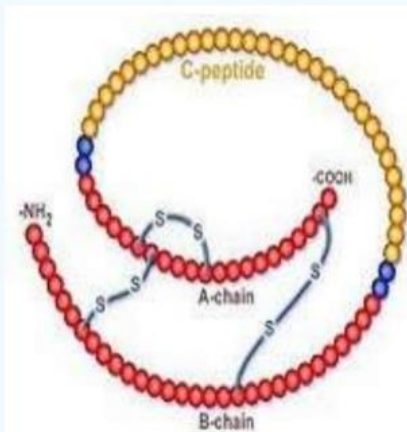
Гормони підшлункової залози

Ендокринна частина представлена острівцями
Лангерганса-Соболева:

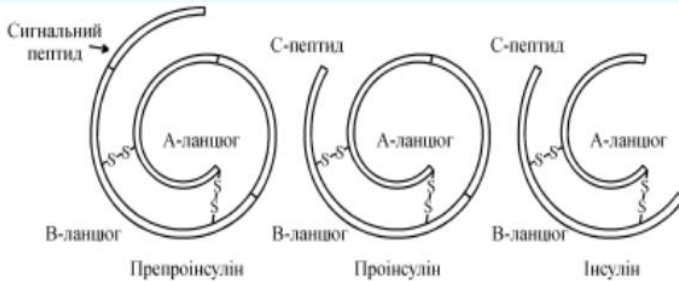
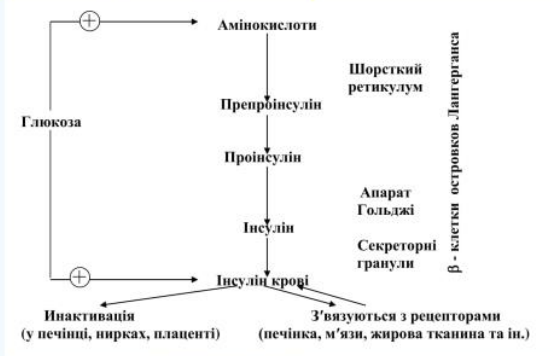
Тип клітин	Кількість клітин, (%)	Продукований гормон
A (α)	20 – 25	Глюкагон
(β) B	75 – 80	Інсулін
D (δ)	5 – 15	Соматостатин
G	-	Гастрин
PP	5 - 10	Панкреатичний поліпептид

Інсулін

- ▶ Білкова речовина з молекулярною масою 6000.
- ▶ До молекули входить 51 амінокислотний залишок 316 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 «робоча» – 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, 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 Ca²⁺-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) Хроничне 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

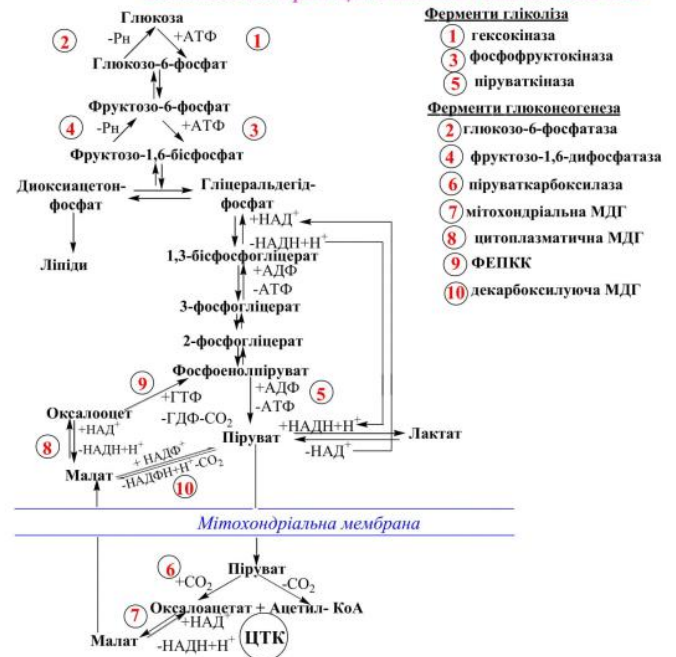
УТИЛІЗАЦІЯ ГЛЮКОЗИ



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.

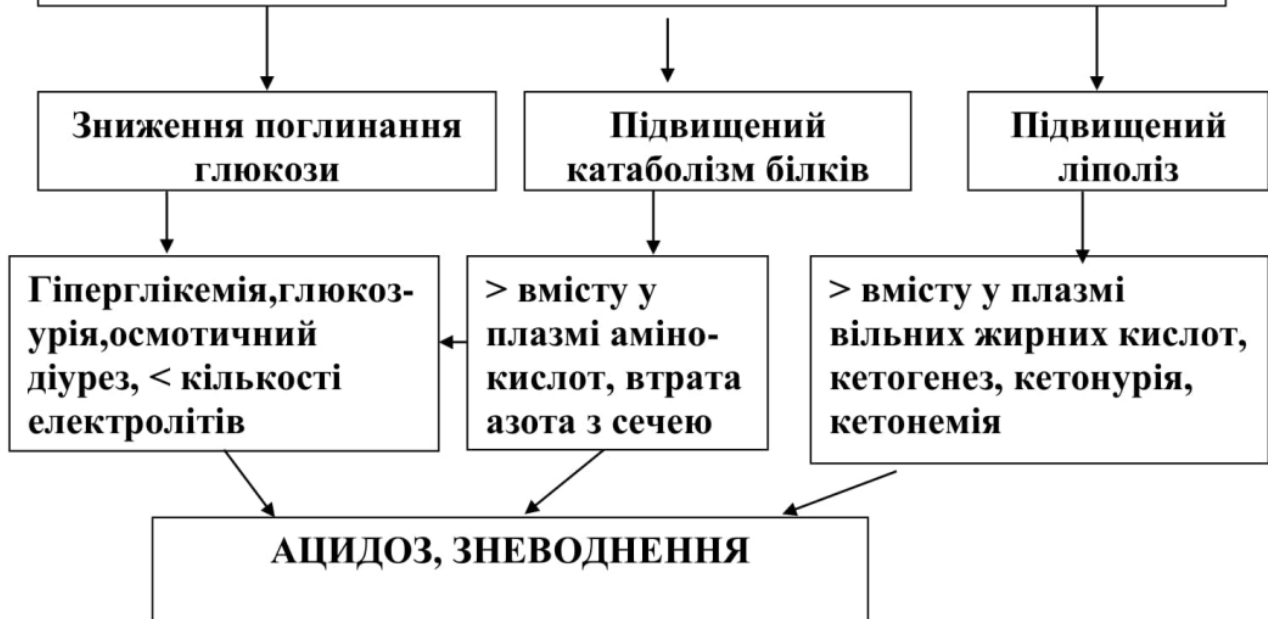
Біохімічна дія глюкагону

- 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

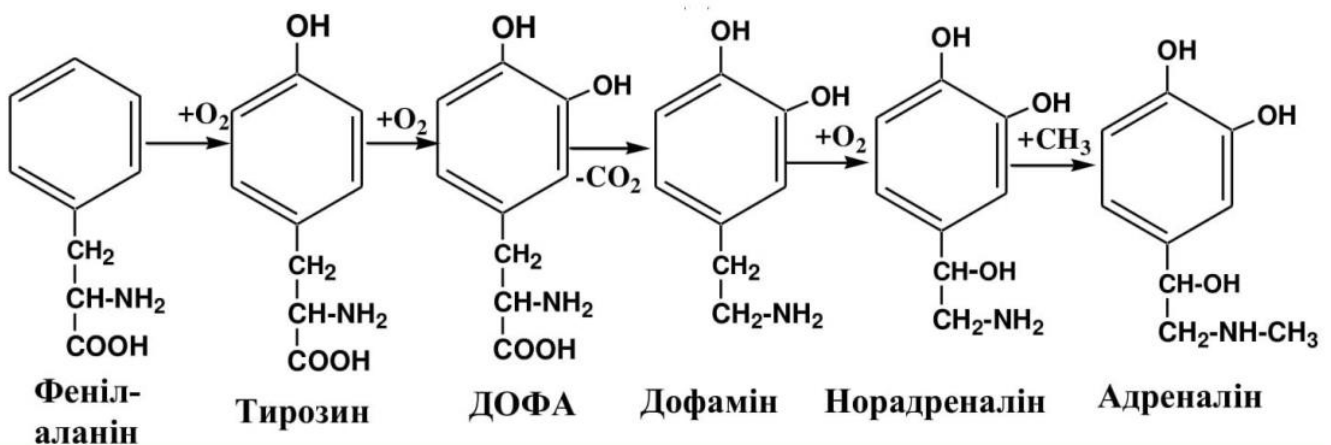
- Синтезується δ -клітинами острівців Лангерганса, а також в гіпоталамусі.
- Це поліпептид, складається з 14 а.к. залишків.
- Соматостатин пригнічує секрецію гіпоталамусом соматотропін-релізинг-гормону і секрецію передньою часткою гіпофізу соматотропного гормону і тиреотропного гормону.
- Окрім цього, 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.**

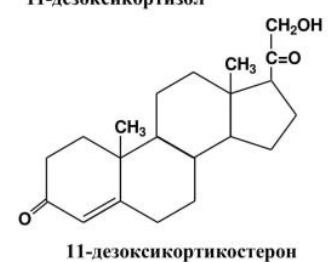
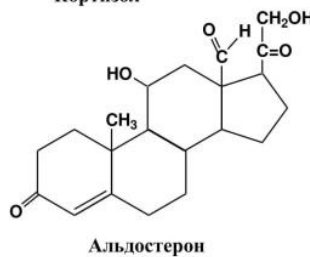
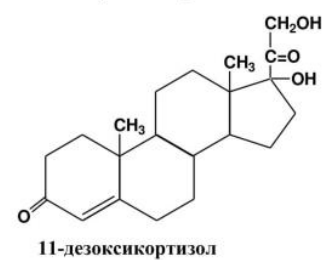
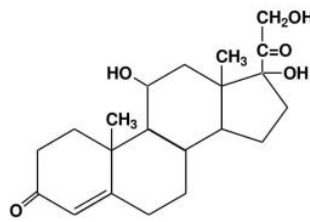
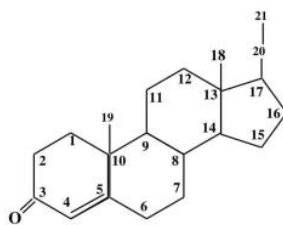
Механізм дії цитозольний

Синтез з холестерину.

Активує синтез АКТГ, кортиколиберин, 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

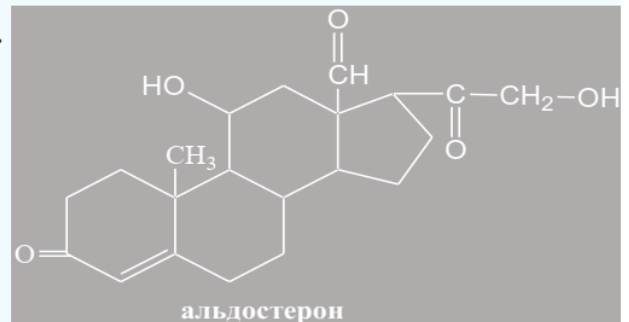
- **Жиромобілізуюча дія** (активація ліполізу) через стимуляцію секреції адреналіну і СТГ.
- **Інгібують синтез нуклеїнових кислот** у всіх тканинах, окрім печінки.
- У м'язах, лімфоїдній та жировій тканинах, шкірі та кістках проявляють **катаболічну дію**.
- В печінці мають **анаболічний ефект** – стимулюють 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)

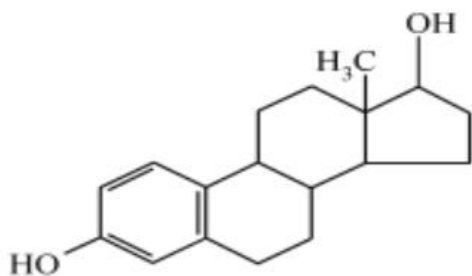
При дефіциті глюкокортикоїдів знижується стійкість організму до стресу, інфекційних, хімічних факторів; спостерігається гіпоглікемія, втрата маси тіла.

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

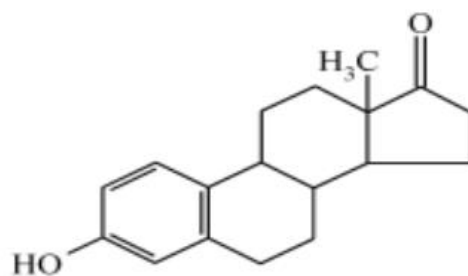
У хворих посилена пігментація шкіри та слизових як наслідок компенсаторно підвищеної секреції АКТГ

Статеві гормони - сексгормони

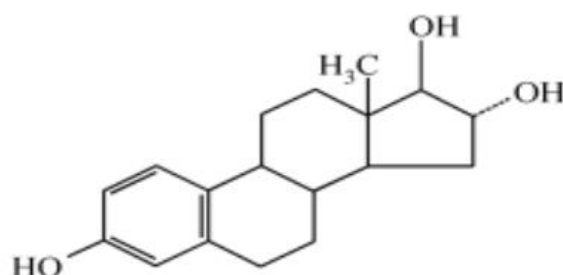
- **А. Гормони яєчників - жіночі гормони:** естрогени (пристрасний потяг), похідні естрану, або С18-стероїди) та прогестагени (похідні прегнану, С21-стероїди).
- Механізм дії цитозольний. Їх синтез контролюється гонадотропними гормонами передньої частки гіпофізу: фолікулостимулюючим (ФСГ) або лютеїнізуючим (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



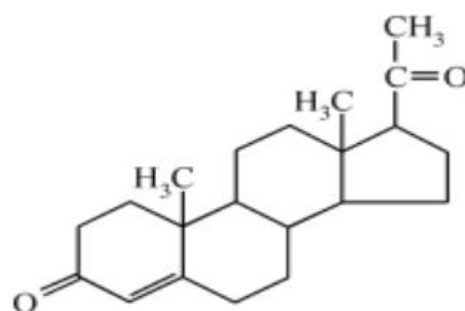
Естрадіол-17β



Естрон



Естріол



Прогестерон

Ефекти естрогенів:

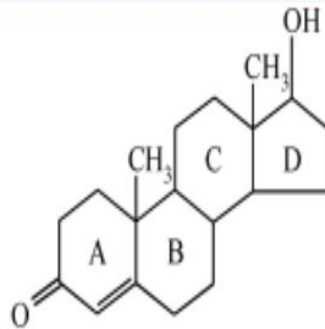
- 1. стимуляція росту і дозрівання органів розмноження, забезпечення репродукції, формування вторинних статевих ознак (розвиток молочних залоз, формування скелету за жіночим типом, розвиток хрящів гортані і т.і.);
- 2. регуляція змін в слизовій оболонці матки і піхви під час менструального циклу (прогестерон);
- 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

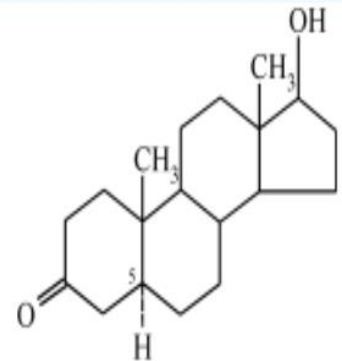
- Утворюється в жовтому тілі яєчників, а також у фетоплацентарному комплексі в період вагітності.
- Діє за цитозольним механізмом, активуючи транскрипцію генів.
- Забезпечує імплантацію заплідненої яйцеклітини в матці.
- Сприяє збереженню вагітності.
- Стимулює розвиток тканини молочної залози.
- Дефіцит прогестерону виробляє 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** (Tx) 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 НСІ слизовою кишкового тракту.
- Активує секрецію пепсиногену у відповідь на надходження в шлунок їжі.

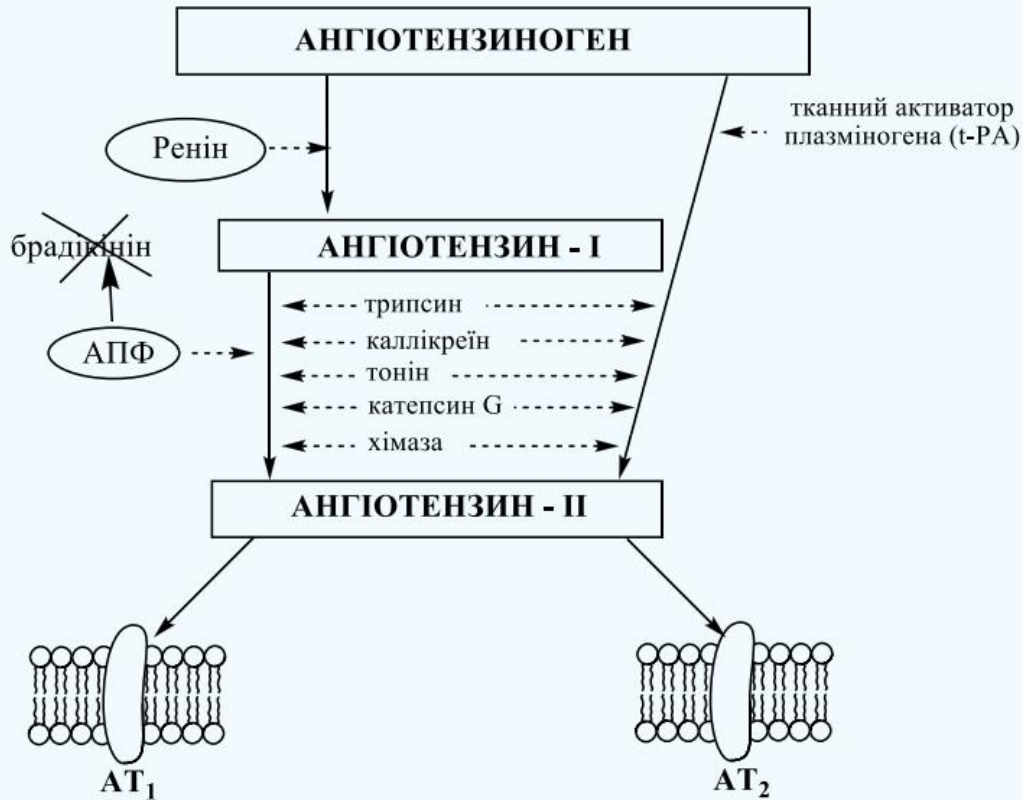
СЕКРЕТИН

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

МОТИЛІН

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

РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВА СИСТЕМА



Механізм дії ренін-ангіотензин-альдостеронової системи



Загальне матеріальне та навчально-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, кальцитриол.
10. Інсулін: будова, біосинтез та секреція; вплив на обмін вуглеводів, ліпідів, амінокислот та білків. Рістстимулюючі ефекти інсуліну.
11. Глюкагон: регуляція обміну вуглеводів та ліпідів.
12. Тиреоїдні гормони: структура, біологічні ефекти Т₄ та Т₃. Порушення метаболічних процесів при гіпо- та гіпертиреозі.
13. Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін): будова, біосинтез, фізіологічні ефекти, біохімічні механізми дії.
14. Стероїдні гормони кори наднирників (С₂₁-стероїди) – глюкокортикоїди та мінералокортикоїди; будова, властивості.
15. Жіночі статеві гормони: естрогени, прогестерон. Фізіологічні та біохімічні ефекти; зв'язок з фазами овуляційного циклу.
16. Чоловічі статеві гормони (С₁₉-стероїди). Фізіологічні та біохімічні ефекти андрогенів; регуляція синтезу та секреції.
17. 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 № 11

Тема: Біохімія харчування людини. Вітаміни та мікроелементи як компоненти харчування людини. Водорозчинні вітаміни. Жиророзчинні вітаміни, біоантиоксиданти. Екзогенні та ендогенні гіпо- та авітамінози, гіпервітамінози.

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.

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 антимурагенну 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 вибіркочувальність 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, історію відкриття вітамінів, їх сучасну класифікацію, наведено джерела надходження до організму, добове споживання населенням різних вікових груп та їх значення для організму людини. 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:

Кокарбоксілаза; Хвороба Бері-Бері; Скорбут; Хвороба Адісона-Бірмера; Фолатний цикл; Куряча сліпота; Ксерофтальм; Кератомалачія; Рахіт.

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.
7. Вітамін А (ретинол, ретиналь, ретиноєва кислота): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.

8. Вітамін К (філохінон, фарнохінон): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
9. Вітамін Е (α -токоферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
10. Вітамін D₃ (холекальциферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
11. Екзогенні та ендогенні гіпо- та авітамінози, гіпервітамінози.

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; тривалий прийом проносних та антивітамінів

**Дефіцит
ВІТАМИНОВ**

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



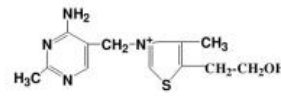
Вітаміноподібні речовини

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

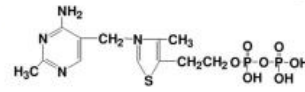
Vitamin B1



Тиамін (вітамін B1, антиневритний)



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



Коферментна форма: тиамініпірофосфат(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.

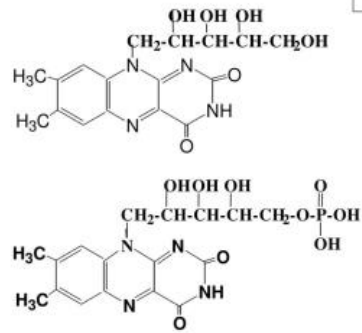
Vitamin B1





Рибофлавін (вітамін В2)

- Структура: ізоаллоксазин і рибітол



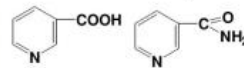
Коферментні форми:
ФМН (оксидази амінокислот, НАДН-дегідрогеназа); ФАД (сукцинат-ДГ, ацил-КоА-ДГ та ін.)

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, кришталіку 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.

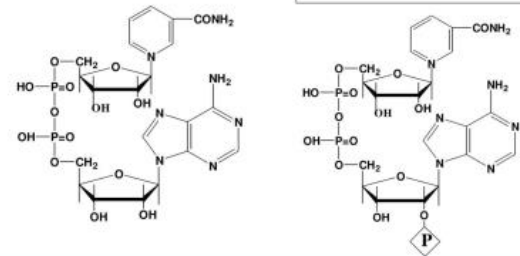


Vitamin B3

Вітамін РР (нікотинава кислота, нікотинамід)



Структура: похідне піридину. Коферментні форми: НАД та НАДФ



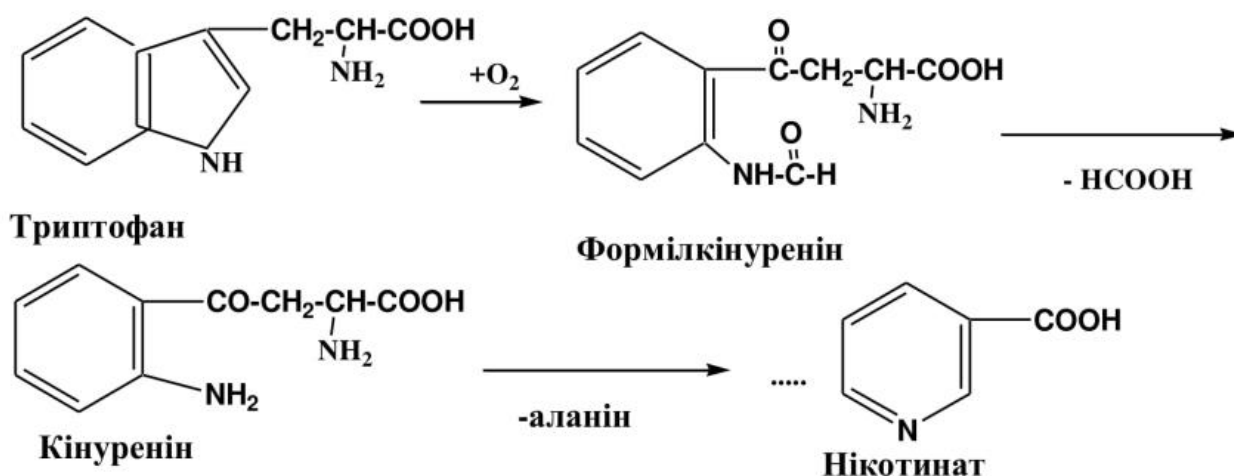
Нікотинава кислота, також ніацин, вітамін В₃, вітамін РР (від [англ. pellagra preventing](#)) — розчинний у воді вітамін; необхідний для багатьох реакцій окислення у живих клітинах.

В організмі людини нікотинава 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 В₃ для дітей складає, в залежності від віку, – 6-18 мг, для дорослих – 18 мг.

Vitamin B3

Ендогенний синтез нікотинової кислоти

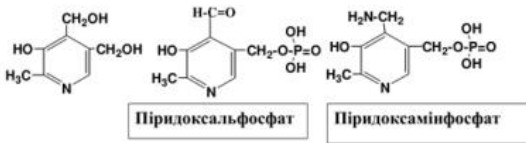


Top 10 Vitamin B5 Foods



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 CH_3 -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'ясі, стручкових тощо. **входить до складу коферменту А.**
Добова потреба у вітаміні B_5 для дорослої людини становить приблизно 10 мг. Авітамінозу не виявлено.
Пантотенову кислоту застосовують для усунення атонії кишечника після операцій на шлунково-кишковому тракті

Вітамін В6 (піридоксин)



Структура: похідне 3-оксипіридину
 Коферментні форми: піридоксальфосфат, піридоксамінфосфат.
 Трансаміази та декарбоксилази амінокислот, синтез гема



Вітамін В6 — 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 В6 для дорослої людини становить приблизно 3 мг. При консервуванні рослинної продукції зберігається 25-40% цього вітаміну.



More Vitamin C than Oranges

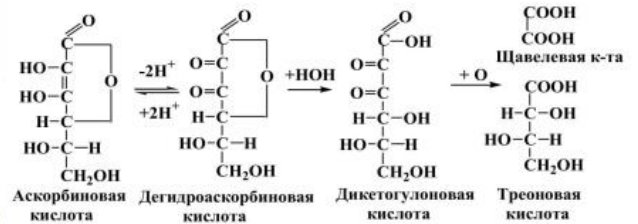


Fooducate

Аскорбінова кислота (гамма-лактон 2,3-дегідрo-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.).

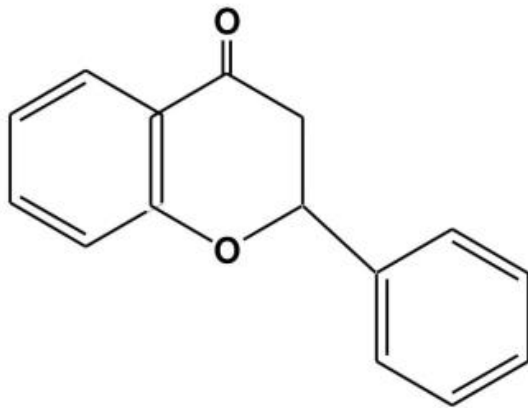
Добова потреба у вітаміні для дорослої людини становить приблизно 50 мг.

Аскорбінова кислота Структура - лактон дієнолгулонової кислоти



ВІТАМІН Р

Хімічна структура: похідні флавону

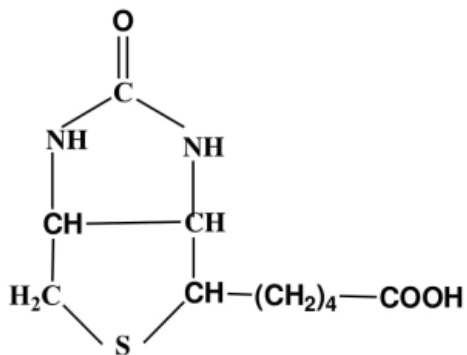


Цитрин виделений із citrusових,
рутин - із листя гречки,
катехін - із листя чая.

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.

Б И О Т И Н



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

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

Добова потреба 150-300 мкг.

Ліпоева кислота

Гепатопротекторний ефект:

- універсальний антиоксидант
- > біоенергетика гепатоцитів;
- > вміст глутатіону;
- > білоксинтезуюча функція;
- > синтез сечовини;
- > синтез глікогену ;
- > реакції гідроксилування;
- < синтез ліпідів

Посилення скорочувальної функції шлунково-кишкового тракту, жовчного міхура

Лікування дискінезій, гастро-, холецисто-ентеропарезів

Лікування холециститів, гепатитів, цирозу



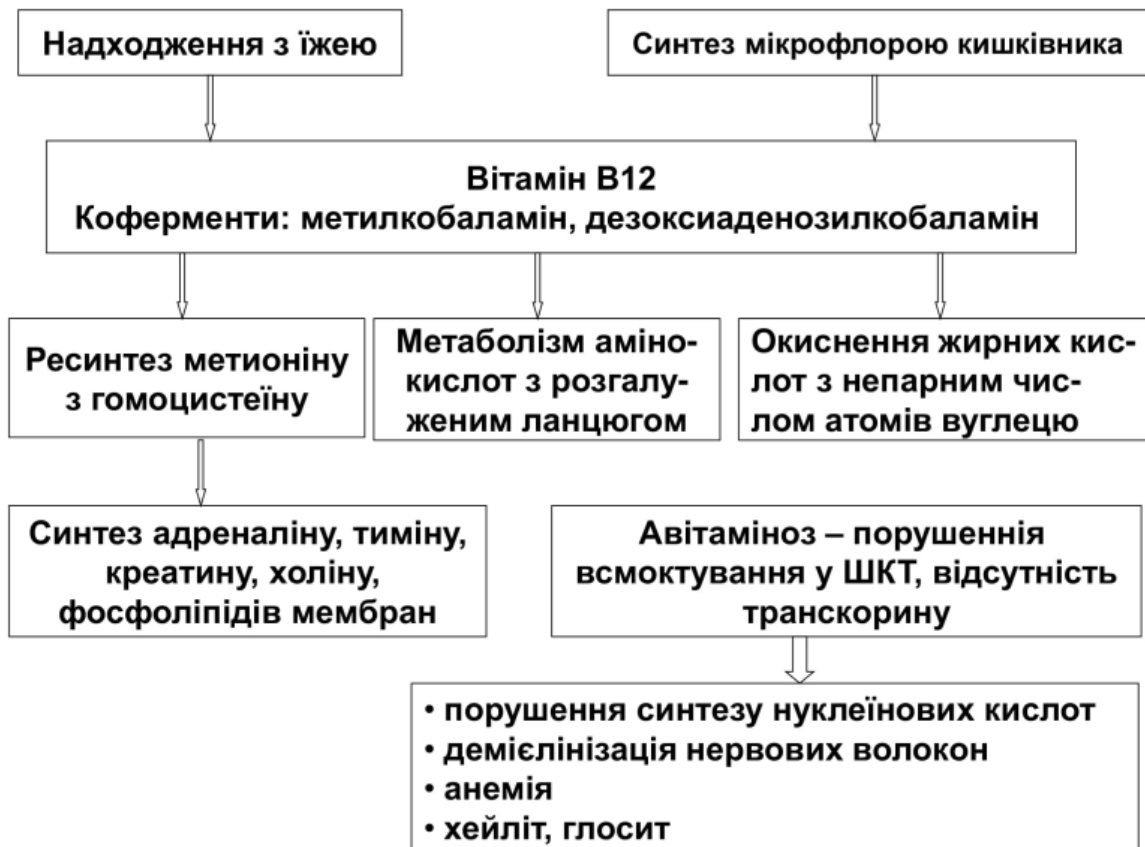
Вітамін В12 (кобаламін, антианемічний)



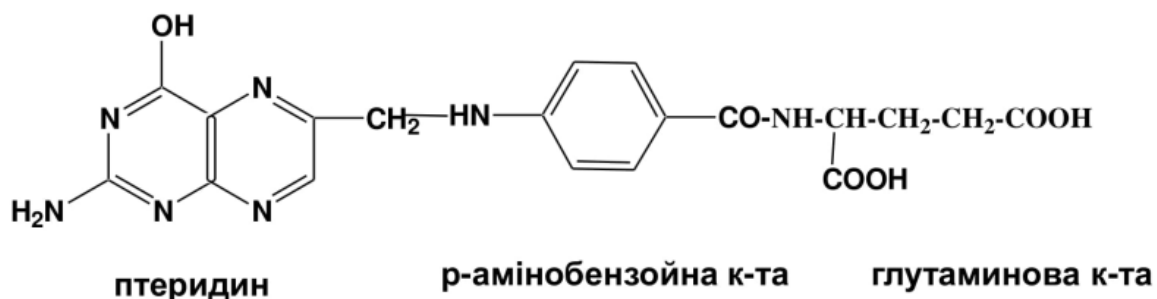
Вітамін В12 або Кобаламін — це вітамін групи В, бере участь у кровотворенні, регулює вуглеводний і жировий обмін в організмі. При авітамінізмі розвивається недокрів'я — анемія.

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





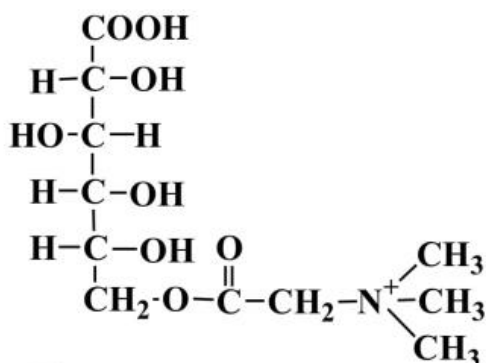
Фолієва кислота (птероїлглутамінова)



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 В15 (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 метионіну із гомоцистеїну.

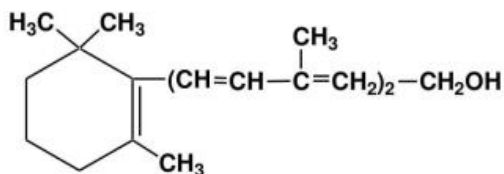
Вітамін В12 у формі S-аденозилметионіна забезпечує процеси метилування при синтезі метионіна, холіна, креатина та ін., стимулює енергетичний обмін клітини, активуючи ферменти піруват- і сукцинатдегідрогеназу.

Ефективна при жировій дистрофії печінки.

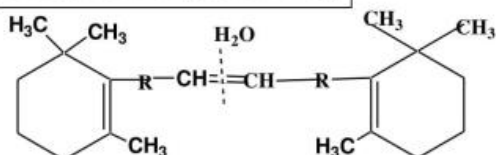
Гіповітаміноз досліджений недостатньо.

Добова потреба - не встановлена. Міститься у печінці, дріжджах.

Vitamin A



Вітамін А1 (ретинол)



β-каротин

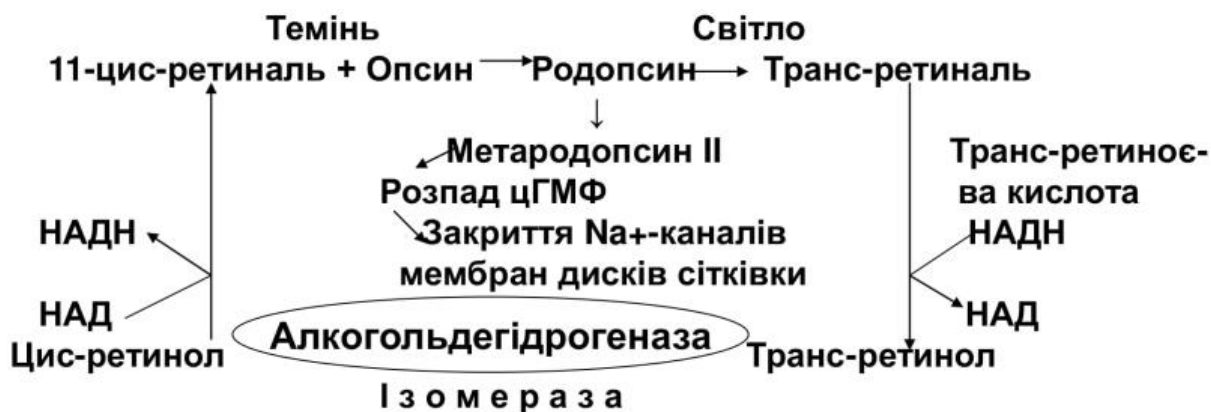
Структура – похідні β-іонана А1 (ретинол) і А2 (дегидроретинол). У моркві міститься провітамін А - β-каротин

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)

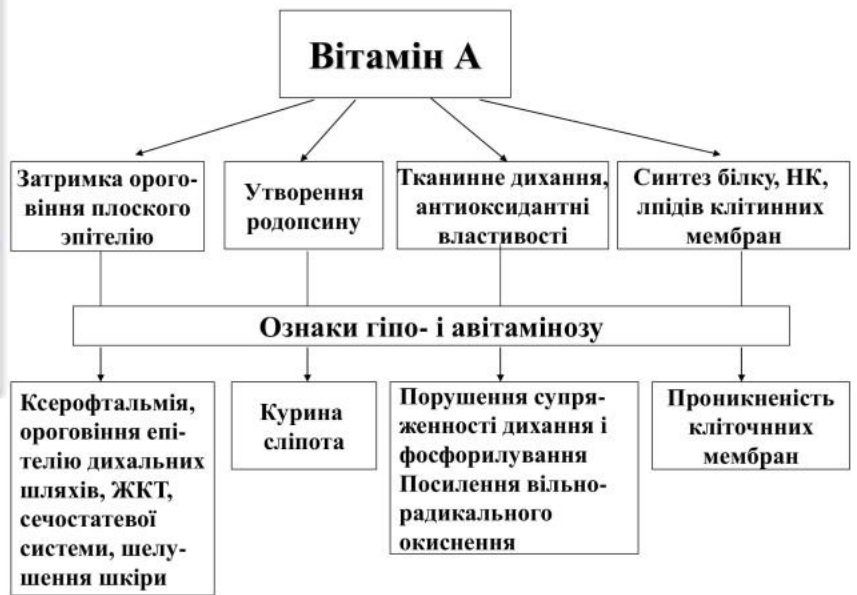
Vitamin A

Схема світлосприйняття паличками сітківки





Vitamin A

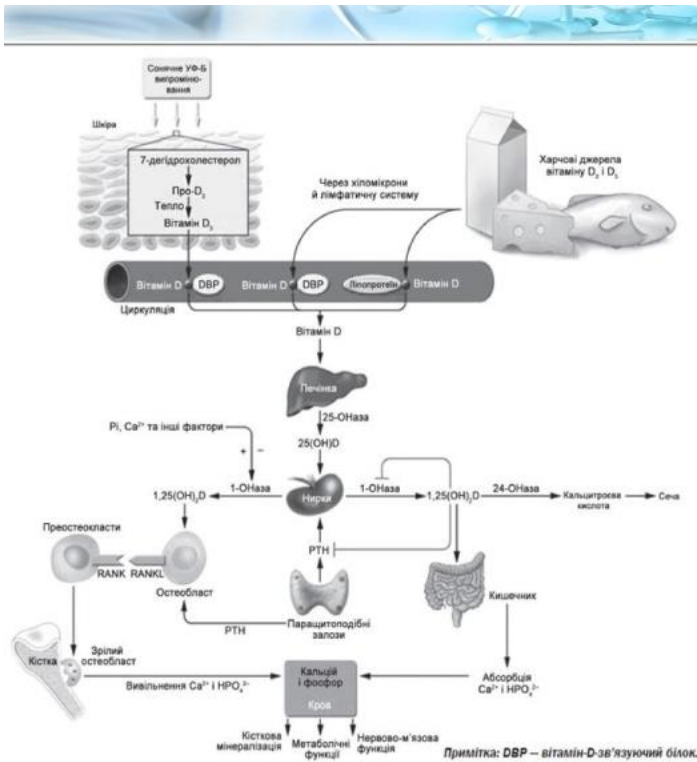
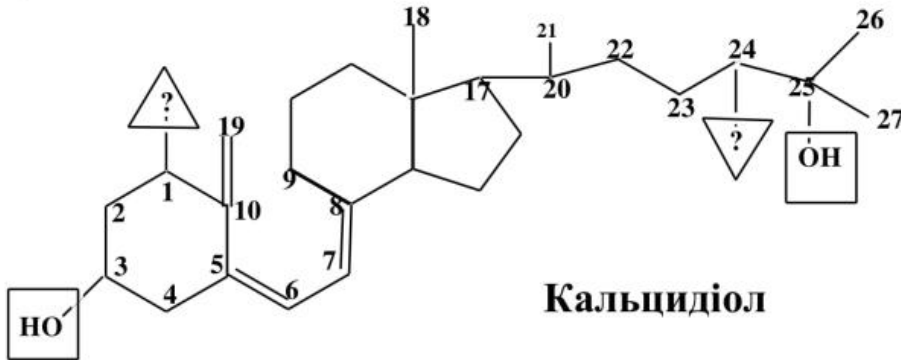
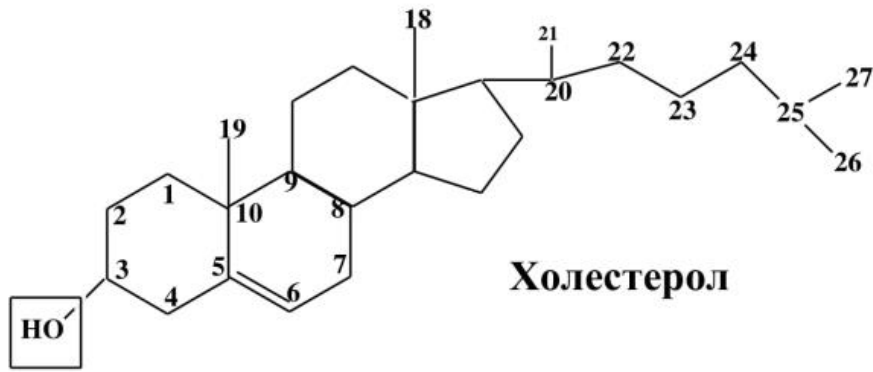


Вітамін D має кілька форм. Їх називають **кальцифероли** і представлені вони переважно у вигляді двох речовин: ергокальциферолу (вітаміну D₂), що надходить із дріжджів, та холекальциферолу (вітаміну D₃), який отримано із тканин тварин.

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:

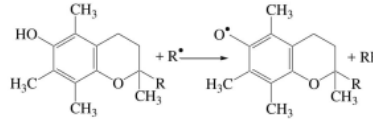
- зниження епідермального синтезу (у тому числі використання сонцезахисних засобів, вік, сезон, пігментація шкіри);
- зниження доступності вітаміну D (у тому числі при ожирінні, синдромі мальабсорбції);
- збільшення катаболізму або його втрата (у тому числі використання антиконвульсантів, існуючі хвороби 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)2D (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 ІМТ > 30 кг/м², 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 бариатричних операцій або радіаційне ураження кишечника);
- ліки (протисудомні, глюкокортикоїди, антиретровірусна терапія, протигрибкова терапія);
- гранулематозні хвороби (саркоїдоз, туберкульоз, гістоплазмоз, бериліоз).



ВІТАМІН Е (токоферол, антистерильний, вітамін розмноження)



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

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

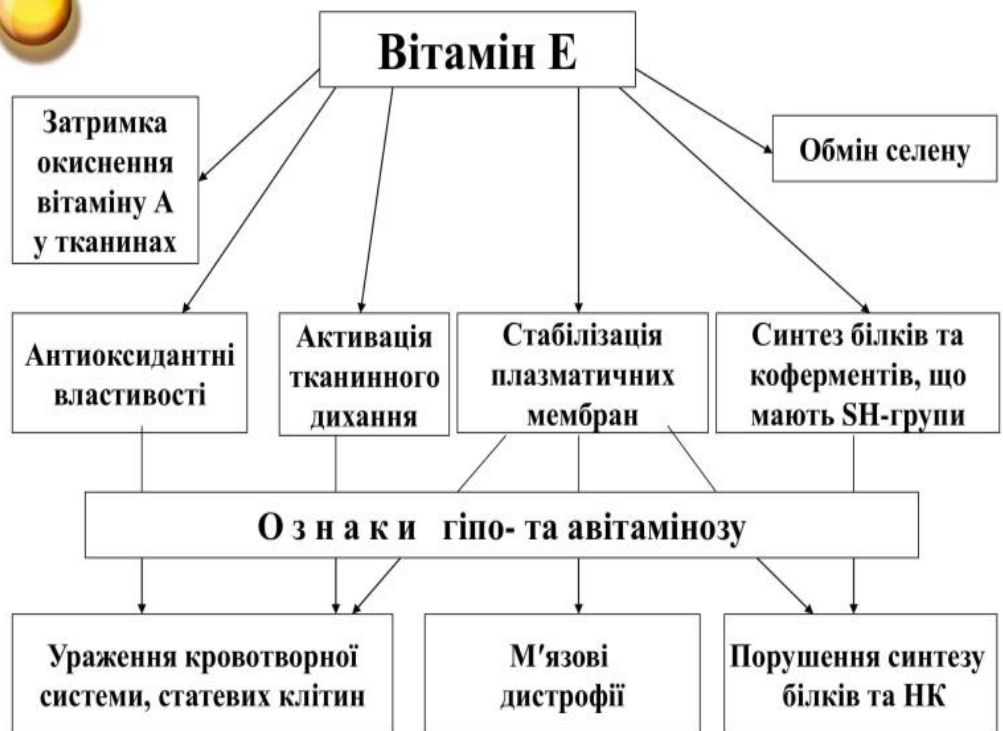
Гіповітаміноз - відбувається ушкодження лізосомальних мембран – вивільнені гідролази руйнують клітину, що призводить до пероксидного гемолізу еритроцитів; атрофії семінників (призводить до безплідності); розсмоктування плоду при вагітності; м'язової дистрофії; некрозу печінки; пом'якшення ділянок мозку,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



Затримка окиснення вітаміну А у тканинах

Обмін селену

Антиоксидантні властивості

Активация тканинного дихання

Стабілізація плазматичних мембран

Синтез білків та коферментів, що мають SH-групи

Ознаки гіпо- та авітамінозу

Ураження кровотворної системи, статевих клітин

М'язові дистрофії

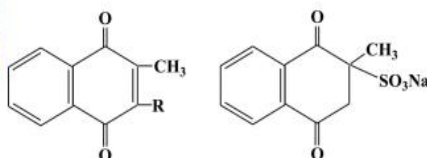
Порушення синтезу білків та НК



K VITAMIN

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 навчально-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 кишечника; 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 ендогенні причини вітамінної недостатності.

6. Вітамін В₁ (тіамін): будова, біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
7. Вітамін В₂ (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.
16. Вітамін А (ретинол, ретиналь, ретиноева кислота): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
17. Вітамін К (філохінон, фарнохінон): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
18. Вітамін Е (α-токоферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
19. Вітамін D₃ (холекальциферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
20. Екзогенні та ендогенні 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 № 12

Тема: Хімічний склад та функції крові. Транспорт газів кров'ю. Біохімія та патобіохімія гемоглобінів. Біосинтез порфіринів, катаболізм гема. Обмін жовчних пігментів. Біохімія згортальної, антизгортальної та фібринолітичної систем. Порушення коагуляційного гомеостазу.

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.

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: 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. 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. Кооперативний ефект Оксигену.
2. Ефект Бору.
3. Азотемія.
4. Диспротеїнемія.
5. Парапротеїнемія.
6. Гемостаз.
7. Фібріноліз.
8. ДВЗ – синдром.

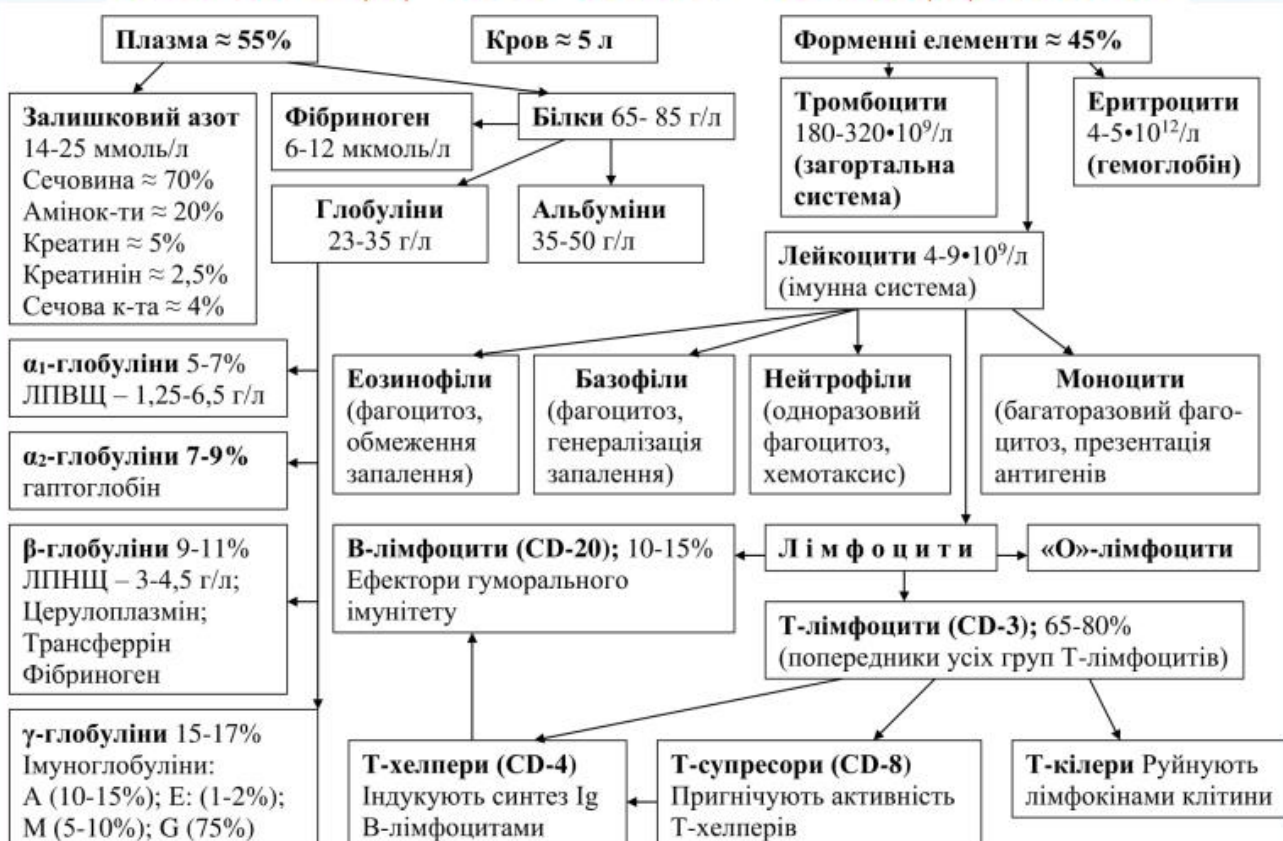
План і організаційна структура лекції:

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.
7. Біохімічні та функціональні характеристики системи гемостазу.
8. Згортальна система крові; характеристика окремих факторів; механізми функціонування каскадної системи згортання крові.
9. Роль вітаміну К в реакціях коагуляції; лікарські засоби – агоністи та антагоністи вітаміну К.
10. Антизгортальна система крові; характеристика антикоагулянтів. Спадкові порушення процесу згортання крові.
11. Фібринолітична система крові.
12. ДВЗ-синдром

Зміст лекційного матеріалу



СКЛАД КРОВІ ЛЮДИНИ



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 чужерідних клітин) і регуляторні (Т-х і Т-с, регулюючи активність В-лімфоцитів)
Т-кілери або Т-ефектори	Руйнують лімфоїнами 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
Цитокіни (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

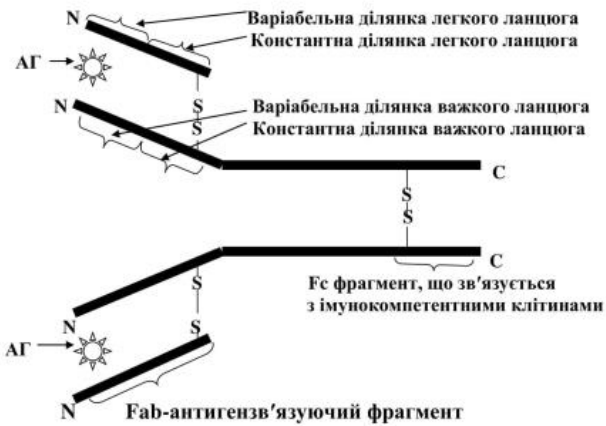
Трансформуючі фактори росту

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

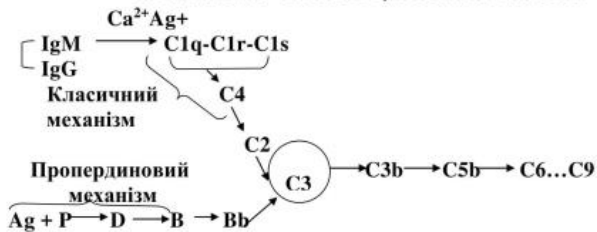
HLA-білки

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...

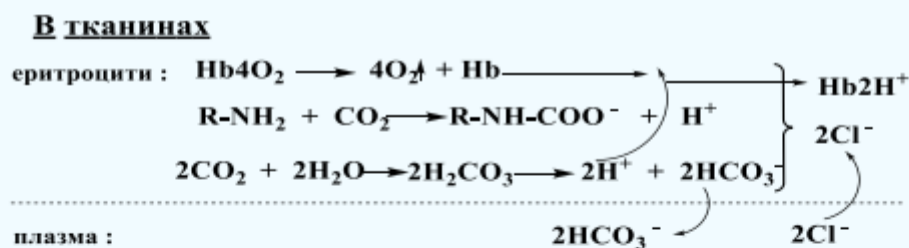
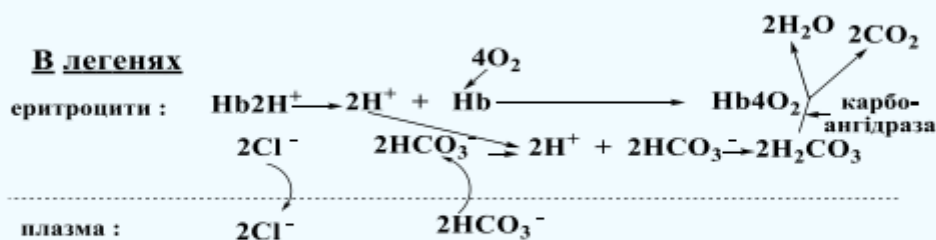
Позаниркова – в наслідок тяжких порушень кровообігу, зниження артеріального тиску, ниркового кровообігу.

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

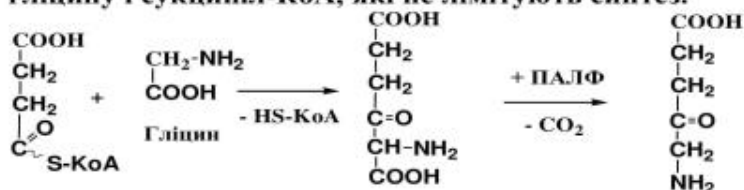


ТРАНСПОРТНІ ФОРМИ ВУГЛЕКИСЛОГО ГАЗУ

- 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.



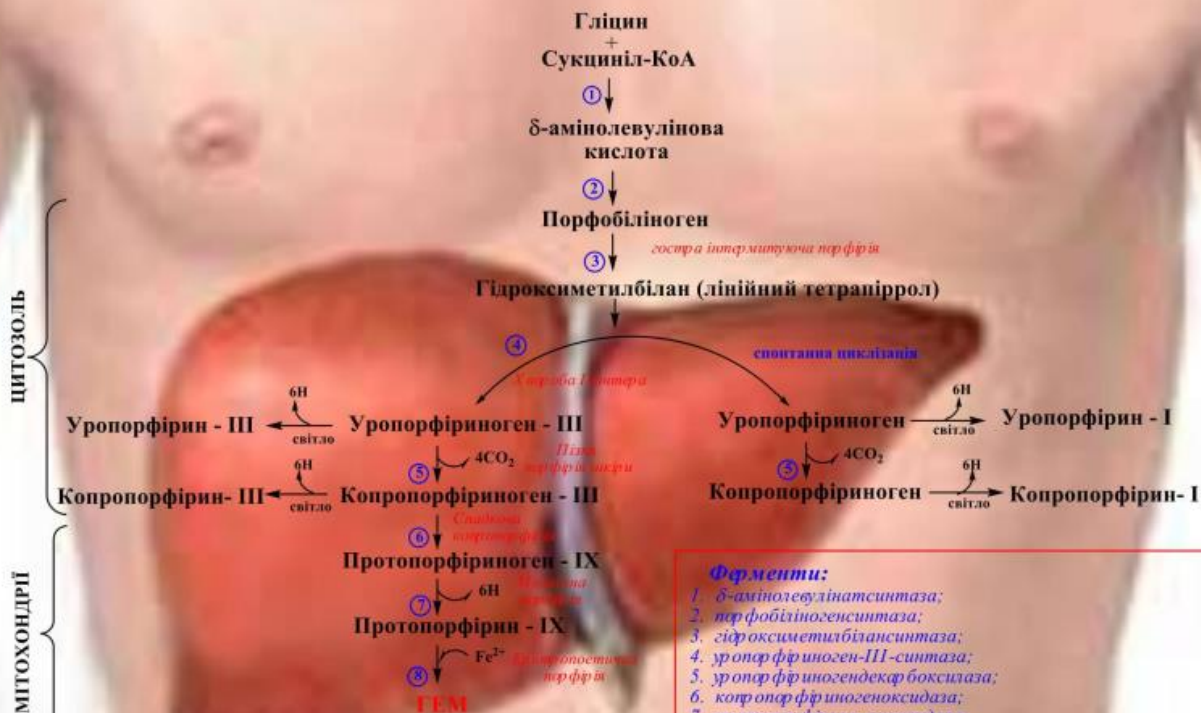
Сукциніл-КоА α-аміно-β-кетoadипінова к-та δ-амінолевулінова к-та

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, приєднавши Fe²⁺, перетворюється в гем.



Приєднання заліза відбувається за участі гемсинтази, а джерелом заліза є ферритин. У синтезі гемма беруть участь **вітаміни B₁₂, фолієва кислота, ТПФ, ліноєва кислота, ПАЛФ** і іони міді.

СТАДІЇ БІОСИНТЕЗУ ГЕМА



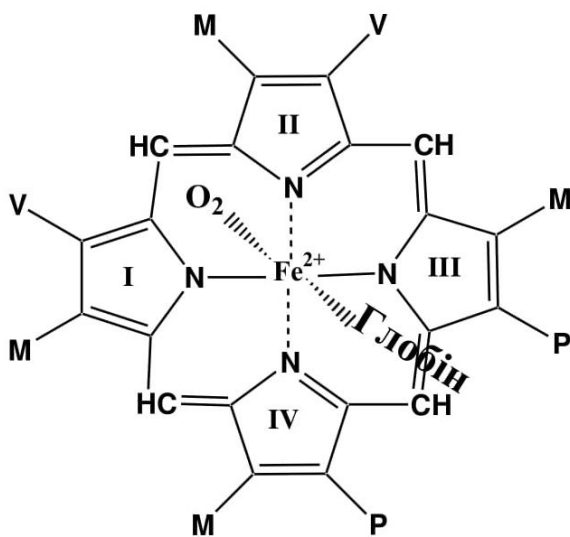
- Ферменти:**
1. δ-амінолевулінатсинтаза;
 2. порфобіліногенсинтаза;
 3. гідроксиметилбілансинтаза;
 4. уропорфіриноген-III-синтаза;
 5. уропорфіриногендекарбоксілаза;
 6. копропорфіриногеноксидаза;
 7. протопорфіриногеноксидаза;
 8. феррохліатаза (гемсинтаза).

Пігментний обмін

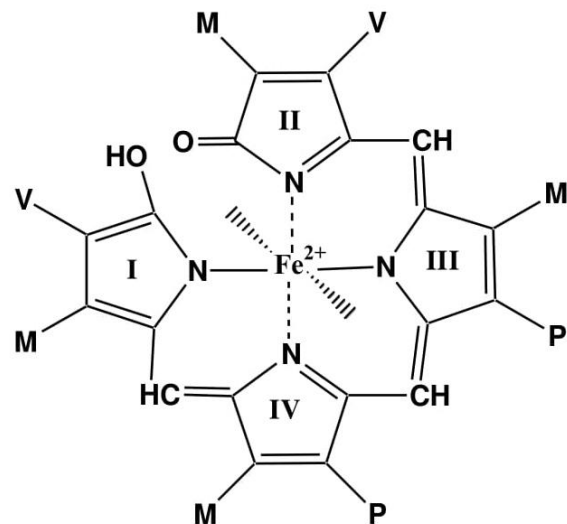
Пігментний обмін – сукупність складних перетворень різних забарвлених речовин в організмі.

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

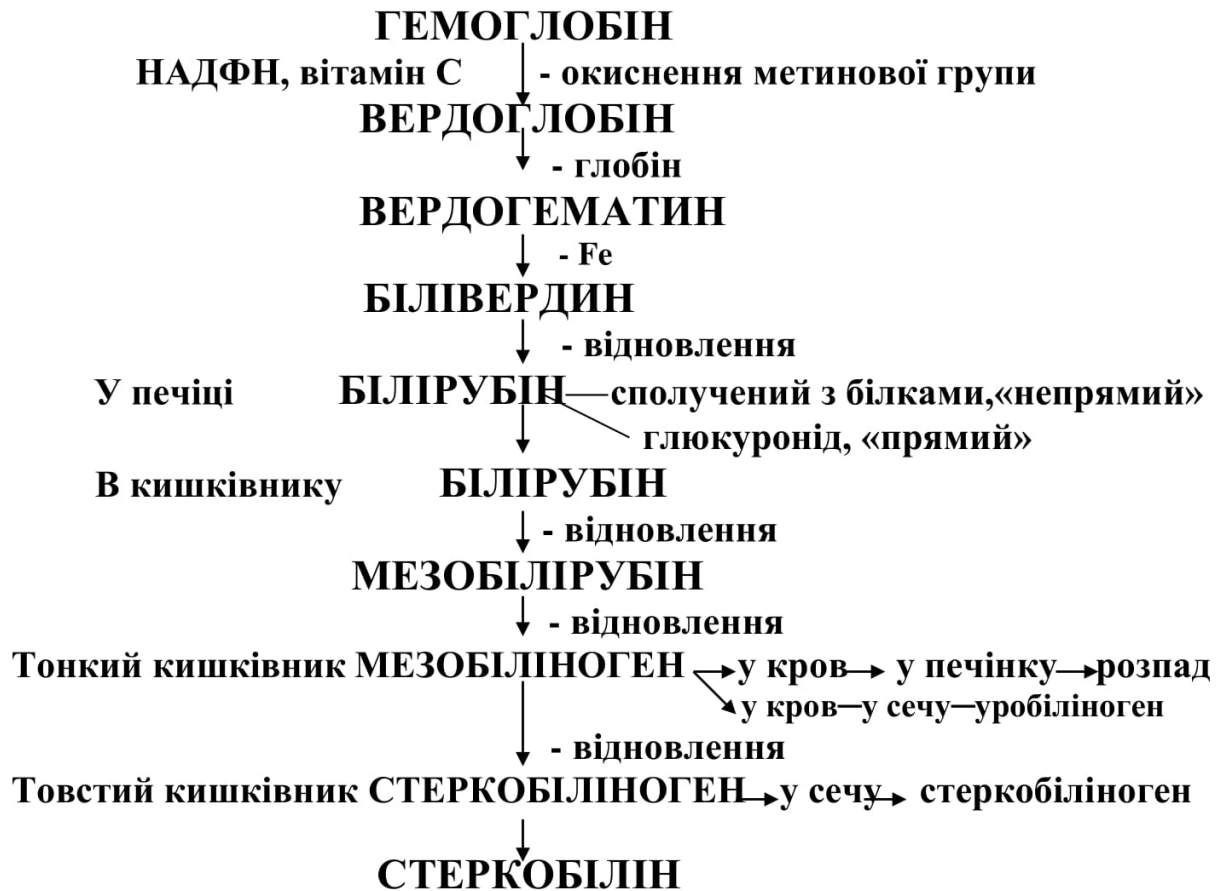


Гем у вердоглобіні

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

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

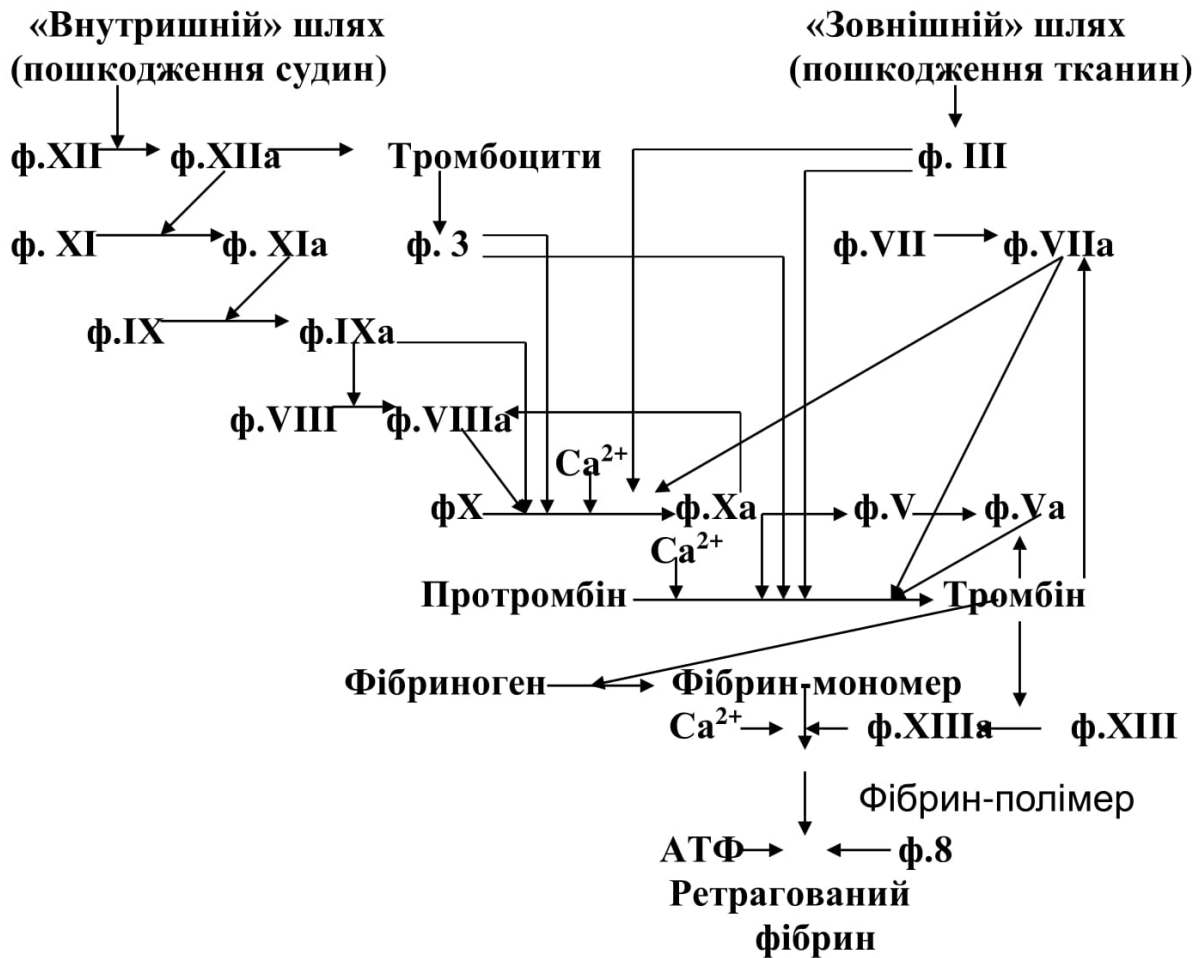
- Утворення протромбінази
- Утворення тромбіну
- Утворення фібрину



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)

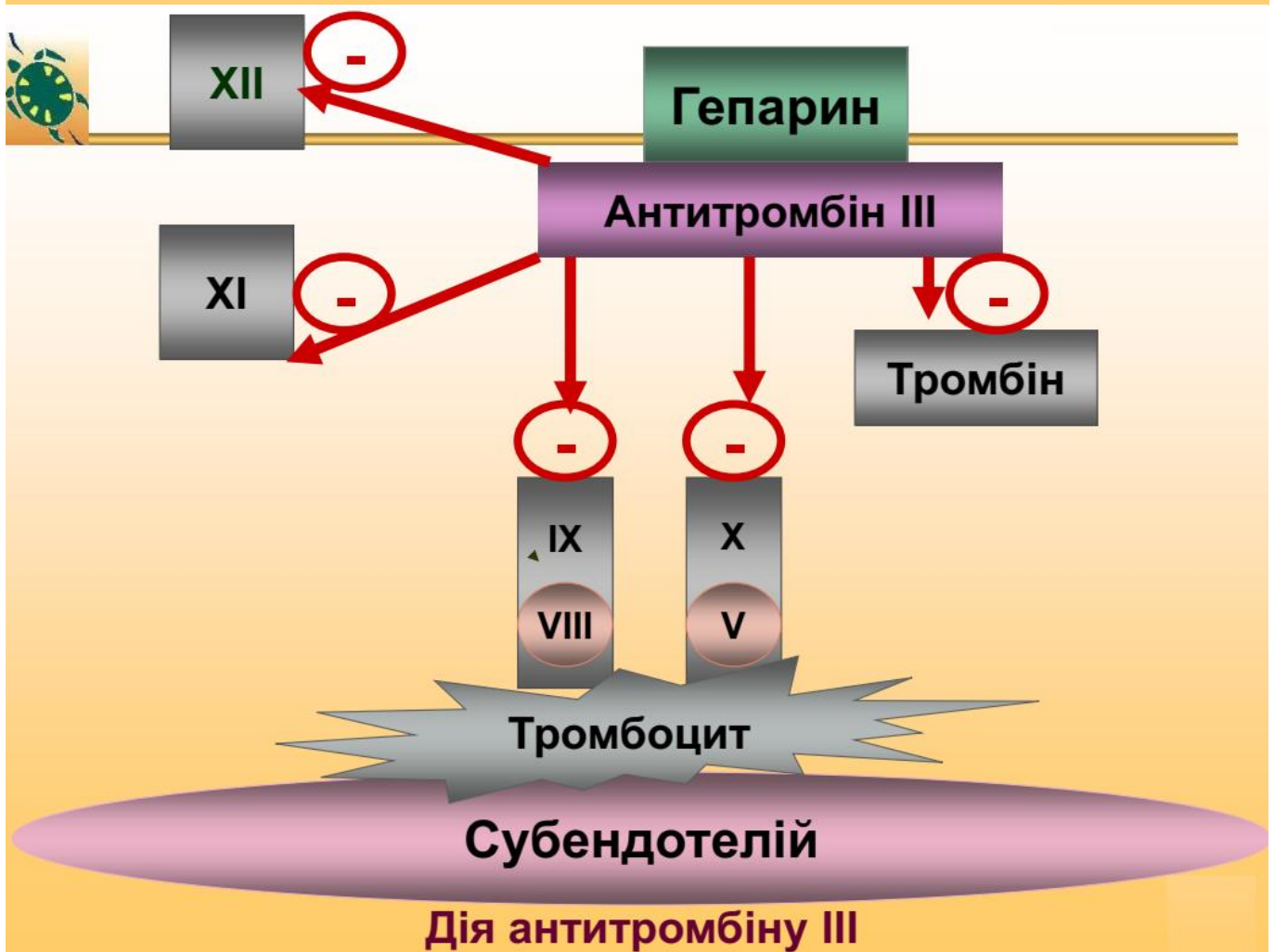
Третя фаза – формування еритроцитарного (червоного) тромба – кров'яного згустку

Четверта фаза – часткове або повне розчинення згустку

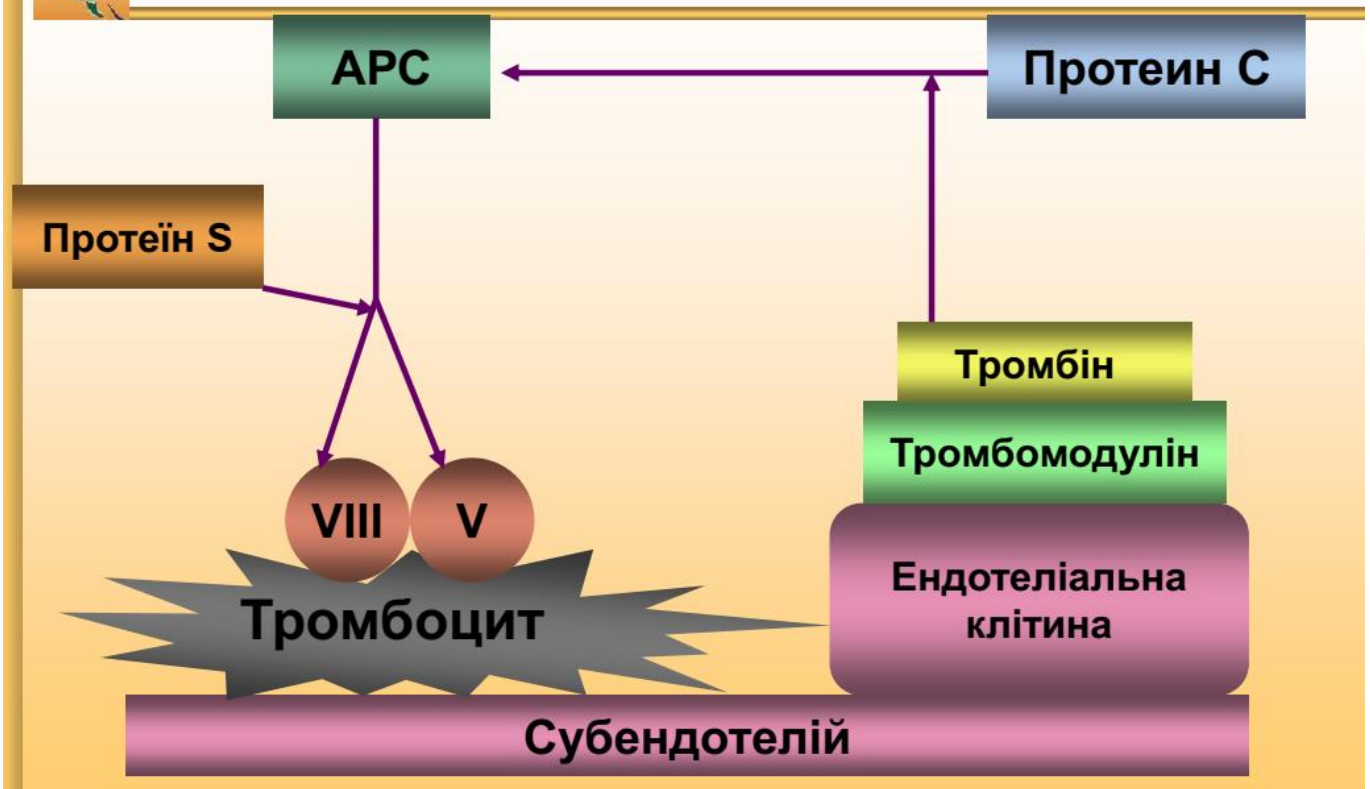


Система антикоагулянтів

- 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

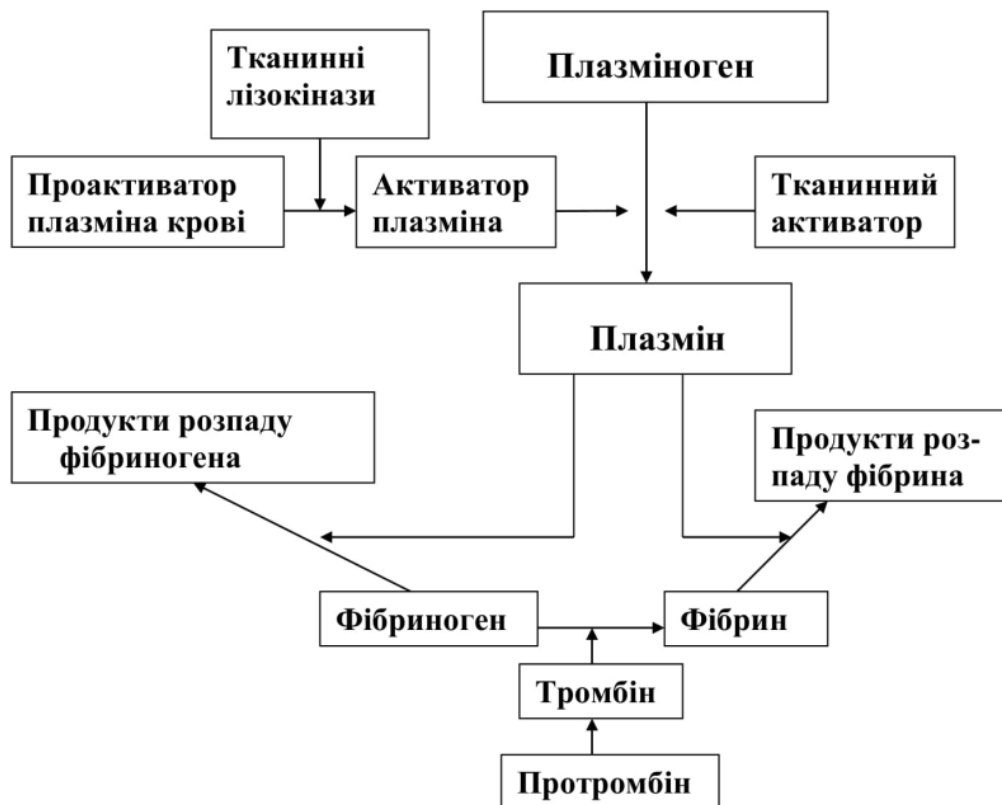
- ЗВ'ЯЗУЄ ФІБРИН, СОРБУЄ ТА ІНАКТИВУЄ ТРОМБІН ТА ФАКТОР Xa

**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).

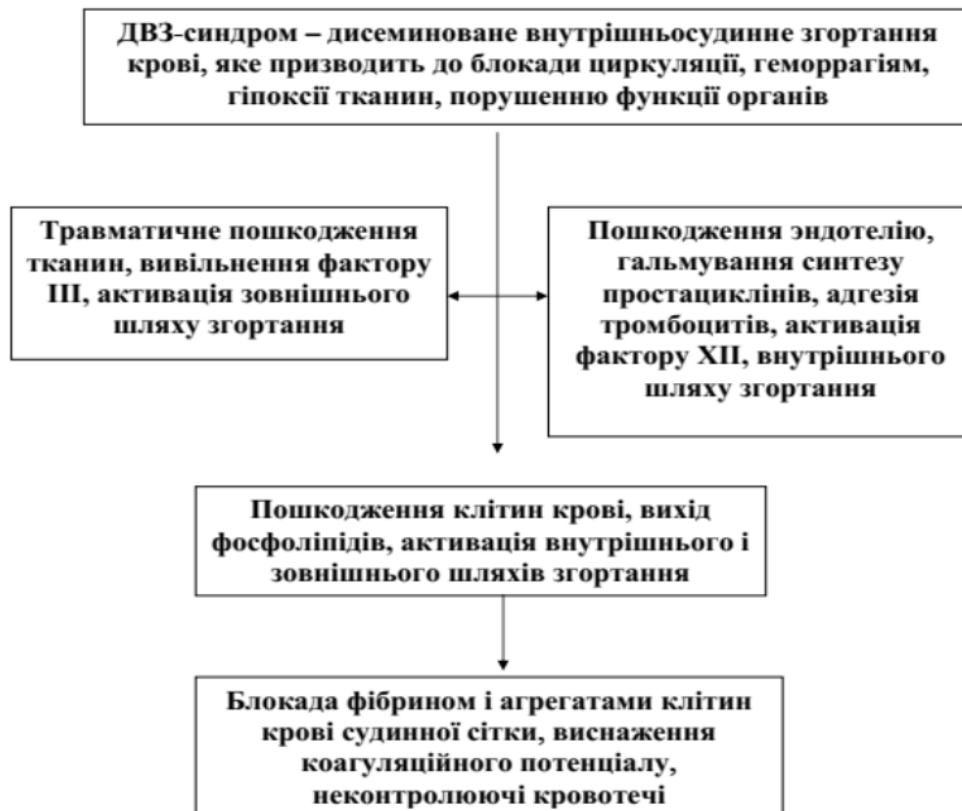


Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ)

- 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 навчально-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.
18. Біохімічні та функціональні характеристики системи гемостазу.
19. Згортальна система крові; характеристика окремих факторів; механізми функціонування каскадної системи згортання крові.
20. Роль вітаміну K в реакціях коагуляції; лікарські засоби – агоністи та антагоністи вітаміну K.
21. Антизгортальна система крові; характеристика антикоагулянтів. Спадкові

- порушення процесу згортання крові.
22. 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.