

**Я.І. Гонський  
Т.П. Максимчук**

# **БІОХІМІЯ ЛЮДИНИ**

*Рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації*

Тернопіль  
"Укрмедкнига"  
2001

ББК 28.072я73  
Г 65  
УДК 612.015(075.8)

**Автори:** д.м.н., проф., зав. кафедри медичної хімії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського, академік УАННП **Я.І. Гонський**;  
к.м.н., доц. кафедри медичної хімії Івано-Франківської державної медичної академії **Т.П. Максимчук**.

**Рецензенти:** заслужений діяч науки і техніки України, д.м.н., проф., *Г.О. Бабенко* (Івано-Франківська медична академія); лауреат Державної премії України, д.б.н., проф., *М.Д. Курський* (Інститут біохімії НАН України ім. О.В. Палладіна); д.б.н., проф., зав. кафедри медичної хімії *І.Ф. Мецишен* (Буковинська державна медична академія).

**Гонський Я.І., Максимчук Т.П.**

Г 65 **Біохімія людини:** Підручник. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 736 с.  
ISBN 966-7364-17-8

У підручнику на основі сучасних досягнень науки викладено головні поняття з усіх розділів біохімії людини відповідно до програми для студентів медичних та фармацевтичних факультетів вищих навчальних закладів. Розглянуто структуру та метаболізм білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот та інших органічних і неорганічних речовин. Наведено сучасні дані з біохімії крові, нервової та сполучної тканини, м'язів, печінки, нирок, висвітлено механізми функціонування імунної системи та структуру і функції мембранних утворень у клітинах. Наведено матеріали з клінічної біохімії та молекулярної біології. Велику роль відведено висвітленню регуляції метаболічних процесів і їх порушень при найпоширеніших патологічних станах печінки, нирок, серцево-судинної системи, ендокринних органів, спадкових захворюваннях.

З метою полегшення засвоєння матеріалу в підручник введено типові тестові завдання з різних розділів біохімії та відповіді на них, а також тлумачний словник найпоширеніших біохімічних термінів.

Підручник буде корисний для аспірантів, біологів та лікарів, які цікавляться біологічними процесами, що перебігають у живому організмі на молекулярному рівні.

ББК 28.072я73  
УДК 612.015(075.8)

ISBN 966-7364-17-8

© Я.І. Гонський,  
Т.П. Максимчук, 2001.

## РОЗДІЛ 1. ХІМІЯ БІЛКІВ

### 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БІЛКІВ

Білки — це особливий клас речовин, що зустрічається в усіх живих організмах. Без білків життя не існує. Учення про білки сформувалося у XVIII-XIX ст. Назва пов'язана з тим, що саме у XVIII ст. в живих організмах було відкрито речовини, які мають деяку подібність до білка курячого яйця. Зокрема, всі вони утворюють в'язкі розчини, коагулюються при нагріванні, а під час горіння дають запах спаленої шерсті. Зараз у всьому світі білки називають протеїнами (від грецьк. слова *protos* — перший, важливіший). Цим терміном підкреслюється надзвичайно важлива роль білків у життєдіяльності організмів. Виходячи із структури, білками називаються високомолекулярні азотовмісні органічні речовини, побудовані з амінокислот, що з'єднані між собою пептидними зв'язками і мають складну структурну організацію. Іншими словами, білки — це високомолекулярні полімери, мономерами яких є амінокислоти.

Назва "протеїни" вперше була введена в науку в 1838 році голландським хіміком і лікарем Г.Я. Мульдером. Він же запропонував і першу теорію будови білків, згідно з якою всі білки побудовані з радикалів такого складу:  $C_{40}H_{62}N_{10}O_2$ . Вона не витримала перевірки практикою, але стала стимулом для нових досліджень, спрямованих на розробку вчення про білки. Більш досконалою була гіпотеза будови білка, запропонована українським біохіміком із Харкова О.Я. Данилевським (1888 р.), так звана "теорія елементарних рядів". За О.Я. Данилевським, у білках існують зв'язки -HN-CO-, як у біуреті. Разом із тим, інший знаменитий український біохімік із Тернопільщини І.Я. Горбачевський виділив усі амінокислоти і висунув думку, що вони є цеглинками, з яких побудовані білки. Сучасна теорія будови білків була висунута в 1902 році німецькими науковцями Фішером і Гофмейстером. Фішер вперше синтезував у лабораторних умовах пептиди.

Розмаїтість білків у природі вражаюча. Так, за сучасними даними, в клітині кишкової палички міститься приблизно 3000 різних білків, а в організмі людини — більше 50000. Якщо виходити з 20 основних амінокислот, то кількість можливих білків, що містять лише 50 амінокислотних залишків, повинна складати  $20 \cdot 10^{50}$ . Але реально в природі існує значно менше білків, бо порядок чергування амінокислот і їх

послідовність у молекулі білка визначаються не законами математики, а закодовані у ДНК живого організму.

Так чи інакше, білки надзвичайно поширені в живій природі та є основою будови організму. Вони становлять у середньому 18-20 % загальної маси тіла людини і близько 50 % його сухої маси.

### 1.1. Вміст білків в органах і тканинах

В організмі людей і тварин вміст білка значно вищий, ніж у рослин. У м'язах, легенях, селезінці, нирках на білки припадає більше 70-80 % сухої маси; в печінці — 57 %, у мозку — 45 %. Найнижчий вміст білка в кістці і у зубах — 20 і 18 %. Неоднаковий вміст білка і у різних субклітинних органелах. Найбільше білка в гіалоплазмі (внутрішньоклітинний сік). Якщо прийняти загальний білок клітини за 100 %, то на гіалоплазму припадає 40 %. Мітохондрії та мікросоми містять по 20 %, ядро — 12 %, лізосоми — 2 %, пероксисоми — 2,5 %, плазматична мембрана — 1,5 % білка.

Вміст хімічних елементів у білку (у % від сухої маси): вуглець — 51-55, кисень — 21-28; азот — 15-18; водень — 6-7; сірка — 0,3-2,5.

У склад деяких білків входять фосфор (0,2-2 %), залізо та інші елементи. Найбільш постійним для білків тваринного, рослинного і мікробного походження є вміст азоту — в середньому 16 %; на цій основі за вмістом азоту розраховують кількість білка: масу азоту, встановлену аналізом, множать на коефіцієнт 6,25 ( $100:16=6,25$ ).

### 1.2. Амінокислотний склад білків

Мономерами білків, як було сказано вище, є амінокислоти. Спільною ознакою для всіх амінокислот є наявність карбоксильної та аміної груп.

У білках знаходяться 20 різних видів амінокислот. Серед них зустрічається і пролін, який, власне, є не аміно-, а імінокислотою. Деякі білки містять гідроксипролін та гідроксизин. Але ці амінокислоти утворюються із звичайних після включення їх у склад білкової молекули.

Як правило, природні амінокислоти мають L-конфігурацію, але в клітинах мікроорганізмів зустрічаються і D-амінокислоти. Залежно від розміщення  $\text{NH}_2$ -групи, розрізняють  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  та інші L-амінокислоти. У склад білків

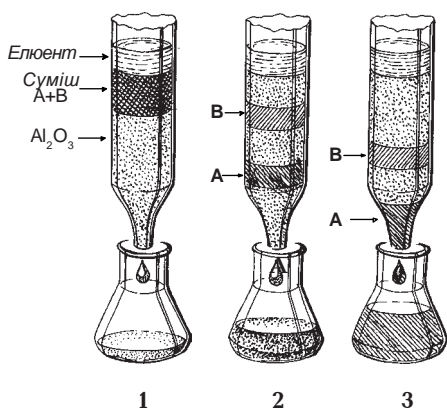
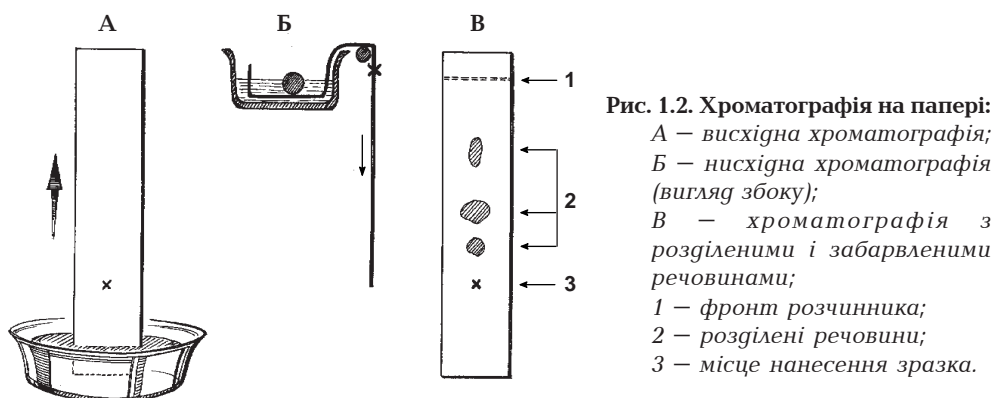


Рис. 1.1. Адсорбційна хроматографія (схема):

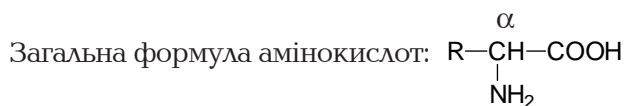
- 1 — нанесення речовин на колонку;
- 2 — середина дослідження;
- 3 — кінець дослідження.

входять  $\alpha$ -амінокислоти. Усього у світі їх відкрито понад 200. В організмі людини міститься близько 60 амінокислот і їх похідних, але у склад білків входять лише 20. Решта або знаходяться у клітині у вільному вигляді (як проміжні продукти обміну), або входять до складу інших небілкових сполук.

Для з'ясування амінокислотного складу білків спочатку піддають їх гідролізу за допомогою кислот, лугів або ферментів. Одержаний гідролізат досліджують методом розподільної й іонообмінної хроматографії. На рис. 1.1 і 1.2 показано розділення речовин на окремі фракції за допомогою адсорбційної хроматографії. Речовини А і В, нанесені на колонку, заповнену адсорбентом  $Al_2O_3$ , переміщуються з неоднаковою швидкістю, розділяються на фракції А і В. Сучасні прилади – амінокислотні аналізатори – дають змогу за кілька годин провести детальні якісний і кількісний аналіз гідролізату будь-якого білка.



### 1.3. Класифікація амінокислот і їх будова



де R – боковий ланцюг (боковий радикал).

Залежно від будови бокового радикалу R, всі амінокислоти ділять на 4 класи: неполярні, або гідрофобні (аланін, лейцин, ізолейцин, валін, пролін, фенілаланін, триптофан, метіонін);

– полярні, але незаряджені (гліцин, серин, треонін, цистеїн, тирозин, аспарагін, глутамін);

– полярні, позитивно заряджені (лізин, аргінін, гістидин);

– полярні, негативно заряджені (аспарагінова і глутамінова кислоти).

Крім того, амінокислоти поділяють на дві групи: циклічні й ациклічні.

Серед ациклічних можна виділити такі групи: моноаміномонокарбонові, моноамінодикарбонові, діаміномонокарбонові та діамінодикарбонові. Деякі ациклічні амінокислоти містять сірку (тіоамінокислоти) або ОН-групу

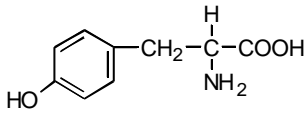
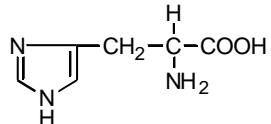
(гідроксиамінокислоти). Циклічні амінокислоти ділять на гомо- та гетероциклічні, залежно від того, як утворене кільце: тільки вуглецевими або іншими атомами. Гомоциклічні — це фенілаланін, тирозин; гетероциклічні — триптофан, гістидин та пролін.

За біологічним значенням амінокислоти ділять на замінні й незамінні. Замінні синтезуються в організмі в потрібній кількості з незамінних амінокислот або інших сполук. Незамінні амінокислоти не можуть синтезуватись в організмі з інших сполук, тому вони повинні надходити з їжею. Для людини абсолютно незамінних амінокислот є 8: валін, лейцин, ізолейцин, треонін, лізин, метіонін, фенілаланін і триптофан (табл. 1.1).

Таблиця 1.1. *Класифікація і будова амінокислот*

Назва	Будова	Буквені символи амінокислот
I. Неполарні (гідрофобні) амінокислоти		
Аланін	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ала
Валін	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{C} \diagdown \text{CH}-\text{C}-\text{COOH} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \quad   \\ \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Вал
Лейцин	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{C} \diagdown \text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Лей
Ізолейцин	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}-\text{COOH} \\ \quad \quad   \quad \quad   \\ \quad \quad \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Іле
Метіонін	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \quad \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Мет
Пролін	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\   \quad \quad   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \quad   \\ \quad \quad \text{H} \end{array}$	Про
Фенілаланін	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \quad \quad   \\ \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Фен
Триптофан	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \quad \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Трп

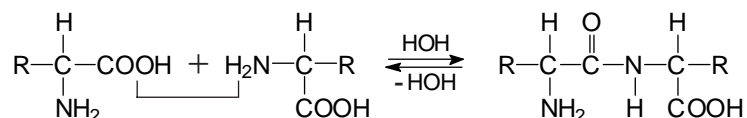
Продовження табл. 1.1

II. Полярні (гідрофільні) незаряджені амінокислоти		
Гліцин	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Глі
Серин	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{HO}-\text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Сер
Треонін	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{COOH} \\   \quad   \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Тре
Цистеїн	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{HS}-\text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Цис
Тирозин		Тир
Аспарагін	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\   \quad   \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Асп
Глутамін	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\   \quad   \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Глн
III. Негативно заряджені (кислі) амінокислоти		
Аспарагінова кислота	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Асп
Глутамінова кислота	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Глу
IV. Позитивно заряджені (основні) амінокислоти		
Лізин	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ліз
Аргінін	$\begin{array}{c} \text{NH} \\    \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\   \quad   \\ \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Арг
Гістидин		Гіс

## 2. СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ БІЛКІВ

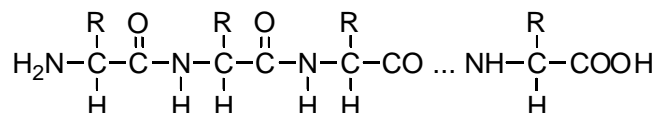
Амінокислоти, що входять до складу білкової молекули, взаємодіють між собою за рахунок  $\alpha$ -карбоксильних та  $\alpha$ -амінних груп сусідніх амінокислот. При цьому утворюються амідні, або пептидні зв'язки. Залежно від їх кількості, розрізняють дипептиди, трипептиди тощо, олігопептиди, поліпептиди.

Утворення пептидного зв'язку можна зобразити як відщеплення води від взаємодіючих карбоксильної та аміної груп сусідніх амінокислот:

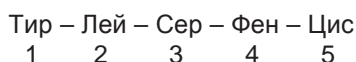


У молекулі білків група  $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{—}\text{N—}$  багатократно повторюється,

утворюючи скелет пептидного ланцюга:



У кожному пептидному ланцюзі на одному кінці є вільна  $\alpha$ - $\text{NH}_2$ - група (N-кінцева амінокислота), а на другому — вільна  $\alpha$ - $\text{COOH}$ - група (C-кінцева амінокислота). Структуру пептидів зображують, починаючи з N-кінцевої амінокислоти, тобто нумерацію амінокислотних залишків проводять із N-кінця. Наприклад :



Цей запис означає пентапептид, в якому вільна  $\alpha$ -аміногрупа належить тирозину (N-кінець), а вільна  $\alpha$ -карбоксильна група — залишку цистеїну (C-кінець). При читанні такого запису закінчення всіх амінокислот, за винятком останньої, змінюється на *іл*. Наприклад, назва трипептиду ТИР-АЛА-ЛЕЙ читається так: тирозил-аланіл-лейцин. Зрозуміло, що властивості пептидів і білків будуть залежати від кількості амінокислот, що входять до їх складу, виду амінокислот та порядку чергування їх у пептидному ланцюзі. Довжина пептидного ланцюга в пептидах і білках може коливатись у широких межах — від двох до сотні, а іноді тисяч амінокислотних залишків. Умовно всі пептидні сполуки, залежно від довжини ланцюга, ділять на олігопептиди (містять від 2 до 10 амінокислот), поліпептиди (від 10 до 40) і білки (більше 40). Якщо середньою молекулярною масою амінокислоти вважати 100 дальтон, то молекулярна маса пептидів буде знаходитись в межах 200-1000 дальтон; поліпептидів — 1000-4000, а білків — від 4-5 тисяч до декількох мільйонів.



## 2.1. Хімічні зв'язки в білковій молекулі

Білкова молекула містить міцні ковалентні й відносно слабкі нековалентні зв'язки. Таке поєднання ковалентних і нековалентних зв'язків надає білковій молекулі певної міцності і рухомості у процесі функціонування. На рис. 1.3 показані типи зв'язків між радикалами амінокислотних залишків у білковій молекулі.

Ковалентні зв'язки в білковій молекулі представлені пептидним і дисульфідним зв'язками. Пептидний, або кислото-амідний, зв'язок (-CO-NH-) є типовим ковалентним зв'язком, за допомогою якого залишки амінокислот з'єднуються між собою, утворюючи скелет білкової молекули. Важлива роль у стабілізації просторової структури білкової молекули належить дисульфідному зв'язку (-S-S-). Він утворюється внаслідок окиснення

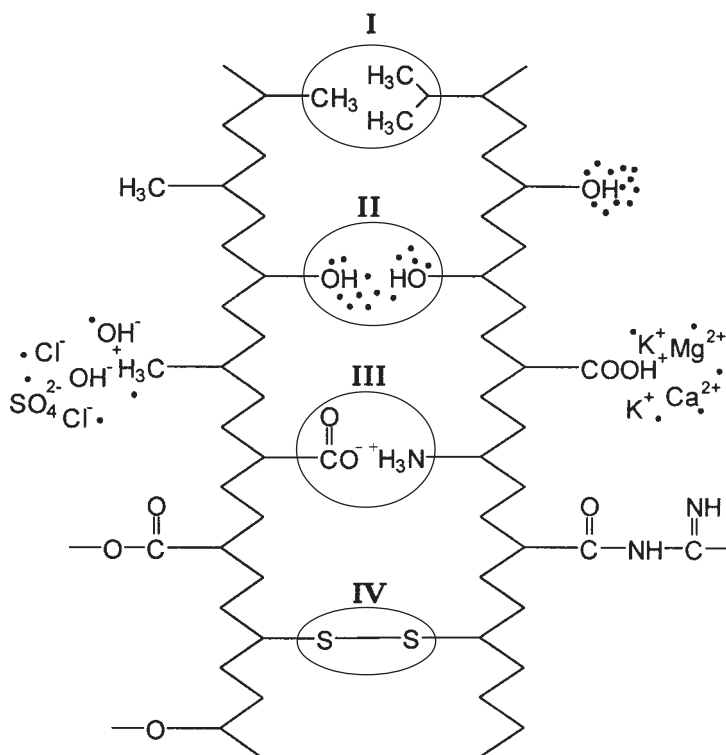


Рис. 1.3. Типи зв'язків у білковій молекулі:

*I – гідрофобна взаємодія неполярних груп;*

*II – диполь-дипольна взаємодія;*

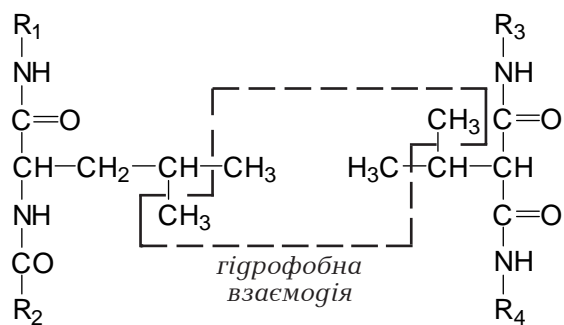
*III – електростатична взаємодія;*

*IV – дисульфідний (ковалентний) зв'язок.*

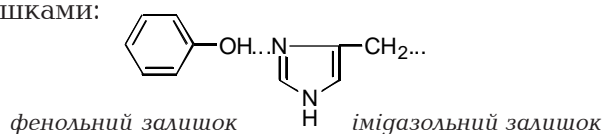
сульфгідрильних груп двох залишків цистеїну в поліпептидному ланцюзі (або в двох ланцюгах).

До нековалентних зв'язків і взаємодій, що впливають на просторову структуру та функціональну динамічність білкової молекули, належать: гідрофобна взаємодія, електростатичні (іонні) та водневі зв'язки. Гідрофобна взаємодія виникає при наближенні гідрофобних вуглеводневих і ароматичних радикалів деяких амінокислот (аланін, валін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, триптофан). При гідрофобній взаємодії аполярні групи амінокислот, що входять у склад поліпептидного ланцюга (-CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

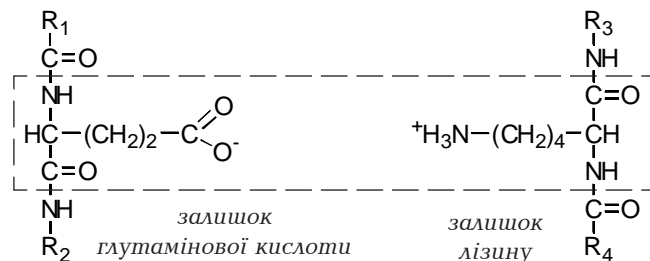
$C_6H_5$ ), прагнуть вийти з води в гідрофобну ділянку, утворювану за рахунок зближення та об'єднання цих груп. Внаслідок такої взаємодії аполярні групи виявляються у внутрішній частині молекули, а гідрофільні – розташовуються на поверхні і контактують із водою:



Водневий зв'язок виникає між ковалентно зв'язаним атомом водню, що має невеликий позитивний заряд, і сусіднім атомом, що має незначний негативний заряд. У білковій молекулі цей зв'язок найчастіше встановлюється між двома пептидними групами ( $-NH-C(=O)\dots NH-C(=O)$ ), між карбоксильною і гідроксильною групами (наприклад, серину або треоніну) ( $-C(=O)\dots HO-CH_2\dots$ ), між фенольним (тирозин) і імідазольним (гістидин) залишками:



Електростатичні взаємодії (іонні, або сольові, зв'язки) виникають між двома протилежно зарядженими полярними групами. У білкових молекулах вони переважно утворюються між дисоційованими вільними карбоксильними групами ( $-COO^-$ ) глютамінової й аспарагінової амінокислот і протонованими вільними аміногрупами ( $NH_3^+$ ) аргініну та лізину. Іонні зв'язки міцніші, ніж водневі, вони бувають як усередині одного ланцюга, так і між ланцюгами:



Електростатична взаємодія

## 2.2. Первинна структура білків

Біологічна роль та функціональні властивості білків визначаються набором амінокислот, послідовністю їх розміщення та просторовою структурою білкових молекул.

Розрізняють чотири рівні структурної організації білків: первинна, вторинна, третинна і четвертинна структури.

*Первинна структура білка* вказує на якісний та кількісний склад амінокислот і порядок їх розміщення у білковій молекулі. Інакше кажучи, під первинною структурою розуміють найпростіший рівень структурної організації білкової молекули. Він має вигляд поліпептидного ланцюга, побудованого із залишків амінокислот, між якими існують пептидні зв'язки (рис. 1.4). Ці зв'язки впливають не тільки на форму первинної структури, але і на вищі рівні організації поліпептидного ланцюга. Атоми, що утворюють пептидну групу, характеризуються рядом особливостей:

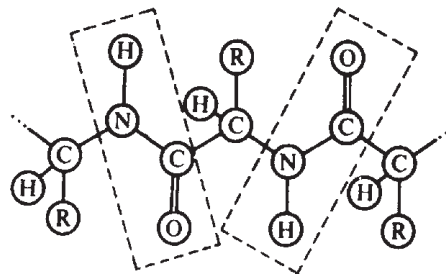


Рис. 1.4. Схема будови поліпептидного ланцюга (НС-*R* – відносно рухомі ділянки; -CONH- пептидні групи, всі атоми яких знаходяться в одній площині).

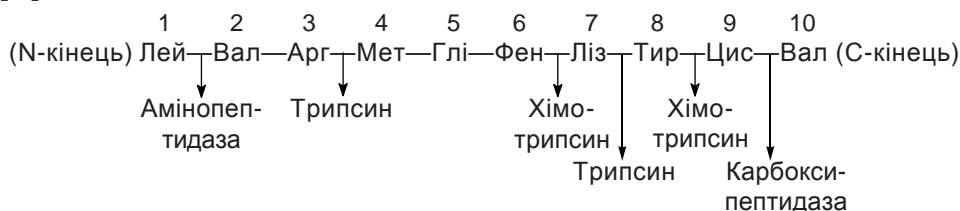
1. Усі атоми, які входять у пептидну групу, знаходяться в одній площині.
2. Відносно С-*N*-зв'язку атоми кисню і водню в пептидній групі займають трансположення.
3. Атоми водню і кисню групи -*CO-NH*- можуть утворювати два водневі зв'язки з іншими групами, зокрема пептидними.
4. Пептидні групи, що відзначаються жорсткістю (всі атоми мають обмежену здатність виходити з однієї площини), чергуються в поліпептидному ланцюзі з відносно рухомими ділянками (-*CHR*), що здатні обертатись навколо зв'язків.

Такі особливості пептидних груп впливають на укладку поліпептидного ланцюга у просторі.

Для вивчення первинної структури використовують як хімічні чинники, так і ферменти. Ті ферменти, що викликають гідролітичне розщеплення пептидних зв'язків, називаються протеолітичними ферментами. Вони діляться на дві групи:

1. Екзопептидази, які відщеплюють кінцеву амінокислоту. Якщо відщеплюється амінокислота з *N*-кінця, то фермент називають амінопептидазою, якщо із *C*-кінця, то це карбоксипептидаза.
2. Ендопептидази діють на зв'язки, розміщені всередині пептидного ланцюга. Вони проявляють специфічність дії щодо амінокислот ланцюга (дія цих ендопептидаз описана в розділі "Травлення білків"). Сюди відносять трипсин, хімотрипсин, пепсин.

Наведемо приклад, що показує специфічність дії протеолітичних ферментів на декапептид:



Використовуючи вказані ферменти, можна розкласти пептиди чи білок до окремих амінокислот або фрагментів поліпептидного ланцюга. Якісний склад амінокислот та їх вміст у білку з'ясовують за допомогою хроматографії. Послідовність амінокислот у поліпептидному ланцюзі визначають за допомогою хімічних методів. Серед них найпоширенішим є динітрофенільний метод, розроблений Сенджером. На рис. 1.5 показана принципова його схема.

Ідентифікація кінцевої амінокислоти за Сенджером ґрунтується на реакції кінцевої аміногрупи поліпептиду із 1-фтор-2,4-динітрофтор-бензолом (ДНФБ). При цьому утворюється 2,4-динітрофенільне похідне білка та виділяється HF. Утворену сполуку піддають кип'ятінню при

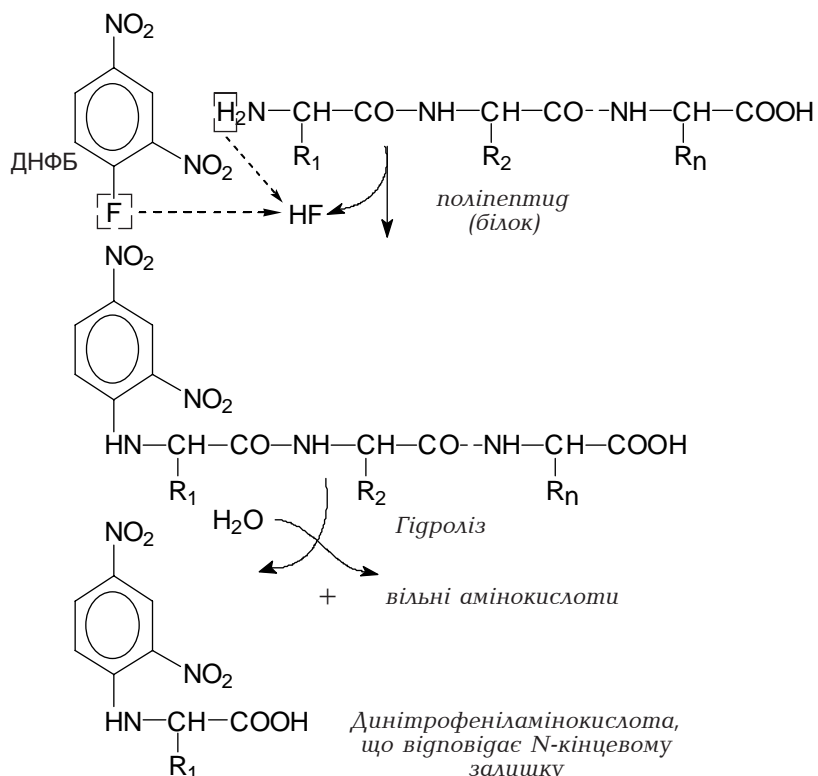


Рис. 1.5. Принципова схема методу Сенджера.

наявності  $6N$   $HCl$  з метою розщеплення всіх пептидних зв'язків. Але кінцева амінокислота залишається у вигляді 2,4-динітрофенільного похідного. Її розпізнають хроматографічним способом.

Значного поширення набув метод Едмана (рис. 1.6) з використанням фенілізотіоціанату (ФІТЦ). Метод базується на реакції фенілізотіоціанату з амінокислотою пептидного ланцюга, що має вільну  $NH_2$ -групу (N-кінець ланцюга). При цьому утворюється ФТГ-амінокислота (фенілтіогідантоїнове похідне N-кінцевої амінокислоти), яка відокремлюється від білка без його гідролізу, тобто залишена білкова молекула не змінюється. ФТГ-амінокислоту екстрагують та ідентифікують методом хроматографії. Далі процес повторюється, утворюючи ФТГ-похідні другої амінокислоти, потім третьої тощо, поки не розкладуть увесь білок. Побудовані автоматичні прилади – секвенатори, які дозволяють із використанням ФІТЦ вивчати первинну структуру пептидних ланцюгів завдовжки декілька десятків амінокислотних залишків. Більші за розміром білки спочатку фрагментують за допомогою специфічних ферментів, а потім визначають послідовність ферментів у всій білковій молекулі.

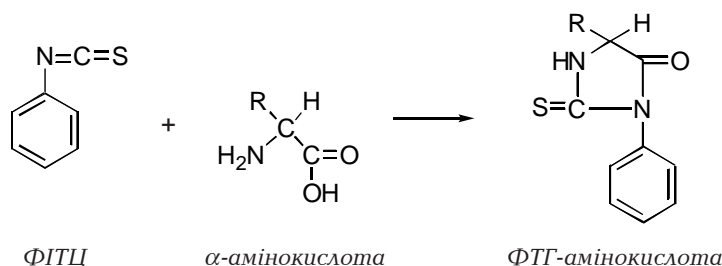
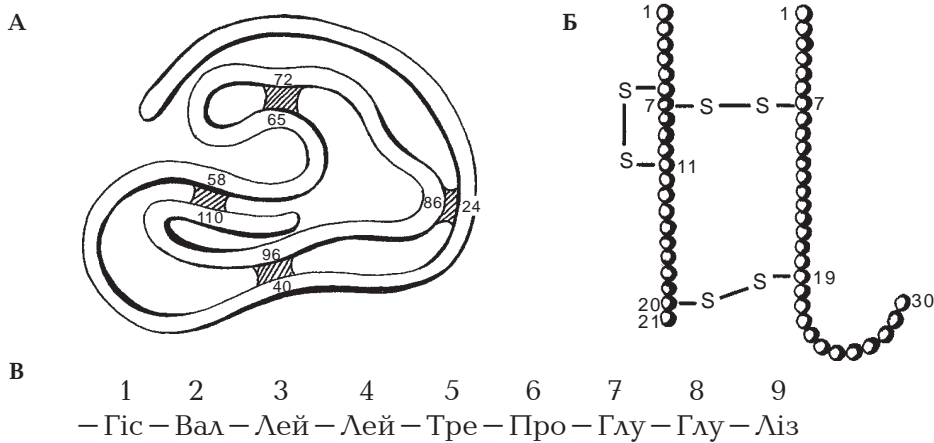


Рис. 1.6. Принципова схема методу Едмана.

Існують і інші, принципово подібні способи дослідження первинної структури білка. Але всі вони вимагають багато праці й часу. Саме через цю причину досі розшифрована первинна структура відносно невеликої кількості білків (приблизно 2500).

Як видно з рис. 1.7, пептид, виділений з гемоглобіну, складається із семи різних амінокислот. Він містить по одному залишку гістидину (гіс), валіну (вал), треоніну (тре), проліну (про), лізину (ліз) і по два залишки лейцину (лей) та глутамінової кислоти (глу). В складі білка-ферменту рибонуклеази містяться 124 залишки 17 різних амінокислот і двох амідів. N-кінцевою амінокислотою є лізин, C-кінцевою – валін. У чотирьох ділянках поліпептидний ланцюг з'єднується за допомогою дисульфідних зв'язків (S–S). Ці зв'язки утворені між цистеїновими залишками поліпептидного ланцюга в результаті відщеплення атомів водню від сульфгідрильних груп SH цистеїну в таких положеннях: 24-86; 40-96; 58-110; 65-72.



**Рис. 1.7.** Схема первинної структури білків рибонуклеази (А), інсуліну (Б) та нанопептиду (В), виділеного з гемоглобіну.

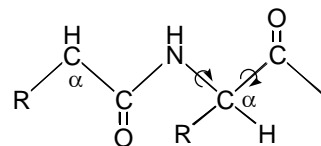
Гормон білкової природи інсулін побудований із двох поліпептидних ланцюгів: один містить 21, а другий — 30 залишків амінокислот. Обидва ланцюги скріплюються між собою дисульфідними зв'язками в положеннях: 7-7; 20-19.

### 2.3. Вторинна структура

Поліпептидний ланцюг не лежить в одній площині. Внаслідок взаємодії між повторюваними структурними компонентами та залишками амінокислот ланцюг набуває певної просторової структури (конформації). У білках розрізняють два рівні конформації пептидних ланцюгів — вторинну і третинну структури. Вторинна структура являє собою просторово впорядковану конфігурацію (форму) поліпептидного ланцюга. В основі укладки ланцюга в упорядковану структуру важлива роль належить двом чинникам:

1) псхильність  $-\text{CONH}-$ груп до утворення із сусідніми групами і водневих зв'язків із метою забезпечення структурі мінімуму вільної енергії або максимуму водневих зв'язків;

2) пептидний зв'язок утворює структуру, всі атоми якої знаходяться в одній площині. Внаслідок цього повороти атомів навколо нього загальмовані порівняно з іншими типами зв'язків ( $\text{N}-\text{C}\alpha$  і  $\text{C}-\text{C}\alpha$ ).



Внаслідок таких обмежень при утворенні пептидних зв'язків ланцюг набуває не довільної, а певної, структурно впорядкованої, конформації. Зараз виділяють 3 типи вторинної структури:  $\alpha$ -спіральна,  $\beta$ -складчаста та колагенова спіраль. На основі даних рентгеноструктурного аналізу Л. Полінг і Р. Корі довели, що для глобулярних білків характерною є

$\alpha$ -спіральна конфігурація. Закручування поліпептидного ланцюга в спіраль відбувається за годинниковою стрілкою (правий хід спіралі). Зовні  $\alpha$ -спіраль подібна до розтягнутої спіралі електричної плитки. Структура спіралі стабілізується водневими зв'язками, що утворюються між  $\text{-CO-}$  і  $\text{-NH-}$  групами амінокислот, що утворюють пептидні зв'язки. Водневі зв'язки виникають між пептидними групами кожного першого і четвертого, другого і п'ятого тощо залишками амінокислот;  $\alpha$ -спіраль має гвинтоподібну симетрію, вісь спіралі спрямована перпендикулярно до завитків спіралі. На кожний завиток спіралі припадає 3,6 амінокислотних залишків. Один завиток, або крок, спіралі дорівнює 0,54 нм. Період регулярності  $\alpha$ -спіралі дорівнює 5 завиткам, або 18 амінокислотним залишкам (рис. 1.8).

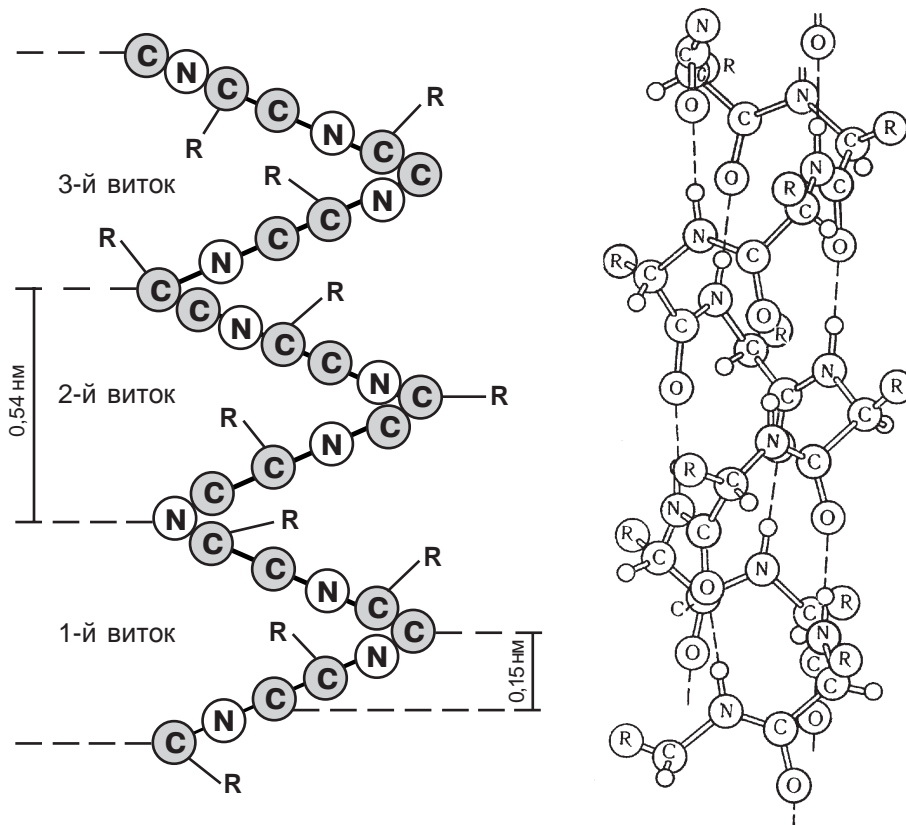


Рис. 1.8. Схема і модель  $\alpha$ -спіралі.

На схемі (зліва) показаний хід поліпептидного ланцюга відповідно до такого на моделі (справа); пунктиром позначені водневі зв'язки між  $\text{CO-}$  і  $\text{NH-}$  групами; атоми водню показані у вигляді маленьких кілець.

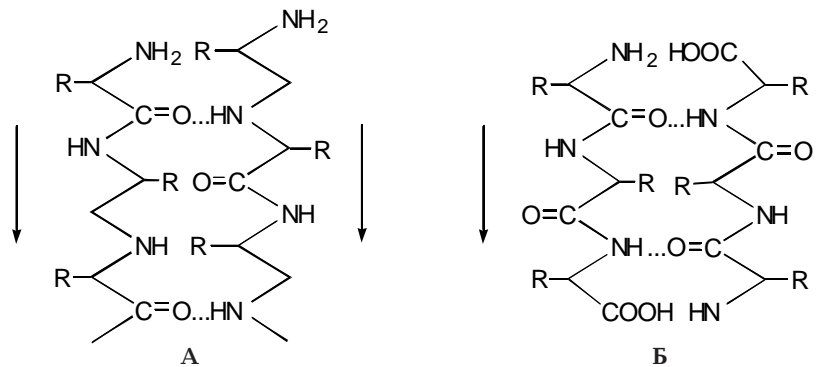
Іншим різновидом вторинної структури білка, також запропонованим Л. Полінгом і Р. Корі, є  $\beta$ -структура ( $\beta$ -складчастий шар). У  $\beta$ -структурі пептидні ланцюги розміщуються паралельно між собою, утворюючи фігуру, що нагадує лист паперу, складеного зигзагоподібно. Шар може



складатися із двох або більшої кількості поліпептидних ланцюгів.  $\beta$ -структури утворюються паралельними (N-кінці ланцюгів спрямовані в один бік) і антипаралельними (N-кінці спрямовані в різні боки) ланцюгами (рис. 1.9).

$\beta$ -структура, яка складається з поліпептидного ланцюга, називається крос- $\beta$ -формою (коротка  $\beta$ -структура).

$\beta$ -складчасті структури утворюють переважно фібрилярні білки ( $\beta$ -кератин, фіброїн та ін.). Зокрема,  $\beta$ -кератин характеризується паралельним розміщенням поліпептидних ланцюгів, які додатково стабілізуються міжланцюговими S-S-зв'язками. А у фіброїні шовку сусідні поліпептидні ланцюги антипаралельні.



**Рис. 1.9. Схематичне зображення  $\beta$ -структур:**

*А – паралельні ланцюги; Б – антипаралельні ланцюги.*

Під впливом певних факторів білки можуть переходити з  $\alpha$ -структур у  $\beta$ -структури і навпаки. Крім того, може наставати порушення вторинної структури білків (руйнування  $\alpha$ - і  $\beta$ -структур). Такий процес називають "плавленням" поліпептидів. За цих умов водневі зв'язки рвуться і поліпептидні ланцюги набувають форми невпорядкованого клубка. Треба мати на увазі, що в багатьох білках одночасно спостерігаються  $\alpha$ -спіральні ділянки і  $\beta$ -структури. Білків, які складаються тільки із  $\alpha$ -спіралей, майже не буває. Наприклад, у білку трипсині тільки 14 % амінокислот утворюють  $\alpha$ -спіралі та 45 % –  $\beta$ -структури. У білку інсуліні на  $\alpha$ - і  $\beta$ -структури припадає відповідно 52 % і 6 %. Ділянки поліпептидного ланцюга, що не мають періодичної просторової організації ( $\alpha$ - або  $\beta$ -структури), утворюють також свою фіксовану конформацію, яка визначається амінокислотним складом цієї ділянки. Але місця ланцюга з невпорядкованою просторовою структурою мають здатність згинатися та змінювати свою конформацію, тоді як спіралі й складчастий шар є жорсткими структурами.

Окремим видом вторинної структури є колагенова спіраль. Вона побудована із трьох спіралізованих ланцюгів тропоколагену, що має форму



стержня діаметром 1,5 нм і довжиною 300 нм. Спіралізовані ланцюги закручуються один навколо одного й утворюють суперспіраль. Віддаль між двома амінокислотними залишками складає 0,29 нм, а на один завиток спіралі припадає 3,3 залишки. Колагенова спіраль скріплюється водневими зв'язками, що виникають між пептидними групами -CO-NH- сусідніх поліпептидних ланцюгів. Така структура надає колагенові великої пружності та міцності на розрив.

Для виявлення в білках  $\alpha$ -спіралей і  $\beta$ -структур використовують метод спектрополяриметрії. Метод ґрунтується на здатності амінокислотних залишків поліпептидного ланцюга повертати площину поляризованого світла. Якщо білок знаходиться в стані неупорядкованого клубка, то він повертає площину поляризованого променя вліво.

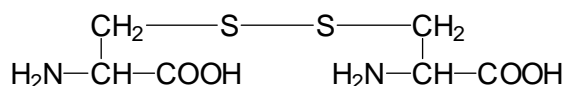
$\alpha$ -спіралі й  $\beta$ -структури повертають площину поляризації світла вправо. Між ступенем правого повертання і вмістом у білку  $\alpha$ - та  $\beta$ -структур існує пряма залежність.

Визначають ступінь спіралізації білків (вміст  $\alpha$ -спіралей) за допомогою УФ-спектрофотометрії. Метод базується на гіпохромному ефекті, тобто зниженні поглинання випромінювань з довжиною хвилі 190 нм білком, що знаходиться в спіралізованому стані, порівняно з білком, який перебуває в стані неупорядкованого клубка (аморфний). Між інтенсивністю гіпохромного ефекту і ступенем спіралізації білка існує пряма залежність.

#### 2.4. Третинна структура білка

Під третинною структурою білка розуміють форму упаковки білкової молекули в просторі. За формою третинної структури білки діляться на глобулярні й фібрилярні. Глобулярні білки мають еліпсоїдну форму, а фібрилярні — видовжену (палички, нитки). Більшість білків у нативному стані має компактну структуру. Які сили сприяють формуванню третинної структури білка? Доведено, що у формуванні просторової структури білків, крім ковалентних зв'язків (пептидні й дисульфідні), основну роль відіграють так звані нековалентні зв'язки: водневі, іонні, вандерваальсові сили, гідрофобна взаємодія та інші. За сучасними даними, інформація для утворення третинної структури закладена генетично в первинній структурі. Рушійною силою для утворення тривимірної структури білка є взаємодія амінокислот із молекулами води. За цих умов неполярні (гідрофобні) радикали таких амінокислот, як лейцин, ізолейцин, фенілаланін, триптофан, виштовхуються з води і занурюються всередину білкової молекули. Разом із тим, полярні, або іоногенні, радикали (особливо аспарагінової і глутамінової кислот, аргініну і лізину) розміщуються на зовнішній поверхні молекули і перебувають у гідратованому стані.

У стабілізації третинної структури білків значну роль відіграють і дисульфідні зв'язки, за рахунок яких віддалені ділянки одного поліпептидного ланцюга (або двох суміжних ланцюгів) наближаються та фіксуються. Дисульфідні зв'язки існують у багатьох, але не у всіх білках. Наприклад, їх немає в гемоглобіні та міоглобіні. Вони виникають за рахунок сульфгідрильних (тіолових) груп цистеїну. Сполука, яка утворюється в результаті окиснення 2-х молекул цистеїну, названа цистином:



Прикладом білкових структур, що містять дисульфідні зв'язки, можуть бути інсулін та рибонуклеаза. Інсулін містить два дисульфідні зв'язки між пептидними ланцюгами та один – у самому пептидному ланцюзі. В рибонуклеазі дисульфідні зв'язки існують між віддаленими ділянками поліпептидного ланцюга (рис. 1.7).

У молекулі білка з третинною структурою зустрічаються ділянки у вигляді  $\alpha$ -спіралей (спіралізовані),  $\beta$ -структур (пошарові) і неупорядкованого клубка. Усі біологічні властивості білків (каталітичні, антигенні, гормональні та ін.) пов'язані із збереженням їх третинної структури, яку називають нативною (природною) конформацією. Усякі впливи (хімічні, фізико-хімічні, термічні), що призводять до порушення просторової конформації молекули (розрив водневих та інших нековалентних зв'язків), супроводжуються втратою білком його властивостей та біологічної активності.

Зараз досліджена третинна структура кількох сотень різних білків, серед них міоглобіну, гемоглобіну (рис. 1.10), РНКаз, лізоциму, хімо-трипсину, карбоксипептидази та інших.

Для всіх білків із третинною структурою є характерною, так звана "мозаїчна" будова поверхні білка. Це означає, що поверхня білка в основному гідрофільна, але містить невеликі неполярні ділянки (отже,

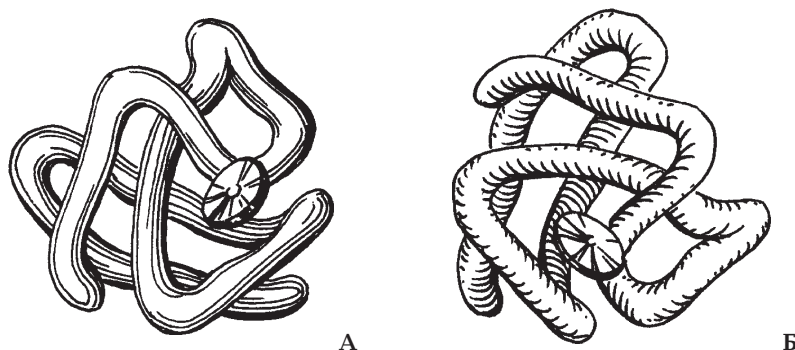


Рис. 1.10. Моделі третинної структури  $\beta$ -ланцюга гемоглобіну (А) і міоглобіну (Б) дуже подібні між собою (у вигляді диску – гемогрупа).

не всі гідрофобні залишки амінокислот розміщені всередині білкової молекули). Саме через "мозаїчну" структуру поверхні білка зв'язування ферменту з його субстратом або коферментом завжди відбувається за допомогою невеликої гідрофобної ділянки на поверхні білка. Ця ділянка, як правило, негідратована (або мало гідратована), що створює умови для виникнення гідрофобної взаємодії. Треба мати на увазі, що білкова глобула не є абсолютно жорсткою структурою: в певних межах окремі ділянки пептидного ланцюга можуть взаємно переміщуватися, що супроводжується розривом незначної кількості слабких зв'язків і утворенням нових. Ці зміни можна розглядати як теплові рухи окремих ділянок пептидного ланцюга, вони не викликають порушення конформації молекули. Невеликі зміни просторової структури білків відбуваються і при взаємодії їх з іншими молекулами. Наприклад, конформація гемоглобіну з приєднанням до нього кисню дещо відмінна від конформації гемоглобіну без кисню. Білкова молекула характеризується кооперативними властивостями, тобто відповідає на впливи як єдине ціле: зміна в одній частині молекули призводить до зміни у всіх частинах її.

В основі кооперативної зміни білка лежить об'єднання амінокислотних залишків в єдину структуру за допомогою пептидних та інших взаємодій.

Найчастіше використовують метод рентгеноструктурного аналізу та електронної мікроскопії. Рентгеноструктурний аналіз (рис. 1.11) вирішує дві проблеми хімії білків: закономірності чергування послідовності амінокислотних залишків у поліпептиді та закономірності конформації білкової молекули.

Міжатомні віддалі в молекулах органічних речовин складають 0,1-0,2 нм, а максимальна роздільна здатність сучасних апаратів для рентгеноструктурного аналізу дорівнює 0,2 нм. Таким чином, метод дає

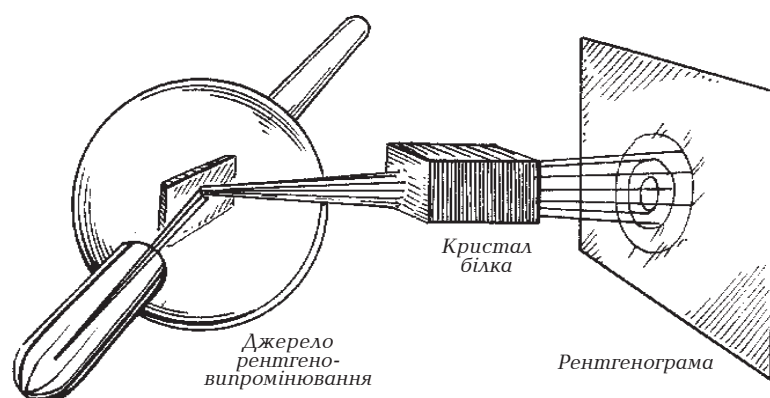


Рис. 1.11. Схема рентгеноструктурного аналізу третинної структури білка.

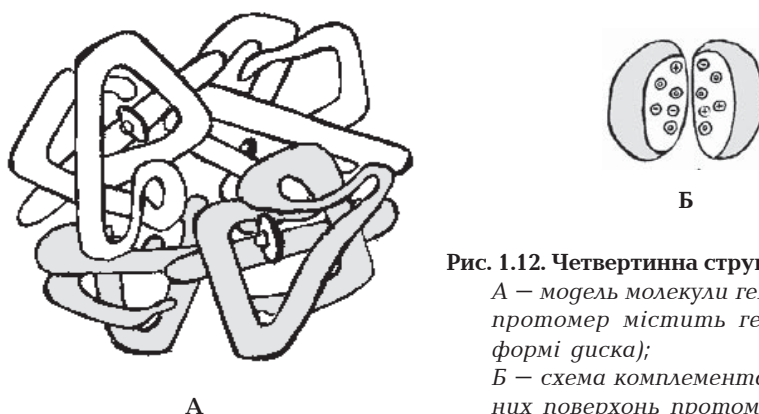
можливість розрізнити окремі скупчення атомів, особливо при введенні в молекулу білків атомів важких металів. Останні внаслідок високої електронної густини використовуються як точки відліку при математичній обробці рентгенограм.

Метод базується на дифракції рентгеновського випромінювання електронами, які оточують ядра атомів у кристалі білка. На фотоплівці, розміщеній за кристалом, рентгеновипромінювання дає дифракційну картину, характерну для третинної структури білка. Метод був використаний спочатку для дослідження структури кристалів, утворених органічними молекулами. Перутц і Кендрю застосували його для встановлення структури білків.

Для визначення конфігурації білків і окремих частин їх молекул, наприклад спіральних ділянок, використовується електронна мікроскопія. При цьому для підвищення електронної густини (контрастності) білків застосовують спеціальні речовини, які адсорбуються на поверхні білка. Якщо тепер на такий білок спрямувати пучок електронів, то відбувається поглинання їх контрастними речовинами (на плівці вони світлі).

## 2.5. Четвертинна структура білків

Білки, що складаються з одного поліпептидного ланцюга, мають тільки третинну структуру. До них відносять міоглобін — білок м'язової тканини, що зв'язує кисень; ферменти — пепсин, трипсин, лізоцим та ін. Але є ряд білків, які побудовані з декількох поліпептидних ланцюгів, кожен з яких має третинну структуру. Наприклад, основний білок еритроцитів гемоглобін побудований із чотирьох пептидних ланцюгів — два ланцюги  $\alpha$  і два ланцюги  $\beta$ . Будова такого білка представлена формулою  $2\alpha 2\beta$ . Про такі білки кажуть, що вони мають четвертинну структуру (рис. 1.12). Іншими словами, четвертинна структура являє собою організацію декількох поліпептидних ланцюгів із третинною структурою в єдину функціональну молекулу білка. Білки, що мають четвертинну структуру,



**Рис. 1.12. Четвертинна структура гемоглобіну:**  
*А — модель молекули гемоглобіну, кожний протомер містить гем (зображений у формі диска);*  
*Б — схема комплементарності контактних поверхонь протомерів.*

називаються олігомерами, а їх поліпептидні ланцюги з третинною структурою — протомерами, або субодинамиціями. Білки з молекулярною масою, більшою 50000, майже завжди є олігомерними. Кількість протомерів, що входять у склад олігомерних білків, може сягати десяти і навіть більше, але найчастіше зустрічаються димери і тетрамери. Протомери бувають ідентичні або різні (табл. 1.2).

Таблиця 1.2. *Кількість протомерів у деяких олігомерних білках*

Білок	Кількість протомерів	Білок	Кількість протомерів
Гемоглобін	4 ( $2\alpha 2\beta$ )	Піруваткіназа	4
Глутаматдегідрогеназа	8 (ідентичні)	Ізоцитратдегідрогеназа	8
Лактатдегідрогеназа	4 (двох типів)	Феритин	24

Поняття четвертинної структури набуло важливого значення в останні роки. Було показано, що в гемоглобіні та в деяких ферментах протомери структурно взаємно залежні. Це проявляється в тому, що модифікація одного з них викликає зміну третинної структури решти субодинамиць (кооперативна взаємодія). Цей феномен лежить в основі так званого алостеричного ефекту деяких ферментів.

Як відбувається поєднання протомерів із третинною структурою в єдину біомакромолекулу (олігомер), для якої характерна четвертинна структура?

Протомери з'єднуються, утворюючи 3 типи зв'язків: водневі, іонні та гідрофобна взаємодія. Характерно, що вони взаємодіють тільки певними поверхнями за принципом комплементарності. Це пов'язано з тим, що при формуванні третинної структури кожного з протомерів бокові радикали неполярних амінокислот ховаються всередину субодинамиці. Тому на поверхні субодинамиць залишаються полярні групи амінокислот, між якими утворюються численні іонні (сольові), водневі, а в деяких випадках і дисульфідні зв'язки, які міцно утримують субодинамиці у вигляді організованого комплексу. Всі чинники, що розривають водневі зв'язки або відновлюють дисульфідні містки, призводять до дезагрегації протомерів і руйнування четвертинної структури.

У таблиці 1.3 наведені узагальнені дані про зв'язки, які стабілізують різні рівні організації білкової молекули.

Таким чином, розрізняють чотири рівні структурної організації білкової молекули. Усі вони взаємопов'язані, й послідовність залишків амінокислот (первинна структура) повністю визначає конформацію білкової молекули. Але прояви біологічної активності білків залежать від вищих рівнів їх структурної організації. З іншого боку, відомо, що навіть незначна зміна первинної структури (заміна одного амінокислотного залишку на інший) призводить до порушень просторової будови і до радикальних змін біологічних властивостей білка. Наприклад, зміною первинної структури гемоглобіну зумовлене таке спадкове захворювання,

Таблиця 1.3. *Характеристика зв'язків, які забезпечують структурну організацію білків*

Вид структури білка	Зв'язки, що стабілізують структуру
Первинна (лінійний поліпептидний ланцюг)	Пептидні зв'язки – між $\alpha$ -аміно- та $\alpha$ -карбоксільними групами амінокислот
Вторинна структура ( $\alpha$ -спіраль, $\beta$ -структура)	Водневі зв'язки – між пептидними групами (кожна перша і четверта) одного поліпептидного ланцюга або між пептидними групами суміжних поліпептидних ланцюгів; Дисульфідні зв'язки – між -SH-групами в межах одного поліпептидного ланцюга
Третинна структура (глобулярна, фібрилярна)	Дисульфідні зв'язки – між боковими радикалами амінокислот різних ділянок пептидного ланцюга; Водневі зв'язки – між боковими радикалами амінокислот різних ділянок ланцюга; Іонні (сольові) зв'язки – між протилежно зарядженими групами бокових радикалів амінокислот пептидного ланцюга; Гідрофобна взаємодія – між аполярними радикалами амінокислот у водному середовищі
Четвертинна структура білка (глобулярна)	Іонні зв'язки – між протилежно зарядженими групами амінокислот кожної субодиниці; Водневі зв'язки – між боковими радикалами амінокислотних залишків кожної субодиниці; Гідрофобна взаємодія – між аполярними радикалами амінокислот у водному середовищі

як серповидноклітинна анемія (еритроцити мають форму серпа і втрачають здатність зв'язувати кисень). У хворих на цю недугу в  $\beta$ -ланцюгу гемоглобіну (в нормі гемоглобін складається із  $2\alpha$  і  $2\beta$  поліпептидних ланцюгів), у положенні 6 від N-кінця замість глютамінової кислоти розміщена гідрофобна амінокислота валін. Це проявляється зниженням розчинності гемоглобіну та зменшенням здатності його зв'язувати кисень.

З усіх видів структурної організації особлива біологічна роль належить первинній структурі: вона визначає всі інші рівні організації.

Структура білків – спадкова властивість. У наступних розділах ми побачимо, що в генетичному апараті закладена інформація саме про первинну структуру.

Доменні білки за структурою подібні до олігомерних. Вони містять відокремлені глобули-домени, які утворені не різними поліпептидними ланцюгами, а тільки одним ланцюгом. Будову цих білків можна промодельовувати на такому прикладі: якщо нитку змотати в клубок, а потім, не

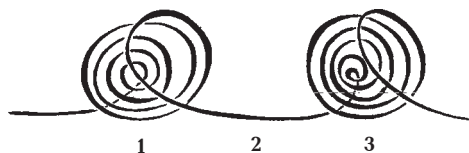


Рис. 1.13. Схема будови доменних білків.  
1,3 – домени;  
2 – пептидна перемичка.

обриваючи її, розпочати новий клубок, то утворені два клубки будуть моделювати два домени (рис. 1.13).

Домени в білках поєднуються як пептидним зв'язком (пептидна перемичка), так і слабкими зв'язками, тобто як протомери в олігомерних білках.

Отже, для розділення доменів необхідно гідролізувати будь-який пептидний зв'язок у перемичці, а також зруйнувати слабкі зв'язки. Доменні білки подібні до олігомерних і за функціями. Прикладом доменних білків можуть бути деякі складні ферменти та імуноглобуліни. На рис. 1.14 показана модель просторової структури білків, серед яких фосфогліцераткіназа містить домени.

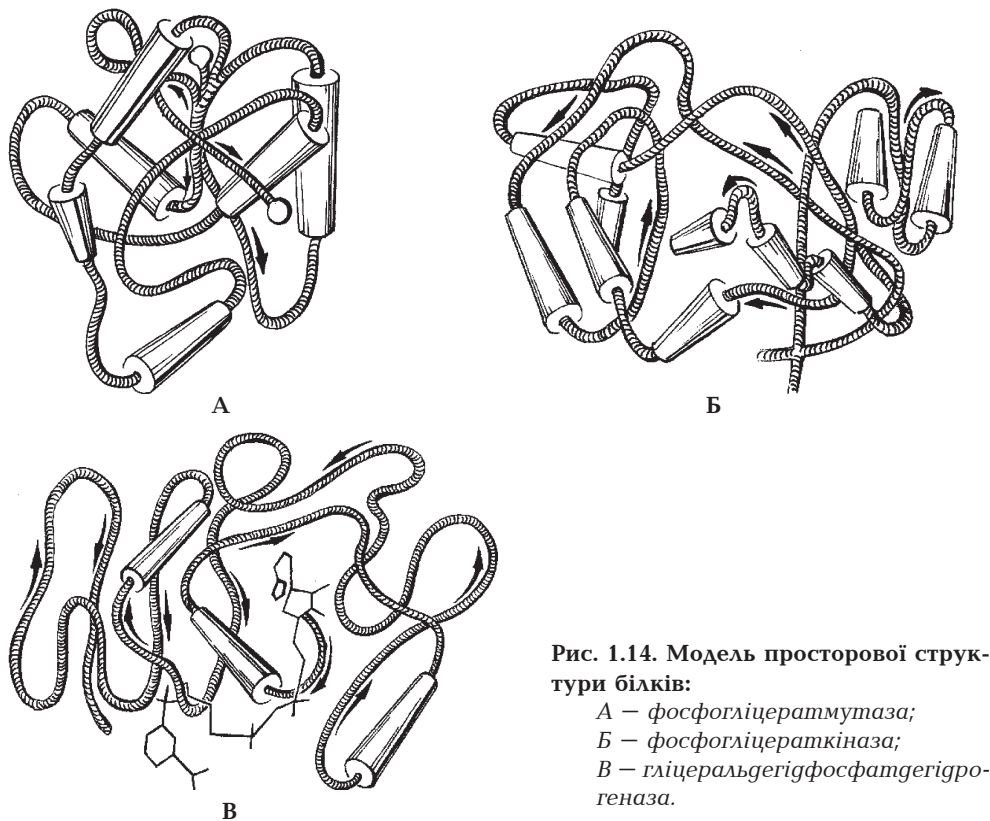


Рис. 1.14. Модель просторової структури білків:

*А* – фосфогліцератмутатаза;

*Б* – фосфогліцераткіназа;

*В* – гліцераьдегіфосфатдегідрогеназа.

### 3. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БІЛКІВ

Висока молекулярна маса білків, їх розчинність, електричний заряд та інші фізико-хімічні властивості є визначальними в процесах обміну речовин і функціонуванні клітин та організму.

#### 3.1. Амфотерність білків

Властивості білків визначаються набором амінокислот, в яких наявні певні функціональні групи та радикали. Амфотерність білків визначається, насамперед, наявністю карбоксильних і амінних груп. Зрозуміло, що  $\alpha$ -аміногрупи та  $\alpha$ -карбоксильні групи амінокислот утворюють у білкових

молекулах пептидні зв'язки і на амфотерність їх не впливають, як і вільні аміно- та карбоксильні групи, що знаходяться на кінцях поліпептидних ланцюгів білкової молекули.

Звідси, кислотно-основні властивості білкової молекули визначаються кислотними та основними амінокислотами, що розташовуються на поверхні білкової молекули. Кислотні властивості білку надають глутамінова та аспарагінова кислоти. Менший внесок у кислотність білка вносять тирозин і цистеїн, бо фенольна і SH-групи мають незначну здатність до дисоціації. Лужних властивостей білкам надають основні амінокислоти — лізин, аргінін, гістидин. Зрозуміло, чим більше в білку є основних амінокислот, тим в нього чіткіше виражені лужні властивості, а білки, що містять більше кислотних амінокислот, набувають кислотних властивостей. Такі білки називаються кислотними, а протилежні їм — основними білками. Прикладом кислотних білків можуть бути білки плазми крові, фермент шлунка пепсин. До основних білків належать ядерні білки гістони, фермент аргіназа, цитохром С, хімотрипсин та інші.

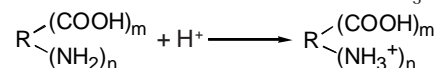
За рахунок електролітичної дисоціації  $\text{NH}_2$  і  $\text{COOH}$  груп білки проявляють властивості амфотерних сполук: у кислому середовищі білок дисоціює як луг, а в лужному — як кислота.

Заряд білкової молекули залежить від вмісту в ній кислотних і основних амінокислот. У нативній молекулі білка заряди розміщені асиметрично на поверхні білка. Якщо в молекулі білка кислотні амінокислоти переважають над основними, то білкова молекула буде мати негативний електричний заряд, тобто є поліаніоном. І навпаки, якщо переважають основні амінокислоти, то вона заряджена позитивно, тобто веде себе як полікатион.

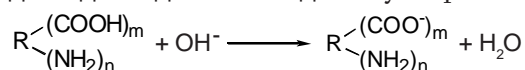
Схематично це можна показати так:  $\text{R} \begin{matrix} \text{(COOH)}_m \\ \text{(NH}_2)_n \end{matrix}$

що означає білкову молекулу з неоднаковою кількістю вільних  $\text{COOH}$  і  $\text{NH}_2$ . Залежно від співвідношення між "m" і "n", молекула білка має (-), (+) або (0) заряд. Якщо  $m > n$ , то такий білок кислотний і має (-) заряд, якщо  $m < n$  — (+) заряд, а у випадку, коли  $m = n$ , молекула білка стає електронейтральною і знаходиться в ізоелектричному стані.

Сумарний заряд білкової молекули залежить, крім співвідношення  $\text{COOH}$  і  $\text{NH}_2$  груп, також і від рН середовища: в кислому середовищі заряд позитивний (дисоціація  $\text{COOH}$  пригнічується, а  $\text{NH}_2$  дисоціюють шляхом приєднання  $\text{H}^+$ , перетворюючись в  $\text{NH}_3^+$ ).



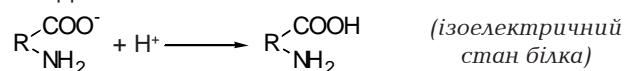
У лужному середовищі пригнічується дисоціація  $\text{NH}_2$ , тому гідроксильні групи ( $\text{OH}^-$ ) лужного середовища взаємодіють із  $\text{COOH}$ -групами, що призводить до виділення води та утворення аніона  $\text{COO}^-$ :



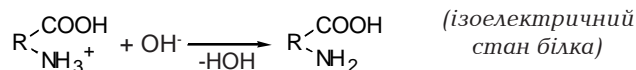


Таким чином, у лужному середовищі білкова молекула заряджається негативно. Значення рН середовища, в якому сумарний електричний заряд білкової молекули дорівнює нулю (молекула електронейтральна) називається ізоелектричною точкою ( $pH_i$ ). За таких умов білок втрачає здатність переміщуватися в електричному полі. Для кислих білків ізоелектрична точка знаходиться при  $pH_i < 7$ , для нейтральних –  $pH_i = 7$ , для основних при  $pH_i > 7$ . Це пояснюється тим, що для настання ізоелектричного стану білка необхідно в кислих білках нейтралізувати негативний заряд  $COO^-$ . Це досягається внесенням у середовище кислотних іонів, що пригнічує дисоціацію  $COOH$  на  $COO^-$  і  $H^+$ .

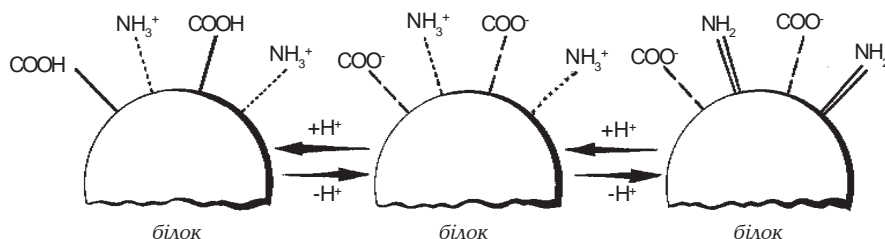
Схематично це виглядає так:



Для основних білків:



А який заряд білкової молекули в середовищі нижче і вище  $pH_i$ ? У середовищі з  $pH < pH_i$  заряд білкової молекули буде позитивний: пригнічена дисоціація  $COOH$ -груп і вільно іонізуються  $NH_2$  до  $NH_3^+$ . При  $pH > pH_i$  білкова молекула набуває негативного заряду за рахунок дисоціації  $COOH$  та пригнічення іонізації  $NH_2$ -груп. Ізоелектрична точка білків цитоплазми клітини в середньому близька до 5,5. Це означає, що при фізіологічному значенні  $pH = 7,36$  клітинні білки мають від'ємний заряд, який усередині клітини зрівноважується мінеральними катіонами (рис. 1.15).



Кисле рН	Ізоелектрична точка	Лужне рН
Сумарний заряд позитивний	Сумарний заряд рівний нулю	Сумарний заряд негативний
Рух до катода	Рух в електричному полі відсутній	Рух до анода

Рис. 1.15. Зміна електричного заряду білка залежно від рН середовища.

В ізоелектричному стані білки найменш стабільні – незаряджені часточки білка можуть злипатися і випадати в осад.

Білки проявляють буферні властивості за рахунок іоногенних груп та здатності їх зв'язувати кислотні та лужні групи. Але у фізіологічних значеннях  $pH = 7,36$  буферна ємність їх дуже мала. Винятком є білки,

що містять багато гістидину, який при фізіологічних значеннях рН за допомогою бокової групи здатний протидіяти зміні рН. Наприклад, гемоглобін еритроцитів, що має до 8 % гістидину, є потужним внутрішньоклітинним буфером еритроцитів.

### 3.2. Колоїдо-осмотичні властивості білків

Водні розчини білків є стійкими і гомогенними та можуть тривалий час зберігатися, не випадаючи в осад (не коагулювати). Інакше кажучи, вони мають властивості справжніх розчинів. Разом із тим, завдяки високій молекулярній масі білків їх розчинам притаманні властивості й колоїдних систем:

1. Мала швидкість дифузії.
2. Нездатність проходити через напівпроникні мембрани.
3. Висока в'язкість розчинів та схильність до утворення гелів.
4. Здатність розсіювати промені видимого світла.

Але розчини білків не є типовими колоїдними розчинами, що проявляють стабільність тільки при наявності стабілізаторів, необхідних для попередження осадження колоїдів.

*Мала швидкість дифузії.* Дифузія, або самовільне переміщення молекул речовин із місця вищої їх концентрації до місця нижчої відіграє значну роль в обміні речовин. Порівняно з низькомолекулярними речовинами дифузія білків відбувається з дуже малою швидкістю. Це пов'язано як із розмірами молекул, так і з їх формою. Глобулярні білки дифундують швидше, ніж фібрилярні. У клітинах білки переміщуються шляхом дифузії.

*Осмотичні властивості білків.* Через великі розміри молекул білки не здатні дифундувати через напівпроникні мембрани. Ця властивість білків використовується для очищення їх розчинів від низькомолекулярних домішок. Такий процес називається діалізом. Гідрофільні молекули білка, що не можуть дифундувати через напівпроникні мембрани, спричиняють переміщення води через ці мембрани в розчин білка, тобто процес осмосу. Але перехід води через напівпроникну мембрану до місця знаходження білка підвищує тут гідростатичний тиск, який перешкоджає подальшій дифузії води до білка.

Той тиск або сила, яку треба прикласти, щоб зупинити осмотичне переміщення води, називається осмотичним тиском. Біологічні мембрани також непроникні для білка. Тому осмотичний тиск, що створюється білком, залежить від концентрації його всередині клітини і поза нею. Та частина осмотичного тиску в клітині, що зумовлена білком, називається онкотичним тиском. Він, поряд із гідростатичним у капілярах крові, бере участь у регуляції обміну води і транспорту речовин між кров'ю і клітинами (див. розділ "Біохімія крові").

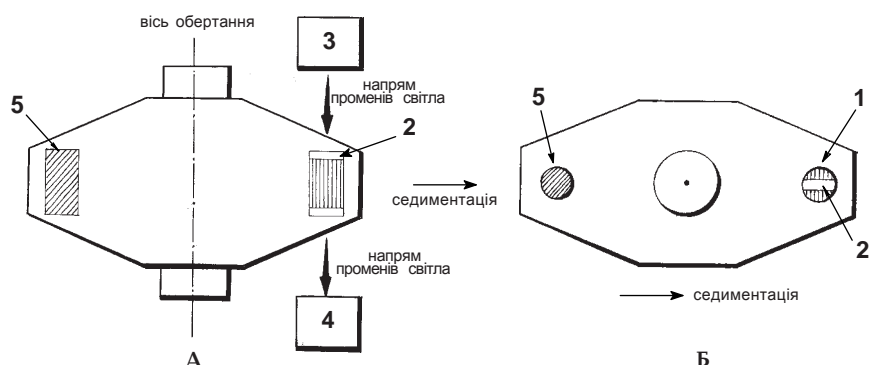
*В'язкість розчинів білка.* Розчини білка, як і інших високомолекулярних сполук, характеризується високою в'язкістю. Чим більша концентрація в розчині білка, тим вища в'язкість розчину, бо зростають сили зчеплення між молекулами. Найбільш в'язкі розчини фібрилярних білків, бо вздовж поліпептидних ланцюгів, які утворюють витягнуті фібрили, існують сили, що їх скріплюють. Підвищення температури зменшує в'язкість, а зниження, навпаки, збільшує. Солі кальцію посилюють в'язкість білкових розчинів за рахунок утворення "кальцієвих містків", що сполучають білкові молекули. Іноді в'язкість білкового розчину зростає, він втрачає текучість і переходить у стан гелю. Здатність утворювати гелі краще виражена у фібрилярних білках. Саме через цю причину харчові студенці виготовляють із продуктів, в яких міститься більше фібрилярних білків (кістки, хрящі, м'ясо). Міцність, пружність та еластичність кісток і хрящів зумовлена гелеподібним станом основних їх білків колагену й еластину. Відкладання при старінні в тканинах мінеральних солей призводить до зменшення їх міцності та еластичності.

*Оптичні властивості білків.* Із колоїдним станом білків пов'язана здатність їх розчинів до світлорозсіювання. Якщо спрямувати вузький пучок світла на посудину з розчином білка і дивитися на нього збоку, то можна побачити хід світла в розчині у вигляді так званого світлового конуса Тіндаля-Фарадея (у розведених розчинах його не буде видно). Пояснюється цей світлорозсіювальний ефект дифракцією світлових променів частинками білка в розчині, які за розмірами співрозмірні з довжиною хвилі видимого світла.

Здатність білків та інших високомолекулярних речовин розсіювати промені світла використовують для їх кількісного визначення методом нефелометрії, порівнюючи інтенсивність світлорозсіювання досліджуваного і стандартного золю.

Молекулярна маса білків коливається від 6000 до 1000000 Da і вище. Це означає, що в молекулу білка входять сотні й тисячі амінокислотних залишків. Для тих білків, у яких розшифровано амінокислотний склад і послідовність розташування амінокислот, молекулярну масу можна точно вирахувати без застосування фізико-хімічних методів. Але це можливо лише для невеликої кількості білків (приблизно 2500).

У решти випадків використовують фізико-хімічні методи. Найчастіше застосовують седиментаційний аналіз, гельфільтрацію та електрофорез. Седиментаційний аналіз молекулярної маси білків проводять в ультрацентрифугах (рис. 1.16), в яких розвиваються відцентрові прискорення (g), що перевищують силу земного тяжіння у 200 000 і більше раз. Ультрацентрифуги забезпечені оптичним пристроєм, який дає змогу фотографувати процес осадження (седиментації) в процесі центрифугування. Звичайно визначають молекулярну масу за швидкістю



**Рис. 1.16. Схема будови ротора ультрацентрифуги:**

*A – вигляд збоку; Б – вигляд зверху;*

*1 – комірка; 2 – кварцеве скло; 3 – джерело світла; 4 – оптична аналізуюча система; 5 – противага.*

седиментації молекул білка. Чим більша молекулярна маса білка, тим вища седиментація. У процесі переміщення молекул від центру до периферії утворюється різка межа розчинник-білок (реєструється автоматично). Оптичні властивості розчинника і білка використовуються для визначення швидкості седиментації. Її виражають через константу седиментації ( $S$ ), яка залежить від маси і форми білкових частинок:

$$S = \frac{v}{w^2 \cdot r},$$

де:  $v$  – швидкість переміщення межі розчинник-білок (см/с);

$w$  – кутова швидкість ротора (рад/с);

$r$  – віддаль від центру ротора до середини циліндра з розчином білка (см).

Константа седиментації ( $S$ ) має розмірність часу (в секундах). Її величина, рівна  $1 \cdot 10^{-13}$  с, умовно прийнята за одиницю і називається сведбергом (на честь шведського біохіміка Т. Сведберга, який уперше сконструював ультрацентрифугу). Для більшості білків константи седиментації лежать у межах 1-50  $S$ , але зустрічаються білки з константами седиментації, вищими 100  $S$ . Для обчислення молекулярної маси білка користуються рівнянням Сведберга:

$$M = \frac{R \cdot T \cdot S}{D (1 - \bar{V} \cdot \rho)},$$

де:  $R$  – універсальна газова стала;

$T$  – абсолютна температура (за шкалою Кельвіна);

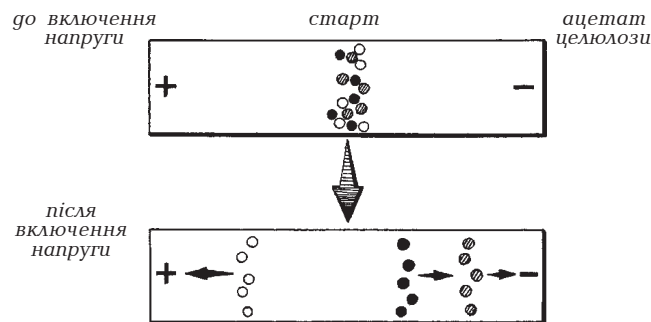
$S$  – константа седиментації;

$\rho$  – густина розчинника;

$\bar{V}$  – парціальний питомий об'єм молекули білка;

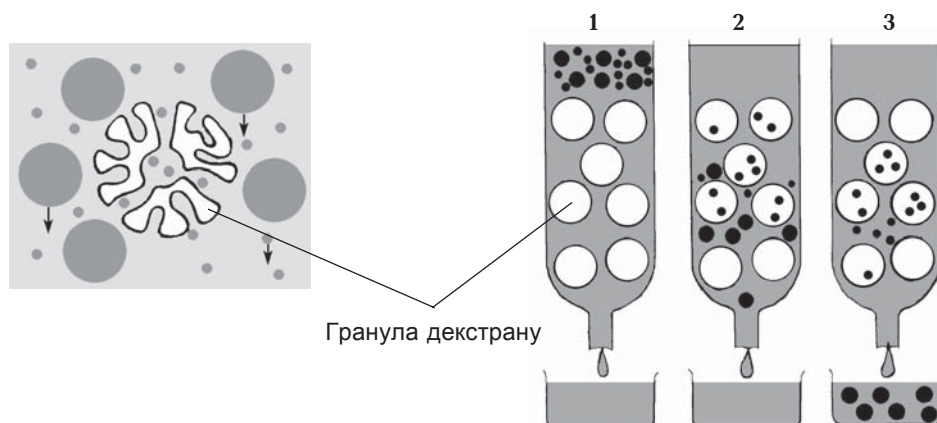
$D$  – коефіцієнт дифузії.

Цей метод вимагає багато часу і складної та дорогої апаратури. Тому в останні роки ширше користуються методами гель-фільтрації та електрофорезу. Принцип електрофоретичного розділення білків наведено на рис. 1.17. Гель-фільтрація (рис. 1.18), або молекулярне просіювання, ґрунтується на використанні спеціальних полімерних речовин, зерна (гранули) яких здатні набухати з утворенням пор певних розмірів. Найчастіше застосовують сефадекс, гранули якого побудовані із тривимірної сітки полісахаридних ланцюгів декстрану. Розчин, що містить суміш білків, пропускають через колонку, заповнену дуже дрібними пористими гранулами декстрану. Молекули малих білків проникають усередину гранул, тоді як більші молекули не можуть туди потрапити. Молекулярну масу білка можна визначити шляхом порівняння швидкості його проходження через колонку із швидкостями проходження інших білків із відомими молекулярними масами.



**Рис. 1.17. Принцип електрофоретичного розділення білків.**

*Електрофоретичне розділення білків ґрунтується на різній рухомості їх залежно від заряду та молекулярної маси.*



**Рис. 1.18. Розподіл білків відповідно до розмірів їх молекул методом гель-фільтрації:**

- 1 – нанесення на колонку суміші великих і малих білків;
- 2 – молекули малого білка проникають в гранули декстрану і затримуються;
- 3 – молекули великого білка першими виходять з колонки.

### 3.3. Фактори, що впливають на розчинність білків

Білки як гідрофільні речовини у воді спочатку набухають, а потім молекули білка відриваються від загальної маси і поступово переходять у розчин. Однак деякі білки, зокрема колаген, зв'язуючи воду, набухають, але не розчиняються. Під час розчинення білка відбувається з'єднання молекул води з білком (гідратація). Утворена гідратна оболонка міцно зв'язана з макромолекулою білка. Це вказує не на просту адсорбцію, а на електростатичне поєднання молекул води з полярними групами бічних радикалів амінокислот, що несуть від'ємний (кислі амінокислоти) або позитивний (основні амінокислоти) заряд. Але у зв'язуванні беруть участь і інші полярні групи (OH, SH, CONH), які з молекулами води утворюють водневі зв'язки.

Отже, розчинність білків залежить від їх амінокислотного складу та структурної організації.

Глобулярні білки розчиняються краще, ніж фібрилярні. В останніх є менша кількість полярних амінокислот, що надають білкам більшої розчинності.

Стабілізують розчини білків два чинники: заряд білкової молекули та гідратна оболонка. Усе, що сприяє збереженню електричного заряду і водної оболонки, підвищує розчинність білка і його стійкість у розчині. Нейтральні солі в невисоких концентраціях збільшують розчинність білків у воді: іони солей взаємодіють із протилежно зарядженими групами молекул білків і руйнують сольові містки між молекулами білків. Але підвищення концентрації солей проявляє протилежну дію — осадження (висолювання) білків. рН середовища впливає на розчинність білка шляхом зміни заряду білкової молекули. Найменш стійкий білок в ізоелектричному стані, коли сумарний його заряд дорівнює нулю: втрачаючи заряд, молекули білка зближуються, склеюються та випадають в осад.

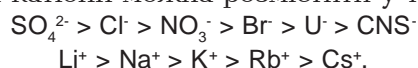
### 3.4. Коагуляція білків і методи їх осадження

Під коагуляцією білків розуміють зближення і склеювання білкових частинок, внаслідок чого вони випадають в осад. Коагуляція може бути зворотною, коли при усуненні чинників, що її викликають, білок знову переходить у свій попередній нативний (*natura* — природа з лат.) стан. Якщо коагульований білок не вдається повернути у свій попередній стан, то така коагуляція є незворотна (денатурація).

*Висолювання білків.* Розчин нейтральних солей (NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MgSO<sub>4</sub> та інші) застосовують не тільки для підвищення розчинності білка, про що було сказано вище, а й для вибіркового осадження білків, тобто фракціонування. Осадження білків розчинами нейтральних солей називається висолюванням. Осаджені висолюванням

білки відновлюють свої нативні властивості після видалення солі. Отже, висолювання викликає зворотню коагуляцію білків. Причиною осадження білків шляхом висолювання є аніони і катіони доданого розчину, які знімають гідратну оболонку, що забезпечує стійкість білка в розчині. Одночасно відбувається і нейтралізація заряду білкових молекул, що також сприяє осадженню білка.

Здатність до висолювання в аніонів більша, ніж у катіонів. За цією властивістю аніони і катіони можна розмістити у такі літотропні ряди:



Найсильніша висолювальна дія притаманна сульфатам.

На практиці для висолювання білків найчастіше застосовують солі амонію і натрію.

**Денатурація білків.** Руйнування вищих структур білкової молекули при збереженні первинної структури та втрати білком нативних фізико-хімічних та біологічних властивостей називається денатурацією. Вона характерна тільки для природних білків, що мають складну просторову організацію. Штучно синтезовані та природні пептиди не здатні до денатурації.

В основі денатурації лежить руйнування зв'язків, що стабілізують вищі структури білка (четвертинна, третинна, вторинна). Як наслідок відбувається розрив поліпептидного ланцюга і набування ним форми неупорядкованого клубка та випадання в осад. Денатурацію можна викликати як хімічними, так і фізичними чинниками. До останніх можна віднести температуру, тиск, ультразвук, іонізуюче випромінювання. Найбільш вивченою є температурна, або теплова, денатурація (рис. 1.19). Більшість білків зазнає денатурації в розчинах при температурі, вищій 50-60 °С. Легше піддаються денатурації білки в ізоелектричному стані.

До хімічних чинників, що спричиняють денатурацію білка, належать кислоти, луки, органічні розчинники (спирт, ацетон), детергенти (мийні засоби), алкалоїди, солі важких металів (ртуті, міді, кадмію та інших). Кислоти і луки широко використовуються для осадження білків. Найкраще денатуруються білки у дуже кислих (pH<2) або дуже лужних (pH>10-11)

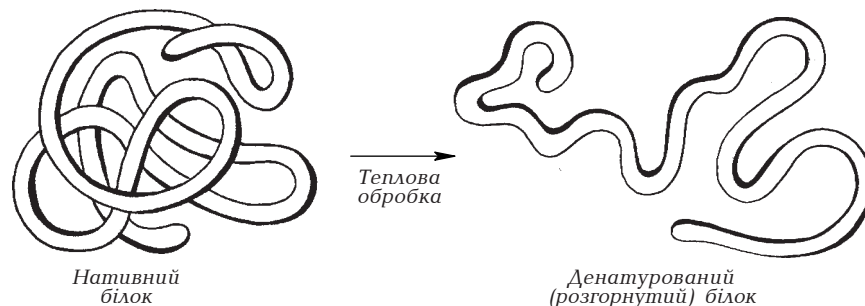


Рис. 1.19. Теплова денатурація білка.

середовищах. Концентровані розчини етанолу й ацетону також зумовлюють денатурацію білків, хоча в нижчих концентраціях і при нетривалій дії ці розчинники викликають зворотне осадження білків.

Іони важких металів та алкалоїди утворюють із полярними групами білків міцні нерозчинні комплексні сполуки, що супроводжується руйнуванням водневих та іонних зв'язків і повною втратою білком нативних властивостей.

Для денатурованих білків характерні такі ознаки:

1. Порівняно з нативними білками, в них збільшується кількість

функціональних груп (COOH, NH<sub>2</sub>, SH, OH), бо частина з них була схована всередині білкової молекули і не виявлялася звичайними методами.

2. Зменшення розчинності й випадання в осад (через втрату гідратної оболонки, нейтралізацію заряду, вивільнення гідрофобних радикалів).

3. Зміна конфігурації молекули білка.

4. Втрата біологічної активності.

Усе ж у деяких випадках денатурація не є абсолютно незворотним процесом, тобто при усуненні денатуруючого чинника може наставати відновлення біологічних властивостей білка. Процес відновлення фізико-хімічних і біологічних властивостей денатурованого білка називається ренатурацією або ренативацією.

На рис. 1.20 показано зміну просторової структури білка рибонуклеази при денатурації і ренатурації.

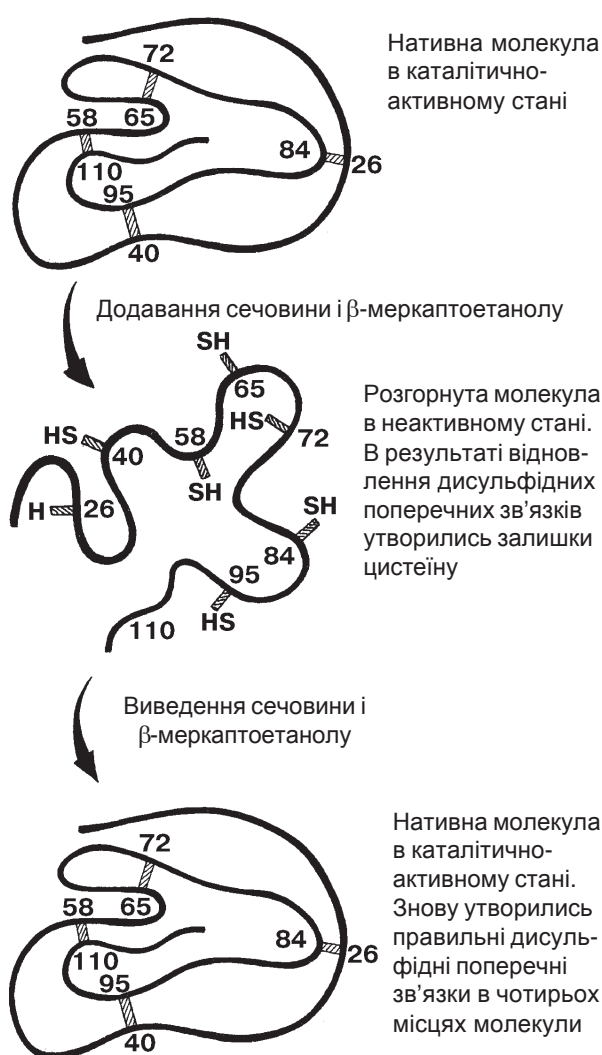


Рис. 1.20. Ренатурація розгорнутої (денатурованої) рибонуклеази із відтворенням правильно розташованих дисульфідних поперечних зв'язків.



## 4. КЛАСИФІКАЦІЯ І ФУНКЦІЇ БІЛКІВ

### 4.1. Функції білків

Білки виконують в організмі цілий ряд функцій. За біологічними функціями всі білки можна поділити на кілька класів:

1. *Ферменти*. Усі біокатализатори, що зумовлюють обмін речовин в організмі, є специфічними ферментами-білками. Досі відкрито понад 2000 різних ферментів, кожен з яких є катализатором якоїсь певної хімічної реакції.

2. *Транспортні білки*. Переміщення речовин у крові, лімфі, між клітинами та всередині клітин здійснюють спеціальні білки-переносники. Так, гемоглобін, що знаходиться в еритроцитах, під час проходження крові через легені зв'язує кисень і передає його периферичним тканинам, де кисень звільнюється та використовується для окиснення компонентів їжі. З тканин він забирає вуглекислий газ і переносить його до легень, де останній відщеплюється і виходить з організму. Білки крові церулоплазмін та трансферин переносять до тканин відповідно мідь та залізо. Плазма крові містить ліпопротеїни, які переносять ліпіди з печінки в інші органи. Ряд речовин транспортується альбумінами крові. Деякі білки транспортують кров'ю гормони, мінеральні речовини тощо.

3. *Захисні білки*. Цю функцію виконують переважно білки-імуноглобуліни. Вони синтезуються в лімфоцитах у відповідь на потрапляння в кров або інші тканини бактерій, токсинів, вірусів, білків інших видів. Імуноглобуліни (антитіла) нейтралізують їх або зв'язуються з ними, утворюючи осад. У лізосомах клітин є ряд ферментів, що розкладають токсичні речовини. Клітини мають ферменти, що виробляють активні форми кисню, за допомогою яких руйнують мембрани мікроорганізмів. Фібриноген і тромбін беруть участь у згортанні крові й утворенні тромбу, що захищає організм від втрати крові під час поранення.

4. *Скоротливі білки*. Білки м'язів, здатні до скорочення і розслаблення, зумовлюють усі форми механічного руху, зокрема роботу серця, рух шлунково-кишкового тракту, екскурсію легень. Іншим прикладом таких білків служить тубулін-білок. Він входить у склад мікротрубочок, які є важливими елементами вій і джгутиків, необхідних для переміщення клітин.

5. *Структурні білки*. Білки в комплексі з фосфоліпідами є основними структурними компонентами плазматичних і цитоплазматичних мембран клітини. Широко поширені такі структурні білки, як колаген у сполучній тканині, кератин у волоссі, нігтях, шкірі, еластин у судинній стінці та інші.

6. *Білки-гормони*. Регуляція обміну речовин та фізіологічних функцій в організмі здійснюється за допомогою гормональної системи. Частина гормонів є білками або поліпептидами. Наприклад, гормони гіпофіза,

підшлункової залози та інших. Деякі гормони є похідними амінокислот. Наприклад, гормони щитовидної залози та мозкової частини надниркових залоз.

Звичайно, це далеко не всі функції, які виконують в організмі білки. Серед інших треба відзначити здатність білків підтримувати онкотичний тиск у крові й клітинах, регулювати обмін води, підтримувати сталість рН (буферна функція), служити джерелом енергії (до 10 % енергії).

Єдиної класифікації білків не існує. Різні автори в основу класифікації кладуть різні принципи. Пробували класифікувати білки за походженням, за їх фізико-хімічними властивостями, за функціями та хімічним складом. Звідси, за походженням розрізняють: білки тваринні, рослинні, бактеріальні; за місцем знаходження: білки крові, мозку, м'язів тощо.

#### 4.2. Поділ білків за формою молекул

Форма молекул білка, як було сказано при розгляді їх структурної організації, залежить від розміру поліпептидних ланцюгів і їх кількості, від характеру розміщення у просторі (їх упаковки).

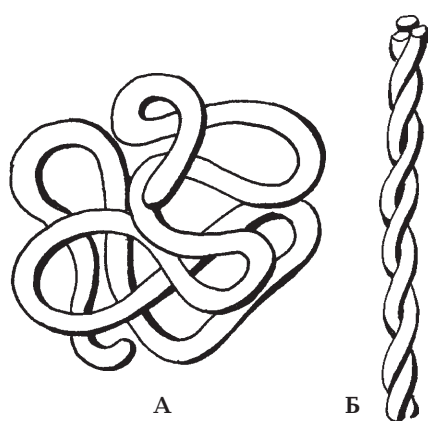


Рис. 1.21. Глобулярні (А) і фібрилярні (Б) білки.

Поліпептидні ланцюги в молекулах білків можуть скручуватися у вигляді спіралей, дисків або набувати витягнутих форм (видовжених) у вигляді різних джгутів. Тому за формою молекул білки діляться на глобулярні й фібрилярні (рис. 1.21).

*Глобулярні білки.* Значна частина розчинних білків, наприклад, альбуміни і глобуліни сироватки крові, білки молока, яєць та інші, мають заокруглену форму, що наближається до еліпсоїдної. Такі білки були названі глобулярними (globulus — кулька з лат.).

*Фібрилярні білки.* Багато білків мають витягнуту, ниткоподібну або фібрилярну (fibrilla — волокно з лат.) форму молекули. У таких білках довжина молекули значно переважає над товщиною (сотні й тисячі разів). Сюди відносяться білок сполучної тканини — колаген, шкіри — кератин, артеріальних стінок — еластин та інші. Цим білкам притаманні висока пружність, міцність на розрив та еластичність, що дає їм змогу скорочуватись та розпрямлятись.

#### 4.3. Поділ білків за фізико-хімічними властивостями

В основу цього поділу покладені електрохімічні та полярні властивості. За електрохімічними ознаками білки діляться на кислі (поліаніонні),

основні (полікатіонні) й нейтральні. В останніх кількість кислотних і основних груп у молекулі білка збалансована.

За полярними ознаками розрізняють полярні, або гідрофільні, білки (добре розчинні й містять багато полярних груп); неполярні (або гідрофобні) білки (містять багато аполярних груп, майже нерозчинні; та амфіфільні (амфіпатичні), які займають середнє положення між цими групами. Їм притаманні подвійні властивості, бо одна частина молекули неполярна, а друга — полярна. Прикладом їх можуть бути білки клітинних мембран.

#### **4.4. Функціональна класифікація білків**

За функціями білки діляться на білки-ферменти, білки-гормони, скоротливі білки тощо. Недосконалість цієї класифікації пов'язана з тим, що нерідко одні й ті ж білки виконують різні функції. Наприклад, білок міозин здійснює функцію скорочення та ферментативну функцію.

#### **4.5. Класифікація білків за особливостями хімічної будови**

Загальноприйнятою є класифікація білків за хімічною структурою компонентів, що входять у склад білкової молекули. Усі білки діляться на 2 групи: прості й складні.

Прості білки (апопротеїни) при гідролізі розщеплюються тільки до амінокислот. Складні білки (голопротеїни) — це двокомпонентні білки. Вони складаються з будь-якого простого білка та небілкового компонента, який називається простетичною групою. Але і ця класифікація не позбавлена недоліків. Річ у тому, що прості білки зустрічаються дуже рідко, бо функціональні групи білків здатні утворювати комплексні сполуки з різними небілковими речовинами. Отже, поняття прості білки надто відносне.

Складні білки поділяються на підгрупи, залежно від будови небілкового компонента. Звідси розрізняють: хромопротеїни, гемопротеїни, флавопротеїни, нуклеопротеїни, глікопротеїни, ліпопротеїни, фосфопротеїни, металопротеїни та інші. Недосконалість цієї класифікації полягає в тому, що деякі складні білки можуть бути віднесені до різних груп речовин. Наприклад, глікопротеїни можна розглядати як складні білки та як складні вуглеводи.

### **5. ПРОСТІ БІЛКИ**

До простих білків відносять гістони, протаміни, альбуміни, глобуліни, проламіни, глютеліни і протеїноїди, або склеропротеїни. Як було сказано вище, ці білки при гідролізі розщеплюються до амінокислот, але разом із тим відрізняються між собою набором амінокислот, їх кількісним та

якісним складом, що в кінцевому результаті надає їм відмінних фізико-хімічних та біологічних властивостей. Розглянемо представників простих білків.

### 5.1. Альбуміни і глобуліни

Альбуміни і глобуліни — дуже поширені у тваринному та рослинному світі білки. Вони містяться в плазмі крові, в клітинах та біологічних рідинах. Залежно від походження, розрізняють сероальбуміни (serum — сироватка крові), лактоальбуміни (lact — молоко з лат.), міоальбуміни (mio — м'яз). Аналогічні назви є і серед глобулінів. За формою молекул альбуміни і глобуліни відносяться до глобулярних білків. Альбуміни та глобуліни відрізняються між собою за молекулярною масою та розчинністю. Якщо для альбумінів характерна невелика молекулярна маса (15-70 тис. дальтон), то в глобулінів вона перевищує 150 тисяч. Альбуміни мають некомпенсований від'ємний заряд і кислі властивості (ізоелектрична точка — 4,7) за рахунок великої кількості глутамінової кислоти. Вони добре розчиняються у воді й сольових розчинах, характеризуються високою гідрофільністю та високою дисперсністю. Тому альбуміни випадають в осад тільки при високих концентраціях речовин, які зв'язують воду. Альбумінам притаманна висока адсорбційна здатність, завдяки чому вони виконують транспортну функцію: переносять іони металів, ліки, жирні кислоти та пігменти тощо.

Глобуліни, на противагу альбумінам, не розчиняються в чистій воді, а тільки в слабких сольових розчинах. Це слабкокислі або нейтральні білки (ізоелектрична точка лежить в межах рН 6-7,3), які містять менше, ніж альбуміни, кислих амінокислот. Глобуліни, будучи слабогідратованими білками, випадають в осад за менших концентрацій  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  в розчинах, тоді як для осадження альбумінів потрібне 100 % насичення їх сульфатом амонію.

*Альбумін і глобуліни плазми крові.* У плазмі крові (рідка частина крові без клітинних елементів) вміст білків знаходиться в межах від 60 до 85 г/л. Із них на альбуміни припадає 40-50 г/л, на глобуліни — 20-35 г/л. За структурою ці білки неоднорідні й діляться на ряд фракцій, кількість яких залежить від способу розділення. Так, електрофорезом на папері в плазмі крові виявляють 5 фракцій: альбумін та 4 фракції глобулінів: альфа-1, альфа-2, бета та гамма. Якщо проводити імуноелектрофорез або електрофорез у поліакриламідному гелі, то кожна з фракцій глобулінів, одержаних при електрофорезі на папері, поділяється на ряд підфракцій, кількість яких, залежно від способу розділення, може сягати декількох десятків. Однак інтерпретація цих підфракцій не завжди до кінця зрозуміла (див. розділ "Біохімія крові"). Відносно однорідною є тільки альбумінова фракція білків крові, але і вона при деяких впливах

на організм розшаровується. У практичній медицині велике значення надається вивченню змін вмісту білків плазми крові та їх фракцій. Зменшення вмісту білка в сироватці крові (сироватка — це дефібринована плазма крові; вміст фібриногену складає 2-4 г/л) називається гіпопротеїнемією. Вона може викликатися надходженням в організм недостатньої кількості білків (голодування, порушення травлення і всмоктування в кишечнику), порушенням синтезу білків у печінці, хронічними хворобами нирок, гострими і хронічними крововтратами.

Підвищення вмісту білків крові — гіперпротеїнемія — буває абсолютною і відносною. Відносна супроводжує втрату організмом рідини, загальна кількість білків крові залишається при цьому незмінною, хоча концентрація їх зростає. Це має місце при профузних проносах, тривалому блюванні, нецукровому діабеті, порушенні гемодинаміки.

Абсолютна гіперпротеїнемія спостерігається за умов підвищеного синтезу глобулінів плазми крові, що має місце при потраплянні в організм мікроорганізмів та виробленні імунітету. Порушення співвідношення між фракціями білків крові — диспротеїнемія — найчастіше зумовлене хронічними захворюваннями (туберкульоз, рак, ревматизм та ін.)

Для клініки важливе значення має відношення вмісту альбумінів (А) до глобулінів (Г), яке називається білковим, або альбуміноглобуліновим, коефіцієнтом. У нормі  $A/G = 1,5-2,0$ . Зменшення його може відбуватися або за рахунок зменшення вмісту альбумінів, або за рахунок зростання глобулінів. Перше настає найчастіше при втраті їх через нирки (нефрити, нефрози, іноді у вагітних). Друге спостерігається при виробленні антитіл (гаммаглобулінів) у відповідь на якусь інфекцію.

Таким чином, альбуміни і глобуліни відрізняються між собою не тільки за молекулярною масою, гетерогенністю, значенням ізоелектричної точки, але і за функціями, походженням та рядом інших властивостей. Альбуміни,  $\alpha$ -глобуліни і частково  $\beta$ -глобуліни за походженням — це печінкові білки.  $\gamma$ -глобуліни і частково  $\beta$ -фракція глобулінів синтезуються в лімфоїдній системі. Альбуміни, на противагу глобулінам, швидко поновлюються і руйнуються — за добу до 10-16 г. За рахунок малого розміру молекул, високої гідрофільності та відносно високої концентрації альбуміни підтримують колоїдоосмотичний тиск крові, регулюють обмін води між кров'ю і тканинами. При зменшенні вмісту альбумінів нижче 30 г/л настає спад онкотичного тиску та як наслідок — вихід води з крові в тканини, що супроводжується набряками. За допомогою альбумінів відбувається транспортування кров'ю вуглеводів, жирних кислот, гормонів, пігментів, ліків, мінеральних речовин. Половина вмісту кальцію сироватки крові зв'язана з альбумінами. Динамічна рівновага між іонізованим і зв'язаним кальцієм крові визначається альбумінами. Звідси, зменшення вмісту альбумінів і поєднаного з ним кальцію супроводжується підвищенням проникності мембран, зростанням збудливості нервових і м'язових

волокон та пригніченням згортання крові. Зв'язуючи токсичні речовини (ліки, мінеральні речовини, що потрапили в організм), а також гормони щитовидної залози, стероїдні гормони і жовчні пігменти, альбуміни виконують детоксикаційну функцію. Разом із тим, зустрічаються окремі індивіди, в яких не виявляється альбумінів крові (стан анальбумінемії), але вони практично здорові. Це підтверджує думку, що справжня роль альбумінів до кінця не з'ясована. Відомо також, що при деяких захворюваннях (хронічні пієлонефрити, запальні процеси, злоякісний ріст) або під впливом токсичних екзогенних чинників у сироватці крові методом електрофорезу можна виявити ще одну фракцію, яка розміщується перед альбуміновою. Це так звана преальбумінова фракція, вміст якої дорівнює 0,1-0,4 г/л. Глобуліни сироватки крові у своєму складі містять ще вуглеводні або ліпідні компоненти. Вони виконують дуже різноманітні функції в організмі. Деякі з них транспортують мінеральні речовини (мідь, залізо та ін.), гормони, жирні кислоти, вітаміни; інші є антипротеазами, беруть участь у згортанні крові, виконують захисну функцію (антитіла).

## 5.2. Протаміни і гістони

Це головні білки ядра клітини. Обидві групи цих простих білків складаються переважно з діаміномонокарбонових кислот і тому мають основний характер.

*Гістони* (від грецьк. гістос – тканина) – тканинні білки багатоклітинних організмів, зв'язані з ДНК. Вони мають невелику молекулярну масу (11-24 тис. дальтон). Гістони містять 20-35 % діамінокислот, переважно аргінін (до 26 %) та лізин (8-10 %). Ізоелектрична точка різних гістонів знаходиться в межах рН 9,5-12,0. Залежно від співвідношення аргініну і лізину, розрізняють 5 типів гістонів: Н<sub>1</sub>, Н<sub>2а</sub>, Н<sub>2б</sub>, Н<sub>3</sub>, Н<sub>4</sub> (табл. 1.4). Гістони міцно зв'язані з ДНК за допомогою електростатичного зв'язку (вони мають (+) заряд, а ДНК – (-)).

У складі нуклеопротейнів ядра гістони виконують структурну і регуляторну функції: стабілізують просторову структуру ДНК, складають основу нуклеосом, входять до складу хроматину. Гістони блокують передачу генетичної інформації від ДНК до РНК (роль репресора), тобто регулюють біосинтез білка.

Таблиця 1.4. *Характеристика окремих фракцій гістонів*

Фракція	Співвідношення між лізином і аргініном	Молекулярна маса (×10 <sup>3</sup> )
Н <sub>1</sub>	Дуже багата лізином	19,5-22,0
Н <sub>2а</sub>	Помірно багата лізином	14,0
Н <sub>2б</sub>	Помірно багата аргініном	15,0
Н <sub>3</sub>	Дуже багата аргініном	15,3
Н <sub>4</sub>	Багата аргініном і гліцином	11,3

*Протаміни* — прості білки з дуже низькою молекулярною масою (4000-12000). Вони характеризуються різко вираженими основними властивостями через великий вміст аргініну (до 80 %). Як і гістони, протаміни — полікатіонні білки. За функціями вони також близькі до гістонів, але знаходяться переважно в сперміях. Тут вони надають більшої компактності ДНК. Але протаміни, вірогідно, не виконують ролі репресора в процесі синтезу білка, оскільки знаходяться переважно в клітинах, не здатних до поділу.

### 5.3. Проламіни і глютеліни

*Проламіни і глютеліни* — рослинні білки, що різняться складом та фізико-хімічними властивостями. Вони знаходяться переважно в насінні злакових (пшениця, жито, ячмінь тощо) і складають основну масу клейковини.

Проламіни не розчиняються у воді, сольових розчинах, кислотах і лугах. Розчиняються вони тільки в 60-80 % спирті, ним ці білки екстрагуються з насіння. До складу проламінів входить велика кількість амінокислоти проліну, що й зумовило назву цих білків.

Залежно від джерела виділення, розрізняють зеїн (із кукурудзи), оризеїн (із рису), гордеїн (із ячменю) тощо.

*Глютеліни* — нерозчинні у воді, спирті й розчинах солей. Розчиняються тільки в слабких лугах, що може бути пов'язано з переважанням вмісту в них аргініну і меншим — проліну.

### 5.4. Протеїноїди, або склеропротеїни

*Склеропротеїни* (від грецьк. склерос — твердий) входять до складу опорних та покривних тканин — кісток, хрящів, зв'язок, волосся, нігтів, шкіри тощо. Ці білки характеризуються високою стійкістю до дії різних фізичних і хімічних факторів. Вони не розчинні у воді й сольових розчинах, слабо розчинні в кислотах і лугах. У тканинах протеїноїди перебувають у нерозчинному стані, а при споживанні їх із харчовими продуктами дуже погано засвоюються. За формою молекул вони відносяться до фібрилярних білків, тобто мають витягнуту ниткоподібну форму. Ці молекули утворюють багатомолекулярні ниткоподібні комплекси — фібрили. Розглянемо деяких представників групи протеїноїдів.

*Колаген* — найпоширеніший білок у тваринному світі, в тілі людини його вміст складає приблизно 30 % від усіх білків. Він є основним білком сполучної тканини, утворюється з іншого білка сполучної тканини — проколагену. Останній значно активніший, ніж колаген. Він краще розщеплюється травними ферментами. Проколаген перетворюється у колаген з участю вітаміну С.

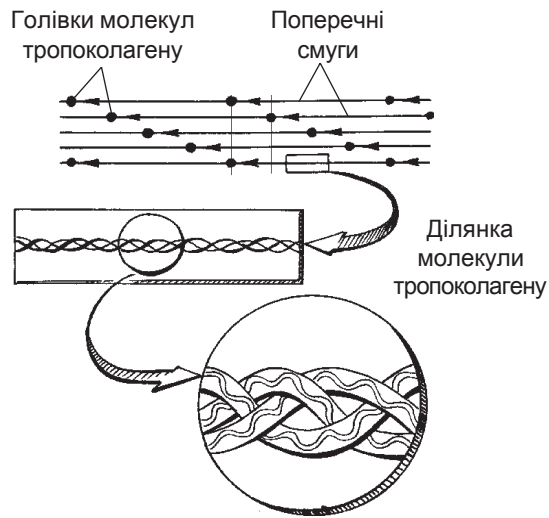


Рис. 1.22. Схема будова молекул тропоколагену і укладки їх в колагенових фібрилах.

Молекула колагену побудована із трьох поліпептидних ланцюгів, у кожному з них міститься приблизно 1000 амінокислотних залишків (рис. 1.22). Кожен ланцюг утворює спіралі, що відрізняються від  $\alpha$ -спіралі. Незвичайним є склад амінокислот в молекулі колагену: 30 % — гліцин, 20 % припадає на пролін та гідроксипролін, 10 % — аланін, решта амінокислот складають 40 %. Детальніше про будову і функції колагену дізнаєтеся з розділу "Сполучна тканина".

*Еластин* так само входить до складу сполучної тканини. Від колагену відрізняється структурою і властивостями: хімічно він активніший, частково перетравлюється травними ферментами, має еластичні властивості. Еластин міститься у тканинах, що зазнають періодичних розтягнень і скорочень. Наприклад, кровоносні судини, легені, деякі зв'язки.

*Кератини* — фібрилярні білки епідермісу шкіри, волосся, нігтів. Характеризуються тим, що до їх складу входить багато сірковмісних амінокислот (цистеїн, цистин) і тирозину. Молекули кератину з'єднуються між собою дисульфідними зв'язками, що надає міцності й жорсткості всій структурі. Поліпептидні ланцюги кератинів утворюють  $\alpha$ -спіраль. Об'єднання трьох таких ланцюгів, закручених у суперспіраль, утворює протофібрилу. Спіральний джгут із декількох протофібрил утворює мікрофібрилу, а з декількох мікрофібрил — макрофібрилу. Кожна волосинка містить сотні макрофібрил (рис. 1.23).

До протеїноідів належать також білки сарколеми — сполучної тканини м'язів, нейроглії тощо.

## 6. СКЛАДНІ БІЛКИ

Білки, що містять у своєму складі, крім білкової, ще небілкову частину, називаються складними білками або голопротеїнами. Небілкова частина голопротеїнів — простетичною частиною білка (від грец. prostheto — приєдную). Складний білок при розщепленні утворює білкову частину — апопротеїн і небілкову — простетичну:





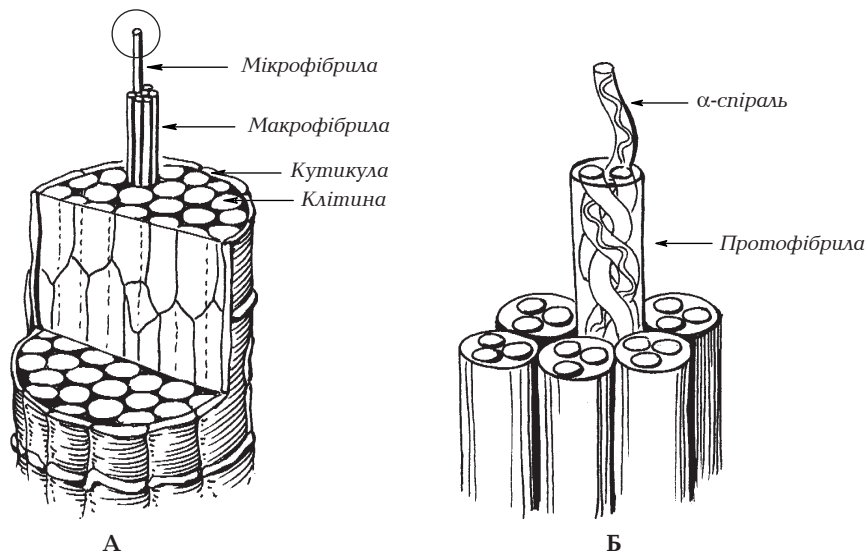


Рис. 1.23. Структура волоска (А) і  $\alpha$ -кератину, що входить до його складу (Б) (за Ленінджером).

Простетична частина, як правило, міцно зв'язана з апопротеїном. Складні білки як за структурою простетичної частини, так і за походженням і функціями дуже гетерогенні. Серед них виділяють такі групи: хромопротеїни, фосфопротеїни, металопротеїни, нуклеопротеїни, глікопротеїни, ліпопротеїни та флавопротеїни. Простетична частина надає голопротеїнам певних властивостей, що відрізняє їх від простих білків, а також відповідає за виконання голопротеїном певної специфічної функції в організмі. Розглянемо окремі підгрупи складних білків.

### 6.1. Хромопротеїни

Складні білки хромопротеїни надзвичайно поширені у тваринному і рослинному світі. За структурою це гетерогенні білки, до складу яких, крім білкової частини, входять різні простетичні групи, що надають білкам певного забарвлення. Назва "хромопротеїни" походить від грец. слова "хромо" — барва. У тваринному світі поширені залізорпфіриновмісні білки, в рослинному — магнійпорфіриновмісні білки. Із першими пов'язане забарвлення крові в червоний колір, а з другими — забарвлення листків рослин у зелений колір. Білки, що містять залізорпфіринові комплекси, створюють підгрупу хромопротеїнів, що називаються гемопротеїнами. До них відносять гемоглобін, міоглобін, каталазу, пероксидазу, цитохроми. Усі ці білки містять як простетичну частину гем або його похідні.

До негемовмісних хромопротеїнів належать білки плазми крові: церулоплазмін, що містить мідь; трансферин — залізо; а також фермент

ксантиноксидаза — молібден. Такі білки називаються металопротеїнами. Білки, що містять забарвлену простетичну частину похідне ізоалоксазину, називаються флавопротеїнами. Для всіх хромопротеїнів властива участь у складних біологічних процесах організму. Деякі з них уловлюють кванти сонячного випромінювання і перетворюють їх в енергію новостворених хімічних сполук — фотосинтез (хлорофіловмісні протеїни). Інші транспортують до тканин газу ( $\text{CO}_2$  і  $\text{O}_2$ ), беруть участь у транспорті електронів і протонів під час дихання клітини, відповідають за сприйняття світла і кольорів, вилучення енергії при окисно-відновних процесах. Для людини і високоорганізованих тварин найважливішими з хромопротеїнів є гемопроотеїни. Усі гемопроотеїни містять у своєму складі гем або його похідні.

Розглянемо детальніше будову гемоглобіну, одного з найважливіших для людини і тварин білків крові. Він переносить кров'ю кисень від легень до тканин, а звідти — до легеневої тканини вуглекислий газ. Гемоглобін є основним буфером еритроцитів і надає крові червоного забарвлення. У складі гемоглобіну можна виділити чотири попарно ідентичні субодиниці. У здорової дорослої людини в крові розрізняють 3 типи гемоглобіну:

1. Гемоглобін  $A_1$  (від англ. adult — дорослий), білкова частина якого побудована з чотирьох поліпептидних ланцюгів, що називаються глобіном. Два з цих ланцюгів названо  $\alpha$ -субодиницями, а два інші —  $\beta$ -субодиницями. Схематично гемоглобін  $A_1$  записують так:  $\text{HbA}_1 = \alpha_2\beta_2$ .

Уся молекула білкової частини гемоглобіну складається з 574 амінокислот. Кожна з цих субодиниць приєднана до простетичної групи, названої гемом. Таким чином, у молекулі гемоглобіну знаходиться чотири молекули гему і одна молекула глобіну, що містить чотири субодиниці, кожна з яких обкутує одну молекулу гему. Вміст  $\text{HbA}_1$  в середньому становить 96 %.

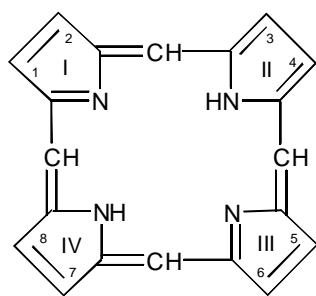
2. Гемоглобін  $A_2$  — також постійний складник гемоглобіну крові дорослої людини (його вміст становить до 2,5 % від усього гемоглобіну). В ньому замість субодиниці " $\beta$ " знаходиться " $\delta$ ":  $\text{HbA}_2 = \alpha_2\delta_2$ .

3. Крім цих двох гемоглобінів, у крові дорослої здорової людини міститься ще так званий фетальний гемоглобін  $\text{HbF}$  (до 1,5 % від усього  $\text{Hb}$ ):  $\text{HbF} = \alpha_2\gamma_2$ .

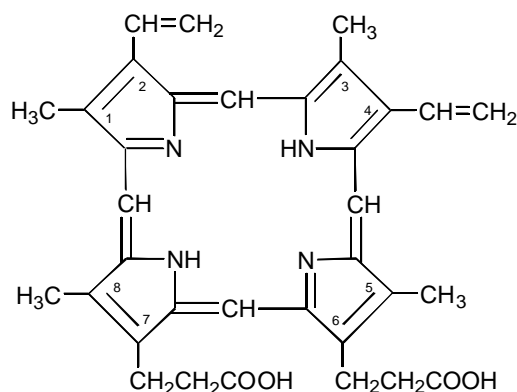
Фетальний (від англ. fat — плід) — гемоглобін новонароджених. У крові новонародженої дитини на його вміст припадає до 80 %. У кінці першого року життя дитини цей гемоглобін майже повністю зникає. Він складається із двох  $\alpha$ - та двох  $\gamma$ -субодиниць.

Специфічні видові відмінності гемоглобіну тварин визначаються хімічним складом білка глобіну, оскільки гем в усіх тварин однаковий. Гем в основі структури містить протопорфірин, який є похідним тетрапіррольної сполуки — порфіну. Останній побудований із чотирьох піррольних кілець, зв'язаних між собою метиновими містками (-CH-). Під час

формування протопорфірину в структурі порфіну відбувається заміщення чотирьох атомів водню (в положеннях 1, 3, 5, 8) на метильні групи, двох атомів водню (в положеннях 2, 4) — на винільні групи ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ) і двох атомів водню (в положеннях 6, 7) — на залишки пропіонової кислоти ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ).



Порфін

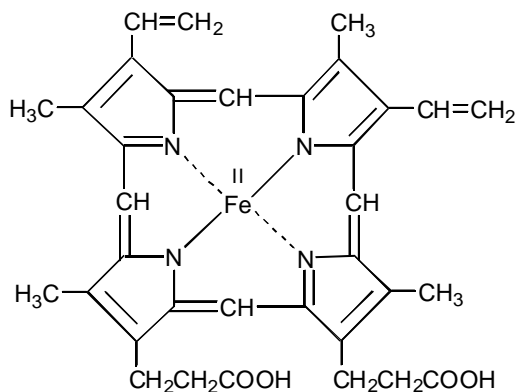


Протопорфiрин

Найпоширенішою формою протопорфірину є його ізомер IX, що міститься в гемоглобіні, міоглобіні й більшості цитохромів. Гем являє собою хелатний комплекс протопорфірину з атомом заліза, що координаційно зв'язаний із чотирма атомами азоту пірольних кілець. П'ятий координаційний зв'язок атома заліза йде на зв'язування імідазольного залишку гістидину в складі глобіну. Шостим координаційним зв'язком атом заліза або зв'язується з киснем, або він залишається вільним.

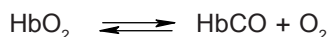
Сполука гемоглобіну з киснем називається оксигемоглобіном. У ньому кисень, крім заліза, зв'язується ще слабким зв'язком із залишком другого гістидину молекули глобіну. Поряд із цим, пропіонові залишки приєднуються за рахунок електростатичних сил до залишків основних амінокислот, зокрема до лізину. Залишки метильні та винільні з молекули гему утворюють зв'язки з гідрофобними амінокислотами — валіном, лейцином, ізолейцином. Таким чином, зв'язок між гемом і глобіном є досить міцним. Його можна зруйнувати сумішшю ацетону і соляної кислоти. За цих умов гемоглобін розкладається на гем, в якому залізо окиснюється до тривалентного (так званий гемін), і глобін, який денатурується і випадає в осад.

Другим похідним гемоглобіну є карбоксигемоглобін ( $\text{HbCO}$ ). Це сполука гемоглобіну з чадним газом. Вона знач-



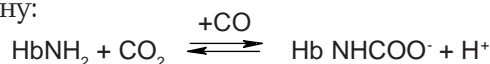
Гем

но міцніша, ніж оксигемоглобін. Тому при одночасному вдиханні суміші кисню і чадного газу в крові переважно буде утворюватись карбокси-гемоглобін (бо оксигемоглобін легко дисоціює і кисень витісняється чадним газом):



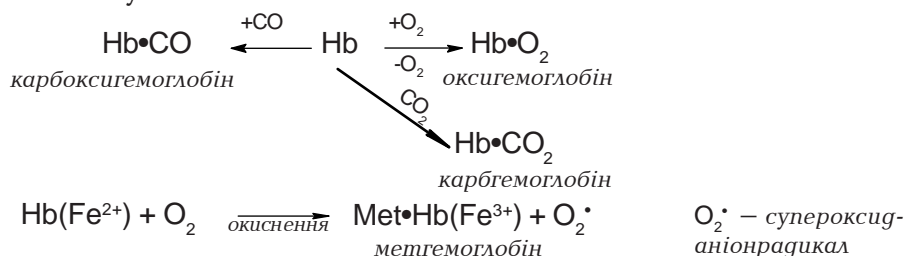
Чадний газ має значно більшу спорідненість із гемоглобіном, ніж кисень, тому він для організму є високотоксичним. Реакція утворення HbCO зворотна, але тільки за умов високої концентрації кисню. Ось чому при отруєнні CO потерпілого треба виносити на свіже повітря. З'єднання Hb із CO припиняє транспортування кисню до клітин і може призвести до смерті. Якщо в повітрі міститься до 1 % CO, то 95 % Hb переходить у форму HbCO. Але тяжке отруєння настає навіть тоді, коли в повітрі є 0,1 % CO.

Наступною похідною гемоглобіну є карбгемоглобін. Він утворюється при взаємодії Hb із CO<sub>2</sub>. Але в цій сполуці CO<sub>2</sub> приєднується не до заліза, а до NH<sub>2</sub>-групи глобіну:



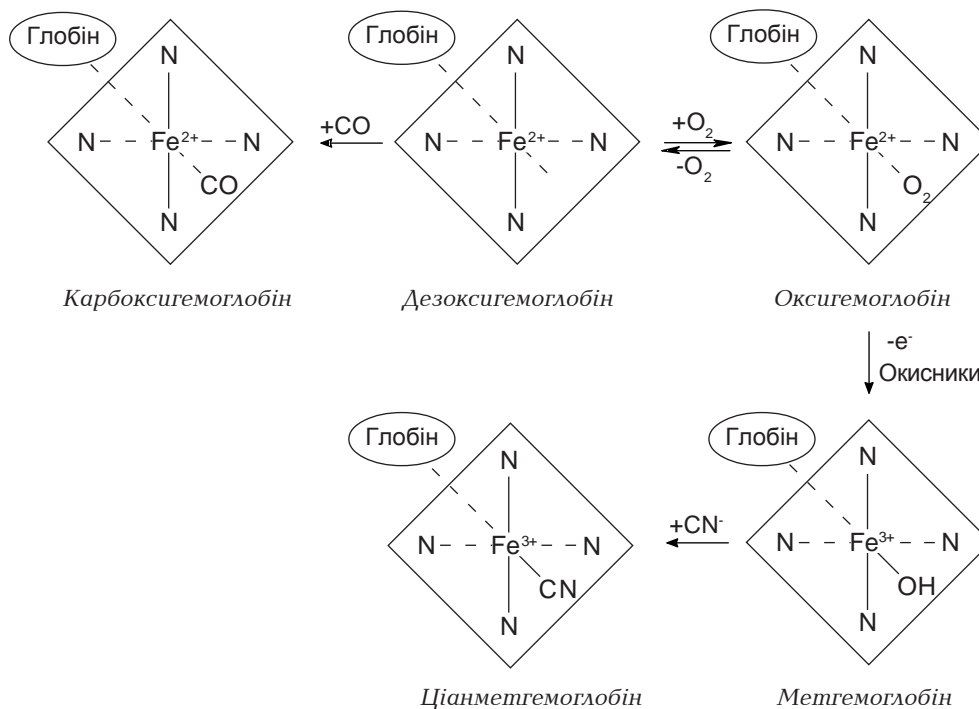
Таким способом із тканин організму до легень транспортується до 10-15 % CO<sub>2</sub>. Реакція утворення карбгемоглобіну перебігає направо в тканинах організму, а в легенях — навпаки.

Під впливом оксидників Hb перетворюється в метгемоглобін, що містить тривалентне залізо. Нижче подається схема перетворення гемоглобіну.



Метгемоглобін також не здатний зв'язувати і переносити кисень, тому при високих його концентраціях смерть може наставати, як і при дії CO. Але незначне утворення метгемоглобіну менш небезпечно, ніж HbCO. Тому метгемоглобіноутворювачі використовують іноді для лікування отруєнь ціанідами: метгемоглобін із ціанідами утворює малотоксичну сполуку ціанметгемоглобін. Метгемоглобін може зв'язувати до 30 % смертельної дози HCN (рис. 1.24).

Сприяють утворенню метгемоглобіну метиленова синька, нітрит натрію та інші оксидники, під впливом яких залізо в гемоглобіні з двовалентного переходить у тривалентне у метгемоглобіні. При цьому червоне забарвлення розчину, що містить гемоглобін, переходить у коричневе (за умов кислої реакції). Утворення метгемоглобіну є



**Рис. 1.24.** Схема утворення похідних гемоглобіну.

нормальним фізіологічним процесом за рахунок автоокиснення Нв. В нормі у крові міститься  $\approx 1-2\%$  метгемоглобіну. Від більшого зростання рівня метгемоглобіну захищає метгемоглобінредуктаза, яка відновлює надлишки метгемоглобіну до Нв.

У судовій медицині для ідентифікації гемоглобіну, виявлення отруєнь CO або метгемоглобіноутворювачами користуються спектральним аналізом крові у видимій частині електромагнітного випромінювання. Спектри поглинання  $\text{HbO}_2$  і  $\text{HbCO}$  характеризуються наявністю дуже подібних смуг поглинання, розміщених у жовтій і зеленій частинах спектра. Відмінність тільки в тому, що смуги поглинання карбокси-Нв дещо зміщені в бік коротких довжин хвиль. У метгемоглобіні, що має коричневий колір, характерні для гемоглобіну смуги зникають і залишається одна смуга в червоній частині спектра. На рис. 1.25 наводимо схему спектра поглинання гемоглобіну і його похідних.

*Міоглобін* — білок м'язів, що містить гем і глобін. Але глобін гемоглобіну і глобін міоглобіну відрізняються між собою. Молекулярна маса міоглобіну в 4 рази менша від гемоглобіну (17000 дальтон). Середній вміст міоглобіну (Mb) складає  $0,3\%$  від маси тіла. Тривалі фізичні навантаження, тренування підвищують його вміст у м'язовій тканині. Геми Нв і Mb мають однакову структуру. Білкова частина Mb представлена одним поліпептидним ланцюгом. На противагу Нв, міоглобін

в 5 разів швидше зв'язує  $O_2$ . Завдяки цьому Mb створює запас кисню і забезпечує дихання м'язів до надходження  $O_2$  з гемоглобіном крові. У людини і вищих тварин, що живуть на суходолі, Mb зв'язує лише до 10 %  $O_2$ , що є в організмі. Дельфіни, тюлені, черепахи довго можуть перебувати під водою без повітря, їх життєдіяльність підтримується киснем міоглобіну.

Mb у відновленій формі червоного кольору і має одну широку смугу поглинання в ділянці 564 нм. Подібно до Hb, міоглобін здатний утворювати похідні з киснем, оксидом вуглецю, ціанідами. За рахунок міоглобіну м'язи набувають червоного кольору, залежно від його вмісту м'язи діляться на червоні й білі.

Порушення структури мембран м'язових волокон призводить до появи Mb в сечі. Міоглобінурія свідчить про значні порушення не тільки м'язів, але і нирок.

Білки мітохондрій і ендоплазматичної сітки – цитохроми – також відносяться до гемопротеїнів. Вони транспортують електрони по дихальному або оксигеназному ланцюгу і, таким чином, беруть участь в окисно-відновних процесах, що спрямовані на вироблення енергії в дихальному ланцюгу мітохондрій або знешкодження токсичних речовин в ендоплазматичній сітці клітини.

Дезінтоксикуючу функцію в організмі виконують і каталаза та пероксидаза, що також належать до гемопротеїнів: молекула каталази містить 4 геми, а пероксидаза – один. Детальніше про них можна дізнатися з розділу "Ферменти".

Функцію переносника кисню в деяких безхребетних організмів виконує білок гемолімфогемоціанін. У його складі міститься мідь, що надає гемоціаніну блакитного кольору.

У крові тварин і людини ще є негемові хромопротеїни, які містять у своєму складі метали. Сюди відносяться церулоплазмін і трансферин. У молекулі церулоплазміну знаходиться 8 атомів міді. Цей білок також має синій колір. Він виконує роль транспортної і буферної систем для міді в організмі. Таку ж роль для заліза виконує хромопротеїн трансферин. Більше про них дізнатися можна з розділу "Біохімія крові". Про негемові залізо-сірчані білки – з розділу "Біохімія крові" й "Тканинне дихання".

## 6.2. Фосфопротеїни

*Фосфопротеїни* – складні білки, що містять білкову частину і залишок фосфорної кислоти. Остання поєднується складноєфірним зв'язком із гідроксильними групами амінокислот серину або треоніну. Ці білки знаходяться в молоці, ікрі риб, жовтку курячого яйця. У молоці виявлено білок казеїноген, що складається із фракцій альфа-, бета- і гамма-казеїнів. У жовтку курячого яйця знаходяться білки вітелін,

вігеленін, фосфовітин, у білку яйця — овоальбумін. Риб'яча ікра містить фосфопротеїн іхтулін.

Фосфорна кислота у фосфопротеїнах, відщеплюючись, може використовуватись організмом для енергетичних і пластичних цілей. Саме тому вони містяться переважно в тих продуктах, які використовуються в ембріогенезі або в постембріональному періоді. Деякі фосфопротеїни проявляють ферментативну активність (фосфорилаза, пепсин та ін.).

### 6.3. Ліпопротеїни

*Ліпопротеїни* — група складних білків, компонентами яких є білки і ліпіди. Простетичною частиною в них можуть бути нейтральні жири, жирні кислоти, фосфоліпіди, холестерин. Умовно ліпопротеїни можна поділити на рухомі (ліпопротеїни плазми крові, молока та ін.) та фіксовані, або структурні (містяться в складі мембран). Перші розчиняються у воді, а другі — в жиророзчинниках.

До складу ліпопротеїнів плазми крові входять нейтральні триацилгліцерини, холестерин, фосфоліпіди та білки. Вони утворюють міцели, в центрі яких знаходяться триацилгліцерини та ефіри холестерину, а зовнішній шар утворений фосфоліпідами, холестерином неетерифікованим та білком, тобто сполуками, що мають вільні полярні групи. За рахунок цього такі ліпопротеїни розчиняються у плазмі крові й транспортують кров'ю до органів різні ліпіди. Розрізняють альфа-ліпопротеїни, бета-ліпопротеїни, пребета-ліпопротеїни та хіломікрони. Кожен із них відповідає за транспортування певних видів ліпідів. Структурні ліпопротеїни входять до складу мембранних утворень клітин. Вони містять більше білків (до 65-85 %) і розчиняються в жиророзчинниках. У цих ліпопротеїнах білки утворюють серцевину, а оболонку утворюють полярні ліпіди, в які наче занурені білкові структури мембран. За появу зв'язків між ліпідними та білковими структурами відповідають різні нековалентні сили взаємодії. Завдяки їм біомембрани мають специфічну подвійну білково-ліпідну структуру.

### 6.4. Глікопротеїни і протеоглікани

*Глікопротеїни* — складні білки, простетичною частиною яких є вуглеводи або їх похідні. При гідролізі глікопротеїни, крім амінокислот, дають ще гексозаміни (глюкозаміни, галактозаміни), глюкозу, галактозу, манозу, оцтову, сірчану, нейрамінову, сіалову та інші кислоти. Вуглеводна частина глікопротеїнів може бути представлена моно- або полісахаридом. З однією молекулою білка може зв'язуватись різна кількість вуглеводневих ланцюгів.

Усі глікопротеїни поділяються на дві групи:

- 1) власне глікопротеїни;
- 2) протеоглікани.

Власне глікопротеїни — це типові білки. Вміст вуглеводних компонентів в них — до 4 %. Протеоглікани (стара назва "мукопротеїни") містять до 90 % і більше вуглеводів. В їх складі містяться глікозаміноглікани або кислі мукополісахариди, які є характерними для сполучної тканини. Глікопротеїни зустрічаються серед всіх класів білків — ферментів, гормонів, транспортних, структурних білків тощо. До глікопротеїнів відносяться  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  глобуліни, резус-антитіла, вони містяться також у слизовій шлунка, слині, хрящовій і сполучній тканинах. У кислих мукопротеїнах знаходиться більше 36 % вуглеводів. До їх складу входять маноза, глюкозамін, гіалуронова та хондроїтинсірчана кислоти. Глікопротеїни шлунково-кишкового тракту називаються муцинами. Муцини — основа різних слизів (слини, шлунка та кишечника). Вони виконують захисну функцію, послаблюючи механічне та хімічне подразнення клітин травного тракту різними факторами, що потрапляють із поживними речовинами. Мукоїди — протеоглікани синовіальних рідин у суглобах і хрящах. Відіграють роль змащувальних матеріалів в апараті руху. Їх простетичною групою є гіалуронова та хондроїтинсірчана кислоти. Ці останні, крім синовіальних рідин, містяться ще в складі міжклітинної основної речовини сполучної тканини (будову їх див. у розділі "Сполучна тканина"). Таким чином, глікопротеїни виконують дуже важливі функції в життєдіяльності організму. Деякі з них є антикоагулянтами, наприклад протеоглікан гепарин; глікопротеїн пропердин проявляє властивості антибіотика; ряд ферментів і гормонів за природою є глікопротеїнами.

Глікопротеїни знаходяться також у мембранах, переважно в плазматичній. Вуглеводи плазматичних мембран відіграють роль специфічних лігандів для білків. Під час розвитку імунітету глікопротеїни плазматичних мембран виконують роль антигенів. Рецепторна функція мембран також реалізується за допомогою глікопротеїнів. Вуглеводи глікопротеїнів можуть захищати білкову частину від дії протеолітичних ферментів. Так, муцини слизової травного тракту захищають секреторні клітини від дії протеолітичних ферментів; глікопротеїн шлункового соку (внутрішній фактор Кастла) захищає і сприяє всмоктуванню в кишечнику вітаміну  $B_{12}$ . Виявлено, що глікопротеїни плазми крові, наприклад, церулоплазмін, трансферин та ін., мають на кінцях поліпептидного ланцюга сіалові кислоти, що регулюють тривалість перебування їх у крові. Якщо від церулоплазміну відщепити залишки сіалових кислот, то він шляхом ендоцитозу потрапляє в гепатоцити, де під впливом лізосомальних ферментів піддається розщепленню. Як наслідок, період напівжиття церулоплазміну скорочується від кількох годин до декількох хвилин. Зміни концентрації глікопротеїнів у крові застосовують для діагностики та ефективності лікування захворювань печінки.



## 6.5. Нуклеопротейни

*Нуклеопротейни* — дуже важливі білки всіх клітин. Із них складається основна маса ядра. Саме тому нуклеопротейни виділяють із тканин, багатих на ядерну речовину (залозиста тканина селезінки, підшлункової залози, сперматозоїди, ядерні еритроцити птахів тощо). Назва нуклеопротейнів походить від лат. слова *nucleus* — ядро. Уперше були виділені швейцарським ученим Ф. Мішером у 1872 р. з ядер лейкоцитів. Він звернув увагу на кислий характер цих білків і показав, що білкова частина пов'язана з небілковою, яку він назвав нуклеїном. Тільки значно пізніше її було названо нуклеїновою кислотою.

Таким чином, нуклеопротейни (НКП) — це складні білки, побудовані з простого білка та нуклеїнової кислоти. Встановлено також, що НКП містяться не тільки в ядрах, а й у цитоплазмі та її органелах (мітохондрії, рибосоми тощо). Роль НКП зумовлюється функцією їх складових компонентів, тобто білків і нуклеїнових кислот. Цю роль можна звести в загальному до поділу клітин, синтезу білка і передачі спадкових ознак. Однак ні самі нуклеїнові кислоти, ні білкова частина, взяті окремо, не можуть її відігравати. Щодо білків, які входять до складу НКП, то у високоорганізованих тварин та людини це переважно гістони і протаміни (лужні білки з  $pH_i = 10$ ), рідше — альбуміни і глобуліни; у вірусних НКП, навпаки, переважають альбуміни і глобуліни. У складі НКП ядра зустрічається 5 видів гістонів ( $H_1, H_{2a}, H_{2b}, H_3, H_4$ ), що різняться між собою вмістом аргініну та лізину. Гістони, пов'язані з ДНК у хромосомах, впливають на будову й функцію ДНК і регулюють синтез білків залежно від потреб організму. Протаміни, вірогідно, виконують аналогічну гістонам функцію у сперматоцитах.

За білковими частинами НКП поділяють на нуклеогістони та нуклеопротаміни, а вид нуклеїнових кислот надає НКП назви дезоксирибонуклеопротейнів (хроматин), а в цитоплазмі — рибонуклеопротейнів (рибосоми). Структурна організація хроматину складна і змінюється з клітинним циклом. Приблизно 2/3 частини в хроматині припадає на білок і 1/3 — на ДНК, незначна частина — на РНК (до 10 %). За даними електронної мікроскопії, в хроматині можна виділити структури, що називаються нуклеосомами. Вони подібні до нитки, що обмотується навколо намистин. У цих утвореннях функцію намистинок виконують молекули гістонів, а нитка представлена ДНК. Завдяки такій структурі ДНК забезпечується компактне розташування в ядрі клітини.

До складу рибосом (рибонуклеопротейнів) входить декілька десятків білків та декілька різновидностей РНК. Рибосоми складаються із двох субодиниць — малої і великої. Вони працюють як механізм для біосинтезу білка (див. розділ "Біосинтез білків").

Інші види складних білків — флавопротейни та складні ферменти — будуть розглянуті в розділі "Ферменти".

## 6.6. Пептиди

Сполуки, побудовані із амінокислот, зв'язаних пептидними зв'язками, що містять до кількох десятків амінокислот, називаються пептидами. Пептиди виділяють препаративно із органів і тканин або одержують хімічно шляхом синтезу. Вони характеризуються високою біологічною активністю та низькою стабільністю в організмі при фізіологічних рН середовища. Вважають, що природні пептиди утворюються із відповідних білків при обмеженому протеолізі під час посттрансляційної модифікації (див. "Біосинтез білка").

Пептиди ділять на такі групи:

- 1) пептиди — гормони (глюкагон, вазопресин, кальцитонін тощо);
- 2) пептиди — регулятори травлення (гастрин, секретин та інші);
- 3) пептиди — похідні білків сироватки крові, що впливають на тонус судин (брадикінін, калідин, ангіотензин);
- 4) атріопептиди — виділені із тканини передсердя, підсилюють клубочкову фільтрацію та виділення натрію і хлоридів нирками;
- 5) нейропептиди — виділені із тканин мозку. Деякі з них мають відношення до знеболення, сну, механізмів пам'яті, навчання тощо;
- 6) глутатіон — трипептид ( $\gamma$ -глутаміл-цистеїніл-глїцин) знайдений у багатьох тканинах людини, тварин і рослин. Завдяки вільній SH-групі він бере участь в регуляції багатьох окисно-відновних процесів, є потужним компонентом антиоксидної системи.

Будова, механізм дії та роль названих пептидів розглядаються у відповідних розділах підручника.

В клініці для оцінки ступеня ендогенної інтоксикації при таких патологічних станах, як опікова хвороба, печінкова і ниркова недостатність, запальні процеси, визначають середньомолекулярні пептиди в сироватці крові, вміст яких внаслідок активації протеолітичних ферментів зростає і свідчить про деструкцію тканин.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ  
З РОЗДІЛУ "ХІМІЯ БІЛКІВ"

1. Досліджуваний розчин дає позитивні реакції нінгідринову і Фоля. Які ймовірні компоненти є в даному розчині?

- A. Пролін і фенілаланін.
- B. Триптофан і тирозин.
- C.  $\alpha$ -амінокислоти і цистеїн.
- D. Імінокислоти і триптофан.
- E.  $\alpha$ -амінокислоти і триптофан.

2. Методом спектрополяриметрії можна визначати білки, що мають структуру:

- A. Первинну.
- B. Вторинну.
- C. Третинну.
- D. Четвертинну.
- E. Трипептиди.

3. Нінгідриновий реактив використовують для якісного визначення:

- A. Глюкози.
- B.  $\alpha$ -амінокислот.
- C. Нуклеїнових кислот.
- D. Азотистих основ.
- E. Імінокислот.

4. В процесі гідролізу білка:

- A. Зменшується кількість вільних COOH-груп.
- B. Збільшується кількість вільних аміногруп.
- C. рН розчину зменшується.
- D. Утворюються пептидні зв'язки.
- E. Виділяється газоподібний азот.

5. До складних білків належать:

- A. Альбуміни, глобуліни, ліпопротеїни.
- B. Протаміни, фосфатиди, хромопротеїни.
- C. Гліцерофосфатиди, протеїнази, актоміозин.
- D. Фібрин, металопротеїни, гангліозиди.
- E. Нуклео-, фосфо-, ліпо-, гліко-, хромопротеїни.

6. У пацієнта вміст альбумінів в плазмі крові є в межах норми. Які серед наведених показників є вірогідні для цього випадку?

- A. 25-30 г/л.
- B. 35-40 г/л.
- C. 40-50 г/л.
- D. 50-60 г/л.
- E. 65-85 г/л.

7. Сумарний позитивний заряд мають білки, в яких переважають:
- A. Лізин і глутамінова кислота.
  - B. Аспарагінова і глутамінова кислоти.
  - C. Лізин і аргінін.
  - D. Метіонін і тирозин.
  - E. Лізин і аспарагінова кислота.
8. Висолювання — це зворотнє осадження білків з розчину під дією:
- A. Солей важких металів.
  - B. Концентрованих мінеральних кислот.
  - C. Насичених та напівнасичених солей лужних та лужноземельних металів.
  - D. Алкалоїдів.
  - E. Високої температури.
9. Глікопротеїни складаються з білка та:
- A. Цереброзидів.
  - B. Вуглеводних компонентів.
  - C. Неорганічного фосфору.
  - D. Забарвлених речовин.
  - E. Нуклеотидів.
10. У пацієнта P. вміст загального білка в плазмі крові є в межах норми. Які серед наведених показників вірогідні для цього випадку?
- A. 35-45 г/л.
  - B. 50-60 г/л.
  - C. 55-70 г/л.
  - D. 65-85 г/л.
  - E. 85-95 г/л.
11. Які прості білки входять до складу нуклеопротеїнів?
- A. Альбуміни, глобуліни.
  - B. Фібриноген, колаген.
  - C. Протаміни, гістони.
  - D. Проламіни, глютеліни.
  - E. Протеїноїди, цереброзиди.
12. Ізоелектрична точка білків — це значення рН, за якого:
- A. Білок стає найбільш іонізованим.
  - B. Білок є електронейтральним.
  - C. Молекула білка набуває позитивного заряду.
  - D. Розчинність білка найбільша.
  - E. Білок рухливий в електричному полі.
13. Лікар призначив пацієнту аналіз білкових фракцій крові. В лабораторії був використаний метод електрофорезу. Яка властивість білків дає змогу застосовувати даний метод?
- A. Здатність до набухання.

- В. Оптична активність.
- С. Високий онкотичний тиск.
- Д. Наявність електричного заряду.
- Е. Висока в'язкість.

14. Сумарний негативний заряд мають білки, в складі яких переважають:

- А. Аргінін і гліцин.
- В. Лізин і аргінін.
- С. Глутамінова і аспарагінова кислоти.
- Д. Валін і лейцин.
- Е. Аланін і треонін.

15. У хворого з хронічним захворюванням нирок при загальному огляді відмічаються набряки. Біохімічний аналіз крові вказує на гіпопротеїнемію. З порушенням вмісту якої фракції білків плазми крові найбільш вірогідно пов'язаний такий стан?

- А. Зменшення альбумінів.
- В. Зменшення  $\alpha_1$ -глобулінів.
- С. Зменшення  $\alpha_2$ -глобулінів.
- Д. Зменшення  $\beta$ -глобулінів.
- Е. Зменшення  $\gamma$ -глобулінів.

16. З біологічної рідини шляхом висолювання виділили білок, який буде використаний для лікування. Яким методом можна звільнити його від низькомолекулярних домішок?

- А. Секвенацією.
- В. Денатурацією.
- С. Висолуванням.
- Д. Електрофорезом.
- Е. Діалізом.

17. У хворого діагностовано хворобу Коновалова-Вільсона, за якої спостерігається виділення іонізованої міді із сечею, відкладання її в органах і тканинах. Порушення синтезу якого білка плазми крові є найбільш вірогідною причиною цього захворювання?

- А. Трансферину.
- В. Гаптоглобіну.
- С. Церулоплазміну.
- Д. Пропердину.
- Е. Кріоглобіну.

## РОЗДІЛ 2. ФЕРМЕНТИ – БІОЛОГІЧНІ КАТАЛІЗАТОРИ

Одна з основних відмінностей між живим і неживим світом полягає в тому, що постійність неживого ґрунтується на його хімічній незмінності, тоді як стабільність і збереження живого базується на безперервних хімічних змінах, що відбуваються в ньому.

Хімічні процеси в організмі каталізуються особливими речовинами (біокаталізаторами), що називаються ферментами, або ензимами. Вчення про ферменти – одна з найважливіших проблем сучасної біології і біохімії. Саме тому ХХ ст. називають ще століттям ферментів, бо вчення про них – це дітище цього століття. Зараз встановлено, що немає жодного процесу в організмі, який би відбувався без участі ферментів. Травлення, енергозабезпечення, побудова структурних компонентів клітин і тканин, ріст, розмноження, м'язове скорочення, згортання крові пов'язані з роботою ферментів. Ферментативні процеси людина використовувала ще в глибокій давнині. Протягом тисячоліть люди випікали хліб, виготовляли сир, вина, чай, барвники, дубили шкіри. Але застосування тут ферментативних технологій мало суто емпіричний характер. Термін фермент уперше ввів у науку голландський учений ХVІІ ст. Ван-Гельмонт для речовин, що стимулюють перетворення виноградного соку у вино. При цьому відбувається виділення міхурців газу, що нагадує кипіння (з лат. *fermentatio* – кипіння, бродіння). Цей процес назвали ферментацією, а речовини, що його викликають – ферментами. Дещо пізніше був запропонований ще один термін – ензими (від грец. *en zyme* – в дріжджах). Зараз обидва ці терміни вживаються як синоніми. Учення про ферменти виділилось у самостійну науку – ензимологію або ферментологію. У 30-х роках нашого століття ферменти вперше були отримані в кристалічному вигляді (Самнер). Зараз нараховується понад 2000 ферментів, встановлена їх природа, для деяких і структура, для багатьох – існування різних молекулярних форм-ізоферментів.

### 1. ХІМІЧНА ПРИРОДА ФЕРМЕНТІВ

За хімічною природою ферменти – це білки, що проявляють каталітичні властивості, тобто вони прискорюють перебіг різних хімічних процесів, які відбуваються в живому організмі. Ферментам притаманні

всі фізико-хімічні властивості білків: висока молекулярна маса, розщеплення до амінокислот під час гідролізу, утворення колоїдоподібних розчинів; вони не стійкі до впливу високих температур та солей важких металів, проявляють антигенні властивості, піддаються фракціонуванню. Як і білки, ферменти поділяються на прості й складні. Прості, або однокомпонентні, ферменти містять у своєму складі тільки амінокислоти. Наприклад, пепсин, уреаза, РНКаза та інші. Більшість ферментів є двоконпонентними, тобто складаються з білкової і небілкової (простетичної) частин. Їх називають ще голоферментами, а їх складові, відповідно, апоферментами (білкова частина) і простетичною групою, або кофактором (небілкова частина ферменту);



Простетична група міцно і постійно зв'язана з апоферментом. Якщо небілкова частина ферменту зв'язана з апоферментом непостійно, тобто знаходиться в дисоційованому стані й приєднується до апоферменту тільки під час каталітичного процесу, то її називають коферментом, іноді — кофактором. Усе ж термін кофактор більше вживається в тих випадках, коли небілкова частина ферменту представлена якимось мікроелементом (металом), якому притаманна ще й функція активатора. Загалом, небілкова частина складного ферменту — низькомолекулярна і термостабільна, тоді як білкова — високомолекулярна і термолабільна. Важливо, що апофермент і кофермент проявляють ферментативні властивості тільки при поєднанні їх. Апофермент у складному ферменті вказує на тип перетворень, відповідає за так звану специфічність дії ферменту. Небілкова частина голоферменту сприяє зв'язуванню ферменту з речовиною, на яку він діє (субстратом), здійснює передачу електронів, атомів, іонів з однієї речовини в іншу. Важливо, що одна і та ж небілкова речовина в одних ферментах може бути зв'язана з білковою міцно (як простетична), а в інших — слабо, і то лише під час реакції (кофермент). Наприклад, ФАД легко відщеплюється від білкової частини оксидази D-амінокислот, а з ферментами тканинного дихання він утворює міцний зв'язок.

## 2. КОФЕРМЕНТИ, АБО КОЕНЗИМИ

Кофермент, або коензим, бере участь у перетворенні субстрату, тоді як апофермент вказує на тип реакції. Коферментом можуть виступати різні за природою низькомолекулярні органічні, а також неорганічні речовини (метали), що здатні зв'язуватись із субстратом і видозмінювати його.

### 2.1. Вітаміни як коферменти

Найчастіше коферментами виступають вітаміни та їх похідні. Наприклад, пірофосфорний ефір вітаміну B<sub>1</sub> — ТПФ — є коферментом

піруватдегідрогенази, альфа-кетоглутаратдегідрогенази та транскетолази; похідні вітаміну B<sub>2</sub> – ФМН, ФАД входять до складу оксидно-відновних ферментів. Сюди ж належать і похідні вітаміну B<sub>5</sub> – НАД і НАДФ. Коферментом переамінування та декарбоксілювання амінокислот є похідні вітаміну B<sub>6</sub> – піридоксальфосфат. Вітамін B<sub>3</sub> є основою для утворення коферменту А (кофермент ацилювання) та пантотеїнфосфату – коферменту ацилпереносного білка синтезу жирних кислот. Вітамін B<sub>10</sub> в організмі перетворюється на кофермент ТГФК, що бере участь у перенесенні одновуглецевих фрагментів. Із вітаміну B<sub>12</sub> утворюється два коферменти – метилкобаламін та дезоксиаденозил-кобаламін, які разом із ТГФК переносять і видозмінюють одновуглецеві фрагменти під час синтезу нуклеїнових кислот у кровотворних органах.

Вітамін Н (біотин) утворює активний кофермент – карбоксибіотин, що бере участь у процесах карбоксилювання. Роль коферментів можуть відігравати і вітаміноподібні речовини – ліпоєва кислота, убіхінон, карнітин та інші. Перша з них входить до складу піруватдегідрогеназного комплексу і бере участь в оксидно-відновному перетворенні альфа-кетокислот. Убіхінон служить проміжним переносником електронів і H<sup>+</sup> в дихальному ланцюзі, а карнітин входить як кофермент до складу трансфераз, що переносять залишки жирних кислот через мітохондріальну мембрану.

## 2.2. Нуклеотидні коферменти

Найчастіше коферментами виступають нуклеозиддифосфати, рідше – нуклеозидмонофосфати. У складі коферментів нуклеозиддифосфати зв'язуються з вуглеводами, ліпідами, амінокислотами тощо. Реакції, в яких беруть участь нуклеотидні коферменти, зводяться до перетворення субстрату в молекулі коферменту. Наприклад, перетворення УДФ-глюкози в УДФ-галактозу (стереоізомеризація). Нуклеотидні коферменти можуть також виступати в ролі донорів субстратів у реакціях переносу груп. Так, УДФ-глюкоза є донором глюкози для біосинтезу глікогену, УДФ-глюкуронова кислота – донор залишку глюкуронової кислоти в реакціях кон'югації (наприклад, білірубіну). ЦДФ-холін може служити донором холіну під час біосинтезу холінфосфатидів.

## 2.3. Порфіринові коферменти

Ці коферменти за своєю структурою подібні або навіть тотожні гему в гемоглобіні. Вони містять іони металів, зокрема заліза, які можуть змінювати свою валентність ( $Fe^{+2} \rightleftharpoons Fe^{+3}$ ) і за рахунок цього брати участь у перенесенні електронів під час окисно-відновних процесів. Порфіринові коферменти входять до складу таких ферментів, як цитохроми (b, c, a<sub>1</sub>, a<sub>3</sub>), каталаза, пероксидаза та ін.



#### 2.4. Коферменти-метали або металовмісні комплекси

Значна кількість ферментів для своєї дії потребує наявності металів. У таких ферментах метали беруть участь в окисно-відновних процесах або відповідають за утворення зв'язку між ферментом і субстратом. Іноді важко з'ясувати, чи даний метал або його іон входить до складу ферменту, чи виконує тільки роль активатора ферменту. В останньому випадку фермент може каталізувати реакцію і без металу. Ферменти, що містять у своєму складі метали, без них не будуть проявляти хімічної активності. Зараз встановлено, що більш ніж 30 % із відомих ферментів є металовмісними або металозалежними. Металоферменти зустрічаються в різних класах ферментів. Іон металу може входити в активний центр ферменту або бути зв'язаним із залишками амінокислот апоферменту, що розміщені на певній відстані від активного центру. Крім участі в окисно-відновних процесах, про що сказано вище, метали сприяють формуванню вищих структур апоферменту, які також є необхідними для функціонування ферменту. Ці структури стабілізуються шляхом утворення сольових містків між іонами металів і карбоксильними групами амінокислот. Такі функції здебільшого виконують метали постійної валентності. Наприклад, іони кальцію стабілізують альфа-амілазу, іони цинку – алкогольдегідрогеназу (при відсутності цинку остання дисоціює на субодиниці й втрачає активність). Наведемо приклади ферментів, що містять як коферменти метали:

алкогольдегідрогеназа, вугільна ангідраза	–	цинк
аргіназа, амінопептидаза	–	марганець
аскорбатоксидаза	–	мідь
цитохромоксидаза	–	мідь, залізо
ксантинооксидаза	–	молібден
фосфатаза	–	магній
супероксиддисмутаза	–	мідь, цинк

#### 2.5. Коферменти-фосфати вуглеводів

Коферментами можуть бути і деякі фосфати вуглеводів. Наприклад, 2,3-дифосфогліцерат є коферментом фосфогліцеромутази, що перетворює під час гліколізу 3-фосфогліцерат на 2-фосфогліцерат. Для деяких ферментів роль коферменту можуть виконувати пептиди. Зокрема, трипептид глутатіон (глутамілцистеїнілгліцин), що може знаходитись у відновленій або окисненій формі (HS-SH- або -S-S-), виконує функцію коферменту для багатьох оксидоредуктаз, наприклад глутатіонпероксидази.

### 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФЕРМЕНТІВ

Більшість ферментів має чотири рівні структурної організації (первинну, вторинну, третинну і четвертинну), тобто є олігомерними білками, що складаються із протомерів. Кожна із субодиниць або окремі їх частини відіграють певну роль у процесі функціонування ферменту. Прості (однокомпонентні) ферменти здійснюють ферментативне перетворення субстрату з участю власне білкової молекули. Безпосередню участь у реакції бере не весь поліпептидний ланцюг ферменту, а тільки незначна його частина, що близько прилягає до субстрату. У ферментативну реакцію включається тільки декілька залишків амінокислот. Ці залишки можуть розташовуватися в поліпептидному ланцюзі як поруч, так і далеко один від одного, але просторово вони повинні бути досить зближені.

Наприклад, фермент рибонуклеаза, що розщеплює РНК, має структуру, яка скріплюється чотирма дисульфідними зв'язками (на рисунку заштриховано). В каталітичному центрі ферменту у 12 і 119 положенні поліпептидного ланцюга знаходяться два залишки гістидину, але вони просторово зближені й можуть викликати розрив молекули РНК. На близькій відстані від залишків гістидину знаходиться ще 5 залишків основних амінокислот, які, очевидно, можуть фіксувати РНК під час реакції (рис. 2.1).

Та частина молекули ферменту, яка з'єднується із субстратом, називається активним центром ферменту. Активний центр відповідає за специфічну спорідненість ферменту із субстратом, утворення ферменто-субстратного комплексу і каталітичне перетворення субстрату. В активному центрі ферменту умовно розрізняють так звану каталітичну ділянку, де відбувається каталітичне перетворення субстрату, і контактну, або

якірну ділянку, що зв'язує фермент із субстратом. Схема розташування складових компонентів активного центру показана на рисунку 2.2.

За утворення активного центру ферменту, як і за його каталітичну дію, відповідає третинна структура білкової молекули. Отже, при порушенні третинної структури (денатурація) роз'єднуються просторово поєднані амінокислотні залишки і, як наслідок, фермент втрачає активність. У складі активного центру простого ферменту знаходиться приблизно 15 залишків амінокислот. Активний центр утво-

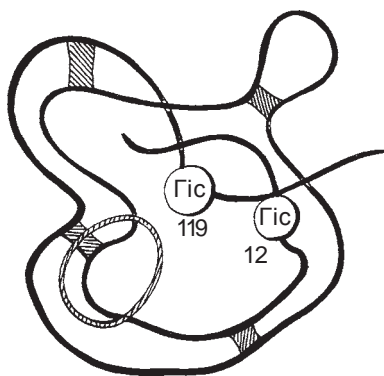
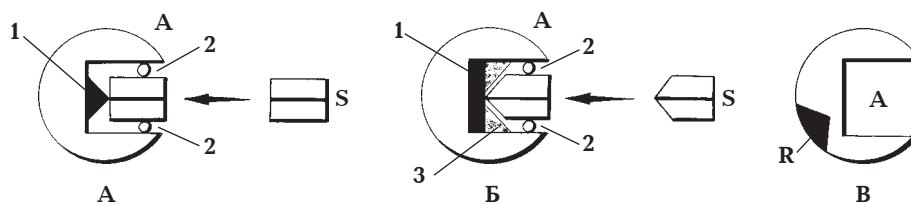


Рис. 2.1. Схема структури рибонуклеази – ферменту, що гідролізує РНК (за Ж. Крю).



**Рис. 2.2.** Схема функціональної організації молекули ферменту:

*A – простий фермент; Б – двокомпонентний фермент; В – алостеричний фермент; А – активний центр; S – субстрат; R – регуляторний, або алостеричний, центр; 1 – каталітична ділянка; 2 – контактна ділянка; 3 – кофактор.*

рюють залишки таких амінокислот, як серин, цистеїн, гістидин, тирозин, лізин та деякі інші, що надають ферменту як просторової, так і електричної спорідненості із субстратом. В утворенні тимчасового комплексу між ферментом і субстратом важлива роль належить дисульфідним, іонним, а також слабким зв'язкам (водневі зв'язки, гідروفобна взаємодія).

Активний центр складних (двокомпонентних) ферментів містить у своєму складі як кофермент, так і ту частину апоферменту, що просторово прилягає до нього. Кофермент при цьому може відповідати за утворення зв'язку із субстратом, формування третинної або четвертинної структури апоферменту і каталітичне перетворення субстрату. Ферменти можуть мати 1, 2, 3 і більше активних центрів, що залежить від кількості протомерів (субодиниць), які входять у його структуру.

Крім активних центрів, у ферментах можуть бути ще так звані алостеричні центри (від грец. алос – інший, другий; стереос – просторовий, структурний). Алостеричні центри служать місцем впливу на фермент різних регуляторних чинників, тому їх ще називають регуляторними центрами, а речовини, що взаємодіють з алостеричним центром, отримали назву ефекторів. Приєднання до алостеричного центру ефектора призводить до певних структурних змін в активному центрі та, як наслідок, пригнічення або підвищення активності ферменту. Ефекторами можуть служити продукти ферментативних реакцій, гормони, медіатори нервової системи, метали. Алостеричних центрів (як і активних) фермент може мати декілька, відповідно до кількості протомерів. Важливо зазначити, що алостеричні й активні центри у ферментах просторово відокремлені, тобто знаходяться один від одного на певній відстані.

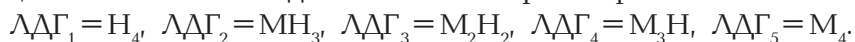
### 3.1. Ізоферменти (ізоензими)

Ферменти, як і всі інші білки, характеризуються молекулярною гетерогенністю. Зокрема, ті з них, що побудовані з декількох субодиниць, можуть існувати в різних молекулярних формах, утворюючи цілі сімейства

ферментів. Такі форми зустрічаються в різних тканинах організму і навіть усередині однієї клітини. Уперше це було встановлено на екстрактах із різних тканин, які піддавались електрофорезу в крохмальному гелі з наступним фарбуванням барвниками, специфічними для якогось певного ферменту. Так було виявлено, що на електрофореграмі ферменти дають по декілька забарвлених смуг, кількість яких залежить від виду тканини. Наприклад, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) утворювала від однієї до п'яти забарвлених смуг, залежно від виду тканини. Отже, в різних тканинах є по декілька молекулярних форм ЛДГ, які діють на один і той самий субстрат, але відрізняються між собою електрофоретичною рухомістю. Такі ферменти, що каталізують однакову реакцію і знаходяться в різних тканинах, але відрізняються між собою деякими фізико-хімічними властивостями, наприклад електрофоретичною рухомістю, молекулярною активністю, стабільністю, називаються ізоферментами, або ізоензимами. В основі цих відмінностей знаходиться генетично зумовлена різниця їх первинної структури. Але форми ферментів, що утворилися внаслідок модифікації первинної структури після завершення синтезу білка, не відносять до ізоферментів. Ізоферменти є характерними для більшості ферментів, які складаються з декількох субодиниць. Відносно добре вивчені ізоферменти лактатдегідрогенази, малатдегідрогенази, креатинкінази, лужної фосфатази, амінотрансфераз та ін. Розглянемо множинні ізоформи лактатдегідрогенази (ЛДГ), яка каталізує зворотну реакцію перетворення піровиноградної кислоти в молочну з участю коферменту НАД. На електрофореграмі ЛДГ виявляється 5 ізоформ, кожна з яких містить по 4 субодиниці, але двох різних типів, які умовно позначають "Н"-тип (від heart – серце) і "М"-тип (від muscle – м'яз).

На рис. 2.3 показано розділення і відносну кількість ізоферментів ЛДГ в різних органах. Екстракти нанесені на лінію, відмічену надписом "Старт".

Оскільки Н-субодиниці несуть більш виражений від'ємний заряд за умов електрофорезу (рН=8,4), ніж субодиниці М, вони з більшою швидкістю рухаються до анода і на фореграмі розташовуються найдалі від лінії старту. З аналогічної причини ізоферменти, що містять переважно М-протомери, рухаються з малою швидкістю в електричному полі й знаходяться біля катода. Усі інші ізоферменти, що складаються з М- і Н-субодиниць, займають проміжні місця. Таким чином, ЛДГ має 5 ізоформ, кожна з яких складається з таких протомерів:



Характерно, що кожна тканина в нормі має своє співвідношення форм, свій ізоферментний спектр ЛДГ. За типом ізоферментного спектра ЛДГ біологічні об'єкти діляться на 3 групи:

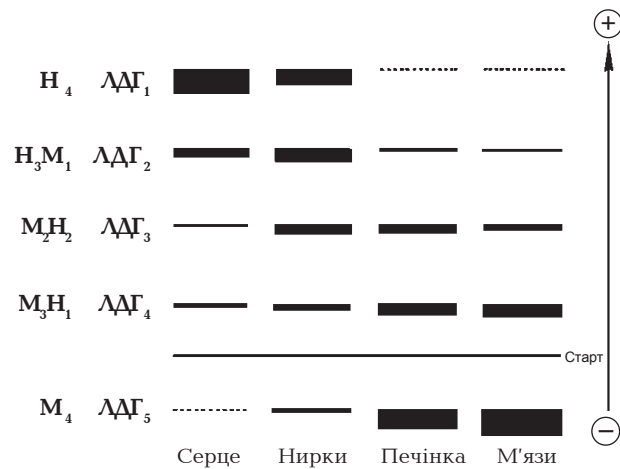


Рис. 2.3. Електрофореграма множинних форм лактатдегідрогенази.

1. Із переважним вмістом у спектрі анодних, "швидких" форм (LDH<sub>1</sub> і LDH<sub>2</sub>). Сюди відносять: серце, мозок, нирки, підшлункову залозу, еритроцити.

2. Тканини з переважанням LDH<sub>3</sub> (легені, селезінка, лімфовузли).

3. Тканини, в яких переважають катодні, "повільні" ізоформи (печінка, скелетні м'язи).

Отже, міокард характеризується високим вмістом LDH<sub>1</sub> і LDH<sub>2</sub> і дуже малим вмістом "повільних" компонентів. Печінка і м'язи, навпаки, містять більше "повільних" ізоформ і зовсім мало "швидких". Вивчення ізоферментного спектра широко використовується в клініці для диференціальної діагностики органічних і функціональних уражень органів і тканин, а також встановлення топографії патологічного процесу. Ізоферменти відіграють важливу роль у регуляції ферментативної активності, а також у процесі розвитку і диференціації клітин.

Припускають, що не тільки ферменти, але і багато інших білків можуть існувати в клітинах у вигляді численних форм, які являють собою суміш різних субодиниць, закодованих різними генами. Величина сумарної активності ферменту в тканинах завжди визначається співвідношенням і сумою окремих ізоформ і залежить від стану організму, вікових особливостей і сторонніх чинників, що діють на організм.

Питання біосинтезу ізоферментів з'ясовано недостатньо. Наявні дані дозволяють припустити, що він змінюється залежно від рівня метаболізму при різних станах організму. Внутрішньоклітинний синтез ізоферментів порушується при недостатчі білків, що потрапляють в організм, а також вітамінів, коферментів, наявності інгібіторів тощо.

За рахунок ізоферментів обмін речовин у тканинах і органах може пристосуватися до дії мінливих внутрішніх і зовнішніх чинників. Кожна

тканина має індивідуальний набір ізоферментів, який характеризує специфічність метаболізму в ній і забезпечує функціонування всіх її складових компонентів.

### **3.2. Функціональні ферментні системи**

У функціональному відношенні ферменти взаємодоповнюють дію одні одних. Хімічні сполуки іноді під час перетворень переходять через довгі ланцюги реакцій, в яких беруть участь багато ферментів. Нерідко в таких численних перетвореннях продукти першої реакції служать субстратом для наступної. Сукупність таких реакцій створює поняття про так звані метаболічні шляхи, що характеризують перетворення вуглеводів, жирних кислот, кетокислот тощо. Ферменти, що функціонально пов'язані між собою при перетворенні певних субстратів і які розміщені в одних і тих самих органелах клітини, об'єднуються під поняттям функціональні ферментні системи, або надмолекулярні ферментні асоціації. Прикладом таких систем можуть бути ферменти, що беруть участь у розщепленні глюкози до піровиноградної або молочної кислоти. Сюди відносять і ферменти, що окиснюють жирні кислоти в так званому циклі Кноопа до ацетил-КоА. Кожна ланка в цих ланцюгах перетворень каталізується певним ферментом, а зв'язок між сусідніми реакціями реалізується через проміжні метаболіти.

Окремі ферментні системи асоційовані між собою не тільки функціонально, але і структурно. До них можна віднести, наприклад, поліферментний комплекс піруватдегідрогенази, що включає в себе декілька ферментів, які через декілька стадій здійснюють окиснення піровиноградної кислоти. Подібною є і система синтезу жирних кислот, до якої входять сім структурно об'єднаних ферментів, що виконують спільну функцію — синтез жирних кислот.

Деякі структурно-функціональні асоціації ферментів закріплюються на мембрані й утворюють своєрідні ланцюги, або конвеєри, ферментів, через які із метою вилучення енергії передаються "e" і "H<sup>+</sup>". Можна вважати, що поліферментні структурно-функціональні системи в клітинах досить поширені, вони виконують біологічно важливі функції і мають переваги над неасоційованими ферментами: скорочуються відстані, на які повинні переноситися метаболіти в ізольованих ферментних реакціях, вони менш енергоємні, більш чутливі до регуляторних впливів.

## **4. ВЛАСТИВОСТІ ФЕРМЕНТІВ ЯК КАТАЛІЗАТОРІВ**

Ферменти мають ряд властивостей, подібних до небіологічних каталізаторів, але одночасно і відрізняються від них. Спільними для всіх видів каталізаторів є:

1. Вони пришвидшують тільки ті реакції, які можливі з точки зору термодинаміки, тобто ті процеси, що йдуть у напрямку термодинамічної рівноваги, але з малою швидкістю.

2. Вони не змінюють напрямку реакції.

3. Каталізатори збільшують швидкість наближення системи до термодинамічної рівноваги, не змінюючи при цьому точки рівноваги.

4. Відносно не змінюються після реакції, тобто вивільнюються і знову можуть реагувати з наступними молекулами субстрату.

5. Усі каталізатори діють у відносно малих концентраціях.

Разом із тим, ферменти як білкові структури мають властивості, відмінні від властивостей каталізаторів неорганічних. Що це за властивості? Для ферментів характерні: специфічність, чутливість до дії сторонніх чинників, залежність дії від рН і  $t^{\circ}$ , ферментам, на противагу іншим каталізаторам, притаманна значно вища каталітична активність. Розглянемо ці властивості.

#### 4.1. Специфічність дії ферментів

Специфічність є характерною рисою, що відрізняє ферменти від усіх інших небіологічних каталізаторів. Так, дрібно розпушені платина, залізо чи нікель можуть виступати каталізаторами розкладу перекису водню на воду і кисень. Серед ферментів таку дію проявляє в основному каталаза. Таким чином, ферментам притаманна виражена специфічність дії. Кожен фермент діє на певний субстрат або на певну групу близьких за структурою субстратів чи на певний тип зв'язку в молекулі.

Висока специфічність дії ферментів зумовлена конформаційною й електростатичною комплементарністю між молекулами субстрату і ферменту, а також особливістю структури активного центру ферменту, що забезпечує високу спорідненість із субстратом і вибірковість перебігу однієї якоїсь реакції серед багатьох інших, які здійснюються в клітині. В активному центрі є функціональні групи для зв'язування відповідного специфічного субстрату, а також компоненти, що перетворюють субстрат на продукт реакції. Таку властивість називають субстратною специфічністю ферменту. Завдяки специфічності ферменти не тільки пришвидшують перетворення субстратів, але і визначають напрямок метаболічного процесу.

Ферменти можуть проявляти відносну (групову), абсолютну та просторову, або стереоспецифічність. Ферментами з відотною специфічністю можуть служити фосфатази, ліпази, протеази та ін. Так, фосфатази здатні гідролізувати різні фосфоорганічні сполуки, наприклад бета-гліцерофосфат, глюкозо-6-фосфат, холінфосфат; ліпаза розщеплює різні жири тваринного і рослинного походження; протеази (пепсин, трипсин та ін.) також гідролітично розщеплюють пептидні зв'язки в білкових молекулах. Відносна специфічність властива переважно ферментам травної

системи, що має важливе біологічне значення, бо економить засоби впливу на субстрати. Спільним для розглянутих вище ферментів є їх дія на однакові зв'язки певної групи субстратів.

Велика кількість ферментів характеризується абсолютною специфічністю, тобто здатністю перетворювати тільки якийсь один субстрат. Прикладом таких ферментів може служити фермент уреаза, що каталізує перетворення сечовини, але не впливає на метилсечовину; фермент аргіназа перетворює аргінін, але не діє на метиларгінін; сукцинат-дегідрогеназа окиснює сукцинат, але не діє на малеат.

Усій групі ферментів притаманна стереоспецифічність, тобто здатність впливати на один якийсь із стереоізомерів, наприклад на D- або L-ізомер. Так, ферменти, що каталізують перетворення вуглеводів, діють тільки на D-ізомери, але не впливають на L-ізомери; фермент фумараза каталізує перетворення фумарової кислоти, яка є транс-ізомером, але не діє на цис-ізомер — малеїнову кислоту.

#### 4.2. Залежність швидкості ферментативної реакції від температури

Підвищення температури завжди збільшує швидкість хімічних реакцій, зокрема ферментативних. Як показник зростання швидкості реакції використовують температурний коефіцієнт Ван-Гофа  $Q_{10}$ , що вказує на зростання швидкості реакції при підвищенні температури на  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Для хімічних процесів, каталізованих небіологічними каталізаторами, величина цього коефіцієнта дорівнює 2, що означає збільшення швидкості реакції вдвічі при зростанні температури на  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Однак для ферментативних процесів така закономірність існує тільки в діапазоні низьких

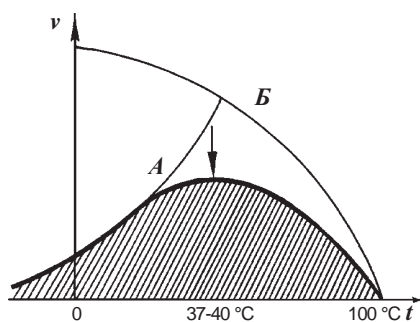


Рис. 2.4. Вплив температури на швидкість каталізованої ферментом реакції (стрілка вказує оптимум температури).

А — підвищення швидкості реакції як функція температури;

Б — зниження швидкості реакції як функція денатурації білка-ферменту.

температур — до  $50\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Вище цих температур відбувається денатурація ферменту та, як наслідок, зниження активності. Оптимальні значення температури для більшості ферментів знаходяться в межах  $20\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Сумарна швидкість ферментативної реакції при зміні температури середовища являє собою результуючу від складання двох швидкостей — зростання швидкості у відповідь на підвищення температури і зниження швидкості як функції денатурації білка-ферменту. Сумація цих двох швидкостей для більшості ферментів теплокровних істот дає найбільше значення швидкості при температурі



37-40 °С (рис. 2.4). Температура, при якій швидкість ферментативної реакції максимальна, називається температурним оптимумом. Треба мати на увазі, що його величина буде залежати і від тривалості дії температури на фермент. Так, фермент може переносити високу температуру протягом короткого часу і в цей період активність його значно підвищиться. Але тривале перебування ферменту при високій температурі призводить до його денатурації і зниження активності.

Низькі температури також впливають на активність ферментів, але на противагу високим температурам, вони інгібують їх дію, не руйнуючи структури. Перенесення ферментів із низьких температур в оптимальні повністю (в більшості випадків) відновлює їх активність. Цю властивість застосовують у біології і медицині. Охолодження біологічних рідин, тканин, органів використовують для пригнічення в них метаболічних процесів і попередження автокаталітичного розщеплення.

Температурний оптимум 37-40 °С для більшості ферментів теплокровних тварин і людини, очевидно, створює найкращі умови для існування структурної й електростатичної спорідненості між активним центром ферменту та субстратом, необхідним для їх взаємодії. Однак зустрічаються ферменти, що не руйнуються при значно вищих температурах і зберігають ферментативну активність. Так, лужна фосфатаза печінки стабільна при температурі 50 °С, а фермент м'язів міокіназа витримує навіть +100 °С. На активність ферментів впливають ще такі чинники, як концентрація субстрату, рН середовища тощо.

#### **4.3. Залежність активності ферментів від рН середовища**

Якщо активність ферментів визначати при різних значеннях рН, то графік залежності матиме вигляд куполоподібної кривої, крива може бути симетрична, з однаковим підйомом і спуском у кислому і лужному середовищах, або йти на зниження в якійсь одній ділянці.

Значення рН, при якому активність ферменту найвища, називається рН-оптимумом ферменту. Звичайно ферменти найактивніші в межах вузької зони рН, яка для більшості з них знаходиться в межах рН 6-8. Ряд внутрішньоклітинних ферментів найкраще функціонує у нейтральному середовищі. Разом із тим, для ферментів шлунково-кишкового тракту рН-оптимум може знаходитись у зоні від нейтрального до сильно кислого і лужного середовищ. Так, пепсин має оптимум рН 1,5-2,5, трипсин – рН 8,0-9,0. Для виявлення залежності активності ферменту від концентрації водневих іонів експерименти проводять при оптимальній температурі, достатньо високих концентраціях субстрату, але при різних значеннях рН.

Чутливість активності ферментів до зміни рН середовища, очевидно, пов'язана з тим, що фермент, залежно від середовища, може знаходитись в іонізованій або неіонізованій формі, що буде обов'язково відобразитися

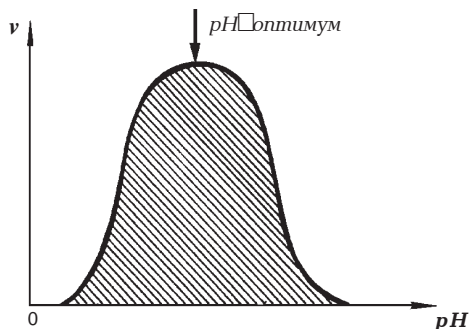


Рис. 2.5. Вплив рН на швидкість каталізованої ферментом реакції (стрілка вказує оптимум рН).

на третинній структурі білка, зокрема при формуванні активного центру та утворенні фермент-субстратного комплексу. Безумовно, різне значення рН буде по-різному впливати і на стан іонізації кофакторів та субстратів. Можна стверджувати, що саме при рН-оптимумі між субстратом і ферментом існує найкраща просторова та електростатична комплементарність, яка забезпечує їх зв'язування, утворення фермент-субстратного комп-

лексу і подальше перетворення його. На рис. 2.5 показана графічна залежність активності ферментів від рН середовища.

## 5. МЕХАНІЗМИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ФЕРМЕНТАТИВНИХ РЕАКЦІЙ

### 5.1. Енергетичні особливості ферментативних реакцій

Чому під впливом ферментів зростає швидкість реакцій?

Для того, щоб відбувалася реакція, реагуючі молекули повинні мати певний запас енергії.

Ферменти, як і інші каталізатори, прискорюють тільки ті реакції, які термодинамічно можливі, тобто ті, що відбуваються самовільно, але з малою швидкістю. Можливість перебігу хімічної реакції визначається різницею між вільною енергією початкових речовин і продуктів реакції. Якщо вільна енергія продуктів реакції менша, ніж початкових речовин, тобто відбувалося розсіювання енергії (величина  $\Delta G < 0$ ), то реакція перебігає самовільно — вона термодинамічно можлива. У випадку переважання вільної енергії продуктів реакції над вихідними речовинами реакція енергетично стає неможливою (це так звана ендергонічна реакція). Вона може здійснюватись тільки за умов надходження зовнішньої енергії в кількості, більшій за енергію утворених продуктів.

Швидкість будь-якої реакції залежить від величини енергетичного бар'єру, який необхідно подолати реагуючим молекулам, але для різних реакцій величина цього бар'єру неоднакова. У звичайних умовах (при відсутності каталізатора, ферменту або при низьких температурах) є дуже мала кількість молекул, здатних перемагати цей бар'єр і вступати в реакцію. Отже, без каталізаторів та при низьких температурах швидкість реакцій буде низькою. Залежність між кількістю молекул і їх енергетичним рівнем можна схематично представити на рисунку 2.6:

по осі абсцис — кінетична енергія молекул  $E$ ;

по осі ординат — кількість молекул  $N$ , яким відповідає певний запас енергії, показаної на осі абсцис;

$E_a$  — енергія активації.

$T_1$  і  $T_2$  — різні температури середовища ( $T_2 > T_1$ ). Із підвищенням температури вся крива зсувається вправо, кількість молекул, здатних вступати в реакцію, збільшується, швидкість реакції зростає. Як видно з рисунка 2.6,

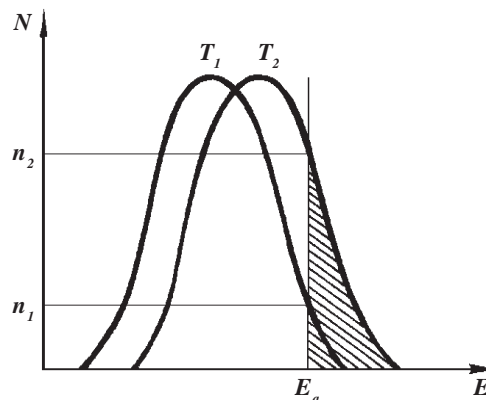


Рис. 2.6. Розподіл молекул за їх енергіями при підвищенні температури.

при звичайній температурі  $T_1$  тільки невелика кількість молекул ( $n_1$ ) має достатньо енергії ( $E_a$ ), необхідної для перебігу реакції (на рисунку заштрихована). Із підвищенням температури ( $T_2$ ) збільшується кількість молекул, що стають енергетично спроможні ( $n_2$ ), на малюнку їм відповідає площа, обмежена кривою  $T_2$  і вертикальною лінією  $E_a$ .

Здатність молекул вступати в хімічну реакцію визначається енергією активації, яка затрачається на перемагання сил відштовхування, що виникають між електронними хмаринками взаємодіючих молекул. Інакше кажучи, енергія активації витрачається на утворення проміжного комплексу між реагуючими молекулами. Роль енергії активації ( $E_a$ ) можна пояснити на прикладі реакції:

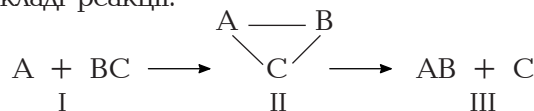


Схема перебігу цієї реакції наведена на рис. 2.7.

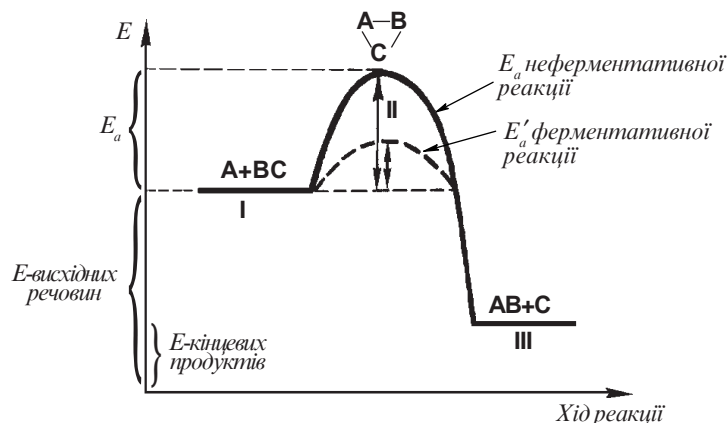


Рис. 2.7. Діаграма зміни енергії реакції.

Як видно з діаграми, реагенти  $A+BC$  мають повний запас вільної енергії, що відповідає положенню 1 на осі ординат. Цієї енергії достатньо, аби вони перетворились у продукт реакції  $AB+C$ , який буде мати значно менший запас вільної енергії (положення III). Термодинамічно ця реакція є можливою, бо  $E_{III} < E_I$  або  $E_{III} - E_I < 0$ . Однак прямо ця реакція відбувається тільки при утворенні проміжної сполуки  $\begin{matrix} A-B \\ \diagdown \\ C \end{matrix}$  (положення II), на що витрачається певна кількість енергії. Цей енергетичний бар'єр, який треба подолати для утворення проміжної сполуки, що надалі перетворюється на кінцеві продукти реакції, називається енергією активації ( $E_a$ ). Отже, для того, аби реакція відбувалася, необхідно, щоб молекули початкових речовин були "активовані", тобто переведені в збуджений стан. Кількість енергії, необхідної для досягнення такого стану, у ферментативному процесі  $E_a$  значно нижча, тому реакція відбувається швидше. Таким чином, фермент не змінює вільної енергії вихідних речовин і продуктів реакції, а тільки знижує енергетичний бар'єр реакції, що призводить до зростання кількості енергетично здатних молекул і збільшення швидкості реакції. Чим більше знижується енергія активації, тим швидше відбувається реакція.

Наведемо приклади зміни енергії активації, необхідної для досягнення перехідного стану під час розщеплення перекису водню на воду і кисень. Вона дорівнює 18 ккал/моль. При наявності каталізатора (платини) енергія знижується до 12 ккал/моль. Специфічний фермент каталаза зменшує енергію активації цього процесу до 5 ккал/моль. Наступним прикладом може служити процес гідролізу білків, енергія активації якого при наявності  $HCl$  рівна 20 ккал/моль, а при наявності трипсину вона складає тільки 12 ккал/моль. На рис. 2.8 показано співвідношення між енергетичними станами під час спонтанного перебігу реакції, каталізованого небіологічним каталізатором та ферментом.

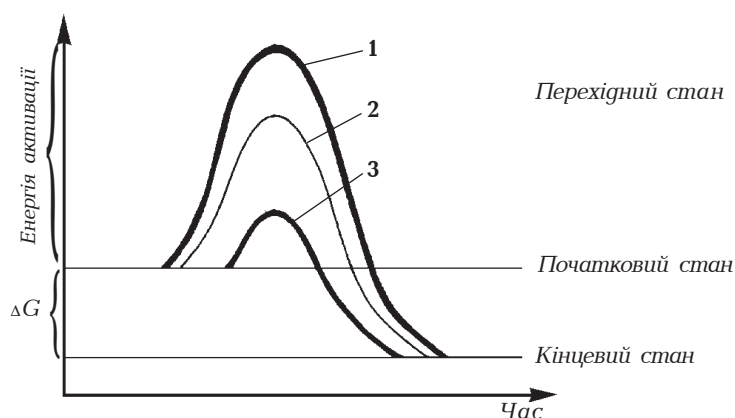


Рис. 2.8. Енергія активації в каталізованих і некаталізованих реакціях.

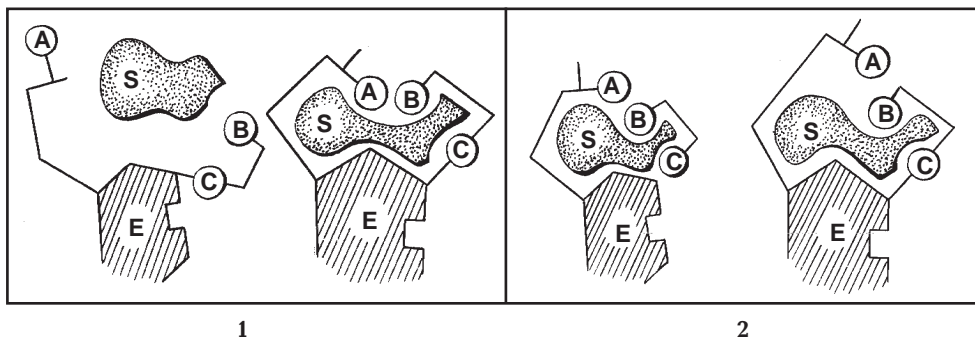
Із рисунка 2.8 видно, що для досягнення збудженого стану вихідних речовин потрібно затратити найбільше енергії активації (1-а крива). Деяко меншої кількості енергії вимагає реакція, каталізована небіологічним каталізатором (2-а лінія). Найменша енергія активації потрібна для ферментативного процесу (3-я лінія). Аналогією до енергії активації може служити поштовх, який треба надати вантажеві, щоб зрушити його з місця. Величина поштовху (енергія активації) тим менша, чим крутіший спуск і навпаки, якщо крутизна спуску невелика, то треба затратити більше енергії для початкового поштовху.

## 5.2. Механізм ферментативних реакцій

За всю історію вчення про ферменти було запропоновано багато гіпотез, що пояснювали механізм їх дії. Більшість із них має суто історичний характер і не витримала випробувань у світлі нових даних про структуру ферментів та їх активного й алостеричного центрів. Заслуговує уваги гіпотеза, запропонована на початку ХХ ст. Варбургом і Бейлісом. Її значення полягає в тому, що вона пов'язувала механізм дії ферментів із дією неорганічних каталізаторів. Ця гіпотеза пояснювала, що поверхня ферменту служить місцем для адсорбції реагентів. За цих умов різко зростає кількість молекул субстрату, що припадає на одиницю площі ферменту, а отже, за законом діючих мас зростає і швидкість реакції. Також припускалось, що в результаті зв'язування субстрату з активним центром ферменту відбуваються механічні зміни молекул субстрату, що призводить до більшої реакційної здатності. Але адсорбційна гіпотеза не могла пояснити специфічності дії ферментів, тому вона не використовується.

Для пояснення специфічності дії ферментів у 1894 р. Е. Фішер запропонував гіпотезу, яку ще й досі називають гіпотезою "ключа і замка" або гіпотезою "шаблону". В основі специфічності, за цією гіпотезою, лежить жорстка просторова відповідність субстрату і активного центру ферменту. За Е. Фішером, реакція можлива тільки в тому випадку, якщо просторово субстрат підходить до ферменту, як ключ до замка. Якщо субстрат (ключ) просторово відрізняється від структури активного центру ферменту (замок), то реакція не відбувається. Але і ця гіпотеза (її ще називають гіпотезою відповідності) не може пояснити різні види специфічності, бо важко уявити собі ситуацію, коли декілька ключів (субстратів) підходить до одного замка (ферменту). Тому ця гіпотеза була замінена і доповнена гіпотезою вимушеної співвідповідності (гіпотеза індукованої адаптації ферменту до субстрату). Згідно з цією гіпотезою, конфігурація ферменту і його активного центру є гнучкою й еластичною, що змінюється під впливом субстрату, тобто субстрат індукує у ферменті зміни конфігурації молекул відповідно до власної структури. Іншими словами, "замкова щілина", за Кошлендом,

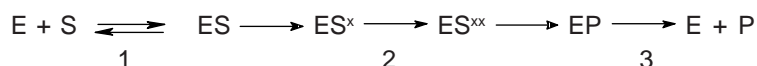
виготовлена з еластичного матеріалу і тому набуває форми "ключа" при контакті з ними. Але приєднання субстрату до ферменту може викликати зміни активного центру, при яких він утворює із субстратом неактивний комплекс, і тоді реакція не відбувається. На рис. 2.9 представлені зміни структури активного центру ферменту, що можуть викликатись субстратом (за Кошлендом):



**Рис. 2.9. Зміни структури активного центру ферменту, викликані субстратом (схема за Кошлендом):**

*A, B, C – функціональні групи активного центру; E – фермент; S – субстрат; 1 – активний комплекс; 2 – неактивний комплекс.*

Значну роль у вивченні механізму взаємодії ферменту і субстрату відіграли класичні праці Міхаеліса і Ментен, опубліковані в 1913 р., про так звані ферментосубстратні комплекси. Згідно з гіпотезою Міхаеліса-Ментен, ферментативна реакція завжди супроводжується утворенням проміжної короткоіснуючої сполуки – ферментосубстратного комплексу. Процес утворення комплексу описується рівнянням і перебігає у декілька стадій, кожна з яких має свої особливості:



1 стадія – зв'язування субстрату з активним центром ферменту, тобто утворення ферментосубстратного комплексу (ES);

2 стадія – перетворення первинного ферментосубстратного комплексу в один або декілька активних ферментосубстратних комплексів ( $ES^x$  і  $ES^{xx}$ );

3 стадія – відокремлення продуктів реакції від активного центру ферменту і вивільнення ферменту та продукту (E і P).

1-а стадія за тривалістю найкоротша: вона проходить майже миттєво. За цей час субстрат орієнтується навколо активного центру й утворює з ним короткоіснуючу, неміцну проміжну сполуку. На 2-й стадії, яка перебігає найповільніше, відбуваються розхитування зв'язків у молекулі субстрату, розрив їх та утворення нових із каталітичним центром ферменту. Знижується енергія активації субстрату, що зумовлює зростання швидкості його перетворення. 3-я стадія за тривалістю наближається до 1-ї, і швидкість

її перебігу залежить від дифузії продукту в середовище. На рис. 2.10 представлена схема утворення проміжного ферментосубстратного комплексу.

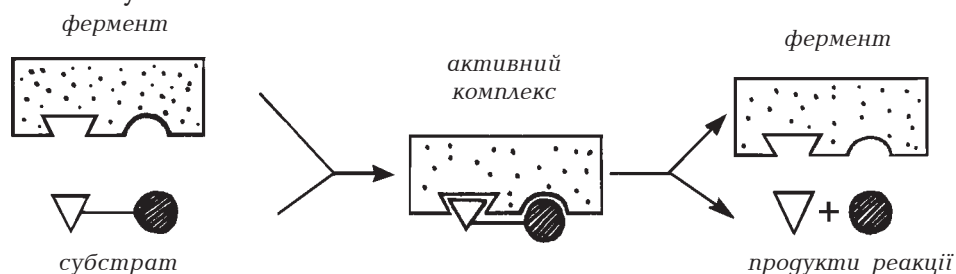


Рис. 2.10. Схема утворення проміжного ферментосубстратного комплексу.

Достовірність утворення ферментосубстратного комплексу, постульованого вперше Міхаелісом, зараз доведена експериментально, математично методами ЕПР і ЯМР. Перші докази існування ферментосубстратного комплексу були одержані в лабораторії Кейліна і Чанса. Сучасні методи дослідження дозволяють визначити для ряду ферментативних реакцій константи швидкості утворення ферментосубстратних комплексів та їх дисоціації на фермент і продукти.

Встановлено, що в утворенні ферментосубстратних комплексів беруть участь водневі зв'язки, електростатичні та гідروفобні взаємодії. Досліджуючи рівняння Міхаеліса-Ментен, можна також вивчити кінетику ферментативних реакцій, встановити порядок реакції та стежити за впливом різних чинників на перебіг ферментативного процесу. В загальному, прискорення хімічних реакцій відбувається завдяки тому, що ферменти забезпечують правильну орієнтацію молекули субстрату біля каталітичного центру, надають для каталізу протон-донорні і протон-акцепторні групи, утворюють за допомогою ковалентних зв'язків нестабільні проміжні сполуки із субстратом і викликають напруження в молекулі субстрату або її деформацію.

## 6. КІНЕТИКА ФЕРМЕНТАТИВНИХ РЕАКЦІЙ

Основи кінетики ферментативних процесів були закладені у працях Міхаеліса і Ментен, зокрема в рівнянні ферментосубстратного комплексу.

Під кінетикою ферментативних процесів розуміють розділ науки про ферменти, що вивчає залежність швидкості ферментативної реакції від хімічної природи субстрату, умов середовища, а також сторонніх чинників, які впливають на перебіг реакції. Розглянемо рівняння Міхаеліса-Ментен-Брігса з точки зору кінетики ферментативного процесу:



де E – фермент, S – субстрат, ES – ферментосубстратний комплекс, або комплекс Міхаеліса, P – продукт реакції,  $K_1$  – константа швидкості утворення ферментосубстратного комплексу,  $K_2$  – константа швидкості розпаду комплексу Міхаеліса до вихідних речовин,  $K_3$  – константа розпаду фермент-субстратного комплексу з утворенням продукту і вивільненням ферменту.

Відношення суми констант швидкостей розпаду ферментосубстратного комплексу до константи швидкості утворення комплексу називається константою Міхаеліса. Вона має розмірність концентрації субстрату (моль/л):

$$K_M = \frac{K_2 + K_3}{K_1} \quad (1)$$

Для характеристики процесу утворення ферментосубстратного комплексу взята величина, що називається субстратною константою, або константою дисоціації комплексу Міхаеліса ( $K_s$ ):

$$K_s = \frac{K_2}{K_1} = \frac{[E] \cdot [S]}{[ES]} \quad (2)$$

Величина субстратної константи визначається відношенням констант  $K_2$  і  $K_1$ , а не їх абсолютним значенням. У процесі вивчення кінетики ферментативного процесу константа  $K_s$  служить кількісним показником спорідненості субстрату і ферменту.

Вивчаючи вплив різних концентрацій субстрату на швидкість ферментативних процесів, можна визначити  $K_M$ . Для більшості випадків  $K_M$  незначно відрізняється від  $K_s$ .

Обов'язковою умовою вивчення будь-якого ферменту є встановлення залежності швидкості ферментативного процесу від концентрації субстрату. Цю залежність можна представити формулою, яка одержана з основного рівняння Міхаеліса-Ментен:

$$V = \frac{V_{\max}}{1 + K_M/[S]} \quad (3),$$

де V – швидкість ферментативної реакції;  $V_{\max}$  – максимальна швидкість ферментативної реакції;  $K_M$  – константа Міхаеліса; [S] – концентрація субстрату. Дослідимо це рівняння, надаючи різних значень константи Міхаеліса ( $K_M$ ) та концентрації субстрату (S). Розглянемо можливі три випадки співвідношень між ними.

Випадок 1:  $K_M$  значно більша від S, тобто  $K_M \gg S$ . За цих умов дріб, що знаходиться в знаменнику, стає неправильним і числом один, що є в знаменнику, можна нехтувати. Отже, рівняння набуває вигляду:

$$V = \frac{V_{\max}}{K_M/S} = \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M} \quad (4)$$



У цьому випадку швидкість ферментативної реакції прямо пропорційна концентрації субстрату, тобто при малих концентраціях субстрату швидкість буде зростати із збільшенням концентрації.

Випадок 2:  $K_m = S$ . Підставивши це значення у формулу (3), одержимо:

$$V = \frac{V_{max}}{2}$$

Звідси випливає, що константа Міхаеліса — це величина, чисельно рівна концентрації субстрату за умов, що швидкість реакції дорівнює половині від максимальної. Отже, розмірність константи Міхаеліса визначається в моль/л. Чим вища константа Міхаеліса, тим менша швидкість ферментативної реакції (формула 4). За значенням  $K_m$  усі реакції можна поділити умовно на два види — швидкі (з малим значенням  $K_m$ ) і повільні (з високою величиною  $K_m$ ).

Випадок 3:  $S \gg K_m$ . За цієї умови значення дроби в знаменнику формули 3 буде мінімальне і ним можна нехтувати, тому величина швидкості в цій формулі буде дорівнювати максимальній швидкості:

$$V = V_{max}$$

Отже, коли концентрація субстрату досить велика, то вона вже не впливає на швидкість, бо остання стала максимальною (свідчення того, що весь фермент зв'язаний із субстратом). Графічно залежність швидкості реакції від концентрації субстрату описується гіперболою, яку називають кривою Міхаеліса (рис. 2.11)

Форма кривої показує, що із збільшенням концентрації субстрату всі активні центри ферменту насичуються. Це досягається при максимальній концентрації ферменту і відповідає максимально можливій швидкості реакції. Як видно з графіка, при низьких концентраціях субстрату (випадок 1) ферментативна реакція відбувається за першим порядком, тобто швидкість зростання її залежить від концентрації однієї речовини — субстрату. В умовах високої концентрації субстрату реакція перебігає за нульовим порядком, тобто зміна концентрації не впливає на перебіг процесу, швидкість реакції за цих умов максимальна, оскільки всі активні центри ферменту зв'язані із субстратом.

Дослідження активності ферментів проводять при великих концентраціях субстратів (нульовий порядок реакції). У цих умовах усі зміни швидкості реакції будуть залежати тільки від кількості ферменту. Але в живих клітинах кон-

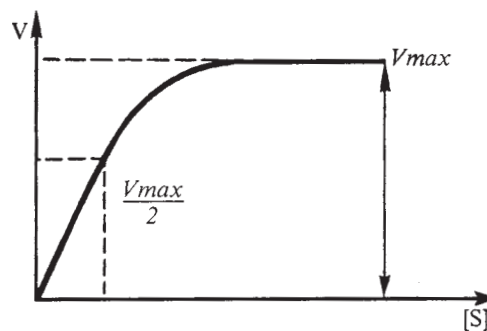
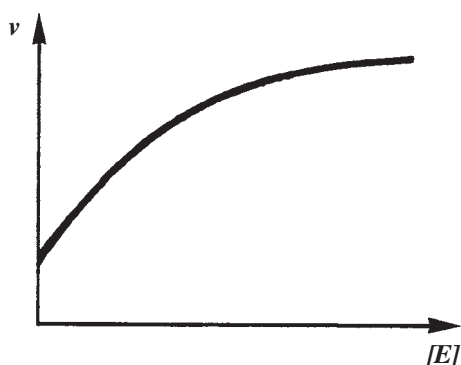


Рис. 2.11. Графік залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату.

центрації субстрату, як правило, далекі від насичення ферментів. Це означає, що ферменти в клітинах використовують не всю свою потужність.

### 6.1. Залежність швидкості ферментативної реакції від кількості ферменту

Якщо субстрат знаходиться в надлишку, що практично має місце в експериментальних умовах, то швидкість реакції пропорційна кількості ферменту. Але, якщо кількість ферменту збільшити настільки, щоб



субстрат перестав бути в надлишку, то така пропорційність порушиться, що показано на рис. 2.12.

Як видно з рисунка, швидкість ферментативної реакції лінійно зростає із збільшенням вмісту ферменту (прямий відрізок кривої). Але надмірне зростання концентрації ферменту призводить до того, що субстрату стає менше, ніж ферменту і це проявляється зменшенням наростання швидкості реакції (на рисунку полого частина лінії).

Рис. 2.12. Залежність швидкості ферментативної реакції від кількості ферменту.

### 6.2. Дія на ферменти модуляторів

Активність ферментів може змінюватись не тільки за зміною кількості субстрату, ферменту, рН середовища, але і під впливом різних хімічних речовин. Речовини, що впливають на хід ферментативних реакцій, називаються їх модуляторами, або ефекторами. Вони поділяються на активатори та інгібітори, тобто під їх впливом реакція може прискорюватись або сповільнюватись. Вивчення дії модуляторів ферментів має практичне значення, бо дозволяє глибше зрозуміти природу дії ферментів. Деякі з них відіграють роль природних регуляторів метаболізму. Існує багато типів модуляторів активності ферментів, що відрізняються між собою за будовою та механізмом дії.

### 6.3. Активатори ферментів

Роль активаторів можуть відігравати як органічні (жовчні кислоти, ферменти й ін.), так і неорганічні речовини (іони металів, аніони). Нерідко зустрічаються випадки, коли одна і та ж речовина стосовно одного ферменту є активатором, а відносно іншого — інгібітором. Іони металів бувають досить специфічними активаторами для певних ферментів. Вони можуть сприяти приєднанню субстрату до ферменту, брати участь

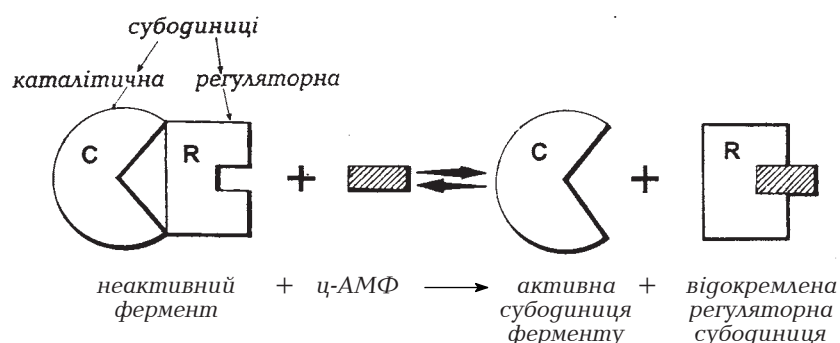
у формуванні третинної структури ферменту або бути складником активного центру. Іони багатьох металів (натрію, калію, кальцію, магнію, заліза, міді та ін.) є обов'язковими компонентами, що необхідні для нормального функціонування багатьох ферментів. Іноді для деяких ферментів потрібно декілька різних іонів. Наприклад, для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази, що здійснює транспорт іонів через плазматичну мембрану, потрібні для нормального функціонування іони калію, натрію та магнію.

Метали можуть входити до складу простетичних груп ферментів. Наприклад, залізо в складі порфіринових сполук є необхідним компонентом ферментів цитохромної системи, каталази і пероксидази; кобальт входить до простетичної групи гомоцистеїнтрансметилази і метилмалонілізомерази ферментів; мідь — до аскорбатоксидази; марганець є активатором ізоцитратдегідрогенази.

Металоферменти, що містять у своєму складі переважно дво- і тривалентні іони, утворюють із залишками функціональних груп амінокислот та відповідними іонами клешнеподібні хелатні сполуки. У таких сполуках іони надають ферментам певної просторової структури і сприяють утворенню ферментосубстратних комплексів. Деякі ферменти при відсутності металів просто не проявляють ферментативної дії. Наприклад, вугільна ангідраза без цинку не має властивостей ферменту і дію цинку не можна замінити жодним іншим іоном.

Аніони, порівняно з катіонами, рідше є активаторами ферментів. Прикладами активуючої дії аніонів можуть бути аніони хлору відносно пепсину та амілази слини; аніони галогенів — аденілатциклази; жовчні кислоти — панкреатичної ліпази. Деякі ферменти проявляють активуючу дію стосовно своїх неактивних форм (автокаталіз). Наприклад, пепсин відносно пепсиногену, трипсин — трипсиногену тощо. Деякі ферменти активують зовсім інші ферменти. Так, ентерокиназа шляхом відщеплення інгібітора перетворює неактивний трипсиноген в активний трипсин, а останній перетворює хімотрипсиноген у хімотрипсин. Активаторами можуть бути такі органічні сполуки, як цистеїн, відновлений глутатіон та інші, що мають вільну SH-групу. Ці сполуки здатні відновлювати дисульфідні зв'язки неактивних ферментів до сульфгідрильних груп і цим самим перетворювати ферменти в активні. Таким чином речовини з вільними SH-групами захищають ферменти від агресивних хімічних впливів, наприклад від окиснення, і тому виступають активаторами ферментів.

Існує група ферментів, що активуються за допомогою циклічного АМФ. Такі ферменти називаються протеїнкіназами. Механізм їх активації такий. Протеїнкіназа складається з двох субодиниць: каталітичної, що містить активний центр, і регуляторної, в якій розміщений центр зв'язування циклічного АМФ. Фермент неактивний, бо його активний центр закритий. Він звільняється тільки при взаємодії ц-АМФ і регуляторного центру ферменту (рис. 2.13).



**Рис. 2.13.** Активування протеїнкінази циклічним АМФ.

Активація ряду ферментів залежить від процесів фосфорилування і дефосфорилування. Так, фосфорилаза, що відщеплює від глікогену одну молекулу глюкози, проявляє свою дію тільки у фосфорильованому стані (фосфорилаза А), в нефосфорильованому стані (фосфорилаза В) вона неактивна. Аналогічно ліпаза жирової тканини активність свою проявляє значно інтенсивніше у фосфорильованому стані. Фосфорилування цих ферментів здійснюється за рахунок АТФ при участі протеїнкіназ:



Дефосфорилування фосфорильованої ліпази здійснюється під впливом фосфопроотеїнфосфатази.

Деякі ферменти проявляють каталітичну дію тільки в нефосфорильованому стані, а фосфорилування призводить до втрати їх активності. Прикладом може служити фермент глікогенсинтаза. Таким чином, за допомогою поєднаної дії ферментів протеїнкіназ і фосфатаз певні ферменти можуть переходити з неактивного стану в активний і навпаки, що має важливе значення в регуляції метаболічних процесів. В основі активації ферментів, як було показано вище, лежать різні механізми. Серед них можна назвати такі:

- 1 – активація за допомогою впливу на активний центр;
- 2 – активація шляхом відщеплення від ферменту частини пептидного ланцюга або якоїсь неорганічної сполуки, що закривала активний центр;
- 3 – активація шляхом приєднання до ферменту якоїсь модифікуючої сполуки;
- 4 – активація шляхом дисоціації неактивного комплексу ферменту на субодиниці, одна з яких проявляє властивості ферменту.

#### 6.4. Інгібітори ферментів

Подібно до активаторів, інгібуючу дію на ферменти можуть проявляти різні за будовою і за механізмом дії речовини. Вивчення різних інгібіторів відкриває великі можливості для розуміння механізмів дії ферментів.

Інгібітори (від лат. інгібіціо — затримка, гальмування) — речовини, що, на відміну від активаторів, послаблюють або цілком призупиняють дію ферментів. Деякі інгібітори ферментів є отрутами для живих організмів (наприклад, ціаніди, сірководень, монооксид вуглецю). Ряд лікарських засобів також має виражені інгібуючі властивості щодо певних ферментних систем. Тому інгібітори широко застосовують в експериментальній медицині для з'ясування механізму дії лікарських середників.

За механізмом дії інгібітори поділяються на дві групи:

1. Інгібітори, що вступають із ферментами у зворотну реакцію.
2. Інгібітори, що реагують із ферментами незворотно.

Незворотний інгібітор утворює з ферментом міцну сполуку за рахунок ковалентних зв'язків. Ці зв'язки виникають між різними функціональними групами, що поєднуються з активним центром ферменту. Такий комплекс не розпадається і не дисоціює на вихідні речовини, наприклад, ціанідна кислота і її похідні, фосфороорганічні, тіолові отрути та ін.

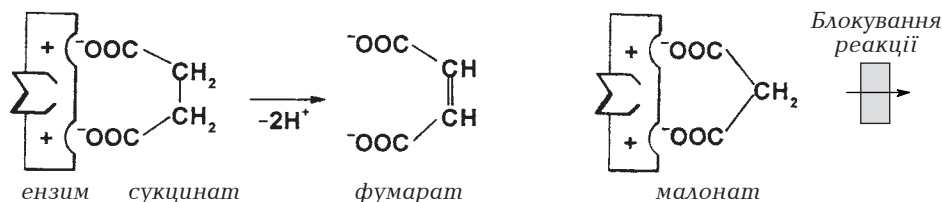
Деякі незворотні інгібітори руйнують структуру молекули ферменту, тому їх ще називають денатурантами. Вони є неспецифічними інгібіторами для всіх ферментів. Сюди відносяться солі важких металів (свинець, ртуть, срібло). Зворотні інгібітори пригнічують реакцію, але не викликають значних змін у структурі молекули ферменту. Розрізняють три типи зворотного інгібування ферментів: конкурентне, неконкурентне і безконкурентне.

### 6.5. Конкурентне інгібування

Конкурентні інгібітори здатні зворотно зв'язуватись з активним центром ферменту і конкурувати із субстратом за активний центр. Такі інгібітори часто є структурними аналогами субстрату і тому комплементарні активному центрові ферменту. Якщо активний центр ферменту зв'язується з інгібітором, то він не зможе вступати в реакцію із субстратом. При наявності субстрату (S) й інгібітора (I) одночасно відбуваються дві реакції:



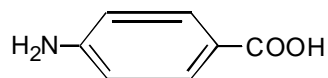
Та сполука, концентрація молекул якої більша, буде переважно сполучатися з активним центром і визначати напрямок реакції. Зняти гальмівний вплив інгібітора можна надлишком субстрату, який витіснить інгібітор активних центрів молекул ферменту. Конкурентне інгібування називають ще ізостеричним. Воно викликається речовинами, які за своєю структурою близькі до субстратів. Прикладом конкурентного гальмування є пригнічення малонатом активності сукцинатдегідрогенази — ферменту, що окиснює сукцинат, який при цьому перетворюється у фумарат:



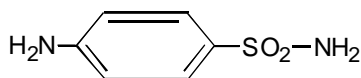
Якщо в середовище, де відбувається окиснення сукцинату, внести малонову кислоту (інгібітор сукцинатдегідрогенази), яка за структурою дуже подібна до сукцинату і відрізняється від неї тільки тим, що містить одну групу  $\text{CH}_2$ , то утвориться фермент-інгібіторний комплекс, який не здатний окиснюватись, тобто два атоми водню не відщеплюються. У результаті приєднання малонату до ферменту реакція окиснення сукцинату загальмовується. Отже, сукцинат і малонат, як близькі за структурою речовини, конкурують за зв'язування з активним центром ферменту. Тому напрямок реакції буде визначатися співвідношенням концентрацій субстрату й інгібітора. Інакше кажучи, якщо в середовищі одночасно наявні субстрат та інгібітор, то у випадку переважання концентрації інгібітора реакція загальмується і, щоб зупинити його гальмівну дію, потрібно внести надлишок субстрату. Останній за законом діючих мас витіснить із комплексу інгібітор, і реакція відновиться. Таку ж конкурентну дію на сукцинатдегідрогенезу проявляє і оксалоацетат, який також близький за структурою до сукцинату.

Конкурентне інгібування широко застосовується в медичній практиці для боротьби з інфекціями, в сільському господарстві — для знищення шкідників, а також у військовій справі.

Конкурентними інгібіторами (ізостеричними) можуть виступати проміжні продукти обміну — метаболіти, накопичення яких регулює активність ферментів. Дія багатьох лікарських середників відбувається за принципом конкурентного інгібування. Наприклад, сульфаніламід, що широко застосовується для лікування інфекційних захворювань, структурно подібні до параамінобензойної кислоти (ПАБК), яку бактерії використовують для синтезу фолієвої кислоти. Остання входить до складу ферментів, необхідних для їх росту. Сульфаніламід витісняють ПАБК із комплексу з ферментом, що призводить до гальмування росту бактерій.



ПАБК



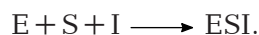
Сульфаніламід

Конкурентну дію проявляють також деякі аналоги вітамінів. Наприклад, дезоксиіпрідоксин — аналог вітаміну  $\text{B}_5$  або аміноптерин — аналог фолієвої кислоти. Ці аналоги вітамінів називаються ще антивітамінами. Вони можуть утворювати так звані антикоферменти, що

проявляють властивості конкурентних інгібіторів. Антикоферменти або їх попередники антивітаміни застосовуються в біохімічних дослідженнях або в медичній практиці як ефективні лікувальні засоби. Наприклад, аміноптерин використовують для лікування лейкозу і пухлинних захворювань; ізоніазид (аналог вітаміну B<sub>3</sub>) – туберкульозу; кумарини, що є антивітамінами нафтохінонів (вітаміни K), застосовують в лікуванні й в профілактиці тромбозів.

### 6.6. Неконкурентне інгібування

Неконкурентне інгібування викликається речовинами, які не мають структурної спорідненості (подібності) із субстратом і зв'язуються з каталітичними групами активного центру та ділянками, що розташовані поза активним центром. Таке приєднання інгібітора до ферменту змінює конфігурацію активного центру, що пригнічує його взаємодію із субстратом. У цьому випадку утворюється потрійний комплекс: фермент-субстрат-інгібітор:



Цей комплекс не здатний перетворюватися в продукт, тому реакція зупиняється.

До неконкурентних інгібіторів належить багато різних речовин, наприклад солі важких металів (срібла, ртуті, свинцю, кадмію, міді), сполуки арсенію, фосфороорганічні речовини, алкідувальні речовини, йодацетат, ціаніди, окис вуглецю, сірководень. Конкретні механізми дії кожного з названих інгібіторів будуть різними. Так, в основі інгібуючої дії солей важких металів лежить здатність їх блокувати SH-групи каталітичного центру ферментів; ціаніди міцно з'єднуються з Fe<sup>3+</sup> каталітичного центру гемінового ферменту цитохромоксидази, що завершує процес біологічного окиснення з утворенням води. Таке інгібування виключає дихальний ланцюг і клітина гине. Йодацетат як інгібітор взаємодіє із SH-групами ферменту, утворюючи з ним ковалентну сполуку, що призводить до виключення ферменту. Окис вуглецю CO є інгібітором переважно тих ферментів, у складі яких є залізо або мідь. Високу інгібуючу активність проявляють так звані фосфороорганічні речовини. Серед них зустрічаються такі, що застосовуються в практичній медицині, сільському господарстві для боротьби із шкідниками, а деякі – як бойові отруйні речовини (табун, зарин). Ці інгібітори утворюють із ферментами комплекси, які не мають каталітичної дії. Фосфороорганічні інгібітори гальмують дію протеаз (трипсину, хімотрипсину), естераз, зокрема ацетилхолінестерази, що каталізує розпад ацетилхоліну. Як наслідок дії фосфороорганічних інгібіторів буде нагромаджуватись ацетилхолін, що проявляється порушенням функції нервової системи.

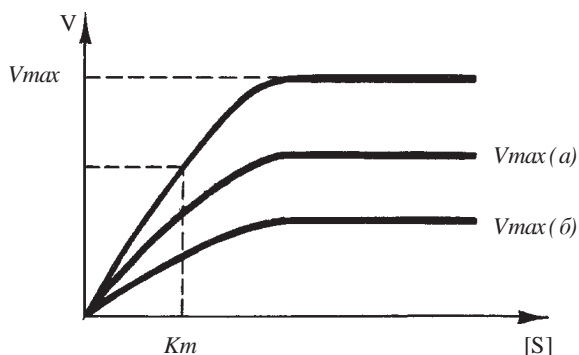


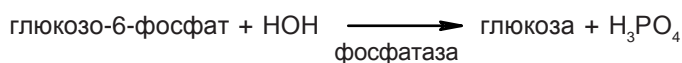
Рис. 2.14. Неконкурентне інгібування. Крива Міхаеліса (за Ж. Крю).

Гальмівна дія неконкурентних інгібіторів залежить від їх кількості. Як у малій (а), так і у великій (б) кількості інгібітор зменшує швидкість реакції, зокрема максимальну ( $V_{\max}$ ), але не змінює спорідненість субстрату із ферментом, тобто не впливає на величину  $K_m$  (рис. 2.14).

Конкурентні та багато неконкурентних інгібіторів відносяться до так званих зворотних чинників, оскільки вони утворюють із ферментами нестійкий комплекс, тобто гальмують реакції без значних змін у структурі ферменту. Ті інгібітори, що вступають у реакції з ферментами і утворюють із ними міцні сполуки за рахунок ковалентних зв'язків, викликають незворотне гальмування. Важливе місце серед неконкурентних зворотних інгібіторів посідають проміжні продукти метаболізму. Вони здатні зворотно зв'язуватися із специфічними ділянками на поверхні деяких алостеричних ферментів і змінювати активність їх каталітичного центру.

### 6.7. Інгібування продуктами реакції

Продукт реакції нерідко за своєю структурою подібний до субстрату. Тому, нагромаджуючись, такий продукт може поводити себе як конкурентний інгібітор ферменту. Цей процес може виконувати регуляторну функцію, бо нагромадження надлишку утвореного продукту призводить до гальмування його утворення. Наприклад, глюкоза є конкурентним інгібітором ферменту глюкозо-6-фосфатази:



### 6.8. Інгібування надлишком субстрату

Наявність в інкубаційному середовищі надмірно високих концентрацій субстрату викликає гальмування реакції. За цих умов крива Міхаеліса проявляє тенденцію до зниження. Зрозуміти таке інгібування можна, припустивши, що молекули субстрату через взаємні перешкоди здатні займати неправильні положення в активному центрі ферменту, що перешкоджає нормальному перебігові реакції. Схематично це представлено на рис. 2.15.



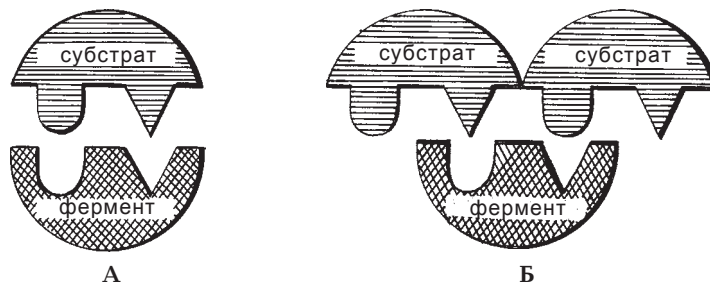


Рис. 2.15. Положення ферменту і субстрату:  
 А – нормальне положення; Б – неправильне положення.

### 6.9. Генетичне інгібування

Генетичне інгібування здійснюється шляхом пригнічення утворення ферменту на генетичному рівні. Генетичне гальмування настає тоді, коли зникає потреба в певному ферментові. Наприклад, у процесі еволюції в людини зникли ферменти, які синтезують речовини, що містяться в достатній кількості в продуктах харчування: деякі амінокислоти, вітаміни С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> тощо. Про механізм інгібування на генетичному рівні можна дізнатися з розділу "Регуляція біосинтезу білка".

## 7. КЛАСИФІКАЦІЯ І НОМЕНКЛАТУРА ФЕРМЕНТІВ

Існує два типи назв ферментів: тривіальна (робоча) і систематична.

Робоча назва ферменту складається з назви субстрату, назви типу каталітичної реакції і закінчення *аза*. Наприклад:

лактат + дегідрогенізація – лактатдегідрогеназа. Це фермент окиснення (дегідрогенізації) лактату.

За систематичною номенклатурою назва ферменту складається з назви субстрату, на який діє фермент, назви типу хімічної реакції і закінчення – *аза*. За цією номенклатурою назва лактатдегідрогенази пишеться так:

лактат : НАД – оксидоредуктаза  
 (суб. I : суб. II – тип хім. реакції)

Поряд із цим, зберігаються також назви давно відомих ферментів (історична назва), наприклад пепсин, хімотрипсин, каталаза тощо.

За офіційною міжнародною класифікацією, ферменти діляться на 6 класів, залежно від типу каталізованих реакцій:

1. Оксидоредуктази – ферменти, які каталізують окисно-відновні реакції.
2. Трансферази – ферменти, які каталізують міжмолекулярне перенесення різних хімічних груп.
3. Гідролази, які каталізують реакції гідролітичного розщеплення внутрішньомолекулярних зв'язків.

4. Ліази, які каталізують реакції негідролітичного розщеплення з утворенням подвійних зв'язків, і навпаки — приєднання груп у місцях подвійних зв'язків.

5. Ізомерази, які каталізують реакції ізомеризації.

6. Лігази (синтетази) — ферменти, які каталізують з'єднання двох молекул із використанням енергії фосфатного зв'язку. Джерелом енергії для таких реакцій служить АТФ або інші нуклеозидтрифосфати.

Класи ферментів діляться на підкласи, а вони — на підпідкласи.

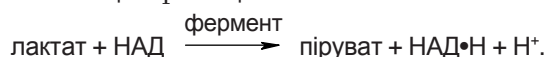
Підклас уточнює дію ферменту, вказуючи на природу субстрату. Ще більше конкретизує дію ферменту підпідклас, що вказує на природу субстрату чи акцептора, який бере участь у реакції. Згідно з класифікацією, для кожного ферменту існує шифр, що містить 4 кодові числа, які розділяють крапками. 1 цифра шифру означає клас, 2 — підклас, 3 — підпідклас, 4 — порядковий номер ферменту у підкласі.

Наприклад, фермент цитохромоксидаза за міжнародною класифікацією має шифр 1.9.3.1, для лактатдегідрогенази шифр представлений цифрами 1.1.1.27.

### 7.1. Оксидоредуктази

*Оксидоредуктази* — це ферменти, що каталізують окисно-відновні процеси. Окисненням називається процес віднімання електронів від елемента. Зворотний до окиснення процес називається відновленням. Але, оскільки окиснення одних речовин супроводжується відновленням інших, то всі ці перетворення об'єднуються під назвою окисно-відновних процесів. У живих організмах окиснення відбувається за допомогою відняття атомів водню або електронів від субстратів (донаторів). Акцептором атомів водню або електронів можуть бути різні речовини — нікотинамідні коферменти (НАД, НАДФ), флавінові коферменти (ФМН, ФАД), іони металів, кисень, дисульфідні сполуки та ін.

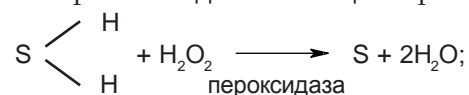
Оксидоредуктази поділяються на 17 підкласів. Цим ферментам належить дуже важлива роль у життєдіяльності організмів. Детальніше ми з ними познайомимось при вивченні тканинного дихання. Субстратами оксидоредуктаз можуть бути спирти, кислоти, альдегіди, кетони,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{SH}$ -групи, гем і його похідні та інші. Назви цим ферментам даються за принципом: донатор: акцептор-оксидоредуктаза. Так, фермент, що окиснює лактат до пірувату, називається лактат: НАД-оксидоредуктазою. Компонентами цієї реакції є:



За тривіальною (робочою) номенклатурою, оксидоредуктази, що відщеплюють атоми водню або електрони від субстрату окиснення і передають їх на будь-який акцептор, крім кисню або перекису водню,

називаються дегідрогеназами. Тому розглянута вище лактат НАД-оксидоредуктаза за тривіальною номенклатурою називається лактат-дегідрогеназою. Оксидоредуктази, що використовують кисень як акцептор водню або електронів, називаються оксидазами; а ті з них, що переносять атоми водню на перекис водню — пероксидазами. Ті ферменти, яким властива більш відновна дія, називаються редуцтазами. Частина ферментів класу оксидоредуктаз сприяє прямому включенню кисню в субстрат. Такі оксидази отримали назву оксигеназ, або гідроксилаз. Таким чином, у живому світі окиснення може відбуватися шляхом включення в субстрат атомів кисню або відщеплення електронів чи атомів водню.

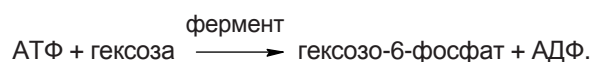
Оксидоредуктази — дуже великий клас, що нараховує приблизно 500 ферментів. Наведемо декілька прикладів оксидаз: цитохромоксидаза окиснює цитохром С внаслідок перенесення двох електронів на кисень:  $2 \text{цит. с (Fe}^{2+}) + 1/2 \text{O}_2 \longrightarrow 2 \text{цит. с (Fe}^{3+}) + \text{O}_2^{2-}$ ; каталаза розкладає  $\text{H}_2\text{O}_2$  на  $\text{H}_2\text{O} + 1/2 \text{O}_2$ ; пероксидаза окиснює речовини (спирти, феноли), використовуючи перекис водню як акцептор атомів:



$\text{SH}_2$ ; S — відповідно неокиснений і окиснений субстрат.

## 7.2. Трансферази

*Трансферази* каталізують реакції міжмолекулярного переносу хімічних груп і залишків від одного субстрату (донор) до іншого (акцептор). Назва цих ферментів за міжнародною класифікацією будується так: донатор:акцептор — транспортована група — трансфераза. Наприклад, фермент, який каталізує реакцію перенесення фосфорної групи з АТФ на гексозу, тобто:



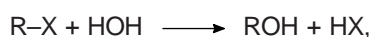
Робоча назва цього ферменту — гексокіназа, а повна — АТФ:D-гексозо-6-фосфотрансфераза. Трансферази, залежно від виду переносуваних груп, діляться на 8 підкласів. Ті, що переносять  $\text{CH}_3$ -групи, називаються метилтрансферазами; переносники  $\text{NH}_2$ -груп отримали назву амінотрансфераз. Розрізняють ще трансферази, що переносять залишки ацилів — ацилтрансферази; залишки карбоксильних груп — карбокситрансферази. Є також трансферази, що переносять залишки альдегідів, кетонів тощо. Досить поширений підклас ферментів, що переносять залишки фосфорної кислоти на АДФ або від молекули АТФ на субстрат. Такі фосфотрансферази називають ще фосфокіназами.

За поширенням трансферази близькі до оксидоредуктаз. Вони беруть участь у реакціях взаємоперетворень різних речовин, знешкодженні природних та чужорідних сполук. Деякі трансферази використовуються

в діагностиці захворювань. Наприклад, АлАТ, АсАТ – для діагностики гострих гепатитів та інфаркту міокарда; креатинкіназа – для виявлення уражень скелетних м'язів.

### 7.3. Гідролази

*Гідролази* – це ферменти, що каталізують розрив зв'язків у субстратах із приєднанням елементів молекули води. Гідролаз нараховується до 460. Реакцію гідролізу з участю гідролаз можна представити у вигляді схеми:



де X означає будь-яку групу.

До гідролаз відносять травні ферменти (ліпази, протеази, глікозидази) та багато інших. Гідролази входять до складу лізосом та інших органолідів, де сприяють розпаду біомакромолекул на прості речовини.

### 7.4. Ліази

*Ліази* каталізують відщеплення від субстрату негідролітичним шляхом якої-небудь групи з утворенням подвійного зв'язку або, навпаки, приєднання групи в місці подвійного зв'язку. Вони каталізують розрив зв'язків C-C, C-N, C-O, C-S. У зв'язку з цим, розрізняють такі підкласи:

– C-C-ліази. До них відносять декарбоксілази. Під впливом декарбоксілаз відбувається декарбоксілювання амінокислот та альфа-кетокислот;

– C-O-ліази називаються ще гідроліазами, а за тривіальною номенклатурою – дегідратазами (гідратазами). Наприклад, карбангідратаза (карбонатгідроліаза), яка розщеплює вугільну кислоту на CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O, а також фумаратгідратаза, під впливом якої відбувається гідратація фумарової кислоти з утворенням яблучної;

– C-N-ліази – це ферменти, які відщеплюють аміак або амідінові групи. Наприклад, аргініносукцинат-ліаза розкладає аргінінбурштинову кислоту на фумарову й аргінін, що має місце під час утворення сечовини;

– альдолази – це ферменти, що каталізують розрив гексозофосфатів на дві тріози. Наприклад, фруктозо-1,6-дифосфат розщеплюється на дві тріози – гліцераальдегід-3-фосфат і діоксіацетонмонофосфат.

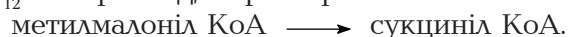
### 7.5. Ізомерази

*Ізомерази* каталізують різноманітні процеси ізомеризації. В їх складі є декілька підкласів:

– рацемази, які каталізують перетворення L-амінокислот на D-амінокислоти;

– епімерази, які каталізують взаємне перетворення цукрів, наприклад, галактози в глюкозу;

– мутази, які каталізують перенесення хімічних груп з однієї частини молекули в іншу. Кофактором тут часто виступає похідне вітаміну B<sub>12</sub>. Наприклад, перетворення:



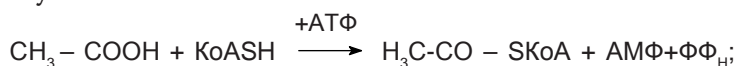
Розрізняють ще цис-транс-ізомерази, внутрішньомолекулярні оксидоредуктази, внутрішньомолекулярні трансферази.

### 7.6. Лігази (синтетази)

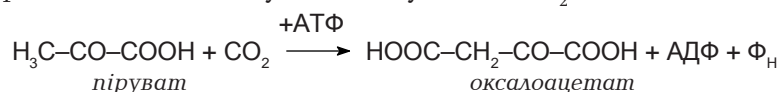
*Лігази* каталізують процеси конденсації двох молекул за рахунок енергії АТФ (або ГТФ, УТФ). Ці ферменти призводять до утворення нових зв'язків, звідки і походить назва цього класу ферментів (від лат. лігаре – зв'язувати). Інша назва – синтетази, оскільки вони є каталізаторами біосинтетичних процесів. Розглянемо деякі приклади ферментів цього класу:

– аміноацил-т-РНК-синтетаза каталізує приєднання амінокислоти до молекули т-РНК, що має місце на першому етапі синтезу білка;

– ацетил-КоА-синтетаза каталізує конденсацію оцтової кислоти і коферменту А:



– карбоксилази каталізують зв'язування CO<sub>2</sub> з кетокислотами:



Усього нараховується приблизно 80 лігаз, які поділяються на 5 підкласів. Вони утворюють С-О-, С-S-, С-N-, С-С-зв'язки.

### 7.7. Імобілізовані ферменти

Під іммобілізованими ферментами розуміють штучно отримані комплекси ферментів із нерозчинним у воді носієм. Комплекси одержують такими способами: адсорбція ферменту на нерозчинному матеріалі; включення ферменту в комірки гелю; ковалентне зв'язування молекул ферменту між собою або з нерозчинним матеріалом. Нерозчинні комплекси з ферментами утворюють такі адсорбенти, як силікагель, целюлоза, гідроксіапатит та інші. Для включення ферменту в комірки гелю найчастіше використовують поліакриламідний гель. Ферменти утворюють ковалентні зв'язки із поліпептидами, похідними целюлози, крохмалю. Іммобілізовані ферменти менш активні, ніж вільні, незв'язані в комплекси, бо зв'язок з носієм послаблює взаємодію із субстратом. Разом із тим, іммобілізовані ферменти мають ряд переваг над звичайними ферментами: вони легко усуваються з реакційного середовища, їх можна промивати від продуктів реакції і знову використовувати, в них менш виражена антигенна дія, вони більш стійкі до протеолітичних ферментів.

### 7.8. Конституційні та індуквані ферменти

Ферменти, що постійно зустрічаються в тому чи іншому органі, називаються конституційними. Вони знаходяться практично в усіх клітинах і органах та забезпечують у них синтез білків, нуклеїнових кислот, утворення біологічних мембран та енергетичний обмін. Разом із тим, диференційовані клітини відрізняються між собою за функціями і набором різних ферментів. Наприклад, клітини печінки містять ферменти, завдяки яким відбувається синтез сечовини; клітини кори надниркових залоз мають ферменти, необхідні для синтезу стероїдних гормонів, а в м'язових клітинах є багато креатинфосфокінази. Ферменти, які наявні тільки в одному чи двох органах, називаються органоспецифічними ферментами. Наприклад, уроканіназа наявна тільки в печінці, кисла фосфатаза — переважно в передміхуровій залозі, аргіназа — в печінці. Ці ферменти найчастіше використовуються для діагностики захворювань.

Усередині клітини ферменти також розміщуються нерівномірно. Одні з них перебувають у колоїдно-розчинному стані в складі цитозолу, інші фіксовані в клітинних органелах.

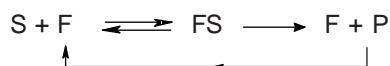
За певних обставин у тварин, рослин і бактерій виявляють нові ферменти, яких переважно немає або є дуже мало. Їх називають адаптивними, бо вони виникають внаслідок пристосування організму до певних умов, або індукваними (від слова індукція — наведення, пуск, введення). Речовини, що викликають утворення таких ферментів, називаються індукторами. Наприклад, при систематичному введенні в кров тварини сахарози тут з'являється фермент сахараза, що розщеплює цей цукор на два мономери. У нормі в крові цього ферменту немає.

## 8. РЕГУЛЯЦІЯ ФЕРМЕНТАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ

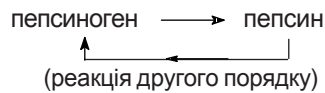
У кожній клітині відбуваються тисячі різних хімічних реакцій, кожна з яких каталізується специфічними ферментами. Як досягається їх гармонійна синхронізація?

Клітина продукує енергію відповідно до потреб, виробляє стільки мономерів, скільки їй необхідно для біосинтезу білків, нуклеїнових кислот, полісахаридів, тобто в нормі в клітинах і в усьому організмі немає нестачі чи надлишку (перевиробництва) продуктів реакцій. У регуляції ферментативних процесів мають значення кілька механізмів:

1. Механізм саморегуляції ферментативних процесів, який базується на негативному або позитивному зворотному зв'язку. В першому випадку це виражається пригніченням реакції її продуктами:



Механізм саморегуляції за принципом позитивного (+) зворотного зв'язку проявляється в автокаталітичних і ланцюгових реакціях. Сюди відносяться перетворення проферментів у активні форми ферментів. Так перетворюється пепсиноген у пепсин, трипсиноген — у трипсин тощо:



Зустрічаються два типи такого інгібування: стеричне (конкурентне) й алостеричне. У першому випадку продукт реакції (P) подібний до субстрату (S) і може конкурувати з ним за активний центр, внаслідок чого реакція сповільнюється. В організмі більш поширені реакції, продукти яких не є подібними за структурою до субстрату. Тут P-інгібітор діє не на активний центр, а на його віддалену ділянку, що врешті призводить до деформації молекули ферменту, зокрема й активного центру. Як наслідок фермент втрачає здатність приєднувати субстрат і реакція інгібується. Це вже інгібування алостеричне. Більшість регуляторних механізмів ґрунтується на принципах зворотного від'ємного зв'язку. Прикладом регульованих систем можуть бути поліферментні системи, всі компоненти яких взаємозв'язані.

Продукт реакції (P) може впливати на ферменти клітин опосередковано — через клітинне ядро, яке містить систему синтезу ферментів (нуклеїнові кислоти).

2. Механізм регуляції ферментативних процесів за допомогою клітинних мембран, що регулюють надходження і видалення продуктів реакції. Цей вид регуляції пов'язаний із тим, що ферменти в клітині вмонтовані в мембрани або в певні місця клітини і переміщення речовин до місць їх знаходження регулюється: чим більше надходить субстрату через мембрани, тим більше утворюється продукту. Таким чином, регуляція метаболічних процесів здійснюється не тільки шляхом зміни активності ферментів, але і розподілом субстратів, метаболітів у різних ділянках клітини.

3. Регуляція ферментативних процесів за допомогою аденілатів (АТФ, АДФ, АМФ). Вона характерна для реакцій, пов'язаних з утворенням АТФ. Тобто, якщо АТФ у клітині є багато, то відбувається інгібування ферментів, що прискорюють його синтез (фосфофруктокіназа, ізоцитратдегідрогеназа, фумараза тощо). Коли концентрація АТФ в клітині низька, а отже, збільшена концентрація АДФ + АМФ, то це активує всі названі вище ферменти.

4. Регуляція шляхом модифікації ферменту. Одним із різновидів модифікації ферментів є їх фосфорилування-дефосфорилування. В одних випадках фосфорилування ферментів призводить до підвищення їх активності, в інших — навпаки. Наприклад, у клітинах жирової тканини є фермент ліпаза, яка може перебувати у двох формах — фосфо-

рильованій і нефосфорильованій. Але фосфорильована ліпаза має значно вищу активність. Ключові ферменти енергетичного обміну — фосфорилаза і глікогенсинтетаза — також контролюються шляхом фосфорильовання і дефосфорильовання. Це здійснюється специфічними ферментами — протеїнкіназою і протеїнфосфатазою, рівень активності яких регулюється гормонами.

5. Регуляція за допомогою аденілатциклазної системи. Важлива роль тут належить аденілатциклазі та протеїнкіназі, що утворюють єдину регуляторну систему (каскад реакцій), необхідну для передачі фізіологічного сигналу з позаклітинного середовища всередину клітини. При цьому виникає цАМФ, який активує протеїнкінази. Протеїнкінази фосфорильовують певні ферменти, що призводить до зміни їх активності.

6. Гормональна регуляція ферментативних процесів має важливе значення в життєдіяльності клітин і всього організму. Про цей вид регуляції можна дізнатися з розділу "Біохімія гормонів".

## 9. СПОСОБИ ВИРАЖЕННЯ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ

У біологічних об'єктах ферменти знаходяться в дуже мізерних концентраціях, тому для оцінки ферментативних процесів визначають не вміст ферментів, що пов'язано з великими труднощами, а швидкість каталізованої реакції. Швидкість ферментативної реакції залежить як від активності, так і від кількості ферменту. Дослідження проводять в умовах оптимальної температури (25 °С), рН середовища і повного насичення ферменту субстратом. Швидкість ферментативної реакції оцінюють за кількістю розщепленого субстрату або за кількістю утвореного продукту реакції. За міжнародну одиницю активності ферменту приймається та його кількість, що перетворює один мікромоль субстрату (мкмоль) за одну хвилину в стандартних умовах ( $MO = \text{мкмоль/хв}$ ). Новою міжнародною одиницею активності ферменту є катал (кат.). Він відповідає кількості ферменту, що перетворює 1 моль субстрату в продукт за 1 с ( $\text{Кат} = \text{моль/с}$ ). Відношення міжнародної одиниці (МО) до каталу виражається таким чином:  $1 \text{ кат} = 1 \text{ моль} \cdot \text{с}^{-1} = 60 \text{ моль} \cdot \text{хв}^{-1} = 60 \cdot 10^6 \text{ мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1} = 6 \cdot 10^7 \text{ МО}$ ; або  $MO = 1 \text{ мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1} = 1/60 \text{ мкмоль} \cdot \text{с}^{-1} = 1/60 \text{ мкат} = 16,67 \text{ нкат}$ . Активність ферментів виражають ще через питому і молекулярну активність. Питома активність ферменту виражається числом одиниць ферментативної активності, що припадає на 1 мг білка. Чим вища питома активність, тим чистіший виділений фермент. Кількість молекул субстрату, що перетворюється однією молекулою ферменту за хвилину, називають сукупністю обертів, або молекулярною активністю ферменту. Наприклад, одна молекула каталази еритроцитів здатна розщепити за 1 хв  $5 \cdot 10^6$  молекул перекису водню.



## 10. ВИКОРИСТАННЯ ФЕРМЕНТІВ У МЕДИЦИНІ

В останні роки ферменти набули широкого застосування в практичній і експериментальній медицині. Розрізняють три напрямки використання ферментів у медицині: ензимопатологія, ензимодіагностика й ензимотерапія.

Ензимопатологія вивчає стан ферментативної активності в нормі й патології. Встановлено, що багато спадкових захворювань є наслідком дефекту якогось ферменту. Дефектними можуть бути ферменти, що каталізують обмін вуглеводів, ліпідів, амінокислот тощо. Так, галактоземія — спадкове захворювання, що проявляється підвищенням концентрації галактози в крові, розвивається внаслідок спадкового дефекту синтезу ключового ферменту — галактозофосфат-уридилтрансферази, який каталізує перетворення галактози в глюкозу. Причиною іншої спадкової хвороби (фенілкетонурії), яка супроводжується розладом психічної діяльності, є втрата клітинами здатності синтезувати фермент, що каталізує перетворення фенілаланіну в тирозин. Зараз виявлено багато форм різних ферментопатій.

Ензимодіагностика широко застосовується в практичній медицині з метою уточнення діагнозу, встановлення ефективності лікування та прогнозу перебігу патологічного стану. В клініці найчастіше вивчають активність ферментів крові, рідше — сечі та інших біологічних рідин. За умов ураження тканин і органів внаслідок порушення проникності клітинних мембран ферменти надходять у кров, що проявляється підвищенням їх активності, яку можна зафіксувати за допомогою специфічних способів. Із метою діагностики захворювань найчастіше вивчають зміни в крові (в основному підвищення) так званих органоспецифічних ферментів або ізоферментів. Для печінки такими ферментами є аланінамінотрансфераза, гістидаза, орнітинкарбамоїлтрансфераза, лужна фосфатаза та інші; для діагностики захворювань серця вивчають ферменти аспартатамінотрансферазу, креатинфосфокіназу, лактатдегідрогеназу; для діагностики уражень підшлункової залози застосовують дослідження активності альфа-амілази, трансамідинази тощо.

Іноді для більш ґрунтовного дослідження стану хворого вивчають активність кількох ферментів, зокрема їх ізоформ. Наприклад, для діагностики уражень серця і печінки в сироватці крові визначають активність і співвідношення між ізоформами лактатдегідрогенази, аспартат- та аланінамінотрансферазою (АсАТ і АлаТ). Інфаркт міокарда супроводжується збільшенням вмісту ізоформ ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub>, а також аспартатамінотрансферази, тоді як ураження печінки призводить до зростання переважно аланінамінотрансферази та ізоферментів ЛДГ<sub>5</sub> і ЛДГ<sub>4</sub>.

Ферментні препарати використовуються також для визначення вмісту деяких речовин із діагностичною метою. Зокрема, препарат ферменту

глюкозооксидази, що окиснює глюкозу киснем повітря, застосовують у клініці для виявлення глюкози в крові й сечі хворих на цукровий діабет. Зараз виготовляють індикаторні папірці (глюкотест), що використовують в експрес-методах для визначення глюкози біля ліжка хворого.

Ензимотерапія проводиться переважно в тих випадках, коли в організмі не вистачає якогось ферменту чи коферменту або як допоміжний засіб при деяких захворюваннях. Так, нестача ферментів у шлунково-кишковому тракті через зниження секреції травних соків може бути компенсована призначенням хворим препаратів пепсину із соляною кислотою за умов ахілії або препаратів трипсину в капсулах за умов нестачі ферментів підшлункової залози.

Препарати цитохрому с застосовують для лікування хворих, отруєних окисом вуглецю і деякими іншими сполуками, що порушують процеси тканинного дихання. Різні протеолітичні препарати використовують для первинної обробки некротичних ран, опіків, гангренозних уражень з метою розщеплення білків загиблих клітин. Це сприяє очищенню ран і зменшенню запальних явищ. Нуклеази застосовують для лікування деяких вірусних захворювань. Наприклад, для лікування вірусного кон'юнктивіту використовують очні краплі, що містять ДНКазу: фермент руйнує ДНК вірусу і цим виліковує захворювання.

Широко застосовуються протеолітичні ферменти в лікуванні й попередженні тромбозів, тобто закупорень судин згустками крові. Фермент аспарагіназу використовують для лікування деяких форм лейкозів. Воно полягає в тому, що амінокислота аспарагін у лейкозних клітинах не синтезується і вони їх одержують із плазми крові. Тому введення хворим аспарагінази призводить до руйнування в крові аспарагіну, пригнічення синтезу білків у лейкозних клітинах, що викликає їх загибель. Із метою знешкодження збудників запальних процесів під час лікування ран як зовнішній засіб використовують глюкозооксидазу.

Крім ферментів, у лікувальній практиці застосовують також коферменти. Наприклад, тіамінпірофосфат (кокарбоксилазу) вводять хворим на серцеві захворювання, нервові розлади тощо. Хворим на серцеві захворювання, м'язові дистрофії, променеву хворобу призначають АТФ, НАД та інші.

Широко застосовують у лікувальній справі інгібітори ферментів. Так, для пригнічення активності протеолітичних ферментів у підшлунковій залозі за умов гострого панкреатиту використовують інгібітор протеаз – трасилол. Природні інгібітори протеаз застосовують також у лікуванні алергічних захворювань, гострих артритів, при яких спостерігається активація протеолізу і фібринолізу, що супроводжується утворенням вазоактивних кінінів. Використовуються й інгібітори амінооксидаз, які, інгібуючи моноамінооксидази, сприяють збереженню потрібної кількості моноамінів.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ  
З РОЗДІЛУ "ФЕРМЕНТИ"

1. Спільними властивостями ферментів і неорганічних каталізаторів є:
  - A. Термолабільність.
  - B. Каталіз лише термодинамічно можливих реакцій.
  - C. Специфічність дії.
  - D. Залежність від кількості субстрату.
  - E. Залежність від ефекторів.
  
2. У пробірку з невідомим субстратом додали витяжку з дріжджів. Після 10 хв інкубації суміш у пробірці дає позитивну реакцію Фелінга. Який субстрат був у пробірці?
  - A. Крохмаль.
  - B. Глікоген.
  - C. Лактоза.
  - D. Сахароза.
  - E. Целюлоза.
  
3. Обстеження хворого дозволяє припустити наявність інфаркту міокарда. Збільшення якого ферменту в крові підтвердить це припущення?
  - A. ЛДГ.
  - B. Аргінази.
  - C. Піруватдегідрогенази.
  - D. АсАТ.
  - E. АлАТ.
  
4. Після 10 хв інкубації крохмалю з слиною реакційна суміш дає жовте забарвлення з йодом і позитивну реакцію Фелінга. У реакційному середовищі містяться:
  - A. Амілодекстрини.
  - B. Еритродекстрини.
  - C. Сахароза.
  - D. Мальтоза і глюкоза.
  - E. Ахродекстрини.
  
5. Серед ферментів антиоксидного захисту в організмі безпосередньо знешкоджує токсичний пероксид водню:
  - A. Каталаза.
  - B. Супероксиддисмутаза.
  - C. Глутатіонпероксидаза.
  - D. Глутатіонредуктаза.
  - E. Ксантиноксидаза.
  
6. З сечею немовляти провели реакцію з  $\text{FeCl}_3$  і отримали позитивну реакцію (темний колір). Яке захворювання можна припустити?
  - A. Фенілкетонурію.

- В. Тирозиноз.
- С. Галактоземію.
- Д. Алкаптонурію.
- Е. Аміноацидурию.

7. Абсолютна специфічність властива ферментам:

- А. Сахаразі, уреазі.
- В. Амілазі.
- С. Пепсину, трипсину.
- Д. Алкогольдегідрогеназі.
- Е. Фосфатазі.

8. Активатором амілази з перерахованих речовин є наступна:

- А. Жовчні кислоти.
- В. Ентерокиназа.
- С. HCl.
- Д. NaCl.
- Е. АТФ.

9. Найбільш вагомим доказом білкової природи ферментів є:

- А. Висока молекулярна маса.
- В. Одержання кристалічних форм.
- С. Можливість лабораторного синтезу.
- Д. Гідрофільність.
- Е. Руїнування протеолітичними ферментами.

10. Для виділення ферменту використали насичений розчин сульфату амонію. Яким чином можна очистити фермент?

- А. Ультрацентрифугуванням.
- В. Електрофорезом.
- С. Фільтруванням.
- Д. Діалізом.
- Е. Хроматографією.

11. У хворого гнійна рана. Який із засобів обробки пришвидшить очищення рани і її заживлення?

- А. Промивання глюкозоксидазою.
- В. Промивання перексидом водню.
- С. Аплікації з трипсином.
- Д. Накладання стерильних пов'язок.
- Е. Накладання пов'язок з гіпертонічним розчином NaCl.

12. В організмі дефіцит вітаміну B<sub>5</sub> (PP). Синтез яких коферментів загальмовується?

- А. Тіамініпрофосфату.
- В. НАД і НАДФ.
- С. ФАД і ФМН.

- D. Піридоксальфосфату.
- E. Убіхінону.

13. У хворого гострий панкреатит. Щоб уникнути автолізу підшлункової залози, слід призначити:

- A. Інгібітори протеолітичних ферментів.
- B. Інсулін.
- C. Комплекс панкреатичних ферментів.
- D. Антибіотики.
- E. Сульфаніламідні препарати.

14. В організмі людини виявлено дефіцит заліза. Це спричинить зниження активності ферменту:

- A. Глутатіонпероксидази.
- B. Карбоангідрази.
- C. Карбоксипептидази.
- D. Церулоплазміну.
- E. Каталази.

15. Лікар не надав значення аналізу, що показав збільшення діастази сечі у 10 разів. Хворому загрожує небезпека автолізу підшлункової залози від активації ферменту:

- A. Амілази.
- B. Пепсину.
- C. Трипсину.
- D. Ліпази.
- E. Нуклеази.

16. До складу сукцинатдегідрогенази входить кофермент:

- A. HSKoA.
- B. ФАД.
- C. ФМН.
- D. НАДФ.
- E. АМФ.

17. В організмі людини виявлено дефіцит міді. Це спричинить зниження активності ферменту:

- A. Цитохрому b.
- B. Глюкозоксидази.
- C. Каталази.
- D. Цитохромоксидази.
- E. Глутатіонпероксидази.

18. У крові хворого виявлено підвищення активності ЛДГ1,2, АсАТ, креатинфосфокінази Мв. В якому органі ймовірний розвиток патологічного процесу?

- A. Скелетні м'язи.

- В. Нирки.
- С. Печінка.
- Д. Підшлункова залоза.
- Е. Серце.

19. У клініку швидкої допомоги в тяжкому стані доставлено хворого з отруєнням ціанідами. Що потрібно негайно ввести хворому?

- А. Глюкозу.
- В. Аскорбінову кислоту.
- С. Цитохромоксидазу.
- Д. Вітамін В<sub>1</sub>.
- Е. Нікотинамід .

## РОЗДІЛ 3. ВІТАМІНИ

### 1. ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ ВІТАМІНІВ

У кінці XIX ст. в медицині закріпився погляд, що для забезпечення здоров'я людини і тваринам, крім білків, жирів, вуглеводів та мінеральних речовин, обов'язково необхідні інші додаткові речовини, що надходять у невеликій кількості з різними продуктами харчування.

Вперше Маженді в 1816 році висловив думку, що "тварини не можуть залишатися здоровими, якщо вони одержують тільки основні речовини, які підтримують життя, — цукор, жироподібні та альбуміноїдні речовини". Було доведено, що в людей, які довго споживали одноманітну й консервовану їжу (солоне м'ясо, сухарі) і не одержували свіжих продуктів (фруктів, овочів, молока), виникали захворювання, серед яких найчастіше були цинга, або скорбут, куряча сліпота, рахіт, поліневрит. Під час морських експедицій при одноманітному харчуванні моряки хворіли на цингу, від якої гинуло нерідко більше людей, ніж під час морських битв. Наприклад, із 160 учасників експедиції Васко де Гама, що прямувала в Індію, від цинги загинуло 100 чоловік. У Європі цинга мала характер епідемій зі смертністю 70-80 %. Було помічено, що включення в раціон свіжих овочів і фруктів рятувало хворих людей від смерті.

У Південно-Східній Азії та Японії було поширене захворювання, що мало масовий характер і супроводжувалося поліневритами (бері-бері). Лікар Такакі в 1887 році довів, що захворювання бері-бері у японських моряків можна попередити, зменшуючи в раціоні кількість полірованого рису і збільшуючи кількість м'яса, овочів, молока.

Український біохімік із Празького університету І. Горбачевський, досліджуючи Буковину та Південно-Західне Поділля, встановив, що поширення в краю пелагри пов'язане з неповноцінним харчуванням, зокрема, переважанням в їжі кукурудзи. Голандський лікар Ейкман у 1897 році довів, що кури, котрі їли очищений рис, захворювали на поліневрит, як і люди, що харчувалися таким рисом. Годування курей неочищеним рисом або додавання до очищеного рису висівок попереджувало захворювання, а хворих виліковувало. Так було встановлено, що в оболонці рисового зерна міститься якийсь фактор, що попереджує поліневрит або лікує хворих на цю недугу. В 1912 році польський учений К. Функ виділив із оболонки рису активну антиполіневритну речовину. В складі її було виявлено аміногрупу. Виходячи з цього і враховуючи значення подібних речовин для життя, Функ назвав ці сполуки вітамінами (від латинського *vita* —

життя). Цей термін закріпився в медицині і біології, хоча в більшості відомих вітамінів аміногрупи немає.

Вітамін, що лікував і запобігав захворюванню бері-бері, дістав назву вітаміну В (антиполіневритного).

Майже одночасно із вершкового масла і яєчного жовтка був виділений жиророзчинний фактор, названий вітаміном А. Було доведено, що як жиророзчинний (вітамін А), так і водорозчинний фактори (вітамін В) є необхідними для росту молодих щурів. Наступними були відкриті протицинговий вітамін, який назвали вітаміном С, та протирахітний фактор, названий вітаміном D.

Згодом було виявлено, що "вітамін В" — це комплекс компонентів, які зустрічаються в природі разом і мають відмінну структуру та механізм дії. Тому з'явилися назви вітамінів В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>4</sub>, В<sub>5</sub> і т. д., а першому вітаміну із комплексу В було присвоєно назву вітаміну В<sub>1</sub>. Зараз із харчових продуктів виділено більше 20 вітамінів і сформувалася ціла галузь знань — вітамінологія. Вітаміни широко використовуються для профілактики та лікування захворювань.

Що ми називаємо вітамінами? Вітаміни — це низькомолекулярні органічні сполуки, необхідні для нормальної життєдіяльності, що потрапляють у незначній кількості в організм із продуктами харчування. Як правило, синтез вітамінів в організмі не відбувається. Не всі вітаміни є обов'язковими для різних видів тварин. Так, вітамін С є необхідним для людини, людиноподібних мавп та морських свинок, а для кроликів, щурів, мишей він не є вітаміном, бо синтезується в організмі. Оскільки добова потреба людини у вітамінах виражається в міліграмах, то їх нерідко називають мікрокомпонентами їжі, на протипагу макрокомпонентам — білкам, жирам, вуглеводам, потреба в яких знаходиться в межах від десятків до сотень грамів.

Надходять в організм людини вітаміни переважно з продуктами рослинного походження, в яких вони синтезуються, менше з тваринними продуктами.

При обмеженому або надмірному надходженні в організм вітамінів розвиваються патологічні стани, які називають відповідно гіпо- та гіпервітамінозами; коли вони зовсім не надходять в організм, то розвивається стан авітамінозу. В людей авітамінози бувають рідко. За походженням гіповітамінози бувають екзогенними та ендогенними. Причиною перших є недостатнє надходження в організм вітамінів з їжею. Другі, ендогенні, гіповітамінози спостерігаються внаслідок незасвоєння вітамінів в організмі.

## 2. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА НОМЕНКЛАТУРА ВІТАМІНІВ

За фізико-хімічними властивостями та відношенням до обміну речовин вітаміни поділяють на дві групи: вітаміни, розчинні у воді, і вітамі-



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

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

За сучасною тривіальною номенклатурою, назви вітамінів складаються із 3 частин: буквений символ, хімічна та біологічна назви. Остання нерідко містить префікс "анти", що вказує на здатність даного вітаміну попереджувати відповідне захворювання.

## **2.1. Вітаміни, розчинні у жирах**

1. Вітамін А, ретинол, ретиноева кислота, антиксерофтальмічний.
2. Вітамін D, антирахітний.
3. Вітамін Е, токоферолі, антистерильний, вітамін розмноження, антиоксидант.
4. Вітамін К, нафтохіноні, антигеморагічний.
5. Вітамін F, есенціальні жирні кислоти, антисклеротичний.

## **2.2. Вітаміни, розчинні у воді**

1. Вітамін B<sub>1</sub>, тіамін, антинеуритний.
2. Вітамін B<sub>2</sub>, рибофлавін, вітамін росту.
3. Вітамін B<sub>3</sub>, пантотенова кислота, антидерматитний.
4. Вітамін B<sub>5</sub>, РР, нікотинамід, нікотинова кислота, антипелагричний.
5. Вітамін B<sub>6</sub>, піридоксин, піридоксамін, піридоксаль, антидерматитний.
6. Вітамін B<sub>10</sub>, B<sub>C</sub>, фолієва кислота, фоліацин, фактор росту, антианемічний.
7. Вітамін B<sub>12</sub>, ціанкобаламін, антианемічний.

8. Вітамін Н, біотин, антисеборейний.
9. Вітамін С, аскорбінова кислота, антискорбутний.
10. Вітамін Р, біофлавоноїди, фактор проникності, капіляррозміцнюючий.

### 2.3. Вітаміноподібні речовини

Убіхінон, кофермент Q.

V<sub>4</sub>, холін, фосфохолін.

V<sub>8</sub>, інозит.

N, ліпоєва кислота.

V<sub>T</sub>, карнітин.

V<sub>13</sub>, оротова кислота, фактор росту.

V<sub>15</sub>, пангамова кислота, антианоксичний.

U, S-метилметіонін, антивиразковий.

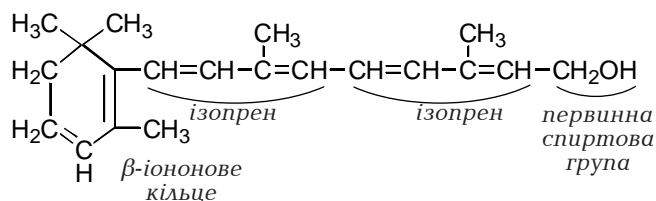
ПАБК, параамінобензойна кислота, вітамін для росту мікроорганізмів.

Відокремлення від вітамінів групи вітаміноподібних речовин часто умовне. Останні за біологічними функціями подібні до вітамінів, але потрібні в значно більших кількостях.

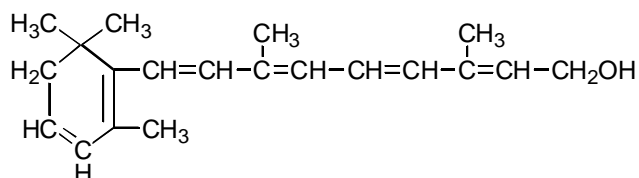
## 3. ЖИРОРОЗЧИННІ ВІТАМІНИ

### 3.1. Вітамін А (антиксерофтальмічний фактор)

Під назвою вітамін А об'єднують групу похідних від рослинних пігментів — каротинів. За структурою вітамін А — циклічний ненасичений одноатомний спирт, що складається із 6-членного кільця — β-іонону, (2-х залишків ізопрену та первинної спиртової групи).



Вітамін А<sub>1</sub> (ретинол) одержано із печінки морських риб.

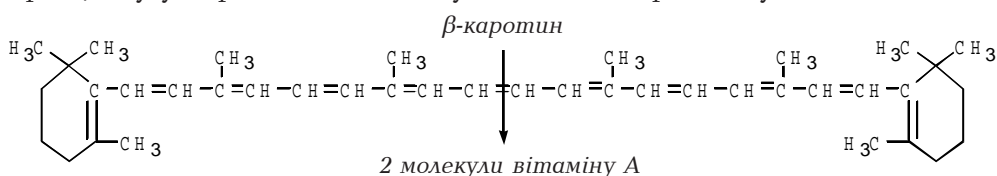


Вітамін А<sub>2</sub> (дегідроретинол) одержано із печінки прісноводних риб.

Вітаміни А<sub>1</sub> і А<sub>2</sub> мають однакову біологічну дію і фізико-хімічні властивості, але активність вітаміну А<sub>2</sub> менша. Вітамін А термостабільний,

але на повітрі він швидко окиснюється в місцях подвійних зв'язків, при цьому втрачається біологічна активність. У натуральних харчових продуктах окиснення не відбувається завдяки дії антиоксидантів, зокрема токоферолу. В анаеробних умовах, будучи стійким до окиснення, він проявляє властивості антиоксиданта.

Вітамін А міститься тільки в тваринних продуктах. В рослинах містяться його попередники — провітаміни. Провітамінами вітаміну А є рослинні пігменти каротини (від лат. *carota* — морква). Розрізняють 3 різновиди каротинів:  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ . Для людини найціннішим є  $\beta$ -каротин, у складі якого є два  $\beta$ -іононові кільця. У слизовій кишечника під впливом ферменту каротиноксигенази він окиснюється у місці центрального подвійного зв'язку, при цьому утворюються 2 молекули активного ретинолу.



Каротини  $\alpha$  і  $\gamma$  містять тільки по одному  $\beta$ -іононовому кільцю, тому при розщепленні в кишечнику утворюють по одній молекулі вітаміну А.

### Обмін вітаміну А

Добова потреба вітаміну А для дорослої людини дорівнює в середньому 1,5-2,0 мг (5-6 тисяч МО), для дітей до 1 року — 0,5 мг.

Для вагітних жінок та матерів, що годують грудьми немовлят, дозу збільшують вдвоє. При інфекційних хворобах, пораненнях, а також при роботах, пов'язаних із напруженням зору, кількість вітаміну А також треба збільшувати.

Найбільше вітаміну А міститься в печінці морських риб, в печінці рогатої худоби, нирках і дещо менше у яєчному жовтку, вершковому маслі. Відповідно каротину багато є в червоному перці, моркві, цибулі, салаті, шпинаті, капусті, помідорах, ягодах обліпихи, горобини, абрикосах. Для всмоктування вітаміну А, як і інших жиророзчинних вітамінів, необхідні жовчні кислоти та жири. Каротини в слизовій кишечника і печінці частково перетворюються у вітамін А. У слизовій кишечника ретинол утворює складні ефіри з жирними кислотами, що мають довгий вуглецевий ланцюг. Ці ефіри транспортуються в складі хіломікронів через лімфатичну систему в кров. У плазмі крові ретинол зв'язується з ретинолтранспортним білком (фракція  $\alpha_1$ -глобулінів) і доставляється до тканин. У сітківці ретинол перетворюється в ретиналь, що входить до складу родопсину і бере участь у зоровому процесі. Відкладається ретинол у печінці, частина його тут окиснюється в ретиналь, далі в ретиноєву

кислоту, яка виділяється із жовчю у вигляді глюкуронідів. Усі форми вітаміну А (ретинол, ретиналь, ретиноєва кислота та ефірні форми) беруть участь у біохімічних процесах організму. За рахунок подвійних зв'язків вітамін А має відношення до регуляції окисно-відновних процесів, легко окиснюючись у складі мембран, змінює їх проникність та біосинтез компонентів мембран. Він стимулює бар'єрну функцію та проліферацію шкіри і всіх слизових, загальмовує перетворення циліндричного епітелію в плоский зроговілий; регулює нормальний ріст та диференціацію клітин ембріона і молодого організму, сприяє нормальному розвитку сперматозоїдів та плаценти під час вагітності. Реалізація цих функцій здійснюється за допомогою всіх форм вітаміну А, крім ретиноєвої кислоти. Ретиноєва кислота стимулює ріст кісток та м'яких тканин, що реалізується через активацію експресії генів. В ядрі клітин ретиноєва кислота зв'язується із внутрішньоядерним рецептором (рис. 3.1). Утворений комплекс взаємодіє з хроматином, активує транскрипцію відповідних генів, що призводить до синтезу відповідних білків.

Але цілковито механізми участі вітаміну А в метаболічних процесах, що забезпечують його функції, не досліджені. Найбільш вивчена роль вітаміну А в акті зору. В цьому процесі він бере участь у формі цис-ретиналю — компонента, що входить до складу білка родопсину. Родопсин — хромопротеїн, що складається з білка опсину і простетичної групи — ретиналю. Відіграє роль фоторецептора плазматичних мембран світлочутливих клітин сітківки ока. У людини сітківка ока має 2 види світлочутливих клітин — палички і колбочки. Палички сприймають слабе освітлення (забезпечують сутінковий і нічний зір), колбочки реагують на добре освітлення (забезпечують кольоровий і денний зір). У колбочках замість родопсину є йодопсин, вони відрізняються між собою білковою частиною.

Під впливом світла ретиналь змінюється (із цис- переходить у транс- форму). Одночасно поглинутий квант світла призводить до дисоціації родопсину на опсин та транс-ретиналь, що супроводжується деполаризацією мембран та виникненням потенціалу дії. Останній, поширюючись по зоровому нерву, зоровому перехресті, несе інформацію в мозок, у ділянку *fissura calcarina*, де здійснюється первинний аналіз світло-відчуття (вищий аналіз відбувається у корі головного мозку цієї ділянки).

Відновлення родопсину здійснюється в темряві. Тут під впливом алкогольдегідрогенази за участю коферменту НАД транс-ретиналь відновлюється в транс-ретинол. Останній за допомогою ізомерази перетворюється в цис-ретинол, який через посередництво вже згаданої алкогольдегідрогенази окиснюється в цис-ретиналь. Цис-ретиналь, взаємодіючи з опсином, регенерує родопсин, який може далі брати участь у сприйнятті світлового сигналу. Перетворення родопсину на світлі і в темряві у вигляді схеми показані на рис. 3.2.

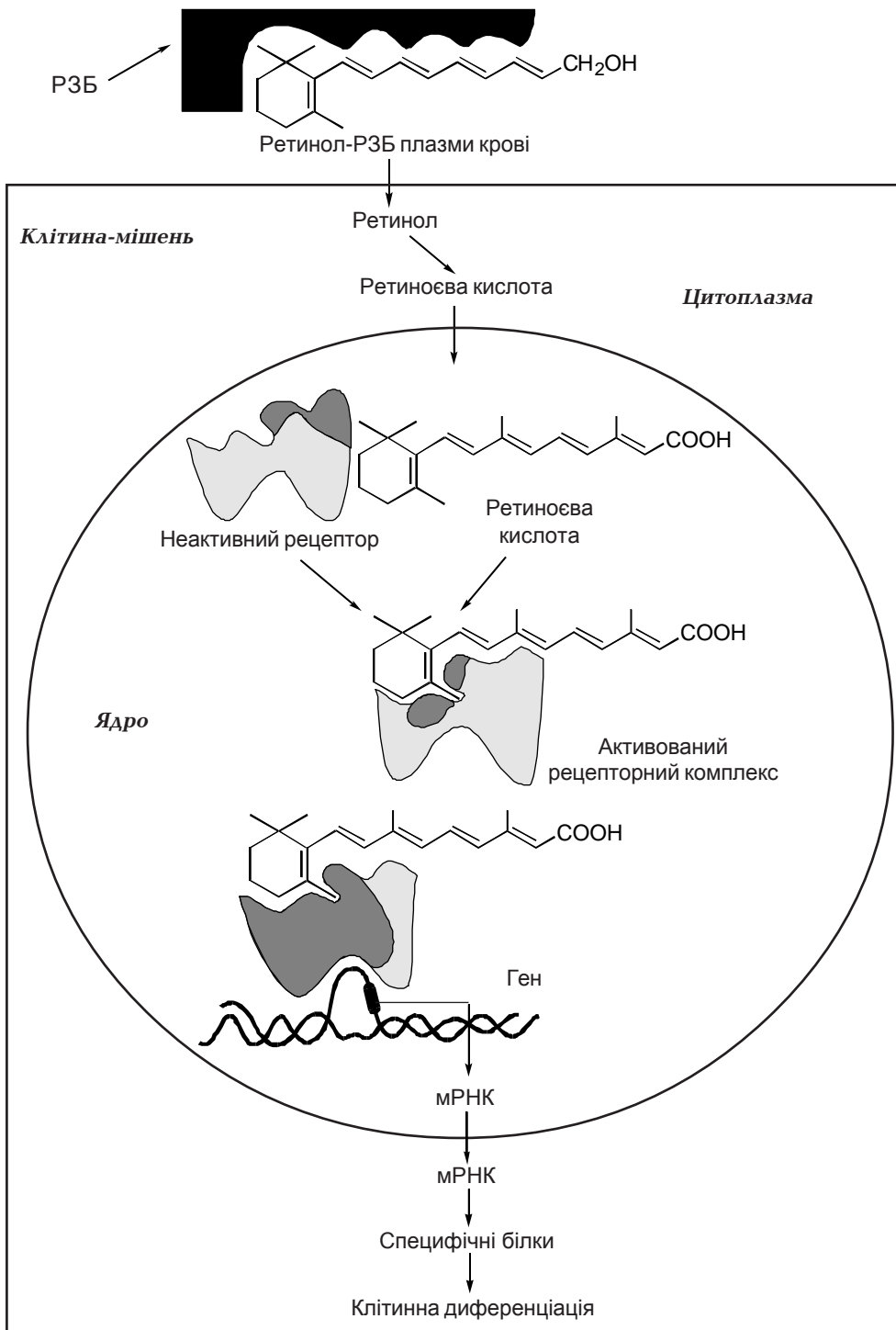


Рис. 3.1. Схема механізму дії ретиноєвої кислоти.

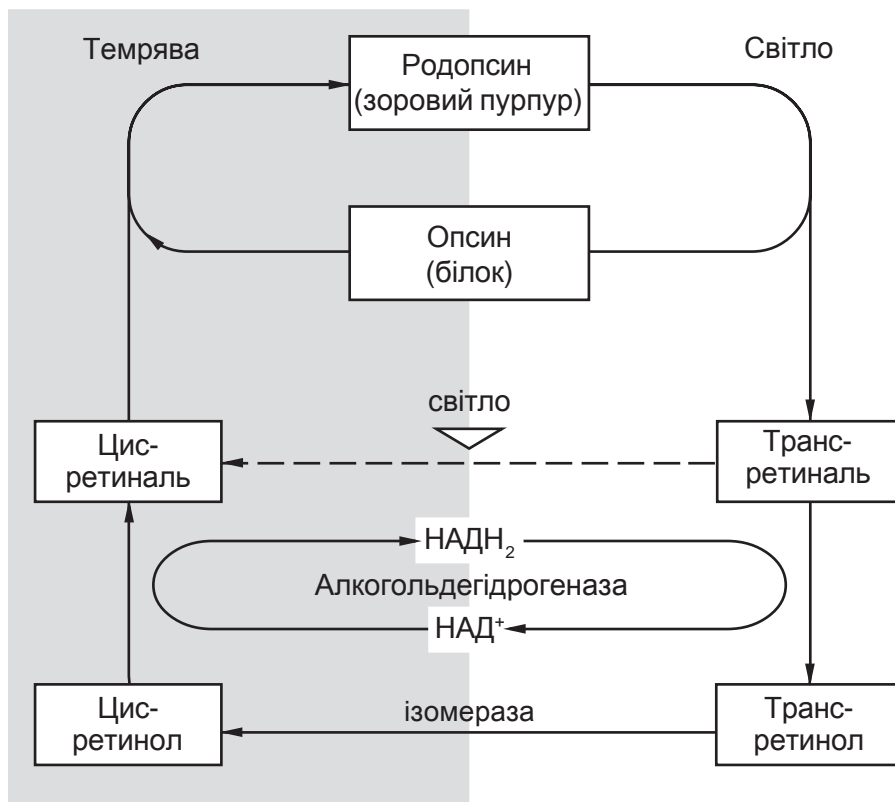
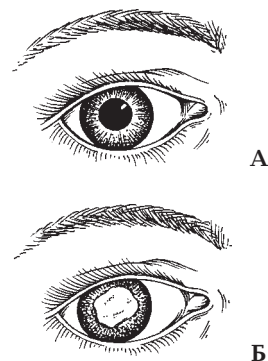


Рис. 3.2. Схема перетворення зорового пурпуру на світлі і в темряві.

Існує думка, що транс-ретиналь може перетворюватися на світлі в цис-ретиналь під впливом ізомерази. Але значення цього процесу другорядне.

Під час відщеплення ретиналю від родопсину частина його руйнується, у зв'язку з чим для ресинтезу родопсину потрібні нові молекули вітаміну А. Тому при відсутності вітаміну А буде обмежений процес утворення цис-ретиналю та родопсину, що проявлятиметься зниженням здатності бачити ввечері та вночі — розвивається "курча сліпота" (гемералопія), тобто знижується темнова адаптація, що є ранньою ознакою гіповітамінозу А. При гіповітамінозі порушується структура і функція епітелію — він ороговіає, злущується. Це проявляється сухістю шкіри (ксеродермія), ороговінням епідермісу (гіперкератоз). Внаслідок ороговіння циліндричного епітелію та закупорювання слізних каналів настає сухість кон'юнктиви ока (ксерофтальмія), яка під впливом інфекції може швидко призводити до розм'якшення рогівки (кератомалія) (рис. 3.3). Одночасно спостерігається ороговіння та злущення епітелію дихальних шляхів, травного та сечовидільного трактів, що нерідко супроводжується закупорюванням видільних проток.

Хронічна нестача вітаміну А в молодому віці проявляється сповільненням росту, частими запаленнями дихальних шляхів. Надмірне потрапляння в організм вітаміну А супроводжується збільшенням проникності або руйнуванням мембран. Тому із лізосом в навколишнє середовище виходять кислі протеази та кисла фосфатаза, із мітохондрій — малатдегідрогеназа. Змін зазнають і ядерні мембрани. Гострий гіпервітаміноз А проявляється важкою інтоксикацією. Як антагоніст вітаміну А призначають тироксин та аскорбінову кислоту.

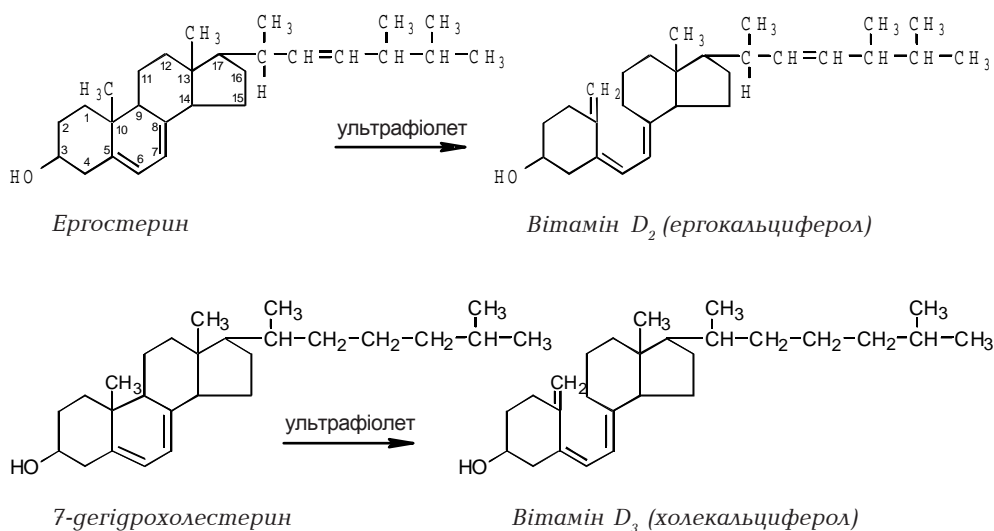


**Рис. 3.3. Авітаміноз А:**  
 А — здорове око;  
 Б — явище кератомалачії.

### 3.2. Вітамін D (кальциферол, антирахітний)

Вітамін D — спільна назва групи речовин рослинного і тваринного походження, що відносяться до стероїдів і проявляють антирахітну дію. Серед них найактивнішим є вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол) і D<sub>3</sub> (холекальциферол).

Перший утворюється із рослинного попередника (провітаміну D<sub>2</sub>) — ергостерину, а вітамін D<sub>3</sub> — із 7-дегідрохолестерину, що міститься в шкірі людини і тварин. Під впливом ультрафіолетового випромінювання ергостерин перетворюється в ергокальциферол (вітамін D<sub>2</sub>), а 7-дегідрохолестерин — в холекальциферол (вітамін D<sub>3</sub>). В основі їх будови лежить циклічний вуглеводень стеран, який є стереоізомером циклопентанпергідрофенантрону.

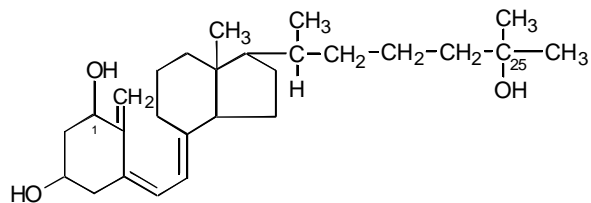


Треба мати на увазі, що у здорової людини, яка постійно піддається сонячному опроміненню, вітамін D у шкірі утворюється в достатній кількості. Щодо цього вітамін D не є типовим вітаміном.

Ці вітаміни стійкі до дії високої температури, але руйнуються під впливом мінеральних кислот та окисників. Вагітним та малим дітям рекомендується приймати сонячні ванни або опромінення кварцовими лампами з метою вироблення в шкірі вітаміну D.

Встановлено, що вітамін D не є біологічно активним. Біологічно активні форми його утворюються в печінці і нирках. Кальцифероли, що надходять з їжею, всмоктуються в тонкій кишці за допомогою жовчних кислот. Після всмоктування вони транспортуються в складі хіломікронів у кров, а далі — в печінку. В печінці під впливом ендоплазматичної гідроксилази в місці 25-го вуглецевого атома приєднується кисень з утворенням гідроксильної групи, тобто холекальциферол перетворюється в 25-гідроксихолекальциферол. Останній кров'ю заноситься в нирки, де відповідна гідроксилаза приєднує кисень в першому положенні й утворює 1,25-дигідроксихолекальциферол. Це діюча форма вітаміну D, що має властивості гормону.

Таким чином, у шкірі під дією ультрафіолетового випромінювання 7-дегідрохолестерин перетворюється в холекальциферол, з нього у печінці утворюється 25-гідроксихолекальциферол, а в нирках — 1,25-дигідроксихолекальциферол. Таких перетворень зазнає як вітамін D<sub>2</sub>, так і вітамін D<sub>3</sub>. Формула 1,25-дигідроксихолекальциферолу має такий вигляд:



1,25-дигідроксихолекальциферол (1,25-OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

На обмін речовин вітамін D діє як синергіст паратгормону та антагоніст гормону щитовидної залози — тиреокальцитоніну. Є навіть думка, що активна форма вітаміну D є складовим ліпідним компонентом, який зв'язується з білковою частиною паратгормону. На рис. 3.4 показана роль вітаміну D<sub>3</sub> в обміні кальцію і фосфору.

Активна форма вітаміну D підтримує постійний рівень кальцію і фосфору в крові. У крові здорових людей вміст Ca в середньому складає 2,2-2,7 ммоль/л, фосфору — 1,2-2,2 ммоль/л. Вітамін D стимулює всмоктування кальцію і фосфору в кишечнику за допомогою кишкової Ca<sup>2+</sup>-АТФази та кальційзв'язувального білка. Є припущення, що вплив вітаміну D на активний транспорт кальцію і фосфору реалізується опосередковано шляхом біосинтезу Ca-АТФази та кальційзв'язувального білка в



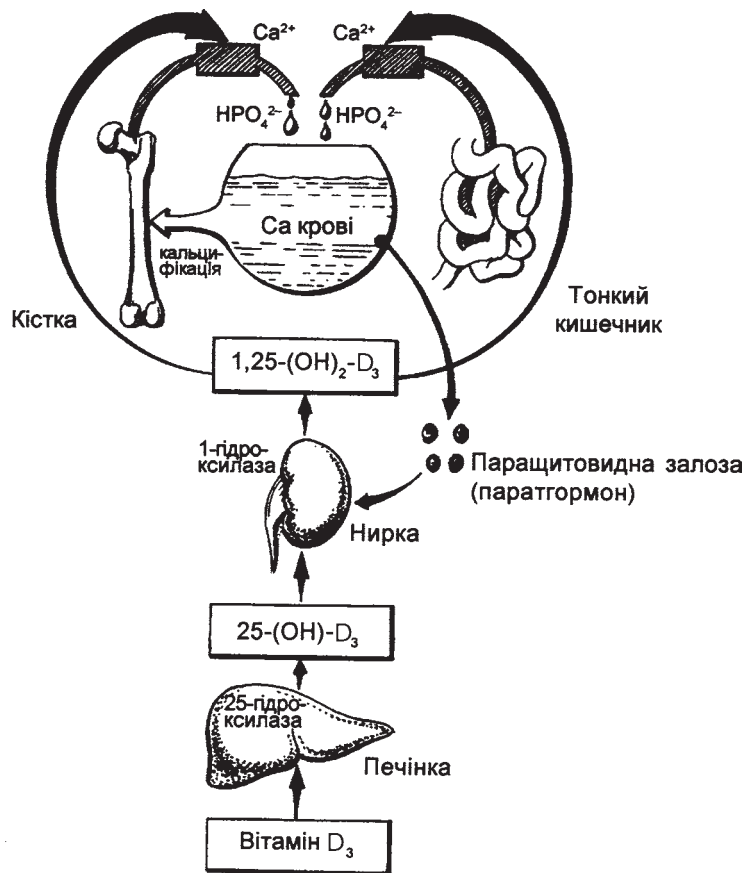


Рис. 3.4. Обмін і механізм дії вітаміну D.

кишечнику та ниркових каналцях. Вітамін D сприяє посиленню тканинного дихання і окисного фосфорильовання, а також окисненню вуглеводів до лимонної кислоти. Крім цього, вітамін D стимулює мобілізацію кальцію з кісткової тканини. Таким чином, в загальному дія вітаміну D спрямована на підвищення вмісту іонів кальцію і фосфору в крові (рис. 3.5).

Нестача вітаміну D в організмі дітей проявляється у вигляді захворювання, яке називається рахітом (рис. 3.6). В основі цього захворювання лежать зміни обміну фосфору і кальцію, порушення відкладання їх солей у кістковій тканині. Чим молодший вік дитини, тим вища можливість захворювання на рахіт. Це пов'язано з тим, що молодші діти (грудного віку) одержують менше вітаміну D з їжею та меншу дозу ультрафіолетового опромінення. При рахіті загальмовані процеси всмоктування іонів кальцію і фосфатів у кишечнику і реабсорбція їх у нирках. Тому рівень їх у крові знижується (фосфору – на 50 %, кальцію – на 30 % від норми), загальмовується мінералізація кісток, тобто не відбувається відкладання мінеральних речовин на колагенову основу кісток, що ростуть. При рахіті зростає

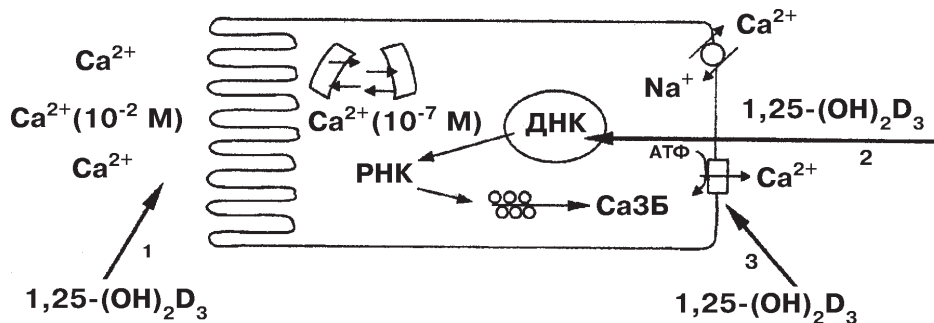


Рис. 3.5. Схема механізму дії холекальциферолу на транспорт іонів  $\text{Ca}^{2+}$  через клітинні мембрани:

- 1 – підвищує проникність мембран ентероцитів для іонів  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- 2 – індукує синтез специфічного  $\text{Ca}^{2+}$ -зв'язувального білка (CaЗБ);
- 3 – активує  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу, яка переносить іони  $\text{Ca}^{2+}$  з клітини в кров.

(більш як на порядок) вміст лужної фосфатази крові. Можливо, що це є компенсаторна реакція, спрямована на вирівнювання зниженого вмісту неорганічного фосфату.

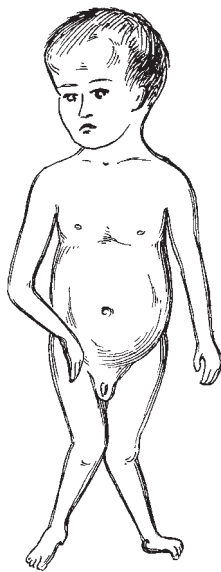


Рис. 3.6. Гіповітаміноз D (рахіт).

Раннім проявом гіповітамінозу D є функціональні розлади центральної нервової системи в дитини, що проявляється переважанням процесів збудження. Трохи пізніше зміни торкаються м'язової системи (знижується тонус м'язів) та кістково-хрящового апарату.

Добова доза вітаміну D для дітей знаходиться в межах 12-25 мкг (500-1000 МО). Для дорослої людини потреба у вітаміні D в десятки разів менша, ніж для дітей. Джерелом вітаміну D є риб'ячий жир, печінка, вершкове масло, жовток яйця.

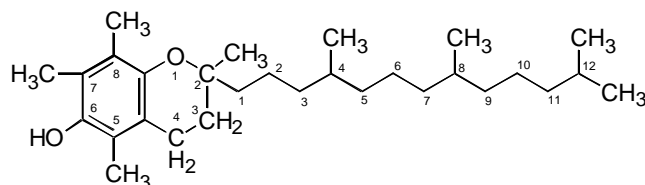
Починається промисловий випуск активних форм вітаміну D-25-гідроксихолекальциферолу та інших, що мають виражену антирахітну дію. Вітамін D застосовується для профілактики і лікування рахіту та деяких інших захворювань (туберкульоз кісток, шкіри).

При вживанні надмірних кількостей вітаміну D у дітей і дорослих розвивається гіпервітаміноз D. Він проявляється демінералізацією кісток і їх переломами, збільшенням вмісту кальцію і фосфатів у крові. Вони мобілізуються із кісток, всмоктуються із кишечника, реабсорбуються в нирках. Підвищення рівня кальцію і фосфору в крові призводить до кальцифікації внутрішніх органів – легень, нирок, судин тощо.

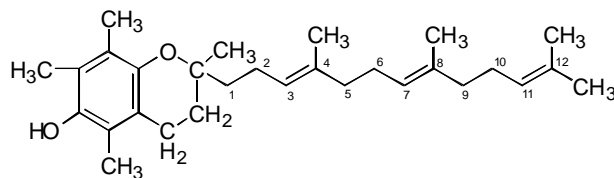
### 3.3. Вітамін Е (токоферол, вітамін розмноження)

Назва токоферолу походить від двох грецьких слів "токос" — потомство і "феро" — несу. При дефіциті в кормах вітаміну Е в експериментальних тварин настає втрата здатності до відтворення потомства, переродження скелетних м'язів та міокарда, розлади нервової системи. У самиць плід гине в лоні від крововиливів, а в самців настає переродження статевих залоз (припиняється продукція сперматозоїдів). У той же час було показано, що сік із салату та олія із зародків зерен пшениці запобігає таким змінам. Для людини джерелом токоферолу є рослинні олії (соняшникова, кукурудзяна, оливкова та інші).

Продукти тваринного походження містять мало вітаміну Е. Добова доза для людини — 20-50 мг Е. Вітамінну дію мають метильні похідні токолу і токотрієнолу. Вони дуже близькі між собою за структурою і містять хроманове біциклічне ядро та залишок спирту фітолу із 16-ти атомів вуглецю.



*α-токоферол*



*α-токотрієнол*

Боковий вуглецевий ланцюг токоферолу, на противагу токотрієнолу, повністю гідрогенізований і не містить подвійних зв'язків.

Залежно від кількості метильних груп та порядку їх розміщення в кільці, токоферолі і токотрієнолі розділяють на  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  і  $\delta$ .

Найкращу вітамінну активність проявляє  $\alpha$ -токоферол. Всмоктування токоферолу, як і інших жиророзчинних вітамінів, відбувається у тонкому кишечнику при наявності жирів та жовчних кислот. У складі хіломікронів через лімфатичні капіляри він надходить в кров, а з ліпопротеїнами крові заноситься в органи і тканини. Токоферол включається у склад клітинних мембран жирової тканини, печінки, скелетних м'язів.

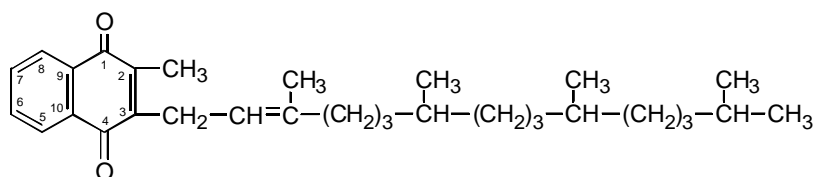
Прояви гіповітамінозу Е у людини не описані, бо вона отримує цей вітамін у достатній кількості. Правда, є дані, що в деяких тропічних країнах, де люди харчуються переважно рослинною їжею і мало вживають жирів, можуть спостерігатися гіповітамінози Е. Описані випадки

ускладнень цирозу печінки, що проявляються зниженням вмісту вітаміну Е в сироватці крові, м'язовою слабкістю, креатинурією та посиленням гемолізу еритроцитів. Зміни ці зв'язані із погіршенням всмоктування жирів у кишках. Вітамін Е широко використовується в медицині. Зараз промисловість випускає синтетичний препарат — токоферолу ацетат. Його вживають для запобігання самовільним викидням у жінок, при виснаженні центральної нервової системи, при перевтомах, для лікування опікової та променевої хвороб, уражень печінки, м'язової системи, для стимуляції імунної системи тощо.

*Біологічна роль.* Вітамін Е для людини і вищих тварин є потужним і головним жиророзчинним антиоксидантом. Його дія спрямована на посилення тканинного дихання й утримування на стаціонарному рівні вільнорадикального перекисного окиснення. Опосередковано як кофактор бере участь у транспорті електронів і протонів у дихальному ланцюзі, стимулює синтез убіхінону. Токоферол служить "пасткою" для вільних радикалів — утворює з ними неактивні форми, які обривають вільнорадикальний ланцюг. Цим він захищає від перекисного окиснення поліненасичені жирні кислоти в складі клітинних мембран. Мембранозахисна функція токоферолу тісно пов'язана із біологічною роллю селену, який є кофактором глутатіонпероксидази, що руйнує пероксидрадикали. Токоферол, інактивуючи першим вільні радикали, знижує потребу в глутатіонпероксидазі. Він також підвищує біологічну активність вітаміну А, захищаючи його боковий ненасичений ланцюг від окиснення. Звідси зрозуміло, чому саме гіповітаміноз Е супроводжується патологією мембран у вигляді схильності еритроцитів до перекисного гемолізу, атрофії сім'яників, що призводить до безпліддя, розсмоктування плода під час вагітності, м'язової дистрофії, втрати внутрішньоклітинних компонентів та білків м'язів, некрозу печінки, розм'якшення мозку. Гіпервітамінозу Е в людини не виявлено. Відомо, що при надмірному надходженні вітаміну Е в організмі активується пероксидне окиснення ліпідів, яке приводить до підвищення використання вітаміну Е та зниження його вмісту до нормального рівня.

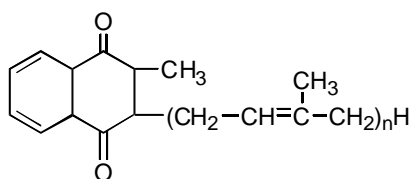
#### **3.4. Вітамін К (нафтохінони, антигеморагічний, або вітамін коагуляції)**

До вітаміну К відносять дві групи хінонів, в яких бічні радикали — ізопренові ланцюги різної довжини. Вітамін К<sub>1</sub> (філохінон) має бічний ланцюг із чотирьох ізопренових ланок, знаходиться в рослинах. Вітамін К<sub>2</sub> (менахінон), виявлений у тварин, містить у бічному ланцюзі 6 ізопренових ланок. Вітамін К<sub>1</sub> (філохінон) вперше був виділений із люцерни. За структурою це 2-метил-1,4-нафтохінон, що містить у положенні 3 фітильний радикал із 20 вуглецевих атомів:



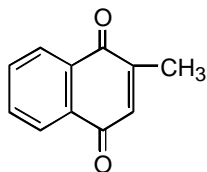
Вітамін  $K_1$  (філохінон)

Вітамін  $K_2$  (менахінон) вперше був одержаний із гнилої рибної муки, де він синтезується мікрофлорою. Обидві різновидності вітаміну К нестійкі до нагрівання в лужному середовищі та опромінення. Вітамін  $K_2$  відрізняється від  $K_1$  тільки довжиною бічного ланцюга.

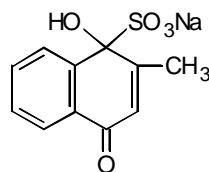


Вітамін  $K_2$  (менахінон)

Існує синтетичний аналог вітаміну К, який не містить бічного ланцюга в 3-му положенні. Його називають вітаміном  $K_3$  (2-метил-1,4-нафтохінон). На його основі були одержані інші водорозчинні препарати з вітамінною дією, зокрема вікасол, який являє собою натрієву сіль бісульфітного похідного вітаміну  $K_3$ . Будова його така:



Вітамін  $K_3$



Вікасол

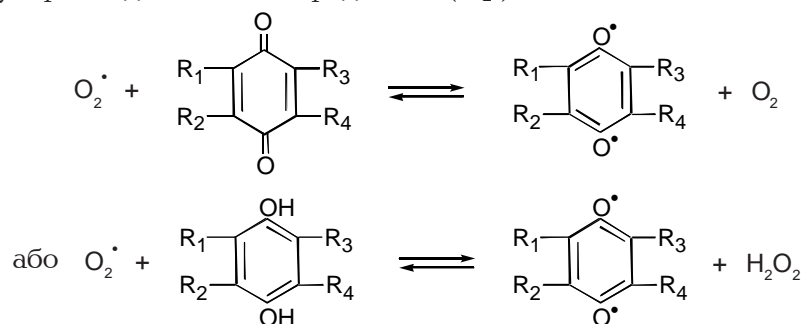
Вітамін К — антигеморагічний фактор, що має пряме відношення до згортання крові. При нестачі вітаміну К виникають геморагії (крововиливи). Вони можуть бути підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньо-органні. Навіть незначні пошкодження судин можуть викликати великі кровотечі. У грудних дітей нерідко бувають значні підшкірні крововиливи і кровотечі. Схильність до геморагій у дітей найчастіше спостерігається в перші 5 днів від народження. Проте через 7-10 днів прояви гіповітамінозу минають, що пов'язано із заселенням кишечника мікрофлорою і синтезом нею вітаміну К. У дорослих людей гіповітаміноз К буває рідко: він частково синтезується мікрофлорою товстої кишки, змішана рослинна їжа також містить в достатній кількості вітамін К.

Спільним для всіх жиророзчинних вітамінів є те, що вони можуть накопичуватись в організмі у великих кількостях. Тому їх відсутність у харчовому раціоні може не проявлятися на фізіологічному рівні протягом багатьох місяців. Гіповітаміноз К може виникати при порушеннях процесів всмоктування жирів у кишечнику або при тривалому вживанні

антибіотиків, що мають здатність викликати дисбактеріоз у кишечнику. Порушення всмоктування жирів найчастіше буває за умов недостатнього синтезу або секреції жовчних кислот. При цьому погіршується всмоктування і жиророзчинних вітамінів, що може призводити до гіповітамінозу К.

Вітамін К, подібно до інших жиророзчинних вітамінів, утворюється в біологічних системах шляхом з'єднання залишків п'ятиуглецевого ізопрену (2-метилбутадієну), які відіграють роль будівельних блоків для побудови різних жиророзчинних речовин. Роль вітаміну К у згортанні крові зумовлена його участю в утворенні протромбіну, який є неактивним попередником ферменту тромбіну, що перетворює білок плазми крові фібриноген у фібрин. Фібрин — нерозчинний волокнистий білок, що сприяє утворенню кров'яного згустка. Для того, щоб протромбін зміг активуватися і перетворитися в тромбін, він спершу повинен зв'язати іони кальцію. Нормальна молекула протромбіну містить декілька залишків особливої амінокислоти — гамма-карбоксиглутамінової кислоти, яка і зв'язує іони  $\text{Ca}^{2+}$ . При нестачі вітаміну К місце залишків гамма-карбоксиглутамінової кислоти займають залишки звичайної глутамінової кислоти. Вітамін К є стимулятором біосинтезу ще декількох білків-ферментів, необхідних для нормального згортання крові: проконвертину (фактор VII), фактора Крістмаса (IX) і фактора Стюарта-Прауера (X).

Крім участі у згортанні крові, вітамін К має відношення до процесів тканинного дихання, стимулює транспорт електронів по дихальному ланцюзі, пригнічує вільнорадикальне перекисне окиснення. Вітаміни К, як і токоферол та убіхінон, є ефективними "пастками" для супероксидного аніона-радикала ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) в клітинах:



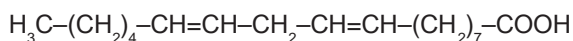
Джерелом вітаміну К для людини служать рослинні (капуста, шпинат, ягоди горобини, калини, фрукти) і тваринні (печінка) продукти. Добова потреба в ньому для дорослої людини складає в середньому 2 мг. У практичній медицині вітамін К і його синтетичний аналог вікасол застосовують при кровотечах і кровоточивості, а також з метою попередження кровотеч після операції на печінці. Вагітним жінкам за шість-вісім днів

перед пологами дають вітамін К з метою запобігання геморагіям у новонароджених. Дуже високі дози вітаміну К — токсичні.

Антивітаміном К є природна речовина дикумарол (дикумарин). Дикумарол викликає різке зниження вмісту протромбіну та інших факторів згортання крові, що призводить до кровотеч. Його застосовують у випадках підвищеного згортання крові (тромбози, тромбофлебіти) з метою його запобігання.

### 3.5. Вітамін F

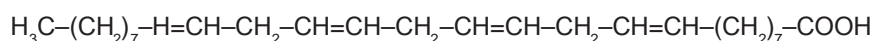
Під назвою вітамін F розуміють групу поліненасичених жирних кислот, зокрема лінолеву, ліноленову й арахідонову. Всі вони містяться в рослинних оліях, не можуть синтезуватися в тканинах людського організму, але є необхідними для нормальної життєдіяльності. Добова потреба у вітаміні F для дорослої людини складає в середньому приблизно 10 г. Він необхідний для нормального росту і регенерації шкірного епітелію, а також для біосинтезу простагландинів. Ненасичені жирні кислоти використовуються також для синтезу фосфо- і гліколіпідів, що йдуть на побудову клітинних мембран. Вітамін F підтримує запаси вітаміну А і полегшує його вплив на обмін речовин в організмі, він також знижує вміст холестерину в крові. Дія ненасичених жирних кислот значною мірою залежить від вмісту токоферолу, який захищає їх від перекисного окиснення.



*Лінолева кислота*



*Ліноленова кислота*



*Арахідонова кислота*

Недостатність вітаміну F у людини майже не зустрічається. Припускають, що гіповітаміноз F супроводжується фолікулярним гіперкератозом, тобто надмірним зроговінням шкірного епітелію навколо волосяних фолікулів. Ці прояви аналогічні тим, що виникають при нестачі вітаміну А. У практичній медицині з метою профілактики атеросклерозу використовують препарати незамінних жирних кислот — лінегол і лінол.

Про механізм дії вітаміну F див. розділи "Обмін ліпідів" та "Простагландини". Потрібно зазначити, що всім жиророзчинним вітамінам притаманна деяка подібність у механізмах дії. Припускають, що всі вони впливають на генетичний апарат, а також на ліпопротеїни клітинних і субклітинних мембран. Вітаміни А, К, D, E, F проникають у ядра клітин і з'єднуються там з певними білками, внаслідок чого останні набувають властивостей індукторів, які стимулюють синтез ферментів, гормонів, антитіл тощо. Так, вітамін К індуктує біосинтез інформаційної РНК, що відповідає за утворення білків, які викликають згортання крові. Вітамін

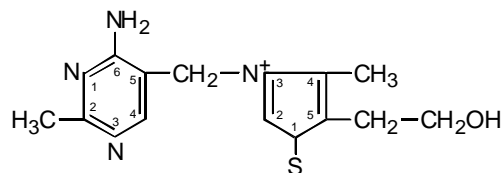
D індукує процеси біосинтезу білків — переносників кальцію і білків — ферментів фосфоліпідного обміну. Є ряд даних про те, що вітамін А входить до складу мембранних структур і регулює в них транспорт різних речовин. Він може брати участь у транспорті електронів у процесі тканинного дихання.

#### 4. ВОДОРОЗЧИННІ ВІТАМІНИ

До водорозчинних відносяться вітаміни групи В та інші вітаміни (С, Р, Н) і вітаміноподібні водорозчинні сполуки. На протигагу жиророзчинним вітамінам, які відіграють у клітинах роль модуляторів клітинних мембран, водорозчинні вітаміни є основними коферментами або входять до складу коферментів різних ферментних систем. Водорозчинні вітаміни в тканинах зв'язані з білками, не мають провітамінів і не викликають гіпервітамінозів. Розглянемо вітаміни групи В.

##### 4.1. Вітамін В<sub>1</sub>

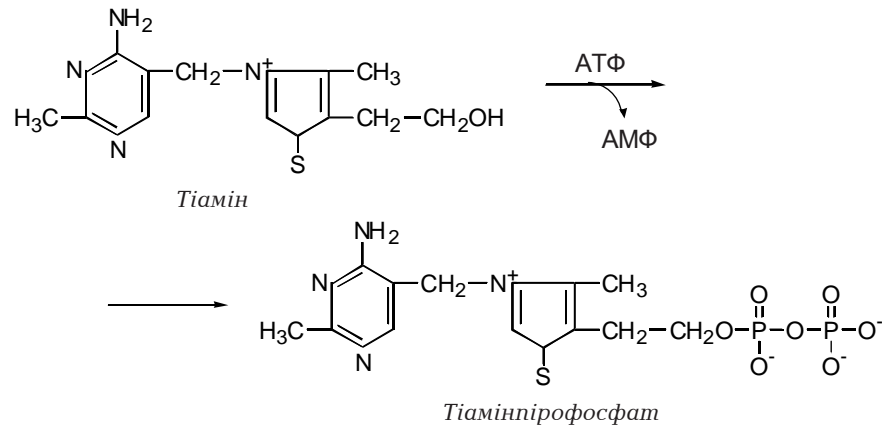
Вітамін В<sub>1</sub> — тіамін, антиневритний фактор. Саме він, як сказано вище, був першим вітаміном, одержаним у кристалічному стані Функом і який спричинив назву всієї групи речовин. Його молекула складається з піримідинового та тiazолового кілець, зв'язаних між собою через СН<sub>2</sub>-групу:



Добова потреба в тіаміні для дорослої людини складає 1-3 мг. Міститься він в хлібі грубого помолу, горосі, квасолі, а також тваринних продуктах: печінці, м'ясі та інших. Всмоктується в тонкому кишечнику і кров'ю заноситься в печінку, де під впливом ферменту тіамінфосфокінази фосфорилується до тіамінфосфату, тіаміндифосфату та тіамінтрифосфату. Найбільш вивчена роль тіаміндифосфату. Із печінки тіамін розноситься в різні органи. Найбільше його є в м'язах (до 50 %), а решта — в печінці та інших органах і тканинах.

Тіаміндифосфат (кокарбоксілаза) входить як кофермент до складу піруватдегідрогенази, альфа-кетоглутаратдегідрогенази і транскетолази. Завдяки цьому бере участь в окисненні пірувату й альфа-кетоглутарату в мітохондріях, а отже, у вилученні енергії з продуктів розщеплення вуглеводів, білків та жирів. Транскетолаза забезпечує перебіг неокиснювальної фази пентозофосфатного циклу, який призводить до нагромадження НАДФН<sub>2</sub> і рибозо-5-фосфату. За рахунок цього вітамін В<sub>1</sub> необхідний для

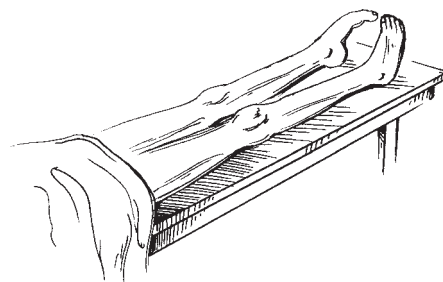




синтезу жирних кислот, холестерину, стероїдних гормонів, знешкодження токсичних речовин, ліків тощо. А рибозо-5-фосфат використовується для синтезу нуклеїнових кислот, нуклеотидних коферментів, нуклеотидів. У мозковій тканині знаходиться в достатній кількості тіамінтрифосфат, що має відношення до синаптичної передачі нервових імпульсів.

Гіповітаміноз В<sub>1</sub> характеризується зниженням вмісту названих вище коферментів у тканинах і, як наслідок, послабленням активності транскетолази та дегідрогеназ кетокислот. Саме тому вміст пірвіноградної та альфа-кетоглутарової кислот підвищується в крові й сечі, зменшується використання їх в енергозабезпеченні тканин, насамперед мозку (мозкова тканина живиться переважно вуглеводами). Через нестачу НАДФН<sub>2</sub> і рибозо-5-фосфату, що викликано пригніченням транскетолазної реакції, загальмовуються процеси біосинтезу, зокрема замісних амінокислот. Тому в обміні речовин процеси катаболізму будуть переважати над анаболізмом.

Через нестачу вітаміну В<sub>1</sub> в організмі розвивається ряд патологічних проявів, які називаються бері-бері. Зміни спостерігаються з боку метаболізму і функцій органів травлення, серцево-судинної, нервової та м'язової систем. Розлади шлунково-кишкового тракту проявляються у вигляді різкого зменшення апетиту, зниження секреції шлункового соку і соляної кислоти, атонії кишечника, в'ялих закріпів. Характерними рисами бері-бері є різка атрофія м'язової тканини, зниження скоротливої здатності скелетних м'язів (виражена м'язова слабкість) (рис. 3.7). Спостерігаються зменшення сили серцевих скорочень, розширення правого шлуночка, тахі-



**Рис. 3.7.** Поліневрит у людини. Атрофія м'язів ніг з контрактурою ступні при бері-бері.

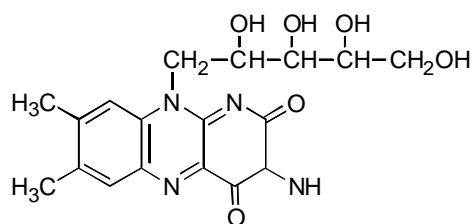
кардія і гостра серцево-судинна недостатність. Неврологічними ознаками недостатчі вітаміну В<sub>1</sub> найчастіше є такі зміни: поступове зниження периферичної чутливості, втрата деяких периферичних рефлексів, сильний біль по ходу нервів, корчі, розлади вищої нервової діяльності (страх, зниження інтелекту, галюцинації). Але зараз вважається, що бері-бері в країнах, де харчуються полірованим рисом, не є проявом чистого гіповітамінозу В<sub>1</sub>. Більш правдоподібним є погляд, що бері-бері є наслідком нестачі в продуктах харчування цілого ряду вітамінів (полівітаміноз), зокрема В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, С та інших. У Європі гіповітаміноз описаний у вигляді енцефалопатій (синдром Верніке) або ураження серцево-судинної системи (синдром Вейса). При гіповітамінозі В<sub>1</sub> швидше виникають розлади в шлунково-кишковій системі й порушення психіки, настають зміни серцево-судинної і м'язової систем. Дещо пізніше розвиваються ураження периферичної нервової системи (розлади чутливості, біль по ходу нервів та інші). Ці зміни завершуються контрактурами, атрофією та паралічами нижніх, а потім і верхніх кінцівок.

Окремою формою тіамінової недостатності є уроджені порушення метаболізму вітаміну, наприклад тіамінзалежна анемія.

У медицині використовуються тіамін і тіаміндифосфат (кокарбоксілаза) для покращання засвоєння вуглеводів, у лікуванні цукрового діабету, гіповітамінозів, дистрофій міокарда, уражень м'язів та центральної і периферичної нервової системи.

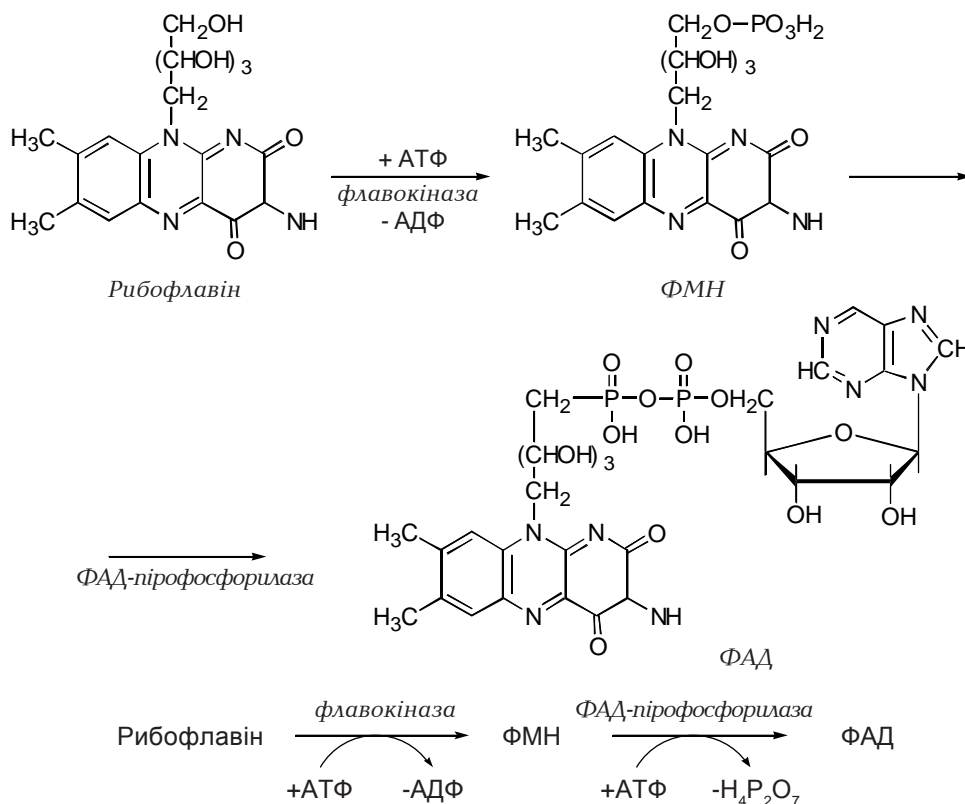
#### 4.2. Вітамін В<sub>2</sub> (рибофлавін)

Рибофлавін складається з трициклічної сполуки ізоалоксазину та спирту рибітолу (похідного рибози), звідки і походить його назва.



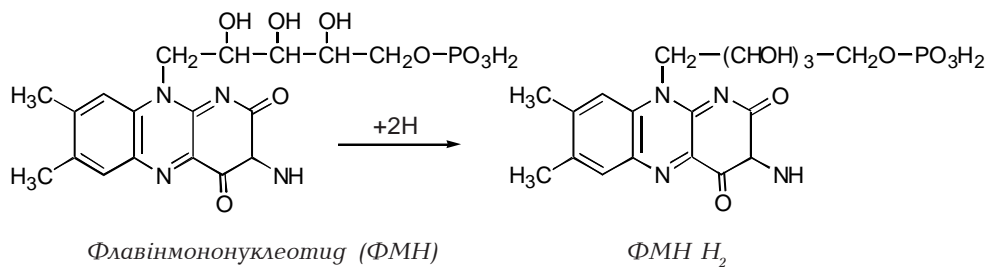
Рибофлавін

Надходить в організм із продуктами харчування, частково синтезується кишковими мікроорганізмами. Найбільше вітаміну В<sub>2</sub> міститься в печінці, нирках, домашньому сири, жовтку курячого яйця. Добова потреба його для дорослої людини становить 1-3 мг. Всмоктується рибофлавін у тонкому кишечнику за допомогою простої дифузії. У тканинах організму він перетворюється на ФМН і ФАД:



ФМН і ФАД як коферменти входять до складу флавінових ферментів, що беруть участь у багатьох окиснювальних реакціях клітин: передачі електронів і протонів у дихальному ланцюзі, окисненні пірувату, альфа-кетоглутарату, жирних кислот, біогенних амінів, альдегідів тощо.

Зараз відомо приблизно 30 флавінових ферментів, з яких тільки деякі містять як кофермент ФМН; небілкова частина решти флавопротеїнів представлена ФАД. Усі флавінові коферменти в окисненій формі забарвлені в жовто-оранжевий колір, мають характерні смуги поглинання з максимумом у ділянках 370 і 450 нм. При відновленні флавінових коферментів два атоми водню приєднуються до двох атомів азоту ізоалоксазинового кільця:



Відновлені ферменти можуть окиснюватися киснем повітря. Флавінові коферменти входять до складу двох різновидів ферментів: перші з них (цитохромредуктази) не взаємодіють із киснем повітря й окиснюються за допомогою системи цитохромів; другі — легко взаємодіють із киснем, утворюючи при цьому пероксид водню. Сюди відносяться альдегідоксидазксантинооксидаза, оксидази амінокислот. У клітинах кінцевим акцептором електронів від флавінових дегідрогеназ служить цитохромна система. Деякі флавінові дегідрогенази, крім ФМН і ФАД, містять ще комплексно зв'язані метали, наприклад молібден або залізо.

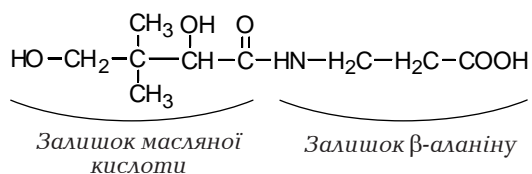
Гіповітаміноз В<sub>2</sub> характеризується зниженням вмісту коферментів, насамперед ФМН, що проявляється пригніченням процесів тканинного дихання і спричиняє затримку росту, посилений розпад тканинних білків. Досить специфічними симптомами для гіповітамінозу В<sub>2</sub> є ураження епітелію слизових, шкіри і рогівки ока: сухість слизових губ, порожнини рота. Слизова рота яскраво-червоного кольору, в його кутиках і на губах тріщини, лущення шкіри на обличчі, сухість кон'юнктиви, її запалення, проростання судинної сітки в рогівку. Васкуляризація рогівки полегшує надходження кисню в її центральну безсудинну зону та є проявом компенсації функції рогівки, викликаної дефіцитом флавінових коферментів, необхідних для окисно-відновних процесів.

*Практичне використання.* У медицині рибофлавін застосовується при гіповітамінозі В<sub>2</sub>, а також для лікування захворювань шкіри, очей, спричинених іншими чинниками, для прискорення загоювання ран, виразок, а також для лікування уражень печінки, при отруєнні чадним газом тощо.

### 4.3. Вітамін В<sub>3</sub> (пантотенова кислота, антидерматитний)

Назва вітаміну В<sub>3</sub> (від грец. pantothen — скрізь присутній, всеохоплюючий) свідчить про його значне поширення в природі. Він необхідний для життєдіяльності мікроорганізмів, комах, рослин, тварин і людини.

За хімічною структурою пантотенова кислота являє собою сполуку, утворену з масляної кислоти, яка в альфа- і гамма-положеннях містить ОН-групи, а в бета-положенні — дві СН<sub>3</sub>-групи, з'єднану амідним зв'язком із бета-аланіном:

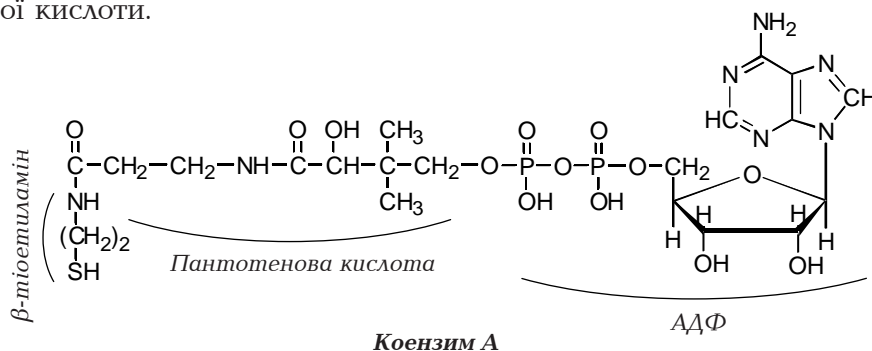


*Пантотенова кислота*

Джерелом пантотенової кислоти для людини є кишкові мікроорганізми і продукти харчування. Найбільше її міститься в дріжджах,

печінці, курячих яйцях, молоці, м'ясі, стручкових тощо. Добова потреба у вітаміні В<sub>3</sub> для дорослої людини складає приблизно 10 мг.

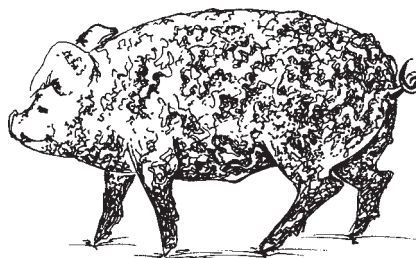
Біологічна функція пантотенової кислоти: вона входить до складу коферменту А (кофермент ацилювання). Кофермент А утворюється в результаті приєднання до СООН-групи бета-аланіну пантотенової кислоти залишку тіоетиламіну та залишку АДФ до гамма-ОН-групи масляної кислоти.



Функціонально активною групою коензиму А (КоА) є кінцева сульфгідрильна група, яка може зазнавати ацилювання з утворенням ацил-КоА або знаходитися в деацильованому стані КоА-SH. Крім того, вітамін В<sub>3</sub> входить до складу фосфопантотеїну, що є коферментом ацилпереносного білка синтетази жирних кислот.

Таким чином, значення пантотенової кислоти пояснюється участю 2-х коферментів у багатьох каталітичних процесах, зокрема таких, як окиснення жирних кислот, кетокислот, біосинтез жирних кислот, холестерину, стероїдних гормонів, кетонових тіл, ацетилхоліну. Саме за участь коферменту А в багатьох процесах обміну вуглеводів, жирів і білків його називають основним коферментом у клітинах. Гіповітамінозу В<sub>3</sub> у людини не виявлено. Але шляхом введення тваринам і людям-добровольцям антивітамінів, які заміщують у ферментативних реакціях пантотенові коферменти і викликають дефіцит пантотенової кислоти, встановлено, що її недостатність проявляється сповільненням окиснення пірвіноградної й альфа-кетоглутарової кислот, ураженням шкіри, посивінням волосся, порушенням функцій центральної нервової системи, зниженням пристосування до факторів зовнішнього середовища (рис. 3.8).

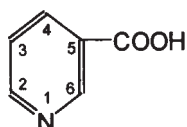
*Практичне застосування.* У медицині використовують пантотенат кальцію і КоА для лікування захворювань шкіри, уражень печінки, міокардіодистрофій, а також у парфумерії.



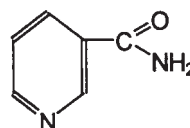
**Рис. 3.8.** Пантотенова недостатність у свиней. Явище гострого дерматиту.

#### 4.4. Вітамін В<sub>3</sub> (РР, нікотинамід, протипелагричний)

Вітамінну дію проявляє ніотинова кислота (умовно її називають ніацином, щоб не плутати з ніотином, що знаходиться в тютюні й ніколи не перетворюється в ніотинову кислоту). Фізіологічна назва вітаміну РР походить від італ. слова *preventive pelagra* – попереджує пелажу, – оскільки при його відсутності розвивається захворювання, відоме під назвою пелажра. За структурою вітамін РР є похідним гетероциклічної сполуки піридину:



Ніотинова кислота



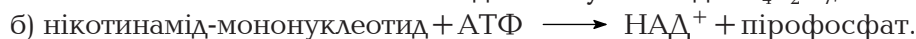
Аміг ніотинової кислоти

Ніотинова кислота досить поширена в рослинних і тваринних продуктах. Для людини основним її джерелом є хліб, картопля, рис, м'ясо, печінка, нирки, морква та інші продукти. Добова потреба в ніацині для дорослої людини складає приблизно 25 мг.

Горбачевський та ін. встановили, що гіповітаміноз В<sub>3</sub> розвивається в тих людей, котрі харчуються переважно продуктами, виготовленими з кукурудзи, і дуже мало вживають молочних і м'ясних продуктів. Пізніше було виявлено, що в молочних і особливо в м'ясних продуктах є багато незамінної амінокислоти триптофану, з якої може утворюватись ніотинова кислота. Отже, в продуктах тваринного походження знаходиться в підвищеній концентрації як сам вітамін РР, так і речовини, з яких він утворюється.

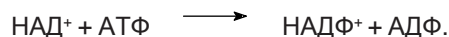
Всмоктується вітамін РР у тонкій кишці простою дифузцією. З ентероцитів він потрапляє в кров, якою переноситься в печінку та інші органи. У клітинах ніотинова кислота перетворюється в НАД<sup>+</sup> і НАДФ<sup>+</sup> (рис. 3.9).

Біосинтез НАД<sup>+</sup> із нікотинаміду здійснюється таким способом:



Процес утворення НАД<sup>+</sup> здійснюється під впливом специфічних пірофосфорилаз, розміщених як у цитоплазмі, так і в мітохондріях.

НАДФ утворюється в цитоплазмі з НАД<sup>+</sup> за допомогою специфічної кінази:



НАД<sup>+</sup> і НАДФ виявлені в усіх типах клітин. У клітинах печінки приблизно 60 % усього вмісту НАД<sup>+</sup> знаходиться в мітохондріях, а 40 % – у цитоплазмі.

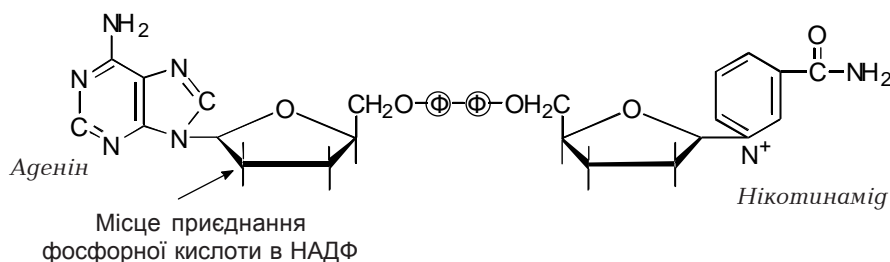


Рис. 3.9. Структура нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) і його фосфату (НАДФ).

Обидва коферменти легко окиснюються і відновлюються за допомогою специфічних дегідрогеназ. В окисненому стані  $\text{НАД}^+$  має вузьку смугу поглинання в ультрафіолетовій частині спектра з максимумом на довжині хвилі 260 нм. У відновленому стані виникає друга смуга при 340 нм, при одночасному зменшенні інтенсивності смуги при 260 нм. Окиснені форми  $\text{НАД}^+$  і  $\text{НАДФ}^+$  проявляють виражену флуорисценцію з довжиною хвилі 440 нм.

**Біологічні функції.** У складі  $\text{НАД}^+$  і  $\text{НАДФ}^+$  ніацин бере участь в обміні речовин. Є приблизно сотня нікотинамідзалежних ферментів.  $\text{НАД}^+$  і  $\text{НАДФ}^+$  є коферментами багатьох дегідрогеназ, необхідних для вироблення енергії в клітині: виступають акцепторами і проміжними переносниками атомів водню на початкових стадіях окиснення вуглеводів, жирних кислот, амінокислот, гліцерину, на стадії циклу Кребса і в термінальних стадіях дегідрування в дихальному ланцюзі та монооксигеназному ланцюзі.

Таким чином, вітамін  $\text{B}_5$  бере участь в енергозабезпеченні клітин і в знешкодженні шляхом окиснення природних та чужорідних речовин (монооксигеназний ланцюг окиснення).

$\text{НАДФН}_2$  як донор атомів водню використовується в біосинтетичних відновних реакціях (синтез жирних кислот, холестерину, стероїдних гормонів та ін.).

Крім того,  $\text{НАД}^+$  є субстратом для реакції синтезу полі-АДФ-рибози. Цей процес має відношення до регуляції утворення нуклеїнових кислот у клітинному ядрі.  $\text{НАД}^+$  і  $\text{НАДФ}^+$  виступають також у ролі алостеричних ефекторів ферментів енергетичного обміну. Так,  $\text{НАДН}$  є алостеричним інгібітором ферментів циклу Кребса (ізоцитратдегідрогенази, малатдегідрогенази та ін.). Надлишок  $\text{НАДФН}$  викликає інгібування глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Недостатність ніацину проявляється захворюванням, що називається пелагрою. Важливо зазначити, що гіповітаміноз  $\text{B}_5$  супроводжується одночасним гіповітамінозом  $\text{B}_2$  та  $\text{B}_6$ . Це пов'язано з тим, що для утворення нікотинової кислоти з триптофану потрібні коферменти рибофлавіну та піридоксину.



Рис. 3.10. Пелагра (гіповітаміноз РР).

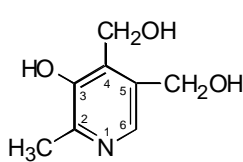
У хворих на пелагру мало змінюються окисні енергозабезпечувальні процеси. Очевидно, для їх здійснення в клітинах треба незначна кількість коферментів. Оскільки НАД<sup>+</sup> і НАДФ<sup>+</sup> беруть участь у синтетичних процесах відтворення нуклеїнових кислот, то нестача нікотинової кислоти позначається на нормальному поділі клітин швидко проліферуючих тканин (шкіра, слизові). Тому пелагра супроводжується дерматитами на ділянках шкіри, доступних дії сонячних променів (фотодерматити) (рис. 3.10), порушенням травлення (діарея), атрофією і болючістю язика. При тяжких формах хвороби спостерігаються крововиливи протягом усього шлунково-кишкового тракту.

Частими проявами гіповітамінозу є також порушення інтелекту (деменція) і функції периферичних нервів (неврити).

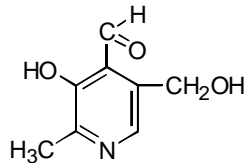
*Практичне застосування.* У медицині нікотинову кислоту та її амід використовують для лікування пелагри, дерматитів, викликаних іншими чинниками, невриту, дистрофій серцевого м'язу, а також у клініці як судинорозширювальний засіб.

#### 4.5. Вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин, антидерматитний)

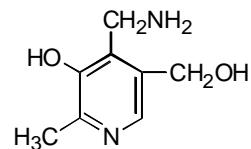
Під терміном вітамін В<sub>6</sub> мають на увазі три речовини – піридоксол (піридоксин), піридоксаль, піридоксамін:



Піридоксол



Піридоксаль



Піридоксамін

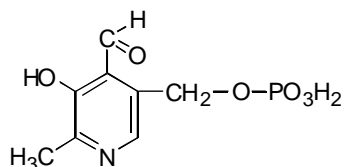
Як бачимо, всі вони відрізняються між собою функціональними групами в 4 положенні піридинового ядра: піридоксол має спиртову групу, піридоксаль містить альдегідну групу, а піридоксамін – амінометильну.

Вітамін В<sub>6</sub> у великій кількості міститься в продуктах рослинного і тваринного походження. Для людини джерелом вітаміну В<sub>6</sub> є кишкові бактерії, а також хліб, горох, квасоля, картопля, м'ясо, печінка, нирки й ін.; менше його в капусті й моркві. Добова потреба у вітаміні В<sub>6</sub> для дорослої людини складає в середньому 2-3 мг.

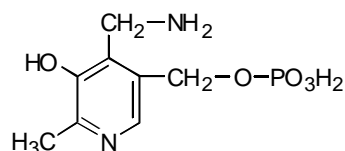
Всмоктується вітамін у тонкій кишці простою дифузиею. З ентероцитів він потрапляє в кров, а звідси переноситься до різних тканин, де



під впливом специфічних кіназ піридоксаль і піридоксамін фосфорилуються і перетворюються в піридоксальфосфат та піридоксамінфосфат:

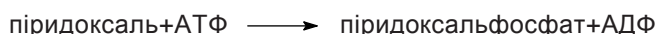


*Піридоксальфосфат*



*Піридоксамінфосфат*

Реакцію фосфорилування піридоксалу під впливом піридоксалькінази можна представити таким рівнянням:



*Біологічні функції.* Біологічна роль вітаміну В<sub>6</sub> пов'язана з коферментами (піридоксальфосфатом та піридоксамінфосфатом), які знаходяться в усіх клітинах організму. З участю вітаміну В<sub>6</sub> у складі коферменту піридоксальфосфату відбуваються реакції трансамінування амінокислот та окиснення біогенних амінів, декарбоксілювання амінокислот та їх ізомеризація, синтез нікотинаміду з триптофану, біосинтез гему, гамма-аміномасляної кислоти й ін. Піридоксальфосфат входить до складу майже всіх класів ферментів. Звідси зрозуміло, що при нестачі вітаміну В<sub>6</sub> можуть спостерігатися численні порушення обміну речовин, зокрема амінокислот.

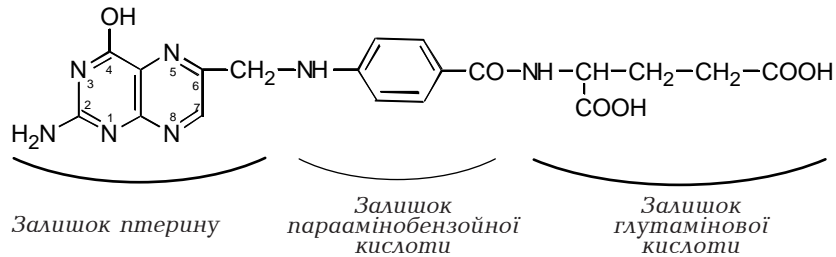
### Гіповітаміноз В<sub>6</sub>

Піридоксинава недостатність може спостерігатися в дітей і проявлятися підвищеною збудливістю центральної нервової системи і періодичними судомми. Причиною таких змін є недостатня кількість гальмівного медіатора центральної нервової системи гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), що утворюється з глутамінової кислоти під впливом ферменту декарбоксилази з участю коферменту піридоксальфосфату. В дорослих людей гіповітаміноз може виникати при тривалому лікуванні туберкульозу протитуберкульозним препаратом ізоніазидом, який за своєю природою є антагоністом (антивітаміном) піридоксалу. У цих хворих також підвищена збудливість центральної нервової системи, виникають поліневрити і спостерігаються ураження шкіри, характерні для гіповітамінозу РР.

*Практичне застосування.* У медицині піридоксин використовують для лікування хворих на гіповітаміноз В<sub>6</sub>, для профілактики побічної дії ізоніазиду, лікування невритів, дерматитів, токсикозів вагітності (знешкоджує біогенні аміни), порушень функції печінки, піридоксинзалежних уроджених анемії.

#### 4.6. Вітамін В<sub>10</sub> (фолієва кислота, фоліацин, антианемічний)

Іноді фолієву кислоту називають ще вітамінами В<sub>10</sub>. За хімічною природою це птероїлглутамінова кислота. В основі її будови лежать залишки циклічної сполуки птерину, параамінобензойної та глутамінової кислот:



Назва фолієва кислота походить від латинського слова *folium*, що означає лист. Уперше була виділена з листя шпинату, потім — з печінки. Вона потрібна для нормального росту тварин і мікроорганізмів, звідки пішла ще одна її назва — фактор росту. Фолієву кислоту, або вітамін В<sub>10</sub>,

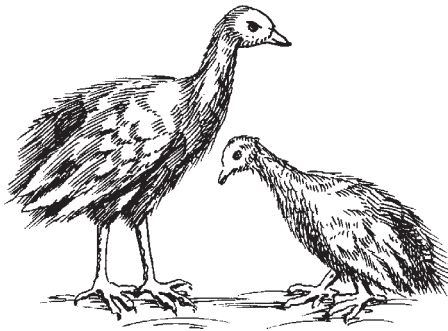
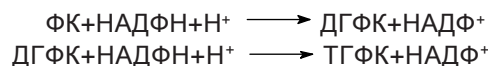


Рис. 3.11. Фолієва недостатність в індичат.

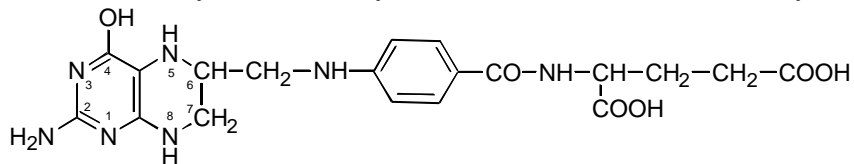
називають ще вітаміном М, необхідним для нормального кровотворення в мавп; вітаміном В<sub>с</sub>, необхідним для нормального росту курчат (індекс "С" від англ. *chicken* — курча). Зараз доведено, що стимулювання росту під впливом вітаміну В<sub>10</sub> відбувається за рахунок параамінобензойної кислоти, що входить до складу вітаміну В<sub>10</sub>. На рис. 3.11 показана фолієва недостатність в індичат.

Для дорослої людини добова потреба в цьому вітаміні складає 0,2-0,5 мг. Основним джерелом фолієвої кислоти для людини є рослинна і тваринна їжа. Багато її міститься в листках рослин, овочах, фруктах, а також у печінці та м'ясі. Додатковим джерелом фолієвої кислоти є і мікрофлора кишечника. В організмі дорослої людини міститься 7-12 мг цієї кислоти, з них більше половини — в печінці, нирках і слизовій кишечника.

Всмоктується фолієва кислота в тонкій кишці, де з неї утворюється тетрагідрофолієва кислота (ТГФК). Процес відбувається у дві стадії. Спочатку за допомогою ферменту фолатредуктази утворюється дигідрофолієва кислота (ДГФК), яка з участю іншого ферменту — дигідрофолатредуктази — відновлюється до ТГФК:



Після відновлення фолієвої кислоти в 5, 6, 7, 8 положеннях вона, перетворившись у ТГФК, набуває властивостей коферменту:



5,6,7,8-тетрагідрофолієва кислота (ТГФК, Ф4)

У такій активній формі фолієва кислота бере участь в обміні одновуглецевих залишків: метильних –  $\text{CH}_3$ , оксиметильних –  $\text{CH}_2\text{OH}$ , формільних –  $\text{HCO}$  та ін., які, присднюючись до ТГФК, переносяться на різні сполуки (рис. 3.12). Саме тому ця кислота має відношення до біосинтезу азотистих основ нуклеїнових кислот, креатину, метіоніну, гліцину, серину й ін. Оскільки ці речовини є необхідним компонентом біосинтезу білків і нуклеїнових кислот, стає зрозумілим значне порушення обміну речовин, поділу клітин та зупинка росту організму при нестачі фолієвої кислоти.

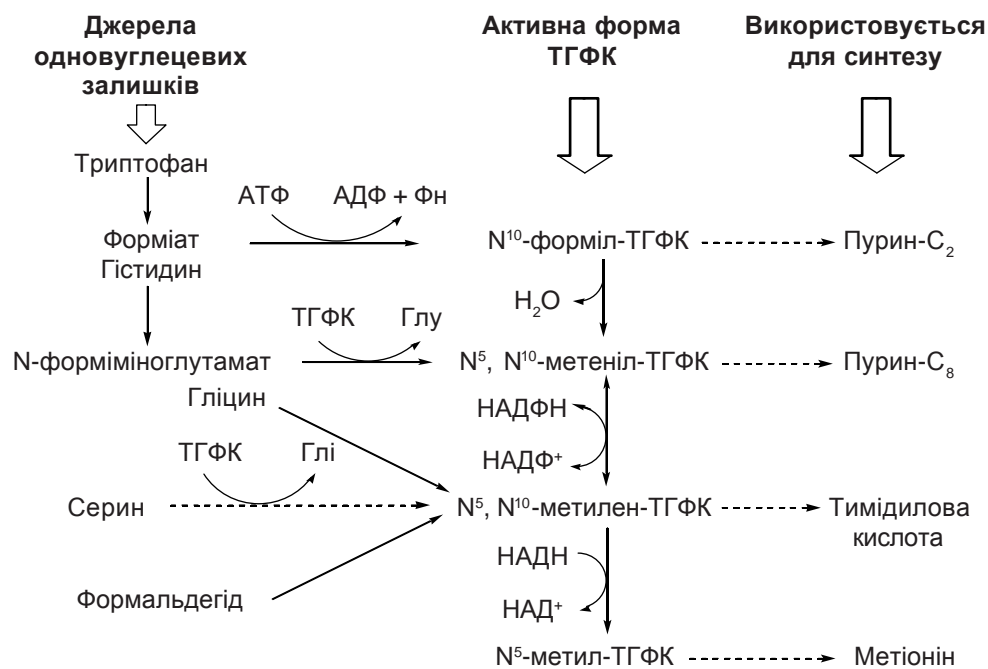


Рис. 3.12. Схема перетворення за участю ТГФК

### Гіповітаміноз В<sub>10</sub>

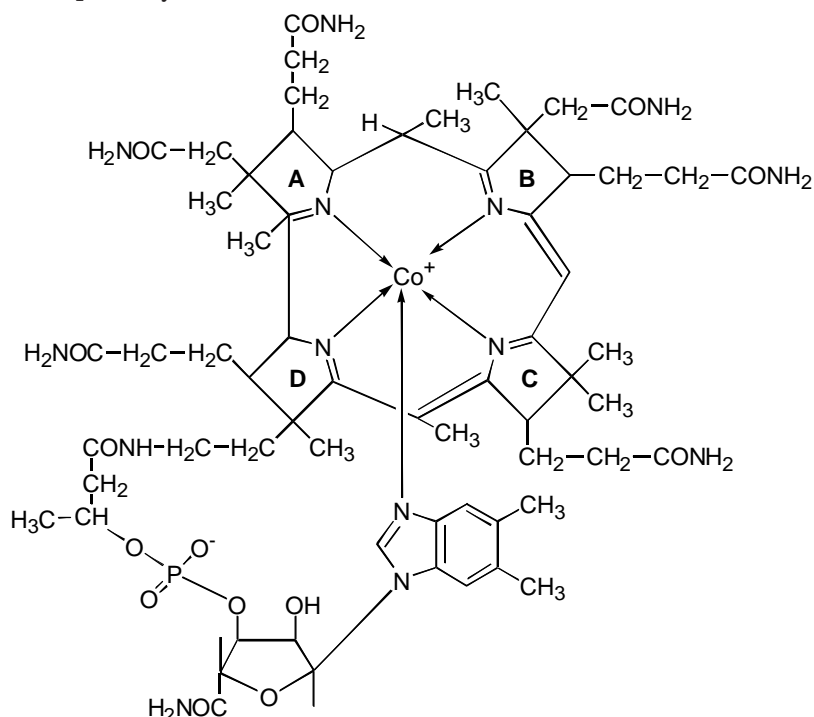
При нестачі фолієвої кислоти порушується обмін одновуглецевих груп, що проявляється у вигляді мегалобластичної анемії. Спостерігаються зменшення кількості еритроцитів, зниження вмісту гемоглобіну в периферичній крові, з'являються великі клітини (мегалобласти), настає змен-

шення кількості лейкоцитів (лейкопенія). Мегалобластична анемія найчастіше є результатом нестачі вітаміну  $B_{10}$  чи  $B_{12}$  або одночасно обох. Нестача цих вітамінів відбивається, насамперед, на біосинтезі ДНК у кровотворних клітинах, що зазнають швидкого поділу і проліферації (не утворюються тимідилова кислота, пуринові нуклеотиди, порушується метилювання нуклеїнових кислот і, як наслідок, змінюється еритропоєз).

*Практичне застосування.* У практичній медицині фолієву кислоту використовують для лікування мегалобластичної анемії, отруєнь метиловим спиртом (включає в обмін формільний радикал), для стимуляції проліферації клітин.

#### 4.7. Вітамін $B_{12}$ (ціанокобаламін, антианемічний)

Вітамін  $B_{12}$  — один із найскладніших за структурою вітамінів. Молекула його складається із двох частин: хромофорної (тетрапірольна сполука, подібна до гему, так зване коринове ядро, що містить кобальт) і нуклеотидної. Пірольні кільця містять як замітники різні радикали — метильні, ацетамідні ( $CH_3CONH_2$ ), пропіонамідні ( $CH_3CH_2CONH_2$ ). Атом кобальту зв'язаний із чотирма азотами пірольних кілець. Під час виділення вітаміну одержують ще і ціановий радикал ( $-CN$ ), але це артефакт виділення. Нуклеотидна частина представлена 5,6-диметилбензімід-азолрибонуклеотидом:



Вітамін  $B_{12}$  (дезоксааденозилкобаламін,  $DA-B_{12}$ )

Вітамін  $B_{12}$  не синтезується ні в рослинах, ні в тваринних організмах. Його здатні утворювати тільки мікроорганізми.

Основним джерелом вітаміну  $B_{12}$  для людини є продукти тваринного походження – печінка, нирки, серце, м'ясо та ін. Частково він синтезується мікрофлорою кишечника за умов надходження з їжею кобальту. Добова потреба у вітаміні  $B_{12}$  для дорослої людини складає 2,5-5 мкг.

Всмоктування кобаламіну відбувається в тонкій кишці. Але для цього необхідний так званий внутрішній фактор Кастла, що утворюється в обкладкових клітинах шлунка. За своєю природою він являє собою глікопротеїн, який має здатність вибірково зв'язуватись з вітаміном  $B_{12}$ . Комплекс вітамін  $B_{12}$  – внутрішній фактор заноситься в кишечник, тут відбувається приєднання його до специфічних рецепторів мембран ентероцитів, перенесення через мембрану і всмоктування. При потрапленні кобаламіну в кров глікопротеїн відщеплюється від комплексу. У крові кобаламін переноситься спеціальними транспортними білками (транскобаламіном I і транскобаламіном II), що відносяться до альфа- і бета-глобулінів.

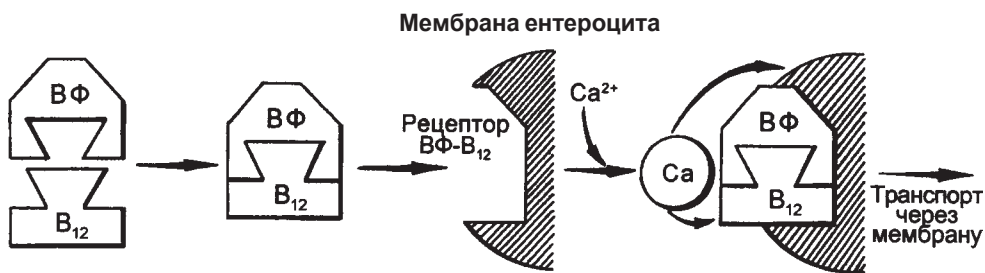
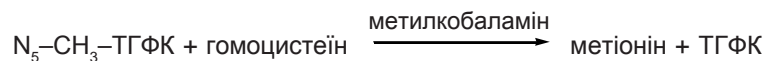


Рис. 3.13. Всмоктування вітаміну  $B_{12}$  у тонкому кишечнику (ВФ – внутрішній фактор Кастла).

Коферментними формами в тканинах організму є метилкобаламін (метил- $B_{12}$ ) і дезоксиаденозилкобаламін (ДА- $B_{12}$ ), які утворюються за рахунок приєднання  $CH_2$ - чи ДА до атома кобальту (у 6-му координаційному положенні) кобаламіну переважно в печінці та нирках і розносяться до решти органів.

**Біологічні функції.** Вітамін  $B_{12}$  бере участь у багатьох хімічних перетвореннях, але механізм їх ще недостатньо вивчений. Встановлено, що кофермент метилкобаламін входить до складу ферменту, який переносить метильну групу 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти на гомоцистеїн з утворенням метіоніну:



Таким чином, вітамін  $B_{12}$  функціонально тісно пов'язаний із фолієвою кислотою. Разом з нею він сприяє синтезу метіоніну, утворенню креатину, пуринових і піримідинових основ, амінокислот, білків, нуклеїнових кислот і ін. Кофермент дезоксиаденозилкобаламін у складі ферменту

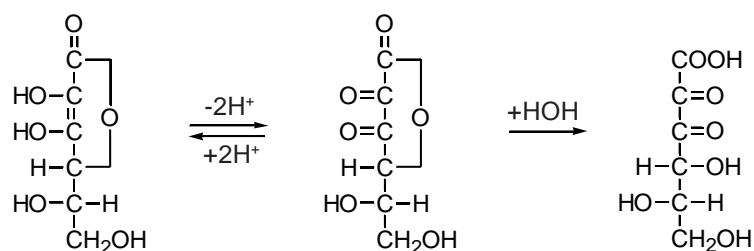
метилмалоніл КоА-мутази перетворює метилмалоніл-КоА в сукциніл-КоА. Ця реакція має місце в завершальній стадії окиснення жирних кислот з непарною кількістю вуглецевих атомів у циклі Кребса, окисненні бокового ланцюга холестерину, тиміну, амінокислот (метіонін, ізолейцин, треонін, валін). Встановлено, що кобаламін сприяє депонуванню та утворенню коферментних форм фолієвої кислоти і за рахунок цього бере участь в синтезі ДНК і проліферації кровотворних клітин.

Гіповітаміноз В<sub>12</sub> виникає найчастіше як ускладнення гастриту, зокрема при гіпо- або анацидних гастритах, після оперативного видалення шлунка чи частини його, де виробляється внутрішній фактор. Тому вітамін В<sub>12</sub> не всмоктується, він виводиться з калом і як наслідок розвивається злаякісна анемія Адісона-Бірмера, або мегалобластична. Порушення кровотворення при цьому гіповітамінозі аналогічні тим, що мали місце у хворих з дефіцитом фолієвої кислоти. Але при нестачі кобаламіну спостерігається підвищення виділення з сечею метилмалонової кислоти, яка не засвоюється; можливі також ураження задніх і бокових стовпів спинного мозку (фунікулярний мієлоз).

*Практичне застосування.* Кобаламіни застосовуються для лікування мегалобластичної анемії, уражень спинного мозку і периферичних нервів. Найдоцільніше використовувати кобаламіни в поєднанні з фолієвою кислотою і залізом, позаяк вони необхідні для синтезу гемоглобіну в кровотворних органах.

#### 4.8. Вітамін С (аскорбінова кислота, антискорбутний)

За хімічною структурою аскорбінова кислота (антицинготний фактор) являє собою лактон діенолгулонової кислоти, тобто в її складі містяться дві енольні групи біля 2-го і 3-го вуглецевих атомів:



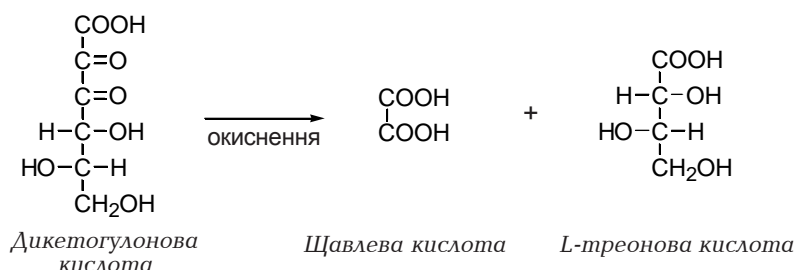
*L*-аскорбінова кислота  $\longrightarrow$  *L*-дегідроаскорбінова кислота  $\longrightarrow$  Дикетогулонова кислота

Аскорбінова кислота, як видно із формул, близька до гексоз, має 6 атомів вуглецю. За рахунок дисоціації 2-х гідроксилів біля 2- і 3-го вуглецевих атомів аскорбінова кислота проявляє сильнокислотні властивості. Втрачаючи два атоми водню, аскорбінова кислота переходить в дегідроаскорбінову, тобто може вступати в окисно-відновні реакції, при яких буде віддавати або приєднувати від інших сполук атоми водню.

Аскорбінова кислота наявна в тканинах всіх тварин і вищих рослин. У людини, мавпи та морських свинок аскорбінова кислота не синтезується. Середньодобова потреба людини у вітаміні С складає 80-100 мг. Основним його джерелом є овочі, фрукти, ягоди. Найбільше аскорбінової кислоти міститься в шипшині, чорній смородині; з овочів багаті нею капуста, помідори, червоний перець, картопля і ін.

Всмоктується вона у всьому шлунково-кишковому тракті, але найкраще в тонкій кишці простою дифузєю. У тканинах аскорбінова кислота зв'язується з білками. Вона буває вільною і вступає в окисно-відновні реакції. Найбільшу кількість аскорбінової кислоти виявлено в печінці, надниркових залозах, легенях.

У процесі метаболізму аскорбінова кислота перетворюється в дегідроаскорбінову, що спричиняється різними чинниками, зокрема киснем, метиленою синькою, перекисом водню та ін. Цей процес не супроводжується зниженням вітамінної активності. Але дегідроаскорбінова кислота є не дуже стійкою сполукою і тому в слабколужному або нейтральному середовищі перетворюється в дикетогулонову кислоту, що не проявляє вітамінних властивостей. Дикетогулонова кислота підлягає дальшому окисненню з розривом вуглецевого ланцюга і утворенням щавлевої і L-треонової кислот, що виділяються з сечею як кінцеві продукти метаболізму:



Біологічну роль аскорбінової кислоти найчастіше пов'язують з участю в окисно-відновних процесах. Але ферментів, у яких кислота відіграла б роль коферменту, досі не виявлено. Встановлено, що вона служить донором водню для відновлення різних біологічних субстратів. Зокрема відомо, що аскорбінова кислота може відновлювати дисульфідні зв'язки до сульфідних груп, активуючи цим самим ряд ферментів. В свою чергу дегідроаскорбінова кислота може ферментативно відновлюватись у тканинах організму за участю глутатіону. Біологічна роль аскорбінової кислоти тісно пов'язана з обміном білків, вуглеводів, мінеральних речовин. За участю аскорбінової кислоти перебігають процеси гідроксилювання з утворенням цілого ряду біологічно активних речовин. Так, через гідроксилювання триптофан перетворюється в 5-гідрокситриптофан, який служить основою для утворення медіатора серотоніну. Аскорбінова кислота необхідна для процесів гідроксилювання під час перетворення хо-

лестерину в стероїдні гормони, для перетворення 3,4-дигідроксифенілетиламіну в норадреналін. Вона сприяє звільненню заліза із феритину та трансферину, що забезпечує проникнення його в тканини. В кишечнику за участю аскорбінової кислоти відбувається відновлення  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$ , що необхідно для його всмоктування. Відновлення фолієвої кислоти до коферментної форми ТГФК також відбувається за участю аскорбінової кислоти. Без аскорбінової кислоти не відбувається процес гідроксилювання проліну і лізину, а отже, і перетворення проколагену в колаген, який є головним позаклітинним компонентом сполучної тканини.

### Гіповітаміноз С

Завдяки участі аскорбінової кислоти в багатьох біохімічних процесах при обмеженому її надходженні розвивається ряд метаболічних порушень та клінічних проявів. Нестача в організмі аскорбінової кислоти відома під назвою цинги, або скорбуту, яка в минулі століття нерідко мала характер епідемій (рис. 3.14). Найхарактернішою ознакою гіповітамінозу С є втрата організмом здатності виробляти основну міжклітинну "цементуючу" речовину — колаген. Порушується також синтез глікопротеїнів

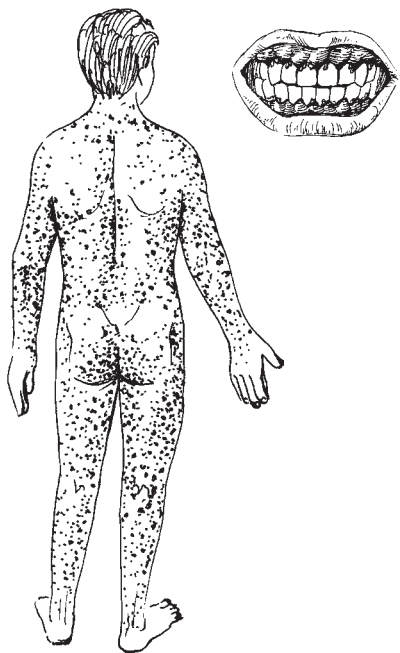


Рис. 3.14. Авітаміноз С (цинга).

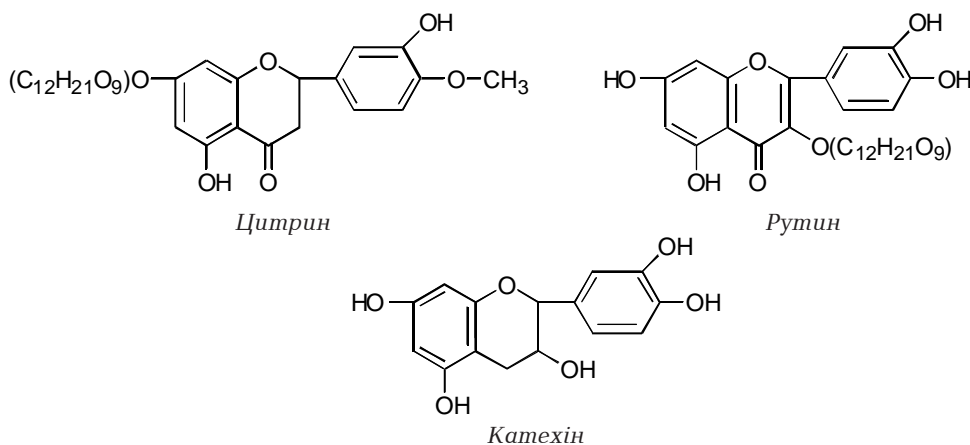
(мукополісахаридів), що призводить до ураження судинних стінок і опорних тканин. Зміни спостерігаються в першу чергу в кровоносній системі: судини стають ламкими і проникними, що супроводжується дрібними крововиливами під шкіру і в шкіру — так звані петехії. Можливі крововиливи в слизові оболонки та внутрішні органи. Одночасно з'являється кровоточивість із ясен, деполімеризація і руйнування одонтобластів і остеобластів, що призводить до розхитування та випадання зубів. У хворих на цингу, крім цього, спостерігаються набряки нижніх кінцівок, болі під час ходьби, болі в серці, серцебиття, задишка, загальна слабкість, схуднення. Як ускладнення гіповітамінозу С у хворих може розвинути анемія — не використовується залізо і фолієва кислота в процесі гемопоєзу.

*Практичне застосування.* В медицині аскорбінову кислоту застосовують для стимуляції регенеративних процесів, ураження сполучної тканини і, звичайно, для профілактики та лікування цинги.



#### 4.9. Вітамін Р (біофлавоноїди, фактор проникності, капіляррозміцнювальний)

Вітамін Р (біофлавоноїди) — це група речовин рослинного походження, що відносяться до поліфенолів. У рослинах знайдено більше тисячі флавоноїдів. Назва вітаміну Р походить від угорського слова *rarprika*, що означає червоний перець, в якому він знаходиться, та англійського слова *permeation* — проникність, що вказує на дію вітаміну. В основі будови вітаміну Р лежить флавон — циклічна сполука, що містить в своєму складі фенольні залишки, кетогрупи, гідроксигрупи в циклах. Зараз біофлавоноїди інтенсивно вивчаються для з'ясування механізму їх біологічної дії. Представниками цієї групи можуть бути гесперидин (або цитрин), який одержують із цедри цитрусових; рутин, що добувається із листя гречки; катехіни, що одержують із листя чаю. Всі вони використовуються в практичній охороні здоров'я.



Біофлавоноїдами організм людини забезпечується в основному за рахунок рослинної їжі. Їх багато в ягодах і фруктах, зокрема в чорній смородині, чорноплідній горобині, яблуках, лимонах, шипшині, чаю і ін. Добова потреба людини у вітаміні Р складає близько 50-75 мг, але в клініці з лікувальною метою вітамін Р призначають в дозі 100-200 мг.

*Біохімічні функції.* Механізми впливу біофлавоноїдів на обмін речовин ще досконало не вивчений. В тканинах біофлавоноїди можуть використовуватись на побудову біологічно активних сполук і через них впливати на обмін речовин. Припускають можливість утворення з біофлавоноїдів убіхінону, якому належить важлива роль в окисно-відновних процесах у мітохондріях. Доведено, що Р-вітамінні речовини функціонально пов'язані з аскорбіновою кислотою. Обидва вітаміни створюють єдину окисно-відновну систему, в якій кожен із них доповнює дію іншого. Так, якщо вітамін С сприяє утворенню колагену, то вітамін Р,

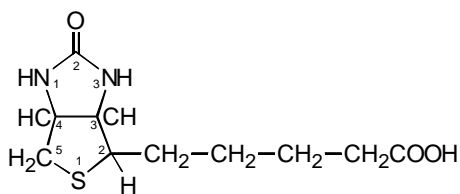
інгібуючи гіалуронідазу, захищає гіалуронову кислоту і колаген від деполімеризації (розщеплення); якщо вітамін С сприяє утворенню адреналіну, то вітамін Р захищає його від окиснення. Крім того, вітамін Р захищає від окиснення і саму аскорбінову кислоту, чим створює умови для її тривалішої дії. Таким чином, капіляроскріплюючі кровоспинні механізми в організмі людини функціонують завдяки поєднаній дії обох вітамінів — Р і С. Подібну дію вони мають і на тканинне дихання та вільнорадикальне окиснення. Якщо на перше обидва вітаміни мають стимулювальний вплив, то стосовно перекисного окиснення вони виступають як антиоксиданти.

*Практичне застосування.* Біофлавоноїди застосовують для лікування захворювань, що супроводжуються ламкістю судин і підвищеною проникністю капілярів, наприклад капіляротоксикозу, алергічних васкулітів, променевої хвороби. Застосовують як самі флавоноїди (рутин, гесперидин, кверцетин), так і їх комплекси з аскорбіноювю кислотою — аскорутин, галаскорбін, катехіни чаю з аскорбіноювю кислотою. Встановлено, що поєднане застосування вітамінів С і Р покращує лікувальний ефект і є добрим засобом для профілактики гіповітамінозів.

#### 4.10. Вітамін Н (біотин, антисеборейний)

На початку ХХ ст. було встановлено, що згодовування тваринам сирого яєчного білка викликає токсичні зміни в їх організмі з вираженими явищами гострого дерматиту. Захворювання супроводжувалось відшаруванням і лущенням шкіри, випаданням шерсті і ненормальною позою тварин. Речовину, яку вдалось виділити із яєчного жовтка, що послаблювала або і виліковувала тварин з названими токсичними проявами, було названо біотином (від грецького "біос" — життя), або вітаміном Н (від нім. haut — шкіра). Трохи пізніше цей вітамін було отримано із дріжджового екстракту та печінки. Щодо речовини, яка міститься в сирому яєчному білку, то нею виявився глікопротеїн, названий авідином. Він проявляє лужні властивості і утворює з біотином нерозчинний у воді комплекс, що не перетравлюється в шлунково-кишковому тракті.

За хімічною природою вітамін Н являє собою сполуку, що складається із тіофену та імідазолу, до яких приєднана валеріанова кислота.

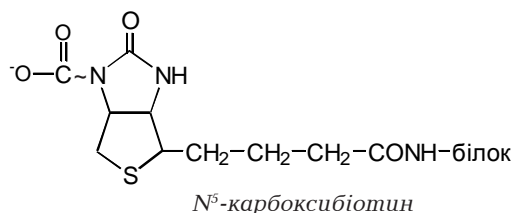


Біотин

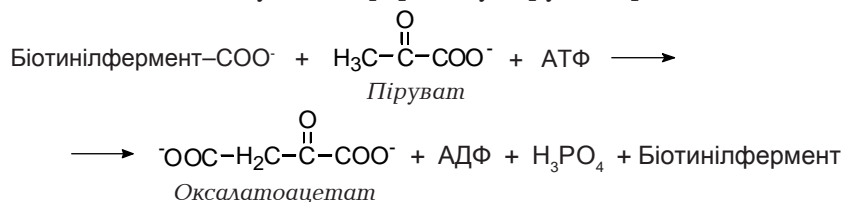
Можна також розглядати біотин як сполуку, що утворилася в результаті конденсації сечовини із тіофенвалеріановою кислотою (2'-кето,3,4-імідазолідо-2-тетрагідротіофенвалеріанова кислота).

Біотин міститься майже в усіх продуктах рослинного і тваринного походження. У значній кількості знаходиться він в печінці, нирках, жовтку яйця, молоці. З рослинних продуктів біотин є в горосі, квасолі, шпинаті, цибулі, помідорах, картоплі. Крім того, він синтезується мікрофлорою кишечника. Добова потреба дорослої людини в біотині складає приблизно 150-200 мкг. Біотин їжі всмоктується в ентероцити після відщеплення від нього білка, з яким він зв'язаний в продуктах харчування. В крові біотин зв'язується з альбуміном і потрапляє в тканини, накопичується в печінці і нирках. Виводиться з організму з сечею і калом в незміненому вигляді.

**Біохімічні функції біотину.** Біотин є коферментом у реакціях приєднання CO<sub>2</sub> (точніше, іонів гідрокарбонату). В "біотинових" ферментах молекула біотину приєднана до апоферменту амідним зв'язком із кінцевою NH<sub>2</sub>-групою лізину, що входить в активний центр ферменту. Коферментною формою біотину вважається N<sup>5</sup>-карбоксибіотин:



Він входить до складу піруваткарбоксилази, ацетил-КоА-карбоксилази, пропіоніл-КоА-карбоксилази та інших ферментів. Отже, біотин має відношення до утворення щавлевооцтової кислоти, глюконеогенезу, утворення жирних кислот, окиснення пропіонової кислоти в циклі Кребса. Розглянемо приклад утворення щавлевооцтової кислоти за участю ферменту піруваткарбоксилази:



### Гіповітаміноз Н

У людини клінічні прояви біотинової недостатності вивчені мало. Це зв'язано з тим, що біотин в достатній кількості знаходиться в харчових продуктах, а також синтезується мікрофлорою кишечника. Біотинова недостатність може виникнути у людей, що вживають багато сирого яєчного білка або тривалий час лікуються сульфаніламидами чи антибіотиками, які пригнічують ріст бактерій в кишечнику. В таких випадках у людини розвивається запальне ураження шкіри (дерматит), що супроводжується надмірним виділенням сальними залозами сала, випаданням волосся, ураженням нігтів, болями у м'язах, сонливістю, депресією, втратою апетиту, іноді анемією. Але ці явища швидко мина-

ють після щоденного введення біотину. В медичній практиці вітамін Н використовують для лікування уражень шкіри, зокрема дерматозів.

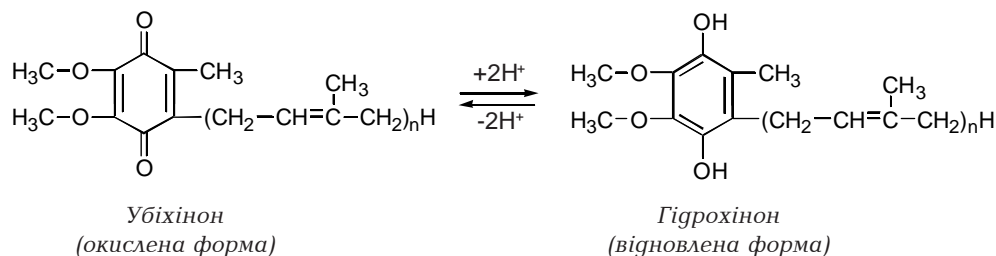
## 5. ВІТАМІНОПОДІБНІ РЕЧОВИНИ

Як уже було сказано, поділ речовин на вітаміни і вітаміноподібні має суто умовний характер, але він досить часто використовується у науковій літературі. За біологічною роллю вітаміноподібні речовини близькі до вітамінів, але вони потрібні організмові в значно більшій кількості, що досягається за рахунок як надходження із продуктами харчування, так і біосинтезу в тканинах організму.

### 5.1. Убіхінон (кофермент Q)

Убіхінон в перекладі означає "скрізь присутній". Його виявляють в усіх живих організмах — рослинах, тваринах, грибах, мікроорганізмах. Він знаходиться тільки в мітохондріях клітин та аналогічних їм структурах бактерій. В структурі убіхінону (коферменту Q), крім хінонового кільця, міститься ще довгий ізопреноїдний ланцюг. Кількість ізопреноїдів знаходиться в межах від 6 до 10. У ссавців їх 10.

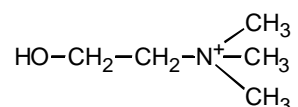
Убіхінон називають ще коферментом Q, але досі не знайдено ферменту, для якого б убіхінон був коферментом. Назва коферменту Q закріпилась історично, позаяк до встановлення структури всі відкриті хінони назвали коферментами Q. Таким чином, убіхінон і його похідне, гідрохінон — поширена окисдно-відновна пара, що не зв'язується із специфічним апоферментом, але, будучи в розчинному стані в ліпідній фазі мембрани, служить проміжним переносником протонів і електронів — приймає від одних ферментів і передає іншим. Інакше, убіхінон являє собою рухомий жиророзчинний субстрат, що, наче човник, рухається між сусідніми ферментами, які жорстко вмонтовані в мембрані, і приймає або передає їм відновні компоненти (протони й електрони). При цьому убіхінон може брати участь у переносі одного електрона або 2-х, утворюючи відповідно семіхінон або гідрохінон (див. розділ "Тканинне дихання"). В організмі людини здійснюється повний синтез убіхінону із мевалонової кислоти та продуктів обміну фенілаланіну. Ознак



нестачі убіхінону в людини не виявлено, але в деяких випадках убіхінон знаходить собі практичне застосування в медицині. Так, при деяких формах анемії в дітей, що важко піддаються лікуванню, використання убіхінону приводить до позитивних результатів. Застосовують його і для лікування м'язових дистрофій і серцевої недостатності.

## 5.2. Вітамін В<sub>4</sub> (холін)

За хімічною структурою вітамін В<sub>4</sub> (холін) — це триметил-аміно-етанол:



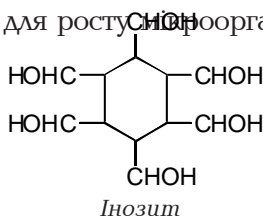
Холін входить до складу фосфоліпідів-холінфосфатидів, які є головними компонентами біологічних мембран. В організмі холін синтезується в складі холінфосфатида із серинфосфатида. Донатором метильних груп для утворення холіну служить метіонін або гліцин і серин. В нормі він синтезується в достатній кількості і тому не є справжнім вітаміном, але при нестачі білка в їжі розвивається вторинна холінова недостатність. Нестача холіну проявляється жировою інфільтрацією печінки, геморагічною дегенерацією нирок, порушенням процесів згортання крові. Отже, холін є важливим компонентом ліпотропної системи, що попереджує ожиріння печінки. Сюди відносяться ще метіонін, серин, треонін, вітаміни В<sub>6</sub>, В<sub>10</sub>, В<sub>12</sub> та інші. Він входить до складу медіатора нервової системи ацетилхоліну. Крім того, холін бере участь в реакціях трансметилування під час біосинтезу метіоніну, фосфоліпідів та пуринових і піримідинових нуклеотидів. Холін також стимулює обмін жирів. Основним джерелом холіну для людини є м'ясо, печінка, нирки, багато його в таких рослинних продуктах, як капуста та злакові. Добова доза холіну для дорослої людини складає 250-600 мг. Частина потреб задовольняється за рахунок утворення його мікрофлорою кишечника.

У практичній медицині холін застосовується для лікування уражень печінки, викликаних різними токсичними факторами або іншими причинами.

## 5.3. Вітамін В<sub>8</sub> (інозит)

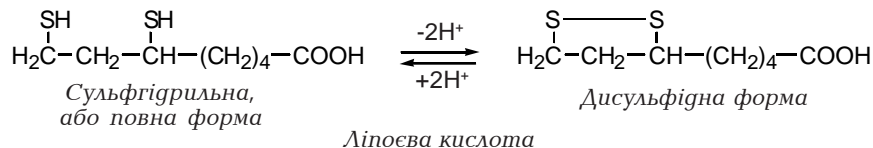
Інозит, або вітамін В<sub>8</sub>, за хімічною структурою є шестиатомним циклічним спиртом, похідним циклогексану. Найбільше його міститься в печінці, м'ясі, ячному жовтку, а також у зеленому горошку, грибах, картоплі, хлібі. Точна потреба людського організму у вітаміні В<sub>8</sub> не встановлена. Припускають, що на добу людині потрібно його 1,0-1,5 г. Інозит входить до складу інозитфосфатидів усіх тканин, особливо багато його в мозку. Вітамін В<sub>8</sub> може також утворюватись в організмі людини. Він потрібний

для росту тварин і людини. Встановлено, що вітамінну дію проявляє тільки один із багатьох ізомерів – міоінозит, що виділений із м'язів, та фітин – сіль інозитфосфорної кислоти. Біологічна роль інозиту, мабуть, зв'язана із його участю в побудові біологічних мембран у складі інозитфосфатидів. Саме з цим пов'язана його ліпотропна дія. При нестачі інозиту в їжі у тварин розвивається жирове переродження печінки, яке швидко минає при додаванні його в раціон тварин. Таким чином, є підстави стверджувати, що основне на побудову фосфатидів, які сприяють транспортуванню жирів з печінки і стимулюють їх окиснення. Крім того, за участю інозиту відбувається перетворення урацилу в цитозин, що спостерігається під час біосинтезу нуклеотидів та нуклеїнових кислот. У людини інозит-гіповітаміноз не виявлений. У медицині застосовується як ліпотропний фактор, а також для лікування м'язових дистрофій.



#### 5.4. Вітамін N (ліпоєва кислота)

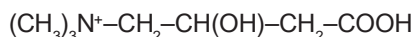
За хімічною структурою ліпоєва кислота являє собою монокарбонову кислоту, побудовану з 8 атомів вуглецю, з яких шостий і восьмий зв'язані із сіркою (6,8-дитіолоктанова кислота):



Завдяки здатності переходити із окисненої форми (-S-S) у відновлену ліпоєва кислота проявляє властивості коферменту в складі оксидоредуктаз. Амід ліпоєвої кислоти служить простетичною групою поряд з тіамінопірофосфатом та КоА складних поліферментних комплексів – піруват- і альфа-кетоглутаратдегідрогеназної систем, тобто вона бере пряму участь в окисненні пірвиноградної та альфа-кетоглутарової кислот. Для людини нестача ліпоєвої кислоти, як і добова потреба, не вивчені. В медицині застосовується ліпоєва кислота і її амід у хворих на цукровий діабет, з ураженнями печінки. Ліпоєва кислота надходить з продуктами харчування, найбільше її міститься в дріжджах, м'ясних продуктах, молоці.

#### 5.5. Вітамін B<sub>r</sub> (карнітин)

За хімічною природою карнітин являє собою γ-триметиламін-β-гідроксимасляну кислоту:



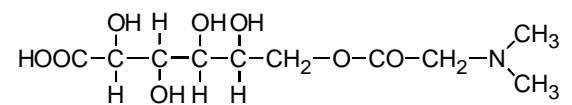
Вітамін B<sub>r</sub> (карнітин) – розповсюджена речовина, найбільше якої міститься у м'ясних продуктах (назва походить від італ. *caro* – м'ясо).

Добова потреба в ньому для людини — приблизно 500 мг. Як вітаміноподібна речовина синтезується в організмі із лізину гамма-бутиробетаїну. Карнітин сприяє процесам окиснення жирних кислот і вилучення із них енергії в мітохондріях. Це здійснюється завдяки участі карнітину в перенесенні залишків довголанцюгових жирних кислот через ліпідну фазу мембрани до матриксу мітохондрії (див. "Транспорт жирних кислот в мітохондрії"). Припускають, що карнітин бере участь в переносі метильних груп.

При деяких ураженнях скелетних м'язів може настати карнітинова недостатність. Застосування вітаміну  $B_T$  у великих дозах сприяє легшому перебігу захворювання. Призначають карнітин для стимуляції м'язової діяльності, зовнішньої секреції підшлункової залози.

### 5.6. Вітамін $B_{15}$ (пангамова кислота, антианоксичний)

Вітамін  $B_{15}$  (пангамова кислота) був виділений із насіння багатьох рослин. Звідси і пішла назва кислоти (від грец. *pan* — всюди, *gamē* — насіння). За хімічною структурою пангамова кислота являє собою ефір глюконової кислоти і диметилглїцину:

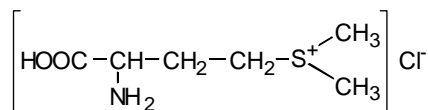


*Пангамова кислота*

Пангамова кислота може служити донором метильних груп. Тому вона проявляє ліпотропну дію, тобто захищає печінку від жирової інфільтрації та жирового переродження. Вона активує окиснювальні процеси в організмі. Крім того, пангамова кислота має здатність зменшувати токсичну дію, викликану алкоголем, хлороорганічними сполуками, антибіотиками тетрациклінового ряду. Відомо, що вона має відношення до біосинтезу холіну, метіоніну та креатину. Джерелом пангамової кислоти для людини є печінка, насіння рослин, дріжджі і ін. Потреба людини в цьому вітаміні для людини не встановлена. З лікувальною метою його вводять у дозі 100-300 мг на добу. Застосовують пангамову кислоту як ліпотропний засіб при атеросклерозі, жировій інфільтрації печінки та в інших випадках.

### 5.7. Вітамін U (S-метилметіонін, антивиразковий)

Назва вітаміну походить від латинського слова *ulcus*, що означає виразка. Назва така пояснюється тим, що із капустяного соку було виділено речовину, яка призупинює розвиток експериментальної виразки шлунка. Пізніше ця речовина була виділена в кристалічному стані. За хімічною будовою вона являє собою S-метилметіонін:

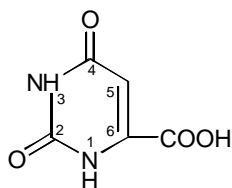


Вітамін U (метилметіонінсульфонію хлорид)

Вітамін, одержаний в кристалічному стані із соку капусти, значно ефективніший для лікування виразкової хвороби, ніж сам сік. Він стимулює загоювання виразки, зменшує болі, покращує стан хворого, тому широко застосовується для лікування виразки шлунка, дванадцятипалої кишки та гастритів. Вітамін U служить активним донором метильних груп і, подібно до метіоніну, сприяє синтезу холіну, креатину, холінфосфатидів. Джерелом вітаміну для людини є свіжа капуста, петрушка, редька, цибуля, перець, фрукти й ін.

### 5.8. Вітамін B<sub>13</sub> (оротова кислота, фактор росту)

Вітамін B<sub>13</sub> (оротова кислота) — похідне піримідину. Його формула така:



Оротова кислота  
(6-карбоксиурацил)

Оротова кислота синтезується в організмі із аспарагінової кислоти та карбамоїлфосфату на шляху утворення піримідинових нуклеотидів. Завдяки цьому вона стимулює синтез білка, поділ клітин, ріст і розвиток тваринних і рослинних організмів. Свою анаболічну дію оротова кислота проявляє разом із вітаміном B<sub>12</sub> і фолієвою кислотою. Недостатності оротової кислоти для людини не встановлено. В практичній медицині оротову кислоту застосовують для стимуляції росту недоношених дітей, для підсилення регенеративних процесів під час лікування інфаркту міокарда, дистрофій м'язів.

Відоме захворювання, в основі якого лежить спадкове порушення перетворення оротової кислоти в уридинмонофосфат, що йде на побудову ДНК. Ця хвороба — оротацидурія, при якій з сечею людина втрачає дуже багато оротової кислоти. При цьому спостерігається "піримідиновий голод". Лікують таке захворювання постійним введенням уридину.

### 5.9. Параамінобензойна кислота (ПАБК)

ПАБК не є вітаміном для людини. Вона служить вітаміном для мікроорганізмів і стимулює їх ріст. Входить у структуру фолієвої кислоти, необхідної як для мікроорганізмів, так і для тварин і людини. У людини ПАБК використовується мікрофлорою кишечника для побудови фоліацину. Якщо мікроорганізми, в тому числі і патогенні, не будуть одержувати ПАБК, то в них призупиниться вироблення фоліацину, а отже, ріст



і розмноження. Таке явище спостерігається при введенні в середовище існування мікроорганізмів лікарського засобу — сульфаніламідного препарату (аналога ПАБК). Сучасна медицина використовує велику кількість різних сульфаніламідних препаратів для лікування багатьох інфекційних захворювань.

## 6. АНТИВІТАМІНИ

Речовини, що здатні пригнічувати дію вітамінів і викликати стан авітамінозу навіть за умов достатнього забезпечення організму вітамінами, називаються антивітамінами. Антивітаміни найчастіше блокують активні центри ферментів, витісняючи з них відповідні вітаміни, що виконували роль коферментів. До недавнього часу антивітамінами вважались речовини — структурні аналоги вітамінів, які після введення в організм викликали стан гіпо- або авітамінозу.

Зараз серед антивітамінів розрізняють дві групи: 1) речовини, структурно подібні до нативних вітамінів; 2) речовини, що відрізняються за структурою від вітамінів, але здатні модифікувати хімічну природу вітамінів і пригнічувати їх біологічну дію. Отже, антивітаміни можуть мати різні структуру та механізм дії на нативні вітаміни, тому до антивітамінів можна віднести і деякі ферменти, що мають здатність розщеплювати або зв'язувати вітаміни і цим позбавляти їх здатності проявляти свою дію. Наприклад, тіаміназа розщеплює молекулу вітаміну В<sub>1</sub>, аскорбатоксидаза розщеплює вітамін С, авідин зв'язує біотин в біологічно неактивний комплекс.

Структурно подібні антивітаміни є антиметаболітами, бо при взаємодії з апоферментами утворюють неактивний ферментний комплекс, нездатний до продовження реакції. Багато з них застосовується в лікувальній справі. Так, антивітамін (антагоніст) вітаміну К застосовується для пригнічення згортання крові з метою профілактики тромбозів; сульфаніламід як антагоністи ПАБК — для лікування інфекційних захворювань; птеридини (антивітаміни фоліацину) — для лікування лейкозів; гідразид ізонікотинової кислоти (антивітамін нікотинової кислоти) — для лікування туберкульозу.

Деякі антивітаміни застосовуються для викликання експериментальних моделей гіпо- або авітамінозів. Наприклад, антивітамін вітаміну В<sub>1</sub> гідрокситіамін використовують в експериментах для відтворення тіамінової недостатності. Аналогічно дезоксиіпрідоксин та гомопантотенова кислота викликають в експериментальних тварин відповідні гіповітамінози В<sub>6</sub> і В<sub>3</sub>.

Доцільно підкреслити, що антивітаміни, які структурно подібні до нативних вітамінів (структурно подібні антивітаміни) є різновидністю антиметаболітів, до яких відносять ще антагоністи гормонів, ферментів,

медіаторів нервової системи та інші. Антивітаміни широко застосовують в медицині (табл. 3.1).

Таблиця 3.1. *Застосування антивітамінів*

Вітаміни	Антивітаміни	Механізм дії	Застосування
B <sub>1</sub>	Гідрокситіамін	Заміщення коферментів	Експериментальні гіповітамінози
B <sub>2</sub>	Дихлоррибофлавін	—“—	
ПАБК	Сульфаніламід	—“—	Бактерицидні та бактеріостатичні препарати
B <sub>10</sub>	Аміноптерин	Блокує утворення коферменту	Лікування лейкозів
B <sub>6</sub>	Інозит	Зв'язування коферменту	
К	Дикумарол	Заміщення коферменту	Препарати, що протидіють згортанню крові

### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "ВІТАМІНИ"

1. До складу яких коферментів входить вітамін B<sub>2</sub>?

- A. ТПФ, ТДФ.
- B. ПАЛФ, ПАМФ.
- C. ФМН, ФАД.
- D. Коензим А.
- E. НАД, НАДФ.

2. При якій дієті підвищується потреба у вітаміні B<sub>6</sub>?

- A. Білковій.
- B. Вуглеводневій.
- C. При вживанні великої кількості клітковини.
- D. Ліпідній.
- E. При вживанні великої кількості крохмалю.

3. Пацієнт скаржиться на втрату апетиту, головний біль, поганий сон. Об'єктивно спостерігаються гіперкератоз, запалення очей, випадання волосся, загальне виснаження організму. З анамнезу відомо, що хворий тривалий час вживав риб'ячий жир. Що можна запідозрити?

- A. Гіпервітаміноз вітаміну D.
- B. Гіповітаміноз вітаміну D.
- C. Гіпервітаміноз вітаміну А.
- D. Гіповітаміноз вітаміну А.
- E. Гіпервітаміноз вітаміну F.

4. Хворий скаржиться на втрату здатності розрізняти предмети в сутінках. При огляді хворого відзначено лущення шкіри, посилене її ороговіння, кон'юнктивіт і ксерофтальмію. Які причини такого стану?

- A. Гіпервітаміноз вітаміну D.

- В. Гіповітаміноз вітаміну D.
- С. Гіпервітаміноз вітаміну А.
- D. Гіповітаміноз вітаміну А.
- Е. Гіпервітаміноз вітаміну Е.

5. Як переконатись у забезпеченні організму вітаміном В<sub>1</sub>?

- A. Визначити вміст ПВК в сечі.
- В. Провести пробу Ратнера.
- С. Зробити пробу Робертса-Стольнікова.
- D. Визначити вміст кетонових тіл у сечі.
- Е. Визначити рН крові.

6. Прояви К-гіповітамінозу.

- A. Тромбози.
- В. Підшкірні крововиливи.
- С. Підвищене згортання крові.
- D. Випадання зубів.
- Е. Дерматити.

7. Мати немовляти скаржаться на поганий сон дитини, плаксивість, дратівливість, потіння, облісіння потилиці. Яке захворювання можна припустити?

- A. Цингу.
- В. Рахіт.
- С. Бері-бері.
- D. Пелагру.
- Е. Анемію Аддісона-Бірмера.

8. Біологічна роль вітаміну В<sub>1</sub>.

- A. Входить до складу амінотрансфераз.
- В. Входить до складу декарбоксилаз амінокислот.
- С. Входить до складу сукцинатдегідрогенази.
- D. Входить до складу ізоцитратдегідрогенази.
- Е. Входить до складу піруватдегідрогенази.

9. Де в організмі утворюються активні форми вітаміну D?

- A. У печінці і нирках.
- В. У печінці і підшлунковій залозі.
- С. У мозку і нирках.
- D. У печінці і мозку.
- Е. У печінці і м'язах.

10. В експериментальних тварин, яких утримували на спеціальній дієті, спостерігаються м'язова дистрофія, жирова інфільтрація печінки, дегенерація спинного мозку, дегенеративні зміни репродуктивних органів. Гіпо- чи гіпервітаміноз якого вітаміну можна запідозрити?

- A. Гіповітаміноз вітаміну А.
- В. Гіпервітаміноз вітаміну А.
- С. Гіповітаміноз вітаміну Е.
- D. Гіпервітаміноз вітаміну Е.
- Е. Гіповітаміноз вітаміну F.

11. Біологічна роль вітаміну В<sub>5</sub>.
- A. Бере участь у тканинному диханні.
  - B. Бере участь у трансамінуванні амінокислот.
  - C. Бере участь у декарбоксілюванні амінокислот.
  - D. Бере участь в ізомеризації амінокислот.
  - E. Бере участь у метилюванні субстратів.

12. Які вітаміни синтезуються в організмі людини?
- A. В<sub>5</sub>, D<sub>3</sub>, В<sub>12</sub>.
  - B. В<sub>5</sub>, D<sub>3</sub>, А.
  - C. В<sub>5</sub>, В<sub>10</sub>, В<sub>3</sub>.
  - D. В<sub>1</sub>, С, А.
  - E. Р, D<sub>3</sub>, А.

13. Що таке провітаміни?
- A. Це речовини, які утворюються з вітамінів.
  - B. Це попередники (неактивні форми) вітамінів.
  - C. Це речовини, які мають властивості вітамінів і подібні до них за будовою.
  - D. Це речовини, які мають властивості вітамінів і не подібні до них за будовою.
  - E. Це речовини, які блокують дію вітамінів.

14. Хворий скаржиться на загальну м'язову слабкість, болі в ділянці серця. При об'єктивному огляді виявлені запальні процеси слизової оболонки язика і губ, кератит, васкуляризацію рогівки. Гіпо- чи гіпервітаміноз якого вітаміну може викликати такий стан?
- A. Гіпервітаміноз вітаміну А.
  - B. Гіповітаміноз вітаміну А.
  - C. Гіпервітаміноз вітаміну В<sub>2</sub>.
  - D. Гіповітаміноз вітаміну В<sub>2</sub>.
  - E. Гіповітаміноз вітаміну С.

15. До складу яких коферментів входить вітамін В<sub>6</sub>?
- A. НАД, НАДФ.
  - B. ТПФ, ТДФ.
  - C. ФАД, ФМН.
  - D. ПАЛФ, ПАМФ.
  - E. Коензиму А.

16. Яка з перелічених ланок обміну порушується при В<sub>1</sub>-гіповітамінозі?
- A. Трансамінування амінокислот.
  - B. Дезамінування амінокислот.
  - C. Окиснення жирних кислот.
  - D. Синтез жирних кислот.
  - E. Окиснювальне декарбоксілювання пірвіноградної кислоти.

17. Хворий скаржиться на відсутність апетиту, нудоту, болі в ділянці живота, проноси, головний біль, запаморочення, галюцинації, втрату пам'яті. Об'єктивно спостерігається дерматит на шиї, обличчі і кистях рук. Недостатність якого вітаміну має місце?
- A. Вітаміну В<sub>1</sub>.

- B. Вітаміну B<sub>2</sub>.
- C. Вітаміну B<sub>3</sub>.
- D. Вітаміну B<sub>5</sub>.
- E. Вітаміну B<sub>6</sub>.

18. Хворого на туберкульоз тривалий час лікували ізоніазидом. Через деякий час почали спостерігати підвищене лущення шкіри, випадання волосся, дерматит. Яка можлива причина такого стану?

- A. У хворого виник гіповітаміноз вітаміну B<sub>1</sub>.
- B. У хворого виник гіповітаміноз вітаміну B<sub>2</sub>.
- C. У хворого виник гіповітаміноз вітаміну B<sub>6</sub>.
- D. У хворого виник гіповітаміноз вітаміну B<sub>10</sub>.
- E. У хворого виник гіповітаміноз вітаміну B<sub>12</sub>.

19. Хімічна природа ендогенного фактора вітаміну B<sub>12</sub>.

- A. Ліпід.
- B. Мукопротеїн.
- C. Простий білок.
- D. Поліпептид.
- E. Нуклеопропротеїн.

20. При обстеженні хворого виявлено зниження кислотності шлункового соку, зміни з боку нервової системи. При аналізі крові виявлено гіперхромну анемію, наявність великих еритроцитів (мегалоцитів). Гіпо- чи гіпервітаміноз якого вітаміну можна запідозрити?

- A. Гіповітаміноз вітаміну PP.
- B. Гіпервітаміноз вітаміну PP.
- C. Гіповітаміноз вітаміну B<sub>6</sub>.
- D. Гіпервітаміноз вітаміну B<sub>6</sub>.
- E. Гіповітаміноз вітаміну B<sub>12</sub>.

21. Хворий скаржиться на схуднення, загальну слабкість, задишку, болі в серці, петехіальні крововиливи, кровоточивість ясен, розхитування і випадання зубів. Дефіцит якого вітаміну в організмі має місце?

- A. Вітаміну PP.
- B. Вітаміну B<sub>1</sub>.
- C. Вітаміну B<sub>2</sub>.
- D. Вітаміну C.
- E. Вітаміну K.

## РОЗДІЛ 4. БІОХІМІЯ ГОРМОНІВ

### 1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ГОРМОНИ

В організмі людини нараховується приблизно 100 трильйонів клітин різної будови і призначення, які формують цілий ряд високоспеціалізованих тканин, органів і систем. Єдність і цілісність функцій і реакцій організму забезпечується тим, що всі процеси, які перебігають у клітинах, тканинах, органах і системах органів, взаємозв'язані і взаємопіддєгли. Цей взаємозв'язок зумовлений наявністю в організмі двох систем регуляції і узгодження функцій: нервової і гормональної (ендокринної). Нервова система подібна до складної телефонної сітки, яка з допомогою дротів з'єднує джерело інформації з місцем її отримання і дії. Ендокринна система використовує кровообіг для передачі інформації у формі високоспеціалізованих хімічних речовин, що називаються гормонами; ця система є "бездротовою".

Термін "гормон" походить від грецького *hormao*, що означає "збуджувати", "приводити в рух". Назва введена Бейлісом і Старлінгом у 1905 р. при вивченні відкритого ними секретину, гормону шлунково-кишкового тракту. Ендокринна і нервова системи разом забезпечують постійність внутрішнього середовища, гомеостаз (Клод Бернар). Нейрогуморальні механізми реагують на різноманітні зміни зовнішнього і внутрішнього середовища та забезпечують адекватну реакцію організму на ці зміни. Гормони беруть участь у всіх важливих процесах життєдіяльності організму, зокрема у розмноженні, рості, диференціації і розвитку, адаптації до змін надходження поживних речовин, рідини, електrolітів.

Синтезуються гормони у спеціалізованих клітинах ендокринних залоз (ендокринний — секретуючий всередину), секретуються із них у кров у відповідь на специфічні сигнали, доставляються кров'ю до тканин-мішеней, де викликають специфічну біологічну чи фізіологічну активність. Концентрація гормонів в крові дуже низька, від мікромолярної ( $10^{-6}$  моль/л) до пікомолярної ( $10^{-12}$  моль/л), але кількість молекул, яка відповідає цій концентрації, величезна —  $10^{11}$ - $10^{17}$  молекул/л, практично трильйони молекул у 1 літрі крові. Ця величезна кількість молекул гормонів робить можливим їх вплив на кожен окрему клітину організму. Але гормони діють не на всі клітини, а лише на клітини-мішені, що містять специфічні білки-рецептори, які зв'язують молекули гормонів із високою вибірковістю. Рецептори локалізовані у плазматичній мембрані клітин або їх

цитоплазмі чи ядрі. Кількість рецепторів у клітині не постійна і регулюється або кількістю власного гормону, або дією іншого гормону. На плазматичній мембрані кількість рецепторів може досягати десятків тисяч.

Час життя гормонів у крові невеликий, причому для гормонів різних груп різний і складає, як правило, хвилини чи години, а для тиреоїдних гормонів щитовидної залози — дні. Як тільки минає необхідність у дії гормонів, вони швидко інактивуються під дією відповідних ферментів. Час, за який гормони викликають певну біологічну чи фізіологічну відповідь, також різний. Наприклад, печінка починає викидати глюкозу вже через декілька секунд після виділення адреналіну в кровообіг. Для інших гормонів реакція тканин-мішеней досягає максимуму через хвилину, години чи навіть дні (для тих же тиреоїдних гормонів щитовидної залози). Ці відмінності в часі, необхідному для відповіді, зумовлені механізмом дії гормону.

Крім гормонів, які виділяються у кров і діють на тканини, що віддалені від місця утворення, є гормони, які проявляють свою дію у тому ж органі, в якому вони синтезуються, тобто на невеликій відстані від місця синтезу (паракринна дія), або навіть діють на клітини, що їх секретують (автокринна дія). До гормонів місцевої дії відносять гормони шлунково-кишкового тракту, простагландини, тромбокساني і лейкотрієни, серотонін і гістамін.

### 1.1. Класифікація гормонів

Існують морфологічна, хімічна, фізіологічна класифікації гормонів. За морфологічною класифікацією гормони розділяють залежно від місця їх синтезу, наприклад, гормони гіпофіза, щитовидної залози, підшлункової залози, надниркових залоз, статевих залоз тощо. Але ряд фактів не відповідають такому поділу. Так, статеві гормони утворюються в різних місцях: статевих залозах, корі надниркових залоз. Деякі гормони гіпоталамуса наявні в інших відділах мозку, шишкоподібній залозі, шлунково-кишковому тракті. А головним є те, що не тільки в ендокринних залозах, а майже у всіх органах і тканинах організму є клітини, в яких синтезуються гормони. Ці клітини різних органів об'єднуються в АПУД-систему і називаються апудоцитами. Апудоцити виробляють катехоламіни, гістамін, серотонін, мелатонін, деякі гормони гіпофіза, гастрин, секретин тощо.

За хімічною природою гормони поділяються на такі групи (табл. 4.1):

- 1) білково-пептидні (прості білки, складні білки, пептиди);
- 2) стероїдні;
- 3) похідні амінокислот (непептидні).

Більшість гормонів відноситься до білково-пептидних. Стероїдну структуру мають гормони кори надниркових залоз і статеві гормони, а похідними амінокислот є тиреоїдні гормони щитовидної залози і гормони мозкового шару надниркових залоз. Можна виділити ще четверту групу

Таблиця 4.1. Функції гормонів

Гормон	Хімічна природа	Місце утворення	Основне місце дії	Біологічні ефекти
<b>1. Білково-пептидні гормони</b>				
Кортиколіберин	Пептид	Гіпоталамус	Аденогіпофіз	Стимулює секрецію кортикотропіну
Тиреоліберин	"-, 3	"-	"-	Стимулює секрецію тиреотропіну
Соматостатин	"-, 14	"-	"-	Гальмує секрецію соматотропіну
Соматоліберин	"-, 44	"-	"-	Стимулює секрецію соматотропіну
Пролактостатин	"-	"-	"-	Гальмує секрецію пролактину
Пролактоліберин	"-	"-	"-	Стимулює секрецію пролактину
Гонадоліберин	"-, 10	"-	"-	Стимулює секрецію ФСГ і ЛГ
Меланостатин	"-	"-	Проміжна частка гіпофіза	Гальмує секрецію МСГ
Меланоліберин	"-, 6	"-	"-	Стимулює секрецію МСГ
Вазопресин, ангідиуретичний	"-, 9	Нейрогіпофіз	Ниркові каналці Артеріоли	Стимулює реабсорбцію води
Окситоцин	"-, 9	"-	Гладкі м'язи матки, молочна залоза	Стимулює звуження судин, підвищує кров'яний тиск Стимулює скорочення матки і виділення молока
Соматотропін, гормон росту – ГР, соматотропний гормон – СГГ	Білок, 191	Аденогіпофіз	Весь організм	Стимулює ріст кісток і м'язів, синтез білків, нуклеїнових кислот, глікогену Підвищує ліполіз
Кортикотропін, адрено-кортикотропний гормон – АКТГ	Пептид, 39	"-	Жирова тканина Кора надниркових залоз	Стимулює синтез і секрецію кортикостероїдів
Пролактин	Білок, 198	"-	Молочна залоза	Стимулює проліферацію в молочній залозі і утворення молока
Тиреотропін, тиреотропний гормон – ТТГ	Глікопротеїн, 209	"-	Щитовидна залоза	Стимулює синтез і секрецію тиреоїдних гормонів
Фолікулостимулювальний гормон – ФСГ, фолітропін	Глікопротеїн, 236	"-	Яєчники Сім'яники	Стимулює розвиток фолікулів, секрецію естрогенів і овуляцію (разом з ЛГ) Стимулює розвиток сім'яносних проток, сперматогенез



Продовження табл. 4.1

Гормон	Хімічна природа	Місце утворення	Основне місце дії	Біологічні ефекти
Лютеїнізуючий гормон-ЛГ, лютропін	Глікопротеїн, 217	Аденогіпофіз	Яєчники Сім'яники	Стимуляція синтезу і секреції прогестерону, естрогенів, утворення жовтого тіла Стимуляція синтезу і секреції андрогенів, розвитку інтерстиціальної тканини
Меланоцитостимулювальні гормони, МСГ	Пептиди	Проміжна частка гіпофіза	Меланофорні клітини шкіри	Стимулюють утворення меланіну (потемніння шкіри)
Інсулін	Білок, 51	В-клітини підшлункової залози	Більшість тканин (м'язи, печінка) Жирова тканина	Стимулює утилізацію вуглеводів, синтез глікогену, синтез білка, гальмує утилізацію жирів Пригнічує ліполіз, стимулює ліпогенез
Глюкагон	Пептид, 29	А-клітини підшлункової залози	Жирова тканина Печінка	Стимулює ліполіз Стимулює розпад глікогену до вільної глюкози, глюконеогенез
Соматостатин	Пептид, 14	D-клітини підшлункової залози, ШКТ, мозок	A-і B-клітини підшлункової залози, аденогіпофіз	Гальмує секрецію СТГ, інсуліну, глюкагону, ТТГ та інших гормонів
Паратгормон	Білок, 84	Паращитовидна залоза	Скелет, нирки, ШКТ	Діє на обмін $Ca^{2+}$ і фосфатів, підвищує вміст $Ca^{2+}$ у плазмі крові
Кальцитонін	Пептид, 32	Щитовидна залоза	Скелет	Діє на обмін $Ca^{2+}$ і фосфатів, знижує вміст $Ca^{2+}$ у плазмі крові
Гастрин	Пептид	Шлунок	Шлунок	Підвищує секрецію шлункового соку
Секретин	Пептид, 27	Дванадцятипала кишка	Підшлункова залоза Підшлункова залоза	Стимулює секрецію інсуліну і глюкагону Стимулює секрецію підшлункового соку, багатого гідрокарбонатами
Холестистокінін	Пептид, 33	Тонкий кишечник	Підшлункова залоза	Стимулює секрецію підшлункового соку, багатого ферментами
Плацентарний лактоген, соматомамаотропін	Білок, 191	Плацента	Жовчний міхур Плацента	Стимулює скорочення і звільнення жовчі Стимулює надходження глюкози в організм плода від матері

Продовження табл. 4.1

Гормон	Хімічна природа	Місце утворення	Основне місце дії	Біологічні ефекти
Хоріонічний гонадотропін	Глікопротеїн, 231	Плацента	Яєчники, сім'яники	Стимулює секрецію статевих гормонів, ріст жовтого тіла в першому триместрі вагітності
Релаксин	Білок, 54	Жовте тіло	Лобкове зрощення	Розходження лобкового зрощення
Ангіотензин ІІ	Пептид, 8	Кров (із ангіотен-зиногену)	Судини, ЦНС, кора надниркових залоз	Стимулює звуження судин, почуття спраги, секрецію альдостерону
Напріуретичний гормон (фактор)	Пептид	Передсердя	Клубочки нирок Надниркові залози	Стимулює діурез і виділення натрію Гальмує відповідь надниркових залоз на АКПГ і ангіотензин
Еритропоєтин	Глікопротеїн	Нирки	Кістковий мозок	Викикає диференціацію, дозрівання і проліферацію попередників еритроцитів
Брадикінін Калідин	Пептид, 9 Пептид, 10	Плазма крові, тканини	Судини	Розширюють судини, знижують кров'яний тиск, підвищують проникність судин (медіатори запалення)
Гормони тимуса (тимо-зін, тимопоєтин, ін.)	Пептиди	Тимус (вилочкова залоза)	Лімфоцити	Викикають диференціацію, проліферацію і дозрівання популяцій лімфоїдних клітин
<b>2. Гормони – похідні амінокислот</b>				
Тироксин – Т <sub>4</sub> Трийодтиронін – Т <sub>3</sub>	Похідні тирозину	Щитовидна залоза	Весь організм	Підвищують основний обмін, споживання кисню тканинами, впливають на процес диференціації клітин, ріст організму
Адреналін	Похідне тирозину	Мозковий шар надниркових залоз	Міокард, гладкі м'язи, артеріоли Печінка, м'язи Жирова тканина	Підвищує частоту і силу скорочення серця; тонує судини, скорочення більшості гладких м'язів Стимулює розпад глікогену Стимулює ліполіз
Норадреналін	-"-	-"-	Артеріоли Жирова тканина	Підвищує тонує, кров'яний тиск Стимулює ліполіз
Мелатонін	Похідне триптофану	Епіфіз	Гіпоталамус, гіпофіз Меланоцити	Гальмує секрецію гонадотропнів Викикає просвітлення шкіри у тварин

Продовження табл. 4.1

Гормон	Хімічна природа	Місце утворення	Основне місце дії	Біологічні ефекти
<b>III. Стероїдні гормони і ейкозаноїди</b> Глюкокортикоїди (кортизол, кортизон, кортикостерон) Альдостерон	C <sub>21</sub> -стероїди	Кора надниркових залоз "-"	Весь організм Ниркові канальці	Регулюють обмін білків, вуглеводів і ліпідів; стимулюють глікогенез; підвищують опірність організму Стимулює реабсорбцію натрію і води, виведення калію через нирки
Тестостерон	C <sub>19</sub> -стероїд	Сім'яники	Статеві органи Весь організм Скелет, м'язи	Розвиток і нормальне функціонування Формування вторинних статевих ознак Анаболічна дія
Естрогени	C <sub>18</sub> -стероїди	Яєчники, плацента	Органи репродуктивної системи Молочні залози Весь організм	Ріст, розвиток і нормальне функціонування Ріст і розвиток системи проток Формування вторинних статевих ознак
Прогестерон	C <sub>21</sub> -стероїд	Жовте тіло, плацента	Матка Молочні залози	Готує до імплантації яйцеклітини, гальмує координовані скорочення Ріст залозистих елементів
Простагландини, тромбоксани, лейкотрієни	Ейкозаноїди – похідні арахідонової кислоти	Різні тканини	Гормони місцевої дії	Скорочення чи розслаблення гладких м'язів; секреція гормонів; агрегація тромбоцитів; фактор хемотаксису (ЛТВ <sub>4</sub> )

**Примітка.** Цифра вказує на кількість амінокислотних залишків у молекулі.

гормонів — похідні арахідонової кислоти (простагландини, тромбокساني і лейкотрієни). Білково-пептидні гормони, на відміну від інших гормонів, мають видову специфічність.

За біологічними функціями гормони ділять на такі групи:

1. Гормони, що регулюють обмін вуглеводів, жирів, амінокислот: інсулін, глюкагон, глюкокортикоїди, адреналін.

2. Гормони, що регулюють водно-сольовий обмін: альдостерон, вазопресин, ангіотензин, натрійуретичний фактор передсердя.

3. Гормони, що регулюють обмін кальцію і фосфатів: паратгормон, кальцитонін, активні форми вітаміну D.

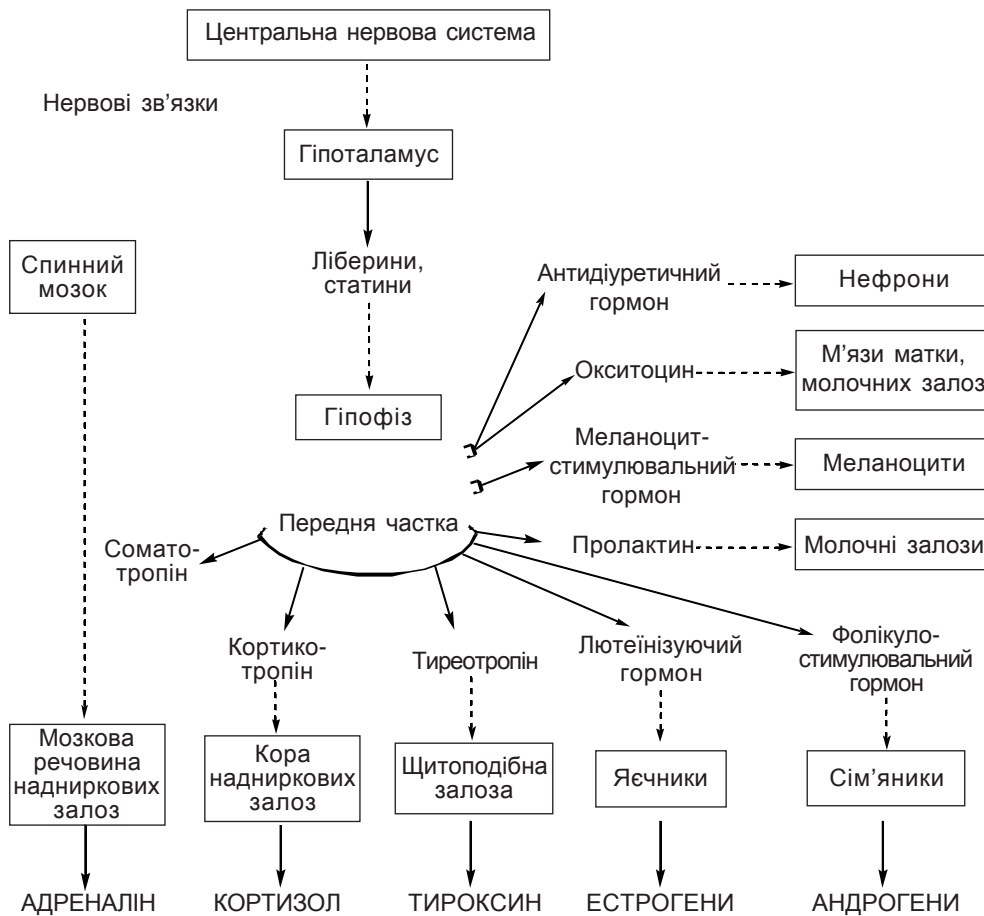
4. Гормони, що відповідають за репродуктивну функцію організму: андрогени, естрогени, прогестерон, гонадотропні гормони, пролактин.

5. Гормони, що регулюють функції периферичних ендокринних залоз: гормони гіпоталамуса, тропні гормони гіпофіза.

У цій класифікації не враховується поліфункціональність ряду гормонів. Наприклад, адреналін регулює не тільки обмін речовин, але й частоту серцевих скорочень, кров'яний тиск, зменшує спазм бронхів. Деякі гормони не включені в класифікацію за функціями, оскільки викликають різні зміни, серед яких не виділено первинних (тироксин, соматотропін).

## 1.2. Регуляція синтезу і секреції гормонів

Ендокринні залози є складовою частиною системи нейрогуморальної регуляції організму. На рис. 1 показано прямі й зворотні зв'язки нервової і ендокринної систем. Під впливом різноманітних зовнішніх і внутрішніх подразників виникають електричні імпульси (потенціали дії) у спеціалізованих дуже чутливих рецепторах, що передаються доцентровими нервовими волокнами до клітин ЦНС. Після обробки інформації в ЦНС сигнали передаються на периферію. Під прямим контролем нервової системи знаходяться гіпоталамус і мозкова речовина надниркових залоз. Інші ендокринні залози зв'язані з нервовою системою опосередковано через гормони гіпоталамуса і гіпофіза. У відповідь на сигнали із ЦНС гіпоталамус синтезує і секретує гіпоталамічні регуляторні гормони двох типів — ліберини і статини, які через систему порталного кровообігу гіпофіза надходять до клітин аденогіпофіза. Кожний гіпоталамічний гормон регулює секрецію якогось одного гормону передньої частки гіпофіза. Ліберини стимулюють секрецію гормону гіпофіза, а статини пригнічують. Гормони аденогіпофіза, які називаються тропними або тропінами, виділяються в кров, транспортуються до певної ендокринної залози, стимулюють утворення і секрецію нею гормонів. Гормони периферичних залоз діють на органи і тканини-мішені, викликаючи відповідні фізіологічні й біологічні зміни. Із точки зору переносу інформації багатоступеневий процес можна розглядати як "посилення потоку інформації".



**Рис. 4.1. Зв'язки ендокринної та нервової систем.**

*Суцільні стрілки позначають синтез (секрецію) гормону, пунктирні – вплив гормону на органи-мішені.*

Синтез і секреція гормонів всіх видів регулюються механізмами, що працюють за принципом позитивного і негативного зворотних зв'язків. Так, концентрація у крові гормонів периферичних залоз чи тропних гормонів гіпофіза впливає на секрецію гормонів гіпоталамуса і гіпофіза. Наприклад, підвищений вміст у крові тироксину гальмує секрецію тиреоліберину гіпоталамусом і тиреотропіну гіпофізом. На швидкість секреції гормонів ендокринними залозами впливають також наявні у крові продукти метаболізму, іони. Секреція деяких гормонів підпорядковується певним біологічним ритмам. Таким чином, як тільки гормон починає діяти на чутливу до нього клітину чи групу клітин, одночасно виникає сигнал, котрий гальмує дію гормону. Цим сигналом є або підвищений вміст іншого гормону, або корекція показника гомеостазу, зміна якого була первинною причиною активації певної залози.

У результаті надлишкового чи недостатнього утворення гормонів розвиваються ендокринні захворювання. Підвищення продукції гормонів може бути наслідком злякисного перетворення клітин ендокринної залози. Зниження продукції гормонів зв'язане з незворотними пошкодженнями чи загибеллю клітин залози. Причиною порушень регуляції і синтезу гормонів є генетичні дефекти клітин ендокринної залози або білків рецепторів клітин-мішеней, але звичайно має місце не дефект якогось одного гена, як при більшості молекулярних хвороб, а вроджені порушення ряду генів, тобто спостерігається багатофакторна спадкова схильність до розвитку патологічного процесу.

Для біохімічної діагностики ендокринних захворювань визначають в крові та інших біологічних рідинах концентрацію гормонів, продуктів їх обміну, а також вміст метаболітів, іонів, що регулюється відповідними гормонами.

### 1.3. Механізм дії гормонів

Механізм дії гормонів залежить від здатності їх проникати через плазматичну мембрану клітини. Водорозчинні гормони білково-пептидної природи, а також адреналін не проходять через плазматичну мембрану, а взаємодіють із специфічними мембранними рецепторами. Внаслідок взаємодії включаються внутрішньоклітинні шляхи передачі інформації, які регулюють метаболізм клітини та різноманітні клітинні процеси. На рівні плазматичної мембрани передача інформації здійснюється шляхом послідовної зміни конформації мембранних білків (рецепторного, сполучного) і ферменту. Останній розміщений із внутрішньої сторони мембрани і каталізує утворення низькомолекулярної речовини – вторинного посередника, месенджера. Дифузія вторинного посередника забезпечує швидке поширення сигналу по всій клітині до конкретних ферментів чи інших білків, які реалізують відповідь клітини на первинний сигнал – гормон чи іншу речовину (наприклад, ліки, бактеріальний токсин), що здатні зв'язуватись із гормональним рецептором плазматичної мембрани.

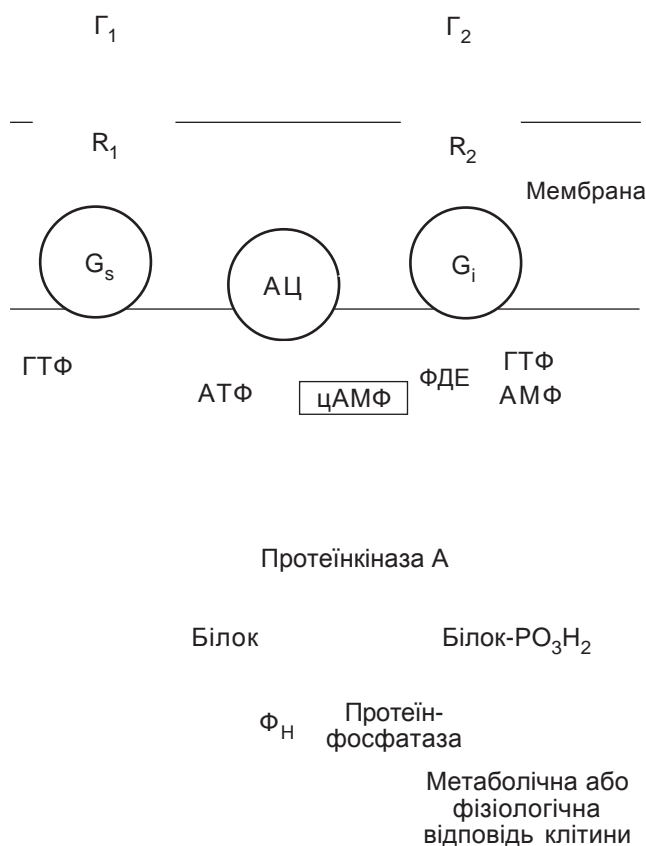
Безпосередньою мішенню дії вторинних посередників служать ферменти протеїнкінази, які шляхом фосфорилювання активують чи інгібують специфічні клітинні білки. Усі складові компоненти складають систему (каскад) і забезпечують ефективну передачу і підсилення відповідного гормонального сигналу.

Першою була відкрита аденілатциклазна месенджерна система, в якій вторинним посередником є циклічний АМФ. Структура цАМФ, реакція синтезу, яку каталізує мембранозв'язана аденілатциклаза, і реакція розпаду під дією фосфодіестерази розглянуті раніше. Сигнал з гормональних рецепторів на аденілатциклазу передають G-білки двох

типів: G<sub>s</sub>-білок активує аденілатциклазу, а G<sub>i</sub>-білок гальмує. G-білки обох типів складаються з α, β і γ-субодиниць, причому відрізняються α-субодиницями, мають центри зв'язування ГТФ і ГДФ та здатні гідролізувати зв'язаний ГТФ до ГДФ і неорганічного фосфату. До включення системи G-білок містить зв'язаний з α-субодиницею ГДФ і не взаємодіє з аденілатциклазою.

Приєднання гормону зумовлює конформаційні зміни рецептора і G-білка. Останній швидко зв'язує ГТФ замість ГДФ і в такій формі змінює активність аденілатциклази (активує чи гальмує, залежно від типу). Одночасно стимулюється ГТФаза активність G-білка і після переходу ГТФ у ГДФ активація аденілатциклази припиняється. Білок-рецептор, G-білок і каталітична субодиниця аденілатциклази разом складають аденілатциклазний комплекс. Трансмембранна передача сигналу комплексом завершується утворенням цАМФ. Далі передача сигналу пов'язана з дією цАМФ на внутрішньоклітинні компоненти аденілатциклазної системи (рис. 4.2).

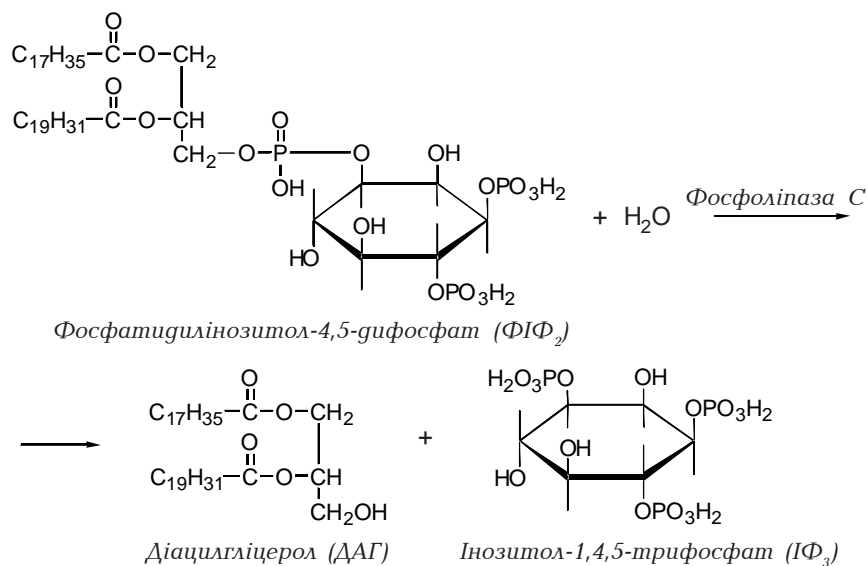
Через активацію аденілатциклазної системи реалізується дія адреналіну (при зв'язуванні з β-рецепторами), глюкагону, АКТГ, ТТГ, гонадотропних та ряду інших гормонів. В кожному випадку зростання всередині клітин-мішеней концентрації цАМФ зумовлює активацію протеїнкінази типу А і фосфорилування ними специфічних білків, а також ферментів. цАМФ-залежне фосфорилування зумовлює активацію або інгібування ключових ферментів різних метаболічних циклів. Робота аденілатциклазної системи детально описується при розгляді регуляції обміну глікогену, де адреналін запускає каскадний процес активації глікогенфосфорилази та інактивації глікогенсинтетази. Багатостадійність системи має важливе значення, оскільки в такому



каскадному процесі початковий гормональний сигнал зазнає багатократного підсилення.

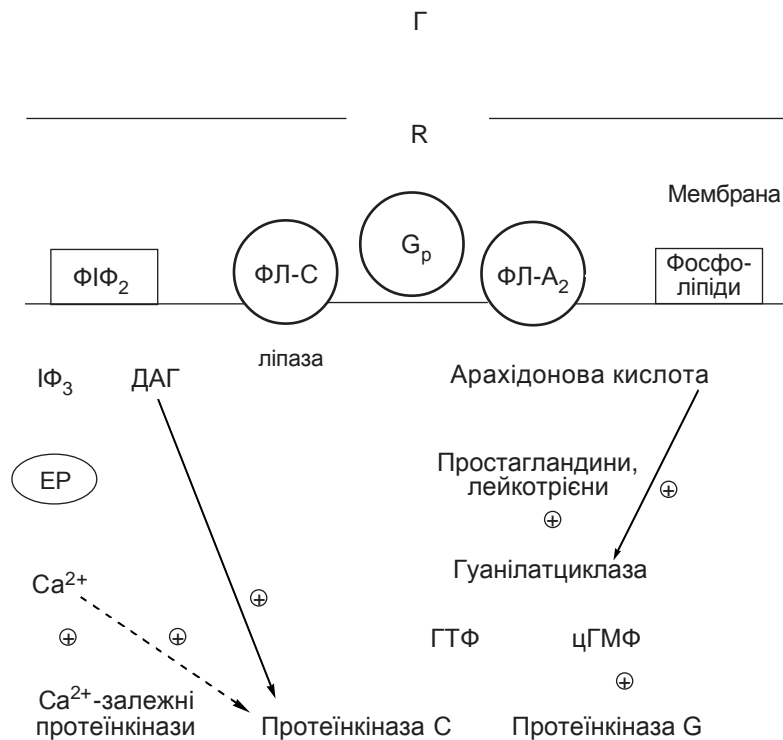
При дії на клітини-мішені соматостатину, ангіотензину II, нейрогормонів енкефалінів і ендорфінів, а також при зв'язуванні катехоламінів з  $\alpha_2$ -рецепторами сигнал від рецептора передається через  $G_i$ -білки, що зумовлює гальмування активності аденілатциклази, зниження рівня в клітині цАМФ і активності відповідних протеїнкіназ.

На аденілатциклазний шлях передачі сигналу в клітину впливають деякі бактеріальні екзотоксини. Наприклад, токсин, який утворює холерний вібріон, каталізує реакцію переносу АДФ-рибози з НАД на  $\alpha$ -ланцюг  $G_s$ -білка (реакція рибозилування), що переводить білок у постійно активний стан з втратою чутливості до гормональних сигналів. Внаслідок цього в клітинах кишечника зростає рівень цАМФ, який викликає інтенсивну секрецію кишкового соку. Тому при холері швидко настають важка діарея і дегідратація організму. Екзотоксин коклюшу каталізує рибозилування  $\alpha$ -субодиниці  $G_i$ -білка, що зумовлює блокаду передачі гальмівних сигналів від гормональних рецепторів на аденілатциклазу. В результаті активність аденілатциклази і рівень цАМФ в клітинах також зростають. Друга система передачі гормональних сигналів — фосфоінозитидна — складніша за аденілатциклазну. В ній використовується комбінація трьох вторинних посередників — інозитолтрифосфату, діацилгліцеролу і іонів  $Ca^{2+}$  (рис. 4.3). Перші дві сполуки утворюються при гідролізі мембранного фосфоліпиду фосфатидилінозитол-4,5-дифосфату.



Реакцію каталізує фосфоліпаза С, яка переходить в активний стан у результаті присєднання гормону до рецептора. Сигнал від рецептора до фосфоліпази С також передають  $G$ -білки.





#### Метаболічна або фізіологічна відповідь клітини

**Рис. 4.3. Схема  $\text{Ca}^{2+}$ -фосфоінозитидної системи:**

$\Gamma$  – гормон;  $R$  – рецептор;  $G_p$  – ГТФ-зв'язуючий білок, який передає сигнал на ферменти; ФЛ-С – фосфоліпаза С; ФЛ- $A_2$  – фосфоліпаза  $A_2$ ;  $\text{ФІФ}_2$  – фосфатидил-4,5-дифосфат;  $\text{ІФ}_3$  – інозитолтрифосфат; ДАГ – діацилгліцерол.

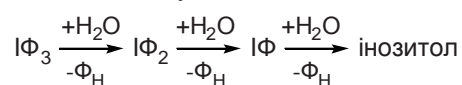
Через фосфоінозитидну систему реалізується дія катехоламінів (при їх зв'язуванні з  $\alpha_1$ -адренорецепторами), тироліберину, гонадоліберину, вазопресину, ангіотензину II, гастрину, холецистокініну, брадикініну та інших гормонів.

Вторинні посередники фосфоінозитидної системи діють синергічно на клітинні функції, але механізм їх дії різний. Водорозчинний інозитолтрифосфат (ІФЗ) дифундує у цитозоль, зв'язується з рецепторами мембрани ендоплазматичного ретикулума і зумовлює вихід іонів  $\text{Ca}^{2+}$  через кальцієві канали. В результаті в цитоплазмі швидко зростає рівень іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , які зв'язуються з специфічними внутрішньоклітинними білками і активують  $\text{Ca}^{2+}$ -залежні протеїнкінази. Іони  $\text{Ca}^{2+}$  можуть бути внутрішньоклітинним посередником передачі інформації і без активації фосфоінозитидної системи, коли концентрація їх у цитоплазмі зростає внаслідок надходження ззовні через кальцієві кана-

ли плазматичної мембрани, які відкриваються в результаті зміни транс-мембранного потенціалу чи під впливом певних регуляторних молекул. Проте функціональна активність іонних каналів залежить від протеїнкіназного фосфорилування білків-компонентів каналів. Детальніше роль іонів  $\text{Ca}^{2+}$  як внутрішньоклітинного посередника в реалізації відповіді клітин на зовнішні сигнали описана в розд. 15.

Інший вторинний посередник фосфоінозитидної системи — діацилгліцерол — переводить в активний стан мембранозв'язану протеїнкіназу С, яка фосфорилує білки, специфічні для кожного типу клітин. Активність протеїнкінази С додатково стимулюють іони  $\text{Ca}^{2+}$  і фосфатидилсерин — компонент мембран. Спільна дія  $\text{Ca}^{2+}$ -залежних протеїнкіназ і протеїнкінази С зумовлює активацію шляхом фосфорилування ряду клітинних білків, які беруть участь у реалізації повноцінної клітинної відповіді (секреції гормонів, нейромедіаторів, ферментів, скорочення м'язів, агрегації тромбоцитів, регуляції процесів метаболізму, транспорту іонів, глюкози та інших речовин через мембрани).

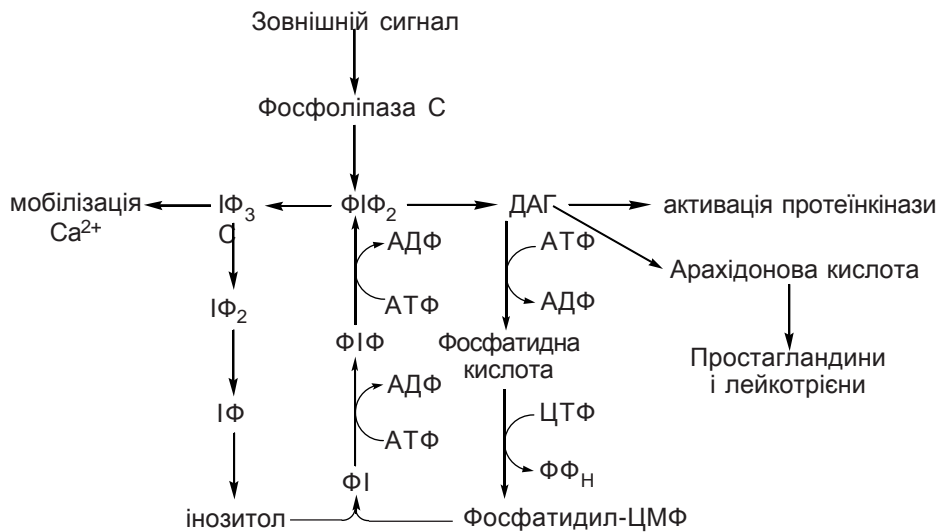
Припинення передачі гормонального сигналу через фосфоінозитидну систему здійснюється завдяки інактивації вторинних посередників і дефосфорилуванню фосфорильованих білків. Від інозитолтрифосфату ( $\text{I}\Phi_3$ ) поступово шляхом гідролізу відщеплюються фосфатні групи:



Перетворення інозитолмонофосфату у вільний інозитол під дією ферменту інозитолмонофосфату інгібують іони літію. Тому надходження літію в організм призводить до порушень обміну фосфоінозитидів і послаблення залежних від них процесів. Цей ефект іонів  $\text{Li}^+$  лежить, вірогідно, в основі терапевтичної дії їх при маніакально-депресивних психозах.

Діацилгліцерол інактивується двома шляхами. Частина його перетворюється у фосфатидну кислоту, а інша розщеплюється до вихідних компонентів — гліцерину і жирних кислот, зокрема арахідонової — попередника простагландинів і лейкотрієнів. Із фосфатидної кислоти і інозиту синтезується фосфатиділінозитол і далі фосфатиділінозитол-4,5-дифосфат. Для цього використовуються молекули ЦТФ і АТФ. На схемі показано цикл обміну інозитолфосфоліпідів, який об'єднує утворення вторинних посередників для передачі зовнішніх сигналів, їх інактивацію і ресинтез вихідного субстрату (рис. 4.4).

Передача сигналів через фосфоінозитидну систему супроводжується зростанням концентрації в клітині ще одного вторинного посередника — циклічного ГМФ. Синтезується цГМФ під дією гуанілатциклази. Активують гуанілатциклазу арахідонова кислота, яка вивільняється при розщепленні діацилгліцеролу і фосфоліпідів мембран, та продукти її перетворення — простагландини і лейкотрієни. цГМФ активує протеїнкі-



**Рис. 4.4. Фосфатидилінозитольний цикл.**

*ФІ – фосфатидилінозитол; ФІФ – фосфатидилінозитолфосфат; ФІФ<sub>2</sub> – фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат; ІФ – інозитолмонофосфат; ІФ<sub>2</sub> – інозитолдифосфат; ІФ<sub>3</sub> – інозитолтрифосфат; ДАГ – діацилгліцерол.*

назу G, що, як і протеїнкінази A, C і Ca<sup>2+</sup>-залежні, фосфорилує ряд клітинних білків (рис. 4.3).

Під дією цГМФ гальмується процес передачі сигналу через фосфоінозитидну систему, що забезпечує негативний зворотний зв'язок у ній. У більшості клітин аналогічно пригнічує проведення сигналу через фосфоінозитидну систему підвищений рівень цАМФ, тобто активація аденілатциклазної системи. Таким чином попереджується надмірна інтенсивність чи тривалість стимуляції гормонами та іншими сигнальними молекулами функціональної активності клітин.

Система гуанілатциклаза-цГМФ-протеїнкіназа G може самостійно, без включення фосфоінозитидної системи, передавати гормональний сигнал усередину клітин. Такий механізм реалізується при зв'язуванні з мембранним рецептором натрійуретичного гормону передсердя.

Для ряду гормонів білково-пептидної природи, зокрема інсуліну, вторинний посередник чи посередники передачі сигналу всередину клітини достовірно не встановлені. Мембранні рецептори інсуліну і деяких поліпептидних факторів росту містять субодиниці з протеїнкіназною активністю, тобто сам рецептор є ферментом. На відміну від вище розглянутих протеїнкіназ A, C, G протеїнкіназні субодиниці рецепторів фосфорилують білкові субстрати не за залишками серину і треоніну, а за залишками тирозину. При зв'язуванні інсуліну відбувається самофосфорилування рецептора (залишку тирозину в β-субодиниці) та запускається каскад реакцій фосфорилування-дефосфорилування ряду мембранних

і внутрішньоклітинних білків, що впливає на їх ферментативну активність. Крім того, зв'язування інсуліну з рецептором викликає взаємодію молекул рецепторів між собою, утворення в мембрані їх агрегатів та надходження інсулін-рецепторних комплексів усередину клітини шляхом ендоцитозу. Останній процес називається інтерналізацією.

Через різні шляхи передачі інсулінового сигналу регулюються активність ряду ферментів, синтез нуклеїнових кислот і білків. Саме впливом інсуліну і поліпептидних факторів росту (епідермісу, фібробластів, нервів і тромбоцитів тощо) на транскрипцію генів пояснюється їх мітогенна роль, стимуляція проліферації клітин.

Таким чином, у дії інсуліну та поліпептидних факторів росту можна виділити такі ефекти:

- 1) активація транспортних систем плазматичної мембрани, підвищення надходження в клітину іонів, глюкози, амінокислот;
- 2) регуляція процесів метаболізму вуглеводів, ліпідів, білків;
- 3) стимуляція розмноження клітин.

Друга група гормонів — стероїдні та тиреоїдні — проникають через мембрани клітин-мішеней у цитоплазму і з'єднуються із специфічними білками-рецепторами. Комплекси гормон-рецептор переміщуються в ядро клітини, де зв'язуються із специфічними ділянками ДНК (гормоночутливими елементами). В результаті відбувається вибіркова транскрипція мРНК, а потім синтез транспортних і рибосомних РНК.

Новосинтезовані РНК надходять із ядра в цитоплазму, де відбувається синтез відповідних білків. Стероїдні гормони (статеві та кортикостероїди) індують синтез багатьох специфічних для даної клітини білків у процесі її поділу і диференціації. Крім того, стероїдні гормони можуть регулювати наступні етапи переносу інформації від ДНК до білка: процесинг мРНК, швидкість розпаду РНК, посттрансляційні модифікації білків.

Зазначимо, що такі ефекти кортикостероїдів, як стимуляція надходження у клітини води, глюкози, амінокислот, гальмування секреції гіпофізом АКТГ проявляються вже через декілька хвилин і тому зумовлюються не впливом на процеси транскрипції і трансляції, а, вірогідно, зв'язуванням гормонів із рецепторами мембран і змінами останніх. Встановлений вплив стероїдних гормонів на аденілатциклазу і фосфоінозитидну системи. В той же час при реалізації гормональних сигналів через вторинні посередники відповідні протеїнкінази можуть фосфорилувати ядерні білки, внаслідок чого стимулюються чи гальмуються транскрипція генів і синтез специфічних білків у клітинах-мішенях. Таким чином, обидва механізми дії гормонів не є різко відмінними, а можуть взаємодоповнюватись.

## 2. ГОРМОНИ ГІПОТАЛАМУСА

В різних ділянках (нейронах) гіпоталамуса синтезуються гіпоталамічні регуляторні гормони — рилізінг-фактори (з англ. реліз — звільняти) або, за сучасною номенклатурою, ліберини і статини. За хімічною структурою це — низькомолекулярні пептиди. Гормони гіпоталамуса проникають у кров ворітної системи гіпофіза і з нею надходять в аденогіпофіз. Виділення їх гіпоталамусом здійснюється під впливом нервових імпульсів, а також внаслідок змін концентрацій у крові певних гормонів (за принципом зворотного зв'язку). В табл. 1 наведені відомі на даний час гіпоталамічні гормони та їх біологічні ефекти. Ліберини стимулюють секрецію гормонів гіпофіза, а статини — гальмують. Для гіпоталамічних гормонів виявлено "перикривання ефектів", наприклад, тиреоліберин стимулює секрецію не тільки ТТГ, а і пролактину; соматостатин гальмує секрецію, крім гормону росту, також ТТГ, інсуліну, глюкагону, гастрину, секретину. Водночас соматостатин пригнічує секрецію соляної кислоти у шлунку, панкреатичного соку, перистальтику ШКТ, впливає на ЦНС. Соматостатин відкритий у різних відділах мозку, утворюється також D-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, клітинами епітелію шлунка і кишечника. Механізм численних ефектів соматостатину інтенсивно вивчається.

Гіпоталамічні гормони використовуються у клінічній практиці для диференціальної діагностики гіпофізарної і гіпоталамічної недостатності (тиреоліберин, кортиколіберин), а соматоліберин — для лікування дітей із затримкою росту внаслідок недостатньої придуцції соматотропіну.

## 3. ГОРМОНИ ГІПОФІЗА

Розрізняють гормони передньої, проміжної і задньої частини гіпофіза. Задня частина є похідною від нервової системи (нейрогіпофіз), і в ній гормони не утворюються, а надходять по аксонах нервової клітини із гіпоталамуса. Тут вони депонуються і виділяються в кров'яне русло. Обидва гормони нейрогіпофіза (вазопресин і окситоцин) за хімічною структурою є низькомолекулярними пептидами, як і гіпоталамічні ліберини і статини. Синтез гормонів передньої частки аденогіпофіза і виведення її у кров запускається ліберинами гіпоталамуса через аденілатциклазну систему. Аденогіпофіз — це не одна залоза, а комплекс залоз, кожна з яких складається з особливого типу клітин і секретує свій гормон (табл. 1). За хімічною структурою гормони аденогіпофіза відносяться до білково-пептидних: АКТГ-поліпептид; соматотропін і пролактин — прості білки, а ТТГ, ФСГ і ЛГ — складні білки (глікопротеїни). До білкової частини останніх входять 2 субодиниці, а вуглеводні ланцюги закінчуються залишками сіалової кислоти. При їх відщепленні гормони захоплюються клітинами

печінки і там розпадаються. Функції тиреотропіну і гонадотропінів (ФСГ і ЛГ) наведені у табл. 1, а детальніше розглядатимуться разом з гормонами відповідно щитовидної і статевих залоз.

### **3.1. Соматотропін (соматотропний гормон (СТГ), гормон росту (ГР))**

Соматотропіни є видоспецифічними білками, тому біологічна дія тваринних соматотропінів у людей не проявляється. ГР людини складається із 191 амінокислоти і містить 2 дисульфідних зв'язки. Первинна структура його визначена. Отримують соматотропін людини біотехнологічним методом. ГР виділяється гіпофізом безперервно протягом всього життя організму. Секрецію його стимулює соматоліберин, а пригнічує соматостатин.

ГР стимулює соматичний ріст органів і тканин організму, зокрема кісток, хрящів, м'язів. В основі його дії лежить вплив на обмін речовин, що здійснюється в 3-х напрямках:

1. Надходження амінокислот із крові в тканини і синтез білка, пригнічення катаболізму білків і амінокислот. Під дією ГР підвищується синтез РНК і ДНК.

2. ГР стимулює ліполіз жирів у жировій тканині, підвищує рівень жирних кислот у крові і їх утилізацію в тканинах. При тривалій дії надлишку ГР розвиваються кетоз, ожиріння печінки.

3. ГР знижує утилізацію глюкози для продукції енергії, частково завдяки підвищеній мобілізації і розпаду жирних кислот. Надходження глюкози в клітини при дії ГР короткочасно (0,5-1 год) стимулюється, і в цей період синтезується глікоген, але далі ефект ГР змінюється на протилежний і транспорт глюкози через мембрани у клітини знижується, а вміст її у крові зростає (діабетогенна дія гормону росту).

Соматотропін стимулює ріст хрящів і кісток не безпосередньо, а через стимуляцію утворення групи поліпептидів. Спочатку їх називали соматомединами, а зараз – інсуліноподібними факторами росту (ІФР). Їх концентрація у сироватці крові залежить від ГР. Найбільш вивчений ІФР-1 (соматомедин С), який складається із 70 амінокислот. Основним місцем його синтезу вважають печінку. Біологічні ефекти ІФР-1 у хрящовій тканині такі:

- 1) стимуляція включення сульфату в протеоглікани;
- 2) стимуляція включення тимідину в ДНК;
- 3) стимуляція включення проліну в колаген;
- 4) зростання синтезу РНК і ДНК;
- 5) мітогенна активність, тобто стимуляція поділу клітин.

Мітогенна активність ІФР-1 проявляється і в культурах клітин інших типів, крім хрящових. Мембранні рецептори ІФР близькі за структурою до інсулінових рецепторів, володіють протеїнкіназною

активністю і передають гормональний сигнал всередину клітини, стимулюють процеси транскрипції і трансляції.

Взаємозв'язки гормон росту — ІФР ще вивчені недостатньо. Невідомо, які із ефектів ГР зв'язані зі стимуляцією продукції ІФР, а які — із дією самого ГР. Безпосередньо ГР впливає на транспорт амінокислот і ліполіз.

При вродженому недорозвитку гіпофіза розвивається гіпофізарна карликовість. Для лікування використовують ГР. У людей із мутацією, що призводить до карликовості Ларона, спостерігається високий рівень ГР у плазмі при низькому вмісті ІФР-1. У таких хворих лікування гормоном росту не стимулює ріст. Карликовість також може бути одним із проявів гіпотиреозу (кретинізму) внаслідок недостатньої секреції передньою частиною гіпофіза тиреотропного гормону. На відміну від цієї патології, гіпофізарні карлики не відстають у розумовому розвитку і не мають ознак деформації скелета. Надмірна продукція ГР у періоді до статевого дозрівання і до завершення окостеніння зумовлює гігантизм — ріст 210-240 см і більше, непропорційно довгі кінцівки.

У дорослих при гіперфункції гіпофіза розвивається акромегалія (рис. 4.5): непропорційно інтенсивний ріст окремих частин тіла (пальців рук і ніг, носа, нижньої щелепи, язика, внутрішніх органів). Причиною акромегалії звичайно є пухлина аденогіпофіза.



Рис. 4.5. Обличчя хворого на акромегалію.

### 3.2. Пролактин

За хімічною будовою — простий білок, подібний до соматотропіну. Основна функція пролактину — стимуляція утворення молока в жінок, зокрема активація синтезу білків молока (казеїну,  $\alpha$ -лактальбуміну), стимуляція поглинання глюкози тканиною молочної залози і синтезу лактози, жирів. Пролактин стимулює утворення і секрецію молока, а окситоцин — виділення молока при годуванні грудьми. Під час вагітності статеві гормони естрогени і прогестерон перешкоджають початку лактації, блокуючи дію пролактину на молочні залози. Після відторгнення плаценти при пологах і зниження рівня прогестерону зникає гальмування секреції і дії пролактину.

У плаценті виробляється подібний гормон — плацентарний лактоген людини, або соматомамотропін, який стимулює надходження глюкози в організм плода від периферичних тканин матері.

### 3.3. Кортикотропін (кортикотропний гормон, КТГ)

У базофільних клітинах аденогіпофіза синтезується високомолекулярний білок, глікопротеїн, який служить попередником цілого ряду активних пептидів. Білок-попередник назвали проопіомеланокортином. Він містить приблизно 400 амінокислотних залишків. При обмеженому протеолізі проопіомеланокортину утворюється КТГ (39 амінокислот) і  $\beta$ -ліпотропін (91 амінокислота). Останній був відомий давно і вважався жиромобілізуючим гормоном. Зараз встановлено, що  $\beta$ -ліпотропін розпадається в гіпофізі з утворенням опіатних (морфіноподібних) пептидів — ендорфінів і енкефалінів, що проявляють знеболювальну дію. Вони наявні не тільки у гіпофізі, а і в мозку. Ще одним продуктом розпаду ліпотропіну є меланоцитостимулювальний гормон ( $\beta$ -МСГ).

Кортиколіберин гіпоталамуса індукує транскрипцію гена проопіомеланокортину в клітинах аденогіпофіза і секрецію кортитропіну у кров. Спостерігаються добові коливання секреції, а при стресі — різке її зростання. Під контролем КТГ знаходиться пучкова зона кори надниркових залоз, клітини якої продукують кортизол. Швидкість секреції гіпофізом КТГ регулюється за принципом зворотного зв'язку рівнем кортизолу в організмі. Кортикостероїди знижують секрецію КТГ двома способами:

- 1) пригнічують секрецію кортиколіберину в гіпоталамусі;
- 2) діють безпосередньо на гіпофіз, де інгібують транскрипцію гена проопіомеланокортину.

Гальмування секреції КТГ кортизолом може перекриватись іншою регуляторною системою, більш потужною, що діє при стресі. За цих умов секреція КТГ стимулюється, незважаючи на те, що рівень кортизолу в крові високий. Механізми ще мало вивчені. Принципово важливим моментом є те, що всі нервові шляхи, які передають сигнали про біль, емоції, кровотечу, гіпоглікемію, холод, інтоксикацію хімічними речовинами і йдуть від різних ділянок головного мозку, замикаються на нейронах гіпоталамуса, які секретують кортиколіберин, і запускають стереотипну реакцію:

кортиколіберин → кортикотропін → кортизол → зміна фізіологічних і біохімічних процесів тканин-мішеней

Рецептори КТГ розміщені на плазматичній мембрані клітини пучкової зони кори надниркових залоз. Його дія опосередковується через цАМФ і протеїнкінази. Останні активують ряд ферментів, які беруть участь у синтезі глюкокортикостероїдів. При тривалій дії КТГ на клітини надниркових залоз спостерігаються їх гіпертрофія і гіперплазія. На рівні цілого організму КТГ викликає ті реакції, які характерні для дії кортикостероїдів. Однак КТГ і безпосередньо впливає на тканини, зокрема проявляє меланоцитостимулювальну активність, ліполітичну дію в жировій тканині.



При недостатньому утворенні КТГ спостерігається вторинна гіпофункція кори надниркових залоз. При пухлинах гіпофіза може мати місце гіперпродукція КТГ. Цікаво, що КТГ може синтезуватись і в пухлинних клітинах при деяких формах раку легень, аденокарциномі товстої кишки. У всіх цих випадках розвивається гіперактивність клітин кори надниркових залоз (хвороба Іценко-Кушинга).

### 3.4. Меланоцитостимулювальний гормон (МСГ)

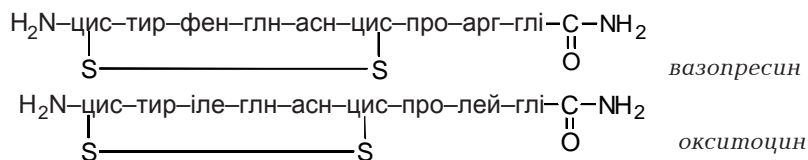
При гідролізі проопіомеланокортину утворюється також і меланоцитостимулювальний гормон. У деяких видів ссавців МСГ утворюється в клітинах проміжної частини гіпофіза. У постнатальному періоді в людини проміжна частина гіпофіза практично відсутня і МСГ у крові не визначається. На одній із стадій розвитку плід людини має виразну проміжну частину гіпофіза, в якій міститься велика кількість МСГ.

МСГ викликає стимуляцію синтезу меланіну в спеціалізованих клітинах (меланоцитах) і розсіювання меланіну по всій клітині. Це призводить до потемніння шкіри. Меланоцитостимулювальну дію проявляє також КТГ, який має однакову амінокислотну послідовність із 13 амінокислотних залишків із МСГ. Незважаючи на те, що КТГ приблизно в 30 разів менш активний, ніж МСГ, як фактор, що викликає потемніння шкіри, при підвищеній кількості КТГ в організмі часто спостерігається гіперпігментація у людей. Це має місце при первинній гіпофункції кори надниркових залоз, пухлинах гіпофіза й інших органів, які продукують КТГ.

### 3.5. Вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ) і окситоцин

Ці два гормони синтезуються у тілах нейронів гіпоталамуса, по аксонах переміщуються до задньої частини гіпофіза і через нервові закінчення виділяються у кров. За хімічною природою — пептиди, утворюються із більших білків-попередників. Пропресофізин дає вазопресин і білок нейрофізин 2, прооксифізин переходить в окситоцин і нейрофізин 1. Біологічна роль нейрофізинів полягає в нековалентному зв'язуванні вазопресину й окситоцину та транспорті їх із гіпоталамуса. У нейрогіпофізі комплекси розпадаються і вільні гормони секретуються у кров.

Обидва гормони є нонапептидами такої будови:



Відрізняються вони тільки двома амінокислотними залишками (в 3 і 8 положеннях).

Дія вазопресину характеризується такими ефектами:

1. Антидіуретична дія. У клітинах ниркових каналців взаємодія АДГ з  $V_2$ -рецепторами викликає підвищення рівня цАМФ, фосфорилування поки що невідомих білків, що зумовлює збільшення проникності мембрани для води, і реабсорбцію води, вільної від іонів, за градієнтом концентрації із гіпотонічної первинної сечі через клітини в позаклітинну рідину. В результаті осмотичний тиск плазми крові і тканинної рідини зменшується і секреція гормону припиняється.

2. Підтримка артеріального тиску. Взаємодія АДГ з  $V_1$ -рецепторами гладком'язових клітин в судинах викликає збільшення концентрації іонів кальцію в клітинах і скорочення м'язів, звуження судин, підвищення кров'яного тиску. Пресорний ефект вазопресину спостерігається при дії значної кількості гормону.

3. Участь у механізмах пам'яті. АДГ позитивно діє на закріплення пам'яті й мобілізацію інформації, що зберігається. Клітинні механізми впливу АДГ на ЦНС вивчені недостатньо.

Секреція АДГ регуюється змінами осмотичного тиску і об'єму циркулюючої крові, а також різними нейрогенними стимулами. Специфічні осморорецептори мозку реагують на підвищення осмотичного тиску плазми крові і тканинної рідини сигналами про виділення вазопресину в кров і навпаки. При крововтратах, зниженні об'єму крові барорецептори клітин кровоносних судин передають сигналами в ЦНС і стимулюють секрецію АДГ, а також альдостерону. Вивільнення АДГ гальмується адреналіном.

При недостатності АДГ виникає нецукровий діабет, при якому за добу із організму виводиться 10-20 л дуже гіпотонічної сечі. Лікується природним гормоном чи синтетичними аналогами. Відомі препарати з чистою антидіуретичною дією без пресорної активності. Нефрогенний нецукровий діабет зумовлюється втратою здатності рецепторів клітин дистальних відділів нефрону реагувати на АДГ.

Окситоцин проявляє 2 біологічні ефекти: скорочення мускулатури матки і виділення молока. Концентрація рецепторів до окситоцину в гладкій мускулатурі матки зростає під час вагітності і досягає максимуму на ранній стадії родового акту. Естрогени сенсibiliзують міометрій до дії окситоцину, а прогестерон знижує. Окситоцин бере участь у початку родів як безпосередньо, викликаючи скорочення м'язів матки, так і опосередковано, стимулюючи утворення простагландинів, які є сильним активаторами скорочення гладких м'язів. Окситоцин використовується у клініці для стимуляції родів. Виділення молока окситоцином стимулюється внаслідок скорочення м'язових волокон, розміщених навколо альвеол молочних залоз.

## 4. ГОРМОНИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

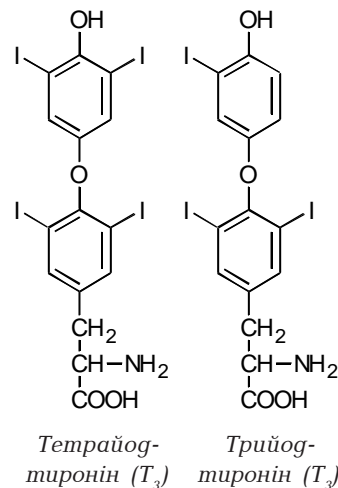
У щитовидній залозі синтезуються гормони двох груп:

- 1) тиреоїдні гормони, інакше йодтироніни, з дуже широким спектром дії;
- 2) кальцитонін, який регулює обмін кальцію і фосфатів.

### 4.1. Будова і синтез йодтиронінів

Щитовидна залоза секретує у кров два тиреоїдні гормони — тироксин (тетрайодтиронін) і трийодтиронін. Скорочено вони позначаються  $T_4$  і  $T_3$ . За хімічною природою ці гормони є похідними амінокислоти тирозину. Для синтезу йодтиронінів необхідний мікроелемент йод у формі йодиду. Щитовидна залоза концентрує йодид із плазми крові за допомогою йодидної помпи, тобто системи активного транспорту.

Концентрація йодиду в залозі у 30-40 раз перевищує концентрацію його у сироватці крові. Включення неорганічного йоду в ароматичні кільця тирозину здійснюється не на рівні вільної амінокислоти, а на рівні білка тиреоглобуліну. Цей білок складається із двох поліпептидних ланцюгів приблизно по 5000 амінокислотних залишків, містить вуглеводну частину. В ланцюзі білка є 115 залишків тирозину, і ті із них, які локалізовані на поверхні білкової глобули (приблизно 10 %), йодуються. Для реакції йодування аніон йодиду окиснюється під дією пероксидази щитовидної залози у реакційноздатні частинки, точно не ідентифіковані (атоми, вільні радикали), які і забезпечують йодування залишків тирозину в молекулі тиреоглобуліну. Реакцію йодування каталізує той же фермент — тиреоїдна пероксидаза при наявності  $H_2O_2$ . Близько розміщені йодовані залишки тирозину конденсуються з утворенням йодтиронінів (рис. 4.6)



Повністю йодований тиреоглобулін, який називають йодтиреоглобуліном, містить у поліпептидному ланцюзі монойодтирозин, дийодтирозин, трийодтиронін і тетрайодтиронін. Синтез відбувається у фолікулярних клітинах залози, із яких йодтиреоглобулін надходить у фолікули, заповнені колоїдом. Тиреоглобулін служить запасною формою тиреоїдних гормонів,  $T_3$  і  $T_4$ . Коли на клітини щитовидної залози діє тиреотропний гормон гіпофіза, невеликі краплинки колоїду надходять із фолікула назад у клітини і лізосомні протеази гідролізують йодтиреоглобулін до амінокислот і вуглеводів. Звільнені  $T_3$  і  $T_4$  секретуються у кров, а монодийодтиро-

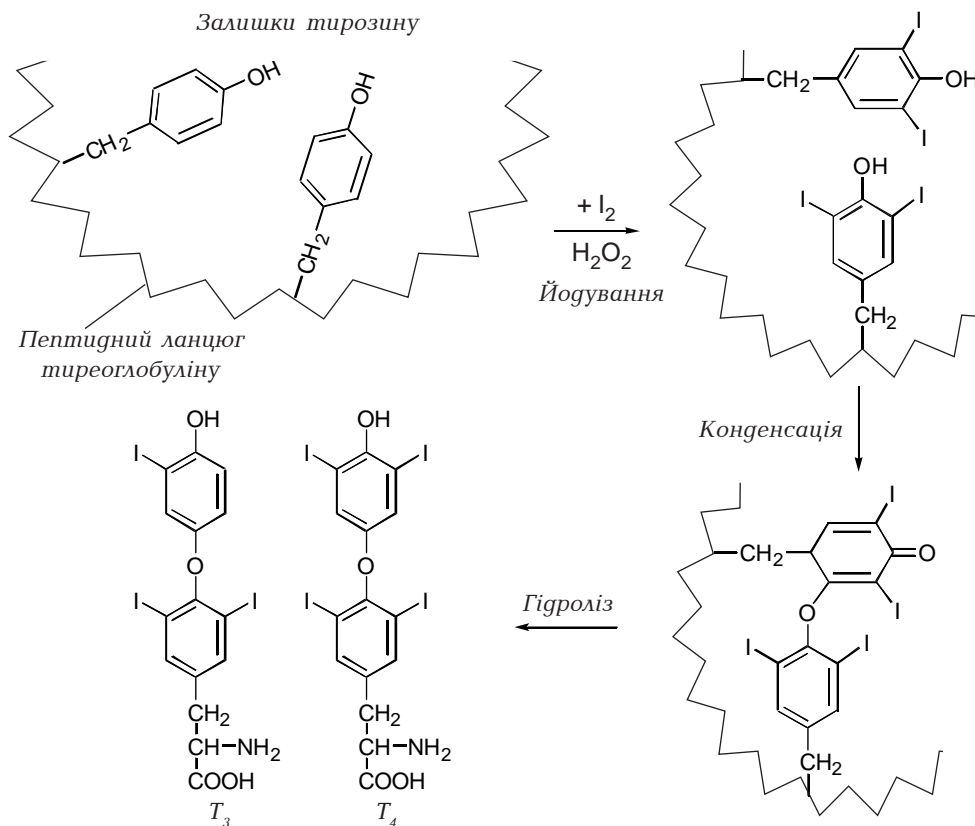


Рис. 4.6. Схема синтезу тиреоїдних гормонів.

зани можуть знову використовуватись. Для цього спеціальний фермент дегалогеназа каталізує дейодування і утворені йодид і тирозин йдуть на синтез йодтиреоглобуліну.  $T_3$  і  $T_4$  не піддаються дії дегалогенази.

#### 4.2. Регуляція синтезу і секреції тиреоїдних гормонів

Регуляція здійснюється через гіпоталамо-гіпофізарну систему (рис. 4.7). Із гіпоталамуса постійно вивільняється тиреоліберин, який через цАМФ викликає секрецію із клітин аденогіпофіза тиреотропіну (ТТГ). Гальмує цей процес соматостатин. Секреція тиреоліберину і ТТГ досить постійна і підвищується при зниженні температури навколишнього середовища. ТТГ взаємодіє з рецепторами мембрани епітеліальних клітин фолікулів та через цАМФ і, вірогідно, інші вторинні посередники стимулює синтез і секрецію тиреоїдних гормонів. При цьому відбувається захоплення йодиду щитовидною залозою, синтез тиреоглобуліну, гідроліз молекул тиреоглобуліну, що знаходились у фолікулах, секреція  $T_4$  і  $T_5$  у кров.

При тривалій дії ТТГ стимулюється синтез білків, фосфоліпідів, РНК і ДНК, спостерігається гіпертрофія і гіперплазія фолікулярних клітин залози.

В нормі у людини добова секреція гормонів складає приблизно 70 мкг  $T_4$  і 25 мкг  $T_3$ . Вони мало розчинні в крові зв'язані з білками: специфічними глікопротеїном-тироксин-зв'язуваним глобуліном, преальбуміном і альбуміном. Невеличка частина гормону знаходиться у вільному вигляді і швидко захоплюється тканинами. Концентрація загального  $T_4$  у плазмі – 30-70 мкг/л, вільного  $T_4$  – приблизно 30 нг/л, загального  $T_3$  – 1-2 мкг/л, вільного – 15 нг/л. Оскільки більша частина  $T_3$ , ніж  $T_4$ , знаходиться у вільному вигляді, то біологічні ефекти тиреоїдних гормонів забезпечує саме він. Період напіврозпаду тиреоїдних гормонів у крові складає приблизно 7 діб для  $T_4$  і 2 доби для  $T_3$ .

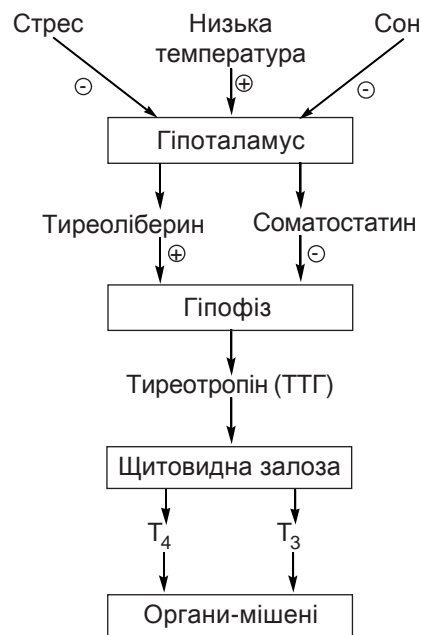


Рис. 4.7. Регуляція синтезу і секреції тиреоїдних гормонів.

### 4.3. Біологічна дія тиреоїдних гормонів

Йодтироніни діють практично на всі органи і тканини організму. Розрізняють їх вплив, з одного боку, на процеси розвитку організму, диференціювання клітин, а з іншого – на основний обмін, теплопродукцію. Зокрема, тиреоїдні гормони стимулюють ріст і розвиток мозку в ембріона і протягом перших декількох років після народження. Значна недостатність гормонів у дитячому віці зумовлює затримку росту, розумову відсталість.

Білки-рецептори до тиреоїдних гормонів локалізовані і на плазматичній мембрані, і в ядрі, і в мітохондріях, і в цитоплазмі. Зв'язування гормонів із рецепторами плазматичної мембрани відіграє певну роль у транспорті їх у клітину, а також стимулює транспорт у клітини амінокислот. Рецептори цитоплазми функціонують, напевно, як внутрішньоклітинні переносники гормонів. Ядерні білки-рецептори проявляють значно більшу спорідненість із  $T_3$ . Комплекс гормону з ядерними рецепторами викликає активацію процесу транскрипції, збільшення синтезу певного набору матричних РНК, а також рибосомної РНК. У результаті підвищується синтез таких ферментів, як  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФаза, мітохондріальні ферменти тканинного дихання, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, НАДФ-малатдегідрогеназа, гліцерофосфатдегідрогеназа, ферментів ліпогенезу і ліполізу. Синтез білків забезпечується амінокислотами, надходження у клітини яких зростає під дією тиреоїдних гормонів.

Головний результат дії тиреоїдних гормонів полягає у зростанні швидкості основного обміну, окисненні вуглеводів, жирів, амінокислот. Підвищується споживання кисню і виділення  $\text{CO}_2$ . Механізм процесів, що лежать в основі підвищення тиреоїдними гормонами теплопродукції (калоригенного ефекту), досліджується протягом довгого часу. Раніше вважали, що калоригенний ефект зумовлюється роз'єднанням під дією  $\text{T}_3$  процесів тканинного дихання і окиснювального фосфорилювання, тому що гормон підвищує споживання кисню і окиснення субстратів без відповідного збільшення синтезу АТФ. Але ця точка зору не отримала підтвердження в дослідженнях. Більш вірогідним поясненням підвищення теплопродукції під дією тиреоїдних гормонів вважають збільшення використання АТФ в енергозалежних процесах, зокрема на активне перенесення іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ . Використання АТФ зумовлює збільшення вмісту АДФ, що стимулює процеси катаболізму білків, жирів, вуглеводів і синтезу АТФ. Підвищений вміст тиреоїдних гормонів викликає одночасну стимуляцію протилежно спрямованих процесів, наприклад ліпогенезу (за рахунок індукції синтезу ферментів ліпогенезу) і ліполізу, синтезу білків і розпаду їх з окисненням амінокислот. У результаті енергія, використана на процеси синтезу, розсіюється внаслідок прискорення катаболізму, що зумовлює підвищення теплопродукції. Необхідно сказати, що функції щитовидної залози давно пов'язують з адаптацією до низьких температур.

Тиреоїдні гормони стимулюють захоплення клітинами глюкози, гліколиз і глікоконез, мобілізацію жиру із жирового депо, окиснення жирних кислот, синтез холестерину і перетворення його в жовчні кислоти. Під впливом  $\text{T}_4$  в крові знижується концентрація холестерину, ліпопротеїнів, але підвищується вміст вільних жирних кислот. Підвищена концентрація тироксину активує глюкозо-6-фосфатазу, що призводить до розвитку гіперглікемії. Тиреоїдні гормони підвищують кровообіг, особливо у шкірі для відведення тепла, частоту скорочень серця, глибину дихання.

Таким чином, дія гормонів щитовидної залози різноспрямована і не однозначна. Крім того, дія  $\text{T}_3$  і  $\text{T}_4$  залежить від їх концентрації в крові. У фізіологічних концентраціях вони стимулюють анаболічні процеси при позитивному азотовому балансі. При підвищених концентраціях тиреоїдних гормонів переважають катаболічні процеси.

Тиреоїдні гормони інактивуються шляхом дейодування, дезамінування, деградації бокового ланцюга. Самі гормони і деякі їх метаболіти утворюють кон'югати з глюкуроновою кислотою і, рідше, з сірчаною. Більшість реакцій метаболізму тиреоїдних гормонів відбувається у печінці. Кінцеві продукти виділяються з жовчю. Йодид знову надходить у щитовидну залозу, а частина його екскретується з сечею.

#### 4.4. Гіпофункція щитоподібної залози

Гіпофункція щитоподібної залози (гіпотиреоз) виникає внаслідок ендогенних і екзогенних причин. До ендогенних причин відносяться генетично детерміновані дефекти різних стадій утворення тиреоїдних гормонів, їх транспорту і взаємодії з рецепторами клітин-мішеней. Екзогенні причини: недостатнє надходження йоду в організм, дія речовин, що конкурують із йодидами чи порушують синтез тиреоїдних гормонів, хірургічне видалення частини залози при пухлинах і гіперфункції. Внаслідок недостатнього синтезу чи секреції тиреотропіну гіпофіза і тиреоліберину гіпоталамуса розвивається вторинний гіпотиреоз.

Гіпотиреоз у дитячому віці зумовлює затримку росту і непропорційний ріст тіла, затримку психічного розвитку, кретинізм. Гіпотиреоз у дорослих характеризується такими змінами:

1) зниження активності ферментів, споживання тканинами кисню і, таким чином, зменшення основного обміну, теплопродукції і підвищення чутливості до холоду;

2) порушення водно-сольового обміну — розвивається слизовий набряк (мікседема) внаслідок сповільнення обміну протеогліканів і глікопротеїнів сполучної тканини, що сприяє затримці води, особливо у підшкірній клітковині;

3) порушення з боку серцево-судинної системи, м'язів, ШКТ, послаблення імунітету;

4) гіперхолестеринемія (гіпербеталіпопротеїнемія), що сприяє розвитку атеросклерозу;

5) порушення на рівні нервової системи — психічна і фізична в'ялість, сонливість.

Більшість видів гіпотиреозу лікується тиреоїдними гормонами.

Однією із форм гіпофункції щитовидної залози є ендемічний зоб, що розвивається при недостатньому надходженні в організм йоду в певних районах, де низький його вміст у воді і ґрунтах. При ендемічному зобі низька концентрація в крові тиреоїдних гормонів призводить за принципом зворотного зв'язку до підвищеної секреції тиреотропіну гіпофіза, який стимулює розростання щитовидної залози до таких розмірів, поки не встановиться рівновага між розмірами залози і використанням невеликої кількості йоду. Такий компенсаторний механізм до певного часу забезпечує достатню концентрацію тиреоїдних гормонів і рівень основного обміну. Але далі переважає розростання сполучної тканини залоз і розвивається гіпотиреоз. Для попередження розвитку ендемічного зоба кухонну сіль збагачують йодидами, вживають морські продукти.

#### 4.5. Гіперфункція щитоподібної залози

При гіпертиреозі (дифузному токсичному зобі, або Базедовій хворобі чи хворобі Грейвса) мають місце підвищений синтез і секреція  $T_3$  і  $T_4$ ,



Рис. 4.8. Екзофтальм при тиреотоксикозі.

спостерігаються збільшення розмірів залози (зоб), екзофтальм (рис. 4.8), підвищення основного обміну на 30-60 % вище норми, тахікардія, підвищення сили скорочень серця (при вираженій гіперфункції сила скорочень знижується внаслідок посиленого катаболізму білків міокарда), м'язова слабкість, підвищені апетит і споживання їжі, але одночасно втрата маси тіла внаслідок переважання катаболізму, розвиток психоневротичних порушень.

Причинами дифузного токсичного зоба є аутоімунні процеси. Може розмножуватися клон клітин, які синтезують антитіла до білків-рецепторів тиреотропного гормону в клітинах щитоподібної залози. Дія таких антитіл аналогічно до дії ТТГ стимулює синтез і секрецію тиреоїдних гормонів. Іншою причиною гіпертиреозу може бути аденома гіпофіза і, в результаті, підвищена продукція ТТГ.

### 5. ГОРМОНАЛЬНИЙ КОНТРОЛЬ ОБМІНУ КАЛЬЦІЮ

Іонам кальцію належить важлива роль у біологічних процесах.

Концентрація  $Ca^{2+}$  в плазмі крові регулюється з дуже великою точністю, зміна її всього на декілька відсотків зумовлює дію гомеостатичних механізмів для відновлення фізіологічного рівня (приблизно 2,5 ммоль/л). У підтримці гомеостазу  $Ca^{2+}$  беруть участь три основних гормони: паратгормон, кальцитонін і активна форма вітаміну  $D_3$  — 1,25-дигідроксиколекальциферол, який функціонує як гормон.

Паратгормон — білок із 84 амінокислотних залишків, утворюється в паращитоподібних залозах. Кальцитонін — пептид із 32 амінокислотних залишків, синтезується в парафолікулярних клітинах щитоподібної залози, які відкриті також у тканині паращитоподібних залоз і тимуса людини. Утворення і секреція паратгормону та кальцитоніну в кров регулюється концентрацією іонного кальцію в плазмі. При нормальній концентрації  $Ca^{2+}$  секретуються невеликі кількості обох гормонів. При зниженні концентрації  $Ca^{2+}$  паращитоподібні залози збільшують секрецію паратгормону, а секреція кальцитоніну гальмується. При підвищенні концентрації  $Ca^{2+}$  виділяється кальцитонін, а активність паращитоподібних залоз знижується.



Під впливом паратгормону концентрація  $\text{Ca}^{2+}$  в плазмі крові зростає, що зумовлюється його дією на кістки, нирки і кишечник. Плазматичні мембрани клітин цих органів містять рецептори, які зв'язують паратгормон. Ця взаємодія активує аденілатциклазну систему. В кістках стимулюється остеоліз (резорбція) остеокластами і остеоцитами, вивільнення іонів кальцію і фосфатів у кров. Разом із цим розпадається органічний матрикс, на що вказує зростання екскреції із сечею гідроксипроліну — маркера колагену. При дії паратгормону також гальмується синтез колагену в активних остеобластах. Тривалий вплив паратгормону викликає збільшення кількості остеокластів, а потім і остеобластів. Дійсний механізм вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  із мінеральної структури кісток залишається невідомим. Припускають, що у відповідь на дію паратгормону в кістках накопичуються органічні кислоти (лактат, цитрат, ізоцитрат), що створює оптимум рН для дії протеолітичних ферментів, можливо, лізосомного походження.

Значну роль у підвищенні концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в плазмі крові відіграє дія паратгормону на нирки, де він стимулює реабсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  дистальними каналцями. Одночасно паратгормон гальмує реабсорбцію фосфатів, що призводить до зниження їх вмісту у крові і фосфатурії. Другим важливим ефектом паратгормону є стимуляція синтезу 1,25-дигідроксихолекальциферолу, активної форми вітаміну D, який стимулює всмоктування кальцію в тонкій кишці. Механізм дії 1,25-дигідроксихолекальциферолу, який має стероїдну структуру, такий же, як у стероїдних гормонів. У клітинах тонкої кишки він індукує синтез ряду білків, серед яких є кальціезв'язувальний білок, здатний переносити іони  $\text{Ca}^{2+}$ . 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> також підвищує всмоктування в тонкій кишці фосфатів. Таким чином, дія вітаміну D спрямована на забезпечення безперервного надходження в організм мінеральних речовин для відкладання в кістковій тканині. Метаболіти вітаміну D діють і безпосередньо на клітини кісток, стимулюючи синергічно з паратгормоном мобілізацію мінеральних компонентів із кісткової тканини.

Кальцитонін гальмує резорбцію кісткової тканини остеокластами і остеоцитами, що супроводжується зниженням вмісту в плазмі крові кальцію і фосфатів. Дія кальцитоніну реалізується через аденілатциклазну систему. При тривалій дії кальцитоніну зменшується утворення остеокластів із клітин-попередників, що вторинно викликає зменшення числа остеобластів. У нирках збільшується екскреція фосфатів, напевно, внаслідок зміни концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в плазмі. Таким чином, на виведення фосфатів кальцитонін і паратгормон діють як синергісти, а на концентрацію кальцію в крові і на кістки — як антагоністи.

Крім паратгормону, активної форми вітаміну D і кальцитоніну, на метаболізм кісткової тканини і вміст кальцію та фосфатів у рідинах впливають інші гормони. Зокрема, виражену дію на ріст кісток проявляють гормони росту, тиреоїдні гормони, естрогени і андрогени, простагландини.

## 6. ГОРМОНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Ендокринні клітини острівців Лангерганса підшлункової залози синтезують ряд гормонів: А-клітини — глюкагон, В-клітини — інсулін, D-клітини — соматостатин, F-клітини — панкреатичний поліпептид. Біологічна роль останнього мало вивчена. Недостатність інсуліну зумовлює розвиток цукрового діабету. Історія вивчення діабету, підшлункової залози й інсуліну відображає, по суті, всю історію біології і медицини:

Приблизно 20 р.н.е.	Уперше запропоновано термін "діабет"	Аретій
1778 р.	Відзначено порушення функції підшлункової залози при діабеті	Коулі
1869 р.	Відкрито острівці підшлункової залози	Лангерганс
1889 р.	Описаний експериментальний діабет після видалення залози в собаки	Мерінг, Мінковський
1900 р.	Відкрито пошкодження острівців при діабеті	Соболев
1909 р.	Невідкритий гормон острівців названо інсуліном	Мейер
1921 р.	Відкрито інсулін	Бантинг і Бест
1954 р.	Встановлено первинну структуру інсуліну	Сенгер
1979 р.	Синтезовано інсулін людини методом генної інженерії	

### 6.1. Інсулін

Інсулін — це невеличкий глобулярний білок, який складається із двох поліпептидних ланцюгів. А-ланцюг містить 21 амінокислотний залишок, В-ланцюг — 30, вони з'єднані двома дисульфідними мостиками. Синтезується інсулін із білків-попередників шляхом обмеженого протеолізу: препроінсулін (107 амінокислотних залишків) → проінсулін (84) → інсулін (51) і С-пептид (33). Інсулін і С-пептид у клітинах острівців упаковуються в секреторні гранули і вивільняються в кров шляхом екзоцитозу.

Швидкість секреції інсуліну залежить від концентрації глюкози в крові. При нормальному рівні глюкози в крові натще (3,33-5,5 ммоль/л) секреція інсуліну мінімальна. Під час споживання їжі підвищення концентрації глюкози в крові викликає збільшення секреції інсуліну. Механізм регуляторного впливу глюкози на секрецію інсуліну досить складний і зв'язаний зі швидкістю транспорту іонів  $Ca^{2+}$  через плазматичну мембрану В-клітин і інтенсивністю гліколізу в них. Конкретний метаболіт глюкози, який активує секрецію інсуліну, поки що невідомий. На швидкість синтезу і секреції інсуліну впливають також гормон росту, глюкагон, адреналін, секретин, холецистокінін, соматостатин, причому, за винятком адреналіну і соматостатину, всі інші збільшують секрецію інсуліну.

*Біологічні ефекти інсуліну.* Рецептори інсуліну відкриті в багатьох типах клітин. Головними мішенями дії інсуліну є клітини м'язів, печінки, жирової тканини. Рецептори локалізовані у плазматичній мембрані, за хімічною природою є глікопротеїнами, вуглеводна частина яких знаходиться на зовнішній стороні мембрани. Рецептор складається із 4 субодиниць: дві  $\alpha$ -субодиниці зв'язують інсулін, а дві  $\beta$ -субодиниці є трансмембранними білками з активністю тирозинкінази. При зв'язуванні інсуліну з рецептором стимулюється кіназна активність  $\beta$ -субодиниць і відбувається автофосфорилування їх, а також фосфорилування ряду інших білків, що, у свою чергу, індукує активність цілого ряду ферментів. Вірогідно існує декілька вторинних посередників дії інсуліну, зокрема продукти розпаду інозитфосфатидів. Таким чином, інсулін запускає багатокаскадну розгалужену систему регуляторних реакцій.

Період напіврозпаду інсуліну складає приблизно 30 хв. Руйнується він головним чином у печінці інсуліназою. При одноразовому проходженні крові через печінку руйнується приблизно 80 % інсуліну.

Біологічні ефекти інсуліну поділяються на 4 групи, залежно від часу, за який вони реалізуються:

1. Дуже швидкі (протягом секунди): підвищення транспорту в клітини та з клітин іонів  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ , в результаті чого має місце гіперполяризація мембрани, а також проникнення у клітини глюкози.

2. Швидкі (протягом хвилини): зміна активності ферментів. Інсулін активує ферменти анаболізму (глікогенезу, ліпогенезу, синтезу білків), гальмує ферменти катаболізму білків, жирів і ферменти глюконеогенезу. Під впливом інсуліну підвищується активність фосфатаз, що каталізують дефосфорилування таких ферментів, як глікогенсинтетаза, глікогенфосфорилаза тощо, активність фосфодіестерази цАМФ, яка розкладає циклічний АМФ.

3. Повільні (хвилини-години): підвищення проникнення в клітини амінокислот, індукція синтезу регуляторних ферментів анаболічних шляхів, репресія синтезу регуляторних ферментів катаболічних шляхів і глюконеогенезу. Механізми вибіркової дії інсуліну на генетичний апарат і транскрипцію окремих генів невідомі.

4. Дуже повільні ефекти (години-дні): стимуляція проліферації клітин (мітогенний ефект). Інсулін діє синергічно з іншими мітогенними факторами.

*Дія інсуліну на обмін вуглеводів.* 1. Підвищення перенесення глюкози з крові в клітини м'язів, жирової тканини, лімфатичної тканини, печінки тощо. Під впливом інсуліну надходження глюкози в клітини м'язів, що знаходяться в стані спокою, зростає у 15-20 разів. Надходження глюкози в мозок, нерви, мозковий шар нирок, зародковий

епітелій сім'яників, клітини ендотелію судин, кришталик не залежить від інсуліну. Точний механізм активації інсуліном транспортної системи для глюкози невідомий.

2. Активація глікокінази, глікогенсинтетази печінки і в результаті збільшення синтезу глікогену. Також зростає синтез глікогену в м'язах. Інсулін гальмує дію адреналіну і глюкагону на процес глікогенолізу, знижуючи вміст у клітинах цАМФ.

3. Стимуляція гліколізу і використання продуктів розпаду (діоксіацетонфосфату і ацетил-КоА) для синтезу жирів. При тривалій дії інсулін індукує синтез ключових ферментів гліколізу.

4. Гальмування глюконеогенезу завдяки зниженню активності регуляторних ферментів процесу і пригнічення надходження амінокислот із позапечінкових тканин у печінку.

Отже, інсулін пригнічує утилізацію жирів і стимулює їх синтез. Можна зробити висновок, що одна із важливих функцій інсуліну полягає у зміні катаболізму вуглеводів і жирів для забезпечення організму енергією. При високій концентрації глюкози інсулін включає утилізацію вуглеводів і гальмує катаболізм жирів. І навпаки, при низькій концентрації глюкози низький вміст інсуліну в крові викликає утилізацію жиру в усіх тканинах, крім мозку.

*Дія інсуліну на обмін білків і нуклеїнових кислот.*

1. Стимуляція транспорту амінокислот із крові в тканини.

2. Підвищення синтезу білків у тканинах завдяки збільшенню концентрації амінокислот і стимуляції процесу трансляції матричних РНК.

3. Гальмування катаболізму білків, виходу амінокислот із тканини у кров.

4. Інсулін стимулює синтез ДНК і РНК. Збільшення швидкості реплікації і транскрипції забезпечує проліферацію клітин.

Таким чином, інсулін стимулює синтез білків і нуклеїнових кислот, зумовлює позитивний азотний баланс. Разом із соматотропіном інсулін стимулює ріст організму.

## **6.2. Цукровий діабет**

При недостатності інсуліну внаслідок пошкодження В-клітин різними факторами (вірусами, хімічними речовинами, антитілами до структур В-клітин), спадкової неповноцінності інсулярного апарату, генетичних дефектів структури інсуліну чи білків-рецепторів інсуліну розвивається цукровий діабет. Розрізняють інсулінозалежні та інсулінонезалежні форми цукрового діабету. У першому випадку рівень інсуліну в крові значно нижчий, ніж у нормі, а у другому випадку рівень інсуліну може знаходитись у межах норми або навіть вище. При інсулінонезалежному діабеті має місце інсулінорезистентність клітин-мішеней, тобто зниження відповіді

їх на ендогенний і екзогенний інсулін. У деяких випадках резистентність до інсуліну є наслідком зменшення кількості рецепторів до інсуліну.

Характерні для цукрового діабету біохімічні зміни і клінічні симптоми є наслідком основної причини — абсолютної чи відносної недостатчості інсуліну, яка супроводжується відносним надлишком глюкагону і глюкокортикоїдів.

Вуглеводний обмін при цукровому діабеті характеризується такими ознаками:

- 1) зниження надходження глюкози з крові в тканини;
- 2) гальмування синтезу і стимуляція розпаду глікогену в печінці;
- 3) зростання глюконеогенезу з амінокислот і гліцерину.

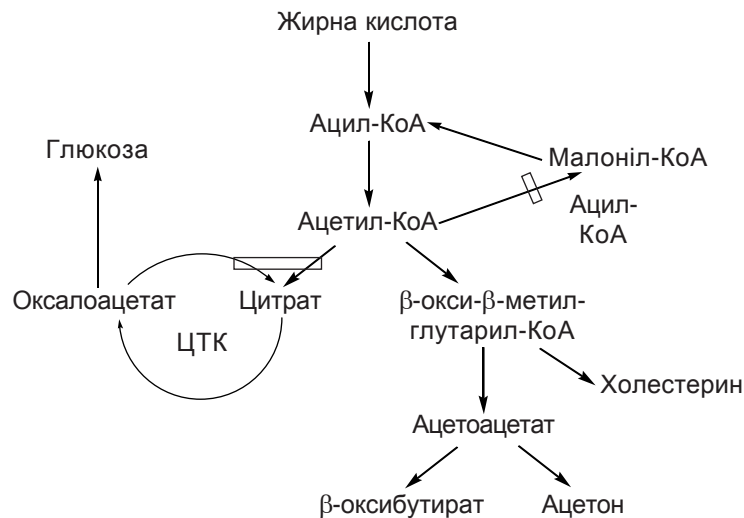
У результаті концентрація глюкози в крові зростає (гіперглікемія). Рівень гіперглікемії натщесерце у комплексі з іншими ознаками використовується для визначення ступеня тяжкості цукрового діабету. При прихованому діабеті концентрація глюкози в крові натщесерце перебуває у межах норми. Для виявлення прихованих порушень обміну вуглеводів використовують метод цукрового навантаження (тест на толерантність до глюкози). Через 2 години після навантаження при явному і при прихованому діабеті концентрація глюкози в крові чітко є вищою від вихідної (знижена толерантність до глюкози). У хворих на цукровий діабет із тяжкою формою перебігу гіперглікемія може досягати високих величин (25-30 ммоль/л і вище). При гіперглікемії вище ниркового порогу (приблизно 10 ммоль/л) глюкоза виділяється із сечею (глюкозурія).

При діабеті ліпіди забезпечують енергією тканини організму, за винятком мозку, зростає мобілізація жиру з депо, жирні кислоти транспортуються до печінки і меншою мірою до інших тканин. Окиснення їх частково забезпечує клітини енергією. Надлишок жирних кислот у печінці використовується в таких напрямках:

- 1) синтез кетонових тіл;
- 2) синтез жирів і фосфоліпідів;
- 3) синтез холестерину.

Синтезовані у печінці жири, фосфоліпіди і холестерин виводяться в кров у вигляді ліпопротеїнів дуже низької густини. Підвищується рівень ліпідів у крові (гіперліпопротеїнемія). При важких формах діабету швидко розвивається атеросклероз. Підвищений синтез жирів у печінці хворих на цукровий діабет також може призвести до ожиріння печінки.

Посиленому синтезу кетонових тіл сприяє надлишок у гепатоцитах ацетил-КоА, який утворюється при  $\beta$ -окисненні жирних кислот (рис. 4.9). Використання ацетил-КоА в циклі Кребса (цитратсинтазна реакція) сповільнюється через дефіцит оксалоацетату, який за цих умов використовується для глюконеогенезу. Синтез жирних кислот із ацетил-КоА блокується внаслідок гальмування надлишком жирних



**Рис. 4.9.** Збільшення кетогенезу та синтезу холестерину при підвищеному розпаді жирних кислот та гальмуванні циклу трикарбонових кислот.

кислот початкової реакції процесу – утворення малоніл-КоА (ацетил-КоА-карбоксилазної реакції). Дефіцит НАДФН також зумовлює гальмування синтезу жирних кислот. Таким чином, залишається незаблокованою тільки конденсація ацетил-КоА до  $\beta$ -гідрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА з подальшим утворенням кетонових тіл і холестерину.

Кетонові тіла, ацетооцтова і  $\beta$ -оксимасляна кислоти переносяться кров'ю до позапечінкових тканин, де окиснюються з виділенням енергії. Але швидкість утилізації кетонових тіл у тканинах відстає від швидкості їх утворення через дефіцит оксалоацетату. Значно зростає концентрація кетонових тіл у крові (кетонемія), виведення їх із сечею (кетонурія). Разом з ацетооцтовою і  $\beta$ -оксимасляною кислотами виводяться з організму іони натрію, що використовуються для нейтралізації цих кислот. З ацетооцтової кислоти внаслідок спонтанного декарбоксілювання утворюється ацетон, який виділяється легеньми. Три симптоми – кетонемію, кетонурію і запах ацетону при диханні – об'єднують під спільною назвою "кетоз". Ацетооцтова і  $\beta$ -оксимасляна кислоти відносяться до помірно сильних кислот, і зростання їх вмісту в крові зумовлює розвиток метаболічного ацидозу. рН крові падає до 7,1-7,0 і навіть нижче.

Відсутність інсуліну викликає зниження синтезу і зростання розпаду білків у тканинах. Амінокислоти частково окиснюються і служать джерелом енергії, а частково надходять у печінку і використовуються для глюконеогенезу. Внаслідок підвищення утилізації амінокислот зростає утворення сечовини і виведення її з організму. Підвищується рівень залишкового азоту в крові (азотемія) й азоту в сечі (азотурія). Розвиваються атрофія м'язів, кахексія.

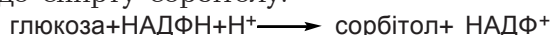
Виведення через нирки значної кількості глюкози, кетонів, сечовини, іонів  $\text{Na}^+$  супроводжується втратою рідини, оскільки осмотичний тиск цих речовин у первинній сечі перешкоджає реабсорбції води в ниркових каналцях (осмотичний діурез). Добовий об'єм сечі може зростати у декілька раз (поліурія). Підвищується виведення з сечею  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  та інших електролітів. Розвивається зневоднення (дегідратація) організму і як наслідок його – посилена спрага (полідипсія). Різне падіння об'єму циркулюючої крові призводить до недостатності периферичного кровообігу і гіпоксії тканин. У результаті ацидозу, гіпоксії і клітинної дегідратації порушується функція мозку з втратою свідомості (діабетична кома).

Кетоацидоз і дегідратація організму спостерігаються при вираженій гострій недостатці інсуліну. При хронічній недостатці інсуліну розвиваються ускладнення цукрового діабету – ураження нирок, стінок судин, нейропатії, катаракта. Основна причина їх – тривала гіперглікемія, яка викликає ферментативне і неферментативне глікозилювання різноманітних білків. Приєднання залишків глюкози до певних амінокислотних залишків поліпептидних ланцюгів змінює просторову структуру і порушує функції білків. В табл. 4.2 наведено ряд білків, які можуть глікозилюватися, і зрушення, що при цьому спостерігаються. Визначення глікозилюваної форми гемоглобіну, HbA<sub>1c</sub>, служить цінною діагностичною ознакою.

Таблиця 4.2. Глікозилювання білків при цукровому діабеті

Білок	Патофізіологічні прояви
Білки базальної мембрани клубочків нирок (глікопротеїни тощо)	Порушення фільтрації в клубочках
Білки мембрани ендотеліальних клітин капілярів	Порушення проникності судин, мікроангіопатії
Білки кристалика ока (кристаліни)	Порушення зору, катаракта
Білки мієлінової оболонки	Патологія нервової системи, нейропатії
Гемоглобін	Зниження спорідненості з киснем
Білки системи згортання крові	Порушення згортання крові
Колаген	Порушення рубцювання ран
Мембранні переносники глюкози	Інсулінорезистентність
Апопротеїни ЛНГ	Порушення зв'язування ЛНГ із рецепторами клітини
Апопротеїни ЛВГ	Прискорення їх зникнення з крові. В результаті зростає відношення ЛНГ/ЛВГ, що сприяє розвитку атеросклерозу
Альбумін	не виявлені

В деяких клітинах глюкоза під дією ферменту альдоредуктази відновлюється до спирту сорбітолу:



У печінці та сперматозоїдах сорбітол окиснюється сорбітолдегідрогеназою до фруктози, яка утилізується. У кристалику ока, шванівських клітинах периферичних нервів сорбітолдегідрогеназа відсутня,

а сорбітол погано проникає через клітини мембрани. Тому при гіперглікемії глюкоза надходить у ці інсулінонезалежні клітини, перетворюється в сорбітол, накопичення якого зумовлює осмотичне набухання клітин і порушення їх функцій. Так, внаслідок глікозилювання білків кришталика і накопичення сорбітолу у хворих на цукровий діабет виникає помутніння кришталика — катаракта. Цей процес незворотний.

Для попередження розвитку ускладнень при діабеті дуже важливо утримувати рівень глюкози в крові як можна нижчим, близьким до норми. Для лікування використовуються різні форми інсуліну. Розробляються такі методи лікування, як пересадка острівців підшлункової залози, тільки  $\beta$ -клітин, використання штучної залози, яка включає аналізатор концентрації глюкози і програмовий дозатор інсуліну.

### 6.3. Глюкагон

Глюкагон — це поліпептид, який складається із 29 амінокислотних залишків. Синтезується з білка-попередника в А-клітинах підшлункової залози: препроглюкагон — проглюкагон — глюкагон.

Після синтезу глюкагон депонується в гранулах і вивільняється в кров шляхом екзоцитозу. Секреція глюкагону гальмується глюкозою, іонами  $Ca^{2+}$  та інсуліном. Концентрація глюкагону й інсуліну в крові змінюється протилежним чином: відношення інсулін/глюкагон максимальне під час травлення і мінімальне при голодуванні. Додатковим фактором є характер їжі. При споживанні великої кількості білків амінокислоти стимулюють секрецію і глюкагону, і інсуліну. Секреція одного інсуліну може викликати гіпоглікемію, а одночасне звільнення глюкагону компенсує гіпоглікемічний ефект інсуліну, стимулюючи глікогеноліз і глюконеогенез. При споживанні змішаної їжі глюкоза гальмує секрецію глюкагону і попереджує його викид під дією амінокислот.

Органи-мішені для глюкагону: печінка, міокард, жирова тканина, але не скелетні м'язи. Глюкагон взаємодіє з рецепторами, які локалізовані на плазматичній мембрані, що викликає активацію аденілатциклази, збільшення рівня цАМФ і активацію протеїнкіназ (рис. 4.10). Фосфорилування регуляторних ферментів під дією протеїнкіназ стимулює одні метаболічні процеси і гальмує інші.

*Ефекти глюкагону:*

1. Стимулює розщеплення глікогену печінки до вільної глюкози (активація фосфорилази).
2. Пригнічує гліколіз внаслідок гальмування активності фосфофруктокінази, піруваткінази, піруватдегідрогенази.
3. Стимулює розщеплення білків, особливо у м'язах, що забезпечує постачання амінокислот для глюконеогенезу.



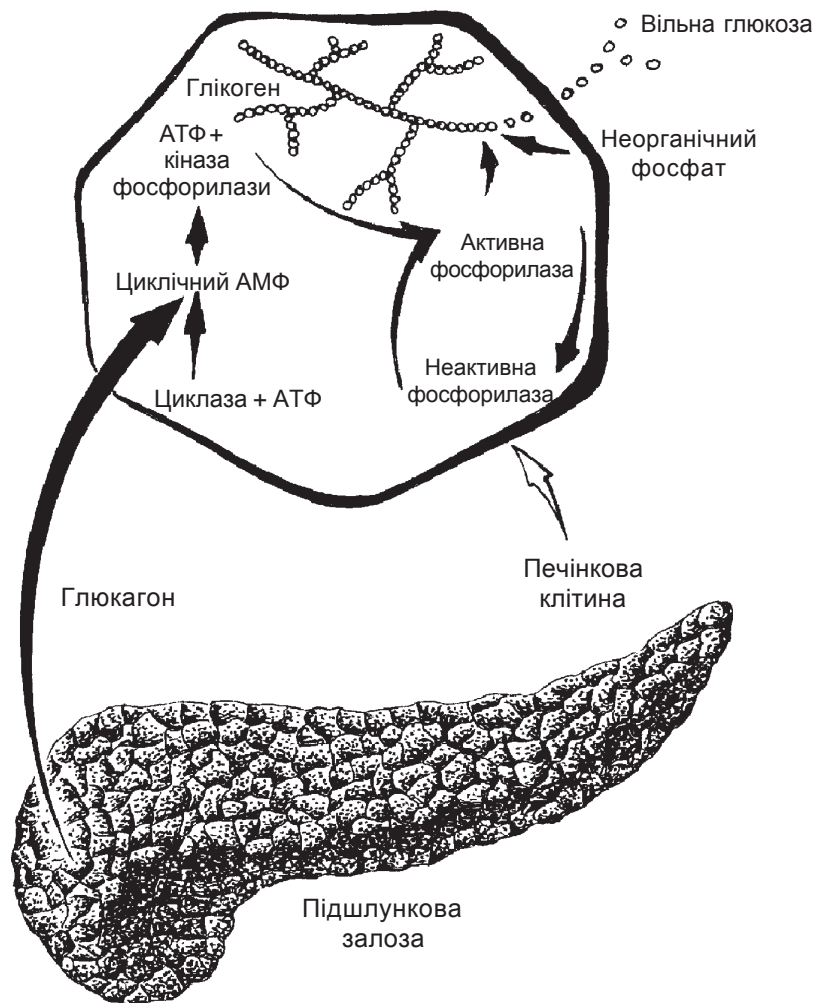


Рис. 4.10. Механізм дії глюкагону.

4. Стимулює глюконеогенез у печінці, що забезпечується надходженням субстратів — амінокислот, гліцерину і активацією ключових ферментів процесу — піруваткарбоксілази, фруктозо-1,6-дифосфатази.

5. Стимулює розщеплення жирів у жировій тканині (активація гормоночутливої ліпази), підвищення рівня жирних кислот у крові і утилізації їх у тканинах.

6. Стимулює утворення кетонівих тіл у печінці.

7. Гальмує синтез білків, жирів, фосфоліпідів, холестерину.

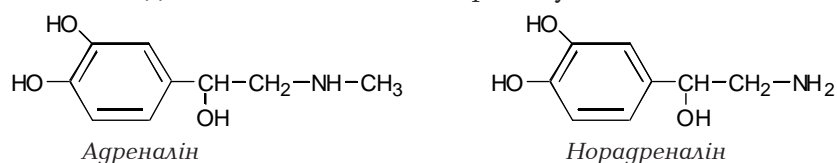
8. Збільшує клубочкову фільтрацію.

Таким чином, глюкагон та інсулін є функціональними антагоністами. Ефекти глюкагону — це перша лінія захисту організму від гіпоглікемії в період голодування чи підвищених енергетичних затрат.

Глюкоза в цих умовах використовується мозком, а в м'язах і в інших інсулінозалежних тканинах джерелом енергії служать жирні кислоти і кетоніві тіла.

## 7. ГОРМОНИ МОЗКОВОГО ШАРУ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Гормони мозкової речовини надниркових залоз адреналін і норадреналін є похідними амінокислоти тирозину:



Реакції синтезу їх розглянуті у розд. 10:

тирозин  $\longrightarrow$  ДОФА  $\longrightarrow$  дофамін  $\longrightarrow$  норадреналін  $\longrightarrow$  адреналін

Адреналін, норадреналін і їх попередник дофамін об'єднуються під назвою "катехоламіни". Вони утворюються не тільки у хромафінних клітинах мозкового шару надниркових залоз, а і в симпатичних нервових закінченнях, де служать медіаторами. Норадреналін функціонує у синапсах постгангліонарних волокон нервової системи і у різних відділах ЦНС. Дофамін і адреналін – медіатори ЦНС.

Синтез катехоламінів регулюється за принципом негативного зворотного зв'язку. Норадреналін гальмує активність тирозингідроксилази, адреналін-метилтрансферази. У хромафінних клітинах мозкової речовини надниркових залоз адреналін і норадреналін накопичуються в секреторних гранулах. Їх синтез і вивільнення у кров шляхом екзоцитозу регулюються нервовими центрами, розміщеними в гіпоталамусі. Збудження симпатичної нервової системи стимулює секрецію катехоламінів, причому спочатку більше вивільняється адреналіну, а при тривалій стимуляції – норадреналіну. Надниркові залози людини містять в нормі адреналіну в 3-10 разів більше, ніж норадреналіну, а концентрація в крові норадреналіну – 5,2 нмоль/л проти 1,9 нмоль/л адреналіну, що зумовлено частковим надходженням норадреналіну в кров із синапсів при стимуляції симпатичних нервів. Вміст катехоламінів у крові зростає дуже швидко (майже у 1000 разів під час стресових реакцій). Із сечею за добу виділяється 11-76 нмоль адреналіну і 47-236 нмоль норадреналіну.

Інактивація гормонів відбувається головним чином у печінці трьома шляхами:

- 1) метилювання гідроксильної групи у положенні 3 катехол-0-метилтрансферазою;
- 2) окиснювальне дезамінування моноаміноксидазою;
- 3) кон'югація з глюкуроною і сірчаною кислотами по 4-оксигрупі.

Суміш продуктів інактивації катехоламінів виводиться з сечею і жовчю.

Гормони мозкової речовини надниркових залоз проявляють різноманітні ефекти на організм, які реалізують через взаємодію їх з рецепторами типів  $\alpha$  і  $\beta$ . Адренорецептори за структурою є глікопротеїнами, синтез яких продукується різними генами. Взаємодія адреналіну з  $\beta$ -адренорецепторами плазматичної мембрани органів-мішеней активує аденілатциклазу, запускаючи через цАМФ і протеїнкінази каскадний механізм фосфорилування специфічних білків, зокрема ферментів, що зумовлює клітинну відповідь. Зв'язування адреналіну з  $\alpha_2$ -рецептором призводить до зменшення в клітині цАМФ. При взаємодії катехоламінів з  $\alpha_1$ -рецептором внутрішньоклітинним посередником служить не цАМФ, а продукти гідролізу фосфатиділінозиту й іони  $\text{Ca}^{2+}$ .

Через аденілатциклазну систему адреналін активує глікогенфосфорилазу печінки і м'язів, триацилгліцеринліпазу жирової тканини, і активує глікогенсинтетазу. Розпад глікогену печінки забезпечує підвищення рівня глюкози в крові, а розпад жирів у жировій тканині — концентрації жирних кислот. Таким чином, мобілізуються субстрати для використання скелетними м'язами і міокардом для роботи у стресових ситуаціях. У м'язових клітинах розпадається як депонований глікоген, так і глюкоза, що надходить з крові, з утворенням молочної кислоти. Саме каскадний механізм дії адреналіну забезпечує швидке включення процесів, які постачають енергію. Дія адреналіну на обмін вуглеводів і ліпідів супроводжується збільшенням на 20-40 % споживання кисню і ще більше — утворення  $\text{CO}_2$ , в результаті чого зростає дихальний коефіцієнт. Норадреналін має порівняно невеликий вплив на розпад глікогену і споживання кисню, а ліполіз стимулює, як адреналін.

Катехоламіни проявляють виражену дію на частоту і силу скорочень серця, тонус судин і кров'яний тиск, тонус гладких м'язів, збудливість рецепторних клітин, секрецію ендокринними залозами гормонів. Різноманітні ефекти адреналіну і норадреналіну на системи організму реалізуються через взаємодію їх з різними адренорецепторами.

Гіперфункція мозкового шару надниркових залоз виникає при пухлинах хромафінної тканини (феохромоцитомах). Спостерігаються значне підвищення вмісту в крові адреналіну і норадреналіну, гіперглікемія, глюкозурія, гіперхолестеринемія, гіпертонія.

## 8. ГОРМОНИ КІРКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Кортикостероїди відносяться до групи стероїдних гормонів, які синтезуються з холестерину. Із кори надниркових залоз виділено приблизно 50 стероїдів, більшість із них є проміжними продуктами при синтезі основних кортикостероїдів. На рис. 4.11 показана хімічна будова основних гормонів кіркової речовини надниркових залоз: кортизолу, кортикостерону, альдостерону і дезоксикортикостерону. Вони містять 21 вуглецевий

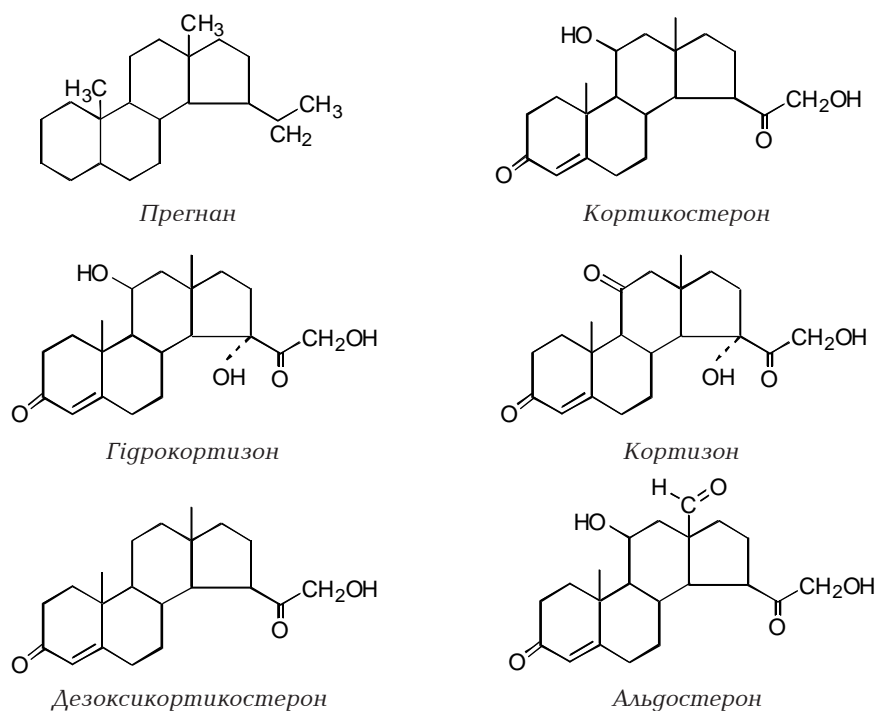


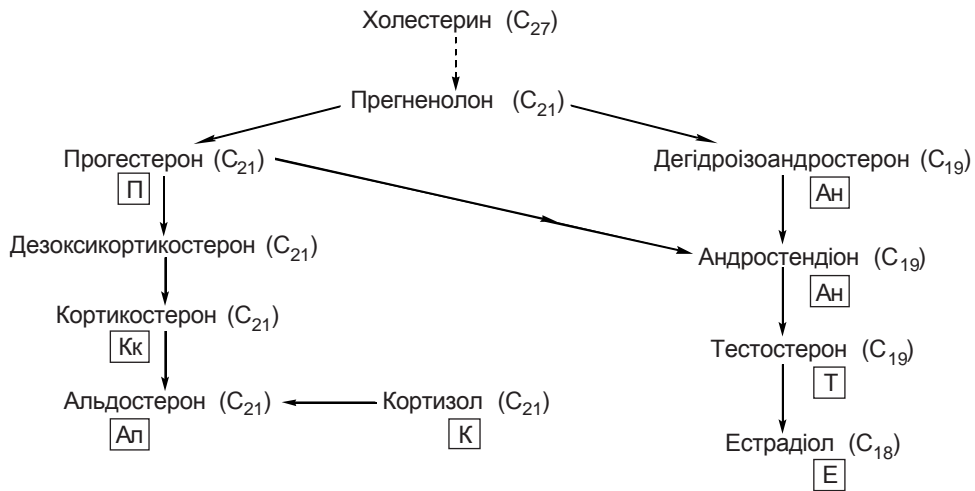
Рис. 4.11. Гормони кори надниркових залоз.

атом ( $C_{21}$ -стероїди), відрізняючись цим від андрогенів і естрогенів. Між собою кортикостероїди розрізняються наявністю гідроксильних і кетонних груп в 11 і 17 положеннях, альдегідної — в 13 положенні.

Залежно від біологічної дії кортикостероїди поділяють на глюкокортикоїди, що впливають на обмін органічних речовин, і мінералокортикоїди, що впливають на водно-сольовий обмін. Глюкокортикоїди — кортизол і кортизон. Мінералокортикоїди — альдостерон і дезоксикортикостерон. Кортикостерон проявляє властивість обох груп, але значно менш активний. Відзначимо, що глюкокортикоїди синтезуються головним чином у пучковій зоні кори надниркових залоз, альдостерон — у клубочковій, а клітини сітчастої зони виробляють кортикостероїди з андрогенною активністю (рис. 4.12). У людини кірковий шар надниркових залоз секретує у нормі за добу 20-30 мг кортизолу, 2-4 мг кортикостерону, 300-400 мкг альдостерону.

### 8.1. Регуляція синтезу і секреції кортикостероїдів

Секреторна активність кіркового шару надниркових залоз регулюється гіпоталамусом і гіпофізом. У відповідь на різні неспецифічні стимули (стресові фактори) гіпоталамус виділяє кортиколиберин, який у передній частині гіпофіза стимулює вивільнення у кров кортикотропіну



**Рис. 4.12. Загальна схема синтезу стероїдних гормонів:**  
 надниркові залози: пучкова зона – К, Кк; клубочкова зона – Ал; сітчаста зона – Ан;  
 сім'яники – Т; яєчник – Е; жовте тіло – П, Е; плацента – П, Е.

(КТГ). В свою чергу КТГ стимулює активність клітин пучкової зони кори надниркових залоз, продукцію і секрецію ними глюкокортикоїдів. Останні, які діючи на гіпоталамус чи гіпофіз, регулюють за принципом зворотного зв'язку швидкість своєї секреції.

Зв'язування КТГ з рецепторами плазматичної мембрани клітин кори надниркових залоз запускає через систему аденілатциклаза-цАМФ-протеїнкінази такі процеси у клітинах:

- 1) активацію холестеролестерази і гідроліз ефірів холестерину, які депоновані в ліпідних каплях клітин;
- 2) стимуляцію надходження у клітини ЛНГ і поповнення, таким чином, вмісту холестерину;
- 3) стимуляцію транспорту в клітини глюкози і її утилізації різними шляхами: гліколітичним – для забезпечення енергією процесів біосинтезу; пентозофосфатним – для утворення НАДФН, який використовується в реакціях гідроксилювання при синтезі кортикостероїдів;
- 4) стимуляцію синтезу ферментів, які каталізують реакції утворення кортикостероїдів із холестерину, зокрема цитохромів Р-450 систем гідроксилювання.

При тривалій дії КТГ на клітини надниркових залоз спостерігаються гіпертрофія і проліферація клітин залоз.

Продукція і секреція клітинами клубочкової зони альдостерону тільки частково залежать від дії КТГ. На секрецію альдостерону впливають також регін-ангіотензинова система, гормон росту, концентрація у плазмі і тканинній рідині іонів калію і натрію.

## 8.2. Метаболізм кортикостероїдів

Кортикостероїди транспортуються кров'ю, зв'язуючись із білками: кортизол — із специфічним  $\alpha_1$ -глобуліном, транскортином, а альдостерон — з альбуміном. У вільній формі формі переноситься приблизно 6 % кортизолу і 50 % альдостерону.

Метаболізм кортикостероїдів відбувається в основному в печінці. Більша частина кортизолу і альдостерону відновлюється до тетрагідропохідних, які утворюють кон'югати із глюкуроноювою кислотою, рідше — з сірчаною. Ці продукти метаболізму неактивні і виводяться з сечею. Невелика частина кортикостероїдів (5-10 %) окиснюється по  $C_{17}$  з відщепленням бокового ланцюга. Утворюються 17-кетостероїди, які також виділяються із сечею. Із  $C_{21}$ -кортикостероїдів утворюються 11-окси-17-кетостероїди, а з  $C_{19}$ -андрогенів — 11-дезоксид-17-кетостероїди. Добова екскреція 17 кетостероїдів складає 10-25 мг у чоловіків і 5-15 мг у жінок. Визначення їх має клінічне значення.

## 8.3. Біологічна дія глюкокортикоїдів

Мішенями для дії глюкокортикоїдів є більшість органів і тканин, зокрема печінка, м'язи, нирки, кістки, шкіра, жирова і лімфоїдна тканини. Прямо або опосередковано глюкокортикоїди регулюють більшість фізіологічних і біохімічних процесів. В одних тканинах вони стимулюють процеси катаболізму, в інших — процеси анаболізму. Вважають, що і катаболічні, і анаболічні реакції зумовлюються впливом глюкокортикоїдів на транскрипцію генів. Як і всі стероїдні гормони, кортикостероїди легко проходять через плазматичну мембрану клітин-мішеней у цитоплазму, де з'єднуються із специфічними білками-рецепторами. Розрізняють рецептори глюкокортикоїдів типу I і II. Гормон-рецепторний комплекс проникає у ядро, де зв'язується з певними ділянками ДНК і індукує транскрипцію певних генів. Зокрема, показано накопичення під дією глюкокортикоїдів мРНК таких білків: у печінці — тирозинамінотрансферази, триптофаноксигенази, фосфоенолпіруват-карбоксикінази, серин-треонін-дегідратази, рибосомальних білків, у гіпофізі — прогормону росту.

Перші 4 білки-ферменти беруть участь у глюконеогенезі з амінокислот. Вміст їх у гепатоцитах підвищується у декілька разів. Разом з тим, глюкокортикоїди сильно гальмують синтез білків у скелетних м'язах, сполучній тканині і шкірі (протеогліканів і колагену), лімфоїдній тканині, а також підвищують катаболізм білків у цих тканинах. Амінокислоти виходять у кров і використовуються в печінці й нирках для глюконеогенезу, а також для синтезу ферментів у печінці. В результаті стимуляції глюконеогенезу глюкокортикоїди збільшують концентрацію глюкози в крові і синтез глікогену в печінці. Крім того, глюкокортикоїди зменшують використання глюкози у периферичних тканинах (скелет-

них м'язах, жировій і лімфоїдній тканинах). При високому рівні глюкокортикоїдів значне підвищення глюконеогенезу і зниження утилізації глюкози клітинами призводять до розвитку стану, який називається стероїдним (адреналовим) діабетом: гіперглікемії, глюкозурії, кетонемії, діабетичного типу кривої при цукровому навантаженні.

Із гальмуванням утилізації глюкози зв'язана ліпомобілізуюча дія глюкокортикоїдів. Вони підвищують реакцію жирових клітин на ліполітичні гормони, збільшують вміст вільних жирних кислот у плазмі і покращують утилізацію їх клітинами, стимулюють утворення кетонувий тіл. У печінці, на відміну від жирової тканини, глюкокортикоїди збільшують синтез жирів.

Як відзначено вище, секреція корою надниркових залоз глюкокортикоїдів істотно зростає під впливом різних стресових факторів, що запускають стереотипну реакцію: кортиколіберин → кортикотропін → кортизол. Глюкокортикоїди викликають швидку мобілізацію із клітин депо амінокислот і жирних кислот, які використовуються для отримання енергії і синтезу інших сполук (глюкози, можливо пуринів, піримідинів, креатину), необхідних для різних тканин організму. Клітини печінки використовують звільнені з інших тканин амінокислоти для синтезу нових білків (ферментів печінки і білків плазми крові). Встановлено, що кортизол не стимулює катаболізм основних функціональних білків позапечінкових тканин, поки не використаються майже всі інші, лабільні, білки. Таким чином, гормони кори надниркових залоз, як і гормони мозкового шару надниркових залоз, забезпечують посилення захисних реакцій організму в стресових ситуаціях.

Крім дії глюкокортикоїдів у фізіологічній концентрації, вивчаються ефекти глюкокортикоїдів у фармакологічних дозах, зокрема їх проти-запальна й антиалергічна дія. У 1980-х рр. встановлено молекулярний механізм протизапальної дії глюкокортикоїдів. Вони різко збільшують синтез і секрецію клітинами різних типів специфічних білків, ліпопротеїнів, що називаються ліпокортинами. Останні пригнічують активність ферменту фосфоліпази  $A_2$ , що каталізує звільнення з мембранних фосфоліпідів арахідонової кислоти, і тим самим зменшують доступність арахідонової кислоти для синтезу простагландинів і лейкотрієнів, які діють на всіх етапах процесу запалення. При дії кортизолу спостерігаються також стабілізація мембран лізосом і зменшення вивільнення лізосомальних ферментів, зниження проникності капілярів і переходу плазми в тканини, зменшення міграції лейкоцитів до місця запалення, подавлення імунної системи, особливо Т-клітин, що знижує реакції тканин. Глюкокортикоїди і їх синтетичні аналоги з успіхом використовуються у клінічній практиці як протизапальні препарати, а також при лікуванні важких алергічних станів і, разом з імуносупресорами, для профілактики відторгнення трансплантатів.

#### 8.4. Біологічна дія мінералокортикоїдів. Ренін-ангіотензинова система

Основним мінералокортикостероїдом є альдостерон (стероїд з альдегідною групою), який у 30-50 разів активніший за дезоксикортикостерон за впливом на мінеральний обмін. Альдостерону притаманна і глюкокортикоїдна активність, але у 5 разів менша, ніж активність кортизолу.

Синтез і секрецію альдостерону клітинами клубочкової зони стимулюють ангіотензин II, КТГ, простагландин E, висока концентрація  $K^+$  і низька концентрація  $Na^+$ , гальмують дофамін і натрійуретичний фактор передсердя.

Мінералокортикоїди стимулюють збільшення реабсорбції  $Na^+$ ,  $Cl^-$  і  $HCO_3^-$  дистальними каналцями нирок і, одночасно, екскрецію  $K^+$ . Затримка  $Na^+$  і втрата  $K^+$  під дією альдостерону мають місце також у слинних і потових залозах, слизовій оболонці дистальних відділів товстого кишечника. Як і інші стероїдні гормони, альдостерон стимулює синтез у клітинах-мішенях невеликої кількості мРНК і, відповідно, білків. Вірогідно, деякі з цих білків сприяють перебудові мембрани і підвищенню ефективності роботи мембранних переносників  $Na^+$  (пермеази). Альдостерон індукує також синтез мітохондріальних ферментів, що забезпечує енергією посилений транспорт  $Na^+$ , і  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази, яка відкачує іони натрію з епітеліальних клітин каналця в міжклітинну рідину. Таким чином, ефект альдостерону не проявляється негайно, а через певний час, досягаючи максимуму через декілька годин. Секреція іонів  $K^+$  в дистальних каналцях здійснюється шляхом обміну на іони натрію. Затримка  $Na^+$  збільшує затримку води і, таким чином, відновлює об'єм позаклітинної рідини. Відзначимо, що при цьому концентрація іонів в міжклітинній рідині зміниться дуже мало.

Альдостерон об'єднують в єдину систему з реніном і ангіотензином. Ця система нагадує систему гіпофіз-периферична залоза, оскільки ангіотензин проявляє тропну дію на клітини клубочкової залози кори надниркових залоз, так само, як КТГ регулює активність клітин пучкової зони. Ренін — це фермент, який утворюється в юкстагломерулярних клітинах нирок у відповідь на зниження артеріального тиску чи об'єму крові. У плазмі крові він діє на ангіотензиноген — білок, який секретується печінкою. Ренін гідролізує один пептидний зв'язок у молекулі ангіотензиногену, при цьому відщеплюється пептид із 10 амінокислотних залишків — ангіотензин I (неактивний). Потім фермент карбокси-пептидилпептидаза, що знаходиться переважно в легенях, а також і в інших частинах судинного русла, відщеплює від ангіотензину I дві амінокислоти з утворенням ангіотензину II. Цей октапептид є однією з найбільш активних судинозвужувальних речовин. Він сильніше діє на



гладку мускулатуру артерій і артеріол, ніж вен. Одночасно ангіотензин II стимулює синтез і секрецію альдостерону і спричиняє відчуття спраги. Судинозвужувальний вплив ангіотензину на артеріоли і затримка  $\text{Na}^+$  та води альдостероном у кінцевому результаті відновлюють артеріальний тиск і об'єм рідини в організмі до вихідного рівня. Таким чином, перестають діяти стимули, що спонукали виділення реніну. Крім того, секреція реніну гальмується за механізмом зворотного зв'язку альдостероном і ангіотензином II. Неадекватно висока продукція і секреція реніну призводить до ниркової гіпертонії.

Фізіологічними антагоністами ангіотензину є натрійуретичні гормони пептидної природи, що синтезуються в передсерді (тип А), мозку (тип В), багатьох тканинах (тип С). Ці пептиди пригнічують секрецію альдостерону і реабсорбцію іонів  $\text{Na}^+$ , стимулюють діурез, розширюють судини, знижують артеріальний тиск. Рецептором натрійуретичного гормону служить гуанілатциклаза плазматичної мембрани клітин-мішеней. Зв'язування гормону зумовлює активацію ферменту, синтез цГМФ, що опосередковує клітинну відповідь.

### **8.5 Порухення функції кори надниркових залоз**

Гіпофункція може бути первинною (ураження кори надниркових залоз — хвороба Аддісона, бронзова хвороба) або вторинною (ураження гіпофіза). Якщо ушкоджена значна частина кори надниркових залоз (інфекційним чи автоімунним процесами), то інтенсивніше порушуються функції, пов'язані з альдостероном, ніж глюкокортикоїдами. Відзначаються втрата натрію з сечею і затримка калію, дегідратація організму, гіпотонія і порушення периферичного кровообігу, ацидоз. Гіперкаліємія і гіпонатріємія зумовлюють м'язову слабкість, брадикардію, аритмію. При недостатньому харчуванні спостерігаються гіпоглікемія, зниження вмісту глікогену в тканинах, зниження азоту в сечі. Типовою ознакою є гіперпігментація шкіри через меланоцитостимулювальну дію КТГ. При хворобі Аддісона має місце висока чутливість організму до шкідливої дії різних факторів (інфекційних збудників, хімічних речовин, фізичних травм тощо). Зустрічаються генетичні порушення функції кори надниркових залоз, коли не синтезуються ферменти, необхідні для нормального утворення кортикостероїдів.

Гіперфункція залози також може бути первинною чи вторинною. При пухлинах кори надниркових залоз наслідки залежать від природи кортикостероїду, що переважно секретується у надлишковій кількості (кортизол, альдостерон чи андрогенні стероїди). Якщо здебільшого секретується кортизол, то розвивається синдром Іценко-Кушинга. Характерними ознаками хвороби є слабкість м'язів, остеопороз, атрофія шкіри, погане загоювання ран, пригнічення імунітету. Клінічні симптоми зу-

мовляються зниженням синтезу білків і підвищеним їх розпадом, посиленням глюконеогенезу. Гіперглікемія зумовлює підвищене виділення підшлунковою залозою інсуліну, який спричиняє відкладання жиру у верхній частині тіла, зокрема на лиці (місяцеподібне лице). В той же час із нижньої частини тіла жир мобілізується. На шкірі живота з'являються синьо-багряні смуги розтягу. Через слабку мінералокортикоїдну дію кортизолу у хворих розвивається підвищений тиск.

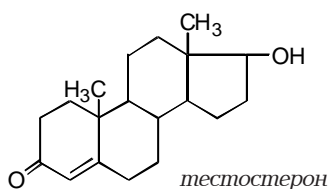
Внаслідок пухлин гіпофіза, а також іншої локалізації з підвищеною продукцією КТГ теж розвиваються подібні симптоми, але менш виражені, оскільки КТГ стимулює утворення в корі надниркових залоз не тільки глюкокортикоїдів, а й андрогенів. Останні мають анаболічний вплив, що протидіє розпаду білків, викликаному глюкокортикоїдами. Гіперсекреція андрогенів зумовлює появу в жінок чоловічих ознак (вірилізм), а в хлопчиків — ранній статевий розвиток. Цей же стан може спостерігатись при гіперплазії клітин кори надниркових залоз, що продукують андрогени. І, нарешті, спадкові дефекти ферментів, що беруть участь у синтезі глюко- і мінералокортикоїдів, призводять до накопичення проміжних продуктів синтезу, із яких можуть утворюватися андрогени. Таким чином, надлишковий синтез андрогенів корою надниркових залоз зумовлюється різними причинами.

Пухлини кори надниркових залоз можуть секретувати і надлишок альдостерону (первинний гіперальдостеронізм, синдром Конна). Підвищена продукція альдостерону супроводжується затримкою натрію і виведенням калію, тенденцією до набряків і гіпертонії, зниженою м'язовою силою, майже повним зникненням активності реніну в плазмі. Гіпокаліємія спричиняє зниження чутливості дистального відділу ниркових каналців до вазопресину, у зв'язку з чим розвивається поліурія. Вторинний гіперальдостеронізм супроводжує захворювання, для яких характерні набряки (цироз печінки, серцева недостатність).

## 9. ЧОЛОВІЧІ СТАТЕВІ ГОРМОНИ

Основний гормон з андрогенною активністю — тестостерон. Утворюється він в інтерстиціальних клітинах сім'яників (клітинах Лейдіга). За хімічною природою —  $C_{19}$ -стероїд.

Синтезується тестостерон, як і інші стероїдні гормони, із холестерину (рис. 4.12).



Сім'яники виробляють і секретують також невелику кількість дигідротестостерону й естрогенів. У надниркових залозах утворюються такі андрогени, як адреностерон, андростендіон, дегідроізоандростерон. Синтез і секреція тестостерону клітинами Лейдіга стимулюється лютеїнізу-

ючим гормоном гіпофіза через аденілатциклазну систему. В свою чергу андрогени регулюють секрецію гонадоліберину і гонадотропінів за механізмом негативного зворотного зв'язку.

Тестостерон, як і інші жиророзчинні гормони, транспортується в крові специфічним білком, що синтезується в печінці. Він також зв'язує і переносить естрогени. Понад 97 % тестостерону зв'язано з білком у крові і тільки менше 3 % припадає на вільну, біологічно активну форму гормону. Концентрація тестостерону в плазмі крові чоловіків складає 3-10 мкг/л, а у жінок — 0,2-0,8 мкг/л. У печінці здійснюються різні реакції метаболізму андрогенів з утворенням сполук з меншою андрогенною активністю чи взагалі без неї. Ці сполуки відносяться до 17-кетостероїдів і виводяться з сечею у вигляді кон'югатів із глюкуроною та сірчаною кислотами. 17-кетостероїди, які утворюються з тестостерону, складають приблизно 30 % всіх 17-кетостероїдів сечі і відрізняються від 17-кетостероїдів, які утворюються із андрогенів кори надниркових залоз, відсутністю оксигрупи у C<sub>11</sub>.

Андрогени беруть участь в ембріогенезі, розвитку первинних статевих ознак, формуванні вторинних статевих ознак (розподіл волосся на тілі, тембр голосу, тип відкладання жиру в організмі), рості скелета і скелетної мускулатури. Тестостерон разом з фолікулостимулювальним гормоном гіпофіза підтримує сперматогенез. Андрогени мають механізм дії, спільний для стероїдних гормонів. Тестостерон у деяких клітинах-мішенях, зокрема простати, сім'яних міхурців, діє після перетворення в дигідротестостерон. На кістки, м'язи і нирки діє, вірогідно, сам тестостерон. Рецепторні білки андрогенів знаходяться у цитоплазмі і ядрі клітин-мішеней. Андрогени мають виражену анаболічну дію, стимулюють синтез білків, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів мембран. Серед білків, синтез яких прискорюється тестостероном, відомі РНК-полімерази, рецепторний білок, білки рибосом. Андрогени затримують азот, кальцій і фосфор в організмі, збільшують загальну масу скелетних м'язів. Синтезовані аналоги андрогенів, у яких анаболічна дія у 20 разів більша, ніж у тестостерону, а андрогенна активність менша. Такі речовини широко використовуються спортсменами, хоч вони можуть спричинити ураження печінки, зокрема виникнення пухлин.

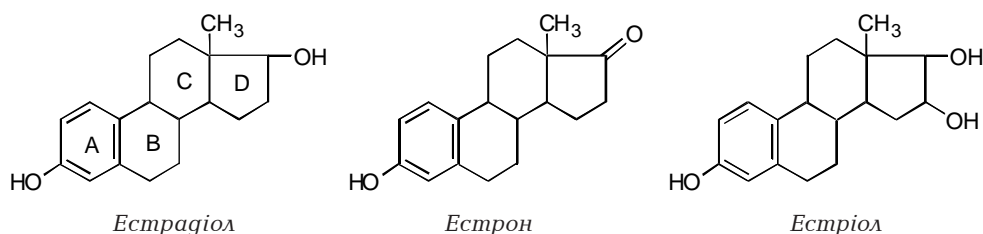
У клітинах ЦНС тестостерон перетворюється в естрогени, які беруть участь у регуляції секреції гіпофізарних гонадотропінів і статевої поведінки. В організмі здорової жінки синтезуються і секретуються тестостерон і його попередники, але значно менше, ніж у чоловіків (в середньому 250 мкг/добу проти 7000 мкг/добу). Крім того, в надниркових залозах і яєчнику утворюється менш активний андростендіон. При підвищеній продукції андрогенів в організмі жінок виникають різні прояви вірилізму (маскулінізації). Тестостерон і його синтетичні аналоги використовуються для лікування раку молочної залози в жінок.

## 10. ЖІНОЧІ СТАТЕВІ ГОРМОНИ

### 10.1 Естрогени

До жіночих статевих гормонів відносяться естрогени і прогестерон. Естрогени утворюються в яєчниках. За хімічною природою —  $C_{18}$ -стероїди із ароматичним кільцем А.

Основний, найбільш активний, естроген,  $\beta$ -естрадіол, секретується фолікулами яєчників. Естрон і естріол утворюються в основному при метаболізмі естрадіолу в печінці і плаценті. Естріол також синтезується плацентою із стероїдного попередника (дегідроепіандростерону), який надходить із надниркових залоз плоду.



Естрадіол синтезується, як і всі стероїдні гормони, з холестерину, причому проміжним продуктом є тестостерон (рис. 4.12). Таким чином, естрогени утворюються з чоловічого статевого гормону — тестостерону. Заключною стадією синтезу є ароматизація першого кільця; вона включає три реакції гідроксилювання за участю  $O_2$ , НАДФН і цитохрому Р-450. Синтез і секреція естрогенів стимулюються лютеїнізуючим і фолікулостимулювальним гормонами гіпофіза через аденілатциклазну систему. Естрогени гальмують за механізмом негативного зворотного зв'язку секрецію гонадоліберину гіпоталамуса і гонадотропінів гіпофіза. У печінці естрогени і їх метаболіти утворюють кон'югати із глюкуроною або сірчаною кислотами — неактивні сполуки, що виводяться з сечею. Естрогени відповідають за ріст і розвиток органів репродуктивної системи у процесі статевого дозрівання жінки та здатність до розмноження у репродуктивному періоді. У період дитинства естрогени секретуються у настільки малій кількості, що не індукують розвитку репродуктивних органів. Причиною низької секреції естрогенів є загальмованість секреції гонадотропних гормонів на рівні ЦНС. У відповідь на дію гонадотропінів підвищена продукція естрогенів приводить до прискорення росту і розвитку матки, піхви, зовнішніх статевих органів, таза, молочних залоз. У цілому естрогени діють як гормони росту на ті тканини, які прямо чи опосередковано зв'язані з процесом розмноження. У дорослих жінок на протязі репродуктивного періоду продукція естрогенів зазнає циклічних змін. Молекулярний механізм дії естрогенів на клітини-мішені такий, як у всіх стероїдних гормонів. Вони проникають у цитоплазму, з'єднуються

з рецепторами, комплекс гормон-рецептор переміщається в ядро і взаємодіє із певними ділянками ДНК. В результаті індукується синтез певних мРНК і, відповідно, специфічних білків. Один із ферментів, активність якого значно збільшується, під дією естрогенів, є орнітиндекарбоксилаза. Вона каталізує утворення путресцину, субстрату для біосинтезу поліамінів, необхідних для проліферації тканин.

Анаболічна дія естрогенів значно слабша, ніж андрогенів. Естрогени впливають на мінеральний обмін у кістках, гальмують резорбцію кісток, про що свідчить розвиток остеопорозу в період після менопаузи. Вважають, що естрогени діють на мінеральний обмін опосередковано через кальцитонін і вітаміни D. Естрогени впливають на синтез білків у печінці, зокрема синтез білків — переносників гормонів, факторів згортання крові, ангіотензиногену, білків, що входять до складу ліпопротеїнів високої густини.

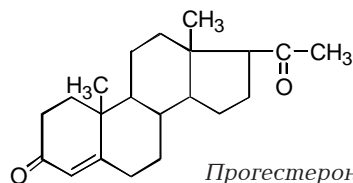
Естрогени малоактивні при пероральному надходженні, оскільки швидко інактивуються в печінці. Такі синтетичні аналоги, як діетилстильбестрол і гексестрол, мають високу активність при пероральному надходженні і широко застосовуються у клінічній практиці. За хімічною структурою вони не є стероїдами, але їх просторова структура така, що вони взаємодіють із рецепторами естрогенів.

## 10.2. Прогестерон

Прогестерон утворюється в жовтому тілі, плаценті і надниркових залозах із холестерину. Клітини жовтого тіла і плаценти продукують і естрогени, але основний їх продукт — прогестерон. На відміну від естрогенів, прогестерон має 21 атом вуглецю, як кортикостероїди.

Синтез прогестерону жовтим тілом стимулюється лютеїнізуючим гормоном гіпофіза, а на ранніх стадіях вагітності — хоріонічним (плацентарним) гонадотропіном. Інактивується прогестерон у печінці шляхом відновлення до прегнандіолу, який далі утворює кон'югати із глюкуроновою чи сірчаною кислотами, що виділяються із сечею.

Секреція прогестерону жовтим тілом готує ендометрій матки для імплантації заплідненої яйцеклітини. В період вагітності прогестерон проявляє гальмуючий вплив на мускулатуру матки, "заспокоюючи" її скорочення. Вплив цей пов'язаний із зміною вибіркової проникності мембран гладком'язових клітин для натрію і калію. Введення прогестерону призводить до зниження рівня калію і підвищення рівня натрію в міометрії. Разом з естрогенами прогестерон стимулює ріст молочних залоз. Естрогени стимулюють ріст системи проток, а прогестерон — ріст нових залозистих елементів

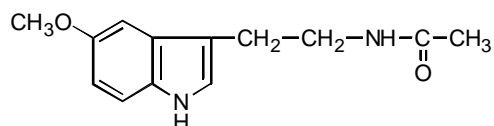


залози. Естрогени і прогестерон перешкоджають початку лактації під час вагітності, блокуючи дію пролактину на молочну залозу.

### 10.3. Гормональний контроль статевого циклу

Цикл зводить в єдине ціле різні процеси: дозрівання яйцеклітини і її овуляцію, ріст, розвиток і інволюцію жовтого тіла, підготовку ендометрія матки до імплантації ембріона, активність структур мозку і гіпофіза, що контролюють співвідношення гонадотропних гормонів. Координація цих процесів досягається узгодженими в часі коливаннями швидкостей продукції і секреції ряду гормонів.

Ритмічні цикли, які починаються після статевого дозрівання, зв'язані із секрецією гонадотропних гормонів гіпофіза, які в період до статевої зрілості не секретуються. Вважають, що початок статевого дозрівання запускаються зміною гормональної активності епіфіза (шишкоподібної залози), яка продукує гормон мелатонін — універсальний регулятор біологічних ритмів. За структурою мелатонін є похідним триптофану.



Мелатонін

Продукція його стимулюється у темноті і характеризується циркадним ритмом. У тварин мелатонін впливає на пігментацію шкіри, викликаючи її освітлення (протилежна дія до МСГ).

В організмі жінок мелатонін гальмує секрецію гонадотропінів двома шляхами:

1) впливає на клітини гіпоталамуса, пригнічуючи вивільнення гонадоліберину;

2) у гіпофізі зменшує стимулювальну дію гонадоліберину на продукцію і секрецію гонадотропних гормонів. На початку статевого дозрівання епіфіз знижує секрецію мелатоніну, що запускає утворення гіпоталамусом гонадоліберину, який, в свою чергу, стимулює секрецію ФСГ і ЛГ гіпофіза. Циркадний ритм звільнення гонадотропінів, естрогенів і прогестерону є наслідком ритму секреції мелатоніну епіфізом.

У перші дні менструальної кровотечі збільшується концентрація ФСГ у крові. Розвивається декілька фолікулів, але тільки один дозріває. При дозріванні клітин внутрішнього шару фолікула виробляється все більше естрогенів. За механізмом негативного зв'язку естрогени гальмують секрецію ФСГ. Секреція лютеїнізуючого гормону в цей час підвищується. Перед самою овуляцією зростає під дією ЛГ секреція естрогенів і прогестерону фолікулом, що служить сигналом для різкого підйому секреції лютеїнізуючого гормону гіпофізом. Тут діє механізм

позитивного зворотного зв'язку. Гонадотропні гормони стимулюють перетворення у фолікулярній рідині плазміногену в плазмін. Він зумовлює ряд перетворень, що завершуються розривом фолікула і звільненням яйцеклітини. На цей процес впливають також прогестерон і простагландин F<sub>2</sub>. Фолікул перетворюється у жовте тіло: заповнюється лютеальними клітинами, що мають жовте забарвлення і багаті ліпідами. Під впливом ЛГ клітини жовтого тіла синтезують все більше прогестерону і естрадіолу. У результаті їх дії на гіпоталамус гальмується секреція гіпофізарних гонадотропнів. Прогестерон впливає на ендометрій матки, яка функціонально готується до прийому заплідненої яйцеклітини.

Якщо вагітність не настає, жовте тіло дегенерує, внаслідок чого різко знижується концентрація прогестерону і естрогенів, зростає рівень ФСГ, що запускає нову хвилю дозрівання фолікулів. В ендометрії виникають геморагічні і дегенеративні зміни: кровотеча, відторгнення поверхневих шарів ендометрія, слизу, що усуваються із менструальною кров'ю.

Якщо запліднена яйцеклітина імплантується в ендометрій, то жовте тіло продовжує продукувати прогестерон і естрогени на ранніх стадіях вагітності, а далі вони утворюються в плаценті. Крім того, плацента продукує хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген (соматоматотропін), плацентарні кортикотропін і тиреотропін. Плацента і плід тісно пов'язані між собою, так що синтез естріолу відбувається за участю материнського організму, плаценти і плода. Холестерин із печінки матері надходить у плаценту, перетворюється у прегнелон, який в надниркових залозах плода перетворюється в один із андрогенів (дегідроепіандростерон), а із нього у плаценті синтезується естріол. Екскреція естріолу із сечею матері може служити показником життєздатності плода.

Під час вагітності естрогени і прогестерон необхідні для розвитку і росту матки і молочних залоз. Естрогени стимулюють ріст гладком'язових клітин матки, збільшують її м'язову масу, забезпечуючи тим самим скоротливу активність матки під час пологів. Прогестерон перешкоджає ефективним координованим скороченням матки, перетворюючи їх в окремі слабкі фібриляції. Стимул, який запускає пологи, точно не визначений. Відомо, що на початку пологів відбувається викид кортизолу самим плодом і синтез простагландинів, припинення дії прогестерону, секреція нейрогіпофізом окситоцину і зростання кількості рецепторів до нього на клітинах міометрія.

## 11. ПРОСТАГЛАНДИНИ, ТРОМБОКСАНИ І ЛЕЙКОТРИЄНИ

Простагландини, тромбоксани і лейкотриєни відносяться до гормонів місцевої дії. Вони можуть діяти на клітини, сусідні із тими, які їх синтезують (паракринний ефект), та на ті самі клітини, які їх синтезу-

ють (автокринний ефект). Простагландини вперше були відкриті в 1935 р. Ейлером. Названі так у зв'язку з тим, що виділені із сім'яної рідини простати. Зараз відкриті у більшості тканин, але у дуже малих кількостях (менше  $10^{-9}$  г).

За хімічною структурою це ненасичені жирні кислоти. Простагландини містять п'ятичленний вуглецевий цикл, лейкотрієни не мають циклу. Всі вони похідні поліненасиченої арахідонової кислоти, що має 4 подвійні зв'язки ( $C_{20:4}$ ). На рис. 4.13 показано структуру арахідонової кислоти і ряду простагландинів, тромбоксану і лейкотрієнів. Молекула арахідонової кислоти має вигляд "шпильки" і між атомами вуглецю 8 і 12 легко замикається цикл. Спільна назва для всіх метаболітів арахідонової кислоти — ейкозаноїди.

Арахідонова кислота для синтезу ейкозаноїдів звільняється із фосфоліпідів мембран клітин під дією ферменту фосфоліпази  $A_2$ . Звільнення арахідонової кислоти і утворення ейкозаноїдів стимулюються деякими гормонами, нейромедіаторами, імунологічними факторами, а також фізичними і хімічними пошкодженнями тканин. На рис. 4.14 показана

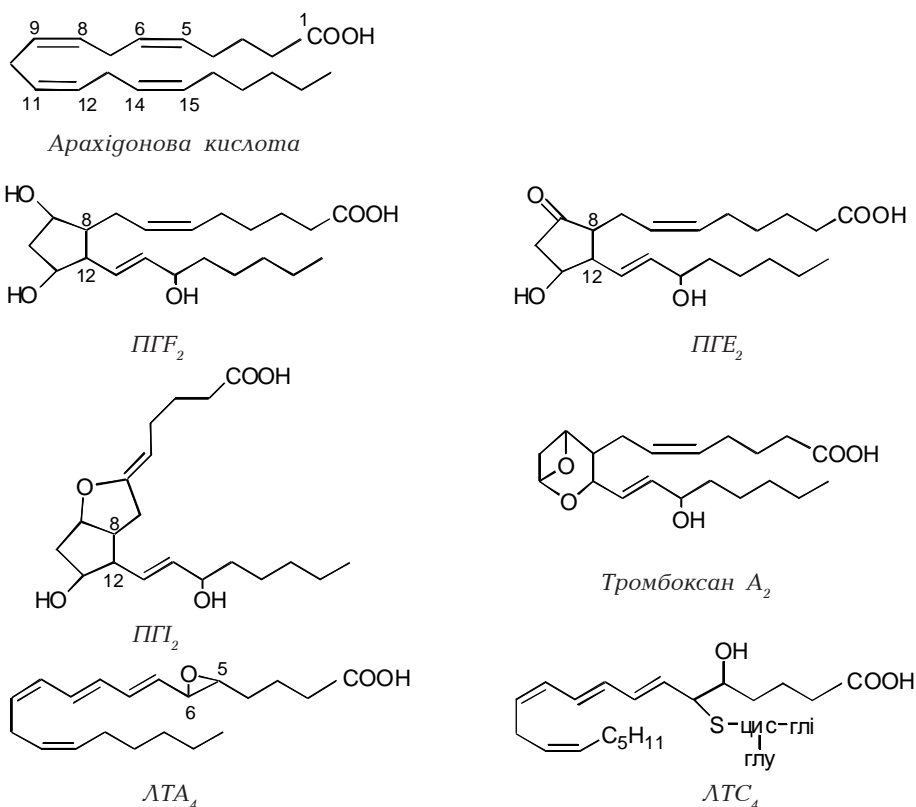


Рис. 4.13. Структура арахідонової кислоти, простагландинів (PGF<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), тромбоксану A<sub>2</sub> і лейкотрієнів (LTA<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>).



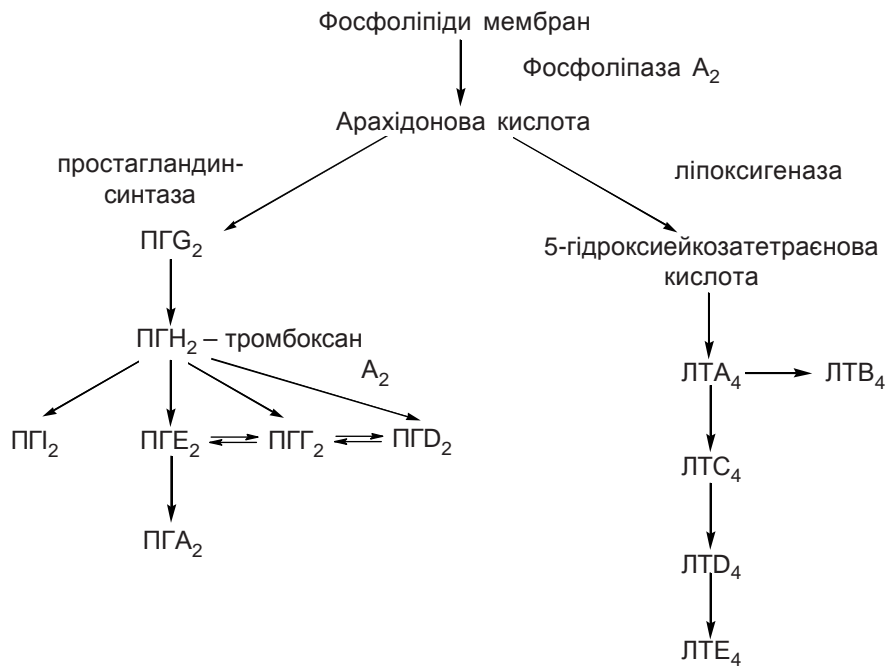


Рис. 4.14. Біосинтез простагландинів (ПГ), тромбоксанів і лейкотрієнів (ЛТ) із арахідонової кислоти.

схема синтезу ейкозаноїдів. Біосинтез простагландинів і тромбоксану починається із перетворення арахідонової кислоти в ендоперекисні проміжні продукти (простагландини G<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>). Обидві реакції каталізуються одним і тим же ферментом, простагландин-синтазою, яка складається із двох компонентів — циклооксигенази і пероксидази. В результаті реакцій утворюється циклопентанове кільце і включаються дві молекули O<sub>2</sub> (рис. 4.15). Із проміжного простагландину H<sub>2</sub> утворюються основні (первинні) ПГЕ<sub>2</sub>, ПГF<sub>2</sub> і ПГD<sub>2</sub>, простациклін ПГI<sub>2</sub> і тромбоксан A<sub>2</sub>. Крім ПГЕ<sub>2</sub> і ПГF<sub>2</sub>, синтезуються інші простагландини груп E і F, які відрізняються кількістю подвійних зв'язків. На їх кількість вказує цифра у позначенні сполуки. Відомі також простагландини груп A, B, C.

Із арахідонової кислоти синтезуються також лейкотрієни. Під дією фермен-

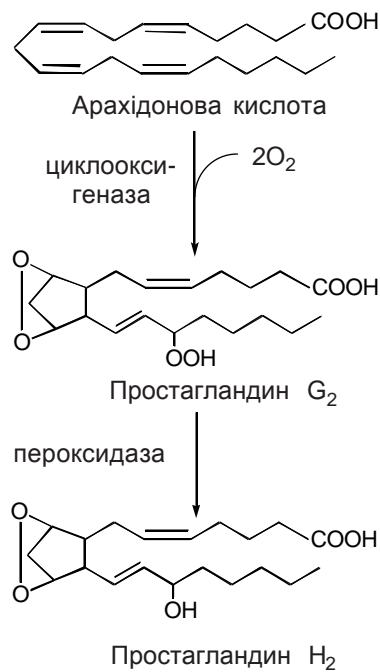


Рис. 4.15. Реакція окиснення і циклізації арахідонової кислоти.

ту ліпоксигенази і  $O_2$  арахідонова кислота окиснюється до метаболітів, що, на відміну від простагландинів, не мають циклічної структури.

Так утворюються лейкотрієни  $ЛТА_4$  і  $ЛТВ_4$ . Молекули їх містять три спряжені подвійні зв'язки.  $ЛТА_4$  шляхом конденсації із трипептидом глутатионом утворює  $ЛТС_4$ , а із нього після відщеплення однієї та двох амінокислот синтезуються  $ЛТD_4$  і  $ЛТЕ_4$ .

У різних органах і тканинах утворюються різні простагландини і лейкотрієни. Після синтезу вони надходять із клітин у міжклітинне середовище і реалізують свої функції, взаємодіючи із специфічними рецепторами мембран клітин-мішеней. Інактивуються простагландини і лейкотрієни дуже швидко під дією відповідних ферментів. Надходять вони і в кров, але більше 90 % простагландинів інактивуються вже при першому проходженні крові через легені. Продукти перетворень ейкозаноїдів виводяться з сечею.

Основні біологічні ефекти простагландинів наведені у табл. 4.3.

Таблиця 4.3. *Основні ефекти простагландинів*

Процес	Місце дії	Ефект
Скорочення або розслаблення гладкої мускулатури	Легені Матка ШКТ Судини	розширення ( $ПГЕ_2$ ) і скорочення ( $ПГF_2$ ) бронхів скорочення ( $ПГF_2$ ) скорочення ( $ПГЕ_2$ ) розширення ( $ПГЕ_2$ , $ПГА$ ); звуження $ПГF_2$
Водно-електролітний обмін	Нирки	стимуляція діурезу й екскреції натрію ( $ПГА$ , $ПГЕ_1$ ) пригнічення виділення $Na^+$ ( $ПГЕ_2$ )
Синтез і секреція гормонів	Кора надниркових залоз Щитоподібна залоза Жовте тіло	стимуляція стимуляція; пригнічення ( $ПГF_2$ )
Ліполіз	Жирова тканина	Гальмування дії ліполітичних гормонів
Секреція соляної кислоти	Слизова оболонка шлунка	Гальмування ( $ПГЕ$ )
Імунні реакції	Лімфоцити, макрофаги	Модуляція активності

Часто ефекти простагландинів груп Е і F протилежні, наприклад дії на бронхи, кровеносні судини. Також протилежні дії простагландину і тромбоксану. Простагландин синтезується у клітинах ендотелію судин і перешкоджає згортанню крові, гальмуючи агрегацію тромбоцитів і розширюючи судини.

Тромбоксан  $A_2$  утворюється у тромбоцитах і сприяє їх агрегації, а також скорочує гладкі м'язи судин. Звільнення тромбоксану із агрегатів тромбоцитів і дифузія в стінку судин зумовлюють звуження їх. Таким чином, відносна активність тромбоксану і простагландину визначає ймовірність утворення тромбів і місцевого спазму судин. Дисбаланс цих сполук у сторону тромбоксанів відіграє важливу роль в утворенні атеро-

склеротичних бляшок. Механізм дії тромбоксану полягає у підвищенні виходу  $\text{Ca}^{2+}$  із внутрішньоклітинних депо в цитозоль тромбоцитів. Іони кальцію, в свою чергу, стимулюють скорочувальні білки тромбоцитів, а також вивільнення із тромбоцитів вмісту їх гранул (серотоніну, катехоламінів, АДФ). Простациклін підвищує рівень цАМФ у тромбоцитах, що перешкоджає мобілізації  $\text{Ca}^{2+}$  і синтезу тромбоксану. Простагландини також можуть впливати на рівень цАМФ у клітинах, зокрема простагландини групи Е активують аденілатциклазу в ендокринних залозах, але гальмують у жировій тканині. Концентрація цАМФ у клітині, у свою чергу, впливає на синтез простагландинів.

Лейкотрієни  $\text{C}_4$ ,  $\text{D}_4$  і  $\text{E}_4$  секретуються тканинними базофілами у відповідь на дію антигенів і викликають сильне скорочення гладких м'язів бронхів і трахеї. Із дією лейкотрієнів пов'язують утруднене дихання у хворих на бронхіальну астму. Також вони впливають на гладкі м'язи ШКТ, судин, знижують силу скорочень міокарда, збільшують проникність стінок судин.

Простагландини і лейкотрієни беруть участь у процесі запалення, разом з гістаміном, серотоніном, брадикініном є медіаторами запалення. Значення простагландинів у цьому процесі з'ясувалось після того, як було відкрито, що аспірин інгібує активність простагландин-синтази (циклооксигеназного компонента). Цим пояснюється протизапальна дія аспірину і ряду інших нестероїдних протизапальних препаратів. Протизапальний ефект глюкокортикоїдів і їх синтетичних аналогів зумовлений частково також тим, що фармакологічні дози цих стероїдів гальмують активність фосфоліпази  $\text{A}_2$  і тим самим знижують доступність арахідонової кислоти для синтезу простагландинів і лейкотрієнів. Аспірин, на відміну від глюкокортикоїдів, не впливає на синтез лейкотрієнів. Простагландини, особливо ПГЕ<sub>2</sub>, виробляються у вогнищі запалення у великій кількості. Вони збільшують звільнення гістаміну і серотоніну, посилюють ефекти цих швидкодіючих медіаторів запалення на капіляри. Лейкотрієн  $\text{B}_4$  є ефективним фактором хемотаксису для поліморфноядерних лейкоцитів, тобто зумовлюють їх рух до вогнища запалення.

Простагландини і їх аналоги використовуються у клінічній практиці, зокрема для стимуляції пологової діяльності, для зниження кров'яного тиску, для попередження і лікування тромбозів.

## 12. ГОРМОНИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

ШКТ — це найбільший ендокринний орган. Серед клітин циліндричного епітелію, через які відбувається всмоктування, і екзокринних секреторних клітин, які виділяють свій вміст у просвіт шлунка чи кишечника, розміщені високоспеціалізовані клітини, які приймають сигнал із просвіту ШКТ від певних складових частин їжі. Ці сигнали передаються

всередину клітин, що викликає звільнення депонованих у гранулах гормонів через протилежний бік клітин безпосередньо у кров. Гормони розносяться до клітин-мішеней, спричиняють відповідний біологічний ефект. Зокрема, вони надходять у підшлункову залозу і сенсibiliзують відповідні ендокринні клітини до дії звичайних харчових речовин. Таким чином ендокринні клітини шлунка і кишечника здатні "брати пробу" із вмісту травного тракту і "попереджувати" відповідні ендокринні клітини підшлункової залози про необхідність наступної роботи.

*Гастрини.* Утворюються G-клітинами антральної частини шлунка. Виділено декілька гастринів пептидної природи, які відрізняються кількістю амінокислотних залишків. Гастрини зумовлюють секрецію обкладковими клітинами соляної кислоти, а також стимулюють секрецію гормонів підшлункової залози — інсуліну і глюкагону. Вважають, що гастрин індукуює синтез ферменту гістидиндекарбоксилази, який каталізує утворення гістаміну. Останній запускає багатостадійний механізм регуляції секреції HCl у шлунку. Утворення гастрину гальмується секретином і соматостатином.

*Секретин.* Утворюється клітинами слизової дванадцятипалої кишки. За хімічною природою — це поліпептид із 27 амінокислот. Виділення секретину викликається зниженням рН у верхній частині дванадцятипалої кишки, тобто надходженням кислого вмісту із шлунка. Секретин стимулює вивільнення соку підшлункової залози, що містить гідрокарбонати, але відносно бідний ферментами. Меншою мірою секретин сприяє звільненню жовчі і секреції кишечного соку. У шлунку він пригнічує секрецію гастрину, стимулює виділення пепсину. Також гальмує рухливість шлунка і тонкого кишечника.

*Холецистокінін.* Вивільняється із клітин дванадцятипалої кишки під дією поліпептидів і триацилгліцеринів, що знаходяться у просвіті кишечника. Стимулює секрецію підшлункового соку, багатого ферментами, і скорочення жовчного міхура. Раніше вважали, що існує окремий гормон, який стимулює секрецію підшлункового соку, і назвали його панкреозиміном. Тепер з'ясовано, що це один і той самий поліпептид із 33 амінокислотних залишків. Холецистокінін також стимулює виділення гідрокарбонатів і інсуліну підшлунковою залозою, перистальтику ШКТ.

Клітинами слизової тонкого кишечника продукуються вазоактивний інтестинальний пептид (VIP) і шлунковий інгібіторний пептид (ШІП). VIP гальмує секрецію соляної кислоти, викликані гастрином і гістаміном, секрецію пепсину і розслаблює м'язи шлунка. Стимулює секрецію електролітів і води підшлунковою залозою і посилює відтік жовчі. Характеризується судинорозширювальною і гіпотензивною дією. ШІП гальмує секрецію шлункового соку, HCl, пепсину, гастрину. Разом з глюкозою стимулює секрецію інсуліну. Рівень ШІП у крові зростає при прийманні їжі з глюкозою і жиром.

Клітини ШКТ продукують також соматостатин, ентероглюкагон, серотонін, адреналін, норадреналін, гістамін, дофамін, мелатонін, речовину Р, нейротензин, ендорфіни і енкефаліни, метіонін, вобемзим. Майже всі вони утворюються і в мозку та інших тканинах. Ефекти багатьох гормонів ШКТ перекриваються.

### **13. ГОРМОНИ ТИМУСА (ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ)**

У тимусі здійснюється диференціювання Т-лімфоцитів із стовбурових клітин кісткового мозку. Далі лімфоцити надходять із тимуса в периферичні тканини, головним чином у лімфатичні вузли і селезінку. Тимус також є ендокринною залозою, що здійснює синтез і секрецію гормонів, які впливають на швидкість розвитку і дозрівання певних популяцій лімфоїдних клітин. Із екстрактів тимусу виділено декілька активних факторів: тимозин, тимопоетин І і ІІ, тимусний гуморальний фактор, гомеостатичний тимусний гормон. Їх структура і біологічна активність вивчаються.

### **14. КІНІНИ ПЛАЗМИ КРОВІ**

До найсильніших судинорозширювальних речовин в організмі відноситься брадикінін із групи кінінів плазми крові. Кініни утворюються у крові і тканинах із білків-попередників — кініногенів. Кініногени крові синтезуються в печінці. Найважливіші представники кінінів — брадикінін і калідин. Перший містить 9 амінокислотних залишків, а другий — додатковий залишок лізину, тому його іноді називають лізил-брадикініном. Обидва пептиди утворюються в результаті протеолітичного розщеплення кініногену під дією ферментів — калікреїнів плазми крові чи тканин, а також трипсину, плазміну. В крові є інгібітори калікреїнів білкової природи. Кініни розслаблюють гладенькі м'язи судин, знижують кров'яний тиск. Крім того, кініни підвищують проникність капілярів, що призводить до набряку і болю. Вважаються медіаторами процесу запалення (разом з гістаміном, серотоніном, простагландінами). Період напіврозпаду кінінів складає всього 20-30 секунд. Вони розщеплюються специфічними пептидазами крові та інших тканин — кініназами. Механізм розслаблення судин брадикініном опосередковується дією його на ендотеліальні клітини. Брадикінін, як і ряд інших вазодилаторних речовин, стимулює синтез і секрецію ними ендотеліального фактора розслаблення (ЕФР). У 1987 р. встановлено, що ним є оксид азоту NO, який синтезується із амінокислоти аргініну при дії ферменту N-синтази. NO легко дифундує через мембрани у прилеглі гладеньком'язові клітини, де активує гуанілатциклазу. Синтезується цГМФ, який зумовлює зниження внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію,

що, в свою чергу, призводить до розслаблення гладеньких м'язів судин. Крім того, брадикінін індукує вивільнення ендотеліальними клітинами ще двох факторів розслаблення — простацикліну та ендотелійзалежного фактора гіперполяризації (нестійкого метаболіту арахідонової кислоти), які посилюють вазодилатацію, зумовлену оксидом азоту.

### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "ГОРМОНИ"

1. Біологічна роль ТТГ.
  - A. Сприяє розростанню сполучної тканини в щитоподібній залозі.
  - B. Сприяє синтезу тиреокальцитоніну.
  - C. Сприяє синтезу три- і тетраїодтироніну.
  - D. Сприяє синтезу паратгормону.
  - E. Пригнічує включення йоду в щитоподібну залозу.
2. Вплив інсуліну на білковий обмін.
  - A. Активує синтез білків і нуклеїнових кислот.
  - B. Пригнічує синтез білків і нуклеїнових кислот.
  - C. Знижує проникність мембран для амінокислот.
  - D. Активує перетворення амінокислот в глюкозу.
  - E. Активує перетворення амінокислот в ліпіди.
3. Чим регулюється виділення інсуліну?
  - A. Соматоліберинином.
  - B. Соматотропним гормоном.
  - C. Глюкагоном.
  - D. Соматостатином.
  - E. ЦНС.
4. У крові хворого спостерігається гіперкальціємія, гіпофосфатемія, в сечі — гіперфосфатурія. Яка можлива причина такого стану?
  - A. Посилена секреція паратгормону.
  - B. Пригнічення секреції паратгормону.
  - C. Посилена секреція кальцитоніну.
  - D. Пригнічення секреції кальцитоніну.
  - E. Посилена секреція тироксину.
5. Як транспортуються в крові йодовмісні гормони?
  - A. У вільному стані.
  - B. Зв'язані з альбумінами.
  - C. Зв'язані з альфа-глобулінами.
  - D. Зв'язані з бета-глобулінами.
  - E. Зв'язані з гаммаглобулінами.

6. Який основний представник мінералокортикоїдів?
- A. Кортикостерон
  - B. Гідрокортизон.
  - C. Дегідрокортикостерон.
  - D. Альдостерон.
  - E. Синестрол.
7. Функції окситоцину.
- A. Стимулює розслаблення гладких м'язів; стимулює лактацію.
  - B. Стимулює скорочення гладких м'язів; пригнічує лактацію.
  - C. Стимулює скорочення гладких м'язів; стимулює лактацію.
  - D. Стимулює розслаблення гладких м'язів; пригнічує лактацію.
  - E. Стимулює скорочення гладких м'язів; сприяє реабсорбції води в ниркових каналцях.
8. У хворого спостерігаються гіперглікемія, глюкозурія, поліурія. Сеча має підвищену густину. Яка можлива причина такого стану?
- A. Пригнічення синтезу глюкагону.
  - B. Пригнічення синтезу інсуліну.
  - C. Пригнічення синтезу глюкокортикоїдів.
  - D. Пригнічення синтезу тироксину.
  - E. Пригнічення синтезу вазопресину
9. Які гормони діють на генетичний апарат клітини?
- A. Білкової природи.
  - B. Пептидної природи.
  - C. Гормони — похідні амінокислот.
  - D. Стероїдної природи.
  - E. Поліпептидної природи.
10. Клітини-мішені для інсуліну.
- A. Клітини ЦНС, жирові клітини, гепатоцити.
  - B. Міоцити, клітини ЦНС, гепатоцити.
  - C. Міоцити, жирові клітини, клітини ЦНС.
  - D. Міоцити, жирові клітини, гепатоцити.
  - E. Еритроцити, клітини ЦНС, гепатоцити.
11. Вплив інсуліну на вуглеводний обмін.
- A. Активує проходження глюкози через мембрани клітин.
  - B. Пригнічує глюкокіназу.
  - C. Пригнічує глікогенсинтетазу.
  - D. Активує глюконеогенез.
  - E. Пригнічує проходження глюкози через мембрани клітин.
12. Вплив катехоламінів на ліпідний обмін.
- A. Пригнічують тканинну ліпазу і вихід жиру з депо;
  - B. Активують тканинну ліпазу і вихід жиру з депо;
  - C. Пригнічують окиснення ліпідів.
  - D. Стимулюють перетворення жирів у вуглеводи.

Е. Стимулюють перетворення жирів у білки.

13. У хворого спостерігають гіперглікемію, глюкозурію, високу густину сечі, в крові підвищена кількість глюкокортикоїдів, в крові і сечі підвищена кількість 17-кетостероїдів. Як називається такий стан?

- А. Цукровий діабет.
- В. Нецукровий діабет.
- С. Нирковий діабет.
- Д. Стероїдний діабет.
- Е. Печінковий діабет.

14. Функції паратгормону.

- А. Сприяє відкладанню кальцію в кістах і зменшенню його вмісту в крові.
- В. Сприяє резорбції кальцію з кісток і збільшенню його вмісту в крові.
- С. Стимулює зворотну реабсорбцію фосфатів в нирках.
- Д. Стимулює реабсорбцію натрію в нирках.
- Е. Гальмує реабсорбцію натрію в нирках.

15. У хворого відзначено посилене відкладання жиру на обличчі, шії, грудях, животі, гіперпигментацію. При аналізі крові виявлено збільшення натрію і хлору і зменшення калію, в крові і сечі також збільшена кількість 17-кетостероїдів. Яка хвороба у даного пацієнта і чим вона зумовлена?

- А. Хвороба Іценко-Кушинга, зумовлена пригніченням виділення АКТГ.
- В. Синдром Іценко-Кушинга, зумовлений посиленим виділенням кортико-стероїдів.
- С. Аддісонова хвороба, зумовлена пригніченням виділення кортикостероїдів.
- Д. Хвороба Іценко-Кушинга, зумовлена посиленим виділенням АКТГ.
- Е. Аддісонова хвороба, зумовлена пригніченням виділення АКТГ.

16. Вплив йодотиронів на вуглеводний обмін.

- А. Активують розщеплення глікогену.
- В. Пригнічують всмоктування вуглеводів з кишечника.
- С. Пригнічують розщеплення глікогену.
- Д. Пригнічують глюконеогенез.
- Е. Активують синтез глікогену.

17. У хворого виявлено гіпернатріємію, гіперволемію, гіпокаліємію. Яка можлива причина такого стану?

- А. Гіперальдостеронізм.
- В. Гіпоальдостеронізм.
- С. Аддісонова хвороба.
- Д. Хвороба Реклінгаузена.
- Е. Базедова хвороба.



## РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНІ МЕМБРАНИ

### 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕМБРАН

Учення про мембрани виникло відносно недавно. Перші уявлення про структуру мембран були сформовані Д. Даніелі й П. Даусоном у 1931-1933 роках, хоча думки про наявність напівпроникних "плівок", які відокремлюють клітину від навколишнього середовища, висловлювались ще в ХІХ столітті.

Тільки з появою електронного мікроскопа та використанням у біологічному експерименті методів ЕПР- і ЯМР-спектроскопії було цілковито доведено існування клітинних мембран.

Зараз існує галузь знань — мембранологія, яка вивчає структуру і функції мембран та вплив на них різних факторів зовнішнього середовища. Значну цікавість викликає вивчення функціонування мембранних структур за умов захворювання організму. Знання про мембрани є необхідним для розуміння таких процесів, як взаємодія клітин при утворенні тканин, живлення клітин, фагоцитоз, секреція, перетворення енергії в клітині, транспорт речовин. За сучасними уявленнями, мембрани складають основу структурної організації клітини. Це означає, що мембрани не тільки оточують клітину, але й знаходяться у великій кількості всередині неї.

Мембрани — це відмінний за структурою шар цитоплазми, що відокремлює клітину від міжклітинного простору та ділить її на ряд відділів (компаратментів), здатних до автономного існування. Розрізняють плазматичні (поверхневі) та цитоплазматичні (внутрішньоклітинні) мембрани. Усі клітинні органели побудовані з цитоплазматичних мембран.

На рисунку 5.1 показана структурна організація клітини.

Розглянемо основні мембранні утворення клітини та їх функції.

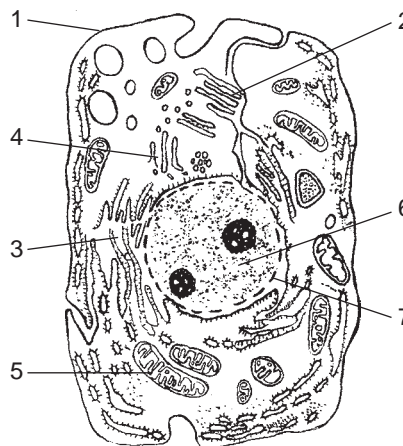


Рис. 5.1. Основні мембранні структури клітини:

1 — плазматична мембрана; 2 — апарат Гольджі; 3 — ендоплазматичний ретикулум; 4 — лізосоми; 5 — мітохондрії; 6 — ядро; 7 — ядерна мембрана.

Плазматична, або поверхнева, мембрана відділяє клітину від позаклітинного середовища, інших клітин, підтримує форму клітини та внутрішньоклітинний гомеостаз, вибірково регулює швидкість проникнення речовин у клітину та вихід їх назовні за допомогою системи переносників. Плазматична мембрана містить специфічні рецептори для сприйняття зовнішніх сигналів. Поверхня плазматичної мембрани може збільшуватися за рахунок утворення мікроворсинок. Мікроворсинки спостерігаються в мембранах клітин ниркових каналців, які повернуті в просвіт, в кишечному епітелії (повернуті в просвіт кишки) і в печінці (повернуті в жовчні протоки).

Плазматична мембрана тісно зв'язана, а нерідко складає єдине ціле з внутрішньоклітинними мембранами ендоплазматичного ретикулу (ЕР). Він представлений системою трубочок і каналців, що мають шорстку (гранулярну) і гладку (агранулярну) поверхні. Гладкий ЕР містить ферменти, які каталізують гідроксилювання ендоекзогенних субстратів і їх окиснення, тобто він забезпечує детоксикацію отруйних речовин. Крім того, тут відбувається синтез фосфоліпідів і стероїдів. Шорсткий ЕР вкритий із боку цитоплазми рибосомами, що зумовлює гранулярність та надає йому можливість брати участь у біосинтезі білка і перенесенні його в різні відділи клітини. У процесі гомогенізації клітини ЕР руйнується з утворенням міхурців-мікросом, які можна виділити за допомогою центрифугування.

Апарат Гольджі складає єдине ціле з ЕР. Він здійснює депонування, модифікацію, упаковку, а також транспорт секретованих ним речовин. Мікрофіламенти (мікротрубочки і мікрофібрили) становлять основу цитоскелета, що прилягає до мембрани з цитоплазматичного боку; утворюють опорну конструкцію клітини, запобігають різким змінам її об'єму, протидіють утворенню структур із неподвійним ліпідним шаром у фосфоліпідному матриксі.

Оскільки всі клітинні органели є мембранними утвореннями, стає зрозумілим, що клітина буквально переповнена, або "нафарширована", мембранами. Загальна площа мембран в органах і тканинах організму вражаюча. Нирка і печінка щура (важить приблизно 6,0 г) мають сумарну площу мембран кілька сот квадратних метрів. Багатогранні функції клітин та їх органел так чи інакше пов'язані з унікальними властивостями їх складових компонентів. Припускають, що апарат Гольджі бере участь у створенні різних мембран клітини, наприклад лізосом. Крім цього, в ньому відбувається постсинтетична модифікація білків, зокрема глікозилювання, що полегшує проходження білків через мембрани і збільшує їх інформаційний потенціал.

Лізосоми — круглої форми міхурці, оточені одинарною мембраною. Містять приблизно 50 гідролітичних ферментів, які забезпечують реакції внутрішньоклітинного травлення білків, вуглеводів, жирів і

нуклеїнових кислот та розпад інших макромолекул, захоплених клітиною. Беруть участь у фагоцитозі та піноцитозі. Після смерті організму лізосоми здійснюють автоліз тканин внаслідок руйнування лізосомальної мембрани і звільнення ферментів.

Мітохондрії мають зовнішню і внутрішню мембрани. Беруть участь в окисненні кінцевих продуктів розпаду білків, ліпідів, вуглеводів за допомогою кисню, в перенесення електронів і трансформації енергії. За участь в енергозабезпеченні мітохондрії називають "енергетичними станціями" клітини.

Пероксисоми (мікротільця) оточені одинарною мембраною. Містять пероксидазу, каталазу, оксидазу D-амінокислот, уратоксидазу тощо. Пероксисоми знешкоджують пероксид водню і радикали кисню, окиснюють D-амінокислоти.

Ядро містить зовнішню і внутрішню мембрани. У його внутрішньому вмісті (каріоплазма) локалізуються хромосоми. Ядро зберігає та передає спадкову інформацію (ДНК) при поділі клітин і в процесі життєдіяльності. В ядрі утворюються всі види РНК, в ядерцях — рРНК.

Багатогранні функції клітин та їх органел так чи інакше зв'язані з унікальними властивостями їх складових компонентів.

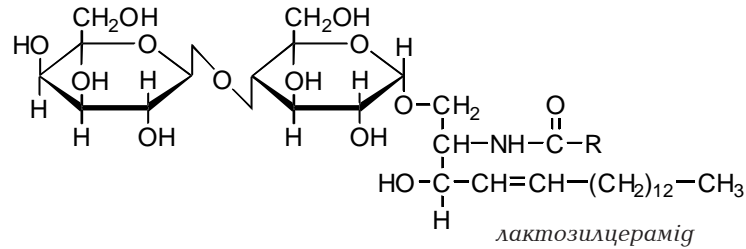
## **2. СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ МЕМБРАН**

Основними структурними компонентами біологічних мембран є ліпіди, білки і вуглеводи. У більшості мембран міститься 50-75 % білків, решта вмісту припадає на ліпіди. У плазматичних мембранах виявлено до 10 % вуглеводів, які складають вуглеводну частину глікопротеїнів або гліколіпідів. В інших мембранах є значно менше вуглеводів.

### **2.1. Ліпіди**

Ліпіди складають у середньому 40 % сухої маси мембран, із них 80 % припадає на фосfolіпіди. Найчастіше в мембранах зустрічаються гліцерофосfolіпіди та сфінгофосfolіпіди (сфінгомієліни), рідше — інозитфосfolіпіди. Гліколіпіди мембран представлені цереброзидами, сульфатидами та гангліозидами. Вуглеводна частина гліколіпідів ковалентно зв'язана з ліпідною. У мембранах містяться переважно вуглеводні похідні цераміду (N-ацилсфінгозину). Загальна назва таких гліколіпідів — глікозилцераміди, глікофосfolіпіди, а також цереброзиди. Вуглеводна частина глікозил-церамідів може бути представлена моносахаридами або олігосахаридами, наприклад залишком дисахариду лактози в лактозил-цераміді:

Кінцеві залишки вуглеводних ланцюгів нерідко містять N-ацетилнейрамінову кислоту (дев'ятивуглецевий моносахарид). Такі гліколіпі-



ди, в складі яких виявлено N-ацетилнейрамінову кислоту, називаються гангліозидами (рис. 5.2).

У мембранах знаходиться приблизно 15 % холестерину від їх сухої маси. Він включається в структуру полярних ліпідів і утворює разом із ними міцели змішаного типу.

Фосфоліпіди і гліколіпіди мають полярну (гідрофільну) і аполярну (гідрофобну) частини. Такі сполуки з полярними й аполярними ділянками називаються амфіфільними, або амфіпатичними. Полярні голівки ліпідів заряджені негативно або не мають заряду (однакові негативний і позитивний заряди). Це має значення для певної їх організації в мембранах, що перебувають у водному середовищі. Амфіпатичні ліпіди, а також жирні кислоти на поверхні води утворюють моношар, в якому полярні ділянки (голівки) взаємодіють із водою, аполярні хвости спрямовані в повітря (рис. 5.3).

У водному оточенні полярні голівки фосфоліпідів повернуті у воду, тоді як аполярні хвости розташовуються одні навпроти інших, утворю-

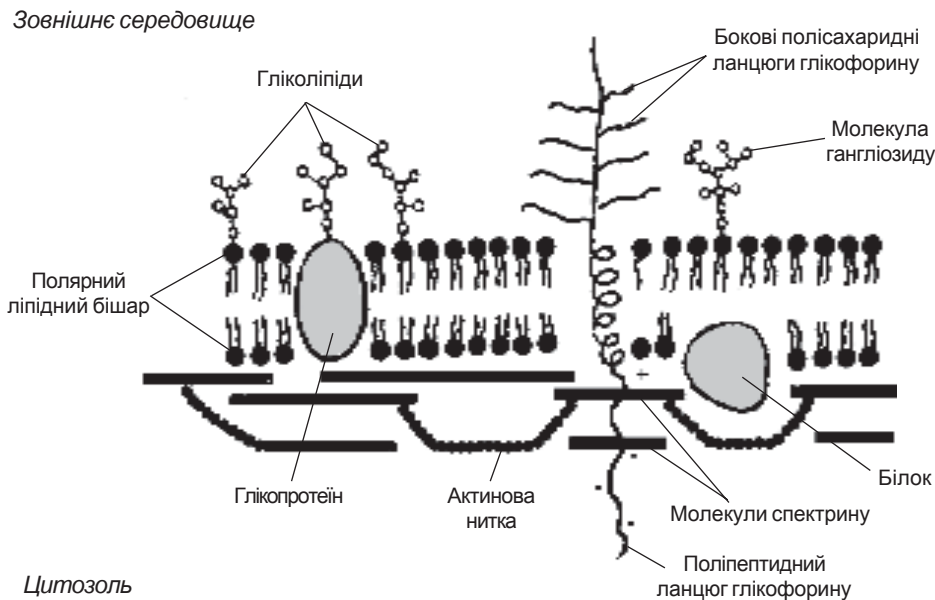


Рис. 5.2. Схематичне зображення ділянки еритроцитарної мембрани.

ючи мікроскопічні крапельки, або міцели. Якщо концентрація ліпідів у воді висока, то міцели, злипаючись, утворюють бімолекулярний ліпідний шар (рис. 5.4). Це пов'язано з тим, що молекули води мають велику взаємну спорідненість і утворюють за рахунок водневих зв'язків сітчасту структуру, в яку не можуть проникнути аполярні хвости. Останні, виштовхуючись із води, об'єднуються в "безводну" зону, а полярні голівки залишаються у водному середовищі. Таким чином, гідрофобна взаємодія є результатом виштовхування із води аполярних груп ліпідів. У цьому і полягає одна з причин двошарової організації ліпідів у мембранах.

Форма і стан ліпідів у мембранах визначаються набором жирних кислот, що входять до їх складу. При всій розмаїтості жирних кислот у мембранах переважно зустрічаються деякі з них. Мембрани тварин і людини, крім пальмітинової й олеїнової кислот, у великій кількості містять стеаринову кислоту та більш високомолекулярні жирні кислоти з кількістю вуглецевих атомів понад 20 (насичені й ненасичені).

Ліпідний склад мембран може змінюватися залежно від складу дієти, зокрема, вмісту ліпідів. Так, в експериментах на щурах показано, що збагачення їжі ненасиченими жирними кислотами призводить до того, що мембранні структури мозку, печінки і слизової кишкової трубки стають рідкими, а також змінюються співвідношення гліцерофосфоліпідів і

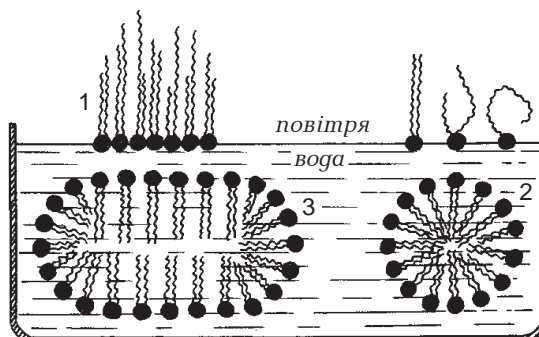


Рис. 5.3. Розміщення фосфоліпідів на поверхні поділу:

1 – моношар амфіфільних ліпідів на поверхні води; 2 – міцела; 3 – бімолекулярний ліпідний шар.

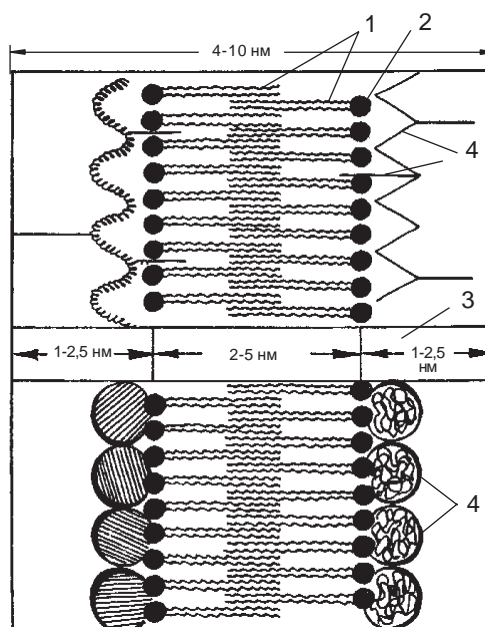


Рис. 5.4. Елементарна модель мембрани:

1 – аполярні ділянки фосфоліпідів; 2 – полярні голівки фосфоліпідів; 3 – пора в мембрані; 4 – білкові компоненти мембрани.

сфінголіпідів та ліпідів і білків. Зміна умов проживання тварин при переході до зимової сплячки та засоленості води в риб також змінює жирнокислотний склад мембранних ліпідів, що лежить в основі пристосування мембран до нових умов перебування організму. Висунута гіпотеза адаптаційної ролі мембранних ліпідів (Е.М. Крепс, 1981), згідно з якою відмінності в жирнокислотному складі мембран при зміні умов перебування організмів проявляються змінами гангліозидів: зниження температури середовища викликає підвищення вмісту поліненасичених жирних кислот у складі гангліозидів. Природною функцією мембранних гангліозидів є участь у диференціації нервової тканини, що підтверджується найвищим вмістом їх у сірій речовині головного мозку; гангліозиди інших клітин, зокрема лімфоцитів, встановлюють і регулюють міжклітинні контакти. При певних станах організму гангліозиди можуть виступати в ролі модуляторів імунної відповіді: звільняючись із поверхні формених елементів крові в середовище, вони здатні блокувати дію клітин-кілерів.

Холестерин у складі клітинних мембран відіграє роль модифікатора подвійного ліпідного шару, контролюючи рухомість його компонентів та щільність їх упаковки. Молекули холестерину гідрофільною спиртовою групою прилягають до полярних груп фосfolіпідів, а стероїдним кільцем входять у товщу подвійного ліпідного шару між вуглецевими ланцюгами кислот фосfolіпідів. Завдяки цьому холестерин регулює утворення кристалічних структур: перешкоджає надмірній "затверділості" рідкої ліпідної плівки, роз'єднуючи неполярні ланцюги фосfolіпідів. Разом із тим, місця з переважним вмістом "рідких" ненасичених ланцюгів жирних кислот ущільнюються холестерином. Найбільше холестерину міститься в плазматичних мембранах (до 30 % і більше), у внутрішньоклітинних мембранах вміст його значно менший.

Усі ліпідні компоненти мембран багато раз змінюються протягом життя клітини (табл. 5.1), і тривалість їх життя залежить від інтенсивності функціонування мембрани.

Таблиця 5.1. *Час напівжиття ліпідних компонентів мембран*

Компонент мембрани	Час напівжиття	
	мієліну (місяці)	мітохондріальних мембран
Цероброзиди	13	2 місяці
Сфінгомієлін	10	1 місяць
Гліцерофосфатиди	2-7	2-4 тижні
Інозитфосфатиди	1	2 дні

Отже, найбільш рухомими в складі мітохондрій і в мієліні є інозитфосфатиди та гліцерофосфатиди.

## 2.2. Мембранні білки

Мембранні білки поділяються на поверхневі й внутрішні. Поверхневі білки (приблизно 30 % від усіх білків мембран) розміщені на зовнішній або внутрішній поверхні мембрани і зв'язані з її матриксом електростатично — безпосередньо або через двовалентні метали, в основному  $Mg^{2+}$  і  $Ca^{2+}$  (рис. 5.5). Ці білки водорозчинні, легко звільняються з мембран при руйнуванні клітин та при дії на них речовин-хелаторів, що зв'язують  $Mg^{2+}$  і  $Ca^{2+}$ .

Внутрішні білки (приблизно 70 % від загальної маси мембранних білків) на різну глибину занурені в подвійний ліпідний шар, іноді "прошивають" його наскрізь. Такі білки називаються інтегральними, або інтегративними, оскільки з'єднують обидві поверхні мембрани. Прикладом може бути глікопротеїн глікофорин, що входить до складу плазматичної мембрани еритроцитів. Він побудований з одного поліпептидного ланцюга з 200 амінокислотних залишків. До нього приєднані 20 олігосахаридних ланцюгів, які розташовані на N-кінці молекули. Гідрофобна ділянка молекули "прошиває" наскрізь мембрану. На зовнішньому кінці гідрофільна ділянка білка зв'язана з вуглеводами.

Молекули внутрішніх білків мають гідрофільну та гідрофобну частини. Гідрофільною частиною внутрішні білки зв'язуються електростатично з полярними голівками ліпідів, а в товщі ліпідного шару білки утримуються за рахунок гідрофобної взаємодії.

Таким чином, білова молекула фіксується в біліпідному шарі за допомогою взаємодій двох типів — електростатичних і гідрофобних. Білки, що занурені в товщу мембрани, називаються структурними.

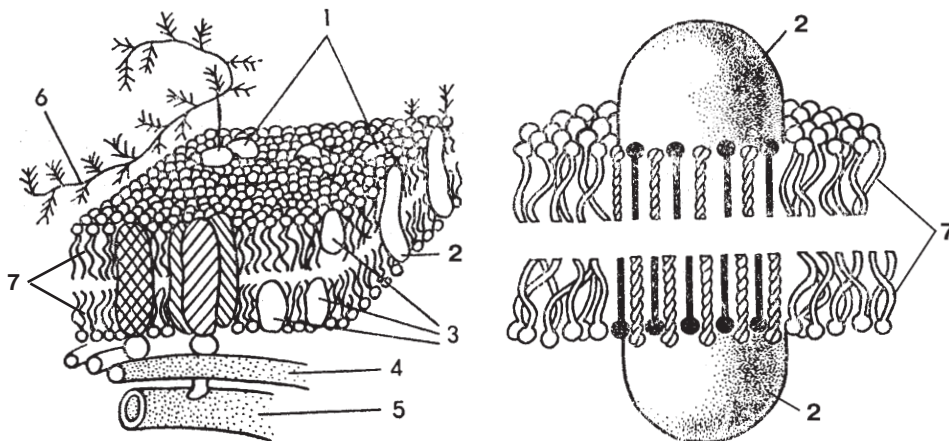


Рис. 5.5. Схема розміщення структурних компонентів мембран:

1 — поверхневі білки; 2 — інтегральні білки; 3 — внутрішні білки; 4 і 5 — скелетні і скоротливі структури клітини — мікрофіламенти і трубочки; 6 — вуглеводні компоненти; 7 — біліпідний шар.

Вміст білків у різних мембранах неоднаковий і визначається функцією мембран. Так, мієлінова мембрана, яка виконує функцію ізолятора в нервових мієлінових волокнах, містить 20 % білка. Цитоплазматичні мембрани тваринних клітин, які поряд із бар'єрною функцією виконують роль ферментних систем, мають до 50 % білків, а в мітохондріальних мембранах, які характеризуються високою ферментативною активністю, вміст білка сягає 75 %.

За функціональним призначенням білки мембран можна поділити на декілька груп:

1) антигенні білки, які визначають специфіку поверхні клітин та її взаємодію з антитілами. Ця роль найчастіше належить глікопротеїнам та гліколіпопротеїнам;

2) структурні білки, які знаходяться в товщі мембрани. Це, в основному, гідрофобні білки, що разом із подвійним шаром ліпідів відповідають за вбудовування всіх ліпідних компонентів у мембрану. Скріплюють структуру мембран і так звані білки цитоскелета. Наприклад, білок тубулін, агрегуючись, утворює трубчасті структури;

3) рецепторні білки, що знаходяться зовні плазматичної мембрани. Вони відповідають за специфічну реакцію клітини при дії на неї таких зовнішніх регуляторів, як гормони, медіатори, токсини. Часто рецептори входять до складу складних мембранних комплексів, що містять білки-виконавці. Наприклад, холінорецептор одержує сигнал від нейромедіатора і утворює іонний канал. Ця реакція забезпечує зміну проникності мембрани для іонів. Багато лікарських середників впливають на метаболізм клітини шляхом зміни чутливості мембранних рецепторів до лігандів (біологічно активні речовини, що діють на рецептори, зв'язуються з ними);

4) ферментні білки, представлені як поверхневими, так і внутрішніми білками. Функції плазматичних і цитоплазматичних мембран визначаються набором ферментів. Наприклад, плазматичні мембрани ентероцитів містять набір ферментів для розщеплення вуглеводів, білків, ліпідів (глікозидази, протеїнази, ліпази), що забезпечує так зване мембранне, або пристінкове, травлення.

Цікаво, що мембранні ферменти працюють справно лише тоді, коли знаходяться в контакті з ліпідами. Вірогідно, що при наявності мембранних ліпідів змінюється конформація ферментів так, що їх активний центр стає доступним для субстрату. Крім того, при наявності ліпідів мембранні ферменти захищені від злипання, що дає їм змогу краще проявляти свою активність. Спільним для всіх мембран (плазматичних і цитоплазматичних) є наявність у них ферментів АТФаз, що розкладають АТФ із виділенням енергії, яка використовується клітиною. Встановлено, що АТФаза складається з двох груп білків: одна розчинна у воді (вона власне розщеплює АТФ), друга розміщена в біліпідному шарі мембрани;



5) транспортні білки беруть участь у перенесенні речовин через мембрану (частина з них має ферментативну природу). До транспортних білків мембран відносяться інтегральні білки, які забезпечують активний транспорт іонів — іонні помпи (Na,K-АТФаза, Са-АТФаза). Сюди належать і переносники низькомолекулярних речовин, наприклад АТФ/АДФ-транслоказа, яка сприяє специфічному обміну цих речовин через мембрани та переносники органічних кислот, глюкози тощо;

6) регуляторні білки, або регулятори метаболізму. Вони можуть змінювати інтенсивність реакції метаболізму або модифікувати метаболізм, змінюючи напрямок обміну речовин. Типовим прикладом такого регулятора є кальмодулін — низькомолекулярний Са-зв'язувальний білок. Він здатний активувати ряд основних ферментів клітинного метаболізму — кінрази фосфорилаз, фосфодіестерази тощо. У мембранах саркоплазматичного ретикулулу серця відкритий інший регуляторний білок (фосфоламбан), який відповідає за позитивну інотропну дію, викликану норадреналіном, що реалізується через посередництво аденілатциклазної каскадної системи. У фосфорильованому стані фосфоламбан стимулює Са-помпу ретикулулу міоцитів, чим досягається відновлення кальцієвих градієнтів у серцевому м'язі;

7) білки цитоскелета. Із внутрішньої сторони до плазматичної мембрани прилягають структури, які не входять до складу мембрани, але становлять скелет клітини. Цитоскелет включає елементи двох типів: мікрофіламенти і мікротрубочки. Мікрофіламенти складаються з актиноподібного білка. Його зворотна полімеризація проходить аналогічно до перетворення глобулярного актину на фібрилярний у м'язах. Мікротрубочки — це утворення циліндричної форми, що складається з молекули білка тубуліну. Полімеризація тубуліну до мікротрубочок супроводжується гідролізом ГТФ. Фосфорильовання тубуліну протеїнкіназами прискорює процес утворення трубочок, а  $\text{Ca}^{2+}$  викликає їх дисоціацію. Звідси зрозуміло, наскільки важливим для функціонування клітини є підтримання в ній низького рівня  $\text{Ca}^{2+}$ . Підвищення в цитоплазмі вмісту іонів  $\text{Ca}^{2+}$  руйнує цитоскелет, активує фосфоліпазу біліпідного шару, яка розщеплює фосфоліпіди мембран. Це супроводжується закисненням внутрішньоклітинного вмісту, активацією лізосомальних ферментів та руйнуванням клітини в результаті автолізу.

### 2.3. Вуглеводи

Вуглеводи входять до складу мембран разом із білками і ліпідами, тобто у вигляді глікопротеїнів та гліколіпідів. Хоча вміст їх невеликий, але вони викликають велике зацікавлення в дослідників. Локалізовані вуглеводи переважно на зовнішньому боці плазматичних мембран, беруть участь в утворенні міжклітинних контактів та покриття клітинної

поверхні, так званого глікокаліксу. Вуглеводні компоненти мембран відповідають за взаємодію між окремими клітинами, здатність клітини приймати сигнал від інших клітин та міжклітинного середовища. До складу гліколіпідів та глікопротеїнів входять прості цукри (глюкоза, галактоза, маноза, фукоза, арабіноза, ксилоза), аміноцукри (ацетилглюкозамін, ацетилгалактозамін, ацетилнейрамінова кислота, сіалова кислота). Ці прості вуглеводи можуть утворювати ланцюги олігосахаридів різної довжини, але не більше 20 моносхаридних залишків.

Значення глікопротеїнів та гліколіпідів у мембранах велике і різнопланове. Вони служать рецепторами гормонів, медіаторів, токсинів, вірусів та інших фізіологічно активних речовин. Деякі глікопротеїни самі є гормонами, ферментами та антигенами клітини. З їх допомогою імунні клітини відрізняють свої клітини від чужих, вони утворюють міжклітинні контакти, зумовлюють групу крові.

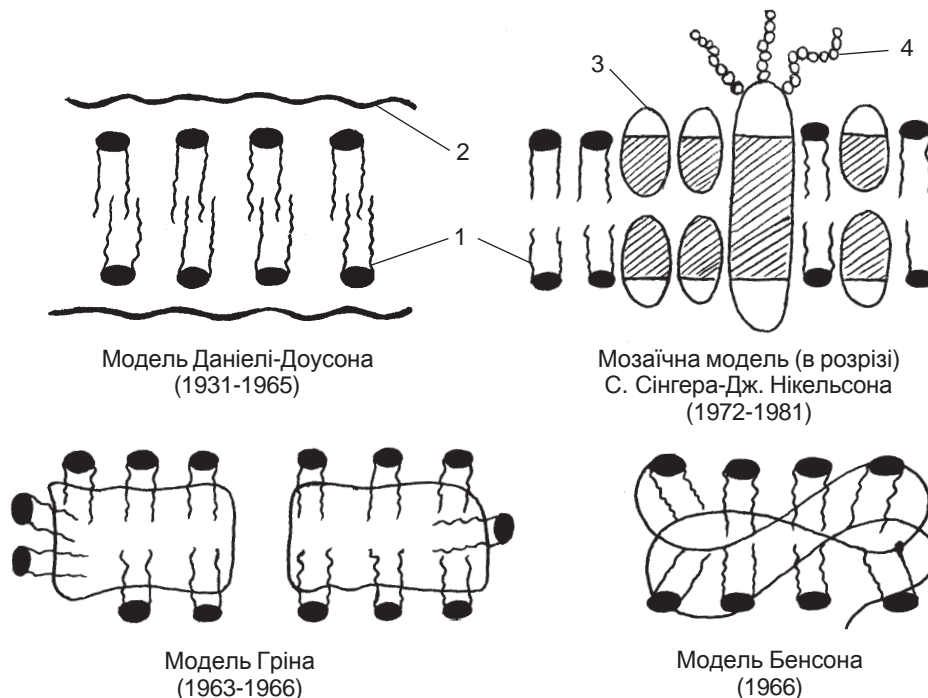
Крім білків, ліпідів та вуглеводів, до складу мембран входять вода та неорганічні іони, наприклад  $Mg^{2+}$  та  $Ca^{2+}$ . Вода виконує функцію стабілізатора структурної організації біологічних мембран та їх основи — подвійного ліпідного шару, в якому гідрофільні поверхні кожного моношару взаємодіють із водою, відмежовуючи від неї гідрофобний простір усередині мембрани. Крім того, вода служить засобом транспорту водорозчинних речовин між клітиною і міжклітинним простором.

Біологічна роль неорганічних іонів щодо мембран вивчена недостатньо. Достовірно встановлено, що вони беруть участь в утворенні міжклітинних зв'язків, передачі сигналів між клітинами, генезі мембранних потенціалів та регуляції транспорту речовин через мембрани, наприклад, моносхаридів та амінокислот.

### 3. СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ МЕМБРАН

Перша модель будови клітинних мембран була запропонована в 1931 р. Л. Даніелі й Г. Даусоном (рис. 5.6). Згідно з їх уявленням, клітинна мембрана складається з подвійного шару ліпідів, покритого з внутрішнього і зовнішнього боків шаром білків. Така модель отримала назву подвійного бутерброда, складеного "маслом" усередину, а "хлібом" — назовні. Вибіркова проникність мембран для окремих гідрофільних речовин пояснювалася тим, що в бімолекулярному ліпідному шарі є розриви або пори, вистелені шаром білкових молекул, через які можуть проходити водорозчинні сполуки.

Були запропоновані й інші моделі мембран — модель ліпідно-білкового килимка (Бенсон, 1965; Грін, 1966), за якою білки і ліпіди переплетені між собою, і мозаїчна модель, яка враховує неоднакове розміщення білків у ліпідному шарі (рис. 5.6). В основі сучасних уявлень лежить рідкокристалічна (мозаїчна) концепція, висунута С. Сінгером і Дж. Нікель-

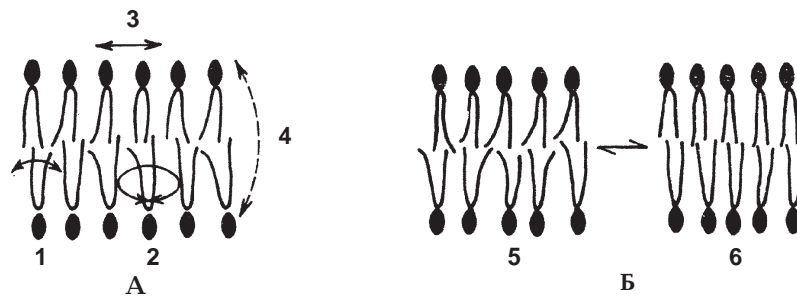


**Рис. 5.6. Моделі структурної організації клітинних мембран:**

1 – амфіфільні ліпіди; 2 – фібрилярні гідрофобні білки; 3 – глікопротеїни; 4 – вуглеводи.

соном у 1972 р. й удосконалена С. Сінгером у 1981 р. Ці автори вважали, що зверху мембрана має мозаїчний вигляд, зумовлений полярними голівками ліпідів, поверхневими і внутрішніми білками. У фізіологічних умовах ліпіди перебувають у рідкому стані й формують "ліпідне озеро", в якому вільно плавають, як айсберги, внутрішні білки з частиною міцнозв'язаних (анулярних) ліпідів, подібних до кристалічних структур. Рідкий стан ліпідів забезпечує їх високу рухомість і надає мембрані великої динамічності. Товщина мембрани може змінюватись у широких межах – від подвійного ліпідного шару до товщини фосfolіпідного бішару разом із поверхневими та внутрішніми білками, а також шаром вуглеводів. Ліпіди в мембранах надзвичайно рухливі. Вони здатні проявляти сегментарну рухомість (обмін місцями), обертові рухи і латеральну дифузю (рис. 5.7). Із меншою швидкістю ліпіди можуть переходити в подвійному ліпідному шарі з однієї сторони на іншу (поперечна дифузія).

Переміщення ліпідів у мембрані має фізіологічне значення, наприклад, при заміні постарілих фосfolіпідних молекул. Але заміна ненасичених фосfolіпідів на насичені при деяких патологічних станах призводить до надмірного утворення щільних кристалічних структур, що знижує проникність мембран. Так само небажаним є надмірне розрідження мембран.



**Рис. 5.7.** Різні види рухомості ліпідів у мембранах (А) та їх фазовий перехід (Б):  
 1 – сегментарна рухомість; 2 – обертова рухомість; 3 – латеральна дифузія;  
 4 – перескакування в подвійному бішарі з однієї сторони на іншу; 5 – “рідкий”  
 стан біліпідного шару з пухко упакованими жирнокислотними залишками; 6 –  
 упорядкована упаковка бішару, викликана зниженням температури.

Молекули білків також здатні до латеральної дифузії: вони наче плавають у ліпідному шарі. Однак розміри молекул білків обмежують швидкість їх дифузії. Крім того, в багатьох мембранах білки розміщені досить тісно, що теж гальмує дифузію. Поперечна дифузія в мембранах як для білків, так і для ліпідів дуже рідкісна.

### 3.1. Асиметрія мембран

Всі мембранні утворення в клітинах утворюють замкнуті фігури у вигляді міхурців, дисків, трубочок тощо. Отже, кожна мембрана має внутрішню та зовнішню поверхні. Поверхні однієї і тієї ж мембрани відрізняються за функціями і структурою компонентів. Так, зовнішня поверхня плазматичних мембран містить у більшій концентрації вуглеводні компоненти, холестерин, холінфосфатиди і сфінгомієліни. А серинфосфатиди і етаноламінфосфатиди локалізовані переважно на внутрішній поверхні мембрани. Білки-рецептори гормонів розміщуються на зовнішній поверхні плазматичної мембрани (бо гормони не проникають у клітину), а регульована ними аденілатциклаза – на внутрішній. Таким чином, як за структурою, так і за функцією обидві поверхні мембран є асиметричними. Відомо два механізми, що забезпечують асиметричний розподіл фосfolіпідів у мембрані. Один із них пов'язаний із термодинамічною вірогідністю розподілу компонентів відповідно до їх стереоконфігурації. Так відбувається нагромадження в зовнішньому ліпідному листку мембрани холінфосфатидів, а у внутрішньому – етаноламінфосфатидів, що полегшує утворення прогинів і формує градієнт гнучкості. Другий механізм реалізується за рахунок відмінності в складі середовища з обох сторін мембрани в умовах нативної клітини. Різниця в іонному складі зовнішньо- (переважає вміст  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ ) і внутрішньо-оклітинного середовищ (більший вміст  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ) вносить свій вклад у створення і підтримування прогинів мембран.

Крім того, асиметрія ліпідного шару забезпечується ферментами ліпідного обміну та білками-переносниками ліпідів. Сюди відносяться в основному фосфоліпази, система обміну холестерину, метилаза етаноламінфосфатиду.

У плані висвітлення структури мембран та їх компонентів велику цікавість викликає концепція самопобудови (самоукладки). Для біосинтезу білків, ліпідів і вуглеводів клітина має спеціальні генетичні "інструкції", закладені в ДНК. Для формування мембран як надмолекулярних структур таких інструкцій не потрібно. Інформація й енергія, необхідні для побудови мембран, містяться в будівельних блоках. Молекули, які беруть участь у побудові мембран, мають таку структуру, яка забезпечує їм взаємодію і взаєморозміщення, яким відповідає мінімум вільної енергії. Серед інших чинників, які формують біологічні мембрани, чільне місце належить гідрофобній взаємодії між компонентами мембрани і гідрофільній взаємодії цих компонентів з навколишнім водним середовищем.

### 3.2. Штучні моделі мембран

Як модельні мембрани нерідко використовують моно- і бімолекулярні (одно- і двошарові) ліпідні плівки на поверхні води або в її середовищі. Такі моделі дають змогу вивчити фізико-хімічні властивості компонентів мембран та вплив на них хімічних і фізичних чинників.

Ширше застосовують в експерименті та клініці моделі у вигляді замкнених міхурців із подвійними фосфоліпідними стінками — ліпосоми та міхурці, що містять, крім фосфоліпідів, ще й білки — протеоліпосоми. Одержують ліпосоми шляхом розчинення фосфоліпідів та білків у детергенті, після чого детергент усувають з допомогою діалізу. Ліпосоми використовують для моделювання клітинних мембран, а також як капсули для введення в організм ліків. Із шлунково-кишкового тракту ліпосоми потрапляють у кров, звідки захоплюються органами (переважно печінкою і селезінкою) і руйнуються в їх клітинах. Шляхом підбору мембранних компонентів можна одержувати ліпосоми, що вибірково затримуються в певному органі і можуть доставляти ліки до нього. Речовини, наприклад інсулін, включені до складу ліпосом, захищаються від ферментативного руйнування. У зв'язку з тим, що ліпосоми здатні до обмеженої проникності, виникає можливість продовжити дію деяких ліків та знизити їх токсичність.

Ліпосоми вводять в організм через рот, внутрішньом'язово, внутрішньочеревно. Їх використовують для хіміотерапії раку, атеросклерозу, діабету, стимуляції імунітету та компенсації недостатності ферментів.

## 4. ФУНКЦІЇ БІОЛОГІЧНИХ МЕМБРАН

Про значення мембран у життєдіяльності клітин можна говорити на тій підставі, що всі або майже всі біохімічні клітинні процеси реалізуються за участю мембран. Жоден із компонентів мембран, окремо взятий, чи інші надмолекулярні структури або макромолекули не можуть забезпечувати тих фундаментальних процесів, які виконуються мембранами. Які функції виконують мембрани?

1. Мембрани розділяють внутрішньоклітинний та міжклітинний простори з утворенням ділянок, відмінних за хімічними та фізико-хімічними градієнтами, тобто створюють іонну та інші асиметрії.

2. Мембрани активно регулюють потоки речовин між клітинами та позаклітинним простором.

3. Сприймають і передають інформацію іншим клітинам.

4. Впливають на активність ферментів, а деякі ферменти активні тільки в складі мембран.

5. Координують системи ферментативних реакцій: забезпечують їх послідовність в обміні речовин.

6. Забезпечують утворення біопотенціалів за рахунок виникнення умов для нерівномірного розподілу іонів з обох боків.

7. Забезпечують трансформацію електричної та осмотичної енергії в хімічну енергію АТФ.

8. Мембрани об'єднують окремі розрізнені біохімічні процеси в єдине структурне ціле, виступаючи своєрідними комунікаціями між різними ділянками клітини. Перераховані функції, звичайно, не вичерпують усіх значень і завдань біологічних мембран. Вони значно ширші, частина з них була розглянута при висвітленні ліпідного та білкового компонентів мембран. Із функціями біологічних мембран пов'язані такі процеси, як живлення, обмін речовин і енергії, передача позаклітинної інформації, трансформація її в різні форми метаболізму тощо. Будучи структурною основою клітин і субклітинних органел, мембрани забезпечують усі прояви життєдіяльності організму. Нижче розглядається роль мембран у міжклітинних взаємодіях.

### 4.1. Мембрани і міжклітинні взаємодії

Міжклітинні взаємодії є основою таких біологічних процесів, як проліферація, диференціація, запліднення, рух клітин, механізми імунної відповіді. Під час міжклітинних взаємодій мають місце зближення між поверхнями або вихід поверхневих компонентів плазматичних мембран на відстані до 0,5 нм. Якщо між компонентами мембран взаємодіючих клітин існує молекулярна комплементарність, то таке зближення завершується стабільним з'єднанням, що забезпечує взаємне утримання клітин.

Коли при цьому не відбулося стабільної взаємодії клітин, то після зближення настає дисоціація в результаті дії сил відштовхування або ферментативного руйнування контактів. При цьому під контактом розуміють міжклітинне співз'язування примембранних шарів зовнішніх поверхонь плазматичних мембран. Відомі два типи контактів: десмосоми і термінальні перемички. Десмосоми — круглі або овальні структурні випинання, розміщені на зовнішній поверхні двох сусідніх клітин, що з'єднують їх. Від десмосом у цитоплазмі взаємодіючих клітин тягнуться тоненькі ниточки-фібрили. Термінальні перемички — утворення, що оперізують усю поверхню мембрани і зв'язують сусідні клітини.

Запропоновано ряд гіпотез для пояснення міжклітинних взаємодій: гіпотези електростатичних взаємодій, взаємодій за принципом антиген-антитіло, фермент-субстратного комплексу, ферментативних ковалентних зшивань. Вважають, що перша стадія міжклітинної взаємодії — зближення між поверхнями клітин — забезпечується силами Ван-дер-Ваальса, які зрівноважуються електричним відштовхуванням однойменно заряджених поверхонь. При малих відстанях між клітинами утворюються зв'язки за рахунок  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{COOH}^-$  двох протилежних мембран. Доведено, що в пухлинних клітинах сумарний негативний заряд поверхонь плазматичних мембран підвищений, що пов'язано із зміною загальної кількості сіалових кислот, аміноацильних похідних вуглеводів, гліколіпідів. Нескомпенсований негативний заряд сприяє дезагрегації пухлинних клітин за рахунок електростатичного відштовхування між ними. Відокремлені клітини через лімфу і кров заносяться в непошкоджені пухлинним процесом тканини і можуть ініціювати в них новоутвори-метастази. Іони кальцію здатні ефективно нейтралізувати аніонні групи взаємодіючих поверхонь і зменшити ефект відштовхування.

Гіпотеза міжклітинних взаємодій за типом антиген — антитіло ґрунтується на тому, що зовнішні поверхні клітини містять органо- і тканино-специфічні антигени, які дозволяють спорідненим клітинам відрізнити свої від чужих.

Близьким за молекулярним механізмом до названої гіпотези є пояснення міжклітинних взаємодій за типом утворення фермент-субстратних комплексів, тобто індукції відповідної конформації та комплементарності між взаємодіючими поверхнями. Важлива роль у механізмах міжклітинних взаємодій відводиться гангліозидам як гетерогенним сполукам, що забезпечують велику кількість структурних змін. Узагальнюючи, можна зробити висновки, що механізми міжклітинних взаємодій складні й визначаються структурою компонентів мембран, чинниками середовища і ще далекі від вирішення. Разом із тим, доведено, що при контакті й утворенні міжклітинних зв'язків змінюються поверхні мембран, обмін речовин та форма взаємодіючих клітин.

## 5. ТРАНСПОРТ РЕЧОВИН ЧЕРЕЗ МЕМБРАНИ

Клітина й організм — це відкриті термодинамічні системи, які постійно обмінюються з навколишнім середовищем речовинами, енергією та інформацією. Призупинення будь-якого з цих потоків призводить до зміни гомеостазу і в кінцевому результаті несумісне з життям.

Такі процеси, як живлення, обмін речовин та енергії, передача позаклітинної інформації, трансформування її в інші види метаболізму та в мембранний потенціал, ніколи не відбуваються без участі клітинних мембран. Нижче розглянемо, як мембрани регулюють транспорт речовин у клітини та з клітини.

### 5.1. Механізм проходження речовин через мембрани

Різні речовини проходять через мембрани з неоднаковою швидкістю та за різними механізмами. Суто умовно з методичних міркувань переміщення речовин через мембрани поділяють на два види: макроперенесення (макротранспорт) і мікроперенесення (мікротранспорт). Перший має дискретний характер, тобто він реалізується не постійно, а переривчасто. Різновидами такого транспорту є ендоцитоз (надходження речовин у клітину) та екзоцитоз (перенесення з клітини).

Мікротранспорт відбувається безперервно. За механізмом він може бути пасивний і активний (рис. 5.8). Пасивний проходить за принципом простої або полегшеної дифузії. Активний транспорт поділяється на первинний і вторинний.

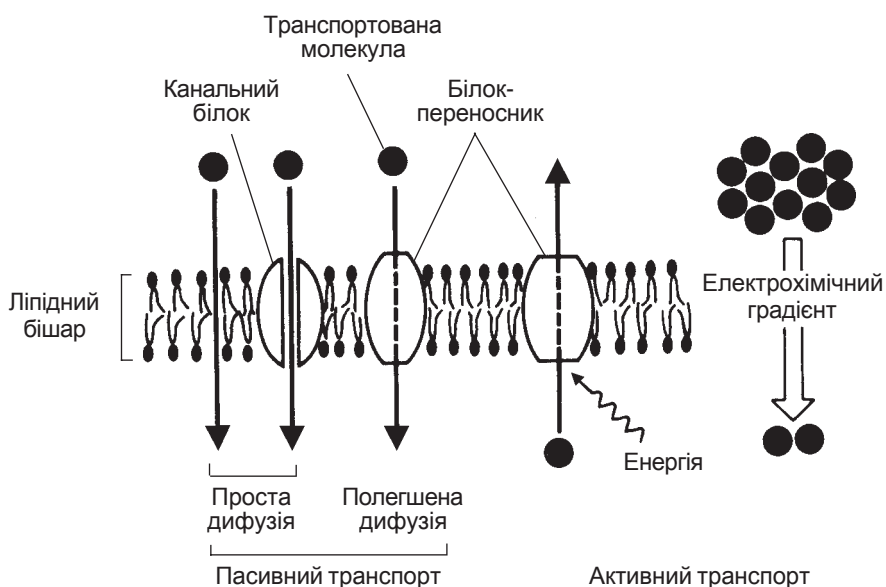


Рис. 5.8. Види пасивного і активного транспорту речовин через мембрану.



## 5.2. Схема трансмембранного транспорту речовин

Розглянемо окремі види мікротранспорту. Перенесення речовин з однієї сторони мембрани на іншу, яке відбувається за градієнтом (концентраційним, осмотичним, гідростатичним та ін.) і для своєї реалізації не потребує енергії АТФ або інших макроергічних сполук, називається пасивним. Це транспортування відбувається до моменту вирівнювання градієнтів з обох сторін мембрани. Залежно від природи переносуваних речовин, пасивний транспорт відбувається простою або полегшеною дифузією.

## 5.3. Проста дифузія

За допомогою простої дифузії через мембрану проходять гідрофільні речовини з малим розміром молекул — вода,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ , гліцерин, сечовина та інші.

Швидкість проходження речовин способом простої дифузії пропорційна концентраційному градієнту даної речовини (різниця концентрацій з обох сторін мембрани) та площі, через яку здійснюється дифузія.

Проникнення речовин через мембрану є сумарним результатом хаотичного теплового руху їх молекул через гідрофільні ділянки, або пори, що виникають між рухомими вуглецевими ланцюгами жирних кислот, а також молекулами ліпідів і білкових компонентів мембран. Сторонні ліпофільні речовини проходять через мембрани шляхом розчинення в ліпідній частині мембрани.

## 5.4. Полегшена дифузія

Полегшена дифузія так само є різновидом пасивного транспорту, в ході якого, як і при звичайній дифузії, молекули речовин завжди переносяться з місця вищої їх концентрації до нижчої. Цей процес не потребує енергії у вигляді АТФ або їй рівноцінної, але здійснюється при допомозі молекулярних структур-переносників. Переносники мають високу вибірковість до речовин, тобто здатні відрізнити їх за розміром, структурою молекули та іншими фізико-хімічними властивостями.

На противагу простій дифузії, при полегшеній є межа швидкості транспорту. Вона залежить не стільки від різниці концентрації речовин по обидві сторони мембрани, скільки від кількості молекул-переносників. Залежність швидкості транспорту речовин від концентрації переносника графічно подібна до кривої Міхаеліса. Вона має зону насичення, що відрізняє полегшену дифузію від простої (для простої дифузії насичення не буває і швидкість переносу речовини тим більша, чим вищий концентраційний градієнт).

Переносниками можуть виступати білки-рецептори, що зв'язують гормони, вітаміни на поверхні клітини. Переносники вуглеводів і

амінокислот називаються пермеазами. У внутрішній мембрані мітохондрій виявлено спеціальний переносник — транслоказу, що здійснює перенесення АТФ із мітохондрії в цитоплазму, а АДФ — у мітохондрії з цитоплазми.

Враховуючи білкову природу багатьох переносників, їх здатність до "насичення" субстратом, на що вказує залежність швидкості переносу речовин від концентрації переносників, а також вибірккову дію переносників на певні речовини, є підстава вважати, що переносники-білки діють як ферменти.

Запропоновано 2 можливі механізми полегшеної дифузії:

1) переносник, прошиваючи мембрану, формує гідрофільний канал, через який проходять водорозчинні молекули та іони;

2) переносник, приєднуючись до речовини, змінює свою конформацію, набуває гідрофобної форми, що дає йому змогу переносити речовини через ліпідне середовище ззовні всередину клітини. Існують докази, які підтверджують обидва способи. Так, поліпептидний антибіотик валіноміцин, зв'язуючи іони калію, змінює свою конформацію і з гідрофільного стає гідрофобним, що дає йому можливість пересікати ліпідний шар, і переносить іони  $K^+$  через мембрану. Валіноміцин являє собою циклічну молекулу, побудовану з аполярних амінокислот. Інший антибіотик — грамїцидин — є поліпептидом лінійної природи, що прошиває мембрану і формує канал, через який рухаються іони  $Na^+$  (рис. 5.9).

Переносники, які транспортують речовини за механізмом, подібним до валіноміцину, називаються рухомими. Вони циркулюють тільки все-

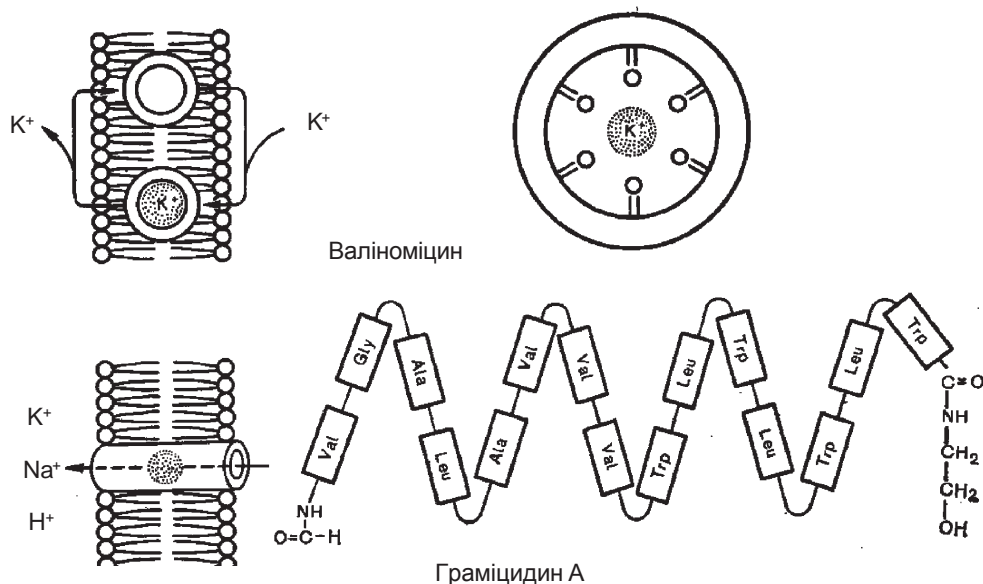


Рис. 5.9. Схема перенесення іонів через мембрану за допомогою іонофорів (валіноміцину та грамїцидину).

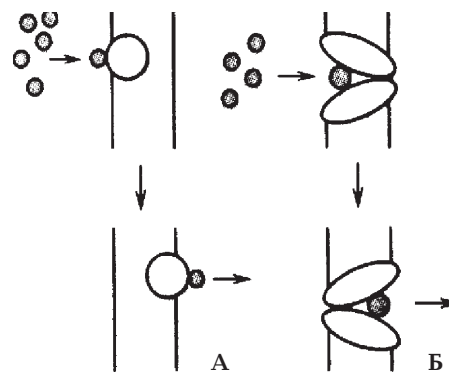
редині мембрани і зв'язуються з речовинами на її поверхні. Інші переносники стикаються з переносуваними речовинами перед мембраною, зв'язуються з ними і переносять на інший бік. Доведено, що більшість природних переносників не є рухомими і забезпечують транспорт гідрофільних речовин шляхом утворення каналів, які можуть бути в закритому і відкритому стані. Це стосується, насамперед, транспортних систем вуглеводів, амінокислот та іонів. Для кожної речовини або групи подібних речовин існує свій переносник. Подібні за структурою речовини конкурують між собою за переносник, і та речовина, в якій більша спорідненість із центром зв'язування на переноснику, тобто більша специфічність переносника, проходить через мембрани швидше.

Полегшеною дифузією переносяться через мембрану органічні кислоти, моносахариди, жиророзчинні вітаміни, стероїдні гормони. Сторонні для організму речовини колоїдної природи також можуть проникати полегшеною дифузією, хоча специфічність переносників до них значно менша, ніж до природних сполук.

Переміщення речовин шляхом простої і полегшеної дифузії відбувається постійно і безперервно, бо вирівнювання концентрації за життя не досягається і речовини, що надходять у клітину, включаються в метаболічні процеси, а їх недостача компенсується в результаті трансмембранного перенесення.

Загальна схема перенесення речовин за допомогою полегшеної дифузії подана на рис. 5.10.

Роль переносників, крім білків, можуть виконувати інші речовини. Так, для транспорту жирних кислот в еритроцити з просвіту кишки використовуються жовчні кислоти, які утворюють із жирними кислотами так звані холеїнові комплекси; перенесення жирних кислот із цитоплазми в матрикс мітохондрій здійснюється через карнітин, а доставка амінокислот у цитоплазмі до рибосомальної системи для біосинтезу білка реалізується т-РНК; різні ліпіди транспортуються до мембран тканин і органів за допомогою ліпопротеїнових комплексів.



**Рис. 5.10.** Схема перенесення речовин за допомогою полегшеної дифузії:

*А* – поперечна дифузія переносника;

*Б* – переносник, прошиваючи мембрану, формує канал.

## 5.5. Активний транспорт

Переміщення речовин через мембрани проти градієнта концентрації (з місця нижчої концентрації до місця вищої) отримало назву

активного транспорту. Зрозуміло, що такий транспорт потребує затрат енергії. Джерелом енергії для активного транспорту найчастіше служить АТФ або електрохімічний потенціал деяких іонів (наприклад,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ ). Він здійснюється специфічними ферментами транспортних систем, що здатні використовувати хімічну енергію для транспорту речовин. Транспортні системи, що переносять мінеральні іони за рахунок енергії АТФ, називаються АТФазами або іонними помпами. Іонні помпи — це білкові структури, які вибірково зв'язують відповідні іони, гідролізують АТФ, а енергію гідролізу застосовують для переміщення іонів через мембрану.

Залежно від джерела енергії, активний транспорт може бути первинним і вторинним. Первинний транспорт використовує для перенесення речовин проти градієнта концентрації енергію АТФ. При вторинному транспорті джерелом енергії виступає електрохімічний градієнт на мембрані будь-якої речовини (наприклад, іонів натрію і водню), для створення якого була застосована АТФ. Інакше кажучи, енергія АТФ при вторинному транспорті використовується не прямо, а опосередковано через градієнт іншої речовини. Створений електрохімічний градієнт на мембрані застосовується для перенесення іншої речовини, наприклад, глюкози. При вторинному активному транспорті одна речовина немов створює умови для проходження іншої. Переміщення речовин при цьому здійснюється за допомогою переносників. Переносник має центр зв'язування для обох речовин, що переносяться. Напрямок переміщення цих речовин через мембрану може бути однаковий або протилежний. Вторинний транспорт, при якому напрям переміщення двох речовин збігається, називається симпортом, наприклад  $\text{Na}^+$  і глюкоза (рис. 5.11). Якщо речовини переносяться через мембрану в протилежних напрямках, то такий транспорт називається антипортом (наприклад,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  або  $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$  транспорт через мітохондріальну мембрану). Симпорт і антипорт можуть проходити за рахунок енергії градієнта концентрації іонів  $\text{Na}^+$ , який створюється  $\text{Na}^+$ -К-АТФазою. Так відбувається всмоктування глюкози й амінокислот у

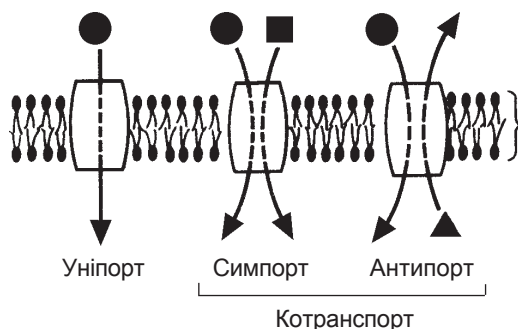


Рис. 5.11. Схема способів переносу речовин через мембрану.

кишечнику та глюкози в ниркових канальцях із первинної сечі.

Таким чином, енергія гідролізу АТФ перетворюється в енергію трансмембранного градієнта концентрації  $\text{Na}^+$ , надалі енергія цього градієнта використовується для переміщення глюкози або амінокислот.

Переміщення мінеральних іонів з однієї сторони мембрани

на іншу відбувається через відповідні канали за допомогою транспортних АТФаз, тобто первинним активним транспортом. У результаті дії системи первинно-активного транспорту в клітині створюється іонний склад, що відрізняється від такого ж у позаклітинному середовищі. У клітинах ссавців виявлені такі транспортні АТФази іонів:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФаза,  $\text{H}^+$ -АТФаза.

$\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза відкрита у всіх клітинах тварин, рослин та бактерій. В організмі людини активність її найвища в нервовій тканині та секреторних органах.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза локалізована в плазматичних мембранах клітин і служить маркером цих мембран. За структурою  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза — це білок із М 250 000-300 000, який складається з двох субодиниць. Велика субодиниця (ліпопротеїн, М 100 000-130 000) під час транспорту іонів викликає гідроліз АТФ на внутрішній стороні плазматичної мембрани, а на зовнішній вона зв'язує убаїн. Це вказує на те, що  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза "прошиває" мембрану наскрізь, тобто є інтегральним білком. Щодо меншої субодиниці (М 50 000), то вона є глікопротеїном і відіграє допоміжну, регуляторну роль під час транспорту іонів. Для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази необхідними є іони  $\text{Mg}^{2+}$ , які сприяють зв'язуванню АТФ з активним центром ферменту, тобто іони  $\text{Mg}^{2+}$  виконують функцію кофактора даного ферменту. Приєднання  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ до активного центру ферменту змінює його спорідненість з іонами натрію і калію. Спочатку на внутрішній поверхні мембрани до АТФази приєднуються 3 іони  $\text{Na}^+$ . Це викликає гідроліз АТФ на АДФ + Фн, при цьому фосфатний залишок приєднується до АТФази. Як наслідок цього процесу відбувається зміна конформації ферменту, що проявляється закриттям іонного каналу з внутрішнього боку мембрани і відкриттям із зовнішнього боку (рис. 5.12); одночасно спостерігаються зменшення спорідненості центрів зв'язування  $\text{Na}^+$  на внутрішній стороні мембрани та підвищення її з іонами  $\text{K}^+$  на зовнішній. Таким чином, іони  $\text{Na}^+$  залишають фермент на зовнішній стороні мембрани, а до нього приєднуються іони  $\text{K}^+$ . Останні призводять до відриву залишку фосфату та зміни конформації ферменту: іонний

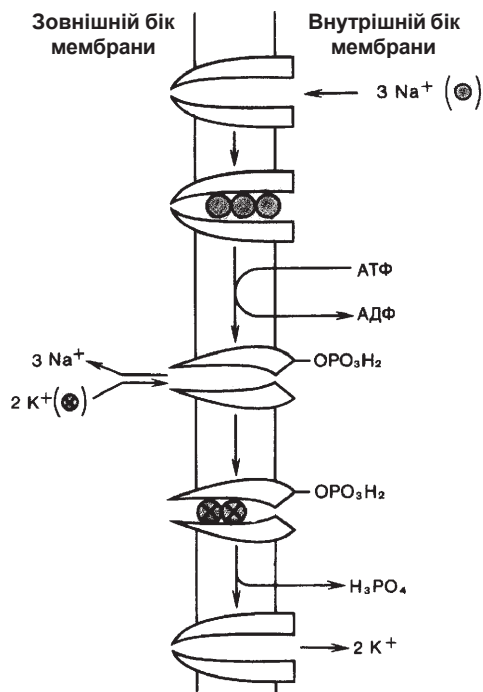
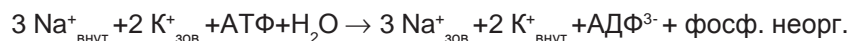


Рис. 5.12. Механізм дії  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази.

канал закривається зовні й відкривається всередині, спорідненість з іонами  $K^+$  знижується і вони потрапляють у цитозоль.

Загальне рівняння реакції має такий вигляд:



Отже, основою зв'язування і перенесення іонів на протилежні сторони мембрани є зміна спорідненості до них АТФази, що викликається енергією гідролізу АТФ. При цьому в ході гідролізу АТФ утворюється проміжний продукт – фосфорильований фермент.  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазу називають ще натрієвою помпою, бо вона постійно викачує іони  $Na^+$  із клітини, а іони  $K^+$  надходять із позаклітинного середовища в клітину, тобто відбувається антипорт цих іонів. Стехіометрія між антипортом іонів  $Na^+$  і  $K^+$  та гідролізом АТФ виражається рівнянням:  $Na^+ : K^+ : \text{АТФ} = 3 : 2 : 1$ , тобто гідроліз однієї молекули АТФ забезпечує перенос через мембрану 3 іонів  $Na^+$  і 2 іонів  $K^+$ .

Оскільки перенесення іонів  $Na^+$  і  $K^+$  нерівнозначний, то одночасно з різницею їх концентрацій виникає і різниця електричних потенціалів, тобто натрієвий насос породжує трансмембранний електрохімічний потенціал  $\mu$ , величина якого виражається формулою

$$\Delta\mu = F\Delta\phi + RT\ln\Delta C,$$

де  $F$  – число Фарадея,  $R$  – універсальна газова стала,  $T$  – температура,  $\Delta\phi$  – різниця електричних потенціалів,  $\Delta C$  – різниця концентрації речовин з обох сторін мембрани.

Одне з найважливіших призначень  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази – підтримувати сталість натрій-калієвого градієнта плазматичної мембрани клітини (оскільки він тяжіє до зменшення із-за часткового проникнення іонів  $Na^+$  і  $K^+$  простою дифузиею) шляхом викачування  $Na^+$  з клітини і пропускання в клітину  $K^+$ . За рахунок енергії градієнта концентрації іонів  $Na^+$ , створеного  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазою, реалізується вторинний активний транспорт речовин через мембрани (глюкоза, амінокислоти). Важливою функцією натрієвого насоса є захист клітин від осмотичного набухання: викидає з клітини надлишок гідрофільного натрію і затримує гідрофобний калій. Завдяки роботі помпи з обох сторін мембрани створюється різниця потенціалів, яка зрівноважує надлишок речовин у клітині. Якщо б така система захисту була відсутня, то, у зв'язку з переважанням всередині клітини концентрації органічних речовин, води за осмотичним градієнтом надходило б у клітину більше, що викликало б набухання клітини і розрив мембрани внаслідок збільшення внутрішньоклітинного тиску (осмотичний шок).

Такий процес має місце у хворих на спадкову мікросфероцитарну гемолітичну анемію. Мембрани еритроцитів у них більш проникні для іонів, відповідно в еритроцити проникає більше води, вони набухають (набувають сферичної форми), зазнають прискореного лізису в селезінці. Як наслідок виникає недокрів'я.

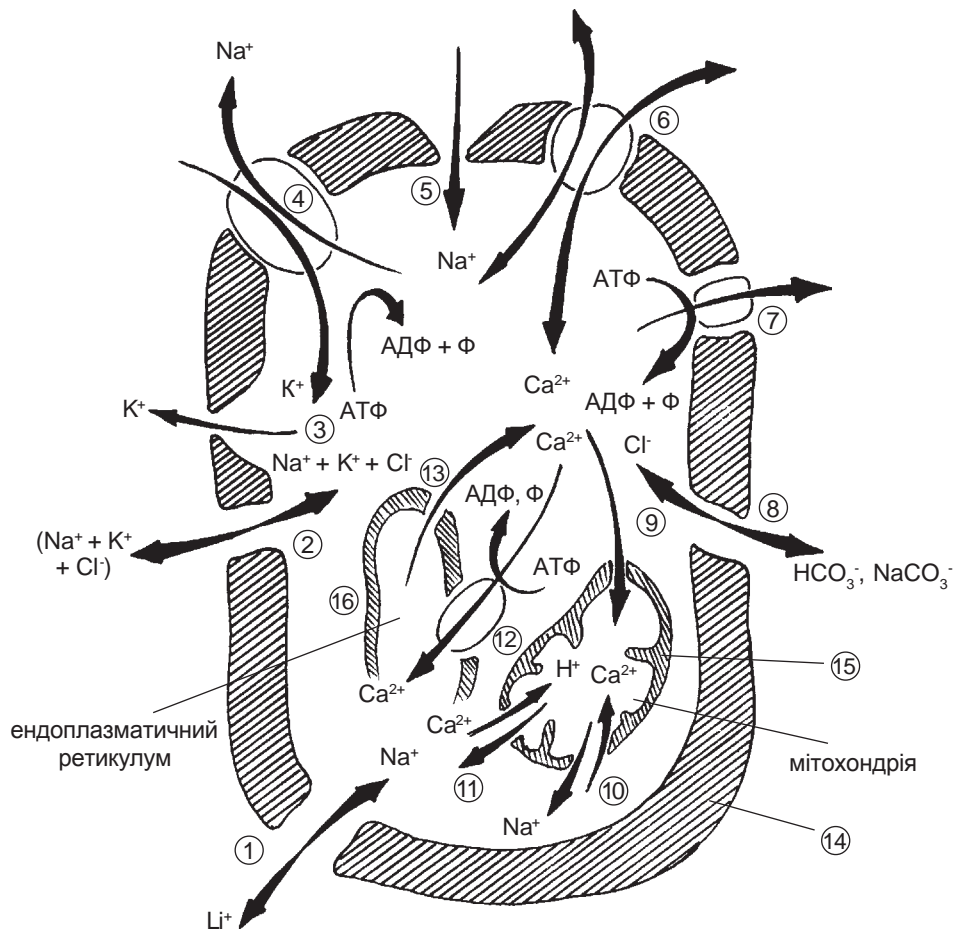
Натрієвий насос бере участь у створенні градієнта концентрації іонів, необхідних для передачі нервового імпульсу при збудженні. Встановлено, що  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза може працювати й у зворотному напрямку, тобто синтезувати АТФ із АДФ і  $\text{H}_3\text{PO}_4$  за рахунок енергії концентраційного градієнта іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ .

Регулюється активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази за допомогою інгібіторів і активаторів. Усі речовини, які впливають на активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази, змінюють натрій-калієвий градієнт на мембрані, її електричний заряд і вторинний активний транспорт. Серцеві глікозиди, які використовуються в клініці для стимуляції серцевих скорочень, мають виражену здатність інгібувати активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази. Наприклад, убаїн (строфантин G), гальмуючи активність ферменту, викликає вирівнювання натрієвого градієнта на мембрані, деполяризацію її і пригнічення вторинного активного транспорту речовин через мембрану.

Інгібуючу дію на активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази проявляють іони заліза, міді, деякі гормони (естрогени, адреналін, глюкагон). Підвищують активність ферменту амінокислоти, дипептиди карнозин і ансерин. Кортикостероїдні гормони мають здатність стимулювати біосинтез ферменту в нирках.

$\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза знаходиться як у плазматичній, так і у внутрішньоклітинних мембранах — ендоплазматичному ретикулумі, мітохондріях.  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза використовує енергію гідролізу АТФ для перенесення проти градієнта концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$ .  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза плазматичних мембран (Са-помпа плазматичних мембран) забезпечує викачування Са з клітини в міжклітинний простір. Прикладом може бути Са-помпа еритроцитів. Завдяки роботі плазматичної  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази вміст  $\text{Ca}^{2+}$  в еритроцитах менший ніж 0,001 мМ/л, а у плазмі крові він дорівнює 2,2-2,7 мМ/л, тобто вищий майже у 2000 раз. Са-помпа внутрішньоклітинних мембран забезпечує закачування  $\text{Ca}^{2+}$  із цитоплазми до внутрішньоклітинних депо. Наприклад,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза саркоплазматичного ретикулуму переносить  $\text{Ca}^{2+}$  із цитоплазми до цистерн ретикулуму, є важливим компонентом системи, що регулює цикл скорочення-розслаблення м'язового волокна. Висока активність  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази спостерігається в тих тканинах і органах, функція яких виразно залежить від активного транспорту речовин, наприклад, в нирках, в м'язовій та нервовій тканинах.  $\text{Ca}^{2+}$ -помпа, на відміну від натрієвої, є електронейтральною: відкачування іонів  $\text{Ca}^{2+}$  супроводжується надходженням у клітину еквівалентної кількості іонів  $\text{Mg}^{2+}$  або  $\text{Na}^+$ , тобто проходить антипорт іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{Mg}^{2+}$  або  $\text{Na}^+$ . Інгібується  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза рутенієм червоним, ванадатом або SH-реагентами.

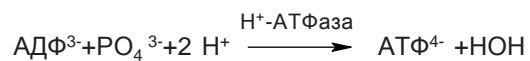
$\text{H}^+$ -АТФаза виявлена на внутрішній мембрані мітохондрій, має складну структуру (містить 10 різних субодиниць і дві функціональні частини  $F_0$  і  $F_1$ ).  $F_0$  — гідрофобний білок, що виконує функцію каналу,



**Рис. 5.13. Види транспорту іонів через мембрани:**

1 – Na/Li-обмін; 2 – (Na+K+Cl)-симпорт; 3 – вихід калію через K-канали; 4 – Na, K-АТФаза; 5 – вхід Na через Na-канали; 6 – Na/Ca-обмін; 7 – Ca-помпа плазматичної мембрани; 8 – HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (NaCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)/Cl-антипорт; 9 – транспорт Ca в мітохондрії; 10 – Na/Ca-обмін через мітохондріальну мембрану; 11 – Ca/H-обмін через мітохондріальну мембрану; 12 – Ca-помпа саркоплазматичного ретикулуму; 13 – Ca-канали саркоплазматичного ретикулуму; 14 – плазматична мембрана; 15 – мітохондріальна мембрана; 16 – мембрана саркоплазматичного ретикулуму.

через який просочується H<sup>+</sup>. F<sub>1</sub> – частинка, призначенням якої є фосфорилування АДФ до АТФ. Таким чином, через F<sub>0</sub> постачаються протони до F<sub>1</sub>, де відбувається синтез АТФ. В цьому випадку фермент діє як АТФ-синтетаза (H<sup>+</sup>-АТФ-синтетаза):



Каталізуючи протилежну реакцію, H<sup>+</sup>-АТФ-синтетаза працює як H<sup>+</sup>-АТФаза (протонна аденозинтрифосфатаза). Тоді вона відкачує про-



тони з матриксу в міжмембранний простір за рахунок енергії гідролізу АТФ, тобто діє як протонна помпа. Гальмування тканинного дихання призводить до зменшення утворення АТФ під впливом АТФ-синтетази і, навпаки, до стимуляції витрати АТФ на відкачування іонів водню з матриксу ( $H^+$ -АТФазна реакція). Звідси зрозуміло, що, залежно від напрямку каталізованої реакції, фермент цей називають  $H^+$ -АТФ-синтетазою (каталізується утворенням АТФ) або  $H^+$ -АТФазою (розщеплення АТФ).  $H^+$ -АТФаза, що знаходиться в лізосомах клітини, забезпечує створення в них кислого середовища.

До інших АТФаз, що стосуються до транспорту речовин, відносяться  $K^+$ ,  $H^+$ -АТФаза слизової оболонки шлунка і кишечника. Вона не чутлива до убаїну,  $Na^+$ , бікарбонату, але інгібується фторидом,  $Zn^{2+}$  і  $Ba^{2+}$ . Фермент  $K^+$ ,  $H^+$ -АТФаза специфічний відносно субстрату: найшвидше гідролізує АТФ, у 7-9-разів слабше – ГТФ і ЦТФ.  $K^+$ ,  $H^+$ -АТФаза, гідролізуючи АТФ, викликає транспорт іонів  $H^+$  через мембрану везикул слизової. Стехіометрія транспорту складає  $4 H^+ / 1 АТФ$ . Припускають, що  $K^+$ ,  $H^+$ -АТФаза бере участь у створенні високої кислотності шлункового соку.

У слизовій шлунка, а також у підшлунковій залозі, мозку та інших тканинах виявлені аніоночутливі АТФази. Деякі з них, гідролізуючи АТФ, зумовлюють обмін через мембрани аніонів  $Cl^-$  і бікарбонату, що може мати відношення до утворення соляної кислоти в шлунку. Але функції і властивості цих АТФаз вивчені ще недостатньо.

Спільним для всіх розглянутих вище транспортних АТФаз є використання енергії гідролізу макроергічної сполуки для переміщення речовин через мембрани проти їх концентраційного градієнта, що супроводжується одночасним перенесенням іншої речовини в тому ж або протилежному напрямку (симпорт та антипорт). Нижче розглядаються інші види транспорту речовин через плазматичні мембрани, що також активуються АТФ, але відбуваються не безперервно, а тільки в певні проміжки функціональної активності клітини.

## 5.6. Цитоз

Цитоз буває двох видів: ендоцитоз і екзоцитоз.

Цитоз забезпечує переміщення через клітинну мембрану макромолекул або частинок (білки, уламки мембран, сторонні речовини). Під час цитозу утворюються везикули, або міхурці, які містять молекули речовин, що переносяться, оточені плазматичною мембраною. Тому цитоз називають ще везикулярним транспортом. Таким шляхом у клітину надходять як розчинні речовини разом із розчинником – піноцитоз, так і нерозчинні частинки – фагоцитоз. Якщо речовини за допомогою цитозу потрапляють у клітину, то цей вид транспорту називають ендоцитозом,



**Рис. 5.14. Ендоцитоз і екзоцитоз:**

1 — плазматична мембрана; 2 — апарат Гольджі; 3 — включення мембранного міхурця; 4 — первинні лізосоми; 5 — піноцитоз; 6 — фагоцитоз; 7 — утворення вторинної лізосоми; 8 — екзоцитоз залишкового тільця.

а коли макромолекули з клітини виводяться в міжклітинне середовище, то такий транспорт називається екзоцитозом (рис. 5.14). Цитоз стимулюється АТФ і пригнічується речовинами, які інгібують метаболізм. Це свідчить про те, що цитоз є активним процесом, який знаходиться під контролем внутрішньоклітинного метаболізму. Всі клітини тією чи іншою мірою здатні до ендоцитозу. Найбільш активні в цьому відношенні лейкоцити, гістіоцити, макрофаги, клітини ендотелію капілярів. Утворюються ендоцитозні міхурці ритмічно, з постійною частотою, при цьому клітини поглинають позаклітинну рідину разом із розчиненими в ній речовинами чи твердими частинками. У ряді випадків ендоцитоз може індукуватися при контакті мембрани з певними речовинами. Механізм ендоцитозу ще до кінця не вивчений. Встановлено, що під час контактів макромолекул або частинок із зовнішньою поверхнею клітинної мембрани остання наче прогинається, втягуючи їх усередину клітини. Як наслідок у клітині формується міхурець, утворений компонентами мембрани, що містить поглинуті речовини. Припускають, що в мембрані є особливий глікопротеїн (клатрин), який допомагає втягувати всередину клітини ділянку мембрани, що контактує з поглинутою частиною. Рух мембрани здійснюється скоротливими структурами клітини — мікрофіламентами, які містять скоротливі білки актин і міозин, аналогічно з такими ж у м'язовій тканині. Вірогідно, що саме ці білки використовують енергію АТФ під час ендоцитозу.

Речовини, що потрапили в клітину, як правило, зливаються з лізосомами, де піддаються дії їх гідролітичних ферментів. Сторонні речовини, зокрема бактерії, можуть знищуватися таким способом. Поглинання і перетравлювання в лізосомах "постарілих" або пошкоджених макромолекул чи органел власної клітини лежать в основі оновлення та утворення нових молекул та органел.

Запальні процеси супроводжуються пошкодженням мембранних структур, зокрема мембран лізосом. Це призводить до звільнення лізосомальних ферментів, які руйнують клітини (гідролітичне розщеплен-

ня). Руйнування сполучнотканинної основи тканини при ревматоїдному артриті, міодистрофії, інфаркті міокарда пов'язане з дією лізосомальних ферментів.

Екзоцитоз властивий тим клітинам, які здатні до секреції в позаклітинний простір біомакромолекул, наприклад білків, гетерополісахаридів, травних ферментів, білкових гормонів та інших. Інакше кажучи, при екзоцитозі клітини синтезують макромолекули "на експорт", тобто для використання їх в інших місцях організму. Білки, які підлягають секреції, синтезуються на рибосомах шорсткого ендоплазматичного ретикулуму. Під час утворення вони потрапляють через мембрану в цистерни ретикулуму, а звідси — в апарат Гольджі, де виникають міхурці, заповнені секретованим білком (секреторні гранули).

Секреторні гранули, зливаючись із плазматичною мембраною, виділяють вміст на зовнішню поверхню клітини, завершуючи екзоцитоз.

Інакше проходить екзоцитоз ліпідів при утворенні молока в молочних залозах. Жири в клітинах молочної залози утворюють краплі, що вільно зависають в цитозолі. Жирові краплі, прилипаючи до плазматичної мембрани, викликають місцеве випинання її, яке відпучковується від клітини у вигляді міхурця, наповненого жиром.

Шляхом екзоцитозу можуть транспортуватись внутрішні білки мембран (гідрофобні) від місця синтезу в клітині до місця їх функціонування, а також проникати ДНК і РНК вірусів, білки-токсини мікроорганізмів, поглинатись гемоглобін збудником малярії.

Розглянуті процеси трансмембранного транспорту (пасивний, активний, піно- і фагоцитоз та екзоцитоз) не відбуваються самостійно і незмінно. Інтенсивність їх перебігу залежить від конкретних умов і визначається потребами клітин, тканин та організму в цілому. Регуляція трансмембранного транспорту здійснюється при допомозі нейроендокринної системи за рахунок зміни кількості молекул, які здійснюють транслокацію речовин і їх постсинтетичну модифікацію.

## **6. ПАТОЛОГІЯ МЕМБРАН (МЕМБРАННІ ХВОРОБИ)**

В основі цілого ряду патологічних станів лежить зміна властивостей клітинних мембран, викликана зовнішніми чи внутрішніми факторами. Порушення функцій мембран може бути як причиною, так і наслідком патологічних процесів. Розвиток таких захворювань, як злоякісні пухлини, атеросклероз, променева та опікова хвороби, ураження імунної системи, пов'язаний зі зміною структурних властивостей мембранних ліпідів, білків і рецепторів. Клітинні мембрани є мішенями для хімічних отрут, токсинів, іонізуючого та ультрафіолетового випромінювання.

Мембранні захворювання супроводжуються модифікацією ліпідного шару — зміною співвідношення між насиченими і ненасиченими жирними кислотами фосфоліпідів, зміною вмісту жиророзчинних вітамінів та порушенням структури і функцій мембранних білків, зокрема мембранних ферментів. Зміни властивостей мембран, що лежать в основі патологічних процесів, найчастіше спричиняються такими чинниками:

1. Посиленням перекисного окиснення ліпідів.
2. Активацією фосфоліпаз.
3. Осмотичним шоком клітин.

Найдосконаліше вивчена пошкоджувальна дія перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) на мембрани. ПОЛ належить вирішальна роль у розвитку таких захворювань, як променева та опікова хвороби, токсикози, спричинені дією на організм галогенопохідних солей важких металів, та, очевидно, злаякісна трансформація клітин.

В той же час процеси ПОЛ перебігають і в нормальних клітинах, регулюючись за допомогою антиоксидної системи (неферментативні і ферментні антиоксиданти). В нормі продукти ПОЛ є попередниками для синтезу простагландинів, тромбоксанів, простациклінів, лейкотрієнів. Завдяки ПОЛ здійснюється регуляція проникності мембран і їх оновлення, імунний захист на рівні фагоцитозу (див. розділ "Перекисне окиснення").

Найсильнішими каталізаторами ПОЛ є іони  $Fe^{2+}$  та інших металів зі змінною валентністю, аскорбінова кислота та підвищений парціальний тиск кисню. Посилення ліпопереокиснення небезпечне для клітини, бо викликає руйнування її мембран. Це має місце за умов зменшення активності антиоксидної системи організму або надмірної дії каталізаторів ПОЛ.

Вільнорадикальне переокиснення викликає такі зміни в мембранах:

1. Нагромадження гідрофільних гідроперекисних груп в поліненасичених кислотах фосфоліпідів обумовлює порушення гідрофобності біліпідного шару мембран.

2. Наслідком цього є посилення пасивного транспорту іонів у клітині (переважно іонів  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ ).

3. За гідрофільними іонами проникає вода, накопичення якої обумовлює набряк клітин (осмотичний шок), що руйнує мембранні структури.

4. Утворені під час ліпопереокиснення діальдегіди мають здатність викликати полімеризацію і агрегацію біомолекул (білків і ліпідів в мембранах), накопичення ліпофусциноподібних речовин.

5. Перекисні радикали здійснюють перекисну модифікацію амінокислотних залишків (в першу чергу SH-груп) мембранних білків, в тому числі і тих, які розташовані в активному центрі ферментів, що супроводжується втратою ферментативної активності.

Важлива роль у розвитку ПОЛ у мембранах належить активації фосфоліпаз (зокрема фосфоліпази  $A_2$ ). Фосфоліпази значно стимулюють ферментативне ПОЛ з усіма можливими наслідками. Механізм їх дії продовжує вивчатись.

Впровадження нових лікарських середників у практичну медицину здійснюється тільки після всебічної перевірки їх на взаємодію із клітинними мембранами.

### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "БІОЛОГІЧНІ МЕМБРАНИ"

1. Під поняттям іонні помпи розуміють:
  - A. Пристрої, що нагромаджують іони.
  - B. Білки, що зв'язуються з іонами.
  - C. Ферменти АТФази, що переносять іони через мембрани за рахунок енергії АТФ.
  - D. Насоси, що забезпечують клітини необхідними субстратами.
  - E. Пристосування для вимірювання концентрацій іонів з обох боків мембран.
2. Транспорт атомів водню  $НАДН_2$  із цитоплазми до мітохондрій здійснюється:
  - A. За допомогою  $НАДН_2$ .
  - B. За участю  $Na^+, K^+$ -АТФази.
  - C. Полегшеною дифузиею.
  - D. За участю малатаспартатної транспортної системи.
  - E. Простою дифузиею.
3. В побудові клітинних мембран беруть участь всі речовини за винятком:
  - A. Фосфоліпіди
  - B. Гліколіпіди
  - C. Глікопротеїни
  - D. Холестерин
  - E. Триацилгліцерин.
4. Спільним для транспорту речовин через мембрани за допомогою простої і полегшеної дифузії є:
  - A. Обидва вимагають енергії АТФ.
  - B. Переносять макромолекули.
  - C. Здійснюються переносниками.
  - D. Переносяться низькомолекулярні речовини за концентраційним градієнтом.
  - E. Здійснюється в мітохондріях.

5. Мембрани беруть участь у всіх процесах, крім:
- A. Здійснюють транспорт речовин в клітину та з клітини
  - B. Створюють концентраційний та осмотичний градієнт
  - C. Проявляють властивості ферментів
  - D. Розщеплюють холестерин
  - E. Відповідає за генерацію біопотенціалів.
6. Мембрани побудовані з амфифільних ліпідів, серед яких найбільше фосфоліпідів. Їх призначення в мембранах:
- A. Розчинити гідрофільні речовини.
  - B. Розчинити і транспортувати гідрофобні речовини.
  - C. Служити будматеріалом для самопобудови мембран.
  - D. Затримувати низькомолекулярні речовини, не пропускаючи їх в клітини.
  - E. Розпізнавати різні антигени.
7. Подвійний ліпідний шар у мембранах зумовлений:
- A. Розчинністю фосфоліпідів у  $H_2O$ .
  - B. Здатністю білкових молекул утворювати у воді агрегати.
  - C. Завдяки гідрофобній взаємодії аполярні кінці жирних кислот об'єднуються між собою, утворюючи подвійний шар ліпідів, в якому полярні групи знаходяться у водному оточенні.
  - D. Взаємодією вуглеводних компонентів мембран.
  - E. Іонами металів, що розташовані навколо мембран.
8. За сучасними уявленнями, біологічні мембрани мають рідинно-кристалічну мозаїчну структуру. В основі її будови знаходиться:
- A. Неоднакове розміщення в мембрані холестерину.
  - B. Переважання вмісту вуглеводів над іншими структурами.
  - C. Хаотично розміщені поверхневі білки в напіврідкому ліпідному "озері", що в окремих місцях має різну густину.
  - D. Білки та іони  $Na^+$  і  $K^+$ .
  - E. Нуклеопротейни, що створюють мозаїчну будову.
9. Транспортні АТФази ( $Na^+$ ,  $K^+$ -насоси) вмонтовані у плазматичних мембранах. Їх призначення:
- A. Пропускати переміщення  $Na^+$  і  $K^+$  за градієнтом.
  - B. Вирівнювати концентрації  $Na$  і  $K$  по обидва боки мембран.
  - C. Активно викачувати з клітин іони  $Na^+$  з метою запобігання "осмотичному шоку" і створювати умови для транспорту в клітини глюкози і амінокислот.
  - D. Створювати умови для простої дифузії.
  - E. Є необхідною умовою для транспорту  $e^-$  по дихальному ланцюгу.
10. Транспорт глюкози і АК в ниркових каналцях і в слизовій тонкій кишці однаковий. В його основі знаходиться:
- A. Проста дифузія.
  - B. Різниця електричних градієнтів по обидва боки мембран.
  - C. Піноцитоз.

D. Осмотичний градієнт.

E. Вторинний активний натрійзалежний транспорт за типом симпорту.

11. Мітохондрія побудована із двох біліпідних шарів, пронизаних білками. Разом вони утворюють зовнішню і внутрішню мембрани. Їхнє призначення і відмінності:

A. Обидві служать місцем утворення АТФ.

B. В зовнішній мембрані розміщується дихальний ланцюг, а внутрішня містить ферменти циклу Кребса.

C. Зовнішня мембрана вільно пропускає речовини з низькою і середньою молекулярною масою; внутрішня мембрана вибірково пропускає в матрикс речовини, що, окиснюючись, звільняють енергію. В ній міститься дихальний ланцюг.

D. Жодна з мембран мітохондрій не містить транспортних систем.

E. Обидві мембрани є місцем утворення мітохондріальних білків.

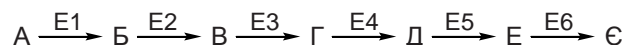
## РОЗДІЛ 6. ВСТУП ДО ОБМІНУ РЕЧОВИН

Живі організми є відкритими системами, оскільки між організмом і навколишнім середовищем постійно відбувається обмін речовин і енергії. Організм людини споживає кисень, воду, вуглеводи, жири, білки, мінеральні солі, вітаміни, а виводить вуглекислий газ, воду, сечовину, сечову кислоту й у незначній кількості інші речовини. Із спожитих харчових речовин синтезуються специфічні для організму білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди, вуглеводи, з яких будуються клітини, їх мембрани, органи. Разом з тим, клітини руйнують макромолекули шляхом гідролізу й окиснюють продукти розпаду (глюкозу, жирні кислоти, органічні кислоти) для того, щоб отримати енергію.

Обмін речовин включає процеси споживання, нагромадження, перетворення, використання і видалення речовин і енергії, завдяки чому живі організми ростуть, розвиваються, розмножуються в умовах навколишнього середовища, а також пристосовуються до його постійних змін. Які масштаби обміну речовин? Щоденне споживання дорослою людиною органічних речовин з їжею складає приблизно 0,6 кг; за 40-50 днів маса органічних речовин, що надійде в організм, становить близько 25 кг, що дорівнює загальній масі органічних речовин у тілі людини. Оскільки маса здорової людини зберігається постійною, то за цей період така ж маса речовин виведеться з організму. За 40 років людина споживає приблизно 6 т твердої їжі й близько 38 т води – такі величезні масштаби обміну речовин.

### 1. МЕТАБОЛІЧНІ ШЛЯХИ

Для розуміння обміну речовин повинні бути відомими структура речовин, реакції, в які вони вступають, ферменти, які каталізують ці реакції, і регуляторні механізми, що забезпечують нормальний обмін речовин, швидкість послідовних реакцій, при яких відбувається перетворення початкового субстрату в кінцевий продукт. Сукупність таких послідовних реакцій перетворення біомолекули до певного продукту складає метаболічний шлях. Наприклад, речовина А перетворюється в кінцевий продукт Є в результаті 6 послідовних ферментативних реакцій:

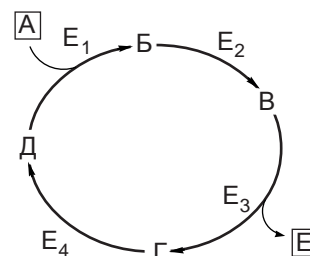


Ферменти, які каталізують ці послідовні стадії, утворюють мультиферментну систему – продукт першої реакції служить субстратом



для наступної реакції, каталізується іншим ферментом тощо. Метаболічні шляхи в основному лінійні, хоч можуть бути і циклічні.

Із різноманітних метаболічних шляхів складається метаболізм. У ширшому значенні термін "метаболізм" рівнозначний "обміну речовин і енергії", в більш точному і вузькому значенні "метаболізм" означає проміжний обмін, тобто перетворення речовин усередині клітин з моменту їх надходження до утворення кінцевих продуктів.



## 2. КАТАБОЛІЗМ І АНАБОЛІЗМ

Звичайно процеси метаболізму ділять на процеси катаболізму (від грец. kata — вниз) й анаболізму (від грец. ana — вгору). Порівняємо основні особливості цих процесів.

### Катаболізм

1. Розпад складних органічних молекул до більш простих кінцевих продуктів.
2. Важливі ключові реакції – окиснення метаболітів. Використовуються окиснені коферменти, виникають відновлені.
3. Виділяється вільна енергія (екзергонічні процеси). Частина її застосовується для утворення АТФ.
4. Із різних вихідних речовин утворюються однакові кінцеві продукти.
5. Проміжні продукти (метаболіти) і кінцеві продукти катаболізму можуть служити субстратами (вихідними речовинами) анаболізму.

### Анаболізм

1. Синтез складних органічних молекул із більш простих.
2. Важливі ключові реакції – відновлення. Використовуються відновлені форми коферментів, утворюються окиснені.
3. Затрачується енергія (ендергонічні процеси). Джерело енергії – АТФ, тобто, в кінцевому результаті, катаболічні процеси.
4. Однакові вихідні речовини утворюють різні кінцеві продукти.
5. Кінцеві продукти анаболізму служать вихідними речовинами катаболізму.

Таким чином, катаболізм і анаболізм – це пов'язані, взаємодоповнювані процеси, що поєднуються через систему АТФ-АДФ, відновлені й окиснені форми коферментів (НАДН<sup>+</sup> і НАД<sup>+</sup>), субстрати і продукти.

Шлях катаболізму певної речовини і протилежний шлях синтезу цієї ж речовини звичайно дещо відрізняються. Наприклад, розпад глю-

кози до молочної кислоти в м'язах складається з 11 послідовних стадій, що каталізуються специфічними ферментами. Зворотний шлях (синтез глюкози з молочної кислоти) здійснюється в печінці й включає 8 ферментативних стадій, спільних із катаболічним шляхом, і 3 стадії, відмінні від нього. Аналогічне спостерігається під час синтезу і розпаду жирних кислот, білків, нуклеїнових кислот. Завдяки неідентичності катаболічний і анаболічний шляхи регулюються незалежно один від одного. Протилежно спрямовані катаболічний й анаболічний шляхи відрізняються своєю локалізацією в клітині, що дає їм змогу відбуватись одночасно і використовувати енергію, яка звільняється під час розпаду речовин, для біосинтезу в інших місцях клітини. Наприклад, окиснення жирних кислот відбувається в мітохондріях, а синтез — у цитоплазмі.

Розглянемо катаболізм детальніше. У ньому можна виділити три головні стадії (рис. 6.1). На першій стадії макромолекули білків, жирів і вуглеводів розпадаються до своїх мономерів (гексози, пентози, жирні кислоти, гліцерин, амінокислоти). На другій стадії ці метаболіти перетворюються в один спільний продукт — ацетил-КоА. Ці дві стадії складають специфічні шляхи катаболізму, тобто різні для білків, вуглеводів і ліпідів. На третій стадії ацетил-КоА потрапляє в циклічний процес, який називається циклом лимонної кислоти, або циклом Кребса, і окиснюється до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Перетворення піровиноградної кислоти в ацетил-КоА, цикл лимонної кислоти і ланцюг тканинного дихання відносять до загального шляху катаболізму, який завершує специфічні етапи розпаду

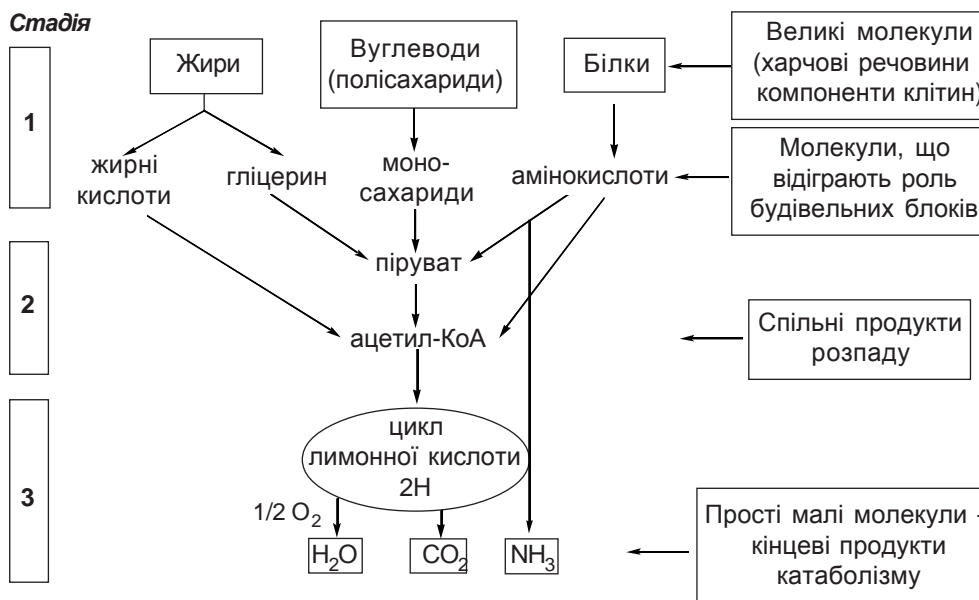


Рис. 6.1. Стадії катаболізму.

вуглеводів, ліпідів і білків. Таким чином, під час катаболізму з різних вихідних речовин утворюються однакові кінцеві продукти.

Анаболізм також відбувається в декілька стадій, але є відмінності між тваринами, рослинами і бактеріями щодо тих речовин, з яких починаються анаболічні шляхи. Фотосинтезуючі організми будують вуглеводи із  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . В організмі тварин і людини анаболізм починається з пірвіноградної кислоти, ацетил-КоА, з проміжних продуктів циклу лимонної кислоти. Із порівняно невеликої кількості простих молекул-попередників утворюється широкий набір різноманітних макромолекул.

Перетворення білків, ліпідів і вуглеводів складають центральні метаболічні шляхи: потоки метаболітів на цих шляхах досить великі (сотні чи десятки грам). В організмі є ще інші метаболічні шляхи зі значно меншим потоком метаболітів (добовий синтез чи розпад вимірюється міліграмами). Ці шляхи становлять вторинний метаболізм. Роль його полягає в утворенні таких різних біологічно активних речовин, як коферменти, гормони, медіатори, пігменти.

Отже, метаболізм виконує чотири специфічні функції:

1) постачання хімічної енергії, яка отримується шляхом розщеплення багатих енергією харчових речовин, синтезу макроергічних сполук (АТФ та інших), їх використання для виконання різних видів роботи;

2) перетворення молекул харчових речовин у низькомолекулярні метаболіти (будівельні блоки), що застосовуються далі клітиною для побудови макромолекул;

3) синтез білків, ліпідів, полісахаридів, нуклеїнових кислот та інших клітинних компонентів із цих будівельних блоків із використанням енергії АТФ і НАДФН;

4) синтез і розпад низькомолекулярних, біологічно активних речовин, необхідних для виконання будь-яких специфічних функцій.

Усі метаболічні шляхи в кінцевому результаті взаємозв'язані й при порушенні будь-якого з них змін зазнають усі інші.

### 3. РЕГУЛЯЦІЯ ОБМІНУ РЕЧОВИН

Організм здійснює тонку регуляцію метаболізму, забезпечуючи принцип максимальної економії. Швидкість катаболізму визначається не наявністю в організмі клітинного палива (глюкози, жиру), а потребою в енергії. Білки, нуклеїнові кислоти та їх структурні компоненти синтезуються тільки тоді, коли вони потрібні, й у такій кількості, яка необхідна. Надлишок харчових речовин відкладається в організмі тварин і людини. Такими запасними речовинами є глікоген і жир, а білки і нуклеїнові кислоти в запас не відкладаються.

Є декілька видів регуляторних механізмів:

1) регуляція швидкості надходження метаболітів у клітину;

- 2) регуляція синтезу ферментів шляхом індукції і репресії;
- 3) регуляція активності наявних ферментів шляхом алостеричної регуляції, ковалентної модифікації, активації проферментів.

В організмі людини клітини різних органів і тканин диференційовані для виконання специфічних біохімічних і фізіологічних функцій. Тому існують системи, які узгоджують і координують роботу різних органів і тканин. Таку інтегруючу роль відіграють гормональна (ендокринна) і нервова системи, а також судинна система, яка служить для перенесення всіх хімічних речовин в організмі. У нормі ці системи взаємодіють, доповнюючи одна одну.

Дорослий здоровий організм знаходиться в стаціонарному стані й головним фактором, який визначає баланс процесів обміну речовин, є співвідношення між споживанням їжі й витратою енергії. Недостатнє харчування швидко призводить до зворотної мобілізації енергії із депонованих продуктів, однак тривале голодування чи неповноцінне харчування викликає незворотний розпад тканин. Процеси катаболізму часто переважають в умовах патології. А в період одужання після захворювань, у процесі загоювання ран, у молодому організмі, який росте, та під час вагітності переважає анаболізм. Патологічно виражена перевага анаболізму може призвести до надмірного росту (гігантизм) чи ожиріння. Для біохімічної діагностики захворювань використовують той факт, що регуляторні механізми підтримують концентрацію ряду важливих метаболітів у певних межах (рівень норми), а при патології концентрація їх змінюється, причому ці зміни часто бувають специфічними для тієї чи іншої хвороби. Оскільки концентрація метаболітів змінюється і внаслідок споживання їжі, переходу від спокою до фізичної роботи, то дослідження проводять звичайно натще, після нічного сну.

#### **4. МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ ОБМІНУ РЕЧОВИН**

У процесі вивчення обміну речовин дослідника цікавить, яких перетворень зазнають речовини (субстрати) і які ферменти каталізують їх, як забезпечуються енергією хімічні процеси, які поживні речовини потрапляють у клітини і як виводяться кінцеві продукти обміну.

Залежно від конкретної мети, вивчення обміну речовин здійснюється на різних рівнях структурної організації живого. Це можуть бути непошкоджений організм, видалені окремі органи чи тканини, популяції клітин чи субклітинних компонентів і окремі молекулярні перетворення. Розглянемо приклади методів для кожного з названих рівнів організації.

#### **4.1. Дослідження обміну речовин на рівні всього організму**

Існує ряд способів, які дають можливість з'ясувати роль перетворення окремих речовин в організмі.

Найчастіше згодують лабораторних тварин штучними раціонами, в яких відсутня необхідна для організму речовина. На основі таких експериментів сформувався поняття про незамінні поживні речовини. Вони потрібні для підтримання на стаціонарному рівні обмінних процесів дорослого організму або для росту і розвитку молодого організму. Сюди були віднесені вітаміни, деякі амінокислоти та поліненасичені жирні кислоти, мінеральні речовини, макро- і мікроелементи.

Такі речовини обов'язково повинні потрапляти в організм із продуктами харчування. Спостереження за людьми, в раціоні яких була недостатня кількість свіжих овочів і фруктів, показали, що вони хворіють на цингу, а у випадках обмеження надходження з продуктами харчування рослинних жирів у них спостерігається "куряча сліпота". Результати аналогічних спостережень підтвердились в експериментах на тваринах і сприяли відкриттю вітамінів С, А тощо.

#### **Балансові дослідження**

Їх також проводять на всьому організмі. Вони дають змогу встановити добову потребу та ступінь засвоєння певних речовин їжі.

В основі балансових досліджень знаходиться визначення співвідношення між кількістю речовин, що потрапляють в організм, та кількістю речовин (або продуктів їх розщеплення), що виводяться з організму через органи виділення. Ці дослідження проводяться в так званих обмінних (метаболічних) клітках, в яких для кожної експериментальної тварини враховується кількість спожитих продуктів і виділених кінцевих метаболітів. Найчастіше вивчають азотний, водний та мінеральний баланси.

Якщо в організм з їжею і водою потрапляє більше речовин, ніж виводиться, то має місце позитивний балансовий обмін. Наприклад, при позитивному балансі води спостерігається затримка води в організмі й зменшене її виділення з екскрементами та потом. Негативний баланс води супроводжується надмірним виділенням води, тобто тканини втрачають її. У тих випадках, коли надходження речовини в організм зрівноважується такою ж кількістю продуктів кінцевого обміну, то говорять про нульовий баланс. Оскільки балансові дослідження обміну речовин проводять, як правило, на різних лабораторних тваринах (морських свинках, щурах, мишах, курчатах), то результати можуть бути різними. Найближчі до метаболізму людини результати можна одержати при проведенні балансових досліджень на мавпах та інших приматах.

У клініці нерідко проводять балансові дослідження при вивченні обміну білків, води, мінеральних речовин у здорових і хворих людей.

Цей метод досить інформативний і не має протипоказань для проведення.

### **Експериментальні нориці**

Експериментальні нориці допомагають вивчати обмін речовин в окремих органах чи тканинах за життя експериментальних тварин.

Хірургічним способом у різних ділянках шлунково-кишкового тракту, зокрема на жовчних протоках тварин, створюють штучні нориці, а далі збирають кров чи лімфу, що надходить у відповідний орган і що відтікає від нього. Збирають також секрети, що виділяються у різних ділянках шлунково-кишкового тракту, і досліджують вміст окремих речовин та продуктів їх обміну. Метод дає можливість стежити за перетворенням сторонніх речовин, внесених в організм *per os* або парентерально.

### **Катетеризація кровоносних судин**

Участь будь-якого органа в метаболізмі можна оцінювати, порівнюючи хімічний склад крові, що надходить до нього по артеріях і відтікає через вени. За допомогою цього методу досліджують також вплив на метаболізм специфічних речовин при введенні їх в артеріальну кров. Наприклад, катетеризація сонної артерії та яремної вени дає можливість з'ясувати роль мозку в перетворенні амінокислот, глюкози чи інших речовин, які можна додатково вводити через катетер в артерію, і стежити за зміною їх концентрації (або їх метаболітів) у венозній крові.

### **Ізотопні індикатори**

Метод ізотопних індикаторів застосовують *in vivo* та *in vitro*. Вони дають змогу маркувати специфічні ділянки ферментів або їх активні центри і стежити за перетворенням складових компонентів організму при їх додатковому потраплянні в організм.

У біології і медицині використовують ізотопи таких елементів: H, N, C, S, P, O; працюють також з ізотопами I, Na, K, Fe і Ca. Крім стабільних ізотопів H ( $^2\text{H}$ ), N ( $^{15}\text{N}$ ) і O ( $^{18}\text{O}$ ), широко застосовують нестабільні (радіоактивні) ізотопи. Ізотопні атоми входять до складу простої молекули:  $^{14}\text{CO}_2$ ,  $^2\text{H}_2\text{O}$ ,  $^{24}\text{NaCl}$ ,  $\text{K}^{131}\text{I}$ ,  $\text{NaH}^{32}\text{PO}_4$ . Мічені сполуки одержують шляхом включення позначених атомів під час синтезу або біосинтезу цих сполук. Наприклад, для одержання міченого альбуміну сироватки крові вносять у раціон тварин амінокислоту з радіоактивною міткою, а потім із плазми виділяють альбумін.

Метод ізотопних індикаторів є надзвичайно важливим для визначення швидкості процесів та з'ясування механізмів підтримання на постійному рівні тих чи інших компонентів. Він дає можливість стежити за шляхом перетворення даної речовини в організмі. У такому випадку вводиться мічена ізотопом певна речовина, а далі досліджують появу ізотопної мітки в продуктах її перетворення. За допомогою методу мічених атомів була сформована концепція про безперервне поновлення складових компонентів організму.

Завдяки поєднанню специфічних імунологічних методів із методом ізотопних індикаторів з'явилася можливість оцінювати кількість деяких компонентів крові й метаболітів із низькою молекулярною масою.

Цей метод, названий радіоімунним аналізом, базується на утворенні в експериментальній тварини антитіл у результаті ін'єкції антигенного білка чи речовини з низькою молекулярною масою, що не має антигенних властивостей, але перетворюється в гаптен, зв'язуючись із певним білковим переносником.

Утворені антитіла, що спрямовані проти внесеного антигену чи гаптenu, мітять (найчастіше йодом-125) і використовують для проведення специфічних реакцій антитіло-антиген у біологічній рідині.

Методом радіоімунного аналізу можна визначати нанограмові кількості речовин, швидкість зникнення введених речовин (за періодом напіврозпаду), інтенсивність розпаду речовини в судинній системі, локалізацію внесених речовин у тканинах-мішенях, а також ступінь зв'язування їх із специфічними рецепторами.

## **4.2. Дослідження *in vitro***

### **Метод ізольованих органів**

Хірургічне виділення органів — один із найдавніших підходів до вивчення метаболізму. Наприклад, відомості про метаболічну роль печінки були одержані в результаті спостережень за собаками, в яких хірургічно видалили печінку. Зокрема, так була встановлена роль печінки в утворенні сечовини, глікогену тощо.

Через ізольований орган безупинно прокачують поживну речовину (перфузія) і цим підтримують його життєдіяльність. Перфузію проводять за допомогою плазми крові, фізіологічного розчину, в які додають ті речовини, що підлягають вивченню.

Досліджуючи склад рідини на вході й виході з органа, можна з'ясувати шляхи перетворення внесених речовин і роль відповідних органів у метаболізмі.

Значення цих методів помітно збільшилось з використанням ізотопних індикаторів. Наприклад, вводячи в артерію ізольованої печінки

розчин глюкози і визначаючи її вміст на виході з органа (у веноній крові), встановлено, що глюкоза затримується в печінці. А наступні дослідження з використанням мічених атомів показали, що глюкоза в печінці окиснюється до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , використовується на утворення глікогену, жирів та амінокислот.

Метод ізольованих органів у поєднанні з перфузією є високоінформативним, але він не дає змоги враховувати контроль ендокринної та нервової систем за обміном речовин, що має місце в усьому організмі.

### Метод зрізів органів і тканин

Тонкі зрізи завтовшки приблизно 50 мкм отримують із печінки, нирки, мозку та інших органів. Їх поміщають у рідке середовище, яке за хімічним складом близьке до внутрішнього середовища організму. Додаючи в омиваючу рідину різні речовини, стежать за їх змінами та роблять висновки про їх перетворення у відповідних органах.

### Гомогенати і субклітинні фракції

Зрізи органів містять також неушкоджені клітини, захищені клітинними мембранами та оболонками. Проникність клітинних мембран для різних хімічних речовин неоднакова, таким чином регулюються надходження та видалення речовин із клітин.

При руйнуванні клітинних мембран з'являється можливість для безпосереднього контакту між вмістом клітини і доданими речовинами. Це дає змогу встановити, які ферменти, коферменти і субстрати беруть участь у досліджуваному процесі.

Для одержання гомогенатів орган розрізають на дрібні шматочки, які поміщають у рідке ізотонічне середовище відомого складу (напри-

клад, 0,25 М розчин сахарози) і розтирають у ступці з піском, але в більшості випадків використовують спеціальний пристрій — гомогенізатор. Найпоширенішим є гомогенізатор Поттера. Це скляна товстостінна пробірка зі сферичним дном, в якій знаходиться підігнаний поршень, що може обертатися навколо осі за допомогою електромотора (рис. 6.2).

Пробірку з поміщеними в ній шматочками тканини рухають вгору і вниз. Тканина при цьому розтирається, клітини руйнуються, але субклітинні частинки залишаються непошкодженими. Таким чином одержують гомогенат, який значною мірою зберігає біологічну активність.

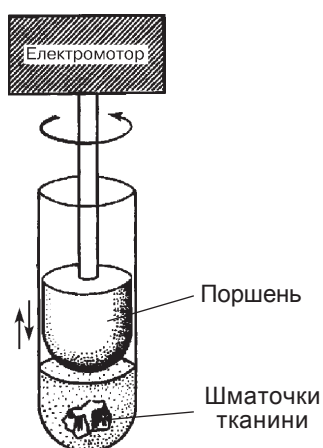


Рис. 6.2. Гомогенізатор Поттера.



## Субклітинні структури

Дослідження субклітинних структур (органел) стало можливим після освоєння методу диференційованого ультрацентрифугування. Сучасні ультрацентрифуги розвивають прискорення, яке в 300 000 разів перевищує прискорення земного тяжіння.

Для одержання субклітинних фракцій гомогенат суспензують у сахарозі й фракціонують багаторазовим центрифугуванням на холоді. Центрифугування з прискоренням 700-1000  $g$  ( $g$  – прискорення земного тяжіння,  $cm/s^2$ ) протягом 10 хв осаджує уривки клітинних мембран і ядра, які є найтяжчими компонентами клітини (рис. 6.3).

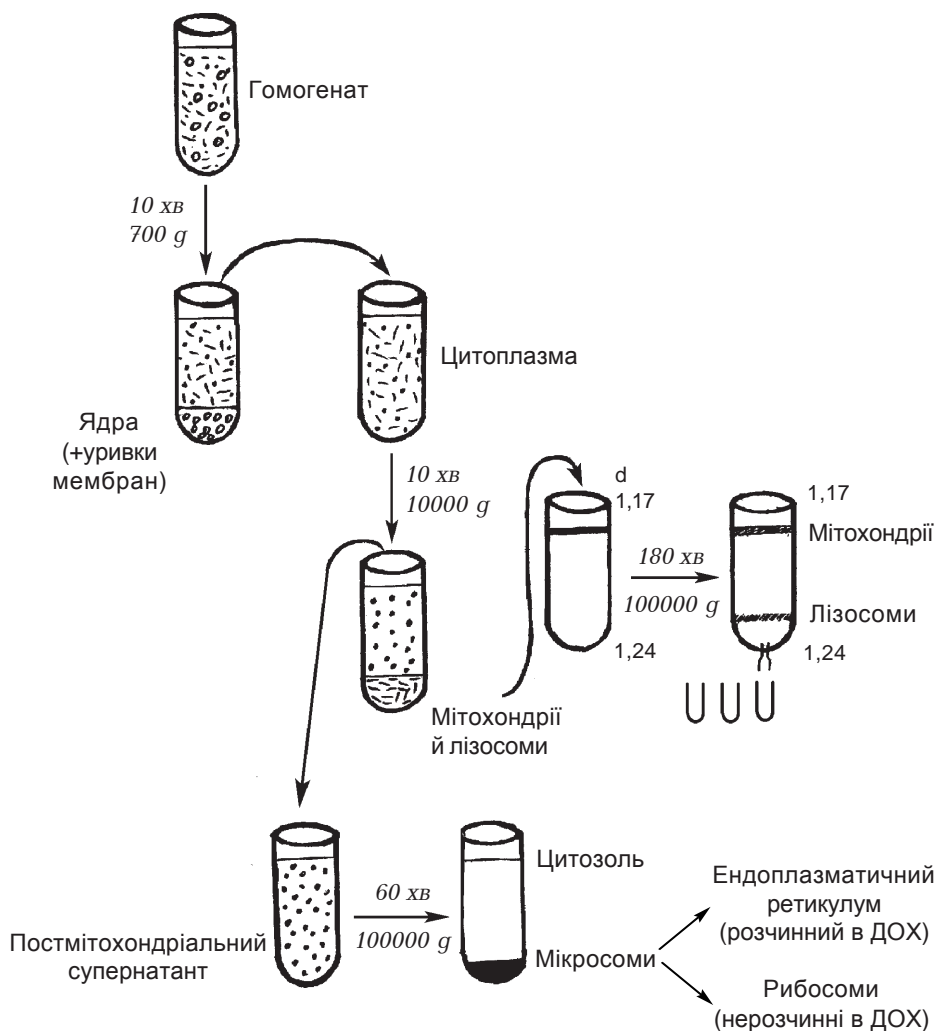


Рис. 6.3. Схема послідовності операцій для розділення субклітинних фракцій за допомогою ультрацентрифугування.

ДОХ – дезоксихолат натрію.

Надосадкову рідину від першого центрифугування знову центрифугують при 10000 g протягом 10 хв. В осад випадають переважно мітохондрії, а також лізосоми. Із надосадкової рідини від другого центрифугування під дією відцентрової сили в 100 000 g протягом не менше 1 години осаджують мікросоми і рибосоми.

Остання надосадкова рідина містить цитозоль, тобто розчинені компоненти (в даному випадку — в розчині сахарози).

У табл. 6.1 наведено типові фракції, які можна одержати при диференційованому центрифугуванні, й показано найважливіші ферментативні системи кожної з них.

Таблиця 6.1. *Типові фракції клітин, що одержують при диференційованому центрифугуванні гомогенатів*

Фракція	Відцентрове прискорення для розділення, g	Тривалість центрифугування, хв	Типові функції фракцій
Оболонки клітин, ядра, мембрани	700-1000	10	Синтез нуклеїнових кислот; зберігання і передача спадкової інформації (ядра)
Мітохондрії	10000-15000	10	Окиснення кінцевих продуктів білків, ліпідів, вуглеводів за допомогою кисню; транспорт електронів; окисне фосфорильовання; цикл лимонної кислоти; синтез сечовини
Лізосоми; фрагменти мікротрубочок; пероксисоми	15000-20000	30	Гідролази; ферменти, що утворюють і руйнують H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> і радикали кисню, які є дуже токсичними.
Мікросоми (фрагменти ендоплазматичної сітки); мембрани Гольджі	100 000	60	Синтез білків, мукополісахаридів, фосфогліцеридів, триацилгліцеринів, гідролази, редуктази, фосфатази; окиснення природних і сторонніх речовин киснем
Розчинна фракція (цитозоль)	- " -	- " -	Гліколітична система; гексозомонофосфатний шлях; глікогеноліз; катаболізм пуринів і піримідинів; синтез глікогену, амінотрансфераз, жирних кислот

### Дослідження культури тканин

Метод культури тканин дозволяє досліджувати біохімічні процеси в популяціях тваринних клітин і в ряді наступних клітинних генерацій. Клітини і тканини можуть вирощуватися тільки в середовищі з певним хімічним складом. У середовищі повинен бути набір усіх факторів, необхідних для росту і підтримання життєдіяльності клітин (вітаміни, амінокислоти, мікроелементи тощо).

У культурі тканини вирощують багато різних типів клітин, як здорових, так і злоякісних. На тканинних культурах вивчають різні впли-

ви фізичних і хімічних факторів, моделюють різні біологічні процеси, досліджують дію ліків тощо.

Протягом останніх років техніка вирощування культури тканини дозволяє робити трансплантацію гепатоцитів, одержаних від ембріона чи молодого організму з метою компенсації ураженої печінки. Ця методика розглядається як альтернатива пересадці органів. Найчастіше для вирощування в культурі використовують клітини, виділені з ізольованого органа за допомогою ферменту колагенази або трипсину.

## РОЗДІЛ 7. БІОЕНЕРГЕТИКА

### 1. ПЕРЕТВОРЕННЯ ЕНЕРГІЇ У ЖИВИХ ОРГАНІЗМАХ

Розділ біохімії, що займається питаннями перетворення і використання енергії у живих системах, називається біоенергетикою. Біоенергетика ґрунтується на процесах окиснення органічних речовин. Початки вивчення енергетичних процесів у живих організмах були закладені французьким ученим Лавуазьє ще в XVIII ст. Він уперше звернув увагу на подібність згорання органічних речовин поза організмом із процесом дихання в тварин. Оскільки при згоранні речовин утворюються  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , а під час дихання виділяються такі ж речовини і певна кількість тепла, то Лавуазьє цілком логічно вважав, що дихання організму — процес з'єднання кисню повітря з вуглецем і воднем органічних речовин всередині тіла. Експерименти Лавуазьє, а також його висновки послужили основою для ствердження, що живі організми підпорядковуються першому принципу термодинаміки. Це означає, що спалювання цукру поза організмом (*in vitro*) і окиснення його в організмі (*in vivo*) можна зобразити у вигляді хімічної реакції:



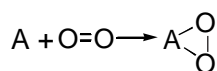
Із цього часу в біології міцно закріпилось уявлення, що дихання в організмі (окиснення) за своєю суттю є процесом "горіння", яке відбувається дуже повільно. Отже, поживні речовини, що потрапили в організм з їжею, є "паливом", яке згорає в організмі шляхом приєднання кисню повітря. Разом з тим, було звернуто увагу на той факт, що повільне "горіння" органічних речовин в організмі істотно відрізняється від такого, що проходить поза організмом: по-перше, воно відбувається при низькій температурі, по-друге, — при відсутності полум'я і, по-третє, — за наявності води, вміст якої в тканинах досить високий.

Для пояснення перебігу окисних процесів в організмі (повільне горіння) були запропоновані гіпотези активації кисню в клітинах. Першу спробу пояснити механізм активації кисню в організмі здійснив Шенбайн (1860 р.), котрий спершу відкрив активний кисень — озон, що має здатність окиснювати речовини і при звичайній температурі. На цій підставі Шенбайн припустив, що в організмі під впливом легко-окиснювальних речовин відбувається розщеплення молекули кисню на два атоми озону ( $\text{O}=\text{O} \rightarrow \text{O}=\text{+}=\text{O}$ ), які легко окиснюють інші речовини. Однак гіпотеза Шенбайна не була підтверджена експери-

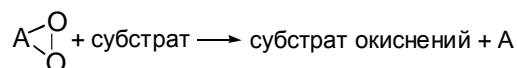
ментально. Значення праць Шенбайна тільки в тому, що вони стали початком наступних теорій активації кисню в організмі.

У 1897 р. була обґрунтована перша гіпотеза біологічного окиснення, названа гіпотезою перекисного (пероксидного) окиснення. Її запропонували одночасно російсько-український учений О.М. Бах та німецький Енґлер. Ці автори вважали, що молекула кисню в тілі живого активується легкоокиснювальними речовинами, але за іншими механізмами, ніж це передбачав Шенбайн.

Припускалось, що в процесі активації кисню відбувається розрив не обох зв'язків, а тільки одного, і в подальшому окиснення відбувається шляхом приєднання до речовини всієї молекули кисню з утворенням молекули пероксиду:



Кисень у цій реакції приєднується до органічної речовини (позначеної буквою А), що має здатність до автоокиснення — оксигенази. Далі утворений пероксид віддає активований кисень субстратові окиснення за допомогою ферменту пероксидази:



Таким чином, у процесі окиснення, за пероксидною гіпотезою, необхідно два ферменти — оксигеназа, яка активує кисень з утворенням пероксиду, та пероксидаза, яка окиснює речовину за допомогою пероксиду. Але пізніше було показано, що цей механізм є не головним, а тільки окремим випадком біологічного окиснення, і не має відношення до енергозабезпечення тканин. Такий тип окиснення органічних речовин має місце в ендоплазматичному ретикулумі печінки, і його призначення — знешкоджувати шляхом окиснення токсичні речовини.

Ідею про активацію кисню в процесі біологічного окиснення продовжив і значно розвинув знаменитий німецький учений О. Варбург. Він розробив вчення, згідно з яким активація кисню є ключовою ланкою в біологічному окисненні, результатом якого є з'єднання кисню і водню з утворенням води. Варбургу належить також відкриття гем-вмісного ферменту — цитохромоксидази, що активує кисень у процесі біологічного окиснення, він же вперше сконструював апарат для вивчення тканинного дихання, названий його іменем.

Треба зазначити, що одночасно з відкриттям цитохромоксидази були відкриті ферменти дегідрогенази, які здатні відщеплювати від субстратів атоми водню і цим самим окиснювати їх. Була запропонована нова гіпотеза біологічного окиснення, згідно з якою визначальна роль відводилась процесам дегідрування субстратів (відщеплення атомів водню). Цю ідею відстоювали Паладін, Віланд, Тунберг та ін. Тільки з

відкриттям у 1933 р. Кейліним цитохромів, які виявились проміжними переносниками електронів від водню до кисню, були узгоджені оксидозна концепція Варбурга з дегідрогеназною Паладіна, Віланда. Це означало, що як активація атомів водню в субстраті за допомогою дегідрогеназ, так і активація кисню за участю цитохромоксидази є необхідними складовими ланками біологічного окиснення, яке відбувається в тканинах організму. Таким чином, теорія біологічного окиснення, вперше запропонована у XVIII ст. Лавуазьє як процес повільного горіння, що призводить до утворення  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  і енергії, була завершена тільки в XX ст. В опрацюванні її брали участь також Кейлін, Кребс, Мітчел, Ленінджер, Чанс, Рекер, Беліцер, Енгельгардт та ін. Цими ж авторами було доведено, що окиснення субстратів до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  з виділенням енергії відбувається в різних тканинах організму, тому біологічне окиснення називають ще тканинним або клітинним диханням. Основним місцем у клітині, де завершується окиснення субстратів та виділяється енергія, є мітохондрії, тому їх назвали енергетичними станціями клітини. В мітохондріях відбувається не тільки окиснення субстратів шляхом відщеплення атомів водню і перенесення останніх на кисень, але й одночасне перетворення та запасання енергії у хімічній формі в так званих макроергічних зв'язках аденозинтрифосфату (АТФ).

Із викладеного зробимо висновок, що біологічне окиснення каталізується ферментами і може відбуватися такими шляхами:

- 1) приєднання кисню до субстрату окиснення;
- 2) відщеплення водню від субстрату (дегідрування);
- 3) відщеплення електронів.

Але в клітинах, крім енергозабезпечувального окиснення, яке називається тканинним диханням, існує ще декілька різновидів його, призначення яких інше.

Поруч із терміном "енергетичний обмін" часто використовують терміни "тканинне дихання" й "біологічне окиснення". Значення цих термінів збігаються лише частково. Тканинне дихання вказує на поглинання кисню й виділення вуглекислого газу. Під енергетичним обміном розуміють перетворення енергії харчових речовин в енергію АТФ або в інші форми хімічної енергії (НАДФН, НАДН,  $\text{H}^+$ ) і використання цих форм енергії для виконання роботи. Назва біологічного окиснення іноді вживається в тому ж значенні, що й тканинне дихання. Але частіше під біологічним окисненням розуміють усю суму окисно-відновних процесів, що відбуваються в клітинах організму. Про види біологічного окиснення піде мова в цьому розділі.

Біоенергетика включає 3 вузлові питання:

- 1) джерела енергії;
- 2) способи перетворення і нагромадження енергії;
- 3) шляхи використання енергії.

Першоджерело енергії на Землі – світлова енергія Сонця. Автотрофні організми (зелені рослини), поглинаючи світлову енергію, перетворюють її у процесі фотосинтезу в потенційну енергію хімічних зв'язків синтезованих органічних речовин. Зелені рослини земної кулі за рік утворюють близько 100 млрд т органічних речовин, у яких міститься близько  $1,8 \cdot 10^{18}$  кДж енергії. При цьому вони вбирають близько  $1,7 \cdot 10^8$  т  $\text{CO}_2$ , виділяють близько  $11,5 \cdot 10^7$  т  $\text{O}_2$ . Гетеротрофні організми, зокрема люди, використовують енергію, що виділяється в процесі окиснення органічних речовин, тобто вуглеводів, жирів, білків їжі. У дорослої людини за добу звільняється 8000-12000 кДж енергії, яка використовується клітинами організму для виконання різного виду роботи, а також для підтримки температури тіла.

Які механізми процесів перетворень енергії в живих організмах? У загальних рисах усі енергетичні перетворення підпорядковуються I і II законам термодинаміки. Це означає, що енергія не створюється з нічого і не зникає, а перетворюється в еквівалентних кількостях з одного виду в інший, за II принципом термодинаміки – всяка робота супроводжується витрачанням енергії та зменшенням градієнтів. Але не всяка енергія здатна на роботу. Якщо будь-яка органічна речовина згоряє у калориметрі, вона звільняє тепло. Проте тепло не може бути істотним джерелом енергії для живих організмів. Воно служить живим організмам тільки для підтримки оптимальної температури тіла.

Теплота згоряння органічних речовин, або тепловміст, ентальпія (H) складається із двох частин. Та частина повної енергії згоряння, що може бути використана для виконання роботи, називається вільною енергією (енергією Гібса). А ту частину енергії хімічного процесу, що не може перетворюватись у роботу, називають зв'язаною енергією і виражають добутком  $T \cdot S$ , де T – абсолютна температура, S – ентропія. Ентропія характеризує ступінь неупорядкованості системи та міру розсіювання енергії у вигляді тепла (Q):

$$S = \frac{Q}{T}$$

Живі організми високоорганізовані, тому їх ентропія невелика. Вони зберігають цей низькоентропійний стан за рахунок підвищення ентропії зовнішнього середовища.

Основне рівняння, яке зв'язує ентальпію, вільну енергію й ентропію, має вигляд:  $G = H - T \cdot S$ . Зміна вільної енергії у ході реакції  $A \rightarrow B$  при постійних температурах і тиску виражається формулою

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

Ця величина служить для оцінки напрямку перебігу реакцій. Якщо  $\Delta G$  від'ємна, то вільна енергія, що міститься в речовині B, менша, ніж вільна енергія речовини A, тобто вільна енергія зменшується, виділяється

в ході реакції. Такі реакції можуть перебігати самовільно і називаються *екзергонічними*. Вони термодинамічно вигідні, бо здійснюється перехід від нестійкого стану з високою хімічною енергією до більш стійкого стану з меншою хімічною енергією. І навпаки, якщо  $\Delta G$  — додатна величина, тобто вільна енергія зростає (у речовині В більша, ніж у А), то реакція не може відбуватися без використання енергії ззовні, і таку реакцію називають *ендергонічною*. Ендергонічні реакції можуть бути здійснені тільки при поєднанні з екзергонічними реакціями. Для такого поєднання необхідно, щоб обидві реакції мали якусь спільну проміжну сполуку. Найчастіше зв'язувальним агентом виступає АТФ. Якщо б екзергонічні реакції перебігали самі по собі, то хімічна енергія, що звільняється, втрачалась би у вигляді теплової. Тому в живому організмі з екзергонічними реакціями окиснення органічних речовин у процесі катаболізму спряжені реакції ендергонічні, синтезу АТФ із АДФ і неорганічного фосфату (рис. 7.1):

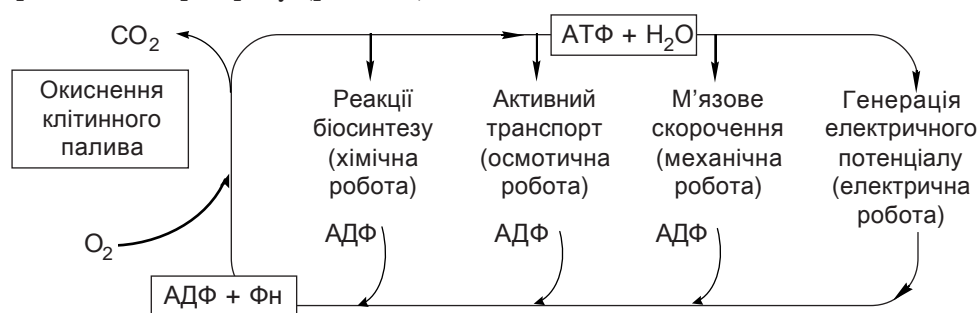


Рис. 7.1. Схема енергетичного циклу в клітинах.

У свою чергу енергія гідролізу АТФ використовується клітинами для виконання всіх відомих ендергонічних процесів:

- 1) реакцій синтезу вуглеводів, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот;
- 2) механічної роботи, наприклад скорочення м'язів, руху хромосом при мітозі;
- 3) активного перенесення речовин через мембрани проти градієнта концентрації;
- 4) забезпечення точної передачі генетичної інформації;
- 5) електричної роботи — проведення нервового імпульсу.

Отже, АТФ виступає як переносник хімічної енергії, який зв'язує клітинні процеси, що супроводжуються виділенням енергії, з тими головними видами клітинної активності, в яких енергія споживається.

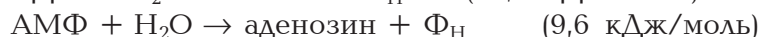
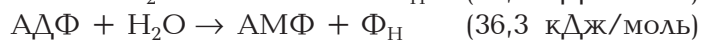
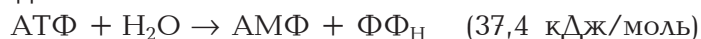
## 2. МАКРОЕРГІЧНІ СПОЛУКИ

АТФ відноситься до сполук, що містять макроергічні зв'язки, тобто багаті енергією. Зазначимо відмінність поняття "багатий енергією зв'яз-



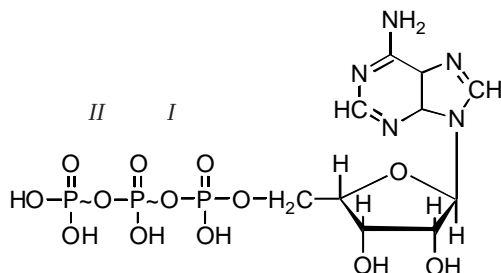
зок" у біохімії від поняття "енергія зв'язку" у хімії. Під останнім поняттям у хімії розуміють енергію, необхідну для розриву зв'язку між двома атомами в молекулі (для розриву макроергічних зв'язків також потрібно затратити енергію). Розглядаючи в біохімії високоенергетичні та низькоенергетичні зв'язки і сполуки, енергію зв'язку визначають як вільну енергію, що виділяється при гідролітичному розпаді даної сполуки.

У реакції  $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_\text{H}$  зміна вільної енергії дорівнює 34,5 кДж/моль. Зміни для інших реакцій гідролізу ATP, ADP і AMP складають:



Зв'язок вважається високоенергетичним, якщо при гідролізі його звільняється більше 21 кДж (за іншими джерелами — 30 кДж/моль). Таким чином, у молекулі ATP є два макроергічних зв'язки, які характеризуються величиною вільної енергії 28-37 кДж/моль. Макроергічний зв'язок містить і ADP, але при його гідролізі до AMP і  $\text{P}_\text{H}$  енергія вилучається у вигляді тепла.

Формула ATP із макроергічними зв'язками:



Зазначимо, що в різних джерелах наводяться різні значення  $\Delta G$  гідролізу ATP. Це пояснюється тим, що реальне значення вільної енергії гідролізу ATP (та інших сполук) залежить від концентрації ATP, ADP, AMP,  $\text{P}_\text{H}$ , іонів  $\text{Mg}^{2+}$ , величин pH і температури. При стандартних умовах (pH 7,0; температура 25 °C; концентрація ATP, ADP і  $\text{P}_\text{H}$  рівні 1 М; надлишок іонів  $\text{Mg}^{2+}$ )  $G$  дорівнює 34,5 кДж/моль. Але у клітинах концентрації ATP, ADP,  $\text{P}_\text{H}$  набагато менші 1М, не однакові між собою та різні для різних клітин. Крім того, pH також якоюсь мірою відрізняється від стандартного 7,0. Тому справжнє значення зміни вільної енергії при гідролізі ATP у фізіологічних умовах перевищує зміну стандартної вільної енергії (34,5 кДж/моль) і коливається у межах 40-60 кДж/моль (у середньому 50 кДж/моль).

Величини  $\Delta G$  для гідролізу ряду інших сполук, зокрема ангідридів фосфорної кислоти, наведені у табл. 7.1. Зазначимо, що ряд високоенергетичних сполук мають більшу вільну енергію гідролізу, ніж ATP.

Наприклад, фосфоенолпіруват або 1,3-дифосфогліцерат, що утворюються при розщепленні глюкози до лактату. Але ці сполуки (надвисокоенергетичні) під дією специфічних кіназ можуть передавати свої фосфатні групи тільки на АДФ, що призводить до утворення АТФ, і не можуть служити джерелом енергії для інших сполук. Проміжне значення  $\Delta G$  для АТФ дуже важливе для забезпечення функції її як посередника "біохімічної енергетичної валюти". Рівноцінні з АТФ інші нуклеозидтрифосфати (ГТФ, УТФ, ЦТФ, ТТФ).

Таблиця 7.1. Стандартна вільна енергія гідролізу ( $\Delta G$ ) деяких високоенергетичних та низькоенергетичних сполук

Сполуки	$\Delta G^\circ$ , кДж/моль
Фосфоенолпіруват	62
1,3-дифосфогліцерат	49 - 55
Креатинфосфат	43
Сукциніл-КоА	43, 5
Ацетил-КоА	30-35
Пірофосфат	28, 3
Глюкозо-1-фосфат	21
Глюкозо-6-фосфат	13, 8
Гліцерофосфат	9, 2
Мальтоза	16, 7
Лактоза	12, 5

Чому при гідролізі АТФ та інших макроергічних сполук виділяється значно більше енергії, ніж, наприклад, при гідролізі глюкозофосфатів? Це зумовлено властивостями всієї структури макроергічної сполуки, а не тільки зв'язком, при гідролітичному розриві якого виділяється вільна енергія. Існує ряд факторів, які вносять свій вклад у процес звільнення великої кількості вільної енергії при гідролізі макроергічних зв'язків:

1) електростатичне відштовхування. При рН 7,0 у молекулі АТФ всі чотири групи ОН зв'язані з фосфором і несуть негативні заряди (АТФ<sup>4-</sup>). Відштовхування однойменних зарядів призводить до електростатичної напруги у всій молекулі, особливо зв'язку Р-О-Р. Коли зв'язок розривається, електростатична напруга знімається за рахунок просторового роз'єднання негативно заряджених продуктів гідролізу АДФ<sup>3-</sup> і НРО<sub>4</sub><sup>2-</sup>;

2) фактор конкурентного резонансу. Два продукти гідролізу, АДФ<sup>3-</sup> і НРО<sub>4</sub><sup>2-</sup>, є резонансними гібридами, тобто такими структурними формами, що мають підвищену стійкість, бо частина їх електронів перебуває в конфігураціях з нижчими енергетичними рівнями, порівняно з АТФ;

3) виділення протонів. Сумарне рівняння гідролізу АТФ має такий вигляд:



Зв'язування цього протона з буферним середовищем (рН 7,0) зсуває реакцію вправо, що вносить вклад у зміну вільної енергії.

При гідролізі низькоенергетичних фосфатів ці фактори незначні або взагалі не спостерігаються.

### 2.1. Інтенсивність оновлення АТФ в організмі

Яка кількість АТФ синтезується і розпадається за добу? Доросла здорова людина масою 70 кг при сидячій роботі повинна споживати за день їжі калорійністю близько 12 000 кДж. Харчові продукти розщеплюються у процесі метаболізму, а вільна енергія, що звільняється при цьому, використовується для синтезу АТФ, який далі витрачається на виконання хімічної, механічної, осмотичної й електричної робіт. Ефективність перетворення енергії харчових продуктів у енергію АТФ дорівнює приблизно 50 %. Враховуючи, що при гідролізі АТФ у фізіологічних умовах звільняється 50 кДж/моль вільної енергії, можна визначити кількість АТФ, яка утилізується за добу:  $6000:50$  кДж/моль  $\approx 120$  моль  $\approx 60$  кг АТФ. Але в організмі людини міститься всього близько 50 г АТФ, тому ця кількість АТФ характеризує не загальну масу АТФ, а швидкість обороту АТФ-АДФ. Розраховано, що кожна молекула АТФ розпадається і знову регенерується 2,5 тисячі разів за добу, так що середня тривалість її життя менша 1 хв. Синтез АТФ із АДФ і  $\text{P}_i$  здійснюється двома шляхами — окиснювальним фосфорилуванням і субстратним фосфорилуванням. У більшості клітин головним процесом є окиснювальне фосфорилування.

## 3. ТКАНИННЕ ДИХАННЯ

Хімічна енергія органічних речовин їжі (вуглеводів, жирів, білків) перетворюється в енергію макроергічних зв'язків АТФ у процесі тканинного (клітинного) дихання. Суть його зводиться до окиснювального розщеплення молекул органічних речовин, що супроводжується споживанням  $\text{O}_2$  з виділенням  $\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{CO}_2$  і звільненням енергії. На першому і другому етапах катаболізму вуглеводів, жирів і білків звільняється невелика кількість енергії, відповідно близько 1 і 10 %, причому на першому етапі вона розсіюється у вигляді тепла, а на другому частково використовується для синтезу АТФ (у процесі субстратного фосфорилування під час гліколізу). Основна маса енергії звільняється на третьому етапі окиснення поживних речовин, що реалізується у мітохондріях і включає реакції циклу лимонної кислоти (циклу Кребса) та ланцюг перенесення електронів і протонів на кисень (дихальний ланцюг). У циклі лимонної кислоти вуглецеві атоми субстратів окиснюються і звільняються у вигляді  $\text{CO}_2$ . Окиснення вуглецю відбувається за рахунок кисню самих субстратів і кисню води. Атоми водню (електрони і

протони) відриваються від субстратів і переносяться компонентами дихального ланцюга на молекулярний кисень, відновлюючи його до води. Вільна енергія, що звільняється в дихальному ланцюгу під час електронного перенесення, використовується для синтезу АТФ із АДФ і  $\text{P}_\text{H}$  шляхом окиснювального фосфорилування.

Таким чином, процес біологічного окиснення субстратів — проміжних продуктів метаболізму вуглеводів, жирів і амінокислот — відбувається не за рахунок приєднання атомів кисню до молекули речовини, а шляхом відщеплення атомів водню (дегідрування) і багатоетапного перенесення електронів і протонів на молекулярний кисень. Зазначимо, що в організмі мають місце і реакції окиснення субстратів, коли атоми кисню включаються у молекулу субстрату або коли субстрат реагує безпосередньо з  $\text{O}_2$ . Але при таких реакціях неможливий синтез АТФ. Енергія окиснення при цьому використовується для знешкодження токсичних або біосинтезу нових речовин.

Ферменти, які каталізують окиснення субстратів шляхом дегідрування, називаються дегідрогеназами. Розрізняють дві групи дегідрогеназ: нікотинаміддинуклеотидні (піридинові) і флавінові. Окиснення більшості субстратів каталізують ферменти першої групи.

### 3.1. Нікотинамідні дегідрогенази

Це складні ферменти, коферментом яких є нікотинамід-аденіндинуклеотид (НАД) чи нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ). Білковий компонент дегідрогеназ надає їм субстратної специфічності, а кофермент служить акцептором водню. НАД і НАДФ — це коферментні форми вітаміну РР-нікотинаміду. Будова НАД і НАДФ показана на рис. 7.2 і 7.3.

Два нуклеотиди з'єднані залишками фосфорної кислоти, на відміну від міжнуклеотидного зв'язку в нуклеїнових кислотах (3',5'-фосфодієфірного). Азотною основою в одному нуклеотиді є аденін, а в другому — нікотинамід. НАДФ містить додаткову фосфатну групу при С2 рибозного залишку, зв'язаного з аденіном.

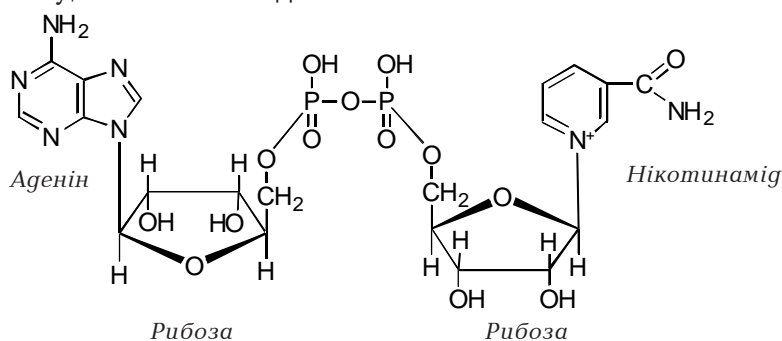


Рис. 7.2. НАД (нікотинамідаденіндинуклеотид)

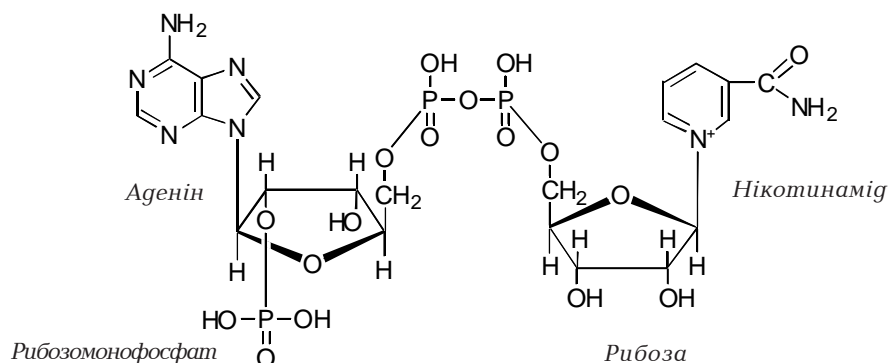
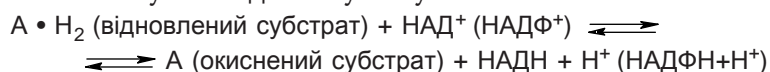
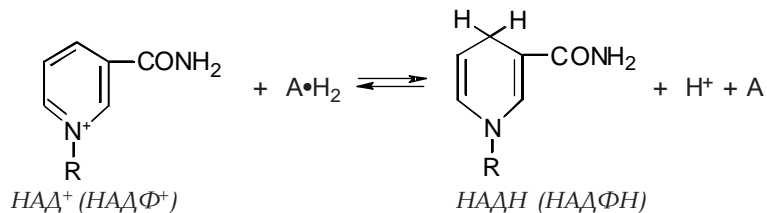


Рис. 7.3. НАДФ (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат).

Нікотинаміддинуклеотидні дегідрогенази каталізують зворотні реакції, які в загальному вигляді можуть бути записані так:



НАД<sup>+</sup> і НАДФ<sup>+</sup> – це окиснені форми коферментів, в яких позитивний заряд несе атом азоту піридинового кільця нікотинаміду. НАДН і НАДФН – відновлені форми. Піридинове кільце нікотинаміду є тією частиною НАД (Ф), яка бере участь у переносі водню:



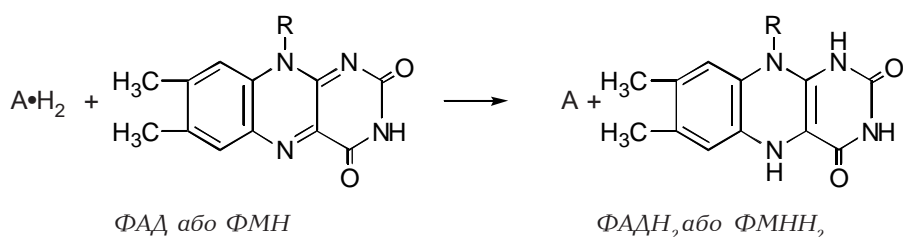
Як видно зі схеми, субстрат втрачає два атоми водню, тобто 2 протони, 2 електрони, але на кофермент переносяться 2 електрони і 1 протон, а другий протон переходить у середовище. Таким чином, кофермент отримує два відновні еквіваленти: один із них у формі атома водню приєднується до четвертого вуглецевого атома нікотинамідного кільця, а другий у формі електрона передається азоту цього кільця. У результаті відновлена форма коферменту втрачає позитивний заряд. Зазначимо, що, хоч у дійсності на кофермент переносяться гідрид-іон H<sup>-</sup> (протон і 2 електрони), НАД<sup>+</sup> (НАДФ<sup>+</sup>) називають частіше акцептором електронів, а іноді й акцептором водню.

Нікотинаміддинуклеотиди знаходяться у дисоційованій формі і зв'язуються з апоферментом тільки в ході реакції. Відновлені коферменти, відділившись від дегідрогеназ, знову окиснюються шляхом перенесення електронів до акцептора, зв'язаного з іншим ферментом. При цьому НАДН і НАДФН по-різному використовуються у метаболізмі. Більша частина клітинних дегідрогеназ переносить водневі атоми від субстратів на НАД<sup>+</sup>, а відновлений НАДН передає електрони на дихальний

ланцюг. Енергія, що звільняється при передачі електронів у дихальному ланцюгу, запасається у формі АТФ. Компоненти дихального ланцюга вмонтовані у внутрішній мембрані мітохондрій, і більшість НАД-залежних дегідрогеназ локалізовані у матриксі мітохондрій. НАДФ-залежні дегідрогенази знаходяться у цитоплазмі і мітохондріях, але НАДФН не віддає електрони на дихальний ланцюг, а використовується як відновник у процесах синтезу багатьох сполук, зокрема жирних кислот, стероїдів.

### 3.2. Флавінові дегідрогенази

За структурою ця група ферментів є складними білками, флавопротеїнами. Як простетичну групу вони містять одне із двох похідних вітаміну В<sub>2</sub> (рибофлавіну): ФМН (флавінмононуклеотид) чи ФАД (флавінаденіндинуклеотид).



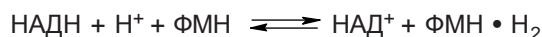
R — залишок рибітолфосфату у ФМН, у ФАД він зв'язується з аденіловою кислотою.

На противагу нікотинамідним коферментам, ФМН і ФАД міцно зв'язані з білком.

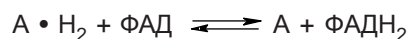
Флавінові дегідрогенази каталізують реакцію дегідрування субстратів. Приєднання двох атомів водню перетворює окиснену форму коферментів (ФМН чи ФАД) у відновлену (ФМНН<sub>2</sub> чи ФАДН<sub>2</sub>). Активною частиною флавінових коферментів є ізоалоксазинова циклічна система. Обидва атоми водню (тобто 2 електрони і 2 протони) приєднуються до атомів азоту ізоалоксазинового кільця.

Таким чином, флавінові коферменти зв'язують обидва протони, тоді як нікотинамідні коферменти, як розглянуто вище, зв'язують 1 протон, а другий залишається у середовищі.

ФМН служить простетичною групою ферменту НАДН-дегідрогенази. Цей фермент, що знаходиться у внутрішній мембрані мітохондрій, окиснює НАДН:



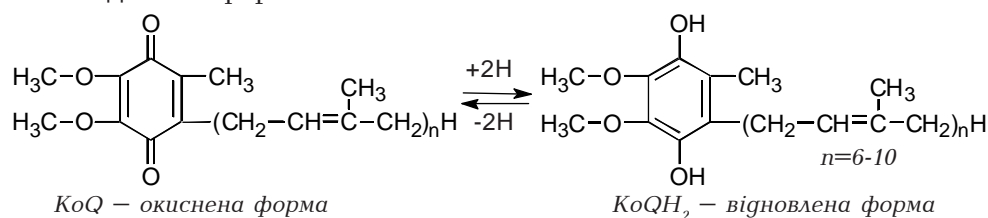
Флавінові ферменти з простетичною групою ФАД каталізують відрив атомів водню від молекул субстратів, тобто є первинними дегідрогеназами:



До них відносяться сукцинатдегідрогеназа, яка каталізує окиснення бурштинової кислоти у фумарову, ацил-КоА-дегідрогеназа та ряд інших ферментів.

### 3.3. Убіхінон

Після дегідрування субстратів флавіновими дегідрогеназами відновлені простетичні групи (ФМНН<sub>2</sub> і ФАДН<sub>2</sub>) передають водень на наступний компонент дихального ланцюга — убіхінон. Назва убіхінон відображає повсюдну поширеність цього переносника в природі. Убіхінон називають ще коензимом Q, хоча він не є складовим компонентом жодного з ферментів.



Убіхінон розчинний у ліпідах і локалізований у внутрішній мембрані мітохондрій. Поки що невідомо, чи необхідне для його активності зв'язування з яким-небудь мембранним білком. Із відновленого убіхінону далі по дихальному ланцюгу переносяться лише електрони, а протони переходять у середовище.

### 3.4. Цитохроми

Перенесення електронів від убіхінону на молекулярний кисень здійснюють цитохроми — складні білки, що містять білок і гемову групу, подібну до гему гемоглобіну. У природі відомо близько 25-30 різних цитохромів, що за спектрами поглинання розділяються на групи a, b, c. Дихальний ланцюг мітохондрій містить цитохроми b, c<sub>1</sub>, c і a, a<sub>3</sub>, що розміщені саме в такій послідовності. Атом заліза у гемі цитохромів може приєднувати та віддавати один електрон ( $\text{Fe}^{3+} \pm 1\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+}$ ), завдяки чому здійснюється перенос електронів. Таким чином, електрони з убіхінону переходять послідовно через атоми заліза цитохромів b, c<sub>1</sub>, c на останній у ланцюгу цитохром aа<sub>3</sub>. У склад цитохрому aа<sub>3</sub> входять дві гемові групи (a і a<sub>3</sub>) і два атоми міді, які також беруть участь у перенесенні електронів, зворотно змінюючи валентність:  $\text{Cu}^{2+} \pm 1\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Cu}^{+1}$ .

Унікальна особливість цитохрому aа<sub>3</sub> полягає в тому, що цей комплекс безпосередньо реагує з молекулярним киснем. Тому його також називають цитохромоксидазою. Молекула O<sub>2</sub> зв'язується з атомом заліза цитохрому a<sub>3</sub>, після чого обидва атоми кисню приймають по два електрони і, взаємодіючи з протонами, що надходять із середовища,

утворюють дві молекули води. Таким чином, цитохромоксидаза каталізує чотирихелектронне відновлення молекули  $O_2$  до води.

Дихальний ланцюг включає, крім розглянутих компонентів, ще білки, котрі містять негемінове залізо. Атоми заліза зв'язані з атомами сірки, утворюючи залізо-сірчані центри, які також беруть участь у перененні електронів. Такі залізо-сірчані білки розміщені на різних ділянках дихального ланцюга.

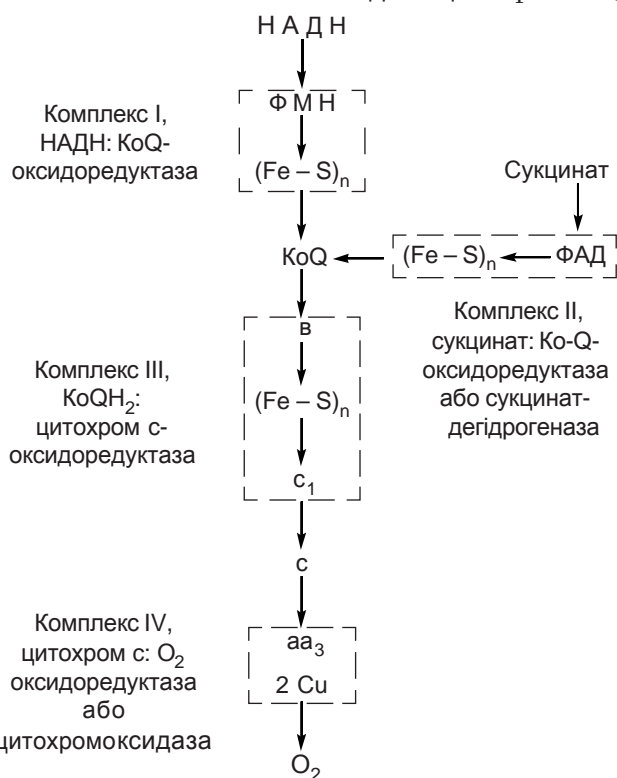
### 3.5. Дихальний ланцюг

Компоненти дихального ланцюга об'єднані в чотири окремі функціональні комплекси (I, II, III, IV), кожний з яких здатний каталізувати певну частину повної послідовності реакцій ланцюга (рис. 7.4). Ці комплекси є частиною внутрішньої мембрани мітохондрій. До комплексу I входять НАДН-дегідрогеназа з простетичною групою ФМН і декілька залізо-сірчаних білків. Він каталізує перенення електронів від НАДН на убіхінон, тобто є НАДН:КоQ-оксидоредуктазою. Комплекс II включає сукцинатдегідрогеназу з простетичною групою ФАД, два чи три залізо-сірчаних білки і каталізує перенення електронів від сукцинату на убіхінон. У комплекс III входять цитохроми b,  $c_1$  і один залізо-сірчаний

білок. Цей комплекс каталізує перенесення електронів із відновленого убіхінону на цитохром c, тобто це КоQH<sub>2</sub>:цитохром c-оксидоредуктаза. Комплекс IV (цитохромоксидаза) складається з цитохромів a й a<sub>3</sub> і каталізує перенос електронів із цитохрому c на кисень (рис. 7.5).

Ряд речовин блокує перенесення електронів на певних етапах дихального ланцюга. До таких інгібіторів тканинного дихання відносяться барбітурати і ротенон, які блокують етап НАДН — КоQ, антибіотик антимицин А (цитохром b — цитохром c<sub>1</sub>),

Рис. 7.4. Функціональні комплекси дихального ланцюга.





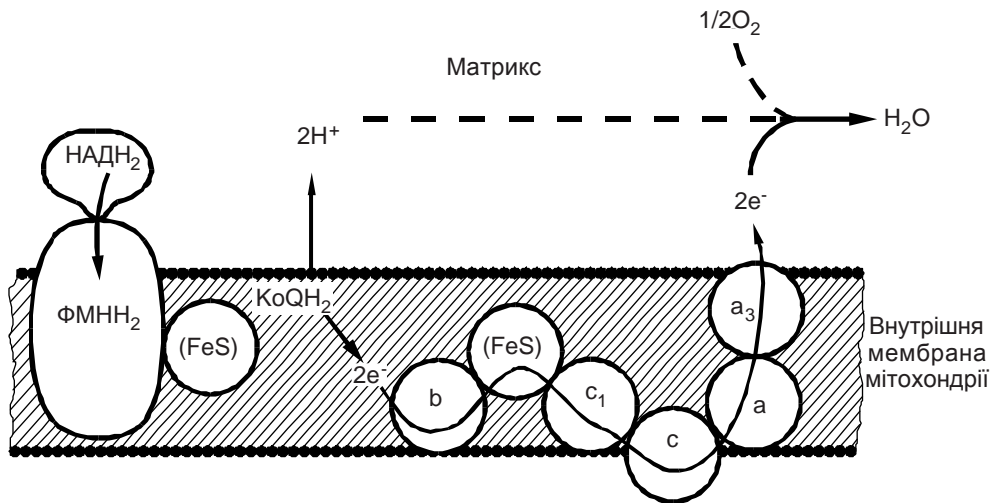


Рис. 7.5. Схема організації компонентів дихального ланцюга мітохондрій.

теноїлтрифторацетон (сукцинатдегідрогеназа — КоQ), інгібітори цитохромоксидази — ціаніди, азиди, оксид вуглецю (II), сірководень. Використання інгібіторів дозволило встановити послідовність компонентів у дихальному ланцюгу.

Саме така послідовність компонентів не є випадковою, а зумовлена величинами їх окисно-відновного потенціалу ( $E_o$ ). Ця константа кількісно характеризує здатність окисно-відновної пари, тобто здатність окисненої і відновленої форм певної сполуки зворотно віддавати електрон. Чим нижча (негативніша) величина ОВП пари, тим вища її можливість віддавати електрони, тобто окиснюватися. І навпаки, пара з більш високим (позитивним) значенням  $E_o$  буде приймати електрони і відновлюватись. Таким чином, електрони переходять від однієї ОВ пари до іншої в напрямку більш позитивного  $E_o$ . Таке перенесення електронів супроводжується зменшенням вільної енергії. Для ОВ реакцій зміну стандартної вільної енергії визначають за рівнянням

$$\Delta G^\circ = -nF\Delta E_o,$$

де  $\Delta G^\circ$  — зміна стандартної вільної енергії реакції;

$n$  — кількість перенесених електронів (або атомів водню);

$F$  — константа Фарадея (тепловий еквівалент роботи, рівний 95 кДж);

$\Delta E_o$  — різниця ОВ потенціалів між двома парами.

Чим більша різниця  $\Delta E_o$  двох окисно-відновних пар, тим більше виділяється вільної енергії при перенесенні електронів.

У табл. 7.2 вказані значення стандартних ОВП компонентів дихального ланцюга. Значення  $E_o$  в послідовності від  $\text{НАД}^+$  до  $\text{O}_2$  поступово зростає. При повному переході двох електронів від ОВ пари  $\text{НАДН}/\text{НАД}^+$  ( $E_o = -0,32$  В) до ОВ пари  $\text{H}_2\text{O}/1/2\text{O}_2$  ( $E_o = +0,82$  В) зміна вільної енергії дорівнює 220 кДж (52,6 ккал). Кожний акт переходу електронів між

Таблиця 7.2. Окисно-відновні потенціали  $E_0$  компонентів дихального ланцюга (концентрація – 1 М, рН – 7,0, температура 25 °С)

Окиснена форма	Відновлена форма	$E_0$ , В
НАД <sup>+</sup>	НАДН	- 0,32
ФМН (НАДН-дегідрогеназа)	ФМН Н <sub>2</sub>	- 0,12
КоQ	КоQ Н <sub>2</sub>	+0,04
Цитохром b (Fe <sup>3+</sup> )	Цитохром b (Fe <sup>2+</sup> )	+0,07
Цитохром c <sub>1</sub> (Fe <sup>3+</sup> )	Цитохром c <sub>1</sub> (Fe <sup>2+</sup> )	+0,23
Цитохром c (Fe <sup>3+</sup> )	Цитохром c (Fe <sup>2+</sup> )	+0,25
Цитохром a (Fe <sup>3+</sup> )	Цитохром a (Fe <sup>2+</sup> )	+0,29
Цитохром a <sub>3</sub> (Fe <sup>3+</sup> )	Цитохром a <sub>3</sub> (Fe <sup>2+</sup> )	+0,55
$\frac{1}{2}$ O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	+0, 82

проміжними компонентами дихального ланцюга супроводжується виділенням певної порції вільної енергії (рис. 7.6). Таким чином, завдяки наявності в ланцюгу перенесення електронів від субстратів до O<sub>2</sub> великої кількості проміжних переносників енергія виділяється порціями і може бути використана для синтезу декількох молекул АТФ. Синтез АТФ із АДФ і Фн у стандартних умовах потребує 34,5 кДж/моль (8,3 ккал/моль), а в умовах живої клітини – приблизно 50 кДж/моль (12 ккал/моль). Перепад енергії між НАДН/НАД<sup>+</sup> і H<sub>2</sub>O /  $\frac{1}{2}$ O<sub>2</sub>

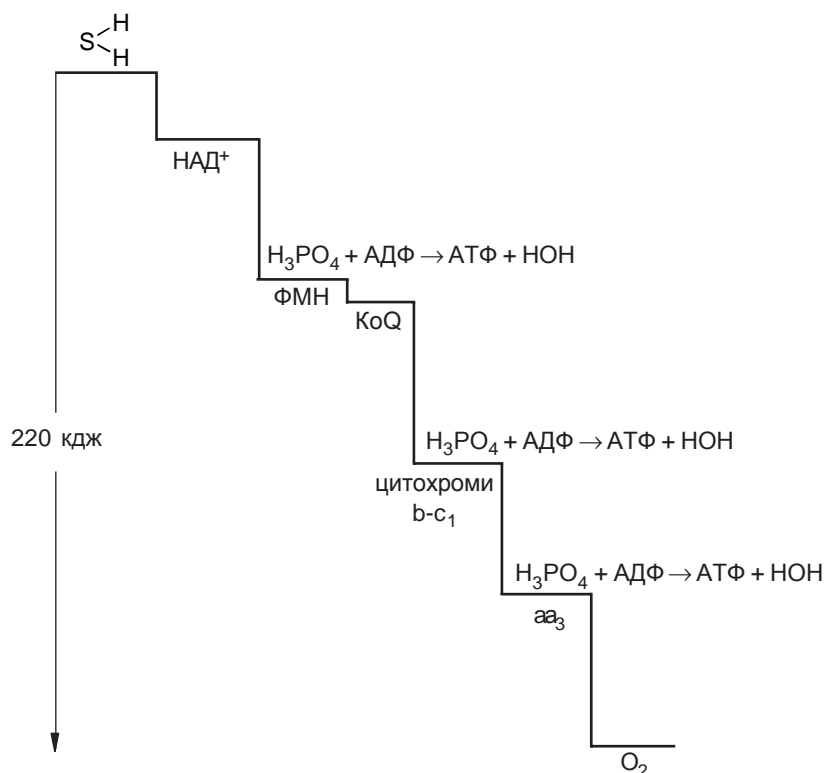


Рис. 7.6. Вивільнення енергії в ланцюгу біологічного окиснення.

(220 кДж/моль) достатній для синтезу не менше 4 молекул АТФ. Але експериментальні дослідження показали, що синтезується максимум 3 молекули АТФ. Саме на 3 ділянках дихального ланцюга перенесення електронів від одного компонента до наступного супроводжується перепадом вільної енергії, достатнім для синтезу АТФ.

Перша така ділянка – це НАД → ФМН, друга – цитохром b → цитохром c<sub>1</sub>, третя – цитохром aa<sub>3</sub> → кисень. Ці ділянки називають пунктами фосфорилування. Термін “пункт фосфорилування” чи “ділянка фосфорилування” не треба розуміти як конкретну стадію, на якій безпосередньо відбувається утворення АТФ. Ідеться про те, що потік електронів через ці три ділянки ланцюга якимось чином поєднаний з утворенням АТФ (перепад ОВП тут достатній для синтезу 1 молекули АТФ).

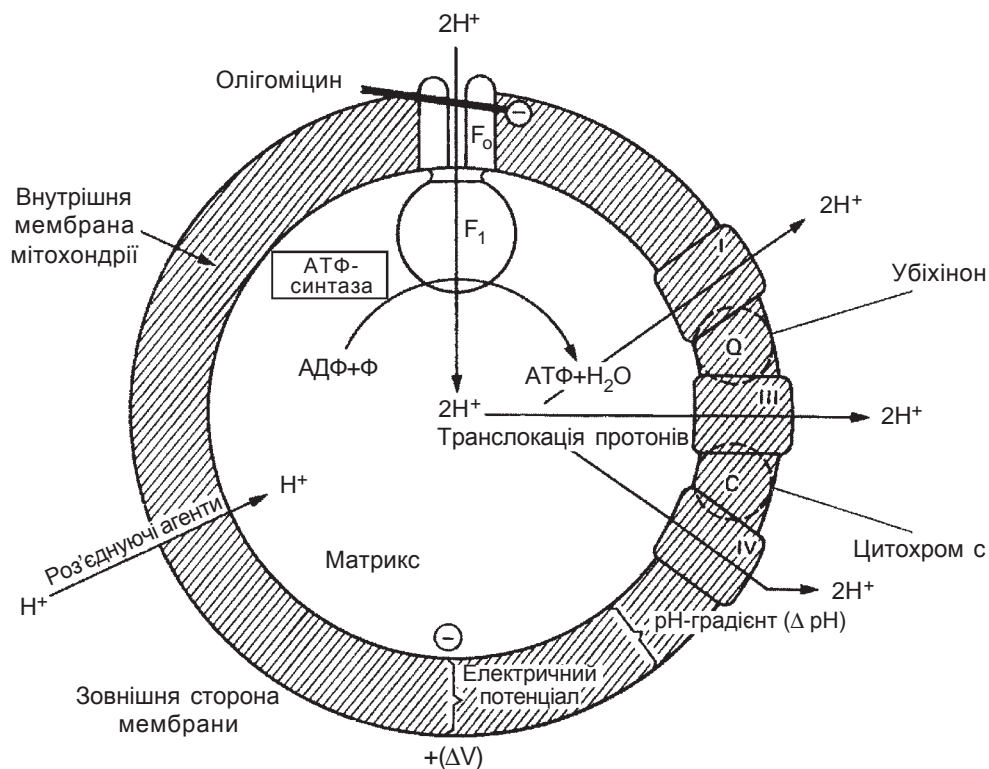
При окисненні субстратів ФАД-залежними дегідрогеназами (наприклад, сукцинату сукцинатдегідрогеназою) потік електронів від ФАДН<sub>2</sub> до кисню не проходить через перший пункт фосфорилування. У цих випадках синтезується на 1 молекулу АТФ менше, тобто дві. Вихід АТФ при окисненні різних субстратів і в різних умовах виражають відношенням Р/О, яке відповідає кількості молекул неорганічного фосфату, включених в АТФ, у розрахунку на один атом спожитого (поглинутого) кисню. Це співвідношення називають також коефіцієнтом фосфорилування. Таким чином, відношення Р/О при переносі пари електронів від НАДН до кисню дорівнює 3, а від ФАДН<sub>2</sub> до кисню – 2. При дії інгібіторів тканинного дихання відношення Р/О знижується.

#### **4. МЕХАНІЗМ ПОЄДНАННЯ ПЕРЕНЕСЕННЯ ЕЛЕКТРОНІВ І ОКИСНЮВАЛЬНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ**

Синтез АТФ із АДФ і Фн за рахунок енергії, що звільнюється при перенесенні електронів по дихальному ланцюгу, називається окиснювальним фосфорилуванням (ОФ). Існує декілька доказів поєднання цих процесів. По-перше, окиснення НАДН чи ФАДН<sub>2</sub> у мітохондріях дійсно супроводжується одночасним синтезом АТФ. По-друге, при наявності інгібіторів дихального ланцюга утворення АТФ зменшується. По-третє, відкриті хімічні речовини, які роз'єднують процеси переносу електронів і синтезу АТФ, не порушуючи перенесення електронів по дихальному ланцюгу. Механізм їх дії розглядається далі.

Тканинне дихання й ОФ поєднані не тільки енергетично, а і просторово на внутрішній мембрані мітохондрій. У ній локалізовані компоненти дихального ланцюга і ферменти, які каталізують реакцію синтезу АТФ. Через зовнішню мембрану мітохондрій легко проникають майже всі молекули й іони невеликих розмірів, тоді як внутрішня мембрана для більшості іонів невеликого розміру є непроникною. У ній є спеціальні транспортні системи, які переносять із цитоплазми в матрикс мітохондрій

піруват та інше клітинне паливо, а також АДФ і неорганічний фосфат, а з мітохондрій у цитоплазму — АТФ. Матрикс містить піруватдегідрогеназну систему, ферменти циклу лимонної кислоти (циклу Кребса), ферменти окиснення жирних кислот тощо. Саме НАД- та ФАД-залежні дегідрогенази цих метаболічних шляхів переносять атоми водню на дихальний ланцюг. Компоненти дихального ланцюга утворюють у внутрішній мембрані високоупорядкований ансамбль. Точна локалізація всіх компонентів поки що не вивчена, але встановлено, що деякі білки розміщені на одному боці внутрішньої мембрани, а інші — на протилежному. Крім того, деякі білки дихального ланцюга пронизують мембрану наскрізь. Фермент, який каталізує синтез АТФ (АТФ-синтаза або  $H^+$ -АТФаза), складається з двох компонентів:  $F_0$  і  $F_1$  (рис. 7.7). Компонент  $F_1$  нагадує шапочку гриба і повернений у бік матрикса мітохондрій. За допомогою ніжки він прикріплений до компонента  $F_0$ , який фіксується у мембрані й пронизує її наскрізь.



**Рис. 7.7.** Схема окисного фосфорилування за хеміосмотичною теорією.

$F_1$  і  $F_0$  — білкові субодиниці, які відповідають за фосфорилування.

Транслокація протонів з внутрішньої сторони мембрани на зовнішню здійснюється комплексами I, II і IV дихального ланцюга, кожна із яких діє як протонна помпа. Роз'єднувачі, наприклад динітрофенол, викликають витік протонів через мембрану, знижуючи електрохімічний протонний градієнт. Олігоміцин специфічно блокує потік протонів через  $F_0$ .

Існують три основні гіпотези про механізм поєднання (спряження) дихання й ОФ: хімічна, хеміосмотична і конформаційна. Згідно з хімічною гіпотезою, енергія, що виділяється при перенесенні електронів по дихальному ланцюгу, використовується для утворення високоенергетичного проміжного комплексу. Далі цей проміжний продукт розщеплюється і передає енергію на утворення АТФ. Але всі спроби відкрити проміжний високоенергетичний комплекс не дали результату.

Гіпотеза конформаційного поєднання припускає, що виділення енергії при транспорті електронів зумовлює зміни конформації білкових компонентів внутрішньої мембрани мітохондрій. Зміни конформації передаються на АТФ-синтазу, що призводить до її активації.

Найбільше значення має хеміосмотична теорія (розроблена в 60-х рр. П. Мітчелом, лауреатом Нобелівської премії за 1978 р). Згідно з цією теорією, перенесення електронів по дихальному ланцюгу супроводжується викачуванням протонів із матриксу через внутрішню мембрану у водне середовище міжмембранного простору (рис. 7.8). Припускають, що асиметрично розміщені в мембрані компоненти дихального ланцюга утворюють три петлі, які переносять через мембрану протони, тобто служать протонними помпами. З кожною парою електронів, що передаються від субстрату до кисню, ці три петлі транспортують із

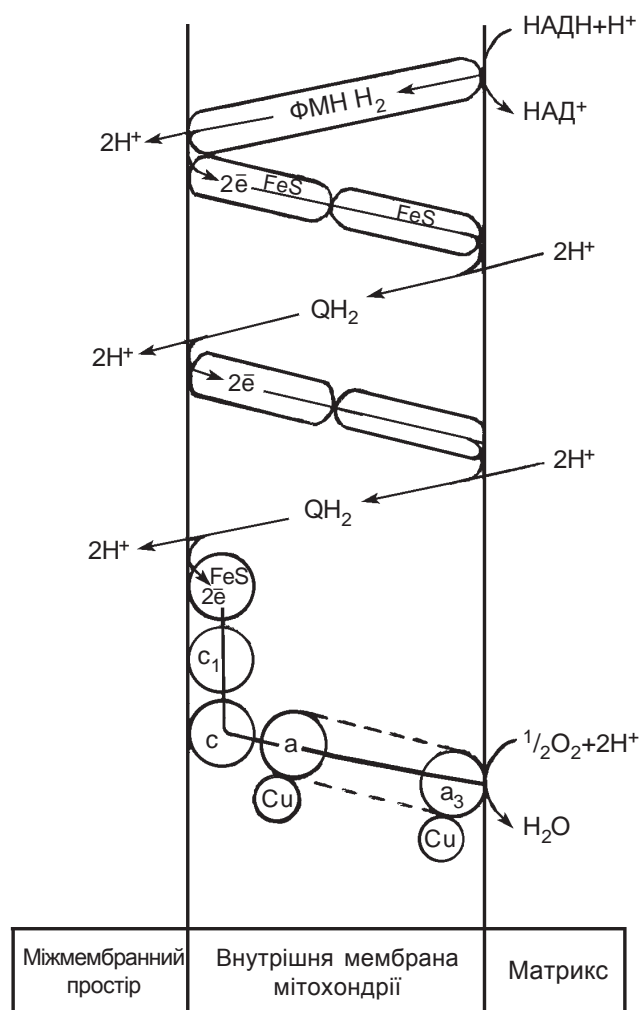


Рис. 7.8. Схема орієнтовного розташування окисно-відновних петель, які забезпечують перекачування протонів із матриксу в міжмембранний простір, в дихальному ланцюгу.

матриксу мітохондрій шість протонів (за новими даними, не менше 9). Таким чином, енергія, яка виділяється при перенесенні електронів, затрачається на перекачування іонів  $H^+$  проти градієнта концентрації. Внаслідок викачування іонів  $H^+$  із матриксу внутрішній бік внутрішньої мембрани мітохондрій стає електронегативним, а зовнішній — електропозитивним, тобто виникає градієнт концентрації іонів водню: їх менше в матриксі й більше — в зовнішній водній фазі. Сумарний електрохімічний протонний потенціал позначається  $\Delta\mu_{H^+}$ . Він складається із 2-х компонентів:  $\Delta\mu_{H^+} = \Delta p_{H^+} + \Delta V$  (рис. 7.9). Внутрішня мембрана мітохондрій непроникна для іонів  $H^+$ , а також іонів  $OH^-$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , але мембранний білок  $F_0$  АТФази утворює канал, по якому іони  $H^+$  повертаються в матрикс за градієнтом концентрації, вільна енергія, яка при цьому виділяється, використовується  $F_1$ -компонентом АТФази для синтезу АТФ з АДФ і Фн.

Поки що незрозуміло, як саме направлений через АТФ-синтетазну систему потік протонів зумовлює утворення АТФ. Припускають, що на активному центрі АТФ-синтази іони водню реагують з АДФ і фосфорною кислотою, що призводить до виникнення АТФ та виділення води за рахунок відщепленого воднем кисню. Однак детальний механізм цього процесу ще не вивчений. Таким чином, згідно з хеміосмотичною теорією, перенесення електронів по дихальному ланцюгу створює градієнт концентрації іонів  $H^+$ , який служить рушійною силою синтезу АТФ.

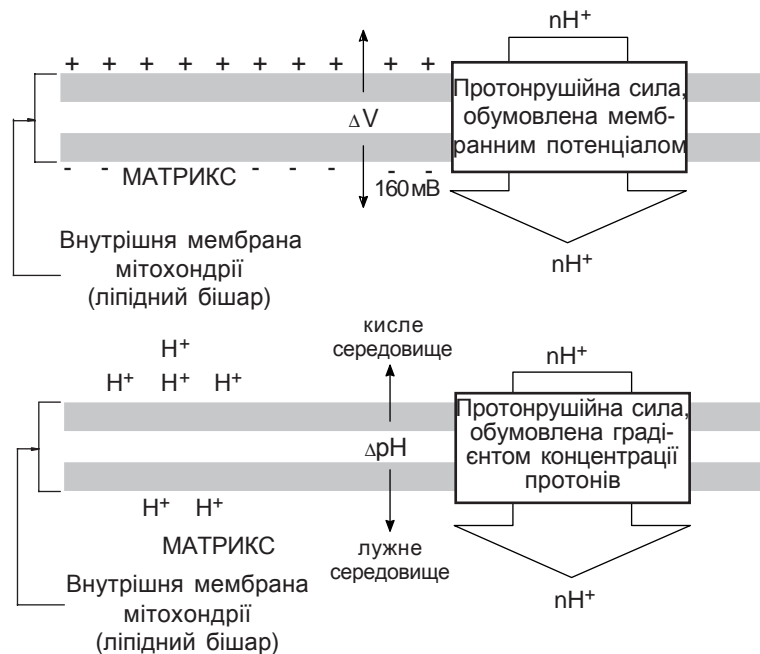


Рис. 7.9. Дві складові електрохімічного протонного градієнта, що виникають на внутрішній мітохондріальній мембрані.

Специфічний білок-переносник, аденіннуклеотид-транслоказа переносить новосинтезований АТФ із матриксу в цитоплазму в обмін на АДФ. Ця сама транспортна система переносить у матрикс мітохондрій фосфат. Є речовини, що мають здатність роз'єднувати процес транспорту електронів і фосфорилування. Таке дихання називають нефосфорильовальним, або роз'єднаним. Цю властивість мають 2,4-динітрофенол, дикумарин, вільні жирні кислоти, похідні саліцилової кислоти, що підвищують температуру тіла. Це так звані протонифори, які мають здатність переносити  $H^+$  через мембрану мітохондрій у бік меншої їх концентрації і цим самим вирівнювати їх концентраційний градієнт (рис. 7.10).

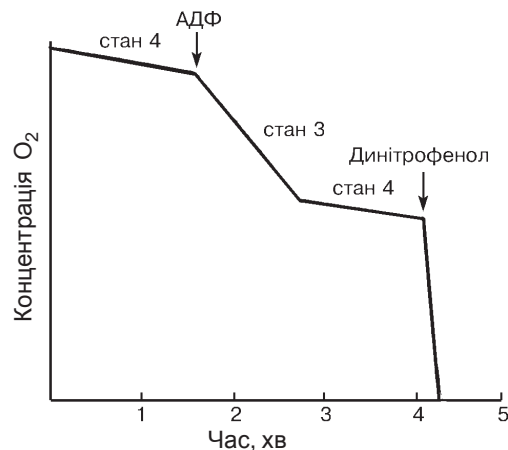
Наведені вище дані підтверджують дієвість функціонування хеміосмотичного механізму окисного фосфорилування.

Але найпереконливішим підтвердженням гіпотези Мітчела став експеримент американського науковця Рекера: так званий дослід із "химерою". Назва "химера" запозичена зі старогрецької міфології про чудовисько з пащею лева, тулубом кози і хвостом дракона.

За аналогією Рекер зібрав композицію з трьох різних частинок. Спочатку він сконструював мембрану з фосфоліпідів сої, в яку вмонтував бактеріальний білок родопсин, що має здатність у відповідь на освітлення переносити протони проти градієнта концентрації (протонна помпа). Третім компонентом мембранної композиції був фермент АТФ-синтетаза, одержаний із міокарда бика. Таким чином, композиція мала всі компоненти, необхідні для утворення АТФ. І справді, під впливом пучка світла "химера" ожила, вона почала виробляти АТФ, незважаючи на всю неоднорідність складових частин. Із цього часу хеміосмотична гіпотеза перетворилася на струнку теорію, за яку Мітчелу в 1978 році було присуджено Нобелівську премію.

Сприяють активації дихання і фосфорилування вітаміни групи В ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_5$  і ліпоєва кислота), які входять до складу коферментів загального катаболізму (окиснення пірувату й ацетилкоензиму А), мікроелементи Fe, Cu і, звичайно, сам кисень.

При голодуванні як енергетичний субстрат використову-



**Рис. 7.10.** Дихальний контроль в мітохондріях.

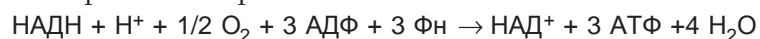
*Початковий рівень дихання в стані 4, додавання АДФ призводить до прискорення дихання з утворенням АТФ. Після фосфорилування АДФ дихання повертається до рівня стану 4. Наступне додавання до мітохондрій ДНФ (роз'єднувач) стимулює дихання, не спряжене з фосфорилуванням.*

ються речовини власних тканин (глікоген, жири, білки). Таких внутрішніх резервів вистачає на декілька тижнів. Але нестача кисню вже через 2-3 хвилини може викликати смерть.

Гормони з катаболічною дією стимулюють окиснювальні процеси, сприяють виробленню АТФ і теплопродукції. І навпаки, гормони-анаболіки зумовлюють витрачення енергії, що вилучається під час катаболізму.

## 5. РЕГУЛЯЦІЯ ТКАНИННОГО ДИХАННЯ Й ОКИСНЮВАЛЬНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ

Швидкість окиснення субстратів клітинного палива і транспорту електронів до кисню по дихальному ланцюгу залежить від наявності АДФ і Фн та виражається рівнянням:



Концентрація АДФ у клітині значно менша, ніж концентрація неорганічного фосфату, тому рівень АДФ є основним у регуляторному механізмі. Якщо в клітині інтенсивно здійснюються процеси з використанням енергії АТФ, то це призводить до зниження концентрації АТФ і зростання концентрації АДФ, а наявність АДФ автоматично підвищує швидкість перенесення електронів та поєданого з ним окиснювального фосфорилювання. Після вичерпання запасів АДФ швидкість споживання мітохондріями кисню і фосфорилювання АДФ неодмінно зменшуються, повертаючись до рівня, що відповідає стану спокою (рис. 7.10). Залежність дихання мітохондрій від концентрації АДФ називають дихальним контролем. Таким чином, тісне поєднання дихання з фосфорилюванням у мітохондріях створює умови, коли швидкість окиснення клітинного палива регулюється енергетичними потребами клітини. Величина відношення АТФ/АДФ • Фн служить показником енергетичного стану клітин.

Запропонований ще один показник — енергетичний заряд, який відображає вміст високоенергетичних аденілових нуклеотидів у загальному їх пулі:

$$\text{енергетичний заряд} = \frac{\text{АТФ} + 1/2 \text{АДФ}}{\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}}$$

Більшість клітин підтримують значення енергетичного заряду у вузькому інтервалі близько 0,8-0,9. АТФ, АДФ і АМФ відіграють роль позитивних або негативних алостеричних ефекторів регуляторних ферментів метаболізму вуглеводів, жирів, амінокислот. При високій концентрації АТФ і відповідно низьких концентраціях АДФ і АМФ процеси катаболізму й окиснювального фосфорилювання мінімальні. З іншого боку, підвищення рівня АДФ і АМФ є сигналом, який збільшує швидкість катаболізму і зменшує швидкість анаболізму.

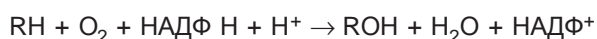


## 6. ІНШІ ВИДИ БІОЛОГІЧНОГО ОКИСНЕННЯ

Розглянутий вище різновид біологічного окиснення, при якому кисень використовується на утворення води та вироблення енергії в дихальному ланцюзі, називається оксидазним, або енергозабезпечувальним. На нього припадає 80-90 % спожитого кисню. Крім цього, існує ще кілька видів реакцій, які відбуваються із споживанням кисню. Вклад їх у загальне споживання кисню організмом порівняно невеликий (приблизно 10 %), але значення важливе. У більшості реакцій атоми кисню безпосередньо включаються в молекулу субстрату з утворенням гідроксильної групи, рідше – карбоксильної й інших кисневмісних груп. Ці реакції зустрічаються на різних шляхах синтезу і розпаду, особливо в метаболізмі ароматичних і стероїдних сполук, простагландинів і лейкотрієнів. Крім того, реакції окиснення мають значення для метаболізму лікарських препаратів, знешкодження сторонніх речовин. Найчисленнішими є реакції мікросомального окиснення. Назва походить від мікросом – фрагментів мембран ендоплазматичного ретикулулу у формі везикул, які утворюються при гомогенізації тканин.

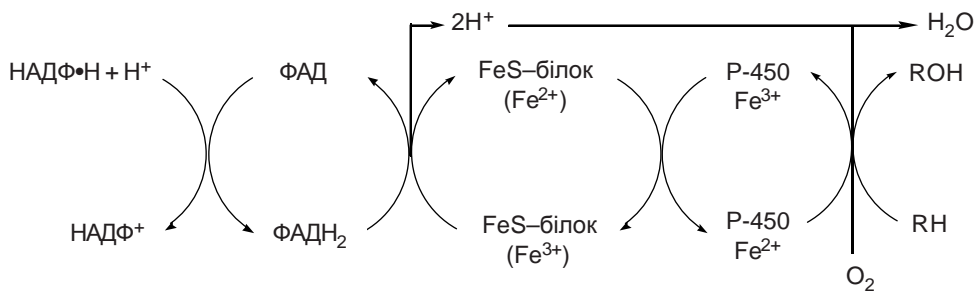
### 6.1. Мікросомальне окиснення

У мембранах ендоплазматичного ретикулулу печінки, в мітохондріях і мікросомах кори надниркових, статевих залоз та інших тканин локалізовані ферментні системи, які каталізують монооксигеназні реакції, коли один атом молекули кисню включається в субстрат, а другий – у молекулу води. Оскільки найчастіше субстрат у монооксигеназних реакціях гідроксилюється, цю групу ферментів називають також гідроксилазами. Загальне рівняння реакцій мікросомального гідроксилювання таке:



Донором воднів для утворення  $H_2O$  замість НАДФН може бути НАДН, ФМН• $H_2$ , ФАД• $H_2$ .

Головний компонент монооксигеназ – цитохром Р-450 – названий так тому, що комплекс його відновленої форми з монооксидом вуглецю (II) має максимум поглинання світла при 450 нм. Цитохром Р-450 містить протогем і подібний до цитохромів групи b. Буква "Р" в цитохромі Р-450 походить від американського міста Philadelphia, де він вперше був відкритий. Існує велика кількість ізоформ цитохрому Р-450. Функціонують цитохроми Р-450 спільно з флавопротеїнами і залізо-сірчаними білками. Зокрема, гідроксилазна система кори надниркових залоз включає цитохром Р-450, залізо-сірчаний білок адрендоксин і флавопротеїн, коферментом якого служить ФАД. Вона каталізує реакції гідроксилювання у процесі синтезу стероїдних гормонів кори надниркових залоз. Послідовність компонентів ланцюга переносу електронів показана на рис. 7.11.



**Рис. 7.11.** Схема монооксигеназної системи кори надниркових залоз:

*FeS-білок* – залізо-сірчаній білок;

*P-450* – цитохром P-450;

*RH* і *ROH* – відновлена і окиснена форма субстрату.

Флавопротеїн окиснює НАДФН і далі передає електрони в ланцюг, а протони в середовище. В активному центрі цитохрому P-450 зв'язуються  $O_2$  і субстрат, молекулярний кисень активується шляхом перенесення на нього електронів і відбувається гідроксилювання субстрату активним киснем. Другий атом кисню зв'язує два іони  $H^+$  із середовища, утворюючи молекулу води (рис. 7.11).

Монооксигеназна система мембран ендоплазматичного ретикулу печінки включає флавопротеїн НАДФН-цитохром P-450-редуктазу і цитохром P-450. Вона каталізує реакції гідрокислювання у процесі синтезу жовчних кислот із холестерину, інактивації стероїдних гормонів, метаболічні перетворення різноманітних сторонніх речовин і лікарських препаратів. У результаті гідроксилювання неполярних гідрофобних речовин підвищується їх гідрофільність, що сприяє інактивації біологічно активних речовин чи знешкодженню токсичних речовин і виведенню із організму. Ізоформи цитохрому P-450 розрізняють за субстратною специфічністю, але всі субстрати повинні бути аполярними. Субстрати мікросомальних гідроксилаз індуюють синтез молекул цитохрому P-450 в печінці. Висока індуюча здатність властива фенобарбіталу (снодійному препарату). Явище індукції пояснює механізм звикання до снодійних засобів (барбітуратів) і до інших лікарських речовин, які окиснюються монооксигеназною системою ендоплазматичного ретикулу гепатоцитів.

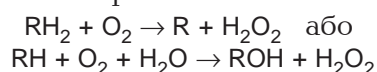
Існують монооксигенази, які не містять цитохрому P-450. Серед них ферменти печінки, що каталізують реакції гідроксилювання феніланіну, тирозину, триптофану. До їх складу входять: іон заліза й органічний фактор біоптерин. Мідьвмісна монооксигеназа каталізує гідроксилювання дофаміну з утворенням норадреналіну.

Включення обох атомів молекули кисню у субстрат каталізують діоксигенази. Це, зокрема, негемові залізовмісні ферменти, які каталізують реакції синтезу гомогентизинової кислоти і її окиснення на шляху катаболізму тирозину. Також залізовмісна ліпооксигеназа каталізує вклю-

чення  $O_2$  в арахідонову кислоту, першу реакцію в процесі синтезу лейкотрієнів. Пролін і лізин-діоксигенази каталізують реакції гідроксилування залишків проліну і лізину в проколагені.

## 6.2. Пероксидазне окиснення

Відомі реакції безпосереднього окиснення субстратів киснем не шляхом включення атомів кисню в молекули субстратів, а шляхом двох-електронного відновлення кисню до пероксиду водню. Це так звані пероксидазні реакції. Вони перебігають за схемами:



Таким чином, продуктами цих реакцій є окиснений субстрат та  $H_2O_2$ . До ферментів, які каталізують такі реакції, відносяться оксидази D- і L-амінокислот, аміноксидази, ксантиноксидази тощо. Пероксид водню далі розкладається каталазою або використовується у реакціях, які каталізуються пероксидазами. Оксидази, каталаза і пероксидази локалізовані, головним чином, у пероксисомах. Вони містять флавін або метали.

Таким чином, крім використання кисню в тканинному диханні у мітохондріях, в організмі широко розповсюджені реакції прямої взаємодії субстратів з молекулярним киснем. Принципова відмінність цих реакцій біологічного окиснення від тканинного дихання в тому, що вони не супроводжуються утворенням високоенергетичних сполук, а мають пластичне і захисне значення.

## 7. АКТИВНІ ФОРМИ КИСНЮ І МЕХАНІЗМИ ЇХ ІНАКТИВАЦІЇ

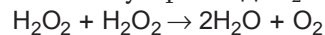
У процесі еволюції після утворення на Землі кисневої атмосфери в живих організмах виникли і вдосконалились механізми окиснення органічних речовин молекулярним киснем. Оскільки продукти, наприклад глюкоза, окиснюються киснем повністю до  $CO_2$  і  $H_2O$ , аеробні організми змогли отримувати значно більше енергії, ніж анаеробні.

Але поряд з перевагами кисень вніс і нові проблеми. У більшості реакцій біологічного окиснення, в яких використовується молекула  $O_2$ , вона відновлюється до  $H_2O$ . Так, при тканинному диханні молекула  $O_2$  приєднує 4 електрони і повністю відновлюється до двох молекул води. У монооксигеназних реакціях відновлення одного атома кисню із  $O_2$  також дає молекулу води. Але при неповному відновленні  $O_2$  утворюються високоактивні частинки, зокрема вільні радикали кисню. Накопичення їх призводить до окиснювальної деградації всіх класів біомолекул, особливо ліпідів і білків. До таких проміжних продуктів відновлення молекулярного кисню відносяться пероксид водню  $H_2O_2$ , супероксид-

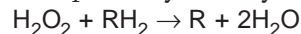
ний аніон-радикал  $O_2^{\cdot -}$ , гідроксильний радикал  $\dot{O}H$ . У процесі біологічної еволюції в аеробних організмів виробились механізми захисту від активних форм кисню.

Сам молекулярний кисень в основному стані при низьких температурах має низьку хімічну активність. Це зумовлено електронною структурою молекули  $O_2$ . В основному стані молекула кисню має 2 неспарені електрони з паралельними спінами і взаємодія її із звичайними ковалентними сполуками, в яких усі електрони спарені, утруднена через спінову заборону. Висока реакційна здатність властива молекулі кисню в електроннозбудженому синглетному стані ( $^1O_2$ ). Синглетний кисень утворюється як головний продукт при фотохімічних окиснювальних процесах, але не утворюється зовсім чи у дуже незначній кількості в реакціях біологічного окиснення.

У живій природі спінова заборона взаємодії  $O_2$  з органічними сполуками долається завдяки наявності ферментативних систем, розглянутих вище, які здійснюють активацію молекулярного кисню шляхом чотирьох- чи двохелектронного відновлення. Повне чотирьохелектронне відновлення  $O_2$  дає молекулу води. Двохелектронне відновлення  $O_2$  у реакціях, які каталізують оксидази, дає вже більш реакційно здатний пероксид водню. Оксидазні реакції з утворенням  $H_2O_2$  відбуваються, головним чином, у пероксисомах. У цих органелах є вискооефективний фермент каталаза, яка каталізує розпад  $H_2O_2$  за рівнянням:



У цій реакції одна молекула  $H_2O_2$  є окисником, а друга — відновником. Крім того,  $H_2O_2$  використовується у пероксидазних реакціях:

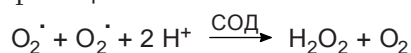


Каталаза проявляє також і пероксидазну активність. Вважають, що у тканинах тварин каталаза діє майже виключно як пероксидаза, оскільки у фізіологічних умовах концентрація  $H_2O_2$  низька, а інших субстратів — висока. Завдяки дії каталази і пероксидаз концентрація  $H_2O_2$  у цитоплазмі клітин підтримується на низькому рівні ( $10^{-9}$ - $10^{-7}$  М).

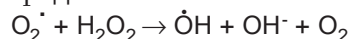
За умов приєднання до  $O_2$  тільки одного електрона утворюється супероксидний аніон-радикал  $O_2^{\cdot -}$ . Джерелом  $O_2^{\cdot -}$  служать реакції, які каталізують розглянуті вище, оксидази і монооксигенази. На проміжних стадіях цих реакцій в активному центрі ферментів утворюється  $O_2^{\cdot -}$ , який може звільнитись із фермент-субстратного комплексу до завершення реакції. Різні ферменти дають різний вихід супероксидних радикалів. Порівняно велика кількість  $O_2^{\cdot -}$  утворюється у ксантиноксидазній реакції розпаду пуринових нуклеотидів. У процесі перенесення електронів по мітохондріальному дихальному ланцюгу також іноді має місце перенос одного електрона із відновленого убіхінону відразу на молекулярний кисень, тобто втрата електронів із ланцюга. Крім того, супероксидний радикал утворюється неферментативним шляхом внаслідок

реакцій автоокиснення гемоглобіну й інших гемопротеїнів, глутатіону, аскорбінової кислоти. Супероксиданіон може протонуватись до гідропероксидного радикалу  $\text{HO}_2\cdot$ .

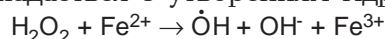
У нормі супероксидний радикал наявний у тканинах у низьких концентраціях порядку  $10^{-11}$ - $10^{-12}$  М. Не допускає зростання вмісту в організмі  $\text{O}_2\cdot^-$  наявний у всіх клітинах фермент супероксиддисмутаза (СОД), яка каталізує реакцію:



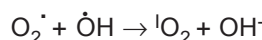
Утворений пероксид водню розкладається під дією каталази. Підвищене утворення  $\text{O}_2\cdot^-$  і  $\text{H}_2\text{O}_2$  спостерігається при дії на організм ряду хімічних речовин, рентгенівського і радіоактивного опромінення та при зниженні активності супероксиддисмутази і каталази. У неферментативній реакції між  $\text{O}_2\cdot^-$  і  $\text{H}_2\text{O}_2$  утворюється надзвичайно сильний окисник – гідроксильний радикал  $\cdot\text{OH}$ :



Швидкість цієї реакції значно збільшується при наявності іонів перехідних металів. Під дією іонів  $\text{Fe}^{2+}$  і деяких залізовмісних сполук пероксид водню розпадається з утворенням гідроксильних радикалів:



При взаємодії супероксидного аніону з гідроксильним радикалом утворюється синглетний кисень:



Гідроксильний радикал, синглетний кисень, меншою мірою супероксидний радикал і пероксид водню окиснюють більшість органічних речовин, зокрема білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти. Окиснювальні модифікації ферментів та інших білків зумовлюють їх інактивацію. Дія на ДНК може бути причиною мутацій. Активні форми кисню інтенсивно окиснюють ненасичені жирні кислоти, які входять до складу фосфоліпідів мембран. Процес пероксидного окиснення ліпідів має характер ланцюгової реакції, оскільки у ході процесу генеруються пероксидні радикали жирної кислоти ( $-\text{O}-\text{O}_2\cdot$ ), здатні окиснювати інші молекули жирних кислот до вільних радикалів. Таким чином, активні форми кисню необхідні тільки для ініціації ланцюгової реакції. У результаті пероксидного окиснення ліпідів порушується структура і функції мембран. Радикальні форми жирних кислот, а також активні форми кисню знешкоджуються в організмі антиоксидантами, до яких відносяться вітамін Е, глутатіон, аскорбінова кислота та ряд інших ендогенних й екзогенних сполук.

На рис. 7.12 схематично подано перетворення активних форм кисню і механізми захисту від них.

Різке зростання утворення активних форм кисню спостерігається у нейтрофільних лейкоцитах (нейтрофілах) під час фагоцитозу. При цьому у нейтрофілах у десятки разів збільшується споживання кисню,

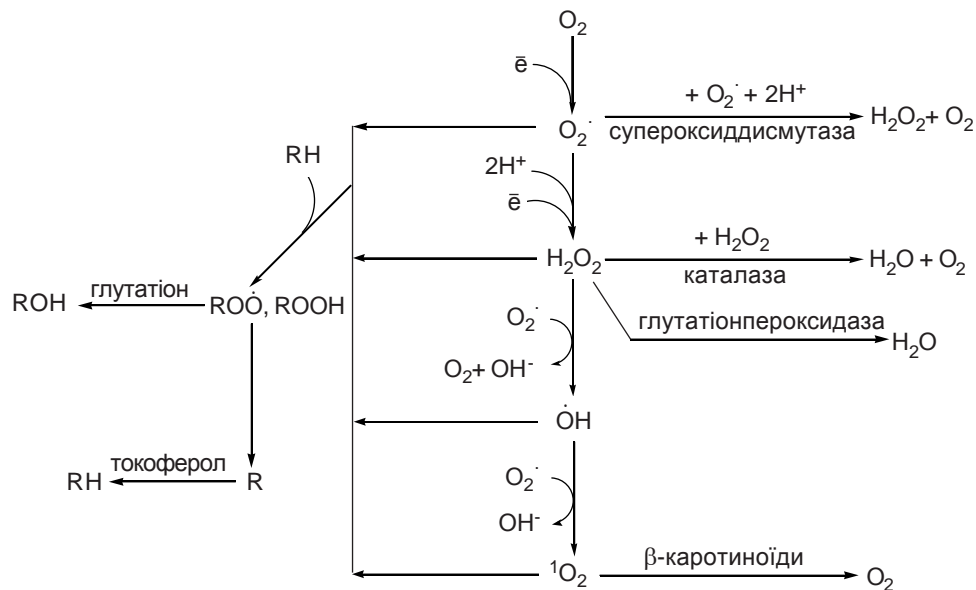
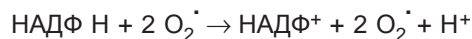


Рис. 7.12. Перетворення активних форм кисню і механізми захисту від них.  
*RH* – ненасичена жирна кислота.

а також стимулюються реакції пентозофосфатного циклу перетворення глюкози, які постачають відновлений НАДФ • Н. На поверхні плазматичної мембрани нейтрофілів локалізований фермент НАДФ • Н-оксидаза, який каталізує реакцію окиснення НАДФ • Н і утворення супероксидного радикалу:

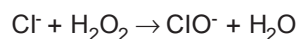


Наступні перетворення  $O_2^{\cdot -}$ , як розглянуто вище, дають  $H_2O_2$ ,  $OH^{\cdot}$  і  $^1O_2$ . У ході фагоцитозу НАДФ • Н-оксидаза стає частиною внутрішньої поверхні фагосоми і активні форми кисню виділяються всередину фагосоми, де окиснюють молекули бактеріальних клітин і, таким чином, вбивають фагоцитовані мікроорганізми.

Значні кількості активних форм кисню потрапляють і у міжклітинний простір та пошкоджують сусідні клітини. Самі нейтрофіли містять у цитоплазмі каталазу і глутатіонпероксидазу, які розкладають пероксид водню, що дифундує у цитоплазму. Але далі гинуть і самі лейкоцити.

Ці процеси характерні для реакції запалення.

У нейтрофілах утворюється ще одна речовина з високою бактерицидною дією. В азурофільних гранулах нейтрофілів є фермент мієлопероксидаза, яка каталізує реакцію між  $Cl^-$  і  $H_2O_2$  з утворенням гіпохлориту:



Під дією гіпохлориту відбуваються хлорування і окиснення мембранних структур бактерій, руйнування мембран і загибель клітин.

Крім активних форм кисню, бактероцидна дія зумовлюється високою концентрацією іонів  $H^+$ , оскільки у ході фагоцитозу зростає швидкість гліколізу і накопичення молочної кислоти. Низьке рН є оптимальним для дії гідролаз, які вивільняються із гранул нейтрофілів.

### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "БІОЕНЕРГЕТИКА"

1. Енергетичним матеріалом в організмі є:
  - A. Фосфоліпіди.
  - B. Воски.
  - C. Стерини.
  - D. Триацилгліцерини.
  - E. Гліколіпіди.
2. Призначення дихального ланцюга у мітохондріях:
  - A. Перетворення речовин і енергії.
  - B. Окиснення речовин до  $CO_2$  і  $H_2O$ .
  - C. Забезпечення клітин  $НАД^+$  і  $ФАД$ .
  - D. Перенесення атомів водню із  $НАДН_2$  на кисень з утворенням  $АТФ$  і  $H_2O$ .
  - E. Перенесення  $e^-$  на цитохроми.
3. У склад дихального ланцюга входять всі нижчеперелічені речовини, за винятком:
  - A.  $НАД$ , ФМН.
  - B. Залізо-сірчані білки.
  - C. Убіхінон.
  - D. Піруват.
  - E. Цитохроми.
4. У тканинному диханні беруть участь всі речовини, за винятком:
  - A. Тіамінпірофосфату.
  - B. Рибофлавіну.
  - C. Пантотенової кислоти.
  - D. Ніацину.
  - E. Піридоксальфосфату.
5. Ферменти тканинного дихання розміщені в:
  - A. Цитоплазмі.
  - B. Лізосомах.
  - C. Пероксисомах.

- D. Матриксі і внутрішній мембрані мітохондрій.  
E. Ядрі.
6. Субстратами тканинного дихання є всі перелічені речовини, крім однієї:  
A. Ізоцитрат.  
B. Малат.  
C.  $\alpha$ -кетоглутарат.  
D. Сукцинат.  
E. Лактат.
7. Найбільш енергетичним субстратом дихального ланцюга є:  
A.  $\text{CoQH}_2$ .  
B.  $\text{НАДН}_2$ .  
C. Сукцинат.  
D.  $\text{ФАДН}_2$ .  
E. Аскорбат.
8. Порушення постачання кисню в кризових ситуаціях організму спричиняє енергопостачання за рахунок:  
A. Глюконеогенезу.  
B. Окиснення жирних кислот.  
C. Кетолізу.  
D. Пентозофосфатного циклу.  
E. Гліколізу.
9. Коферментом  $\text{НАДН}_2$ -дегідрогенази в дихальному ланцюзі є:  
A.  $\text{ФАД}$ .  
B.  $\text{НАД}^+$ .  
C. ПААФ.  
D. ФМН.  
E.  $\text{НАДФ}$ .
10. Призначенням бурого жиру в міжлопатковій ділянці новонароджених є:  
A. Служити пластичним матеріалом.  
B. Служити теплоізоляційним матеріалом.  
C. Служити джерелом тепла за рахунок роз'єднання дихання і фосфорилування.  
D. Здійснювати механічний захист тканин і органів.  
E. Джерело для утворення кетонових тіл.
11. АТФ-синтетаза утворює АТФ під час окисного фосфорилування. Вона розміщена в:  
A. Цитозолі клітини.  
B. Пероксисомах.  
C. Зовнішній мембрані мітохондрій.  
D. Мікросомах.  
E. Матриксі мітохондрій.



12. Головний дихальний ланцюг включає такі компоненти:  
 $\text{НАДН}_2 \rightarrow \text{ФМН-КоQ} \rightarrow \text{цит. (b-c}_1\text{-c-aa}_3) \rightarrow \text{O}_2$   
Послідовність їх розташування зумовлена:
- A. Розчинністю в ліпідах мембран мітохондрій.
  - B. Подібністю в структурі сусідніх переносників  $\bar{e}$ .
  - C. Вибірковою здатністю акцептувати і передавати  $\bar{e}$ .
  - D. Зростанням величини окисдно-відновного потенціалу між сусідніми переносниками  $\bar{e}$ .
  - E. Прагненням окисдно-відновних пар перенесення електронів до розсіювання вільної енергії.
13. Вилучення енергії від субстратів тканинного дихання в дихальному ланцюзі відбувається за рахунок:
- A. Розкладу субстратів до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ .
  - B. Зростання окисдно-відновного потенціалу компонентів дихального ланцюга.
  - C. Перенесення  $\bar{e}$  по дихальному ланцюзі.
  - D. Перетворення енергії відщеплених електронів у протонний потенціал внутрішньої мембрани мітохондрій.
  - E. Відновлення кисню до води.
14. Як відбивається на утворенні АТФ потрапляння в кров 2,4-динітрофенолу?
- A. Не впливає на утворення АТФ.
  - B. Підвищує утворення АТФ.
  - C. Посилює окиснення і фосфорилування.
  - D. Зменшує вихід АТФ, бо роз'єднує дихання і фосфорилування.
  - E. Зменшує вихід АТФ і тепла.
15. Де відбувається утворення АТФ під час окисного фосфорилування?
- A. В мітохондріях.
  - B. В цитозолі.
  - C. В дихальному ланцюзі.
  - D. На цитохромах.
  - E. На АТФ-синтетазі, що знаходиться в матриксі і пронизує внутрішню мембрану.
16. В якому місці дихального ланцюга припиняється транспорт електронів під впливом антимицину?
- A. Між  $\text{НАДН}_2$  і ФМН.
  - B. Між  $\text{КоQH}_2$  і цитохромом b.
  - C. Між цитохромом b і c.
  - D. Між цитохромом  $\text{aa}_3$  і  $\text{O}_2$
  - E.  $\text{ФАДН}_2$  і  $\text{КоQ}$ .
17. Ціанід калію — смертельна отрута. Залежно від дози, смерть настає через декілька секунд чи хвилин. Токсична дія зумовлена пригніченням дії:

- A. Цитохромоксидази.
- B. Гемоглобіну.
- C. Каталази.
- D. АТФ-синтетази.
- E. НАДФН-дегідрогенази.

18. Як впливають на енергетичний вихід АТФ іони  $K^+$ , якщо потрапляють у мітохондрію?

- A. Не змінюють вихід АТФ.
- B. Частина енергії дихання використовується на транспорт іонів.
- C. Збільшується утворення АТФ, бо зростає позитивний потенціал.
- D. Вихід АТФ зменшується, бо іони  $K^+$  як іонофори зменшують величину мембранного електрохімічного потенціалу.
- E. Величина зміни АТФ буде залежати від кількості іонів  $K^+$ .

19. Макроергічними зв'язками називаються:

- A. Хімічні зв'язки, на утворення яких потрібно багато енергії.
- B. Зв'язки, що входять в склад вуглеводів, ліпідів і білків.
- C. Хімічні зв'язки, при розриві яких виділяється 40 кДж енергії.
- D. Зв'язки, при гідролізі яких виділяється 15 кДж енергії.
- E. Зв'язки, що утворені вугільною кислотою.

20. Енергія макроергічних зв'язків використовується для всіх процесів, крім:

- A. Біосинтезу речовин.
- B. Механічної роботи.
- C. Активного транспорту іонів.
- D. Транспорту сечовини, гліцерину.
- E. Генерації нервового імпульсу.

## РОЗДІЛ 8. ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ

В організмі людини і тварин вміст вуглеводів становиться близько 2 % сухої маси, що значно менше від вмісту білків (45 %) і ліпідів (15 %). Серед них є декілька десятків моносахаридів і тисячі різних оліго- і полісахаридів. Центральне місце займають моносахарид глюкози і гомополісахарид глікоген, який складається із залишків глюкози. Усі інші оліго- і полісахариди складаються з різних моносахаридів і рідко зустрічаються у вільному вигляді, а частіше у складі глікопротеїнів, протеогліканів, гліколіпідів, гліколіпопротеїнів.

Вуглеводи виконують різноманітні функції, серед яких у кількісному відношенні найбільш важлива енергетична. При споживанні змішаної їжі за рахунок вуглеводів забезпечується 50-60 % енергетичних потреб організму. Вуглеводи можуть окиснюватись з виділенням енергії в аеробних й анаеробних умовах. Глікоген відіграє функцію енергетичного депо. Структурну роль в організмі людини і тварин виконують гетерополісахариди (глікозаміноглікани) міжклітинної речовини. Гелеподібні речовини вуглеводної природи служать мастилом у суглобах. Олігосахаридні компоненти глікопротеїнів і гліколіпідів мембран утворюють центри розпізнавання біомолекулами, забезпечують адгезію клітин при гістогенезі і морфогенезі, виконують роль антигенів. Пентози (рибоза і дезоксирибоза) входять до складу нуклеїнових кислот, коферментів-нуклеотидів. Із вуглеводів в організмі синтезуються інші сполуки, зокрема жири, замінні амінокислоти, стероїди.

Продукт окиснення глюкози — глюкуронова кислота — має здатність знешкоджувати продукти гниття білків.

Вуглеводи і їх похідні використовуються в практичній медицині: глюкоза 40 %, глікозиди (наприклад, дигіталіс) — як серцевий засіб, а декстран — як кровозамінник.

Вуглеводи надходять в організм у складі звичайних харчових продуктів рослинного і тваринного походження. На вуглеводи припадає близько 2/3 маси їжі, а за калорійністю — близько 55 %. Рекомендується, щоб дисахариди (сахароза і лактоза) і моносахариди (глюкоза і фруктоза) склали не більше 1/6 від загальної кількості вуглеводів їжі. Перевага полісахаридів (крохмалю і глікогену) зумовлюється:

1) повільним темпом травлення, а значить не таким різким підйомом концентрації глюкози в крові і меншим перевантаженням систем її утилізації;

2) відсутністю солодкого смаку, що знижує ймовірність переїдання.

Глюкоза може утворюватись в організмі з амінокислот, гліцерину, молочної кислоти та інших речовин. Цей процес посилюється за недостатнього надходження вуглеводів їжі. Схема обміну вуглеводів в організмі людини показана на рис. 8.1.

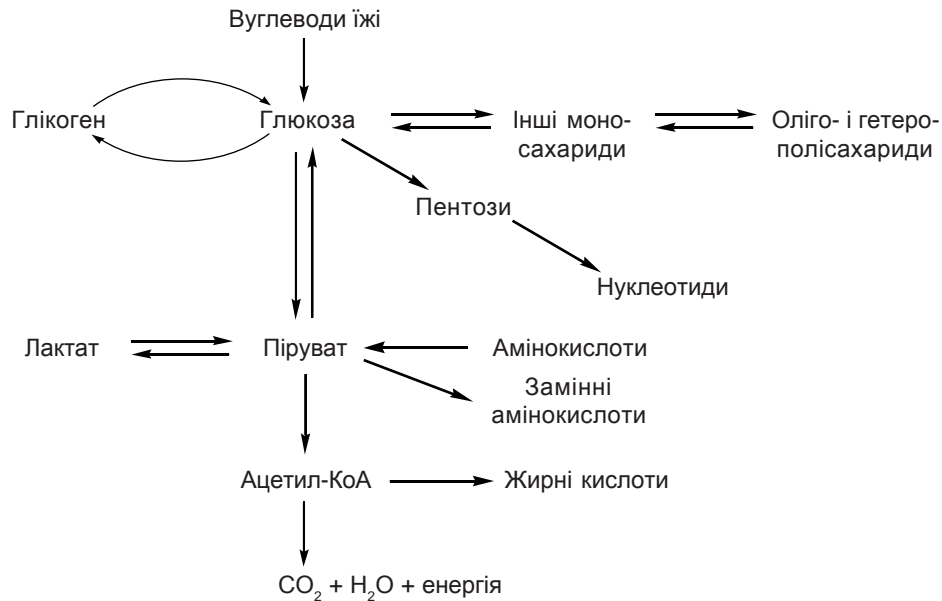


Рис. 8.1. Схема обміну вуглеводів.

Центральна роль глюкози зумовлена її структурою і фізико-хімічними властивостями.

Порушення обміну вуглеводів характерні для ряду захворювань — цукрового діабету, непереносимості лактози, фруктози, галактоземії, глікогенозів, уражень печінки, нервової системи.

## 1. ТРАВЛЕННЯ ВУГЛЕВОДІВ

У шлунково-кишковому тракті полі- і дисахариди гідролізуються під дією ферментів глікозидаз до моносахаридів, які здатні всмоктуватись. Із вуглеводів їжі в організмі людини засвоюються полісахариди крохмаль і глікоген, дисахариди сахароза, лактоза і мальтоза, моносахариди глюкоза і фруктоза. Останні містяться в їжі у невеликих кількостях (фрукти, мед). Більша частина рослинних вуглеводів (целюлоза, лігнін, пектини, ксилани тощо) не засвоюється в організмі людини внаслідок відсутності ферментів, які б розщеплювали їх до моносахаридів.

Але целюлоза й інші рослинні полісахариди повинні обов'язково входити до складу їжі людини. Завдяки абсорбції води, мас якої у 10-15 разів більша за їх власну масу, рослинні волокна сильно збільшують

об'єм харчової грудочки і таким чином стимулюють перистальтику ШКТ. Неперетравлена целюлоза сприяє формуванню калових мас. Крім того, рослинні волокна сорбують деякі токсичні речовини, зокрема канцерогенні, що зменшує їх вбирання стінкою кишечника і зумовлює виведення з організму.

Розщеплення крохмалю і глікогену починається у роті під час жування їжі завдяки дії ферменту амілази, який виділяється слинними залозами. Амілаза каталізує гідроліз  $\alpha$ -1,4-глікозидних зв'язків полісахаридів (рис. 8.2).

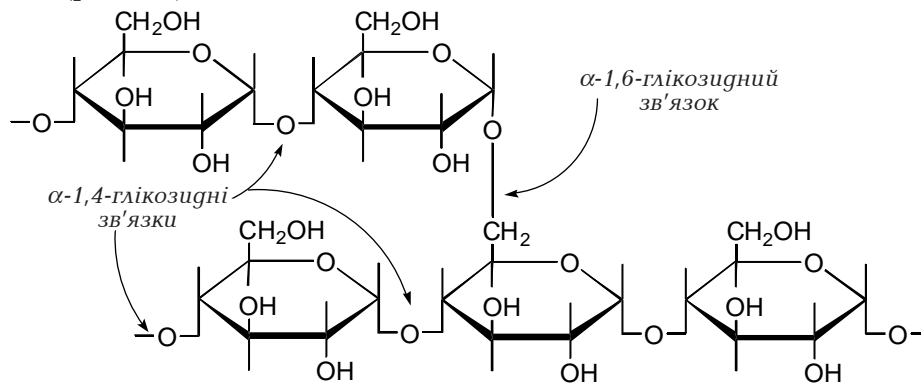
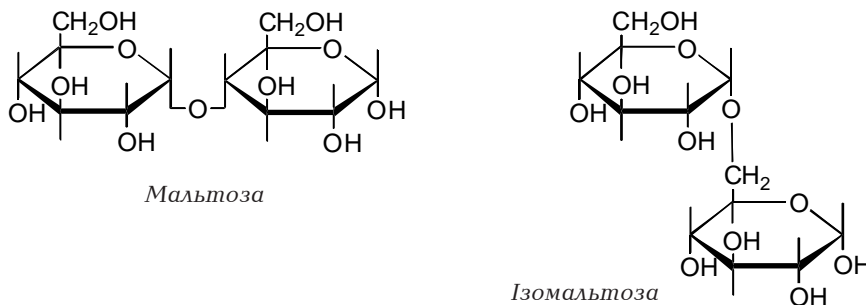


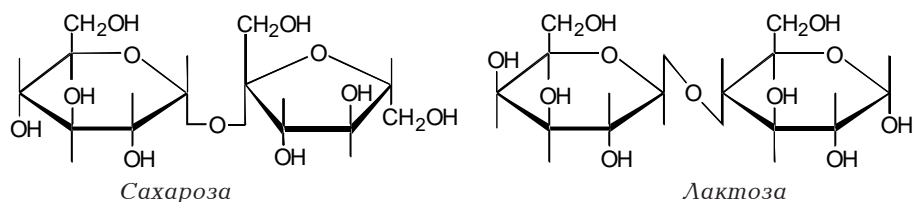
Рис. 8.2. Будава амілопектинової фракції крохмалю і глікогену.

Залежно від часу знаходження їжі в роті, розщеплюється різна кількість зв'язків і утворюється суміш декстринів (олігосахаридів), мальтози та ізомальтози — дисахаридів, в яких залишки глюкози з'єднані, відповідно,  $\alpha$ -1,4- і  $\alpha$ -1,6-глікозидними зв'язками, та незначної кількості вільної глюкози.



Перетравлення вуглеводів у шлунку зупиняється, оскільки в шлунковому соку немає глікозидаз, а амілаза слини поступово інактивується при низьких значеннях рН. Далі розщеплення відновлюється у дванадцятипалій кишці, куди надходить  $\alpha$ -амілаза підшлункової залози, яка також гідролізує  $\alpha$ -1,4-глікозидні зв'язки. Фермент оліго-1,6-глікозидаза ( $\alpha$ -декстриназа) гідролізує  $\alpha$ -1,6-глікозидні зв'язки, які знаходяться у точках розгалуження глікогену й амілопектинової фракції крохмалю. Завершується

процес травлення вуглеводів на мукозній поверхні клітин кишечника під дією дисахаридаз. Ці ферменти синтезуються в епітеліальних клітинах слизової оболонки і функціонують зв'язаними із зовнішньою (люмінальною) стороною мембран клітин. Мальтаза ( $\alpha$ -глюкозидаза) гідролізує мальтозу до двох молекул глюкози, лактаза ( $\beta$ -галактозидаза) — лактозу до глюкози і галактози, сахараза — сахарозу до глюкози і фруктози.



У клінічній практиці зустрічаються спадкові недостатність чи дефект лактази і дуже рідко — сахарази і  $\alpha$ -декстринази. В результаті дефекту лактази розвивається непереносимість лактози молока. Частина неперетравленої лактози піддається бродінню під дією ферментів мікроорганізмів кишкової флори, що обумовлює діарею і утворення газів. Генетичний дефект лактази у дітей зустрічається рідко. Але у дорослих людей непереносимість лактози досить поширена (у 80 % осіб африканського і азіатського походження і у 15 % європейців). Оскільки ці люди споживають молоко у грудному віці і ранньому дитинстві без ознак непереносимості лактози, генетичний дефект властивий, вірогідно, не гену лактази, а гену якогось білка, що бере участь у регуляції синтезу лактази. Виключення лактози із їжі приводить до зникнення симптомів хвороби. При деяких кишечних інфекціях може розвиватись тимчасова непереносимість лактози.

Суміш моносахаридів (глюкози і меншої кількості фруктози та галактози) поглинається епітеліальними клітинами, які вистеляють тонкий кишечник. Перенесення їх через мембрану всередину клітин здійснюється шляхом активного транспорту  $\text{Na}^+$ -залежною системою (симпорт з  $\text{Na}^+$ ). Ця система ефективно працює при низьких концентраціях глюкози чи галактози у просвіті кишечника, забезпечуючи вбирання їх проти градієнта концентрації. Коли ж концентрація моносахаридів у просвіті кишечника більша за концентрацію у клітинах, всмоктування йде шляхом пасивного транспорту — полегшеною дифузією. Із клітин епітелію моносахариди надходять у кров, вірогідно, шляхом дифузії за градієнтом концентрації.

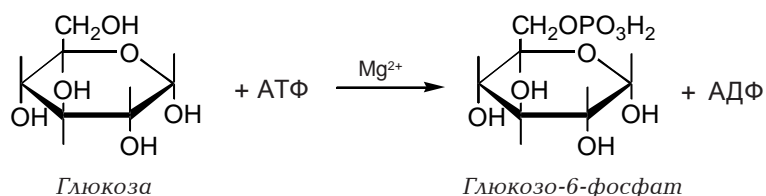
## 2. НАДХОДЖЕННЯ ВУГЛЕВОДІВ У КЛІТИНИ

Всмоктуючись у кишечнику, глюкоза, фруктоза і галактоза надходять з кров'ю ворітної вени у печінку, де більша частина моносахаридів затримується і зазнає перетворень декількома шляхами. Менша частина

глюкози через загальний кровообіг переноситься до інших органів і тканин. Встановлено, що після надходження вуглеводної їжі близько 55 % глюкози захоплюється печінкою, 15 % – інсулінозалежними клітинами жирової тканини і скелетних м'язів, 25 % – інсулінонезалежними тканинами (мозком, нервами, еритроцитами, мозковою частиною нирок тощо), 5 % – залишається в рідинах організму. Внутрішньоклітинна концентрація глюкози дуже низька, порівняно з концентрацією в плазмі крові, тому надходження її у клітини тканин здійснюється за градієнтом концентрації шляхом пасивного транспорту (процес стимулюється інсуліном) чи простої дифузії (в інсулінонезалежні тканини). У клітини печінки глюкоза надходить також шляхом дифузії, оскільки мембрана їх проникна для глюкози. Інсулін підвищує поглинання глюкози печінкою завдяки індукції синтезу печінкового ферменту глюкокінази.

Глюкоза затримується у клітинах завдяки її фосфорилуванню до глюкозо-6-фосфату, в якому фосфатна група іонізована, несе негативний заряд. Оскільки клітинні мембрани звичайно непроникні для заряджених молекул, глюкозо-6-фосфат не може вийти із клітини. Фруктоза і галактоза також фосфорилуються у клітинах печінки, але накопичення фосфорильованих моносахаридів у клітинах призвело б до осмотичного надходження води, набухання клітин. Тому глюкозо-6-фосфат перетворюється в нерозчинний у воді полісахарид глікоген, який служить запасною формою вуглеводів в організмі тварин і людини або піддається катаболізму.

Фосфорилується глюкоза в реакції з АТФ, яку каталізує фермент гексокіназа:



Ця реакція практично незворотна, що зумовлюється низькоенергетичною природою глюкозо-6-фосфату. В різних тканинах організму є декілька ізоферментних форм гексокінази, які близькі за своїми властивостями. А специфічна форма ферменту, яка називається глюкокіназою, є тільки в печінці, що має важливе значення при споживанні вуглеводної їжі. В табл. 8.1. порівнюються властивості гексокінази і глюкокінази.

Гексокіназа має низьке значення  $K_m$ , а тому високу спорідненість до глюкози. Це дозволяє їй фосфорилувати глюкозу при нормальній чи зниженій концентрації глюкози в крові. Але швидкість гексокіназної реакції низька, тому вона не може фосфорилувати велику кількість глюкози. Крім того, активність гексокінази гальмується продуктом реакції глюкозо-6-фосфатом, тому швидкість утворення глюкозо-6-фосфату залежить від швидкості його утилізації.

Таблиця 8.1. **Властивості гексокінази і глюкокінази**

	Гексокіназа	Глюкокіназа
Розподіл в організмі	Більшість тканин	Тільки печінка
Субстратна специфічність	D-глюкоза й інші D-гексози (фруктоза, маноза)	Тільки D-глюкоза
Константа Міхаеліса ( $K_m$ ) для глюкози	Низька (близько $10^{-5}$ моль/л)	Висока ( $10^{-2}$ моль/л)
Максимальна швидкість реакції	Низька	Висока
Гальмування активності продуктом реакції – глюкозо-6-фосфатом	Так	Ні

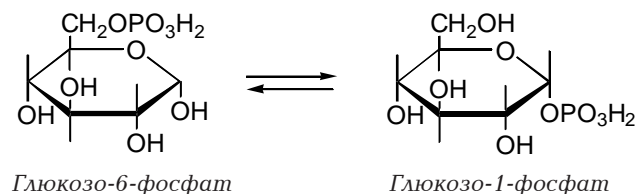
Глюкокіназа каталізує фосфорилування тільки глюкози із максимальною швидкістю, що значно більша, ніж максимальна швидкість реакції за участю гексокінази. Але  $K_m$  для глюкокінази значно вища, тому при концентрації глюкози в крові 3,33-5,55 ммоль/л активність глюкокінази печінки складає тільки 10-20 % від максимальної. Після надходження їжі, багатой вуглеводами, концентрація глюкози в крові ворітної вени підвищується (понад 10 ммоль/л), активність глюкокінази швидко зростає, що забезпечує фосфорилування великих кількостей глюкози. До того ж глюкозо-6-фосфат не інгібує глюкокіназу. Таким чином, завдяки властивостям унікального ферменту глюкокінази печінка затримує більшу частину глюкози під час травлення й абсорбції, не допускаючи значного зростання рівня глюкози в крові. Гормон підшлункової залози інсулін підвищує активність та індукує синтез глюкокінази.

### 3. ОБМІН ГЛІКОГЕНУ

#### 3.1. Синтез глікогену

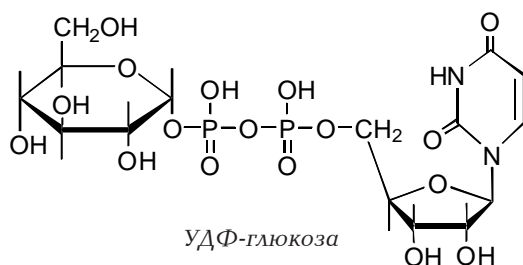
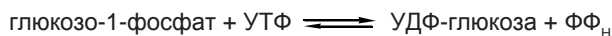
Для синтезу полісахаридних ланцюгів глікогену глюкозо-6-фосфат повинен спочатку перетворитись у більш реакційноздатну форму – уридиндифосфатглюкозу (УДФ-глюкозу), яка є безпосереднім донором залишків глюкози в процесі синтезу. УДФ-глюкоза утворюється за дві реакції.

1. Перетворення глюкозо-6-фосфату у глюкозо-1-фосфат під дією фосфоглюкомутази:



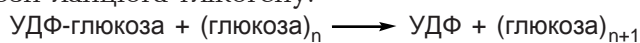


2. Взаємодія глюкозо-1-фосфату з уридинтрифосфатом (УТФ), що каталізується глюкозо-1-фосфатуридилтрансферазою (УДФ-глюкозо-пірофосфорилазою):



Пірофосфат ( $\text{ФФ}_H$ ) відразу ж гідролізується пірофосфатазою до двох молекул неорганічного фосфату, тому реакція йде у напрямку незворотного утворення УДФ-глюкози.

Далі залишок глюкози з УДФ-глюкози переноситься на кінець уже існуючої молекули глікогену. Реакцію каталізує глікогенсинтаза, яка відноситься до трансфераз, а не до синтетаз. У цій реакції утворюється новий  $\alpha$ -1,4-глікозидний зв'язок між першим атомом вуглецю залишку глюкози, який приєднується, і гідроксильною групою у С-4 кінцевого залишку глюкози ланцюга глікогену:



УДФ, який вивільняється, перетворюється знову в УТФ за рахунок АТФ ( $\text{УДФ} + \text{АТФ} \rightarrow \text{УТФ} + \text{АДФ}$ ). Реакція багаторазово повторюється.

При відсутності у клітинах молекул глікогену, наприклад, коли внаслідок голодування запаси його повністю вичерпані, залишок глюкози із УДФ-глюкози переноситься на гідроксильну групу специфічного білка з подальшим нарощуванням вуглеводного ланцюга. Тому молекули глікогену містять сліди білка.

Утворення  $\alpha$ -1,6-глікозидних зв'язків, які знаходяться у місцях розгалуження глікогену, каталізує фермент глікозил-(4 $\rightarrow$ 6)-трансфераза (фермент розгалужень). Це відбувається шляхом відриву фрагмента із 5-7 залишків глюкози із кінця лінійного ланцюга і перенесення його на гідроксил 6-го вуглецю залишку глюкози, розміщеного ближче до внутрішньої частини молекули (рис. 8.3). Після цього глікогенсинтаза приєднує до ланцюгів нові залишки глюкози. Точки розгалужень утворюються приблизно через кожні 8-12 залишків вздовж  $\alpha$ -1,4-ланцюга.

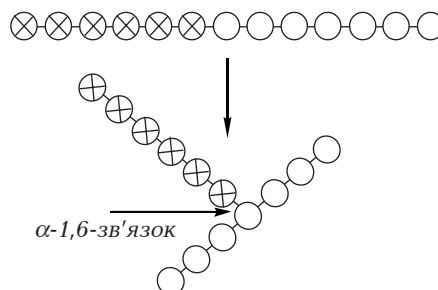


Рис. 8.3. Схема дії глікозил-(4 $\rightarrow$ 6)-трансферази.

Така сильно розгалужена структура глікогену має важливе значення. По-перше, вона забезпечує наявність великої кількості кінців у молекулі, що забезпечує швидке приєднання чи звільнення молекул глюкози. Тому сильно розгалужена структура глікогену вигідніша, ніж менш розгалужена структура крохмалю. І, по-друге, цим досягається компактність, щільність упаковки молекул, які депонуються у клітинах у вигляді гранул діаметром 20 мкм. Із гранулами зв'язані ферменти синтезу й розпаду глікогену. Молекулярна маса молекул значно коливається ( $10^5$ - $10^8$ ).

Основні запаси глікогену в організмі містяться в скелетних м'язах і печінці. Вміст у печінці складає 2-8 % маси органа і залежить від регулярності харчування і фізичного навантаження. Концентрація глікогену в скелетних м'язах, що знаходяться у стані спокою, — тільки 0,5-1 %, але із-за великої маси м'язів більша частина глікогену тіла знаходиться в них. У середньому у дорослої людини після споживання їжі міститься в печінці близько 100 г глікогену, а в м'язах (стан спокою) — 400 г. Глікоген м'язів служить джерелом енергії під час скорочення м'язів, а функція глікогену печінки — підтримувати постійність концентрації глюкози в крові.

### 3.2. Розпад глікогену

Шлях розпаду глікогену до вільної глюкози відрізняється від синтезу його (рис. 8.4). Він включає ряд інших ферментів. Глікоген-фосфорилаза каталізує першу реакцію катаболізму глікогену — розрив  $\alpha$ -1,4-глікозидного зв'язку між залишками глюкози на кінцях ланцюгів шляхом фосфоролізу, тобто взаємодії з неорганічним фосфатом. Крайні залишки глюкози відщеплюються у формі глюкозо-1-фосфату.

Таким чином, спосіб розриву  $\alpha$ -1,4-глікозидних зв'язків глікогену в тканинах відрізняється від гідролітичного розриву їх під дією амілази у ШКТ. Фосфорилазна реакція повторюється до тих пір, поки не залишаться 4 глюкозні залишки до точки розгалуження. Тоді фермент  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-глікозидаза переносить триглюкозний фермент на кінець сусіднього ланцюга, а четвертий залишок глюкози, який зв'язаний  $\alpha$ -1,6-глікозидним зв'язком, відщеплює гідролітичним шляхом у вигляді вільної

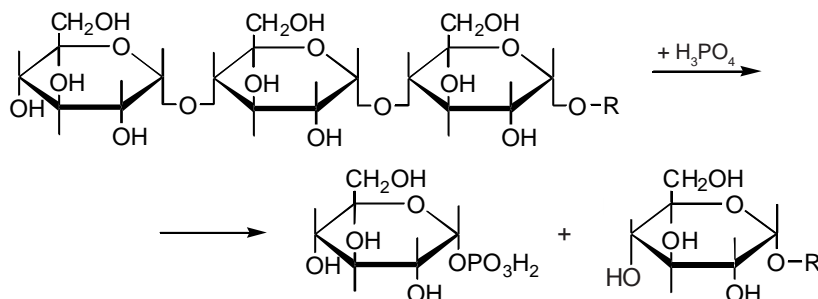
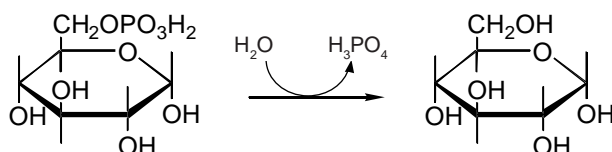


Рис. 8.4. Шлях розпаду глікогену.

глюкози. Далі глікоген-фосфорилаза каталізує відщеплення глюкозних залишків до нової точки розгалуження. Молекули глюкозо-1-фосфату перетворюються у глюкозо-6-фосфат під впливом фосфоглюкомутази, яка каталізує цю ж реакцію у зворотному напрямку в процесі біосинтезу глікогену. Перехід глюкозо-6-фосфату до вільної глюкози не може здійснюватись шляхом гексокіназної реакції, оскільки вона незворотна. У печінці і нирках є фермент глюкозо-6-фосфатаза, який каталізує реакцію гідролізу глюкозо-6-фосфату до глюкози:



Вільна глюкоза виходить у кров і надходить в інші органи. У м'язах, мозку й інших тканинах глюкозо-6-фосфатаза відсутня. Таким чином, глікоген печінки служить джерелом глюкози для всього організму, а глікоген м'язів, мозку розпадається до глюкозо-6-фосфату, який використовується у цих тканинах.

### 3.3. Спадкові порушення обміну глікогену

Відомі спадкові хвороби, пов'язані з дефектом якогось одного із ферментів обміну глікогену. Їх називають глікогенозами, чи глікогеновими хворобами. В табл. 8.2 наведені типи глікогенозів і їх характеристика. При нестачі глікогенсинтази в печінці значно знижується вміст глікогену, в проміжках між споживанням їжі швидко настає зменшення концентрації глюкози в крові, а після надходження значної кількості вуглеводів спостерігається тривала гіперглікемія. Нестача ферментів розпаду глікогену зумовлює його накопичення в тканинах. При цьому структура глікогену може бути нормальною або, при відсутності

Таблиця 8.2. *Спадкові порушення обміну глікогену*

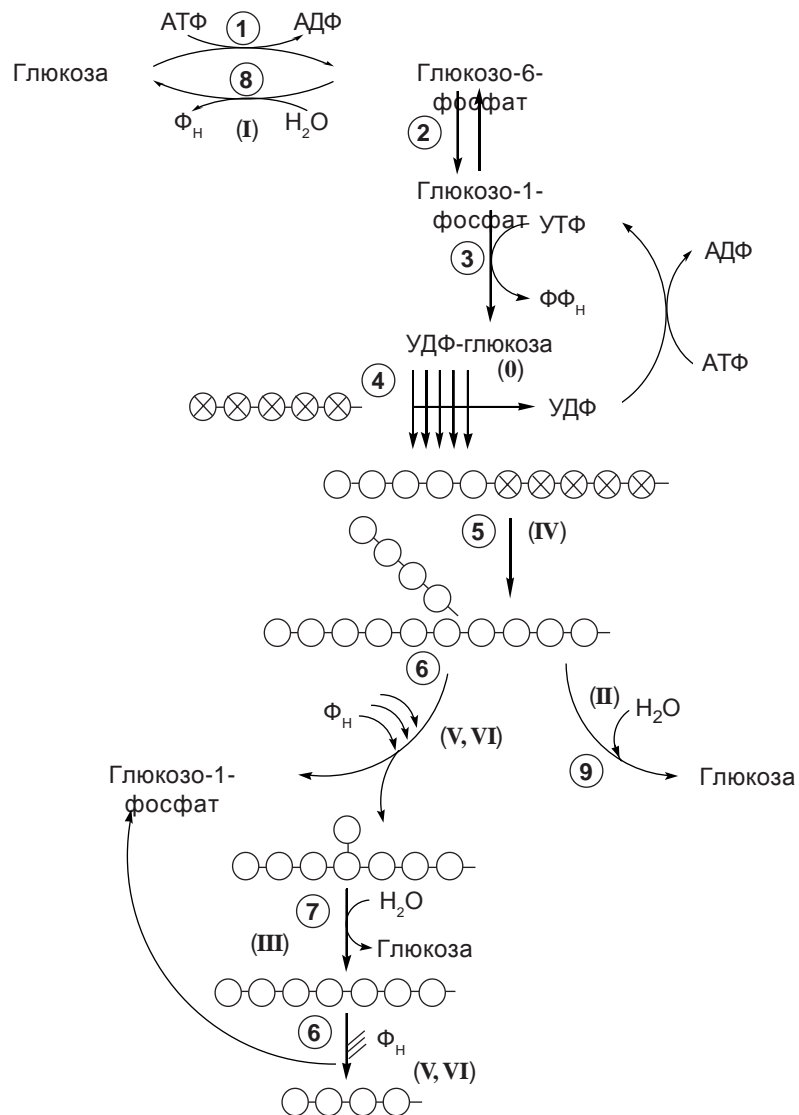
Тип	Назва хвороби	Дефективний фермент	Органи і тканини	Вміст глікогену	Структура глікогену
I	Гірке	глюкозо-6-фосфатаза	печінка, нирки, кишечник	підвищений	нормальна
II	Помпе	$\alpha$ -1,4-глюкозидаза лізосом	всі	“-“	“-“
III	Корі	$\alpha$ -(1→6)-глюкозидаза	печінка, серце, м'язи, лейкоцити	“-“	сильно укорочені бокові гілки
IV	Андерсена	глікозил-(4→6)-трансфераза	печінка, м'язи, лейкоцити	“-“	довгі, малорозгалужені ланцюги
V	Мак-Ардія	фосфорилаза	скелетні м'язи	“-“	нормальна
VI	Герса	фосфорилаза	печінка	“-“	“-“
VII	Гаруї	фосфофруктокіназа	м'язи, еритроцити	підвищений	“-“
0	Льюїса	глікогенсинтаза	печінка, нирки	знижений	“-“

$\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-глюкозидази, аномальною, з дуже короткими боковими гілками. У хворих спостерігаються характерні для кожного типу клінічні симптоми: збільшення печінки (тип I, III, VI), м'язова слабкість (тип V), затримка розумового розвитку і корчі внаслідок виражених гіпоглікемій (тип I). Нестача глікозил-(4 $\rightarrow$ 6)-трансферази також призводить до аномальної структури глікогену — з довгими малорозгалуженими ланцюгами. І хоч при цьому типі глікогенозу (IV) кількість глікогену може бути зниженою чи нормальною, але внаслідок, вірогідно, реакції організму на саме таку структуру молекул глікогену настають печінкова недостатність і смерть у ранньому віці. Рання смерть спостерігається і при глікогенозі типу II (хворобі Помпе), коли відсутній фермент лізосом  $\alpha$ -глюкозидаза. В нормі під дією цього ферменту розпадається тільки 1-3 % глікогену клітин печінки, м'язів, серця. При відсутності  $\alpha$ -глюкозидази глікоген накопичується у вакуолях цитоплазми клітин.

### 3.4. Регуляція метаболізму глікогену

Регуляторні ферменти синтезу і розпаду глікогену — глікогенсинтаза і фосфорилаза. Активність їх регулюється двома шляхами — ковалентною модифікацією (фосфорилуванням) молекули ферменту і під дією алостеричних ефекторів. Глікогенсинтаза існує в неактивній фосфорильованій формі й активній нефосфорильованій формі. Навпаки, неактивна форма глікогенфосфорилази (фосфорилаза b) є нефосфорильованою, а активна форма, фосфорилаза a, фосфорильована. Реакцію фосфорилування глікогенсинтази каталізує цАМФ-залежна протеїнкіназа, а фосфорилази — цАМФ-залежна кіназа фосфорилази b. Під час реакції фосфатна група переноситься із АТФ на гідроксильну групу двох залишків серину молекул глікогенсинтази і фосфорилази b. Ферменти фосфопротеїнфосфатази каталізують протилежну реакцію — відщеплюють фосфатні групи шляхом гідролізу, тобто переводять глікогенсинтазу і фосфорилазу в дефосфорильовану форму (рис. 8.5). Підкреслимо, що фосфорилування зумовлює активацію фосфорилази й інактивацію глікогенсинтази, а дефосфорилування — протилежні ефекти. Таким чином, якщо стимулюється синтез глікогену, то одночасно гальмується його розпад, і навпаки.

Активність кіназ і фосфатаз, а значить, синтез і розпад глікогену, знаходяться під гормональним контролем. Синтез глікогену стимулює інсулін, а розпад — адреналін і глюкагон. Дія адреналіну і глюкагону опосередковується через вторинний посередник — цАМФ. Зв'язування їх зі своїми рецепторами, локалізованими у клітинній мембрані, зумовлює активацію аденілатциклази, яка каталізує синтез цАМФ із АТФ (рис. 8.6). цАМФ активує протеїнкіназу. Неактивна протеїнкіназа складається із двох каталітичних і двох регуляторних субодиниць. При підвищенні концентрації у клітині цАМФ він зв'язується з регуляторними субодини-



**Рис. 8.5.** Схема метаболізму глікогену.

Ферменти: 1 – гексокіназа (глюкокіназа); 2 – фосфоглюкомутаза; 3 – глюкозо-1-фосфатуридилтрансфераза; 4 – глікогенсинтаза; 5 – глікозил-(4→6)-трансфераза; 6 – глікоген-фосфорилаза; 7 –  $\alpha$ -(1-6)-глюкозидаза; 8 – глюкозо-6-фосфатаза; 9 –  $\alpha$ -1,4-глюкозидаза лізосом.

Римськими цифрами вказано типи глікогенозів.

цями, що викликає розпад тетрамерної форми протеїнкінази. Звільнені каталітичні субодиниці протеїнкінази каталізують реакцію фосфорилування кінази фосфорилази, що переводить її в активну форму і таким чином зумовлює утворення фосфорилази а. Одночасно каталітичні субодиниці протеїнкінази каталізують фосфорилування глікогенсинтази, тим самим перетворюючи її в неактивну форму.

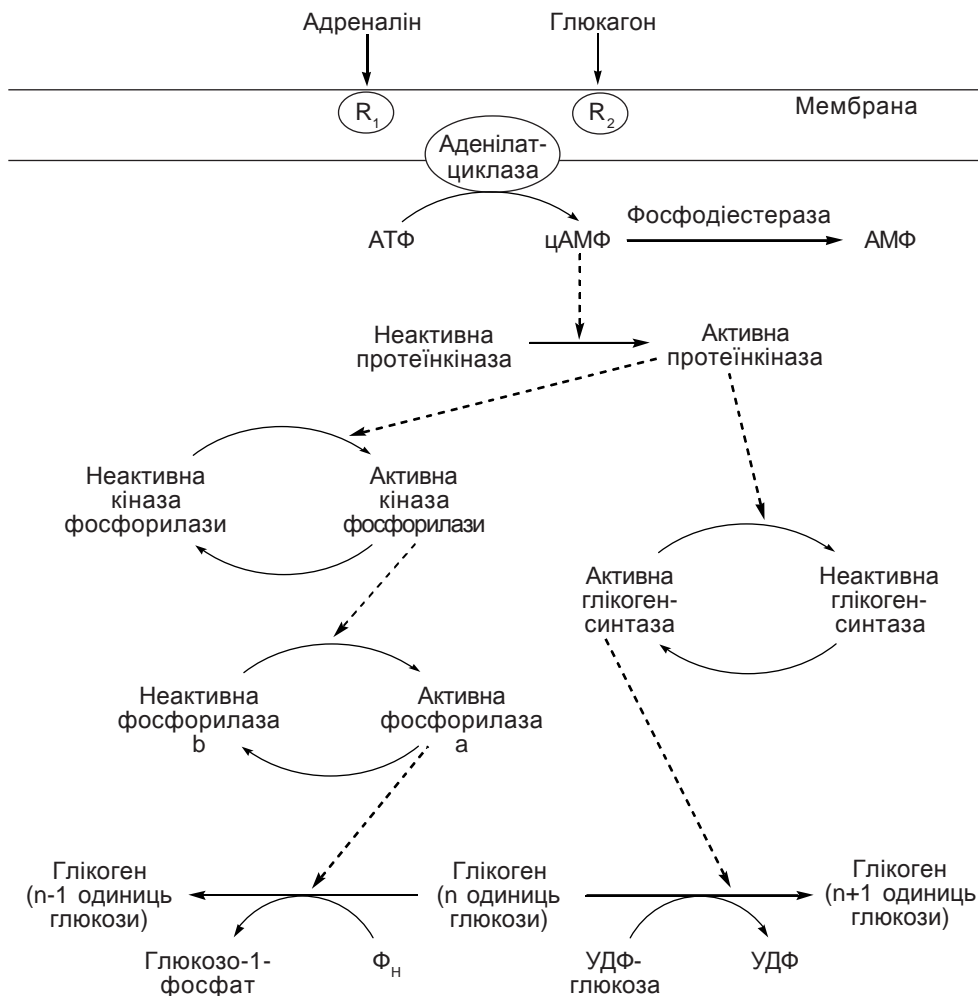


Рис. 8.6. Регуляція активності глікогенсинтази і глікоген-фосфорилази шляхом ферментативного фосфорилування і дефосфорилування.

Багатостадійність передачі сигналу від гормону до фосфорилази, яка безпосередньо каталізує розпад глікогену, має важливе значення, оскільки в такому каскадному процесі досягається сильне і швидке підсилення сигналу. Так, зв'язування декількох молекул адреналіну зумовлює синтез більшої кількості молекул цАМФ, а далі кожна молекула ферменту активує велику кількість молекул наступного ферменту (протеїнкіназа — кіназа фосфорилази — фосфорилаза). Активність фосфорилази досягає максимуму вже через декілька хвилин після зв'язування адреналіну клітинами печінки, а підсилення сигналу складає близько 25 млн раз (декілька молекул гормону викликають надходження із печінки в кров декількох грам глюкози).

Послідовність реакцій, що призводить до інактивації глікогенсинтази, має на одну стадію менше, ніж послідовність активації фосфорилази (рис. 8.7). Тому підсилення гормонального сигналу більше у системі розпаду глікогену. Максимальна швидкість синтезу глікогену м'язів не перевищує 0,3 % максимальної швидкості глікогенолізу.

При припиненні секреції адреналіну чи глюкагону аденілатциклаза переходить в неактивний стан. Наявний цАМФ розпадається під дією фосфодіестерази до АМФ, і в результаті утворюється тетрамерна неактивна форма протеїнкінази. Фосфатази каталізують дефосфорилування



**Рис. 8.7. Гормональний контроль синтезу і розпаду глікогену:**

$R_1$  – рецептор адреналіну;  $R_2$  – рецептор глюкагону.

кінази фосфорилази, фосфорилази а і глікогенсинтази. Таким чином, виключається розпад глікогену і стає можливим його синтез.

Адреналін стимулює розпад і гальмує синтез глікогену в печінці, скелетних м'язах, міокарді. Секреція його у стресових ситуаціях зумовлює вивільнення глюкози із печінки в кров для постачання інших органів, а в м'язах – розпад глікогену до молочної кислоти з виділенням енергії, що забезпечує швидке зростання м'язової активності. Глюкагон стимулює розпад глікогену печінки, але не впливає на глікоген м'язів. Секретується підшлунковою залозою при зниженні концентрації глюкози в крові.

Гормон підшлункової залози інсулін стимулює надходження глюкози в клітини і синтез глікогену. Механізми його дії ще до кінця не з'ясо-

вані. Одним із них є активація інсуліном фосфодіестерази цАМФ, що приводить до зниження внутрішньоклітинного рівня цАМФ, у результаті стимулюється утворення неактивної фосфорилази й активної глікогенсинтази. У гепатоцитах інсулін підвищує активність глікокінази.

Існує ряд додаткових способів регуляції активності ферментів розпаду і синтезу глікогену:

1. Неактивна фосфорилаза b м'язів може активуватись без фосфорильовання, тобто не перетворюючись у фосфорилазу a. Це здійснюється шляхом зв'язування в алостеричному центрі фосфорилази b АМФ. Алостеричній активації фосфорилази b із АМФ перешкоджає АТФ. У стані м'язового спокою, коли концентрація АТФ значно більша, ніж АМФ, фосфорилаза знаходиться в неактивній b-формі. Під час роботи м'язів концентрація АТФ знижується, а зростає концентрація АМФ, що зумовлює активацію фосфорилази b і, в результаті, розщеплення глікогену для синтезу АТФ. Але швидке і значне збільшення швидкості глікогенолізу в м'язах відбувається тільки у результаті перетворення фосфорилази b у фосфорилазу a.

2. Кіназа фосфорилази м'язів також може переходити в активну форму без фосфорильовання. Активатором служать іони кальцію, концентрація яких в саркоплазмі різко зростає у відповідь на нервовий імпульс, який зумовлює скорочення м'язів.

3. Неактивна фосфорильована форма глікогенсинтази активується алостерично глюкозо-6-фосфатом. При наявності достатньо високої концентрації глюкозо-6-фосфату фосфорильований фермент проявляє майже таку активність, як дефосфорильований.

4. Провідну роль у регуляції метаболізму глікогену в печінці відіграє концентрація глюкози. Її високий вміст викликає перехід фосфорилази a у фосфорилазу b й утворення активної глікогенсинтази, що приводить до зупинки розпаду глікогену і стимуляції його синтезу. При зниженні концентрації глюкози синтез глікогену пригнічується і починається розпад його.

#### 4. ГЛІКОЛІЗ

Катаболізм вуглеводів в організмі людини включає декілька метаболічних шляхів і забезпечує вивільнення енергії у формі АТФ, а також утворення сполук, необхідних для синтезу інших біологічно важливих речовин. Центральним шляхом катаболізму глюкози є гліколіз, в ході якого шестивуглецева молекула глюкози розпадається до кислот (піровиноградної чи молочної), що мають по 3 атоми вуглецю в молекулі. Процес може здійснюватись в анаеробних і аеробних умовах (рис. 8.8). В організмі людини анаеробний гліколіз з утворенням молочної кислоти (лактату) забезпечує енергією скелетні м'язи при інтенсивній роботі,



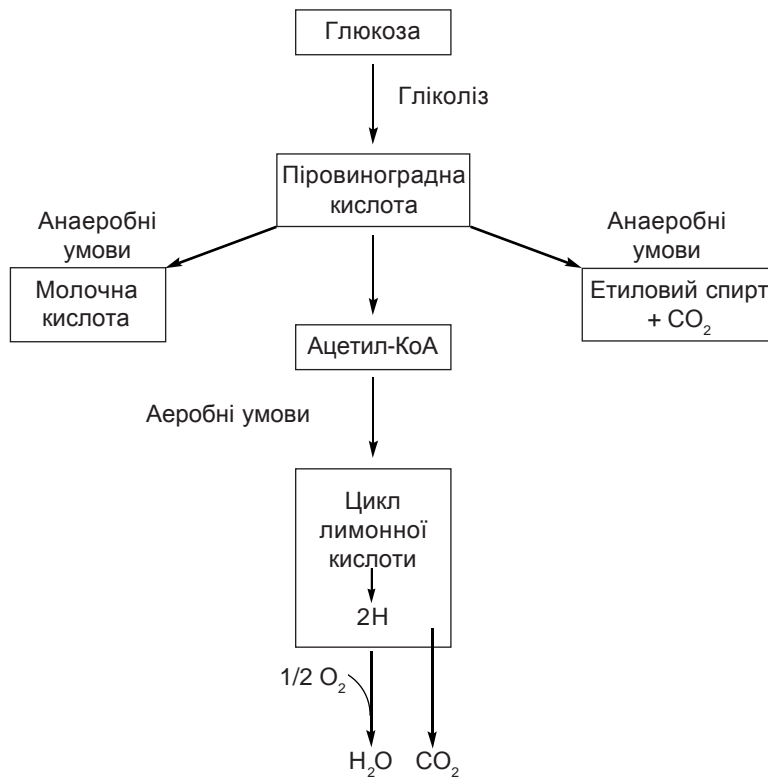


Рис. 8.8. Схема катаболізму глюкози.

коли обмежене надходження кисню до мітохондрій. У клітинах, що не мають мітохондрій (зрілі еритроцити) чи із зниженою окиснювальною здатністю (сітківка ока, сім'яники, мозкова частина нирок, злоякісні пухлини), також відбувається гліколітичне розщеплення глюкози до молочної кислоти. Але в більшості тканин організму людини має місце повне аеробне розщеплення глюкози до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Гліколіз з утворенням піровиноградної кислоти є першим етапом цього процесу, специфічним для вуглеводів, а за ним іде загальний шлях катаболізму (окиснювальне декарбоксилювання піровиноградної кислоти, цикл лимонної кислоти, мітохондріальний дихальний ланцюг). Тканини, адаптовані до роботи в аеробних умовах (наприклад, нервова тканина, серцевий м'яз), дуже чутливі до гіпоксії.

У багатьох мікроорганізмах, що ростуть в анаеробних умовах, утворення енергії також забезпечує гліколітичний розпад вуглеводних субстратів. При цьому кінцеві продукти бувають різними: молочна кислота (молочнокислі бактерії), етанол (пивні дріжджі), гліцерин, пропіонова і масляна кислоти та ін. Процеси такого типу часто називають бродінням. Молочнокисле бродіння ідентичне анаеробному гліколізу, що має місце в скелетних м'язах людини і тварин при напруженій роботі.

#### 4.1. Реакції гліколізу

Перетворення глюкози в молочну кислоту складається з одинадцяти послідовних ферментативних реакцій і відбувається в цитоплазмі клітин. Майже для всіх ферментів гліколізу потрібні іони  $Mg^{2+}$  як активатори.

1. У першій реакції молекула глюкози активується шляхом взаємодії з АТФ під дією гексокінази чи глюкокінази (рис. 8.9). Таким чином, катаболізм глюкози починається із використання АТФ. Власності обох ферментів розглянуті вище. Реакція фосфорилування глюкози незворотна та є однією з трьох регуляторних реакцій гліколізу.

2. Глюкозо-6-фосфат ізомеризується у фруктозо-6-фосфат під дією фосфоглюкоізомерази. Реакція зворотна.

3. Фруктозо-6-фосфат приєднує ще один фосфатний залишок від АТФ з утворенням фруктозо-1,6-дифосфату в незворотній реакції, яку каталізує фосфофруктокіназа – найбільш важливий регуляторний фермент гліколізу. Активатори фосфофруктокінази – АМФ і АДФ, інгібітори – АТФ і цитрат.

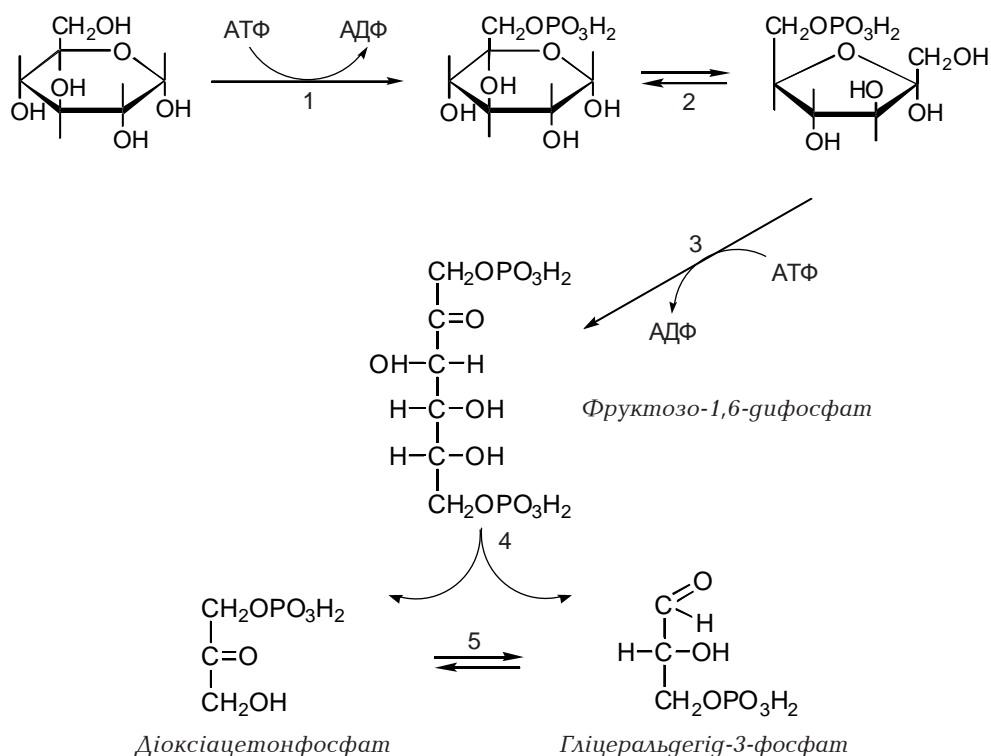


Рис. 8.9. Послідовність реакцій першого етапу гліколізу.

Ферменти гліколізу:

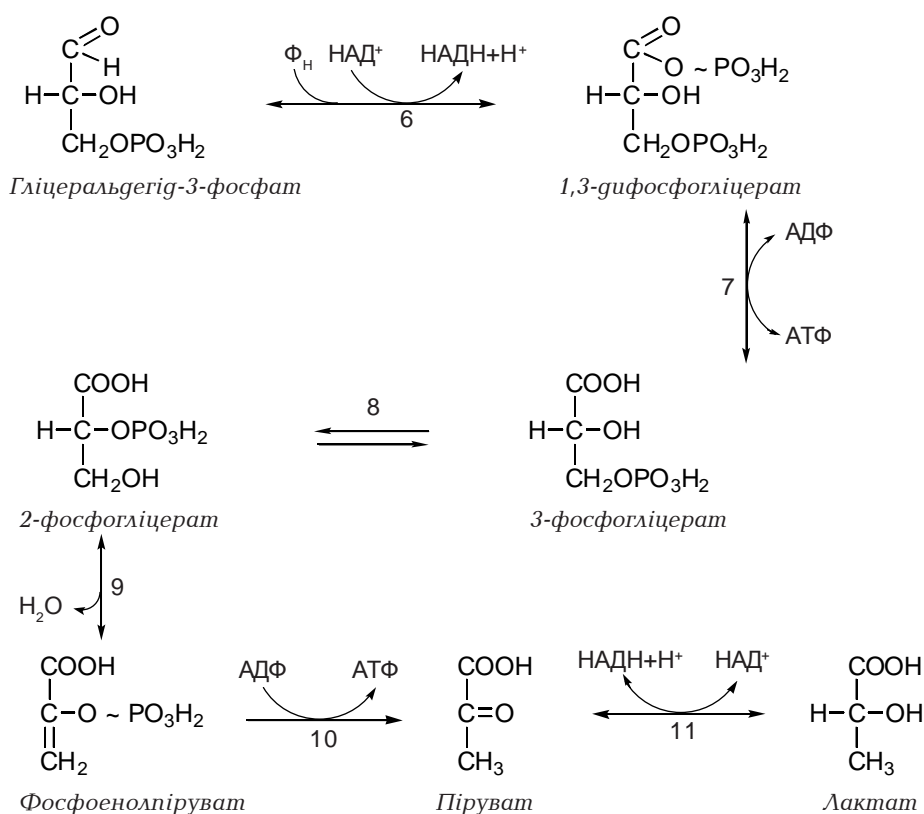
1 – гексокіназа (або глюкокіназа); 2 – фосфоглюкоізомераза;

3 – фосфофруктокіназа; 4 – альдолаза; 5 – тріозофосфатізомераза.

4. Альдолаза каталізує розщеплення фруктозо-1,6-дифосфату на два тріозофосфати: гліцеральдегід-3-фосфат і діоксіацетонфосфат. Реакція зворотна.

5. Утворені тріозофосфати є ізомерами і під дією тріозофосфатізомерирази можуть взаємоперетворюватись (рис. 8.9). У наступній реакції гліколізу використовується гліцеральдегід-3-фосфат і тому діоксіацетонфосфат для дальшого перетворення повинен перейти в гліцеральдегід-3-фосфат. Ці п'ять реакцій становлять перший, підготовчий етап гліколізу, коли молекула глюкози двічі фосфорилується за рахунок АТФ. Таким чином, на активацію молекули глюкози і підготовку її до розщеплення на дві тріози витрачається дві молекули АТФ.

6. Другий етап гліколізу починається з окиснення гліцеральдегід-3-фосфату до 1,3-дифосфогліцеринової кислоти (1,3-дифосфогліцерату) (рис. 8.10). Цю окисно-відновну реакцію каталізує гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа з коферментом нікотинамідаденіндинуклеотидом (НАД<sup>+</sup>),



**Рис. 8.10. Послідовність реакцій другого етапу гліколізу:**

6 – гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа; 7 – фосфогліцераткіназа;

8 – фосфогліцератмутаза; 9 – енолаза; 10 – піруваткіназа;

11 – лактатдегідрогеназа.

який відновлюється. У реакції бере участь неорганічний фосфат. У ході окиснення альдегідної групи гліцеральдегід-3-фосфату в карбоксильну більша частина вільної енергії реакції утримується в ковалентному зв'язку карбоксилу з фосфатом (високоенергетичний, або макроергічний зв'язок). Оскільки в клітині обмежена кількість НАД<sup>+</sup>, відновлений НАД, який утворюється в цій реакції, для участі в гліколітичному розпаді нових молекул глюкози повинен перейти назад в окиснену форму (НАД<sup>+</sup>). В аеробних умовах НАД окиснюється у процесі роботи дихального ланцюга за рахунок молекулярного кисню, а в анаеробних умовах — в останній реакції гліколізу (перетворенні пірувату в лактат).

7. Фосфогліцераткіназа каталізує перенесення високоенергетичної фосфатної групи 1,3-дифосфогліцерату на АДФ і, таким чином, утворення АТФ. На відміну від синтезу АТФ шляхом окиснювального фосфорилування (за рахунок енергії тканинного дихання), синтез АТФ, поєднаний із перетворенням високоенергетичного субстрату в продукт, називають субстратним фосфорилуванням. Фосфогліцераткіназна реакція зворотна.

8. Фосфогліцератмутаза каталізує зворотну реакцію перенесення фосфатної групи в молекулі 3-фосфогліцерату в положення 2.

9. Фермент енолаза каталізує дегідратацію 2-фосфогліцерату з утворенням фосфоенолпірувату. Відщеплення води викликає перерозподіл енергії в молекулі, утворення сполуки з високоенергетичним зв'язком. Реакція зворотна.

10. Високоенергетична фосфатна група фосфоенолпірувату переноситься на АДФ з утворенням АТФ і піровиноградної кислоти. Цю реакцію субстратного фосфорилування каталізує піруваткіназа, третій регуляторний фермент гліколізу. Активує піруваткіназу фруктозо-1,6-дифосфат, який утворюється в третій реакції гліколізу. Інгібіторами служать АТФ, ацетил-КоА, амінокислота аланін, жирні кислоти з довгим ланцюгом. В умовах клітини піруваткіназна реакція практично незворотна.

Спадкова недостатність піруваткінази в еритроцитах зумовлює розвиток гемолітичної анемії. Як відзначалось раніше, зрілі еритроцити не мають мітохондрій і тому повністю залежать від синтезу АТФ під час гліколізу. Уроджений дефект піруваткінази викликає гальмування гліколізу і недостаток енергії в еритроцитах, що призводить до порушення цілісності мембран, деформації клітин та усунення їх із крові ретикуло-ендотеліальною системою.

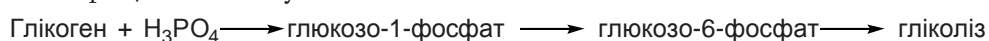
11. В анаеробних умовах відновлений НАДН, який утворюється під час окиснення гліцеральдегід-3-фосфату (шоста реакція), переходить у НАД<sup>+</sup> шляхом перетворення пірувату в лактат. Цю реакцію каталізує лактатдегідрогеназа. Обидві окисно-відновні реакції гліколізу (гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназна і лактатдегідрогеназна) поєднані й утворюють внутрішньокompенсовану систему:



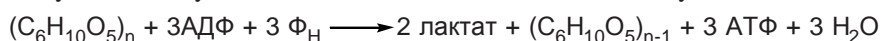
усієї енергії, яка може вивільнитись при повному окисненні глюкози до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  (2880 кДж/моль). Основна частина вільної енергії зберігається в продукті гліколізу – молочній кислоті.

#### 4.3. Розпад глікогену до молочної кислоти (глікогеноліз)

Субстратом гліколізу в м'язах служать глюкоза, яка надходить із крові, і глюкозні залишки депонованого глікогену. Внаслідок послідовної дії глікогенфосфорилази і фосфоглюкомутази глюкозні залишки глікогену перетворюються в глюкозо-6-фосфат, який далі включається в процес гліколізу:



За умов глікогенолізу АТФ затрачається тільки один раз для утворення фруктозо-1,6-дифосфату. Тому при розпаді одного глюкозного залишку глікогену вихід АТФ складає  $4-1=3$  молекули:



Якщо ж врахувати затрати АТФ для біосинтезу глікогену (дві молекули АТФ для включення одного залишку глюкози), тоді чистий вихід складає тільки 1 молекулу АТФ на 1 залишок глюкози. Витрачання АТФ для синтезу глікогену в м'язах має місце в стані спокою, коли депонування глікогену достатньо забезпечене киснем і енергією. А під час інтенсивного фізичного навантаження анаеробний розпад глікогену до молочної кислоти зумовлює більший вихід АТФ, ніж розпад глюкози.

#### 4.4. Регуляція гліколізу

Швидкість гліколізу визначається доступністю субстратів і енергетичним станом клітини. Субстрат (залишки глюкози) постачає гексокіназна реакція, яка включає вільну глюкозу, і фосфорилазна реакція розпаду глікогену. Активність гексокінази гальмується продуктом реакції – глюкозо-6-фосфатом. Активність фосфорилази стимулюють гормональні агенти – адреналін і глюкагон, а також АМФ та іони  $\text{Ca}^{2+}$ . У стресових ситуаціях адреналін різко підвищує розпад глікогену в скелетних м'язах до молочної кислоти.

Важливими регуляторними пунктами гліколізу є незворотні реакції, що каталізуються фосфофруктокіназою і піруваткіназою (рис. 8.11). У таблиці 8.3 наведені активатори й інгібітори регулятор-

Таблиця 8.3. *Активатори й інгібітори регуляторних ферментів гліколізу*

Фермент	Активатори	Інгібітори
Гексокіназа	АДФ	АТФ, глюкозо-6-фосфат
Фосфофруктокіназа	АМФ, АДФ	АТФ, цитрат, жирні кислоти
Піруваткіназа	Глюкозо-6-фосфат, фруктозо-1,6-дифосфат	АТФ, ацетил-КоА, аланін, жирні кислоти

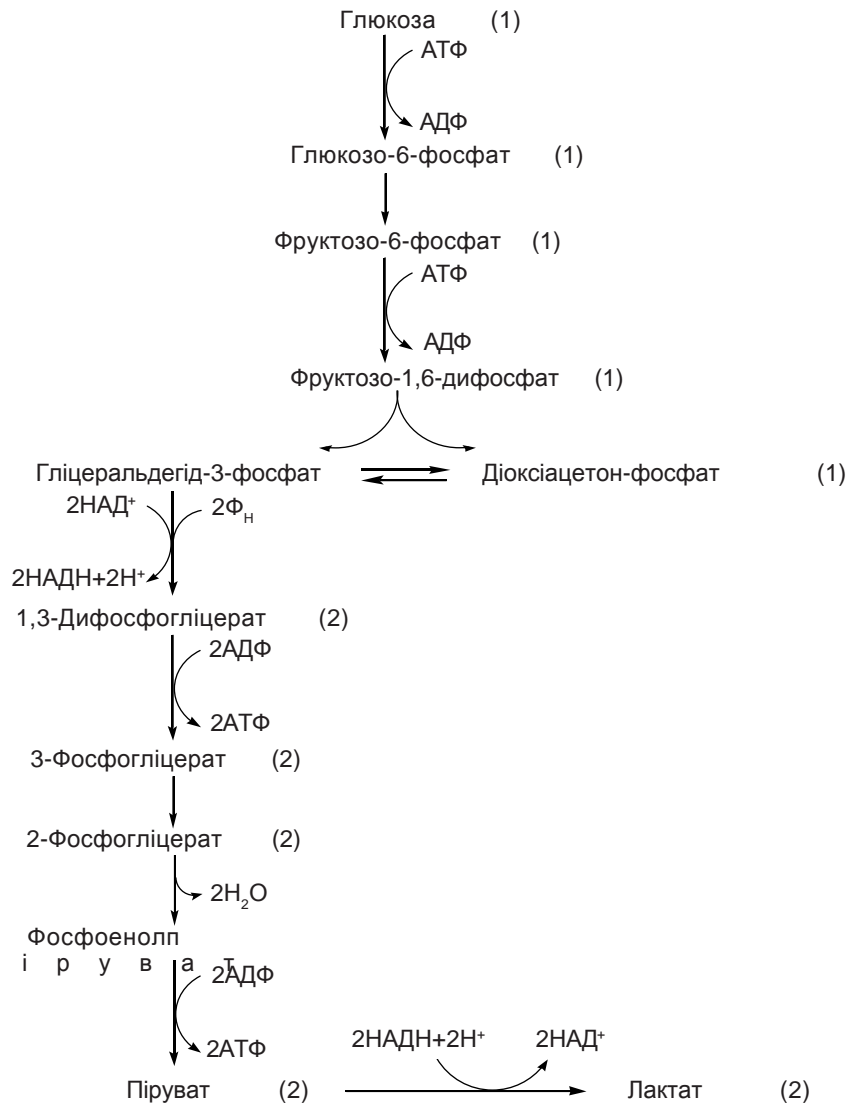


Рис. 8.11. Анаеробний гліколіз. Цифри у дужках вказують число молекул, що вступають у дану реакцію.

них ферментів гліколізу. Більшість їх проявляють алостеричний тип регуляції. Розглянемо регуляцію гліколізу внутрішньоклітинною концентрацією АТФ, АДФ і АМФ, тобто енергетичним зарядом. Якщо в клітині високий рівень АТФ і відповідно низький рівень АДФ і АМФ, то активність регуляторних ферментів низька і гліколіз загальмований. Використання енергії в клітині, наприклад при активному м'язовому скороченні, висока концентрація АДФ і АМФ та низька АТФ посилюють активність гексокінази і фосфоглюкокінази. У результаті їх дії

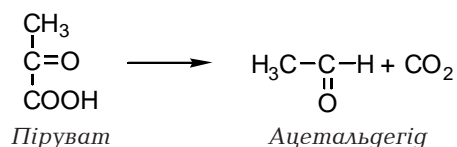
зростає концентрація глюкозо-6-фосфату і фруктозо-1,6-дифосфату, які служать активаторами піруваткінази, тобто за принципом прямого позитивного зв'язку забезпечують зростання швидкості власного катаболізму. Таким чином, при низьких запасах енергії в клітині гліколіз ефективно включається, а при високих — виключається.

Гліколіз також гальмується, коли в клітині є достатня кількість вищих жирних кислот, амінокислот чи цитрату й ацетил-КоА. Ці сполуки самі служать паливом для циклу лимонної кислоти і тканинного дихання, забезпечуючи клітину енергією.

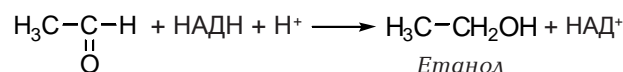
І нарешті, гліколіз сповільнюється або зупиняється за наявності кисню. Це явище називається ефектом Пастера і полягає в переході від анаеробного гліколізу чи бродіння до більш ефективного способу продукції енергії — тканинного дихання з окиснювальним фосфорилуванням, що дає змогу обмежити надмірне витрачання глюкози.

#### 4.5. Спиртове бродіння

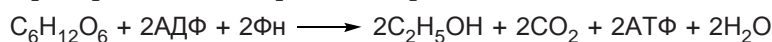
Послідовність реакцій спиртового бродіння така ж, як і послідовність реакцій гліколізу до утворення піровиноградної кислоти. Клітини дріжджів не мають ферменту, аналогічного ЛДГ молочнокислих бактерій чи м'язової тканини тварин, і тому відновлення пірувату до лактату в них замінено перетворенням пірувату в етанол. Спочатку піруват декарбоксилюється під дією піруватдекарбоксилази в ацетальдегід:



Кофермент піруватдекарбоксилази — тіаміндифосфат. У наступній реакції ацетальдегід відновлюється до етанолу за рахунок НАДН, який утворюється під час окиснення гліцеральдегід-3-фосфату. Реакцію каталізує алкогольдегідрогеназа:



Сумарне рівняння спиртового бродіння таке:



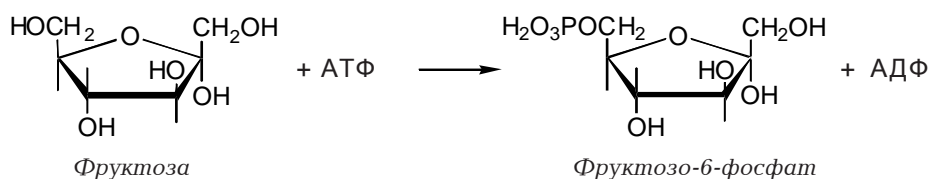
В організмі людини спиртове бродіння відбувається в порожнині кишечника під дією ферментів дріжджоподібних організмів. За добу в кишечнику людини синтезується приблизно 1,5 г етанолу.



## 5. КАТАБОЛІЗМ ФРУКТОЗИ І ГАЛАКТОЗИ

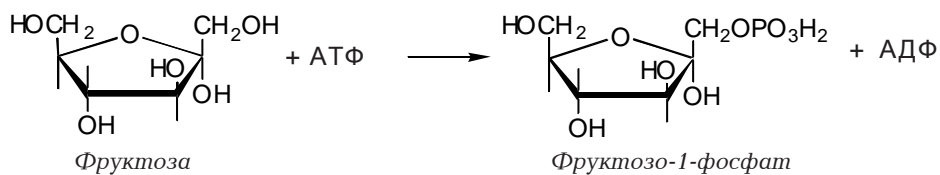
Шляхом гліколізу розщеплюється не тільки глюкоза, а й інші моносахариди — фруктоза, галактоза, маноза. У першій реакції моносахариди фосфорилуються через взаємодію з АТФ, а далі по-різному перетворюються в проміжні продукти гліколізу.

Фосфорилування фруктози каталізують два ферменти — гексокіназа і фруктокіназа. Неспецифічна гексокіназа, яка діє на більшість гексоз, перетворює фруктозу у фруктозо-6-фосфат:



Гексокіназа має низьку спорідненість із фруктозою, тому цим шляхом фосфорилується незначна її кількість.

Фермент печінки фруктокіназа каталізує фосфорилування фруктози за першим атомом вуглецю:



Фруктозо-1-фосфат, на відміну від фруктозо-6-фосфату, не перетворюється у фруктозо-1,6-дифосфат, а відразу розщеплюється на 2 тріози — діоксіацетонфосфат і гліцераальдегід. Реакцію каталізує альдолаза фруктозо-1-фосфату. Гліцераальдегід фосфорилується при взаємодії з АТФ під дією тріозокінази і таким чином обидві тріози переходять на шлях гліколізу. Оскільки перетворення фруктози в тріози здійснюється без участі двох регуляторних реакцій гліколізу (гексокіназної і фосфофруктокіназної), які обмежують швидкість процесу, катаболізм фруктози відбувається значно швидше, ніж глюкози.

Відомі два спадкові порушення обміну фруктози — есенціальна фруктозурія і непереносимість фруктози (рис. 8.12). У першому випадку зростає її вміст у крові й сечі. Така фруктозурія не супроводжується патологічними ознаками і важливого клінічного значення не має. У другому випадку генетичний дефект альдолази фруктозо-1-фосфату зумовлює суттєві порушення обміну вуглеводів, гіпоглікемію, ураження печінки. При споживанні фруктози накопичується фруктозо-1-фосфат, який гальмує активність глікогенфосфорилази, ряду ферментів гліколізу і глюконеогенезу. Хвороба звичайно виявляється під час переходу

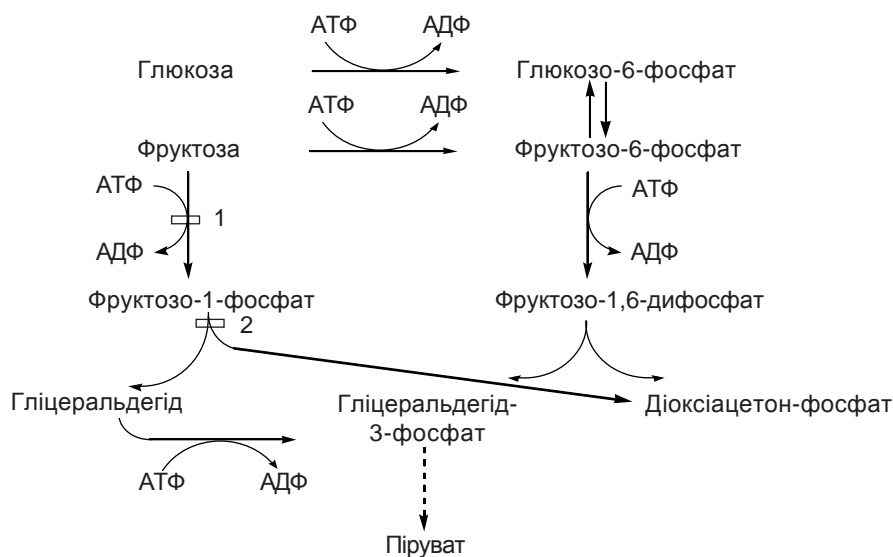
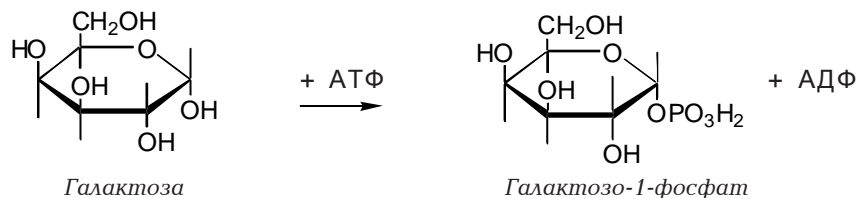


Рис. 8.12. Схема включення фруктози в гліколіз:

1 – есенціальна фруктозурія; 2 – непереносимість фруктози.

від грудного годування дітей до їжі, що містить цукор, коли спостерігаються напади блювання і судоми після їди. При непереносимості фруктози необхідно різко обмежити її споживання.

Галактоза включається в процес гліколізу складнішим шляхом – з участю чотирьох ферментів (рис. 8.13). Специфічна галактокіназа каталізує фосфорилування галактози в галактозо-1-фосфат:



У наступній реакції бере участь УДФ-глюкоза, яка також використовується для синтезу глікогену. Фермент печінки галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза каталізує обмінну реакцію між галактозо-1-фосфатом і УДФ-глюкозою. Далі залишок галактози в УДФ-галактозі під дією УДФ-глюкоза-епімерази переходить у залишок глюкози (реакція епімеризації біля 4-го атому вуглецю). УДФ-глюкоза може знову взаємодіяти з галактозо-1-фосфатом або переходити в глюкозо-1-фосфат чи йти на синтез глікогену. УДФ-галактоза використовується як донор галактози для реакцій синтезу лактози (в молочній залозі), глікопротеїнів і гліколіпідів, протеогліканів.

При спадковій галактоземії відсутня галактозо-1-фосфат-уридил-трансфераза, що зумовлює накопичення в крові й тканинах галактозо-1-фосфату, вільної галактози і спирту дульциту – продукту віднов-

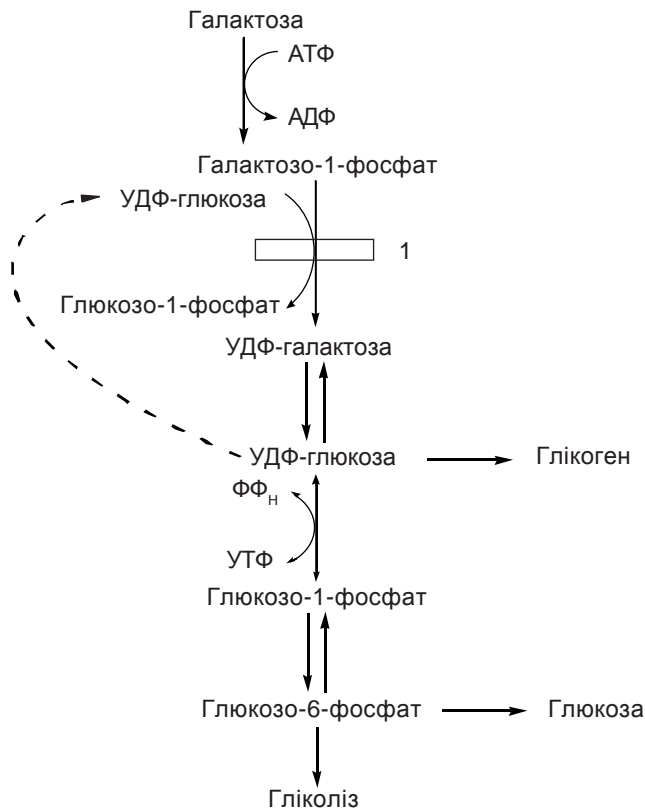


Рис. 8.13. Схема включення галактози в гліколіз:  
1 – галактоземія.

лення галактози. Високий їх вміст діє токсично, в немовлят після споживання молока відзначаються блювання і пронос. Швидко збільшується печінка, погіршується зір із-за катаракти, затримується розумовий розвиток. Раннє виявлення захворювання і вилучення галактози (лактози молока) з їжі дозволяють не допустити появи клінічних симптомів і забезпечити нормальний розвиток дитини.

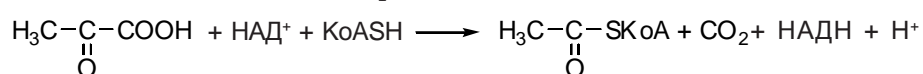
## 6. АЕРОБНИЙ РОЗПАД ВУГЛЕВОДІВ. ЦИКЛ ЛИМОННОЇ КИСЛОТИ

В аеробних умовах вуглеводи окиснюються повністю до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Гліколіз становить першу стадію окиснення вуглеводів і закінчується утворенням пірвіноградної кислоти, яка не відновлюється до молочної кислоти, як в анаеробних умовах, а окиснюється до ацетил-КоА і  $\text{CO}_2$ . Далі двовуглецеві ацетильні групи (з ацетил-КоА) окиснюються до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  в ході циклічної послідовності реакцій, що називаються циклом лимонної кислоти, і реакцій тканинного дихання. При окисненні глюко-

зи до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  вивільнюється значно більше енергії, ніж при гліколізі (максимально 38 моль АТФ на 1 моль глюкози проти 2 моль АТФ при анаеробному гліколізі). АТФ утворюється головним чином шляхом окиснювального фосфорилування, поєднаного з тканинним диханням.

### 6.1. Окиснювальне декарбоксілювання піровиноградної кислоти

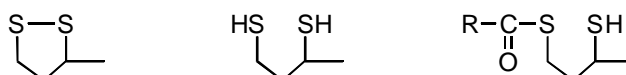
Процес окиснювального декарбоксілювання пірувату включає реакції дегідратування і декарбоксілювання, коли карбоксильна група пірувату вивільняється у вигляді  $\text{CO}_2$ , а ацетильний залишок, тобто залишок оцтової кислоти, переноситься на коензим А:



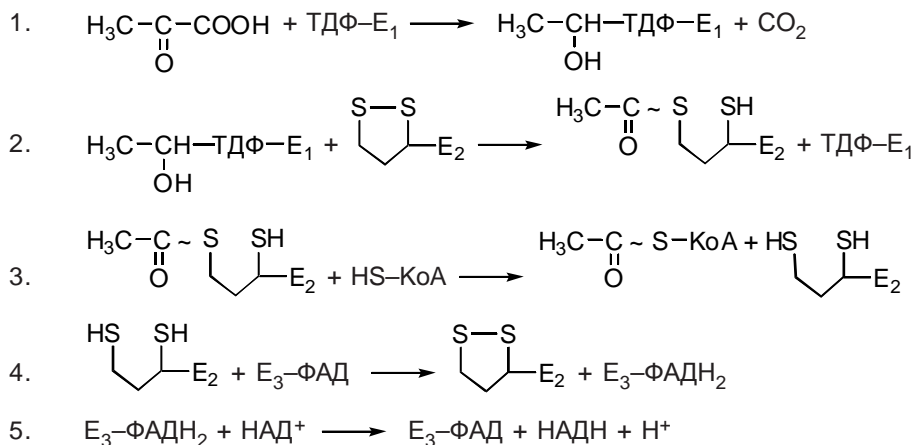
Каталізує цю сукупність реакцій складний піруватдегідрогеназний комплекс, локалізований у мітохондріях. Тому спочатку піруват переходить із цитоплазми, де відбувається гліколіз, у матрикс мітохондрій.

Піруватдегідрогеназний комплекс складається з 3 різних ферментів: піруватдегідрогенази, дигідроліпоатацетилтрансферази і дигідроліпоатдегідрогенази. До його складу входять 5 коферментів: тіамін-дифосфат (ТДФ), коензим А (КоА), ліпоєва кислота, НАД і ФАД. ТДФ — це похідне вітаміну  $\text{B}_1$  (тіаміну), КоА — вітаміну  $\text{B}_3$  (пантотенової кислоти), НАД — вітаміну РР (нікотинаміду), ФАД — вітаміну  $\text{B}_2$  (рибофлавіну), а ліпоєва кислота є вітаміноподібною сполукою. При нестачі цих вітамінів окиснювальне декарбоксілювання піровиноградної кислоти і ряду інших  $\alpha$ -кетокислот гальмується; накопичення пірувату і лактату зумовлює ацидоз. У хворих із спадковою недостатністю піруватдегідрогенази також може розвинути ацидоз, особливо після навантаження глюкозою.

Кожний із ферментів піруватдегідрогеназного комплексу каталізує певний етап сумарної реакції, причому ультраструктура комплексу, компактне розміщення всіх компонентів забезпечують ефективну роботу без звільнення проміжних продуктів до завершення процесу. На рис. 8.14 схематично наводиться послідовність реакцій. На 1-й стадії піруватдегідрогеназа ( $\text{E}_1$ ) каталізує декарбоксілювання пірувату з утворенням гідроксіетильного похідного, приєднаного до коферменту ТДФ. Цей проміжний продукт на 2-й стадії взаємодіє з ліпоєвою кислотою — простетичною групою другого ферменту комплексу дигідроліпоатацетилтрансферази ( $\text{E}_2$ ). Ліпоєва кислота може існувати в окисненій (дисульфідній), відновленій (дигідроліпоєва кислота) і відновленій ацильованій формах. Умовно їх позначають так:



Три форми ліпоєвої кислоти



*Сумарна реакція:*

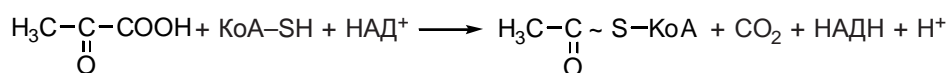


Рис. 8.14. Стадії окиснювального декарбоксілювання пірвіноградної кислоти (пояснення в тексті).

При взаємодії дисульфідної форми ліпоєвої кислоти з гідроксильною групою остання окиснюється до ацетильної групи і зв'язується з атомом сірки відновленої ліпоєвої кислоти. Ця окисно-відновна реакція супроводжується утворенням макроергічного тіоефірного зв'язку. Дигідроліпоатацетилтрансфераза каталізує перенесення ацетильного залишку з ацетилліпоєвої кислоти на КоА з утворенням ацетил-КоА і дигідроліпоєвої кислоти (3-я стадія). Таким чином, перші три реакції здійснюють перетворення пірватату і КоА в продукти — ацетил-КоА і  $\text{CO}_2$ . Дві наступні стадії необхідні для отримання вихідної окисненої форми ліпоєвої кислоти. Дигідроліпоатдегідрогеназа, яка містить простетичну групу ФАД, окиснює дигідроліпоєву кислоту (4-а стадія) і далі передає 2 атоми водню з ФАДН<sub>2</sub> на НАД<sup>+</sup> (5-а стадія). Після завершення процесу три коферменти (ТДФ, ліпоєва кислота і ФАД), зв'язані з ферментами, знаходяться у своїй вихідній формі й можуть брати участь у наступному циклі. Два інші коферменти дисоціюють з комплексу. Коензим А поставляє ацетильну групу в цикл лимонної кислоти, а НАДН, H<sup>+</sup> передає водень на мітохондріальний дихальний ланцюг.

Процес окиснювального декарбоксілювання пірватату супроводжується значним зменшенням стандартної вільної енергії і практично незворотний. Активність пірватдегідрогеназного комплексу регулюється двома способами. По-перше, продукти реакції — ацетил-КоА і НАДН — є алостеричними інгібіторами комплексу. І тоді, коли окис-

нення ацетил-КоА в циклі лимонної кислоти відстає від утворення його пірувату чи жирних кислот, активність піруватдегідрогеназного комплексу гальмується. Такий же ефект має місце при накопиченні НАДН внаслідок перевантаження дихального ланцюга. Активує комплекс фруктозо-1,6-дифосфат — проміжний продукт гліколізу. Алостеричні ефекти проявляються дуже швидко. Другий механізм регуляції (повільніший) — це переходи між активною і неактивною формами ферменту внаслідок фосфорилування і дефосфорилування (рис. 8.15).

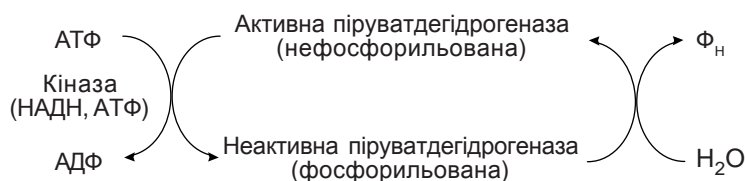


Рис. 8.15. Регуляція піруватдегідрогенази шляхом ковалентної модифікації.

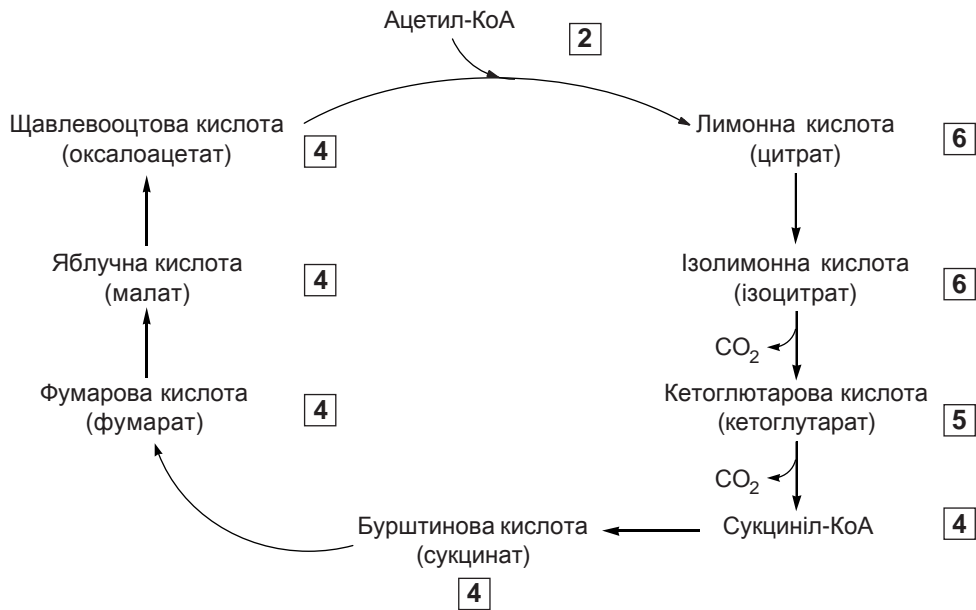
Фосфорильована форма піруватдегідрогенази неактивна, а нефосфорильована — активна. Реакцію фосфорилування ферменту під дією АТФ каталізує кіназа піруватдегідрогенази, яка активується при високому рівні НАДН і АТФ. Отже, в таких умовах піруватдегідрогеназний комплекс виключається. Протилежний процес активації піруватдегідрогенази шляхом дефосфорилування каталізує фосфатаза, яка активується іонами  $\text{Ca}^{+2}$ . Рівень їх у клітині завжди зростає при збільшенні потреби в АТФ. Кіназа і фосфатаза входять до складу піруватдегідрогеназного мультиферментного комплексу.

## 6.2. Реакції циклу лимонної кислоти

Цикл лимонної кислоти включає послідовно 8 реакцій, у результаті яких ацетильна група ( $\text{CH}_3\text{CO}^-$ ) ацетил-КоА розпадається з утворенням  $\text{CO}_2$  і атомів водню, які передаються на окиснені форми коферментів НАД і ФАД. Послідовність не лінійна, а циклічна, оскільки починається з конденсації двовуглецевої ацетильної групи з щавлевооцтовою кислотою (з чотирма атомами вуглецю). В результаті виникає лимонна кислота (з шістьма атомами вуглецю), далі в реакції декарбоксілювання виділяються 2 молекули  $\text{CO}_2$  і в останній реакції циклу знову утворюється щавлевооцтова кислота (рис. 8.16).

Цикл лимонної кислоти називають також циклом Кребса (на честь Г. Кребса — лауреата Нобелівської премії 1953 р., який відкрив його у 1937 р.) та циклом трикарбонових кислот, оскільки ряд проміжних продуктів циклу є трикарбоновими кислотами.

Ацетил-КоА утворюється не тільки з пірувату, а й із жирних кислот, амінокислот, тому цикл лимонної кислоти розглядається як загальний, кінцевий шлях катаболізму вуглеводів, жирів і амінокислот. Усі

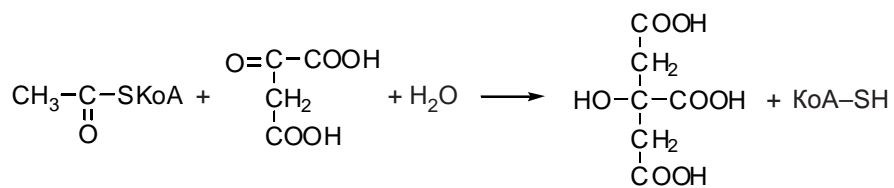


**Рис. 8.16. Схема циклу лимонної кислоти.**

1. Проміжні продукти циклу можна називати як кислоти і як аніони кислот.
2. Цифрами вказано число атомів вуглецю у сполуках (в ацетил-КоА і сукциніл-КоА – без вуглецевих атомів коензиму А).

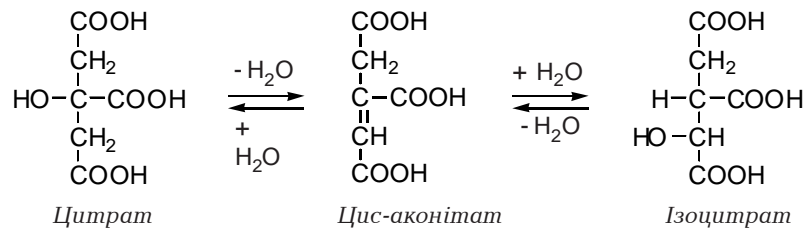
реакції циклу відбуваються в мітохондріях. Відновлені НАДН і ФАДН<sub>2</sub>, які утворюються у реакціях дегідрування циклу, окиснюються шляхом переносу протонів і електронів по дихальному ланцюгу внутрішньої мембрани мітохондрій на кисень.

1. Реакцію конденсації ацетил-КоА з оксалоацетатом з утворенням цитрату каталізує цитрат-синтаза.

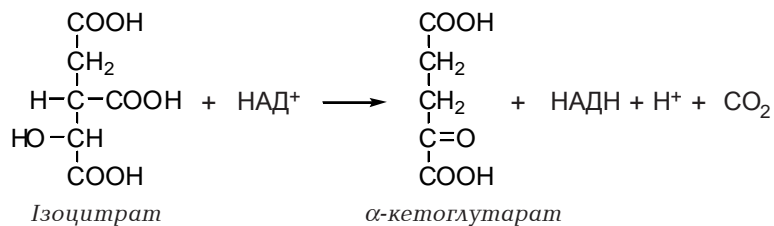


Реакція не вимагає затрати АТФ, а необхідна енергія забезпечується гідролізом тіоефірного зв'язку ацетил-КоА. Цитрат-синтаза – регуляторний фермент циклу, активність його гальмується АТФ, НАДН і проміжним продуктом циклу – сукциніл-КоА.

2. Цитрат ізомеризується в ізоцитрат двоетапною реакцією під дією аконітази. При відщепленні молекули води утворюється цис-аконітова кислота, яка, не відділяючись від активного центру ферменту, приєднує ту ж молекулу води іншим способом. Реакція зворотна:

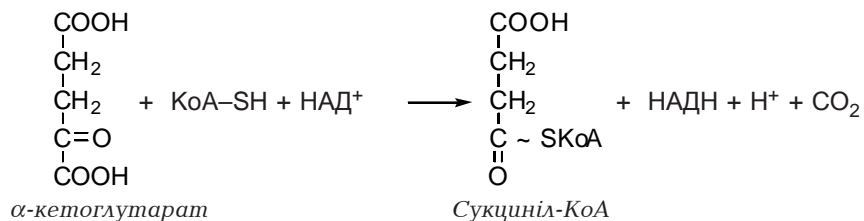


3. Ізоцитрат окиснюється шляхом дегідрування й одночасно декарбоксілюється під дією ізоцитратдегідрогенази:

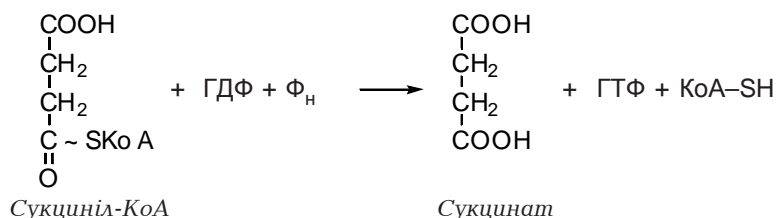


Для дії ферменту потрібні іони  $\text{Mg}^{2+}$  чи  $\text{Mn}^{2+}$ . Алостеричні активатори ізоцитратдегідрогенази – АДФ і НАД<sup>+</sup>, інгібітори – АТФ і НАДН. У цитоплазмі клітин відкрита НАДФ-залежна ізоцитратдегідрогеназа.

4. Окиснювальне декарбоксілювання  $\alpha$ -кетоглутарату до сукциніл-КоА каталізує  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназний комплекс, що, як і піруватдегідрогеназний комплекс, включає 3 ферменти і 5 коферментів – ТДФ, ліпоєву кислоту, КоА, ФАД і НАД<sup>+</sup>. Механізм реакції також аналогічний до окиснювального декарбоксілювання пірувату. Частина енергії, що вивільняється в реакції окиснення, зберігається в макроергічному тіоефірному зв'язку сукциніл-КоА. Активність  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназного комплексу гальмують АТФ і продукти реакції – НАДН і сукциніл-КоА.

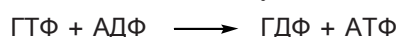


5. У наступній реакції розрив макроергічного зв'язку сукциніл-КоА при перетворенні у вільний сукцинат поєднаний з утворенням гуанозинтрифосфату, так що енергія макроергічного зв'язку зберігається:

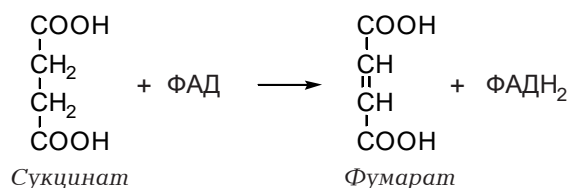




Отже, ця реакція субстратного фосфорилування аналогічна реакціям синтезу АТФ у процесі гліколізу. Каталізує її сукциніл-тіокіназа. Синтезований ГТФ може передати свою кінцеву фосфатну групу на АДФ з утворенням АТФ при дії нуклеозид-дифосфаткінази:

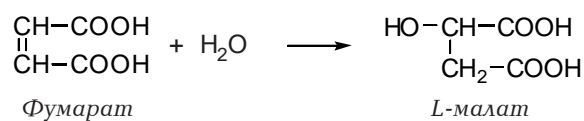


6. Сукцинат окиснюється до фумарату. Сукцинатдегідрогеназа, яка каталізує цю реакцію, містить простетичну групу ФАД, що відновлюється до ФАДН<sub>2</sub>, і залізо-сірчані центри:

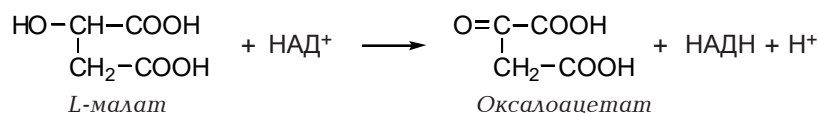


Конкурентним інгібітором сукцинатдегідрогенази є маленова кислота. Серед ферментів циклу лимонної кислоти тільки сукцинатдегідрогеназа локалізована на внутрішній мембрані мітохондрій, а інші знаходяться в їх матриксі.

7. Стереоспецифічний фермент фумараза (фумаратгідратаза) каталізує гідратацію фумарової кислоти в L-яблучну (малат):



8. Малат окиснюється НАД-залежною малатдегідрогеназою до оксалоацетату:



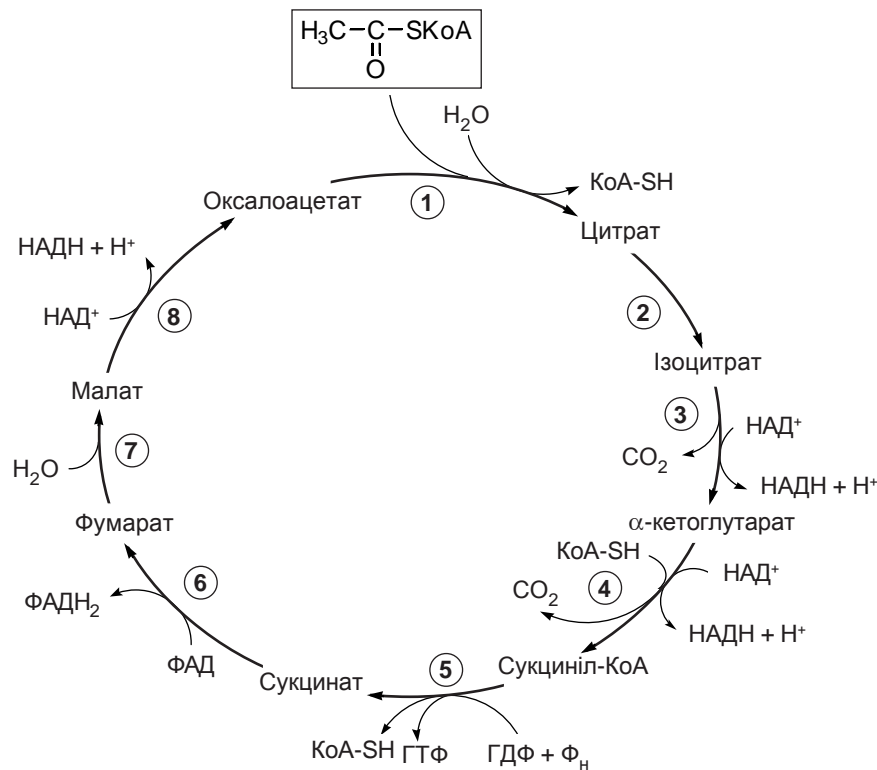
Молекула оксалоацетату може з'єднуватись із новою молекулою ацетил-КоА і починати новий оберт циклу.

На рис. 8.17 показана послідовність реакцій циклу лимонної кислоти. Аналіз послідовності дозволяє зробити ряд висновків:

1. У цикл входить двовуглецева ацетильна група (в складі ацетил-КоА), а виходять 2 молекули CO<sub>2</sub>.

2. У чотирьох реакціях дегідрування від проміжних продуктів циклу відриваються 4 пари атомів водню. Із них 3 пари використовуються на відновлення НАД<sup>+</sup>, а одна пара — ФАД.

3. Частина атомів кисню, необхідних для утворення CO<sub>2</sub>, і атомів водню — для відновлення коферментів, постачаються молекулами води, які застосовуються в реакціях циклу.



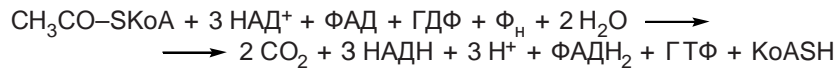
**Рис. 8.17. Цикл лимонної кислоти.**

Ферменти: 1 – цитрат-синтаза; 2 – аконітаза; 3 – ізоцитратдегідрогеназа; 4 – α-кетоглутаратдегідрогеназний комплекс; 5 – сукцинат-тіокіназа; 6 – сукцинатдегідрогеназа; 7 – фумаратгідратаза; 8 – малатдегідрогеназа.

4. Молекула оксалоацетату, що потрапляє в цикл, у результаті одного оберту циклу регенерується. Таким чином, оксалоацетат у циклі не витрачається і наново не утворюється (як і інші проміжні продукти циклу).

5. Один раз у циклі має місце реакція субстратного фосфорилування, коли за рахунок макроергічного зв'язку субстрату утворюється молекула ГТФ (АТФ).

Сумарне рівняння циклу лимонної кислоти має вигляд:



Для нових обертів циклу відновлені коферменти повинні окиснитись, що відбувається шляхом переносу електронів і протонів по дихальному ланцюгу внутрішньої мембрани мітохондрій на молекулярний кисень з утворенням молекул води. Саме тому цикл лимонної кислоти є аеробним киснезалежним шляхом, хоч у жодній реакції циклу молекулярний кисень не використовується. За рахунок окиснювального фосфорилування, поєданого з переносом електронів і протонів по дихальному ланцюгу, забезпечується синтез основної кількості АТФ. Врахову-

ючи, що окиснення однієї молекули НАДН призводить до утворення 3 молекул АТФ, окиснення однієї молекули ФАДН<sub>2</sub> – 2 АТФ, загальний вихід АТФ при окисненні однієї молекули ацетил-КоА складає:

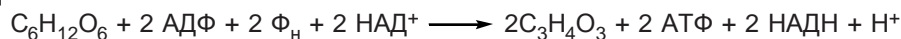


### 6.3. Енергетичний баланс аеробного розпаду глюкози

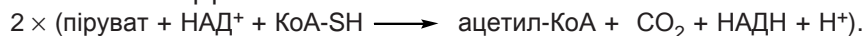
Для з'ясування кількості АТФ, яка синтезується при повному окисненні глюкози до СО<sub>2</sub> і Н<sub>2</sub>О, необхідно сумувати вихід АТФ у кожній стадії процесу:

- 1) гліколізу в аеробних умовах;
- 2) окиснювального декарбоксілювання пірувату;
- 3) циклу лимонної кислоти;
- 4) дихального ланцюга.

При гліколітичному розпаді однієї молекули глюкози в аеробних умовах утворюються 2 молекули пірвіноградної кислоти, 2 АТФ і 2 НАДН:

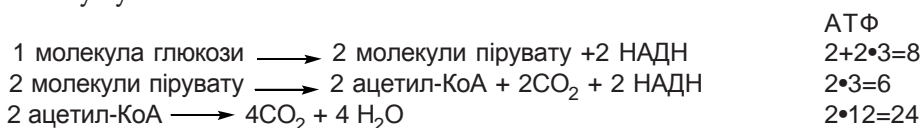


Окиснювальне декарбоксілювання двох молекул пірувату дає 2 ацетил-КоА і 2 НАДН:



При окисненні 1 молекули ацетил-КоА, як розглянуто вище, утворюється 12 молекул АТФ. Окиснення в дихальному ланцюгу молекул НАДН, які утворюються при гліколізі й окиснювальному декарбоксілюванні пірувату, дає по 3 АТФ на 1 НАДН.

Сумуємо:



Сумарний вихід АТФ у результаті повного окиснення 1 молекули глюкози складає 38 молекул (або 38 моль на 1 моль глюкози). Із 38 молекул чотири синтезуються шляхом субстратного фосфорилування (2 – в гліколізі й 2 – в циклі лимонної кислоти) і 34 – в ході окиснювального фосфорилування, поєднаного з перенесенням електронів по дихальному ланцюгу.

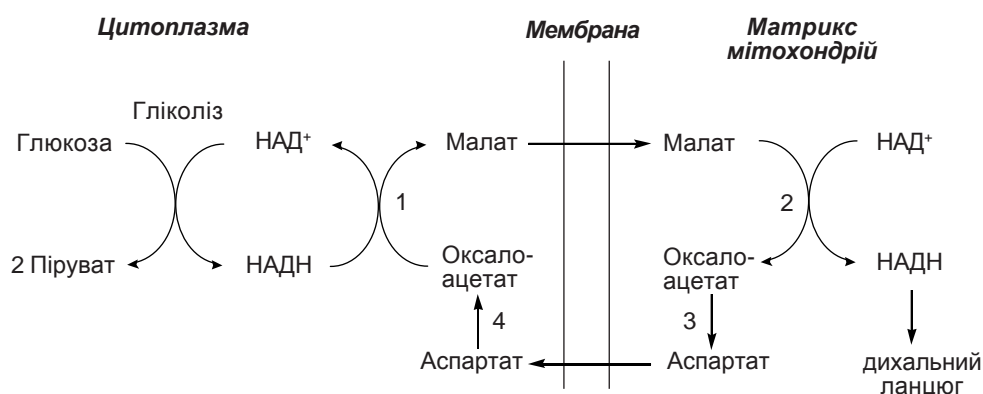
Проте в такому розрахунку не прийнято до уваги, що гліколіз відбувається в цитоплазмі, а тканинне дихання з окиснювальним фосфорилуванням – у мітохондріях. Мембрана мітохондрій непроникна

для НАДН, утвореного під час гліколітичного окиснення гліцеральдегід-3-фосфату в цитоплазмі. Тому для передачі водню з цитоплазматичних НАДН на дихальний ланцюг внутрішньої мембрани мітохондрій існують особливі системи, які називаються човниковими. Механізм їх дії такий: цитоплазматичний НАДН відновлює якусь речовину, її відновлена форма переноситься через мембрану в матрикс мітохондрій, де окиснюється НАД- чи ФАД-залежним ферментом і повертається в цитоплазму. Відновлений НАДН чи ФАДН віддає електрони і протони на дихальний ланцюг внутрішньої мітохондріальної мембрани.

У клітинах печінки, міокарда і нирок функціонує малат-аспартатна човникова система (рис. 8.18), яка забезпечує утворення 3 молекул АТФ на одну молекулу цитоплазматичного НАДН. У скелетних м'язах і клітинах мозку перенос водню з цитоплазматичного НАДН здійснює гліцеролфосфатна човникова система (рис. 8.19). У цьому випадку мітохондріальна гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа є флавіновим ферментом, який передає 2 атоми водню на убіхінон, тому утворюються не 3 молекули АТФ, а 2. Таким чином, у скелетних м'язах і мозку окиснення 2 молекул цитоплазматичного НАДН дає 4 молекули АТФ. Отже, сумарний вихід АТФ із молекули глюкози складає 36 молекул.

При повному окисненні глюкози вивільняється 2880 кДж/моль енергії. Враховуючи, що вільна енергія утворення АТФ у фізіологічних умовах клітини дорівнює приблизно 50 кДж/моль, ефективність акумуляції енергії в макроергічних зв'язках АТФ при окисненні глюкози становить:  $38 \times 50 \times 100 : 2880 = 65 \%$ .

Решта енергії втрачається у вигляді тепла.



**Рис. 8.18. Малат-аспартатна човникова система.**

- 1 – малатдегідрогеназна реакція в цитоплазмі;
- 2 – малатдегідрогеназна реакція у мітохондріях;
- 3 – аспаратамінотрансферазна реакція у мітохондріях;
- 4 – аспаратамінотрансферазна реакція в цитоплазмі.

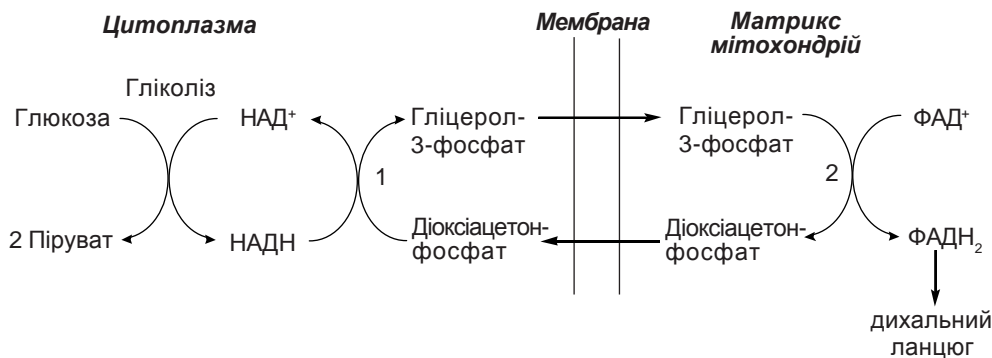


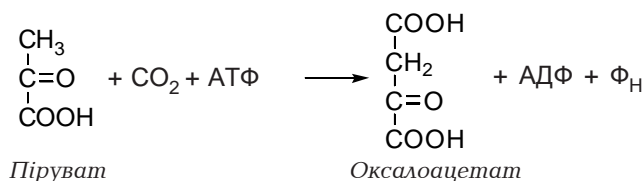
Рис. 8.19. Гліцеролфосфатна човникова система.

1 – цитоплазматична НАД-залежна гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа;  
2 – мітохондріальна ФАД-залежна гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа.

#### 6.4. Роль циклу лимонної кислоти в анаболізмі

Як розглянуто вище, цикл лимонної кислоти служить для окиснення до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  ацетил-КоА і, таким чином, є заключним етапом катаболізму вуглеводів, жирних кислот і амінокислот. Але, крім того, цикл відіграє значну роль і в біосинтезі основних класів біомолекул. Так, субстрат і проміжні продукти можуть виходити з циклу і використовуватись як попередники для біосинтезу різних сполук. Зокрема,  $\alpha$ -кетоглутарат, оксалоацетат, а також тісно зв'язаний із циклом лимонної кислоти піруват використовуються для синтезу амінокислот. Оксалоацетат є проміжним продуктом глюконеогенезу — процесу синтезу глюкози з неуглеводних попередників (лактату і пірувату, амінокислот). Таким чином, будь-який проміжний продукт циклу лимонної кислоти, переходячи в оксалоацетат, може застосовуватись для синтезу глюкози і глікогену. Ацетил-КоА є вихідною речовиною для синтезу жирних кислот, який здійснюється в цитоплазмі. І оскільки ацетил-КоА утворюється в мітохондріях, а через мітохондріальну мембрану прямо не переноситься, транспортною системою є сама лимонна кислота. Тобто в умовах, які сприяють використанню ацетил-КоА для синтезу жирних кислот, мітохондріальна цитрат-синтаза каталізує утворення лимонної кислоти, яка не починає цикл, а виходить у цитоплазму, де під дією ферменту цитратліази розпадається на ацетил-КоА й оксалоацетат. Ще один проміжний продукт циклу лимонної кислоти — сукциніл-КоА — використовується для синтезу гему.

При застосуванні проміжних продуктів циклу лимонної кислоти (від цитрату до оксалоацетату) для біосинтезу різних речовин у клітині знижується вміст оксалоацетату і в результаті активність циклу повинна би зменшуватись аж до зупинки його. Така вірогідність запобігається реакціями, які покривають втрати проміжних продуктів циклу. Основною з них є перетворення в мітохондріях пірувату в оксалоацетат під дією піруваткарбоксілази:



У піруваткарбоксилазі коферментом виступає вітамін біотин. За рахунок розщеплення АТФ утворюється проміжний комплекс — фермент-біотин-СОО, з якого карбоксильна група переноситься на піруват. Активатором піруваткарбоксилази є ацетил-КоА. Таким чином, при наявності ацетил-КоА і недостатчі оксалоацетату стимулюється піруваткарбоксилазна реакція, в результаті утворюється більше оксалоацетату, що забезпечує синтез лимонної кислоти і функціонування циклу. Використання проміжних продуктів циклу лимонної кислоти з біосинтетичною метою повинно супроводжуватись катаболічною активністю циклу для утворення АТФ, який необхідний для здійснення реакцій анаболізму. Таким чином, цикл повинен одночасно виконувати обидві функції. Зазначимо, що окиснення ацетил-КоА в циклі, тобто катаболічна функція, не вимагає одночасного застосування проміжних продуктів для синтезу біомолекул.

Отже, цикл лимонної кислоти разом із тканинним диханням і окиснювальним фосфорилуванням забезпечує утворення основної кількості АТФ у клітині, об'єднує процеси метаболізму всіх основних класів біомолекул, зв'язує процеси катаболізму й анаболізму.

### 6.5. Регуляція циклу лимонної кислоти

Цикл лимонної кислоти регулюється рядом факторів. По-перше, концентрацією субстратів — ацетил-КоА і оксалоацетату. Ацетил-КоА утворюється при катаболізмі вуглеводів і жирних кислот, його рівень визначається активністю піруватдегідрогеназної реакції і окисненням жирних кислот. Концентрація в мітохондріях оксалоацетату, який утворюється в піруваткарбоксилазній реакції, а також з аспарагінової кислоти, досить низька і залежить від метаболічних умов. Використовується оксалоацетат у різних метаболічних шляхах:

- 1) у циклі лимонної кислоти;
- 2) для глюконеогенезу;
- 3) для утворення аспарагінової кислоти, яка застосовується для синтезу пуринів, піримідинів, аргініну і сечовини;
- 4) для компенсації втрат із циклу лимонної кислоти інших проміжних продуктів (цитрату,  $\alpha$ -кетоглутарату, сукциніл-КоА).

У нормальних умовах баланс між кількістю ацетил-КоА й оксалоацетату досягається завдяки активації ацетил-коензимом А піруваткарбоксилазної реакції. Баланс порушується під час голодування, коли внас-

лідок окиснення тканинного жиру в печінці накопичується надлишок ацетил-КоА, і при цукровому діабеті, коли порушується катаболізм глюкози і внаслідок недостачі пірувату не утворюється достатня кількість оксалоацетату. У цих випадках відносна нестача оксалоацетату, порівняно з рівнем ацетил-КоА, гальмує цикл лимонної кислоти, зумовлює підвищений синтез з ацетил-КоА кетонів тіл і розвиток кетозу.

Крім цитрат-синтази, регуляторними ферментами циклу лимонної кислоти є ізоцитратдегідрогеназа й  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназа. Усі вони чутливі до співвідношення концентрацій у клітині АТФ/АДФ, НАДН/НАД<sup>+</sup> (табл. 8.4). При високих значеннях цих відношень активність регуляторних ферментів циклу пригнічується. Таким чином, коли в клітині є високий рівень АТФ, робота циклу припиняється, а при використанні АТФ і зростанні рівня АДФ — стимулюється. Інгібітором цитрат-синтази й  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази служить також сукциніл-КоА — проміжний продукт циклу.

Таблиця 8.4. Активатори й інгібітори регуляторних ферментів циклу Кребса

Фермент	Інгібітор	Активатори
Цитрат-синтаза	АТФ, НАДН, сукциніл-КоА	
Ізоцитратдегідрогеназа	АТФ, НАДН	АДФ, АМФ
$\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназа	АТФ, НАДН, сукциніл-КоА	

### 6.6. Взаємозалежна регуляція всіх етапів катаболізму вуглеводів

Швидкості гліколізу, окиснювального декарбоксілювання пірувату, циклу лимонної кислоти, тканинного дихання й окиснювального фосфорилування узгоджені між собою. Для всіх етапів існує один саморегуляторний режим. Узгодженість досягається взаємозв'язаністю регуляторних механізмів.

Швидкість тканинного дихання й окиснювального фосфорилування в мітохондріях залежить від концентрації АДФ, яка, в свою чергу, залежить від інтенсивності процесів, пов'язаних із затратою енергії, тобто розпадом АТФ. Відносні концентрації АДФ і АТФ визначають також швидкість гліколізу, окиснення пірувату і циклу лимонної кислоти, впливаючи на активність вузлових, регуляторних ферментів цих стадій катаболізму вуглеводів. Коли клітина знаходиться в стані метаболічного спокою (висока концентрація АТФ і низька — АДФ і АМФ), АТФ діє як алостеричний інгібітор гексокінази, фосфофруктокінази, піруваткінази, піруватдегідрогенази, цитрат-синтази, ізоцитратдегідрогенази й  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази. Катаболізм вуглеводів гальмується. Якщо ж у клітині посилюється використання АТФ, концентрація АДФ і АМФ зростає, активність регуляторних ферментів підвищується, всі етапи катаболізму вуглеводів прискорюються.

Регуляція відносними концентраціями АТФ, АДФ і АМФ доповнюється регуляторним впливом системи НАД<sup>+</sup>/НАДН. Відновлений НАДН інгібує активність регуляторних ферментів гліколізу, окиснення пірувату і циклу лимонної кислоти. Таким чином, зростання в клітині рівня НАДН і АТФ є сигналом, що гальмує катаболізм вуглеводів та інших видів клітинного палива.

Певні проміжні продукти розпаду вуглеводів також служать активаторами чи інгібіторами регуляторних ферментів процесу. Зокрема, проміжний продукт гліколізу — фруктозо-1,6-дифосфат — є активатором піруваткінази і піруватдегідрогенази, регуляторних ферментів, які каталізують наступні реакції процесу. Збільшення рівня фруктозо-1,6-дифосфату в клітині викликає за принципом прямого позитивного зв'язку зростання швидкості катаболізму вуглеводів. Інші проміжні продукти — цитрат, ацетил-КоА, сукциніл-КоА — за принципом негативного зворотного зв'язку інгібують активність регуляторних ферментів попередніх етапів. Швидкість гліколізу узгоджена зі швидкістю окиснення пірувату і циклу лимонної кислоти, які постачають протони й електрони для тканинного дихання. При фізіологічних умовах в аеробних клітинах не накопичуються такі проміжні продукти, як лактат, піруват, ацетил-КоА, кислоти циклу Кребса. Їх концентрація підтримується на певному рівні, що відповідає динамічній рівновазі.

Регуляторні механізми забезпечують адаптацію організму до голоду, споживання їжі, багатой чи бідної вуглеводами, зміни насичення тканин киснем. Так, достатнє надходження кисню зумовлює зниження або зупинку гліколізу. Це явище називається ефектом Пастера (вперше ним відкрито в мікроорганізмах), завдяки якому досягається ефективніше й економніше отримання енергії (знижується швидкість споживання глюкози, зростає вихід енергії). Механізм ефекту Пастера — це гальмування активності основних регуляторних ферментів гліколізу, насамперед фосфоглікокінази, при підвищенні в клітині рівня АТФ внаслідок функціонування окиснювального фосфорилування. І навпаки, в анаеробних умовах, коли є дефіцит кисню, АДФ і АМФ стимулюють активність фосфоглікокінази, тобто швидкість гліколізу. За умов гіпоксії, викликаній різними причинами, спостерігаються відставання швидкості окиснення пірувату і циклу лимонної кислоти від інтенсивності гліколізу, накопичення в крові піровиноградної і молочної кислот. Використання їх для утворення глюкози в печінці й нирках шляхом глюконеогенезу гальмується, оскільки цей метаболічний шлях також потребує кисню. Таким чином, під час гіпоксії порушення глюконеогенезу і стимуляція анаеробного гліколізу зумовлюють перетворення печінки з органа, який споживає молочну кислоту, в орган, який продукує її велику кількість (рис. 8.20). Накопичення лактату спричиняє значне зниження рН крові (ацидоз). Лактатний ацидоз спостерігається також при злочиєних



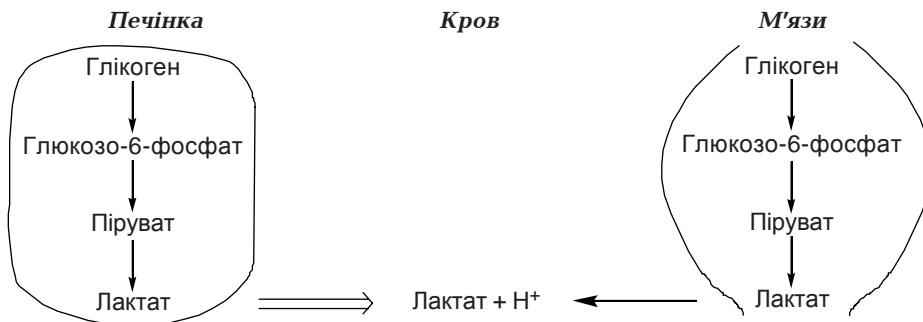


Рис. 8.20. Метаболізм вуглеводів при гіпоксії.

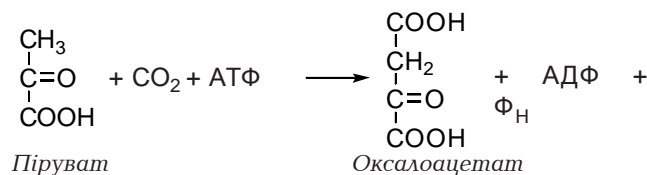
новоутворах, важких ураженнях печінки (пізні стадії гепатиту, цироз), прийомі великої кількості деяких лікарських препаратів.

## 7. ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

Глюконеогенез — це процес синтезу глюкози з неуглеводних субстратів. Такими попередниками глюкози є лактат, піруват, більшість амінокислот, гліцерин, проміжні продукти циклу лимонної кислоти. Відбувається глюконеогенез у печінці й, невеликою мірою, в кірковій речовині нирок. Завдяки цьому процесу підтримується концентрація глюкози в крові після того, як вичерпаються запаси глікогену при вуглеводному чи повному голодуванні. Надзвичайно важливе значення глюконеогенезу для організму тварин і людини зумовлюється тим, що мозок має дуже малі запаси глікогену і глюкоза крові служить основним джерелом енергії для нього. При зменшенні концентрації глюкози в крові нижче певної критичної межі порушується функціонування мозку і може настати смерть. Механізм глюконеогенезу також забезпечує видалення з крові таких продуктів тканинного метаболізму, як лактат і гліцерин.

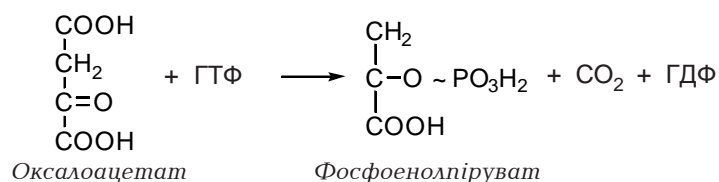
Процес зворотний до гліколізу, але три реакції гліколізу є фактично незворотними, тому глюконеогенез включає 7 гліколітичних реакцій, які мають зворотний напрямок, і три обхідні стадії (рис. 8.21). Обхідні реакції каталізуються іншими ферментами і є також незворотними, але вони йдуть у напрямку синтезу глюкози.

Перша незворотна стадія — перетворення пірувату у фосфоенолпіруват, сполуку з макроергічним зв'язком. Здійснюється воно через проміжну речовину — оксалоацетат. Спочатку мітохондріальний фермент піруваткарбоксилаза каталізує АТФ-залежне карбоксилювання пірувату:



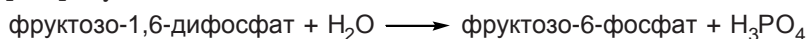
Алостеричним активатором піруваткарбоксілази служить ацетил-КоА. Як розглянуто раніше, піруваткарбоксілазна реакція також постачає оксалоацетат для циклу лимонної кислоти.

У глюконеогенезі оксалоацетат під дією фосфоенолпіруват-карбоксикінази перетворюється у фосфоенолпіруват:



Одночасно відбуваються декарбоксілювання і фосфорилування. ГТФ, який використовується в цій реакції, регенерується шляхом взаємодії ГДФ з АТФ. Таким чином, на перетворення пірувату у фосфоенолпіруват витрачаються 2 молекули АТФ, тоді як у процесі гліколізу при перетворенні фосфоенолпірувату в піруват синтезується тільки 1 молекула АТФ. Труднощі викликає різна локалізація ферментів у клітині. Фосфоенолпіруват-карбоксикіназа знаходиться в цитоплазмі, а оксалоацетат, який утворюється в мітохондріях, не проникає через мітохондріальну мембрану. Тому оксалоацетат відновлюється в матриксі мітохондрій під дією ферменту циклу Кребса малатдегідрогенази до малату, який може виходити з мітохондрій. Цитоплазматична малатдегідрогеназа окиснює малат назад в оксалоацетат.

Утворений фосфоенолпіруват далі переходить за допомогою зворотних реакцій гліколізу у фруктозо-1,6-дифосфат (рис. 8.21). На етап перетворення 3-фосфогліцерату в 1,3-дифосфогліцерат затрачається одна молекула АТФ. Фосфофруктокіназна реакція гліколізу фруктозо-6-фосфат — фруктозо-1,6-дифосфат незворотна, тому інший фермент (фруктозо-дифосфатаза) каталізує гідроліз фруктозо-1,6-дифосфату до фруктозо-6-фосфату:

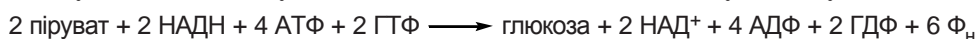


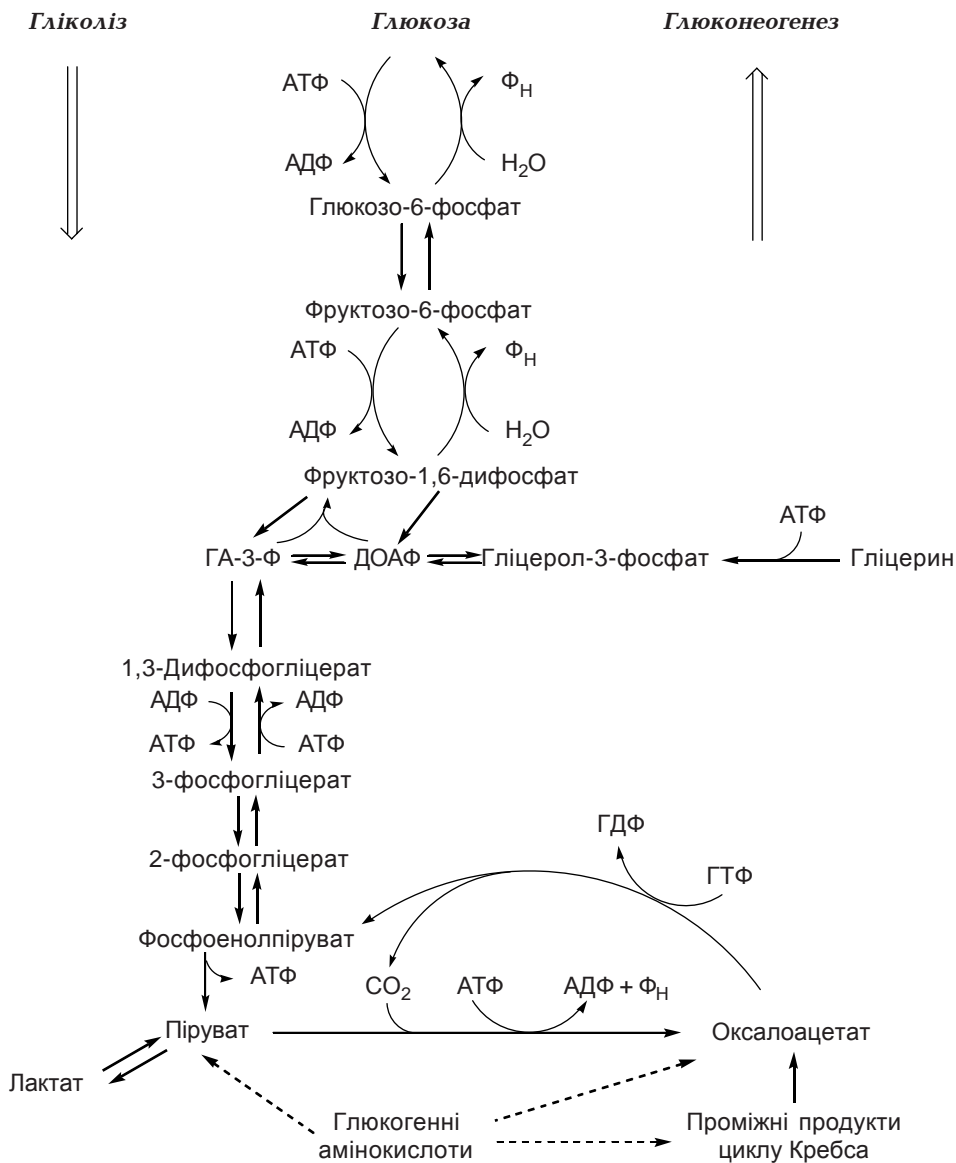
Вивільняється неорганічний фосфат, а енергія макроергічного фосфодієфірного зв'язку виділяється у вигляді тепла. У наступній зворотній реакції фруктозо-6-фосфат перетворюється в глюкозо-6-фосфат, який в обхідній реакції під дією глюкозо-6-фосфатази гідролізується до вільної глюкози:



Крім того, глюкозо-6-фосфат може використовуватись для синтезу глікогену.

Враховуючи необхідність двох молекул пірувату для утворення молекули глюкози, сумарне рівняння глюконеогенезу записується так:





**Рис. 8.21. Глюконеогенез і гліколіз:**

*ГА-3-Ф – гліцераальдегід-3-фосфат; ДАОФ – діоксіацетонфосфат.*

Таким чином, на синтез глюкози з пірувату затрачається значно більше енергії, ніж її утворюється під час гліколізу (шість молекул АТФ проти двох).

Для синтезу глюкози шляхом глюконеогенезу використовуються проміжні продукти циклу лимонної кислоти, які перетворюються в циклі в оксалоацетат. Фактичними субстратами є амінокислоти, які після втрати аміногруп стають проміжними продуктами циклу Кребса та піруватом. Такі амінокислоти називаються глюкогенними. Глюконеогенез з аміно-

кислот інтенсивно відбувається при голодуванні та цукровому діабеті. Крім того, в цих умовах розпадаються жири жирової тканини, причому жирні кислоти застосовуються як джерело енергії в м'язах, печінці й інших тканинах, а гліцерин у печінці шляхом глюконеогенезу переходить у глюкозу.

Іншим важливим субстратом глюконеогенезу є молочна кислота, яка накопичується в організмі під час інтенсивної м'язової роботи внаслідок анаеробного розпаду глікогену. У період відновлення після напруженої роботи молочна кислота переноситься кров'ю з м'язів до печінки, де під дією лактатдегідрогенази окиснюється до пірувату. Частина останнього використовується для глюконеогенезу, а частина розпадається аеробним шляхом, забезпечуючи процес глюконеогенезу АТФ. Глюкоза потрапляє назад у скелетні м'язи і застосовується для відновлення запасу глікогену. Поєднання процесу анаеробного гліколізу в скелетних м'язах і глюконеогенезу в печінці називається циклом Корі й зображено на рис. 8.22. Молочна кислота утворюється постійно в еритроцитах, мозковій частині нирок, сітківці ока, а в печінці й корі нирок переходить у глюкозу, яка повинна знову надходити в названі клітини і використовуватись. Таким чином, ця кислота, на відміну від глюкогенних амінокислот, не служить попередником для глюкози крові, що могла б використовуватись у мозку і нервах при голодуванні.

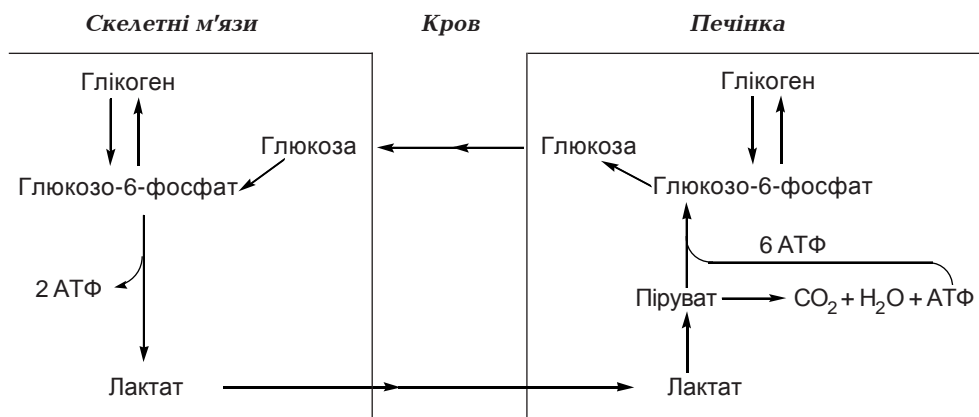


Рис. 8.22. Взаємозв'язок гліколізу і глюконеогенезу (цикл Корі).

### Регуляція глюконеогенезу

У клітинах печінки здійснюється координована регуляція гліколізу і глюконеогенезу відповідно до фізіологічних потреб усього організму. Система контролю включає субстрати і проміжні продукти процесів, регуляторні ферменти та їх ефектори, гормони. Підкреслимо, що регуляторними ферментами глюконеогенезу і гліколізу є ті, що каталізують незворотні реакції і не беруть участі у протилежному процесі. Наприклад,

піруваткарбоксилаза (активатор — ацетил-КоА) і фруктозодифосфатаза (активатор — цитрат, інгібітори — АМФ і фруктозо-2,6-дифосфат). На рис. 8.23 показані регуляторні пункти гліколізу і глюконеогенезу та контрольні чинники. Деякі ефектори одночасно впливають на активність регуляторних ферментів в обох процесах. Так, ацетил-КоА служить активатором піруваткарбоксилази і інгібітором піруваткінази. Крім того, ацетил-КоА є інгібітором піруватдегідрогеназного комплексу і, сповільнюючи розпад пірувату до ацетил-КоА, сприяє переходу пірувату в глюкозу. АМФ інгібує фруктозо-дифосфатазу і разом з тим активує відповідний фермент гліколізу — фосфофруктокіназу. Навпаки, цитрат — активатор фосфатази й інгібітор кінази.

Глюконеогенез стимулюється не тільки активаторами піруваткарбоксилази і фруктозодифосфатази, а й інгібіторами регуляторних ферментів гліколізу (АТФ, аланін, жирні кислоти). Таким чином, коли в клітині є достатня концентрація палива для циклу лимонної кислоти (ацетил-КоА, оксалоацетату, цитрату, жирних кислот, аланіну) чи висока концентрація АТФ і низькі — АДФ та АМФ, посилюється біосинтез глюкози і гальмується гліколіз. У протилежній ситуації стимулюється гліколіз і гальмується глюконеогенез.

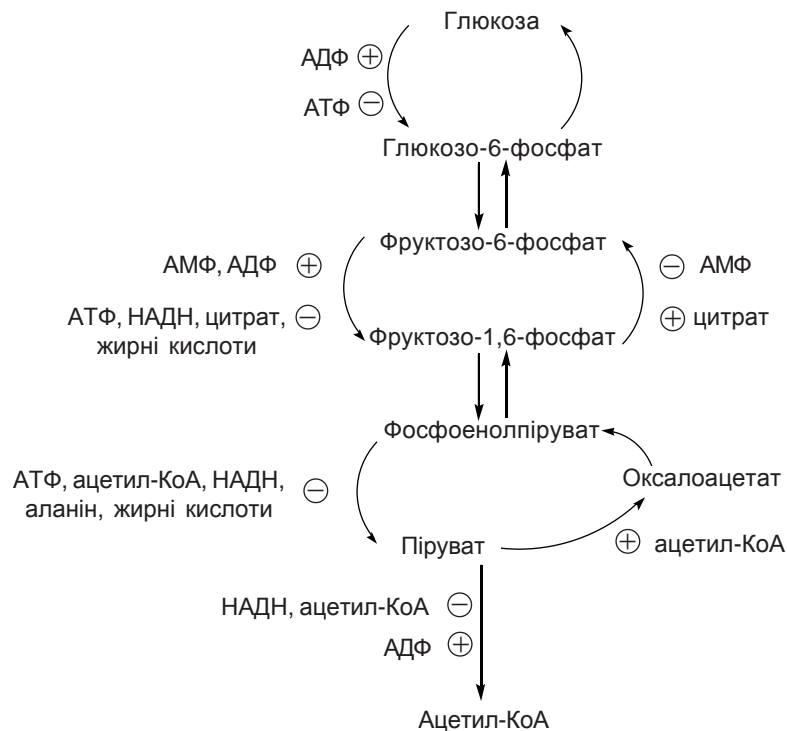
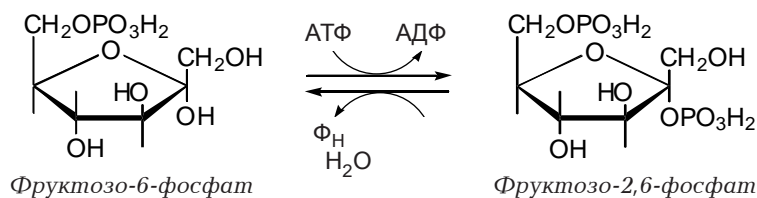


Рис. 8.23. Регуляція гліколізу і глюконеогенезу в печінці.  
 ⊕ — активатори; ⊖ — інгібітори.

На глюконеогенез впливають такі гормони, як глюкагон й інсулін підшлункової залози та глюкокортикоїди кори надниркових залоз. При голодуванні глюкагон посилює розпад жирів у жировій тканині. Жирні кислоти надходять у печінку, де розпадаються до ацетил-КоА. Швидкість окиснення ацетил-КоА в циклі лимонної кислоти відстає від швидкості його утворення, і підвищений рівень ацетил-КоА в клітині активує піруваткарбоксілазу. В результаті посилюється глюконеогенез.

Глюкагон започатковує глюконеогенез ще одним способом — через фруктозо-2,6-дифосфат. Цей регуляторний компонент відкритий у 1980 р. Утворюється фруктозо-2,6-дифосфат із фруктозо-6-фосфату при дії фосфофруктокінази II, а розщеплюється фруктозо-2,6-дифосфатазою:



Фруктозо-2,6-дифосфат активує фермент гліколізу фосфофруктокіназу і гальмує активність ферменту глюконеогенезу фруктозо-1,6-дифосфатази. Утворення фруктозо-2,6-дифосфату пригнічується глюкагоном, який шляхом цАМФ-залежного фосфорилування інактивує фосфофруктокіназу II й активує фруктозо-2,6-дифосфатазу. Таким чином, при голодуванні глюкагон знижує внутрішньоклітинну концентрацію фруктозо-2,6-дифосфату, що викликає стимуляцію глюконеогенезу і гальмування гліколізу. Підвищення швидкості глюконеогенезу в печінці призводить до того, що глюкоза надходить у кров і потрапляє в інші органи, насамперед у мозок.

Субстратами глюконеогенезу служать амінокислоти, оскільки під час голодування в крові низьке співвідношення інсулін/глюкагон гальмує синтез білків і стимулює їх катаболізм, зокрема в м'язах, що забезпечує постачання амінокислот у печінку. При тривалому голодуванні зростає секреція корою надниркових залоз глюкокортикоїдів, які посилюють у печінці синтез ферментів глюконеогенезу (фосфоенолпіруват-карбоксікінази, глюкозо-6-фосфатази) й амінотрансфераз — ферментів, які каталізують перетворення глюкогенних амінокислот у піруват і оксалоацетат. У м'язах та інших тканинах глюкокортикоїди гальмують синтез білків. У результаті стимуляції глюконеогенезу глюкокортикоїди збільшують концентрацію глюкози в крові й синтез глікогену в печінці. Інсулін протидіє стимулюючій дії глюкагону і глюкокортикоїдів на глюконеогенез.

## 8. РЕГУЛЯЦІЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ

У нормі через декілька годин після їди концентрація глюкози в крові людини складає 3,33-5,55 ммоль/л. При споживанні вуглеводної їжі вона зростає до 8-9 ммоль/л, а через 2 год повертається до норми. Голодування протягом декількох діб майже не відбивається на рівні глюкози в крові.

Постійність концентрації глюкози дуже важлива з огляду на високу вірогідність порушення функцій головного мозку при гіпоглікемії. Це зумовлюється рядом обставин:

- 1) енергетичні потреби головного мозку забезпечуються тільки глюкозою (лише на пізній стадії голодування — кетоновими тілами);
- 2) запаси глікогену в головному мозку дуже незначні;
- 3) шляхом глюконеогенезу глюкоза в клітинах мозку не синтезується;
- 4) глюкоза надходить із крові в клітини головного мозку шляхом незалежної від інсуліну дифузії за градієнтом концентрації, при гіпоглікемії надходження стає недостатнім для нормального функціонування мозку. Швидкий розвиток гіперглікемії також може зумовити порушення функцій мозку.

Концентрація глюкози в крові залежить від рівноваги між надходженням її в кров і споживанням тканинами. Оскільки виведення глюкози з організму з сечею в нормі дуже незначне, то підтримка сталості концентрації у відносно вузьких межах за значних коливань надходження з їжею забезпечується процесами обміну в тканинах. Система регуляторних механізмів включає гормони інсулін, глюкагон, адреналін, глюкокортикоїди, а також взаємодії між тканинами (печінкою, м'язами, мозком тощо) (табл. 8.5).

Після споживання вуглеводної їжі підвищена концентрація глюкози в крові стимулює поглинання її тканинами. Швидкість надходження

Таблиця 8.5. Дія гормонів на обмін вуглеводів і концентрацію глюкози в крові

	Інсулін	Глюкагон	Адреналін	Глюкокортикоїди	Гормон росту
<u>Печінка</u>					
Глікогенез	+		-		
Розпад глікогену до глюкози		+	+		
Гліколіз	+	-			
Глюконеогенез	-	+		+	
<u>М'язи</u>					
Надходження глюкози	+			-	-
Глікогенез	+				
Глікогеноліз			+		
Рівень глюкози в крові	↓	↑	↑	↑	↑

Примітка: "+" — стимулює, "-" — гальмує.

в клітини печінки, м'язів, мозку й інших тканин прямо пропорційна концентрації глюкози в позаклітинній рідині. Крім того, висока концентрація глюкози в циркулюючій крові стимулює секрецію В-клітинами підшлункової залози інсуліну, який підвищує проникність глюкози через клітинні мембрани скелетних м'язів, жирової тканини. У клітинах інсулін стимулює утилізацію глюкози різними шляхами:

А. У печінці й м'язах синтезується глікоген (інсулін індукує синтез глікокінази печінки, активує гексокіназу і глікогенсинтазу).

Б. У жировій тканині й печінці глюкоза перетворюється в жирні кислоти, які утворюють тканинні резерви у вигляді тригліцеридів жирової клітковини.

В. Для всіх органів і тканин у період травлення й абсорбції катаболізм глюкози служить основним джерелом енергії. Посилюються гліколіз і аеробний розпад глюкози до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Так, після прийому їжі наближення дихального коефіцієнта до одиниці вказує на більшу інтенсивність окиснення глюкози. Величина катаболізму вуглеводів буде залежати від потреби організму в енергії. Крім того, в цей період високе відношення інсулін/глюкагон в крові стримує глюконеогенез. У результаті концентрація глюкози в крові наближається до норми, опускаючись іноді нижче вихідного рівня. Секреція інсуліну поступово припиняється.

При припиненні надходження вуглеводів їжі концентрація глюкози в крові протягом декількох днів майже не знижується завдяки двом процесам: розпаду глікогену печінки і глюконеогенезу. Зменшення концентрації глюкози в крові до нижньої межі норми ініціює виділення підшлунковою залозою глюкагону, який активує фосфорилазу печінки. Зростають розпад глікогену і вихід глюкози в кров. Розпад глікогену печінки підтримує нормальний рівень глюкози в крові не більше 24 год, але вже через 5-6 год після прийому їжі починається повільне підвищення глюконеогенезу із амінокислот і гліцерину, а через 24 год глюконеогенез перебігає з максимальною активністю. Разом із глюкагоном, який активує ферменти глюконеогенезу, включаються глюкортикоїди, які стимулюють синтез ферментів глюконеогенезу в печінці й посилюють розпад білків у інших тканинах, що забезпечує процес глюконеогенезу субстратами. Внаслідок низького відношення в крові інсулін/глюкагон під час голодування глюкоза не захоплюється печінкою, скелетними м'язами, міокардом, жировою тканиною. Перераховані чинники забезпечують в умовах голодування надходження глюкози в головний мозок у необхідній кількості. При тривалому голодуванні головний мозок, як і інші тканини, використовує як джерело енергії кетонів тіла.

Крім глюкагону і глюкортикоїдів, концентрацію глюкози в крові підвищує ще ряд гормонів. Адреналін — гормон мозкової частини надниркових залоз — виділяється в стресових ситуаціях і через каскадний



механізм викликає швидкий і сильний розпад глікогену печінки до вільної глюкози. Підвищенням рівня глюкози в крові супроводжується дія гормону росту, адренкортикотропіну, тироксину. Таким чином, концентрацію глюкози в крові знижує тільки інсулін, а підвищує ряд гормонів. Існування групи надійних дублюючих механізмів підкреслює той факт, що найближчі результати гіпоглікемії небезпечніші, ніж наслідки гіперглікемії.

Узгоджена дія різних гормонів зумовлює досконалість регуляції гомеостазу глюкози, забезпечує пристосування обміну вуглеводів у всьому організмі до змін харчування, фізичної активності й інших фізіологічних умов.

Підвищена концентрація глюкози в крові внаслідок споживання вуглеводної їжі (аліментарна гіперглікемія) і внаслідок стресу (емоційна гіперглікемія) швидко знижується до норми. Стійка гіперглікемія може розвинути при цукровому діабеті, який виникає в результаті абсолютної чи відносної недостатності інсуліну. Інші причини гіперглікемії — надлишкова секреція гормону росту, глюкокортикоїдів, іноді ураження ЦНС, порушення мозкового кровообігу, захворювання печінки, підшлункової залози.

Гіперглікемію при цукровому діабеті можна розглядати як корисне пристосування, яке сприяє використанню глюкози клітинами мозку, міокарда, еритроцитами, тобто інсулінонезалежними тканинами. Однак у скелетні м'язи, печінку та інші інсулінозалежні тканини глюкоза не надходить. При високій концентрації глюкози в крові підвищується швидкість зв'язування її з білками (глікозилювання білків), що зумовлює порушення їх функцій, тому тривала гіперглікемія викликає ряд віддалених ускладнень цукрового діабету. Інші порушення обміну речовин і клінічні симптоми цукрового діабету розглядаються в розд. "Гормони".

При діагностиці цукрового діабету кров для аналізу краще брати після голодування протягом хоча б 10 год. Концентрація глюкози в плазмі крові, взятої натщесерце, вища за 8 ммоль/л, свідчить про вірогідність цукрового діабету. Якщо концентрація глюкози знаходиться в межах 6-8 ммоль/л, то досліджують кров після цукрового навантаження (дають випити 75 г глюкози, розчиненої у воді). Концентрація через 2 год після навантаження 10 ммоль/л і вище вказує на цукровий діабет, а концентрація від 8 до 10 ммоль/л — на знижену толерантність до глюкози. У частини осіб із порушеною толерантністю до глюкози можливий розвиток діабету.

У хворих на цукровий діабет глюкоза може виділятися із сечею, зокрема після споживання їжі, при тяжких формах хвороби і під час голодування. Саме глюкозурія послужила основою для назви захворювання. У сечі здорових людей концентрація глюкози дуже низька, менша 0,8 ммоль/л (150 мг/л), оскільки клітини проксимальних відділів ниркових каналців майже повністю реабсорбують глюкозу з первинної сечі. Такий низький

рівень глюкози в сечі виявляється лише високочутливими методами. Коли концентрація глюкози в плазмі крові й клубочковому фільтраті перевищує 10 ммоль/л, реабсорбційна здатність ниркових каналців стає недостатньою і певна кількість глюкози виділяється із сечею. Гіперглікемічна глюкозурія спостерігається не тільки при цукровому діабеті, а й при всіх захворюваннях, які супроводжуються рівнем гіперглікемії, вищим за нирковий поріг. Але в ряді випадків глюкозурія не розвивається, хоч вміст глюкози в плазмі крові перевищує нирковий поріг. Це спостерігається тоді, коли об'єм клубочкового фільтрату малий, загальна кількість глюкози, що надходить у ниркові каналці, низька і повністю реабсорбується.

Глюкозурія може бути і за нормальної чи дещо підвищеної концентрації глюкози в плазмі крові, якщо виникає дефект мембрано-транспортного механізму в каналцях (ниркова глюкозурія). У даному випадку нирковий поріг знижений. Ниркова глюкозурія спостерігається іноді при вагітності, спадковій недостатності проксимальних відділів ниркових каналців, дії на клітини проксимальних каналців токсичних речовин (важких металів, органічних розчинників тощо)

Гіпоглікемія виникає при таких патологічних станах:

- 1) надмірно високому вмісту інсуліну внаслідок пухлин чи гіперплазії клітин острівців підшлункової залози;
- 2) гіпофункції надниркових залоз;
- 3) гіпофункції гіпофіза;
- 4) багатьох типах злоякісних пухлин, локалізованих поза підшлунковою залозою;
- 5) тяжких ураженнях печінки, нервової системи, шлунка і кишечника;
- 6) у ранньому дитячому віці при спадкових порушеннях обміну вуглеводів — галактоземії, непереносимості фруктози, деяких типах глікогенозів.

Крім того, гіпоглікемію можуть спричиняти деякі ліки, споживання значної кількості алкоголю. Найпоширенішими в клінічній практиці є гіпоглікемії, викликані надмірним введенням інсуліну хворим на цукровий діабет, а також прийомом ряду інших лікарських середників. Гіпоглікемію, зумовлену надмірним введенням інсуліну чи високою продукцією ендогенного інсуліну, діагностують шляхом визначення вмісту інсуліну. Симптоми гіпоглікемії розвиваються, коли концентрація глюкози в плазмі крові стає нижчою 2,5 ммоль/л (45 мг/дл). Спостерігаються запаморочення, корчі та інші неврологічні порушення аж до гіпоглікемічної коми. Прояви посилюються при значному фізичному навантаженні чи при тривалих перервах між споживанням їжі.

## 9. ПЕНТОЗОФОСФАТНИЙ ШЛЯХ (ПФШ) ОКИСНЕННЯ ГЛЮКОЗИ

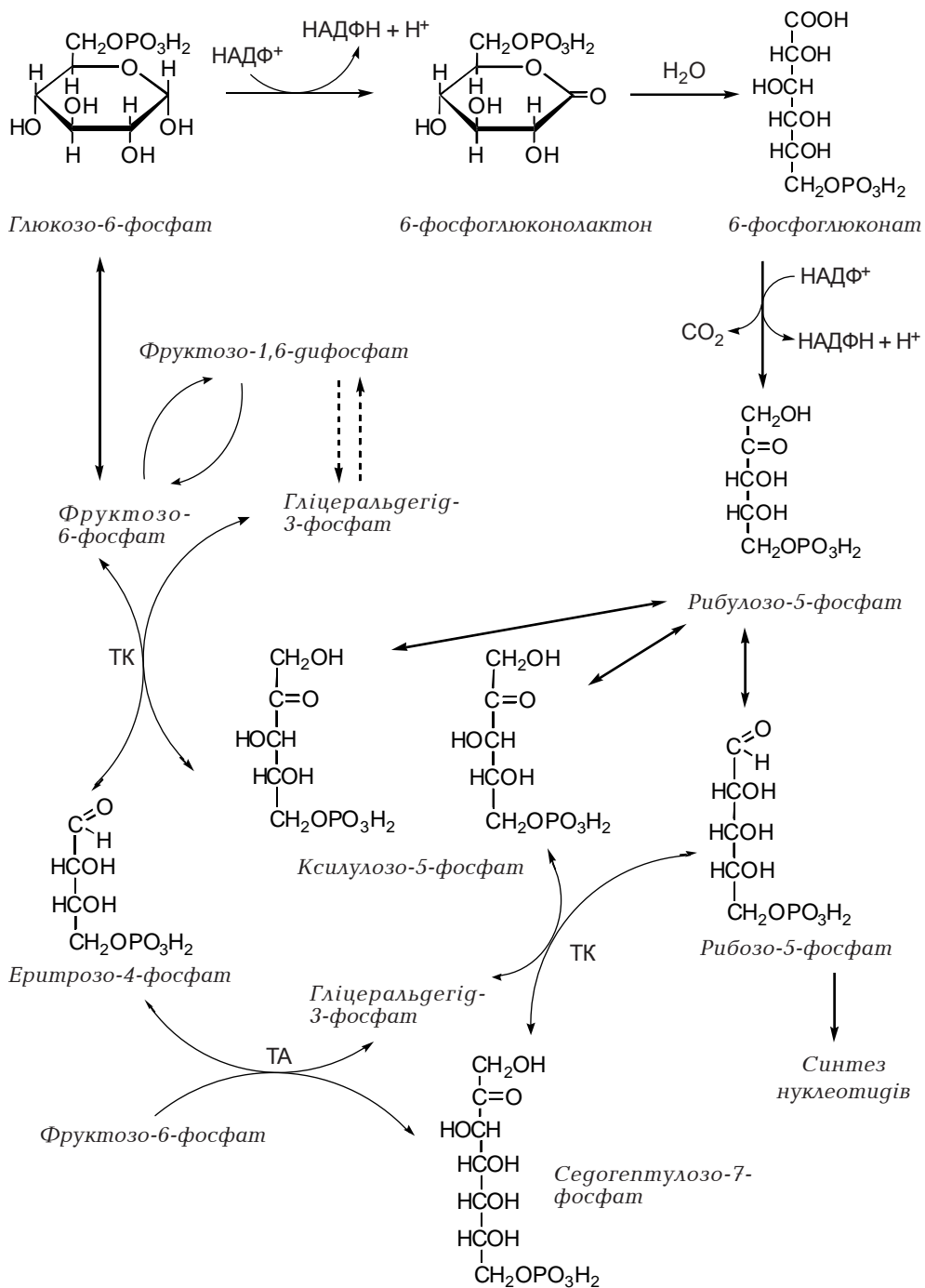
Основний шлях катаболізму глюкози в організмі людини і тварин — це поєднання гліколізу і циклу лимонної кислоти. Проте існують другорядні шляхи, які виконують специфічні функції. Один із них (пентозофосфатний) включає перетворення глюкозо-6-фосфату в пентозофосфати і  $\text{CO}_2$  і таким чином забезпечує клітини рибозо-5-фосфатом для синтезу нуклеотидів і нуклеїнових кислот. Крім того, ПФШ постачає відновлену форму НАДФН, необхідну для реакцій відновлення під час синтезу жирних кислот і стероїдних сполук, для мікросомального окиснення. ПФШ складається з окисної і неокисної стадій (рис. 8.24). Усі реакції відбуваються в цитоплазмі клітин.

У першій реакції окисної стадії глюкозо-6-фосфат окиснюється НАДФ<sup>+</sup>-залежною глюкозо-6-фосфатдегідрогеназою з утворенням НАДФН і 6-фосфоглюконолактону. Останній гідролізується лактоназою до 6-фосфоглюконової кислоти. Тому ПФШ називають також фосфоглюконатним. Далі фосфоглюконатдегідрогеназа каталізує одночасне дегідрування і декарбоксілювання 6-фосфоглюконату. Перший атом вуглецю гексозофосфату звільняється у вигляді  $\text{CO}_2$ . Утворюються пентоза (рибулозо-5-фосфат) і друга молекула НАДФ. Ці три реакції окисної стадії незворотні.

Неокисна стадія ПФШ включає зворотні реакції ізомеризації пентоз і переходу їх у фруктозо-6-фосфат (рис. 24). Перетворення здійснюються через проміжні сполуки — гептозу (седогептулозо-7-фосфат), тетрозу (еритрозо-4-фосфат), тріозу (гліцеральдегід-3-фосфат) — під дією ферментів транскетолази і трансальдолази, які каталізують реакції перенесення, відповідно дво- і тривуглецевого фрагмента з одного вуглеводу на інший. Коферментом транскетолази є тіаміндифосфат. Утворений фруктозо-6-фосфат перетворюється в глюкозо-6-фосфат або розпадається шляхом гліколізу. Таким чином, ПФШ може переходити в гліколітичний. Так здійснюється утилізація пентоз, утворених в окисній стадії ПФШ, і рибозо-5-фосфату, утвореного при розпаді нуклеїнових кислот.

Реакції неокисної стадії ПФШ перебігають і у зворотньому напрямку. Завдяки цьому пентози можуть синтезуватись із глюкози не через окисну стадію ПФШ, а із проміжних продуктів гліколізу — фруктозо-6-фосфату і гліцеральдегід-3-фосфату (рис. 8.24). Сумарний перехід п'яти молекул фруктозо-6-фосфату дасть шість молекул рибозо-5-фосфату. Такий напрямок реакцій неокисної стадії ПФШ має місце в тканинах, в яких потреба в пентозах більша, ніж потреба в НАДФН.

На відміну від гліколізу і циклу лимонної лимонної кислоти, ПФШ може функціонувати в різних тканинах в декількох варіантах. Вибір

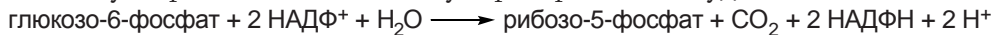


**Рис. 8.24. Пентозофосфатний шлях окиснення глюкози.**

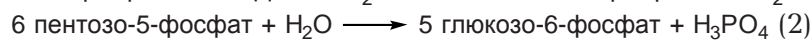
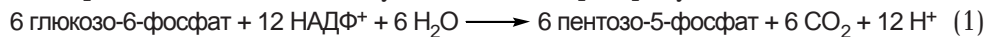
*TK* — транскетолаза; *ТА* — трансальдолаза.

напрямку і варіанту ПФШ визначається наявністю субстратів і потребою клітини в продуктах.

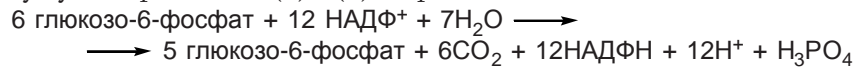
1. При потребі в НАДФН і рибозо-5-фосфаті ПФШ може закінчуватись утворенням пентози, і сумарне рівняння буде таким:



2. Коли потреба в НАДФН більша, ніж потреба в пентозах, окисна стадія доповнюється переходом пентоз у глюкозо-6-фосфат, який знову окиснюється до пентоз. Із сумарним процесом краще ознайомитись, розглядаючи 6 молекул глюкозо-6-фосфату:



Сумуючи рівняння (1) і (2), отримаємо:



Звернемо увагу, що всі молекули  $\text{CO}_2$  утворюються із різних молекул глюкозо-6-фосфату.

Значною потребою в НАДФН відрізняються жирова тканина, молочна залоза в період лактації, печінка (для синтезу жирних кислот), кора надниркових залоз і сім'яники (для синтезу стероїдних гормонів), еритроцити (для відновлення окисненого глутатіону). Тому в цих тканинах велика частина глюкози окиснюється пентозофосфатним шляхом.

3. Коли потреба в рибозо-5-фосфаті для синтезу нуклеотидів значно більша, ніж потреба в НАДФН, то відбувається його утворення з фруктозо-6-фосфату реакціями неокисної стадії ПФШ. Величини відносних вкладів окисного і неокисного шляхів утворення пентоз у тканинах організму вивчені недостатньо.

4. Рибозо-5-фосфат, що виникає при розпаді нуклеотидів і нуклеїнових кислот, через реакції неокисної стадії ПФШ включається в гліколіз та аеробний розпад і, таким чином, може служити джерелом енергії.

Регуляторний фермент ПФШ — глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа. Активність його гальмується продуктом реакції — НАДФН. Таким чином, інтенсивність ПФШ залежить від швидкості використання НАДФН у реакціях анаболізму і контролюється відношенням у клітині  $\text{НАДФ}^+/\text{НАДФН}$ .

Для глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів відкрита велика кількість варіантів (приблизно 80), які відрізняються за каталітичною активністю, спорідненістю із субстратами, чутливістю до температури, рН, інгібіторів, електрофоретичною рухомістю. Активність ферменту може бути зниженою різною мірою, аж до нульової. Наявність у людини варіанту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази з активністю, близькою до нуля, проявляється клінічно гемолітичною анемією. При вираженій недостатності ферменту (активність нижча 10 %) анемія розвивається лише під впливом деяких лікарських середників (протималярійних, сульфаніламідних

та ін.). У людей із менш вираженою недостатністю ферменту клінічні прояви, як правило, відсутні. Механізм розвитку гемолітичної анемії при цій спадковій патології полягає в наступному. В еритроцитах НАДФ переводить окиснений глутатіон у відновлений. Останній попереджує пероксидне окиснення ліпідів мембран, захищає від окиснення SH-групи білків, підтримує відновлений стан заліза в гемоглобіні. Знижена продукція НАДФН внаслідок вираженої недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази зумовлює зниження рівня в еритроцитах відновленого глутатіону і, як наслідок, гемоліз еритроцитів.

## 10. ГЛІКОПРОТЕЇНИ

Глікопротеїни — це складні білки, які містять олігосахаридні ланцюги, ковалентно приєднані до поліпептиду. Вони поширені в організмі людини і виконують різноманітні функції. Зокрема, більшість білків плазматичної мембрани клітин є глікопротеїнами і беруть участь у процесах біологічного розпізнавання і міжклітинної взаємодії. Серед позаклітинних білків глікопротеїнами є майже всі білки плазми крові, за винятком альбумінів, із різноманітними функціями (гормони, транспортні білки, ферменти, інгібітори ферментів, фактори згортання крові, імуноглобуліни), білки міжклітинного матриксу, муцини шлунково-кишкового тракту, внутрішній фактор Кастла, який забезпечує перенесення вітаміну  $B_{12}$  у клітини кишечника.

### 10.1. Функції вуглеводних компонентів глікопротеїнів

Вуглеводні частини глікопротеїнів виконують різні функції:

1. Змінюють такі фізико-хімічні властивості білків, як розчинність і в'язкість розчинів, заряд, маса і розміри.
2. У деяких глікопротеїнах вуглеводи необхідні для набуття білком правильної просторової структури, стабілізують її.
3. Часто вуглеводна частина захищає білок від протеолізу — розщеплення під дією протеолітичних ферментів усередині клітин і в позаклітинному просторі. Наприклад, стійкість внутрішнього фактора Кастла до розщеплення протеїназами шлунка і кишечника втрачається при видаленні вуглеводної частини.
4. Беруть безпосередню участь у біологічній активності деяких глікопротеїнів, наприклад, гіпофізарних гонадотропних гормонів і хоріонічного гонадотропіну.
5. Є маркерами в процесах біологічного розпізнавання на рівнях клітина-клітина, клітина-вірус, клітина-молекула, органела-молекула, молекула-молекула. В основі розпізнавання лежить зв'язування комплементарних ділянок певних білків і олігосахаридних частин глікопротеїнів

чи гліколіпідів. Вуглеводна частина глікопротеїнів і гліколіпідів плазматичної мембрани знаходиться на зовнішній поверхні мембрани й утворює рецепторну ділянку, з якою специфічно зв'язуються певні білки. Глікопротеїни крові своїми вуглеводними компонентами зв'язуються із специфічними білками-рецепторами плазматичних мембран клітин. Із порушеннями процесів біологічного розпізнавання зв'язано багато захворювань. Розглянемо маркерну функцію вуглеводів детальніше.

Вуглеводні компоненти глікопротеїнів поверхні клітин відіграють важливу роль у таких процесах розпізнавання, які регулюють ріст і диференціацію клітин, беруть участь у гістогенезі й органогенезі, клітинному імунитеті, зокрема у відторгненні тканин при трансплантації. Порушення процесу розпізнавання, зумовлені змінами в структурі глікопротеїнів і гліколіпідів, можуть призвести до патологічних явищ, зокрема до злоякісного переродження, метастазування ракових клітин. Антигени груп крові також є глікопротеїнами чи гліколіпідами. Їх антигенна специфічність визначається олігосахаридними структурами.

Вуглеводи мембран разом із білками утворюють рецепторні ділянки, до яких приєднуються гормони і медіатори, токсини, віруси і мікроорганізми, лікарські речовини. Так, вірус грипу зв'язується із залишками сілової кислоти рецепторного глікопротеїну на поверхні клітин. Залишки олігоманози поверхневих глікопротеїнів виконують роль рецепторів для кишкової палички і споріднених бактерій. Холерний токсин взаємодіє з олігосахаридним компонентом гангліозиду  $G_{m1}$ . Етап розпізнавання і зв'язування необхідний для ініціації інфекцій. Олігосахаридні структури служать місцем приєднання до макрофагів деяких бактерій і, таким чином, відіграють важливу роль у фагоцитозі.

Від олігосахаридного ланцюга глікопротеїнів плазми крові залежить тривалість їх існування в крові, тобто швидкість оновлення. Так, ряд глікопротеїнів плазми, серед яких виділяють церулоплазмін, містить на кінцях олігосахаридних ланцюгів сілову кислоту, а перед нею галактозу. Ці глікопротеїни захоплюються з крові печінкою і розщеплюються в гепатоцитах під дією ферментів лізосом. При цьому білок-рецептор гепатоцитів розпізнає і зв'язує глікопротеїн, якщо останнім вуглеводом в олігосахаридному ланцюгу є галактоза, тобто після відщеплення сілової кислоти. Тривалість життя в кровноносному руслі церулоплазміну без сілової кислоти (асіалоцерулоплазміну) складає декілька хвилин, тоді як інтактного білка — години. Якщо ж від асіалоглікопротеїну відщепити залишок галактози, то час життя його в крові збільшиться. При цирозі печінки чи гепатиті здатність гепатоцитів захоплювати асіалоглікопротеїни плазми крові порушується і концентрація їх у крові зростає.

Деякі рецептори гепатоцитів та клітин інших органів розпізнають і захоплюють глікопротеїни, які несуть на олігосахаридному кінці фукозу,

манозу, N-ацетилглюкозамін. Приєднуючи олігосахариди до простих білків чи змінюючи залишки моносахаридів у глікопротеїнах, можна контролювати час існування білків у системі циркуляції, надходження їх у певні органи. Цей принцип використовується в розробці способів точної доставки ліків до певних органів, ферментної терапії деяких спадкових хвороб.

Захоплення еритроцитів клітинами селезінки зростає при відщепленні від олігосахаридних ланцюгів мембрани еритроцитів кінцевих залишків сілової кислоти. Можливо, таким способом селезінка руйнує старі еритроцити.

Наявність чи відсутність на кінці олігосахаридних ланцюгів глікопротеїнів певних вуглеводів служить сигналом, який визначає, чи новосинтезований білок виведеться з клітини, чи включиться в мембрани клітини, чи потрапить в органели. Наприклад, для лізосомних ферментів сигналом, який визначає надходження їх у лізосоми, служить манозо-6-фосфат. У хворих на І-клітинну хворобу внаслідок спадкового дефекту ферменту, який каталізує утворення манозо-6-фосфату, лізосомні ферменти не потрапляють у лізосоми, а виводяться з клітини і надходять у кров. У результаті в клітині накопичується велика кількість нерозщеплених молекул різних класів.

## 10.2. Структура глікопротеїнів

Вуглеводні компоненти глікопротеїнів виконують різноманітні, розглянуті вище, функції завдяки їх структурі, яка несе великий обсяг біологічної інформації. До складу вуглеводної частини глікопротеїнів може входити до 10 різних моносахаридів: D-галактоза, D-глюкоза, D-маноза, L-фукоза, D-ксилоза, N-ацетилглюкозамін і N-ацетилгалактозамін, N-ацетилнейрамінова (сілова) кислота (рис. 8.25). Остання надає молекулам глікопротеїнів негативний заряд. Олігосахаридні ланцюги містять від 2-3 до 15-20 моносахаридних компонентів і мають лінійну або, частіше, розгалужену форму (рис. 8.26).

Індивідуальність олігосахаридів визначається:

- 1) складом моносахаридів;
- 2) послідовністю їх у ланцюгу;
- 3) конформацією їх (а чи b);
- 4) типом глікозидних зв'язків між моносахаридами;
- 5) типом зв'язку олігосахариду з білком.

В олігосахаридах знайдена велика кількість типів глікозидних зв'язків (наприклад,  $\alpha 1 \rightarrow 1$ ,  $\alpha 1 \rightarrow 2$ ,  $\alpha 1 \rightarrow 3$ ,  $\beta 1 \rightarrow 2$  тощо).

Завдяки цьому 3 різні моносахариди можуть з'єднуватися з утворенням більше 1000 різних трисахаридів. А наявність розгалужень олігосахаридного ланцюга додатково збільшує кількість варіантів. Таким чином,



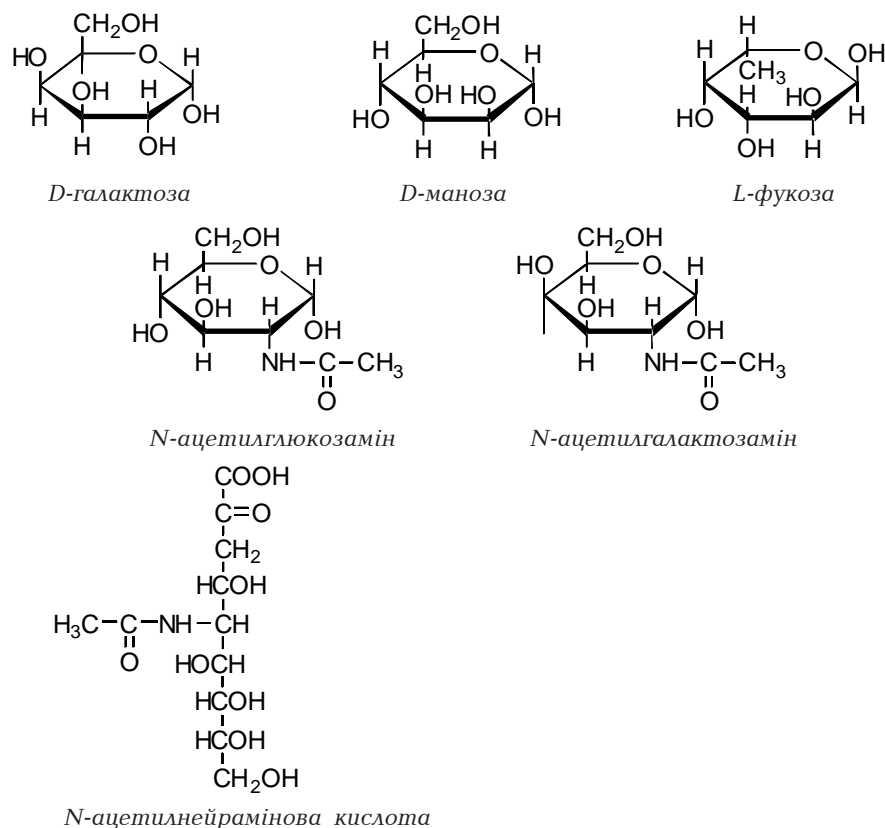
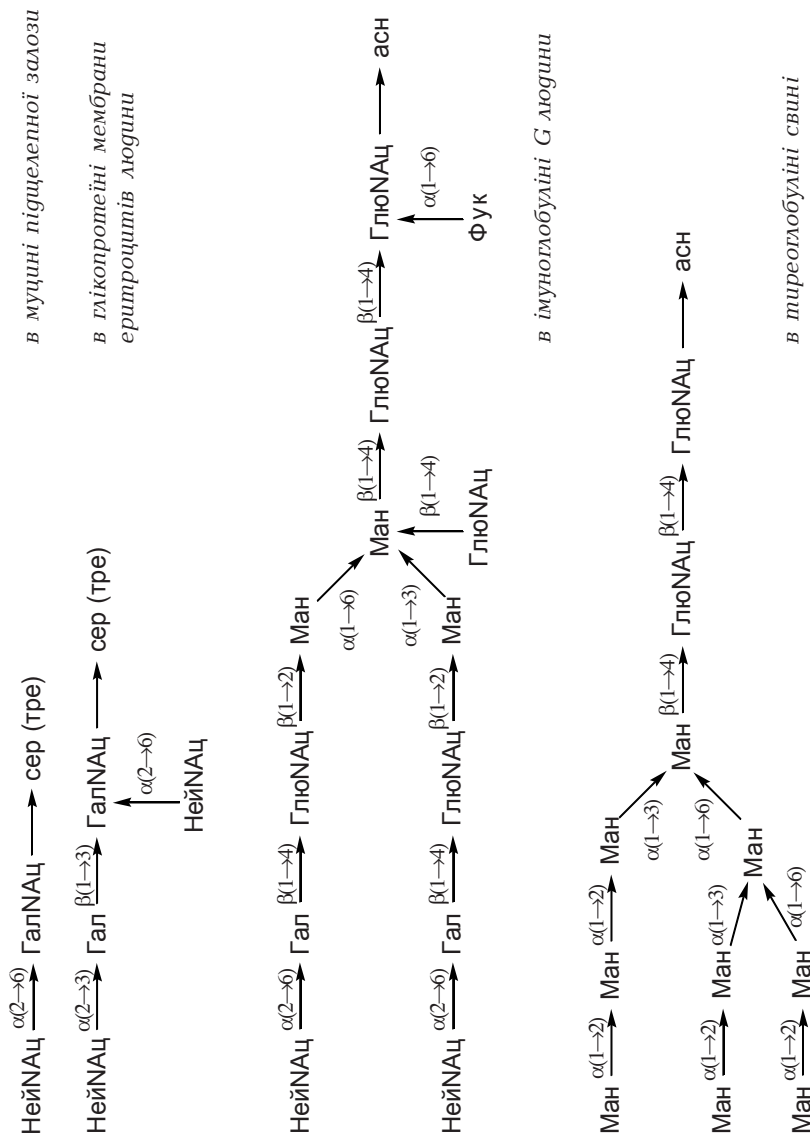


Рис. 8.25. Моносахариди і їх похідні – компоненти глікопротеїнів.

олігосахаридні компоненти глікопротеїнів і гліколіпідів несуть величезну інформацію, значно більшу, ніж поліпептиди чи полінуклеотиди. Зазначимо, що вуглеводна частина одного і того ж глікопротеїну в організмі може проявляти структурну гетерогенність.

Кількість олігосахаридних ланцюгів, приєднаних до однієї молекули білка, коливається від одного (як у трансферині, рибонуклеазі) до декількох сотень (у муцинах слини, групових речовинах крові). Відповідно, на долю вуглеводного компонента в глікопротеїнах припадає від 1-3 % маси молекули до 80-90 %. Олігосахариди приєднуються до поліпептидного ланцюга білка О-глікозидним або N-глікозидним зв'язком. Перший утворюється з гідроксилами залишків серину, треоніну чи оксилізину, а другий – з амідною групою аспарагіну (рис. 8.26). О-глікозидні олігосахаридні ланцюги більш різноманітні, ніж N-глікозидні. Останні містять спільний пентасахарид із 2-х N-ацетилглюкозамінів і 3-х маноз, до якого приєднані різні додаткові моносахариди. У деяких глікопротеїнах наявні як N-зв'язані, так і О-зв'язані олігосахариди.



**Рис. 8.26.** Структура деяких олігосахаридів у глікопротеїнах:  
 Гал – галактоза; Ман – маноза; Фук – фукоза; ГлюНАц – N-ацетилглюкозамін; ГалНАц – N-ацетилгалактозамін; НейНАц – N-ацетилнейрамінова кислота.

### 10.3. Синтез вуглеводних компонентів глікопротеїнів

Вихідною речовиною для синтезу всіх вуглеводів, які зустрічаються в глікопротеїнах, служить глюкоза (рис. 8.27). Донор аміногрупи для аміноцукрів — глутамін. Для синтезу N-ацетилнейрамінової кислоти використовується фосфоенолпіруват — проміжний продукт гліколізу. Як показано на схемі, утворюються сполуки моносахаридів із нуклеотидами, які є субстратами в процесі синтезу олігосахаридних ланцюгів глікопротеїнів, аналогічно до того, як УДФ-глюкоза застосовується для синтезу глікогену. Природа нуклеотиду різна; використовуються УДФ-похідні галактози, глюкози, N-ацетилгалактозаміну і N-ацетилглюкозаміну, ГДФ-похідні манози і фукози, ЦМФ-N-ацетилнейрамінова кислота. Олігосахаридний ланцюг глікопротеїнів синтезується в результаті послідовної дії глікозилтрансфераз, ферментів із високою субстратною специфічністю і на донора, і на акцептора моносахаридного залишку. Утворення кожного типу глікозидного зв'язку між моносахаридами каталізує відповідна трансфераза. Існують відмінності в синтезі глікопротеїнів з O-глікозидним і N-глікозидним зв'язками.

Синтез O-зв'язаних глікопротеїнів починається з утворення глікозидного зв'язку між першим моносахаридом і гідроксилом серину чи треоніну білкової частини, а далі відбувається нарощування олігосахаридного ланцюга за рахунок дії відповідних глікозилтрансфераз. Саме порядок дії ферментів визначає послідовність моносахаридних залишків у ланцюгу. У синтезі N-зв'язаних глікопротеїнів бере участь особливий довголанцюговий ліпід (доліхол), що має приблизно 100 атомів вуглецю. Спочатку на доліхолфосфаті під впливом глікозилтрансфераз утворюється специфічний олігосахаридний ланцюг, який служить попередником для синтезу всіх N-глікозидних олігосахаридів:



Далі олігосахарид переноситься з доліхолфосфату на амідну групу залишку аспарагіну білка. Реакція приєднання олігосахариду відбувається одночасно із синтезом поліпептидного ланцюга білка на рибосомах, зв'язаних із мембранами ендоплазматичного ретикулуму. Після цього від олігосахариду відщеплюються залишки глюкози і декілька маноз, а приєднуються інші моносахариди. Цей процес називається дозріванням (процесингом) олігосахаридних ланцюгів. У N-глікозидних глікопротеїнах розрізняють багатоманозні олігосахариди й олігосахариди складного типу, в яких до однакового пентасахариду приєднані, відповідно, тільки залишки манози або різноманітні моносахариди. На рис. 8.26 показані типові приклади олігосахаридів обох груп.

Утворення олігосахаридних ланцюгів O- й N-зв'язаних глікопротеїнів починається в ендоплазматичному ретикулумі, а закінчується в апараті Гольджі, з мембранами яких зв'язані глікозилтрансферази. Синтезовані

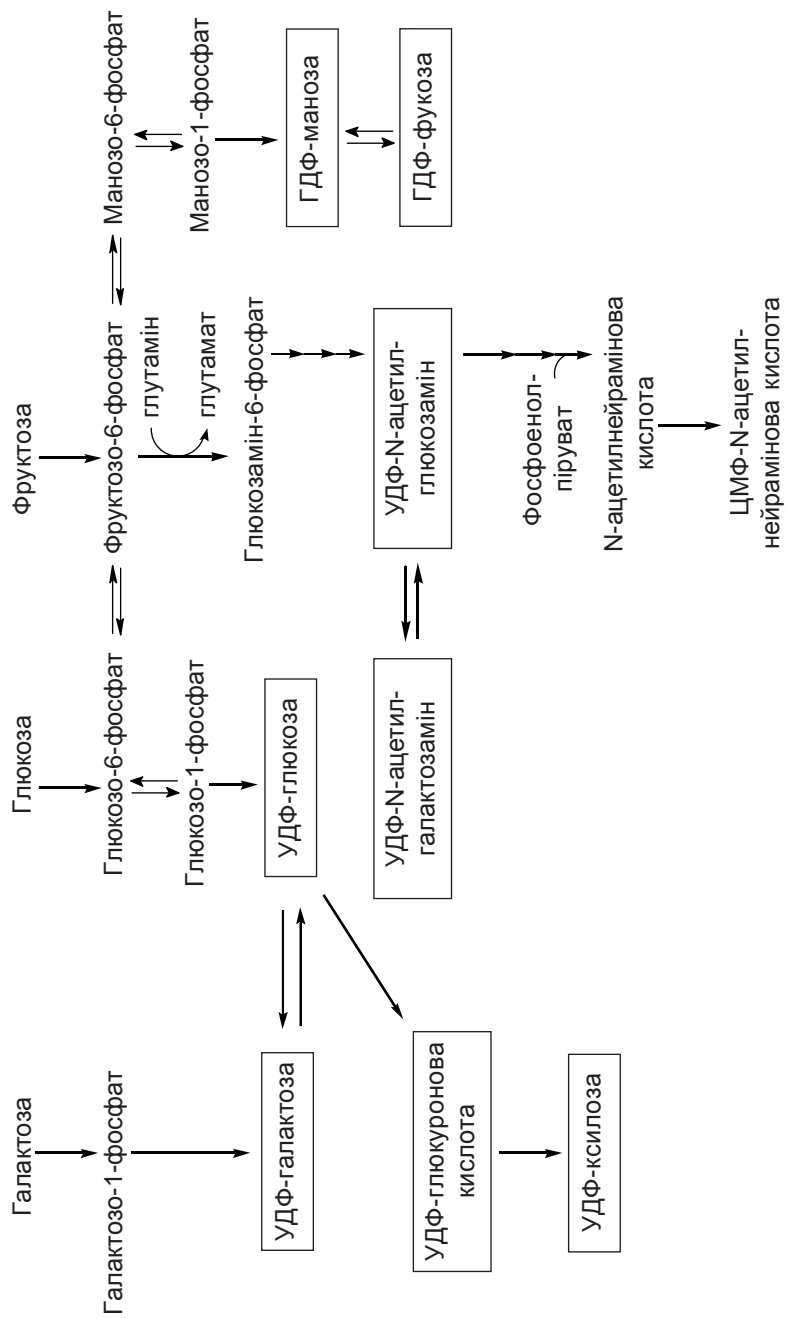


Рис. 8.27. Схема утворення активних форм моносахаридів, які використовуються для синтезу глікопротеїнів і глікозаміноліканів.

глікопротеїни упаковуються в апараті Гольджі в гранули (пухирці). Одні з них виводяться з клітини, а інші інтегруються в клітинні мембрани.

#### 10.4. Розпад глікопротеїнів

В організмі відбувається постійне оновлення глікопротеїнів, як і інших біополімерів. Глікопротеїни крові та інших рідин захоплюються за допомогою рецепторів певними органами і в лізосомах відбувається їх розщеплення. Глікопротеїни клітинних мембран також надходять у лізосоми. Лізосомні глікозидази гідролізують глікозидні зв'язки в олігосахаридах глікопротеїнів і гліколіпідів. Для них характерна висока субстратна специфічність: кожна глікозидаза гідролізує тільки певний тип глікозидних зв'язків. При відсутності чи дефекті якої-небудь глікозидази неповністю розщеплені олігосахариди накопичуються в лізосомах, що зумовлює порушення функцій клітин (лізосомні хвороби накопичення). Частіше зустрічаються спадкові порушення розщеплення вуглеводної частини гліколіпідів. Описані відсутність  $\alpha$ -фукозидази й  $\alpha$ -манозидази з накопиченням фрагментів глікопротеїнів.

#### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ"

1. Який з нижчеперерахованих вуглеводів є гетерополісахаридом?
  - A. Крохмаль.
  - B. Глікоген.
  - C. Мальтоза.
  - D. Гепарин.
  - E. Целобіоза.
2. В якій з нижчеперерахованих реакцій гліколізу має місце субстратне фосфорилування?
  - A. Піруваткіназна.
  - B. Альдолазна.
  - C. Фосфофруктокіназна.
  - D. Лактатдегідрогеназна.
  - E. Гексокіназна.
3. До лікаря звернувся хворий, у якого після вживання молока спостерігається метеоризм, болі в животі, проноси. З порушенням синтезу якого ферменту пов'язані ці симптоми?
  - A. Мальтаза.

- В. Лактаза.
- С. Глюкозо-6-фосфатаза.
- Д. Гексокіназа.
- Е. Піруваткіназа.

4. Фермент, що каталізує перетворення ПВК у молочну кислоту:

- А. Піруватдегідрогеназа.
- В. Лактатдегідрогеназа.
- С. Сукцинатдегідрогеназа.
- Д. Ізоцитратдегідрогеназа.
- Е. Малатдегідрогеназа.

5. Підготовча стадія гліколізу закінчується утворенням:

- А. Фруктозо-1,6-дифосфату.
- В. Глюкозо-6-фосфату.
- С. Двох тріоз (діоксіацетонфосфат і гліцеральдегідтрифосфат).
- Д. 2-фосфогліцерату.
- Е. Фосфоенолпірувату.

6. Глюкокортикоїди підвищують рівень глюкози в крові шляхом активації:

- А. Глікогенезу.
- В. Глікогенолізу.
- С. Глюконеогенезу.
- Д. Кетогенезу.
- Е. Гліколізу.

7. Назвіть реакції гліколізу, що перебігають з утворенням енергії АТФ:

- А. Гексокіназна, енолазна.
- В. Енолазна, альдолазна.
- С. Фосфогліцераткіназна, піруваткіназна.
- Д. Піруваткіназна, лактатдегідрогеназна.
- Е. Гексокіназна, фосфофруктокіназна.

8. У крові дитини виявлено значне підвищення вмісту галактози, концентрація глюкози практично не змінилась. Спостерігаються катаракта кришталика та розумова відсталість. Яке захворювання має місце?

- А. Цукровий діабет.
- В. Стероїдний діабет.
- С. Галактоземія.
- Д. Глікогенез.
- Е. Лактоземія.

9. Величина ниркового порогу для глюкози:

- А. 5-7 ммоль/л.
- В. 8-10 ммоль/л.
- С. 10-15 ммоль/л.
- Д. 2-3 ммоль/л.
- Е. 15-20 ммоль/л.

10. Які з нижчеперахованих метаболітів є субстратами для глюконеогенезу?

- A. Амінокислоти, гліцерол.
- B. Глюкоза, сахароза.
- C. Глюкоза, амінокислоти.
- D. Гліцерол, мальтоза.
- E. Крохмаль, глікоген.

11. Кінцевим продуктом анаеробного гліколізу є:

- A. ПВК.
- B. Молочна кислота.
- C. Етиловий спирт.
- D. Оцтова кислота.
- E. Гліцериновий альдегід.

12. Назвіть реакції гліколізу, що перебігають з використанням енергії АТФ:

- A. Гексокіназна, фосфофруктокіназна.
- B. Гексокіназна, енолазна.
- C. Енолазна, альдолазна.
- D. Піруваткіназна.
- E. Фосфогліцеромутазна, енолазна.

13. Назвіть незворотні реакції гліколізу:

- A. Гексокіназна, фосфофруктокіназна, піруваткіназна.
- B. Альдолазна, гексокіназна, лактатдегідрогеназна.
- C. Енолазна, альдолазна, піруваткіназна.
- D. Фосфогліцераткіназна, енолазна, лактатдегідрогеназна.
- E. Піруваткіназна, фосфогліцераткіназна, альдолазна.

14. Яким видом транспорту всмоктується глюкоза в кишечнику:

- A. Дифузією.
- B. Піноцитозом.
- C. Вторинним активним транспортом.
- D. Первинним активним транспортом.
- E. Екзоцитозом.

15. Причиною інсулінозалежного діабету (II типу) є:

- A. Порушення структури і функції інсулінових рецепторів.
- B. Знижений синтез інсуліну.
- C. Підвищений синтез інсуліну.
- D. Підвищений синтез адреналіну.
- E. Знижений синтез адреналіну.

## РОЗДІЛ 9. ЛІПІДИ

### 1. ХІМІЯ ЛІПІДІВ

Ліпіди (від грецького *lipos* – жирний) – це жироподібні сполуки біологічного походження різноманітної структури, нерозчинні у воді, але розчинні в неполярних органічних розчинниках. Ліпіди є структурними компонентами клітинних мембран, служать резервним енергетичним матеріалом. Крім цих основних функцій, ліпіди виконують роль бар'єрів, які захищають організм від термічного і механічного впливу, можуть бути попередниками інших біологічно активних речовин.

*Класифікація, хімічна структура і фізико-хімічні властивості ліпідів.* Ліпіди поділяються на прості, складні і похідні ліпідів. Прості ліпіди – це ефіри спиртів і жирних кислот. Сюди відносять жири, воски, стероїди та складні ефіри вітамінів А і D. Складні ліпіди містять, крім спирту і жирних кислот, ще додаткові компоненти.

У табл. 9.1 наведено склад простих і складних ліпідів.

Таблиця 9.1. *Хімічний склад окремих груп ліпідів*

Група	Компоненти		
	Спирт	Жирні кислоти (кількість)	Інші компоненти
Жири (триацилгліцерини)	Гліцерин	3	–
Воски	Вищі спирти	1	–
Стероїди	Холестерин	1	–
Фосфоліпіди:			
Гліцерофосфоліпіди	Гліцерин	2	фосфат, азотова основа
Сфінгофосфоліпіди	Сфінгозин	1	фосфат, азотова основа
Гліколіпіди:			
Цереброзиди	Сфінгозин	1	гексози, гексозаміни
Гангліозиди	Сфінгозин	1	гексози, гексозаміни, сіалові кислоти

В організмі зустрічаються у вільному вигляді і компоненти ліпідів, зокрема жирні кислоти і холестерин. До похідних ліпідів можна віднести стероїдні гормони, жовчні кислоти і вітамін D<sub>3</sub> (похідні холестерину), простагландини, тромбоксани і лейкотрієни (похідні поліненасиченої арахідонової кислоти).

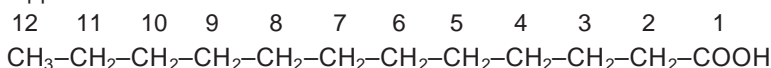
Різні групи ліпідів розділяються за фізико-хімічними властивостями, що має значення для їх функцій в організмі. Зокрема, нейтральні жири є неполярними гідрофобними речовинами, оскільки не містять заряджених чи сильно полярних функціональних груп. У клітинах жири знаходяться в цитоплазмі у вигляді дрібнодисперсних емульгованих мас-



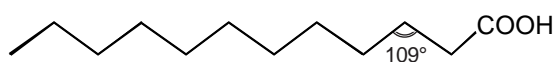
лянистих крапельок, а у клітинах жирової тканини, адипоцитах, відкладаються у вигляді крапель, що заповнюють майже весь об'єм клітини. До складу мембран жири не входять. Таким чином, жири (триацилгліцерини) є резервними ліпідами. Ефіри холестерину, інакше холестериди, також неполярні, гідрофобні і виконують роль резервної чи транспортної форми холестерину. Інші групи ліпідів – фосфоліпіди, сфінгомієліни, гліколіпіди є полярними сполуками, для яких характерні амфіфільні (біфільні, амфіпатичні) властивості. Такі речовини містять полярні чи іонні гідрофільні групи і гідрофобні неполярні групи, якими є довгий нерозгалужений вуглецевий ланцюг жирної кислоти і спирту сфінгозину. Завдяки амфіфільним властивостям фосфоліпіди і гліколіпіди є компонентами мембран. Холестерин має невеличку гідрофільну групу (гідроксил), тому амфіфільні властивості у нього менш виражені, ніж у фосфоліпідів, але він теж входить до складу мембран, де локалізований у їх гідрофобній ділянці.

### 1.1. Жирні кислоти

Жирні кислоти є характерними структурними компонентами більшості ліпідів. Це аліфатичні монокарбонові кислоти, що містять від 4 до 24 атомів вуглецю, частіше – 12-24. За властивостями вищі жирні кислоти – це амфіфільні сполуки, які містять одну гідрофільну карбоксильну групу, що дисоціює, і довгий гідрофобний вуглеводневий ланцюг. Наприклад:



Оскільки кути між валентними зв'язками у вуглеводневому ланцюгу складають  $109^\circ$ , структурну формулу цієї кислоти зображують у вигляді зигзагоподібної ламаної лінії (групи  $\text{CH}_3$  і  $\text{CH}_2$  не записують):



Як правило, природні жирні кислоти містять парне число атомів вуглецю. Виділяють насичені, моно- і поліненасичені жирні кислоти. Нижче наводяться жирні кислоти, які найчастіше зустрічаються у природі.

#### Насичені жирні кислоти

Масляна ( $\text{C}_4$ )	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_2 - \text{COOH}$ , або $\text{C}_3\text{H}_7\text{COOH}$
Лауринова ( $\text{C}_{12}$ )	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{COOH}$ , або $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{COOH}$
Міристинова ( $\text{C}_{14}$ )	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{COOH}$ , або $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{COOH}$
Пальмітинова ( $\text{C}_{16}$ )	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{COOH}$ , або $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$
Стеаринова ( $\text{C}_{18}$ )	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{COOH}$ , або $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$
Лігноцеринова ( $\text{C}_{24}$ )	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{22} - \text{COOH}$ , або $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{COOH}$

Масляна та інші коротколанцюгові жирні кислоти зустрічаються в основному в жирах молока, вершковому маслі; пальмітинова і стеаринова – у триацилгліцеридах жирової тканини; лігноцеринова – у складних ліпідах нервової тканини.

#### **Мононенасичені жирні кислоти (містять 1 подвійний зв'язок)**

Пальмітоолеїнова (C<sub>16:1</sub>) CH<sub>3</sub> – (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> – CH = CH – (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> – COOH, або C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>COOH

Олеїнова (C<sub>18:1</sub>) CH<sub>3</sub> – (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> – CH = CH – (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> – COOH, або C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>COOH

Нервонова (C<sub>24:1</sub>) CH<sub>3</sub> – (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> – CH = CH – (CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub> – COOH, або C<sub>23</sub>H<sub>45</sub>COOH

#### **Поліненасичені жирні кислоти (містять 2, 3, 4 подвійних зв'язки)**

Лінолева (C<sub>18:2</sub>)

CH<sub>3</sub> – (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> – CH = CH – CH<sub>2</sub> – CH = CH – (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> – COOH, або C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>COOH

Ліноленова (C<sub>18:3</sub>)

CH<sub>3</sub> – CH<sub>2</sub> – CH = CH – CH<sub>2</sub> – CH = CH – CH<sub>2</sub> – CH = CH – (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> – COOH, або C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>COOH

Арахідонова (C<sub>20:4</sub>)

CH<sub>3</sub> – (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> – CH = CH – CH<sub>2</sub> – CH = CH – CH<sub>2</sub> – CH = CH – CH<sub>2</sub> – CH = CH – (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> – COOH, або C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>COOH

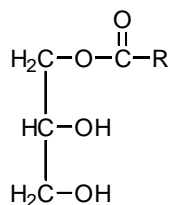
Подвійні зв'язки у ненасичених жирних кислотах знаходяться майже завжди в цис-конфігурації, що призводить до сильного вигину молекули. Поліненасичені жирні кислоти мають декілька вигинів, і їх молекули характеризуються значною жорсткістю, тоді як насичені жирні кислоти, завдяки вільному обертанню вуглеців навколо одинарних зв'язків, характеризуються більшими гнучкістю і довжиною. Такі особливості насичених і ненасичених жирних кислот віддзеркалюються на будові і властивостях мембранних структур.

Жирні кислоти нерозчинні у воді, їх натрієві і калієві солі (мила) – розчинні, утворюють міцели. Насичені жирні кислоти з довжиною ланцюга більше 10 атомів вуглецю є твердими речовинами, а ненасичені – рідинами (при кімнатній температурі).

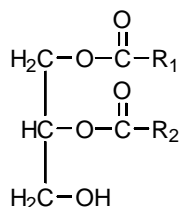
### **1.2. Нейтральні жири (ацилгліцерини, тригліцериди)**

Нейтральні жири – це складні ефіри трьохатомного спирту гліцерину і жирних кислот. Залежно від кількості приєднаних жирних кислот, розрізняють моно-, ді- і триацилгліцерини.

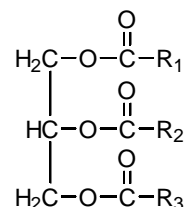
Триацилгліцерини, що містять залишки однакових жирних кислот, зв'язаних з гліцерином, називають простими, і назву їм дають за назвою жирної кислоти (наприклад, тристеарин, триолеїн або тристеарилгліце-



Моноацилгліцерин



Діацілгліцерин



Триацілгліцерин

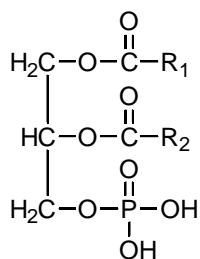
рин, триолеїлгліцерин за раціональною номенклатурою). Триацілгліцерини, що містять 2 чи 3 різні жирні кислоти, називають змішаними, наприклад олеопальмітостеарин чи олеїлпальмітилстеарилгліцерин. Триацілгліцерини з трьома насиченими жирними кислотами за консистенцією тверді при кімнатній температурі, а з трьома ненасиченими жирними кислотами — рідкі. Більшість природних жирів містять суміші простих і змішаних триацілгліцеринів. Залежно від співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот, змінюється температура плавлення жирів. Чим більше жир містить ненасичених, а також коротколанцюгових жирних кислот, тим нижча його температура плавлення. Триацілгліцерини жирової тканини людини містять 55 % олеїнової, 10 % — ліноленової, 5 % — пальмітоолеїнової, тобто близько 70 % ненасичених жирних кислот, а решта — насичені, із яких найбільше пальмітинової (близько 20 %). Температура його плавлення 10-15 °С, тому в організмі при температурі тіла жир знаходиться в рідкому стані. Жири із різних тканин одного і того ж організму можуть істотно відрізнятися за складом. Так, підшкірний жир людини містить більше насичених жирних кислот, а жир печінки — більше ненасичених. Жири гідролізуються при кип'ятінні з лугами чи кислотами або під дією ферментів. Гідроліз при наявності лугів називають омиленням, оскільки утворюються мила — солі вищих жирних кислот.

Жири нерозчинні у воді, тому для транспорту їх кров'ю і лімфою утворюються спеціальні транспортні форми — комплекси з білками і фосфоліпідами (ліпопротеїни). Основна функція жирів — депо енергетичного палива. Вони значно краще, ніж глікоген, пристосовані для запасаання енергії: по-перше, жири можуть нагромаджуватися у значно більших кількостях, по-друге, у розрахунку на одиницю маси в них запасастся у два рази більше енергії, ніж у вуглеводах. Вміст запасаних жирів у організмі людини масою 70 кг достатній для забезпечення її енергетичних потреб протягом близько 40 днів голодування. Якщо б еквівалентний енергетичний резерв забезпечувався виключно запасами глікогену, то маса людини дорівнювала б 140 кг.

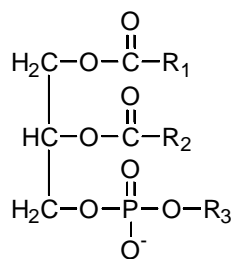
### 1.3. Фосфоліпід

Фосфоліпід поділяються на 2 групи: гліцерофосфоліпід, що містять як і жири, спирт гліцерин, так і сфінгофосфоліпід, що замість гліцерину містять аміноспирт сфінгозин.

Гліцерофосфоліпід можна розглядати як похідні фосфатидної кислоти (діацилгліцеринфосфату):

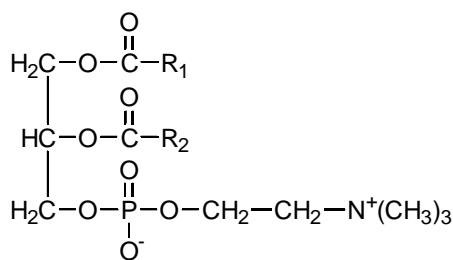


*Фосфатидна кислота*

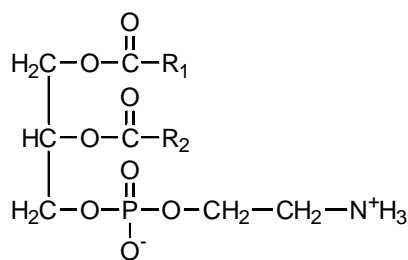


*Гліцерофосфоліпід*

де  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  — вуглеводневі радикали жирних кислот, а  $\text{R}_3$  — залишок азотових основ або, рідше, інших сполук. Залежно від структури  $\text{R}_3$ , гліцерофосфоліпід поділяються на ряд підгруп. Найбільш поширені холінфосфатиди і етаноламінфосфатиди, які, відповідно, містять залишки холіну й етаноламіну:



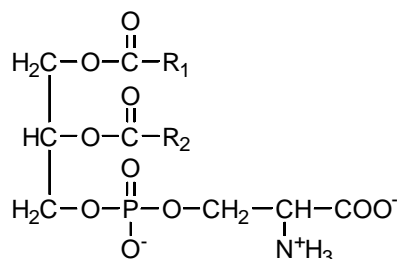
*Холінфосфатид*



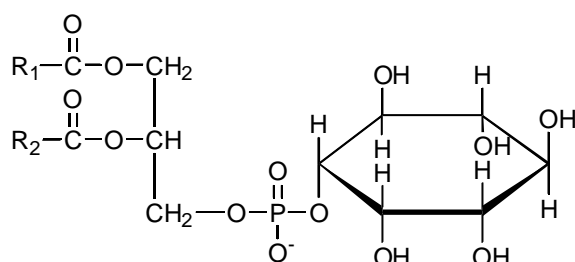
*Етаноламінфосфатид*

Часто користуються їх старими назвами: холінфосфатид називають лецитином, етаноламінфосфатид — кефаліном.

Серинфосфатиди у положенні  $\text{R}_3$  містять амінокислоту серин.

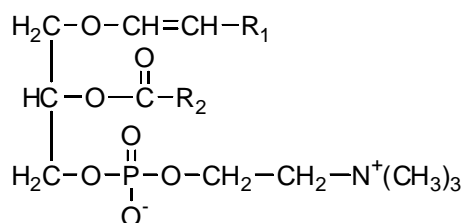


Інозитфосфатиди замість азотової основи містять шестиатомний циклічний спирт інозитол (інозит):



Кожна підгрупа гліцерофосфоліпідів, наприклад, холінфосфати-ди, — це не окрема речовина, а група сполук, які відрізняються залишками жирних кислот. При цьому в першому положенні гліцерину приєднується залишок насиченої жирної кислоти, а в другому — ненасиченої.

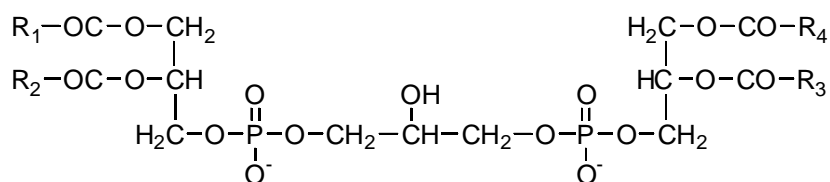
Від розглянутих вище підгруп гліцерофосфоліпідів відрізняються плазмалогени. До їх складу замість жирної кислоти у першому положенні входить залишок ненасиченого довголанцюгового спирту, який приєднаний простим ефірним зв'язком до гідроксилу гліцерину:



*Плазмалоген*

Замість  $\text{R}_3$  плазмалогени містять холін, етаноламін або серин. Один із плазмалогенів є фактором активації тромбоцитів.

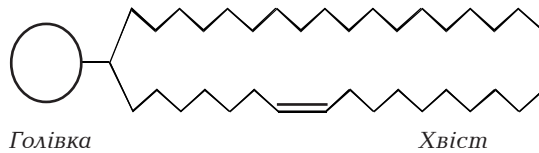
Ще одну групу гліцерофосфоліпідів складають кардіоліпіни. Ці сполуки мають таку структуру:



*Кардіоліпін*

Як видно із формули, кардіоліпіни складаються із 3-х залишків гліцерину, 4-х жирних кислот і 2-х залишків фосфорної кислоти. Кардіоліпіни у значній кількості містяться у внутрішній мембрані мітохондрій.

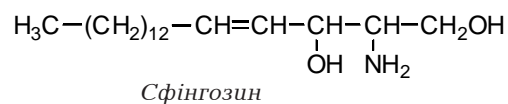
Усі гліцерофосфоліпіди є амфіфільними сполуками, в яких одна частина молекули гідрофільна (включає залишки азотової основи і фосфорної кислоти), а друга — гідрофобна (хвіст), представлена вуглеводневими радикалами жирних кислот. Схематично їх можна зобразити так:



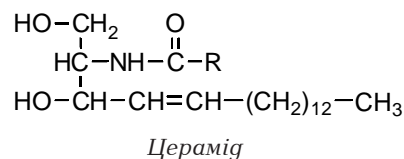
Гідрофільна "голівка" молекули несе заряди — позитивний, зумовлений залишками холіну і етаноламіну; негативний і позитивний — серину, негативний — фосфорної кислоти. Внаслідок амфіфільності фосфоліпіди у водному середовищі утворюють структури з упорядкованим розміщенням молекул (міцели, ліпосоми) і складають подвійний ліпідний шар біологічних мембран.

Особливу роль у клітині відіграє мінорний компонент мембран — інозитолфосфатид. Продукти його гідролізу служать вторинними посередниками у реалізації відповіді клітини на зовнішній сигнал, що надходить на плазматичну мембрану, тобто функція їх аналогічна до функції цАМФ. У мембрані інозитолфосфатид знаходиться у формі інозитолфосфатид-4,5-дифосфату, а гідролізується він до діацилгліцерину й інозитолтрифосфату. Обидва продукти гідролізу дифундують із мембрани в цитоплазму і впливають на певні метаболічні процеси. Зокрема, інозитолтрифосфат стимулює вихід іонів кальцію із ендоплазматичного ретикулуму.

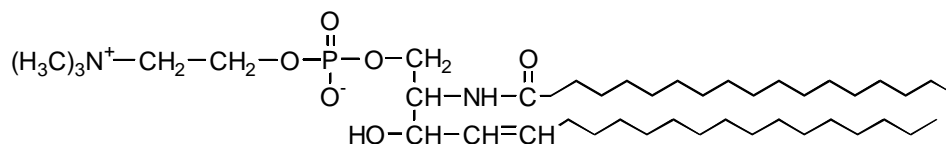
Спирт сфінгозин, структурний компонент сфінгофосфоліпідів, має гідрофобний вуглеводневий ланцюг, 2 гідроксильні і 1 аміногрупу:



Сфінголіпіди містять тільки один залишок жирної кислоти, причому зв'язаний не з гідроксилом, а з аміногрупою амідним зв'язком. Сполуку сфінгозину і жирної кислоти називають церамідом.



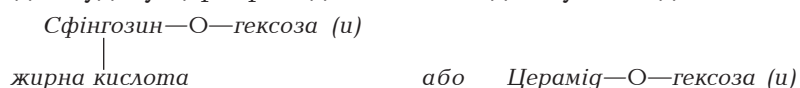
Шляхом приєднання до гідроксилу сфінгозину залишка фосфохоліну, фосфоетаноламіну чи фосфосерину утворюються сфінгомієліни:



Сфінгомієліни проявляють амфіфільні властивості і є структурними компонентами мембран. Особливо багато їх у нервовій тканині.

#### 1.4. Гліколіпіди

Гліколіпіди, як і сфінгофосфоліпіди, містять сфінгозин, а відрізняються відсутністю фосфорної кислоти й азотової основи та наявністю залишків вуглеводів. Розрізняють підгрупи гліколіпідів — цереброзиди і гангліозиди. Будову цереброзидів можна подати у вигляді такої схеми:

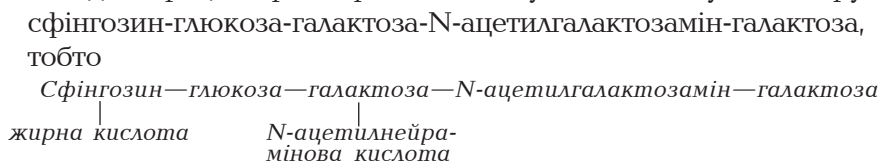


Гексозою частіше є галактоза. Вуглеводна частина може бути не тільки моносахаридом, а й олігосахаридом, який включає залишки галактози, глюкози, ацетильованих глюкозамінів і галактозамінів, ряд інших.

Таким чином, гліколіпіди є вуглеводними похідними церамідів.

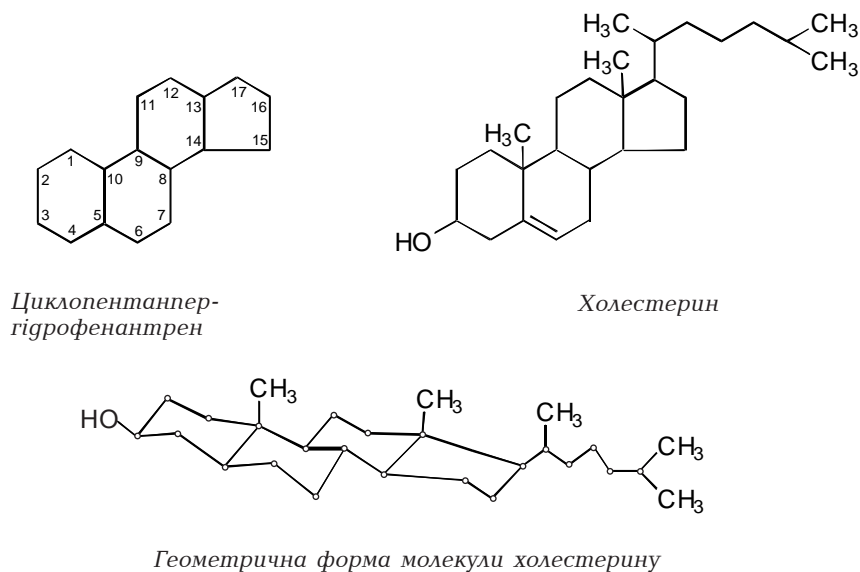
Вуглеводна частина гліколіпідів мембран бере участь у розпізнаванні клітинами молекул й інших клітин. Зокрема, глікоцераміди є антигенами А і В мембран еритроцитів. Велика кількість цереброзидів відкрита у мембранах нервових клітин. Вони характеризуються специфічним набором жирних кислот: лігноцеринова, нервонова, церебронова. Частина моносахаридів у цереброзидах мозку сульфатована, тобто до одного із гідроксилів приєднаний залишок сірчаної кислоти.

Гангліозиди за будовою аналогічні до цереброзидів, але їх олігосахаридний ланцюг обов'язково включає один або декілька залишків N-ацетилнейрамінової кислоти. Гангліозиди знаходяться переважно у сірій речовині мозку, в плазматичній мембрані нервових і гліальних клітин. Гангліозидом є рецептор холерного токсину в кишечнику. Його структура:



#### 1.5. Стероїди

В основі структури стероїдів лежить конденсована система циклопентанпергідрофенантрону. Залежно від наявності додаткових метильних груп і довжини бокового ланцюга у положенні 17, вони поділяються на ряд груп: стерини, жовчні кислоти, стероїдні гормони, серцеві глікозиди тощо. Стерини — це стероїди, які містять боковий ланцюг із 8-10 атомів вуглецю і одну гідроксильну групу у 3 положенні. Головний представник стеринів в організмі тварин і людини — холестерин (рис. 9.1). Він має один подвійний зв'язок (між C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>), тобто є циклічним одноатомним ненасиченим спиртом. В організмі людини міститься близько 140 г холестерину, частина — у вільному вигляді, частина — у вигляді ефірів холестерину з жирними кислотами (холестеридів).



**Рис. 9.1.** Структура циклопентанпергідрофенантрону і холестерину.

Холестерин виконує функції, по-перше, структурного компонента мембран, по-друге, попередника для синтезу жовчних кислот, стероїдних гормонів, вітаміну D<sub>3</sub>. Ефіри холестерину — це, як правило, транспортна і резервна форми холестерину. Так, 70 % холестерину в складі ліпопротеїнів плазми крові етерифіковано. Ефіри холестерину депонуються у цитоплазмі клітин.

На відміну від фосфоліпідів, холестерин проявляє слабо виражені амфифільні властивості, оскільки містить невеличку гідрофільну групу (один гідроксил), а основна циклічна система з боковим ланцюгом гідрофобна і досить жорстка, має витягнуту форму (рис. 9.1). У мембранах молекули холестерину знаходяться практично повністю у гідрофобній частині подвійного ліпідного шару. При цьому гідроксильна група примикає до гідрофільних "голів" фосфоліпідів, а молекула холестерину орієнтована паралельно гідрофобним ланцюгам фосфоліпідів. Наявність холестерину в мембранах приводить до зниження їх текучості і надає їм більшої жорсткості. Холестерин знаходиться у значній кількості у плазматичних мембранах, у деяких тканинах (до 40 % усіх ліпідів мембран), а у внутрішній мембрані мітохондрій — усього до 2 %.

Крім холестерину, в організмі тварин і людей знаходяться 7-дегідрохолестерин, із якого в шкірі під дією ультрафіолетових променів утворюється вітамін D<sub>3</sub>, ланостерин — проміжний продукт синтезу холестерину. В рослинах наявні фітостерини, в грибках — мікостерини, один із яких — ергостерин — є попередником вітаміну D<sub>2</sub>.



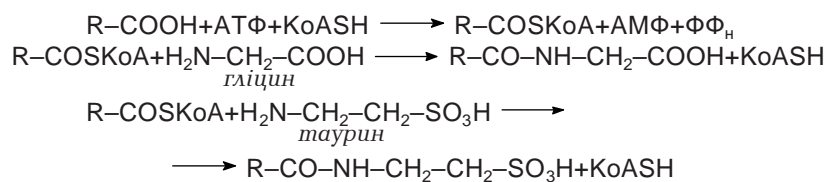
## 2. ОБМІН ЛІПІДІВ

### Травлення і всмоктування ліпідів

У процесі травлення в шлунково-кишковому тракті ліпіди зазнають ферментативного гідролізу до компонентів, які можуть вбиратися стінкою кишечника. У ротовій порожнині ліпіди не перетравлюються, оскільки у слині відсутні відповідні ферменти. В шлунку є ліпаза, яка каталізує гідроліз жиру до гліцерину і жирних кислот, але вона практично неактивна при низьких значеннях рН. Оптимальне значення рН для дії шлункової ліпази – 5,5. Тому розпад жирів під дією ліпази шлунка відбувається у дітей грудного віку, в яких рН шлункового соку близько 5,0. Крім того, ліпаза діє на емульговані жири, а жири молока є високомолекулярними. Основним місцем травлення жирів та інших груп ліпідів є верхні відділи тонкого кишечника.

У дванадцятипалу кишку виділяються жовч і сік підшлункової залози. Вони мають слабколужну реакцію за рахунок бікарбонатів і нейтралізують кислий хімул шлунка, що надходить у дванадцятипалу кишку. Панкреатичний сік містить ліпазу і фосфоліпази, які каталізують гідроліз жирів і фосфоліпідів. Але оскільки жири у воді нерозчинні, а фермент-білки нерозчинні у жирі, то реакція гідролізу молекул жиру відбувається тільки на межі розподілу між ліпідною краплею і водною фазою. Тому, чим вищий ступінь емульгування жиру, тобто чим менші окремі краплі жиру, тим більша величина доступної поверхні. Основну емульгуючу дію виконують жовчні кислоти. Емульгуванню жирів сприяють також перистальтика кишечника, білки,  $\text{CO}_2$  і моноацилгліцерини.

За хімічною структурою жовчні кислоти відносяться до стероїдних сполук, похідних холанової кислоти (рис. 9.2). Синтезуються жовчні кислоти у печінці із холестерину. Додаткові гідроксильні групи утворюються шляхом мікросомального окиснення на мембранах ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів. Спочатку синтезуються дві первинні жовчні кислоти – холева і хенодезоксихолева. Після виділення жовчі в кишечник під дією ферментів кишкової мікрофлори із первинних жовчних кислот утворюються вторинні жовчні кислоти – дезоксихолева і літохолева. І первинні, і вторинні жовчні кислоти в кишечнику всмоктуються, із кров'ю ворітної вени потрапляють у печінку і знову екскретуються в жовч. Функціонують жовчні кислоти не у вільній формі, а у вигляді кон'югованих сполук із гліцином чи таурином. Утворення кон'югатів, або парних жовчних кислот, відбувається у печінці у дві стадії:



Такі кон'югати називають, наприклад для похідних холевої кислоти, глікохолевою і таурохолевою кислотами (рис. 9.2).

За фізико-хімічними властивостями жовчні кислоти є амфіфільними речовинами, у яких циклічна частина — гідрофобна, а боковий ланцюг — гідрофільний. На поверхні розділу жир-вода вони орієнтуються таким чином, що гідрофобна частина занурюється в жир, а гідрофільна частина — у водну фазу. Завдяки цьому знижується поверхневий натяг жирових крапель і вони розпадаються на дрібніші міцели. Ліпаза адсорбується на поверхні міцел, де і відбувається гідроліз молекул жиру.

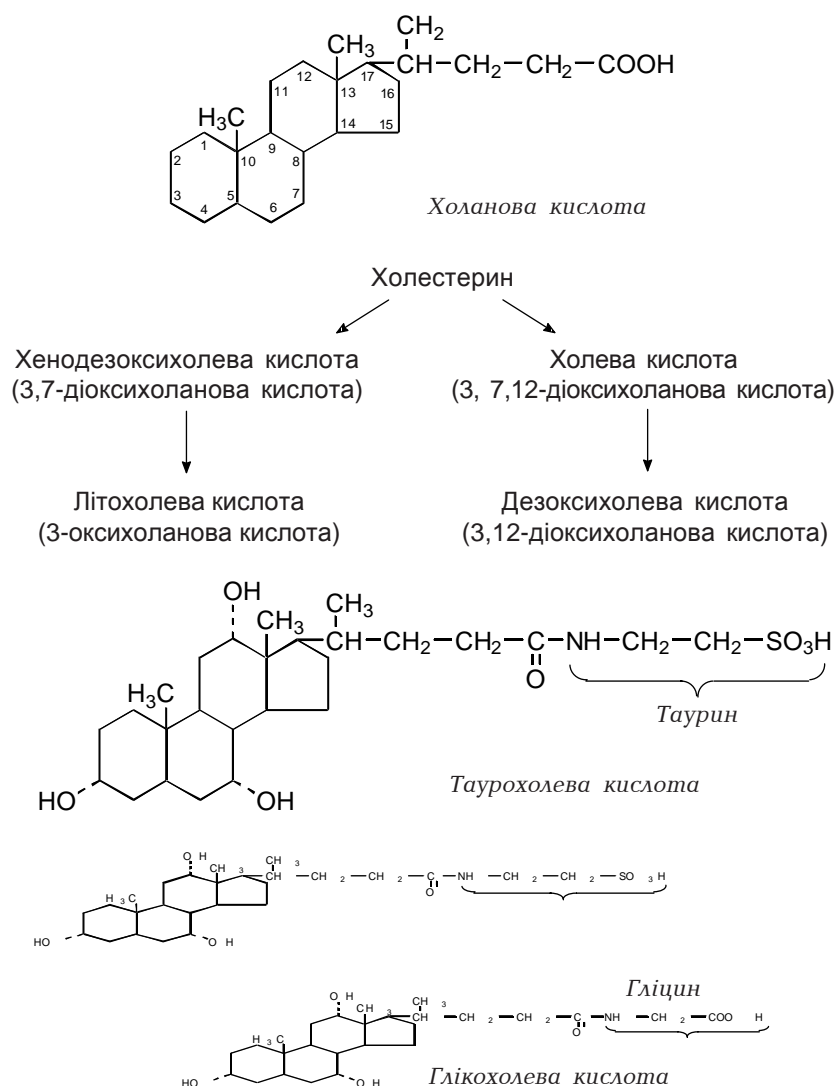
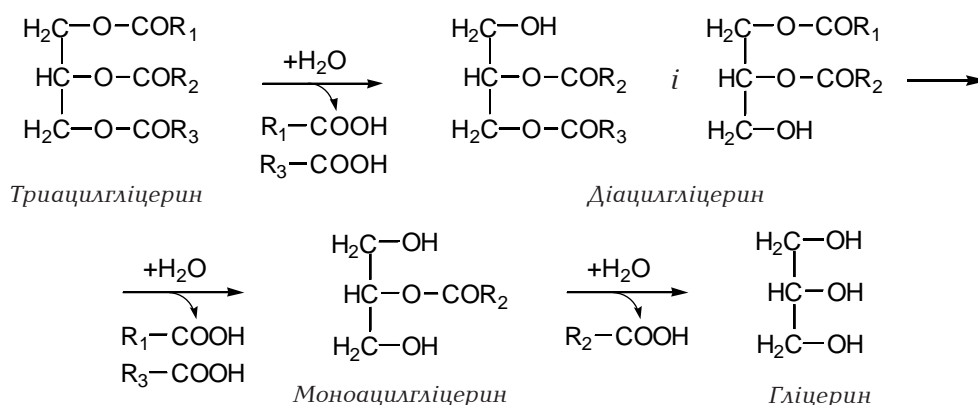


Рис. 9.2. Жовчні кислоти та їх похідні (тауро- і глікохолева кислоти).

Ліпаза утворюється у підшлунковій залозі у формі проферменту – проліпази. У дванадцятипалій кишці проліпаза перетворюється в активну ліпазу завдяки приєднанню білка коліпази і дії жовчних кислот. Після прийому жирної їжі рН у верхньому відділі кишечника знаходиться у межах 6-7, що є оптимальним значенням для дії ліпази.

Під час травлення жирні кислоти вивільняються у вигляді солей. Гідроліз до вільного гліцерину відбувається незначною мірою. У результаті утворюється суміш 2-моноацилгліцеринів, вільних жирних кислот, їх натрієвих і калієвих солей (мил), яка може всмоктуватися.



У всмоктуванні беруть участь жовчні кислоти. Утворюються міцели із жовчних кислот, моноацилгліцеринів, солей жирних кислот і невеликої кількості інших речовин (рис. 9.3). По-іншому вони називаються холеїновими комплексами. Ці міцели стійкі у водному середовищі, приблизно у сто разів менші за найдрібніші емульговані краплі жиру і здатні надходити у клітини слизової кишечника шляхом піноцитозу. У клітинах холеїнові комплекси розпадаються, жовчні кислоти надходять у кров, потім – у печінку і використовуються для утворення жовчі. Таким чином, має місце постійна циркуляція жовчних кислот між печінкою й кишечником (кишково-печін-

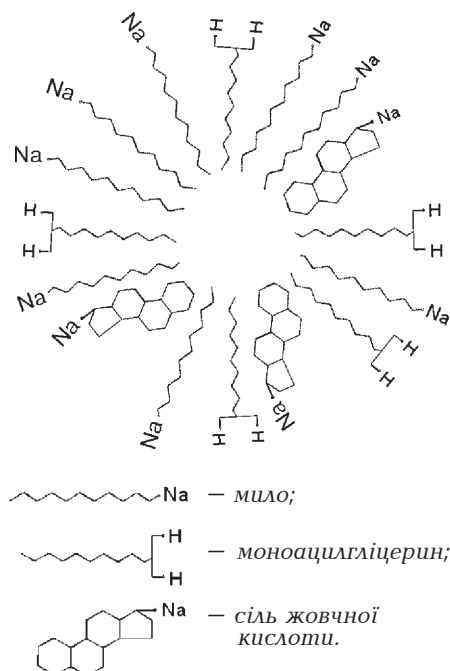
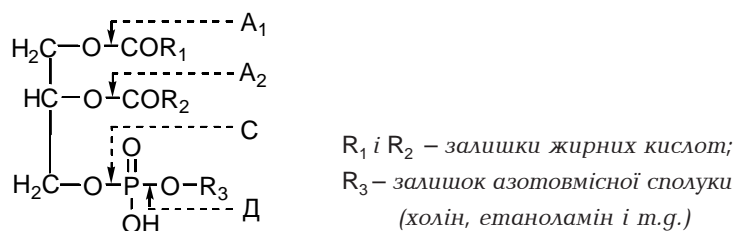


Рис. 9.3. Змішана міцела (холеїновий комплекс).

кова циркуляція). За добу жовчні кислоти проходять ентерогепатичний круг 5-10 разів. І тільки невелика кількість — близько 0,2-0,5 г — видаляється щодня з калом. Така ж кількість жовчних кислот синтезується. Загальний фонд жовчних кислот у людини складає близько 2,8-3,5 г.

Гідроліз гліцерофосфоліпідів каталізують фосфоліпази A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, C і D:

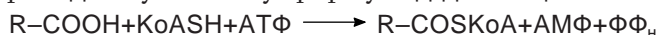


Фосфоліпаза A<sub>2</sub> виділяється в неактивній формі профосфоліпази A<sub>2</sub> і активується трипсином. Для дії цього ферменту необхідні жовчні кислоти й іони кальцію. Під дією фосфоліпази A<sub>2</sub> відщеплюється залишок жирної кислоти у другому положенні й утворюється лізофосфоліпід. Останній є поверхнево активною речовиною і сприяє емульгуванню жирів їжі. Далі діють фосфоліпази A<sub>1</sub>, C і D, звільняючи жирну кислоту, азотову основу, фосфорну кислоту і гліцерин.

Холестерин знаходиться у харчових продуктах у вільному вигляді або у вигляді ефірів з жирними кислотами (холестеридів). Ефіри холестерину розщеплюються під дією ферменту холестеролестерази. Всмоктування холестерину відбувається у складі розглянутих вище холеїнових комплексів, що містять між гідрофобними ділянками міцели невеликі кількості холестерину.

Гліцерин, азотові основи і фосфорна кислота є водорозчинними речовинами і вільно всмоктуються у кишечнику. Також легко всмоктуються жирні кислоти з коротким вуглецевим ланцюгом (менше 10 атомів вуглецю), які зустрічаються у ліпідах молока. Такі жирні кислоти після всмоктування клітинами слизової кишечника потрапляють у кров ворітної вени і печінку. Швидко надходження у тканини важливе для харчування грудних дітей.

Жирні кислоти з довгим ланцюгом, зокрема стеаринова, пальмітинова, олеїнова, пальмітоолеїнова, ліолева і ліоленова, а також моноацилгліцерини, які всмоктались у вигляді міцел, після розпаду останніх у клітинах слизової використовуються для синтезу специфічних для організму людини жирів і гліцерофосфоліпідів. Вільні жирні кислоти спочатку переходять у активну форму під дією ацил-КоА-синтетази:



Далі активні форми жирних кислот переносяться на моноацилгліцерин з утворенням ді- і триацилгліцеринів. Реакції каталізують ацилтрансферази:



Цей процес називається ресинтезом жирів у стінці кишечника. Із вихідних компонентів ресинтезуються і гліцерофосфоліпіди. У клітинах слизової кишечника новосинтезовані молекули жирів, фосфоліпідів і ефірів холестерину, з'єднуючись із специфічним білком (апопротеїном В), утворюють дрібненькі крапельки діаметром близько 1 мкм, які називаються хіломікронами. Вони містять близько 2 % білка, 7 % фосфоліпідів, 6 % холестерину і його ефірів, 85 % жирів. Білки і фосфоліпіди утворюють гідрофільну оболонку навколо гідрофобного ядра із жирів і ефірів холестерину. Гідрофобна частина білків і фосфоліпідів спрямована до середини, а гідрофільна — до поверхні, стабілізуючи краплі хіломікронів (рис. 9.4).

Через свої відносно великі розміри частинки хіломікронів не здатні проникати із ентероцитів у кровоносні капіляри, а дифундують у лімфатичні судини кишкових ворсинок. Тому після перетравлення жирної їжі лімфа, прозора при голодуванні, стає молочно-білою із-за високої концентрації у ній хіломікронів. Таким чином, хіломікрони — це ліпопротеїни, функцією яких є транспорт нерозчинних у воді жирів і холестерину від кишечника до органів і тканин. Після надходження жирної їжі через 1-2 години плазма крові стає каламутною, спостерігається аліментарна гіперліпемія, тобто підвищена концентрація хіломікронів у крові. Максимум аліментарної гіперліпемії припадає на 4-6 годину після приймання жирної їжі. При 12-14-годинному голодуванні хіломікрони у крові здорових людей відсутні.

Хіломікрони надходять головним чином у жирову тканину й печінку, але також і в серце, легені та інші органи. На поверхні ендотелію капілярів цих тканин локалізований фермент ліпопротеїналіпаза, яка каталізує розщеплення триацилгліцеринів хіломікронів. Жирні кислоти, утворюючись, потрапляють у клітини і використовуються тут різними шляхами. Зокрема, у жировій тканині жирні кислоти використовуються



Рис. 9.4. Будова ліпопротеїнів.

для синтезу жирів, які відкладаються тут як резерв. Залишки хіломікронів, що містять ефіри холестерину, білки, фосфоліпіди і залишки жиру, захоплюються печінкою, де розпадаються до вільних жирних кислот, гліцерину, холестерину, амінокислот. Таким чином, процес травлення, всмоктування й асиміляції жирів — це складний процес, який складається із послідовних реакцій гідролізу жирів (ліполізу) і їх ресинтезу (рис. 9.5).

Отже, для забезпечення нормального травлення і всмоктування продуктів розпаду ліпідів має значення взаємодія чотирьох чинників:

- 1) секреція підшлунковою залозою гідролітичних ферментів, які каталізують розрив складноєфірних зв'язків;
- 2) надходження жовчних кислот, які емульгують жири і забезпечують всмоктування продуктів їх гідролізу;
- 3) захоплення продуктів травлення ліпідів клітинами слизової оболонки кишечника;
- 4) перетворення продуктів травлення у частинки для транспорту від клітин слизової у лімфатичні судини і далі — в кров.

Порушення будь-якого із цих процесів і ураження кишечника призводять до розладу всмоктування ліпідів. Головним симптомом таких розладів є виведення із калом великої кількості нерозщепленого жиру або солей жирних кислот (мил). Кал у таких випадках має характерний сірувато-білий колір. Цей симптом називається стеатореєю. Звичайно стеаторея супроводжується тяжкою діареєю, при якій організм втрачає воду й електроліти. Одночасно порушується всмоктування інших компонентів їжі, зокрема жиророзчинних вітамінів. І нарешті, при тривалому захворюванні внаслідок недостатнього надходження в організм жирів як джерела енергії розвивається кахексія. Диференціальна діагностика причин порушення травлення і всмокту-

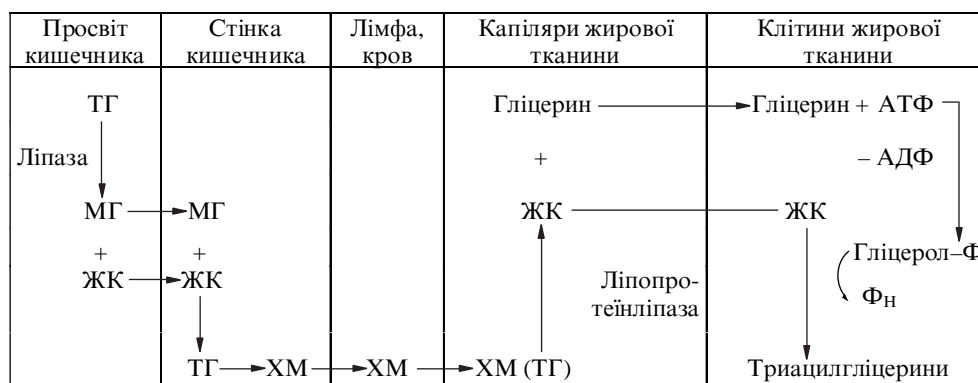


Рис. 9.5. Послідовні реакції розпаду і синтезу жирів у процесі їх травлення, транспорту та асиміляції:

МГ — моноацилгліцерин; ТГ — триацилгліцерин; ЖК — жирні кислоти;  
ХМ — хіломікрони.

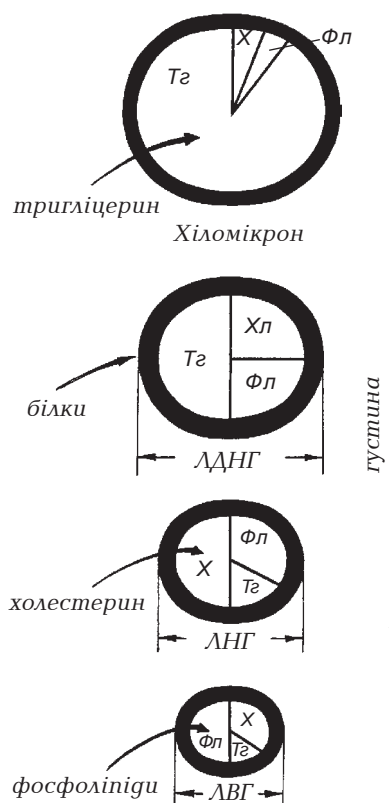
вання ліпідів проводиться на основі аналізу вмісту в калі нерозщепленого жиру чи продуктів його розпаду, тобто мил.

Відома спадкова хвороба — гіперхіломікронемія, або гіперліпопротеїнемія типу I. При ній має місце недостатність ліпопротеїнази у плазмі крові. Ознаками є підвищений рівень хіломікронів у крові, навіть натще-серце, і надзвичайно різке підвищення концентрації жирів у крові після прийняття їжі. Жир відкладається і в шкірі (ксантоми). Ускладненням гіперхіломікронемії є панкреатит. Хороший терапевтичний ефект дає різке обмеження споживання жирів і висококалорійних продуктів харчування.

### 3. ЛІПОПРОТЕЇНИ КРОВІ

Крім хіломікронів, у крові є й інші форми (класи) ліпопротеїнів, які служать транспортними засобами для перенесення кров'ю нерозчинних чи малорозчинних у воді жирів, холестерину і його ефірів. До основних класів ліпопротеїнів крові відносяться: ліпопротеїни високої густини (ЛВГ), або  $\alpha$ -ліпопротеїни; низької густини (ЛНГ), або  $\beta$ -ліпопротеїни; ліпопротеїни дуже низької густини (ЛДНГ), або пре- $\beta$ -ліпопротеїни; хіломікрони. Розділяють ліпопротеїни крові методом центрифугування, оскільки вони розрізняються густиною, або методом електрофорезу. Під час електрофорезу при рН 8,6 ЛВГ переміщуються разом із  $\alpha$ -глобулінами, ЛНГ — з  $\beta$ -глобулінами, ЛДНГ — перед фракцією  $\beta$ -глобулінів, а хіломікрони залишаються на місці нанесення проби.

До складу всіх форм ліпопротеїнів крові входять білки, жири, фосфоліпиди, холестерин і його ефіри, але відношення цих компонентів для кожної форми різне. Будова ліпопротеїнів однотипна: всередині знаходяться нерозчинні у воді ліпиди (ефіри холестерину та триацилгліцерини), а у зовнішньому шарі — білки і фосфоліпиди (рис. 9.6). Необхідно зазначити, що ліпопротеїни не є індивідуальними молекулами, а комплексами, асоціаціями молекул, об'єднаних за допомогою гідروفобних сил



**Рис. 9.6.** Класи ліпопротеїнів крові. Співвідношення розмірів молекул та їх складових компонентів:

*Тг* — триацилгліцерин, *Х* — холестерин, *Фл* — фосфоліпиди.

і, можливо, іонних взаємодій, але без ковалентних зв'язків. Молекулярна маса ліпопротеїнів величезна, від сотень тисяч до мільярдів, при цьому найменша у ЛВГ і зростає у ряді ЛНГ, ЛДНГ і хіломікрони (табл. 9.2). У такому ж порядку зростають розміри частинок. Правда, змінюється розмір тільки ядра міцели, а розмір оболонки (її товщина) у всіх ліпопротеїнів складає 2 нм.

Таблиця 9.2. *Ліпопротеїни плазми крові*

Ліпопротеїни	Густина, г/мл	Молекулярна маса	Діаметр, нм	Концентрація у плазмі крові, г/л
Хіломікрони	0,95	1–10 млрд	30–500	1–2
ЛДНГ	0,95–1,00	5–100 млн	30–75	1–1,5
ЛНГ	1,00–1,06	2–4 млн	20–25	2–4
ЛВГ	1,06–1,21	200–400 тис	10–15	1–3

Функція кожного класу ліпопротеїнів крові специфічна. Хіломікрони транспортують жири, фосфоліпіди від кишечника до тканин. Інші ліпопротеїни служать для переносу їх від печінки до різних органів і тканин та навпаки.

#### 4. КАТАБОЛІЗМ ЖИРІВ

Жири — дуже важливе джерело енергії в організмі людини. Серед головних харчових речовин вони найбільш калорійні (39 кДж/1 г жиру). У клітинах жири відкладаються про запас у вигляді жирових крапельок, які складаються майже із чистого жиру і можуть у дуже великих кількостях накопичуватися і зберігатися у жировій тканині.

У стані спокою такі органи, як серце, скелетні м'язи і печінка, понад половину необхідної енергії отримують за рахунок окиснення жирів. При фізичній роботі і станах організму, які потребують підвищених енергозатрат, а також при голодуванні споживання тригліцеридів жирової тканини збільшується. Відзначимо, що мозок і нервова тканина не можуть окиснювати жирні кислоти, забезпечення їх енергією відбувається за рахунок окиснення вуглеводів. Тільки при тривалому голодуванні у мозку використовуються як джерело енергії кетонів тіла — продукт перетворень жирних кислот, але не самі жирні кислоти.

Близько 95 % всієї біологічно доступної енергії у молекулі триацилгліцеринів містять у собі залишки трьох кислот із довгим вуглецевим ланцюгом, і лише 5 % енергії припадає на частку гліцерину. Спочатку триацилгліцерини розпадаються на гліцерин і жирні кислоти. Обидва компоненти окиснюються до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , що супроводжується виділенням енергії.



#### 4.1. Внутрішньоклітинний ліполіз

Гідроліз триацилгліцеринів у жировій тканині каталізується трьома ліпазами: триацилгліцерин-, діацилгліцерин- і моноацилгліцеринліпазою. Активність двох останніх ферментів у 10-100 разів перевищує активність триацилгліцеринліпази, яка є регуляторним ферментом. Стимулюється процес гідролізу жирів гормонами – адреналіном, глюкагоном, кортикостероїдами і гіпофізарними гормонами. Через аденілатциклазну систему адреналін і глюкагон активують триацилгліцеринліпазу, механізм активації – як і при активації глікогенфосфорилази, тобто механізм каскадного підсилення, який включає синтез цАМФ, активацію протеїнкінази і фосфорилування ліпази (рис. 9.7). Інсулін протидіє активації аденілатциклази цими гормонами і тим самим пригнічує ліполіз. Відсутність інсуліну при цукровому діабеті призводить до безконтрольної стимуляції ліпази глюкагоном, адреналіном, гіпофізарними гормонами і мобілізації жирних кислот із жирових депо.

Активна триацилгліцеринліпаза гідролізує триацилгліцерин на діацилгліцерин і жирну кислоту. Далі дигліцеринліпаза і моногліцеринліпаза розщеплюють діацилгліцерин через моноацилгліцерин до вільного гліцерину і жирних кислот. Обидва продукти виходять шляхом дифузії із жирних клітин у кров. Гліцерин у вільному вигляді, а жирні кислоти у формі нековалентних комплексів з альбумінами переносяться кров'ю до органів

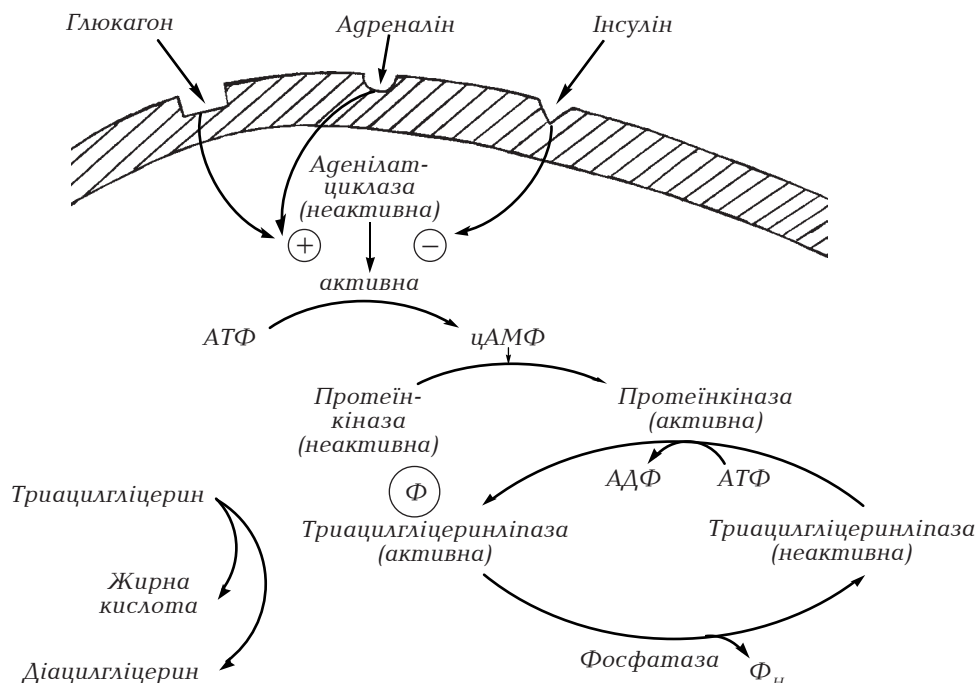
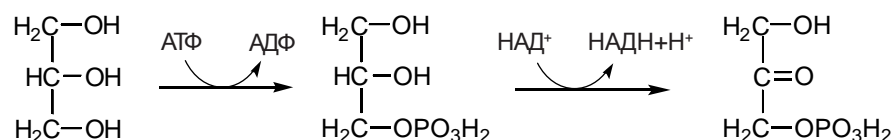


Рис. 9.7. Гормональна регуляція гідролізу триацилгліцеринів у адипоцитах.

і тканин. Концентрація вільних жирних кислот у плазмі крові невелика — 640-880 мкмоль/л, що становить близько 1-3 % від вмісту ліпідів крові. Потік жирних кислот від жирової тканини до органів-споживачів проходить дуже швидко. Так, за 2-4 хв тканини захоплюють половину жирних кислот плазми крові. Висока швидкість цього потоку навіть при низькій концентрації жирних кислот забезпечує перенесення значних їх кількостей — близько 160 г за добу.

#### 4.2. Окиснення гліцерину

Гліцерин захоплюється переважно печінкою. Тут під дією гліцеролкінази він перетворюється у гліцерофосфат, який окиснюється до діоксіацетонфосфату гліцеролфосфатдегідрогеназою:



Діоксіацетонфосфат — проміжний продукт гідролізу і глюконеогенезу і тому може або окиснюватися в реакціях гліколізу і далі по загальному шляху катаболізму до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , даючи при цьому енергію, або вступати у реакції глюконеогенезу, перетворюючись у глюкозу чи глікоген. Окиснення гліцерину в анаеробних умовах приводить до виділення двох молекул АТФ (як і в гліколізі), але враховуючи, що одна молекула АТФ була використана для активації гліцерину, енергетичний баланс рівний одній молекулі АТФ.

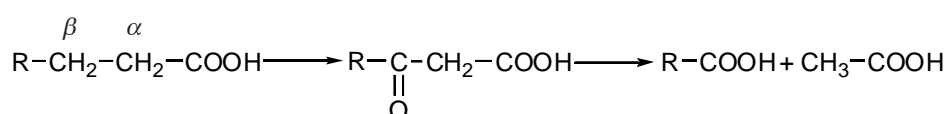
При повному окисненні гліцерину в аеробних умовах до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  енергетичний баланс складає 22 молекули АТФ. Із них 9 АТФ утворюються в дихальному ланцюзі з 3-х молекул  $\text{НАДН}_2$ . Одна молекула  $\text{НАДН}_2$  — при окисненні гліцерофосфату, друга — з гліцераальдегідтрифосфату, а третя молекула  $\text{НАДН}_2$  утворюється під час перетворення піровиноградної кислоти в ацетил КоА. Окиснення останнього до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  супроводжується виділенням 12 АТФ.

#### 4.3. Окиснення жирних кислот

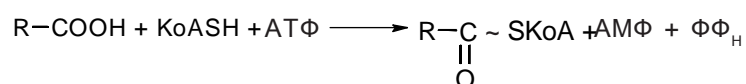
У загальних рисах окиснення жирних кислот відбувається таким чином. Жирні кислоти надходять у клітини, перетворюються в активні форми — ацил-КоА, тобто сполуку залишку жирної кислоти (ацилу) з коензимом А. За допомогою спеціального переносника — карнітину — ацильні групи проникають із цитоплазми в мітохондрії. Тут жирні кислоти зазнають ряду послідовних реакцій, які призводять до відщеплення від довгого вуглецевого ланцюга фрагмента із двох вуглеців, а саме ацетил-КоА. Багаторазове повторення таких реакцій призводить до

повного розпаду жирної кислоти до ацетил-КоА. Останній утилізується у циклі лимонної кислоти.

Ще на початку ХХ століття Кнооп показав, що відщеплення двовуглецевих фрагментів відбувається за  $\beta$ -схемою, коли окиснюється  $\beta$ -атом вуглецю жирної кислоти і в результаті утворюються  $\beta$ -кетокислота, яка далі зазнає розщеплення з утворенням двовуглецевого фрагмента (напевно, оцтової кислоти) і жирної кислоти, коротшої на 2 атоми вуглецю за вихідну кислоту. Тому Кнооп назвав цей процес  $\beta$ -окисненням жирних кислот.



А. Реакція активації жирних кислот під дією ацил-КоА-синтетаз і за рахунок використання енергії АТФ:

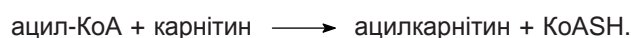


Цей процес відбувається в цитоплазмі. Відомо декілька ферментів, локалізованих у зовнішній мембрані мітохондрій і в ендоплазматичній сітці, які специфічні для жирних кислот із різною довжиною вуглеводневого ланцюга.

Б. Перенесення ацильних залишків із цитозолу у матрикс мітохондрій, де локалізовані ферменти  $\beta$ -окиснення. Цей процес здійснюється за допомогою низькомолекулярного карнітину:



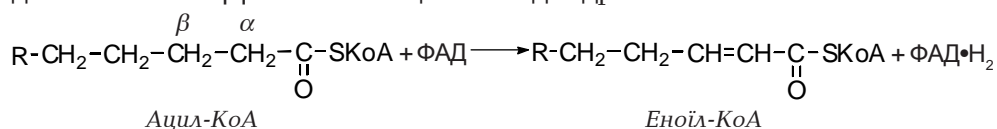
Фермент карнітин-ацилтрансфераза каталізує реакцію утворення складного ефіру карнітину і жирної кислоти, а мембранний білок транслоказа сприяє переносу ацилкарнітину через внутрішню мембрану мітохондрій у матрикс:



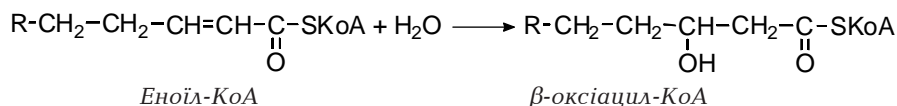
Під дією мітохондріальної карнітин-ацилтрансферази із ацилкарнітину утворюються ацил-КоА і вільний карнітин, який повертається у цитозоль, а ацил-КоА потрапляє в матрикс.

В. Реакція  $\beta$ -окиснення.

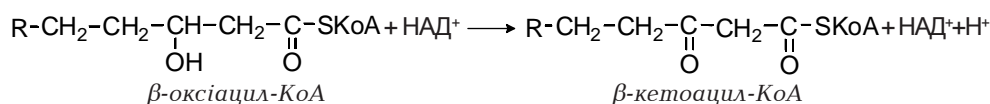
1. Дегідрування по  $\alpha$ - і  $\beta$ -вуглецевих атомах жирної кислоти за допомогою ФАД-залежної ацил-КоА-дегідрогенази:



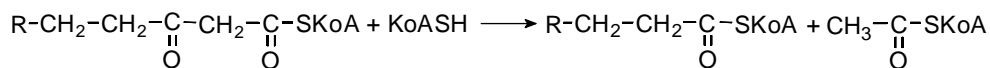
2. Гідратація еноіл-КоА; фермент еноіл-КоА-гідратаза.



3. Друга реакція дегідрування; фермент – НАД<sup>+</sup>-залежна β-оксіацил-КоА-дегідрогеназа.



4. Тіолазна реакція; фермент – тіолаза, або ацетил-КоА-ацилтрансфераза.



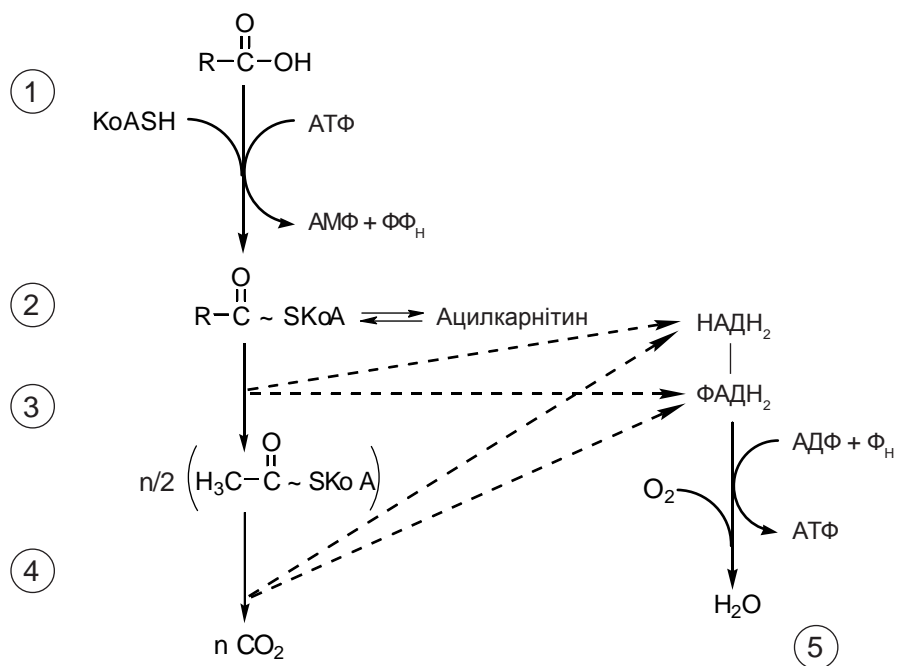
Ці чотири реакції складають один цикл β-окиснення. Ацил-КоА, який став на два атоми вуглецю коротшим, знову вступає у цикл β-окиснення з наступним відщепленням ацетил-КоА. Так повторюється до повного розпаду жирної кислоти на ацетил-КоА. Наприклад, при β-окисненні пальмітинової кислоти (C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>COOH, число атомів вуглецю n = 16) утворюються 8 молекул ацетил-КоА (n/2) і мають місце 7 циклів (n/2-1), тому що ацил із 4 атомів вуглецю (бутирил-КоА) окиснюється і розпадається до двох молекул ацетил-КоА. Сумарне рівняння для пальмітинової кислоти таке:



#### 4.4. Енергетичний баланс окиснення жирних кислот

Відновлені коферменти передають атоми водню на дихальний ланцюг, де за рахунок окиснювального фосфорилування утворюються АТФ (1 ФАДН<sub>2</sub> – 2 АТФ, 1 НАДН<sub>2</sub> – 3 АТФ). Оскільки при кожному циклі утворюються 1 ФАДН<sub>2</sub> і 1 НАДН<sub>2</sub>, а при розпаді пальмітинової кислоти відбуваються 7 циклів, то утворюється 7×5 = 35 молекул АТФ. На другому етапі окиснення всі молекули ацетил-КоА окиснюються у циклі лимонної кислоти і ацетил-КоА дає при цьому 12 молекул АТФ. При розпаді пальмітинової кислоти утворюються 8 ацетил-КоА, що забезпечують синтез 8×12 = 96 молекул АТФ. Звідси вихід АТФ при повному окисненні 1 молекули пальмітинової кислоти до СО<sub>2</sub> і Н<sub>2</sub>О складе 96 + 35-1 (для активації) = 130 молекул.

При повному окисненні 1 моля пальмітинової кислоти в калориметричній бомбі звільняється близько 9800 кДж. У 130 молях АТФ акумулюється 130×40 = 5200 кДж, що складає близько 55 % всієї енергії, а решта розсіюється у вигляді тепла.



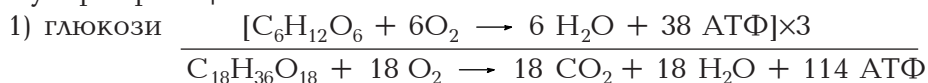
**Рис. 9.8. Загальна схема окиснення жирних кислот.**

*Етапи окиснення жирних кислот:*

1 – активація; 2 – перенесення у мітохондрії; 3 –  $\beta$ -окиснення; 4 – цикл лимонної кислоти; 5 – тканинне дихання і окиснювальне фосфорилування.

Порівняймо вихід АТФ при окисненні вуглеводів і жирних кислот. Для порівняння візьмемо стеаринову кислоту, яка має 18 атомів вуглецю ( $C_{17}H_{35}COOH$ ), і 3 молекули глюкози, щоб була однакова кількість атомів вуглецю. При окисненні 1 моля глюкози утворюються 38 АТФ, із 3 молів –  $38 \times 3 = 114$  молів АТФ. При окисненні 1 моля стеаринової кислоти утворюються  $[(8 \times 5) + (9 \times 12) - 1] = 147$  молів АТФ.

Сумарні реакції окиснення:



2) стеаринової кислоти:



Таким чином, енергетична ємність жирних кислот значно більша, ніж глюкози. При розрахунку на один атом вуглецю вихід АТФ при окисненні стеаринової кислоти складає 8,2; а при окисненні глюкози – 6,3. Якщо ж розрахунок вести на 1 г речовини, то вихід АТФ при окисненні жирних кислот більш ніж удвічі перевищує вихід АТФ при окисненні вуглеводів. Причиною цього є високий ступінь відновлення атомів вуглецю у вуглецевих ланцюгах жирних кислот ( $-CH_2-$ ), тоді як атоми

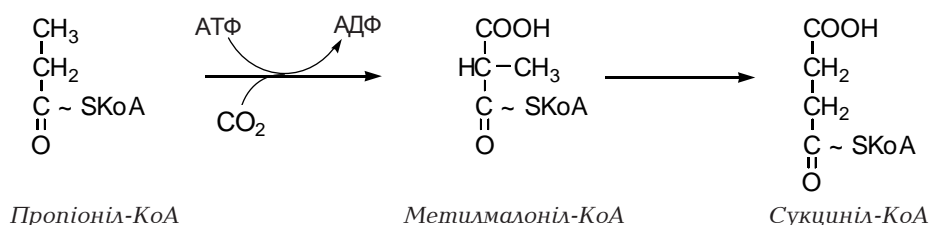
вуглецю у ланцюгу вуглеводу вже частково окиснені (-СНОН-). Крім того, при окисненні жирів внаслідок цього більше споживається кисню. Так, дихальний коефіцієнт (відношення виділеного  $\text{CO}_2$  до спожитого  $\text{O}_2$ ) при окисненні вуглеводів дорівнює 1, а при окисненні жирів – близько 0,7. Але катаболізм жирних кислот до кінцевих продуктів вимагає одночасного окиснення і глюкози. Це пов'язано з тим, що на початку метаболізму жирних кислот для їх активації необхідний АТФ, який виробляється під час окиснення глюкози. Крім того, для включення в цикл лимонної кислоти, утворених в циклі Кноопа ацетил-КоА, необхідний оксалоацетат, який також утворюється з проміжних продуктів обміну вуглеводів за допомогою піруваткарбоксілази. Саме із-за цих двох причин можна вважати цілком виправданим вислів, який побутував у старих підручниках, що "жири згорають в полум'ї вуглеводів".

#### 4.5. Окиснення ненасичених жирних кислот

Механізм окиснення такий же, як при окисненні насичених кислот, але процес включає додаткові реакції. Поступове відщеплення ацетил-КоА від ненасиченої жирної кислоти призводить до утворення еноіл-КоА, в якому подвійний зв'язок розміщений у положенні між 3 і 4 атомами вуглецю і має цис-конфігурацію. Еноіл-КоА, який утворюється при окисненні насичених жирних кислот, як розглянуто вище, має подвійний зв'язок між 2( $\alpha$ ) і 3( $\beta$ ) атомами вуглецю, причому у транс-конфігурації. Існує специфічна ізомераза, яка переміщає подвійний зв'язок із положення 3-4 у положення 2-3, а також змінює конфігурацію подвійного зв'язку із цис- у транс-конфігурацію. Утворений еноіл-КоА перетворюється далі шляхом  $\beta$ -окиснення.

#### 4.6. Окиснення жирних кислот із непарним числом атомів вуглецю

Більшість природних ліпідів містять жирні кислоти з парним числом атомів вуглецю. У ліпідах багатьох рослин і деяких морських організмів наявні жирні кислоти із непарним числом вуглецевих атомів. Вони піддаються  $\beta$ -окисненню, але в останньому циклі утворюється не ацетил-КоА, а пропіоніл-КоА, що має три атоми вуглецю. Пропіоніл-КоА через ряд проміжних продуктів перетворюється до сукциніл-КоА, який окиснюється у циклі Кребса:



Першу реакцію каталізує пропіоніл-КоА-карбоксилаза з коферментом біотином, а другу — метилмалоніл-КоА-мутаза, яка містить дезоксіаденозилкобаламін — коферментну форму вітаміну В<sub>12</sub>. Фермент сприяє переносу  $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—SKoA}$  групи на метильний радикал. При пору-

шенні активності метилмалонілмутази внаслідок нестачі в організмі вітаміну В<sub>12</sub> або спадкового дефекту апоферменту в крові і сечі з'являються великі кількості метилмалонової і пропіонової кислот.

## 5. МЕТАБОЛІЗМ КЕТОНОВИХ ТІЛ

До кетонів тіл відносять ацетооцтову кислоту (ацетоацетат), β-оксимасляну кислоту (β-оксибутират) і ацетон. Синтезуються вони в печінці із ацетил-КоА. Останній утворюється при розпаді вуглеводів, жирних кислот і амінокислот, але переважно для синтезу кетонів тіл використовується ацетил-КоА, що утворюється із жирних кислот. Ацетоацетат і β-оксибутират надходять із печінки у кров і транспортуються як водорозчинні сполуки до позапечінкових тканин. Там β-оксибутират окиснюється до ацетоацетату, який перетворюється в активну форму — ацетоацетил-КоА. У тканинах є 2 шляхи активації ацетоацетату. У першому ацетоацетат перетворюється в ацетоацетил-КоА в реакції з сукциніл-КоА. У другому шляху ацетоацетил-КоА утворюється в реакції з КоА при участі АТФ та ферменту ацетоацетил-КоА-синтетази (рис. 9.9). Ферменти активації відсутні у печінці і тому кетонів тіл в ній не утилізуються. Ацетоацетил-КоА розпадається на 2 молекули ацетил-КоА, який окиснюється у циклі Кребса до СО<sub>2</sub> і Н<sub>2</sub>О.

У нормі в печінці утворюється невелика кількість кетонів тіл, які дифундують у кров і швидко утилізуються периферичними тканинами. Концентрація кетонів тіл у крові — не більше 30 мг/л. Окиснення кетонів тіл відбувається у серцевому і скелетних м'язах, нирках і навіть, при тривалому голодуванні, у мозку. Таким чином, біологічний зміст утворення кетонів тіл полягає в тому, що частина ацетил-КоА, який утворюється при β-окисненні жирних кислот у печінці, не окиснюється тут, а направляється у формі кетонів тіл в інші органи і тканини як додаткове джерело енергії. Знову, як і у випадку з глюкозою, печінка служить органом, що постачає в інші тканини й органи клітинне паливо.

При певних станах в організмі утворюється значна кількість кетонів тіл і позапечінкові тканини не справляються з їх окисненням. Зростає концентрація їх у крові (кетонемія), що зумовлює розвиток ацидозу. При надлишку кетонів тіл вони виводяться з сечею — кетонурія. Цей стан носить назву кетоз і має місце при тяжких формах цукрового діабету, повному голодуванні, вживанні великої кількості алкоголю або жирної

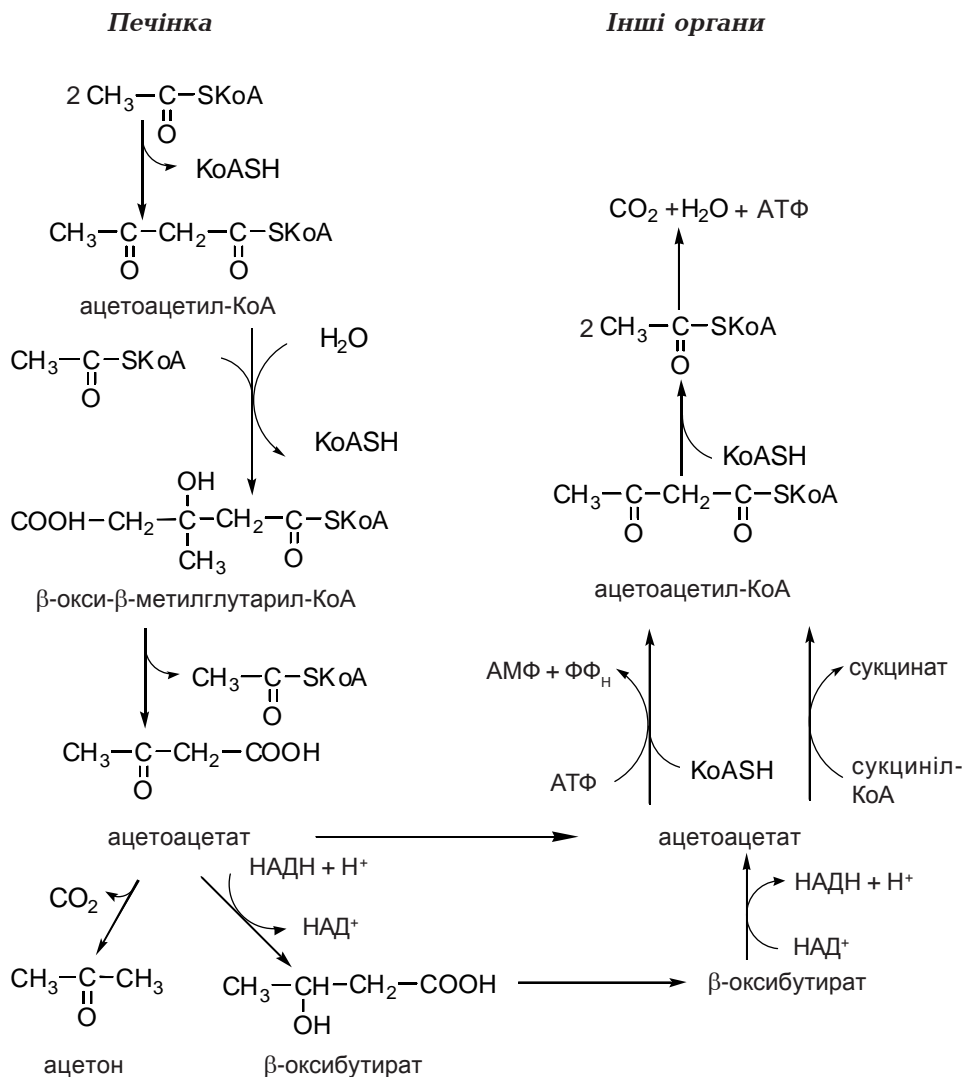


Рис. 9.9. Схема синтезу і розпаду кетонів тїл.

їжі, тривалої тяжкої фізичної праці. У цих випадках має місце або посилений катаболізм жирів, або знижений катаболізм вуглеводів, або їх поєднання.

Підвищеному вмісту кетонів тїл в організмі при діабеті й голодуванні сприяє знижена концентрація оксалоацетату, який утворюється із пірувату й амінокислот і може використовуватись для глюконеогенезу. При низькій внутрішньоклітинній концентрації оксалоацетату в цикл лимонної кислоти включається мало ацетил-КоА і, відповідно, у печінці посилюється синтез кетонів тїл, а в позапечінкових тканинах окиснення кетонів тїл не може відбуватись зі швидкістю, достатньою для повної їх утилізації.



## 6. СИНТЕЗ ЖИРНИХ КИСЛОТ

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.

Процес розпаду жирних кислот, тобто  $\beta$ -окиснення, полягає у поступовому відщепленні ацетильних груп у вигляді ацетил-КоА. Проте синтез жирних кислот не є зворотним процесом поступового приєднання ацетильних груп за допомогою таких же ферментативних реакцій, а здійснюється іншим шляхом — за участю інших ферментів, коферментів і в іншій частині клітини.

Вихідна речовина для синтезу жирних кислот — ацетил-КоА. Джерелами ацетил-КоА є розпад глюкози (шляхом гліколізу й окиснювального декарбоксілювання пірувату),  $\beta$ -окиснення жирних кислот, а також розпад вуглецевих скелетів амінокислот. Утворюється ацетил-КоА в мітохондріях, а синтез жирних кислот відбувається в цитоплазмі. Молекули ацетил-КоА не можуть проникати через мітохондріальну мембрану, тому спочатку ацетил-КоА перетворюється в речовину, яка переноситься через мембрану. Такою речовиною є цитрат:



Це реакція, з якої починається цикл лимонної кислоти. І в тих умовах, коли цикл Кребса загальмований, що має місце за умов достатнього нагромадження АТФ, цитрат проникає із мітохондрій у цитозоль за допомогою спеціальної транспортної системи і тут розпадається до ацетил-КоА і оксалоацетату під дією ферменту цитратліази:

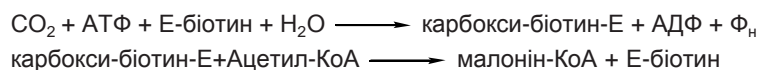


Перенесення оксалоацетату назад у мітохондрії здійснюється за допомогою піруват-малатного циклу. Функціонування цього циклу призводить також до відновлення НАДФ<sup>+</sup> до НАДФН, який використовується під час синтезу жирних кислот.

Але безпосереднім субстратом для синтезу жирних кислот служить не ацетил-КоА, а речовина, яка утворюється при карбоксилюванні ацетил-КоА і називається малоніл-КоА. Тому попередньо молекула ацетил-КоА під дією ферменту ацетил-КоА-карбоксилази перетворюється у малоніл-КоА:



Коферментом у цій реакції служить біотин, який переносить  $\text{CO}_2$  на субстрат:



Ацетил-КоА-карбоксилаза є регуляторним ферментом і активується цитратом. Таким чином, як тільки в мітохондріях зростає кількість цитрату, він виходить із мітохондрій у цитоплазму і одночасно виступає як попередник ацетил-КоА і активатор ацетил-КоА-карбоксилази.

Безпосередній синтез жирних кислот забезпечує складний ферментативний комплекс – синтетаза жирних кислот (пальмітилсинтетаза). До складу цього комплексу входять 6 ферментів і спеціальний ацилпереносний білок, який має 2 вільні HS-групи. Одна HS-група належить активному залишку цистеїну, а друга – простетичній групі 4-фосфопантотеїну, похідному пантотенової кислоти. Функція ацилпереносного білка в біосинтезі жирних кислот аналогічна функції коензиму А у  $\beta$ -окисненні жирних кислот.

Побудова ланцюга жирної кислоти починається з того, що до однієї HS-групи ацилпереносного білка приєднується ацетильна група із ацетил-КоА, а до другої HS-групи – малонільна група із малоніл-КоА (рис. 9.10). Ацетильна й малонільна група взаємодіють у реакції конденсації, при цьому від малонільної групи відщеплюються  $\text{CO}_2$ , завдяки чому двовуглецевий фрагмент, що залишається, швидко з'єднується із ацетильною групою і утворюється ацетоацетильна група, приєднана до однієї HS-групи, а друга HS-група стає вільною. Атоми вуглецю із ацетилю стають крайніми в ацетоацетильній групі, а далі – і в цілій жирній кислоті.  $\text{CO}_2$ , який відщеплюється від малонільної групи, – це той же  $\text{CO}_2$ , що був приєднаний під час синтезу малоніл-КоА. Таким чином, вуглець із вуглекислого газу в ланцюг жирної кислоти не включається.

Наступні реакції синтезу протилежні до реакцій  $\beta$ -окиснення жирних кислот. Кетогрупа у  $\beta$ -положенні відновлюється до гідроксильної групи (реакція гідрування), далі відбувається дегідратація з утворенням подвійного зв'язку між 2 і 3 положеннями і знову реакція відновлення подвійного зв'язку. Відновником служить НАДФН. У результаті утворюється залишок жирної кислоти із чотирьох атомів вуглецю, приєднаний до ферменту. Тепер починається новий цикл реакцій, що приводить до зростання ланцюга до 6 атомів вуглецю:

- перенесення малонільної групи, зв'язаної з КоА, на HS-АПБ;
- конденсація із вивільненням  $\text{CO}_2$ , утворенням  $\beta$ -кетואцилу із 6 атомів вуглецю;
- послідовні реакції відновлення, дегідратації і відновлення.

Далі цикл повторюється і після семи таких циклів утворюється 16-ти-вуглецевий пальмітил, зв'язаний з ферментом, із якого під дією гідролази вивільняється пальмітинова кислота.

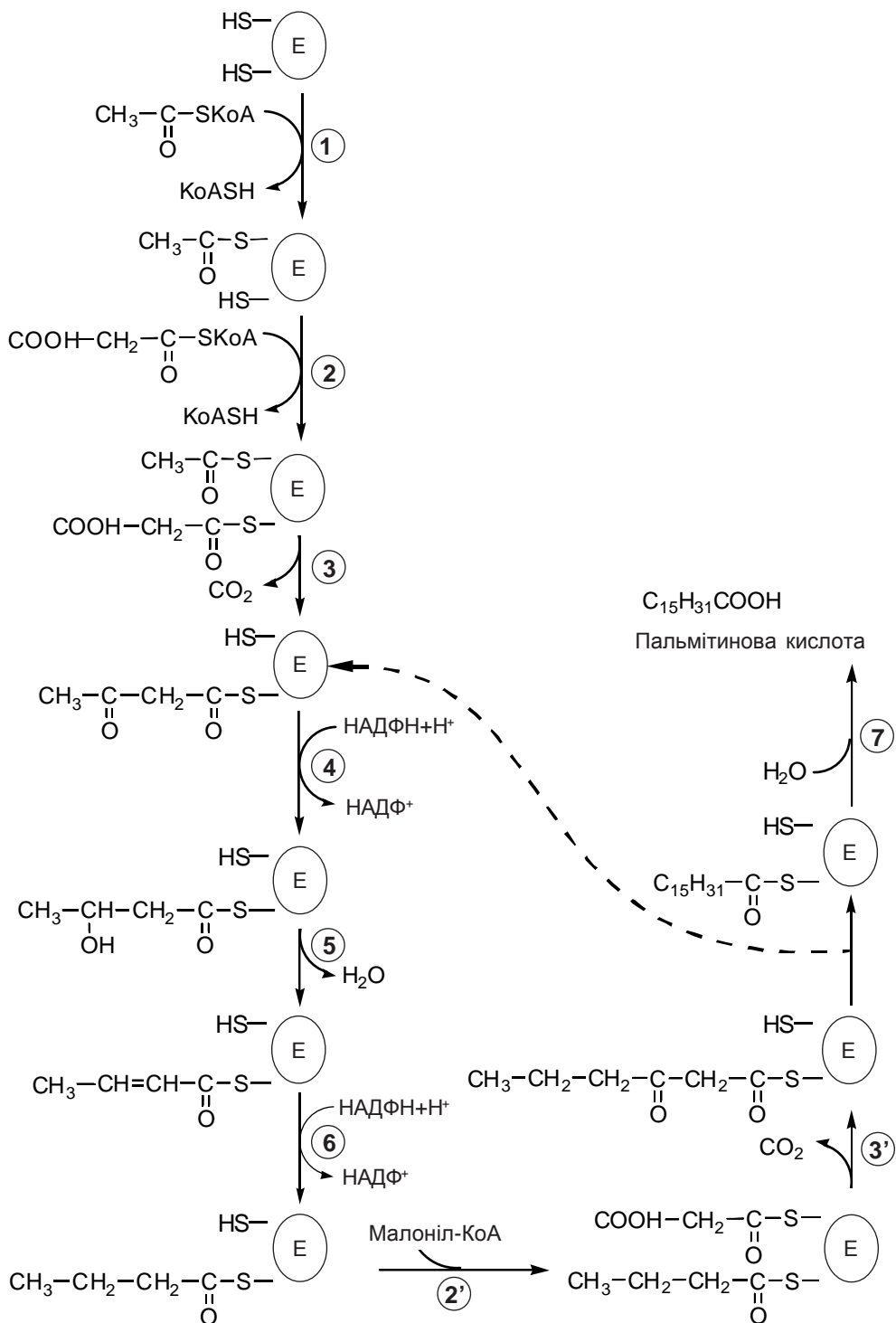
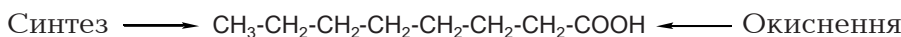
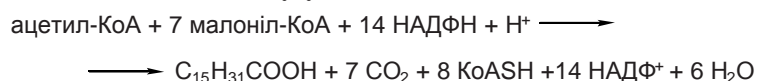


Рис. 9.10. Синтез пальмітинової кислоти.

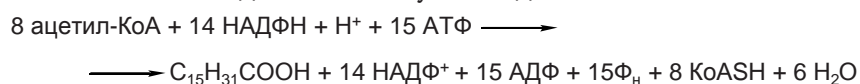
Таким чином, вуглецевий скелет жирної кислоти послідовно нарощується від метильного кінця до карбоксильного. А при  $\beta$ -окисненні ланцюг укорочується на двовуглецеві фрагменти у зворотному напрямку.



Сумарне рівняння процесу утворення пальмітинової кислоти таке:

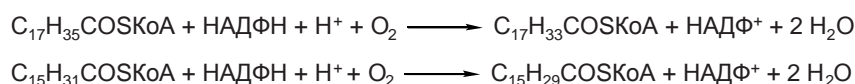


Якщо ж враховувати, що малоніл-КоА утворюється з ацетил-КоА із затратою АТФ, а також, що для перенесення однієї молекули ацетил-КоА із мітохондрій у цитоплазму теж затрачається одна молекула АТФ (для розщеплення цитрату), тоді сумарне рівняння синтезу пальмітинової кислоти можна подати в такому вигляді:



Синтез жирних кислот вимагає затрати енергії макроергічних зв'язків АТФ і відновленого потенціалу НАДФН<sub>2</sub>. Таким чином, одночасно з синтезом повинен перебігати катаболічний екзергонічний процес (окиснення вуглеводів чи жирів). Також повинні перебігати процеси, які забезпечують клітини відновленим НАДФН<sub>2</sub>. Такими процесами є пентозофосфатний шлях окиснення вуглеводів і малатдегідрогеназна реакція, які забезпечують в середньому по 50 % необхідного НАДФН<sub>2</sub>.

Із пальмітинової кислоти синтезуються стеаринова і інші вищі жирні кислоти шляхом приєднання ацетил-КоА (в мітохондріях) чи малоніл-КоА (в ендоплазматичному ретикулумі). Із стеаринової і пальмітинової кислот під дією ферменту ацил-КоА-оксигенази, молекулярного кисню і НАДФН<sub>2</sub> синтезуються мононенасичені жирні кислоти, відповідно олеїнова і пальмітоолеїнова:



В організмі людини не синтезуються ліолева і  $\alpha$ -ліноленова кислоти (з двома й трьома подвійними зв'язками), тому вони обов'язково повинні надходити з їжею (незамінні жирні кислоти). Із ліолевої кислоти в організмі людини синтезуються  $\gamma$ -ліолева і арахідонова кислоти. Остання служить попередником простагландинів, тромбоксанів і лейкотрієнів.

## 7. РЕГУЛЯЦІЯ СИНТЕЗУ Й ОКИСНЕННЯ ЖИРНИХ КИСЛОТ

Регуляторний фермент у процесі синтезу жирних кислот — ацетил-КоА-карбоксилаза, яка каталізує утворення малоніл-КоА. Активується вона цитратом, тобто тоді, коли в мітохондріях накопичується цитрат,

який не надходить у цикл лимонної кислоти, а виходить у цитоплазму. Поява цитрату в цитоплазмі служить сигналом, що цикл лимонної кислоти заповнений "паливом" і надлишок ацетил-КоА повинен запасатися у вигляді жиру.

Гальмує активність ацетил-КоА-карбоксилази пальмітил-КоА, тобто кінцевий продукт синтезу жирних кислот. Пальмітил-КоА гальмує активність і пальмітилсинтетази. Таким чином, накопичення продукту синтезу жирних кислот автоматично блокує процес їх синтезу. Жирні кислоти у вигляді ацил-КоА використовуються для синтезу жирів і фосфоліпідів. Регуляція через вплив на активність ферментів короткочасна. В організмі здійснюється і довготривала регуляція шляхом зміни кількості ферментів. Так, при переході організму на раціон, багатий вуглеводами чи бідний жирами, в печінці зростає синтез ферментів ацетил-КоА-карбоксилази, пальмітилсинтетази, цитратліази, а також ферментів пентозофосфатного шляху, що забезпечують утворення відновленого НАДФН<sub>2</sub>.

Наступним фактором, що контролює синтез і розпад жирних кислот, є рівень енергії в клітинах (енергетичний заряд клітини). Так, високі концентрації АТФ гальмують окиснення жирних кислот та стимулюють синтез жирних кислот і далі утворення із них жирів і фосфоліпідів. І навпаки, коли клітинні запаси енергії низькі (висока концентрація АДФ), збільшується швидкість окиснення жирних кислот та пригнічується їх синтез.

Процеси синтезу і розпаду жирних кислот високоактивні в печінці, що відрізняє її від інших тканин. Найбільша швидкість утворення жирних кислот і жирів спостерігається при споживанні вуглеводної їжі, а не жирної. Глюкоза у печінці розпадається до пірувату, частина його окиснюється в ацетил-КоА, а частина перетворюється в оксалоацетат. Із них утворюється цитрат, що переходить із мітохондрій у цитоплазму. Цитрат активує ацетил-КоА-карбоксилазу і розпадається до ацетил-КоА.

Синтезується малоніл-КоА і далі — жирні кислоти. Крім того, малоніл-КоА гальмує активність карнітин-ацилтрансферази, в результаті припиняється перехід жирних кислот із цитозолу у мітохондрії, а значить, їх окиснення. Таким чином, при початку синтезу жирних кислот автоматично припиняється їх розпад. У періоди між споживанням їжі, при голодуванні припиняється синтез жирних кислот, зменшення кількості малоніл-КоА відкриває шлях для жирних кислот у мітохондрії, де починається їх окиснення. Роль нервової і ендокринної системи в регуляції обміну ліпідів показані на рис. 9.11.

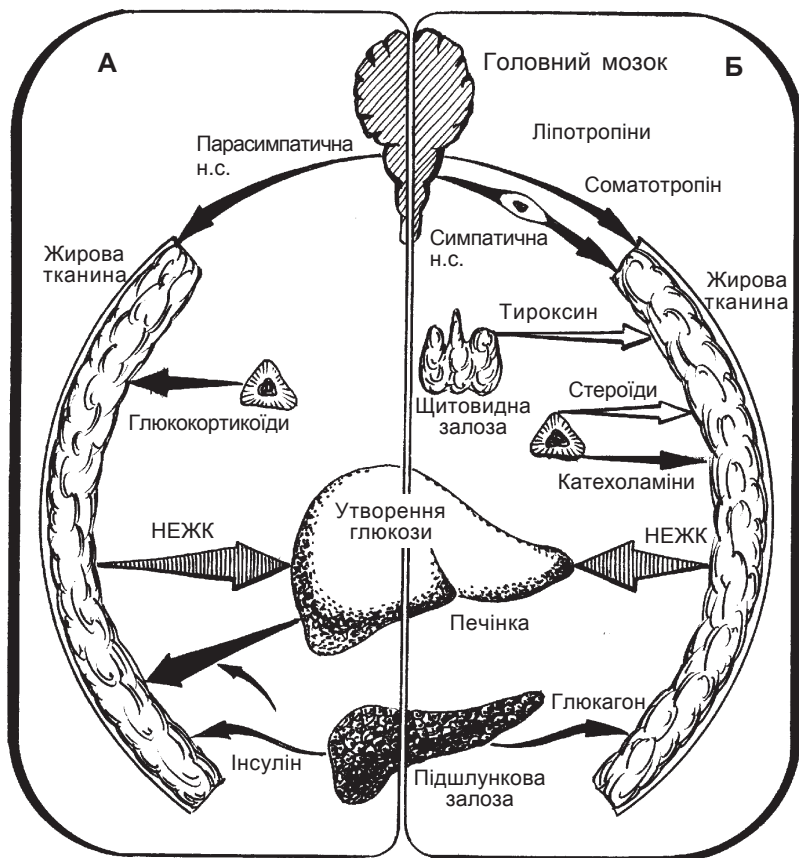
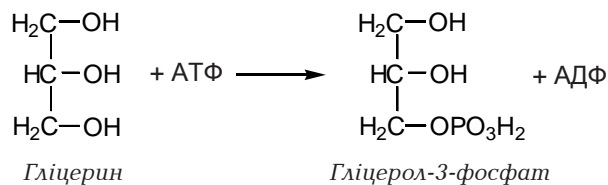


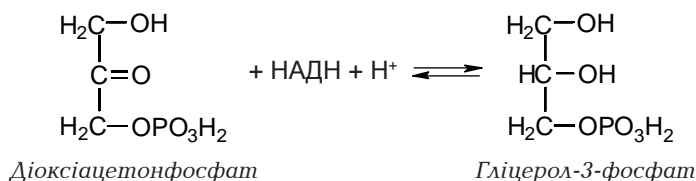
Рис. 9.11. Нейрогуморальна регуляція жирового обміну:  
 А – фактори, які сприяють депонуванню ліпідів;  
 Б – фактори, які сприяють мобілізації ліпідів.

## 8. БІОСИНТЕЗ ЖИРІВ

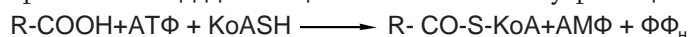
Жири (триацилгліцерини) синтезуються із гліцерину і жирних кислот в їх активних формах. Гліцерол-3-фосфат (активна форма гліцерину) утворюється із вільного гліцерину під дією гліцеролкінази:



Цей фермент активний у печінці, нирках, стінці кишечника. Інший шлях синтезу гліцеролфосфату – із діоксіацетонфосфату, проміжного продукту гліколізу, за участю гліцеролфосфатдегідрогенази:



Гліцеролфосфатдегідрогеназа локалізована в цитоплазмі клітин і активна в жировій тканині, м'язах та печінці. Активні форми жирних кислот утворюються під дією ацил-КоА-синтетаз у реакції:



Ферменти гліцеролфосфатацилтрансферази каталізують приєднання ацильних залишків до двох вільних гідроксильних груп гліцеролфосфату (рис. 9.12). Як правило, включаються два різних залишки довголанцюгових жирних кислот. У результаті утворюються діацилгліцерол-3-фосфат, який частіше називають фосфатидною кислотою. Ця проміжна речовина гідролізується фосфатазою з утворенням 1,2-діацилгліцерину, який ацилюється до триацилгліцерину.

Синтез жирів найбільш інтенсивно відбувається в печінці і жировій тканині. Велика швидкість синтезу жирів в обох тканинах має місце при споживанні їжі з великою кількістю вуглеводів. У печінці відбуваються обидва шляхи утворення гліцеролфосфату — із діоксіацетонфосфату, тобто з вуглеводів, і з гліцерину. Жирні кислоти у печінці синтезуються заново із ацетил-КоА, хоч можуть використовуватися і жирні кислоти, що надходять із хіломікронами з крові. Жирів у печінці відкладається небагато (до 1 % від маси органа), основна їх частина переноситься до жирових депо й інших позапечінкових тканин.

Транспорт жирів кров'ю здійснюють ліпопротеїни дуже низької густини (ЛДНГ), які утворюються в ендоплазматичному ретикулумі печінки. Навколо жирної краплі формується оболонка із фосфоліпідів і білків. До складу ЛДНГ входять 50 % жиру, близько 20 % холестерину і його ефірів,

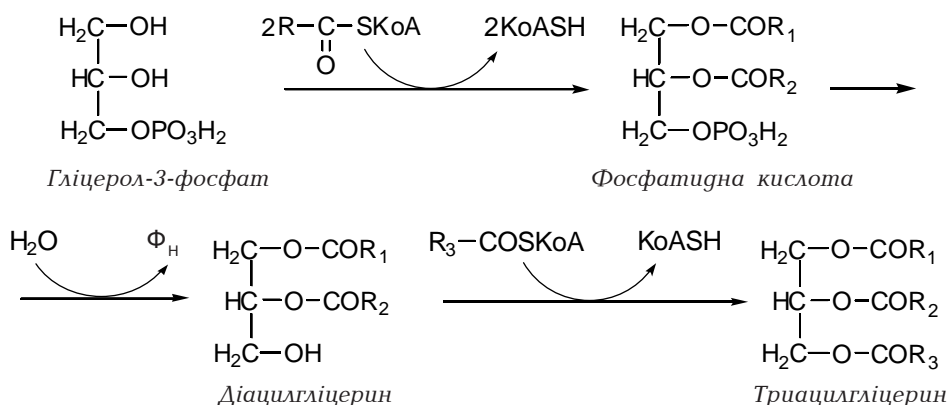


Рис. 9.12. Синтез триацилгліцеринів (жирів).

20 % фосфоліпідів і 10 % білка. Порівняно з хіломікронами, ЛДНГ містять менше жиру, а більше холестерину, фосфоліпідів і білка. Звільнення ліпопротеїнів у кров відбувається шляхом екзоцитозу. За добу печінка виділяє у кров близько 20-50 г жиру в складі ЛДНГ. В ендотелії капілярів різних органів є фермент ліпопротеїналіпаза, яка гідролізує жири ліпопротеїнів дуже низької густини й хіломікронів. Жирні кислоти надходять у клітини. ЛДНГ, після вилучення більшої кількості жиру, стають ліпопротеїнами низької густини.

## 9. ЖИРОВЕ ПЕРЕРОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Паренхіматозні клітини печінки відіграють провідну роль в обміні жирних кислот і жирів в організмі. Тут відбуваються процеси  $\beta$ -окиснення жирних кислот, синтезу жирних кислот і жирів, утворення ліпопротеїнів, які транспортують жири до позапечінкових тканин. Порушення балансу синтезу і розпаду жирів, а також вивезення їх із клітин призводить до жирового переродження печінки. Причини і механізми жирової інфільтрації печінки можуть бути різні. Серед них дія таких гепатотоксичних речовин, як галогенопохідні вуглеводів і алкоголь, нестача у їжі білка і холіну, хронічні інфекційні захворювання, наприклад туберкульоз, а також злаякісні пухлини печінки.

Жирове переродження печінки при отруєннях чотирехлористим вуглецем, хлороформом та іншими галогенопохідними, які широко використовуються у промисловості, може бути наслідком як прискореної мобілізації резервних жирів, так і зниження здатності пошкоджених гепатоцитів розщеплювати жирні кислоти.

Підвищена мобілізація жирів із жирового депо і, як наслідок, затримка жиру в печінці можуть зустрічатися і при цукровому діабеті, голодуванні. Жирове переродження печінки у цих випадках можна вилікувати чи попередити надходженням з їжею достатньої кількості холіну чи холінфосфатиду і білків. Білкове голодування само по собі також зумовлює жирове переродження печінки. А в експериментах на тваринах показано, що годування їх їжею з низьким вмістом холіну призводить до жирового переродження печінки. Механізм розвитку його в цих випадках інакший, ніж при отруєннях. Холін є компонентом фосфоліпідів, зокрема холінфосфатиду, а печінка є основним місцем синтезу фосфоліпідів крові, для синтезу яких використовуються жирні кислоти. Тому, коли в організм потрапляє мало холіну чи амінокислот, з яких може синтезуватись холін, знижується швидкість синтезу фосфатидилхоліну, а значить, і швидкість, з якою жирні кислоти виводяться з печінки. Речовини, які попереджують жирове переродження печінки, називаються ліпотропними. До них відносяться холін, амінокислоти метіонін, серин та інші. Недостача холіну і метіоніну (донори метильних груп), крім зни-



ження синтезу фосфоліпідів, зумовлює також зниження рівня карнітину — переносника жирних кислот із цитоплазми в мітохондрії, для синтезу якого потрібні три метильні групи. Таким чином, через зниження вмісту карнітину буде пригнічуватись швидкість окиснення жирних кислот, що також сприяє накопиченню жиру.

## 10. ДЕПОНУВАННЯ ЖИРУ В ЖИРОВІЙ ТКАНИНІ. ОЖИРІННЯ

У жировій тканині відсутній фермент гліцеролкіназа, тому адипоцити повинні весь гліцеролфосфат, необхідний для синтезу жирів, отримувати із діоксiacетонфосфату, тобто із вуглеводів. Глюкоза також служить джерелом ацетил-КоА, АТФ і НАДФН, які використовуються для синтезу жирних кислот. Кількість жирів, що накопичуються в жирових депо, визначається більшою мірою вмістом у раціоні вуглеводів, ніж жирів. Крім синтезу жирів із глюкози, жирова тканина може використовувати жирні кислоти, які надходять до неї у складі хіломікронів із кишечника та ліпопротеїнів із печінки. Зазначимо, що весь жир, який синтезується у жировій тканині, залишається тут, депонується. На відміну від печінки, жирова тканина не утворює ліпопротеїнів, тому не може постачати свої жири в кров. Мобілізація жиру із жирових депо відбувається, як розглянуто раніше, тільки після гідролізу жиру до вільних жирних кислот і гліцерину.

Депонований жир людини характеризується високим вмістом ненасичених жирних кислот, більше половини яких припадає на олеїнову і лінолеву. Тому жир людини має низьку температуру плавлення (10-15 °С) і знаходиться в клітинах у рідкому стані.

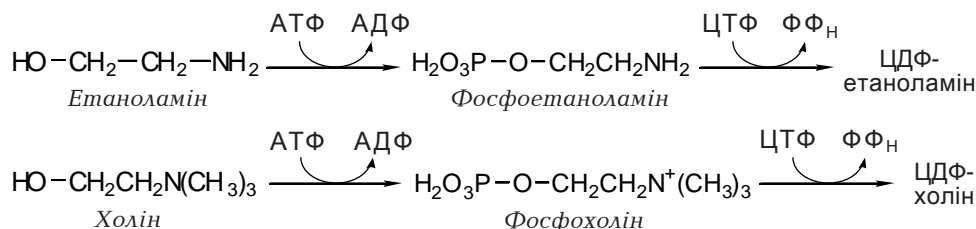
У нормі жири складають близько 15 % маси тіла дорослої здорової людини, хоча можливі значні коливання, залежно від віку, статі і конституції. При цьому встановлюється стаціонарний динамічний стан (рівновага) синтезу жирів і їх окиснення, так що протягом порівняно тривалого часу вміст жиру в організмі зберігається на відносно постійному рівні, хоч відбувається постійне оновлення — за декілька днів жири жирової тканини повністю оновлюються. При тривалому голодуванні і систематичних інтенсивних фізичних навантаженнях кількість депонованого жиру зменшується. І навпаки, якщо швидкість розпаду постійно менша за швидкість депонування, то настає ожиріння. Найчастіша причина ожиріння — надлишкове надходження калорій з їжею чи недостатні енергетичні затрати організму внаслідок гіподинамії. Підкреслимо, що незалежно від того, які харчові продукти (вуглеводи, жири, білки) будуть надходити в кількостях, які перевищують енергетичні затрати організму, надлишок калорій іде на синтез жирів. Різні індивіди значно відрізняються за схильністю до ожиріння. В експериментах показані різкі індивідуальні відмінності збільшення маси тіла у людей при однаковому фізичному навантаженні й

одному й тому ж ступені переїдання. Між повними і худими людьми існує, вірогідно, генетично детермінована різниця у ступені поєднання тканинного дихання й окиснювального фосфорилування, співвідношенні аеробного й анаеробного обмінів, активності транспортних АТФаз, функції щитоподібної залози (швидкості синтезу тиреоїдних гормонів, концентрації їх у крові, наявності рецепторів до тиреоїдних гормонів у клітинах-мішенях). Значення генетичного фактора в етіології ожиріння людей підтверджене епідеміологічними дослідженнями. Часто ожиріння є наслідком ендокринних захворювань та уражень головного мозку.

## 11. ОБМІН ФОСФОЛІПІДІВ І ГЛІКОЛІПІДІВ

Фосфоліпіди і гліколіпіди як структурні компоненти мембран постійно оновлюються. Синтез фосфоліпідів інтенсивно відбувається в печінці, різних залозах, нервовій тканині. Фосфоліпіди, які утворюються в печінці, використовуються для оновлення мембранних структур у самій печінці і в позапечінкових тканинах, куди вони транспортуються у складі ліпопротеїнів плазми крові.

Синтез гліцерофосфоліпідів, як і синтез жирів, проходить через стадію фосфатидної кислоти і діацилгліцерину (рис. 9.13). Етаноламін і холін спочатку перетворюються в активовані форми – ЦДФ-етаноламін і ЦДФ-холін. Для цього використовуються молекули АТФ і ЦТФ.



При конденсації ЦДФ-етаноламіну і ЦДФ-холіну з діацилгліцеринном утворюються відповідно етаноламінфосфатид і холінфосфатид. Таким чином, цитидинові нуклеотиди служать тут переносником для азотових основ, аналогічно до того, як УДФ-глюкоза переносить глюкозу під час синтезу глікогену.

Існує інший шлях синтезу холінфосфатиду – шлях перенесення трьох метильних груп на етаноламінфосфатид. Донором метильних груп служить похідне амінокислоти метіоніну аденозилметіонін, а реакцію каталізують метилтрансферази. Цей шлях синтезу холінфосфатиду обмежений доступністю метіоніну. При нестачі цієї незамінної амінокислоти посилюється перший шлях синтезу холінфосфатиду за рахунок повторної утилізації холіну, що вивільняється при розпаді фосфоліпідів, а також холіну їжі.

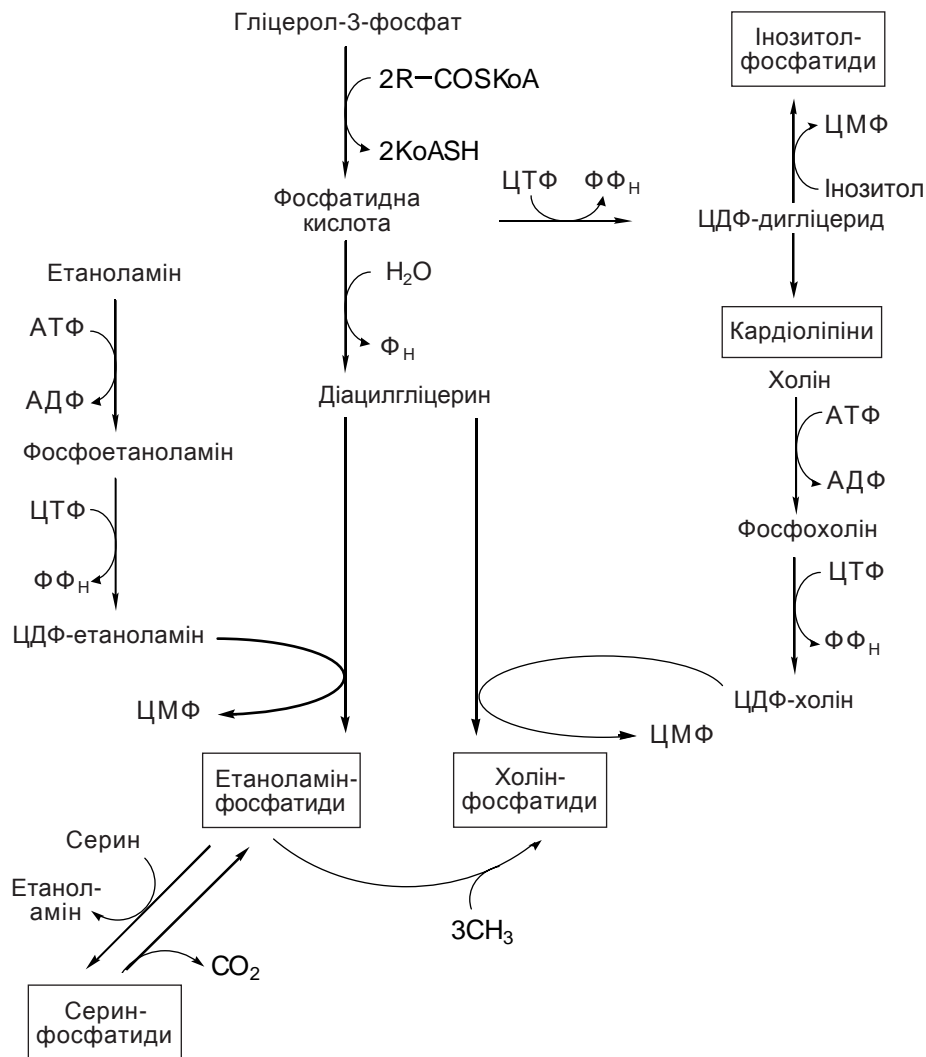
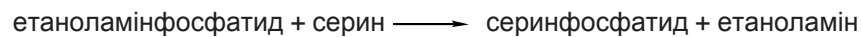


Рис. 9.13. Схема синтезу гліцерофосфоліпідів.

Серинфосфоліпід утворюється в реакції етаноламінфосфатиду із серином:



Етаноламін повторно активується і використовується для синтезу. Серинфосфатид шляхом декарбоксілювання дає вихідний субстрат етаноламінфосфатид. Ці дві реакції утворюють цикл, завдяки якому із серину може утворюватися етаноламін, а шляхом переметилування — холін.

При біосинтезі інозитолфосфатиду і гліцеринфосфатиду спочатку активується фосфатидна кислота шляхом взаємодії з ЦТФ. Проміжний продукт ЦДФ-дигліцерид далі конденсується з інозитолом чи гліцерином. Із двох молекул гліцеринфосфатиду утворюється кардіоліпін.

Розпад гліцерофосфоліпідів відбувається гідролітичним шляхом під дією фосфоліпаз, які містяться як у підшлунковій залозі, так і в інших тканинах.

Спирт сфінгозин, структурний компонент сфінгомієлінів і гліколіпідів, синтезується із пальмітил-КоА і амінокислоти серину. Шляхом перенесення залишку жирної кислоти на сфінгозин утворюється церамід, із якого синтезуються сфінгомієліни, цереброзиди і гангліозиди. Лізосомальні гідролітичні ферменти розщеплюють сфінголіпіди на структурні компоненти. Зустрічаються спадкові захворювання, зумовлені генетичними дефектами цих ферментів. У таких випадках сфінголіпіди або продукти їх неповного розпаду накопичуються у тканинах у значних кількостях. Часто при цих захворюваннях мають місце затримка розумового розвитку, смерть у дитячому віці. Приклади сфінголіпідозів: хвороби Німана-Піка, Тея-Сакса, Гоше, Краббе, Фабрі.

## 12. ОБМІН ХОЛЕСТЕРИНУ

Холестерин їжі всмоктується в кишечнику в складі міцел із жовчними кислотами, моноацилгліцеринами, вільними жирними кислотами. Кількість холестерину, яка всмоктується у кишечнику людини, обмежена (до 0,5 г за день). Надлишок холестерину, що надходить з їжею, виводиться з фекаліями у формі копростанолу, який утворюється під дією ферментів мікроорганізмів. У клітинах слизової кишечника холестерин етерифікується й ефіри холестерину в складі хіломікронів транспортуються до тканин. Хіломікрони віддають жири жировій тканині, а залишки хіломікронів захоплюються печінкою, де холестерин вивільняється. У гепатоцитах також синтезується холестерин. Крім того, сюди потрапляє холестерин із позапечінкових органів і тканин. Так утворюється фонд холестерину в печінці, який може використовуватися за 4 напрямками:

- 1) включення у мембрани гепатоцитів;
- 2) перетворення у жовчні кислоти;
- 3) секреція холестерину в жовч і далі в кишечник;
- 4) секреція в кров у складі ліпопротеїнів і перенесення до позапечінкових органів.

Отже, печінка служить і головним джерелом холестерину, і головним центром розподілу холестерину в організмі.

### 12.1. Синтез холестерину

Вихідною речовиною для синтезу холестерину, як і для синтезу жирних кислот і кетонових тіл, служить ацетил-КоА. Вся складна поліциклічна молекула холестерину утворюється повністю із ацетильних залишків ацетил-КоА. На рис. 9.14 показана схема синтезу. Перші дві реакції ана-

логічні, як при утворенні кетонів тіл. Далі β-оксиметилглутарил-КоА відновлюється до мевалонової кислоти під дією регуляторного ферменту β-окси-β-метилглутарил-КоА-редуктази.

На другій стадії синтезу холестерину мевалонова кислота фосфорилується за рахунок 3 молекул АТФ, декарбоксилується з утворенням молекул, які мають 5 атомів вуглецю і називаються "активними ізопренами". Для синтезу холестерину необхідно 6 таких ізопренових частинок, тобто 6 молекул мевалонової кислоти. Послідовно конденсуючись, шість ізопренових одиниць утворюють лінійну молекулу із 30 атомів вуглецю, що має назву сквален. На третій стадії вона циклізується, перетворюючись у похідне циклопентанпергідрофенантрону — ланостерин. Під дією монооксигеназної системи мембран ендоплазматичного ретикулуму в стероїдному кільці утворюється гідроксильна група. Далі ланостерин через ряд проміжних продуктів у результаті втрати трьох метильних груп перетворюється у холестерин.

За добу в організмі людини синтезується 0,5-1,0 г холестерину. Близько 80 % цієї кількості синтезується у печінці, решта — у клітинах слизової тонкого кишечника, шкіри, надниркових залозах, нервовій тканині. Ферменти, необхідні для синтезу холестерину, є у всіх клітинах, за винятком еритроцитів.

Синтез холестерину регулюється декількома механізмами. Зокрема, за принципом негативного зворотного зв'язку холестерин як кінцевий продукт гальмує активність чи пригнічує синтез регуляторного ферменту метаболічного шляху — β-окси-β-метилглутарил-КоА-редуктази, першого специфічного на цьому шляху ферменту. Активність редуктази гальмує також

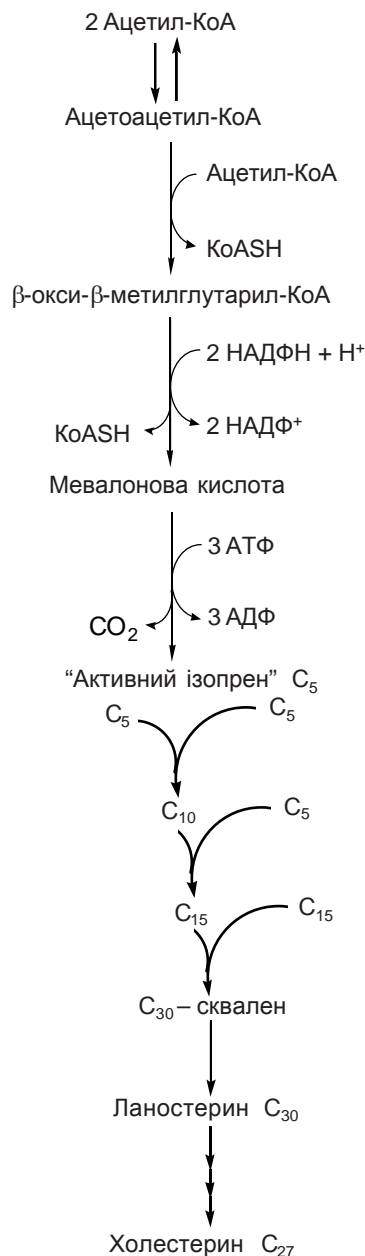
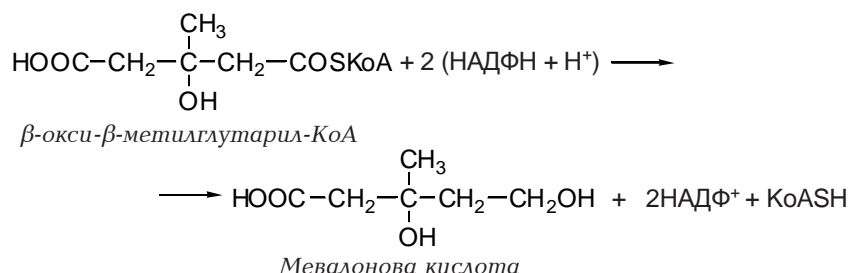


Рис. 9.14. Схема синтезу холестерину.



продукт її реакції — мевалонова кислота. При значному надходженні холестерину з їжею в організмі пригнічується синтез ендогенного холестерину. Крім того, цей регуляторний фермент може знаходитись у фосфорильованій (неактивній) і дефосфорильованій (активній) формах. Глюкагон через аденілатциклазну систему знижує активність редуктази, а інсулін, навпаки, підвищує. Таким чином, при голодуванні, коли секреція глюкагону підвищується, синтез холестерину загальмовується, а при споживанні значної кількості вуглеводів і жирів під дією інсуліну — стимулюється. Порушення регуляції біосинтезу холестерину є одним із факторів, що впливають на розвиток атеросклерозу.

## 12.2. Транспорт холестерину

Перенесення холестерину кров'ю здійснюється ліпопротеїнами. На схемі показано утворення ліпопротеїнів плазми крові, їх циркуляція і роль у перенесенні холестерину від печінки до інших тканин і навпаки (рис. 9.15). Із печінки холестерин виноситься разом із жиром у складі ліпопротеїнів дуже низької густини. У капілярах жирової й інших тканин ліпопротеїналіпаза каталізує гідроліз жирів ЛДНГ, і жирні кислоти захоплюються клітинами. Після втрати значної кількості жиру ЛДНГ стають у плазмі крові ліпопротеїнами низької густини, оскільки вміст жиру в них знижується із 50 % до 7 %, а холестерину зростає від 20 % до 45-50 %. У ліпопротеїнах містяться в основному ефіри холестерину, а не вільний холестерин.

Головна функція ліпопротеїнів низької густини (ЛНГ) — це транспорт холестерину до позапечінкових органів і тканин, де він використовується як структурний компонент мембран чи попередник при синтезі стероїдних речовин. ЛНГ мають менші розміри, ніж хіломікрони та ЛДНГ (рис. 9.6), і завдяки цьому здатні проникати у позасудинний простір, де зв'язуються із специфічними білками-рецепторами на поверхні клітин. Комплекси ЛНГ з рецепторами надходять шляхом ендоцитозу у клітини, після чого ліпопротеїнові частинки захоплюються лізосомами. Ферменти лізосом гідролізують білкову і фосфоліпідну оболонку ліпопротеїнів, гідролізують ефіри холестерину, що містяться в ядрі міцели. У результаті в клітинах зростає вміст вільного холестерину, який або використовується для побудови мембран і синтезу стероїдних речовин (гормонів, вітаміну

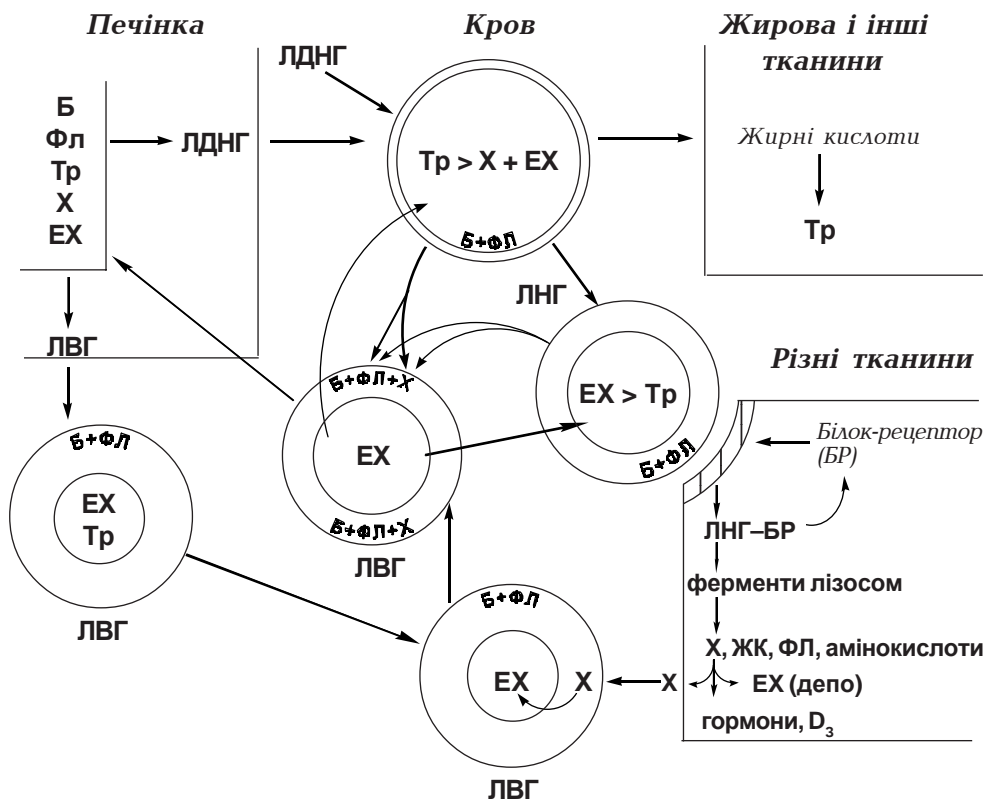


Рис. 9.15. Метаболізм ліпопротеїнів плазми крові:

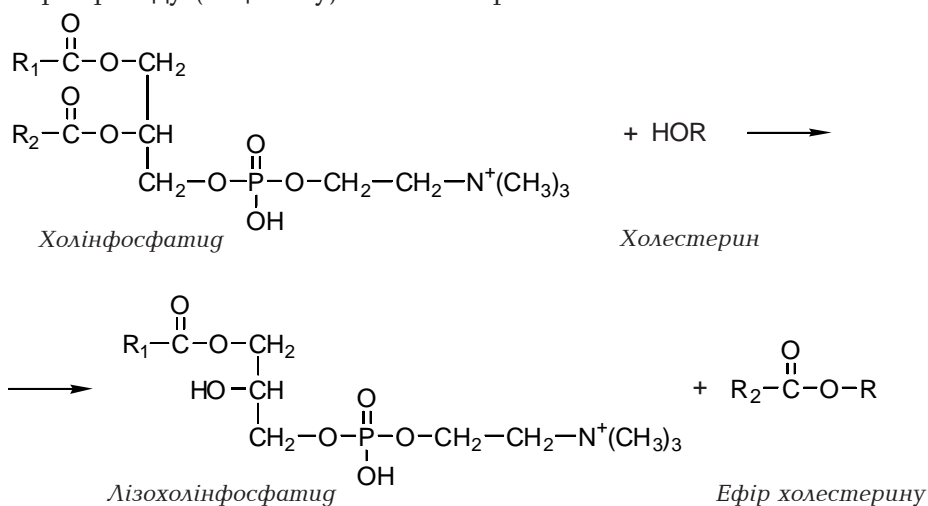
Б – білок; ФЛ – фосфоліпід; Тр – триацилгліцерин; Х – холестерин; ЕХ – ефіри холестерину; ЖК – жирні кислоти.

D<sub>3</sub>), або депонується у вигляді холестеридів. Підвищення вмісту холестерину в клітинах пригнічує синтез у них білків-рецепторів до ЛНГ і, таким чином, зменшує захоплення клітинами нових ліпопротеїнових частинок. Це, у свою чергу, призведе до зростання концентрації холестерину в крові.

При спадковій сімейній гіперхолестеринемії (гіпербеталіпопротеїнемії) внаслідок генетичного дефекту чи порушенні синтезу білків-рецепторів до ЛНГ знижується поглинання ліпопротеїнів клітинами. У крові зростає концентрація ЛНГ і холестерину, який міститься у цих ліпопротеїнах. При цій спадковій хворобі дуже рано розвивається атеросклероз. Гомозиготна форма цієї хвороби призводить до смерті у віці до 20 років.

Транспорт холестерину від клітин різних органів і тканин до печінки здійснюється за допомогою ліпопротеїнів високої густини (ЛВГ). Вони утворюються в печінці, надходять у кров і забирають надлишок холестерину із поверхні периферичних клітин. Молекули вільного холестерину із мембран клітин надходять у зовнішню оболонку ЛВГ, де розміщуються між гідрофобними ланцюгами фосфоліпідів. У плазмі крові з ЛВГ зв'язується фермент лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (скорочено

ЛХАТ). Цей фермент каталізує реакцію утворення ефірів холестерину за рахунок перенесення залишку жирної кислоти із положення С-2 холінфосфатиду (лецитину) на холестерин:



Обидва субстрати, холінфосфатид і холестерин, локалізовані поряд у зовнішній оболонці ЛВГ. Оскільки продукти реакції – ефіри холестерину – не мають гідрофільної частини, вони переміщуються із оболонки ліпопротеїну в його ядро. Внаслідок цього вміст холестерину в оболонці ліпопротеїну зменшується і звільняється місце для надходження нових порцій холестерину. У холінфосфатиді в положенні С-2 приєднані в основному ненасичені жирні кислоти, тому утворюються ефіри холестерину з лінолевою кислотою.

Обмін холестерином і його ефірами здійснюється і між циркулюючими у крові ліпопротеїнами, при цьому вільний холестерин, а також фосфоліпіди і триацилгліцерини переносяться із ЛДНГ і ЛНГ до ЛВГ, а на їх місце переносяться ефіри холестерину. Крім того, ліпопротеїни різних класів обмінюються білками, що входять до складу оболонки частинок. Внаслідок цих перенесень ЛВГ, які надходять із печінки у формі диску, стають сферичними. В їх ядрі міститься велика кількість ефірів холестерину. Саме ЛВГ сферичної форми захоплюються печінкою. Здатність ЛВГ забирати надлишок холестерину від клітин і інших ліпопротеїнів, переводити його у холестериди і транспортувати до печінки, де холестерин зазнає подальших перетворень, забезпечує їх антиатерогенну дію. У печінці ЛВГ розпадаються, холестерин вивільнюється і поповнює загальний фонд холестерину. Клітини печінки захоплюють також ЛНГ рецепторним механізмом. При цьому виключається синтез у печінці ендogenousного холестерину, синтез білка – компонента ЛДНГ, а включається синтез білка – компонента ЛВГ. Тим самим пригнічується секреція ЛДНГ і стимулюється секреція ЛВГ.



### 12.3. Вміст холестерину в організмі

Вміст холестерину в органах і тканинах підтримується за допомогою певних механізмів на постійному рівні. Загальна кількість холестерину в організмі людини складає 100-150 г. Щодня з їжею надходить 0,3- 0,5 г і синтезується до 1 г. При харчуванні рослинною їжею, в якій холестерину мало, синтезується більша його кількість. Виведення холестерину з організму здійснюється 2 шляхами. Одна частина холестерину (близько 0,5 г за добу) перетворюється у печінці в жовчні кислоти, загальна кількість яких в організмі не зростає, оскільки така ж кількість жовчних кислот виводиться з організму. Друга частина вільного холестерину екскретується у жовч і потрапляє в кишечник, якась частка його всмоктується, а 0,5-1,0 г щоденно виводиться з калом у вигляді копростанолу — продукту перетворення холестерину ферментами мікроорганізмів. Дуже мала кількість холестерину перетворюється у стероїдні гормони і вітамін D<sub>3</sub>.

Таким чином, в організмі людини спостерігається динамічна рівновага: сумарна кількість холестерину, який надходить з їжею і синтезується у тканинах, дорівнює сумарній кількості, що виводиться через кишечник і перетворюється у жовчні кислоти. Інтенсивність синтезу холестерину в печінці залежить від кількості, яка всмоктується у кишечнику, а також надходить від позапечінкових тканин у складі ліпопротеїнів. По-друге, синтез холестерину знаходиться під гормональним контролем, що, у свою чергу, визначається умовами забезпечення організму жирами і вуглеводами. По-третє, утворення жовчних кислот також регулюється за принципом негативного зворотного зв'язку. Тому порушення ентерогепатичної циркуляції й екскреції жовчних кислот впливає на перетворення холестерину в жовчні кислоти. Крім того, жовчні кислоти прямо впливають на швидкість синтезу холестерину в клітинах слизової кишечника, гальмуючи активність регуляторного ферменту. По-четверте, зміни у рівні холестерину плазми крові спостерігаються у відповідь на зміни насиченості жирних кислот їжі. Чим більше насичені кислоти їжі, тим вища концентрація холестерину в плазмі.

Порушення балансу надходження і виведення холестерину призводять до зміни вмісту його в тканинах і крові. Підвищення концентрації холестерину в плазмі крові (гіперхолестеринемія) і порушення у системі ліпопротеїнів, що транспортують холестерин, відіграють провідну роль у розвитку атеросклерозу і пов'язаних з ним захворювань — ішемічної хвороби серця та інсульту.

Ще одним патологічним процесом, який зумовлений порушенням вмісту холестерину і жовчних кислот, є жовчнокам'яна хвороба. У жовчці холестерин утримується в розчиненому стані завдяки утворенню міцел із жовчними кислотами і фосфоліпідами. Нестача жовчних кислот і

перенасичення жовчі холестерином призводять до його кристалізації й утворення каменів. Причинами можуть бути порушення всмоктування жовчних кислот у кишечнику, зниження синтезу їх у печінці, закупорення жовчних шляхів. Осадженню холестерину сприяють запальні захворювання жовчного міхура.

#### 12.4. Гіперліпопротеїнемії. Атеросклероз

У плазмі крові знаходяться вільні жирні кислоти, жири (триацилгліцерини), фосфоліпіди, холестерин і його ефіри. При цьому вільні жирні кислоти переносяться у вигляді комплексів з альбуміном, а жири, фосфоліпіди, холестерин і холестериди — у складі ліпопротеїнів. Підвищення чи зниження концентрації у плазмі крові певних класів ліпопротеїнів супроводжується відповідною зміною концентрації жирів, холестерину і фосфоліпідів. У клінічній практиці значно частіше зустрічаються гіперліпопротеїнемії (гіперліпідемії). За причинами розвитку розрізняють первинні (генетичні) і вторинні (аліментарні та внаслідок інших захворювань) гіперліпопротеїнемії. Дієта, багата висококалорійними продуктами, і надлишкова маса тіла сприяють маніфестації первинних захворювань.

На основі змін співвідношень ліпопротеїнових фракцій плазми крові розрізняють п'ять типів гіперліпопротеїнемій: I — гіперхіломікронемія; II — гіпер- $\beta$ -ліпопротеїнемія і гіпер- $\beta$ -ліпопротеїнемія з гіперпре- $\beta$ -ліпопротеїнемією; III — гіперліпопротеїнемія з аномальними  $\beta$ -ліпопротеїнами, які виникають внаслідок порушення перетворення ЛДНГ у ЛНГ; IV — гіперпре- $\beta$ -ліпопротеїнемія; V — гіперпре- $\beta$ -ліпопротеїнемія і гіперхіломікронемія. При високій концентрації хиломікронів і пре- $\beta$ -ліпопротеїнів (типи I, IV, V гіперліпопротеїнемій) має місце значно збільшений рівень триацилгліцеринів, а концентрація холестерину може знаходитись у межах норми (3,9-5,5 ммоль/л) чи помірно збільшуватись. Спостерігаються ожиріння, ксантомадоз і, значно рідше, атеросклероз. Типи II і III гіперліпопротеїнемій характеризуються різким зростанням концентрації в крові холестерину і тому проявляються атеросклеротичними порушеннями.

Рівень ЛНГ, а значить, і холестерину, значно зростає при гіпофункції щитоподібної залози, гіперфункції кори надниркових залоз, ураженнях нирок. При цукровому діабеті, панкреатитах, гепатиті, хронічному алкоголізмі концентрація ЛНГ підвищується менше, а значно зростає рівень ЛДНГ. Таким чином, зростання вмісту в плазмі крові холестерину в складі ЛНГ і, меншою мірою, ЛДНГ підвищує ризик розвитку атеросклеротичного процесу.

Потужним фактором захисту організму від розвитку атеросклерозу є підвищений рівень у плазмі крові ЛВГ, які усувають надлишок холестерину із клітин. Якщо зростання концентрації у плазмі крові загального

холестерину підвищує ризик розвитку атеросклерозу, то зростання вмісту холестерину в складі ЛВГ його знижує. Невідомо, чому у деяких людей концентрація в плазмі крові ЛВГ більша, а в інших — менша. Зокрема, високий рівень ЛВГ спостерігається в осіб, що займаються важкою фізичною працею, у жінок — у віці статевої зрілості.

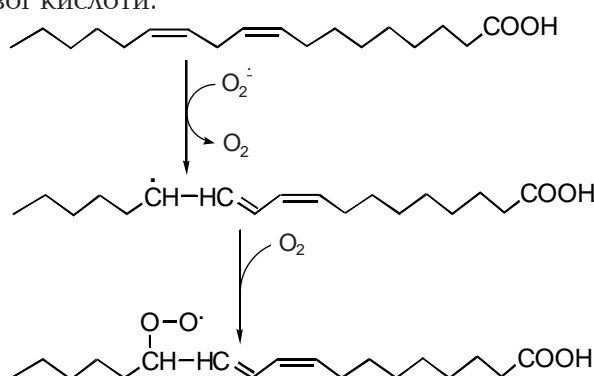
Сприяє розвитку атеросклерозу підвищений рівень у крові триацилгліцеринів. Важливе значення має природа жирних кислот. Так, споживання тваринних жирів із насиченими жирними кислотами і недостача поліненасичених жирних кислот можуть спричинити у багатьох людей підвищення вмісту в сироватці крові триацилгліцеринів, холестерину і ЛНГ та зниження вмісту ЛВГ. Показано, що поліненасичені жирні кислоти обмежують всмоктування в кишечнику харчового холестерину, стимулюють у печінці синтез жовчних кислот, загальмовують синтез і секрецію ЛДНГ, проявляючи таким чином антиатерогенний ефект.

Для розвитку атеросклеротичного процесу необхідні, крім порушень концентрації ліпідів крові, хоч незначні пошкодження ендотелію судин, які виникають внаслідок підвищеного тиску крові, запальних процесів, стресів, порушень згортання крові, дії токсичних агентів (нікотину, ендотоксинів тощо). Ліпопротеїни низької густини проникають в інтиму, поглинаються гладком'язовими клітинами та клітинами крові і накопичуються під ендотелієм судин. Крім того, ЛНГ можуть утворювати комплекси з кислими глікозаміногліканами і глікопротеїнами, яким притаманні автоімунні властивості. Припускається можливість утворення автоантитіл і розвиток патологічного процесу за типом автоімунного. Фагоцитовані ліпопротеїни піддаються розщепленню під дією ферментів лізосом. Білки, фосфоліпіди, триацилгліцерини утилізуються, а молекули холестерину, які не розщеплюються далі, утворюють ефіри з масляною кислотою і накопичуються у великих кількостях. Внаслідок значних структурних і функціональних змін мембран клітини гинуть. Атерогенні бляшки із продуктів лізису клітин і холестерину покриваються капсулою із сполучної тканини, йде інтенсивна проліферація фібробластів. Стінки судин деформуються, стають жорсткими, на поверхні бляшок розвивається тромб, просвіт судин звужується аж до закупорення

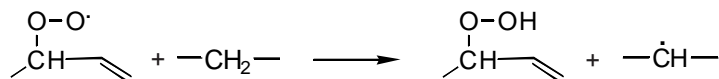
Для лікування атеросклерозу використовують дієтотерапію (обмеження холестерину, жирів з насиченими жирними кислотами, калорійності раціону, підвищене споживання поліненасичених жирних кислот, рослинної клітковини, пектинів), ліки різних механізмів дії (інгібітори синтезу холестерину, стимулятори синтезу жовчних кислот, препарати, які стимулюють синтез ЛВГ, підвищують активність ліпопротеїніпази, зв'язують у кишечнику жовчні кислоти і обмежують їх всмоктування, препарати поліненасичених жирних кислот із морських продуктів), а також різні види плазмаобміну, сорбції атерогенних ліпопротеїнів на спеціальних полімерах.

### 13. ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ (ПОЛ)

Ненасичені жирні кислоти окиснюються неферментативним шляхом за місцем подвійних зв'язків під дією окиснювачів, наприклад пероксиду водню  $H_2O_2$ , супероксидного радикалу  $O_2^{\cdot -}$ , гідроксильного радикалу  $OH^{\cdot}$ , вільних радикалів органічних сполук. Наприклад, окиснення лінолевої кислоти:



Спочатку під дією  $O_2^{\cdot -}$  утворюється вільний радикал жирної кислоти, який легко приєднує молекулярний кисень, перетворюючись у пероксидний радикал  $R-O-O^{\cdot}$ . Останній взаємодіє з іншою молекулою жирної кислоти:



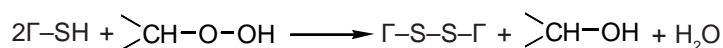
Пероксидний радикал відновлюється до гідропероксиду жирної кислоти, а жирна кислота, окиснюючись, дає вільний радикал, який знову взаємодіє з  $O_2$ , утворюється пероксидний радикал і продовжується ланцюговий процес окиснення все нових молекул жирних кислот. Активні форми кисню потрібні тільки для ініціації ланцюгового процесу окиснення ненасичених жирних кислот, а далі весь час генеруються радикальні частинки і процес самопідтримується. Пероксиди жирних кислот дуже нестабільні і розпадаються шляхом розриву  $-C-C-$  зв'язку, сусіднього із пероксидною групою. При цьому утворюються коротші сполуки, які далі піддаються пероксидному окисненню. Кінцевим продуктом є малоновий діальдегід.

Таким шляхом окиснюються як вільні жирні кислоти, так і залишки ненасичених жирних кислот у складі фосфоліпідів, гліколіпідів. Процес називається пероксидним окисненням ліпідів (ПОЛ). Оскільки фосфоліпіди є основними компонентами мембран, то ПОЛ зумовлює фрагментацію мембран, змінює конформацію ліпідів, приводить до утворення ковалентних зшивань між молекулами ліпідів, між ліпідами і білками. Утворення пероксидів ліпідів може спричинити окиснення мембранних

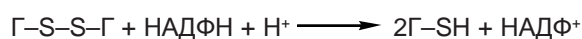
білків. Таким чином, ПОЛ зумовлює різке пошкодження структури і функцій мембран внутрішньоклітинних органел, плазматичної мембрани. Все це призводить до розвитку серйозних незворотних змін, які зумовлюють загибель клітин. Із віком нагромадження пероксидів ліпідів прискорює старіння організму.

У нормальних умовах клітини захищають себе від дії окиснювачів. Шляхи інактивації активних форм кисню під дією ферментів супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази розглянуті у розд. 7.8.

Інактивація пероксидів ліпідів відбувається ферментативним шляхом (глутатіонпероксидазою) і неферментативно вітамінами Е, С й іншими антиоксидантами. Глутатіонпероксидаза каталізує реакцію відновлення пероксидів жирних кислот глутатіоном (Г-SH):



Окиснена форма глутатіону переходить у відновлену під дією глутатіонредуктази:



Антиоксиданти типу вітаміну Е обривають ланцюгову реакцію пероксидного окиснення жирних кислот завдяки здатності окиснюватись вільними радикалами жирних кислот, які при цьому відновлюються.

Рівень ПОЛ може зростати або внаслідок порушення механізмів інактивації (наприклад, при гіповітамінозах Е і С), або внаслідок підвищеного утворення пероксидів ліпідів, коли антиоксидантні системи організму не можуть повністю їх нейтралізувати. Інтенсивність ПОЛ посилюється при дії таких токсичних речовин, як чотирихлористий вуглець та інші галогеновуглеводні, опроміненні.

### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "ЛІПІДИ"

1. При аліментарній гіперліпемії в крові збільшується вміст:  
А. Фосфоліпідів.  
В. Тригліцеринів.  
С. Холестерину.  
D. Гліколіпідів.  
Е. Хіломікронів.
2. З чого синтезуються кетонові тіла в печінці?  
А. Бутирил-КоА.  
В. Ацил-КоА.

- C. Ацетил-КоА.
- D. Пропіоніл-КоА.
- E. Сукциніл-КоА.

3. Гіперкетонемія спостерігається в нижчеперерахованих випадках, крім:

- A. Голодування.
- B. Цукровий діабет.
- C. Надлишкове споживання вуглеводів.
- D. Довготривалий стрес.
- E. Тиреотоксикоз.

4. Кислоти, що є незамінними (есенціальними) для організму людини:

- A. Ліпоева, стеаринова, пальмітинова.
- B. Олеїнова, ліолева, ліноленова.
- C. Пальмітинова, стеаринова, архідонова.
- D. Арахідонова, ліноленова, ліолева.
- E. Масляна, олеїнова, ліолева.

5. Жировому переродженню печінки запобігають ліпотропні речовини.

Які з нижчеперерахованих речовин відносяться до них?

- A. Метіонін.
- B. Холестерин.
- C. Білірубін.
- D. Гліцин.
- E. Глюкоза.

6. Який з нижчеперерахованих метаболітів утворюється при окисненні

жирних кислот з непарною кількістю вуглецевих атомів?

- A. Пропіоніл-КоА.
- B. Бутирил-КоА.
- C. Малоніл-КоА.
- D. Еноіл-КоА.
- E. Ацетоацетил-КоА.

7. На початкових стадіях синтезу холестерину з ацетил-КоА утворюється:

- A. Малонова кислота.
- B. Мевалонова кислота.
- C. Фосфатидна кислота.
- D. Молочна кислота.
- E. Піровиноградна кислота.

8. Гормон, що пригнічує ліполіз у жировій тканині:

- A. Інсулін.
- B. Адреналін.
- C. Глюкагон.
- D. Тироксин.
- E. Кортикотропін.

9. До утворення лізофосфоліпідів у кишечнику призводить дія:

- A. Фосфоліпази A<sub>1</sub>.
- B. Фосфоліпази A<sub>2</sub>.
- C. Фосфоліпази C.
- D. Фосфоліпази D.
- E. Фосфоліпази B.

10. Емульгування жиру в кишечнику відбувається під впливом:

- A. Ненасичених жирних кислот.
- B. Насичених жирних кислот.
- C. Жовчних кислот.
- D. Бікарбонатів.
- E. Фосфатів.

11. Хворий звернувся до лікаря зі скаргами на погане самопочуття після прийому жирної їжі, часті проноси, схуднення. Причинами цих явищ можуть бути наступні, крім:

- A. Панкреатиту.
- B. Ентероколіту.
- C. Гастриту.
- D. Жовчнокам'яної хвороби.
- E. Гепатиту.

12. Жовчні кислоти в складі жовчі знаходяться в кон'югованому стані з:

- A. Холестерином.
- B. Білірубіном.
- C. Гліцином і аланіном.
- D. Гліцином і таурином.
- E. Таурином і валіном.

13. Яка з нижчеперерахованих кислот відноситься до жовчних?

- A. Лінолева.
- B. Арахідонова.
- C. Олеїнова.
- D. Холева.
- E. Міристинова.

14. Жовчні кислоти є продуктом обміну:

- A. Холестерину.
- B. Фосфоліпідів.
- C. Тригліцеринів.
- D. Глікогену.
- E. Гліколіпідів.

15. Атерогенними факторами, що містять багато холестерину, є:

- A. Хіломікрони.
- B.  $\alpha$ -ліпопротеїни.

- C.  $\beta$ -ліпопротеїни.
- D. Пре- $\beta$ -ліпопротеїни.
- E. Альбуміни.

16. Окиснення кетонових тіл (ацетооцтової кислоти) проходить в одному з перерахованих метаболічних шляхів:

- A. В гліколізі.
- B. В окисному декарбоксилюванні кетокислот.
- C. В циклі трикарбонових кислот.
- D. В пентозо-фосфатному циклі.
- E. В дихальному ланцюгу.

17. Наслідками гіперкетонемії є наступні стани:

- A. Жирове переродження печінки.
- B. Ацидоз.
- C. Загальне ожиріння.
- D. Виснаження.
- E. Атеросклероз.

18. Вищі жирні кислоти з гіалоплазми в мітохондрії транспортуються за допомогою:

- A. Альбумінів.
- B. Малату.
- C. ЦЦОК.
- D. Карнітину.
- E. Холестерину.

19. Холестерин виконує в організмі наступні функції, крім:

- A. Входить до складу клітинних мембран.
- B. Субстрат для синтезу жовчних кислот.
- C. Субстрат для синтезу вітаміну D<sub>3</sub>.
- D. Є джерелом енергії.
- E. Субстрат для синтезу стероїдних гормонів.



## РОЗДІЛ 10. ОБМІН ПРОСТИХ БІЛКІВ

### 1. ДИНАМІЧНИЙ СТАН БІЛКІВ В ОРГАНІЗМІ. АЗОТОВИЙ БАЛАНС

Білки складають 18-20 % від загальної маси і близько 50 % сухої маси тіла людини. В організмі масою 70 кг є 12-15 кг білків. На відміну від вуглеводів і жирів, в організмі немає резервних білків. У той же час білки відіграють надзвичайно важливі функції в організмі (пластична, каталітична, енергетична, деякі білки проявляють властивості гормонів, виконують захисну функцію і т. п.). Це означає, що білки дуже динамічні структури, в організм вони постійно надходять із харчовими продуктами, синтезуються, розкладаються, перетворюються в інші речовини.

Організм може тривалий час обходитись без жирів або вуглеводів, але виключення із раціону білків навіть на короткий час призводить до значних порушень, а іноді – до незворотних патологічних змін. За добу в організмі людини оновлюється близько 400 г білків, тобто стільки розпадається до амінокислот і стільки ж синтезується. Частина амінокислот, утворених при розпаді білків, використовується для біосинтезу нових білків із поповненням енергії у вигляді АТФ або перетворюється в неперептідні речовини (аміни, гем, тироксин, холін, таурин тощо). Це означає, що для поповнення втрачених під час метаболізму амінокислот організм повинен постійно одержувати білки з продуктами харчування. Під час травлення в шлунково-кишковому тракті білки розпадаються до амінокислот. Утворені амінокислоти використовуються для синтезу білків організму, а також небілкових азотових речовин.

Оскільки на частку білків і вільних амінокислот припадає більше 95 % всього азоту в організмі, то за азотовим балансом, тобто різницею між кількістю азоту, що надходить з їжею, і кількістю азоту, що виводиться з організму (переважно у вигляді сечовини), можна оцінювати загальний білковий обмін. Розрізняють три види азотового балансу. В дорослої здорової людини при нормальному харчуванні спостерігається азотова рівновага (нульовий азотовий баланс), тобто кількість азоту, що надходить, дорівнює кількості, що виділяється з організму.

Позитивний азотовий баланс буває під час росту організму, вагітності, одужання після виснажливих захворювань. За цих умов кількість азоту, що надходить в організм, більша за кількість азоту, що виводиться з організму, тобто загальна білкова маса в організмі збільшується.

Негативний азотовий баланс вказує на збільшення кількості азоту, що виводиться з організму, порівняно з надходженням. Він спостерігається в похилому віці, при виснажливих захворюваннях, білковому або повному голодуванні. В цих випадках загальна маса білків в організмі зменшується.

Повне виключення білка з їжі призводить до швидкого розвитку негативного азотового балансу, що виражається щоденною втратою близько 4 г азоту, тобто 25 г білка. Це означає, що за умов виключення білка з їжі та при достатньому надходженні всіх інших харчових продуктів за добу організм тратить близько 25 г тканинних білків. У разі повного голодування втрата білків ще більша, оскільки в такому випадку амінокислоти, що утворюються при розпаді тканинних білків, будуть використовуватися і для забезпечення енергетичних потреб організму. Максимальна кількість азоту, що екскретується за цих умов, складає близько 20 г на день, тобто розкладається близько 125 г білка. Тривале голодування, як і повне голодування, неодмінно призводить до смерті. Наслідки білкового голодування: порушення фізичної і психічної активності, зниження вмісту білків плазми, що спричиняє порушення колоїдно-осмотичної рівноваги, набряки, зниження синтезу білків м'язів, недокрів'я, ослаблення діяльності серця, порушення імунітету.

Як було сказано вище, у дорослої людини при нормальному харчуванні має місце азотова рівновага. Якщо в умовах азотової рівноваги підвищити кількість білка в їжі, то азотова рівновага незабаром відновиться, але вже на вищому рівні. Таким чином, азотова рівновага може встановлюватись при значних коливаннях вмісту білка в їжі. Мінімальна кількість білка в раціоні, достатньому за калорійністю, при якій підтримується азотова рівновага, складає 30-50 г. Оптимальним для підтримання нормального стану дорослого організму є споживання 80-100 г повноцінного білка (при важкій фізичній роботі — 100-150 г). У США потреба білка вираховується з розрахунку 1 г на кілограм маси людини.

Експерименти з міченим ізотопом  $^{15}\text{N}$  амінокислотами показали, що всі білки тіла постійно оновлюються. Швидкість оновлення білків різних структур організму істотно відрізняється. Кількісно її виражають через період напіврозпаду, тобто час, за який розпадається половина білків тіла або певного органа чи навіть окремих білків. Період напіврозпаду білків плазми крові складає близько 10 днів, білків слизової оболонки кишечника — декілька днів, розчинних білків печінки — від хвилин до 20-30 днів, білків-гормонів — від кількох хвилин до тижня і більше. Повільніше оновлюються білки м'язів, мозку, шкіри, сполучної тканини. Різні білки будь-якої тканини чи органа також значно відрізняються за швидкістю оновлення. Наприклад, період напіврозпаду міозину м'язів — 27 тижнів, а деяких ферментів м'язових клітин — години чи декілька днів. Середня величина періоду напіврозпаду для білків всього організму людини скла-

дає приблизно 80 днів. Щоденно в організмі людини за умов азотової рівноваги синтезується близько 400 г білків, тобто приблизно у 4 рази більше, ніж споживається із їжею.

Висока швидкість синтезу білка точно зрівноважується швидкістю його розпаду. Регуляція обміну білків здійснюється групою гормонів. Зокрема, інсулін, соматотропін, тироксин, чоловічі й жіночі статеві гормони у фізіологічних умовах стимулюють біосинтез білків. Глюкокортикоїди гальмують синтез білків у більшості тканин, за винятком печінки, і стимулюють використання амінокислот для глюконеогенезу.

Таким чином, на білковий обмін впливають: 1) вік; 2) фізіологічний стан організму, зокрема нервово-гормональний статус; 3) фізичне навантаження; 4) характер харчування (кількісний і якісний склад білків їжі, а також надходження з нею вуглеводів, ліпідів, вітамінів, мінеральних солей).

## 2. БІОЛОГІЧНА ЦІННІСТЬ БІЛКІВ

Біологічна цінність білків визначається їх амінокислотним складом і ступенем засвоєння (ефективністю розщеплення у шлунково-кишковому тракті і рівнем всмоктування амінокислот). В організмі людини із 20 амінокислот, що входять до складу білків, синтезуються 10 (замінні амінокислоти), не синтезуються 8 (незамінні амінокислоти), дві амінокислоти (гістидин і аргінін) синтезуються, але швидкість їх синтезу недостатня для забезпечення потреб організму, зокрема дітей під час інтенсивного росту (частково замінні). До незамінних амінокислот відносяться лізин, лейцин, ізолейцин, валін, треонін, метіонін, фенілаланін, триптофан. Добова потреба в них — від 0,5 г (для триптофану) до 2,0 г (для лейцину, фенілаланіну). Замінні амінокислоти утворюються із проміжних продуктів вуглеводного обміну. Виключення із дієти навіть однієї з незамінних амінокислот швидко призводить до порушення синтезу білка, негативного азотого балансу.

Вміст незамінних амінокислот визначає харчову (біологічну) цінність того чи іншого білка. Біологічна цінність білка тим більша, чим ближче його амінокислотний склад до середнього амінокислотного складу білків тіла людини. До білків з біологічною цінністю, що містять усі незамінні амінокислоти в оптимальних співвідношеннях і легко перетравлюються, відносяться білки курячого яйця, м'яса, риби, молока. Рослинні білки містять недостатню кількість незамінних амінокислот, зокрема лізину, метіоніну, триптофану і тому є менш цінними. Але із неповноцінних білків можна скласти повноцінну суміш, що буде містити збалансований набір незамінних амінокислот, в якій білки будуть доповнювати один одного, і нестача окремих амінокислот компенсуватиметься. Неповноцінні білки, що разом складають повноцінну суміш, повинні надходити в організм одночасно.

Ступінь засвоєння білків їжі залежить від ефективності їх розпаду під впливом ферментів шлунково-кишкового тракту. Ряд білків, наприклад, шерсті, волосся, не гідролізуються ферментами кишечника. Рослинні білки злакових не можуть повністю перетворюватись, оскільки білкова частина зерен захищена оболонкою із целюлози й інших полісахаридів, які не гідролізуються травними ферментами. В цілому, тваринні білки засвоюються краще, ніж рослинні, і тому потрібно споживати щоденно не менше 30 % білків тваринного походження.

В організм людини білки надходять з рослинною і тваринною їжею, яка містить неоднаковий вміст білка. Так, в м'ясі білка міститься в середньому 18-22 %, в рибі — 17-20 %, в молоці — 3-3,5 %. Сир містить 20-36 % білка, хліб — 7-8 %, яйця — 13 %, горох, соя, квасоля — 26-36 %; овочі, фрукти — 0,5-1,5 %. Отже, з рослинних продуктів тільки горох, соя та квасоля займають провідне місце за вмістом білка.

### 3. ТРАВЛЕННЯ БІЛКІВ

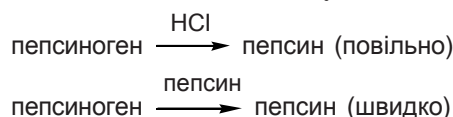
#### 3.1. Травлення білків у шлунку

Травлення білків відбувається в шлунку і кишечнику. В шлунку розщепленню білків сприяють два чинники:

- 1) протеолітичні ферменти;
- 2) кисле середовище.

Основним ферментом шлунка є пепсин, оптимальне значення рН якого знаходиться в межах 1,5-2,5. При зростанні рН дія пепсину слабшає, а при рН 5-6 — він просто не діє. Кисле рН у шлунку створюється завдяки соляній кислоті. Вона утворюється в обкладкових клітинах шлункових залоз і секретується в порожнину шлунка, де її концентрація сягає 0,16 М. За рахунок цього шлунковий вміст має значення рН у межах 1,5-2,5. Соляна кислота в шлунку стимулює перетворення неактивного пепсиногену в активний пепсин, створює оптимальне рН для його дії, викликає набухання білків. Крім того, вона запобігає розвитку в шлунку мікрофлори, стимулює вироблення секретину та прискорює всмоктування заліза. При гастритах і зменшенні кислотності шлункового соку гнилісні процеси в шлунку можуть бути причиною неприємного запаху з рота у хворих.

Пепсин виділяється основними клітинами залоз шлунка в неактивній формі, у вигляді проферменту (попередника пепсину) — пепсиногену. Останній під впливом соляної кислоти перетворюється в активний протеолітичний фермент — пепсин. Перетворення пепсиногену в пепсин може відбуватися і під впливом самого пепсину, тобто автокаталітично:



За допомогою HCl перетворення здійснюється повільно, тоді як автокаталітичний процес — дуже швидко. Таким чином, соляна кислота ініціює утворення активного пепсину, який швидко за автокаталітичним механізмом спричинює утворення решти пепсину із пепсиногену. Активний пепсин утворюється за рахунок відщеплення від пепсиногену пептидного ланцюга із 42 амінокислотних залишків.

У залишеній частині молекули відбувається конформаційне перетворення і утворюється активна форма пепсину. Пепсин частково всмоктується в кров і через нирки виділяється в сечу (уропепсин), активність його іноді визначається в клініці, особливо в педіатрії, для оцінки секреторної діяльності слизової шлунка. Зменшення секреції шлункових залоз супроводжується зниженням активності уропепсину, і, навпаки, гіперсекреція, зокрема виразкова хвороба шлунка, призводить до підвищення активності уропепсину.

Іноді в клініці визначають активність пепсину в шлунковому соці. Це дозволяє відрізнити анацидний стан (відсутність HCl при наявності пепсину) від справжньої ахілії, коли слизова шлунка не виробляє ні соляної кислоти, ні пепсину. Визначення концентрації соляної кислоти в шлунковому соку також використовується для діагностики деяких захворювань шлунка. Для дослідження секреції соляної кислоти спершу відкачують вміст шлунка за допомогою зонда, після цього підшкірно вводять гістамін, який стимулює секрецію соляної кислоти. Наступні проби шлункового соку, взяті кожні 15 хв з часу введення гістаміну, дають змогу виключити або підтвердити діагноз ахілії чи анацидного гастриту. Висока кислотність буває при виразці шлунка і дванадцятипалої кишки. Низька кислотність характерна для гіпоацидних гастритів. Повна відсутність кислоти (анацитітас) спостерігається при атрофічних гастритах. За цих умов, як правило, відсутній і пепсин, тобто не утворюється шлунковий сік (ахілія). Через відсутність внутрішнього фактора Кастла, що є необхідним для всмоктування вітаміну B<sub>12</sub>, ахілія нерідко супроводжується анемією.

Різні білки розщеплюються пепсином з неоднаковою швидкістю. Зовсім не перетравлюються пепсином кератин, колаген. Легко розщеплюються м'язові білки (міоген, міозин), а також альбуміни і глобуліни. Пепсин гідролізує пептидні зв'язки, утворені аміногрупами ароматичних амінокислот (фенілаланін, тирозин), а також лейцину і глутамінової кислоти. Білки їжі в шлунку розщеплюються до поліпептидів і коротких пептидів.

У шлунку діють пепсини А, В, С (гастриксин), які утворюються з пепсиногену I та II і проявляють оптимальну активність при різних значеннях рН — від 1,0 до 3,0.

У дітей грудного віку залозами слизової шлунка виробляється фермент хімосин (ренін). Синтезується він у вигляді прохімосину, який при рН 5,0 перетворюється в активну форму. Хімосин перетворює казеїно-

ген молока у нерозчинну кальцієву сіль казеїну за рахунок відщеплення пептиду. Такий комплекс затримується довше у шлунку, що сприяє його розщепленню ферментом; рН-оптимум хімозину лежить в межах 3,5-5,0. Він активується іонами кальцію.

### 3.2. Травлення білків у кишечнику

Травні соки кишечника містять протеолітичні ферменти підшлункової залози і власне кишечника. Підшлункова залоза секретує проферменти: трипсиноген, хімотрипсиноген, проеластазу. Сік підшлункової залози являє собою слабколужну рідину (рН 7,2-7,8) завдяки вмісту гідрокарбонату натрію.

Під впливом ферменту кишечника ентерокинази (ентеропептидази) трипсиноген перетворюється в трипсин. Це відбувається за рахунок гідролітичного відщеплення від трипсиногену гексапептиду. Перетворення трипсиногену в трипсин здійснюється автокаталітичним шляхом. Всі інші проферменти переходять в активну форму під впливом трипсину.

Трипсин, хімотрипсин і еластаза як ендопептидази походять від одного попередника. Дія трипсину спрямована на пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами лужних амінокислот (аргінін, лізин) та аміногрупами інших амінокислот. Хімотрипсин переважно гідролізує ті пептидні зв'язки, які утворені карбоксильними групами ароматичних амінокислот (тирозин, фенілаланін, триптофан) й аміногрупами інших амінокислот. Інакше, за субстратною специфічністю хімотрипсин подібний до пепсину. Саме тому при ахілії або резекції шлунка білкова їжа буде перетравлюватись до кінця. Фермент еластаза має ширшу субстратну специфічність, але найкраще гідролізує пептидні зв'язки, що утворені гліцином, серином, аланіном та проліном.

У травленні білків у тонкому кишечнику активна участь належить і екзопептидазам: карбоксипептидазам, що синтезуються в підшлунковій залозі й активуються трипсином. Розрізняють карбоксипептидази А і В. Вони відщеплюють від поліпептидів С-кінцеві амінокислоти. Карбоксипептидаза А (містить іон цинку) відщеплює від поліпептидного ланцюга крайні ароматичні амінокислоти, а карбоксипептидаза В відщеплює лужні амінокислоти (аргінін, лізин). До амінопептидаз відносяться аланінамінопептидаза і лейцинамінопептидаза, які відщеплюють відповідно з N-кінця аланін чи лейцин. Завершують гідролітичне розщеплення білків до амінокислот дипептидази, які розщеплюють окремі дипептиди. Наприклад, гліцилгліциндипептидаза розщеплює дипептид до 2-х молекул гліцину. Важливо, що основні процеси гідролізу білків (як і вуглеводів та жирів) перебігають на поверхні слизової оболонки кишечника (так зване пристінкове, або мембранне травлення). У мембранному травленні пептидів беруть участь ферменти екзопептидази (карбоксипептидази, амінопептидази) і дипептидази.

#### 4. ВСМОКТУВАННЯ ПРОДУКТІВ РОЗЩЕПЛЕННЯ БІЛКІВ

Амінокислоти швидко всмоктуються в мікрворсинках тонкого кишечника. Але при наявності фруктози і галактози всмоктування їх сповільнюється. Всмоктування амінокислот — активний процес і вимагає енергії АТФ, за механізмом подібне до всмоктування глюкози і тому залежить від транспорту в клітини натрію.

Всмоктування амінокислот здійснюється за допомогою спеціальних транспортних систем. Транспорт амінокислот, подібно до транспорту моносахаридів, є вторинним активним і для його здійснення необхідний градієнт іонів  $\text{Na}^+$ , що створюється  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азою мембрани епітелію кишечника. Існує декілька переносників для амінокислот: 1) нейтральних з коротким вуглецевим ланцюгом; 2) нейтральних з довгим ланцюгом; 3) основних; 4) кислих; 5) проліну. Амінокислоти кожної групи конкурують між собою за зв'язування з відповідним переносником. Під час транспорту амінокислот через мембрану ентероцитів іон  $\text{Na}^+$  входить разом з амінокислотами всередину клітини. Звідси натрій відкачується за допомогою  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази, а амінокислоти залишаються всередині клітини.

Гальмують транспорт амінокислот через мембрани ентероцитів галактоза та фруктоза.

Описана ще одна система транспорту амінокислот через плазматичну мембрану ентероцитів та інших клітин (мозку, нирок) — гамма-глутамільний цикл. У ньому беруть участь шість ферментів, з яких один (гамма-глутамілтрансфераза) знаходиться в мембрані, а інші — в клітині. Перенесення амінокислоти здійснюється гамма-глутамілтрансферазою. Кофактором цього ферменту є трипептид глутатіон ( $\gamma$ -глутамілцистеїніл-глїцин). Під впливом гамма-глутамілтрансферази відбувається реакція між амінокислотою і глутатіоном:



Інші п'ять ферментів циклу забезпечують відщеплення в цитоплазмі клітини амінокислоти від гамма-глутаміну та ресинтез глутатіону.

У кишечнику відбувається всмоктування невеликої кількості дипептидів і негідролізованих білків. Вони всмоктуються шляхом піноцитозу і всередині клітин гідролізуються лізосомальними протеазами. Мізерна кількість білків, що надходить з кишечника в кров, виводиться нирками (пепсин, підшлункова амілаза) або розкладається протеазами крові. Проникність слизової кишечника у новонароджених вища, ніж у дорослих. Це має фізіологічне значення, бо в кров дитини можуть потрапляти антибіотики молока. В деяких випадках у новонароджених із кишечника в кров можуть всмоктуватися і нативні білки, що призводить до сенсibiлізації організму і може служити причиною ідіосинкразії до білкової їжі.

Травлення білків регулюється системою гормоноподібних речовин, які виробляються в клітинах травного тракту. Більшість із цих речовин відноситься до пептидів. Тільки гістамін є аміном гістидину. Гормоноїди виділяються під впливом їжі і через кров проявляють свою регуляторну дію. Так, надходження їжі в шлунок стимулює виділення гістаміну і гастрину, які зумовлюють секрецію пепсину і соляної кислоти, необхідних для травлення білків у шлунку. Надходження їжі в дванадцятипалу кишку служить стимулом для виділення ентерогастрину, який гальмує секрецію шлункового соку.

Слизова тонкої кишки у відповідь на надходження студи їжі відповідає виділенням цілої групи регуляторів (секретин, холецистокінін-панкреозимін, хімодинін, ентерокінін), які проникають у кров і забезпечують швидке виділення травних соків підшлунковою залозою та слизовою кишки. Порушення секреції регуляторів супроводжується змінами процесів травлення їжі.

В основі патології травлення білків знаходяться нестача травних ферментів і відповідних їм коферментів та порушення процесів всмоктування в кишечнику. Нестача соляної кислоти і пепсину в шлунку істотно не відбивається на травленні білків, оскільки в кишечнику є достатньо протеолітичних ферментів, що компенсують її. Однак дефіцит соляної кислоти призводить до розвитку мікробної флори та гниття у шлунку. При нестачі протеаз підшлункової залози спостерігаються неперетравлення білків, виділення їх з калом та відносно білкове голодування. Неперетравлені білки зазнають змін під дією мікрофлори товстого кишечника — гниття, що супроводжується утворенням отруйних речовин.

## **5. ПЕРЕТВОРЕННЯ АМІНОКИСЛОТ ПІД ДІЄЮ МІКРОФЛОРИ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА (ГНИТТЯ БІЛКІВ У КИШЕЧНИКУ)**

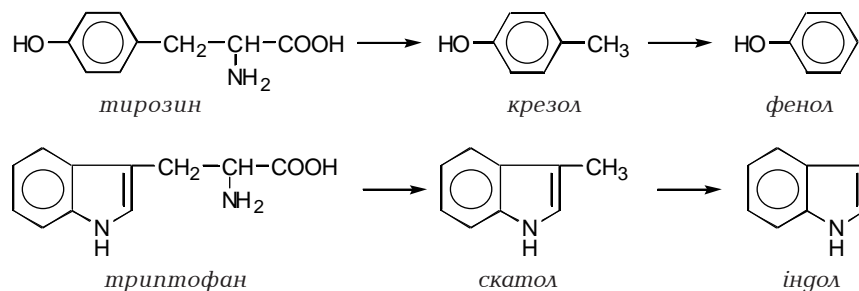
Неперетравлені білки та АК, які не всмокталися, надходять у товстий кишечник, де під впливом ферментів мікрофлори утворюють продукти, не характерні для обміну амінокислот в організмі людини і навіть отруйні. Інтенсивність процесу в нормі невелика, але може значно зростати при порушенні діяльності кишечника. Цей процес називається гниттям білків.

Майже нетоксичними продуктами є аміни, кето- і оксикислоти, спирти. Зокрема, аміни утворюються при декарбоксілюванні ароматичних амінокислот (фенілетиламін із фенілаланіну, тирамін із тирозину, триптамін із триптофану), діамінокислот (кадаверин із лізину, путресцин із орнітину, агматин із аргініну). У слизовій кишечника аміни піддаються окиснювальному дезамінуванню із звільненням аміаку. Кадаверин,



путресцин і агматин переважно утворюються при гнитті трупів (трупні отрути). При розпаді сірковмісних амінокислот метіоніну і цистеїну в кишечнику утворюються гази, сірководень ( $H_2S$ ) і метилмеркаптан ( $CH_3SH$ ).

Ферменти мікроорганізмів каталізують також розпад бокових ланцюгів триптофану і тирозину з утворенням токсичних продуктів — крезолу і фенолу, скатолу й індолу:



Неприємний запах вмісту товстої кишки зумовлений частково скатолом та інделом. Невеликі кількості цих речовин всмоктуються у товсту кишку, потрапляють у печінку, де знешкоджуються, перетворюючись у нетоксичні водорозчинні сполуки, які виводяться із сечею. Індол і скатол піддаються у печінці гідроксилюванню і наступній кон'югації з сірчаною чи глюкуроною кислотами. Фенол і крезол відразу знешкоджуються в реакції кон'югації.

Донором залишку сірчаної кислоти служить 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат (ФАФС), а донором глюкуронової кислоти — уридиндіфосфоглюкуронова кислота (УДФГК). Ферменти глюкуронілтрансферази і сульфотрансферази каталізують перенесення залишків глюкуронової та сірчаної кислоти на індоксил, скатоксил, фенол, крезол. Утворені парні сполуки (ефіросірчані кислоти та глюкуроніди) виводяться із сечею. Калієва сіль індоксилсірчаної кислоти має назву індикан. Рівень індикану в сечі розглядається як показник інтенсивності процесів гниття в кишечнику і швидкості реакцій знешкодження у печінці. В нормальній сечі індикан міститься у незначній кількості, що не виявляється звичайними якісними реакціями. Індиканурія спостерігається при інтенсивному гнитті білкових речовин у кишечнику (коліт, закрепи, непрохідність кишечника, рак, абсцес, перитоніт).

Із фенілаланіну в товстій кишці в невеликій кількості утворюється бензойна кислота. У печінці при взаємодії бензойної кислоти з гліцином утворюється гіпурова кислота, яка виводиться з сечею. Для оцінки знешкоджувальної функції печінки застосовують пробу на синтез гіпурової кислоти (пробу Квіка). Суть проби полягає в пероральному прийомі бензоату натрію і визначенні в сечі кількості гіпурової кислоти. При перенхіматозних ураженнях печінки синтез гіпурової кислоти зниже-

ний. Та обставина, що гіпурова кислота може синтезуватись із бензойної, утвореної в товстій кишці під дією ферментів мікроорганізмів, робить пробу Квіка у діагностичному плані недостатньо надійною і рідковикористовуваною.

## 6. МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ

В органах і тканинах знаходиться невелика кількість вільних АК. Після всмоктування амінокислоти потрапляють через порталну систему в печінку, яка є головним органом обміну амінокислот в організмі. Периферичні тканини з різною ефективністю поглинають циркулюючі в крові амінокислоти. Крім амінокислот їжі, фонд вільних амінокислот в організмі поповнюється за рахунок розпаду тканинних білків і синтезу замінних амінокислот (рис. 10.1). Тканинні білки гідролізуються протеолітичними ферментами-катепсинами (пептидгідролазами), які локалізовані, головним чином, у лізосомах клітин. Загальна кількість вільних амінокислот в організмі людини складає близько 30 г (під час травлення вміст їх значно зростає). Амінокислоти використовуються далі в таких напрямках: 1) синтез білків; 2) синтез пептидів; 3) утворення різноманітних низькомолекулярних азотомісних речовин-біогенних амінів, пуринів, піримідинів, креатину, холіну, таурину, тироксину, порфіринів тощо, 4) розщеплення до кінцевих продуктів; 5) перетворення у вуглеводи чи ліпіди.

Синтез і розпад білків в організмі дорослої людини відбуваються з різною швидкістю. Так, у дорослої людини масою 70 кг за добу синтезується і розпадається близько 400 г білка. Ці дані свідчать про високу

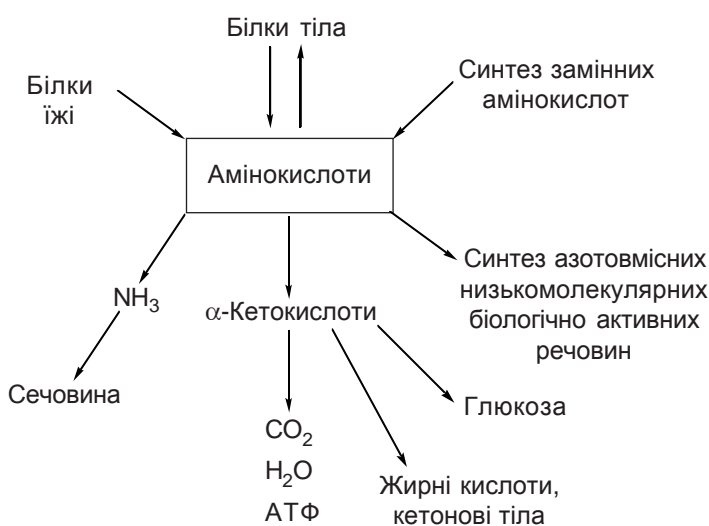


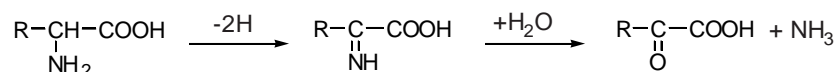
Рис. 10.1. Джерела вільних амінокислот організму і шляхи їх використання.

швидкість оновлення білків тіла. Очевидно, що збільшення сумарної кількості білків при рості організму чи в процесі виздоровлення відбувається за рахунок білків їжі. Катаболізм амінокислот до кінцевих продуктів ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ) супроводжується звільненням енергії. Однак енергетична роль амінокислот при звичайному раціоні

невелика. За рахунок окиснення амінокислот покривається 10-15 % потреби організму в енергії. Окиснювальне розщеплення амінокислот зростає при переважно білковому харчуванні, голодуванні та цукровому діабеті. На початковій стадії окиснювального розпаду амінокислоти втрачають свої аміногрупи у формі аміаку, який в організмі людини йде на синтез сечовини, що виводиться з сечею. Відщеплення аміногрупи від амінокислот призводить до утворення  $\alpha$ -кетокислот, які потім окиснюються до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ .  $\alpha$ -кетокислоти також можуть перетворюватись у вуглеводи чи ліпіди.

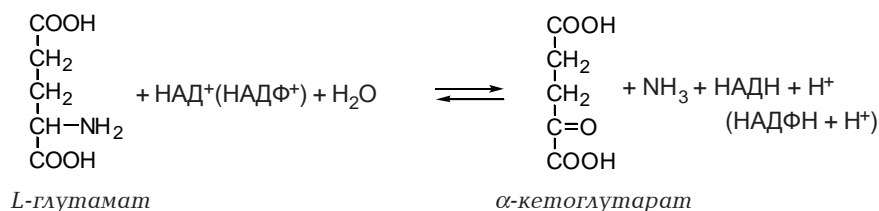
### 6.1. Дезамінування амінокислот

Процес відщеплення аміногрупи від амінокислоти з утворенням вільного аміаку називається дезамінуванням і може здійснюватись різними шляхами, характерними для різних видів живих організмів. У вищих тварин основним шляхом є окиснювальне дезамінування, при якому, крім аміаку, утворюється  $\alpha$ -кетокислота.



В організмі людини є декілька ферментів, що каталізують такі реакції, різної специфічності й біологічного значення. В печінці і нирках є неспецифічна оксидаза L-амінокислот, яка у фізіологічних умовах малоактивна, оскільки оптимум рН для неї дорівнює 10. Простетичною групою оксидази L-амінокислот служить ФМН. Значно активніша в організмі людини оксидаза D-амінокислот, ФАД-залежний фермент, що виділений із нирок, печінки й мозку. Фермент каталізує окиснювальне дезамінування тільки D-ізомерів амінокислот, що не входять до складу білків, і тому біологічна роль його є загадковою. Він міг би окиснювати D-амінокислоти клітинних стінок бактерій, якщо б вони всмоктувались.

Єдиним високоефективним ферментом, що діє на амінокислоту L-ряду в організмі вищих тварин і людини, є глутаматдегідрогеназа. Вона каталізує реакцію:

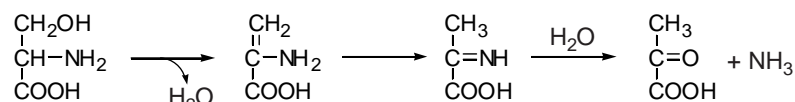


Окиснювальне дезамінування глутамінової кислоти відбувається в мітохондріях печінки (а також інших органів) з утворенням аміаку, НАДН +  $\text{H}^+$  і  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, яка може бути використана у циклі лимонної кислоти. Ця реакція є основним джерелом аміаку в організмі

людини. Глутаматдегідрогеназа — олігомерний фермент, складається із 6 субодиниць. Активатором ферменту є АДФ, інгібітором — ГДФ. Таким чином, коли клітинам печінки потрібно більше палива у циклі лимонної кислоти для синтезу АТФ, активність реакції окиснювального дезамінування глутамату підвищується.

Глутаматдегідрогеназа каталізує й зворотний процес, тобто відновне амінування  $\alpha$ -кетоглутарату з утворенням глутамату. У зворотній реакції замість НАД бере участь НАДФ, що забезпечує незалежний перебіг цих двох процесів — окиснювального дезамінування глутамату і відновного амінування  $\alpha$ -кетоглутарату. Обидва ці процеси тісно пов'язані з трансамінуванням амінокислот, що розглядається нижче.

Дезамінування декількох амінокислот може відбуватися неокиснювальним шляхом. Серин- і треоніндегідратази каталізують неокиснювальне дезамінування відповідно серину і треоніну за таким механізмом (на прикладі серину):

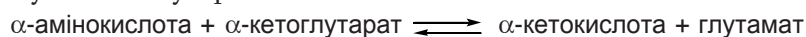


Ферментативно відбувається тільки перша реакція під впливом дегідратази. Як і при окиснювальному дезамінуванні, утворюються аміак і  $\alpha$ -кетокислота (у даному випадку — піруват). Для гістидину властиве внутрішньомолекулярне дезамінування.

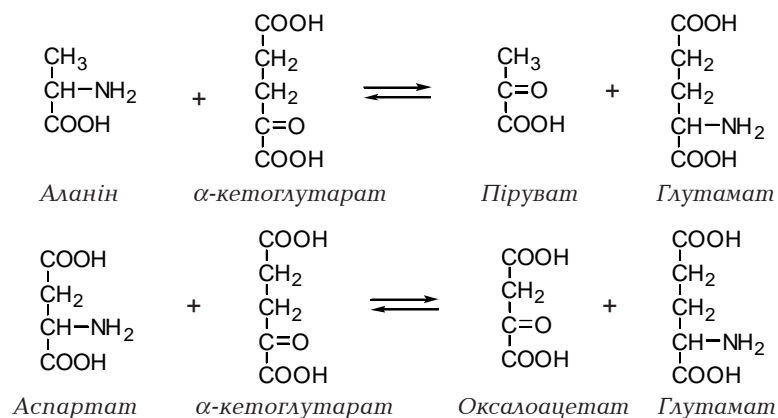
Таким чином, в організмі людини з належною ефективністю відбувається пряме дезамінування глутамінової кислоти, а з меншою ефективністю — серину, треоніну, цистеїну і гістидину. Відщеплення аміногрупи від більшості  $\alpha$ -амінокислот відбувається в процесі трансамінування.

## 6.2. Трансамінування (переамінування)

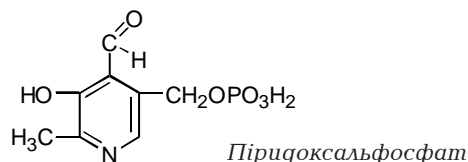
У ході реакції трансамінування аміногрупа від  $\alpha$ -амінокислоти переноситься на  $\alpha$ -кетокислоту, що призводить до утворення нової  $\alpha$ -кетокислоти (утворюється із вихідної  $\alpha$ -амінокислоти) і нової  $\alpha$ -амінокислоти (утворюється із вихідної  $\alpha$ -кетокислоти). Ця реакція є зворотною, і напрямок перетворення залежить від концентрації субстратів. Майже у всіх реакціях трансамінування приймають участь глутамат і відповідний йому  $\alpha$ -кетоглутарат:



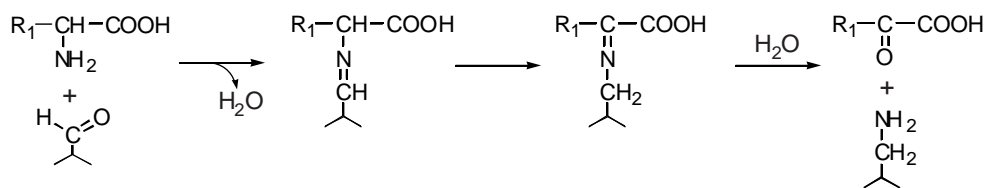
Ферменти, що каталізують процес трансамінування, називаються амінотрансферазами, або трансаміназами. У назву ферменту включають назву амінокислоти, що, крім глутамату, є субстратом чи продуктом реакції. За винятком лізину і треоніну, всі амінокислоти можуть брати участь у переамінуванні. Найбільш активними є аланін- і аспартатамінотрансфераза.



Механізм дії всіх амінотрансфераз однаковий. Всі вони містять міцно зв'язану простетичну групу, якою служить похідне вітаміну В<sub>6</sub> – піридоксальфосфат.



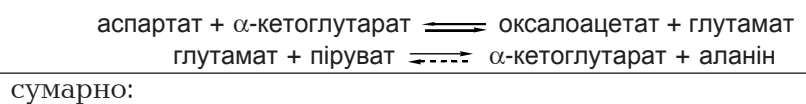
Альдегідна група піридоксальфосфату зв'язана ковалентним зв'язком з ε-аміногрупою залишку лізину поліпептидного ланцюга апоферменту. Саме ця альдегідна група, звільняючись від зв'язку з апоферментом, взаємодіє із α-аміногрупою амінокислоти, внаслідок чого утворюється проміжний продукт (шифова основа). На схемі показаний механізм перерамінування (приводиться тільки та частина простетичної групи, яка бере безпосередню участь у реакції):



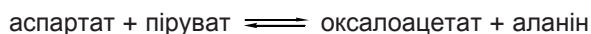
У проміжному продукті відбувається переміщення подвійного зв'язку і потім гідроліз з утворенням α-кетокислоти і простетичної групи у формі піридоксамінфосфату. Таким чином, у результаті першої половини реакції аміногрупа з амінокислоти переноситься на простетичну групу ферменту. Під час другої половини реакції піридоксамінфосфат переносить аміногрупу на α-кетокислоту (α-кетоглутарат), знову перетворюючись у піридоксальфосфат, а α-кетокислота переходить в амінокислоту. Механізм другої половини реакції такий же, як і першої, але перебігає вона у зворотному напрямку.



якщо їжа містить багато аспартату, але мало аланіну, то дві поєднані реакції трансамінування забезпечують перерозподіл аміногруп:



сумарно:



При катаболізмі амінокислот глутаматдегідрогеназа виконує головну роль, каталізуючи звільнення у вигляді аміаку аміногруп, що надходять від інших амінокислот. Крім того, з глутамінової кислоти синтезується ряд замінних амінокислот.

Послаблення процесів транс- і дезамінування амінокислот відбувається при гіповітамінозах (РР, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>), гіпоксії, ураженнях печінки. Це спричиняє зростання вмісту амінокислот у плазмі (гіпераміноацидемія) і при перевищенні реабсорбційної здатності клітин ниркових каналців — екскрецію амінокислот із сечею (аміноацидурия). Порушення оптимального співвідношення амінокислот в організмі гальмує білковий синтез.

### 6.3. Катаболізм вуглецевого скелета амінокислот.

#### Глікогенні й кетогенні амінокислоти

У результаті прямого й непрямого дезамінування амінокислот утворюються, як показано вище,  $\alpha$ -кетокислоти. Окиснення останніх іде через цикл лимонної кислоти. Для кожної амінокислоти існує специфічний шлях розщеплення вуглецевого скелета. І хоч для 20 амінокислот є 20 різних катаболічних шляхів, в остаточному підсумку вони зливаються й утворюють п'ять продуктів (ацетил-КоА,  $\alpha$ -кетоглутарат, сукциніл-КоА, оксалоацетат і фумарат), що включаються в цикл лимонної кислоти і згоряють там до CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O. Таким чином амінокислоти вносять свій вклад у загальне забезпечення організму енергією. На рис. 10.2 показано місця включення вуглецевих скелетів різних амінокислот у цикл Кребса. Тільки для декількох амінокислот втрата аміногрупи відразу дає проміжні продукти циклу (глутамат- $\alpha$ -кетоглутарат, аспартат-оксалоацетат, аланін і серин-піруват). Для інших амінокислот шляхи дегградації вуглецевого скелета включають декілька ферментативних реакцій, а в ряді випадків катаболічний шлях досить складний.

Вуглецеві скелети амінокислот можуть також перетворюватися у вуглеводи, жирні кислоти, кетонові тіла. Розрізняють глікогенні й кетогенні амінокислоти. До глікогенних амінокислот відносять ті, з яких утворюються піруват, оксалоацетат,  $\alpha$ -кетоглутарат, сукциніл-КоА і фумарат, оскільки піруват і оксалоацетат є вихідними субстратами глюконеогенезу, а  $\alpha$ -кетоглутарат, сукциніл-КоА і фумарат у ході циклу дають оксалоацетат. Із шести амінокислот, які розпадаються до ацетоацетил-КоА і ацетил-КоА, можуть утворюватись кетонові тіла, тому їх виділяють у групу

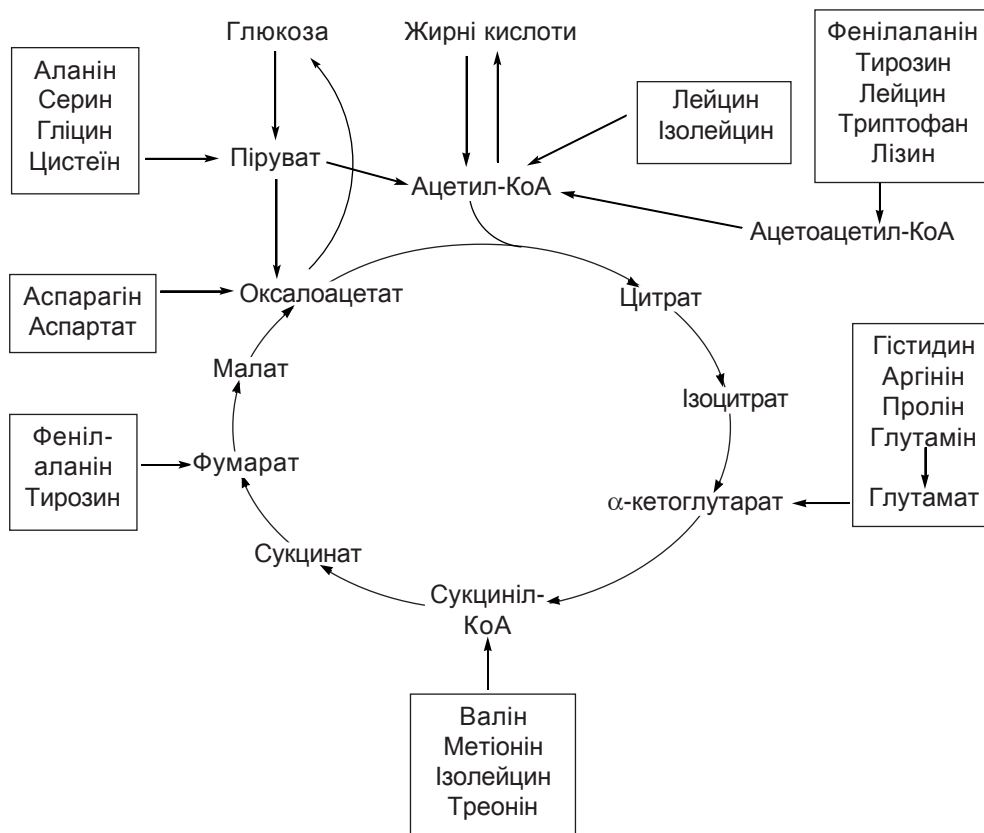
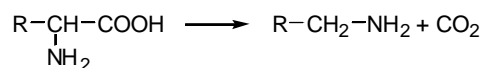


Рис. 10.2. Включення вуглецевих скелетів амінокислот у цикл лимонної кислоти.

кетогенних. Серед них виключно кетогенними амінокислотами є лейцин і лізин, а інші одночасно належать до обох груп, оскільки частина вуглецевих атомів їх молекули переходить у попередники глюкози, а друга частина – в ацетил-КоА. Зазначимо, що глікогенні амінокислоти можуть перетворюватись у піруват, який при окиснювальному декарбоксілюванні дасть ацетил-КоА. Таким чином, глікогенні амінокислоти можуть перетворюватись як у вуглеводи, так і в жирні кислоти й кетонів тіла.

### 6.3. Декарбоксілювання амінокислот

В організмі людини і тварин під дією ферментів декарбоксилаз від деяких амінокислот відщеплюється карбоксильна група у вигляді  $\text{CO}_2$ . У результаті реакції утворюються аміни з важливими біологічними функціями.

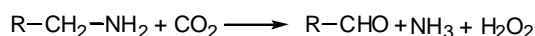


Прикладами біогенних амінів є гістамін (із гістидину),  $\gamma$ -аміномасляна кислота (із глутамату), дофамін (із 3,4-діоксифенілаланіну), серотонін



(із 5-окситриптофану). Структура і функції їх розглядаються далі. Декарбоксилази амінокислот, як і амінотрансферази, містять як простетичну групу піридоксальфосфат. Механізм реакції включає утворення проміжного комплексу між амінокислотою і піридоксальфосфатом (шифові основи) з наступним розривом зв'язку C-COON і звільненням CO<sub>2</sub>. Таким чином, піридоксальфосфат виконує каталітичну роль у реакціях декарбоксилювання і трансамінування, а направляються реакції у відповідному напрямку апоферментами декарбоксилаз і амінотрансфераз. Реакції декарбоксилювання незворотні.

Біогенні аміни інактивуються в реакціях окиснювального дезамінування під дією моноаміноксидаз (MAO), коферментом яких є ФАД.



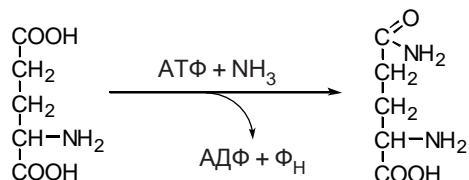
Утворюються альдегід, аміак і пероксид водню. Альдегіди окиснюються до кислот, які використовуються організмом, під дією альдегіддегідрогеназ. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> розкладається на воду й кисень за участю каталази або пероксидаз. MAO локалізується переважно в мітохондріях, містить у своєму складі ФАД, відіграє важливу роль в організмі, регулюючи швидкість біосинтезу та розпаду біогенних амінів. Деякі інгібітори MAO (гармін, паргилін) застосовуються для лікування депресивних станів, шизофренії тощо.

Діаміноксидази (ДАО) знаходяться в цитоплазмі, коферментом їх є піридоксальфосфат (для реакції необхідна Cu<sup>2+</sup>). ДАО інактивують переважно гістамін, путресцин, кадаверин і меншою мірою діють на аліфатичні аміни, які розщеплюються за допомогою MAO.

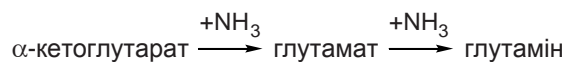
## 7. МЕТАБОЛІЗМ АМІАКУ. СИНТЕЗ СЕЧОВИНИ

Аміак утворюється у результаті дезамінування амінокислот, амідів, амінів, а також нуклеотидів. Основним джерелом аміаку є окиснення глутамату глутаматдегідрогеназою, що відбувається практично у всіх тканинах організму. Оскільки аміак високотоксична речовина, особливо для нервової системи, у процесі еволюції в організмі людини виробились досконалі механізми його знешкодження. Рівень аміаку у крові в нормі не перевищує 50 мкмоль/л. Токсичність аміаку зумовлена рядом факторів. У тканинах і рідинах організму аміак переважно знаходиться у вигляді катіона амонію (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), що погано проникає через мембрани. Але у рівновазі з NH<sub>4</sub><sup>+</sup> знаходиться близько 1 % вільного аміаку, що легко проходить через мембрани. У мітохондріях аміак взаємодіє з α-кетоглутаратом у зворотній глутаматдегідрогеназній реакції, даючи глутамат. Високий вміст аміаку стимулює відтік α-кетоглутарату із циклу лимонної кислоти, а отже, зниження мітохондріального окиснення і синтезу АТФ, до чого найбільш чутливі клітини мозку, які забезпечуються енергією майже повністю за рахунок аеробного розпаду глюкози.

Основними кінцевими продуктами метаболізму аміаку у тварин і людини є сечовина, утворення якої відбувається в печінці. Перенос аміаку від периферичних тканин до печінки і нирок здійснюється у вигляді глутаміну. Ця амінокислота утворюється із глутамінової кислоти шляхом приєднання аміаку під дією глутамінсинтетази:

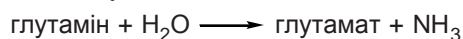


Глутамін є нейтральною нетоксичною сполукою, яка, на відміну від глутамату, легко проходить через клітинні мембрани. У мозку дія глутамінсинтетази поєднується з дією глутаматдегідрогенази, що функціонує переважно у напрямку синтезу глутамату із  $\alpha$ -кетоглутарату:

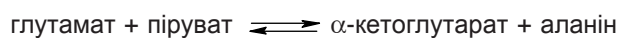


Із мозку глутамін вільно дифундує в кров чи спинномозкову рідину, усуваючи при цьому дві молекули токсичного аміаку.

Глутамінсинтетаза активна і в печінці. Тут вона підтримує внутрішньоклітинну концентрацію аміаку на рівні, що не досягає меж токсичності. У печінці й нирках глутамін під дією глутамінази гідролізується до глутамату і вільного аміаку:



У транспорті аміаку із м'язів до печінки бере участь нейтральна амінокислота – аланін. При інтенсивній м'язовій роботі частина амінокислот шляхом гліоконеогенезу перетворюється у глюкозу. За цих умов у м'язах утворюється значна кількість аміаку. Аміак взаємодіє з  $\alpha$ -кетоглутаратом, утворюється глутамат. Останній взаємодіє із піруватом, вміст якого за рахунок посилення гліколізу під час роботи підвищується. Відбувається реакція переамінування між піруватом і глутаматом.

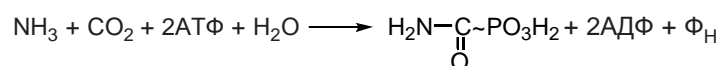


Аланін переноситься з кров'ю до печінки, де під дією аланінамінотрансферази передає аміногрупу  $\alpha$ -кетоглутарату, а далі з глутамату в глутаматдегідрогеназній реакції звільняється аміак. Із пірувату в печінці ресинтезується глюкоза, яка знову надходить у м'язи.

Циклічний процес синтезу сечовини відкритий Г. Кребсом і К. Хенселейтом у 1932 році. У циклі беруть участь дві амінокислоти, які не входять до складу білків (орнітин і цитрулін), і дві амінокислоти, що містяться у білках (аргінін і аспартат). Кребс і Хенселейт відкрили, що швидкість синтезу сечовини різко зростає, коли у середовище додають орнітин, аргінін чи цитрулін. На основі цих фактів Кребс запропонував

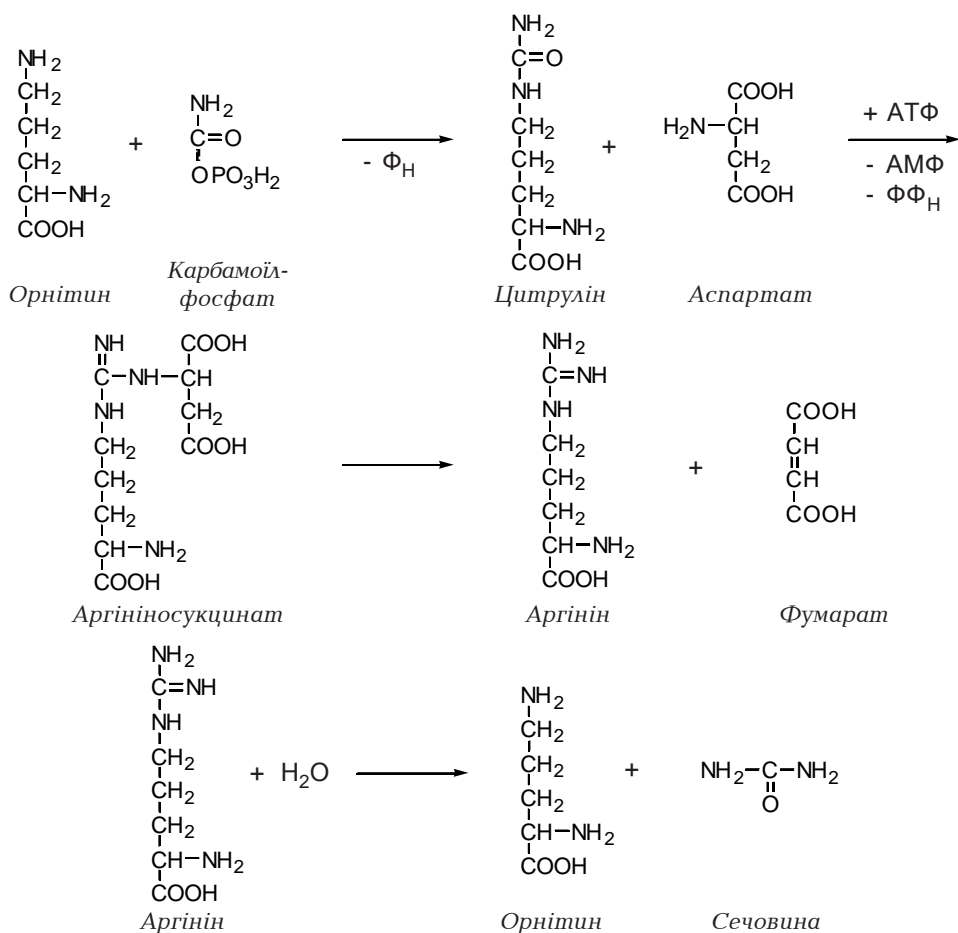
схему синтезу сечовини. Цикл складається із 5 реакцій, кожна з яких каталізується окремим ферментом.

У першій реакції із аміаку і діоксиду вуглецю за участю 2 молекул АТФ утворюється макроергічна сполука карбамоїлфосфат:



Цю реакцію, що відбувається в матриксі мітохондрій, каталізує карбамоїлфосфатсинтетаза I, регуляторний фермент синтезу сечовини. Активатором ферменту служить N-ацетилглутамат, утворення якого гальмується аргініном. Таким чином, регуляція синтезу карбамоїлфосфату здійснюється за механізмом зворотного зв'язку. Локалізована в цитоплазмі карбамоїлфосфатсинтетаза II каталізує реакцію утворення карбамоїлфосфату не з вільного аміаку, а із глутаміну. Цей фермент постачає карбамоїлфосфат для синтезу піримідинів.

У другій реакції циклу орнітин-карбамоїлтрансфераза каталізує перенесення карбамоїльної групи на орнітин з утворенням цитруліну.



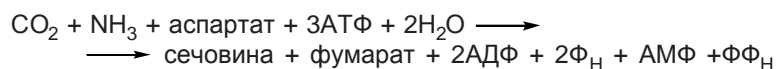
У ході АТФ-залежної реакції цитрулін конденсується з аспарагіноювою кислотою, яка служить другим донором аміногрупи з утворенням аргініносукцинату, який далі розщеплюється на аргінін і фумарат. Перший фермент – аргініносукцинатсинтетаза, другий – аргініносукцинатліаза.

На останній стадії циклу фермент аргіназа, який міститься тільки у печінці, каталізує гідроліз аргініну на сечовину й орнітин.

Орнітин може запускати новий оберт циклу утворення сечовини. Таким чином, роль орнітину в цьому циклі аналогічна до ролі оксалоацетату в циклі лимонної кислоти.

Цикл утворення сечовини і цикл лимонної кислоти тісно взаємозв'язані. Так, надходження  $\text{CO}_2$  і АТФ, необхідних для утворення сечовини, забезпечується роботою циклу лимонної кислоти. Фумарова кислота, яка утворюється при розщепленні аргініносукцинату, за участю ферментів циклу лимонної кислоти перетворюється через малат в оксалоацетат, а останній у реакції трансамінування з глутаматом знову дає аспартат.

Схема циклу синтезу сечовини і взаємозв'язок його з циклом лимонної кислоти показані на рис. 10.3 і 10.4, а сумарне рівняння процесу таке:



Як видно із рівняння, безпосередніми джерелами атомів азоту молекули сечовини є аміак і аспартат. Обидва вони можуть бути отримані з глутамату: аміак – шляхом окиснювального дезамінування, аспартат – трансамінування (рис. 10.4). А завдяки трансамінуванню з  $\alpha$ -кетоглутаратом усі амінокислоти здатні віддати аміногрупи в сечовину, кінцевий продукт катаболізму амінокислот в організмі людини.

Сечовина є нейтральною нетоксичною водорозчинною сполукою. Вона доставляється кров'ю у нирки і виходить із сечею. За добу з орга-

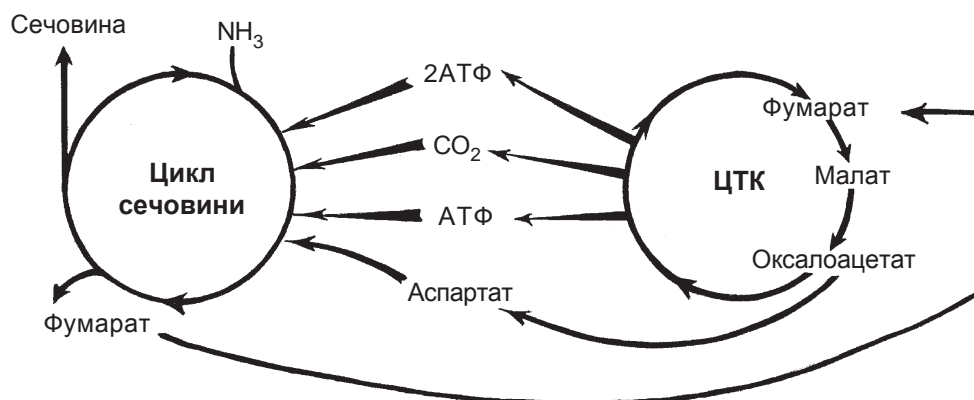


Рис. 10.3. "Двоколісний велосипед" Кребса. Взаємозв'язок між циклами сечовини та трикарбонових кислот (ЦТК).

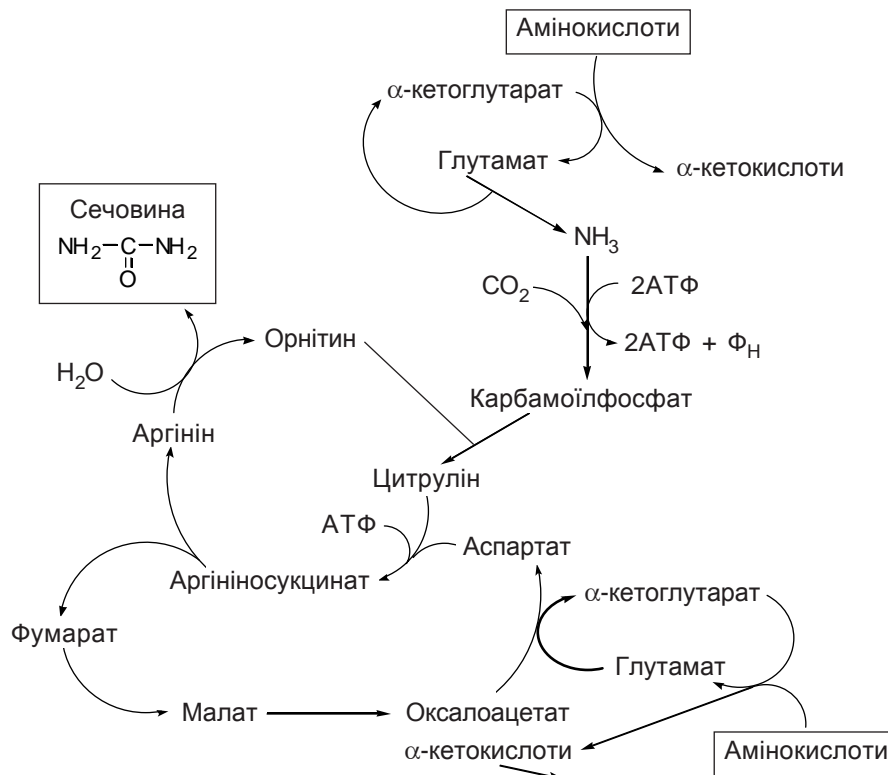


Рис. 10.4. Цикл утворення сечовини і шляхи включення аміногруп у цикл.

нізму людини виділяється в середньому 30 г сечовини, що складає 80-90 % усього азоту в сечі. При коливанні кількості білка в їжі підтримка азотної рівноваги досягається шляхом зміни швидкості утворення сечовини. Так, при багатій білками їжі в печінці підвищується активність амінотрансфераз і зростає кількість ферментів орнітинового циклу. Підвищений розпад білків тіла також супроводжується збільшенням синтезу й секреції сечовини.

При захворюваннях печінки здатність організму знешкоджувати токсичний аміак шляхом утворення нетоксичної сечовини знижується, в крові зростає вміст аміаку (гіперамоніємія), може розвинутих печінкова кома. Зустрічаються вроджені гіперамоніємії внаслідок генетичного дефекту ферментів циклу утворення сечовини. При дефектах перших двох ферментів циклу (карбамоїлфосфатсинтетази і орнітинкарбамоїлтрансферази) у крові зростає концентрація аміаку, а при дефектах інших трьох ферментів — аміаку й проміжних продуктів циклу. Проміжні продукти (цитрулін, аргініносукцинат, аргінін) виводяться із сечею і можуть бути виявлені при аналізі сечі. Активність дефектних ферментів може бути знижена різною мірою, аж до повної відсутності. Відповідно, різними за величиною будуть гіперамоніємія, накопичення проміжних продуктів і

зниження вмісту сечовини в сечі. У деяких випадках може настати смерть протягом перших місяців життя. Якщо дитина виживає, то спостерігається відставання у розумовому розвитку. Обмеження споживання білка з їжею в ранньому дитинстві до мінімальної кількості, достатньої для підтримки росту й розвитку, дозволяє зменшити можливість уражень мозку. Діагноз уроджених порушень встановлюють шляхом визначення вмісту аміаку і проміжних продуктів орнітинового циклу в крові та сечі, а також шляхом визначення активності ферментів у біоптатах печінки. Іноді тривалі головні болі служать єдиним симптомом, що свідчить про підвищення в крові рівня аміаку, зумовлене дефіцитом ферментів, необхідних для синтезу сечовини, або ураженням печінки.

Утворення сечовини в печінці знижується при підвищенні кислотності в організмі (ацидозі), оскільки в таких випадках частина аміаку використовується на нейтралізацію кислотних продуктів і виділяється у вигляді солей амонію. Невелика кількість цих солей виділяється із сечею як нормальний продукт обміну (близько 0,5 г на добу). При ацидозі клітини нирок захоплюють із циркулюючої крові глутамін, зростає активність глутамінази і при гідролізі глутаміну звільняється аміак. Нейтральні молекули аміаку вільно дифундують із клітин епітелію каналців нирок у сечу, де взаємодіють із іонами водню, утворюючи катіони амонію. Останні не здатні вільно проникати через мембрани, завдяки чому вони утворюють амонійні солі з фосфатами та аніонами органічних кислот, які виводяться із сечею. Одночасно цей процес дозволяє економити запаси в організмі іонів натрію, які при відсутності іонів амонію виводились би з аніонами кислоти. Адаптивному збільшенню утворення амонійних солей у відповідь на ацидоз сприяють також підвищений синтез глутаміну в печінці й надходження його в кров, підвищення захоплення глутаміну клітинами нирок, підвищений синтез у нирках глутамінази. При тяжких формах цукрового діабету вміст амонійних солей у сечі зростає в 10 разів і більше.

Схематично метаболізм аміаку в організмі людини зображений на рис. 10.5. Основна кількість аміаку утворюється із амінокислот. Зворотний процес, тобто зв'язування аміаку з  $\alpha$ -кетоглутаратом у реакції відновного амінування і наступне трансамінування може забезпечити синтез

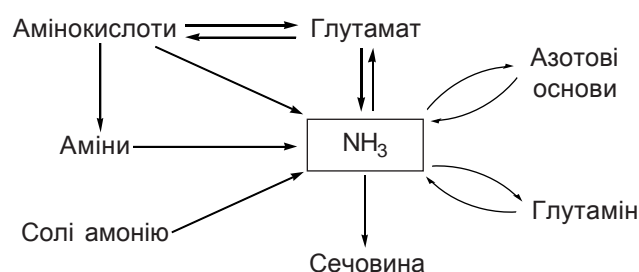


Рис. 10.5. Схема обміну аміаку.

глутамату й інших замінних амінокислот, але в організмі людини потік азоту від амінокислот до аміаку значно переважає протилежний потік. Глутамін виконує функцію транспортної форми аміаку. Утворення й

виділення солей амонію служать одним із механізмів регуляції кислотно-лужної рівноваги в організмі. Основний кінцевий продукт азотого обміну в людини, а також ссавців — сечовина. Риби виділяють амінний азот у вигляді вільного аміаку, а птахи і рептилії — сечової кислоти.

## 8. ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ОКРЕМИХ АМІНОКИСЛОТ. СПАДКОВІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТ

Вище розглянуті загальні шляхи обміну амінокислот (транс- і дезамінування, декарбоксілювання). Але розпад амінокислот до кінцевих продуктів відбувається з деякими особливостями для різних амінокислот. Амінокислоти, крім основного використання для синтезу білків, служать попередниками різноманітних азотовмісних сполук, які виконують певні функції в організмі. Ці питання розглядаються нижче, окремо для кожної амінокислоти. Описані також шляхи синтезу замінних амінокислот в організмі людини.

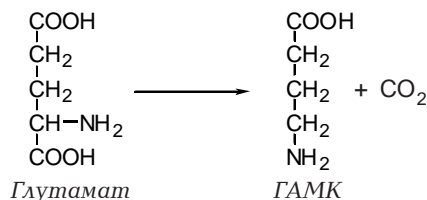
### 8.1. Аланін

Замінна глікогенна амінокислота. Синтезується із пірувату шляхом трансамінування з глутаматом за участю ферменту аланінамінотрансферази. У зворотній реакції аланін втрачає аміногрупу, перетворюючись у піруват.

В організмі людини і тварини, крім  $\alpha$ -аланіну, міститься  $\beta$ -аланін, єдина  $\beta$ -амінокислота, що має фізіологічне значення.  $\beta$ -аланін входить до складу дипептидів карнозину й ансерину, пантотенової кислоти і коферменту А. Утворюється  $\beta$ -аланін при розпаді піримідинів, а у мікроорганізмів — шляхом декарбоксілювання аспарагінової кислоти.

### 8.2. Глутамінова кислота і глутамін

Замінні і глікогенні амінокислоти. Глутамат утворюється із  $\alpha$ -кетоглутарату шляхом трансамінування та відновного амінування. Зворотні реакції, тобто трансамінування глутамату з  $\alpha$ -кетокислотами та окиснювальне дезамінування глутаматдегідрогеназою дають  $\alpha$ -кетоглутарат, який може окиснюватись до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , або перетворюватись у вуглеводи. Центральна роль глутамату в обміні амінокислот показана на рис. 10.6. Із глутамату синтезуються амінокислоти глутамін, пролін, орнітин, а при катаболізмі вони перетворюються знову в глутамат. У мозку є високоактивна глутаматдекарбоксилаза, яка каталізує декарбоксілювання глутамату до  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК):



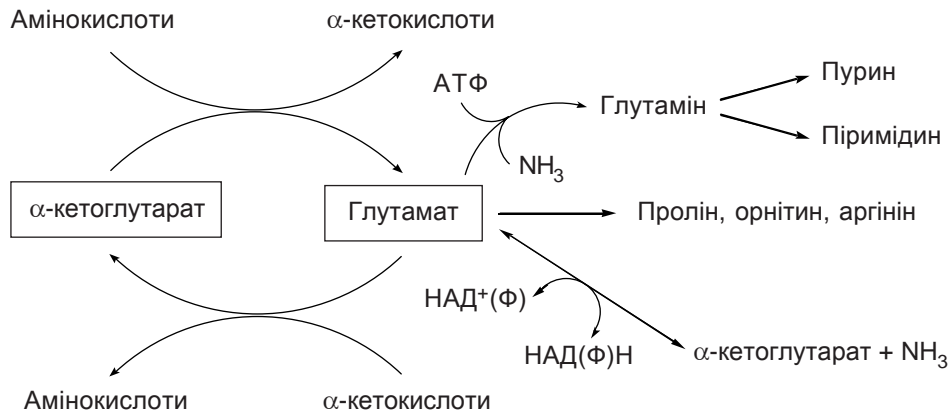


Рис. 10.6. Функції глютамінової кислоти в обміні амінокислот.

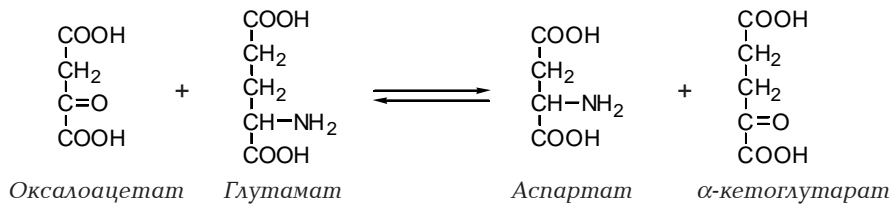
ГАМК служить медіатором у головному мозку, викликає процеси гальмування. Інактивується ГАМК шляхом переамінування з α-кетоглутаратом. У результаті утворюється напівальдегід бурштинової кислоти, який далі окиснюється до сукцинату.

Глутамат входить до складу трипептиду глутатіону.

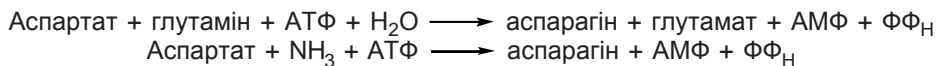
Глутамін синтезується із глютамаму під дією глютамінсинтетази, а під дією глютамінази розщеплюється знов до глютамаму й аміаку, що забезпечує функцію глютаміну для перенесення аміаку. Також глютамін як донор амідного азоту бере участь у синтезі пуринів і піримідинів, гексозамінів, аспарагіну.

### 8.3. Аспарагінова кислота й аспарагін

Замінні та глікогенні амінокислоти. Аспартат утворюється із оксалоацетату в реакції трансамінування з глютаматом, а зворотна реакція є початковою стадією катаболізму аспартату:



Аспарагін (амід аспарагінової кислоти) утворюється шляхом трансамінування аспартату з глютаміном або взаємодією аспартату з аміаком:



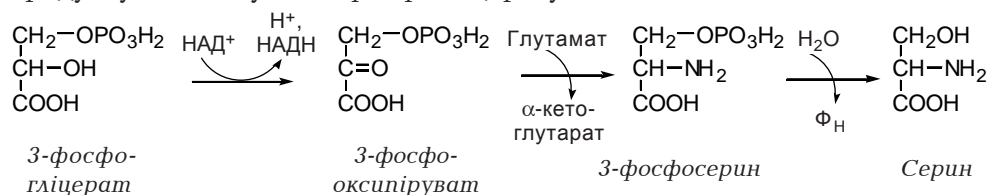
Аспарагіназа каталізує гідроліз аспарагіну на аспартат і аміак. Аспарагінова кислота використовується для синтезу піримідинових



нуклеотидів, служить донором азоту в біосинтезі сечовини, пуринового кільця і АМФ.

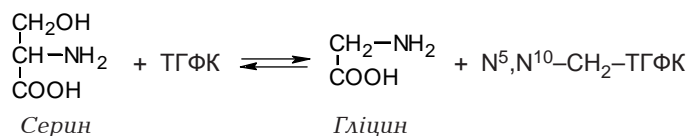
### 8.4. Серин

Замінна й глікогенна амінокислота. Утворюється із проміжного продукту гліколізу – 3-фосфогліцерату:



Серин прямим неокиснювальним дезамінуванням під дією серин-дегідратази перетворюється у піруват.

Із серину утворюється гліцин у реакції, що каталізує серин-окси-метилтрансфераза. При цьому один атом вуглецю серину переноситься на тетрагідрофолієву кислоту (ТГФК), активну форму вітаміну фолієвої кислоти, утворюючи 5,10-метилен ТГФК, яка служить донором метильної групи для синтезу ряду сполук.



Ця реакція зворотна і забезпечує додатковий шлях синтезу серину.

Серин використовується для утворення фосфоліпідів – фосфатидилсерину і фосфатидилетаноламіну. На рис. 10.7 подана схема метаболізму серину і гліцину.

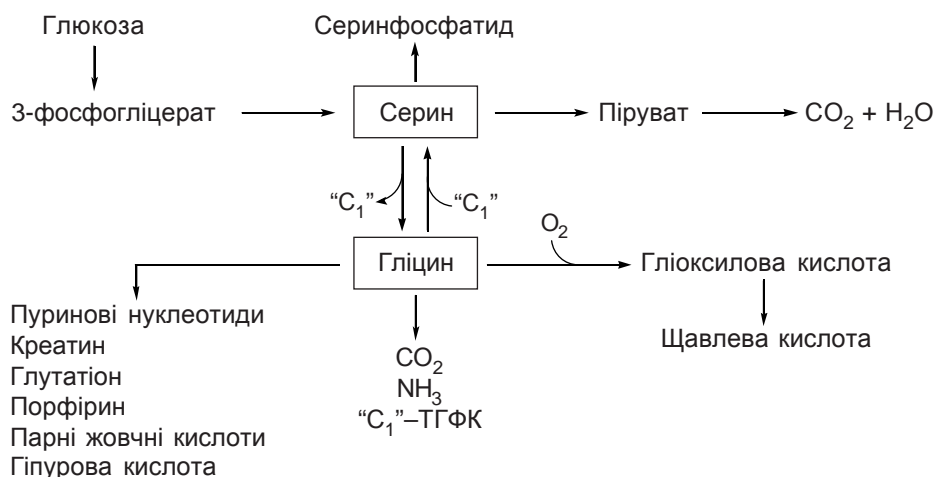
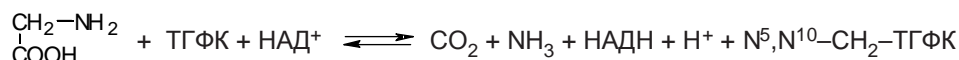


Рис. 10.7. Схема метаболізму серину і гліцину.

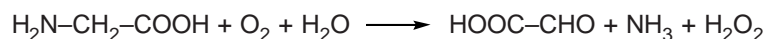
## 8.5. Гліцин

Замінна глікогенна амінокислота. Як показано вище, гліцин утворюється із серину. Зворотним перетворенням гліцину в серин, а далі — в піруват може йти розпад гліцину. Однак головним шляхом катаболізму гліцину є реакція, що каталізується гліцин-синтазою:



На цьому шляху атоми вуглецю гліцину не надходять у цикл лимонної кислоти: один атом виділяється у вигляді  $\text{CO}_2$ , а другий іде на утворення одновуглецевих груп, зв'язаних з ТГФК, і, таким чином, використовується в реакції синтезу.

Третій шлях катаболізму гліцину — окиснення його під дією гліцин-оксидази з утворенням гліоксилової кислоти:

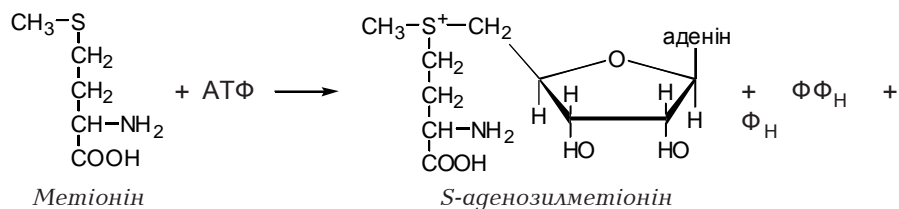


Гліоксилова кислота утилізується у тканинах декількома шляхами. Один із шляхів — окиснення гліоксилової кислоти до оксалату. При спадковому захворюванні первинній гіпероксалурії порушуються інші шляхи утилізації гліоксилової кислоти, а збільшується утворення оксалату. Відкладання кристалів оксалату кальцію в нирках призводить до ниркової недостатності і смерті в ранньому віці.

Гліцин використовується для синтезу цілого ряду сполук: пуринових нуклеотидів, креатину, глутатіону, парних жовчних кислот, гіпурової кислоти.

## 8.6. Метіонін

Незамінна глікогенна амінокислота. Крім використання для синтезу білків, метіонін служить донором метильної групи в реакціях трансметилування (метилування) при біосинтезі різноманітних сполук. У реакціях трансметилування бере участь активна форма метіоніну — S-аденозилметіонін, який утворюється із метіоніну і АТФ під дією метіонін-аденозилтрансферази:



Сульфонієва структура з тризаміщеним атомом сірки ( $=\text{S}^+ - \text{CH}_3$ ) у S-аденозилметіоніні нестабільна і зумовлює високу активність метильної групи. Під дією специфічних метилтрансфераз високоактивна метильна група переноситься на субстрати — попередники таких сполук, як

креатин, адреналін, холін, фосфатид, карнітин, ансерин, мелатонін тощо. Метилуються також азотові основи в тРНК з утворенням мінорних основ. Із S-аденозилметіоніну після переносу метильної групи утворюється S-аденозилгомоцистеїн, який гідролізується на гомоцистеїн і аденозин.

Гомоцистеїн може знову перетворюватись у метіонін в реакції трансметилування з іншим донором метильної групи — N<sup>5</sup>-метилтетрагідрофолієвою кислотою. Коферментом у цій реакції служить метилкобаламінкоферментна форма вітаміну B<sub>12</sub>. Цим забезпечується можливість повторного використання метіоніну в реакціях метилування (рис. 10.8). Зазначимо, що гомоцистеїн утворюється тільки із метіоніну, тому останній є незамінною амінокислотою для людини і тварин.

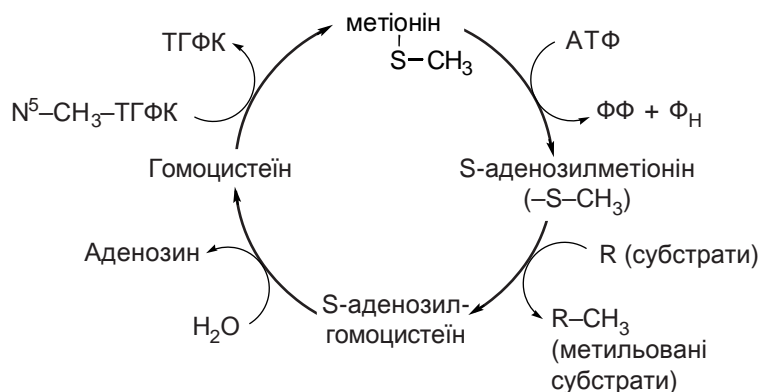
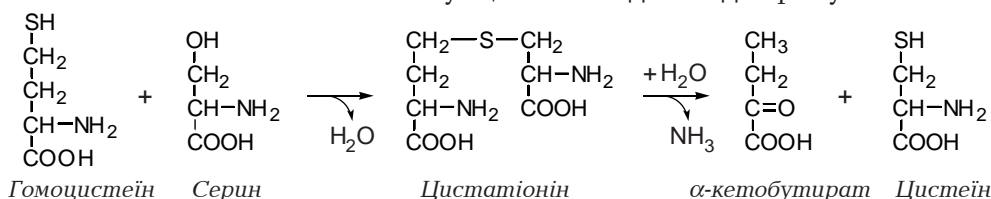


Рис. 10.8. Роль метіоніну в реакціях трансметилування і його регенерація.

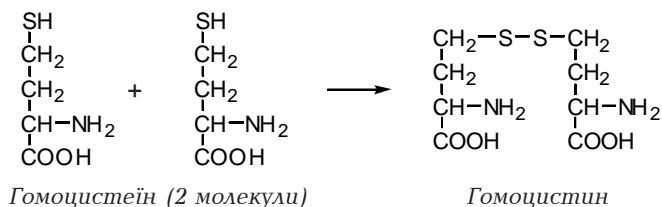
Основний шлях катаболізму гомоцистеїну призводить до утворення цистеїну. На цьому шляху гомоцистеїн конденсується із серином у цистатіонін, який далі розщеплюється на цистеїн і α-кетомасляну кислоту. Розщеплення цистатіоніну відбувається таким чином, що атом сірки залишається із частиною молекули, яка походить від серину.



Ці дві реакції каталізуються відповідно цистатіон-β-синтазою і цистатіон-γ-ліазою, ферментами з простатичною групою піридоксальфосфатом. α-кетомасляна кислота через пропіоніл-КоА і сукциніл-КоА надходить у цикл лимонної кислоти. Катаболізм цистеїну розглядається нижче.

Відомі спадкові порушення катаболізму метіоніну: гомоцистинурія і цистатіонінурія. У першому випадку дефектні ферменти метаболізму

гомоцистеїну. Відзначається збільшення рівня у крові метіоніну, а з сечею виділяється гомоцистин, який утворюється із гомоцистеїну:



У другому випадку із сечею виводиться цистатіонін внаслідок зменшення його розпаду (дефект цистатіонін-γ-ліази) або підвищеного синтезу цистатіоніну із гомоцистеїну. При гомоцистинурії спостерігаються зміни в кістках (остеопороз), ураження серцево-судинної системи, затримка розумового розвитку.

### 8.7. Цистеїн

Замінна глікогенна амінокислота. Як розглядається вище, цистеїн утворюється із незамінної амінокислоти – метіоніну і замінної амінокислоти серину. Серин постачає для синтезу цистеїну вуглецевий скелет з аміногрупою, а метіонін – SH-групу.

В організмі людини і тварини існує декілька шляхів катаболізму цистеїну. Основний із них – окиснювальний. Під дією діоксигенази цистеїн окиснюється до цистеїнсульфінової кислоти (рис. 10.9), яка після трансамінування розпадається до пірувату і неорганічного сульфїту. Останній окиснюється у мітохондріях печінки і нирок до сульфату під

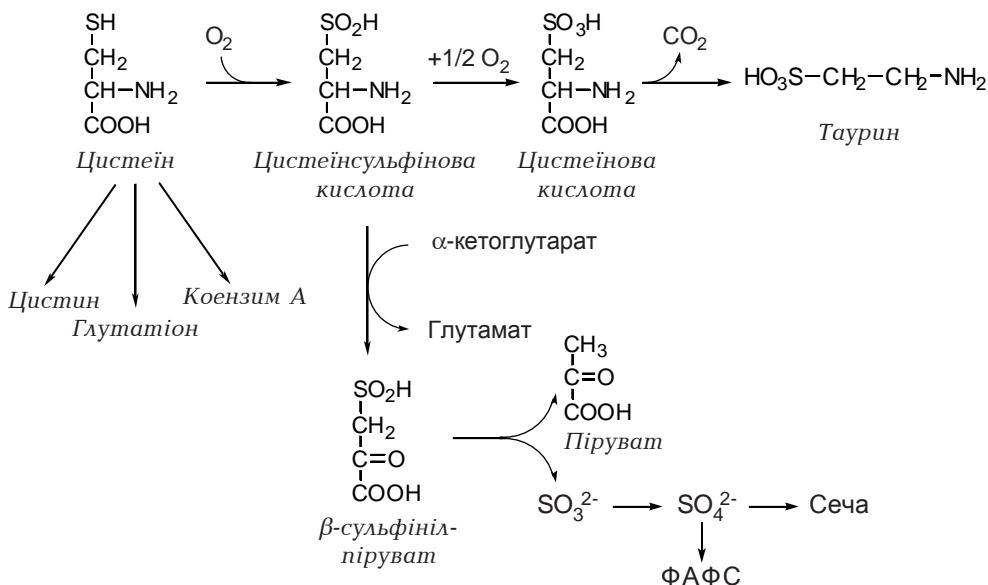
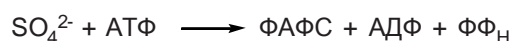


Рис. 10.9. Метаболізм цистеїну.

дією сульфітоксидази. Фермент містить атоми металу молібдену. Спадковий дефект сульфітоксидази включає виділення із сечею сульфіту і тіосульфату, неврологічні порушення, смерть у ранньому віці.

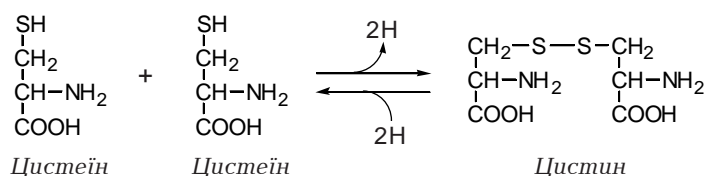
Неорганічний сульфат виводиться із сечею, а частково йде на утворення активної форми сірчаної кислоти в організмі — 3-фосфаденозин-5-фосфосульфату (ФАФС). Для синтезу ФАФС неорганічний сульфат взаємодіє з двома молекулами АТФ:



ФАФС використовується для утворення ефірів сірчаної кислоти зі стероїдами, такими токсичними речовинами, як фенол, індоксил і скатоксил, для біосинтезу сульфатованих глікозаміногліканів, цереброзидів.

Цистеїнова кислота також використовується для синтезу таурину (рис. 10.9), необхідного для утворення парних жовчних кислот.

Цистеїн наявний у білках у формі власне цистеїну або у формі цистину. Останній утворюється в результаті окиснення тіолових груп 2-х залишків цистеїну (шляхом відщеплення атомів водню) і з'єднання їх дисульфідним містком:

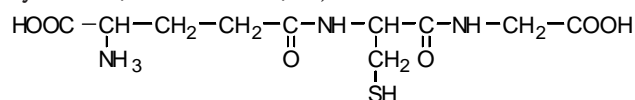


Дисульфідний зв'язок відіграє важливу роль у формуванні просторової структури білків. Вільний цистин у тканинах наявний у дуже незначній кількості.

При спадковому захворюванні цистинурії має місце висока екскреція з сечею цистину, а також лізину, аргініну і орнітину, що зумовлюється порушенням реабсорбції цих амінокислот у каналцях нирок. Утворюються цистинові камені в сечовивідних шляхах.

Важливими сірковмісними сполуками, для синтезу яких використовується цистеїн, є трипептид глутатіон, коензим А.

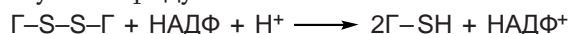
До складу глутатіону входять залишки глутамінової кислоти, гліцину і цистеїну (γ-глутамілцистеїнілгліцин):



Існують дві форми глутатіону — показана вище відновлена (Г-SH) і окиснена, коли 2 молекули глутатіону в результаті окиснення тіолових груп з'єднуються дисульфідним зв'язком (Г-S-S-Г). Відкрито декілька фізіологічних функцій глутатіону. Зокрема, відновлена форма глутатіону захищає SH-групи білків від окиснення різними окиснювальними чинниками.

Механізм захисту полягає в окисненні SH-груп самого глутатіону з утворенням окисненої форми і, таким чином, збереженні SH-груп білків у активній відновленій формі.

Відновлений глутатіон, який витрачається у цих реакціях, регенерується при дії глутатіонредуктази:



Інші функції глутатіону:

1) за участю глутатіонпероксидази відновлює пероксид водню й органічні пероксиди, попереджує пероксидне окиснення ліпідів;

2) бере участь у підтриманні відновленого стану заліза ( $\text{Fe}^{2+}$ ) у гемоглобіні;

3) бере участь у транспорті амінокислот через плазматичні мембрани;

4) шляхом кон'югації з глутатіоном під дією глутатіон-трансферази знешкоджується ряд ксенобіотиків та інактивуються деякі ендogenousні метаболіти (естрадіол, простагландини, лейкотрієни).

Зустрічаються спадкові дефекти ферментів синтезу глутатіону в еритроцитах (еритроцитарні ензимопатії). Проявляються гемолітичною анемією.

### 8.8. Фенілаланін і тирозин

Фенілаланін — незамінна амінокислота. Тирозин синтезується із фенілаланіну шляхом гідроксилювання під дією фенілаланін-4-монооксигенази (фенілаланінгідроксилази). Ця реакція одночасно є першою в процесі катаболізму фенілаланіну (рис. 10.10). Подальший шлях розпаду фенілаланіну і тирозину включає ряд стадій і дає два фрагменти: фумарат (проміжний продукт циклу лимонної кислоти), ацетоацетат (кетонове тіло). Таким чином, фенілаланін і тирозин є і кетогенними, і глікогенними амінокислотами.

Відомі спадкові порушення обміну фенілаланіну і тирозину. Відсутність фенілаланінгідроксилази в печінці призводить до розвитку фенілкетонурії. Приблизно одна людина із 80 серед європейців є носієм рецесивного гена фенілаланінгідроксилази. У гетерозиготному стані хвороба не розвивається, оскільки синтез активного ферменту забезпечується нормальним геном. У гомозигот (1 із 10000 новонароджених) внаслідок блоку перетворення фенілаланіну у тирозин в організмі накопичується фенілаланін (у десятки разів більше норми). У цих умовах стає вираженим другорядний шлях метаболізму фенілаланіну, який у нормі мало використовується (рис. 10.11). У результаті трансамінування із фенілаланіну утворюється фенілпіровиноградна кислота, а із неї — фенілмолочна і фенілоцтова. Але ці сполуки не здатні далі розпадатись, накопичуються у тканинах і крові, а потім виводяться із сечею. Надлишок фенілаланіну і фенілпірувату в організмі порушує нормальний роз-

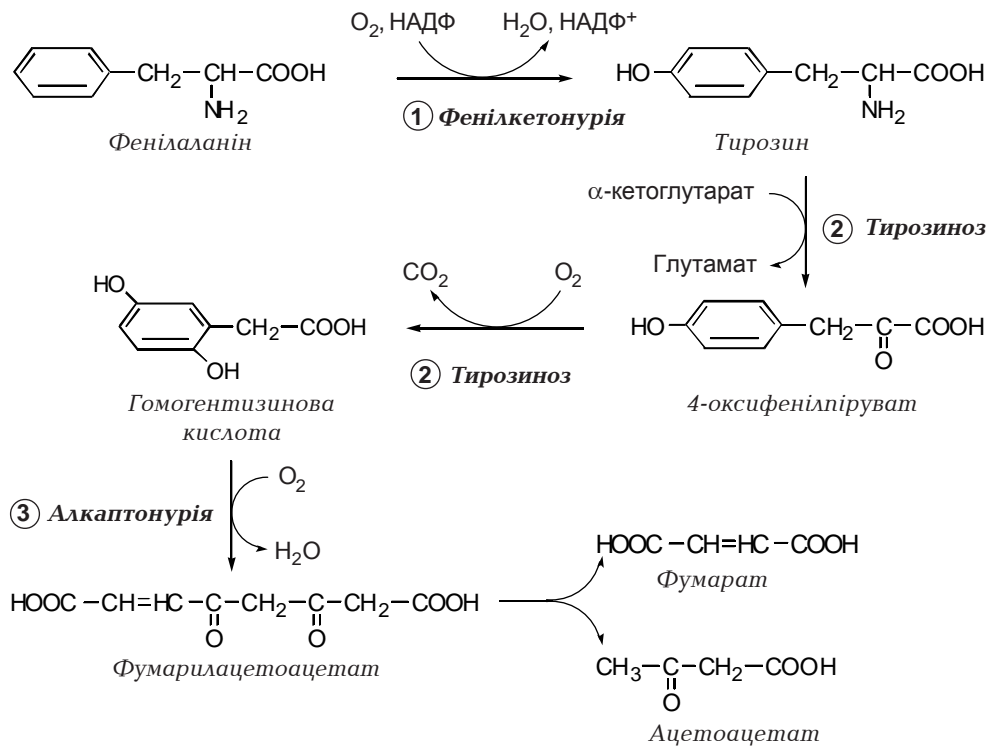


Рис. 10.10. Катаболізм фенілаланіну і тирозину.

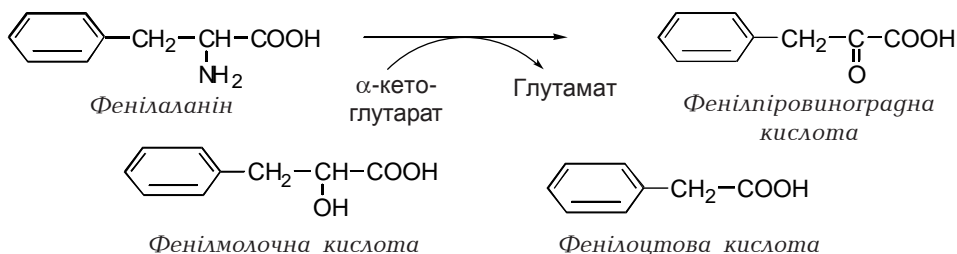


Рис. 10.11. Перетворення фенілаланіну при фенілкетонурії.

виток мозку дитини і служить причиною розумової відсталості. Є дані про гальмування фенілпіруватом активності піруватдегідрогенази у клітинах мозку. Якщо в перші тижні після народження виявити фенілкетонурію і перевести дитину на дієту з дуже низьким вмістом фенілаланіну, то можна уникнути порушення розумового розвитку. Зазначимо, що при фенілкетонурії тирозин є незамінною амінокислотою.

Спадкове порушення алкаптонурія розвивається внаслідок генетичного дефекту гомогентизат-діоксигенази, четвертого ферменту шляху катаболізму фенілаланіну (рис. 10.10). При цьому стані з сечею виводиться велика кількість гомогентизинової кислоти. На повітрі така сеча темніє внаслідок окиснення гомогентизату киснем повітря з утворенням

чорного пігменту. При тривалій алкаптонурії може стати помітним забарвлення у синій колір хрящів та інших сполучнотканинних структур (охроноз). У літніх людей це явище супроводжується характерними ураженнями великих судин і хребта.

Рідше трапляються такі спадкові порушення, як тирозинози, коли в печінці відсутні тирозинамінотрасфераза або 4-оксифенілпіруватдіоксигеназа (рис. 10.10). Тирозин надходить з кров'ю із печінки, де вміст його підвищений, до периферичних тканин. Там із тирозину утворюється 4-оксифенілпіровиноградна кислота, вміст якої в крові зростає. У хворих має місце порушення розумового розвитку, зміни в печінці й нирках. Дітям з

таким дефектом необхідно обмежити надходження з їжею фенілаланіну й тирозину до мінімальних кількостей, достатніх для росту і розвитку.

Тирозин служить попередником для синтезу гормонів щитоподібної залози тироксину і трийодтироніну, катехоламінів дофаміну, норадреналіну і адреналіну, пігменту меланіну (рис. 10.12). У пігментних клітинах (меланоцитах) тирозин окиснюється під дією тирозинази (тирозинмонооксигенази) в діоксифенілаланін (ДОФА) і ДОФАхінон, із якого за добре не вивченою послідовністю реакцій утворюються меланінові пігменти темного (коричневого або чорного) кольору. Спадкова відсутність тирозинази призводить до альбінізму. У таких випадках волосся, шкіра й очі не мають пігменту, також спостерігається підвищена чутливість до сонячних променів, знижена гострота зору.

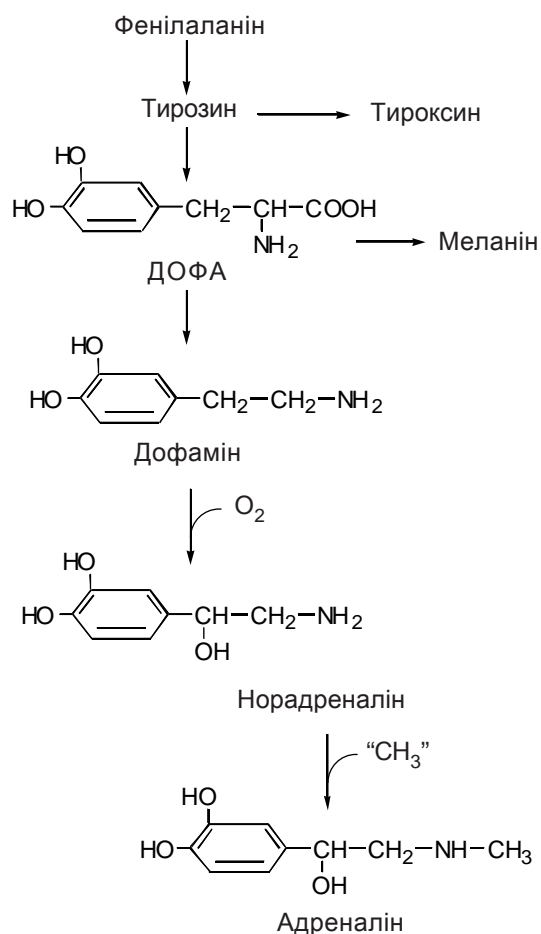


Рис. 10.12. Біосинтез деяких речовин із тирозину.

Декарбоксілювання ДОФА дає дофамін, із якого далі синтезуються норадреналін і адреналін. Дофамін також біологічно активна речовина — нейромедіатор.



### 8.9. Валін, лейцин та ізолейцин

Незамінні амінокислоти. У процесів катаболізму ці 3 амінокислоти з розгалуженим боковим ланцюгом зазнають трансамінування з наступним окиснювальним декарбоксілюванням відповідних  $\alpha$ -кетокислот під дією одного і того ж ферментного комплексу — дегідрогенази  $\alpha$ -кетокислот з розгалуженим ланцюгом. При генетичному дефекті цього ферменту в крові накопичуються всі три амінокислоти, а з сечею виводяться відповідні їм  $\alpha$ -кетокислоти. Через специфічний запах сечі це спадкове порушення називають "хворобою кленового сиропу". Спостерігається виражена затримка розумового розвитку. Відомі й інші спадкові порушення обміну валіну (гіпервалінемія) і лейцину (ізовалератацидемія).

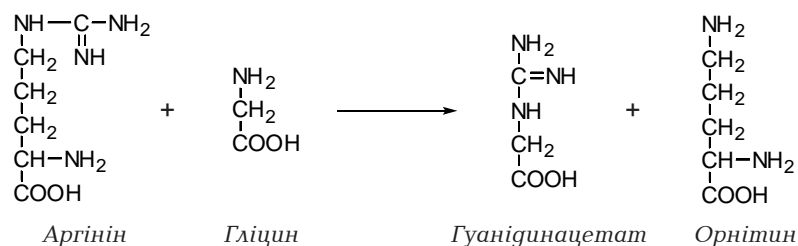
Нормальний розпад валіну через ряд стадій призводить до сукциніл-КоА (глікогенний шлях), ізолейцину — до сукциніл-КоА і ацетил-КоА (кетогенний шлях), лейцину — до ацетил-КоА і ацетооцтової кислоти (кетогенний шлях).

### 8.10. Аргінін

Синтезується аргінін із орнітину, але у молодому віці у недостатній кількості, тому його вважають частково замінною амінокислотою. Гідроліз аргініну під дією аргінази дає орнітин і сечовину. При генетичному дефекті аргінази мають місце аргінінемія, порушення розумового розвитку.

Сам орнітин синтезується із глутамату, а при розпаді переходить знову у глутамат. Зазначимо, що орнітин до складу білків не входить, але необхідний для біосинтезу аргініну і сечовини.

Аргінін разом з гліцином і метіоніном використовується для синтезу креатину — сполуки, яка у формі креатинфосфату відіграє важливу роль у біоенергетиці м'язової тканини. Спочатку гуанідинова група аргініну переноситься на гліцин, утворюється гуанідинацетат:

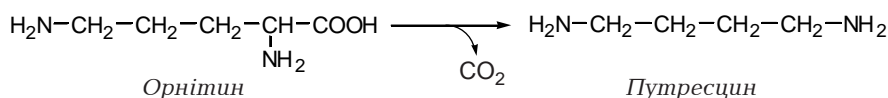


Далі на гуанідинацетат переноситься метильна група із S-аденозилметіоніну.

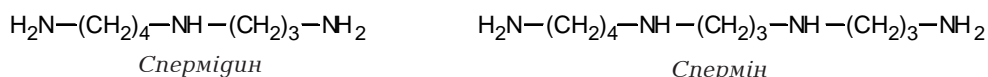
Орнітин служить вихідною речовиною для синтезу поліамінів спермідину і сперміну, які відіграють важливу роль у регуляції поділу клітин



і росту тканин. Орнітин при участі орнітиндекарбоксилази перетворюється в діамін путресцин:



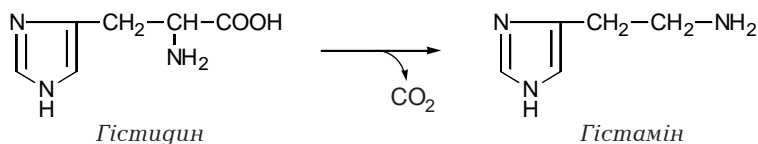
Декарбоксилюється також молекула іншого субстрату — S-аденозилметіоніну. Продукт декарбоксилювання (S-аденозилметилтіопропіламін) переносить на путресцин фрагмент метіоніну, але не метильну групу, як у реакціях трансметиловання, а пропіламіновий залишок ( $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ). У результаті реакції утворюється спермідин. Приєднання до спермідину ще одного аналогічного фрагмента метіоніну дає спермін:



### 8.11. Гістидин

Незамінна і глікогенна амінокислота. У процесі катаболізму гістидин зазнає дезамінування під дією гістидази (гістидин-аміакліази), утворюється уроканінова кислота, яка через ряд реакцій перетворюється у глутамат. Крім того, утворюється одновуглецевий фрагмент, з'єднаний з тетрагідрофолієвою кислотою, який використовується у реакціях синтезу. Відоме спадкове захворювання — гістидинемія внаслідок відсутності гістидази. Для нього характерні підвищений вміст гістидину в крові і сечі, порушення розумового розвитку.

В організмі людини і тварин інтенсивно відбувається декарбоксилювання гістидину за участю гістидиндекарбоксилази з утворенням гістаміну:

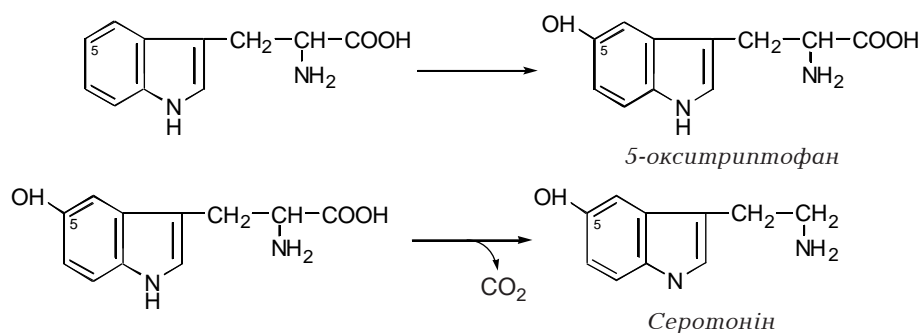


Гістамін розширює судини, знижує кров'яний тиск, бере участь у розвитку запального процесу, посилює секрецію соляної кислоти і пепсину в шлунку. Інактивується гістамін шляхом окиснювального дезамінування під дією діаміноксидази. Частина гістидину метилюється з утворенням неактивного 1-метилгістаміну, який виводиться із сечею.

## 8.12. Триптофан

Незамінна амінокислота. Розпад триптофану здійснюється в основному двома шляхами. Основний шлях — від триптофану до ацетил-КоА — є найбільш складним у катаболізмі всіх амінокислот, він включає 13 стадій. Із проміжного продукту цього шляху в організмі людини синтезується мононуклеотид нікотинової кислоти (вітаміну РР) і далі НАД<sup>+</sup>. Завдяки цьому надходження триптофану з їжею в достатній кількості забезпечує половину потреби організму у вітаміні РР. Вважають, що 60 мг триптофану у раціоні еквівалентні 1 мг нікотинової кислоти.

На іншому шляху триптофан зазнає гідроксилування в 5-окситриптофан, із якого в результаті декарбоксилювання утворюється 5-окситриптамін, або серотонін:



Серотонін викликає звуження судин, служить медіатором у головному мозку. Інактивується він під дією моноаміноксидази. Кінцевий продукт обміну серотоніну — 5-оксііндолілоцтова кислота — виводиться із сечею. Цим шляхом метаболізується близько 3 % триптофану, що надходить із їжею. У хворих зі злоякісним карциноїдом кишечника близько 60 % триптофану окиснюється в серотоніновому шляху і вміст 5-оксііндолілоцтвової кислоти у сечі зростає у десятки раз.

При спадковій хворобі Хартнупа порушуються всмоктування у кишечнику і реабсорбція у нирках триптофану, а також групи інших нейтральних амінокислот. Через великі втрати триптофану з сечею виникає нестача нікотинової кислоти (пелагроподібні ураження), порушення розумового розвитку.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ  
З РОЗДІЛУ "ОБМІН ПРОСТИХ БІЛКІВ"

1. С-кінцеві амінокислоти в білках відщеплюють:
  - A. Дипептидази.
  - B. Амінопептидази.
  - C. Карбоксипептидази.
  - D. Хімотрипсин.
  - E. Пепсин.
  
2. У пацієнта М. вміст вільної соляної кислоти в шлунковому соку знаходиться в межах норми. Які серед наведених показників є вірогідні для такого випадку?
  - A. 50-60 мМ/л.
  - B. 30-40 мМ/л.
  - C. 20-40 мМ/л.
  - D. 10-20 мМ/л.
  - E. 35-50 мМ/л.
  
3. Який основний шлях знешкодження аміаку, що утворився в організмі в результаті реакцій дезамінування:
  - A. Синтез глутаміну.
  - B. Синтез амонійних солей.
  - C. Синтез сечовини.
  - D. Синтез сечової кислоти.
  - E. Синтез аспарагіну.
  
4. Яким видом транспорту переносяться амінокислоти в клітину?
  - A. Первинним активним транспортом.
  - B. Піноцитозом.
  - C. Фагоцитозом.
  - D. Вторинним активним транспортом.
  - E. Полегшеною дифузією.
  
5. Пепсин розкладає пептидні зв'язки, утворені:
  - A. Гліцином і серином
  - B. Діамінокислотами із метіоніном
  - C. Гліцином і триптофаном
  - D. Аргініном і лізином
  - E. Карбоксильними групами ароматичних амінокислот та іншими амінокислотами.
  
6. Екзопептидази — це:
  - A. Пепсин, трипсин.
  - B. Еластаза, колагеназа.
  - C. Карбоксипептидази, амінопептидази.
  - D. Хімотрипсин, карбоксипептидази.
  - E. Амінопептидази, еластаза.

7. Відсутність кислотності в шлунковому соку — це:

- A. Гіпоацидітас.
- B. Ахілія.
- C. Анацидітас.
- D. Гіперацидітас.
- E. Ахлоргідрія.

8. Транспортною формою аміаку в організмі людини є:

- A. Білки.
- B. Амінокислоти.
- C. Амід глютамінової кислоти.
- D. Щавелевооцтова кислота.
- E. Жирні кислоти.

9. Визначено, що у пацієнта С. за добу з сечею виділяється нормальна кількість сечової кислоти. Які серед наведених показників є вірогідні для цього випадку?

- A. 10-15 г.
- B. 20-35 г.
- C. 16-18 г.
- D. 36-40 г.
- E. 2,5-2,6 г.

10. У дитини, яка тривалий час харчувалася продуктами рослинного походження, спостерігається затримка росту, анемія, ураження печінки, нирок, почервоніння шкіри, волосся. Причиною такого стану є:

- A. Недостатність ліпідів в продуктах харчування.
- B. Недостатність незамінних амінокислот в продуктах харчування.
- C. Недостатність вуглеводів в продуктах харчування.
- D. Недостатність макроелементів в продуктах харчування.
- E. Недостатність жирів в продуктах харчування.

11. N-кінцеві амінокислоти в білках відщеплюють:

- A. Дипептидази.
- B. Карбоксипептидази.
- C. Амінопептидази.
- D. Еластаза.
- E. Ендопептидази.

12. При дослідженні шлункового соку встановлено, що вміст зв'язаної соляної кислоти знаходиться в межах норми. Які серед наведених показників є вірогідні для цього випадку?

- A. 20-40 мМ/л.
- B. 10-20 мМ/л.
- C. 40-50 мМ/л.
- D. 30-50 мМ/л.
- E. 20-30 мМ/л.

13. В результаті декарбоксилювання амінокислот в організмі утворюються:

- A. Аміак, сечовина, креатин.

- В. Аміни, діаміни.
- С. Поліпептиди, сечова кислота.
- Д. Дипептиди, ксантин.
- Е. Алантоїн, індикан.

14. Гниття білків під впливом мікрофлори кишечника включає такі реакції:

- А. Перетворення білків до пептидів
- В. Перетворення складних білків до простих
- С. Утворення амінокислот із білків
- Д. Переамінування амінокислот
- Е. Дезамінування і декарбоксілювання з наступним утворенням токсичних продуктів.

15. До лікаря звернувся пацієнт зі скаргами на неможливість перебування під сонячним промінням. Мають місце опіки шкіри, порушення зору. Був встановлений діагноз альбінізм. Дефіцит якого фермента має місце?

- А. ДОФА-оксидази.
- В. Фенілаланінгідроксилази.
- С. Тирозинази.
- Д. Орнітинкарбамоїлтрансферази.
- Е. Аргінази.

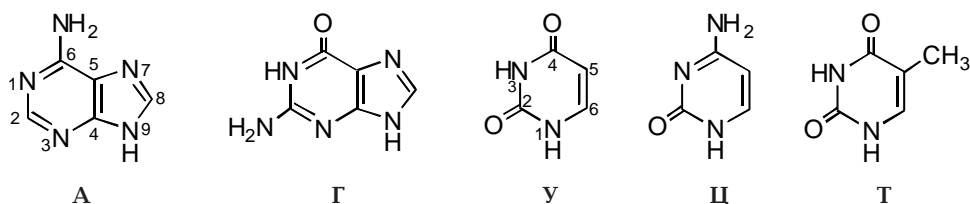
## РОЗДІЛ 11. СТРУКТУРА НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

У 60-х роках XIX століття швейцарський лікар Ф. Мішер виділив із ядер клітин речовину кислої природи, яку він назвав нуклеїном, а пізніше – нуклеїновою кислотою. Біологічна функція цієї речовини залишалась невідомою ще протягом майже століття, і тільки у 1943 р. Евері, Маклеод і Маккарті отримали прямий доказ того, що ДНК несе генетичну інформацію. Їх експерименти показали, що ДНК, виділена із одного штаму бактерій, здатна проникати у клітини іншого штаму і трансформувати їх, передаючи їм деякі спадкові ознаки клітин-донорів ДНК. У 1963 р. Джеймс Уотсон і Френсіс Крік запропонували модель будови ДНК. Із цієї події розпочинається сучасна ера біохімії і генетики.

### 1. СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

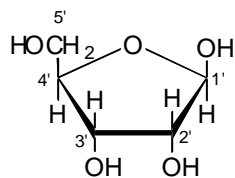
Нуклеїнові кислоти – це високомолекулярні сполуки, що складаються із мономерних одиниць – нуклеотидів, і тому їх також називають полінуклеотидами. Кожний нуклеотид містить три різних компоненти: азотову основу (пуринову або піримідинову), пентозу і фосфорну кислоту.

Головні азотові основи – компоненти нуклеїнових кислот: пуринові – аденін (А) і гуанін (Г), піримідинові – урацил (У), цитозин (Ц), тимін (Т).

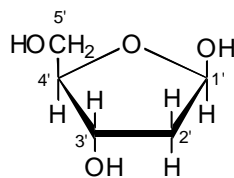


Крім головних основ, нуклеїнові кислоти містять ще у невеликій кількості так звані мінорні основи: 5-метилцитозин, дигідроурацил і 4-тіоурацил, гіпоксантин, метильовані аденін і гуанін. Такі змінні основи у молекулах нуклеїнових кислот у багатьох випадках є специфічними сигналами, які відіграють важливу роль у реалізації генетичної інформації чи забезпеченні її зберігання.

Нуклеотиди в складі ДНК містять вуглевод D-2-дезоксирибозу, а в РНК – D-рибозу. Обидві пентози знаходяться у β-фуранозній формі:



*D-рибоза*



*D-2-дезоксирибоза*

Атоми вуглецю в пентозах нумеруються цифрами зі штрихом, щоб відрізнити їх від атомів вуглецю в азотових основах.

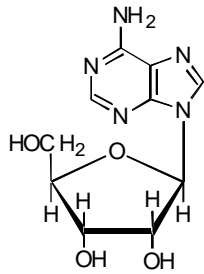
При з'єднанні рибози чи дезоксирибози з азотовою основою утворюється нуклеозид. Зв'язок між пентозою і азотовою основою йде від першого атома вуглецю пентози (С-1') до першого атома азоту піримідину або дев'ятого атома азоту пурину. Зв'язок називається глікозидним.

Нуклеотиди – це фосфорні ефіри нуклеозидів. Зв'язок утворюється за рахунок взаємодії фосфату з гідроксилом і у положенні С-5' пентози. При гідролізі нуклеїнових кислот можуть утворюватися і нуклеозид-3'-монофосфати. Залежно від будови пентози, нуклеотиди поділяють на рибонуклеотиди і дезоксирибонуклеотиди. Наявність залишків фосфорної кислоти в складі нуклеотидів надає їм кислотних властивостей, тому їх вважають кислотами, як і полімери – нуклеїнові кислоти. Далі наведена номенклатура нуклеозидів і нуклеотидів (табл. 11.1) і формули чотирьох головних дезоксирибонуклеотидів (структурних одиниць ДНК) і чотирьох головних рибонуклеотидів (структурних одиниць РНК).

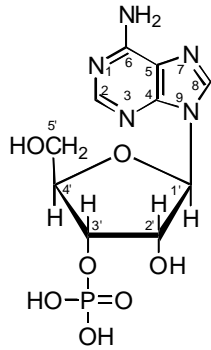
Таблиця 11.1. *Номенклатура нуклеозидів і нуклеотидів*

Основа	Нуклеозид	Нуклеотид	Скорочене позначення
Аденін	Аденозин	Аденілова кислота, аденозин-монофосфат	АМФ
	Дезоксиаденозин	Дезоксиаденілова кислота, дезоксиаденозинмонофосфат	дАМФ
Гуанін	Гуанозин	Гуанілова кислота, гуанозин-монофосфат	ГМФ
	Дезоксигуанозин	Дезоксигуанілова кислота, дезоксигуанозинмонофосфат	дГМФ
Урацил	Уридин	Уриділова кислота, уридин-монофосфат	УМФ
Цитозин	Цитидин	Цитидилова кислота, цитидин-монофосфат	ЦМФ
	Дезоксицитидин	Дезоксицитидилова кислота, дезоксицитидинмонофосфат	дЦМФ
Тимін	Тимідин	Тиміділова кислота, тимідин-монофосфат	ТМФ

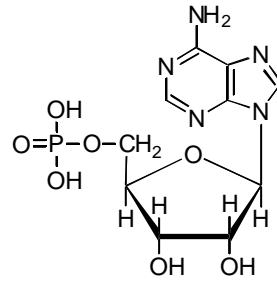




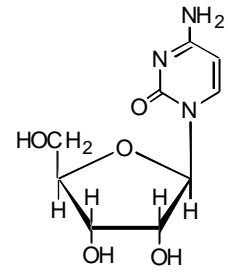
*Аденозин*



*Аденозин-3'-фосфат*

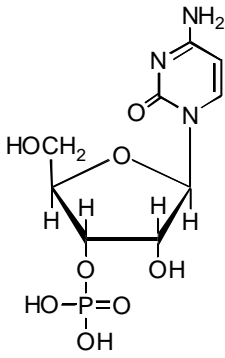


*Аденозин-5'-фосфат*

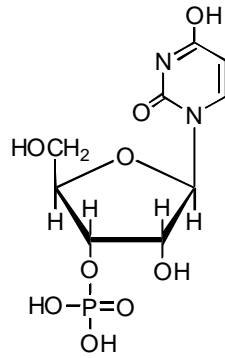


*Цитидин*

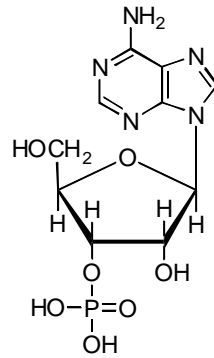
**Рибонуклеотиди (А)**



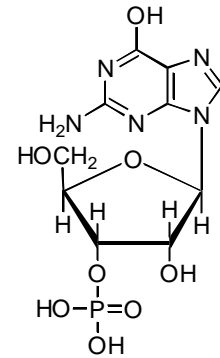
*Цитидин-монофосфат (ЦМФ)*



*Уридин-монофосфат (УМФ)*

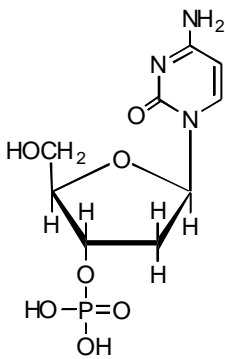


*Аденозин-монофосфат (АМФ)*

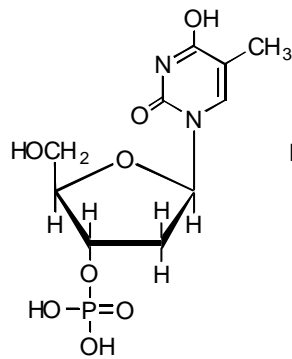


*Гуанозин-монофосфат (ГМФ)*

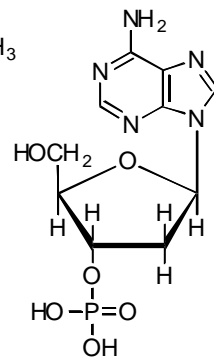
**Дезоксирибонуклеотиди (Б)**



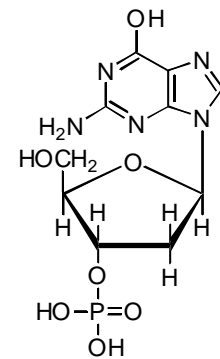
*Дезоксицитидин-монофосфат (ΔЦМФ)*



*Дезокситимидин-монофосфат (ΔТМФ)*

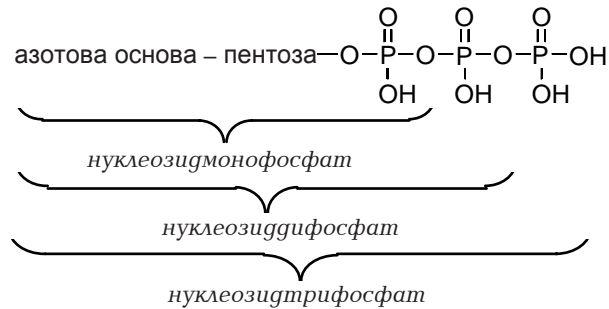


*Дезоксиаденозин-монофосфат (ΔАМФ)*



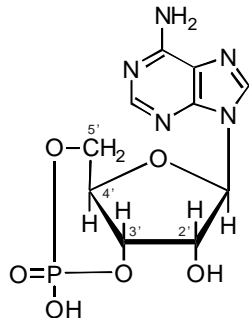
*Дезоксигуанозин-монофосфат (ΔГМФ)*

В організмі, крім нуклеозидмонофосфатів, знаходяться нуклеозиддифосфати і нуклеозидтрифосфати:

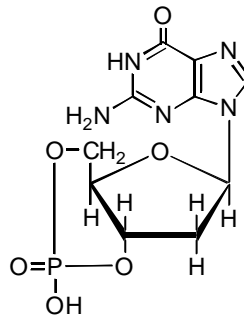


У синтезі нуклеїнових кислот беруть участь саме нуклеозидтрифосфати. Так, система АТФ-АДФ-АМФ відіграє особливу роль у біоенергетиці, у всіх живих організмах АТФ виступає як депо для зберігання і перенесення енергії. Аналогічно до АТФ, інші нуклеозидтрифосфати також містять два високоенергетичні зв'язки між фосфатними залишками і використовуються в обміні речовин. Наприклад, ЦТФ має відношення до біосинтезу фосфоліпідів. УТФ використовується для синтезу і взаємоперетворень різних вуглеводів, ГТФ необхідний для синтезу білків. У склад коферментів НАД, НАДФ, ФАД, КоА, ФАФС входять аденілові нуклеотиди.

Окрему групу складають циклічні нуклеотиди, в яких фосфатний залишок утворює складнофірні зв'язки з 3'- і 5'-гідроксильними групами рибози:

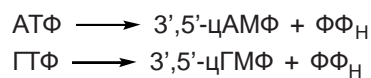


Аденозин-3',5'-цикломонофосфат  
(цАМФ)

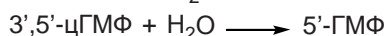
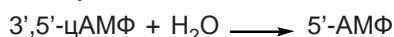


Гуанозин-3',5'-цикломонофосфат  
(цГМФ)

Циклічні аденозинмонофосфат (цАМФ) і гуанозинмонофосфат (цГМФ) відіграють дуже важливу роль в обміні речовин, через них реалізується регуляторна роль ряду гормонів. цАМФ і цГМФ утворюються із АТФ і ГТФ під дією ферментів аденілатциклази і гуанілатциклази:



Відщеплення пірофосфату від нуклеозидтрифосфату призводить до замикання шестичленного кільця. При розщепленні циклічних нуклеотидів під дією фосфодіестерази утворюються відповідні нециклічні нуклеотиди — нуклеозид-5'-монофосфати:



## 2. СТРУКТУРА НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

### 2.1. Первинна структура

Під первинною структурою нуклеїнових кислот розуміють послідовність розміщення нуклеотидів у полінуклеотидному ланцюзі РНК і ДНК. Зв'язок між нуклеотидами здійснюється через залишок фосфорної кислоти. Цей залишок, який приєднаний до пентози свого нуклеотиду в положенні С-5', утворює другий складнофірний зв'язок із гідроксилом С-3' пентози сусіднього нуклеотиду (рис. 11.1). Тому зв'язок між нуклеотидами називають 5',3'-фосфодієфірним. Кожний полінуклеотидний ланцюг має 5'-кінець і 3'-кінець. На одному кінці полінуклеотиду знаходиться фосфатна група, приєднана тільки до С-5'-пентози, — це 5'-фосфорильований кінець ланцюга. На другому кінці нуклеотид має вільну С-3'-гідроксильну групу (3'-кінець ланцюга).

Послідовність нуклеотидів у нуклеїнових кислотах можна зобразити схематично (рис. 11.2). Буквами позначають основи. Вертикальні лінії зображують атоми вуглецю пентози з основою, приєднаною до С-1', а діагональні лінії — фосфодієфірні зв'язки між 3'- і 5'-гідроксилами.

Структуру ланцюга зображують завжди так, що зліва знаходиться 5'-кінець, а справа — 3'-кінець, тобто в напрямку 5' — 3'. Користуються і більш простим способом запису послідовності, коли буквами (А, Т, Г, Ц, У) позначають нуклеотиди, а 5'-кінець — буквою Ф.

Ще в 70-х роках розроблені методи визначення нуклеотидних послідовностей

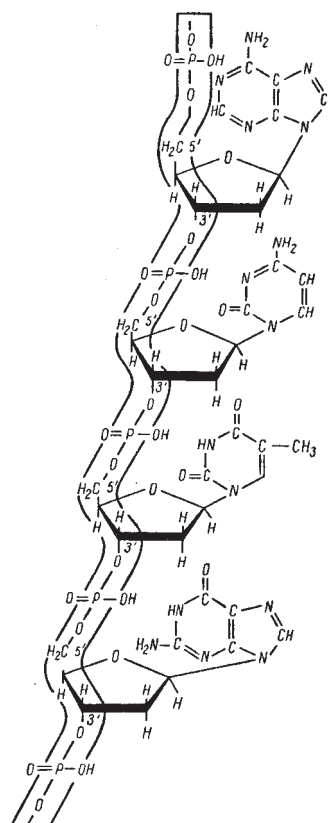


Рис. 11.1. Первинна структура ДНК.

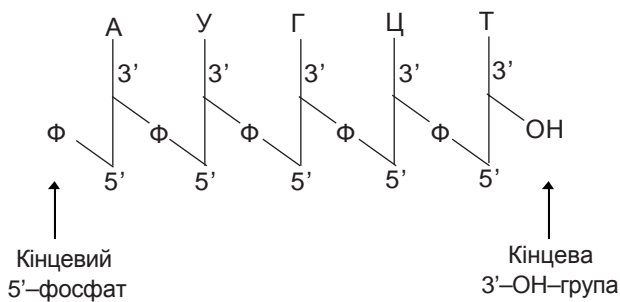


Рис. 11.2. Схема послідовності нуклеотидів у нуклеїнових кислотах.

(Сенгер, Гілберт і ін.), що дозволило розшифрувати первинну структуру більшості тРНК, ряду молекул рибосомних РНК, а за останні роки і ряду молекул ДНК. Зараз учені інтенсивно досліджують первинну структуру ДНК геному людини.

Значно раніше, ще в 40-х роках, дослідники встановили нуклеотидний склад великої кількості препаратів ДНК, виділених із різних видів живих організмів. Виявилось, що зразки ДНК із різних тканин одного й того ж виду організмів мають однаковий нуклеотидний склад, а склад ДНК різних видів різний. Склад ДНК не залежить від віку, харчування, впливу різних факторів.

На основі аналізу вмісту нуклеотидів Е.Чаргаффа (народився у м. Чернівцях) зробив ряд висновків, відомих тепер як правило Чаргаффа. У будь-якій молекулі ДНК число аденінових нуклеотидів дорівнює числу тимідилових ( $A=T$ ), а число гуанілових – числу цитидилових ( $G=C$ ). Із цих співвідношень випливає, що сума пуринових нуклеотидів дорівнює сумі піримідинових нуклеотидів, тобто  $A+G=T+C$ .

## 2.2. Просторова структура ДНК

На підставі правил Чаргаффа і результатів рентгеноструктурного аналізу ДНК Дж. Уотсон і Ф. Крік у 1953 р. запропонували модель структури ДНК у вигляді подвійної спіралі. З того часу численними фізичними, хімічними, біологічними експериментами підтверджена правильність цієї моделі. Для просторової структури ДНК характерні такі властивості:

1. Молекула ДНК складається з двох полінуклеотидних ланцюгів, закручених вправо навколо одної і тої ж осі, що утворюють подвійну спіраль (рис. 11.3).

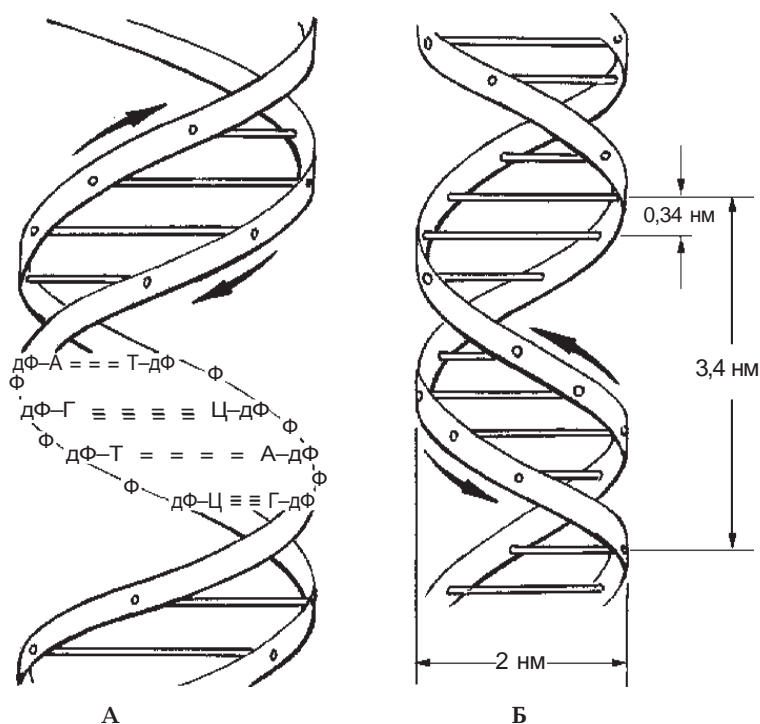
2. Каркаси ланцюгів, утворені із залишків дезоксирибози і негативно заряджених фосфатних груп, знаходяться на зовнішньому боці подвійної спіралі і контактують із молекулами води.

3. Гідрофобні пуринові і піримідинові основи спрямовані від пентозофосфатних каркасів обох ланцюгів всередину спіралі перпендикулярно осі. Основи обох ланцюгів, що знаходяться в одній площині, взаємодіють між собою з утворенням водневих зв'язків.

4. Точно підігнаними всередині спіралі є тільки дві комбінації чотирьох азотових основ, а саме пари А-Т і Г-Ц. Пари пурін-пурін надто великі, щоб поміститись всередині такої спіралі, а у парах піримідин-піримідин основи були б задалеко для утворення стабільних водневих зв'язків. Таким чином, пари А-Т і Г-Ц є комплементарними.

5. Між А і Т виникають два водневі зв'язки, а між Г і Ц – три (рис. 11.3). Правильна просторова взаємна орієнтація азотових основ, яка сприяє утворенню водневих зв'язків між ними, забезпечується антипаралельністю полінуклеотидних ланцюгів у спіралі (протилежною спрямованістю 5,3-міжнуклеотидних фосфодієфірних мостиків). При збереженні свого розміщення у спіралі А не може утворювати водневі зв'язки з Ц, а Г – з Т.

6. Між азотовими основами, що укладені всередині спіралі стопками і вздовж неї, існують гідрофобні взаємодії, які вносять основний вклад у стабілізацію подвійної спіралі. Відстань між основами у стопках складає 0,34 нм. На повний оберт спіралі (3,4 нм) припадає 10 нуклеотидних залишків.



**Рис. 11.3. Схема будови ДНК:**

*А – двоспиральна будова ДНК і спарювання основ обох ланцюгів молекули ДНК;  
Б – два полінуклеотидні ланцюги, з'єднані водневими зв'язками між комплементарними парами пуринових і піримідинових основ.*

7. При рН 7,0 всі фосфатні групи молекули заряджені негативно, тому ДНК є сильною кислотою.

Таким чином, два антипаралельних ланцюги подвійної спіралі не ідентичні ні за нуклеотидним складом, ні за послідовністю основ (первинною структурою), але по всій довжині молекули комплементарні один одному. Така структура ДНК забезпечує точне відтворення генетичної інформації.

Зазначимо, що існують різні форми подвійної спіралі (А, В, С, Т, Z і ін.). Вже описана В-форма. При низькій вологості В-форма переходить в А-форму, яка відрізняється розмірами (1 виток містить 11 пар основ і довжина його 2,8 нм, основи не перпендикулярні осі спіралі, а нахилені під кутом 20°). Можливо, взаємопереходи А- і В-форм мають біологічне значення. Z-форма ДНК є лівозакрученою спіраллю. Висунуті припущення, що частковий перехід правозакрученої форми у лівозакручену може служити регуляторним сигналом, який контролює експресію генів.

Молекулярна маса навіть найменших молекул ДНК вірусів складає  $10^6$ - $10^8$ , а фізична довжина їх набагато перевищує розміри вірусних частинок. Для молекули ДНК *E. coli* (молекулярна маса приблизно  $2,6 \cdot 10^9$ , кількість пар нуклеотидів – близько 4 млн) фізична довжина складає 1400 мкм, що в 700 разів перевищує розміри самої клітини *E. coli* (2 мкм). Тому ДНК вірусів і бактерій часто утворюють замкнуті кільця, петлі, тобто надспіралізовані, завдяки чому компактно упаковуються всередині вірусних частинок чи бактерій. Набагато більші розміри ДНК еукаріотів. Довжина молекули ДНК однієї із найменших хромосом людини складає близько 3 см, а сумарна довжина всієї ДНК однієї людської клітини складає 2 м. При цьому вона упакована в ядрі з діаметром, наприклад, у клітині печінки – близько 5 мкм. Ядерна ДНК клітин людини і тварин знаходиться в комплексі з білками гістонами й іншими, утворюючи хроматинові волокна. Гістони, збагачені залишками аргініну і лізину, при рН 7,0 несуть позитивний заряд, завдяки чому між гістонами і негативно зарядженими фосфатними групами ДНК виникають сили електростатичного притягання. За зовнішнім виглядом хроматинові во-

локна нагадують нитки намиста, а роль намистин відіграють нуклеосоми (рис. 11.4, 11.5). Кожна нуклеосома має ядро із 8 молекул гістонів, а навколо нього двічі обвивається нитка ДНК (рис. 11.6). Із гістоновим ядром зв'язана ділянка ДНК завдовжки близько 200 нуклеотидних пар. Довжина з'єднаних діля-

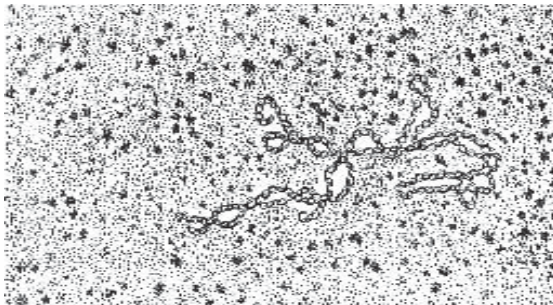


Рис. 11.4. Третинна структура ДНК.

нок ДНК між нуклеосомами складає близько 50 нуклеотидних пар. Це так звана з'єднувальна (лінкерна, спейсерна) ДНК, з якою зв'язаний гістон H<sub>1</sub>. Нуклеосомна нитка наміста укладається ще компактніше у просторі недостатньо вивченим способом. У результаті ступінь укорочення ДНК при укладанні в хроматиди досягає декількох мільйонів.

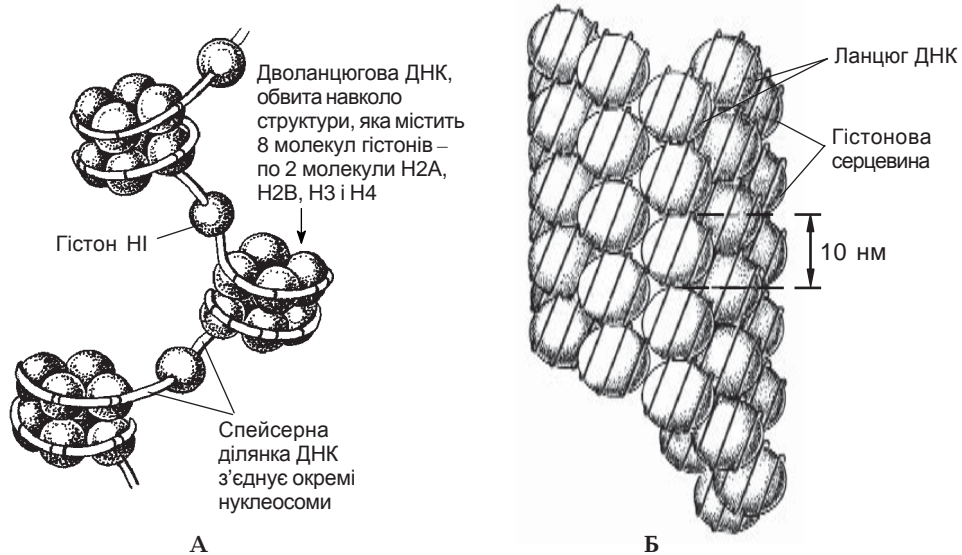


Рис. 11.5. Нуклеосоми (за Ленінджером):

А – схематичне зображення витягнутої ділянки хроматинового волокна;  
 Б – схематичне зображення компактної структури, утвореної нуклеосомами та спейсерними ділянками ДНК.

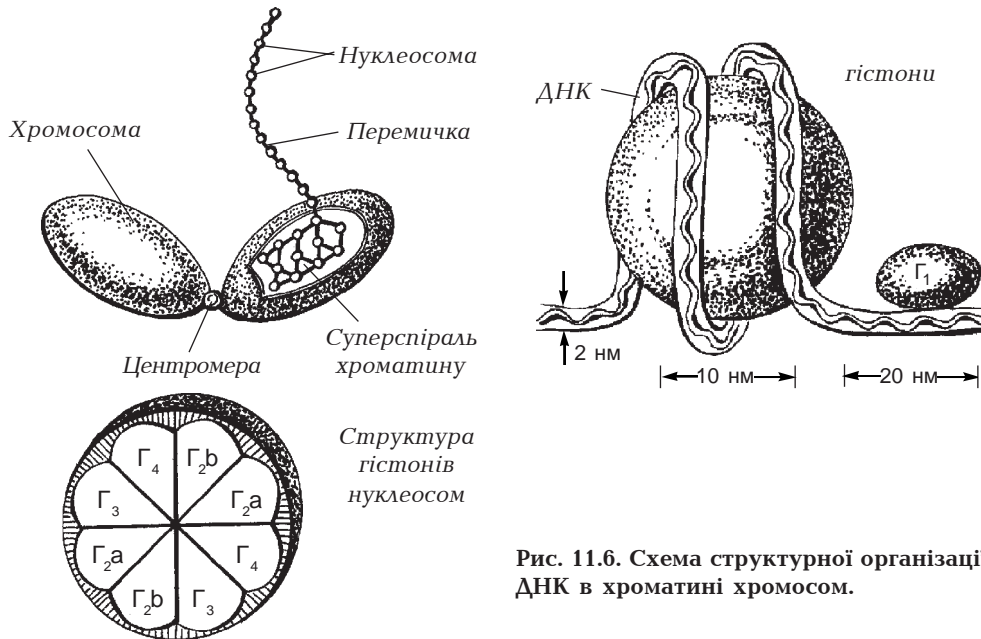


Рис. 11.6. Схема структурної організації ДНК в хроматині хромосом.

Така багаторазова спіралізація ДНК складає її третинну структуру (рис. 11.4), яка забезпечує щільну упаковку ДНК в ядрі клітини. Інакше, третинна структура ДНК – це будова, зумовлена додатковим скручуванням (суперспіралізація) в просторі вторинної структури ДНК.

Крім ядерних ДНК, у клітинах еукаріотів є мітохондріальна ДНК, яка кодує мітохондріальні тРНК і рРНК, а також декілька мітохондріальних білків. Мітохондріальні ДНК значно менші, ніж ядерні, мають структуру дволанцюгового кільця і не зв'язані з гістонами.

### 2.3. Структура рибонуклеїнових кислот

Молекула РНК побудована із монорибонуклеотидів, з'єднаних в один ланцюг. У склад РНК входять із азотових основ аденін, гуанін, урацил і цитозин, із пентоз – рибоза, є ще й фосфорна кислота (рис. 11.7). Існують три головні типи РНК, які відрізняються нуклеотидним складом, розмірами, локалізацією у клітині і функціями.

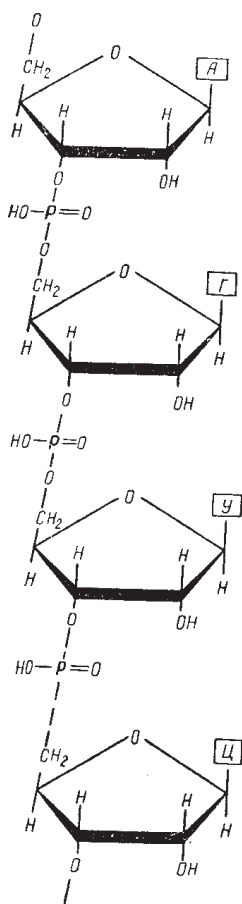
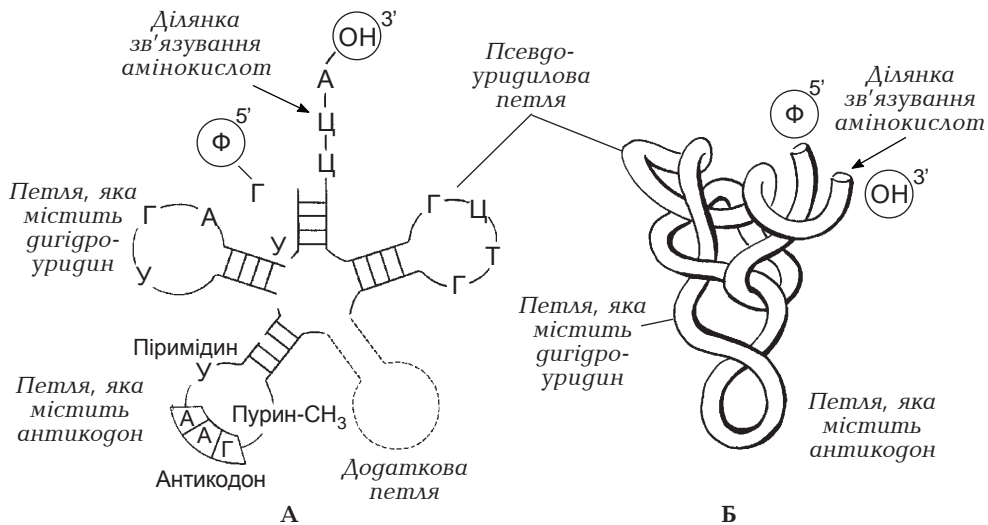


Рис. 11.7. Первинна структура РНК.

1. Транспортні РНК (тРНК). На їх частку припадає близько 16 % усієї РНК клітини. Молекули тРНК найменші із усіх нуклеїнових кислот, містять 73-93 нуклеотиди, що відповідає молекулярній масі 24000-31000. У кожній клітині є декілька десятків різних видів тРНК. Первинні структури більшості тРНК, виділених із різних видів організмів, розшифровані. При їх порівнянні виявлено ряд спільних ознак, характерних для структури тРНК. Крім головних нуклеотидів (А, Г, Ц і У), кожна молекула тРНК містить 8 або більше нуклеотидів з мінорними основами, яких зараз відкрито понад 50. Серед них є метильовані похідні головних основ, а також псевдоуридин (рибоза, приєднана до урацилу не через N-1, а через С-5), дигідроуридин, риботимідин (містить тимін). Модифіковані нуклеотиди розміщуються в певних ділянках молекули, що має відношення до структури і, можливо, функції тРНК. У більшості тРНК на 5'-кінці знаходиться залишок гуанілової кислоти, а на 3'-кінці всіх тРНК – тринуклеотидна послідовність – Ц-Ц-А.

Одноланцюгові молекули тРНК згортаються у просторі таким чином, що на 4 ділянках утворюються спарені структури типу подвійної спіралі. Вони розділені неспіралізованими ділянками (петлями). Двовірне (плоске) зображення структури тРНК з максимально можливим числом внутрішньомолекулярних комплементарних пар має вигляд "листка конюшини" (рис. 11.8). Проте встановлена





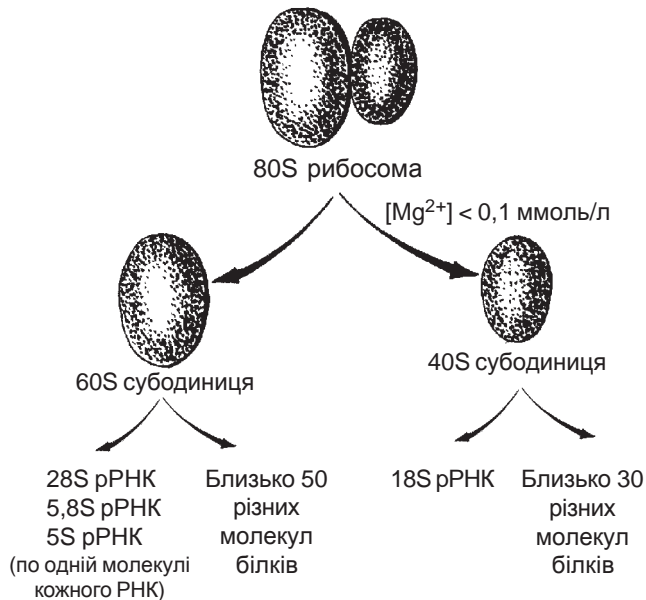
**Рис. 11.8. Структура тРНК:**

А – загальна структура різних тРНК;  
 Б – просторова структура тРНК.

методом рентгеноструктурного аналізу тримірна структура нагадує букву "Г". У тримірній структурі розрізняють ті ж двоспиральні ділянки і перехідні петлі, але додаткові водневі зв'язки згинають "листок конюшини" у Г-подібну структуру.

Транспортні РНК виконують роль адаптова, тобто вони специфічно приєднують амінокислоти і забезпечують правильне включення їх у поліпептидний ланцюг під час синтезу білка. Амінокислоти приєднуються складнофірним зв'язком до аденілової кислоти на 3'-кінці тРНК. В антикодонній петлі тРНК міститься триплет, що називається антикодоном і є комплементарним кодону матричної РНК. Кожна тРНК має свій особливий антикодон.

**2. Рибосомні РНК (рРНК). На частку**



**Рис. 11.9. Компоненти рибосом еукаріотів.**

рРНК припадає близько 80 % усієї РНК клітини. Рибосоми еукаріотичних клітин складаються із двох субчастинок і включають декілька молекул РНК і понад 70 різних білків (рис. 11.9). Рибосомні РНК поділяються за коефіцієнтом седиментації: 5S-РНК (121 нуклеотид), 5,8S-РНК (155 нуклеотидів) і 28S-РНК (4000 нуклеотидів) великої субчастинки; 18S-РНК (приблизно 2000 нуклеотидів) малої субчастинки. Коефіцієнт седиментації для обох субодиниць складає 80S і молекулярна маса їх дорівнює 4,5 млн. Просторова структура рРНК, як і субчастинок рибосом, до кінця не вивчена. Показано, що в одноланцюгових молекулах рРНК є багато спіралізованих ділянок ("шпильок"). рРНК виконують роль каркасів для зв'язування у певному порядку рибосомних білків, а можливо, і якісь специфічні функції під час синтезу білка.

3. Матричні, або інформаційні, РНК (мРНК). На їх частку припадає 2-4 % загальної РНК клітини, але у клітинах еукаріотів можуть синтезуватись тисячі різних молекул мРНК. Усі вони є одноланцюговими молекулами різної довжини з унікальною нуклеотидною послідовністю.

На 3'-кінці мРНК зв'язується з 100-200 послідовно з'єднаними залишками аденілової кислоти ("хвіст"), а на 5'-кінці – із залишком 7-метилгуанозину трифосфатним містком ("кеп", або "шапочка"). "Хвіст" і "шапочка", можливо, охороняють мРНК від розщеплення нуклеазами. Даних про третинну структуру мРНК поки що немає.

#### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "СТРУКТУРА НУКЛЕЙНОВИХ КИСЛОТ"

1. Для транспортних РНК (т-РНК) характерними є такі властивості, крім:
  - А. Кодують синтез білка
  - В. Містить один поліпептидний ланцюг
  - С. Транспортують амінокислоти до місця синтезу білка
  - Д. Вторинна структура має вигляд листка конюшини.
  - Е. Мають відносно невисоку молекулярну масу.
2. Нуклеїнові кислоти – лінійні полімери, в яких нуклеотидні залишки з'єднані між собою з допомогою:
  - А. Водневих зв'язків.
  - В. Іонних зв'язків.
  - С. 3',5'-фосфодієфірних зв'язків.
  - Д. Координаційних зв'язків.
  - Е. Глікозидних зв'язків.
3. У молекулі ДНК число залишків аденіну завжди рівне числу залишків:
  - А. Тиміну.
  - В. Гуаніну.
  - С. Цитозину.
  - Д. Ксантину.
  - Е. Урацилу.

4. На один завиток подвійної спіралі ДНК приходить наступне число пар основ:
- A. 5.
  - B. 10.
  - C. 20.
  - D. 100.
  - E. 200.
5. Який з нижчевказаних вуглеводів входить в склад РНК:
- A.  $\beta$ -D-рибофураноза.
  - B. Рамноза.
  - C.  $\beta$ -D-фруктофураноза.
  - D.  $\beta$ -D-дезоксирибофураноза.
  - E.  $\beta$ -D-галактопіраноза.
6. Які пуринові основи є мінорними?
- A. Аденін.
  - B. Гуанін.
  - C. Тимін.
  - D. Пурин.
  - E. Метиладенін.
7. Нуклеозидами з перерахованих нижче сполук є:
- A. Аденозин.
  - B. 2'-дезокситимідин.
  - C. Аденінрибонуклеозидмонофосфат.
  - D. Аденілова кислота.
  - E. Цитозин.
8. З якою сполукою цитозин з'єднується водневими зв'язками?
- A. Аденін.
  - B. Ксантин.
  - C. Гуанін.
  - D. Гіпоксантин.
  - E. Урацил.
9. Який з нижчевказаних вуглеводів входить до складу ДНК?
- A.  $\alpha$ -D-дезоксирибофураноза.
  - B. Рамноза.
  - C.  $\beta$ -D-фруктофураноза.
  - D.  $\beta$ -D-рибофураноза.
  - E.  $\beta$ -D-галактопіраноза.
10. Скільки водневих зв'язків утворюється між аденіном і тиміном?
- A. 2.
  - B. 5.
  - C. 10.
  - D. 15.
  - E. 3.
11. Скільки водневих зв'язків утворюється між цитозином та гуаніном?
- A. 2.
  - B. 3.
  - C. 10.
  - D. 15.
  - E. 5.

## РОЗДІЛ 12. ОБМІН НУКЛЕОТИДІВ

У процесі травлення нуклеїнові кислоти їжі розпадаються до нуклеотидів і нуклеозидів, які всмоктуються клітинами слизової кишечника. Але наявність їх у їжі не обов'язкова, оскільки майже всі клітини організму синтезують нуклеотиди із амінокислот, діоксиду вуглецю й аміаку. Синтез пуринових і піримідинових нуклеотидів із ненуклеотидних попередників — багатостадійний процес, що вимагає затрат енергії. Крім цього шляху біосинтезу, який називають *de novo*, нуклеотиди можуть синтезуватись із готових пуринових і піримідинових основ, що утворюються із нуклеїнових кислот і нуклеотидів у кишковому тракті чи в процесі внутрішньоклітинного розпаду. Другий шлях синтезу нуклеотидів значно простіший, ніж синтез *de novo*, вимагає меншої кількості АТФ і позначається як запасний шлях. Відносне значення цих двох шляхів синтезу нуклеотидів може значно відрізнятись для різних клітин.

Нуклеїнові кислоти гідролізуються під дією нуклеаз підшлункового соку. Розрізняють рибонуклеази (РНКази) і дезоксирибонуклеази (ДНКази). Продуктами гідролізу є оліго- і мононуклеотиди. Фосфодіестерази слизової кишечника розщеплюють олігонуклеотиди до мононуклеотидів. Вільні нуклеотиди гідролізуються кишковими фосфатазами до нуклеозидів і фосфорної кислоти. Нуклеозиди абсорбуються і в клітинах слизової кишечника можуть розщеплюватись до вільних азотових основ. Тканинні нуклеази, нуклеотидази, нуклеозидази і нуклеозидфосфорилази поетапно розщеплюють клітинні нуклеїнові кислоти до вільних азотових основ, які перетворюються далі у кінцеві продукти — сечову кислоту із пуринів та сечовину і бета-амінокислоти із піримідинів.

### 1. БІОСИНТЕЗ ПУРИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ

Дослідження сполук, що містять мічені ізотопи  $^{14}\text{C}$  і  $^{15}\text{N}$ , дозволили виявити попередники нуклеотидів. Встановлено, що пуринове ядро нуклеотидів синтезується із атомів амінокислот гліцину, глутаміну, аспартату,  $\text{CO}_2$  і одновуглецевих груп, які також утворюються із амінокислот і переносяться тетрагідрофолієвою кислотою. На рис. 12.1 показане походження атомів, які утворюють пуринове ядро. Другий компонент нуклеотидів — рибозофосфат — утворюється в пентозофосфатному циклі із глюкози. Пуринове кільце синтезується на рибо-

зо-5-фосфаті шляхом поступового нарощування атомів азоту і вуглецю і замикання кілець.

Біосинтез пуринових нуклеотидів у загальному однаковий як для ссавців, так і для птахів, дріжджів і бактерій. Весь шлях біосинтезу включає 11 послідовних реакцій, у ході яких здійснюється поступове включення попередників нуклеотидів і нарощування циклічної структури, що завершується утворенням інозинової кислоти. З останньої в наступних реакціях утворюються аденілова і гуанілова кислоти.

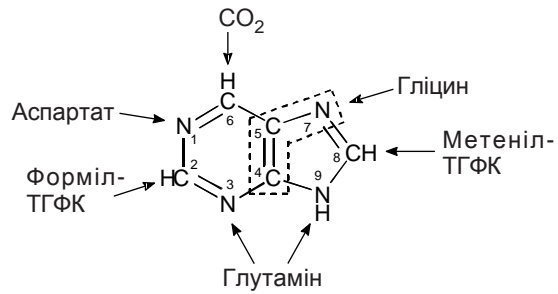
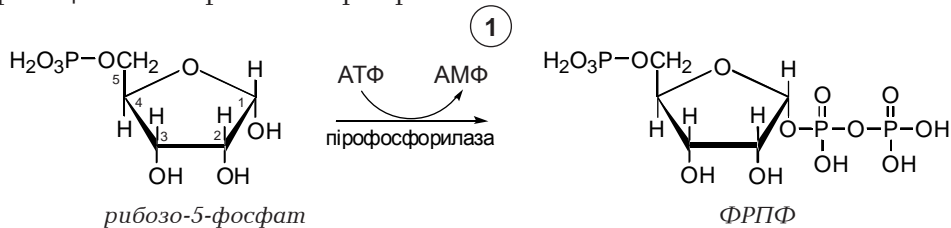
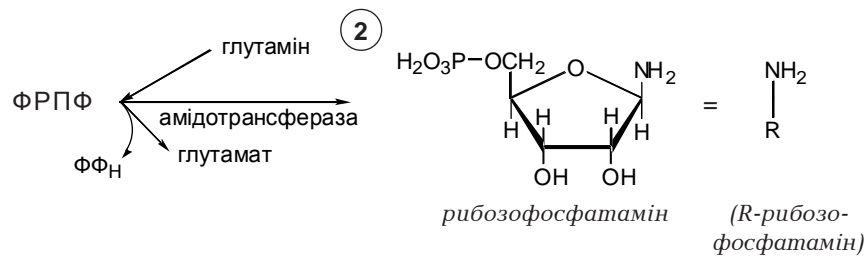


Рис. 12.1. Походження атомів пуринового ядра.

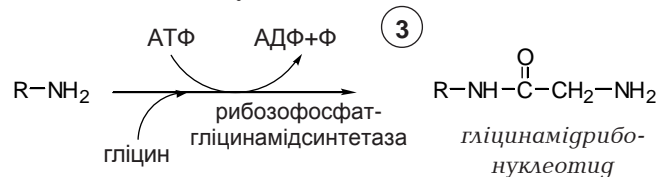
Першою реакцією на шляху утворення пуринових нуклеотидів є утворення 5-фосфорибозил-1-пірофосфату (ФРПФ). Субстратами цієї реакції є АТФ і рибозо-5-фосфат:



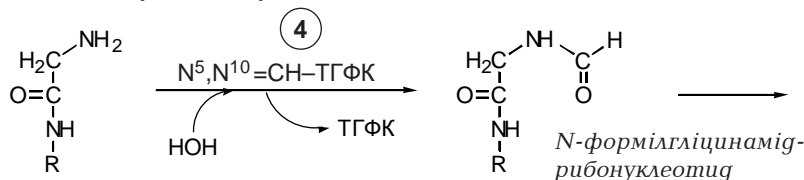
Утворений фосфорибозилпірофосфат взаємодіє із глутаміном, що супроводжується утворенням рибозофосфатаміну (стадія 2):



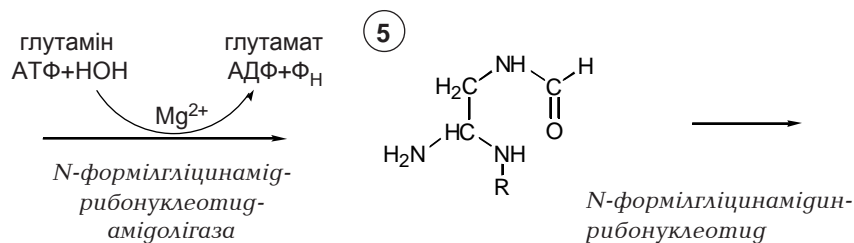
На стадії 3 відбувається реакція між рибозофосфатаміном та гліцином. Вона каталізується рибозофосфатгліцинамідсинтетазою. Наслідком цієї реакції є гліцинамідрибонуклеотид. На утворення амідного зв'язку використовується одна молекула АТФ:



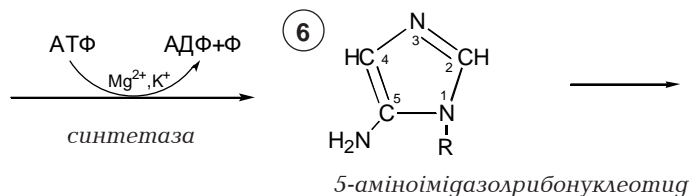
Нарощування ланцюга відбувається в трансформілазній реакції, яка проходить між альфа-аміногрупою залишку гліцину та N-метилентетрагідрофолієвою кислотою. Реакція супроводжується утворенням формілгліцинамідрибонуклеотиду (стадія 4):



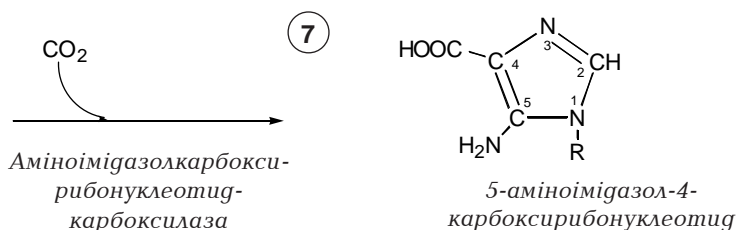
У наступній реакції (5) утворений амідний зв'язок рибонуклеотиду при наявності АТФ перетворюється в амідинову групу. Продуктом цієї реакції є N-формілгліцинамідинрибонуклеотид:



Перетворення одержаного продукту призводить до формування циклічного імідазольного кільця 5-аміноімідазолрибонуклеотиду (6 реакція):

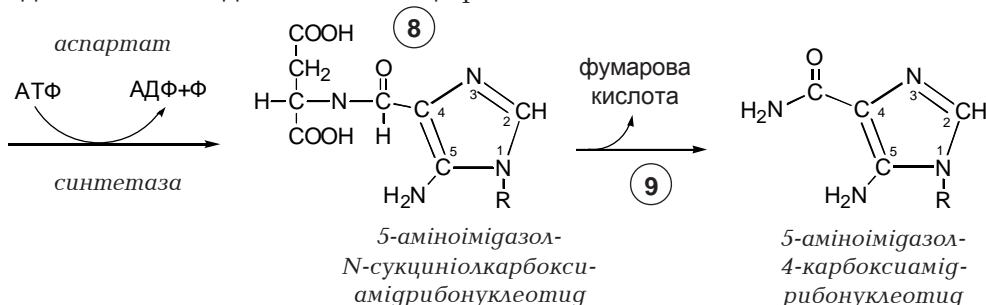


Подальші перетворення цього напівпродукту супроводжуються формуванням 6-членного піримідинового кільця, з'єданого з імідазольним, тобто утворенням пуринового скелета. Цей процес відбувається таким чином: спочатку в результаті карбоксилювання 5-аміноімідазолрибонуклеотиду утворюється 5-аміноімідазол-4-карбоксинуклеотид (7 стадія):

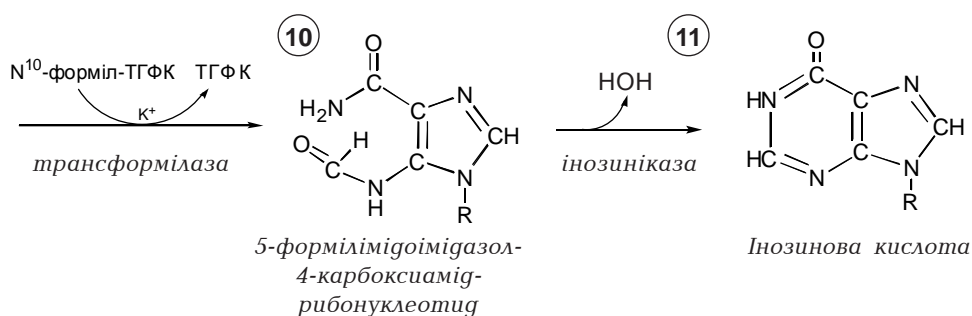


Далі у восьмій реакції карбоксильна група цього продукту реагує із NH<sub>2</sub> аспарагінової кислоти з утворенням 5-аміноімідазол-4-N-сукциніл-

карбоксамідрибонуклеотиду. Ця реакція вимагає енергії АТФ і здійснюється під впливом специфічної синтетази:

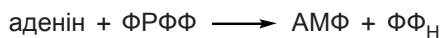


У наступній реакції вуглецевий скелет аспарагінової кислоти відокремлюється у вигляді фумарової кислоти й утворюється 5-аміноімідазол-4-карбоксамідрибонуклеотид (реакція 9), тобто із аспарагінової кислоти в пуринове кільце входить тільки атом азоту. Останній атом вуглецю пуринового кільця буде у вигляді формілу, що походить із N<sup>10</sup>-формілтетрагідрофолієвої кислоти (реакція 10). Утворений 5-формілімідоімідазол-4-карбоксамідрибонуклеотид зазнає дегідратації, циклізується і перетворюється в пуриновий нуклеотид — інозинову кислоту (реакція 11):



З інозинової кислоти шляхом модифікації гіпоксантинового кільця синтезуються основні пуринові нуклеотиди — АМФ і ГМФ (рис. 12.2).

Донором аміногрупи при синтезі АМФ служить аспаратат, а для ГМФ — глутамін. Реакції амінування вимагають затрати енергії; при синтезі АМФ використовується ГТФ, при утворенні ГМФ — АТФ. Розглянутий шлях утворення пуринових нуклеотидів із простих ациклічних попередників називається синтезом *de novo*. На іншому шляху, названому запасним, використовуються вільні пуринові основи, які утворюються при розпаді нуклеїнових кислот чи нуклеотидів. Цей шлях включає тільки одну реакцію, під час якої основи аденін, гуанін чи гіпоксантин взаємодіють із 5-фосфорибозил-1-дифосфатом. Аденінфосфорибозил-трансфераза каталізує утворення АМФ:



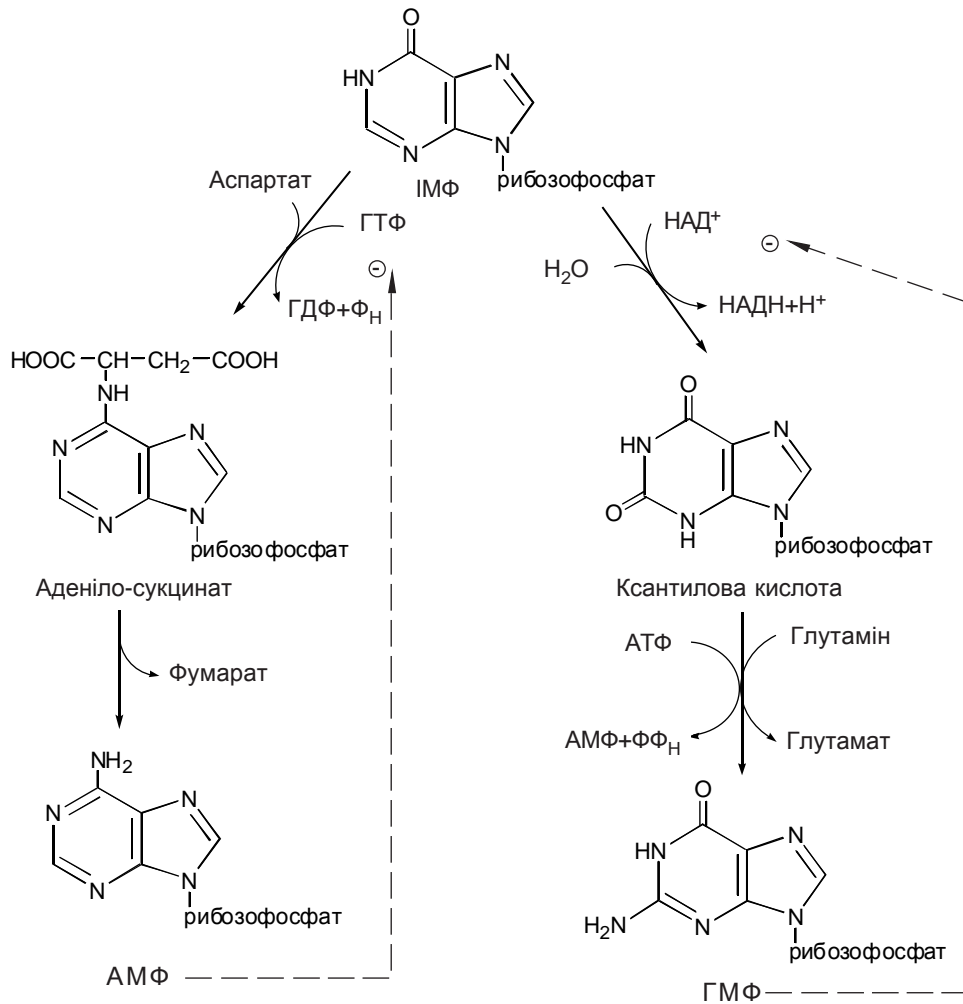
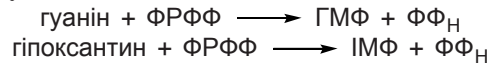


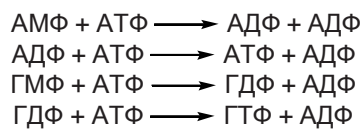
Рис. 12.2. Реакції синтезу АМФ і ГМФ із інозинової кислоти. Пунктирними лініями позначено гальмування синтезу.

Гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза каталізує дві реакції:



Синтез пуринових нуклеотидів *de novo* відбувається, головним чином, у печінці, а запасний шлях — у позапечінкових тканинах, де економно повторно використовуються вільні пуринові основи.

Перетворення пуринових нуклеозидмонофосфатів у трифосфати каталізують специфічні кінрази:





Ці реакції відбуваються в цитоплазмі і відрізняються від синтезу АТФ у ході окиснювального фосфорилування.

Біосинтез пуринових нуклеотидів регулюється за принципом зворотного зв'язку. Як зазначалось вище, регуляторною є рання реакція взаємодії 5-фосфорибозил-1-дифосфату з глютаміном. Активність відповідного ферменту алостерично гальмується кінцевими продуктами ланцюга реакцій – ІМФ, АМФ і ГМФ. Другий регуляторний механізм діє на пізніших стадіях. АМФ гальмує реакцію синтезу із ІМФ аденіло-сукцинату, а ГМФ – ксантилової кислоти. Таким чином, за цим механізмом надлишок АМФ чи ГМФ пригнічує власний синтез із ІМФ, але не впливає на синтез іншого нуклеотиду.

## 2. КАТАБОЛІЗМ ПУРИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ. ПОДАГРА

Розпад пуринових нуклеотидів (рис. 12.3) включає реакції відщеплення фосфатного залишку, рибози й аміногрупи у вигляді аміаку, що призводить до утворення із АМФ гіпоксантину, а із ГМФ – ксантину.

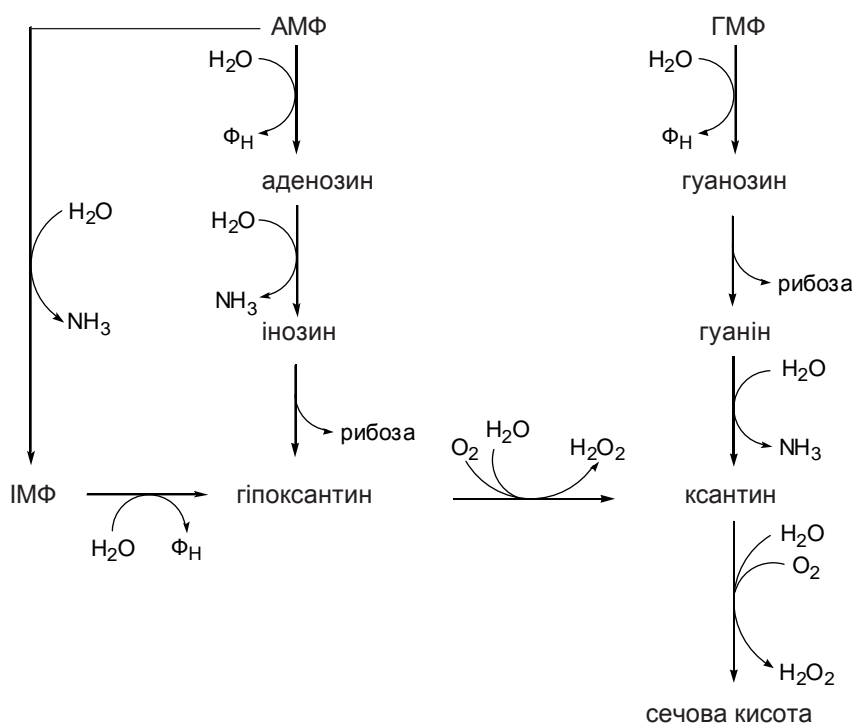
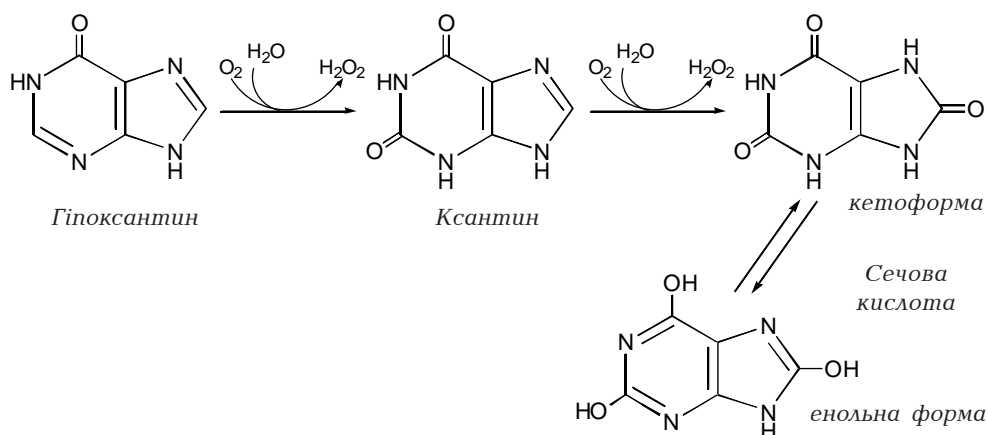


Рис. 12.3. Катаболізм пуринових нуклеотидів.

Фермент ксантиноксидаза каталізує окиснення гіпоксантину в ксантин і ксантину в сечову кислоту:



Сечова кислота є кінцевим продуктом розпаду пуринів у людей (а також приматів, птахів, змій, ящірок) і виводиться з організму. У більшості інших видів тварин пуринове кільце розкривається під час подальшого окиснення сечової кислоти з утворенням алантоїну. У риб і амфібій алантоїн розщеплюється далі до алантоїнової кислоти чи сечовини. У птахів і деяких рептилій майже весь азот амінокислот виводиться у вигляді сечової кислоти, оскільки вони не утворюють сечовини. Усі ці реакції можуть служити ілюстрацією відмінностей обміну речовин у різних видів тварин. Примати у процесі еволюції втратили ферменти розщеплення пуринового ядра.

В організмі людини щоденно утворюється 0,5-1 г сечової кислоти, яка виводиться головним чином через нирки. Сечова кислота і її солі (урати) погано розчинні у воді. Навіть нормальна концентрація сечової кислоти в крові (чоловіки – 0,24-0,50 ммоль/л, жінки – 0,16-0,40 ммоль/л) і у міжклітинній рідині наближується до межі розчинності. Тому незначне збільшення вмісту сечової кислоти в крові призводить до перенасичення розчину. Підвищення концентрації сечової кислоти в крові називається гіперурикемією. За походженням вона може бути спадкова, що проявляється у вигляді подагри або хвороби Леш-Ніхана (це так звані первинні гіперурикемії), і набута (вторинна). Остання спостерігається при захворюваннях крові, нирок, отруєнні свинцем. Надмірне надходження в організм продуктів, що містять багато пуринів (кава, чай, залозисті тканини, дріжджі), викликає аліментарну гіперурикемію.

Здебільшого причинами гіперурикемії є: підвищений синтез пуринів, надмірне вживання м'яса з продуктами харчування і зменшення екскреції сечової кислоти з організму.

Білки плазми стабілізують перенасичений розчин сечової кислоти, але місцева дія певних факторів (зниження рН, розпад білків чи інших стабілізуювальних чинників) призводить до кристалізації сечової кислоти і її солей у суглобах, хрящах, сечовивідних шляхах. Збільшення

концентрації сечової кислоти в крові (гіперурикемія) і відкладання кристалів її у суглобах мають місце при подагрі. Надлишок уратів зумовлює утворення каменів у нирках. Утворенню кристаликів сечової кислоти і відкладанню їх у тканинах сприяють зниження місцевого рН та травми. Кристалізація уратів у суглобах призводить до типової картини подагри, описаної вперше Гіппократом у 460 р. до н.е. Хвороба супроводжується гострим запаленням суглобів (найчастіше дрібних). У час кризи біль настільки сильний, що хворий реагує навіть на дотик. Біль триває декілька годин і відновлюється через тижні. Припускають, що місцеве запалення зумовлене відкладанням тут уратів, які фагоцитуються лейкоцитами, і як наслідок – руйнування лізосомальних мембран, пошкодження лізосомальними ферментами клітин і підсилення запалення.

Відкладання уратів можливе під шкірою – у вушних раковинах, сухожилках, ліктьових і колінних суглобах. При цьому утворюються подагричні вузлики – тофуси, які є нешкідливими, але спотворюють хворого.

Відкладання уратів нирках викликає їх ураження.

*Подагра* – це спадкова хвороба, яка уражає чоловіків у 20 разів частіше, ніж жінок, але генетика її дуже складна. До підвищеного синтезу сечової кислоти можуть призводити дефекти ряду ферментів. У хворих на подагру виявлені варіанти фосфорибозилпірофосфатсинтази з підвищеною активністю, недостатність глюкозо-6-фосфатази, гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (ГГФТ).

Останній фермент відсутній у дітей (хлопчиків) із синдромом Леш-Ніхана. ГГФТ каталізує реакції повторного використання гуаніну і гіпоксантину на запасному шляху синтезу пуринових нуклеотидів (рис. 12.4). У дітей із синдромом Леш-Ніхана гуанін і гіпоксантин повторно не утилізуються, а перетворюються в сечову кислоту. Крім того, внаслідок блокування запасного шляху синтезу ГМФ і ІМФ зменшується їх вміст, а значить, сповільнюється гальмування біосинтезу пуринових нуклеотидів *de novo*. Таким чином, при

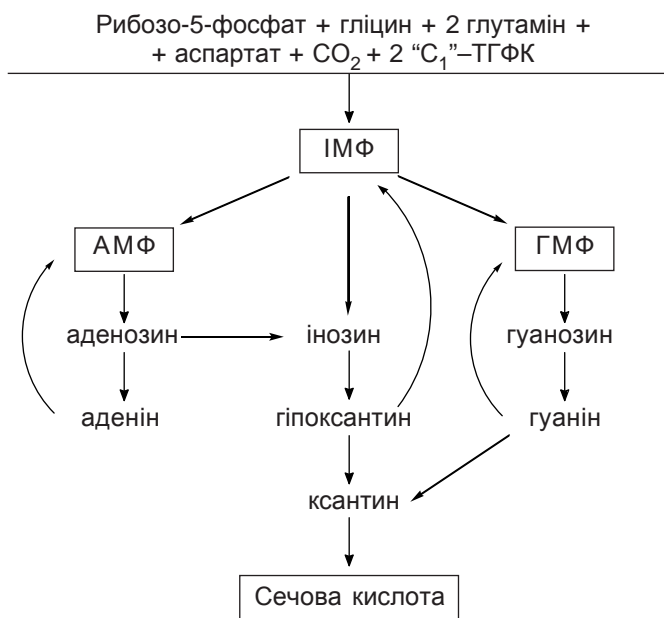


Рис. 12.4. Схема метаболізму пуринових нуклеотидів.

відсутності ГГФТ у хворих підвищуються біосинтез і безперервний потік пуринів через ксантин до сечової кислоти. Для дітей з таким генетичним дефектом характерні не тільки подагричні симптоми, але й розумова відсталість, агресивність, часто спрямована на самого себе (намагання нанести пошкодження своїм губам, язичку, пальцям). Причини нейрофізіологічних порушень у дітей з хворобою Леш-Ніхана невідомі.

Ряд чинників сприяють гіперурикемії і проявам подагри: порушення виведення сечової кислоти нирками, надмірний розпад ДНК клітин, наприклад при пухлинах, радіаційному ураженні, токсемії вагітності. Для лікування подагри використовується алопуринол, структурний аналог гіпоксантину, що є конкурентним інгібітором ксантиноксидази. Прийом алопуринолу викликає зниження рівня сечової кислоти в крові й сечі. Алопуринол, інгібуючи ксантиноксидазу, пригнічує утворення сечової кислоти. За цих умов збільшується утворення ксантину і гіпоксантину, які мають кращу розчинність і виводяться з сечею. Сприяють розчинності уратів солі літію та препарат антуран. Із дієти виключають продукти з високим вмістом нуклеотидів, наприклад печінку, а також чай і каву, що містять пурини теобромін і кофеїн. Мало пуринів містять молоко, сир, яйця.

### 3. БІОСИНТЕЗ ПІРИМІДИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ

Піримідинові нуклеотиди, як і пуринові, синтезуються із простих сполук, а саме з  $\text{CO}_2$ , глутаміну, аспартату і рибозо-5-фосфату. Але у цьому випадку спочатку утворюється шестичленне піримідинове кільце, а потім до нього присьднується рибозофосфат. На рис. 12.5 показаний шлях біосинтезу піримідинових нуклеотидів. У першій реакції шляху під дією карбамоїлфосфатсинтетази II із амідної групи глутаміну,  $\text{CO}_2$  і АТФ утворюється карбамоїлфосфат. Фермент локалізований у цитоплазмі клітин різних тканин. Карбамоїлфосфат утворюється як проміжний продукт і у процесі біосинтезу сечовини під дією карбамоїлфосфатсинтетази I. Цей фермент локалізований тільки у мітохондріях печінки і використовує як субстрат вільний аміак, а не глутамін.

Карбамоїлфосфатсинтетаза II є регуляторним ферментом на метаболічному шляху синтезу піримідинових нуклеотидів і активність її гальмується кінцевим продуктом — УМФ. На активність карбамоїлфосфатсинтетази I УМФ не впливає. Таким чином, особливості внутрішньоклітинного розподілу ферментів і регуляторних механізмів дозволяють процесам синтезу сечовини і піримідинових нуклеотидів функціонувати незалежно і паралельно один одному, відповідно до потреб організму.

Цитоплазматичний карбамоїлфосфат взаємодіє з аспартатом під дією аспартаткарбамоїлтрансферази. Активність цього ферменту регулюєть-

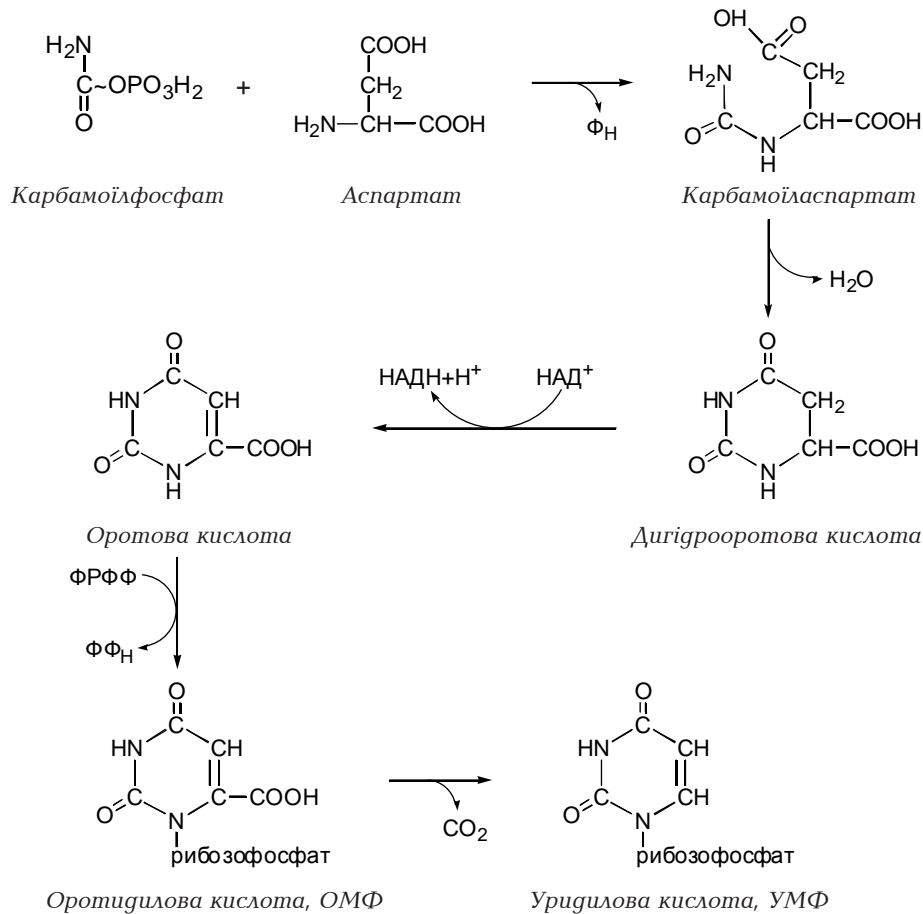
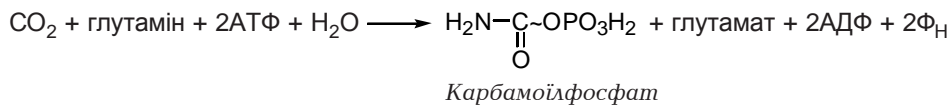
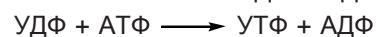
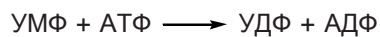


Рис. 12.5. Послідовність реакцій синтезу піримідинових нуклеотидів.

ся ЦТФ за механізмом зворотного зв'язку в прокаріотів, але не у тварин. Далі піримідинове кільце замикається з утворенням дигідрооротової кислоти. Остання окиснюється в оротову, до якої приєднується рибозо-5-фосфатний залишок від 5-фосфорибозил-1-дифосфату (ФРФФ). У результаті утворюється оротилової кислота (ОМФ), декарбоксилювання якої дає уридинмонофосфат (УМФ). Із УМФ шляхом фосфорилування утворюються УДФ і УТФ:



УТФ приєднує аміногрупу від глутаміну, перетворюючись у цитидинтрифосфат. Цю реакцію стимулює ГТФ.

Крім вказаного ланцюга реакцій, може мати місце пряме включення вільних піримідинових основ у склад нуклеотидів за аналогічним механізмом, як для пуринових нуклеотидів (рис. 12.6).

Спадкове порушення синтезу піримідинів, відоме як оротацидурія, характеризується утворенням надлишку оротової кислоти і виведенням її з сечею. Кількість виведеної оротової кислоти при цьому може сягати 1,0-1,5 г, що в 1000 разів більше, ніж у нормі. Причиною є низька активність ферментів оротат-фосфорибозилтрансферази і декарбоксилази, які каталізують дві останні реакції синтезу УМФ.

Нестача піримідинових нуклеотидів буде сприяти підвищеному утворенню оротової кислоти, оскільки не відбуватиметься гальмування синтезу піримідинів кінцевим продуктом. Спостерігаються затримка росту і розумового розвитку дітей у ранньому віці, мегалобластична анемія. Вказані порушення розвиваються внаслідок нестачі піримідинових нуклеотидів, необхідних для синтезу нуклеїнових кислот. Прийом уридину чи цитидину призводить до зниження утворення й екскреції оротової кислоти, відновлює нормальний ріст і розвиток. Таке лікування повинно продовжуватись протягом усього життя людей із цим спадковим дефектом.

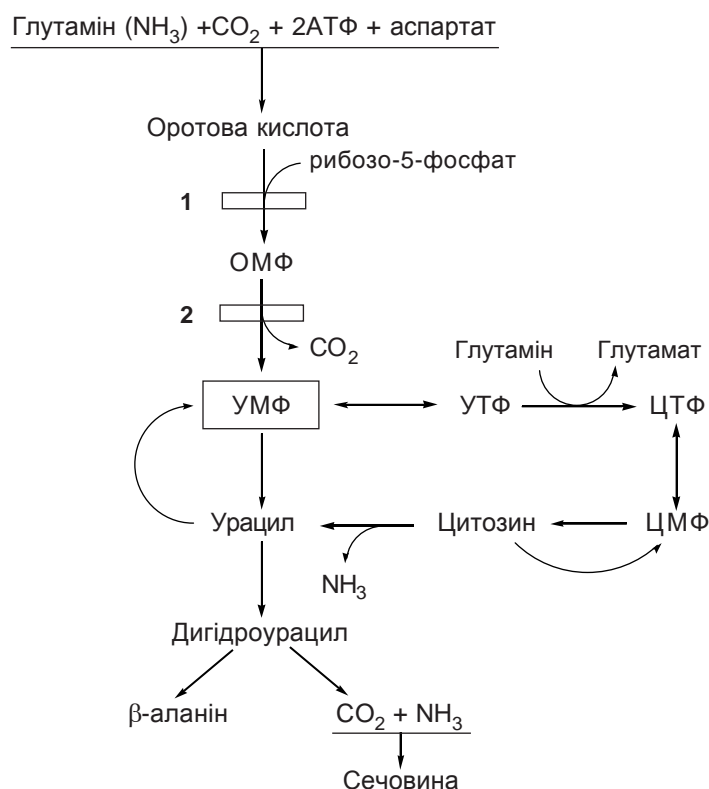


Рис. 12.6. Схема метаболізму піримідинових нуклеотидів:  
1, 2 – дефекти ферментів при оротацидурії.

#### 4. КАТАБОЛІЗМ ПІРИМІДИНІВ

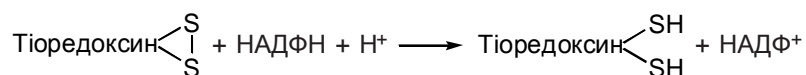
Розпад піримідинових основ, на відміну від пуринових, супроводжується розкриттям кільця. Цитозин на першій стадії дезамінується, перетворюючись в урацил. Далі йде відновлення урацилу в дигідроурацил, розщеплення кільця і гідроліз до  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$  і бета-аланіну (рис. 6). Розпад тиміну за таким же механізмом призводить до утворення бета-аміноізомасляної кислоти.



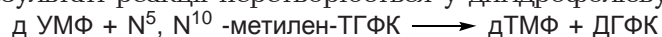
Аміак і  $\text{CO}_2$  використовуються для синтезу сечовини.  $\beta$ -аланін може включатись у структуру коферменту А.  $\beta$ -аміноізомасляна кислота перетворюється через метилмалонову кислоту в сукциніл-КоА.

#### 5. БІОСИНТЕЗ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДІВ

Дезоксирибонуклеозидтрифосфати, що використовуються для синтезу ДНК (дАТФ, дГТФ, дТТФ, дЦТФ), утворюються із відповідних рибонуклеотидів шляхом відновлення гідроксильної групи біля атома вуглецю С-2 рибозного залишку під дією ферментної системи із трьох білків і НАДФН. Реакцію відновлення каталізує рибонуклеотидредуктаза, а відновним агентом служить низькомолекулярний білок тіоредоксин, що має дві сульфгідрильні групи, які окиснюються з утворенням дисульфідного містка. Окиснений тіоредоксин повертається у відновлену форму за допомогою НАДФН і ферменту тіоредоксинредуктази:



За цим механізмом утворюються дУДФ, дЦДФ, дАДФ і дГДФ. Але до складу ДНК входить не уридиновий нуклеотид, а тимідиновий. Для його утворення дУДФ гідролізується до дУМФ і далі метилюється під дією ферменту тимідилатсинтетази в дТМФ. Донором метильної групи для метилювання урацилу служить  $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -метилентетрагідрофолієва кислота, яка в результаті реакції перетворюється у дигідрофолієву кислоту:



дГФК відновлюється до ТГФК під дією дигідрофолатредуктази і НАДФН. дТМФ фосфорилується до дТТФ під дією кіназ із використанням АТФ. дАДФ, дГДФ і дЦДФ також фосфорилуються до трифосфатів, необхідних для синтезу ДНК.

Регуляція синтезу дезоксирибонуклеотидів здійснюється на рівні ферменту рибонуклеотидредуктази, активність якої стимулюють АТФ,

дГТФ і дГТФ, гальмує дАТФ. Регуляторні механізми забезпечують біосинтез дезоксирибонуклеотидів у потрібних співвідношеннях для синтезу ДНК. Велика кількість дезоксирибонуклеотидів синтезується при розмноженні клітин, а в стані спокою процес сповільнюється. Ряд структурних аналогів піримідинів і пуринів, а також фолієвої кислоти є інгібіторами синтезу дезоксирибонуклеотидів. Тим самим вони блокують реплікацію ДНК і поділ клітин.

Великою швидкістю проліферації вирізняються ракові клітини, тому інгібітори синтезу нуклеотидів використовують у хіміотерапії злоякісних пухлин. Зокрема, протипухлинну дію проявляють 5-фторурацил і 5-фтордезоксипуридин — інгібітори тимідилатсинтетаз; структурні аналоги фолієвої кислоти аміноптерин і метотрексат — інгібітори дигідрофолатредуктази.

#### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "ОБМІН НУКЛЕОТИДІВ"

1. Для синтезу пуринових нуклеотидів необхідні всі наступні речовини, крім:

- A. Аспартату.
- B. Форміл-ТГФК.
- C. Аланіну.
- D. Рибозо-5-фосфату.
- E. Гліцину.

2. Для синтезу піримідинових нуклеотидів потрібні всі наступні речовини, крім:

- A. CO<sub>2</sub>.
- B. Глутаміну.
- C. Аспартату.
- D. Гліцину.
- E. Рибозо-5-фосфату.

3. Яке із тверджень про регуляцію синтезу пуринових нуклеотидів невірне?

- A. Регулюється за принципом негативного зворотнього зв'язку.
- B. Регулюється перша реакція утворення пуринового ядра і реакції перетворення інозинової кислоти.
- C. Взаємодію фосфорибозилпірофосфату з глутаміном інгібують ІМФ, УМФ і ЦМФ.
- D. АМФ інгібує взаємодію ІМФ з аспартатом.
- E. ГМФ інгібує утворення із ІМФ ксантилової кислоти.



4. Кінцевим продуктом катаболізму пуринів у людини є:
- A. Алантоїн.
  - B. Інозин.
  - C. Ксантин.
  - D. Сечова кислота.
  - E. Сечовина.
5. Подагра зумовлюється відкладанням у суглобах кристалів:
- A. Гіпоксантину.
  - B. Сечової кислоти.
  - C. Сечовини.
  - D. Ксантину.
  - E. Алантоїну.
6. Кінцевими продуктами катаболізму піримідинових нуклеотидів є:
- A.  $\beta$ -амінокислоти і сечовина.
  - B.  $\alpha$ -амінокислоти і сечовина.
  - C. Сечова кислота і сечовина.
  - D. Сечова кислота і аміак.
  - E. Аміак і  $\text{CO}_2$ .
7. У дитини спостерігається затримка фізичного і психічного розвитку. З сечею виділяється велика кількість оротової кислоти.
- 7.1. Ця спадкова хвороба є наслідком порушення:
- A. Розпаду пуринових нуклеотидів.
  - B. Розпаду піримідинових нуклеотидів.
  - C. Синтезу пуринових нуклеотидів.
  - D. Синтезу піримідинових нуклеотидів.
  - E. Орнітинового циклу утворення сечовини.
- 7.2. Для лікування цієї хвороби потрібно постійно вживати :
- A. аденін.
  - B. Уридин.
  - C. Гуанін.
  - D. Глутамін.
  - E. АТФ.
8. Спадковий синдром Леш-Ніхана характеризується поєднанням симптомів подагри та нервово-психічних порушень, розвивається у хлопчиків.
- 8.1. Хвороба є наслідком порушення:
- A. Синтезу пуринових нуклеотидів із простих попередників.
  - B. Синтезу пуринових нуклеотидів із вільних азотових основ.
  - C. Утворення нуклеозидтрифосфатів і нуклеозидмонофосфатів.
  - D. Перетворення рибонуклеотидів у дезоксирибонуклеотиди.
  - E. Розпаду пуринових нуклеотидів.
- 8.2. Причиною є недостатність ферменту:
- A. Аденозіндезамінази.
  - B. Аденінфосфорибозилтрансферази.
  - C. Гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази.
  - D. Ксантиноксидази.
  - E. Аденілаткінази.

8.3. В організмі дітей значно зростає концентрація:

- A. АМФ.
- B. Аденозину.
- C. Аденіну.
- D. Ксантину.
- E. Сечової кислоти.

9. Для синтезу ДНК використовуються дезоксирибонуклеозидтрифосфати, які утворюються:

- A. Заново із відповідних азотових основ, дезоксирибози та фосфорної кислоти
- B. Із відповідних рибонуклеотидів
- C. Використовуються продукти розщеплення нуклеїнових кислот
- D. Використовуються ті, що потрапляють з продуктами харчування
- E. В складі синтезованої ДНК рибоза перетворюється в дезоксирибозу

10. Які з перерахованих речовин інгібують синтез дезоксирибонуклеотидів?

- A. АТФ
- B. дТТФ
- C. дГТФ
- D. Вітамін В<sub>12</sub>
- E. Структурні аналоги фолієвої кислоти

11. Утворення тимідинових нуклеотидів, які використовуються для біосинтезу ДНК, відбувається із дУДФ, які спершу гідролізуються до дУМФ, а далі метилуються. Яка сполука служить донором метильних груп:

- A. Лецитин
- B. Холін
- C. N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-метилентетрагідрофолієва кислота
- D. Метіонін
- E. Карнітин

12. До реакції перетворення рибози на дезоксирибозу в процесі утворення дезоксирибонуклеотидів, що використовуються для синтезу ДНК, має відношення низькомолекулярний білок тіоредоксин, який містить дві SH групи, що можуть переходити в окиснену форму. Який кофермент використовується для відновлення тіоредоксину?

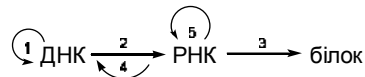
- A. Коензим Q
- B. ПАЛФ
- C. НАДФН
- D. НАДН
- E. АМФ

## РОЗДІЛ 13. БІОСИНТЕЗ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ І БІЛКІВ

### 1. БІОСИНТЕЗ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

Проблема біосинтезу білка і нуклеїнових кислот надзвичайно цікава не тільки для медицини й біохімії, але й для молекулярної генетики зокрема. Під час біосинтезу білка відбувається реалізація генетичної (спадкової) інформації, закладеної в ДНК, яка проявляється у вигляді відтворення відповідних білкових та небілкових структур, їх властивостей та поведінки цілого організму. Вже в кінці XIX ст. генетичні та цитологічні дослідження довели, що за передачу ознак за спадковістю відповідають хромосоми. Велика заслуга в розкритті механізму передачі спадкових ознак від покоління до покоління належить чеському природодосліднику, монаху Грегору Менделю. Роль біохімії у вирішенні цього питання в минулому столітті була другорядною. Можна згадати лише двох німецьких учених: професор Гоппе-Зейлер доручив своєму учневі Мішеру (1866) дослідити бинти, що знімали із гнійних ран. Мішер, виконавши завдання, повідомив, що в гної ран є кисла речовина, яку він назвав нуклеїном. Пізніше ці речовини були названі нуклеїновими кислотами. Пройшло більш як півстоліття, поки вчені почали пов'язувати з нуклеїновими кислотами спадкові властивості організму. Оскільки хромосоми складаються з ядерних білків та ДНК, то виникло питання, яка роль кожного з цих компонентів у передачі спадкових ознак. Експериментально було доведено, що основна роль в передачі спадкової інформації належить ДНК, а білок виконує захисну та стабілізуючу функцію для ДНК. Наглядним доведенням цього послужило вивчення розмноження бактеріофага (вірус, що уражає бактерії) у кишковій паличці. Встановлено, що бактеріофаг складається із ДНК та білкової оболонки. Під час зараження кишкової палички фаг прикріплюється до стінки бактерії і всередину її впорскує ДНК, білкова оболонка при цьому залишається зовні на поверхні. Через кілька хвилин в бактерії виявляють сотні фагових частинок, що мають нову білкову оболонку і ДНК всередині. Звідси ясно, що вся інформація про структуру фага міститься в ДНК. Генетична інформація, тобто пам'ять про структуру білків, характерних для даної клітини, закодована в нуклеотидній послідовності ДНК (або РНК для РНК-вмісних вірусів). При поділі клітин

відбувається точне відтворення молекул ДНК із наступним рівним розподілом інформаційного матеріалу клітини між дочірніми клітинами. У процесі реалізації генетичної інформації ДНК служить матрицею для синтезу РНК, а РНК — матрицею для синтезу білків. Цю тезу називають центральною догмою (постулатом) молекулярної біології:



Стрілки показують напрями перенесення генетичної інформації, а цифри — конкретні метаболічні процеси. Існують три різновиди передачі генетичної інформації:

1. Реплікація — синтез дочірніх молекул ДНК, ідентичних материнській ДНК (ДНК → ДНК).
2. Транскрипція — синтез на матриці ДНК молекул РНК, нуклеотидна послідовність яких комплементарна певній ділянці матриці (ДНК → РНК). На ДНК-матрицях утворюються всі три типи РНК — мРНК, рРНК, тРНК.
3. Трансляція — синтез білків, амінокислотна послідовність яких визначається нуклеотидною послідовністю мРНК (мРНК → білок).

У клітинах, інфікованих РНК-вмісними вірусами, відбуваються ще такі процеси, як зворотна транскрипція (4) і реплікація РНК (5). Зворотна транскрипція — синтез ДНК, нуклеотидна послідовність якої комплементарна послідовності молекули РНК (РНК → ДНК). Реплікація РНК — синтез молекул РНК на матриці вірусної РНК для утворення нових вірусних частинок (РНК → РНК).

Крім того, важливими процесами у передачі генетичної інформації є репарація, рекомбінація і транспозиція ДНК.

1. Репарація — ферментативне видалення і повторний синтез ділянок ДНК, що отримали пошкодження під дією фізичних та хімічних агентів.
2. Рекомбінація — обмін генетичним матеріалом між різними молекулами ДНК. За цих умов утворюються так звані рекомбінантні ДНК.
3. Транспозиція — переміщення гена чи групи генів із одного місця геному в інше. Такі гени називаються транспозонами, або стрибаючими генами. Вони можуть викликати перебудову тих ділянок ДНК, поряд з якими вони розміщуються, впливають на мінливість організмів і їх еволюцію.

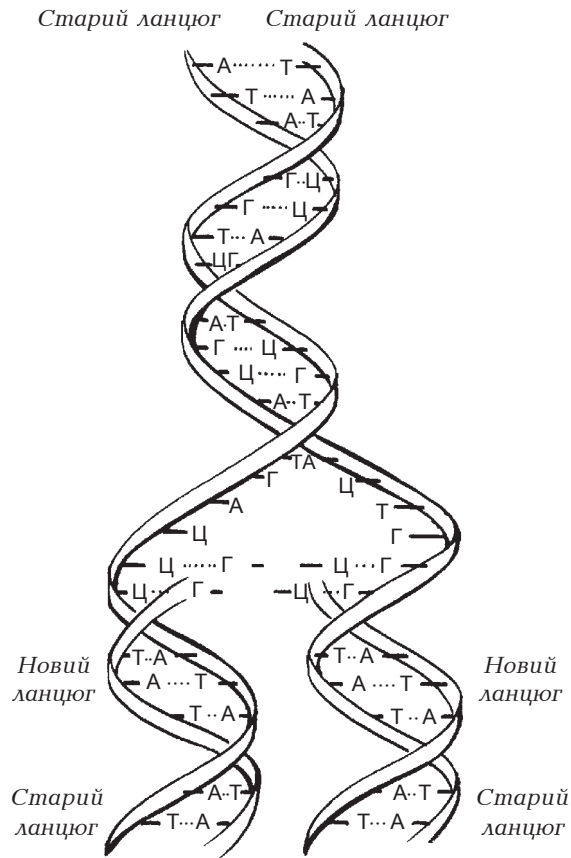
### 1.1. Біосинтез ДНК (реплікація)

Модель подвійної спіралі Уотсона-Кріка не тільки описує структуру ДНК, але й показує, яким чином ця молекула може точно відтворюватись. Оскільки нуклеотидні послідовності двох ланцюгів молекули ДНК комплементарні, то після розділення ланцюгів материнської молекули кожний із них служить матрицею для біосинтезу комплементарного дочірнього ланцюга (рис. 13.1).

Вихідні материнські і новосинтезовані дочірні ланцюги попарно з'єднуються, утворюючи дві ланцюгові молекули ДНК, повністю ідентичні материнській молекулі. Цей спосіб реплікації ДНК називається напівконсервативним, оскільки в кожній дочірній ДНК зберігається тільки один материнський ланцюг. Експерименти дійсно підтвердили напівконсервативний спосіб реплікації, а не консервативний, при якому одна дочірня молекула ДНК повинна була б мати обидва вихідні ланцюги, а друга складалась би із двох новосинтезованих ланцюгів. При консервативному механізмі новий ланцюг ДНК утворюється прямо на подвійній спіралі без її розкручування. Напівконсервативний спосіб реплікації експериментально був підтверджений в досліджах із клітинами кишкової палички. М. Мезельсон і Ф. Сталь у 1957 р. вирощували культуру

*E. coli* на середовищі, що містило єдине джерело азоту  $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ . Після цього всі речовини клітин *E. coli*, у які входить азот, містили тільки  $^{15}\text{N}$ . Якщо культуру, що містила  $^{15}\text{N}$ -ДНК, пересіяли на середовище, в якому був легкий азот ( $^{14}\text{NH}_4\text{Cl}$ ), то ДНК клітин першого покоління мала густину, проміжну між  $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$  і  $^{14}\text{NH}_4\text{Cl}$ ; в клітинах другого покоління були виявлені два типи ДНК — з проміжною густиною і легкою ( $^{14}\text{N}$ -ДНК). Ці результати цілком узгоджуються із напівконсервативним механізмом реплікації ДНК. Пізніше було встановлено, що в клітинах еукаріотів реплікація ДНК відбувається також напівконсервативним способом (рис. 13.2).

Реплікація складається з великої кількості послідовних етапів, що включає розпізнавання точки (місця) початку реплікації, розплітання подвійної спіралі матриці ДНК й утримання ланцюгів її на достатній



**Рис. 13.1.** Схема напівконсервативної реплікації ДНК. Цей процес пов'язаний з розділенням пар основ і розплітанням двох ланцюгів вихідної спіралі; кожний ланцюг далі використовується як матриця для синтезу нового комплементарного ланцюга.

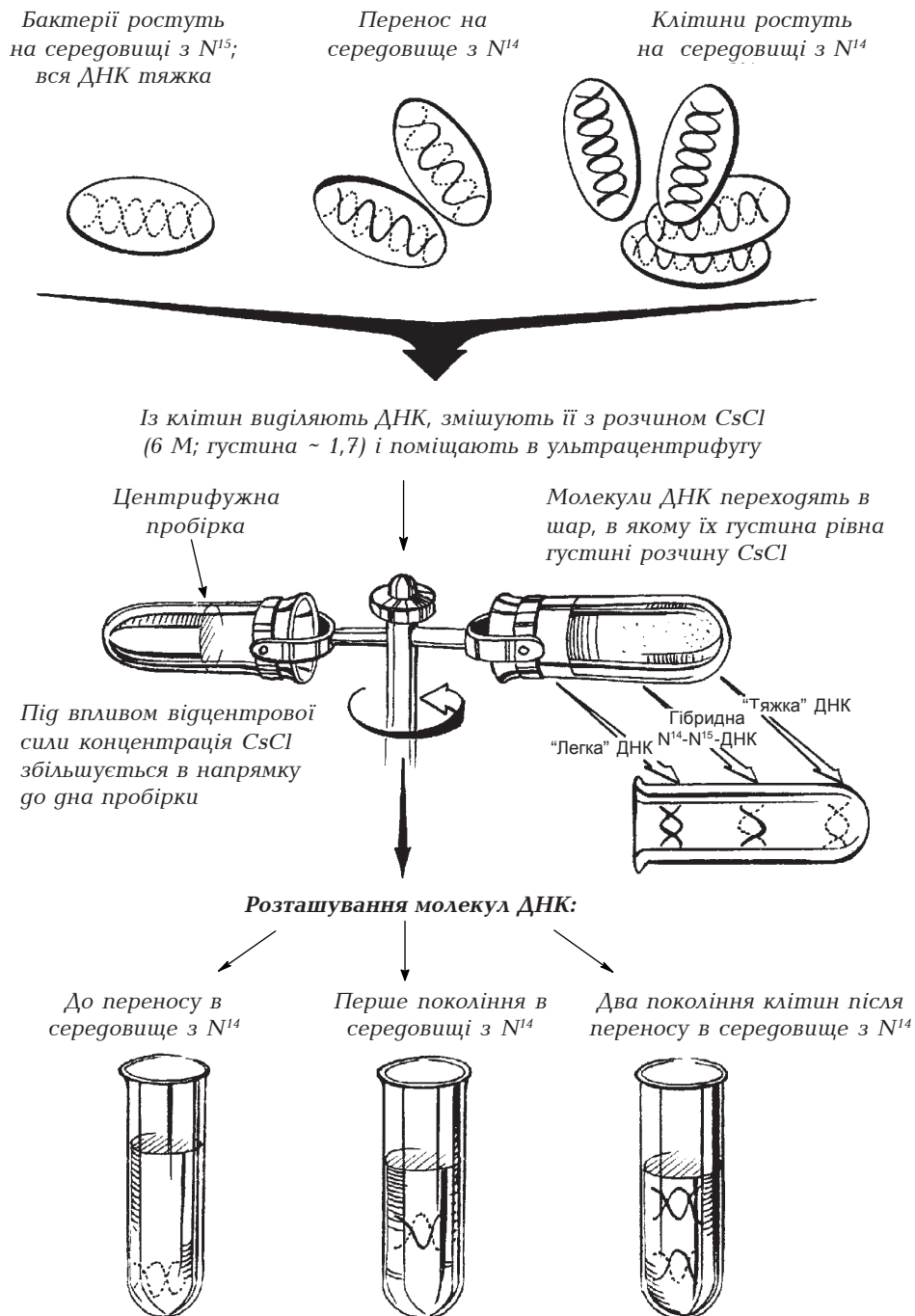


Рис. 13.2. Схема дослідів Мезельсона-Сталя, які показують, що реплікація ДНК відбувається напівконсервативним способом (кожний із двох вихідних ланцюгів переходить в одну із дочірніх подвійних спіралей).

відстані один від одного, утворення фрагментів для ініціації синтезу дочірніх ланцюгів-приманки, елонгацію синтезу (нарощення полінуклеотидного ланцюга) і його термінацію, утворення нативної конформації молекул ДНК.

Головними ферментами є ДНК-залежні ДНК-полімерази. Клітини у прокаріотів і еукаріотів містять декілька ДНК-полімераз. Добре вивчені ДНК-полімерази I, II, III *E. coli*. Більшість еукаріотних клітин містять ДНК-полімерази  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Крім ДНК-полімераз, у процесі реплікації беруть участь понад 20 різних ферментів і білків, кожний з яких виконує певну функцію. Весь комплекс називають ДНК-репліказною системою або реплісомою.

Розглянемо коротко основні етапи синтезу ДНК. Необхідно зазначити, що більшість результатів отримані для *E. coli*, а конкретні етапи і ферментативні фактори, що необхідні для реплікації ДНК в еукаріотних клітинах, ще мало вивчені, хоч і мають багато спільного з реплікацією в прокаріотів.

Для реплікації необхідні материнська дволанцюгова ДНК, чотири дезоксирибонуклеозидтрифосфати (дАТФ, дГТФ, дТТФ, дЦТФ), іони  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ , ферменти і білкові фактори реплісоми. У кільцевих молекулах ДНК реплікація починається з певної ділянки (нуклеотидної послідовності завдовжки 100-200 пар основ) і перебігає в обох напрямках до повної реплікації молекули. Ділянка, що є точкою початку росту в процесі реплікації ДНК і має V-подібну конфігурацію, називається реплікативною вилкою. Реплікація ДНК еукаріотів починається одночасно у багатьох місцях; вважають, що число точок початку реплікації перевищує тисячу. Із кожної точки одночасно у протилежних напрямках рухаються дві реплікативні вилки.

Перед точкою початку реплікації під дією ферментів геліказ (від *helix* — спіраль) невеличка ділянка подвійної спіралі розплітається, причому на розділення кожної пари основ витрачається енергія гідролізу двох молекул АТФ. Далі до ділянки ланцюгів, що розділились, приєднується декілька молекул ДНК-зв'язаних білків, які перешкоджають зворотному з'єднанню ланцюгів. Завдяки цьому нуклеотидні послідовності ланцюгів ДНК стають доступними для дії ДНК-полімерази. Остання синтезує нові ланцюги ДНК, комплементарні ланцюгу матриці. Тобто, якщо в матричному ланцюгу знаходиться тимін, то у дочірньому ланцюгу на це місце стає залишок аденіну, і навпаки. Аналогічним чином, якщо в матричному ланцюгу стоїть залишок цитозину, то у дочірній ланцюг включається залишок гуаніну, і навпаки. Дезоксирибонуклеотиди приєднуються своєю  $\alpha$ -фосфатною групою до вільного гідроксилу 3-кінця ланцюга, що синтезується (рис. 13.3). Енергія на утворення кожного нового фосфодієфірного зв'язку забезпечується відщепленням від дезоксирибонуклеозидтрифос-

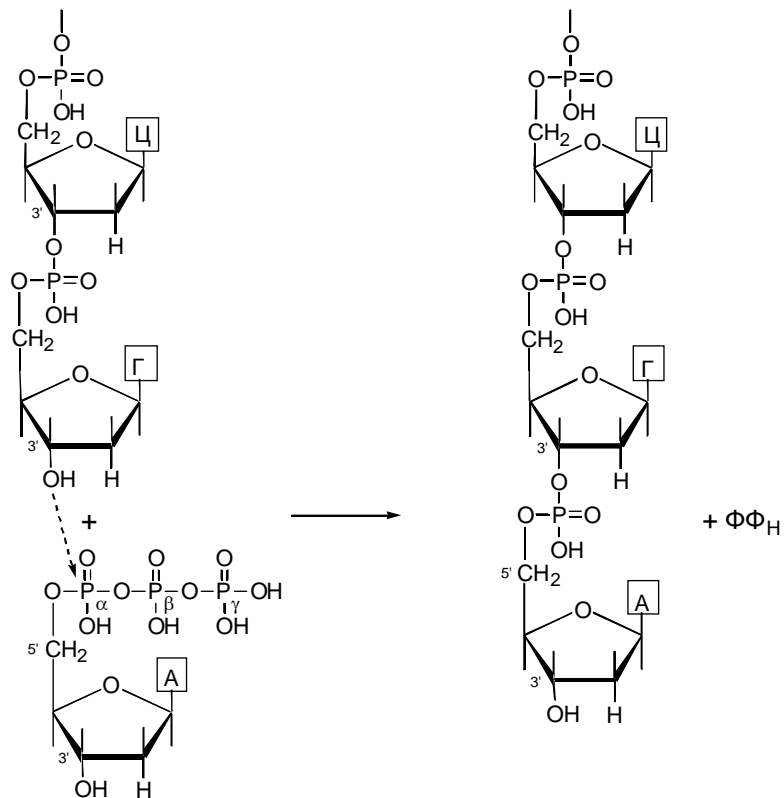


Рис. 13.3. Нарощення ланцюга ДНК шляхом послідовного приєднання нуклеотидів до вільної 3'-ОН групи.

фату пірофосфатного залишку. Таким чином, рівняння синтезу ДНК у найпростішій формі має такий вигляд:



Синтез нових ланцюгів відбувається тільки в напрямку 5'→3', причому антипаралельно до матричного ланцюга (рис. 13.4). Один ланцюг (ведучий) синтезується безперервно в напрямку руху реплікативної вилки, а другий (відстаючий) переривчасто з утворенням фрагментів завдовжки близько 2000 нуклеотидів у прокаріотів і значно коротших в еукаріотів. Ці так звані фрагменти Оказакі (японський учений, який вперше їх відкрив) синтезуються у напрямку, протилежному руху реплікативної вилки.

Головний фермент, що каталізує реплікацію обох ланцюгів у прокаріотів — ДНК-полімераза III, а в еукаріотів — ДНК-полімераза  $\alpha$ . Інші ДНК-полімерази відіграють допоміжну роль у реплікації. При дослідженні різних ДНК-полімераз з'ясувалось, що вони не спроможні почати синтез нового ланцюга, а приєднують нуклеотиди до 3'-ОН-кінця ланцюга приманки. Приманкою служить короткий відрізок РНК, комплементарний



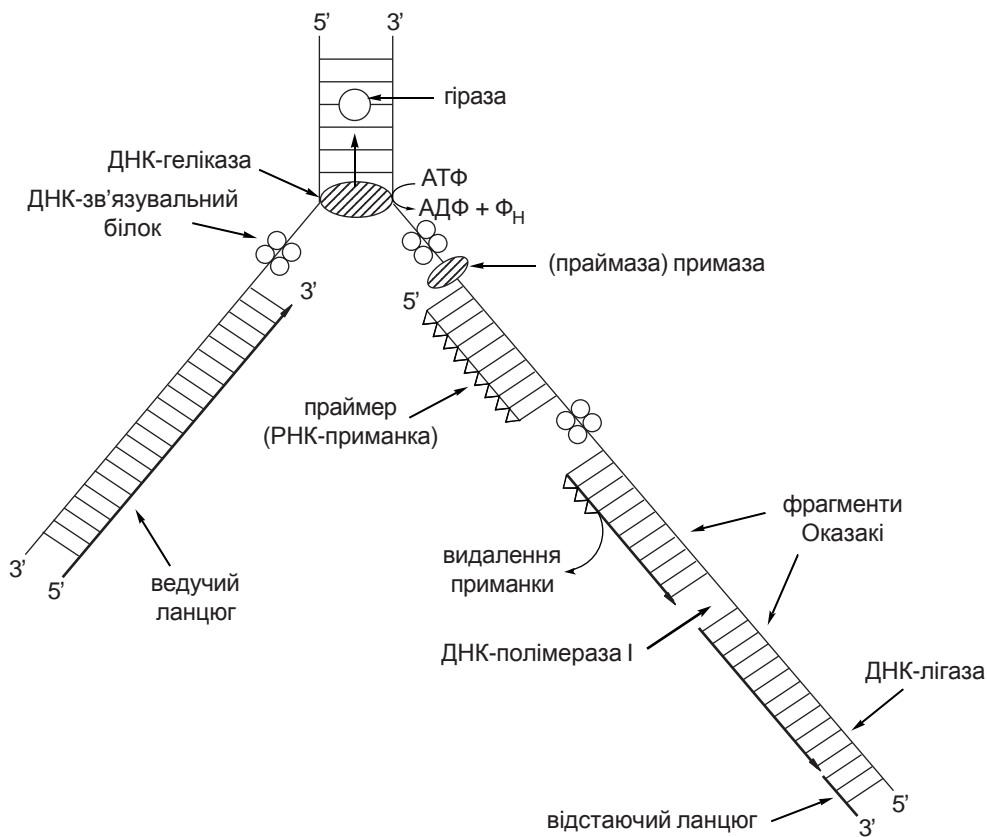


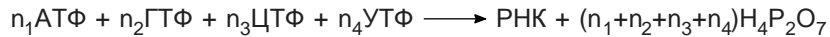
Рис. 13.4. Схема реплікації ДНК.

матричному ланцюгу ДНК. Такий олігонуклеотид називають праймером (від англ. primer — приманка) і синтезується він за допомогою специфічної РНК-полімерази (праймази, або примази). Таким чином, синтез фрагмента Оказакі починається з праймера, який після завершення синтезу фрагмента видаляється, а розриви між фрагментами заповнюються дезоксирибонуклеотидами під дією ДНК-полімерази I. Врешті фрагменти Оказакі з'єднуються один з одним за допомогою ферменту ДНК-лігази. Два нові ланцюги, з'єднані зі своїми комплементарними ланцюгами, утворюють дві дочірні подвійні спіралі, кожна з яких містить один материнський і один новосинтезований ланцюг.

Важливе значення має здатність ДНК-полімераз проявляти, крім полімеразної активності, екзонуклеазну. Якщо в ході реплікації включиться некомплементарний нуклеотид, фермент робить крок назад, відщеплює неправильний нуклеотид і після цього знову продовжує полімеразні реакції. Завдяки такому коректуванню частота помилок при реплікації ДНК не перевищує однієї помилки на  $10^9$ - $10^{10}$  нуклеотидів.

## 1.2. Біосинтез РНК (транскрипція)

Для транскрипції необхідні ДНК-матриця, фермент ДНК-залежна РНК-полімераза, 4 нуклеозидтрифосфати й іони  $Mg^{2+}$ . Рівняння синтезу РНК можна записати в такому вигляді:



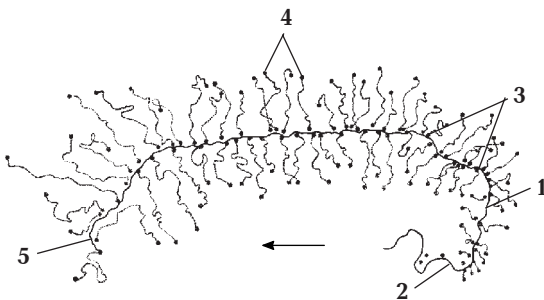
Як матриця використовується тільки один ланцюг ДНК. Друга відмінність транскрипції від реплікації: транскрибується не вся молекула ДНК, а лише певна ділянка (ген чи група генів). Тому в ДНК є сигнальні нуклеотидні послідовності, які вказують на початок та кінець ділянок молекули, що підлягають транскрипції (промоторні і термінальні послідовності).

У прокариотів є тільки одна РНК-полімераза, яка каталізує синтез усіх 3 типів РНК, а в еукаріотів є три ядерні РНК-полімерази (I, II і III) і одна мітохондріальна. РНК-полімераза I бере участь у транскрипції рРНК, II – у транскрипції мРНК і III – у транскрипції тРНК і 5S-рРНК.

Спочатку РНК-полімераза розпізнає промоторну ділянку ДНК і зв'язується з нею. Це зумовлює локальне розходження ланцюгів подвійної спіралі ДНК. Для початку синтезу РНК не потрібна приманка. Фермент розміщує перший нуклеозидтрифосфат (звичайно ГТФ або АТФ) комплементарно до матриці і послідовно приєднує нуклеотиди фосфодієфірним зв'язком до вільної 3'-ОН групи рибози. Таким чином, ланцюг РНК синтезується у напрямку 5'-3'. Комплементарні пари у процесі транскрипції Г – Ц і А – У, тобто замість тимінових залишків ДНК у РНК включається залишок урацилу. РНК-полімераза, на відміну від ДНК-полімерази, не здатна виправити помилки. Синтез ланцюга РНК припиняється, як тільки РНК-полімераза доходить до термінальної послідовності ДНК (стоп-сигналу). Після завершення транскрипції і звільнення РНК відновлюється двоспіральна структура ДНК. Відзначимо, що з одного гена можуть

одночасно транскрибуватися багато ланцюгів РНК (рис. 13.5).

Ряд антибіотиків гальмують синтез РНК і використовуються для вивчення механізму цього процесу. Одні зв'язуються з матрицею ДНК, інші – з РНК-полімеразою. Актиноміцин Д проникає (інтеркалює) всередину подвійної спіралі між сусідніми основами Г – Ц. Це зумовлює локальну деформацію матриці ДНК, що перешкоджає рухові



**Рис. 13.5. Синтез РНК:**

1 – ДНК; 2 – місце ініціації; 3 – полімераза; 4 – ланцюги росту РНК; 5 – ділянка термінації. Стрілка вказує напрям переміщення РНК-полімерази.

РНК-полімерази по матриці. Актиноміцин Д гальмує синтез всіх типів РНК як у прокаріотів, так і в еукаріотів. Він проявляє протипухлинну дію, але внаслідок великої токсичності використовується рідко. Аналогічним чином діє рубоміцин.

Рифампіцин зв'язується з  $\beta$ -субодиницею РНК-полімерази прокаріотів, гальмуючи ініціацію синтезу РНК. На РНК-полімерази еукаріотів рифампіцин не діє і широко використовується як протимікробний препарат. Стрептолідигін також зв'язується з  $\beta$ -субодиницею, але інгібує процес елонгації після ініціації росту ланцюга РНК.  $\alpha$ -аманітин, отруйна речовина із блідої поганки, є сильним інгібітором РНК-полімерази II еукаріотів, пригнічує синтез матричних РНК.

### 1.3. Дозрівання РНК

Усі типи РНК синтезуються у вигляді РНК-попередників, які після транскрипції зазнають певних змін, перетворюючись у біологічно активні РНК. Цей процес називається дозріванням, або процесингом. Молекули 5S-РНК, 8S-рРНК, 18S-рРНК і 28S-рРНК утворюються із одного попередника (прерибосомної РНК) шляхом фрагментації і відщеплення нуклеотидів під дією ендо- і екзонуклеаз. тРНК також утворюються із більш довгих РНК-попередників у результаті видалення зайвих нуклеотидів, крім того, ряд основ модифікуються (шляхом метилювання, дезамінування, відновлення). До тРНК у ході процесингу приєднується 3'-кінцева послідовність -Ц-Ц-А.

Дуже складним процесом є утворення еукаріотних матричних РНК із попередників, що мають назву гетерогенні ядерні РНК (гяРНК). До 3'-кінця гяРНК послідовно приєднуються 100-200 залишків аденолової кислоти, утворюється полі (А) — хвіст мРНК. До 5'-кінцевого залишка приєднується трифосфатним зв'язком 7-метилгуанозин, утворюючи "шапочку", або "кеп". "Хвіст" і "шапочка", вірогідно, підвищують стабільність мРНК, охороняючи її від розщеплення під дією цитоплазматичних нуклеаз. Крім того, "шапочка" бере участь у зв'язуванні мРНК з рибосомами на початкових стадіях біосинтезу білків (рис. 13.6).

Як відомо, еукаріотні гени містять два види нуклеотидних послідовностей — екзони та інтрони. Екзони кодуєть амінокислотну послідовність білків, а інтрони не кодуєть, тобто не транскрибуються. Функція інтронів точно не встановлена, можливо, вони є регуляторними сигналами. У процесі транскрипції РНК-полімераза списує інформацію із екзонів та інтронів. Тому первинні транскрипти (гяРНК) значно довщі, ніж мРНК. На гяРНК діють специфічні ферменти, вирізають інтрони і зшивають екзони. В цьому процесі бере участь мала ядерна РНК (мяРНК). Ферментативне з'єднання екзонів називається сплайсингом. Після завершення сплайсингу зрілі мРНК виходять із ядра в цитоплазму, а інтронні фрагменти



деяких ферментів, необхідних для реплікації вірусу у клітині-господарі. Після проникнення вірусної нуклеїнової кислоти у клітину-господаря відбувається реплікація вірусної нуклеїнової кислоти, синтез вірусних білків, утворення нових вірусних частинок і вихід їх із клітин (або шляхом руйнування, лізису її, або без руйнування).

Реплікація ДНК вірусів відбувається за загальним для всіх ДНК напівконсервативним механізмом. Також на матриці ДНК синтезуються мРНК, які спрямовують синтез вірусних білків. Ці процеси синтезу забезпечуються метаболічним апаратом клітини-господаря.

РНК-вмісні віруси використовують як генетичний матеріал РНК. Реплікація вірусних РНК може відбуватись двома способами. За першим способом РНК вірусів грипу, кору, везикулярного стоматиту, поліовірусу, реовірусу, ряду бактеріофагів реплікуються під дією РНК-залежної РНК-полімерази (РНК-реплікази). Цей фермент відсутній у клітинах-господарях, а синтезується на вихідній вірусній РНК в інфікованих клітинах і каталізує утворення великої кількості молекул вірусних РНК. Одночасно проходить трансляція цих РНК і утворюються структурні білки вірусів. РНК-репліказа не може використовувати як матрицю ДНК чи РНК клітини-господаря.

У реплікації геному другої групи РНК-вмісних вірусів (онкогенних) бере участь унікальний фермент — РНК-залежна ДНК-полімераза (інакше зворотна транскриптаза, або ревертаза). Розмноження онкогенних РНК-вірусів у заражених клітинах відбувається наступним способом (рис. 13.8):

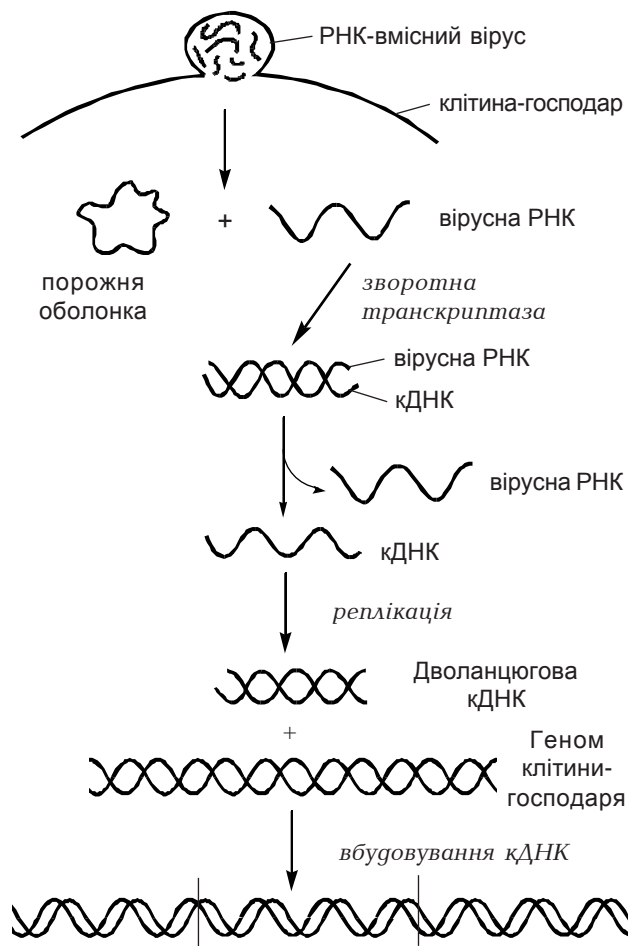


Рис. 13.8. Участь зворотної транскриптази в утворенні комплементарної ДНК на вірусній одноланцюговій РНК-матриці у тваринній клітині.

1) на вірусній РНК зворотна транскриптаза синтезує комплементарний ланцюг ДНК;

2) на цьому ланцюгу синтезується другий ланцюг ДНК, нуклеотидна послідовність якого ідентична послідовності вірусної РНК;

3) новосинтезована дволанцюгова ДНК включається у ДНК клітини-господаря;

4) інтегровані у геном клітини-господаря вірусні гени транскрибуються, мРНК переходять у цитоплазму і використовуються для синтезу вірусних білків;

5) з білків і РНК збирається серцевина вірусних частинок, яка покривається глікопротеїнами оболонки.

Новоутворені віруси відділяються від поверхні клітини-господаря.

Вірусна ДНК, включена у геном клітини-господаря, може залишатись і у прихованому стані, без розмноження вірусів.

За певних умов вірусні гени можуть сприяти перетворенню інфікованих клітин у ракові.

Зворотні транскриптази вірусів проявляють найбільшу активність при використанні як матриці РНК свого вірусу, але можуть використовувати як матрицю різні РНК, що широко застосовується у генній інженерії.

## **2. БІОСИНТЕЗ БІЛКА І ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ**

Процес синтезу білків (трансляція) значно складніший за синтез нуклеїнових кислот. В ньому беруть участь не менше 20 ферментів, необхідних для активації амінокислот, понад 70 (40S і 30S) різних рибосомних білків, більше десяти білкових факторів ініціації, елонгації і термінації синтезу поліпептидних ланцюгів, понад 70 видів транспортних і рибосомних РНК. Крім того, не менше 100 додаткових ферментів каталізують реакції посттрансляційних модифікацій білків.

### **2.1. Генетичний код**

Перед вивченням механізму утворення поліпептидного ланцюга розглянемо спосіб запису генетичної інформації, так званий генетичний код і "слова", або кодони, що його складають. На першому етапі реалізації генетичної інформації, тобто під час транскрипції, нуклеотидна послідовність генів ДНК переписується за принципом комплементарності у нуклеотидну послідовність матричної РНК. На другому етапі послідовність нуклеотидів мРНК визначає послідовність амінокислот у поліпептидному ланцюзі білка. Але тут виникають серйозні утруднення, оскільки, по-перше, мРНК має 4 різних нуклеотиди (як і в ДНК), а у білку — 20 різних амінокислот, і, по-друге, залишки амінокислот поліпептидного ланцюга та основи

нуклеотидів мРНК не комплементарні між собою, тобто між ними не існує специфічної спорідненості, як між парами нуклеотидів. Таким чином, вільні амінокислоти не можуть самі розміститися у правильному порядку на поверхні матричної РНК. Вони спочатку з'єднуються з молекулами-адапторами, а вже останні розпізнають кодони мРНК і забезпечують порядок розміщення амінокислот у ланцюгу (гіпотезу існування адапторних молекул запропонував Ф. Крік). Адапторну роль відіграють транспортні РНК, що містять комплементарний кодону мРНК антикодон.

Питання про кодове число, тобто про кількість нуклеотидів, що відповідає одній амінокислоті, розглянув ще у 40-х роках Г. Гамов (народився 1904 р. в Одесі). Оскільки нуклеотидів 4, а амінокислот 20, то кодон не може бути із 1-го чи 2-х нуклеотидів. У першому випадку кодувалось би 4 амінокислоти, а у другому – 16. Для кодонів із 3 нуклеотидів (триплетів) можливі  $4 \times 4 \times 4 = 64$  комбінації, що більше, ніж потрібно для кодування 20 амінокислот. Експериментальні дослідження підтвердили триплетність генетичного коду і вже у 60-х роках М. Ніренберг і Г. Маттеї, Г. Корана, С. Очоа, Р.У. Холлі та ін. повністю розшифрували генетичний код. Нуклеотидна послідовність деяких кодонів була встановлена шляхом використання синтетичних полінуклеотидів з відомою нуклеотидною послідовністю, які синтезували із рибонуклеозиддифосфату ферментом полінуклеотидфосфорилазою. Наприклад, поліуридилова кислота служить матрицею для синтезу поліфенілаланіну, полі (А)-полілізину, полі (Ц)-поліпроліну і полі (Г)-поліглїцину. За допомогою цих та інших експериментальних підходів були визначені всі 64 кодони (табл. 13.1).

Для генетичного коду характерний ряд особливостей. Із 64 кодонів 61 кодує амінокислоти, а 3 є сигналами закінчення синтезу пептидно-

Таблиця 13.1. *Генетичний код*

Перший нуклеотид (на 5-кінці кодону)	Другий нуклеотид				Третій нуклеотид (на 3-кінці кодону)
	У	Ц	А	Г	
У	фен фен лей лей	сер сер сер сер	тир тир термінація термінація	цис цис термінація три	У Ц А Г
Ц	лей лей лей лей	про про про про	гіс гіс глі глі	арг арг арг арг	У Ц А Г
А	іле іле іле мет (ініціація)	тре тре тре тре	асн асн ліз ліз	сер сер арг арг	У Ц А Г
Г	вал вал вал вал	ала ала ала ала	асп асп глу глу	глі глі глі глі	У Ц А Г

го ланцюга (термінальні кодони). Кожний триплет кодує тільки якусь одну амінокислоту. Але всім амінокислотам, крім метіоніну і триптофану, відповідає більше одного кодону. Ця властивість називається виродженістю коду і має важливе значення для живих організмів. Різні кодони, що кодують одну амінокислоту, відрізняються у більшості випадків третім нуклеотидом. Наприклад, пролін кодується триплетами ЦЦЦ, ЦЦУ, ЦЦА і ЦЦГ, тобто перші дві букви Ц у всіх пролінових кодонів однакові. Внаслідок виродженості коду заміни нуклеотидів при реплікації чи транскрипції ДНК не завжди змінюють зміст кодону — може вийти другий кодон тієї ж амінокислоти. У випадку пролінових кодонів помилки тільки по першому і другому положенні кодону змінюють його значення.

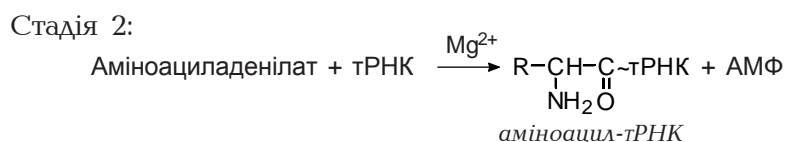
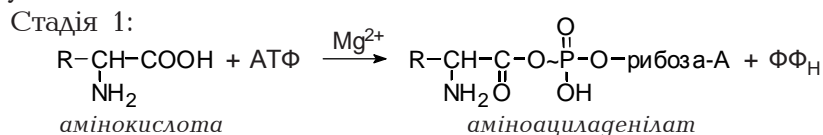
Генетичний код універсальний, тобто кодони однакові у всіх організмів, від вірусів і до людини. Універсальність генетичного коду є одним із переконливих аргументів на користь того, що всі живі організми походять від єдиного попередника.

Тільки у мітохондріях знайдені відхилення від генетичного коду і 5 кодонів змінили своє значення. Характерною ознакою коду є відсутність розділових знаків між кодонами для сусідніх амінокислот. Таким чином, генетичний код вироджений, універсальний, лінійний, однонаправлений і неперервний. Довгий час думали, що нуклеотидна послідовність гена ДНК точно колінеарна, тобто лінійно відповідна послідовності матричної РНК і амінокислотній послідовності відповідного поліпептидного ланцюга.

Але виявилось, що абсолютну колінеарність гена і закодованого ним поліпептиду порушують інтрони — вставні нуклеотидні послідовності, які не транлюються.

## 2.2. Етапи біосинтезу білка

Першим етапом біосинтезу білків є активація і відбір амінокислот. На цьому етапі, що відбувається у цитозолі клітин, 20 амінокислот приєднуються ефірним зв'язком до відповідних "своїх" тРНК. Високоспецифічні ферменти аміноацил-тРНК-синтетази каталізують дві стадії цього етапу:



На першій стадії за рахунок енергії АТФ карбоксил амінокислоти приєднується високоенергетичним зв'язком до залишку аденілової кисло-



ти. Аміноациладенілат залишається зв'язаним з активним центром ферменту, а під час другої стадії фермент каталізує перенесення аміноацильного залишку на 3'-кінцевий залишок аденілової кислоти в молекулі тРНК (рис. 13.9). Складнофірний зв'язок карбоксилу амінокислоти з гідроксилом тРНК є високоенергетичним.

Для кожної із 20 амінокислот є своя аміноацил-тРНК-синтетаза, що також розпізнає одну чи декілька тРНК, відповідних даній амінокислоті.

Таким чином, аміноацил-тРНК-синтетази мають специфічні ділянки для зв'язування амінокислоти, тРНК і АТФ. Фермент розпізнає послідовність нуклеотидів у дигідроуридилевій петлі тРНК, що містить модифіковану основу дигідроуридину, тому цю стадію називають ще рекогніцією (з англ. recognition — розпізнавання). Вірогідно, що всі тРНК, специфічні до одної амінокислоти, мають у цій ділянці однакову послідовність нуклеотидів, хоч і різні антикодони в антикодонівій петлі. Точність синтезу поліпептидного ланцюга визначається, головним чином, специфічністю аміноацил-тРНК-синтетазної реакції. Так, якщо після утворення синтетазою аміноацил-тРНК амінокислотний залишок перетворити хімічним шляхом в інший (наприклад, аланін у цистеїн), то під час трансляції у відповідних положеннях поліпептидного ланцюга замість аланіну включається цистеїн.

Після активації молекули аміноацил-тРНК дифундують до рибосом, на яких проходить біосинтез білка. Їх діаметр дорівнює близько 21 нм, маса близько 4 млн, коефіцієнти седиментації цілої рибосоми — 80S, великої субчастинки — 60S і малої — 40S.

У процесі синтезу поліпептидного ланцюга білка розрізняють стадії ініціації, елонгації і термінації (рис. 13.10).

Стадія ініціації починається з утворення комплексу між малою (40S) субчастинкою рибосоми, молекулами матричної РНК і ініціаторної аміноацил-тРНК. Зв'язування мРНК з рибосомою відбувається за рахунок локального спарювання рРНК з короткою ділянкою на 5'-кінці мРНК. Ініціаторною аміноацил-тРНК при синтезі будь-якого білка служить у прокаріотів N-формілметіонін-тРНК, в якій аміногрупа метіонінового залишку з'єднана з формільною групою, а в еукаріотів — метіонін-тРНК. Ініціаторна аміноацил-тРНК, що містить антикодон УАЦ, розпізнає ініціаторний кодон тРНК-АУГ і завдяки комплементарній

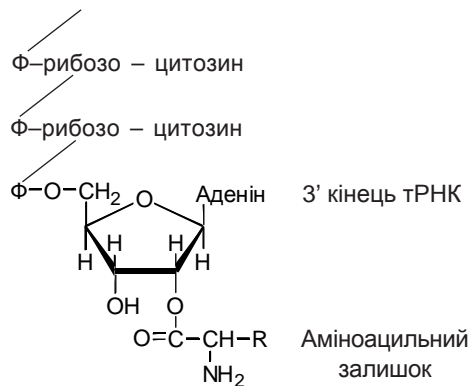
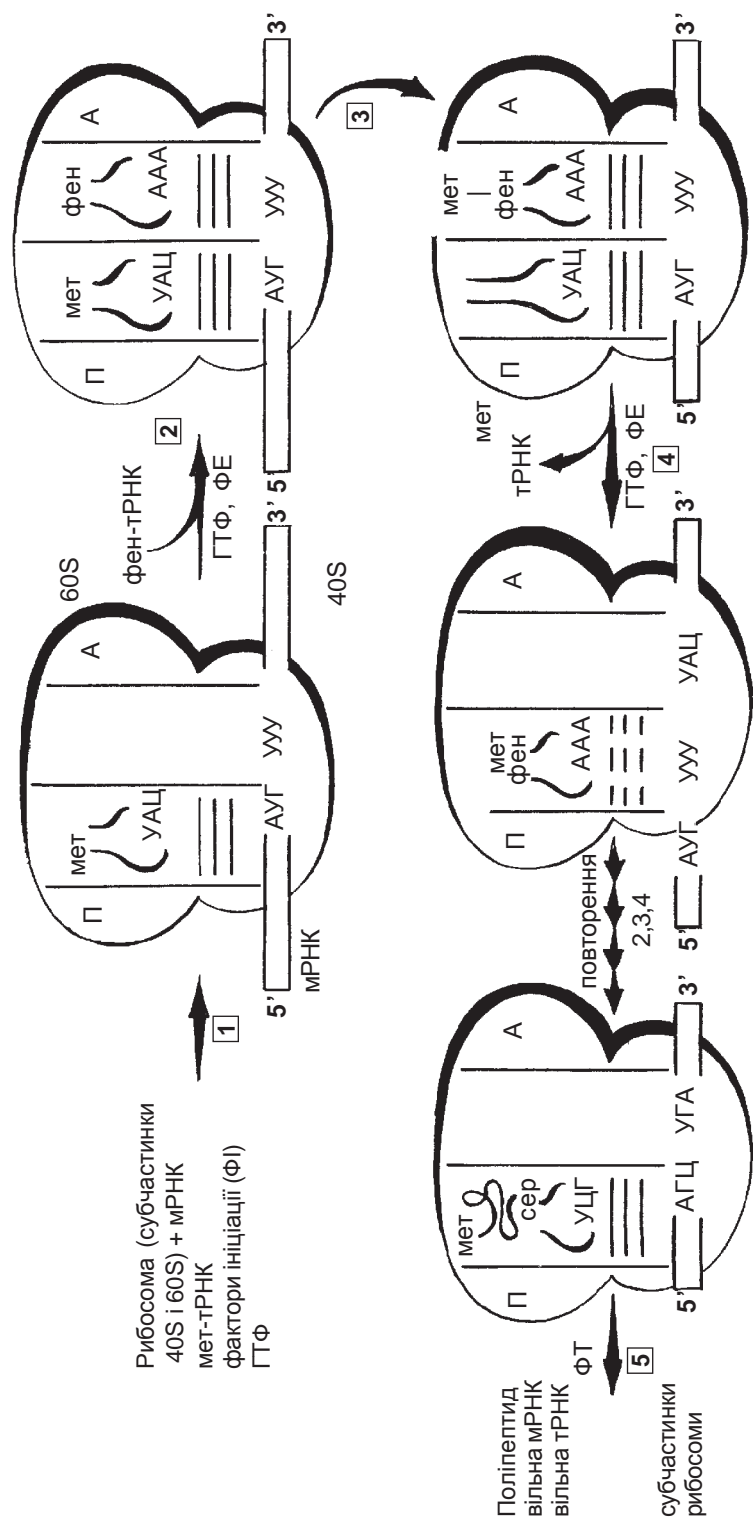


Рис. 13.9. Зв'язування тРНК з амінокислотою.



**Рис. 13.10. Схема синтезу білка:**  
 1 – стадія ініціації; 2, 3 і 4 – стадії елонгації; 5 – стадія термінації;  $\Phi I$ ,  $\Phi E$ ,  $\Phi T$  – відповідно фактори ініціації, елонгації та термінації.

взаємодії АУГ — УАЦ, а також взаємодії певної ділянки тРНК з рибосоною встановлюється у так званому пептидильному (П) центрі рибосоми, що утворюється після приєднання великої (60S) субчастинки рибосоми. В утворенні ініціаторного функціонально активного комплексу задіяні також додаткові нерибосомні білки — фактори ініціації (близько 10 білків). Під час ініціації також відбувається зв'язування і гідроліз однієї молекули ГТФ.

Крім П-центру, в рибосомі є аміноацильний (А) центр. Обидва вони утворені завдяки специфічному сполученню 40S- і 60S-субчастинок. Під час ініціації в П-центрі розмістилась метіонін-тРНК. Далі у процесі елонгації аміноацил-тРНК приєднується в А-центрі.

Елонгація починається з відбору і приєднання аміноацил-тРНК з антикодоном, комплементарним кодону мРНК, що йде за ініціаторним (на схемі — УУУ). Зв'язування аміноацил-тРНК в А-центрі здійснюється за участю білка-фактора елонгації (ФТ-1) і супроводжується гідролізом ГТФ. Між метіоніном (у прокаріотів — формілметіоніном) і амінокислотою, що знаходиться в А-центрі, утворюється пептидний зв'язок. При цьому залишок метіоніну зі своєї тРНК переноситься на аміногрупу другої амінокислоти, тобто метіонін взаємодіє з карбоксильною групою, а аміногрупа його буде вільною. Таким чином, синтез поліпептидного ланцюга починається з N-кінця і йде у напрямку до С-кінця. Реакцію утворення пептидного зв'язку каталізує пептидилтрансфераза, що входить до складу 60S-субчастинки рибосоми. В результаті реакції в П-центрі буде вільна метіонінова тРНК, а в А-центрі — дипептидил-тРНК.

Далі рибосома переміщується вздовж мРНК у напрямі до 3'-кінця на один кодон, метіонінова тРНК вивільняється із комплексу, а дипептидил-тРНК попадає в П-центр. Ця фаза елонгації називається транслокацією і потребує участі другого фактора елонгації (ФТ-2) і гідролізу ще однієї молекули ГТФ. У звільненому А-центрі рибосоми до наступного кодону мРНК приєднується аміноацил-тРНК із відповідним антикодоном і цикл повторюється. Таким чином, під час стадії елонгації відбувається послідовне нарощення поліпептидного ланцюга по одній амінокислоті відповідно до порядку кодонів мРНК.

Швидкість нарощення поліпептидного ланцюга оцінюється в 10 амінокислотних залишків за секунду. На включення в поліпептид одного амінокислотного залишку витрачається 1 молекула АТФ (на стадії активації) і 2 молекули ГТФ (на стадії елонгації). Оскільки АТФ розщеплюється до АМФ, всього витрачаються 4 високоенергетичні зв'язки. Така велика витрата енергії на синтез білка служить одним із факторів забезпечення точності трансляції.

Процес елонгації продовжується до тих пір, поки в А-центр рибосоми не потрапить один із термінальних кодонів мРНК (УАА, УАГ,

УГА), які служать сигналами закінчення синтезу поліпептидного ланцюга. Вони розпізнаються не комплементарними антикодонами аміноацил-тРНК (до термінальних кодонів таких немає), а специфічними білками — факторами термінації. За участю останніх відбувається гідролітичне відщеплення синтезованого поліпептиду від кінцевої тРНК, звільнення його, а також кінцевої тРНК і мРНК від рибосоми, дисоціація рибосоми на субодиниці.

Майже завжди мРНК транлюється одночасно багатьма рибосомами, які, розміщуючись досить близько одна від одної, послідовно рухаються з 5'-кінця до 3'-кінця мРНК. Така структура називається полірибосомою (полісомою). Кількість рибосом, що складає полісому, залежить від довжини мРНК. Звичайно полісоми містять 3-20 рибосом, а дуже довгі мРНК можуть утворювати комплекси з 50-100 рибосомами. Одночасна трансляція одної мРНК багатьма рибосомами значно збільшує ефективність використання матриці, підвищує швидкість синтезу білка. У бактерій трансляція на мРНК починається ще під час її транскрипції на ДНК.

### 2.3. Посттрансляційні зміни білків

У міру синтезу поліпептидного ланцюга формується вторинна і третинна структура білка, яка визначається амінокислотою послідовністю, тобто первинною структурою. Досить часто синтезований поліпептидний ланцюг набуває біологічно активної конформації тільки після додаткових змін структури. Ці зміни можуть бути різними і об'єднуються під поняттям посттрансляційних модифікацій, які включають:

1. Утворення дисульфідних зв'язків (містків) між залишками цистеїну.
2. Відщеплення одного чи декількох амінокислотних залишків з кінця поліпептидного ланцюга (наприклад, метіоніну, сигнальної послідовності).
3. Розщеплення певних пептидних зв'язків у молекулі білка-попередника і видалення фрагмента ланцюга, наприклад, при перетворенні проінсуліну в інсулін, хімотрипсиногену в хімотрипсин.
4. Хімічні модифікації певних амінокислотних залишків (фосфорилювання, метилювання, гідроксилювання, карбоксилювання, йодування, ацетилювання).
5. Приєднання простетичних груп чи кофакторів, наприклад гему, піридоксальфосфату, біотину, іонів металів.
6. Утворення олігомерних білків із декількох поліпептидних ланцюгів, мономерів.

Деякі із посттрансляційних модифікацій відбуваються спонтанно, без участі ферментів. Інші, зокрема ковалентні модифікації амінокислотних залишків і реакції обмеженого протеолізу, є ферментативними

процесами. Посттрансляційні модифікації приводять до утворення біологічно активної структури білка. У ряді випадків вони є зворотними і служать для регуляції активності ферментів, наприклад фосфорилування-дефосфорилування фосфорилази і глікогенсинтетази. Приєднання простетичних груп до апоферментів відіграє безпосередню роль у ферментативній функції і менш важливе як фактор, що визначає структуру білка.

#### 2.4. Інгібітори синтезу білків

Для вивчення білкового синтезу використовуються різні антибіотики, які гальмують специфічним чином певні етапи процесу трансляції. Частина з них специфічно пригнічує синтез білків прокаріотів, але не діє на еукаріоти і завдяки цьому використовується як протимікробні засоби. Нечутливість еукаріотів до дії ряду антибіотиків зумовлюється відмінностями структури білків рибосом та інших компонентів систем трансляції прокаріотів і еукаріотів.

Стрептоміцин зв'язується з 30S-субчастиною рибосом прокаріотів, порушує її структуру і зумовлює помилки при розпізнаванні кодону антикодоном. Тетрациклін гальмує стадію елонгації, блокуючи зв'язування аміноацил-тРНК в А-центрі рибосом. Левоміцетин (хлорамфенікол) інгібує активність пептидилтрансферази 50S-субчастинок рибосом прокаріотів. Циклогексимід діє аналогічним чином, але на фермент 60S-субчастинок рибосом еукаріотів. Пуроміцин перериває елонгацію поліпептидного ланцюга у прокаріотів і еукаріотів. За структурою він подібний до кінцевого аміноациладенілату в складі аміноацил-тРНК, і під час елонгації пептидний ланцюг, що росте, переноситься не на аміноацил-тРНК, а на пуроміцин. Далі приєднання амінокислот стає неможливим і незавершений ланцюг з пуроміцином на кінці відділяється від рибосоми. Еритроміцин зв'язується з 50S-субчастиною рибосом і блокує стадію транслокації. Мутації відповідних рибосомальних білків зумовлюють появу бактерій, стійких до дії антибіотиків.

Стійкість бактерій до антибіотиків може зумовлюватись також синтезом специфічних ферментів, які розщеплюють антибіотики (наприклад, пеніцилінази), модифікують їх шляхом ацетилювання, фосфорилування та інших реакцій і, таким чином, інактивують антибіотики. Крім того, стійкість виникає внаслідок змін бактеріальних мембран.

Специфічно гальмує синтез білків у еукаріотів дифтерійний токсин білкової природи. В клітинах еукаріотів цей білок розщеплюється протеолітичним ферментом на дві частини, одна з яких є ферментом АДФ-рибозилтрансферазою, що каталізує перенесення АДФ-рибозильного залишку з НАД<sup>+</sup> на фактор елонгації TF-2. Інактивація фактора зупиняє процес трансляції.

## 2.5. Регуляція біосинтезу білків

Припускають, що геном людини містить від 50 до 100 тисяч генів (геном *E. coli* — більше 3000). Кожна клітина організму містить повний набір генів, але ніколи не синтезує всі закодовані білки. Деякі білки наявні у клітині у великій кількості, а інші — у малій. Так, у більшості клітин наявні набори основних ферментів, що каталізують реакції головних шляхів метаболізму. Але клітини різних типів містять спеціалізовані білки, що реалізують характерні для даних клітин функції. Наприклад, еритроцити містять величезну кількість гемоглобіну, фібробласти — колагену, клітини скелетних м'язів — актину і міозину, але еритроцити не містять колагену, актину і міозину, а фібробласти — білків м'язів, печінки — гемоглобіну і т.п. Таким чином, кожна клітина має здатність контролювати біосинтез білків.

Зараз порівняно мало відомо про регуляцію експресії генів у тварин і більша частина результатів отримана в дослідженнях мікроорганізмів. Залежно від складу живильного середовища, бактерії синтезують багато ферментів з різною швидкістю. Наприклад, клітини *E. coli*, які ростуть на середовищі, де єдиним джерелом вуглецю служить лактоза, містять фермент  $\beta$ -галактозидазу (лактазу) у кількості, що складає близько 3 % загального клітинного білка. Якщо ж середовище містить друге джерело вуглецю (глюкозу, фруктозу та ін.), то ця кількість зменшується у 1000 раз (до декількох молекул на клітину). Таким чином, внесення лактози в живильне середовище індукує синтез  $\beta$ -галактозидази; лактоза називається індуктором, а фермент — індукованим (індуцибельним). Кінцеві продукти певних ланцюгів реакцій (наприклад, реакцій синтезу амінокислот чи нуклеотидів) викликають репресію (гальмування) синтезу відповідних ферментів, що називаються репресованими (репресибельними). Такі кінцеві продукти ферментативних реакцій називаються корепресорами.

Синтез ферментів у бактерій регулюється, головним чином, на рівні транскрипції за рахунок зміни швидкості утворення мРНК. Для пояснення механізму контролю Ф. Жакоб і Ж. Моно розробили теорію індукції-репресії активності генів, або, інакше, теорію оперона. Встановлено, що експресія структурних генів, які кодують білки чи РНК, контролюється регуляторними генами. В результаті транскрипції регуляторних генів утворюються мРНК, які служать матрицею для синтезу білків-репресорів. Останні зв'язуються з певною ділянкою молекул ДНК (оператором) і, перешкоджаючи зв'язуванню РНК-полімерази з промоторною ділянкою ДНК, блокують ініціацію транскрипції відповідних структурних генів. Сукупність одного чи декількох функціонально зв'язаних структурних генів і регуляторних ділянок ДНК (оператора і промотора) складає оперон. Регуляторний ген не обов'язково розміщений поряд з опероном, який він контролює.

На рис. 13.11 схематично зображений лактозний оперон. Він включає 3 розміщені поряд структурні гени, що кодують білки, необхідні для засвоєння лактози ( $\beta$ -галактозидазу, пермеазу і трансацетилазу). Перед ними розміщені регуляторні ділянки — промотор (П) і оператор (О). За відсутності лактози активний білок-репресор зв'язаний з оператором і транскрипція структурних генів заблокована. В результаті із-за відсутності мРНК синтез  $\beta$ -галактозидази і зв'язаних з нею ферментів пригнічується (репресується). Якщо у живильному середовищі є лактоза, вона зв'язується з білком-репресором і переводить його в неактивний стан, коли репресор втрачає здатність зв'язуватись з оператором. Від'єднання комплексу індуктор-репресор від оператора робить можливим зв'язування РНК-полімерази з промотором і транскрипцію мРНК структурних генів. Тим самим індукується синтез ферментів для засвоєння лактози.

У бактерій відкрито велику кількість оперонів. У частини оперонів білок-репресор, на відміну від лактозного, не може зв'язуватись з оператором, якщо в клітині відсутня низькомолекулярна речовина-корепресор. Такими оперонами є гістидиновий і триптофановий, які регулюють синтез ферментів, необхідних для біосинтезу бактеріями амінокислот гістидину і триптофану. При відсутності цих амінокислот у живильному середовищі має місце транскрипція структурних генів відповідних

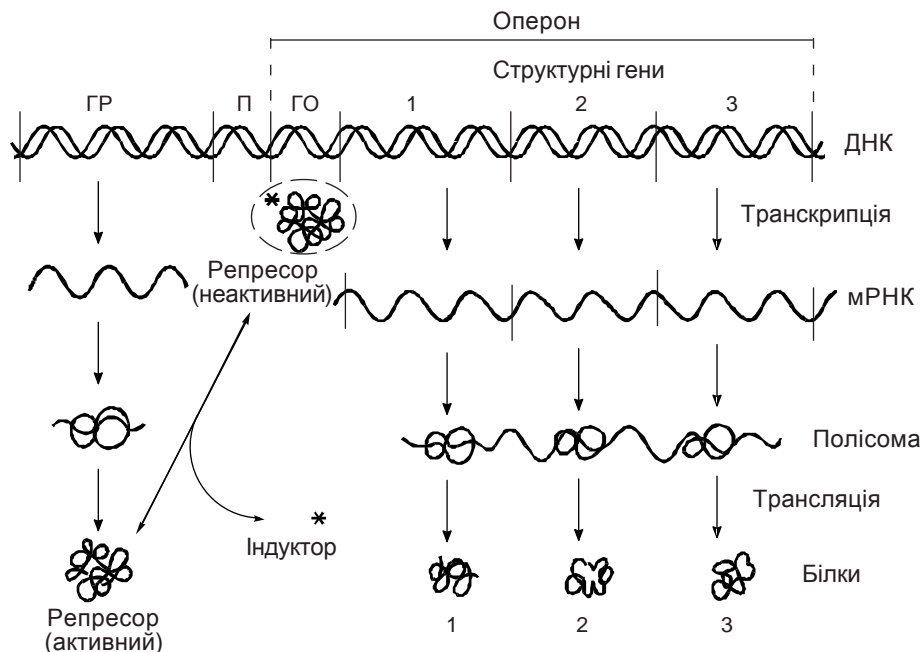


Рис. 13.11. Схема регуляції синтезу білків шляхом індукції:

ГР — ген-регулятор; П — промотор; ГО — ген-оператор; білки 1, 2, 3 — відповідно:  $\beta$ -галактозидаза, пермеаза і трансацетилаза.

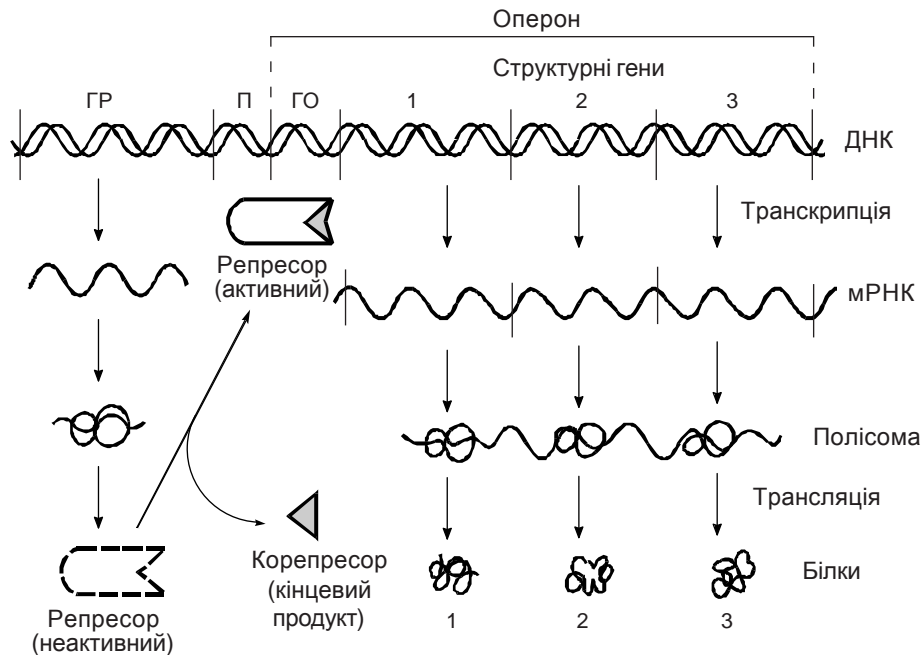
оперонів, а значить, і синтез ферментів, необхідних для утворення амінокислот. При наявності гістидину чи триптофану вони зв'язуються з білком-репресором — продуктом регуляторного гена, комплекс репресор-корепресор приєднується до оператора, внаслідок чого транскрипція структурних генів не відбувається. Таким чином, при наявності амінокислот синтез ферментів, необхідних для їх утворення, репресується. Гістидиновий оперон включає 10 структурних генів, що кодують 10 ферментів, необхідних для біосинтезу гістидину. Триптофановий оперон контролює синтез 5 поліпептидів (рис. 13.12).

Отже, двома важливими особливостями контролю активності генів шляхом індукції і репресії є:

1) під безпосереднім контролем знаходиться процес транскрипції (синтез мРНК), а контроль трансляції — тільки наслідок;

2) контроль здійснюється завдяки переходу білка-репресора з неактивного в активний стан і навпаки під дією індуктора та корепресора.

Крім регуляції експресії генів шляхом взаємодії білка-репресора з індукторами чи корепресорами, відкриті й інші регуляторні сигнали. Так, на процес транскрипції впливають надспіралізація ДНК, наявність специфічних нуклеотидних послідовностей ДНК, які служать регуляторними елементами різних типів, метилювання цитозину в ДНК. Вірогідно, що ці регуляторні сигнали також впливають на взаємодію між ДНК і білками.



**Рис. 13.12. Схема регуляції синтезу білків шляхом репресії:**

*ГР — ген-регулятор; П — промотор; ГО — ген-оператор; білки 1, 2, 3 — відповідно: β-галактозидаза, пермеаза і трансацетилаза.*



Біологічне значення регуляції біосинтезу білків шляхом індукції і репресії генів полягає в тому, що вона дозволяє бактеріям пристосуватись до змін навколишнього середовища. Експресуються тільки ті гени, продуктів яких потребує клітина в даний момент згідно з зовнішніми умовами. У багатоклітинних організмах рослин і тварин також має місце адаптивна регуляція експресії генів шляхом індукції і репресії при зміні концентрації певних метаболітів, гормонів. Та основна проблема регуляції дії генів в вищих організмах зв'язана з тим, що всі клітини містять одну і ту ж ДНК, але повинні виконувати різні функції, а для цього синтезувати різні білки. Вибір білків, які повинні синтезуватись в тій чи іншій клітині, здійснюється основним чином на рівні транскрипції. Кожна клітина характеризується специфічною комбінацією активних і неактивних генів, яка поступово змінюється у процесі розвитку. Таким чином, відмінності клітин при диференціації виникають внаслідок стабільної репресії одних генів і дерепресії інших. Безперечно, експресія ДНК у вищих організмів регулюється набагато досконалішими механізмами, ніж у бактерій, і зараз інтенсивно вивчається.

В еукаріотів регуляція біосинтезу білка відбувається за участю хромосомних білків і так званої малої ядерної РНК.

Хромосомні білки (гістони і негістонові білки), таким чином, виконують не тільки структурну, але і регуляторну функцію, полегшуючи або утруднюючи транскрипцію певних генів хроматину. Гістони виступають у ролі негативного регулятора біосинтезу білка (подібно до репресорів у бактерій). Вони своїм позитивним зарядом зв'язуються з негативно зарядженими фосфатами ДНК і блокують транскрипцію. За цих умов транскрипція може відбуватись тільки при послабленні зв'язку гістонів з ДНК. Отже, зменшення позитивного заряду гістонів або модифікація їх структури буде призводити до деблокування транскрипції. Цьому сприяють такі перетворення гістонів, як фосфорилування, ацетилювання і метилювання. Внаслідок таких модифікацій полегшується транскрипція і збільшується синтез РНК. В той же час можна припустити, що гістони не можуть забезпечувати специфічності регуляції генів, тому що їх число дуже обмежене (всього 5 різновидів). Вірогідніше, що регуляторна функція гістонів неспецифічна або специфічна для якихось однотипних транскриптонів.

Більш важлива роль в регуляції синтезу білка повинна належати негістоновим білкам ядра, яких нараховується понад 500 фракцій. Ці білки, як правило, містять негативний заряд і можуть зв'язуватись з певними специфічними ділянками ДНК. Тому вони відіграють роль позитивних регуляторів синтезу білка, полегшуючи транскрипцію в місцях зв'язування ДНК. Найбільш активно підсилюють транскрипцію фосфорильовані негістонові білки. Не виключено, що своїм значним негативним зарядом вони утворюють комплекс з позитивно зарядженими

гістонами і відтягують їх від ДНК, що приводить до полегшення транскрипції. Регулятором транскрипції виступає і низькомолекулярна ядерна РНК (мала ядерна РНК), яка перебуває в ядрі у комплексі з білком (РНП). Такий рибонуклеопротеїн може вибірково включати гени шляхом комплементарної взаємодії з акцепторними ділянками транскриптонів. Регуляторна функція малої ядерної РНК вивчається.

Регуляція синтезу білка в еукаріотів здійснюється на рівні транскрипції і трансляції. В першому випадку це проявляється у вибірковості дії різних регуляторів на окремі гени. Регуляція на рівні трансляції більше проявляється на швидкості синтезу окремих білків в рибосомах і менше на їх амінокислотному складі, бо під час трансляції лише механічно відтворюється програма мРНК. Речовини, що прискорюють синтез білка, називаються індукторами, а ті, що сповільнюють його, — інгібіторами. Індуктори (наприклад, гормони), потрапляючи в ядро клітини, взаємодіють з молекулами-регуляторами транскрипції або викликають їх модифікацію. Індуктори можуть включати "свої" гени в різних ділянках хромосом шляхом інактивації репресорної дії гістонів, зв'язуючись з ними або активуючи ферменти, які здійснюють їх фосфорильовання чи ацетилювання. Індуктори можуть також викликати модифікацію негістонових білків або діяти опосередковано через малу ядерну РНК. В кінцевому рахунку індуктор полегшує зв'язування РНК-полімерази з промотором і утворення копій транскриптонів-транскриптів.

Після припинення дії індуктора відбувається від'єднання модифікованих груп від гістонів, останні знову з'єднуються з ДНК, що призупиняє транскрипцію. Аналогічних змін зазнають і негістонові білки, які знову зв'язуються з хроматином.

Регуляція синтезу білка на рівні транскрипції може здійснюватись і шляхом впливу речовин на білкові фактори, що контролюють в рибосомах ініціацію, елонгацію і термінацію, і на різні функціональні ділянки рибосом. Індуктори застосовують з метою стимуляції синтезу білка в пошкоджених або атрофованих (внаслідок бездіяльності) органах, для стимуляції росту дітей, котрі погано фізично розвиваються. Крім гормонів, індукторами можуть виступати негормональні речовини, що одержані синтетично, або похідні гормонів. Як індуктори синтезу білків застосовують і деякі речовини, які стимулюють синтез азотових основ нуклеїнових кислот, наприклад оротат калію.

Інгібітори синтезу білка використовують для пригнічення поділу і росту клітин.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ  
"СИНТЕЗ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ І БІЛКІВ"

1. Які сполуки є субстратами для ДНК-полімерази?
  - A. дАМФ, дГМФ, дЦМФ, дТМФ
  - B. дАДФ, дГДФ, дЦДФ, дТДФ.
  - C. дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ.
  - D. дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дУТФ
  - E. АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ.
2. Які сполуки є субстратами для РНК-полімерази?
  - A. дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дУТФ.
  - B. АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ.
  - C. АДФ, ГДФ, ЦДФ, УДФ.
  - D. АМФ, ГМФ, ЦМФ, УМФ.
  - E. АТФ, ГТФ, ЦТФ, ТТФ.
3. Безпосереднім субстратом, необхідним для включення амінокислотного залишку в поліпептидний ланцюг білка, є:
  - A. Вільна амінокислота.
  - B. Комплекс амінокислоти з АДФ.
  - C. Комплекс амінокислоти з УДФ.
  - D. Комплекс амінокислоти з тРНК.
  - E. Комплекс амінокислоти з мРНК.
4. Включення 1 амінокислоти у поліпептидний ланцюг вимагає затрати такої кількості макроергічних зв'язків:
  - A. 1.
  - B. 2.
  - C. 3.
  - D. 4.
  - E. 5.
5. Виродженість генетичного коду означає, що:
  - A. Один кодон кодує одну амінокислоту.
  - B. Один кодон кодує декілька амінокислот.
  - C. Три кодони із 64 не кодують амінокислот.
  - D. Одна амінокислота кодується одним кодоном.
  - E. Одна амінокислота кодується декількома кодонами.
6. Яке із тверджень про ознаки генетичного коду за сучасними даними неправильне?
  - A. Універсальний.
  - B. Лінійний.
  - C. Колінеарний.
  - D. Вироджений.
  - E. Однонаправлений.

7. Велика група антибіотиків, що використовуються в медицині, інгібує синтез нуклеїнових кислот і білків. Який конкретний етап чи реакцію із нижчеперерахованих гальмують тетрациклін (7.1), стрептоміцин (7.2), пуроміцин (7.3), актиноміцин (7.4), рифампіцин (7.5), хлорамфенікол (7.6)?

- A. Ініціація транскрипції у прокаріотів.
- B. Транскрипція у прокаріотів і еукаріотів.
- C. Ініціація трансляції у прокаріотів.
- D. Пептидилтрансферазна реакція процесу трансляції у прокаріотів.
- E. Зв'язування аміноацил-тРНК в А-центрі рибосоми прокаріотів.
- F. Елонгація поліпептидного ланцюга у прокаріотів і еукаріотів.

8. Дифтерійний токсин порушує в організмі людини процес:

- A. Реплікації.
- B. Транскрипції.
- C. Ініціації трансляції.
- D. Елонгації трансляції.
- E. Термінації трансляції.

9. Тимідиловий нуклеотид (дТМФ) входить до складу:

- A. ДНК.
- B. мРНК.
- C. рРНК.
- D. тРНК

9.1. Містить всі наступні компоненти, крім:

- A. Тиміну.
- B. Рибози.
- C. Дезоксирибози.
- D. Фосфату.

9.2. Утворюється із:

- A. ТМФ.
- B. ЦМФ.
- C. УМФ.
- D. дЦМФ.
- E. дУМФ.

9.3. Синтезується шляхом реакції:

- A. Фосфорилування.
- B. Ацетилування.
- C. Метилування.
- D. Дезамінування.
- E. Декарбоксилування.

10. Для синтезу потрібні всі наступні компоненти, крім:

- A. НАДФН
- B. N<sub>5</sub>N<sub>10</sub>-метилентетрагідрофолієвої кислоти.

- C. Тіоредоксину.
- D. Тимідилатсинтази.
- E. Дигідрофолабредуктази.

11. Інгібітором синтезу дТМФ є:

- A. Урацил.
- B. Уридин.
- C. Тимін.
- D. Цитозин.
- E. 5-фторурацил.

12. Інгібітори синтезу дТМФ застосовуються для лікування:

- A. Анемії.
- B. Інфаркту міокарда.
- C. Інфекційних хвороб.
- D. Злоякісних пухлин.
- E. Подагри.

## РОЗДІЛ 14. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ СПАДКОВИХ РОЗЛАДІВ

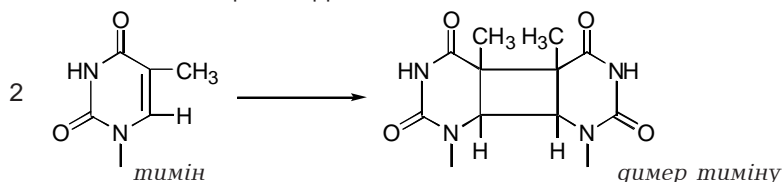
Внаслідок реалізації генетичної інформації, закладеної в генотипі, формується фенотип — сукупність зовнішніх ознак та властивостей організму. Генотип — це не просто сума незалежних генів, а система генів, яка базується на їх постійній взаємодії. Узгоджена робота різних генів лежить в основі програми формування фенотипу і, таким чином, є основою для нормальних чи патологічних процесів в організмі. До змін структури генотипу призводять мутаційна та комбінативна мінливість.

Нині медики дедалі глибше усвідомлюють значення генетичних факторів в етіології та патогенезі багатьох захворювань, як моногенних розладів, так і багатофакторних хвороб із спадковою схильністю. До останніх належать 90 % хронічних неінфекційних захворювань, у тому числі поширених: ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба, цукровий діабет, рак, псоріаз, шизофренія та інші.

### 1. МУТАЦІЇ І СИСТЕМИ РЕПАРАЦІЇ СТРУКТУРНИХ ПОШКОДЖЕНЬ ДНК

Під час реплікації виникають помилки в структурі ДНК. Вони виправляються ДНК-полімеразою, яка володіє здатністю до корекції помилок, і тому кількість їх при реплікації не перевищує однієї на  $10^9$ - $10^{10}$  нуклеотидних залишків. Але пошкодження ДНК постійно виникають під дією різноманітних фізичних, хімічних та біологічних факторів зовнішнього середовища. Тому клітини містять спеціальні ферментні системи (системи репарації), здатні виправляти структурні пошкодження ДНК.

Добре вивчений механізм репарації пошкоджень ДНК, зумовлених ультрафіолетовим опроміненням. Пошкодження полягає в утворенні димерів із двох сусідніх піримідинових основ, які стоять в одному полінуклеотидному ланцюгу. Частіше утворюються димери тиміну. Основи зшиваються ковалентно за місцем подвійних зв'язків:



Утворений димер перешкоджає реплікації і тому повинен бути видалений із ДНК. Це досягається послідовною дією декількох ферментів (рис. 14.1). Специфічна УФ-ендонуклеаза зв'язується з місцем порушення правильної двоспиральної структури ДНК і розрізає пошкоджений ланцюг біля тимінового димеру. Олігонуклеотид з тиміновим димером відщеплюється 5'-3'-екзонуклеазою, а ДНК-полімераза I виконує репаративну реплікацію, тобто включає комплементарні дезоксирибонуклеотиди. Матрицею служить непошкоджений ланцюг. Новосинтезований фрагмент приєднується фосфодієфірним зв'язком до основного ланцюга ДНК під дією ДНК-лігази. Таким чином, відновлюється (репарується) первинна структура ДНК.

Процес репарації ультрафіолетових пошкоджень ДНК порушений у хворих на пігментну ксеродерму, рідкісну спадкову хворобу. Шкіра у них дуже чутлива до сонячного світла, часто розвиваються пухлини шкіри. Виявлено декілька варіантів пігментної ксеродерми, зумовлених дефектами різних ферментів системи репарації. При більш поширеній формі хвороби дефектна УФ-ендонуклеаза.

Азотові основи в складі ДНК можуть перетворюватись в інші, що зумовлює зміни характеру спарювання основ. Так, цитозин при дезамінуванні переходить в урацил, який під час реплікації утворює комплементарну основу з аденіном. При повторній реплікації напроти аденіну буде приєднуватись тимін. Таким чином, вихідна пара Ц-Г перейде у пару А-Т. Дезамінування цитозину, а також аденіну і гуаніну відбувається дуже повільно, спонтанно — в результаті гідролізу, а під дією ряду

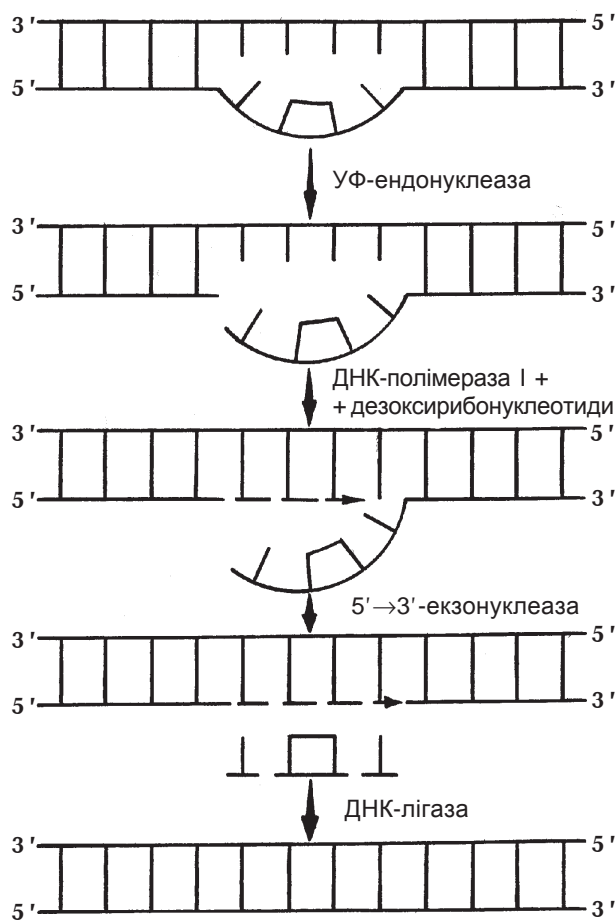
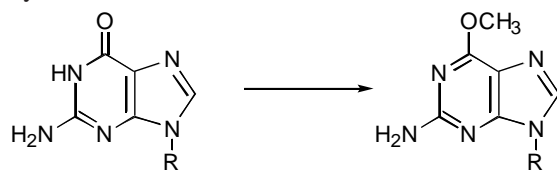


Рис. 14.1. Репарація тимінового димеру в ДНК.

хімічних агентів навколишнього середовища значно зростає. Так, нітри-ти, нітрати й органічні нітрозаміни утворюють в організмі азотисту кис-лоту  $\text{HNO}_2$ , яка інтенсивно окиснює аміногрупи в гідроксильні.

Ряд хімічних речовин (похідні ісприту, диметилсульфат, епоксиди) зумовляють приєднання до азотових основ нуклеотидів алкільних груп (метилу, етилу й інших). Наприклад, при метилюванні гуаніну утворюється 6-0-метилюанін:



Останній, на відміну від гуаніну, не утворює комплементарної пари з цитозином. Таким чином, алкільні агенти зумовляють виникнення помилкових пар основ. Крім того, вони індукують утворення в ДНК поперечних зшивок між ланцюгами та відрив модифікованих основ.

Змінені азотові основи в ДНК видаляються репаративними фер-ментами. Спочатку ДНК-глікозидаза розпізнає в полінуклеотидному лан-цюгу неправильну основу і розриває зв'язок цієї основи з дезоксири-бозним залишком. Є декілька ДНК-глікозидаз, які видаляють специфіч-но урацил, гіпоксантин чи іншу змінену основу. Далі ендонуклеаза гідролізує фосфодієфірний зв'язок біля місця, де відщеплена основа, а ДНК-полімераза I і ДНК-лігаза добудовують ланцюг аналогічно, як при видаленні піримідинових димерів.

Крім азотистої кислоти і алкілувальних агентів, відомі інші хімічні мутагени — інгібітори синтезу ДНК, вільні радикали, радіотоксини, ана-логи пуринових і піримідинових основ, деякі антибіотики. Серед фізич-них мутагенів найважливішим є іонізуюче випромінювання. Крім замін основ і піримідинових димерів, мутагени зумовляють односторонні розри-ви в ДНК, міжниткові поперечні зшиви, відщеплення основ. Розглянуті вище та інші системи репарації виправляють пошкодження ДНК. Але частина пошкоджень та помилок, що виникли при реплікації ДНК, зали-шаються не виправленими й успадковуються. Такі зміни структури ДНК називаються мутаціями. Частота їх — одна на мільйон клітинних поділів.

Залежно від розмірів ушкодження, розрізняють генні (точкові) і хро-мосомні мутації. Точкова заміна пари основ може змінити зміст кодону (місенс-мутація), що приводить до заміни однієї амінокислоти у білку. Утворення термінуючого кодону (нонсенс-мутація) зумовлює обрив недо-будованого поліпептидного ланцюга. Делеції і вставки пар нуклеотидів дають мутації зі зсувом рамки зчитування, переважна більшість яких призводить до утворення неактивних білків. При хромосомних абераціях змінюється кількість хромосом або структура окремих хромосом, тому порушуються функції багатьох генів. Хромосомні розлади у більшості



зумовлюють летальність ембріонів (спонтанні аборти) чи народження мертвого плода. Рідше діти народжуються живими, але з вадами розвитку.

## 2. ПОЛІМОРФІЗМ БІЛКІВ І БІОХІМІЧНА ІНДИВІДУАЛЬНІСТЬ

Різного типу мутації вносять певний вклад у генотипну (спадкову) мінливість. Проте більше значення для еволюції мають генетичні рекомбінації і транспозиції, за допомогою яких досягається широке перегрупування генів, утворення геномів з новими властивостями. Множинність алелів і генних локусів зумовлює поліморфізм білків, тобто відмінності у структурі, характерні для багатьох білків у популяції.

Одним із найкраще вивчених є гемоглобін, для якого відкрито на даний час близько 300 різних варіантів. Поліпептидні ланцюги гемоглобіну кодуються 8 різними генними локусами, кожний з яких визначає утворення своєї субодиниці. Структура  $\alpha$ -ланцюгів кодується кластером генів у 16-й хромосомі, а гени всіх інших ланцюгів розміщені у короткому плечі 11-ї хромосоми. У процесі індивідуального розвитку людини відбувається послідовна зміна експресії не- $\alpha$ -генів. Так, при переході в після-ембріональному періоді від фетального гемоглобіну ( $\alpha_2\gamma_2$ ) до основного гемоглобіну дорослих Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ) і мінорного A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) відбувається активація генних локусів  $\beta$  і  $\delta$  замість  $\gamma$ .

Більшість варіантів гемоглобінів зумовлені наявністю мутантних алелів генів, які кодують  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - чи  $\delta$ -ланцюги. За останніми даними, в середньому 3 % жителів Землі є гетерозиготними носіями аномальних гемоглобінів. Більше всього аномальних гемоглобінів виникло внаслідок точкової мутації в одному з генів, яка привела до заміни одного амінокислотного залишку іншим. Рідше зустрічаються гемоглобіни з делеціями чи вставками амінокислот, подовженими або гібридними поліпептидними ланцюгами. Багато змінених гемоглобінів функціонують нормально, але понад половину варіантів мають клінічне значення. Ці форми патології називаються гемоглобінопатіями. Ступінь клінічних проявів гемоглобінопатій може бути різним: від повної відсутності симптомів до порушень, не сумісних із життям. Близько десятка аномальних гемоглобінів поширені, а інші відкриті тільки в окремих сім'ях. Найпоширенішим є гемоглобін S у хворих із серпоподібноклітинною анемією.

Відомі множинні форми багатьох білків, у тому числі ферментів. Їх називають ізобілками та ізоферментами. Значно краще вивчена множинність форм серед ферментів, ніж серед білків-неферментів. Це пояснюється не більшою поширеністю чи фізіологічною значимістю ізоферментів, а тим, що завдяки специфічним каталітичним властивостям їх легше відкрити. Серед усіх білків організму людини найбільший ступінь поліморфізму властивий білкам головного комплексу гістосумісності і імуноглобулінам.

Генетичний поліморфізм білків пояснює давно відому різноманітність живих організмів, зокрема людей, у межах популяції. Біохімічні особливості організму людини визначають приблизно 100 тисяч структурних генів. Вважають, що в середньому гетерозиготність на один генний локус складає 20-25 % і для значної кількості із десятків тисяч структурних локусів людини існують альтернативні алелі. Тому ймовірність появи двох осіб з однаковою комбінацією алелів є надзвичайно мала. Таким чином, можна говорити про неповторну біохімічну індивідуальність кожної людини, з якою пов'язані індивідуальні особливості росту, розвитку, стану здоров'я, чутливість чи резистентність до конкретних захворювань.

### 3. СПАДКОВІ ХВОРОБИ

Аналогічно до розглянутих вище гемоглобінів, генні варіанти різних білків, у тому числі ферментів, можуть відрізнятися за біологічною активністю аж до повної її відсутності. Наслідки генетичних порушень бувають різними: 1) несумісність з життям — плід гине на різних етапах розвитку, 2) спадкові захворювання, які можуть проявлятися клінічно різною мірою — від смерті в ранньому дитячому віці до таких, які розвиваються тільки у разі провокуючого впливу зовнішніх чинників; 3) без функціональних відхилень і відповідних клінічних проявів.

На даний час відомо понад 5500 молекулярно-генних хвороб. Більшість із них зумовлені мутаціями в структурних генах, тобто якісними змінами білків. Значно рідше виявляються кількісні зміни вмісту в організмі певного білка без порушень його первинної структури. Ці розклади зумовлюються мутаціями регуляторних нуклеотидних послідовностей. Для багатьох генних хвороб розкрита молекулярна природа, тобто встановлені змінені білки і гени-мутанти. Проте існує багато спадкових хвороб, для яких пошкоджені білки ще не ідентифіковані. В табл. 14.1 названі деякі молекулярно-генні хвороби. Змінені білки частіше є ферментами і такі захворювання називають ензимопатіями (ферментопатіями). Та дефектними можуть бути і білки-неферменти, які виконують інші біологічні функції: гемоглобін, білки плазми крові (фактори згортання крові, імуноглобуліни, церулоплазмін,  $\alpha_1$ -антитрипсин, аполіпопротеїни), структурні білки (колаген, еластин), білки-рецептори до гормонів та інших біологічно активних речовин, транспортні білки, які здійснюють трансмембранне перенесення різних речовин у ниркових каналцях і слизовій оболонці тонкого кишечника.

Дефекти ферментів зумовлюють вроджені порушення обміну різних речовин — амінокислот, вуглеводів, ліпідів, порфіринів, білірубину, пуринів, піримідинів тощо. При цьому можливі різні типи наслідків блоку метаболізму:

Таблиця 14.1. Деякі спадкові захворювання людини

Хвороба	Тип успадкування	Дефектний білок чи фермент
I. Порушення обміну вуглеводів		
Недостатність дисахаридаз у кишкового	Р	Лактаза, сахараза, ізомальтаза
Глікогенози	Р	Ферменти метаболізму глікогену
Есенціальна фруктозурія	Р	Фруктокіназа
Вроджена непереносимість фруктози	Р	Альдолаза фруктозо-1,6-дифосфату
Галактоземія	Р	Галактозо-1-фосфатуридил-трансфераза
Есенціальна пентозурія	Р	Ксилулозодегідрогеназа
Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (гемолітична анемія)	Х-Р	Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
Мукополісахаридози	Р	Глікозидази лізосом
Ниркова глюкозурія	Д	Порушення транспорту глюкози
II. Порушення обміну ліпідів		
Гіперхіломікронемія		Ліпопротеїнліпаза, апопротеїн С <sub>2</sub>
Сімейна гіперхолестеринемія (гіпербеталіпопротеїнемія)	Д	Рецептори до ЛНГ
Недостатність лецитин-холестеринацилтрансферази плазми крові	Р	Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ)
Хвороба Тандє (гіпоальфаліпопротеїнемія)	Р	Апопротеїн А
Абеталіпопротеїнемія	Р	Апопротеїн В
Сфінголіпідози	Р, Д	Ферменти лізосом
III. Порушення обміну амінокислот		
Фенілкетонурія	Р	Фенілаланін-4-монооксигеназа (фенілаланінгідроксилаза)
Алкаптонурія	Р	Гомогентизат-діоксигеназа
Тирозинози I і II	Р	Тирозинаміотрансфераза, 4-оксифенілпіруватдіоксигеназа
Альбінізм	Р	Тирозиназа
Первинна гіпероксалурія	Р	Глюксилаттрансфераза
Гіпергліцинемія		Фермент розщеплення гліцину
Гомоцистинурія	Р	Цистатіонінсинтаза
Цистатіонурія	Р	Цистатіонінліаза
Цистиноз	Р	Порушення транспорту цистину
Цистинурія	Р	Порушення транспорту цистину, орнітину, аргініну і лізину
Хвороба Хартнупа	Р	Порушення транспорту триптофану й інших нейтральних амінокислот
Іміногліцинурія	Р	Порушення транспорту проліну, оксипроліну і гліцину
Хвороба "кленового сиропу"	Р	Дегідрогеназа $\alpha$ -кетокислот з розгалуженим вуглецевим ланцюгом

Продовження табл. 14.1.

Хвороба	Тип успадкування	Дефектний білок чи фермент
Гіпервалінемія		Валінамінотрансфераза
Гістидинемія	Р	Гістидаза
Гіперпролінемія		Ферменти розщеплення проліну
Порушення синтезу сечовини (гіперамоніємія та інші)		Ферменти циклу синтезу сечовини
Метилмалонова ацидурія		Метилмалоніл-КоА-мутаза
IV. Порушення обміну пуринів, піримідинів, порфіринів		
Синдром Леша-Ніхана	Х-Р	Гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза
Первинна гіперурикемія (подагра)		Фосфорибозилпірофосфат-синтетаза, глюкозо-6-фосфатаза
Ксантинурія	Р	Ксантиноксидаза
Комбінована імунологічна недостатність Т- і В-лімфоцитів		Аденозиндезаміназа
Оротацидурія		Ферменти синтезу УМФ
Еритропоетичні і печінкові порфірії	Д	Ферменти синтезу гему
V. Порушення обміну та транспорту білірубину		
Синдром Кріглера-Найяра, тип I	Р	УДФ-глюкуронілтрансфераза
Синдром Кріглера-Найяра, тип II	Д	УДФ-глюкуронілтрансфераза
Синдром Жільбера	Д	Порушення транспорту білірубину
Синдром Дубіна-Джонсона	Р	- “ -
Синдром Ротора	Р	- “ -
VI. Аномалії білків плазми крові		
Анальбумінемія	Р	Альбумін
Бісальбумінемія	Д	Альбумін
Недостатність $\alpha_1$ -антитрипсину (сприяє розвитку емфіземи легень)	Р	$\alpha_1$ -антитрипсин
Хвороба Вільсона-Коновалова (порушення обміну міді)	Р	Церулоплазмін
Недостатність трансферину		Трансферин
Гіпокоагуляція, гемофілія	Х-Р, Р, Д	Фактори згортання крові
Імунодефіцитні стани (агаммаглобулінемія, дисгаммаглобулінемія)		Імуноглобуліни
VII. Аномалії еритроцитів		
Гемоглобінопатії		Гемоглобін
Таласемії		Гемоглобін
Спадкова метгемоглобінемія	Р	НАДФ-метгемоглобінредуктаза, метгемоглобін
Спадковий сфероцитоз	Д	Спектрин мембран
Гемолітичні анемії, різні типи		Глюкозо-6-фосфатгедрогеназа, глутатіонредуктаза, глюкозофосфатізомераза, піруваткіназа

Хвороба	Тип успадкування	Дефектний білок чи фермент
VIII. Аномалії колагену		
Незавершений остеогенез	Д, Р	Колаген типу I
Синдром Марфана	Д	Колаген ( $\alpha_1$ -ланцюг)
Синдром Елерса-Данлоса, різні типи	Д, Р, Х-Р	Колаген
Синдром Елерса-Данлоса, тип V		Лізілоксидаза
Синдром Елерса-Данлоса, тип VI		Лізингідроксилаза
Синдром Елерса-Данлоса, тип X		Фібронектин
IX. Ендокринні захворювання		
Гіпотиреоз	Р	Ферменти синтезу гормонів щитоподібної залози
Адреногенітальний синдром (природжена гіперплазія кори надниркових залоз)	Р	21-гідроксилаза, II $\beta$ -гідроксилаза та інші ферменти синтезу кортикостероїдів
Псевдогіпоальдостеронізм	Р	Нечутливість рецепторів ниркових каналців до альдостерону
Псевдогіпопаратиреоз	Х-Д, Р, Д	Нечутливість клітин-мішеней до паратгормону
Нецукровий діабет	Д	Синтез антидіуретичного гормону
Нефрогенний нецукровий діабет	Х-Д	Рецептори клітин ниркових каналців до АДГ
Тестикулярна фемінізація	Х-Р	Рецептори до тестостерону

1. Недостатність або повна відсутність продукту реакції, що зумовлює розвиток захворювання. Прикладами можуть бути спадкові порушення синтезу деяких гормонів, піримідинових нуклеотидів (оротацидурія), меланіну при альбінізмі, вітамінонезалежні авітамінози. Цікаво, що в процесі еволюції організм людини втратив ферменти синтезу вітамінів і незамінних амінокислот. Тому ці речовини повинні надходити в організм з їжею.

2. Накопичення в організмі субстрату дефективного ферменту чи його попередника, збільшений рівень яких проявляє токсичну дію. До таких ензимопатій відносяться галактоземія, лізосомні хвороби накопичення, деякі глікоgenoзи.

3. Утворення продукту чи продуктів побічного шляху перетворення субстрату, який у нормі не функціонує. Наприклад, при фенілкетонурії фенілаланін не окиснюється в тирозин, а частково перетворюється у фенілмолочну, фенілпіровиноградну та фенілоцтову кислоти, які не зазнають подальших перетворень, а накопичуються в організмі і проявляють токсичну дію, перш за все, на нервову систему. Сам фенілаланін у підвищеній кількості також, вірогідно, проявляє токсичну дію. Фенілаланін і аномальні продукти його перетворення виділяються із

сечею, що використовується у скринінгових дослідженнях новонароджених із метою ранньої діагностики захворювання.

Клінічні прояви деяких ензимопатій спостерігаються під впливом вживання певних ліків. Порушення метаболізму лікарських препаратів чи відмінна від норми реакція організму на них зумовлюють розвиток токсичних явищ. Прикладом може бути дія міорелаксанту дитиліну в осіб з аномальною холінестеразою плазми крові, протималярійного препарату примахіну чи сульфаніламідів при недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів.

Молекулярно-генні спадкові хвороби зустрічаються досить рідко. Набагато поширеніші хвороби, зумовлені спільним впливом генетичних факторів та чинників навколишнього середовища. Такими є шизофренія, астма, ішемічна хвороба серця, есенціальна гіпертонія, виразкова хвороба, цукровий діабет, природжені вивих стегна і вади серця тощо. Генетична (спадкова) схильність до таких захворювань успадковується на багатофакторній основі, тобто порушення відбуваються, ймовірно, у багатьох генах. Родичі хворих людей більше схильні до багатофакторних захворювань, ніж решта населення, оскільки вони частіше успадковують аномальні гени.

Для виявлення спадкових порушень у новонароджених дітей досліджують експрес-методами сечу або кров. Діагноз підтверджують визначенням активності аномальних ферментів чи інших білків у спеціалізованих центрах. У практику впроваджено масовий скринінг новонароджених на фенілкетонурію, галактоземію, природжений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром. Проведення ферментного і цитогенетичного аналізів культивованих клітин амніотичної рідини має можливість встановити діагноз значної кількості спадкових порушень обміну речовин на ранніх стадіях вагітності. У цих випадках переривання вагітності служить засобом профілактики спадкових хвороб. Деякі спадкові захворювання можна лікувати шляхом повного чи часткового вилучення з раціону компонентів їжі, обмін яких порушений (лактози, фруктози, фенілаланіну), введення в організм продукту блокованої реакції (піримідинових нуклеотидів при оротацидурії) чи білкового продукту аномального гена (гормонів, білків плазми крові), нейтралізації і виведення з організму речовин, що накопичуються (міді при хворобі Вільсона-Коновалова, заліза при ідіопатичному гемохроматозі), введення коферментів, ферментів, алотрансплантації (кісткового мозку, печінки, нирок). Розробляються генноінженерні методи лікування спадкових хвороб.

#### 4. ГЕННА ІНЖЕНЕРІЯ

В останні роки завдяки успіхам молекулярної біології розробляються методи, які дають можливість проводити маніпуляції з генами з ме-

тою видозміни генотипу, а отже, і фенотипних ознак організму. Ту галузь молекулярної генетики, яка опрацьовує методи конструювання необхідних генів і внесення їх у клітину господаря з метою видозміни генетичних властивостей, називають генною інженерією.

Методи генної інженерії успішно використовуються для з'єднання генів різних організмів (вірусу і еукаріотів) з метою покращання спадкових ознак організму (селекція), промислового одержання білків, які є продуктами дії пересаджених генів у клітину і т.п. Одним із завдань генної інженерії є створення нових фенотипів шляхом пересадки генів із одного організму в геном іншого, а також виправлення спадкових дефектів геному, тобто лікування спадкових хвороб. Вже одержано нові форми мікроорганізмів, які синтезують корисні для людини продукти, зокрема лікарські речовини.

Для методів пересадки генів необхідними є такі стадії:

- 1) одержання необхідного гена, тобто фрагмента ДНК, що кодує біосинтез відповідного білка;
- 2) одержання рекомбінантної (гібридної) ДНК, тобто з'єднання одержаного гена з так званою векторною молекулою;
- 3) перенесення рекомбінантної ДНК в клітину реципієнта;
- 4) клонування рекомбінантних ДНК (гібридних клітин).

#### **4.1. Одержання потрібного гена**

Гени одержуються або хімічним, або ферментативним способом. Знаючи первинну структуру білка, можна встановити послідовність нуклеотидів у гені цього білка, а далі хімічним способом синтезувати ген будь-якої довжини. Складніше завдання — виділити готовий ген із геному клітини, бо ген займає лише незначну частину в геномі і, крім того, окремі гени розділені інтронами на фрагменти. За цих умов спочатку виділяють із тканин мРНК, а далі її використовують як матрицю для ферментативного синтезу комплементарної ДНК (кДНК). Цей синтез здійснюється за допомогою зворотної транскриптази, яка знаходиться в деяких РНК-вмісних вірусах, що зберігають генетичну інформацію в РНК, а не в ДНК. Таким чином, зворотна транскриптаза спершу на мРНК синтезує одониткову кДНК, а в подальшому, за участю ДНК-полімерази, добудовується друга нитка кДНК. Якщо в інкубаційне середовище, де знаходиться зворотна транскриптаза, додати певну мРНК (наприклад, мРНК інтерферону), то синтезується ген, комплементарний цій мРНК, в якому закодована структура відповідного білка (наприклад, інтерферону).

#### **4.2. Одержання рекомбінантної ДНК**

В природних умовах існує декілька способів генетичної рекомбінації. Рекомбінацію генів або набору генів можна провести також у

пробіріці і при цьому одержати нові комбінації генів, які не існують у природі. Наприклад, із двох різних видів організмів можна виділити гени, що кодують два різні білки, з'єднати їх разом і одержати нове поєднання генів. Такі штучні рекомбінантні ДНК служать винятково цінним інструментом у генетичних дослідженнях. Крім того, вони можуть використовуватись і в практичних цілях. Розвиток методів виділення генів і з'єднання їх у нових комбінаціях стало новим біохімічним досягненням, що відкриває нову еру в генетичних дослідженнях.

Важлива роль у вирішенні проблеми штучної рекомбінації генів належить відкриттю рестрикційних ендонуклеаз. Так, якщо необхідно з'єднати дві дволанцюгові ДНК, які виділені із різних організмів, то кожену з них обробляють рестрикційною ендонуклеазою. Внаслідок цього настає розрив обох ланцюгів ДНК з утворенням у місці розриву відкритих кінців, які будуть комплементарні між собою в обидвох розщеплених ДНК. Якщо тепер змішати ці ДНК, нагріти і повільно охолодити, то їх "липкі" кінці утворять комплементарні пари основ, в результаті чого виникає нова рекомбінантна ДНК, ланцюги якої мають поодинокі розриви (рис. 14.2). Піддаючи такі ДНК впливові ДНК-лігази при наявності

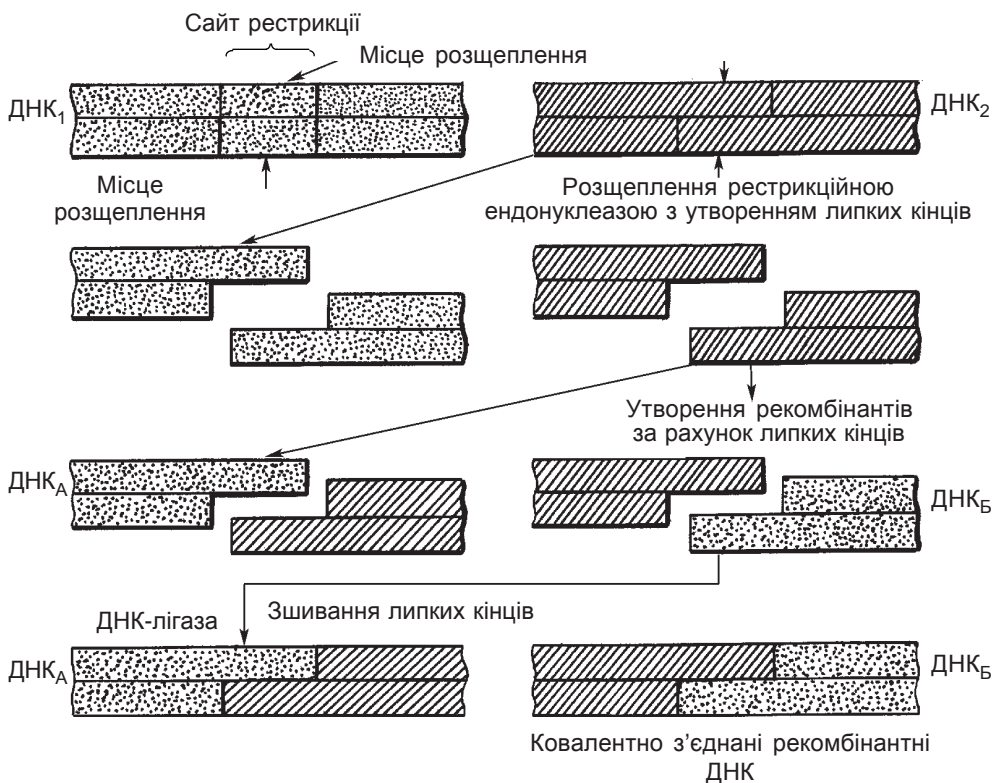


Рис. 14.2. Утворення рекомбінантних ДНК за допомогою рестрикційної ендонуклеази та ДНК-лігази.



джерел енергії, утворимо нову ковалентно зшити рекомбінантну ДНК. Для з'єднання фрагментів ДНК широко застосовується ще один фермент — термінальна трансфераза. Вона здатна приєднувати до 3'-кінця ланцюгів ДНК значну кількість дезоксирибонуклеотидних залишків. Термінальна трансфераза проявляє свою дію без матриці і здатна нарощувати 3'-кінцеві послідовності із нуклеотидів одного типу. Отже, до 3'-кінців однієї із дволанцюгової ДНК можна додавати полі (Г)-хвости, а до 3'-кінців другої — полі (Ц)-хвости. Такі хвости комплементарні між собою і за їх допомогою можна з'єднати дві ДНК за рахунок утворення комплементарних пар між основами їх липких кінців (рис. 14.3). Зшивання з'єднаних таким способом ДНК здійснюється ДНК-лігазою.

За допомогою цих та інших ферментів уже з'єднано багато ДНК, одержаних від різних організмів. Наприклад, ДНК мавпячого вірусу SV40 була вбудована в ДНК фага  $\lambda$ , тобто були об'єднані хромосоми тваринних і бактеріальних вірусів.

Важлива роль у справі розвитку техніки одержання рекомбінантних ДНК належить опрацюванню способів введення чужих генів у клітину-господаря, де вони повинні інтегруватись у геном клітини. Для цього *in vitro* ген з'єднується з певною ДНК, що виконує роль провідника (вектора). Вектор — це частина гібридної ДНК, яка забезпечує проникнення і реплікацію її в клітині-господарі. Найпоширенішими переносниками, які використовують-

ся для внесення чужих генів у геном кишкової палички, тобто векторами, є плазміди і ДНК фага  $\lambda$ . Плазміди — це невеликі кільцеві дволанцюгові ДНК, що знаходяться в більшості видів бактерій. У кожній плазміді знаходиться від 2000 до 100 000 основ. Маленькі плазміди можуть бути наявні в клітині в кількості 20 і більше копій. Плазміди на де-

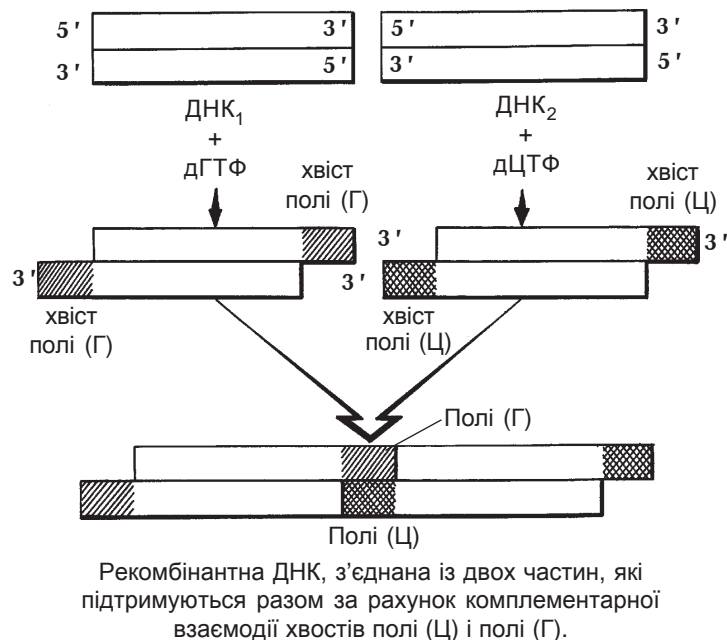


Рис. 14.3. Використання термінальної трансферази для добування кінців ДНК з метою забезпечення фрагментів ДНК комплементарними липкими кінцями.

кілька порядків менші від основної молекули ДНК. Плазмідні мають здатність переноситись від однієї клітини до іншої і навіть від бактерій одного виду до бактерій іншого. У плазміді можна дуже легко вносити чужі гени, які потім як пасажери можуть переноситись у кишкову паличку і ставати там частиною геному клітини-господаря.

Для одержання рекомбінантної ДНК виділяють із кишкової палички плазмідні, з них — частину кільцевої молекули ДНК за допомогою рестрикційних ендонуклеаз (рестриктази). Комплементарну ДНК одержують шляхом розрізання молекули вектора за участю рестриктази і з'єднання його кінців зі стороннім геном за допомогою ДНК-лігази. За цих умов комплементарні ланцюги молекули ДНК розрізаються в різних місцях, що веде до утворення неспарених ділянок ланцюгів ("липкі" кінці), які здатні приєднувати комплементарні їм полінуклеотиди. Липкі кінці створюють і на гені, який підлягає пересадці. Якщо тепер змішати ген і плазмідну, то вони з'єднуються своїми липкими кінцями. В наступному за допомогою лігази зв'язують фосфодієфірним зв'язком кінцеві нуклеотиди обох молекул, в результаті чого знову утворюється кільцева молекула ДНК (рекомбінантна). У ній замість частини плазмідної ДНК міститься ген, який призначений для пересадки (рис. 14.4). Таку рекомбінантну ДНК, що несе неспоріднені гени із двох різних видів організмів, називають химерною ДНК (від міфологічної істоти — химери Гомера).

### 4.3. Пересадка рекомбінантної ДНК і клонування генів

Одержані рекомбінантні ДНК вносять у середовище, де знаходяться клітини-реципієнти (господарі), клонують і здійснюють трансляцію з метою отримання певних білків. Досить часто клітинами-реципієнтами служать кишкові палички. Для покращання проникнення гібридних ДНК в клітини їх обробляють різними способами (наприклад, розчином хлориду кальцію). Слово "клон" з грецького означає пагін (черенок), що застосовується для розмноження рослин. Розрізняють два види клонування: 1) клонування клітин; 2) молекулярне клонування.

Під терміном клонування клітин розуміють утворення групи генетично ідентичних клітин, котрі розвиваються з однієї клітини, наприклад імуноцитів, налаштованих на певний тип антитіл.

Молекулярне клонування, або клонування генів, означає утворення множини ідентичних копій гена, що виробляються в результаті реплікації одного гена, введеного в клітину-господаря. Іншими словами, молекулярне клонування — це спосіб накопичення рекомбінантних ДНК. Клонування генів відкриває нові можливості вирішення фундаментальних проблем молекулярної генетики. Стало можливим виділяти й одержувати у великій кількості будь-який ген, а отже, і продукти, синтез яких кодується відповідними генами. Клонування рекомбінантних генів

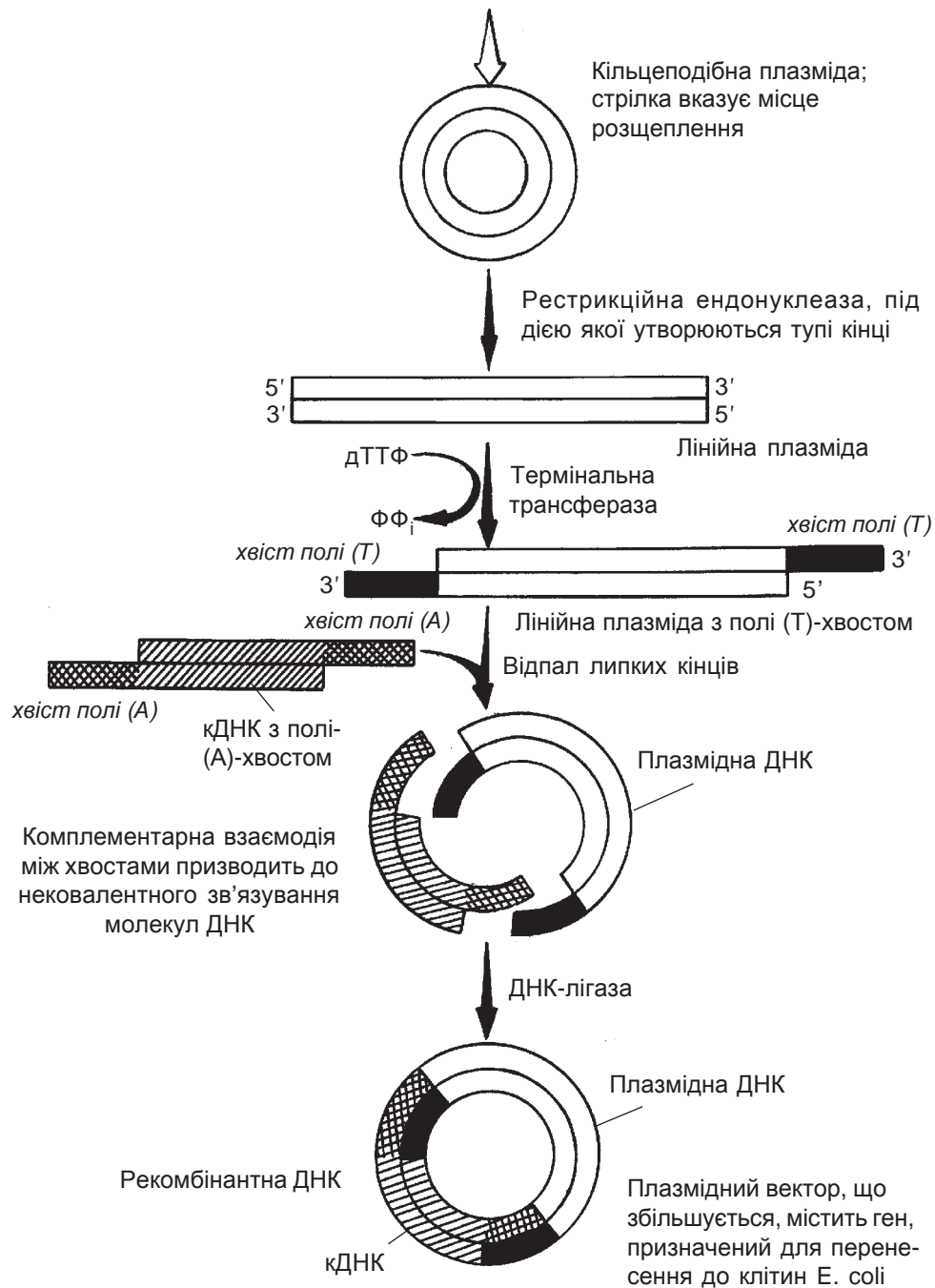


Рис. 14.4. Приєднання кДНК, що містить полі-(А)-хвосту, до плазміди з полі-(Т)-хвостами, розщепленої рестрикційною ендонуклеазою (за Ленінджером, 1985, т. 3, с. 985).

і їх експресія з утворенням білкових продуктів клітинами кишкової палички і дріжджів, які можна вирощувати у великих кількостях, дають змогу реалізувати промислове виробництво багатьох білків, які іншими способами одержати дуже важко.

Методами генної інженерії в клітини *E. coli* проклоновано багато різних генів, зокрема з різних еукаріотичних організмів. Тепер існують можливості виділити й одержати у значній кількості будь-який ген, вивчити його нуклеотидну послідовність, а також послідовність РНК і білка, який кодується цим геном. Були клоновані гени ряду білків, які застосовуються в медицині. Зокрема, ген інсуліну людського було проклоновано в кишкову паличку, внаслідок чого вона набула здатності синтезувати інсулін людини. Він з успіхом вже застосовується для лікування цукрового діабету. Аналогічним способом було одержано гіпофізарний гормон росту (соматотропін), який застосовують для лікування карликовості. Соматотропін, одержаний від тварин, не проявляє своєї дії на людину, бо має іншу амінокислотну послідовність. Методами генної інженерії було одержано вакцину проти ящуру великої рогатої худоби. Ця вірусна хвороба нерідко призводить і до смерті людей.

Здійснено клонування генів інтерферонів. Інтерферони — це білки, що секретуються деякими клітинами людини та інших хребетних за умов зараження їх вірусами. Доведено, що кожний вид хребетних може продукувати під час вірусної інфекції три різні інтерферони: один синтезується фібробластами сполучної тканини, другий — лейкоцитами, третій — Т-лімфоцитами. За природою всі вони відносяться до глікопротеїнів. Зв'язуючись з мембранами здорових клітин, інтерферони стимулюють утворення специфічних ферментів, які здатні руйнувати вірусні мРНК та інактивувати фактор ініціації білкового синтезу в рибосомах, запобігаючи експресії вірусних генів у клітині-господарі. Одержані генною інженерією інтерферони застосовуються в лікуванні грипу, герпесу, вітряної віспи.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ  
"МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ СПАДКОВИХ РОЗЛАДІВ"

1. У хворих на пігментну ксеродерму шкіра надзвичайно чутлива до сонячного світла, може розвиватись рак шкіри. Причиною є спадкова недостатність ферменту УФ-ендонуклеази. Внаслідок цього порушується процес:

- A. Транскрипції
- B. Зворотньої транскрипції
- C. Реплікації ДНК
- D. Репарації ДНК
- E. Трансляції

2. Із нітратів, нітритів і нітрозамінів в організмі утворюється азотиста кислота, яка зумовлює окисне дезамінування азотистих основ нуклеотидів.

2.1. Це може привести до точкової мутації - заміни цитозину на:

- A. Тимін
- B. Урацил
- C. Аденін
- D. Гуанін
- E. Інозин

2.2. При повторних реплікаціях ДНК з цією мутацією у дочірніх ДНК пара Ц-Г-заміниться на пару:

- A. А-У
- B. Т-А
- C. А-Ц
- D. Г-А
- E. Г-Т

2.3. Видалення з ланцюга ДНК зміненої основи досягається узгодженою дією всіх наступних ферментів, за виключенням:

- A. ДНК-полімерази
- B. РНК-залежної ДНК-полімерази
- C. Ендонуклеази
- D. ДНК-глікозидази
- E. ДНК-лігази

2.4. Якщо заміна цитозину відбулася у триплеті АЦЦ кодуючого ланцюга ДНК, то це призведе до:

- A. Заміни у поліпептидному ланцюзі треоніну на ізолейцин
- B. Заміни триптофану на цистеїн
- C. Заміни цистеїну на тирозин
- D. Припинення синтезу поліпептидного ланцюга
- E. Заміни амінокислоти не буде

3. Наслідками генетичних порушень можуть бути такі, крім:

- A. Несумісність з життям - плід гине на ранніх етапах розвитку
- B. Смерть в ранньому дитячому віці
- C. Спадкові захворювання проявляються тільки у випадку дії провокаційних зовнішніх чинників.
- D. Відсутність функціональних і клінічних проявів
- E. Збільшення тривалості життя.

4. При обстеженні хворого був встановлений діагноз алкаптонурії. Дефіцитом якого ферменту зумовлена ця патологія:

- A. Оксидази гомогентизинової кислоти
- B. Фенілгидроксилази
- C. Тирозинази
- D. Тироксингидроксилази
- E. Моноамінооксидази

5. У дитини 6 місяців встановлено уповільнення моторного та психічного розвитку, просвітлення шкірних покривів, волосся, райдужної оболонки очей. Яке спадкове захворювання виявлено в дитини?

- A. Фенілкетонурія
- B. Альбінізм
- C. Хвороба Дауна
- D. Алкаптонурія
- E. Галактоземія

6. Для спадкового захворювання Вільсона-Коновалова характерним є все крім:

- A. Нагромадження міді в центральній нервовій системі
- B. Зниження міді в біологічних рідинах
- C. Пораження печінки
- D. Позитивний баланс міді в організмі
- E. Пораження шкірних покривів.

7. У дитини 6 місячного віку встановлено затримку психічного розвитку на тлі психомоторної дратливості. В сечі виявлено фенілпіруват, феніллактат, в крові підвищена концентрація серотоніну. Це може бути спричинено:

- A. Спадковою недосконалістю фенілаланінгидроксилази
- B. Спадковою нестачею тирозинази.
- C. Дефектом декарбоксилази пірвіноградної кислоти
- D. Підвищеним продукуванням фенілаланіну і молочної кислоти
- E. Порушенням транспорту триптофану.

8. В крові і сечі хворого виявлено зниження концентрації сечової кислоти і накопичення ксантину та гіпоксантину. Яке захворювання може супроводжуватись такими порушеннями:

- A. Подагра
- B. Хвороба Леша-Ніхана
- C. Ксантинурія
- D. Неповноцінне харчування
- E. Гіпополівітаміноз

9. Недостатність в плазмі крові  $\alpha_1$ -антитрипсину проявляється всіма ознаками, крім:

- A. Підвищення трипсину в плазмі крові
- B. Підвищення травлення білків у кишечнику
- C. Посилення розщеплення структур сполучної тканини
- D. Руйнування міжальвеолярних перегородок в легенях
- E. Сприяє емфіземі легень

## РОЗДІЛ 15. ОБМІН ВОДИ І МІНЕРАЛЬНИХ РЕЧОВИН

### 1. БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ВОДИ

Вода — найпоширеніша сполука в живих організмах. Вона становить близько 75 % біомаси Землі. В організмі людини вміст води залежить від віку. Так, у чотиримісячних ембріонів міститься 94 % води, у новонароджених — 70-75 %, у дорослої людини — близько 65 %, а у старечому віці її вміст знижується до 45 %. У різних органах і тканинах дорослої людини вміст води нерівномірний і становить 70-85 %. Винятком є кісткова і жирова тканини, які містять менше 30 % води, та біологічні рідини (плазма крові, лімфа, ліквор, травні соки, сеча, сльози тощо) — більше 90 %. Отже, вода є основним середовищем для перебігу життєво важливих фізико-хімічних і біохімічних процесів.

Важливі й різноманітні функції води в живих організмах зумовлені дипольною природою молекул води. У рідкому стані вода складається із скупчень (кластерів) молекул, зв'язаних одна з одною водневими зв'язками. Поодинокий водневий зв'язок — це досить слабкий зв'язок, але завдяки своїй численності вони визначають унікальні фізичні й хімічні властивості води, які, у свою чергу, використані живими організмами для реалізації деяких процесів життєдіяльності. Так, висока теплота випаровування води (0,54 ккал/г) забезпечує один із механізмів терморегуляції — тепловіддачу шляхом випаровування поту. А висока теплоємність води дозволяє організму підтримувати відносно постійну температуру тіла при значних коливаннях температури повітря.

Висока діелектрична стала полярних молекул води і сильно виражена здатність їх утворювати водневі зв'язки роблять воду універсальним розчинником. Навколо розчинених частинок іонів і молекул утворюється гідратна оболонка. Гідратація біомолекул забезпечує разом з іншими факторами їх просторову структуру. Білки, фосфоліпіди, нуклеїнові кислоти утворюють у водних розчинах структури, в яких гідрофобні неполярні групи ізольовані від водної фази, а на поверхні знаходяться гідрофільні групи, що взаємодіють із молекулами води. З цим і пов'язана просторова організація надмолекулярних структур, зокрема ліпопротеїнових міцел, мембран, клітинних органел. Таким чином, вода забезпечує структуру білків, нуклеїнових кислот, ліпопротеїнів та надмолекулярних міцел (мембран і органел). При значному відхиленні вмісту води у тканинах від норми порушується функціонування органел, зокрема процес окиснювального

фосфорилування в мітохондріях, синтез білків на рибосомах. Завдяки гідратації іонів і молекул частина води в організмі знаходиться у зв'язаному стані. Гідратна (іммобільна) вода не проявляє властивостей розчинника.

Вода як розчинник забезпечує транспорт речовин в організмі, дисоціацію і, тим самим, активацію ряду біомолекул, є середовищем для перебігу більшості ферментативних реакцій. Крім того, вода безпосередньо служить субстратом в реакціях гідролізу і гідратації, утворюється в процесі тканинного дихання при окисненні вуглеводів, жирів чи амінокислот. Цю воду називають ендогенною або метаболічною. При повному окисненні до кінцевих продуктів 100 г вуглеводів вивільняється 55,6 мл води, 100 г білків – 41,3 мл, а 100 г жирів – 107,1 мл. За добу в організмі людини утворюється 300-400 мл ендогенної води.

Вода, що надходить в організм з продуктами харчування (з першими і другими стравами, напоями), складає так звану екзогенну воду. Потреба в екзогенній воді для дорослої людини становить в середньому 40 г/кг маси тіла. Дітям її потрібно в 3 рази більше. Всмоктування екзогенної води відбувається в тонкому кишечнику. Звідси вона потрапляє через ворітну вену в печінку. Частина її тут затримується, а решта кров'ю розноситься до різних органів і тканин. Частина води надходить у кишечник із травними соками, значна кількість її зворотно абсорбується в товстих кишках. Між кров'ю, органами і тканинами існує постійний динамічний обмін водою. Вміст води в тканинах знаходиться у прямій залежності від рівня інтенсивності обміну речовин. Залежно від різниці між кількістю води, що надходить, і кількістю виділеної води, розрізняють позитивний, негативний і нульовий баланс води.

### 1.1. Розподіл води та електролітів в організмі

Близько 2/3 води в організмі людини знаходиться всередині клітин, а 1/3 – позаклітинна вода, яка, в свою чергу, поділяється на міжклітинну (інтерстиціальну) рідину (25 % всієї воду) та води плазми крові і спеціалізованих позаклітинних рідин (рис. 15.1, 15.2). Вода вільно про-

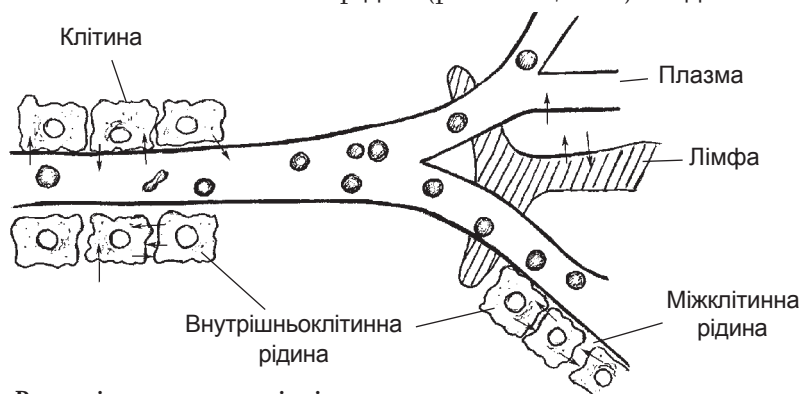


Рис. 15.1. Розподіл води в організмі.



ходить через клітинні мембрани і розподіл її між клітинами та міжклітинним простором визначається осмотичними та гідростатичними силами.

За електролітним складом, внутрішньо- і позаклітинні рідини організму значно відрізняються (табл. 15.1). Головним катіоном плазми крові і міжклітинної рідини є  $\text{Na}^+$ , а внутрішньоклітинна концентрація його приблизно у 15 раз менша. Концентрація  $\text{K}^+$  всередині клітини в 30-40 разів більша, ніж у позаклітинній рідині. Рівень  $\text{Mg}^{2+}$  приблизно у 15 раз вищий у внутрішньоклітинній рідині. Концентрація іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазмі клітин у стані спокою дорівнює тільки  $10^{-7}$  моль/л, тобто на декілька порядків менша, ніж у позаклітинній рідині. Для того, щоб підтримувати ці градієнти концентрації іонів, затрачається велика кількість енергії. У плазматичній мембрані більшості клітин знаходяться транспортні АТФази, які за рахунок енергії гідролізу АТФ переносять катіони проти градієнта концентрації. Серед аніонів у позаклітинній рідині переважають хлориди і гідрокарбонати, а всередині клітини – фосфати і білки. Електронейтральність середовищ забезпечується рівністю сумарних кількостей катіонів і аніонів.

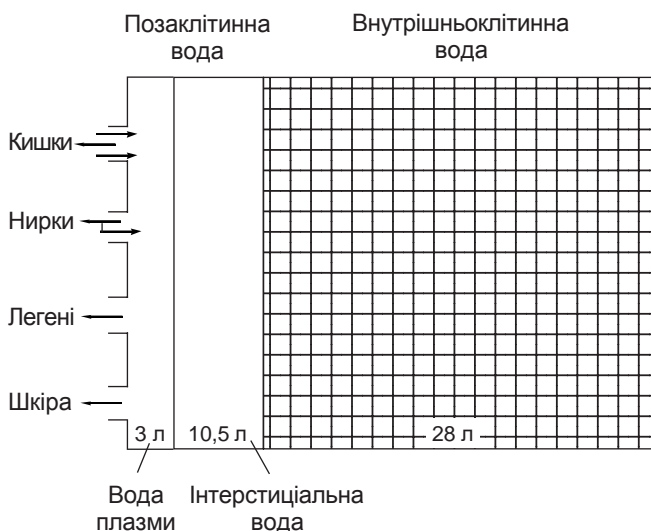


Рис. 15.2. Розподіл води в організмі людини вагою 70 кг.

Таблиця 15.1. *Електролітний склад рідин організму людини*

Електроліти	Плазма крові, ммоль/л	Міжклітинна рідина, ммоль/л	Внутрішньоклітинна рідина, ммоль/л
Натрій	130-150	144	10
Калій	4-5	4	160
Кальцій	2,2-2,7	1,3	$\leq 10^{-4}$
Магній	0,7-1,5	0,8	13
Хлорид	95-105	110	3
Гідрокарбонати	24-30	25-30	11
Фосфати	1,2-2,2	1	50
Сульфати	0,5	0,5	10
Органічні аніони	5	5	
Блок, г/л	60-85	5	200

Примітка. 1. Вказані середні значення. 2. Для внутрішньоклітинної рідини взяті величини, характерні для скелетних м'язів.

Електролітний (іонний) склад, рН і осмотичний тиск є основними параметрами рідин організму, які підтримуються постійними за допомогою регуляторних механізмів, а при їх відхиленні за межі фізіологічної норми розвиваються патологічні зміни в організмі.

## 1.2. Осмотичний тиск і регуляція розподілу води в організмі

Осмотичний тиск залежить від загального числа частинок (іонів і молекул) в розчині і не залежить від їх розміру, молекулярної маси й заряду. Виражають осмотичний тиск як осмолярність (число ммоль на 1 л розчину) або як осмоляльність (число ммоль на 1 кг розчинника). Осмотичний тиск біологічних рідин, виражений через осмолярність, вимірюють осмометром та за різницею температур замерзання біологічної рідини і чистої води. Але майже в усіх випадках замість вимірювання використовують метод розрахунку осмотичного тиску (осмолярності) на основі даних про концентрацію осмотично активних частинок у біологічних рідинах.

Осмотичний тиск плазми крові зумовлюється, головним чином, концентрацією іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ , вклад яких у загальну величину складає близько 92 %. Тому для розрахунків величини загальної осмолярності плазми крові використовують таку формулу:

$$2 \times [\text{Na}^+, \text{ммоль/л}] + [\text{сечовина, ммоль/л}] + [\text{глюкоза, ммоль/л}]$$

Виключення із розрахунку катіонів  $\text{K}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  компенсується неповною дисоціацією хлориду натрію. У фізіологічних умовах осмолярність плазми крові становить близько 292 ммоль/л (292 мосм/л, або 5700 мм рт. ст., 762 кПа). При нормальному вмісті сечовини і глюкози їх вклад у величину осмолярності плазми крові дуже малий, але у важких випадках уремії чи гіперглікемії, коли концентрація їх у плазмі зростає у 15 і більше разів, осмотичний тиск плазми крові істотно підвищується.

Вклад білків плазми у створення осмотичного тиску зовсім незначний (близько 30 мм рт. ст., тобто 0,5 %), але цю частинку виділяють окремо як колоїдно-осмотичний, або онкотичний, тиск. Завдяки проникності стінок капілярів для електролітів, концентрації їх у плазмі крові і міжклітинній (інтерстиціальній) рідині близькі, а тому загальна осмолярність цих рідин майже однакова. Але інтерстиціальна рідина майже не містить білків, а проникнення білків плазми через стінку капіляра обмежене. Завдяки цим факторам, вирішальне значення для розподілу води між плазмою крові й інтерстиціальною рідиною має рівень білків плазми, а не електролітів. Ефективний осмотичний тиск білків плазми протидіє капілярному гідростатичному тиску і, таким чином, сприяє утриманню води в судинному руслі (рис. 15.3). 75-80 % онкотичного тиску білків плазми припадає на альбуміни, а глобуліни через більшу молекулярну масу мають значно менше значення. Зменшення вмісту альбумі-

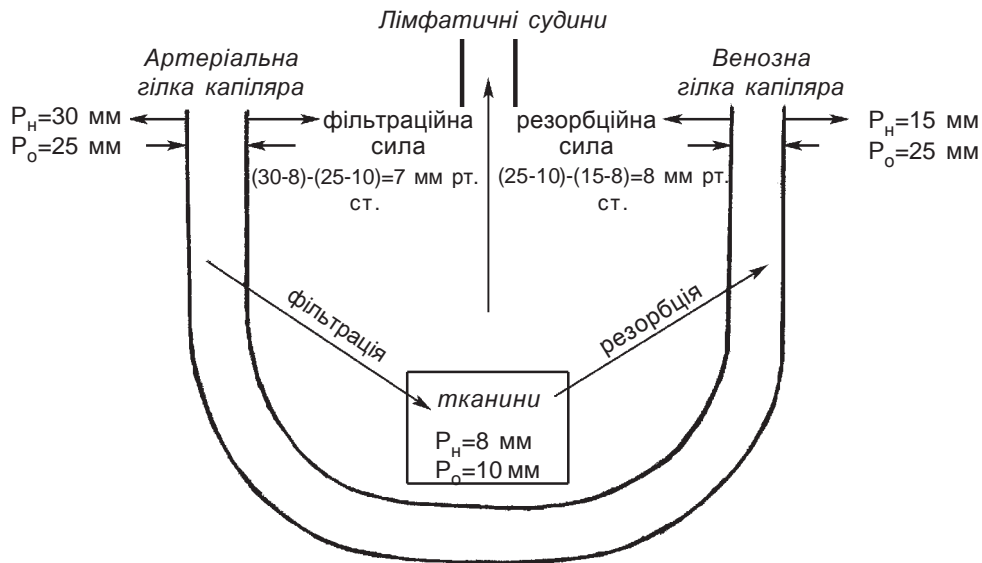


Рис. 15.3. Обмін води між кров'ю і тканинами на рівні капілярної стінки:

$P_n$  – гідростатичний тиск;  $P_o$  – онкотичний тиск в мм рт. ст.

ну у плазмі внаслідок зниженого синтезу чи виведення із сечею викликає вихід рідин із судин в міжклітинний простір, зменшення об'єму плазми і розвиток набряку.

Розподіл води між клітинами і позаклітинним простором залежить від різниці осмотичного тиску внутрішньо- і позаклітинної рідини. Осмотичний тиск внутрішньоклітинної рідини створюється, головним чином, іонами  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ , фосфатами, негативно зарядженими при фізіологічному значенні рН білками (табл. 15.1) і знаходиться у динамічній рівновазі з осмотичним тиском позаклітинної рідини. Клітинні мембрани легко проникні шляхом дифузії для води, а катіони, аніони і низькомолекулярні органічні речовини (глюкоза, сечовина, амінокислоти) переносяться шляхом активного чи пасивного транспорту і швидкість їх перенесення значно менша від швидкості дифузії води. Тому порушення нормальної концентрації у плазмі крові осмотично активних речовин, здебільшого іонів натрію, зумовлює зміни гідратації клітин. Особливо чутливі до дегідратації чи надмірної гідратації клітини головного мозку. Порушення гідратації клітин зумовлюються швидкими змінами концентрації в плазмі крові розчинених речовин, а при повільних змінах концентрації встигає здійснитись перерозподіл розчинених речовин і осмотичний тиск із обох сторін клітинної мембрани вирівнюється без значних переміщень води. Гомеостатичні механізми організму досить ефективно регулюють обмін води й електролітів, підтримуючи в межах фізіологічної норми осмотичний тиск позаклітинної, а через неї і внутрішньоклітинної рідин.

### 1.3. Регуляція водно-сольового обміну

Вода і солі надходять в організм із їжею і напоями. Незважаючи на значні щоденні коливання надходження, в нормі об'єм рідини і концентрація електролітів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) утримуються у сталих межах. Підтримка водно-сольового гомеостазу залежить від рівноваги між надходженням і виділенням. У звичайних умовах здорова доросла людина втрачає за добу близько 1,5 л води із сечею, 100-200 мл — із фекаліями, 250-500 мл — через легені, 300-500 мл — з потом. Виведення перевищує надходження на величину ендogenous утворення води (0,3-0,4 л). Із звичайним раціоном потрапляє 100-200 ммоль натрію і хлориду, 80-120 ммоль калію і стільки ж виділяється, головним чином, із сечею (табл. 15.2).

Основну роль у забезпеченні балансу води й електролітів відіграє регуляція виведення їх через нирки, яку здійснюють гормони вазопресин, альдостерон і натрійуретичний гормон передсердь. Вазопресин (інакше антидіуретичний гормон) виділяється при підвищенні осмотичного тиску позаклітинної рідини і збільшує швидкість реабсорбції води у дистальних звивистих каналцях нефрону. Виділяється висококонцентрована сеча. Крім того, градієнт осмотичного тиску на мембрані клітин гіпоталамічного центру зумовлює відчуття спраги і збільшення споживання води. У результаті відновлюється нормальна осмолярність позаклітинної рідини.

При зниженій осмолярності позаклітинної рідини альдостерон стимулює реабсорбцію іонів натрію епітеліальними клітинами дистальних відділів нефрону в обмін на іони калію чи водню. Альдостерон також викликає затримку  $\text{Na}^+$  і втрату  $\text{K}^+$  у слинних і потових залозах, слизовій оболонці дистальних відділів товстої кишки. Синтез і секреція аль-

Таблиця 15.2. *Добовий кругообіг води і електролітів у тілі людини*

Джерела води	Вода, мл/добу	$\text{Na}^+$ , мекв/добу	$\text{K}^+$ , мекв/добу
Надходження			
Питво	1300	–	–
Їжа	850	150	100
Метаболічна вода	350	–	–
Всього:	2500	–	–
Виділення			
Сеча	1500	130-260	30-100
Видихування повітря	250-500	–	–
Піт	300-500	4	5
Фекалії	100-200	1,5	4
Всього	2500	–	–
Кругообіг у харчотравній системі			
Слина	500-1500	600	60
Шлунковий сік	1500-3000	–	–
Панкреатичний сік	300-1500	–	–
Жовч	250-1100	–	–
Кишковий сік	250-3000	–	–

достерону корою надниркових залоз регулюється рядом факторів. Основною є ренін-ангіотензинова система, яка реагує на об'єм циркулюючої крові. Знижений нирковий кровообіг запускає секрецію нирками реніну, що призводить до утворення ангіотензину II, який, у свою чергу, стимулює секрецію альдостерону і звуження судин. Затримка натрію сприяє затримці води і зростанню об'єму циркулюючої крові.

Гальмує реабсорбцію натрію у ниркових каналцях натрійуретичний гормон передсердь, який утворюється і секретується в кров у відповідь на збільшення об'єму плазми крові, підвищення артеріального тиску. Внаслідок підвищеного виділення з організму натрію і води об'єм циркулюючої крові зменшується, артеріальний тиск знижується.

Якщо порушується нормальне функціонування гомеостатичних механізмів, виникають клінічні прояви змін осмотичного тиску і об'єму рідини в організмі.

#### **1.4. Порушення обміну води і натрію**

Порушення водного обміну викликають зміни якісного і кількісного співвідношення внутрішньоклітинного і позаклітинного водного середовища організму. Зміни обміну води тісно пов'язані з порушеннями електролітного обміну, зокрема натрію і хлору. У випадку затримки води в організмі або переважання надходження її над виведенням має місце позитивний водний баланс. Він супроводжується гідратацією тканин. Підвищення виділення води з організму (негативний водний баланс) викликає дегідrataцію тканин, зневоднення організму. Як гіпергідратація, так і дегідrataція можуть бути позаклітинні, внутрішньоклітинні й змішані.

#### **Дегідrataція**

Дегідrataція розвивається за умов недостатнього надходження в організм або значної втрати організмом рідини. Дегідrataція може бути гіпоосмолярною, гіперосмолярною та ізоосмолярною.

Гіпоосмолярна дегідrataція розвивається внаслідок втрати організмом рідини з високим вмістом солей. Таку дегідrataцію можна спостерігати у хворих з тривалими лихоманками, в робітників, які працюють у гарячих цехах, у солдатів на маршах при високій температурі навколишнього середовища. Саме з цієї причини в Стародавньому Римі легіонерам у час воєнних дій давали сіль з водою для запивання. Звідси і назва солдат від латинських слів *sol date* (сіль дати).

При гіпоосмолярній дегідrataції з потом втрачається здебільшого хлорид натрію. Виникає позаклітинна дегідrataція, що призводить до переміщення частини рідини в клітини за осмотичним градієнтом розвитку внутрішньоклітинного набряку та порушення їх функцій. У хворих з'являються сухість шкіри і слизових, м'язова гіпотонія, головний

біль, гіповолемія, колапс, згущення крові (підвищення гематокриту, кількості клітин, гемоглобіну).

Гіперосмолярна дегідратація розвивається у випадках переважання втрати організмом води над втратою солей. Внаслідок цього осмотичний тиск в позаклітинному просторі зростає, рідина переміщується з клітин у міжклітинний простір, що супроводжується дегідратацією клітин.

Разом із водою із клітин виходять іони  $K^+$  та кислі продукти. В результаті цього виникають позаклітинний ацидоз та гіперкаліємія.

Причиною гіперосмолярної (клітинної) дегідратації можуть бути недостатнє виведення іонів  $Na^+$  нирками при гіперальдостеронізмі, серцевій недостатності, цукровому і нецукровому діабеті, нефриті.

Основними ознаками клітинної дегідратації є спрага, втрата води — сухість слизових, язика, шкіри, олігурія. У тяжких випадках дегідратації (людина тратить від 7 до 14 % води) спостерігаються розлади дихання, утруднення ковтання, галюцинації. Зміни з боку крові — як і при гіпоосмолярній дегідратації, але менше виражені.

Ізоосмолярна дегідратація розвивається при кровотечах, опіках, перитонітах, ексудативних процесах. Ця дегідратація супроводжується пропорційною втратою води, солей і білків. Клінічні прояви подібні до таких при гіперосмолярній дегідратації. В результаті підвищення проникності стінки судин вода переміщується із судинного русла в міжклітинний простір. Це має місце, зокрема, під час колапсу і шоку. Як наслідок переміщення води виникають гіповолемія, згущення крові.

### **Гіпергідратація**

Гіпергідратація розвивається при надмірному надходженні рідини в організм або недостатньому її виведенні з організму.

Гіпергідратація буває позаклітинною (гіпергідрія) і клітинною. Позаклітинна гідратація, або набряковий синдром, характеризується підвищенням кількості рідини в міжклітинному просторі. Вона викликається такими причинами: зниженням онкотичного тиску крові через гіпопротеїнемію, що спостерігається при втраті білків через нирки; гіпонатріємією (колоїдо-осмотичний набряк); підвищенням гідростатичного тиску крові; порушенням серцевої діяльності (гіподинамічні набряки).

Гіповолемія, що супроводжує ці набряки, викликає секрецію реніну, який, у свою чергу, зумовлює секрецію альдостерону. Наслідком цього є затримка іонів натрію, підвищення осмолярності, збільшення викиду антидіуретичного гормону, затримка води і зростання набряків.

Клітинна гіпергідратація розвивається в результаті надмірного пиття, введення гіпотонічних розчинів, недостатнього виведення з організму рідини, недостатності надниркових залоз. Клітинна гіпергідратація супроводжується симптомами водної інтоксикації: головний біль, психічні

розлади, мимовільні м'язові скорочення, судоми, набряк головного мозку і коматозний стан. У плазмі крові — гіпоосмія, гіпонатріємія, гіперкаліємія.

## 2. МІНЕРАЛЬНІ РЕЧОВИНИ

Крім органічних речовин (білки, вуглеводи, нуклеїнові кислоти тощо), до складу тіла тварин і людини входять і неорганічні речовини. З усіх неорганічних речовин в організмі людини найбільше знаходиться води (65 %). Усі решта мінеральні речовини складають 5-6 % маси тіла. Частина мінеральних речовин знаходиться в розчинному стані у біологічних рідинах (електроліти) і відповідає за підтримку гомеостазу внутрішнього середовища. Інші утворюють сполуки з біомакромолекулярними та низькомолекулярними речовинами і в їх складі беруть участь у здійсненні різноманітних функцій клітин і тканин.

В організмі людини і тварин відкрито понад 75 хімічних елементів. Шість із них — вуглець, водень, азот, кисень, фосфор і сірка — входять до складу вуглеводів, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот. Ці елементи називають органогенними.

Серед неорганічних елементів близько 20 є життєво необхідними (есенціальними) для людини, оскільки при їх дефіциті внаслідок неадекватності харчування чи надмірних втрат розвиваються захворювання. Неорганічні елементи поділяють на 2 групи: макроелементи і мікроелементи. Щоденна потреба в макроелементах перевищує 100 мг/добу, а для мікроелементів складає декілька міліграмів або мікрограмів. До макроелементів належать: натрій, калій, кальцій, магній, хлор. Основна маса їх в організмі знаходиться в тканинах у формі іонів та мінеральних солей. Частина фосфору також знаходиться у вигляді мінеральних солей. Вміст макроелементів в організмі вищий ніж 0,01 % від маси тіла.

### 2.1. Макроелементи. Біологічна роль натрію і калію

Біологічні функції натрію і калію тісно взаємопов'язані. Наявність градієнтів концентрації їх між клітиною і міжклітинним простором зумовлює поляризацію мембран клітин (мембранний потенціал спокою) і виникнення під час збудження потенціалу дії. Таким чином, іони  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  відповідають за проведення нервових імпульсів, скорочення м'язів. У тканинах, які не здатні збуджуватись та проводити імпульси, електрохімічні градієнти  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  використовуються для регуляції об'єму клітин, для вторинного активного транспорту інших іонів, глюкози, амінокислот.

Обидва катіони відіграють важливу роль в осморегуляції, розподілі води в організмі, у складі буферних систем беруть участь в регуляції кислотно-лужної рівноваги.

Іони  $K^+$  активують всередині клітин значну кількість ферментів. В основному це ферменти, які каталізують реакції переносу фосфорних груп (кінази), реакції гідролізу (фосфатази) тощо. Показано, що іон  $K^+$ , приєднуючись до алостеричного центру ферментів, стабілізує їх активну конформацію. У деяких випадках іон  $K^+$  зв'язується з активним центром ферментів і сприяє утворенню каталічно активної форми фермент-субстратного комплексу.

У процесі життєдіяльності клітин, при переході із стану спокою до поділу і під час клітинного циклу спостерігаються істотні зміни внутрішньоклітинного вмісту іонів  $Na^+$  і  $K^+$ . Імовірно, що зміна співвідношень  $Na^+/K^+$  відіграє важливу роль у регуляції процесів синтезу ДНК, РНК і білків на певних стадіях клітинного циклу.

Вміст натрію і калію в організмі дорослої людини складає 3000-4000 ммоль. Щоденно в організм надходить із їжею 2-4 г калію і до 5 г натрію. Цієї кількості достатньо для покриття потреби у даних елементах. Багато людей споживає значно більше натрію в складі кухонної солі, що сприяє розвитку гіпертонії. Регуляція і порушення обміну натрію розглянуті вище.

*Обмін калію.* Від загальної кількості калію, що є в організмі людини, тільки до 2 % знаходиться у позаклітинній рідині. Завдяки великим резервам іонів калію у клітинах концентрація його в плазмі крові, на відміну від вмісту іонів натрію, лише деякою мірою залежить від змін водного балансу. Понад 85 % калію виводиться із сечею, решта — з калом. Тому підтримання кількості калію в організмі людини залежить від регуляції виділення його нирками. Із первинної сечі переважна частина калію реабсорбується у проксимальному відділі ниркових каналців і петлі Генлі, а в дистальному відділі каналців  $K^+$  секретується в обмін на іони  $Na^+$ . Саме останній процес контролюється альдостероном. Нирковий механізм регуляції ефективно попереджує гіперкаліємію, проте менш ефективний в умовах гіпокаліємії. Так, при надмірному надходженні  $K^+$  в організм чи вивільненні із клітини внаслідок ушкодження тканин кора надниркових залоз викидає альдостерон і екскреція калію із сечею швидко зростає, забезпечуючи рівновагу. Коли ж надходження калію недостатнє, виділення його нирками поступово знижується до 10-20 ммоль на добу, але ця незначна втрата разом зі щоденним виведенням 8-10 ммоль/л калію через кишечник поступово призводить до виснаження резервів його в організмі і гіпокаліємії.

Підвищене виведення  $K^+$  з сечею може спостерігатись при деяких ниркових хворобах, гіперальдостеронізмі, метаболічному ацидозі, алкалозі, дії деяких медикаментів. Частою причиною гіпокаліємії є надмірна втрата через ШКТ (при блюванні, діареї, норицях). Дефіцит калію в організмі зумовлює зміни трансмембранного потенціалу клітин і проявляється загальною м'язовою слабкістю, аритміями, апатією, ослаблен-



ням сухожильних рефлексів. Подібні клінічні ознаки розвиваються і при гіперкаліємії, причинами якої є вивільнення  $K^+$  із клітин при ушкодженні тканин і порушення виділення його із сечею. При різко вираженій гіперкаліємії (понад 7,5-10 ммоль/л) настає зупинка серця. Як гіперкаліємія, так і гіпокаліємія викликають типові зміни ЕКГ.

## 2.2. Кальцій

Вміст кальцію в організмі дорослої людини складає близько 1,4 % маси тіла. 98-99 % усього кальцію міститься у скелеті і тільки 1-2 % — в інших органах і тканинах, частково в іонізованому стані, а частково — у зв'язаному з білками та іншими біомолекулами. Вміст кальцію в більшості органів і тканин, за винятком кісток, складає 1-3,5 ммоль/кг. Але розподіл його між внутрішньоклітинним і позаклітинним простором характеризується надзвичайною асиметрією, значно вираженішою, ніж для катіонів  $Na^+$  і  $K^+$ . Так, концентрація кальцію у міжклітинній рідині складає близько  $1,3 \cdot 10^{-3}$  моль/л, а в цитоплазмі клітин —  $10^{-7}$  моль/л і менше. Таким чином, градієнт концентрації кальцію з обох боків мембрани дорівнює  $10^3$ - $10^5$ . Всередині клітини кальцій також розміщений нерівномірно — більше в мітохондріях і ендоплазматичному ретикулумі та дуже мало — у цитоплазмі ( $10^{-8}$ - $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л).

Градієнти концентрації кальцію підтримують мембранні білки-переносники — кальцієві помпи плазматичної мембрани і ендоплазматичного ретикулуму ( $Ca^{2+}$ -АТФази) та системи антипорту  $Ca^{2+}/Na^+$ . Вони здійснюють енергозалежне перенесення іонів  $Ca^{2+}$  проти градієнта концентрації. Через кальцієві канали іони надходять у цитоплазму за градієнтом концентрації. Кальцієві канали відкриваються внаслідок зміни трансмембранного потенціалу (деполяризації) при збудженні клітин або внаслідок активації мембранних рецепторів сигнальними молекулами (гормонами, медіаторами, факторами росту).

Функції кальцію в організмі різноманітні і забезпечуються особливостями його розподілу та хімічними властивостями іонів, зокрема здатністю специфічно і міцно зв'язуватись з білками:

1. Солі кальцію забезпечують жорстку структуру кісток і зубів. Мінеральну частину кістки складає гідроксіапатит, який має приблизний склад  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ . Органічною основою кістки, на яку відкладаються солі кальцію, є колаген. Кристали гідроксіапатиту в кістці зв'язані з поверхнею колагенових ниток (рис. 15.4). Іони мінерального компонента кісток постійно обмінюються шляхом дифузії з іонами міжклітинної рідини і плазми крові, завдяки чому кісткова тканина служить депо мінеральних солей організму і особливо кальцію.

2. Іони  $Ca^{2+}$  відіграють роль внутрішньоклітинного (вторинного) посередника в реалізації відповіді клітин на зовнішні сигнали (нервові,

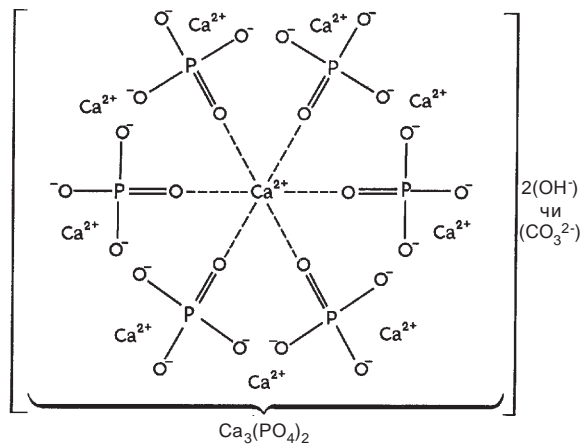


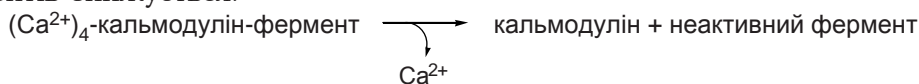
Рис. 15.4. Схема структури гідроксіапатиту

Такими  $\text{Ca}^{2+}$ -зв'язувальними білками є тропонін С (регуляція скорочення скелетних м'язів і міокарда), легкий ланцюг міозину (регуляція скорочення гладеньких м'язів), вітамін D-залежний білок (регуляція всмоктування іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнику), білок S-100 нервової тканини (регуляція фосфорилування білків), синексин (регуляція екзоцитозу), парвальбуміни, кальмодулін, кальцинейрин, онкомодулін тощо. Одні кальцієзв'язувальні білки самі здійснюють відповідь на регуляторний сигнал, а інші діють опосередковано, впливаючи на активність ферментів. Так, кальмодулін, найпоширеніший  $\text{Ca}^{2+}$ -зв'язувальний білок у клітинах тварин, приєднує 4 іони  $\text{Ca}^{2+}$  і утворений комплекс  $(\text{Ca}^{2+})_4$ -кальмодулін зв'язується з різними ферментами й активує їх (табл. 15.3).

Таблиця 15.3. Ферменти, які активуються комплексом Ca-кальмодулін

Фермент	Функція
Аденілатциклаза і фосфодіестераза	Регуляція обміну цАМФ
$\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза (кальцієва помпа)	Трансмембранне перенесення кальцію
Кінази фосфорилази і глікогенсинтази	Регуляція обміну глікогену
Кінази білків синаптичних пухирців і пресинаптичних мембран	Стимуляція секреції нейромедіаторів
Кінази білків мембран секреторних гранул	Стимуляція секреції гормонів, ферментів (амілази, реніну)
Кінази білків актинових мікрофіламентів, проміжних філаментів, мікротрубочок	Регуляція активності структур цитоскелету і скоротливого апарату клітин та, як наслідок, контроль клітинного циклу і проліферації клітин

Із припиненням дії зовнішнього сигналу  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази викачують іони  $\text{Ca}^{2+}$  з цитоплазми, активний комплекс дисоціює й активність ферментів знижується:



гормональні тощо). При дії сигналів відкриваються кальцієві канали і рівень іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазмі швидко зростає з  $10^{-8}$ - $10^{-7}$  до  $10^{-6}$ - $10^{-5}$  моль/л, тобто у сотні і тисячі разів. Іони зв'язуються зі специфічними внутрішньоклітинними білками, що запускає ланцюг реакцій і призводить до фізіологічної відповіді клітин.

Такими  $\text{Ca}^{2+}$ -зв'язу-

3. Участь іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у процесі згортання крові також зумовлюється зв'язуванням з білками-плазмовими факторами II, VII, IX і X, активація яких відбувається у складі білково-фосфоліпідних комплексів. Іони  $\text{Ca}^{2+}$  забезпечують з'єднання між собою білків і фосфоліпідів. Оптимальна концентрація  $\text{Ca}^{2+}$  для процесу згортання крові складає 2,5 ммоль/л.

4. Іони  $\text{Ca}^{2+}$  впливають на поріг збудження нервових клітин. При зростанні концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  для генерації потенціалу дії необхідний більший рівень деполяризації клітинної мембрани. Тому при гіперкальціємії нервово-м'язова збудливість пригнічується, а при гіпокальціємії – підвищується, що призводить до тетанії.

Добова потреба кальцію для дітей і дорослих складає 0,8-1,2 г, при цьому верхній рівень (1,2 г) рекомендують для підлітків, вагітних жінок та при лактації. Від 25 до 50 % цієї кількості всмоктується у тонкій кишці, решта виділяється з калом. Під час росту організму ефективність засвоєння вища. Для всмоктування кальцію необхідний вітамін D в активній формі – 1,25-діоксихолекальциферол, який стимулює утворення в клітинах слизової кишки кальцієвого білка. Перешкоджає всмоктуванню кальцію надлишок жирних кислот при стеатореї, наявність у їжі великої кількості фітинової кислоти (із оболонки зернових), оскільки утворюються нерозчинні кальцієві солі.

Концентрація кальцію у плазмі крові дорівнює в середньому 2,5 ммоль/л. 50 % від загальної кількості – це іонний кальцій ( $\text{Ca}^{2+}$ ), фізіологічна активна форма елемента. Понад 40 % кальцію зв'язано з білками, головним чином з альбуміном, а до 10 % – з цитратом та фосфатами. Зв'язаний кальцій не проявляє фізіологічної активності і є транспортною формою. Кількість зв'язаного з білками кальцію залежить від концентрації білка у плазмі крові, тому при оцінці вмісту кальцію необхідно враховувати вміст білка (альбуміну).

Концентрацію вільного іонізованого кальцію в плазмі крові регулюють паратгормон і кальцитонін, а також вітамін D. Потужним резервуаром кальцію служить скелет, із якого щоденно виходить і знову надходить приблизно 700-800 мг кальцію. Паратгормон стимулює процес кісткової резорбції і виходу кальцію та фосфатів у кров, а кальцитонін гальмує цей процес. Синергістом паратгормону в дії на кісткову тканину служить 1,25-діоксихолекальциферол, при відсутності якого дія паратгормону порушується. У нирках паратгормон стимулює реабсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  дистальними канальцями і знижує реабсорбцію фосфатів. Швидкість секреції паратгормону і кальцитоніну змінюється пропорційно концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у плазмі (механізм зворотного зв'язку). Таким чином, ефективність регуляції гомеостазу кальцію залежить від адекватності функції парашитоподібних і шитоподібної залоз, нирок, кишечника та надходження в організм кальцію і вітаміну D.

Причинами гіперкальціємії є підвищена секреція паратгормону парашитоподібними залозами чи злоякісними пухлинами і рідше — надлишкове надходження вітаміну D, саркоїдоз, гіпертиреоз. Гіперкальціємія зумовлює утворення каменів у нирках, розвиток нефрокальцинозу, пригнічує ЦНС (депресивний стан) і нейром'язову збудливість. Гіпокальціємія розвивається при гіпопаратиреозі, недостатньому надходженні в організм вітаміну D чи кальцію (аліментарний дефіцит або порушення всмоктування), нирковій недостатності. У пацієнтів спостерігаються ознаки тетанії, психози, катаракта. Глюкокортикоїди гальмують біосинтез білків у кістковій тканині, викликають розсмоктування її окремих ділянок з виходом кальцію і неорганічних фосфатів у кров. Останні при цьому втрачаються із сечею.

### 2.3. Магній

В організмі дорослої людини міститься 20-25 г магнію, із них половина знаходиться в кістках і третина — у м'язах. Концентрація елемента у клітинах значно вища, ніж у міжклітинній рідині і плазмі крові (табл. 15.1). Більша частина магнію в клітинах зв'язана з білками і такими низькомолекулярними сполуками, як нуклеотидфосфати (АМФ, АДФ, АТФ тощо), фосфорнокислі ефіри моносахаридів. У ферментативних реакціях за участю АТФ і АДФ справжніми субстратами є комплекси MgАТФ чи MgАДФ, а іони  $Mg^{2+}$  активують такі ферменти: фосфотрансферази, нуклеотидилтрансферази, фосфатази тощо. Іони  $Mg^{2+}$  також беруть участь у стабілізації структури нуклеїнових кислот, рибосом, хроматину. Позаклітинна фракція магнію, як і кальцію, має важливе значення для підтримки нормальної нервово-м'язової збудливості.

Рекомендується щоденне надходження 300-350 мг магнію. Зменшена кількість надходить при зниженні вмісту білка і калорійності дієти. До дефіциту магнію в організмі призводить також втрата його з травного тракту та сечею. Клінічні ознаки гіпомагніємії такі ж, як і при гіпокальціємії — підвищена нервово-м'язова збудливість, розлади психіки. Лікують шляхом вливання розчину хлориду магнію.

### 2.4. Фосфати

В організмі дорослої людини міститься близько 1 кг фосфору у вигляді неорганічних і органічних фосфатів, 85 % входить до складу кісток. Фосфатні групи є у фосфопротеїнах, нуклеїнових кислотах, фосфоліпідах, нуклеотидних коферментах. Важливе біологічне значення мають клітинні макроергічні фосфати — система АТФ-АДФ, креатинфосфат. Моно- і дигідрофосфати калію чи натрію ( $НРО_4^{2-} - Н_2РО_4^-$ ) утворюють фосфатну буферну систему.

Концентрація фосфатів у плазмі крові — 0,8-1,4 ммоль/л. Співвідношення трьох іонних форм неорганічного ортофосфату в плазмі приблиз-

но таке:  $\text{HPO}_4^{2-}$  — 81 %,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  — 19 % і  $\text{PO}_4^{3-}$  — менше 0,01 %. При зменшенні концентрації фосфату у плазмі він надходить із кісток і навпаки, відкладається в кістках, якщо вміст у крові зростає. Виводиться неорганічний фосфат головним чином нирками. Регуляція обміну фосфатів здійснюється спільно з кальцієм.

У зв'язку зі значним поширенням фосфатів у харчових продуктах дефіцит фосфору зустрічається рідко (при гіперпаратиреозі, у хворих із порушенням реабсорбції фосфатів нирковими канальцями, при тривалому парентеральному харчуванні без відповідних добавок фосфатів). Ознаками дефіциту є гіпофосфатемія (знижений вміст неорганічного фосфату в плазмі), мязова слабкість. Гіперфосфатемія трапляється при пошкодженні ниркових клубочків, гіпопаратиреозі.

## 2.5. Мікроелементи

Хімічні елементи, вміст яких в організмі рівний або менший 0,01 % від маси тіла, названі мікроелементами.

Щоденна потреба в мікроелементах складає декілька міліграм.

Вивчення біологічної ролі мікроелементів започаткував академік В.І. Вернадський, а розвинули і продовжили його послідовники О.Й. Войнар, Г.О. Бабенко, Я.В. Пейве.

До життєво необхідних для організму людини мікроелементів відносяться залізо, цинк, мідь, марганець, молібден, йод, фтор, селен, кобальт, хром. Для деяких видів тварин необхідні також нікель, олово, кремній, ванадій, арсен, але для людини хвороби дефіциту їх невідомі. У тканинах організму мікроелементи знаходяться здебільшого не у формі вільних іонів, а в складі комплексних сполук з білками чи іншими органічними молекулами. Біохімічні призначення більшості мікроелементів зумовлюються їх функціонуванням як простетичної групи або кофактора ферментів. Такі ферменти, для активності яких необхідні іони металів, називаються металоферментами. Йод входить до складу гормонів щитоподібної залози, а фтор — фторопатиту кісток і зубів. Кобальт активний лише у складі вітаміну  $\text{B}_{12}$ .

Іони металів можуть виконувати в металоферментах каталітичну, структурну або регуляторну функції. Перехідні метали, які проявляють змінний ступінь окиснення, — залізо, мідь, молібден, кобальт, марганець — частіше входять до складу оксидоредуктаз і беруть участь у каталітичному циклі ферменту на стадії переносу електронів. Неперехідні метали (цинк, нікель), а також у деяких випадках марганець і кобальт беруть участь у реакціях гідролізу і переносу груп. Іони біогенних металів проявляють і регуляторну дію на активність певних ферментів, тобто функціонують як активатор чи інгібітор.

Відомості про функції есенціальних мікроелементів та хвороби, пов'язані з ними, наведені в таблиці 15.4. Окремо розглядається залізо.

Таблиця 15.4. Біологічна роль мікроелементів та хвороби, пов'язані з ними

ферменти або інші біомолекули, до складу яких входить мікроелемент	Біохімічні функції		Хвороби або симптоми		Добова потреба
	1	2	3	4	
<b>Мідь</b>					
Цитохромоксидаза	Тканинне дихання				
Аміноксидази	Окиснювальне дезамінування амінів				
Лізілоксидази	Утворення поперечних зв'язок в колагені та еластині				
Дофамін-β-монооксигеназа	Синтез норадреналіну				
Тирозиназа	Синтез меланіну				
Супероксиддисмутаза цитоплазматична	Інактивація в цитоплазмі супероксидного радикалу				
Церулоплазмін плазми крові	Транспорт міді, окиснення Fe <sup>2+</sup> до Fe <sup>3+</sup> ; Інактивація супероксидного радикалу в плазмі крові				
<b>Цинк</b>					
Алкогольдегідрогеназа	Окиснення етанолу та інших первинних спиртів				
Карбоангідраза	Зворотна гідратація CO <sub>2</sub>				
Карбоксипептидаза та інші металопротеїнази	Гідроліз білків				
Лужна фосфатаза	Гідроліз фосфорнокислих ефірів				
ДНК- і РНК-полімерази, поліаденілат-полімераза. Білкові фактори транскрипції і трансляції.	Процеси передачі і реалізації генетичної інформації				
Комплекси цинк-інсулін	Депонування інсуліну в острівцях Лангерганса				
			Хвороба Вільсона-Коновалова, (гепатолентикулярна дегенерація) внаслідок спадкового дефекту утворення активного церулоплазміну.		2,5 мг
			Анемія, ламкість і розриви судин, деформації скелета		
			Загримка росту, ровитку репродуктивної системи, діарея, випадіння волосся, дерматит, імунна недостатність.	Отруєння	15 мг
			В окремих людей порушення сприйняття смаку та запахів		

Продовження табл. 15.4

1	2	3	4	5
<b>Марганець</b>				
Піруваткарбоксілаза	Глюконеогенез			
Супероксиддисмутаза митохондрій	Інактивація супероксидного радикалу		5-10 мг	
Глікозилтрансферази	Обмін глікозаміногліканів			
Аргіназа	Гідроліз аргініну			
<b>Молібден</b>				
Ксантиноксидаза і ксантиндегідрогеназа	Окиснення пуринів до сечової кислоти		Один із факторів виникнення подагри	150-300 мкг
Альдегідоксидаза	Окиснення альдегідів			
Сульфітоксидаза	Окиснення сульфїту до сульфату			
<b>Селен</b>				
Глутатіонпероксидаза	Розклад пероксиду водню і органічних гідрпероксидів	Кардіоміопатія	Отруєння	60-250 мкг
<b>Йод</b>				
Тиреоїдні гормони щитоподібної залози		Ендемічний зуб		100-150 мкг
<b>Фтор</b>				
Фторопатит	Збільшує опірність емалі до руйнування	Карієс зубів	Флюороз, хронічне отруєння	1-2 мг
<b>Хром</b>				
	Сприяє засвоєнню глюкози тканинами, стимулює дію інсуліну	Знижена толерантність до глюкози	Отруєння, канцерогенез	50-200 мкг

Примітка. В таблиці не наведені металовмісні білки, які знаходяться в бактеріях, рослинах і тваринах, але відсутні в організмі людини.

Хвороби, викликані недостатністю мікроелементів, трапляються рідко. Зокрема, недостатність спостерігається:

1) у людей, що проживають у певних біогеохімічних провінціях (наприклад, з низьким вмістом йоду, фтору, цинку, селену тощо);

2) у хворих, які тривалий час отримують парентеральне харчування без достатньої кількості певного елемента;

3) у дітей при голодуванні внаслідок недостатнього надходження їжі чи порушення засвоєння.

Есенціальні мікроелементи при надлишковому надходженні в організм проявляють токсичну дію. Тривала робота з їх сполуками в промисловості може спричинити хронічне отруєння. Частіше промислові отруєння зумовлюють такі елементи, як свинець, ртуть, кадмій, берилій, арсен, талій. Біохімічні механізми їх токсичності зумовлені впливом на активність певних ферментних систем, інших біомолекул, а також на мембранні структури.

## 2.6. Біологічна роль і обмін заліза

Численні залізовмісні білки виконують різноманітні функції: транспорт і депонування кисню (гемоглобін і міоглобін), процеси перенесення електронів (цитохроми і залізо-сірчані білки), ферментативне окиснення органічних сполук (оксидази і пероксидази), розклад пероксиду водню (каталаза). Одні залізовмісні білки виконують біохімічні функції без зміни валентності заліза, а в інших має місце окисно-відновний перехід  $Fe^{2+}$ - $Fe^{3+}$ .

За структурою металоцентру залізовмісні білки поділяються на 2 групи: гемопротеїни і негемові. Гемопротеїни містять геми — порфіринові комплекси заліза. Гемопротеїнами є гемоглобін, міоглобін, цитохроми і два десятки ферментів — оксидази, пероксидази, редуктази, каталаза. Негемові білки містять залізо-сірчані центри, залізо-тирозинатні комплекси та інші, структура яких ще мало вивчена. Негемові залізовмісні білки виконують функції переносників електронів та ферментів — моно- і діоксигеназ. До негемових відносяться також білки системи перенесення і накопичення заліза — трансферин, феритин і гемосидерин.

Вміст заліза в організмі людини складає близько 3-4 г (50-70 ммоль). 70-75 % загальної кількості заліза знаходиться в складі гемоглобіну еритроцитів, 20-25 % — у феритині і гемосидерині, 3 % — в міоглобіні м'язів (рис. 15.4). Залізо-цитохромів і залізо-сірчаних білків мітохондрій і мікросом становить тільки тисячні частки загальної кількості його в організмі.

У плазмі крові концентрація заліза дорівнює близько 18 мкмоль/л (1 мг/л). Все залізо плазми знаходиться в складі білка трансферину, концентрація якого — близько 0,4 г/л. Трансферин — глікопротеїн, який складається з одного поліпептидного і декількох вуглеводних ланцюгів і



має два центри зв'язування іона  $\text{Fe}^{3+}$ . При нормальному рівні заліза в плазмі насиченість ним трансферину складає лише близько 33%. Дефіцит заліза в організмі, зниження концентрації його в плазмі крові супроводжуються підвищенням вмісту трансферину і загального резерву зв'язування заліза. Трансферин переносить залізо до кісткового мозку та інших тканин для використання чи депонування. На мембранах клітин є специфічні рецептори для трансферину. Комплекси рецептор-трансферин надходять у клітини шляхом піноцитозу, а після відщеплення іонів заліза апотрансферин виводиться із клітини (рис. 15.5).

Накопичується залізо головним чином у печінці, селезінці і кістковому мозку у складі білків феритину і гемосидерину. Феритин складається із 24 субодиниць апоферитину, які утворюють сферичну оболонку молекули, і залізного ядра. У білковій оболонці є шість каналів, через які всередину надходить залізо. Молекула феритину може містити в ядрі декілька тисяч атомів заліза (максимальна кількість  $\approx 4500$  атомів), які зв'язані з киснем, гідроксильними і фосфатними групами. Отже, залізне ядро феритину — це оксогідроксофосфат заліза з приблизним складом

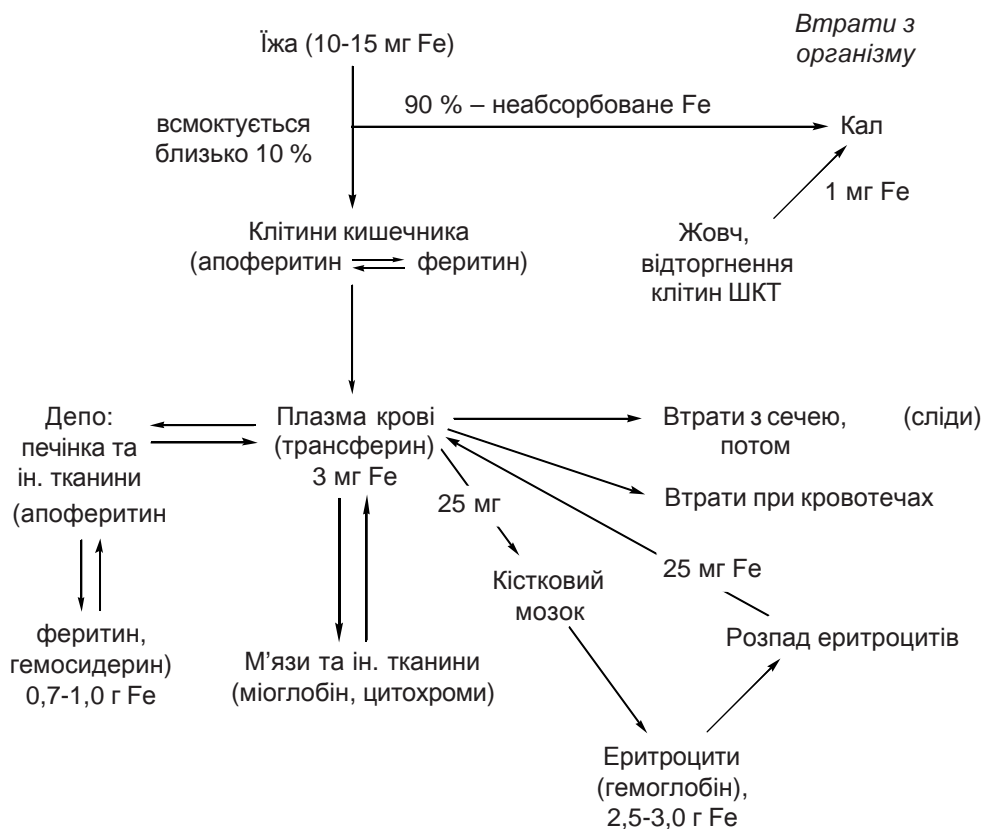
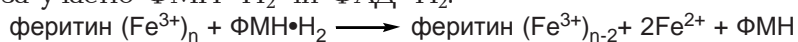


Рис. 15.5. Обмін заліза в організмі.

$[(\text{FeO} \cdot \text{OH})_8 \cdot (\text{FeO} \cdot \text{OPO}_3\text{H}_2)]$ . Феритини різних тканин можуть мати різну кількість заліза. Наприклад, феритин сироватки крові містить приблизно 5,1 % заліза, а феритин печінки — близько 16 %. Вивільнення заліза із феритину відбувається шляхом його відновлення ферментом фериредуктазою за участю ФМН $\cdot$ H $_2$  чи ФАД $\cdot$ H $_2$ :



Іони Fe $^{2+}$  використовуються всередині клітини для синтезу гемопротейнів та інших залізовмісних білків або виходять в плазму крові, де після окиснення до Fe $^{3+}$  зв'язуються з трансферином.

Гемосидерин утворюється, вірогідно, при агрегації молекул феритину. При цьому білок частково втрачається внаслідок денатурації чи протеолізу, а рівень заліза в молекулі зростає, дорівнюючи в середньому 36 % (коливання в межах від 24 до 45 % в гемосидерині проти 16-23 % у феритині). Вірогідно, що гемосидерин є стабільнішою і менш доступною запасною формою заліза, ніж феритин. При перевантаженні організму залізом спостерігається підвищений вміст гемосидерину і феритину в паренхіматозних тканинах (гемосидероз). Ступінь насичення трансферину плазми крові залізом при цьому значно зростає.

*Потреба організму* в залізі залежить від віку, статі, професії. В середньому доросла людина щоденно повинна споживати з продуктами харчування 10-15 мг заліза.

Засвоєння залежить від хімічної форми поглинутого заліза і метаболізму його в слизовій кишечника. Більша частина заліза харчових продуктів входить в склад органічних комплексів у вигляді нерозчинних солей, які погано всмоктуються. Погіршують всмоктування заліза неорганічні фосфати, що призводить до анемії. Краще засвоюється залізо м'яса, хоча там воно є в складі гему.

Всмоктування заліза — це активний процес, що відбувається в проксимальних відділах тонкого кишечника. Залізо може проникати через клітинні мембрани тільки у двовалентному стані (відновлена форма). Аскорбінова кислота як відновний чинник покращує всмоктування і засвоєння заліза. В нормі  $\approx 18$  мкМ (1 мг) заліза всмоктується за добу, що поповнює втрати його організмом. Зазвичай всмоктується  $\approx 10$  % заліза їжі, але це залежить від виду дієти. Вірогідно, на процес всмоктування впливають тканинні резерви заліза, парціальний тиск O $_2$  та еритропоектична активність кісткового мозку. Всмоктування заліза підвищене при багатьох анеміях, незалежно від їх походження. В жінок всмоктується більше заліза, ніж у чоловіків, що зв'язано з необхідністю покриття втрат його при менструаціях. В нормі втрати заліза організмом дуже незначні і не відбиваються на стані організму, що зв'язано з великими тканинними запасами. В плазмі крові залізо перебуває в окисненій формі (Fe $^{3+}$ ) і зв'язане з трансферином. Вільне залізо токсичне і, мабуть, відсутнє у здорової людини. На вміст заліза в плазмі крові впливають циркадні ритми: в ранішні

години вміст заліза більший, ніж у вечірні. В час менструації вміст заліза в крові жінок може бути значно понижений (втрата крові), а в перші тижні вагітності, навпаки, спостерігається підвищення в крові його рівня. У чоловіків концентрація заліза в крові, а також гемоглобіну і еритроцитів вищі, ніж у жінок.

*Порушення обміну заліза.* Зміна концентрації заліза в плазмі найчастіше обумовлена недостатністю або перевантаженням залізом.

Недостатність заліза супроводжується гіпохромною мікроцитарною анемією. Перевантаження залізом проявляється збільшенням кількості забарвленого заліза в тканині печінки, одержаної при біопсії. Більшість хронічних захворювань супроводжуються гіпоферемією та анемією, але патологічні стани, які перебігають з порушенням утилізації заліза кістковим мозком або при відсутності вітамінів В<sub>10</sub> чи В<sub>12</sub>, проявляються часто підвищеним вмістом заліза.

Парентеральне лікування препаратами заліза, в тому числі і повторні переливання крові, можуть викликати перевантаження організму залізом, оскільки екскреція заліза не піддається активній регуляції. Нездатність нирок виділяти залізо плазми крові зв'язана з трансферинном, який не потрапляє у фільтрат ниркових клубочків і не фільтрується.

Втрата заліза організмом, ймовірно, залежить від вмісту його в клітинах, які злущуються (клітини слизової шлунково-кишкового тракту і шкіри). Таким шляхом організм втрачає  $\approx 18$  мкМ (1 мг) заліза за добу. В сечі виявляють дуже малу кількість заліза.

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "ОБМІН ВОДИ І МІНЕРАЛЬНИХ РЕЧОВИН".

1. Скільки мілілітрів ендогенної води утворюється в організмі людини за добу:

- A. 50.
- B. 100.
- C. 200.
- D. 350.
- E. 500.

2. Електролітний склад внутрішньо- і позаклітинної рідин організму людини значно відрізняється. Зокрема, рівень натрію (2.1), калію (2.2), кальцію (2.3), магнію (2.4), хлоридів (2.5), фосфатів (2.6):

- A. У 10-20 разів вищий у внутрішньоклітинній рідині.

- B. У 10-20 разів вищий у позаклітинній рідині.
- C. У 30-40 разів вищий у внутрішньоклітинній рідині.
- D. У 30-40 разів вищий у позаклітинній рідині.
- E. У десятки тисяч разів вищий у позаклітинній рідині.

3. Який із наступних станів розвивається при значній крововтраті (3.1), водному голодуванні (3.2), значних втратах травних секретів (3.3), після пиття морської води (3.4), посиленому виділенні поту (3.5), введенні великого об'єму 5 % розчину глюкози (3.6), недостатності надниркових залоз (3.7), гіперальдостеронізмі (3.8), нецукровому діабеті (3.9), нирковій недостатності в олігоануричній стадії (3.10)?

- A. Гіпоосмолярна дегідратація.
- B. Ізоосмолярна дегідратація.
- C. Гіперосмолярна дегідратація.
- D. Гіпоосмолярна гіпергідратація.
- E. Гіперосмолярна гіпергідратація.

4. До якої групи хімічних елементів відносять фосфор (4.1), калій (4.2), мідь (4.3), азот (4.4), хлор (4.5), фтор (4.6), бром (4.7), селен (4.8), сірка (4.9), цинк (4.10), золото (4.11), бор (4.12), залізо (4.13), свинець (4.14), магній (4.15)?

- A. Органогенних.
- B. Макроелементів.
- C. Життєво необхідних для організму людини (есенціальних) мікроелементів.
- D. Неесенціальних для організму людини мікроелементів.

5. Одним із чинників розвитку подагри є надлишкове надходження в організм:

- A. Міді.
- B. Молібдену.
- C. Магнію.
- D. Марганцю.
- E. Селену.

6. До складу якого із наступних ферментів не входить мідь?

- A. Цитохромоксидази.
- B. Алкогольдегідрогенази.
- C. Тирозинази.
- D. Лізілоксидази.
- E. Амінооксидази.

7. Хвороба Вільсона-Коновалова (гепатоцеребральна дегенерація) є наслідком спадкової недостатності:

- A. Трансферину.
- B. Глутатіонпероксидази.
- C. Цитохромоксидази.
- D. Церулоплазміну.
- E. Гаптоглобіну.

8. Для транспорту  $\text{CO}_2$  із тканин до легень необхідна дія ферменту:

- A. Декарбоксилази.
- B. Карбангідрази.
- C. Карбоксилази.
- D. Каталази.
- E. Цитохромоксидази.

8.1. Простетичною групою цього ферменту є іон:

- A. Заліза.
- B. Міді.
- C. Цинку.
- D. Марганцю.
- E. Молібдену.

9. Яке із тверджень про феритин неправильне?

- A. Складається із 24 білкових субодиниць.
- B. Включає залізне ядро із декількох тисяч іонів заліза.
- C. У його складі залізо депонується в тканинах.
- D. При нормальному рівні заліза в крові насиченість феритину залізом складає 33 % від максимальної.
- E. Вивільнення заліза із ядра феритину здійснюється шляхом ферментативного відновлення до  $\text{Fe}^{2+}$ .

## РОЗДІЛ 16. БІОХІМІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

### 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Клітини і молекули імунної системи розпізнають величезну кількість різноманітних сторонніх клітин і речовин, відрізняючи їх від клітин і речовин власного організму. Сторонні (або змінені "свої") структури, проти яких розвивається захисна реакція імунної системи, називаються антигенами. Після ідентифікації антигенів функціональні елементи імунної системи нейтралізують і видаляють їх.

Типовими антигенами є сторонні білки і полісахариди. Вони можуть бути в плазматичній мембрані чужих клітин або потрапляти в організм у вільному вигляді. Антигенні властивості проявляють і нуклеїнові кислоти та складні ліпіди. Ділянку високомолекулярного антигену, яка визначає імунну реакцію, називають антигенною детермінантою, а також епітопом. Наприклад, на молекулі полісахаридного антигену детермінанта, яку розпізнає рецептор В-лімфоцита, відповідає 5-6 залишкам моносахаридів. А на молекулах глобулярних білків-антигенів розпізнається детермінанта із 4-6 амінокислотних залишків. Антигенні детермінанти білків часто формуються із залишків амінокислот, які знаходяться далеко один від одного в поліпептидному ланцюгу, але зближені внаслідок просторової укладки на поверхні молекули білка. Молекули високомолекулярних антигенів можуть мати значну кількість антигенних детермінант різної структури.

Такі низькомолекулярні сполуки, як лікарські препарати і їх метаболіти, можуть спричинити імунну реакцію, якщо вони асоційовані з білком чи полісахаридом. Ці низькомолекулярні речовини називаються гаптенами. У цьому випадку не обов'язково, щоб гаптен був приєднаний до чужого біополімера. Він може бути зв'язаний з білком чи полісахаридом даного організму, які самі по собі не викликають реакції імунної системи, тобто є "своїми".

На рис. 16.1 показана організація імунної системи. Постійний нагляд за антигенним складом клітин і тканин організму з метою розпізнавання "чужого" здійснюють лімфоїдні клітини. На поверхні їх є білки-рецептори, які розпізнають і специфічно зв'язують чужі антигени. На поверхні В-лімфоцитів рецепторними молекулами служать мембранні форми імуноглобулінів. Вони розпізнають чужі антигени. Білки-рецептори Т-лімфоцитів розпізнають тільки ті "свої" клітини, що несуть і свої, і чужі антигенні детермінанти. Зв'язування антигену з рецептором на поверхні лімфоцитів

запускає активацію, проліферацію й диференціацію клітин. Т-лімфоцити видозмінюються у ряд субпопуляцій з різноманітними функціями — Т-хелпери, Т-супресори і цитотоксичні Т-ефектори. Перші дві субпопуляції Т-клітин виконують регуляторні функції, а цитотоксичні Т-ефектори зв'язуються зі своїми клітинами-мішенями і руйнують їх (клітинний імунітет). В-лімфоцити перетворюються в плазматичні клітини, які синтезують і секретують у плазму крові імуноглобуліни (антитіла), специфічні до антигену, який зумовив їх появу (гуморальний імунітет). Число видів антитіл з різною специфічністю в організмі людини оцінюється в  $10^7$ - $10^8$ . Кожна плазматична клітина живе всього 2-3 дні, але разом клітини одного клону (нащадки одного В-лімфоцита) встигають виробити величезну кількість антитіл.

У результаті взаємодії антитіл із розчинними молекулами-антигенами утворюються мультімoleкулярні комплекси. Ці комплекси ендоцитуються і перетравлюються тканинними макрофагами. Антитіла взаємодіють і з антигенами поверхні чужих клітин, що призводить до активації системи комплементу. Остання функціонує подібно до системи згортання крові і шляхом ланцюга ферментативних реакцій зумовлює утворення великої кількості пор у плазматичній мембрані, а в результаті — лізис клітин.

Таким чином, в основі імунологічного розпізнавання лежить взаємодія рецепторів поверхневої мембрани імунокомпетентних клітин чи антигеноспецифічних молекул, які секретуються цими клітинами, з відповідними їм ділянками антигенів. Імунна система організму за допомогою антитіл, системи комплементу, цитотоксичних Т-ефекторів, а також ряду інших лімфоїдних клітин та їх продуктів виявляє і знищує "чуже".

Ушкодження імунної системи знижують опірність організму людини до інфекцій. Імунологічна недостатність може бути наслідком дефіциту стовбурових клітин лімфоїдного ряду, порушень розмноження і

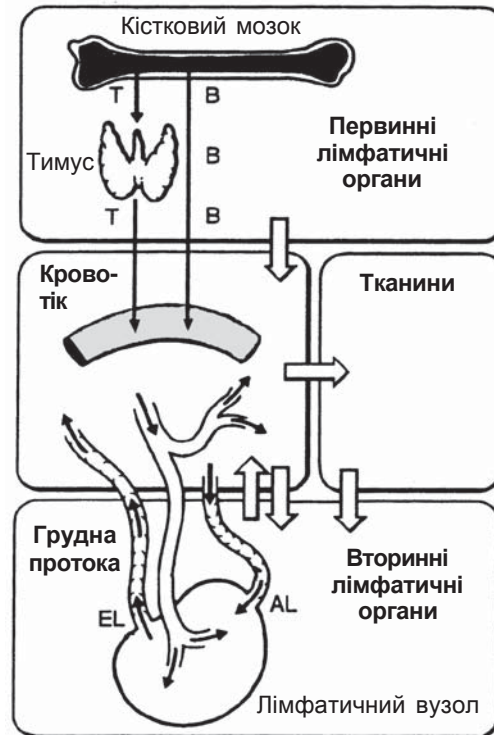


Рис. 16.1. Організація лімфатичної системи:  
AL — аферентні лімфатичні протоки;  
EL — еферентні лімфатичні протоки.

диференціації Т- чи В-лімфоцитів, дефіциту системи комплементу. Розрізняють первинні і вторинні імунодефіцитні стани. У людей з імунологічною недостатністю спостерігається висока частота утворення злоякісних пухлин. Надзвичайно сильна імунна відповідь на сторонні антигени призводить до ушкодження тканин організму (реакцій гіперчутливості). При автоімунних захворюваннях імунна система атакує молекули і клітини власного організму. Порушення імунологічної толерантності може бути спонтанним або викликаним дією екзогенних факторів.

## 2. АНТИТІЛА

Антитіла, або імуноглобуліни (Ig), — це розчинні білки сироватки крові, які відносяться до фракції  $\gamma$ -глобулінів. Деякі з них відкривають і у фракціях  $\alpha_2$  і  $\beta$ -глобулінів. Відомо 5 класів імуноглобулінів: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Класи IgG і IgA діляться на підкласи.

Молекули антитіл складаються із легких (L) і важких (H) поліпептидних ланцюгів. Легких ланцюгів існують 2 види:  $\kappa$  (каппа) і  $\lambda$  (лямбда), а важких — 5 ( $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ), за якими і визначають 5 класів Ig. Молекулярна маса легких ланцюгів — 22500, а важких — від 53000 до 75000. До складу антитіл входить по парі легких і важких ланцюгів одного виду. Молекули IgG, IgD і IgE мономерні, а IgA і IgM — олігомерні, тобто містять декілька мономерів із 4-х ланцюгів. Усі імуноглобуліни є глікопротеїнами з ковалентно зв'язаними олігосахаридними ланцюгами. Вуглеводна частина визначає швидкість розпаду антитіл, що здійснюється в гепатоцитах. У табл. 16.1 наведено склад усіх класів антитіл, молекулярна маса, концентрація в сироватці крові і період напіврозпаду, а на рис. 16.2 — структура IgG.

У молекулах антитіл поліпептидні ланцюги з'єднані між собою дисульфідними зв'язками; крім того, і легкі, і важкі ланцюги містять внутрішньоланцюгові дисульфідні зв'язки. В олігомерних Ig мономерні з'єднані між собою і з додатковим J-ланцюгом також дисульфідними зв'язками. У всіх легких і важких поліпептидних ланцюгів розрізняють константні

Таблиця 16.1. *Класи імуноглобулінів людини*

Клас	Склад поліпептидних ланцюгів	Молекулярна маса	Вміст вуглеводів, %	Концентрація в сироватці	Період напіврозпаду, днів
IgG	$\kappa_2\gamma_2, \lambda_2\gamma_2$	150 000	2,9	8-16 г/л	23
IgA*	$(\kappa_2\alpha_2)_{1-2}, (\lambda_2\alpha_2)_{1-2}$	180 000 - 360 000	7,5	1,5-4 г/л	5,8
IgM	$(\kappa_2\mu_2)_5, (\lambda_2\mu_2)_5$	900 000	11,8	0,5-2 г/л	5,1
IgD	$\kappa_2\delta_2, \lambda_2\delta_2$	185 000	13	0,03 г/л	2,8
IgE	$\kappa_2\epsilon_2, \lambda_2\epsilon_2$	200 000	12	17-450 мкг/л	2,5

\* У зовнішніх секретах димер з'єднаний із секреторним компонентом (поліпептидом) (рис. 16.3).



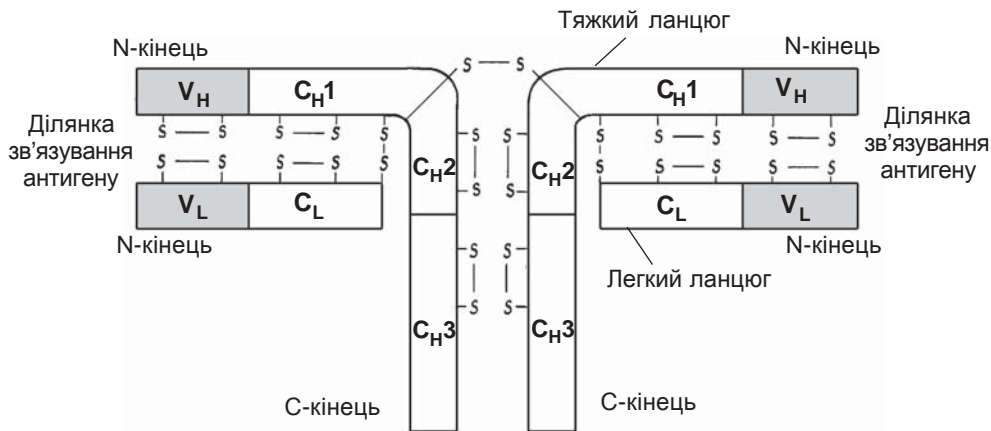


Рис. 16.2. Типова будова молекули імуноглобуліна.

С-ділянки з незмінною амінокислотною послідовністю, характерною для всіх антитіл даного класу (у тварин одного виду), і варіабельні V-ділянки, амінокислотна послідовність яких різна в антитіл різної специфічності. V-ділянки включають близько 110 амінокислотних залишків з N-кінця легких ланцюгів і близько 120 залишків у важких ланцюгах. Дослідження просторової структури антитіл показали, що поліпептидні ланцюги побудовані із компактних доменів (рис. 16.4), подібних за амінокислотною послідовністю і просторовою структурою. У межах кожного домену поліпептидний ланцюг утворює антипаралельну  $\beta$ -складчасту структуру, стабілізовану водневими зв'язками. Константна ділянка важких ланцюгів складається із трьох (IgG, IgA, IgD) або чотирьох (IgM, IgE) доменів, а варіабельна ділянка утворює окремий домен. Легкі ланцюги складаються з двох доменів — константного (C) і варіабельного (V). Домени зв'язані невеличкими гнучкими ділянками поліпептидного ланцюга (шарнірними).

У кожному ланцюгу в межах варіабельного домену є три невеликих сегменти, амінокислотна послідовність яких особливо мінлива. Саме ці гіперваріабельні ділянки одного легкого і одного важкого ланцюга разом формують центр зв'язування антигену. Він має форму заглибини різних розмірів, поверхні якої утворені гіперваріабельними послідовностями амінокислот, що забезпечує величезну різноманітність антигенних (активних) центрів. У мономерних молекулах IgG, IgD і IgE є 2

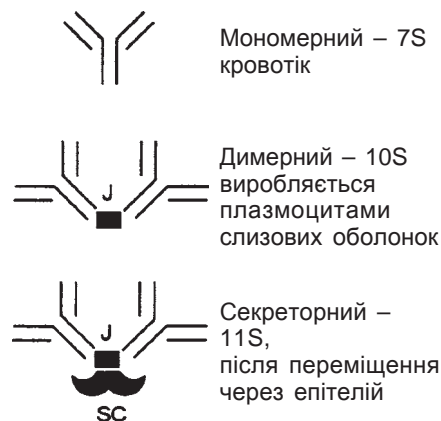
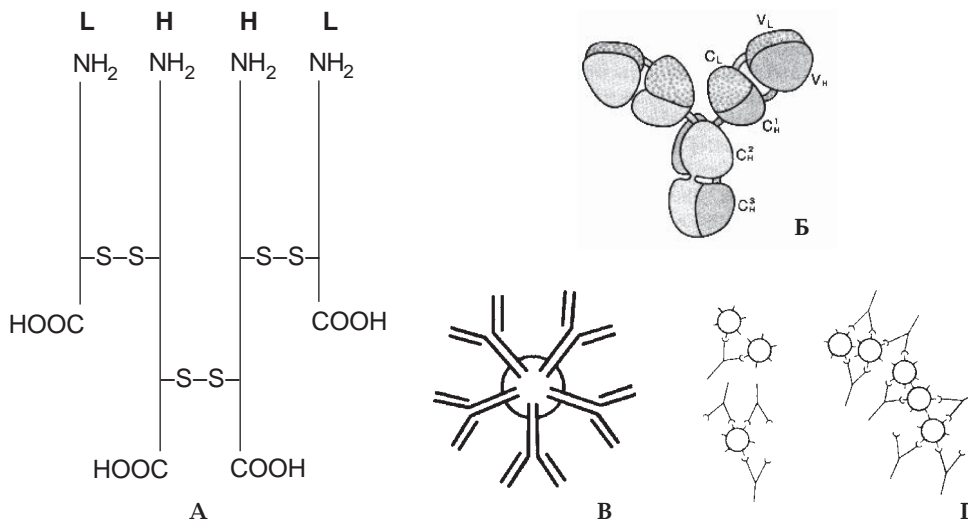


Рис. 16.3. Форми IgA, що існують у людському організмі.

J — "приєднаний" фрагмент;  
SC — секреторний компонент.



**Рис. 16.4. Структурні компоненти імуноглобулінів:**

*A* – пептидні ланцюги імуноглобулінів;

*Б* – модель молекули імуноглобуліну; пептидні ланцюги мають доменну структуру: легкі ланцюги – по 2 домени і важкі – по 4;

*В* – схема пентамерної структури молекули *IgM*;

*Г* – комплекси "антиген-антитіло".

активні центри з однаковою специфічністю (двовалентна молекула), а в олігомерних *IgA* і *IgM* – відповідно більше.

Реакція зв'язування антитілами антигенів характеризується високою специфічністю і відбувається аналогічно взаємодії субстрату з активним центром ферменту. Як сказано вище, антитіло зв'язується тільки з фрагментом антигену, антигенною детермінантою. Взаємодія здійснюється за рахунок водневих зв'язків, гідрофобних, електростатичних і вандерваальсових сил. Чим більша просторова відповідність (комплементарність) активного центру антитіла і антигенної детермінанти, тим міцніше зв'язування антитіла з антигеном. Молекула антитіла, що має високу спорідненість до певного антигену, може зв'язувати з меншим ступенем спорідненості інші антигени, близькі за структурою детермінанти (перехресна реактивність).

При гідролізі молекул імуноглобулінів протеолітичним ферментом папаїном утворюються 3 фрагменти: 2 однакових Fab-фрагменти з центрами зв'язування антигену і Fc-фрагмент. Останній включає константні домени важких ланцюгів, які відповідають за вторинні біологічні функції антитіл: зв'язування й активацію комплементу, зв'язування з Fc-рецепторами на поверхні макрофагів, поліморфноядерних лейкоцитів, опасистих клітин, здатність проникати через плацентарний бар'єр. Оскільки *Ig* різних класів відрізняються константними ділянками важких ланцюгів, біологічні властивості їх різні. Першими під час імунної

реакції на антиген утворюються IgM. Вони особливо ефективні в процесі активації комплементу, аглютинації та фагоцитозі клітин. Тільки IgG здатні проникати через плацентарний бар'єр, що забезпечує новонароджену дитину захистом від інфекцій протягом перших декількох тижнів життя. IgG відіграють дуже важливу роль у протибактерійному імунітеті: нейтралізують розчинні бактеріальні токсини, зв'язуються з бактеріями і полегшують поглинання їх фагоцитами. При вторинній імунній відповіді синтезуються в основному IgG. IgA є головним секреторним антитілом і забезпечує захист слизових оболонок кишечника, дихальних шляхів від інфекцій. Майже весь IgD міститься на поверхні лімфоцитів і бере участь у їх дозріванні та активації. Антитіла класу IgE зв'язуються рецепторами опасистих клітин і базофілів, що відіграє дуже важливу роль у швидкому розвитку алергічних реакцій.

### 3. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТУ

Система комплементу — це складний комплекс близько 20 білків сироватки крові, які синтезуються макрофагами або гепатоцитами і разом з антитілами та спеціалізованими клітинами беруть участь у захисті організму від інфекцій. Компоненти системи функціонують подібно до білкових факторів у процесах згортання крові та фібринолізу, утворюючи каскад ферментативних реакцій. За рахунок каскадного механізму на первинний сигнал розвивається багаторазово посилена відповідь. Активація системи комплементу відбувається або імунним комплексом антиген-антитіло (класичний шлях активації), або під дією патогенних мікроорганізмів чи їх ендотоксинів без участі антитіл (альтернативний шлях). Останній особливо важливий, коли в організмі ще не синтезувались антитіла. Обидва шляхи спричиняють утворення мембрано-атакуючого комплексу, який зумовлює осмотичний лізис клітини-мішені. У процесі активації деякі білки системи розщеплюються на активний фермент, що діє на наступний компонент системи, і невеликий пептид. Ці низькомолекулярні пептиди також є біологічно активними речовинами і виконують ряд важливих функцій.

Більшість білків системи комплементу позначаються буквами C з цифрою, яка, проте, не відповідає порядку їх у послідовності реакцій. При розщепленні компонента на 2 продукти більший отримує символ "в", а менший — символ "а". Під час активації комплементу класичним шляхом перший компонент білок — C1q зв'язує антитіло (IgM чи IgG), приєднане до антигену на поверхні бактерії. Молекула C1q має 6 центрів зв'язування антитіл, і конфігурація її схожа на пучок з 6 тюльпанів. C1q не проявляє ферментативної активності, але він асоціюється з білками

C1r і C1s, які після активації проявляють протеолітичну активність і каталізують перетворення наступних компонентів системи (рис. 16.5). Утворюється комплекс (C4b2b) з активністю ферменту C3-конвертази. А при активації комплементу альтернативним шляхом також утворюється комплекс із C3-конвертазною активністю (C3bBb). Компонент C3 міститься в сироватці крові в найбільшій концентрації (1,2 г/л). Під дією C3-конвертаз він розщеплюється на C3b, який ковалентно зв'язується з мембраною, і низькомолекулярний пептид C3a. Утворений C3b сприяє подальшій активації C3. Ряд білкових факторів контролюють рівень C3-конвертаз і, таким чином, обмежують активність системи. Далі послідовність реакцій однакова для обох шляхів активації комплементу. На мембрані мікроорганізму відбувається самозбирання з білків C5b, C6, C7, C8, C9 активного комплексу, який пронизує подвійний ліпідний шар мембрани. Через трансмембранний канал усередину клітини потрапляють іони  $\text{Na}^+$  і вода, що зумовлює осмотичний лізис її.

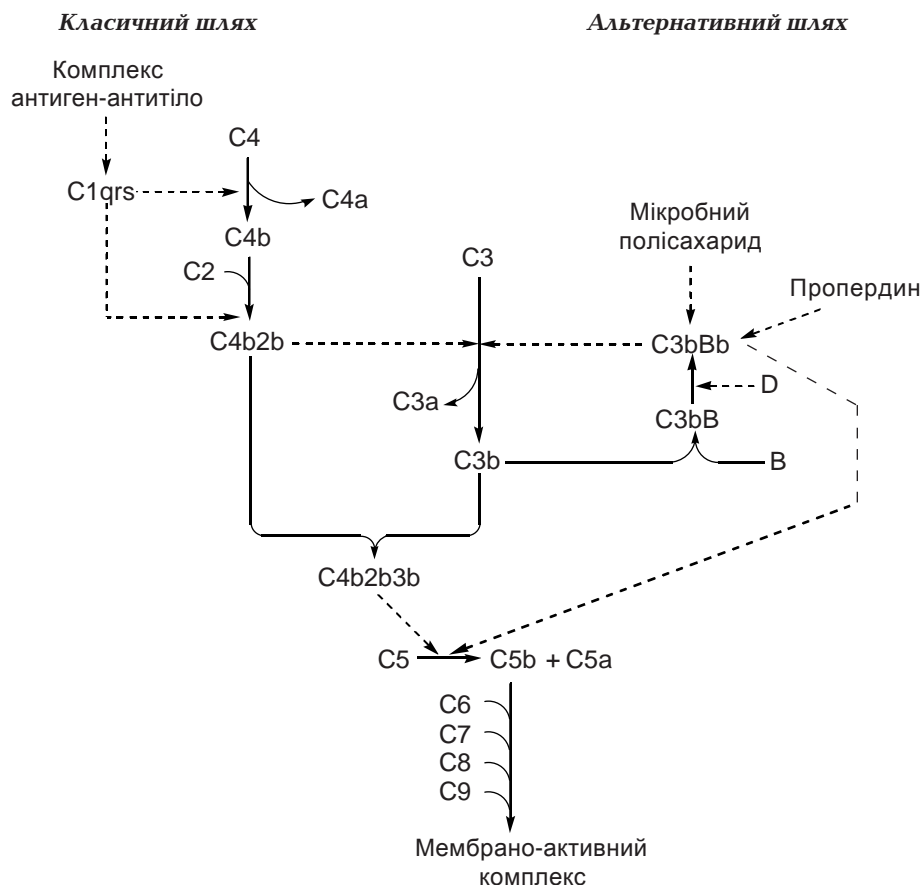


Рис. 16.5. Класичний і альтернативний шляхи активації комплементу. Пунктирні лінії означають процес активації.

Низькомолекулярні пептиди C3a і C5a, які вивільняються під час процесу активації комплементу, викликають дегрануляцію опасистих клітин, базофілів та еозинофілів, скорочують гладку мускулатуру, збільшують проникність стінок капілярів. C5a діє як хемотаксичний агент для поліморфноядерних лейкоцитів і моноцитів. Ці здатні до фагоцитозу клітини містять рецептори до компонента C3b, зв'язаного з мембраною мікроорганізмів. Взаємодія рецепторів з C3b забезпечує адсорбцію бактерій на фагоцитах. Зв'язування антитіл з антигенами поверхні бактерій полегшує поглинання бактерій фагоцитами.

#### 4. МОЛЕКУЛИ РЕЦЕПТОРІВ В- І Т-ЛІМФОЦИТІВ

Рецепторними молекулами для антигенів на поверхні В-лімфоцитів є мембранні форми антитіл. Різниця між сироватковими і мембранними імуноглобулінами полягає тільки в наявності на мембранному варіанті в С-кінці важких ланцюгів невеликого фрагмента із залишків гідрофобних амінокислот, який пронизує подвійний ліпідний шар клітинної мембрани і, таким чином, міцно утримує білок на поверхні клітини. На поверхні одного В-лімфоцита рівномірно розміщено близько  $10^5$  молекул імуноглобулінів, ідентичних за антигенною специфічністю.

В організмі людини існує близько  $10^7$  клонів В-лімфоцитів. Кожний клон складають нащадки однієї клітини, специфічні до одної антигенної детермінанти. При потрапленні в організм антигену відбирається клон В-лімфоцитів, мембранні імуноглобуліни якого з високою спорідненістю зв'язують даний антиген. Практично для будь-якого, природного чи синтетичного, антигену в організмі знайдеться хоч би один клон клітин, здатний його зв'язувати. Та фактично на кожному антигенному детермінанту реагує не один клон лімфоцитів, а декілька чи навіть декілька десятків клонів, які відрізняються будовою активного центру антитіл і ступенем спорідненості до антигену. Така реакція імунної системи забезпечує надійність виконання захисної функції.

Приєднання антигену до специфічного імуноглобуліну-рецептора В-лімфоцитів служить сигналом для активації клітин цього клону, проліферації їх і диференціації в плазматичні клітини, які продукують антитіла, ідентичні антитілу-рецептору. Але ці процеси вимагають ще додаткових сигналів від Т-лімфоцитів і макрофагів. Частина активованих В-лімфоцитів клону не диференціюються в плазмоцити, а залишаються як клітини пам'яті і забезпечують швидкий розвиток імунної реакції при повторному надходженні антигену в організм. Таким чином, антитіла утворюються до появи антигену, і він сам запускає селекцію клону клітин, який продукує спрямовані на нього антитіла. Завдяки цьому механізму клональної селекції в організмі накопичуються антитіла у достатньо високій концентрації, щоб ефективно боротися з інфекцією.

Білки-рецептори Т-лімфоцитів відрізняються від мембранних імуноглобулінів В-лімфоцитів, але мають подібну структуру (рис. 16.6). Вони складаються із двох поліпептидних ланцюгів — альфа і бета. Кожний ланцюг має константний і варіабельний домени. Близько до С-кінця ланцюгів є ділянка, багата гідрофобними амінокислотами, яка пронизує клітинну мембрану. Ланцюги з'єднані дисульфідним зв'язком. Крім того, рецептор нековалентно, але міцно зв'язаний з білком ТЗ, який має декілька поліпептидних ланцюгів і бере участь у передачі сигналу від рецептора всередину клітини.

На відміну від імуноглобулінів-рецепторів В-лімфоцитів рецептори Т-клітин не взаємодіють з вільним антигеном, а розпізнають розміщену на поверхні клітин комбінацію антигену з білками головного комплексу гістосумісності (ГКГС). Для закріплення в мембрані клітини молекула нативного білка-антигену надходить шляхом ендцитозу в клітину, де зазнає часткової денатурації й протеолізу, а потім переміщується на поверхню й асоціюється з молекулами ГКГС. Такими клітинами, які презентують антиген Т-лімфоцитам, можуть бути макрофаги, В-лімфоцити, дендрити і клітини лімфоїдних органів, клітини Лангерганса шкіри. Зв'язування рецептора Т-лімфоцита з комплексом антигену і білків ГКГС на поверхні клітин, які презентують антиген, служить першим сигналом для активації лімфоцита. Другий сигнал — це дія білка інтерлейкіну-1, який виробляється макрофагами. У результаті проліферації і диференціації із відповідних попередників утворюються зрілі Т-хелпери, цитотоксичні Т-ефектори, Т-супресори і Т-клітини пам'яті.

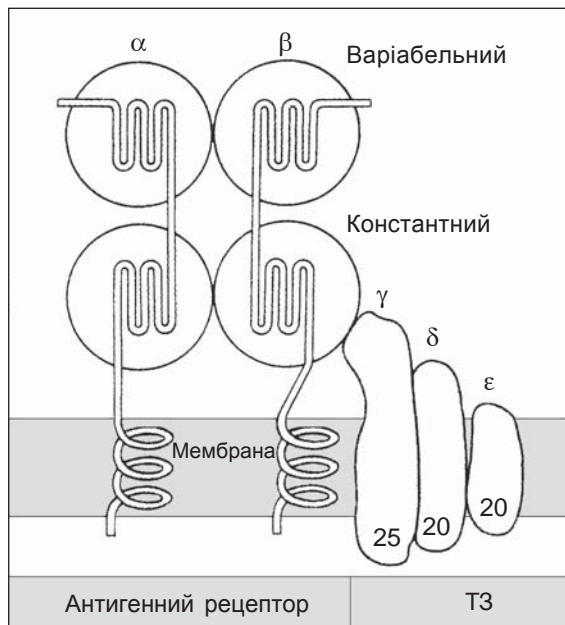


Рис. 16.6. Т-клітинний рецептор. Антиген в комплексі з молекулами ГКГС розпізнається трансмембранним гетеродимером, що містить  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюги, в кожному з яких є варіабельний і константний домени. Рецептор міцно зв'язується з ланцюгами  $\gamma$ ,  $\delta$  і  $\epsilon$ , утворюючи комплекс ТЗ.

Зв'язування рецептора Т-лімфоцита з комплексом антигену і білків ГКГС на поверхні клітин, які презентують антиген, служить першим сигналом для активації лімфоцита. Другий сигнал — це дія білка інтерлейкіну-1, який виробляється макрофагами. У результаті проліферації і диференціації із відповідних попередників утворюються зрілі Т-хелпери, цитотоксичні Т-ефектори, Т-супресори і Т-клітини пам'яті.

Зв'язування антигенів із рецепторами лімфоцитів запускає перехід клітини із стану спокою в мітотичний цикл. Для цього сигнал із мембрани клітини передається в цитоплазму і ядро. Внутрішньоклітинними посередниками в передачі сигналу

служать інозитолтрифосфат і діацилгліцерол, іони  $\text{Ca}^{2+}$ , цГМФ. Але механізми реалізації сигналу, набір протеїназ і їх субстратів, зміни в експресії генів вивчені ще недостатньо.

## 5. МОЛЕКУЛИ ГОЛОВНОГО КОМПЛЕКСУ ГІСТОСУМІСНОСТІ

При дослідженні процесу відторгнення трансплантата під час пересадки органів і тканин була відкрита група генів, яку назвали головним комплексом гістосумісності (ГКГС). Гени ГКГС розміщені в 6-й хромосомі й існують у багатьох алейних варіантах. Число комбінацій різних аелів ГКГС досягає декількох мільйонів. Величезний поліморфізм генів ГКГС зумовлює такий же ступінь поліморфізму білкових продуктів ГКГС. Білки ГКГС розташовані на поверхні багатьох клітин. Оскільки з практичною метою (зокрема при трансплантації органів) їх визначають у лейкоцитах, комплекс називають також системою HLA (лейкоцитарні антигени людини). Пересадка органів і клітин між особами, які не пов'язані близькими родинними зв'язками, частіше всього закінчується відторгненням трансплантата. Оскільки різні люди розрізняються за системою HLA, у реципієнта розвивається імунна відповідь на антигени донора. Підбір донора і реципієнта за антигенними властивостями білків ГКГС має важливе значення для успішного проведення трансплантації.

Відомі два класи білків ГКГС. Білки класу I побудовані із двох поліпептидних ланцюгів — великого і малого, а також містять приєднані ковалентними зв'язками олігосахариди. Великий ланцюг складається із трьох доменів, орієнтованих у міжклітинний простір, а С-кінець ланцюга закріплений у мембрані. Малий ланцюг — це білок бета-2-мікроглобулін, що має близько 100 амінокислотних залишків і укладається в окремий домен. Бета-2-мікроглобулін у дуже малій кількості міститься в сироватці крові, а також у сечі. Великий і малий ланцюги об'єднуються нековалентними зв'язками. Білки ГКГС класу I знайдені на мембрані всіх клітин, що містять ядра. На кожній клітині є 2-3 варіанти білків, які розрізняються між собою 10-20 % амінокислотних залишків. Білки класу I унікальні для кожної людини і служать маркерами імунологічної індивідуальності організму (білки індивідуальності).

Білки ГКГС класу II також складаються із двох поліпептидних ланцюгів ( $\alpha$  і  $\beta$ ), приблизно однакових за розміром, що мають по два позамембранні домени і С-кінцем закріплені в мембрані (рис. 16.7). Білки класу II менш поширені і знаходяться на поверхні деяких клітин, що мають відношення до імунітету — В-лімфоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин тимуса і шкіри. У комплексі HLA розміщені ще гени, які кодують декілька компонентів комплексу (їх позначають як гени і продукти класу III).

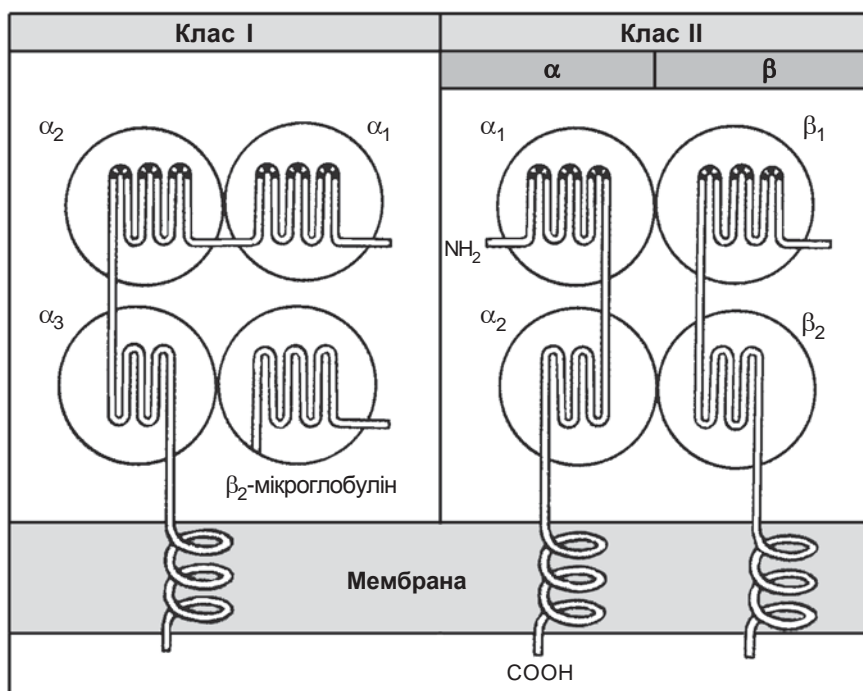


Рис. 16.7. Продукти головного комплексу гістосумісності класів I і II. Показані домени і трансмембранні сегменти. Тяжкі ланцюги молекул класу I завжди нековалентно зв'язані з  $\beta_2$ -мікроглобуліном.

Відкриті як трансплантаційні, білки ГКГС виконують в організмі ряд важливих функцій. Вони беруть участь як поверхневі клітинні маркери у взаємодії між різноманітними лімфоїдними клітинами, а також між Т-лімфоцитами та клітинами, що презентують антиген. Так, рецептори Т-лімфоцитів розпізнають антиген, розміщений на поверхні клітини разом із білками ГКГС. Під час взаємодії утворюється тримолекулярний комплекс із антигену, глікопротеїну ГКГС і Т-клітинного рецептора. Детермінанти антигенів, які розпізнаються рецепторами Т-лімфоцитів, відрізняються від детермінант, які взаємодіють з рецепторами В-лімфоцитів і викликають утворення антитіл. Залежно від асоціації антигену з білками ГКГС класу I чи II, у взаємодію вступають різні популяції Т-лімфоцитів. Рецептори Т-хелперів реагують на антиген поряд з білками класу II, а рецептори цитотоксичних Т-ефекторів (Т-кіллерів) — на комплекс антигену з білками класу I. Таким чином, білки ГКГС ніби спрямовують цитотоксичний Т-ефектор на його "мішень", наприклад на клітину, заражену вірусом. Утворюється міцний контакт Т-ефектора і клітини-мішені, після чого лімфоцит викидає на мембрану клітини-мішені гранулу з білком перфорином. Останній утворює пори в клітинній мембрані клітини-мішені, через які всередину надходять вода й електроліти, що ініціює лізис клітини.



T-хелпери, активовані внаслідок взаємодії з комплексом антигену з білками ГКГС, виробляють різноманітні білкові фактори-лімфокіни – комунікаційні молекули імунної системи.

## 6. ЛІМФОКІНИ

У процесах активації, проліферації і диференціації клітин імунної системи беруть участь ряд розчинних факторів білкової природи – лімфокіни, цитокіни. Більшість із них утворюються T-лімфоцитами. Ростові фактори стимулюють проліферацію і клональну експансію лімфоцитів, а фактори диференціації забезпечують їх дозрівання у клітини з ефекторними функціями. Ряд факторів стимулюють утворення в кістковому мозку клітин-попередників гранулярних лейкоцитів, моноцитів і опасистих клітин. Ще ряд факторів впливають на макрофаги. Надзвичайно широкий спектр ефектів проявляє імунний  $\gamma$ -інтерферон, який продукується активованими T-лімфоцитами, інтерлейкін-1 – продукт макрофагів і фібробластів. На клітинах-мішенях є рецептори до відповідних лімфокінів. Структура і властивості факторів і їх рецепторів, молекулярні механізми передачі сигналів всередину клітин і реалізації клітинної відповіді інтенсивно вивчаються. Деякі дані про лімфокіни та інші фактори регуляції функцій клітин, що мають відношення до імунітету, наводяться у табл. 16.2.

Таблиця 16.2. *Лімфокіни*

Лімфокіни	Основне клітинне джерело	Біологічні ефекти
1	2	3
Інтерлейкін-1 (ІЛ1)	Макрофаги, фібробласти	Стимулює проліферацію лімфоцитів (синергічно з інтерлейкіном-2). Сприяє дозріванню попередників В-лімфоцитів. Індукує диференціацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини. Підвищує секрецію антитіл плазматичними й інтерлейкіну-2 Т-хелперами
Інтерлейкін-2 (ІЛ2)	T-хелпери	Фактор росту T-лімфоцитів, стимулює проліферацію всіх типів T-клітин
Інтерлейкін-3 (ІЛ3)	T-хелпери	Неспецифічний гемопоетин: стимулює розмноження і диференціацію в кістковому мозку клітин-попередників моноцитів, гранулярних лейкоцитів, опасистих клітин, мегакаріоцитів. Посилює проліферацію макрофагів і опасистих клітин
Інтерлейкін-4 (ІЛ4)	T-хелпери	Викликає переключення синтезу імуноглобулінів з IgM на IgG, забезпечує високу швидкість синтезу і секреції IgG. Індукує експресію на мембрані В-лімфоцитів білків ГКГС класу 2
Інтерлейкін-5 (ІЛ5)	T-хелпери	Індукує утворення з високим рівнем секреції. Підвищує проліферацію і диференціацію еозинофілів
Інтерлейкін-6 (ІЛ6)	Макрофаги, моноцити, T-лімфоцити	Багатофункціональний неспецифічний медіатор стимулює проліферацію T- і В-лімфоцитів, гемопоетичних клітин-попередників (разом з ІЛ3).

1	2	3
Інтерлейкіни 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15	Імунокомпонентні клітини	Різноманітні
$\gamma$ -інтерферон	T-лімфоцити	Індукує диференціацію міелоїдних клітин кісткового мозку у моноцити, макрофаги і гранулярні лейкоцити. Активує макрофаги, підвищує в них кількість Fc-рецепторів для імуноглобулінів. Стимулює експресію білків ГКГС класу 2 на клітинах ендотелію і різноманітних епітеліальних клітинах. Підвищує неспецифічну цитотоксичність природних клітин-кіллерів. Надає сусіднім клітинам резистентності до вірусної інфекції
Фактори супресії	T-супресори	Пригнічують функції T-хелперів
Лімфотоксин	T-лімфоцити	Проявляє цитотоксичну дію на різні типи клітин, зокрема клітини пухлин
Фактор некрозу пухлин ( $\alpha$ )	Макрофаги, моноцити	Стимулює проліферацію клітин ендотелію, фібробластів, лімфоцитів; бере участь у запаленні; руйнує пухлинні клітини
Колоніестимулюючі фактори (КСФ):		
ГМ-КСФ	T-хелпери, макрофаги, фібробласти	Активує ріст і дозрівання гранулярних лейкоцитів і моноцитів, регулює активність зрілих нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів
М-КСФ	Макрофаги, фібробласти	Активує ріст і дозрівання моноцитів і макрофагів
Г-КСФ	Макрофаги, фібробласти	Активує ріст і дозрівання гранулярних лейкоцитів
Фактори, які діють на макрофаги:		
ФХ	T-лімфоцити	Фактор хемотаксису макрофагів
МАФ	T-лімфоцити	Фактор активації макрофагів
МІФ	T-лімфоцити	Фактор, який гальмує міграцію макрофагів

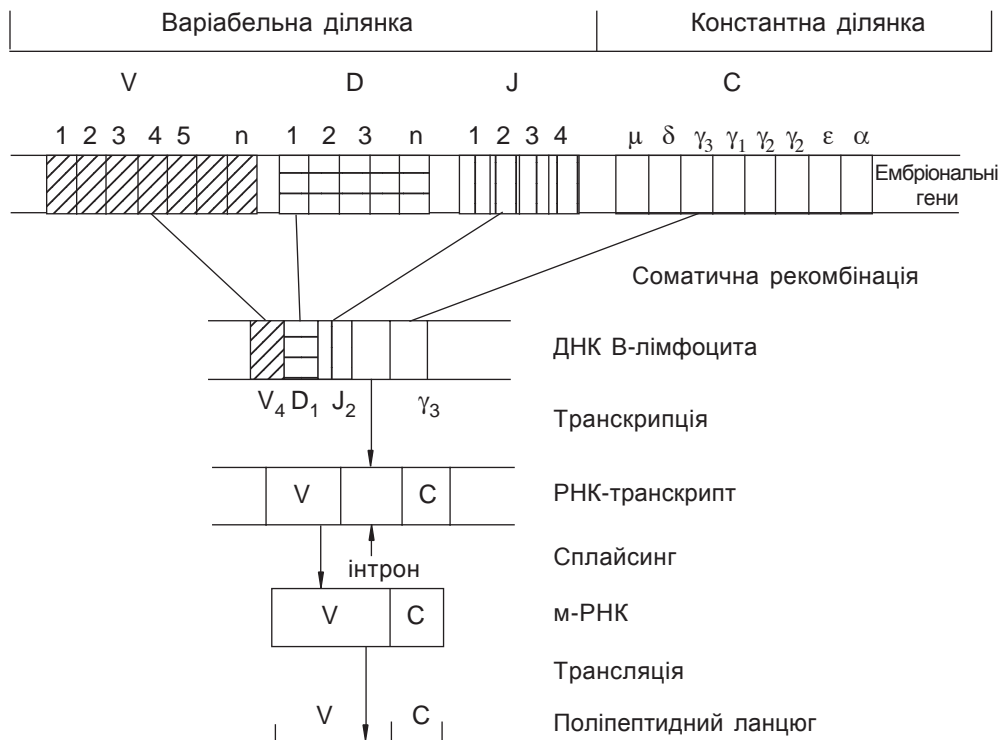
## 7. ГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ РІЗНОМАНІТНОСТІ АНТИТІЛ

В організмі людини синтезуються мільйони різних видів антитіл. Очевидно, що різниця в структурі центрів зв'язування антигенів, зумовлена головним чином відмінностями в амінокислотних послідовностях варіабельних ділянок поліпептидних ланцюгів, які беруть участь у побудові центрів. Раніше вважали, що для кожного поліпептидного ланцюга всіх можливих антитіл існує окремий ген і повний набір генів передається з покоління в покоління. Але в геномі людини просто немає стільки ДНК, щоб кодувати десятки мільйонів різних антитіл на додачу до багатьох тисяч білків, які виконують інші функції в організмі. Вважають, що геном людини включає 50-100 тисяч різних генів. Як же тоді забезпечується різноманітність антитіл?

Встановлено, що гени антитіл мають фрагментарну організацію, і величезна різноманітність антитіл в організмі забезпечується перетасуванням невеликого набору генних фрагментів. Ген для варіабельної ділянки

легких ланцюгів включає фрагменти (їх називають сегментами) V і J, а ген варіабельної ділянки важких ланцюгів — сегменти V, J і D. Ці сегменти існують у численних копіях. У геномі є декілька сотень V-сегментів і 4 J-сегменти для варіабельної ділянки легких к-ланцюгів, декілька сотень V-сегментів, 20 D-сегментів і 4 J-сегменти для варіабельної області важких ланцюгів. Сегменти розміщені в різних місцях геному, але можуть переміщуватись і збиратись з утворенням різноманітних комбінацій. У процесі диференціації В-лімфоцитів утворюється клон з якоюсь певною комбінацією сегментів у повному гені. Об'єднання сегментів має випадковий характер, тому число варіантів дорівнює добутку кількостей сегментів у геномі ( $3 \cdot 10^4$  для важких ланцюгів і 800 для легких ланцюгів).

Збір функціональних генів імуноглобулінів відбувається в два етапи (рис. 16.6). Спочатку V і J-сегменти легких ланцюгів чи V-, D- і J-сегменти важких ланцюгів об'єднуються за рахунок переміщень на рівні ДНК у повний ген V-домену, який зближується з одним із генів константних доменів. У результаті отримуємо повний ген легкого чи важкого ланцюга. Місця з'єднань сегментів у повний ген можуть зміщуватись на декілька нуклеотидів, що підвищує різноманітність амінокислотних послідовностей у ланцюгах. На другому етапі по всій довжині гена відбу-



**Рис. 16.6.** Схема утворення гена важкого ланцюга антитіл і його експресії:  
V, D, J — сегменти гена V-ділянки, C — ген константної ділянки.

вається транскрипція. З утвореної РНК у процесі сплайсингу видаляються інтрони, а після цього в цитоплазмі на мРНК синтезується поліпептидний ланцюг. Легкі і важкі ланцюги, об'єднуючись у різних комбінаціях, утворюють антитіла. Таким чином, генерація різноманітності антитіл забезпечується рекомбінацією сотень сегментів V-генів, неточностями з'єднання сегментів у повний ген, випадковістю асоціації різних важких і легких ланцюгів у функціонально активні молекули антитіл.

Крім того, різноманітність антитіл зростає за рахунок соматичних мутацій різних типів у генах імуноглобулінів під час диференціації В-лімфоцитів у плазматичні клітини. Встановлено, що мутації у гіперваріабельних ділянках V-доменів з'являються на декілька порядків частіше, ніж середній темп мутацій в інших еукаріотичних генах. Механізми, які зумовлюють велику частоту соматичних мутацій у V-генах імуноглобулінів, поки що не розкриті. Таким чином, вклад у генерацію різноманітності антитіл роблять два механізми — рекомбінаційний і мутаційний. Соматичні мутації можуть також підвищувати спорідненість антитіл до антигенів, але можуть і знижувати її або зумовлювати повну втрату здатності антитіл взаємодіяти з антигеном.

Аналогічно до генів імуноглобулінів організовані гени поліпептидних ланцюгів рецепторів Т-лімфоцитів. Число клонів Т-лімфоцитів із різною специфічністю складає  $8 \cdot 10^6$ .

#### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "БІОХІМІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ"

1. Яке із тверджень про структуру антигенів невірне?
  - A. Високомолекулярні антигени мають одну чи декілька антигенних детермінант.
  - B. Антигенні детермінанти білків можуть включати 4-6 залишків амінокислот.
  - C. Антигенні детермінанти полісахаридів можуть включати 4-6 залишків моноцукрів.
  - D. Антигенні детермінанти жирів можуть включати 3 залишки жирних кислот.
  - E. Низькомолекулярні сполуки проявляють антигенні властивості у комплексі з білком.
2. За хімічною природою імуноглобуліни є:
  - A. Ліпопротеїнами.
  - B. Глікопротеїнами.

- C. Фосфопротеїнами.
- D. Хромопротеїнами.
- E. Нуклеопротеїнами.

3. Яке із тверджень про структуру антитіл невірне?

- A. Складаються із 2 легких і 2 важких поліпептидних ланцюгів.
- B. Поліпептидні ланцюги містять константні і варіабельні ділянки.
- C. Важкі ланцюги складаються із 4-5 доменів — одного варіабельного і решта константних.
- D. Легкі ланцюги складаються із 2 доменів — константного і варіабельного.
- E. Мономерні молекули імуноглобулінів містять 1 центр зв'язування антигена, а олігомерні — 2 чи 5.

4. Білки головного комплексу гістосумісності (ГКГС):

- A. Поділяються на 5 класів.
- B. Складаються із 4 поліпептидних ланцюгів.
- C. Білки ГКГС класу 1 знаходяться на поверхні тільки імунокомпетентних клітин.
- D. Білки ГКГС класу 2 знаходяться на поверхні всіх клітин, що мають ядро.
- E. Білки ГКГС класу 1 унікальні для кожної людини.

5. Медіаторами імунної системи є всі нижчеперелічені речовини, за винятком:

- A. Цитокінів.
- B. Лімфокіни і монокінів.
- C. Ліберинів і статинів.
- D. Інтерлейкінів.
- E. Інтерферонів.

6. Яке із тверджень про інтерферони (ІФ) невірне?

- A. Є три типи ІФ.
- B. ІФ- $\alpha$  продукується лейкоцитами, ІФ- $\beta$  — фібробластами, ІФ- $\gamma$  — лімфоцитами.
- C. За хімічною природою — низькомолекулярні пептиди.
- D. Володіють видовою специфічністю.
- E. Інгібують синтез вірусних білків у клітинах, інфікованих вірусними частинками.

## РОЗДІЛ 17. БІОХІМІЯ КРОВІ

Кров — найбільш спеціалізована рідка тканина, що циркулює в судинній системі й разом із лімфою та міжклітинним простором складає внутрішнє середовище організму. Кров поєднує біохімічні процеси різних частин тіла в цілісну систему та підтримує постійність її складу.

У дорослої людини об'єм крові становить у середньому 5 л. Більша частина крові бере участь у кровообігу, а менша знаходиться в окремих органах (депо). На сухий залишок крові припадає 16-17 % (850 г). За масою кров в організмі перевершують тільки м'язи і кістки.

Якщо загальмувати згортання крові й відцентрифугувати її, то вона розділиться на два шари: 1) верхній — рідкий, із жовтим відтінком — плазма. На неї припадає 55 % об'єму крові; 2) нижній — клітини крові (45 %). Осіла кров утворює згусток, що скорочується, над яким розміщується прозора рідина. Це сироватка (дефібринована плазма).

Відносна густина цільної крові — 1,050-1,064; плазми — 1,024-1,030; клітин — 1,080-1,097. Крові притаманна висока в'язкість завдяки високому вмісту білка й еритроцитів. Осмотичний тиск крові, зумовлений сумою всіх розчинних речовин, що знаходяться в одиниці об'єму при температурі 37 °С, складає приблизно 7,6 атм. Він спричинений хлоридом натрію та іншими низькомолекулярними речовинами крові. Вклад білків, переважно альбуміну, в цю величину незначний — 0,03 атм. Він називається колоїдно-осмотичним, або онкотичним, тиском крові. Кров, проходячи через різні тканини й органи, забезпечує їх поживними речовинами, забирає від них відпрацьовані метаболіти, так звані "метаболічні шлаки", які несуть інформацію про стан організму. Тому кров вважають "внутрішнім дзеркалом організму", яке показує стан метаболізму всього організму. Через ці причини в клініці та в наукових цілях аналіз крові широко застосовують для діагностики захворювань і контролю ефективності лікування.

Кров виконує такі функції:

1) транспорт газів — перенесення із легень до тканин кисню, а у зворотному напрямку — вуглекислого газу;

2) транспорт поживних речовин до всіх клітин організму (глюкози, амінокислот, жирних кислот, вітамінів, кетонів, тіл, мікроелементів та ін.). Із різних органів кров виносить до нирок кінцеві продукти обміну — сечовину, сечову кислоту, білірубін, креатинін тощо. Звідси вони виділяються з організму;

3) регуляторна або гормонідна функція, пов'язана з утворенням у крові місцевих гормонів (гормонідів), що переносяться з місця виникнення до місця їх дії, тобто до клітин-мішеней;

4) терморегуляторна функція – обмін теплом між тканинами і кров'ю;

5) осмотична функція – підтримання осмотичного тиску в судинах;

6) захисна функція, зумовлена наявністю в крові антитіл та фагоцитарною функцією лейкоцитів;

7) детоксикаційна – знешкодження токсичних речовин, пов'язане з активним їх розщепленням за допомогою ферментів крові.

Основні компоненти цільної крові і плазми людини наведено в табл. 17.1 і 17.2.

Таблиця 17.1. Деякі біохімічні показники цільної крові й плазми людини (за Т.Т. Березовим)

Назва речовин	Цільна кров	Плазма
Вода, %	75-85	90-91
Сухий залишок, %	15-25	9-10
Гемоглобін, г/л	130-160	–
Загальний білок, г/л	–	65-85
Фібриноген, г/л	–	2-4
Глобуліни, г/л	–	20-30
Альбумін, г/л	–	45-65
Азот небілковий, ммоль/л	15-25	14,3-21,4
Сечовина, ммоль/л	3-8,0	3-8,0
Сечова кислота, ммоль/л	0,12-0,36	0,18-0,46
Креатинін, ммоль/л	0,06-0,16	0,06-0,16
Креатин, ммоль/л	0,23-0,38	0,08-0,11
Азот амінокислот, ммоль/л	4,3-5,7	2,9-4,3
Індикан, ммоль/л	–	1-4
Глюкоза, ммоль/л	3,3-5,0	3,6-5,5
Глюкозамін, ммоль/л	–	3,9-5,0
Пентози, ммоль/л	–	0,13-0,26
Загальні ліпіди, г/л	1,0-7,2	3,8-7,7
Триацилгліцерини, ммоль/л	1,0-2,6	1,2-2,8
Холестерин, ммоль/л	3,9-5,2	3,9-6,5
Фосфоліпіди, г/л	–	2,2-4,0
Холінфосфатид, ммоль/л	3,0	1,5-3,0
Кетонів тіла, мг/л	–	25-30,0
Ацетооцтова кислота, ммоль/л	–	0,05-0,19
Молочна кислота, ммоль/л	–	1,1-1,2
Піровиноградна кислота, ммоль/л	–	0,07-0,14
Лимонна кислота, ммоль/л	–	0,10-0,15
Бурштинова кислота, ммоль/л	–	0,01-0,04
Білірубін загальний, мкмоль/л	–	4-26

Таблиця 17.2. *Основні неорганічні компоненти плазми крові*

Аніони	Концентрація, ммоль/л	Катіони	Концентрація, ммоль/л
Усього	142-150	Усього	142-158
Бікарбонати	24-30	Кальцій: загальний іонізований	2,25-2,75 50-58 % від заг.
Хлориди	97-108	Магній	0,7-1,1
Фосфати	1,6-2,7	Залізо	0,014-0,032
Сульфати	0,4-0,7	Натрій	130-150
Йод, усього	8-15 *	Калій	3,5-5,4
Зв'язаний з білком	6-8 *		

Примітка: \* – концентрація в мкг на 100 мл.

## 1. БІОХІМІЯ КЛІТИН КРОВІ

У крові розрізняють два види клітин — білі й червоні кров'яні тільця. Перші називаються білокрівцями, або лейкоцитами. Їх вміст в дорослих людей складає 4000-9000 клітин в 1 мкл крові.

Другий вид кров'яних тілець — це червонокривці, або еритроцити, їх вміст у периферичній крові знаходиться в межах  $4,5-5 \cdot 10^{12}$ . Крім того, в крові знаходяться ще так звані кров'яні пластинки, або тромбоцити. Розглянемо біохімічні особливості та призначення кожного з названих видів клітин.

### 1.1. Лейкоцити

Лейкоцити (білі кров'яні тільця) захищають організм від мікроорганізмів, вірусів та сторонніх речовин, тобто забезпечують імунний статус організму.

Лейкоцити ділять на дві групи — гранулоцити (зернисті) й агранулоцити (незернисті). До гранулоцитів відносять нейтрофіли, еозинофіли і базофіли, а в групу агранулоцитів входять моноцити і лімфоцити.

#### Нейтрофіли

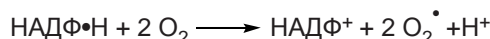
Нейтрофіли складають 60-70 % від усіх лейкоцитів. Основне їх призначення — захист організму від мікроорганізмів і вірусів. У нейтрофілах є сегментоване ядро, ендоплазматичний ретикулум (слаборозвинений), який не містить рибосом, мало мітохондрій, добре розвинений апарат Гольджі та сотні різних гранул. Більші за розміром гранули мають пероксидази і гідролази з оптимумом активності в кислому рН. Малим гранулам властиві лужна фосфатаза, лізоцим, лактоферин і білки катіонної природи.



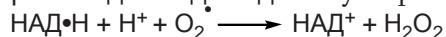
Нейтрофіли утворюються із стовбурових клітин — мієлобластів кісткового мозку. Вони переходять у кровообіг, а звідси — в різні тканини. В тканинах нейтрофіли живуть до двох днів, а потім гинуть. Припускають, що із тканин вони переміщуються на поверхню слизових оболонок (зокрема шлунково-кишкового тракту), звідки виводяться з організму.

Головним джерелом енергії нейтрофілів є глюкоза, яка або прямо утилізується, або перетворюється в глікоген. Більше енергії виробляється гліколітично (90 %), незначна частина глюкози перетворюється в пентозофосфатному циклі. Під час фагоцитозу відбувається не тільки посилення метаболізму глюкози, але й активація протеолізу, спрямованого на деградацію білкових антигенів. Одночасно спостерігається відновлення фосфатидної кислоти та інозитвмісних фосфогліцеридів, що вказує, очевидно, на причетність цих фосфатидів до функціонування мембран. Фагоцитоз супроводжується посиленням гліколізу та пентозофосфатного циклу. Але особливо зростає інтенсивність поглинання кисню нейтрофілами — так званий спалах дихання. Поглинутий кисень витрачається на утворення активних його форм, що здійснюється з участю ферментів:

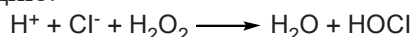
1. НАДФ•Н-оксидаза каталізує утворення супероксидного аніона в реакції:



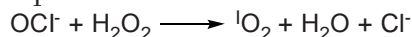
2. Фермент НАДН-оксидаза відповідає за утворення пероксиду водню:



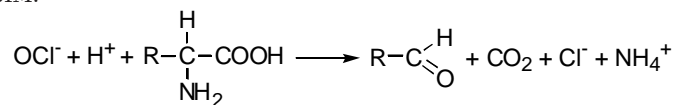
3. Мієлопероксидаза каталізує утворення гіпохлорної кислоти з хлориду та пероксиду водню:



Аніон гіпохлорної кислоти може реагувати з наступною молекулою пероксиду водню й утворювати синглетний кисень:

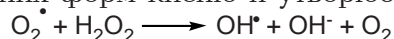


Утворені активні форми кисню проявляють бактерицидну дію і руйнують мікробні нуклеїнові кислоти, білки та ліпіди. Головна роль у бактерицидній дії лейкоцитів належить, вірогідно, пероксиду водню і гіпохлориту. Утворений гіпохлорит викликає хлорування структур мікробної мембрани, що супроводжується їх руйнуванням. Крім цього, мієлопероксидаза за допомогою гіпохлориту декарбоксилює амінокислоти за рівнянням:

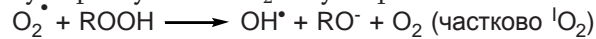


Руйнівну дію на мікроби мають і альдегіди, що утворюються у вказаній реакції.

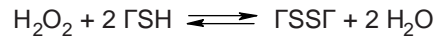
Виражену бактерицидну дію проявляє вільний радикал  $\text{OH}^{\cdot}$ , який відноситься до активних форм кисню й утворюється в реакції:



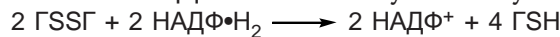
Радикали  $\text{OH}^\bullet$  дуже нестабільні й досить активні, тому реагують практично з усіма органічними сполуками. Вони виникають також і в процесі ліпопероксидації під впливом ліпооксигеназ із ненасичених жирних кислот. За цих умов виникають ліпопероксирадикали та їх гідропероксида, які можуть реагувати з  $\text{O}_2^\bullet$  з утворенням  $\text{OH}^\bullet$ :



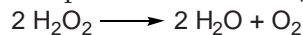
Хемілюмінісценція, що супроводжує фагоцитоз, пояснюється виникненням  $\text{O}_2^\bullet$  або  ${}^1\text{O}_2$ . Синглетний кисень також є дуже активною формою кисню і знищує мікроорганізми. Зрозуміло, при надмірній кількості активних форм кисню фагоцитоз може спричинити і пошкодження клітин господаря. Для попередження цього клітини мають систему антиоксидантного захисту. Зокрема, в цитоплазмі нейтрофілів виявлена глутатіонпероксидаза, яка знешкоджує пероксид водню за допомогою відновленого глутатіону:



У зворотному напрямку (відновлення глутатіону) реакція відбувається за рахунок відновленого НАДФ $\cdot$ H і каталізується глутатіонредуктазою:



Надлишок пероксиду водню може усуватись і каталазою, але ця реакція відбувається лише при високих концентраціях  $\text{H}_2\text{O}_2$ :



Нейтрофіли містять ще ряд пристосувань, що дозволяють їм активно фагоцитувати мікроорганізми. Сюди необхідно віднести і високу концентрацію  $\text{H}^+$ , що утворюються з лактату — кінцевого продукту гліколізу. За декілька хвилин фагоцитозу рН знижується до 4-5, що діє бактерицидно. З іншого боку, таке рН активує лізосомальні гідролази, які розкладають мертві мікробні тіла. У цьому їм допомагає лізоцим (амінополісахарідаза), що розщеплює полісахаридні ланцюги пептидгліканового шару клітинної стінки.

Бактерицидні властивості проявляє і комплекс основних білків, який називається фагоцитином (він діє при низьких значеннях рН), а також залізовмісний комплекс лактоферин.

Сприяють нейтрофілам у функції фагоцитозу і лейкотрієни (похідні арахідонової кислоти) шляхом стимуляції хемотаксису.

Таким чином, у фагоцитозі нейтрофілів беруть участь багато чинників ферментативного і неферментативного характеру і з різним механізмом дії.

### Базофіли

Базофіли складають 1-5 % від усіх лейкоцитів крові. Активно утворюються в кістковому мозку при алергії. Базофіли беруть участь в алергічних реакціях, у згортанні крові та внутрішньосудинному ліполізі. Мають апарат синтезу білка, який працює за рахунок енергії дихання.

Вони синтезують медіатори алергічних реакцій — гістамін і серотонін, які при алергії викликають місцеве запалення. Гепарин, що утворюється в базофілах, запобігає згортанню крові та активує внутрішньосудинну ліпопротеїназу, яка розщеплює триацилгліцерин.

### **Еозинофіли**

На них припадає 3-6 % від усіх лейкоцитів. Еозинофіли, як і нейтрофіли захищають клітини від мікроорганізмів: містять мієлопероксидазу, лізосомальні гідролази. Про відношення еозинофілів до алергічних реакцій свідчить зростання їх кількості при сенсibiliзації організму, наприклад, за бронхіальної астми, гельмінтозів. Вони здатні нагромаджувати і розкладати гістамін, "розчиняти" тромби з участю профібринолізину та брадикінін-кінінази.

### **Моноцити**

Утворюються в кістковому мозку. Вони складають 4-8 % від усіх лейкоцитів. Період перебування моноцитів у крові становить 22 години, а далі спостерігається експоненціальне зниження їх вмісту, вони виходять у тканини і нагромаджуються при запаленні. За функцією їх називають макрофагами. Тканинні макрофаги походять від моноцитів крові. Залежно від місця знаходження їх називають: у печінці — ретикулоендотеліоцитами (купферовськими клітинами), в легенях — альвеолярними макрофагами, в проміжній речовині сполучної тканини — гістіоцитами тощо. Моноцит — клітина, що має ядро та інші субклітинні органели. На відміну від нейтрофілів, у моноцитах переважає аеробний шлях одержання енергії. Гліколіз і пентозофосфатний шлях перетворення глюкози мають другорядне значення. Моноцити характеризуються широким набором лізосомальних ферментів з оптимумом дії переважно в кислому середовищі. Головною функцією моноцитів і макрофагів є ендоцитоз і фагоцитоз. Вони фагоцитують мікробні клітини, віруси, індиферентні та агресивні частинки (пил, SiO<sub>2</sub>) та ін. На відміну від нейтрофілів, знищення поглинутих частинок відбувається не шляхом окиснення. Спочатку здійснюється негідролітичне порушення проникності й транспорту мембран мікроорганізмів, що призводить до швидкого їх знищення. Після цього починають діяти лізосомальні гідролази, які перетворюють поглинуті частинки.

### **Лімфоцити**

Вміст — 20-25 %, утворюються в лімфоїдній тканині або тимусі, відіграють важливу роль у формуванні гуморального і клітинного імунітету. Лімфоцити містять потужний апарат синтезу білків-імуногло-

булінів, енергію одержують, здебільшого, за рахунок гліколізу, рідше — аеробним шляхом. Синтез імуноглобулінів відбувається при кооперативному функціонуванні декількох груп клітин, які утворюються в кістковому мозку. Клітини однієї групи — В-лімфоцити — залишають кістковий мозок і заселяють периферичну лімфоїдну тканину. Інша група клітин, покинувши кістковий мозок, потрапляє в тимус. Там вони перетворюються в Т-лімфоцити і через кров переносяться в лімфоїдну тканину. Про роль і призначення В- і Т-лімфоцитів в імунітеті можна дізнатися у розділі "Біохімія імунної системи".

### 1.2. Тромбоцити (кров'яні пластинки)

Вміст — менше 1 %, відіграють головну роль у процесі гемостазу. Утворюються внаслідок розпаду мегакаріоцитів у кістковому мозку. Тривалість їх життя — 7-9 днів. Не дивлячись на те, що тромбоцити не містять ядра, вони здатні виконувати практично всі функції клітини, крім синтезу ДНК. Саме через це їх іноді називають клітинами, що не зовсім правильно. У цитоплазмі тромбоцитів містяться мітохондрії і два типи гранул: 1) щільні, в яких знаходяться АДФ, АТФ, катехоламіни, серотонін; 2) альфа-гранули, вірогідно, лізосомальної природи. Щільні гранули подібні на ендоплазматичний ретикулум, мають здатність до синтезу білків та часточок, що необхідні для виділення кальцію в середовище. Тромбоцити синтезують білки скоротливої системи: актин, міозин, тропонін, тропоміозин. Їх скоротливі властивості проявляються відразу після активації кров'яних пластинок з участю  $Ca^{2+}$ .

У них також утворюються простагландини і тромбоксани, які сприяють агрегації тромбоцитів і звуженню судин. Головним джерелом вуглеводів у тромбоцитах є глікоген. Він зазнає глікогенолізу, а далі — окиснення в мітохондріях із виділенням енергії. Пентозофосфатним шляхом перетворюється приблизно 25 % глюкози.

До основних реакцій тромбоцитів відносяться: адгезія, агрегація і секреція (з гранул). Під час адгезії (злипання) відбувається прикріплення тромбоцитів до колагену або субендотеліальної базальної мембрани, яка містить колагенові волокна. Агрегація тромбоцитів індукується тромбіном, колагеном при наявності  $Ca^{2+}$  і турбулентним рухом тромбоцитів. Інгібують агрегацію ацетилсаліцилова кислота (аспірин), ц-АМФ та простагландини  $E_1$  і  $P_2$ .

За умов пошкодження судин або їх ендотелію тромбоцити через декілька секунд змінюють свою форму і закривають пошкоджену поверхню (реакція з колагеном). Наступна агрегація тромбоцитів призводить до утворення тромбоцитарного тромбу, до якого приєднується нерозчинний фібрин і заповнює простір між коагульованими тромбоцитами, остання стадія процесу — контракція (ретракція) згустка крові —

здійснюється з участю скоротливих білків (актоміозин), АТФ, фібриногену й іонів кальцію.

Протидіють агрегації тромбоцитів чинники, що виділяються ендотеліальними клітинами судинної стінки: АДФаза, простагландин (простагландин I<sub>2</sub>), оксид азоту NO. Простагландин і NO потенціюють антитромбоцитарні ефекти один одного.

### 1.3. Еритроцити

У крові людини міститься 25 трлн. еритроцитів. Основну свою функцію — перенесення O<sub>2</sub> і CO<sub>2</sub> — вони виконують завдяки тому, що містять 34 % гемоглобіну, а на суху масу клітин — 95 %. Загальний вміст гемоглобіну у крові дорівнює 130-160 г/л, і якщо б гемоглобін був просто розчинний у плазмі, то розчин був би надто в'язким і його важко було б проштовхнути через судини.

Утворюються еритроцити в червоному кістковому мозку із стовбурових клітин, які послідовно проходять стадії еритробластів, пронормобластів, нормобластів до зрілих еритроцитів — нормоцитів. У процесі еритропоезу клітини-попередники зменшуються в розмірах. Їх ядра у кінці процесу руйнуються і виштовхуються з клітин. До завершення дозрівання клітини містять багато глобінової мРНК і активно синтезують гемоглобін, а в повністю зрілих еритроцитах рибосоми зникають. Крім того, еритроцити втрачають мітохондрії. Таким чином, в обміні речовин в еритроцитах кисень не використовується. Енергію, необхідну для систем транспорту через мембрани і для підтримки цілісності клітинної мембрани, еритроцити отримують за рахунок анаеробного гліколізу. 90 % глюкози в еритроцитах розпадається в процесі гліколізу і 10 % — пентозофосфатним шляхом. Відомі спадкові дефекти ферментів цих метаболічних шляхів у еритроцитах. При цьому звичайно спостерігаються гемолітична анемія й інші порушення структури і функції еритроцитів.

Швидкість еритропоезу регулюється гормоноїдами — еритропоетинами, що виробляються в нирках, а також у печінці й селезінці, та стимулюють клітинну диференціацію і проліферацію на певних етапах еритропоезу. Кількість еритропоетинів у крові зростає при гіпоксіях різного походження. За добу утворюється приблизно 200-250 млрд. еритроцитів (така ж кількість руйнується). Тривалість життя еритроцитів складає 110-120 днів.

## 2. ГЕМОГЛОБІН

До складу білка гемоглобіну входять простий білок глобін та протетична група гем. Гем — це хелатний комплекс іона заліза і порфірину — циклічної сполуки, що містить 4 пірольні кільця, з'єднані мети-

леновими містками (рис. 17.1). Існують різні порфірини, що відрізняються боковими групами пірольних кілець. Гем гемоглобіну, як і міоглобіну, цитохромів-*b* і *P*-450, каталази і пероксидаз — це феропротопорфірин IX (феро — залізо двовалентне). Його ще називають протогемом. Відомі ще геми *a*, *c*, що містяться в цитохромах. Іон заліза зв'язаний із 4 атомами азоту пірольних кілець порфірину (2 зв'язки ковалентні та 2 — донорно-акцепторні). Крім цього, іон заліза поєднаний координаційним зв'язком з атомом азоту імідазольного кільця залишку гістидину, що входить до складу поліпептидного ланцюга глобіну. Додаткова стабілізація зв'язку гему з глобіном відбувається за рахунок гідрофобних та іонних взаємодій протопорфірину й амінокислотних радикалів глобіну. До шостого координаційного положення заліза можуть приєднуватись молекули кисню чи інших лігандів (CO, NO, ціанід-іон). Зв'язування кисню — процес зворотний і не супроводжується окисненням  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$ .

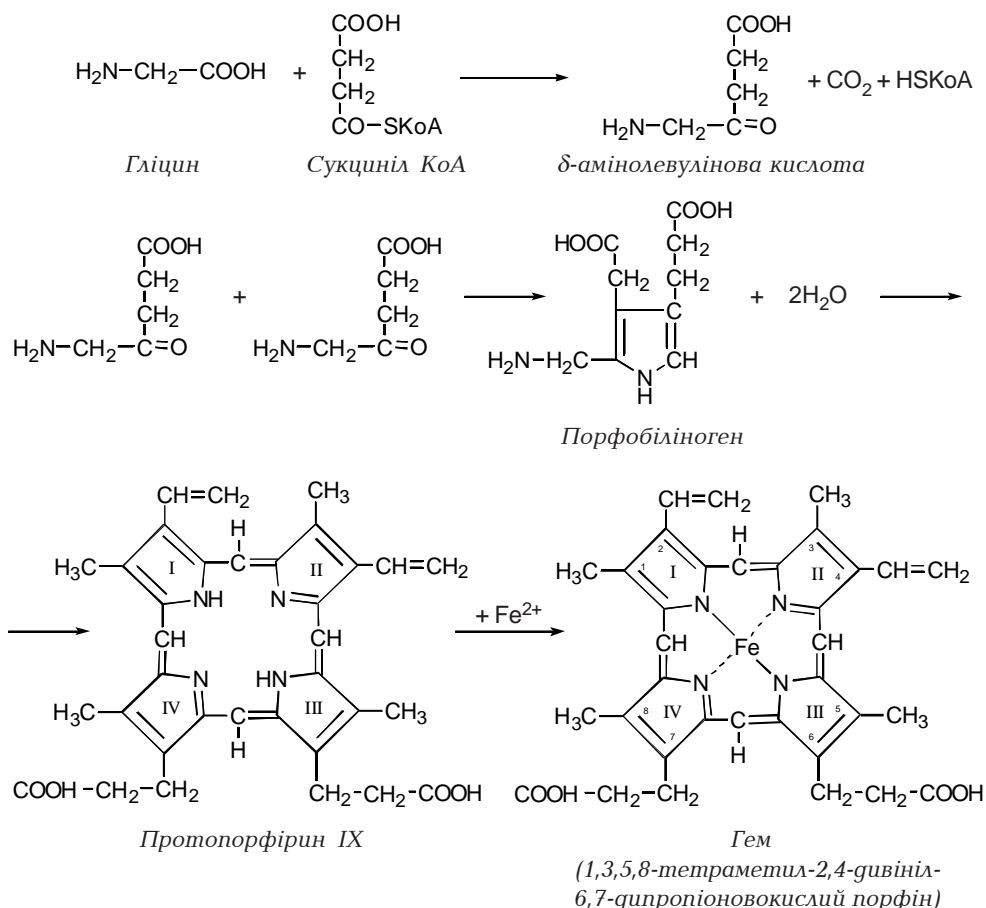


Рис. 17.1. Синтез гему.

Глобін є олігомерним білком, що містить 4 поліпептидних ланцюги (2 альфа-ланцюги по 141 амінокислотному залишку і 2 бета-ланцюги по 146 амінокислотних залишки). Із кожним ланцюгом зв'язаний один гем. Чотири поліпептидні субодиниці в просторі розміщені у вигляді тетраедра й у щільній упаковці дають глобулярну молекулу, в якій кожна субодиниця має контакт із трьома іншими. Така будова основного гемоглобіну дорослої людини — гемоглобіну А. Мінорні гемоглобіни еритроцитів дорослої людини — гемоглобін А<sub>2</sub>, що має структуру  $\alpha_2 \delta_2$ , глікозильовані гемоглобіни А<sub>1b</sub> і HbA<sub>1c</sub>. На мінорні Hb припадає 5-10%. Для еритроцитів плода характерний HbF (фетальний), який складається з двох альфа-ланцюгів і двох гамма-ланцюгів. В останні тижні вагітності й перші тижні після народження HbF поступово замінюється на HbA. Специфічні властивості HbF зумовлюють підвищену спорідненість його до O<sub>2</sub> і, таким чином, перенесення кисню від матері до плода.

У крові людей відкрито приблизно 300 варіантів гемоглобінів, які утворилися внаслідок мутацій генів. Величезна більшість таких гемоглобінів містить одиничну амінокислотну заміну в альфа- чи бета-ланцюзі. Рідше зустрічаються аномальні гемоглобіни з делеціями чи вставками амінокислот. Багато з варіантів гемоглобінів функціонують нормально і не викликають симптомів захворювання. Але в деяких випадках структурні аномалії так істотно порушують функції гемоглобіну, що спостерігаються клінічні ознаки захворювання. Найбільш поширеним серед аномальних гемоглобінів є гемоглобін S. У людей — носіїв гена HbS — має місце серпоподібно-клітинна анемія, яка за механізмом розвитку відноситься до гемолітичних. HbS відрізняється від HbA заміною однієї амінокислоти: в 6 положенні бета-ланцюга глютамінова кислота замінена валіном. Оскільки ці амінокислоти відрізняються за зарядом і гідрофобністю, заміна проявляється низькою розчинністю HbS у дезоксиформі (розчинність оксигемоглобіну не знижується). Молекули дезокси-гемоглобіну S асоціюють з утворенням ниток, волокон і пучків волокон, що зумовлює зміну форми еритроцитів. Серпоподібні клітини менш стабільні й швидко зазнають лізису. При зменшенні кількості еритроцитів і зниженні вмісту гемоглобіну виникає анемія. У крові гомозиготних осіб є тільки HbS і в них розвивається важка анемія, смерть настає в ранньому дитячому віці. У гетерозигот, що мають в еритроцитах HbS і HbA, проявляються тільки слабкі ознаки хвороби. Характерно, що в таких індивідумів затримується розвиток в еритроцитах малярійного плазмодія і вони не хворіють на малярію або легко переносять її. Ген HbS поширений у малярійних областях. У деяких аномальних гемоглобінів збільшується або зменшується спорідненість до кисню, що також може призводити до гематологічних захворювань. Крім розглянутих гемоглобінопатій, зустрічаються спадкові хвороби внаслідок порушення утворення в рівних кількостях альфа- і бета-ланцюгів або повної

відсутності синтезу одного виду ланцюгів. Ці хвороби називаються таласеміями. Внаслідок дисбалансу альфа- і бета-ланцюгів надлишкові ланцюги випадають в осад, рівень гемоглобіну і тривалість життя еритроцитів знижуються. Гомозиготна форма альфа-таласемій призводить до смерті ще в період внутрішньоутробного розвитку або незабаром після народження.

## 2.1. Синтез гемоглобіну

У клітинах-попередниках еритроцитів (еритробластах і ретикулоцитах) усі компоненти Hb — альфа-ланцюги, бета-ланцюги і гем — синтезуються в збалансованих кількостях. Субстратами для синтезу порфіринового циклу гему є гліцин і сукциніл-КоА. При їх взаємодії утворюється  $\delta$ -амінолевулінова кислота (рис. 17.2).

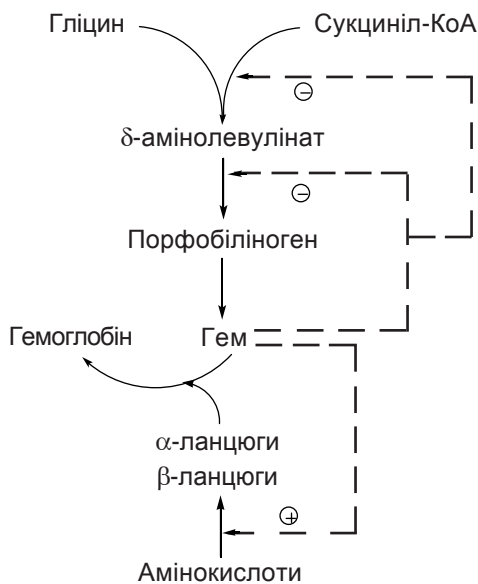


Рис. 17.2. Регуляція синтезу гемоглобіну.

Активність  $\delta$ -амінолевулінат-синтази, яка каталізує цю реакцію, гальмується гемом гемоглобіну й іншими гемопротеїнами. Деякі лікарські препарати і стероїдні гормони індукують синтез ферменту в печінці. Дві молекули  $\delta$ -амінолевулінової кислоти конденсуються під дією  $\delta$ -амінолевулінатдегідратази з утворенням порфобіліногену, що має пірольне кільце. Активність ферменту також гальмується за принципом зворотного зв'язку гемом і гемопротеїнами. Далі чотири молекули порфобіліногену конденсуються з утворенням лінійної тетрапірольної сполуки, яка переходить у циклічний уропорфіриноген. Останній через копропорфіриноген

перетворюється в протопорфірин IX. На останній стадії фермент ферохелатаза включає залізо в порфірин і утворюється гем (рис. 17.1). Синтез поліпептидних ланцюгів глобіну відбувається тільки при наявності гему, який відразу ж зв'язується з білком. Побічними продуктами синтезу гему є порфірини серії 1.

Зустрічаються спадкові порушення синтезу гему — порфірії. Внаслідок дефектів певних ферментів попередники або побічні продукти синтезу гему (уропорфірини, копропорфірини, протопорфірини) накопичуються в організмі й виводяться із сечею і калом. У хворих відзначається підвищена чутливість шкіри до сонячного опромінення через фотосен-

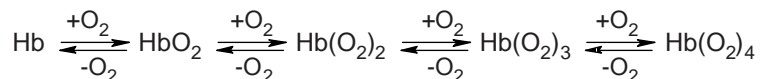


сиділізацію порфіринами. Порфірії поділяють на еритропоетичні й печінкові. При алкоголізмі, отруєнні сполуками свинцю, гемолітичній хворобі може спостерігатись неспецифічне підвищення виведення із сечею порфіринів.

## 2.2. Роль гемоглобіну в транспорті кисню

Кров повинна щоденно переносити від легень до тканин приблизно 600 л кисню (27 моль, 850 г). У розчинному стані переноситься незначна кількість кисню, оскільки він малорозчинний у плазмі крові (3 мл  $O_2$ /1 л крові). Гемоглобін при повному насиченні киснем зв'язує 1,34 мл  $O_2$  на 1 г, а звідси 1 л цільної крові зв'язує приблизно 200 мл  $O_2$ , тобто майже в 70 разів більше, ніж розчиненого.

Молекула гемоглобіну, що має 4 геми, зв'язує 4 молекули кисню. Схематично це можна зобразити таким чином:



Унікальною особливістю зв'язування гемоглобіном кисню є позитивна кооперативна взаємодія між субодиницями, яка проявляється в збільшенні спорідненості Hb із кожною наступною молекулою  $O_2$ , тобто після приєднання першої молекули  $O_2$  кожна наступна молекула приєднується швидше. Коли  $O_2$  зв'язується з атомом заліза гему першої субодиниці, її третинна структура змінюється. Ця зміна індукує структурні зміни інших субодиниць, в яких відразу різко підвищується спорідненість із  $O_2$ . На рис. 17.3 показані криві насичення киснем Hb і білка м'язів міоглобіну, який також зв'язує  $O_2$ , але тільки одну молекулу, оскільки містить один гем і один поліпептидний ланцюг. Залежність між ступенем насичення мономерного міоглобіну киснем і парціальним тиском ( $pO_2$ ) виражається кривою, що має вигляд простої гіперболи. Це свідчить про відсутність кооперативного характеру зв'язування (збільшення спорідненості  $O_2$  з іншими мономерами міоглобіну). Міоглобін має набагато більшу спорідненість із киснем, ніж гемоглобін, що дає йому можливість приєднувати  $O_2$ , який доставляється в м'язи гемоглобіном.

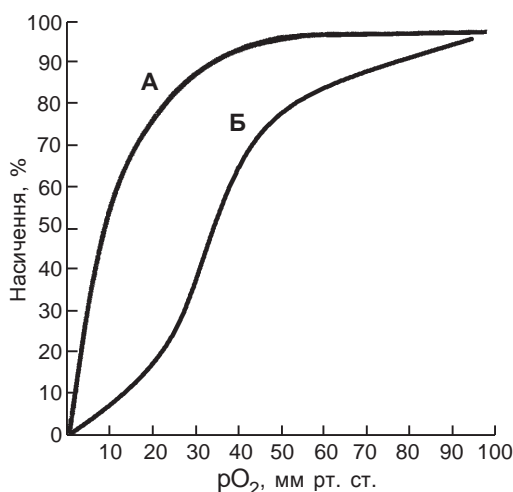


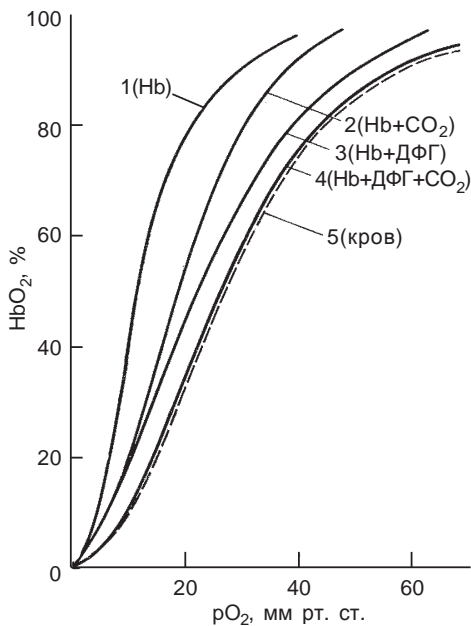
Рис. 17.3. Залежність насичення киснем міоглобіну (А) та гемоглобіну (Б) від парціального тиску кисню.

Таким чином, міоглобін пристосований до ефективного зв'язування, запасання киснем і забезпечення ним процесу тканинного дихання в м'язовій тканині.

Крива насичення киснем гемоглобіну має S-подібну (сигмоїдну) форму. При низькому  $pO_2$  (до 10 мм рт.ст.) Hb має дуже малу спорідненість із  $O_2$ , а після зв'язування першої молекули  $O_2$  крива насичення йде різко вгору. При 60 мм рт. ст. рівень насичення гемоглобіну киснем досягає 90 %, після чого знову повільно піднімається до повного насичення. Завдяки таким властивостям гемоглобін добре пристосований до зв'язування кисню в легенях і його звільнення в периферичних тканинах. Рушійною силою перенесення  $O_2$  служить різниця парціального тиску його в повітрі, рідинах і тканинах організму.  $pO_2$  в альвеолярному повітрі дорівнює 100 мм рт. ст., а у венозній крові — 40 мм рт. ст. Завдяки градієнту в 60 мм рт. ст. кисень швидко дифундує через альвеолярну мембрану і в результаті  $pO_2$  артеріальної крові складає близько 95 мм рт. ст. При такому  $pO_2$  Hb насичується киснем приблизно на 96 %. Якщо ж  $pO_2$  альвеолярного повітря буде меншим — до 80-70 мм рт. ст. (наприклад, на висоті), вміст оксигемоглобіну знизиться всього на 1-3 %.

У міжклітинній рідині тканин організму  $pO_2$  складає 35 мм рт.ст. і менше. Під час протікання крові через капіляри оксигемоглобін дисоціює, причому ступінь дисоціації залежить від інтенсивності окиснювальних процесів у тканинах. Кисень дифундує з еритроцитів через плазму в міжклітинну рідину, а потім у клітини тканин, де в мітохондріях перетворюється у воду. У венозній крові в стані спокою  $pO_2$  дорівнює 40 мм рт.ст., а венозний гемоглобін насичений киснем приблизно на 64 %. Таким чином, приблизно одна третина зв'язаного кисню звільняється в тканинах (6,5 мл  $O_2$  із 100 мл крові). При фізичній роботі  $pO_2$  у м'язах знижується до 25-10 мм рт.ст. і гемоглобін віддає більше кисню. Крім того, через працюючий м'яз збільшується кровообіг.

На зв'язування гемоглобіном  $O_2$  впливають, крім  $pO_2$ , температура, рН, концентрація  $CO_2$  і 2,3-дифосфогліцерату (ДФГ) (рис. 17.4). Підвищення концентрації  $H^+$  і  $CO_2$  знижує спорідненість гемоглобіну з  $O_2$  і навпаки, сприяє звільненню кисню з оксигемоглобіну. Це явище називається ефектом К. Бора. Так само діє підвищення температури і концентрації в еритроцитах ДФГ. Крива насичення гемоглобіну киснем під дією цих факторів зміщується вправо (рис. 17.4). ДФГ — проміжний продукт гліколізу — знаходиться в еритроцитах і, зв'язуючись з оксигемоглобіном, сприяє дисоціації кисню. Концентрація ДФГ зростає при підйомах на велику висоту (3-4 км над рівнем моря), а також при гіпоксіях, зумовлених патологічними процесами. Збільшення ступеня дисоціації оксигемоглобіну в тканинах буде компенсувати зниження кількості кисню, який зв'язуватиметься гемоглобіном у легенях у умовах гіпоксії.

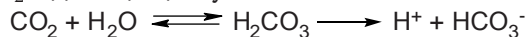


**Рис. 17.4. Криві зв'язування кисню гемоглобіном:**

- 1 – чистий Hb;
  - 2 – Hb при  $pCO_2 = 40$  мм рт. ст.;
  - 3 – Hb при наявності 1,2 моля ДФГ на 1 моль Hb (тетрамера  $\alpha_2\beta_2$ );
  - 4 – Hb при наявності ДФГ і  $CO_2$  (в тих концентраціях, що й у випадках кривих 2 і 3);
  - 5 – кров при  $pCO_2 = 30$  мм рт. ст.
- Розчини Hb:  $pH = 7,22$  при 50 % насичення; кров:  $pH = 7,4$ .

### 2.3. Транспорт $CO_2$ (діоксиду вуглецю)

$CO_2$  утворюється в тканинах (основне джерело – реакції окиснювального декарбоксілювання альфа-кетокислот у матриксі мітохондрій). За добу у фізіологічних умовах легеньми виводиться 300-600 л  $CO_2$  (в середньому 480 л або 22 моля).  $pCO_2$  у міжклітинній рідині складає приблизно 50 мм рт. ст., а в артеріальній крові – 40 мм рт. ст. І хоч різниця  $pCO_2$  значно менша від аналогічної для  $O_2$ , але коефіцієнт дифузії  $CO_2$  у 30 разів більший і він швидко дифундує з тканин через міжклітинну рідину, стінки капілярів у кров. Вміст  $CO_2$  у венозній крові становить 55-60 об. %, а в артеріальній – 50 об. %. Таким чином, із тканин до легень переноситься 5-10 мл  $CO_2$  на кожні 100 мл крові. У формі розчиненого в плазмі газу транспортується приблизно 6 %. Основна кількість  $CO_2$  переноситься у вигляді гідрокарбонатів, які утворюються внаслідок гідратації  $CO_2$  і дисоціації вугільної кислоти.



Гідратація  $CO_2$  – процес дуже повільний, і тільки в еритроцитах є фермент карбоангідраза, який каталізує цю реакцію. Протони, які звільнюються при дисоціації вугільної кислоти, зв'язуються специфічними амінокислотними залишками гемоглобіну. Це сприяє звільненню кисню з оксигемоглобіну (ефект Бора) в капілярах тканин. Таким чином, дисоціація оксигемоглобіну в тканинах зумовлюється низьким  $pO_2$  в тканинах, зв'язуванням іонів  $H^+$ , а також прямим приєднанням  $CO_2$  до гемоглобіну.

Уся кількість  $CO_2$ , що утворюється в тканинах за добу, еквівалентна 13000 ммоль  $H^+ / 2$  л конц. HCl. Величезна кількість іонів  $H^+$  могла

би миттєво знизити рН крові й міжклітинної рідини до 1,0, якщо б вони не зв'язувались із гемоглобіном. Дезоксигемоглобін, на відміну від оксигемоглобіну, є слабкою кислотою.

Аніони  $\text{HCO}_3^-$  виходять за градієнтом концентрації з еритроцитів у плазму, а замість них для збереження електронейтральності в еритроцити надходять іони  $\text{Cl}^-$ .

Коли венозна кров потрапляє в капіляри легень,  $\text{O}_2$  дифундує в еритроцити, утворюється оксигемоглобін, що як сильна кислота дисоціює, звільнюючи іони водню. Гідрокарбонати плазми також надходять у еритроцити, взаємодіють із протонами, з вугільної кислоти під дією карбоангідрази звільняється  $\text{CO}_2$ , який дифундує в альвеолярне повітря. Переходу  $\text{CO}_2$  з еритроцитів в альвеолярний простір сприяють градієнт парціального тиску  $\text{CO}_2$  і висока дифузійна здатність. Схематично процеси, що відбуваються в капілярах тканин і капілярах легень, зображені на рис. 17.5.

Як згадувалось вище, гемоглобін безпосередньо зв'язує  $\text{CO}_2$ , N-кінцевою альфа-аміногрупою кожного із 4-х поліпептидних ланцюгів з утворенням карбгемоглобіну (карбаміногемоглобіну):

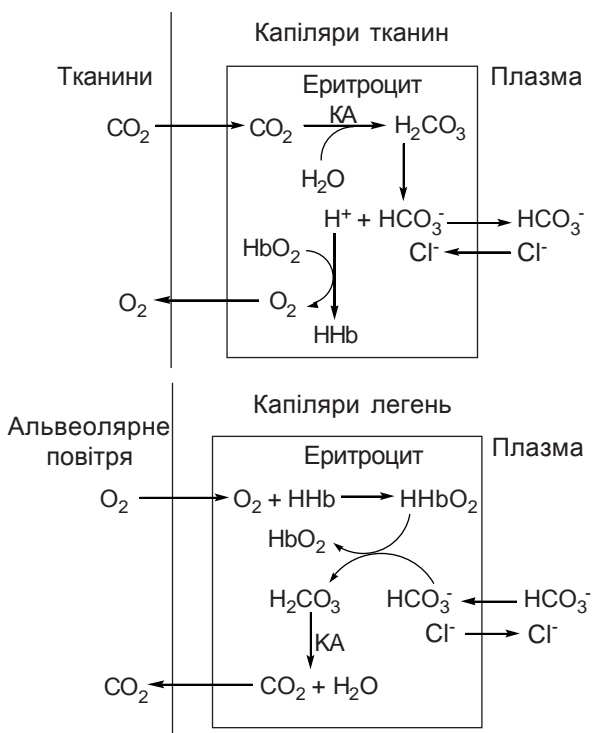
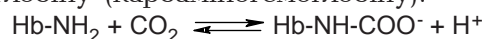


Рис. 17.5. Схема перенесення кисню і діоксиду вуглецю з участю гемоглобіну еритроцитів:  
КА-карбоангідраза.

Реакція зворотна і в капілярах тканин внаслідок високого  $p\text{O}_2$  відбувається зліва направо, а в легенях – у зворотному напрямку. У вигляді карбгемоглобіну переноситься незначна кількість  $\text{CO}_2$ , яка зменшує спорідненість його з  $\text{O}_2$  і навпаки, зв'язування в легенях гемоглобіном кисню зменшує спорідненість його із  $\text{CO}_2$ .

Таким чином, гемоглобін може зв'язувати по 4 молекули  $\text{O}_2$  чи  $\text{CO}_2$ , приблизно 4 іони  $\text{H}^+$  й 1 молекулу ДФГ. Зміна концентрації будь-якого з цих 4 лігандів гемоглобіну через зміну конформації молекули білка регулює його спорідненість з іншими лігандами. Завдяки цьому молекула гемогло-

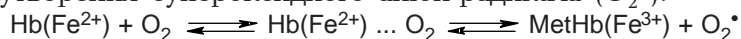
біну прекрасно пристосована до здійснення одночасного переносу еритроцитами  $O_2$ ,  $CO_2$  й іонів  $H^+$ .

#### 2.4. Карбоксигемоглобін, метгемоглобін

Замість кисню до гемоглобіну може приєднуватись оксид вуглецю (II) з утворенням карбоксигемоглобіну ( $HbCO$ ). Спорідненість гемоглобіну людини із  $CO$  більше ніж у 200 раз перевищує спорідненість із  $O_2$ . Токсичну дію на організм проявляють навіть невеликі концентрації в повітрі оксиду вуглецю, коли частина гемових груп гемоглобіну зв'язана із  $CO$ , а частина — з  $O_2$ . Такі молекули гемоглобіну утримують кисень міцніше, ніж гемоглобін, з яким зв'язані 4 молекули кисню. Таким чином, при отруєнні  $CO$  гіпоксія зумовлена не тільки блокуванням частини гемів гемоглобіну, а й порушенням процесу дезоксигенації гемів, з якими зв'язані молекули  $O_2$ .

$Fe^{2+}$  гемоглобіну окиснюється до  $Fe^{3+}$  під дією таких агентів (окисників), як амілінітрил, анілін, нітробензол, нітрати і нітрити, тіосульфати, фериціанід. Форма гемоглобіну з  $Fe^{3+}$  називається метгемоглобіном ( $MetHb$ ). Він не приєднує ні  $O_2$ , ні  $CO$  і, таким чином, не може забезпечувати транспорт кисню.

Окисно-відновний потенціал пари  $Fe^{2+}/Hb - Fe^{3+}/MetHb$  при рН 7 дорівнює +0,17 В, що вказує на можливість автоокиснення гемоглобіну до метгемоглобіну в середовищі з високою концентрацією кисню, яким є еритроцит. Дійсно, щоденно в організмі людини 0,5 % усього гемоглобіну перетворюється в метгемоглобін. Але в еритроцитах міститься фермент метгемоглобінредуктаза, який каталізує відновлення метгемоглобіну до гемоглобіну, тому фактично концентрація метгемоглобіну в крові в нормі невелика. Активність метгемоглобінредуктази знижена при спадковому захворюванні — сімейній метгемоглобінемії, головною ознакою якої є ціаноз, виражений різною мірою, що пов'язано з різною концентрацією метгемоглобіну (від 25 до 45 %). Метгемоглобінемію спостерігають також у клініці після прийому хворими сульфаніламідів, фенацетину, саліцилатів. Окиснення гемоглобіну до метгемоглобіну киснем зумовлює утворення супероксидного аніон-радикала ( $O_2^{\cdot -}$ ):



Супероксидний радикал, який проявляє токсичну активність, під дією супероксиддисмутази перетворюється в  $H_2O_2$ . Останній розпадається під впливом каталази і пероксидаз еритроцитів.

$Fe^{3+}$  у метгемоглобіні може взаємодіяти з різними аніонами ( $OH^-$ ,  $Cl^-$ ,  $CN^-$ ,  $S^{2-}$  й ін.). Токсична дія ціанідів зумовлена взаємодією їх із  $Fe^{3+}$  цитохромоксидази і гальмуванням у результаті тканинного дихання.

Оскільки в організмі міститься значно більше гемоглобіну, ніж цитохромоксидази, як протипотруту при отруєнні синильною кислотою і її

солями використовують амілітрит, нітрит натрію, тіосульфат натрію, які зумовлюють утворення метгемоглобіну, а потім — ціанметгемоглобіну. Ця сполука не токсична і може повільно зазнавати подальших перетворень.

## 2.5. Розщеплення гемоглобіну. Жовчні пігменти

Тривалість життя еритроцитів складає 110-120 днів. Еритроцити такого віку фагоцитуються макрофагами головним чином у селезінці, а також у кістковому мозку і печінці. Гем після звільнення з гемоглобіну повторно не використовується, його порфіриновий цикл перетворюється в жовчні пігменти, які виводяться з організму (рис. 17.6). І тільки залізо повторно застосовується для синтезу гемопротеїнів чи відкладається

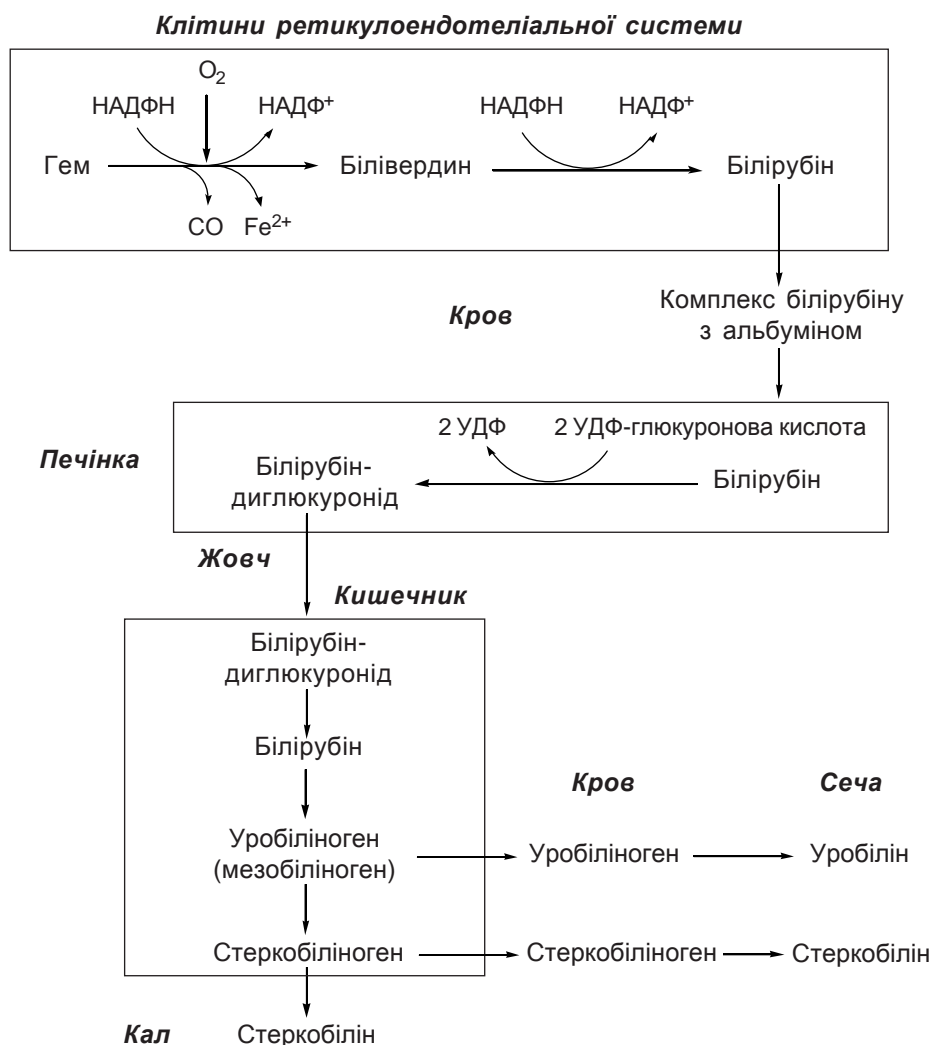


Рис. 17.6. Схема розпаду гему в тканинах організму.

для запасання. Глобін гідролізується протеолітичними ферментами до амінокислот. Інші гемопротеїни (міоглобін, цитохроми, каталаза і пероксидази) розпадаються аналогічним чином.

Фермент ендоплазматичного ретикулуема гем-оксигеназа каталізує першу реакцію розпаду гему — розрив метинового містка між 2 пірольними кільцями внаслідок окиснення атома вуглецю до CO. При цьому утворюється пігмент зеленого кольору — вердоглобін (холеглобін), його молекула ще містить залізо і білок-глобін. Подальший розпад вердоглобіну відбувається самостійно і призводить до відщеплення заліза, білкового компонента й утворення одного з жовчних пігментів — білівердину. Одночасно спостерігається перерозподіл подвійних зв'язків і атомів водню в пірольних кільцях та метинових містках. Білівердин — пігмент зеленого кольору, побудований із чотирьох пірольних кілець, зв'язаних між собою лінійно за допомогою метинових містків (рис. 17.7). Білівердинредуктаза відновлює білівердин до білірубіну, пігменту червоно-коричневого кольору. Частина білірубіну утворюється в печінці, а решта — в клітинах РЕС селезінки і кісткового мозку і повинна бути перенесена в печінку для подальших перетворень. Оскільки білірубін у воді малорозчинний, він транспортується кров'ю в комплексі з альбуміном (2 молекули білірубіну на 1 молекулу альбуміну).

У печінці відбувається відділення альбуміну і білірубін шляхом взаємодії з УДФ-глюкуроновою кислотою перетворюється в добре розчинний у воді білірубін-диглюкуронід. Реакцію кон'югації каталізує УДФ-

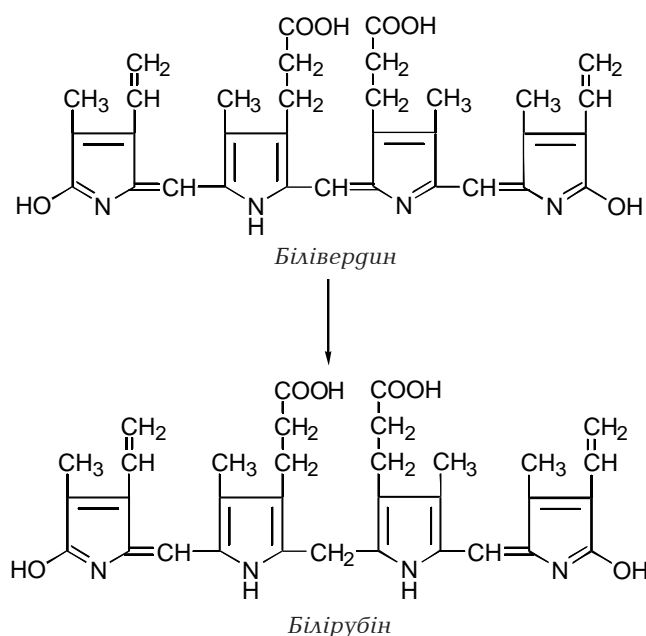


Рис. 17.7. Жовчні пігменти білівердин і білірубін.

глюкуронілтрансфераза. Білірубін-диглюкуронід переходить у жовч і надходить у кишечник, де бактеріальні ферменти відщеплюють глюкуронову кислоту, після чого відновлюється білірубін до уробіліногену (мезобіліногену) і стеркобіліну. Основна частина стеркобіліногену виділяється з калом, окиснюючись на повітрі до стеркобіліну. Частина уробіліногену і стеркобіліногену всмоктується в кров і виділяється нирками в сечу. При окисненні у повітрі утворюються уробілін і стеркобілін. Уробілін і стеркобілін не мають кольору, а уробілін і стеркобілін оранжево-жовтого кольору. В нормі доросла людина за добу виділяє приблизно 250 мг жовчних пігментів із калом і 1-2 мг із сечею, невеличка частина уробіліногену (мезобіліногену), всмоктуючись, потрапляє через порталну вену в печінку, де розщеплюється до ди- і трипіролів або знову екскретується у жовч.

Якщо жовчні пігменти накопичуються в крові та інших рідинах організму внаслідок їх надлишкового утворення чи порушення виведення з організму, вони надають інтенсивного забарвлення шкірі. Такий стан називається жовтяницею. Жовтяниця виявляється, коли концентрація білірубіну в крові сягає 35 мкмоль/л або вище. Визначення концентрації жовчних пігментів у крові й сечі має важливе значення для диференціальної діагностики жовтяниць різного походження. Концентрація білірубіну в крові здорової людини дорівнює 8,5-20,5 мкмоль/л (5,0-12,0 мг/л), із них приблизно 75 % припадає на некон'югований білірубін, зв'язаний з альбуміном плазми. Для визначення білірубіну використовують реакцію з діазореактивом. Некон'югований білірубін називають непрямим, тому що він утворює з діазореактивом забарвлені продукти тільки при додаванні спирту, який звільняє білірубін із комплексу з альбуміном (непряма реакція). Білірубін-глюкуронід утворює забарвлені продукти з діазореактивом відразу і тому називається прямим, а також зв'язаним, або кон'югованим. Оскільки непрямий білірубін міцно зв'язаний з альбуміном плазми, він не фільтрується в клубочках нирок і не потрапляє в сечу. Прямий білірубін фільтрується в нирках і в нормі міститься в сечі в незначній кількості.

Розрізняють декілька видів жовтяниць. При гемолітичній (надпечінковій) жовтяниці із-за посиленого розпаду гемоглобіну підвищується концентрація в крові непрямого білірубіну. Така жовтяниця спостерігається при отруєнні деякими хімічними речовинами, зокрема сульфаніламидами, променевому ураженні, переливанні несумісної крові тощо. Оскільки в цьому випадку зростає утворення в печінці білірубін-диглюкуроніду, то значно підвищується виділення з організму стеркобіліну й уробіліну. Білірубін у сечі не виявляється (табл. 17.3).

Печінкова (паренхіматозна) жовтяниця виникає внаслідок порушення здатності печінки утворювати білірубін-диглюкуронід і секретувати його в жовч (при вірусному та хронічному гепатиті, цирозі печінки). У



Таблиця 17.3. *Зміни вмісту жовчних пігментів у крові, сечі і калі хворих на жовтяниці*

Жовтяниця	Кров		Сеча		Кал
	білірубін непрямий	білірубін прямий	білірубін	уробілін (стеркобілін)	стеркобілін
Гемолітична (надпечінкова)	↑	↑ або N	–	↑ або N	↑
Паренхіматозна (печінкова)	↑	↑	+	↑	↓ або N
Механічна (підпечінкова)	↑	↑	+ сеча, як "пиво"	– або ↓	↓ кал, як глина
Новонароджених	↑	↓ або –	↑	–	білівердин
У нормі	75 %	25 %	–	4 мг/добу	300 мг/добу

Примітка. N – норма; ↑ – підвищення; ↓ – зниження; "+" – визначається; "–" – не визначається

результаті пошкодження паренхіми печінки жовч надходить не тільки в жовчні капіляри, а й у кров, де збільшується концентрація і прямого, і непрямго білірубіну. Виведення стеркобіліну й уробіліну знижується. У сечі виявляється прямий білірубін. Іноді в сечі хворих на гепатит при невеликій жовтяниці (чи повній її відсутності) знаходять надзвичайно високу кількість уробіліногену (мезобіліногену), що є наслідком порушення розщеплення його в гепатоцитах до три- і дипіролів. Уробіліноген потрапляє у велике коло кровообігу і виділяється із сечею.

При закупоренні жовчних проток і блокаді відтоку жовчі спостерігається обтураційна (підпечінкова) жовтяниця. Переповнені жовчні каналці травмуються і пропускають білірубін у кров'яні капіляри. У крові з'являється велика кількість прямого білірубіну, в меншій мірі збільшується концентрація непрямго білірубіну. Кількість уробіліногену в сечі знижується (або він повністю відсутній), а у великій кількості екскретується із сечею прямий білірубін. Через це сеча за кольором стає подібною до пива з яскраво-жовтою піною. Кал, у якому відсутні жовчні пігменти, стає сірувато-білим.

Відомі спадкові порушення надходження некон'югованого білірубіну з плазми в клітини печінки та процесу кон'югації білірубіну внаслідок дефекту глюкуронілтрансферази (синдроми Жільбера-Мейленграфта, Кріглера-Найяра). У крові хворих підвищується вміст непрямго білірубіну. Зустрічаються також спадкові гіпербілірубінемії, зумовлені переважним підвищенням у крові кон'югованого (прямого) білірубіну (синдроми Дубіна-Джонсона, Ротора). Молекулярний механізм цих захворювань невідомий.

У новонароджених дітей обмежена здатність утворювати білірубін-диглюкуронід і в крові може різко зростати концентрація непрямго білірубіну. Здатність печінки кон'югувати білірубін швидко зростає протягом перших декількох днів життя і тому жовтяниця новонароджених

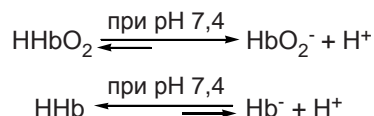
дітей у більшості випадків самовільно зникає. У тяжких випадках жовтяниці новонароджених, особливо недоношених, дітей білірубін проявляє токсичну дію на мозок, що може призвести до незворотних розладів нервової системи і розумової відсталості. Для лікування дітей із тяжкими гіпербілірубінеміями виконують масивне переливання крові, застосовують лікарські препарати (барбітурати), які індукують синтез у печінці глюкуронілтрансферази, опромінюють УФ світлом, яке сприяє розпаду білірубину до водорозчинних продуктів.

Дисбактеріоз кишечника, викликаний тривалим лікуванням антибіотиками тетрациклінового ряду, також може супроводжуватись порушенням обміну жовчних пігментів. За цих умов пригнічується ріст нормальної мікрофлори кишечника, яка відновлює білірубін до стеркобіліну. Тому при дисбактеріозі виділяються з калом проміжні продукти обміну білірубину або і сам білірубін, який окиснюється киснем повітря в білівердин зеленуватого кольору.

### 3. БУФЕРНІ СИСТЕМИ КРОВІ

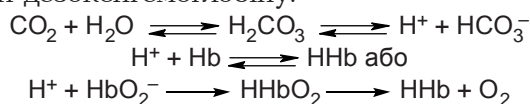
Стала концентрація іонів водню є необхідною умовою життя організму. Кров має слабколужну реакцію. рН артеріальної крові дорівнює 7,4, рН венозної крові — 7,35, а рН в еритроцитах дещо нижча — приблизно 7,2. При зміні рН порушується дія ферментів і настають інші розлади, що можуть призвести до важких ускладнень і смерті. Вважають, що фізіологічні коливання рН відбуваються в межах 0,05-0,07. Стабільність рН крові підтримується буферними системами (гемоглобіновою, гідрокарбонатною, фосфатною) і білками плазми. Найсильнішою є гемоглобінова система, частка якої складає 75 % усієї буферної ємності крові.

*Гемоглобінова буферна система* складається з оксигемоглобіну (кислої й основної форми) і дезоксигемоглобіну (кислої й основної форми). Гемоглобін, як і інші білки, містить залишки амінокислот, які можуть зв'язувати та звільняти іони  $H^+$  (зокрема залишки гістидину). Константа дисоціації іоногенних груп гемоглобіну змінюється залежно від його насичення киснем.  $pK_a$  для  $H\text{HbO}_2$  складає 6,62, а для  $H\text{Hb}$  — 8,18. Таким чином, оксигемоглобін є сильною кислотою, а дезоксигемоглобін — дуже слабкою, слабкішою за вугільну. При рН, що дорівнює значенню рН крові, оксигемоглобін знаходиться у формі основи  $\text{HbO}_2^-$ , а дезоксигемоглобін — у кислотній формі  $H\text{Hb}$ :



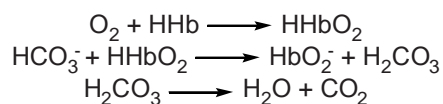
Буферна дія гемоглобіну поєднана з транспортом  $O_2$  і  $CO_2$ . Як розглянуто вище, в капілярах тканин підвищена концентрація іонів  $H^+$ , ви-

кликана дифузією і гідратацією  $\text{CO}_2$ , нейтралізується завдяки утворенню кислої форми дезоксигемоглобіну:

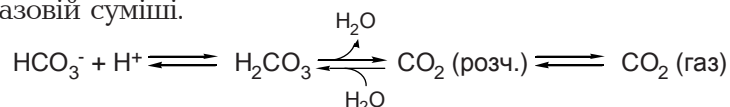


Процес може бути і не пов'язаний із звільненням кисню, але він здійснюється швидше і більш ефективно компенсує зміну рН, якщо одночасно відбувається дезоксигенація.

У капілярах легень оксигемоглобін як сильна кислота витісняє з гідрокарбонатів вугільну кислоту, яка швидко розпадається на  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Таким чином, гемоглобін попереджує підлужування крові після звільнення з неї вуглекислоти:



*Гідрокарбонатна буферна система* ( $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ ) ефективно функціонує при рН біля 7,4. Вугільна кислота виконує функцію донора протона, а гідрокарбонат-іон  $\text{HCO}_3^-$  — акцептора протона. Концентрація недисоційованих молекул  $\text{H}_2\text{CO}_3$  в крові незначна і залежить від концентрації розчиненого  $\text{CO}_2$ , а остання — від парціального тиску  $\text{CO}_2$  в альвелярній газовій суміші.



При рН крові, рівному 7,4, відношення концентрації  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  дорівнює 20:1. При надходженні в кров кислих продуктів іони  $\text{H}^+$  взаємодіють із гідрокарбонатами, утворюється надлишок вугільної кислоти, яка розпадається.  $\text{CO}_2$  переходить у газову фазу в легенях і видихається з організму. Це зумовлює повернення  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  до норми (20:1), а отже і до відновлення рН 7,4. І навпаки, коли в плазму крові потрапляє якась кількість лужних речовин і рН підвищується, іони  $\text{OH}^-$  взаємодіють із вугільною кислотою, яка переходить у гідрокарбонат-іон  $\text{HCO}_3^-$ . Це викликає розчинення в плазмі крові додаткової кількості  $\text{CO}_2$ , що міститься в газовому просторі легень. Концентрація  $\text{H}_2\text{CO}_3$  у плазмі зростає до нормального співвідношення. Гідрокарбонатна буферна система функціонує спільно з гемоглобіновою. Між обома системами встановлюється рівновага і вони спільно забезпечують підтримання сталості рН крові.

*Фосфатна буферна система* складається з іонів  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  і  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Спряжена кислотно-основна пара  $\text{H}_2\text{PO}_4^- - \text{HPO}_4^{2-}$  має рК 6,86, тому ця система служить буфером у межах рН 6,1-7,7. Значення її для крові незначне, оскільки вміст фосфатів у крові малий. Важливу роль фосфатна буферна система відіграє в підтримці сталості рН внутрішньоклітинної рідини, що знаходиться в межах 6,9-7,4.

*Білки плазми* проявляють буферну дію завдяки наявності іоногенних залишків амінокислот. Вклад їх у буферну ємність крові незначний.

Буферні системи складають першу лінію захисту від зміни рН. Додаткові можливості забезпечують діяльність легень і нирок, які усувають з організму  $\text{CO}_2$ , кислі й лужні продукти. Так, при зниженні рН дихання стимулюється, що призводить до виведення з організму надлишку  $\text{CO}_2$  і навпаки, при підвищенні рН частота дихання знижується для зменшення виділення  $\text{CO}_2$  легеньми. Частота і глибина дихання регулюються дихальним центром, який чутливий до рН і  $\text{pCO}_2$  позаклітинної рідини. Нирки при зниженні рН крові виділяють із сечею  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , солі амонію ( $\text{NH}_4^+$ ), слабкі кислоти в недисоційованій формі. При підвищенні рН крові нирки збільшують виведення  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ . Якщо буферні системи та механізми дихальної і ниркової регуляції рН не компенсують відхилень за межі фізіологічної норми, настають порушення кислотно-основної рівноваги — ацидоз чи алкалоз. Залежно від механізмів розвитку порушень розрізняють дихальний чи метаболічний алкалоз або ацидоз. При гіпервентиляції легень знижується концентрація  $\text{H}_2\text{CO}_3$  в організмі (гіпокапнія), підвищується рН крові, стан називається дихальним алкалозом. Для компенсації нирки виділяють лужну сечу. Гіповентиляція легень (наприклад, при запаленні, набряку легень, бронхіальній астмі) зумовлює збільшення вмісту  $\text{CO}_2$  в крові (гіперкапнія), зниження рН, підвищене виведення із сечею кислих продуктів. Стан називається дихальним ацидозом.

Метаболічний ацидоз виникає при значному збільшенні вмісту в крові кетонових тіл (цукровий діабет, голодування), молочної кислоти (гіпоксія м'язів), втраті секретів підшлункової залози і кишечника при діарейі. У крові знижується концентрація  $\text{HCO}_3^-$  і  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , зростає виведення із сечею кислих продуктів і солей амонію. Метаболічний алкалоз настає внаслідок великої втрати іонів водню при тривалому блюванні чи підвищеній затримці в організмі гідрокарбонатів під впливом мінералокортикоїдів.

У клінічній практиці визначають показники кислотно-лужної рівноваги: рН крові й сечі, концентрацію в плазмі іона гідрокарбонату, парціальний тиск  $\text{CO}_2$  в крові, надлишок буферних основ цільної крові чи плазми (лужний резерв). Останній показник з'ясовує, скільки ммоль основ можна додати до даної проби крові чи забрати від неї, щоб її рН при  $\text{pCO}_2$ , рівному 40 мм рт. ст. і температурі 37 °С досягло значення 7,4.

#### 4. ПЛАЗМА КРОВІ

Плазма крові містить 90-91 % води і 9-10 % сухого залишку, а саме 7-8 % білка, приблизно 1 % різноманітних небілкових органічних речовин і 0,9% — неорганічних солей. У табл. 17.1, 17.2 наведені концентрації

основних органічних і неорганічних компонентів плазми крові. У фізіологічних умовах вміст їх коливається в певних межах, які називаються "нормальними", чи "фізіологічними". Відносно постійний рівень основних компонентів крові підтримується за допомогою регуляторних систем (ЦНС, гормональна система). За багатьох патологічних процесів відзначаються більші чи менші зрушення в хімічному складі крові.

#### 4.1. Білки плазми крові

Загальна кількість білків, що виявлені в плазмі крові, зараз становить понад 200. Для розділення їх використовують різні фізико-хімічні методи. Методом електрофорезу в простих його варіантах білки плазми поділяються на п'ять фракцій: альбумін,  $\alpha_1$ -глобуліни,  $\alpha_2$ -глобуліни,  $\beta$ -глобуліни і  $\gamma$ -глобуліни. При імуноелектрофорезі білки розділяються не тільки за електрофоретичною рухливістю, але і за імунними властивостями. Цим методом можна отримати понад 30 білкових фракцій (табл. 17.4). Електрофоретичний аналіз дозволяє встановити ряд спадкових змін деяких індивідуальних білків плазми. Часто ці зміни зумовлюють розвиток захворювань.

Таблиця 17.4. *Високомолекулярні компоненти плазми крові (за Я. Музілом)*

##### А. Білкові фракції, які отримують за допомогою електрофорезу (кількісно)

Фракції	Концентрація	Відносний вміст
Альбумін	38,0-50,0 г/л	0,50-0,62
$\alpha_1$ -глобуліни	1,4-3,0 г/л	0,01-0,05
$\alpha_2$ -глобуліни	5,6-9,1 г/л	0,07-0,13
$\beta$ -глобуліни	5,4-9,1 г/л	0,09-0,15
$\gamma$ -глобуліни	9,1-14,7 г/л	0,14-0,22
Загальний білок	65,0-85,0 г/л	1,00

##### Б. Білкові фракції, які отримують за допомогою імуноелектрофорезу на агаровому гелі (кількість визначають імунохімічно)

Білок	Концентрація	
Кислий $\alpha_1$ -глікопротеїд		0,20-0,40 г/л
$\alpha_1$ -Антитрипсин		2,00-4,00 г/л
Церулоплазмін		0,15-0,60 г/л
$\text{Cu}^{2+}$	16,0-31,0 мкмоль/л	
Гаптоглобіни		1,00-4,00 г/л
$\alpha_2$ -Макроглобулін		2,50-3,50 г/л
Трансферин		2,50-4,10 г/л
$\text{Fe}^{3+}$	11,0-27,0 мкмоль/л	
Фібриноген		2,00-4,00 г/л
Імуноглобуліни (Ig)		
IgG		8,00-18,00 г/л
IgA		1,00-4,00 г/л
IgM		0,60-2,80 г/л
IgD		0,00-0,15 г/л
IgE		до $5 \times 10^{-4}$ г/л

**В. Ферменти**

Назва	Скорочення	К.Ф.	Активність в сироватці
Лактатдегідрогеназа	ЛДГ	1.1.1.27.	до 4,00 мккат/л
Аспаратамінотрансфераза	АСАТ	2.6.1.1.	до 0,33 мккат/л
Аланинамінотрансфераза	АЛАТ	2.6.1.2.	до 0,25 мккат/л
Лужна фосфатаза	ЛФ	3.1.3.1.	до 2,50 мккат/л
Кисла фосфатаза	КФ	3.1.3.2.	до 0,18 мккат/л
$\alpha$ -Амілаза	АМАЗА	3.2.1.1.	до 5,00 мккат/л
Креатинкіназа	КК	2.7.3.2.	до 1,83 мккат/л
Холінестераза	ХЕ	3.1.1.8.	до 30,00-50,00 мккат/л
Глутаматдегідрогеназа	ГДГ	1.4.1.3.	до 0,07 мккат/л
$\gamma$ -Глутамілтрансфераза	ГТФ	2.3.2.2.	до 1,77 мккат/л

**Альбумін**

Більша частина білків плазми припадає на альбумін (55-60 %). Він має порівняно невисоку молекулярну масу (за даними різних авторів, молекулярна маса альбумінів знаходиться в межах від 55 т. до 70 т. Da) і менші розміри молекул (13×3 нм), ніж глобуліни і фібриноген. Синтезується альбумін плазми крові в печінці (10-15 г за добу). Його основні функції:

- 1) підтримання осмотичного тиску крові, а отже, участь у регуляції розподілу води між кров'ю і міжклітинним простором;
- 2) транспортна;
- 3) детоксикуюча.

Осмотичний тиск крові підтримується на стабільному рівні (приблизно 7,7-8,1 атм. або виражений як осмолярність —  $285 \pm 10$  ммоль/л). Його величина визначається, головним чином, концентрацією електrolітів, а також глюкози, сечовини, амінокислот і білків. Частина осмотичного тиску крові, що забезпечується білками, називається колоїдно-осмотичним, або онкотичним. Вона складає тільки 0,03-0,04 атм., тобто приблизно 0,5 % загального осмотичного тиску, що зумовлено дуже малою кількістю в плазмі макромолекул білка порівняно з числом іонів електrolітів. Але, незважаючи на малу величину, онкотичний тиск має вирішальне значення в регуляції розподілу води між плазмою і міжклітинною рідиною. Основну роль серед білків плазми в підтриманні онкотичного тиску відіграє саме альбумін. Його вклад в онкотичний тиск плазми складає 75-80 %. Це зумовлено рядом факторів. По-перше, концентрація альбуміну в плазмі більша, ніж інших білків. По-друге, серед основних білків плазми він має найменшу молекулярну масу, а чим більша молекулярна маса білка, тим менший осмотичний тиск білкового розчину. По-третє, альбумін містить велику кількість залишків дикарбонових амінокислот, які дисоціюють при рН крові й зумовлюють

значний негативний заряд молекули (рівний 18). Оскільки молекули білків не проникають через ендотелій капілярів, іони електролітів розподіляються по обидва боки мембрани таким чином, що негативний заряд альбуміну компенсується більшою концентрацією катіонів і меншою концентрацією аніонів у плазмі порівняно з концентрацією їх у міжклітинній рідині (наслідок ефекту рівноваги Гібса-Донана).

На поверхні молекул альбуміну зв'язується велика кількість гідратованих іонів  $\text{Na}^+$ . Таким чином, ефективний онкотичний тиск білків плазми, основним чином альбуміну, забезпечує утримання води плазмою. Недостатність альбуміну проявляється втратою здатності зв'язувати воду, яка переходить із крові в міжклітинну рідину. Так, при зниженні вмісту альбуміну в плазмі внаслідок зменшення синтезу його в печінці (при білковому голодуванні, ураженнях ШКТ, захворюваннях печінки) чи виділенні із сечею, що спостерігається при захворюваннях нирок, зменшується осмотичний тиск крові, рідина виходить із судин у міжклітинний простір, розвиваються набряки. Зустрічається спадкова анальбумінемія, яка характеризується зниженим вмістом чи повною відсутністю альбуміну в плазмі й розвитком набряків. Збільшення проникності ендотелію капілярів для білків плазми при ряді патологічних процесів (травми, опіки) призводить до переходу в міжклітинний простір великих об'ємів рідини, що містить альбумін. Якщо збільшення проникності капілярів настає швидко, то об'єм крові різко зменшується, падає кров'яний тиск, порушується мікроциркуляція, знижується постачання крові, розвивається тканинна гіпоксія. Такий стан називається шоком.

Друга важлива функція альбуміну — транспортна — зумовлена здатністю білка зв'язувати ряд речовин, погано розчинних у воді. Альбумін бере участь у перенесенні вільних жирних кислот із жирової тканини, білірубіну, стероїдних гормонів, іонів металів, а також багатьох лікарських речовин. Зв'язуються ці ліганди різними ділянками молекули альбуміну. Він зумовлює також детоксикуючу функцію крові.

### Глобуліни

Електрофоретичними методами отримують фракції  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобулінів. Кожна з фракцій включає велику кількість індивідуальних білків. 75-90 %  $\alpha$ -глобулінів і 50%  $\beta$ -глобулінів синтезуються гепатоцитами. Глобуліни  $\alpha$ - і  $\beta$ - є транспортними білками: ретинолзв'язаний білок переносить вітамін А, тироксинзв'язаний білок — тироксин, транскортин — переносник гормонів кортизолу і кортикостерону, церулоплазмін — іонів міді, трансферин — іонів заліза. Інгібіторами протеолітичних ферментів є  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -макроглобулін, інтер- $\alpha$ -трипсиновий інгібітор. Глобуліни гаптоглобіни і гемопексин попереджують втрату

гемового заліза із сечею. Зокрема, гаптоглобіни (фракція  $\alpha_2$ -глобулінів) зв'язуються з розчиненим у плазмі гемоглобіном і комплекси їх захоплюються ретикулоендотеліальними клітинами, де розщеплюються. Аналогічно комплекс гемопексину (фракція  $\beta$ -глобулінів) і гему захоплюється печінкою. Звільнене залізо використовується повторно. Фракції  $\alpha$ - і  $\beta$ -глобулінів включають ліпопротеїни, розглянуті в розділі "Ліпіди". ЛПВГ або  $\alpha$ -ЛП переміщуються під час електрофорезу разом із  $\alpha$ -глобулінами; ЛПНГ або  $\beta$ -ЛП — разом із  $\beta$ -глобулінами; ЛПДНГ або пре- $\beta$ -ЛП — між  $\alpha$ - і  $\beta$ -ліпопротеїнами; хіломікрони не переміщуються в електричному полі й залишаються на місці старту.

Фракція  $\gamma$ -глобулінів містить, головним чином, антитіла (імуноглобуліни). Синтезуються імуноглобуліни В-лімфоцитами. Кількість індивідуальних імуноглобулінів, що відрізняються за первинною структурою, надзвичайно велика. Так, в організмі однієї людини може синтезуватись до  $10^7$  різних антитіл. Будова, функції і синтез антитіл розглядаються в розділі "Імунохімія".

До фракції імуноглобулінів відносяться і патологічні білки, які синтезуються при мієломній хворобі специфічними клітинами антитілоутворюючої системи і з'являються у великій кількості в плазмі хворих. Ці мієломні глобуліни є фрагментами імуноглобулінів і можуть фільтруватись у нирках та виділятись із сечею. Їх ще називають білком Бенс-Джонса. Його характерною властивістю є випадання в осад у кислому середовищі при 50-60 °С і повторне розчинення при вищій температурі.

У плазмі крові наявні різні ферменти, зокрема протеолітичні. За походженням вони бувають печінкові, шлунково-кишкові та тканинні. Протеїнази в плазмі крові відіграють роль факторів згортання крові, фібринолізу, кінінової системи, комплементу, ренін-ангіотензинової системи.

За патологічних станів у кров надходять протеази з тканин, так звані тканинні катепсини.

### **Протеїнази й антипротеїнази плазми крові**

У плазмі крові відкрито приблизно 200 різних білків. Серед них особлива роль належить протеїназам і антипротеїназам. Як відомо, протеїнази викликають гідроліз пептидних зв'язків у молекулах білків і пептидів. За походженням вони бувають шлунково-кишкові, власне кров'яні та тканинні. Останні називаються ще катепсинами. До шлунково-кишкових відносяться: пепсин, гастринсин, трипсин, хімотрипсин, еластаза, ентеропептидаза, карбоксипептидази, амінопептидази, дипептидази. Усі вони беруть участь у травленні харчових білків. Певна їх кількість шляхом піноцитозу надходить у кров і там проявляє свою дію.

Внутрішньоклітинні протеїнази (катепсини), що локалізуються переважно в лізосомах, здійснюють внутрішньоклітинний розпад тканин-



них білків. Завдяки цьому вони виконують важливу регуляторну функцію: утворюють та інактивують ферменти, гормони, біологічно активні білки і пептиди. Оптимум дії катепсинів знаходиться в кислому середовищі (рН 5-6 і нижче). Ряд фізіологічних і патологічних станів супроводжується руйнуванням лізосомальних мембран і виходом катепсинів у цитозоль клітини. Як наслідок настає підвищення протеолітичної активності тканин. Катепсини беруть участь у патогенезі автоімунних захворювань і, можливо, утворюють автоантигени.

Ряд протеїназ крові відіграє роль факторів згортання крові, фібринолізу, а також кінінової та ренін-ангіотензинової систем. Зрозуміло, що дія цих ферментів мусить знаходитись під постійним контролем. У цьому плані велике значення мають їх інгібітори — антипротеази. Сироватка крові проявляє потужний антипротеазний вплив. Нормальний перебіг перерахованих вище протеолітичних процесів можливий тільки завдяки відрегульованому співвідношенню системи "протеаза-антипротеаза". Зміни співвідношення між цими системами обов'язково викликають патологічні реакції. Загальна антипротеїназна активність сироватки крові визначається чотирма інгібіторами трипсину: альфа-1-анти трипсин, альфа-2-макроглобулін, інтер-альфа-інгібітор трипсину і термокислотостабільний інгібітор. За природою всі вони є глікопротеїнами, що містять до 20-35 % вуглеводів. В основі інгібуючої дії антипротеїназ знаходиться їх здатність утворювати стійкі комплекси з протеазами, внаслідок чого останні втрачають свою активність. Найбільший внесок в антипротеазну активність сироватки крові вносить альфа-1-анти трипсин (більше 90 %). Він інгібує дію трипсину, хімотрипсину, плазміну, калікреїну і еластази. Синтезується гепатоцитами й знаходиться, крім сироватки крові, в бронхіальному і назальному секретах, спинномозковій рідині й дуоденальному вмісті. На електрофореграмі сироватки крові альфа-1-анти трипсин розміщується у фракції альфа-1-глобулінів. Концентрація його в крові складає 2-4 г/л. Фізіологічне призначення альфа-1-анти трипсину зводиться до захисту організму від дії протеолітичних ферментів ендогенного й екзогенного походження, тобто від протеїназ крові, тканин, бактерій, грибків.

Альфа-2-макроглобулін є другим за значенням компонентом антипротеазної системи крові. Його частка в антипротеазній системі крові становить приблизно 10 %. Під час електрофорезу він мігрує разом з альфа-2-глобулінами. Вміст у сироватці крові складає 1,5-4,2 г/л. Альфа-2-макроглобулін здійснює регуляцію (знижує активність) згортальної, фібринолітичної і калікреїнової систем крові. Крім того, йому притаманна здатність розкладати низькомолекулярні токсичні пептиди бактеріального походження і тим самим захищати організм.

Інгібітором хімотрипсину є альфа-1-антихімотрипсин. У сироватці крові його вміст складає 0,1-0,35 г/л. До антипротеаз крові відноситься

ще й антитромбін III, який відповідає на 75 % за антитромбінову активність сироватки крові. Він має здатність швидко зв'язуватись із трипсином і плазміном, що призводить до втрати їх протеолітичної активності. Вміст антитромбіну III в плазмі крові становить 0,3-0,4 г/л.

Підвищення активності протеїназ крові має значення для діагностики і лікування захворювань, пов'язаних із руйнуванням клітин і виходом у кров лізосомальних ферментів. Прикладом може служити гострий панкреатит, що супроводжується розпадом тканини та виходом у кров трипсину, який у нормі секретується у дванадцятипалу кишку. Збільшення вмісту трипсину в крові на тлі одночасного зниження активності альфа-2-макроглобуліну є небезпечним для організму, бо супроводжується активацією протеолізу, який призводить до пошкодження клітин і білків плазми крові, активації згортальної, фібринолітичної та кінінової систем. Одночасно спостерігається підвищення активності амілази і ліпази підшлункової залози. За таких ситуацій виникає необхідність термінового застосування інгібіторів протеаз — трасилолу і контрикалу.

Інфаркт міокарда викликає в сироватці крові підвищення активності лізосомальних протеаз, особливо катепсину D, рівень якого залежить від ступеня ураження. Збільшення активності протеаз у сироватці крові спостерігається при ревматизмі та інших колагенозах, при гострих запальних захворюваннях, опіковій хворобі, хірургічних втручаннях. Але в усіх цих випадках, що супроводжують деструкцію тканин, у сироватці крові зростає й активність антипротеаз. Винятком є хронічні неспецифічні захворювання легень, бронхіальна астма, опікова хвороба, при яких антипротеазна активність знижена. Спадкова недостатність альфа-1-антитрипсину супроводжує неспецифічні захворювання легень у дорослих і цироз печінки в дітей та юнаків. Із сказаного випливає доцільність визначення вмісту інгібіторів протеаз як критеріїв характеристики прогнозу різних захворювань та ефективності застосованої терапії. Про активність трипсину говорять на основі вивчення гідролізу трипсином казеїну з наступним осадженням білків і визначенням у безбілковому надосаді вмісту тирозину.

Антипротеазну активність визначають ензиматичними методами, що ґрунтуються на спектрофотометричному вимірюванні інгібуючого впливу сироватки крові на гідроліз трипсином синтетичних субстратів.

## 5. ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Система згортання крові забезпечує утворення пробок і згустків (тромбів) для зупинки кровотечі при пошкодженні судин. Протягом перших секунд після пошкодження судин відбуваються приклеювання тромбоцитів на місці травми до колагенових волокон базальної мембрани,

агрегація їх і утворення тромбоцитарної пробки. Агрегація тромбоцитів супроводжується секрецією ними в кров серотоніну, АДФ, тромбоксанів, а також їх вмісту — гранул лізосомної природи. Серотонін і тромбоксани посилюють агрегацію тромбоцитів (ланцюгова реакція) і скорочення судин. У результаті припиняється кровотеча з капілярів і дрібних судин із низьким артеріальним тиском. Але у великих судинах тромбоцитарна пробка не витримує високого тиску і тому одночасно відбувається згортання крові з утворенням стійкого згустка (тромбу).

### 5.1. Механізми згортання крові

У процесі згортання крові беруть участь приблизно півтора десятка білків (факторів) плазми крові, іони  $\text{Ca}^{2+}$ , тканинний білок, фосфоліпиди мембран клітин і фактори тромбоцитів (табл. 17.5). Молекулярною основою утворення згустка крові є перетворення розчинного білка плазми фібриногену в нерозчинний фібрин. Утворенню фібрину передують цілий каскад ферментативних реакцій, при яких послідовно одні фактори згортання крові активуються іншими.

Більшість факторів плазми є протеолітичними ферментами, які до початку процесу згортання знаходяться у формі неактивного проферменту (зимогену). Активуються вони шляхом відщеплення частини полі-

Таблиця 17.5. **Фактори згортання крові, які містяться в плазмі крові**

Індекс і назва фактора	Місце синтезу	Продукт активації	Спадкові порушення згортання крові
I, фібриноген	печінка	фібрин	афібриногенемія дисфібриногенемія
II, протромбін	-“-	IIa, тромбін	гіпопротромбінемія
III, тканинний тромбопластин	різні тканини	–	–
IV, іони $\text{Ca}^{2+}$	–	–	–
V, проакцелерин	печінка	V, акцелерин	парагемофілія
VII, проконвертин	-“-	VIIa, конвертин	гіпопроконвертинемія
VIII, антигемофільний фактор (АГФ)	РЕС, лейкоцити	VIII, активований АГФ	гемофілія А
IX, фактор Крістмаса	печінка	IXa, фактор Крістмаса	гемофілія В
X, фактор Стюарта	печінка	Xa, активований фактор Стюарта	хвороба Стюарта-Прауера
XI, попередник тромбопластину плазми (ПТП)		XIa, активований ПТП	гемофілія С
XII, фактор Хагемана	печінка	XIIa, активований фактор Хагемана	вроджена недостатність
XIII, фібриностабілізуючий фактор (ФСФ) (попередник транслугтамінази)	–	XIIIa, активований ФСФ, (транслугтаміназа)	вроджена недостатність
Прекалікреїн	–	калікреїн	дефект Флетчера

пептидного ланцюга, тобто обмеженим протеолізом. Декілька факторів не проявляють ферментативної активності, а діють як алостеричні активатори.

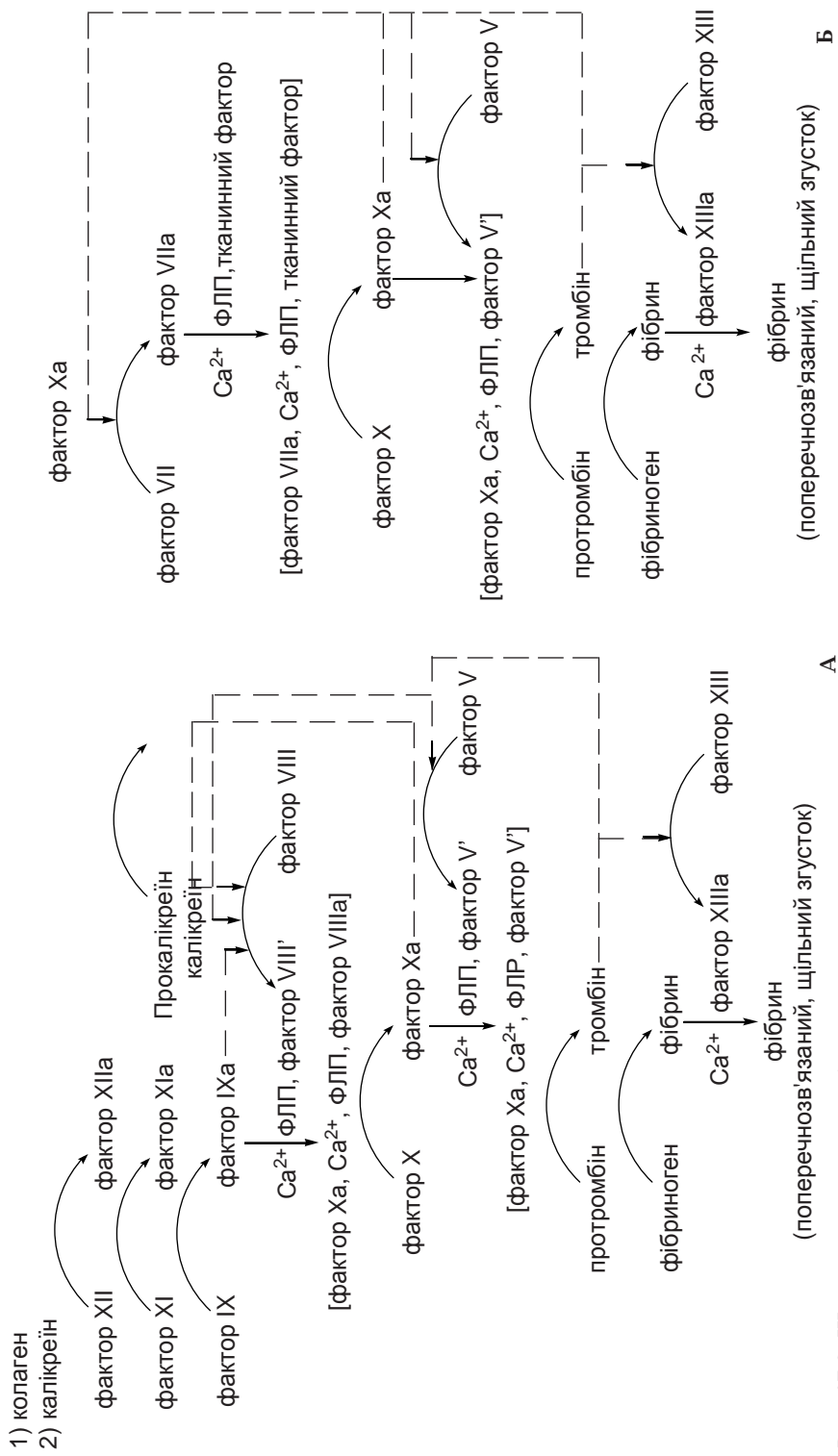
Згортання крові здійснюється за допомогою двох механізмів, тісно пов'язаних між собою, — внутрішнього шляху (з участю факторів крові) і зовнішнього, в якому поряд із деякими факторами плазми беруть участь також тканинні фактори.

Внутрішній шлях починається з активації фактора XII (рис. 17.8). При пошкодженні судин на поверхні відкриваються колагенові волокна і контакт з ними активує фактор XII. Активація його відбувається також при контакті зі сторонніми шорсткими поверхнями, що змочуються, — склом, каоліном. Активний фактор Хагемана перетворює шляхом протеолізу прекалікреїн плазми крові в активний калікреїн, який в свою чергу активує фактор XII.

Завдяки цьому прискорюється утворення активного фактора XIIa, який активує шляхом обмеженого протеолізу фактор XI, а фактор XIa — фактор IX. У реакції утворення активного фактора IXa беруть участь іони  $Ca^{2+}$ . Фактор IXa входить до складу комплексу, який активує фактор X. У комплекс також входять активний фактор VIII', іони  $Ca^{2+}$  і фосфоліпіди. Джерелом фосфоліпідів служать зруйновані тромбоцити. Їх ще позначають як фактор 3 тромбоцитів. Звільняється тромбоцитарний фактор III при агрегації тромбоцитів у перші секунди після порушення цілісності судини, коли утворюється тромбоцитарна пробка. Фактор VIII активується шляхом протеолізу під дією фактора IXa, а також фактора Ха і тромбіну. Вважають, що іони  $Ca^{2+}$  і фактор VIII' сприяють зв'язуванню фактора IXa з фосфоліпідами, після чого фактор IXa каталізує реакцію протеолізу фактора X.

Починаючи зі стадії перетворення фактора X у Ха, внутрішній і зовнішній шляхи однакові. Фактор Ха в комплексі з фосфоліпідами, іонами  $Ca^{2+}$  і фактором V' викликає перехід протромбіну (фактор II) у тромбін (IIa). Раніше цей комплекс називали кров'яною протромбіназою, а також тромбопластином. Активний фактор V' утворюється з фактора V в результаті обмеженого протеолізу під дією фактора Ха або тромбіну. Перехід протромбіну в тромбін здійснюється дуже швидко (за 2-3с), тоді як попередні реакції тривають 5-10 хв. Це зумовлено адсорбцією протромбіну, факторів Ха і V' за допомогою іонів  $Ca^{2+}$  на фосфоліпідних везикулах, що забезпечує взаємну орієнтацію протромбіну і фактора Ха і тим самим прискорює гідроліз пептидних зв'язків у протромбіні. Утворений тромбін дисоціює з комплексу.

Активний тромбін каталізує реакцію переходу фібриногену у фібрин, а також, як описано вище, реакції активації своїх попередників — факторів VIII і V, що в кінцевому результаті збільшує швидкість утворення самого тромбіну. Разом із тим, тромбін викликає агрегацію тромбоцитів.



**Рис. 17.8.** Шляхи згортання крові:

*А* – внутрішній; *Б* – зовнішній.

*ФЛП* – фосфоліпід; пунктирні стрілки вказують на дію одних факторів згортання на інші фактори, крім тих, які йдуть далі в каскаді. Так, тромбін не тільки перетворює фібриноген у фібрин, але і активує також фактор XIII; крім того, він може діяти на більш ранніх стадіях каскаду, активуючи фактори V і VIII.

Фібриноген — паличкоподібної форми (45×9 нм) білок із молекулярною масою 340 000, який складається з трьох пар неоднакових поліпептидних ланцюгів ( $\alpha$ A,  $\beta$ B і  $\gamma$ ), з'єднаних дисульфідними містками. Тромбін гідролізує по одному пептидному зв'язку в ланцюгах А і В, в результаті чого з N-кінцевої частини ланцюгів відщеплюються фібринопептиди А і В. Утворені молекули фібрину за допомогою водневих зв'язків і гідрофобних взаємодій поєднуються в агрегати молекул — м'який згусток (фібрин "S", який нерозчинний у плазмі крові, а розчиняється при рН меншому 4,5 і більшому 9, нестійкий до механічного впливу).

Нитки фібрину формуються навколо ядер із тромбоцитів. На завершальній стадії фібриновий гель стабілізується при дії фактора XIII, який міститься в тромбоцитах і плазмі в неактивній формі. Активується він тромбіном шляхом протеолізу. Активний фактор XIII є ферментом трансглютаміназою, який каталізує утворення ковалентних зв'язків між залишками глутаміну і лізину поліпептидних ланцюгів сусідніх молекул фібрину. В результаті виникає міцно зшита тримірна сітка нерозчинного фібрину, стійкого до дії протеаз. У сітку включені тромбоцити, еритроцити і лейкоцити (змішаний тромб).

Згортання крові за внутрішнім механізмом відбувається досить повільно (10-15 хв). При пошкодженні тканин кров згортається за зовнішнім механізмом усього за 10-12 с. Запускається цей шлях тканинним тромбопластином (фактор III), який за хімічною природою є, вірогідно, ліпопротеїном мембран клітин і виділяється з ендотеліальних клітин пошкоджених судин і навколишніх тканин. Фактор III активує фактор VII плазми, який, крім того, активується за позитивним зворотним зв'язком фактором  $X_a$  і тромбіном. Активний фактор VII є протеолітичним ферментом і разом із тканинним тромбопластином каталізує перехід фактора X в  $X_a$ , таким чином, утворення активного фактора  $X_a$  на зовнішньому шляху відбувається швидше, ніж на внутрішньому. Далі, як розглянуто вище, за спільним шляхом іде утворення тромбіну і перетворення фібриногену у фібрин.

Отже, механізм згортання крові ґрунтується на принципі ферментної активації одних факторів іншими. Завдяки цьому виникає каскад реакцій, в якому ефект фактора, що запускає першу реакцію, багаторазово посилюється на наступних стадіях. Усього декілька молекул фактора XIIa необхідно для активації сотень молекул фактора XI, який активує тисячі молекул фактора IX. У результаті утворюється значна кількість фібрину. В цьому каскаді існують зворотні позитивні зв'язки, які ще більше посилюють кінцевий результат. Як розглянуто вище, активний тромбін каталізує перетворення своїх попередників — факторів V і XIII — в активну форму.

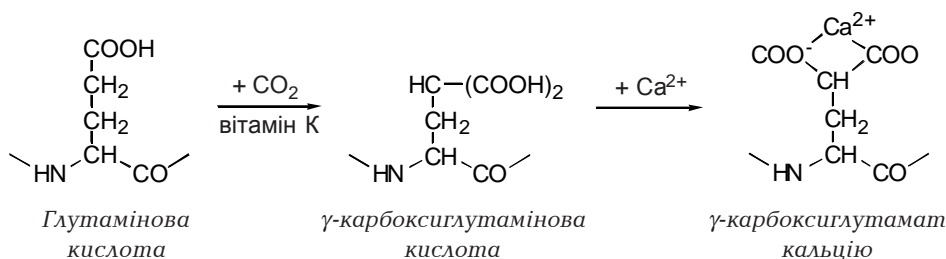
Утворений тромб протягом 2-3 годин стискається до 25-50 % початкового об'єму (ретракція згустка). Скорочення зумовлюється білком тром-

боцитів тромбостеніном, який подібний до скоротливого білка м'язів актоміозину, і відбувається із затратою енергії АТФ. Реакція забезпечує ущільнення і закріплення тромбу в місці пошкодження судини.

## 5.2. К-вітамінозалежні фактори згортання крові.

### Порушення згортання крові

Плазмові фактори згортання крові синтезуються в печінці. Після синтезу поліпептидного ланцюга ряд факторів (II, VII, IX, X) зазнають посттрансляційних модифікацій, в яких бере участь вітамін К. Модифікація полягає в перетворенні залишку глютамінової кислоти в  $\gamma$ -карбоксиглутамінову:



Цю реакцію каталізує ферментна система, яка потребує вітаміну К як кофактора. Доведено, що в молекулі протромбіну модифікації зазнають 10 залишків глутамату. Приєднання додаткових карбоксильних груп, заряджених негативно, необхідне для оптимального зв'язування цими білками іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . Як розглянуто вище, активація факторів II, VII, IX і X відбувається у складі комплексів з іонами  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфоліпідними частинками, факторами VIII чи V. Зв'язування білків між собою та з фосфоліпідами забезпечується іонами  $\text{Ca}^{2+}$ . Оптимальна концентрація  $\text{Ca}^{2+}$  для процесу згортання крові дорівнює 1,0-1,2 ммоль/л. Відхилення від оптимального рівня зумовлює сповільнення процесу зсідання.

При нестачі вітаміну К в організмі утворюються дефектні молекули факторів II, VII, IX, X, які не містять залишків  $\gamma$ -карбоксиглутамінової кислоти і перетворюються в активні форми дуже повільно. Тому при порушенні синтезу вітаміну К мікрофлорою кишечника, всмоктування його, а також при дії антагоніста вітаміну К (дикумаролу) сповільнюється згортання крові, спостерігається підвищена кровоточивість. Вітамін К використовують для попередження післяопераційних та післяпологових кровотеч, а дикумарол — для попередження тромбозів при підвищеному згортанні крові.

Ураження паренхіми печінки (гепатити, цироз, гостра дистрофія) супроводжується порушенням синтезу не тільки К-вітамінозалежних факторів (III, VII, IX, X), а й інших, зокрема фібриногену. Рівень їх у плазмі крові зменшується, згортання крові порушується.

Крім набутих коагулопатій, зустрічаються спадкові внаслідок уродженого дефіциту того чи іншого фактора згортання крові (табл. 17.5). При дефіциті різних факторів кровоточивість виражена не в однаковій мірі. Сильні кровотечі характерні для гемофілій А, В, гіпопроконвертинемії, афібриногенемії, менш виражені — при дефіциті інших факторів. Найчастішою є гемофілія А — спадковий дефіцит фактора VIII. Проявляється сильними кровотечами навіть при незначних пораненнях. Ген фактора VIII локалізований у X-хромосомі. Гемофілія А — рецесивна спадкова хвороба, на яку хворіють чоловіки, а переносять жінки.

### 5.3. Фібриноліз

У процесі фібринолізу кров'яний тромб розсмоктується. Розщеплення нерозчинного фібрину відбувається шляхом його гідролізу під дією протеолітичного ферменту плазміну, який наявний у крові в неактивній формі плазіногену. При згортанні крові плазіноген адсорбується фібрином і фіксується на тромбі, де поступово активується; утворений плазмін гідролізує фібрин. Активується плазіноген шляхом обмеженого протеолізу неспецифічними тканинними ендопротеазами, зокрема урокіназою, яка синтезується в нирках. У процесі активації плазіногену бере участь фактор XII (Хагемана) системи згортання крові, який активує і внутрішній механізм згортання. Перетворення плазіногену в плазмін відбувається також при дії стрептокінази бактеріального походження при стрептококовій інфекції.

Плазмін має низьку специфічність і гідролізує не тільки фібрин, а і фібриноген, протромбін, фактори V і VIII. Завдяки цьому попереджується надмірне згортання крові. Гальмують дію плазміну антиплазмін, комплекс антитромбін-гепарин.

Системи утворення фібринового тромбу і фібринолізу тісно пов'язані й зрівноважені. У здорових людей прискорена гемокоагуляція викликає вторинну стимуляцію фібринолізу.

### 5.4. Антикоагуляційна система

До основних фізіологічних антикоагулянтів відносяться антитромбін III і гепарин. Білок плазми антитромбін III зв'язується з активними факторами зсідання IIa, IXa, Xa, XIa і калікреїном. У комплексі з антитромбіном вказані фактори втрачають протеолітичну активність. Гетерополісахарид гепарин синтезується в опасистих клітинах, які розміщені вздовж кровоносних судин і локалізуються на поверхні тромбоцитів та ендотеліальних клітин. Безпосередньо на фактори зсідання крові гепарин не діє, а впливає на виникнення комплексів їх з антитромбіном III. При відсутності гепарину такі комплекси утворюються дуже повільно, а в його присутності — за декілька секунд. Зв'язуючись з антитромбі-



ном III гепарин індукує зміну конформації білка, яка підвищує його стійкість до тромбіну й інших факторів. Взаємодія активних факторів зсідання крові з антитромбіном III попереджує тим самим їх участь у процесі зсідання крові. При спадковому дефіциті антитромбіну III розвиваються тромбоемболічні явища.

Інгібіторами протеолітичної активності факторів зсідання є також білки плазми крові —  $\alpha_2$ -макроглобулін, інгібітори трипсину. Антитромбіном позначають фібрин, який адсорбує тромбін і, таким чином, обмежує поширення коагуляції. Протидіють процесові згортання крові продукти розщеплення фібрину, які утворюються при фібринолізі, а також фібринопептиди, що відщеплюються від фібриногену тромбіном. Продукти деградації фібриногену і фібрину блокують утворення фібрину, агрегації тромбоцитів.

Отже, наявність у плазмі ряду антикоагулянтів перешкоджає гемокоагуляції у фізіологічних умовах, забезпечує збереження рідкого стану крові. Цьому сприяє і швидке виведення з крові активних факторів згортання, які, на відміну від своїх попередників, захоплюються гепатоцитами.

Порушення в системі згортання крові й антикоагуляційній системі проявляються або тромбозами, або геморагіями. При різноманітних патологічних процесах може спостерігатись дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром). У цих випадках із лікувальною метою використовуються ферментні препарати та їх інгібітори.

#### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "БІОХІМІЯ КРОВІ"

1. Гемоглобін  $A_1(1.1)$ ,  $A_2(1.2)$ ,  $F(1.3)$ ,  $S(1.4)$  містять:

- A. Два  $\alpha$ - і два  $\gamma$ -ланцюги.
- B. У 6-му положенні  $\beta$ -ланцюгів замість глютамату залишок валіну.
- C. Два  $\alpha$ - і два  $\delta$ -ланцюги.
- D. Конденсовані з аміногрупами  $\beta$ -ланцюгів залишки глюкози.
- E. Два  $\alpha$ - і два  $\beta$ -ланцюги.

2. Субстратами для синтезу пірольних кілець порфіринового циклу гему є:

- A. Ацетил-КоА і гліцин.
- B. Ацетоацетил-КоА і серин.
- C. Сукциніл КоА і серин.
- D. Сукциніл КоА і гліцин.
- E. Малоніл КоА і серин.

3. Синтез гемю регулюється за механізмом негативного зворотного зв'язку на стадії:

- A. Включення іона заліза в протопорфірин.
- B. Утворення дельта-амінолевулінової кислоти.
- C. Конденсації молекул порфобіліногенів.
- D. Утворення протопорфірину III.
- E. Синтезу порфобіліногену.

4. У хворого підвищена чутливість до світла, ураження відкритих ділянок шкіри, напади черевного болю, неврологічні розлади. При стоянні сеча поступово набуває темно-червоного забарвлення.

4.1. Найвірогідніший діагноз:

- A. Гемолітична жовтяниця.
- B. Порфірія.
- C. Пелагра.
- D. Альбінізм.
- E. Алкаптонурія.

4.2. Підвищена кількість у сечі та фекаліях якої речовини ймовірна у цього пацієнта:

- A. Уробіліну.
- B. Білірубіну.
- C. Гемоглобіну.
- D. Порфірину.
- E. Гомогентизинової кислоти.

5. Яке із тверджень про порфірії неправильне?

- A. Це спадкові порушення синтезу гемю.
- B. Поділяються на еритроцитарні та печінкові.
- C. Супроводжуються підвищеною екскрецією з сечею і фекаліями жовчних пігментів.
- D. Проявляються дерматитами та неврологічними порушеннями.
- E. Деякі симптоми порфірій характерні для отруєння свинцем.

6. Здатність гемоглобіну зв'язувати кисень зменшується при:

- A. Збільшенні вмісту в еритроцитах 2,3-дифосфогліцерату.
- B. Зниженні температури.
- C. Підвищенні рН.
- D. Зниженні парціального тиску  $\text{CO}_2$ .
- E. Збільшенні парціального тиску  $\text{O}_2$ .

7. Дезоксигемоглобін (7.1), карбгемоглобін (7.2), карбоксигемоглобін (7.3), метгемоглобін (7.4):

- A. Сполука гемоглобіну з діоксидом вуглецю
- B. Містить  $\text{Fe}^{3+}$ .
- C. Зв'язує 4 молекули кисню за кооперативним механізмом.
- D. Не може преднати кисень.
- E. Сполука гемоглобіну з чадним газом.

8. Ціаніди зв'язуються з іонами заліза в молекулі:

- A. Дезоксигемоглобіну.
- B. Оксигемоглобіну.
- C. Метгемоглобіну.
- D. Карбгемоглобіну.
- E. Карбоксигемоглобіну.

8.1. Тому при отруєнні синильною кислотою та її солями (ціанідами) як протиотруту застосовують:

- A. Дихання чистим киснем.
- B. Дихання повітрям з підвищеною кількістю вуглекислого газу.
- C. Дихання повітрям з підвищеною кількістю азоту.
- D. Окисники (наприклад, амілітрит) для переведення гемоглобіну ( $\text{Fe}^{2+}$ ) у гемоглобін ( $\text{Fe}^{3+}$ ).

9. Реакції катаболізму гемоглобіну, які перебігають у клітинах РЕС (9.1), гепатоцитах (9.2), кишечнику (9.3):

- A. Глюкуронілтрансферазна реакція.
- B. Відновлення білівердину.
- C. Утворення стеркобіліногену.
- D. Гемоксигеназна реакція.
- E. Розщеплення мезобіліногену до дипірольних сполук.
- F. Відновлення білірубіну.

10. Білірубін вільний (10.1), зв'язаний (10.2), прямий (10.3), непрямий (10.4), кон'югований (10.5), некон'югований (10.6):

- A. Є в сироватці крові у комплексі з альбуміном.
- B. Глюкуроніди білірубіну.
- C. Водорозчинний.
- D. Ліпідорозчинний.
- E. Токсичний, особливо для головного мозку.
- F. Утворюється в гепатоцитах.
- G. Утворюється в клітинах РЕС.
- H. Екскретується в складі жовчі у кишечник.
- I. Концентрація у сироватці крові здорової людини — 0,8-4,3 мкмоль/л.
- K. Концентрація у сироватці крові здорової людини — 1,7-17,0 мкмоль/л.

11. Жовтяниці гемолітична (надпечінкова) (11.1), печінкова (паренхіматозна, гепатоцелюлярна) (11.2), механічна (підпечінкова) (11.3), фізіологічна новонароджених (11.4):

- A. Підвищення концентрації непрямого білірубіну в крові.
- B. Підвищення концентрації прямого білірубіну в крові.
- C. Підвищення вмісту стеркобіліногену в калі.
- D. Підвищення вмісту уробіліну в сечі.
- E. Зниження вмісту стеркобіліну в калі.
- F. Відсутність уробіліну в сечі.
- G. Білірубінурія.

## РОЗДІЛ 18. БІОХІМІЯ НИРОК І СЕЧОУТВОРЕННЯ

Нирки – парний орган, призначений для підтримання постійності внутрішнього середовища організму та виділення кінцевих продуктів обміну. Вони регулюють водно-сольовий баланс, кислотно-основну рівновагу, виділення азотових шлаків, осмотичний тиск рідин організму. Крім того, нирки беруть участь у регуляції артеріального тиску і стимулюють еритропоез.

### 1. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ НИРОК

У структурі ниркової тканини розрізняють зовнішній, або кірковий, шар червоного кольору та внутрішній, або мозковий, шар, що має жовто-червоне забарвлення.

Функціонально-структурною одиницею ниркової тканини є нефрон (рис. 18.1). Кожна нирка містить до 1 млн. нефронів. До його складу входить мальпігієве (ниркове) тільце, що містить судинний клубочок А.М.Шумлянського, який оточений капсулою (капсула Боумена). Складовими компонентами нефрону є також: проксимальні та дистальні звивисті каналці; збірні трубочки; низхідне та висхідне коліна петлі нефрону (петля Генле); дистальний сегмент, який складається з товстого висхідного коліна петлі; дистальний звивистий та зв'язувальний каналці. Зв'язувальний каналець з'єднується із збірною трубочкою. Ниркові каналці разом із трубочками пронизують кіркову і мозкову речовини нирок.

Існують два типи нефронів:

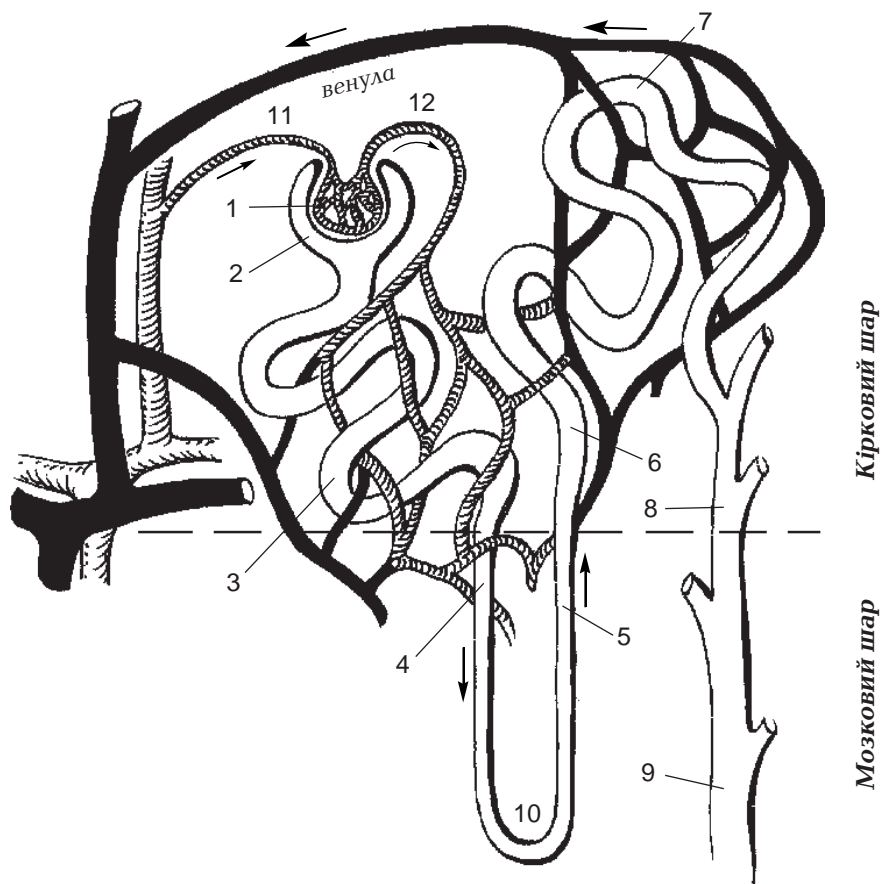
1. Кіркові, які знаходяться в кірковому шарі нирки. Їх частка складає 85 % від усіх нефронів нирки.

2. Юкстамедулярні нефрони (15 %), капілярні клубочки яких розташовані на межі кіркового і мозкового шарів нирки.

### 2. ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ РЕЧОВИН У НИРКАХ

Нирки є основним органом виділення. З їх участю відбувається виділення з організму кінцевих продуктів білкового обміну, а також води і солей.

За своєю функціональною здатністю нирки більш важливі, ніж такі органи виділення, як кишечник, шкіра, легені й печінка. Зупинка функції нирок несумісна з життям – людина помирає на 4-6 день після її відключення.



**Рис. 18.1. Схема будови нефрону:**

1 – нирковий клубочок Шумлянського; 2 – капсула Боумена; 3 – проксимальний звивистий каналець; 4 – низхідне коліно петлі Генле; 5, 6 – висхідне коліно петлі Генле; 7 – дистальний звивистий каналець; 8, 9 – збірна трубочка; 10 – петля Генле; 11 – приносна артерія; 12 – виносна артерія.

Тканина нирки містить багато води (близько 84 %), що вказує на високий рівень метаболічних процесів. Про високу інтенсивність окисних процесів у нирках свідчить значна здатність їх поглинати кисень: нирки поглинають до 10 % усього кисню, що використовується організмом. Протягом доби через нирки протікає 700-900 л крові. Основним енергетичним матеріалом для роботи нирок є вуглеводи. У нирках інтенсивно відбувається гліколіз, кетоліз, аеробне окиснення і пов'язане з ним фосфорилування, що зумовлює найефективніше використання енергії та утворення найбільшої кількості АТФ. У кірковій речовині нирок домінує аеробний тип обміну речовин, а у мозковій — анаеробний.

У нирках на високому рівні інтенсивно відбувається обмін білків. Зокрема, досить активно перебігають процеси трансамінування і дезамінування, що супроводжуються утворенням аміаку. Головним джерелом

для його утворення є розщеплення глутаміну, який потрапляє в нирки із різних тканин.

У результаті взаємодії аргініну і гліцину під впливом трансамідази в нирках утворюється гуанідинацетат, який переноситься кров'ю в печінку, де перетворюється в креатин. Підвищення в крові активності даного ферменту спостерігається за умов ураження нирок або некрозу підшлункової залози.

Ниркова тканина багата на різні ферменти, зокрема, ЛДГ, АсАТ, АлАТ. Тут проявляють високу активність ізоферменти ЛДГ<sub>1</sub>, ЛДГ<sub>2</sub>, ЛДГ<sub>3</sub>, ЛДГ<sub>5</sub>, але розподіл їх неоднорідний. Так, у кірковій речовині нирок переважають ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub> форми, а в мозковій – ЛДГ<sub>3</sub> і ЛДГ<sub>5</sub>.

Важлива роль у нирках належить ізоформам аланінамінопептидази (ААП). Існує 5 ізоформ ААП, кожна з яких є характерною для певного органа.

ААП<sub>1</sub> зосереджена в основному в тканині печінки, ААП<sub>2</sub> – в підшлунковій залозі, ААП<sub>3</sub> – в нирках, ААП<sub>4</sub> і ААП<sub>5</sub> – в різних відділах стінки кишечника.

Поява в крові й сечі ізоферменту ААП<sub>3</sub> вказує на пошкодження тканини нирки. При гострих запальних процесах у нирках насамперед підвищується проникність клубочкових мембран, що спричиняє появу в сечі білка, зокрема ферментів.

### 3. МЕХАНІЗМ СЕЧОУТВОРЕННЯ

Сеча являє собою рідину, в якій містяться різноманітні органічні й неорганічні речовини, що виводяться з організму. Із сечею виходить надлишок води, в якій розчинені кінцеві продукти азотого обміну, продукти гниття білків, що всмоктуються в кишечнику і через кров надходять до печінки, де перетворюються на парні сполуки, мінеральні солі та сторонні для організму речовини (ксенобіотики). Це сполуки, що потрапили в організм як домішки їжі, лікувальні препарати, токсини тощо. Із сечею виділяються також гормони, вітаміни та їх похідні. Усі названі речовини можуть бути в сечі у вигляді різних продуктів перетворення їх в організмі. Вміст багатьох із них в сечі значно вищий, ніж у плазмі крові (табл. 18.1).

Таблиця 18.1. *Порівняльний вміст деяких речовин у плазмі крові й сечі (за В.І.Савицьким)*

Речовина	Плазма (%)	Сеча (%)
Вода	90-93	Не менше 98
Білки	6,5-8,5	Не виявляються
Цукор	0,08-0,12	Не виявляється
Сечовина	0,03-0,04	0,8-3,5
Сечова кислота	0,002-0,005	0,05-0,1
Креатинін	0,0008-0,001	0,15-0,24
Солі	0,9-1,1	0,8-1,8

Ці факти свідчать про те, що з крові в сечу через нирки речовини потрапляють не простою дифузією чи фільтрацією.

Тут спостерігається явище, що нагадує активне всмоктування поживних речовин у кишечнику. Отже, нирки виконують дуже складну роботу, спрямовану проти осмотичного тиску і призначену для концентрування певних речовин у сечі.

Як утворюється сеча? Три процеси, що відбуваються в нефронах, лежать в основі її виникнення: фільтрація, реабсорбція і секреція.

Клубочкова фільтрація води і низькомолекулярних компонентів плазми зумовлена різницею між гідростатичним тиском крові в капілярах клубочків ( $\approx 70$  мм Hg), онкотичним тиском білків плазми крові ( $\approx 30$  мм Hg) та гідростатичним тиском ультрафільтрату плазми крові в капсулі клубочка ( $\approx 20$  мм Hg). У нормі ефективний фільтраційний тиск, що спричиняє клубочкову фільтрацію, визначається за формулою

$$70 \text{ мм Hg} - (30 \text{ мм Hg} + 20 \text{ мм Hg}) = 20 \text{ мм Hg}.$$

Зрозуміло, що для проходження фільтрації необхідно, щоб сума онкотичного тиску білків плазми крові й тиску рідини в капсулі клубочка була меншою від гідростатичного тиску крові в капілярах клубочка.

Величина гідростатичного тиску в капсулі клубочка нирок визначається, в основному, співвідношенням просвіту приносячої і виносячої артеріол клубочка. У нормі діаметр приносячої артеріоли на 30 % більший, ніж виносячої. Звуження виносячої артеріоли, яке призводить до збільшення різниці в діаметрі приносячої і виносячої артеріол, буде збільшувати фільтрацію і навпаки, звуження приносячої артеріоли знижує фільтрацію.

Ті речовини, що посилюють кровообіг у нирках, а також збільшують фільтрацію в клубочках, є сечогінними чинниками (наприклад, теофілін, теобромін).

У результаті фільтрації утворюється так звана первинна сеча, в якій практично немає білка. За добу в просвіт каналців надходить 180-200 л ультрафільтрату плазми крові. Оскільки фільтрація є пасивним процесом, то у фільтраті компоненти містяться приблизно в таких концентраціях, як і в плазмі. Тільки білки потрапляють в ультрафільтрат у дуже незначній кількості (з невисокою молекулярною масою), та й ті здебільшого реабсорбуються. Зворотному всмоктуванню не підлягають сечовина (частково), сечова кислота, креатинін, парні сполуки та інші кінцеві продукти обміну, які не потрібні організмові. Таким чином, другим чинником сечоутворення є реабсорбція.

За добу епітелій каналців зворотно всмоктує (реабсорбує) значну кількість речовин: 179 л води, 1 кг NaCl, 500 г NaHCO<sub>3</sub>, 250 г глюкози, 100 г вільних амінокислот.

Крім реабсорбції, в каналцях відбувається ще додаткова секреція лугів, кислот, деяких пігментів, лікарських речовин тощо. Внаслідок

док усіх цих процесів, тобто зворотного всмоктування одних речовин, концентрації інших, а також додаткової секреції, первинна сеча поступово перетворюється на вторинну. Ця сеча вже істотно відрізняється за своїм складом від плазми крові. Таким чином, завдяки переміщенню крові через нирки відбувається очищення її від різних непотрібних і шкідливих речовин. Для оцінки стану очищення організму від різних речовин використовують показник клубочкової фільтрації, так званий кліренс (очищення). Кліренс будь-якої речовини виражають кількістю мілілітрів плазми крові, яка очищається від речовин (зокрема, продуктів обміну) за 1 хв при проходженні через нирки.

За 1 добу в нирках людини утворюється близько 180 л первинної сечі, що відповідає утворенню за 1 хв  $\approx 125$  мл ультрафільтрату. Якщо будь-яка речовина (наприклад глюкоза) в проксимальних каналцях повністю зворотно всмоктується, то в такому випадку кліренс крові від даної речовини дорівнює нулю. І навпаки, якщо речовина (наприклад, інулін, креатинін), яка перейшла в ультрафільтрат, зворотно зовсім не всмоктується, то кліренс її, виражений в мілілітрах плазми, дорівнює величині ультрафільтрату, тобто 125 мл за 1 хв.

Практично кліренс є величиною трохи меншою, ніж 125 мл. Так, кліренс сечовини близький до 70, тобто за 1 хв від цього кінцевого продукту азотого обміну звільняється 70 мл плазми, а зворотно всмоктується в каналцях кількість сечовини, що міститься в 55 мл ультрафільтрату. Якщо кліренс перевищує величину 125, то це свідчить, що дана речовина не тільки фільтрується в клубочках, а й активно виділяється і секретується в каналцях. Речовинами, за якими найчастіше визначають клубочкову фільтрацію, є інулін (полімер фруктози), манітол, креатинін.

Кліренс визначають за формулою

$$C = \frac{K_c}{K_{пл}} \cdot V,$$

де  $C$  — кліренс;

$K_c$  — концентрація речовини в сечі (мг %);

$K_{пл}$  — концентрація речовини в плазмі (мг %);

$V$  — кількість сечі (мл за 1 хв).

Чітке зниження клубочкової фільтрації при запальних захворюваннях нирок (нефрити) супроводжується зменшенням виділення з організму кінцевих продуктів обміну речовин, зокрема сечовини, сечової кислоти, креатиніну та ін., що призводить до так званої азотемії.

#### 4. МЕХАНІЗМИ РЕАБСОРБЦІЇ РЕЧОВИН У КАНАЛЬЦЯХ НИРОК

Більша кількість первинної сечі під час переміщення по ниркових каналцях (довжина всіх ниркових каналців перевищує 100 км) віддає багато своїх компонентів назад у кров. Практично всі біологічно важливі для організму речовини реабсорбуються.



Реабсорбція відбувається або простою дифузією, або активним транспортом. Більшість речовин реабсорбується за допомогою активного транспорту, який потребує значних затрат енергії. Тому в каналцях нирок надзвичайно розвинута система активного транспорту речовин. Висока активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази створює  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -градієнт для вторинного активного транспорту різних речовин.

Залежно від ступеня реабсорбції в проксимальних каналцях, усі речовини діляться на 3 групи:

1. Речовини, що активно реабсорбуються.
2. Речовини, що мало реабсорбуються.
3. Речовини, що не реабсорбуються.

Активно реабсорбуються іони натрію, хлору, магнію, кальцію, вода, глюкоза та інші моносахариди, амінокислоти, фосфати неорганічні, гідрокарбонати, білки тощо.

Глюкоза і білки реабсорбуються майже стовідсотково, амінокислоти — на 93 %, вода — на 96 %,  $\text{NaCl}$  — на 70 %, решта речовин більше, ніж на половину. Іони натрію реабсорбуються епітелієм каналців з участю активного транспорту. Спочатку вони потрапляють із ниркових каналців у клітини епітелію, а звідти — в міжклітинне середовище. За  $\text{Na}^+$  із первинної сечі пасивно рухаються  $\text{Cl}^-$  та  $\text{HCO}_3^-$ , відповідно до принципу електронейтральності, а вода — за осмотичним градієнтом внаслідок підвищення осмотичного тиску в міжклітинному просторі. Звідси речовини проникають у кровоносні капіляри.

Глюкоза й амінокислоти транспортуються за допомогою спеціальних переносників разом з  $\text{Na}^+$ , використовуючи енергію  $\text{Na}^+$ -градієнта на мембрані.  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$  реабсорбується, вірогідно, з участю спеціальних транспортних АТФаз. Білок реабсорбується шляхом ендцитозу.

Мало реабсорбується сечовина й сечова кислота. Вони переносяться простою дифузією в міжклітинне середовище, а звідси — назад у петлю Генле. До нереабсорбованих речовин відносяться креатинін, манітол, інулін та ін.

Функціональне значення різних відділів ниркових каналців у сечоутворенні неоднозначне. Низхідне і висхідне коліна петлі Генле утворюють протипотічну систему, яка бере участь у концентруванні й розведенні сечі, завдяки чому густина сечі може коливатися в межах від 1,002 до 1,030.

Рідина, що переміщується з проксимального відділу каналця (кіркова зона) в тонкий низхідний відділ петлі Генле, потрапляє в зону нирки, де концентрація осмотично активних речовин вища, ніж у корі нирки. Це підвищення осмолярної концентрації зумовлене дією товстого висхідного відділу петлі, стінка якого непроникна для води, а клітини його транспортують іони  $\text{Cl}^-$  і  $\text{Na}^+$  в інтерстиціальну тканину. Стінка низхідного тонкого відділу петлі, навпаки, проникна для води і

тому тут вона всмоктується за осмотичним градієнтом із просвіту каналця в оточуючу проміжну тканину нирки, тоді як осмотично активні речовини залишаються в просвіті цього відділу каналця. Чим далі від кори по прямій лінії знаходиться рідина в низхідному коліні петлі, тим вища її осмолярна концентрація. У кожній сусідній ділянці низхідного відділу петлі спостерігається незначне наростання осмотичного тиску, а вздовж петлі осмолярна концентрація збільшується від 300 мосм/л до 1450 мосм/л (рис. 18.2).

Переміщення рідини по висхідному відділі петлі нефрону супроводжується реабсорбцією іонів хлору і натрію, тому в початковій ділянці дистального звивистого каналця завжди потрапляє гіпотонічна рідина. Частина води з цієї рідини за осмотичним градієнтом реабсорбується, тому осмолярна концентрація рідини в усьому відділі зростає. Рідина тут спочатку стає ізоосмолярною, а завершальне концентрування її відбувається в збірних трубочках. У результаті цього виділяється гіперосмотична сеча.

Значна роль в активному транспорті натрію із дистальних каналців в міжклітинний простір належить гормону кори надниркових залоз альдостерону.

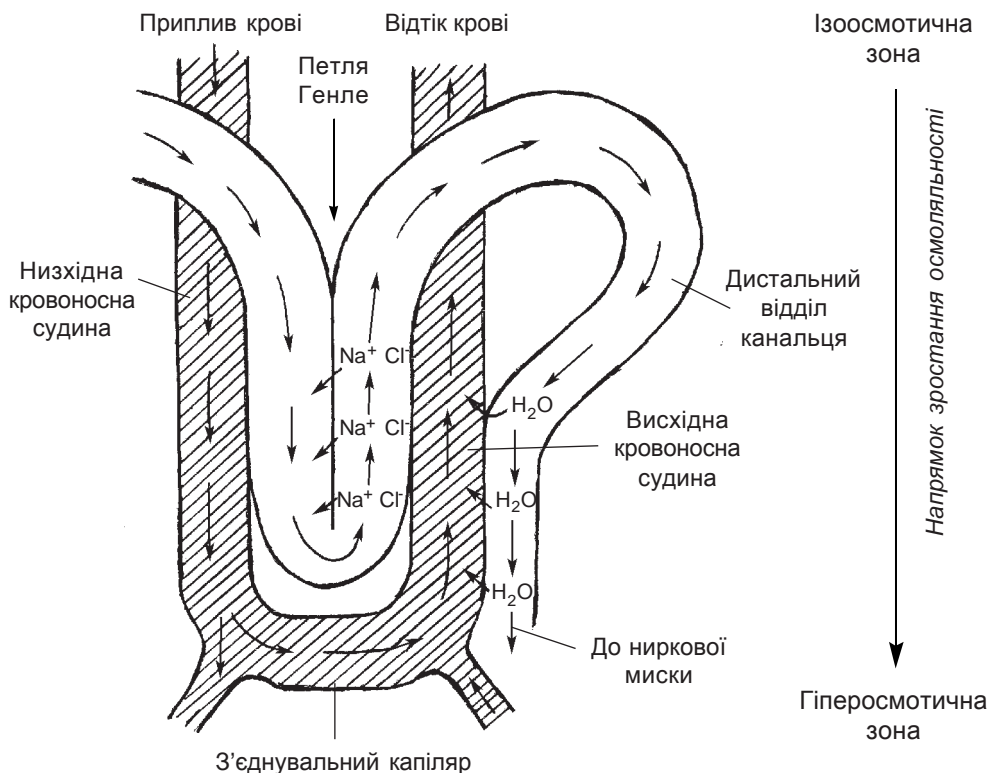


Рис. 18.2. Диференційована реабсорбція води і розчинних речовин у петлі Генле та дистальних каналцях.

Секреція альдостерону зростає, коли концентрація  $\text{Na}^+$  в плазмі крові нижча за норму. Під дією альдостерону іони  $\text{Na}^+$  можуть повністю реабсорбуватися із сечі. Зрозуміло, що за умов підвищення концентрації  $\text{Na}^+$  в плазмі дія альдостерону буде незначною.

У нормі через петлю Генле проходить щоденно від 40 до 60 л води. Цей об'єм далі зменшується приблизно до 2-1,5 л, але частка реабсорбованої води може змінюватися залежно від потреб організму. В петлі Генле, дистальних канальцях і збірних трубочках відбувається диференційована реабсорбція води і розчинених у ній речовин.

У цих процесах беруть участь два механізми:

1. Активний процес у петлі Генле, що призводить до виникнення високої осмолярності в мозковому шарі нирки та низької осмолярності сечі. Цей механізм при відсутності антидіуретичного гормону (АДГ) сприяє утворенню розведеної (гіпоосмолярної) сечі (рис. 18.3).

2. Пасивний процес, який відбувається тільки при наявності АДГ і забезпечує реабсорбцію води без розчинених речовин із дистальних відділів канальців і збірних трубочок за осмотичним градієнтом. Цей механізм призводить до концентрації сечі й розбавлення плазми. Отже, при відсутності АДГ стінки дистальних відділів канальців і збірних трубок непроникні для води, осмолярність у них не змінюється і виводиться гіпоосмолярна сеча (рис. 18.2).

При наявності АДГ стінки дистального відділу канальців і збірних трубок стають проникними для води. Вона переміщується за осмотичним градієнтом, що спонукає концентрування сечі в міру проходження її через мозковий шар нирки. Вода реабсорбується доти, поки осмолярність сечі не досягне такого рівня, який є в найглибшому шарі нирки, що в 4 або 5 разів вище відповідних величин для плазми крові.

На виділення нирками води та іонів  $\text{Na}^+$  впливають також простагландини. Зокрема встановлено, що простагландини  $A_2$  і  $E_2$  стимулюють діурез і сприяють виділенню із сечею натрію. Цю дію пов'язують з перерозподілом крові в нирці від кіркового шару до мозкового, який супроводжується гальмуванням реабсорбції  $\text{Na}^+$ .

Іони  $\text{K}^+$  реабсорбуються переважно в проксимальних канальцях, а виділяються в дистальних. Про функціонування секреторного механізму виділення іонів  $\text{K}^+$  засвідчує те, що його кліренс вищий, ніж для

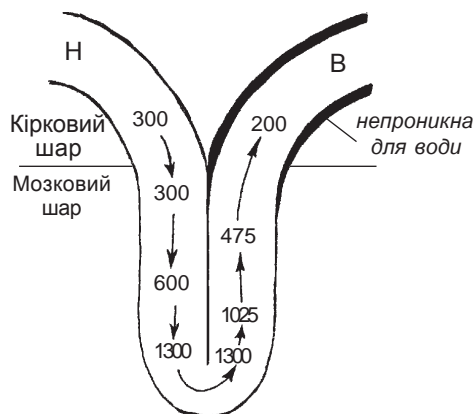


Рис. 18.3. Схема протипротічної системи: В – висхідна гілка; Н – низхідна гілка.

инуліну. Секреція  $K^+$  в дистальних каналцях здійснюється шляхом обміну на  $Na^+$ . Тільки за умов порушення реабсорбції  $Na^+$ , наприклад при недостатності кори надниркових залоз, секреція  $K^+$  знижується і може настати гіперкаліємія. Таким чином, механізм обміну  $Na^+ - K^+$  можна розглядати як частину контрольованого альдостероном процесу реабсорбції  $Na^+$  в дистальних каналцях нирки. Нормальна робота цього механізму забезпечує щоденне виділення приблизно 25 мекв  $K^+$  навіть при відсутності надходження  $K^+$  або при зниженні концентрації його в плазмі. Гіперфункція кори надниркових залоз за допомогою виділеного альдостерону спричиняє надмірну реабсорбцію  $Na^+$ , що супроводжується підвищеним виділенням  $K^+$  та загрозливим зниженням його вмісту в організмі.

В дистальних каналцях та збірних трубках іони  $Na^+$  обмінюються не тільки на  $K^+$ , але і на іони  $H^+$  та  $NH_4^+$ . З цими процесами пов'язана здатність нирок підкислювати або олужувати сечу і підтримувати на сталому рівні рН крові.

В транспорті речовин у ниркових каналцях беруть участь ферменти: глутаміназа, яка функціонує в час секреції  $NH_3^+$ ; карбоангідраза, що необхідна для обміну  $H^+ - Na^+$ ;  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФаза, за участю якої транспортуються іони  $Na^+$ ,  $K^+$  та реабсорбуються з первинної сечі амінокислоти і глюкоза.

## **5. КОРЕКЦІЇ ОСМОЛЯЛЬНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ЗА УМОВ НЕОДНАКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ ВОДИ В ОРГАНІЗМ**

1. Надмірне надходження води призводить до розведення позаклітинної рідини. При цьому зниження осмоляльності гальмує утворення АДГ. Оскільки стінки збірних трубочок стають непроникними для води, то утворюється розведена сеча.

Водне навантаження спричиняє максимальний діурез, при якому осмоляльність на кінці збірних трубочок може дорівнювати тільки 600 мосм/л, тоді як максимум сягає 1400 мосм/л. Збільшення об'єму циркулюючої рідини посилює кровообіг у нирках, що сприяє вимиванню гіперосмотичного середовища мозкового шару нирок і поверненню частини розчинених речовин у кровообіг. Таким чином, із сечею не тільки виводиться більше води, ніж у нормі, але і більше розчинених речовин потрапляє в загальний кровообіг у результаті реабсорбції. Але гіперосмоляльність у мозковому шарі нирки, а отже, і здатність до максимального концентрування сечі можуть повністю відновитися до початкового рівня через декілька днів після припинення водного навантаження.

2. Обмеження надходження води призводить до підвищення осмоляльності плазми крові, що зумовлює утворення АДГ і створює умови для нормалізації.

За фізіологічних умов найбільше значення для створення нормального рівня осмоляльності клубочкового фільтрату належить натрію і зв'язаним із ним аніонам. Активне видалення натрію з проксимального відділу каналців супроводжується пасивною реабсорбцією води.

## 6. НИРКОВА РЕГУЛЯЦІЯ ТИСКУ КРОВІ

Нирки здійснюють контроль рівня артеріального кров'яного тиску. Ряд різновидів гіпертонії людини пов'язаний із різними нирковими порушеннями.

Експериментальну гіпертонію в собак можна викликати шляхом часткової перев'язки ниркових артерій, обмежуючи тим самим нирковий кровообіг. Такий самий ефект спостерігається і за умов денервації нирки, що свідчить про гуморальний механізм даної експериментальної гіпертонії. До виникнення цієї гіпертонії має відношення фермент ренін, що виробляється ниркою. Ренін діє на білок плазми крові ангіотензиноген ( $\alpha_2$ -глобулінова фракція), який синтезується в печінці, і відщеплює від нього поліпептид — ангіотензин I.

Доведено, що у хворих на есенціальну гіпертонію вміст реніну в плазмі підвищений. У здорових людей ренін плазми крові знаходиться в інгібованому стані завдяки дії речовин, що утворюються із серинфосфатиду. Треба підкреслити, що сам ренін не впливає на судини. Пресорна дія викликається ангіотензином II, який утворюється з ангіотензину I під впливом карбоксикатепсину. Останній відщеплює від ангіотензину I дипептид. Продукт реакції — ангіотензин II — має дуже сильну судинозвужувальну дію і викликає виникнення гіпертонії. Усім тканинам організму, особливо в кишечнику і нирках, притаманна висока пептидазна активність, що руйнує ангіотензин II.

Утворення і виділення реніну здійснюється юктагломерулярним апаратом для здійснення гомеостатичного контролю над артеріальним тиском (у відповідь на його зниження). Крім того, зменшення об'єму крові та позаклітинної концентрації іонів натрію або калію стимулює поза клітиною посилення синтезу і виділення реніну. Ангіотензин II діє безпосередньо на надниркові залози, стимулюючи виділення альдостерону, який викликає затримку в організмі іонів натрію. Гіпертензивна дія ангіотензину II регулюється також кінінами плазми, які мають здатність підвищувати проникність капілярів і розширювати судини, що спричиняє зниження артеріального тиску. Прикладом таких кінінів можуть бути калідин та брадикінін. Це пептиди, які утворюються в результаті протеолітичного розщеплення кініногену, що міститься в глобуліновій фракції плазми. Таке розщеплення можуть викликати трипсин, плазмін та інші протеолітичні ферменти тканин і рідин організму —

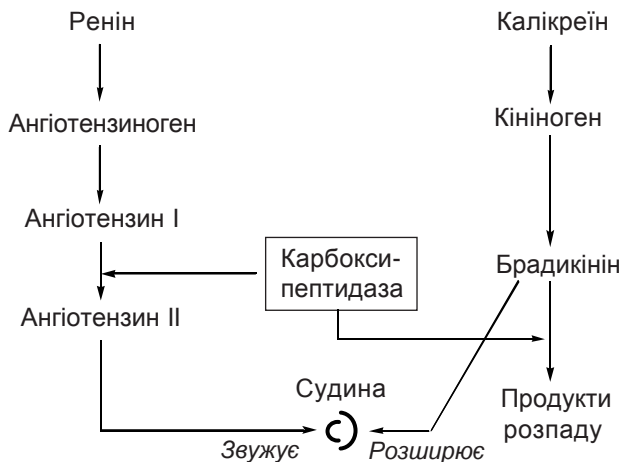


Рис. 18.4. Схема регуляції карбоксипептидазою тону судин (за В.Н. Орїховичем та ін.).

калікреїни. Брадикінін (нонапептид) виникає під впливом калікреїну плазми, а калідин (декапептид) утворюється при дії на кініноген калікреїнів підшлункової залози й інших органів (рис.18.4).

Калідин може перетворюватись на брадикінін за допомогою амінопептидази. Припускають, що активність ренін-ангіотензинової системи тісно пов'язана з утворенням простагландинів у

нирці. Кожна з цих систем бере участь у регуляції водно-сольового обміну і тиску крові. Порушення водно-сольового обміну призводять до змін функціонування ренін-ангіотензинової системи. Синтезовані в нирках простагландини змінюють чутливість ниркових клітин до дії певних гормонів. В останні роки доведено, що в нирках синтезується також еритропоетин, який стимулює кістковомозкове кровотворення. Синтез еритропоетину зумовлюється крововтратами, шоком, гіпоксією та ін.

## 7. НИРКИ І КИСЛОТНО-ЛУЖНА РІВНОВАГА

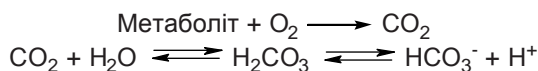
Разом із легеневою системою і буферними системами крові нирки підтримують на постійному рівні рН крові та інших тканин. Найшвидше реагують на зміну рН буферні системи крові (їх дія виявляється вже через 0,5-1 хв і менше), легені впливають на нормалізацію концентрації водневих іонів крові через 1-3 хв. Нормалізуюча дія нирки на зміну рН відзначається найпізніше (10-20 годин).

Визначальним механізмом підтримання концентрації водневих іонів в організмі за допомогою нирок є процеси реабсорбції натрію і секреції іонів водню. В основі їх дії лежать декілька хімічних процесів:

1. Реабсорбція іонів натрію під час перетворення двозаміщених фосфатів в однозаміщені. У процесі переміщення клубочкового фільтрату по нефрону відбувається вибіркоче всмоктування клітинами каналців іонів  $\text{Na}^+$ , замість яких у просвіт каналців із клітин потрапляють іони водню. Наслідком цього є перетворення двозаміщеного фосфату  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  на однозаміщений  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , який виділяється із сечею.

2. Затримці в організмі іонів натрію і виведенню іонів водню сприяє перетворення бікарбонатів у вугільну кислоту, яка розкладається на

CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O під впливом ферменту карбоангідрази з утворенням вугільної кислоти.



Вугільна кислота дисоціює на аніон бікарбонату й іон водню. Далі H<sup>+</sup> (кислота) виноситься з клітин у каналці нефрону (за механізмом антипорту з Na<sup>+</sup>) й екскретується із сечею, а HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (луг) із ниркових клітин потрапляє в кров у формі NaHCO<sub>3</sub>, знижуючи її кислотність (рис. 18.5).

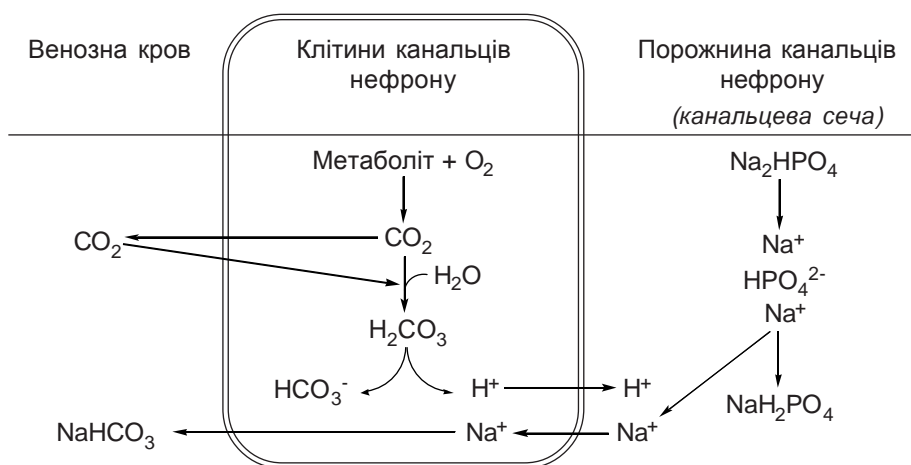


Рис. 18.5. Схема підкислення сечі в результаті катіонного обміну в каналцях (за А. Уайтом).

3. Затримці натрію в організмі сприяє утворення в нирках аміаку і використання його для нейтралізації та винесення кислих метаболітів замість інших іонів.

Аміак у тканині нирок утворюється в результаті дезамінування глутаміну та глутамату. Розпад глутаміну відбувається під впливом ферменту глутамінази, який розкладає його до глутамінової кислоти і вільного аміаку.

## 8. ВЛАСТИВОСТІ Й СКЛАД СЕЧІ

Кількість сечі (діурез) у здорової людини становить 1000-2000 мл на добу. Добова кількість сечі, нижча 500 мл і вища 2000 мл, у дорослої людини вважається патологічною. У чоловіків діурез трохи більший, ніж у жінок, і складає в середньому 1500-2000 мл, у жінок — 1000-1600 мл. Добовий діурез може змінюватися залежно від характеру дієти, умов праці, температури навколишнього середовища тощо.

Вживання великої кількості води супроводжується збільшенням діурезу до 2000-3000 мл, і навпаки, обмежене споживання води призводить

до зменшення діурезу до 700 мл і навіть менше. Вживання фруктів, ягід і овочів, багатих на воду, теж посилює діурез, а сухі продукти, особливо солоні, зменшують його. Зменшується кількість сечі також при роботі в гарячих цехах, в спеку, коли людина втрачає воду переважно з потом.

Збільшення діурезу (поліурія) спостерігається при багатьох захворюваннях, а також під час застосування різних сечогінних засобів. Багато сечі виділяється у хворих на цукровий і нецукровий діабет.

Зниження добової кількості сечі (олігурія) спостерігається при лихоманці, проносах, блюванні, гострих нефритах, серцевій недостатності та ін.

Повна зупинка виділення сечі (анурія) буває при отруєнні свинцем, арсеном, сильних стресах, сечокам'яній хворобі. Тривала анурія призводить до уремії. У нормі вдень виділяється сечі в 3-4 рази більше, ніж вночі. Але деякі патологічні стани (початки серцевої декомпенсації, цукрового діабету, хвороби нирок) проявляються переважанням нічного виділення сечі над денним. Такий стан називається ніктурією.

*Колір сечі.* Звичайно сеча має бурштиновий або солом'яно-жовтий колір. Головним її пігментом є урохром, що утворюється з уробіліну або уробіліногену при взаємодії їх із деякими пептидами. На колір сечі впливають і інші пігменти, зокрема уроеритрин, що, вірогідно, є похідним меланіну; уропорфірини, рибофлавін та ін. При зберіганні, очевидно, в результаті окиснення уробіліногену, сеча темніє. Така ж сеча спостерігається при екскреції білірубіну, що має місце при обтураційних жовтяницях, а також жовтяницях печінкового походження.

Концентрована сеча, що виділяється в невеликій кількості й має високу густину, виразно жовтого забарвлення.

Бліда сеча має низьку густину і виділяється у великих кількостях.

При патологічних станах сеча може набувати різних кольорових відтінків. Так, червоний або рожево-червоний колір сечі буває при гематурії, гемоглобінурії, під час приймання амідопірину, сантоніну та інших лікарських середників. Висока концентрація уробіліну і білірубіну може надавати сечі бурого або червоно-бурого відтінку. Зелений або синій колір сечі спостерігається за умов гниття білків у кишечнику, яке зумовлює утворення індоксилірчаних кислот. Останні, розкладаючись, утворюють індіго.

*Прозорість.* Свіжовипущена сеча є прозорою рідиною. Трохи відстояна, вона мутніє у зв'язку з наявністю в ній муцинів та клітин епітелію слизової оболонки сечовивідних шляхів. Помутніння сечі зумовлюється також кристаликами щавелевої кислоти (оксалатів) та сечової (уратів). При тривалому стоянні сечі випадають в осад переважно урати, які, адсорбуючи пігменти, зумовлюють її помутніння. У сечі з лужною реакцією випадають в осад фосфати кальцію і магнію. Лужний



характер сечі, що відстоюється, спричиняється розкладом під впливом мікрофлори сечовини до аміаку. Останній робить сечу лужною, що призводить до випадання в осад названих солей і потемніння сечі. Сеча каламутніє і у хворих із запальними процесами сечовивідних проток, коли в сечу потрапляють гній, білок, клітини крові тощо.

Для діагностики деяких захворювань сечу підкислюють і підігривають. Якщо після цього муть зникне, то це означає, що вона зумовлена фосфатами кальцію або магнію й уратами. Якщо ж муть не зникає, то вона, вірогідно, залежить не від солей, а викликана гноем, епітелієм та іншими домішками.

*Густина сечі* залежить від концентрації розчинених речовин. Протягом доби густина сечі коливається в межах від 1,002 до 1,035 г/см<sup>3</sup>, що пов'язано з періодичним прийманням їжі, води і виділенням води з організму. За добу із сечею виділяється близько 60-65 г твердих речовин, зокрема приблизно 20 г мінерального залишку. За звичайних умов густина сечі в здорової людини в середньому дорівнює 1,012-1,020.

Підвищення густини при нормальному діурезі або за поліурії спостерігається у хворих, в яких із сечею виділяються в більших кількостях органічні й неорганічні речовини. Так, у сечі хворих на цукровий діабет містяться цукор, кетонів тіла та інші речовини, що зумовлюють не тільки поліурію, а і високу густину (до 1,035). Підвищений діурез із низькою питомою масою сечі спостерігається у хворих на нецукровий діабет. При тяжкій нирковій недостатності постійно виділяється сеча з низькою густиною, близькою до первинної сечі (1,010). Такий стан називається ізостенурією, він вказує на порушення концентраційної функції нирок.

Низька густина сечі у хворих на нецукровий діабет (1,001-1,004) є наслідком порушення зворотної реабсорбції води в ниркових каналцях через нестачу антидіуретичного гормону.

Олігурія, що супроводжує гострий нефрит, проявляється високою густиною сечі.

*Реакція сечі.* У нормі при змішаній їжі сеча кисла або слабо кисла (рН=5,3-6,8). Найчастіше за норму приймають сечу з рН=6. Споживання переважно м'ясної їжі й взагалі білків надає сечі кислої реакції, при овочевій їжі вона стає лужною. Кисла реакція сечі зумовлюється, головним чином, однозаміщеними фосфатами, переважно  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  і  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . У лужній сечі переважають двоаміщені фосфати або бікарбонати калію чи натрію. Значне підвищення лужних речовин у крові супроводжується виділенням із сечею бікарбонатів, що підвищує рН сечі від 6,0 до 7,5-7,7.

Лужна реакція сечі відзначається у хворих на цистит і пієліт, що пов'язано з розкладом сечовини в сечовому міхурі й утворенням аміаку. Така ж реакція сечі буває після блювання, споживання лужних мінеральних вод тощо.

Виразно кисла реакція сечі має місце у хворих на цукровий діабет, при лихоманках та голодуванні.

*Запах сечі.* Свіжовипущена сеча має специфічний запах, зумовлений, головним чином, наявністю в ній летких кислот. Сеча, що зберігається при відсутності консервантів, зазнає впливу мікроорганізмів, зокрема розкладу сечовини з утворенням аміаку. Останній зумовлює різкий аміачний запах. Сеча здорових людей може мати різний запах, залежно від виду харчування. Споживання часнику, хрону, цибулі надає специфічного запаху сечі. Вживання ліків, а також деякі захворювання теж можуть надавати їй специфічного запаху.

### 8.1. Хімічний склад сечі

У сечі міститься велика кількість (близько 200) різних органічних і неорганічних речовин. Вони є кінцевими продуктами метаболічних процесів у нирках та інших органах і тканинах організму. Розглянемо найважливіші органічні й неорганічні речовини, що є в сечі в нормі й при патології.

### 8.2. Органічні речовини сечі

*Білки.* Здорова людина за добу виділяє із сечею до 30 мг білка, який звичайними лабораторними методами не виявляється. Як правило, із сечею виділяються низькомолекулярні білки плазми крові або інших тканин і органів. Серед білків можуть бути і ферменти, наприклад, пепсин, трипсин, підшлункова амілаза та ін. У сечу потрапляють і білки злущених клітин сечовивідних органів. Збільшення вмісту білків у сечі дозволяє їх відзначати звичайними лабораторними методами і свідчить про патологічний стан. При цьому вміст білка в сечі збільшується переважно за рахунок білків плазми крові або клітин сечовивідних шляхів. Запальні процеси нирок (гломерулонефрити) супроводжуються підвищенням проникності базальних мембран клубочків нефрону, що призводить до посилення фільтрації білків і появи їх у сечі. При нефрозах порушується реабсорбція білків у канальцях, що зумовлює вихід білків у сечу. Хворі на гломерулонефрити та нефрози за добу можуть втрачати із сечею до 20-40 г білка.

Поява білка в сечі (протеїнурія) за походженням може бути нирковою і позанирковою. Ниркові протеїнурії зумовлені органічним пошкодженням нефронів, внаслідок чого білки плазми крові потрапляють у сечу. При цьому в сечі виявляють як альбуміни, так і глобуліни. Позаниркові протеїнурії пов'язані з ураженнями сечових шляхів або передміхурової залози. При патологічних станах у сечу потрапляє ряд ферментів: ліпази, амінотрансферази, рибонуклеази, амілази, фосфатази. Визначення їх активності застосовують для підтвердження діагнозів.

*Сечовина* становить основну масу органічного залишку сечі. Азот сечовини складає 80-90 % усього азоту сечі. Доросла людина за добу виділяє із сечею 20-35 г сечовини. Зменшення концентрації сечовини спостерігається за умов обмеження білка в раціоні, порушення функції печінки, зокрема при переродженні печінки й отруєнні її фосфором. Кількість сечовини знижується також при ацидозі, оскільки значна частина  $\text{NH}_3$  використовується для нейтралізації кислот. Разом із тим, ураження нирок (нефрити) супроводжуються погіршенням виділення сечовини в сечу і нагромадженням її у крові. У таких випадках настає отруєння організму продуктами азотного обміну (уремія).

Низький вміст сечовини в сечі спостерігається в період інтенсивного росту організму і за умов вживання анаболітиків.

Переважає харчування білковою їжею, а також захворювання, що пов'язані з посиленням розпадом білків (цукровий діабет, злоякісні пухлини, деякі інфекційні хвороби, що супроводжуються лихоманкою), зумовлюють підвищення рівня сечовини в сечі.

*Сечова кислота.* За добу із сечею виводиться в середньому 0,6-1,0 г сечової кислоти. Вміст її в сечі може змінюватися залежно від характеру харчування. Зменшення виділення сечової кислоти із сечею (до 0,3-0,5 г на добу) буває в людей, що харчуються переважно вуглеводною їжею, яка не містить пуринів.

М'ясні продукти, ікра, залозисті тканини, багаті на нуклеопротейни, можуть служити причиною підвищення сечової кислоти в крові й сечі.

Підвищене виділення сечової кислоти є характерним для лейкозів, а також після прийняття аспірину, кортикостероїдів. Внаслідок слабкої розчинності сечової кислоти та її солей вони можуть випадати в осад у зібраній сечі, а також утворювати камінці в нижніх відділах сечовивідних шляхів. При багатьох захворюваннях, пов'язаних із порушенням обміну білків і нуклеїнових кислот, вміст сечової кислоти в крові й сечі може значно підвищуватися. Сюди відносяться насамперед подагра, опікова і променева хвороби. Виділяється сечова кислота у вигляді солей (уратів), найчастіше — у вигляді натрієвої солі.

Із сечею виділяються також проміжні продукти пуринового обміну (20-50 мг на добу): ксантин, гіпоксантин та інші. Застосування деяких лікарських речовин (теобромін, кофеїн), а також споживання значної кількості кави, какао, чаю призводять до появи в сечі метилпохідних пуринових основ.

*Креатинін і креатин.* У нормі із сечею доросла людина виділяє 1-2 г креатиніну за добу. Межі коливання залежать від стану мускулатури. Кількість виділеного креатиніну є сталою для кожної людини і віддзеркалює її м'язову масу. У чоловіків на кожний 1 кг маси тіла за добу виділяється із сечею від 18 до 32 мг креатиніну (креатиніновий коефіцієнт), а в жінок — від 10 до 25 мг. Креатиніновий коефіцієнт

невеликий у повних і худорлявих людей, але високий в осіб із розвинутими м'язами.

Синтез креатину, з якого утворюється креатинін, відбувається в нирках і печінці. Тому при тяжких ураженнях печінки і нирок кількість креатиніну в сечі зменшується. Крім того, концентрація креатиніну в сечі може зменшуватися у хворих із послабленням білкового обміну, наприклад, при атрофії м'язів та в інших випадках.

Креатинін не реабсорбується з первинної сечі в каналцях нефронів, тому кількість виділеного креатиніну відображає величину клубочкової фільтрації і за його кількістю можна розраховувати об'єм фільтрації й об'єм реабсорбції в нирках. У ниркових хворих із порушенням фільтрації зменшується виділення креатиніну, а вміст його в крові зростає. Захворювання, при яких відбувається руйнування білків (наприклад, інфекційні хвороби, інтоксикації, викликані деякими отруйними речовинами), проявляються підвищенням вмісту креатиніну в сечі.

При втраті білкової маси тіла внаслідок тривалого негативного азотого балансу виділення креатиніну зменшується, а креатину зростає, але сумарне виділення цих двох речовин залишається в загальному постійним. Це спостерігається у хворих на цукровий діабет, гіпертиреоз, лихоманку, а також при голодуванні.

Виділення креатину в дітей більше, ніж у дорослих, аналогічно в жінок його більше виділяється, ніж у чоловіків. Посилене виділення креатину буває у вагітних жінок і в ранньому післяпологовому періоді.

Креатинурія має місце й у людей похилого віку як наслідок атрофії м'язів. Найбільший вміст креатину в сечі спостерігається при патологічних станах м'язової системи, особливо при міопатії та м'язовій дистрофії.

*Амінокислоти.* За добу здорова людина виділяє із сечею близько 2-3,0 г амінокислот. Виділяються із сечею як вільні амінокислоти, так і амінокислоти, що входять до складу низькомолекулярних пептидів та парних сполук. У сечі виявлено 20 різних амінокислот та багато продуктів їх обміну. Вміст амінокислот у сечі зростає при різних патологічних станах, що супроводжуються розпадом тканинних білків — у хворих з травмами, при променевої і опікової хворобі. Зростання концентрації амінокислот у сечі є свідченням порушення функції печінки і, зокрема, пригнічення утворення білків та сечовини.

Зустрічаються порушення обміну окремих амінокислот, що мають спадковий характер. Наприклад, фенілкетонурія, зумовлена спадковою нестачею в печінці ферменту фенілаланінгідроксилази, внаслідок чого заблоковано перетворення фенілаланіну в тирозин. Для виявлення фенілкетонурії застосовують хлорне залізо: до свіжої сечі додають декілька крапель розчину  $\text{FeCl}_3$  і через 2-3 хвилини спостерігають появу оливково-зеленого забарвлення.

До спадкових порушень обміну амінокислот відноситься й алкаптонурия, при якій у сечі різко зростає вміст гомогентизинової кислоти — проміжного продукту обміну тирозину. Сеча, виділена цими хворими, швидко темніє на повітрі.

*Парні сполуки.* Гіпурова кислота (бензоїлгліцин) утворюється внаслідок сполучення в печінці й частково в нирках бензойної кислоти з гліцином. Вміст її в добовій сечі знаходиться в межах від 0,6 до 1,5 г. Споживання продуктів рослинного походження, зокрема ягід і фруктів, де є багато бензойної кислоти, призводить до підвищеного виділення із сечею гіпурової кислоти. Підвищене виділення її спостерігається і за умов посилення гниття білків у кишечнику.

У клініці з метою з'ясування функціональної здатності печінки зв'язувати токсичні речовини іноді проводять так звану пробу Квіка-Пителля, в ході якої визначають вміст гіпурової кислоти в сечі після введення стандартної кількості бензоату натрію (6 г).

*Індикан* (калієва сіль індоксилірчаної кислоти). За добу виділяється із сечею близько 10-25 мг індикану. Вміст його в сечі зростає при посиленні процесів гниття в кишечнику, що можуть наставати при надмірному вживанні м'ясних продуктів і при послабленні функції кишечника (атонія, закрепи тощо), а також при хронічних інфекційних захворюваннях, що супроводжуються розпадом білків, наприклад туберкульоз легенів.

*Органічні кислоти.* У сечі здорової людини завжди виявляють у незначних кількостях органічні кислоти: мурашину, оцтову, масляну, бета-оксимасляну, ацетооцтову та ін.

Серед інших органічних речовин у сечі наявні у невеликих кількостях ліпіди (холестерин, нейтральні жири та ін.).

*Вітаміни.* Із сечею виділяються майже всі вітаміни, що є в організмі людини. Найбільше в сечу потрапляють водорозчинні вітаміни. У добовій порції сечі здорової людини міститься в середньому 20-30 мг аскорбінової кислоти, 0,1-0,3 мг тіаміну, 0,5-0,8 мг рибофлавіну. У сечі є також продукти обміну вітамінів.

З'ясування вмісту вітаміну С в сечі дає уявлення про забезпеченість організму цим вітаміном. У клініці застосовують спосіб визначення кількості міліграмів вітаміну С, що екскретується із сечею за 1 годину. У практично здорових людей за 1 год виділяється 1 мг аскорбінової кислоти.

*Гормони.* У сечу завжди потрапляють гормони та продукти їх обміну. Вміст їх може змінюватися залежно від функціонального стану організму, зокрема печінки та ендокринних залоз.

У клініці широко використовують визначення 17-кетостероїдів, які є продуктами перетворень кортикостероїдів та чоловічих статевих гормонів (андрогенів). У сечі здорового чоловіка добова кількість 17-кетостероїдів становить у середньому 15-25 мг. При посиленні функції кори надниркових залоз кількість 17-кетостероїдів зростає в декілька разів.

*Уробілін.* Уробілін, точніше стеркобілін, завжди знаходиться в незначній кількості в сечі. Але у хворих на гемолітичну та печінкову жовтяницю вміст його значно зростає, що пов'язано з пригніченням функції печінки розкладати мезобіліноген (уробіліноген), який потрапляє з кишечника.

Призупинення надходження жовчі в кишечник внаслідок закупорки їх жовчовидільних шляхів викликає зникнення із сечі уробіліногену та появу в ній жовчного пігменту — білірубіну.

*Білірубін.* Сеча здорової людини містить незначну кількість білірубіну, яку звичайними лабораторними методами не виявляють. Поява білірубіну в сечі (білірубінурія) спостерігається при закупоренні жовчної протоки й ураженні паренхіми печінки. Якщо пошкоджується паренхіма печінки, то білірубін через зруйновані клітини потрапляє в кров. Підвищення концентрації прямого білірубіну в крові зумовлює появу його і в сечі. При білірубінурії сеча набуває кольору, подібного до темного пива, через деякий час вона стає жовто-зеленою внаслідок окиснення білірубіну в білівердин.

*Глюкоза.* Сеча здорової людини містить незначну кількість глюкози, яку звичайними лабораторними методами не виявляють. Підвищення кількості глюкози в сечі може спостерігатися тоді, коли вміст її в крові перевищує 8-9 мМ/л (нирковий поріг глюкози). Але в деяких випадках глюкозурія може виникати при нормальній концентрації глюкози в крові. Це так звана ниркова глюкозурія, яка є наслідком порушення зворотного всмоктування глюкози в ниркових каналцях.

Глюкозурія відзначається при цукровому і стероїдному діабеті, гіперфункції щитовидної залози, введенні кортикотропного гормону та в інших випадках. У хворих на цукровий діабет вміст глюкози в сечі може сягати 5-10 %.

*Галактоза.* Спостерігається в сечі дітей, які харчуються переважно молоком, за умов порушення процесів травлення або послаблення перетворення галактози в глюкозу в печінці. У немовлят галактозурія часто поєднується з лактозурією. Для визначення функціонального стану печінки в клініці іноді застосовують так звану галактозну пробу. Людині дають 40 г галактози, після чого повторно визначають її вміст у сечі. У нормі після "галактозного навантаження" виділення галактози із сечею відбувається лише в перші дві години. Якщо глікогенсинтезуюча функція печінки послаблена, то галактозурія триває 3-4 години.

*Фруктоза.* Фруктоза рідко з'являється в сечі. Фруктозурія в помітних концентраціях буває й у здорових людей за умов споживання великої кількості фруктів, ягід, меду. У всіх інших випадках поява фруктози в сечі може бути результатом порушення печінкового метаболізму. Фруктозурія виникає при цукровому діабеті, запаленні печінки, деяких спадкових захворюваннях.

*Пентози.* Пентози виділяються із сечею після вживання великої кількості фруктів або фруктових соків. Багато пентоз є у вишнях, сливах і чорній смородині.

Пентозурія відзначається при таких захворюваннях, як цукровий і стероїдний діабет, деякі інтоксикації; існує і спадкова ідіопатична пентозурія. В останньому випадку через відсутність специфічної дегідрогенази ксилулоза не метаболізується і виділяється із сечею. Клінічно хвороба нічим себе не проявляє, але, оскільки проба на цукор в сечі позитивна, то цю пентозурію можна помилково сприйняти за цукровий діабет.

*Кетонові тіла.* В нормі добова сеча містить 20-50 мг кетонових тіл. Така кількість не виявляється методами, що застосовуються в клініках. Деякі патологічні стани, зокрема цукровий діабет, призводять до зростання концентрації кетонових тіл у сечі, кількість їх може сягати 20-50 г і більше. Кетонурія спостерігається також при голодуванні, надмірному вживанні жирів на тлі обмеження вуглеводів, різкому послабленні серцевої діяльності, що супроводжується пригніченням процесів дихання тощо.

*Кров.* Поява в сечі крові (гематурія) або гемоглобіну може бути наслідком ураження сечовивідних шляхів або нирок. Наприклад, під час проходження камінців або крововиливів у нирки. Коли в сечу потрапляє гемоглобін (а не цілі еритроцити), то це явище називається гемоглобінурією.

*Порфірини.* У здорових людей сеча містить дуже малу кількість порфіринів I типу (до 300 мкг за добу).

Поява в сечі значної кількості порфіринів (порфіринурія) спостерігається при деяких захворюваннях печінки, кишкових кровотечах, інтоксикаціях. Зокрема, порфіринурія є характерною ознакою отруєння свинцем. Виділення порфіринів із сечею зростає у хворих на злоякісну анемію та з ураженням печінки (в 10 і більше разів). При вроджених порфіриях настає надмірне продукування порфіринів I типу (уропорфірин I, копропорфірин I). Гостра порфірія проявляється значною екскрецією із сечею уропорфірину III, копропорфірину III та порфобіліногену. Виділення копропорфірину III спостерігається також у хворих зі свинцевим отруєнням.

### 8.3. Мінеральні компоненти сечі

У добовій сечі здорової людини міститься 15-25 г мінеральних компонентів. Серед неорганічних речовин у сечі найбільше є хлориду натрію. Протягом доби він виділяється у межах від 8 до 16 г. При споживанні їжі, яка містить мало кухонної солі, концентрація хлориду натрію в сечі значно зменшується. Виділяється з організму NaCl переважно нирками. За добу через клубочки нирок проходить близько 1 кг хлориду натрію, з якого лише 1 % виводиться з організму.

Добова сеча містить 2-5 г калію. Підвищується його вміст у сечі, якщо людина харчується здебільшого рослинною їжею. Виділяються калій і натрій у вигляді хлоридів. На виведення з організму натрію і калію можуть впливати різні лікарські рослини. Так, саліцилати і кортикостероїди затримують натрій в організмі і сприяють виведенню калію.

*Кальцій і магній.* У добовій сечі знаходиться 0,1-0,3 г кальцію. Виділення кальцію із сечею залежить від його вмісту в крові. Припускають, що при концентрації кальцію в крові, нижчій ніж 8 мг %, виділення його із сечею майже припиняється. Це спостерігається при гіпофункції паращитовидних залоз, вагітності тощо.

Магнію в добовій сечі ще менше — 0,03-0,18 г. Низький вміст магнію (і кальцію) в сечі пов'язаний зі слабкою розчинністю їх солей у воді.

Кількість заліза, що виділяється із сечею за добу, дуже незначна (близько 1 мг). Однак вміст заліза в сечі зростає при гемолітичних анеміях та інших захворюваннях, які пов'язані з гемолізом.

*Фосфор* виділяється із сечею переважно у вигляді однозаміщених фосфатів калію чи натрію. На кількість виділених фосфатів впливає рН крові. При ацидозі (підвищенні кислотності) двозаміщені фосфати, наприклад  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , реагують із кислотами і перетворюються в однозаміщені ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), які виводяться із сечею.

При алкалозі (підвищенні лужності) однозаміщені фосфати реагують з основами і перетворюються у двозаміщені, які також виділяються із сечею. Таким чином, в обох випадках вміст фосфатів у сечі збільшиться, але в першому випадку за рахунок однозаміщених, а другому — двозаміщених солей фосфорної кислоти.

Сірка виділяється із сечею у вигляді сульфатів і парних сполук. Кількість сірки в сечі здорової людини (в розрахунку на іон  $\text{SO}_4^{2-}$ ) становить 2-3 г на добу.

Аміак міститься в сечі переважно у вигляді сульфату і хлориду амонію. На солі амонію припадає 3-6 % азоту сечі. Споживання білкової їжі, особливо тваринних білків, може призводити до зростання вмісту солей амонію в сечі. І, навпаки, вміст цих солей зменшується за умови споживання здебільшого рослинної їжі, в якій кількість таких аніонів, як хлориди, сульфати і фосфати, знижена, а вміст катіонів кальцію підвищений.

Концентрація амонійних солей у сечі зростає тоді, коли в організмі посилюється утворення кислот (голодування, цукровий діабет та ін.), на нейтралізацію яких використовується аміак.

Утворюється аміак при дезамінуванні амінокислот, зокрема глутаміну й аспарагіну. Отже, утворений аміак відіграє важливу роль у підтриманні сталої реакції внутрішнього середовища організму, особливо за умов ацидозу.



ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ  
"БІОХІМІЯ НИРОК І СЕЧОУТВОРЕННЯ".

1. Нирки виконують усі функції крім однієї:
  - A. Виділяють кінцеві продукти обміну.
  - B. Регулюють водно-сольовий обмін.
  - C. Підтримують осмотичний тиск.
  - D. Регулюють артеріальний тиск крові.
  - E. Розкладають сечовину до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ .
  
2. У нирках інтенсивно відбувається обмін білків, що супроводжується утворенням аміаку. Основним джерелом його є:
  - A. Дезамінування амінокислот.
  - B. Трансамінування амінокислот.
  - C. Гниття білків.
  - D. Розщеплення сечовини.
  - E. Розщеплення глутаміну.
  
3. Органоспецифічним ферментом для нирок є:
  - A. Лактатдегідрогеназа.
  - B. Сукцинатдегідрогеназа.
  - C. Аспаратамінотрансфераза.
  - D. Креатинфосфокіназа.
  - E. Трансамідиназа.
  
4. Про пошкодження ниркової тканини свідчить підвищення активності в крові ізоферменту аланінамінопептидази (ААП):
  - A. ААП<sub>1</sub>.
  - B. ААП<sub>2</sub>.
  - C. ААП<sub>3</sub>.
  - D. ААП<sub>4</sub>.
  - E. ААП<sub>5</sub>.
  
5. В результаті фільтрації плазми крові в первинну сечу переходять усі речовини, за винятком:
  - A. Моносахариди (глюкоза і фруктоза).
  - B. Сечовина і сечова кислота.
  - C. Поліпептиди і низькомолекулярні білки.
  - D. Креатин і креатинін.
  - E. Середньо- і висомолекулярні білки.
  
6. При захворюваннях нирок спостерігається зниження фільтрації в клубочках, що призводить до зменшення виділення з організму кінцевих продуктів обміну та розвитку азотемії. Які речовини найбільш затримуються в організмі?
  - A. Сечова кислота та індикан.
  - B. Амінокислоти.
  - C. Аміак та поліаміни.
  - D. Глюкоза та глюкозаміни.
  - E. Креатинін та сечовина.

7. Утворення і виділення реніну юкстагломерулярним апаратом стимулюється всіма факторами, крім:

- A. Зниження артеріального тиску.
- B. Зменшення об'єму крові.
- C. Зменшення позаклітинної концентрації іонів  $\text{Na}^+$ .
- D. Підвищення вмісту брадикініну.
- E. Нецукровий діабет.

8. Підтримання сталості рН в організмі за допомогою нирок здійснюється в процесі реабсорбції іонів  $\text{Na}^+$  та секреції іонів  $\text{H}^+$ . В основі їх дії лежать декілька хімічних процесів, за винятком одного:

- A. Реабсорбція  $\text{Na}^+$  під час перетворення двозаміщених фосфатів на одностаміщені.
- B. Вибіркове всмоктування іонів  $\text{Na}^+$  в клітинах каналців взамін на іони  $\text{H}^+$ , що йдуть в просвіт каналців.
- C. Дисоціація  $\text{H}_2\text{CO}_3$  на  $\text{HCO}_3^-$  та  $\text{H}^+$ , останній виводиться з організму.
- D. Затримці іонів  $\text{Na}^+$  сприяють реакції утворення аміаку та використання його для нейтралізації кислих метаболітів.
- E. Виведення сечовини із сечею.

9. При ураженні нирок, що супроводжується ішемією паренхіми, у хворого відмічається значне підвищення артеріального тиску. Який із перерахованих чинників є причиною підвищення тиску?

- A. Надлишок антидіуретичного гормону.
- B. Збільшення серцевого викиду.
- C. Підвищення тонуусу симпатичної нервової системи.
- D. Гіперкатехолемія.
- E. Надлишок ангіотензину II.

10. Для діагностики захворювання мутну сечу, що проявляє лужну реакцію, підкислили і підігріли. При цьому осад зник. Чим зумовлена каламуть сечі?

- A. Слиз із сечовидільних шляхів.
- B. Мікрофлора, що розкладає сечовину з утворенням  $\text{NH}_3$ .
- C. Гній з уретри.
- D. Білок ниркового походження.
- E. Фосфати  $\text{Ca}$  і  $\text{Mg}$  та урати.

## РОЗДІЛ 19. БІОХІМІЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (НЕЙРОХІМІЯ)

У живих організмів немає складнішої тканини, ніж нервова. Мозок людини складається із більш ніж  $10^{10}$  нервових клітин (нейронів). Кожний нейрон завжди зв'язаний з сотнями чи тисячами інших нейронів. Загальне число міжнейрональних контактів (синапсів) складає близько  $10^{14}$ . Нервова система сформувалась у процесі еволюції як механізм регуляції, координації і інтеграції процесів і функцій складного організму. Характер діяльності нервової системи у цілісному організмі визначає особливості її хімічного складу і обміну речовин. Нейрохімія вивчає також молекулярні механізми проведення нервовими волокнами збудження і синаптичної передачі сигналів.

Як показано далі, окремі нейрони функціонують відносно просто, біохімія їх стереотипна. Проте на основі їх функціонування у складі нервової системи реалізуються вища нервова та психічна діяльність людини. Але нейрохімія ще далека від того, щоб розуміти молекулярні і клітинні механізми інтегративних функцій мозку, навчання і пам'яті, мислення і свідомості.

Важливим завданням нейрохімії є вивчення молекулярних основ захворювань нервової системи, дослідження хімічного складу і обміну речовин при патології та розробка на їх основі лабораторних тестів для діагностики і методів лікування. Багато результатів нейрохімічних досліджень вже використовуються у медичній практиці.

### 1. ХІМІЧНИЙ СКЛАД НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

У сірій речовині мозку, яка являє собою скупчення тіл нервових клітин, вміст води складає 82 %, а в сухому залишку половина припадає на білки і третина на ліпіди. Останні є компонентами плазматичної і субклітинних мембран нейронів і клітин нейроглії. Відростки нейронів утворюють білу речовину мозку, яка містить значно менше води (70 %) і білків (39 % сухого залишку), а більше ліпідів (55 % сухого залишку). У білій речовині ліпіди входять до складу мембран аксонів, гліальних клітин і мієлінової оболонки, на яку припадає близько 65 % ліпідів білої речовини.

Мієлінова оболонка сформована плазматичною мембраною клітин олігодендроцитів (нейролемоцитів, шванівських клітин). Мембрана

складається вдвоє і багато разів огортає аксон, а цитоплазма нейролемоцитів і його ядро залишаються на периферії, утворюючи нейролему (рис. 19.1, 19.2).

Між ділянками аксона, покритими мієліновою оболонкою, є короткі немієлінізовані вузлові перетяжки (Ранв'є). Побудована із концентрично нашарованих мембранних структур, мієлінова оболонка відіграє у нервових волокнах роль ізолятора і забезпечує високу швидкість проведення нервових імпульсів (5-120 м/с). Проведення збудження безмієліновими волокнами відбувається повільніше (0,5-2 м/с). Хімічний склад мієліну відрізняється найбільшим серед всіх мембран вмістом ліпідів (70-80 % сухої маси) і, відповідно, найменшою кількістю білків (20-30 %).

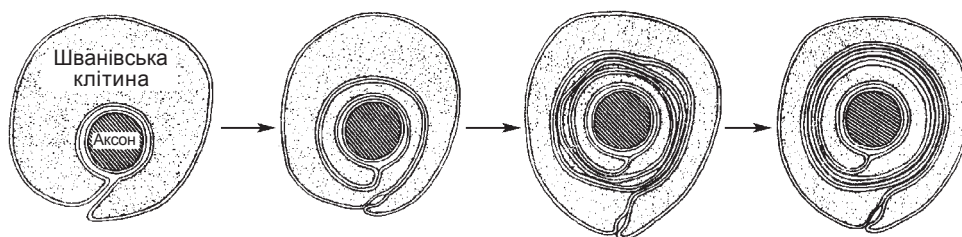


Рис. 19.1. Схема утворення мієлінової оболонки із плазматичної мембрани шванівської клітини.

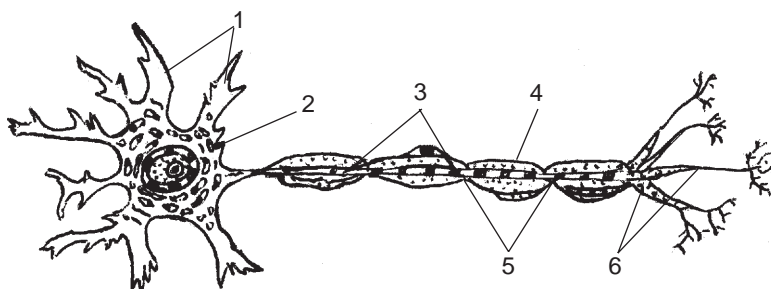


Рис. 19.2. Схема будови нейрона (за Шмітгом):

1 — дендрити; 2 — тіло нейрона; 3 — аксон; 4 — мієлінова оболонка; 5 — перетяжки Ранв'є; 6 — закінчення.

### 1.1. Ліпіди

Вміст різних груп ліпідів у мієліні також значно відрізняється від кількості їх у мембранах інших типів (табл. 19.1). Мієлін містить більше цереброзидів, плазмалогенів і менше — інших фосфоліпідів. Холестерин знаходиться у вільному вигляді, ефірів холестерину немає. Розміщення ліпідів у мембрані асиметричне — холестерин і фосфатидилхолін концентруються на її зовнішній стороні. До складу ліпідів, крім загальнопоширених  $C_{18}$ -кислот (стеаринової, олеїнової, ліноленої), входять жирні кислоти з довгим ланцюгом. Зокрема, сфінгомієліни і цереброзиди містять  $C_{24}$ -кислоти: лігноцеринову, нервонову, церебронову.

Таблиця 19.1. *Склад мієліну, білої і сірої речовини головного мозку людини*

Компонент	Мієлін	Біла речовина	Сіра речовина
Білки (% сухої маси)	30,0	39,0	55,3
Ліпіди (% сухої маси)	70,0	54,9	32,7
Відсоток від сумарної фракції ліпідів			
Холестерин	27,7	27,5	22,0
Цереброзиди	22,7	19,8	5,4
Сульфатиди	3,8	5,4	1,7
Загальні галактоліпіди	27,5	26,4	7,3
Фосфоліпіди	43,1	45,9	69,5
Фосфатидилхолін	11,2	12,8	26,7
Фосфатидилетаноламін	15,6	14,7	22,7
Фосфатидилсерин	4,8	7,9	8,7
Фосфатиділінозит	0,6	0,9	2,7
Плазмалогени	12,3	11,2	8,8
Сфінгомієлін	7,9	7,7	6,9

Примітка. Можливе відхилення від 100 % зумовлене помилками аналізу.

Цереброзидів і сульфатованих цереброзидів (сульфатидів) є багато у мієліновій оболонці, мембрані аксона і у всій білій речовині мозку, але мало в сірій речовині (сомі нейронів). На відміну від цереброзидів, гангліозиди знаходяться переважно у сірій речовині мозку. Крім того, їх є багато у фракції синапсом нервової тканини. Цереброзиди і гангліозиди не тільки будівельні компоненти мембран, але й служать рецепторами для різних речовин, беруть участь у розпізнаванні клітин і їх адгезії, зокрема в нервовій тканині у комунікаціях між мембранами аксонів і клітин олігодендроцитів, синаптичній передачі і правильному формуванню сітки нейронів мозку. У цих процесах функціонують, вірогідно, олігосахаридні ланцюги гліколіпідів і глікопротеїнів, структури яких надають надзвичайно специфічної різноманітності поверхням мембран.

## 1.2. Білки мієліну

За структурою мембрана мієліну відрізняється від інших клітин мембран тим, що до деякої міри відповідає моделі Данієлі-Давсона, згідно з якою білки покривають поверхню подвійного ліпідного шару. Так, один із білків мієліну, АІ, який проявляє основні властивості (містить багато залишків аргініну і лізину), має витягнуту форму і абсорбується на поверхні подвійного ліпідного шару завдяки взаємодії з кислотними групами ліпідів. Але до складу мієліну входять білки, розміщення яких не відповідає моделі Данієлі-Давсона, оскільки вони занурені в ліпідну частину мембрани. Найбільшу білкову фракцію мієліну складають протеоліпіди (35-50 % загальної кількості білків), інтегральні за розміщенням у мембрані, які містять більше 50 % залишків гідрофобних амінокислот і 2-3 % ковалентно зв'язаних ліпідів. Вміст основного білка АІ дорівнює 30 % від

загального вмісту мієліну, а третю фракцію складають кислі білки (білки Вольфграма) з високою молекулярною масою (20 % білка). Функція протеоліпідів і білка AI, вірогідно, структурна. В мієліні наявні ряд ферментів: холестеролестераза, сфінгомієліназа, фосфодіестераза, цАМФ-залежна протеїнкіназа, яка фосфорилує основний AI-білок, та інші. Всі названі білки входять до складу мієліну ЦНС. Мієлін периферичної нервової системи не містить протеоліпідів, а крім AI, наявні ще основні білки P0 і P2.

Білок AI при введенні деяким тваринам викликає розвиток експериментального енцефаломієліту з симптомами, подібними до розсіяного склерозу, який уражає людей. Білок P2 подібним чином зумовлює експериментальний алергічний неврит периферичних нервів. Захворювання проявляється у вигляді демієлінізації нервових волокон, запального процесу, уражень різних ділянок нервової системи. Доказано, що AI сенсibiliзує T-клітини, що є причиною розвитку алергічного енцефаломієліту. Демієлінізація характерна для багатьох захворювань центральної і периферичної нервової систем, які викликаються вірусами, бактеріями, токсичними речовинами, травмами, недостатністю харчування, генетично зумовленими порушеннями обміну речовин.

### 1.3. Нейроспецифічні білки

Припускають, що в мозку експресується 30000 генів, і багато білкових продуктів є унікальними для клітин нервової системи. Вже відкрито понад сотню нейроспецифічних білків, виділених із цитоплазми, ядра чи мембран нейронів, аксонів і дендритів, клітин глії, мієлінової оболонки. Вони можуть бути рецепторами, молекулами клітинної адгезії, синаптичними білками, компонентами цитоскелета й інших субклітинних структур, мембранних транспортних систем, ферментами метаболізму нейромедіаторів, попередниками нейропептидів.

Більше за інших вивчений нейроспецифічний білок S-100, відкритий в нейронах і клітинах глії. Частина білка знаходиться в цитоплазмі, а частина зв'язана з мембранами. S-100 складається із 2 субодиниць і має 2 центри зв'язування іонів  $Ca^{2+}$ . Приєднання іонів викликає зміни конформації білка. Таким чином, білок S-100 відноситься до сімейства низькомолекулярних білків типу кальмодуліну, які зв'язують  $Ca^{2+}$ . S-100 стимулює фосфорилування одних і гальмує фосфорилування інших білків мозку, впливає на ядерно-цитоплазматичний транспорт речовин, на стабільність мікротрубочок. Припускають, що S-100 бере участь у виконанні функцій окремих нервових клітин і в процесах інтегративної діяльності мозку.

Крім S-100, в мозку відкрито ще ряд білків, що зв'язують  $Ca^{2+}$ : кальмодулін, кальцинейрин, парвальбумін, вітамін D-залежний білок, кальелектрин та інші. Вони відіграють певну роль у дії іонів  $Ca^{2+}$  як внутрішньо-клітинні посередники.

У нервовій тканині відкриті специфічні ізоферменти цілого ряду ферментів: енолаза (білок 14-3-2), креатинкіназа, глутаматдекарбоксілаза, аргіназа, лейцинамінопептидаза. Функціональне значення специфічних ізоферментних форм у мозку не цілком зрозуміле. За допомогою імунологічних методів на поверхні клітин мозку виявляють групу антигенів, специфічних для різних типів клітин. Встановлена участь деяких поверхневих глікопротеїнів у процесах міжклітинної адгезії, що мають важливе значення для розвитку і функціонування нервової системи. Велика кількість специфічних білкових компонентів виділена із синаптичних структур: везикул, пре- і постсинаптичних мембран, постсинаптичних ущільнень. Доведено, що білки мембран синаптичних пухирців (синапсин I, синаптин, синаптофізин та інші) беруть участь у зв'язуванні з поверхнею пухирців компонентів цитоскелета, прикріпленні пухирців до пресинаптичної мембрани нервового закінчення, регуляції вивільнення нейромедіаторів із пухирців у синаптичну щілину.

## **2. МЕТАБОЛІЗМ МОЗКУ**

### **2.1. Обмін вуглеводів**

Робота мозку і нервової системи в цілому вимагає великої затрати енергії. Основним джерелом енергії служить катаболізм глюкози. За добу в мозку окиснюється 100-120 г глюкози (за 1 хв близько 75 мг). Вміст глікогену в мозку складає близько 0,1 % і його резерву достатньо не більш ніж на 10 хв роботи. Тому мозок потребує постійної доставки глюкози кров'ю. Гіпоглікемія веде до значних, а іноді і незворотних порушень функції мозку. Глюкоза легко дифундує із крові у тканину головного мозку, причому перенесення її через мембрану є інсулінонезалежним. Гексокіназа мозку має високу спорідненість до глюкози, що забезпечує ефективну затримку глюкози в клітинах. Активність ферменту може бути у 20 раз більша, ніж у інших тканинах.

Понад 90 % глюкози в мозку окиснюється до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  у циклі лимонної кислоти, що супроводжується утворенням АТФ шляхом окиснювального фосфорилування. Тому мозок використовує велику кількість кисню. Так, у дорослої людини в стані спокою 20-25 % спожитого кисню припадає на мозок, тоді як його маса складає тільки 2 % маси тіла. А у дітей до 4 років мозок споживає до 50 % всього кисню. Про значення тканинного дихання для мозку говорить більша чутливість його до гіпоксії, ніж до гіпоглікемії. При повній ішемії головного мозку приблизно через 10 с настає непритомність, а через 3-8 хв у клітинах кори виникають незворотні зміни. Важливо, що споживання кисню (і енергії) мозком характеризується постійністю, не залежить від інтенсивності розумової діяльності і майже не змінюється при переході до сну.

Метаболізм глюкози в нервовій тканині призначений для постачання енергії на підтримку мембранних потенціалів, проведення нервових імпульсів, функціонування синапсів, а також забезпечення субстратами процесів біосинтезу медіаторів, амінокислот, компонентів ліпідів, нуклеїнових кислот. Такими субстратами служать проміжні продукти гліколізу, ацетил-КоА, кетокислоти циклу Кребса, пентозофосфати, що утворюються під час пентозофосфатного циклу. Крім того, останній метаболічний процес постачає відновлений НАДФ для реакції синтезу. Функціонує пентозофосфатний шлях у всіх клітинах мозку, але інтенсивність його набагато менша, ніж гліколітичного.

Порушення окиснювального декарбоксілювання пірувату внаслідок дефіциту вітаміну  $B_1$  зумовлює розвиток нейропатії. Неврологічні симптоми спостерігаються і при дефіциті вітаміну РР, коли знижується активність НАД-залежних дегідрогеназ і порушуються процеси окиснення.

Крім глюкози, існує ще одне джерело енергії для мозку — кетоніві тіла. В нервових клітинах є ферменти активації і розпаду ацетоацетату і  $\beta$ -оксибутирату до ацетил-КоА. У нормальних фізіологічних умовах кетоніві тіла в мозку використовуються в дуже малій кількості. Окиснення їх зростає при тривалому голодуванні, коли вичерпані запаси глікогену і поступово сповільнюється синтез глюкози із амінокислот (глюконеогенез). Кетоніві тіла в цих умовах синтезуються в печінці із жирних кислот, які мобілізуються із жирних депо. Самі жирні кислоти в клітинах мозку не утилізуються.

## 2.2. Обмін ліпідів

У нервовій тканині відбувається інтенсивний синтез жирних кислот, гліцерофосфоліпідів, сфінгомеліну, гліколіпідів, холестерину (рис. 19.3). Шляхи синтезу розглядаються в розд. 9. Оскільки жирні кислоти крові нервовими клітинами не використовуються, то джерелом ацетил-КоА для синтезу жирних кислот і холестерину, а також нейромедіатора ацетилхоліну служить глюкоза. Новосинтезовані у мозку жирні кислоти використовуються для синтезу гліцеро- і сфінгофосфоліпідів, але не для жирів.

У процесі розвитку нервової системи інтенсивність синтезу різних груп ліпідів і, відповідно, їх кількість в тканині змінюється. Синтез цереброзидів і сульфатидів активніший в період мієлінації, а синтез гангліозидів, вірогідно, зв'язаний з диференціацією нейронів. Холестерин інтенсивно синтезується після народження, за перший рік життя кількість його в головному мозку зростає приблизно в 3 рази. З віком здатність мозку синтезувати холестерин знижується.

Ліпіди мієлінової оболонки оновлюються повільніше, ніж інших плазматичних мембран. Період напіврозпаду їх складає 5 тижнів (інозитфосфатид), до 2-4 місяців (холінфосфатид, серинфосфатид) і до року (етанол-



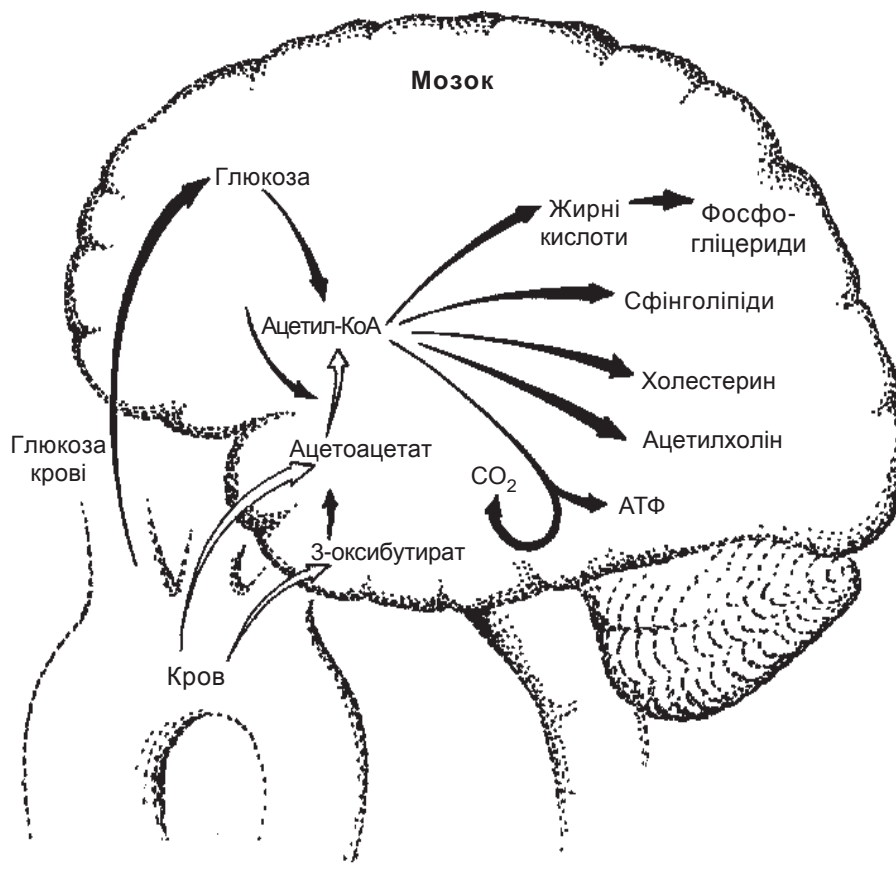


Рис. 19.3. Схема перетворення ліпідів у мозку.

амінфосфатид, холестерин, цереброзид, сульфатид і сфінгомієлін). Катаболізм фосфо- і гліколіпідів відбувається поетапно під дією ферментів лізосом. Шляхи катаболізму і спадкові порушення розпаду сфінголіпідів внаслідок дефектів ферментів (сфінголіпідози) розглянуті в розд. 9. Накопичення ліпідів чи проміжних продуктів їх розщеплення у нервовій тканині приводить до дегенерації нервових структур, розумової відсталості і смерті у дитячому віці.

### 2.3. Обмін амінокислот

Для мозку характерні високі концентрації ряду вільних амінокислот і їх похідних: глутамату, глутаміну, ГАМК, аспартату і N-ацетиласпартату, гліцину. Центральну роль в обміні амінокислот у нервовій тканині відіграє глутамінова кислота (рис. 19.4). Вона може утворюватись із  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти шляхом трансамінування або відновного амінування. В другій реакції зв'язується молекула аміаку, токсичного для нервової системи. Під дією високоактивної глутамінсинтетази глутамат

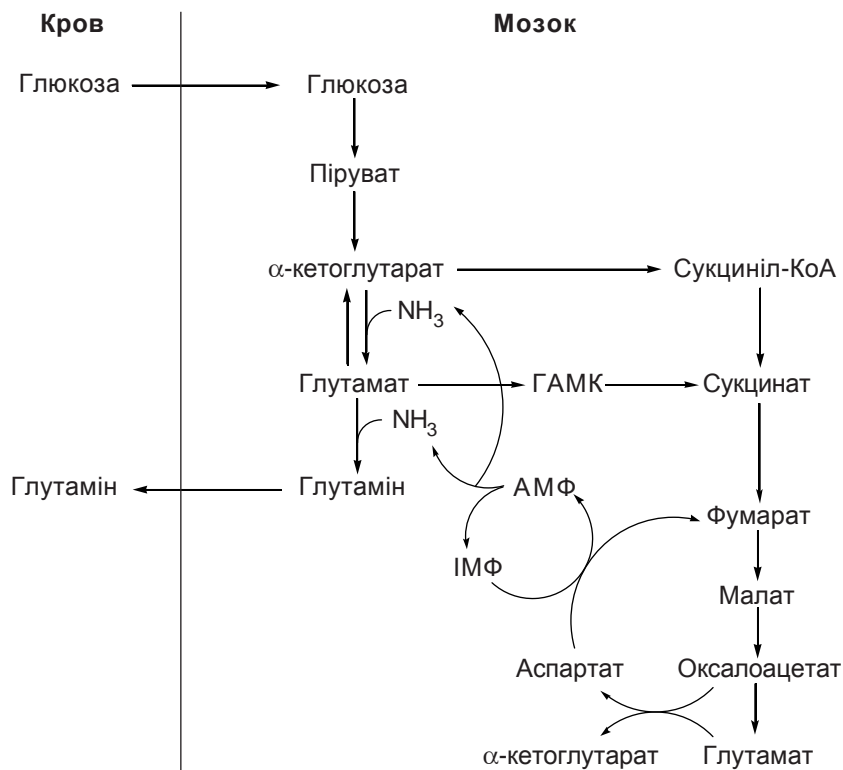


Рис. 19.4. Схема метаболізму амінокислот і аміаку в тканині мозку.

зв'язує ще одну молекулу аміаку, перетворюючись у глутамін, який дифундує із клітин мозку в кров або в спинномозкову рідину. Цим досягається видалення із мозку аміаку, який утворюється, головним чином, внаслідок дезамінування АМФ. Останній знову синтезується при взаємодії ІМФ з аспаратом. Під дією аспаратамінотрансферази з глутамату і оксалоацетату утворюється аспарат. Таким шляхом через систему глутамат-аспарат аміногрупа амінокислот подається в АМФ, який далі зазнає дезамінування.

В реакції декарбосилювання глутамату утворюється нейромедіатор ГАМК. При розпаді ГАМК перетворюється у сукцинат, який включається в цикл лимонної кислоти. Із амінокислот синтезується ще ряд нейромедіаторів — дофамін, адреналін і норадреналін, серотонін.

#### 2.4. Аксонний транспорт

Важлива роль у функціонуванні нейронів належить процесам аксонного транспорту, що здійснює зв'язок між тілом клітини і нервовими закінченнями (антероградний і ретроградний аксонний транспорт). Синтез білків здійснюється майже виключно у тілі нейронів, звідки вони

доставляються шляхом антероградного транспорту до синапсів. Розрізняють повільний аксонний транспорт (1-4 мм/добу), проміжний (15-50 мм/добу) і швидкий (200-400 мм/добу). З допомогою повільного транспорту переносяться такі білки: тубулін мікротрубочок, білки нейрофіламентів, актин і зв'язані з мікрофіламентами білки типу міозину, ряд ферментів. З високою швидкістю транспортуються ферменти синтезу і розпаду медіаторів і самі медіатори, компоненти мембран — глікопротеїни, гліколіпіди і фосфоліпіди. З проміжною швидкістю переміщуються цілі мітохондрії. Ретроградний транспорт є швидким і переносить із закінчень у тіло нейронів продукти деградації синапсів, ферменти (ацетилхолінестеразу), а також нейротропні віруси, токсин правця, які захоплюються пресинаптичною мембраною в нервових закінченнях.

Аксонний транспорт здійснюється філаментними структурами (мікротрубочками, мікрофіламентами), зв'язаними з каналами ендоплазматичного ретикулаума, які утворюють системи безперервних каналів вздовж всього аксона. Для транспорту необхідні АТФ та іони кальцію. Механізми транспорту поки що не встановлені.

### 3. ПРОВЕДЕННЯ ІМПУЛЬСІВ НЕРВОВИМИ ВОЛОКНАМИ

Нервові клітини, або нейрони, приймають, проводять і передають електричні сигнали (імпульси), природа яких полягає у зміні електричного потенціалу на плазматичній мембрані нейрона внаслідок переходу відносно невеликого числа іонів  $\text{Na}^+$  чи  $\text{K}^+$  через мембранні канали. Як розглянуто в розд. 5, концентрація  $\text{K}^+$  всередині клітин у 20-40 раз перевищує їх вміст у позаклітинному просторі, а концентрація  $\text{Na}^+$  у міжклітинній рідині у 10-20 раз більша, ніж всередині клітини. У стані спокою іони невеликою мірою дифундують через мембрану за градієнтом концентрації, причому проникність мембрани для іонів  $\text{K}^+$  на порядок вища, ніж  $\text{Na}^+$ . Якщо би вихід іонів  $\text{K}^+$  із клітин супроводжувався тільки входом іонів  $\text{Na}^+$ , градієнти концентрації іонів між клітиною і міжклітинним простором незабаром би зникли. Але  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -помпа за рахунок енергії АТФ безперервно виводить іони  $\text{Na}^+$  із клітини і вводить  $\text{K}^+$  в клітину, підтримуючи концентраційні градієнти (рис. 19.5).  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -помпа є електрогенною, оскільки на кожні 3 іони  $\text{Na}^+$ , які переносяться із клітин, в клітину надходять 2 іони  $\text{K}^+$  і, таким чином, у кожному циклі роботи помпи із клітини забирається по одному позитивному заряду. Головні внутрішньоклітинні аніони (білки і фосфати) не можуть виходити назовні. В результаті на зовнішній поверхні мембрани створюється позитивний заряд, а на внутрішній — негативний. Ця різниця потенціалів називається потенціалом спокою (ПС) і для гігантського аксону кальмара дорівнює -70 мВ. ПС властивий усім клітинам, а не тільки нервовим, і його величина коливається від -50 до -100 мВ залежно від виду організму і типу клітини.

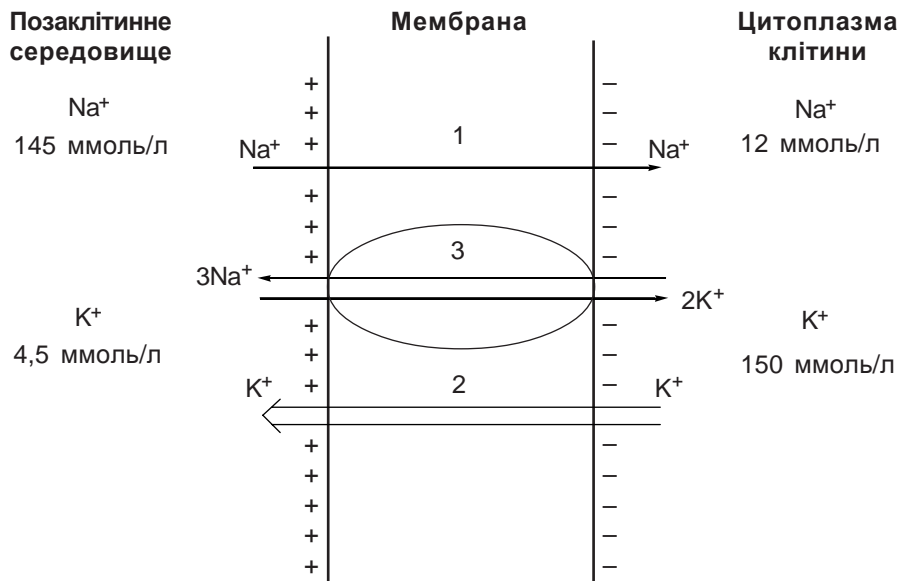


Рис. 19.5. Схематичне зображення потоків  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  через мембрану в стані спокою: 1 – дифузія  $\text{Na}^+$ ; 2 – дифузія  $\text{K}^+$ ; 3 – активний транспорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -помпою.

Збудження нерва викликає короточасне різке зростання проникності мембран для іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  через специфічні іонні канали. В мембранах аксонів (і м'язових клітин) існують окремі натрієві і калієві канали, через які здійснюється пасивний транспорт іонів  $\text{Na}^+$  у клітини, а іонів  $\text{K}^+$  із клітин, і які регулюються трансмембранною різницею потенціалів (рис. 19.6). Доказана білкова природа компонентів каналів. Конформаційні зміни білків регулюють проникність каналів для іонів. У стані спокою канали закриті, а відкриваються при збудженні нерва внаслідок локальної деполяризації мембрани (зменшенні іонного дисбалансу по обидві сторони мембрани). Якщо сила подразника достатня, деполяризація мембрани досягає порогового рівня (близько  $-50$  мВ), що зумовлює відкриття

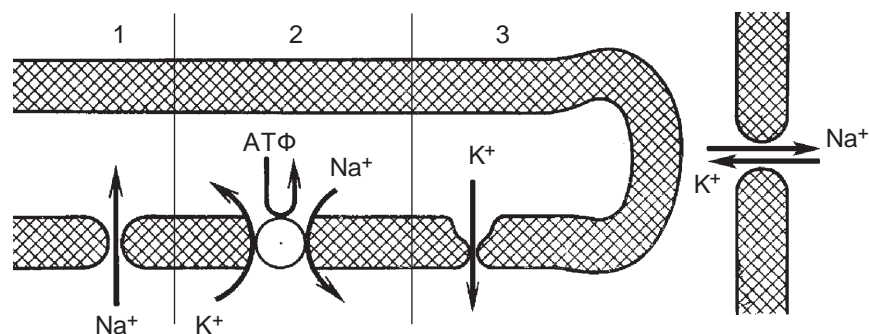


Рис. 19.6. Схема нервового волокна: 1 – натрієвий канал; 2 –  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза; 3 – калієвий канал.

спершу натрієвих, а через частки мілісекунд калієвих каналів. Потік у клітину іонів  $\text{Na}^+$  посилює деполяризацію мембрани, а далі перезарядку її. Внутрішня поверхня мембрани отримує позитивний заряд. Вихідна від'ємна величина ПС (-70 мВ) змінюється на позитивну (+50 мВ). Це перша стадія потенціалу дії (фаза деполяризації). Під впливом позитивного мембранного потенціалу  $\text{Na}^+$ -канали закриваються, в той же час прискорюється відкриття  $\text{K}^+$ -каналів і вихід  $\text{K}^+$  з клітини. В результаті мембранний потенціал повертається до вихідного стану (фаза реполяризації). Обидві фази складають пік потенціалу дії (ПД) і тривають близько 1 мс (рис. 19.7).

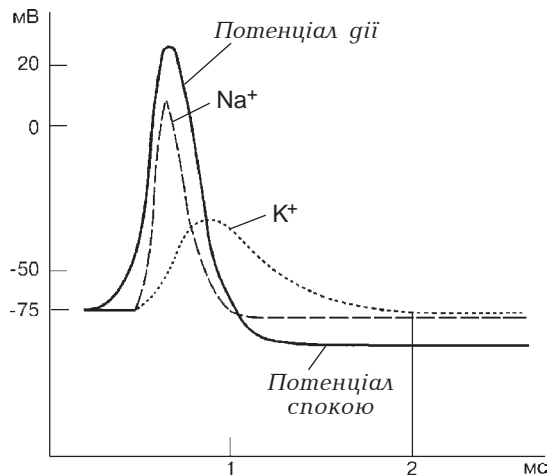


Рис. 19.7. Зміна в часі потенціалу дії і провідності для  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ .

Калієві канали закриваються повільно, тому після піку спостерігається слідова гіперполяризація.

Іони  $\text{Na}^+$ , які надходять в клітину під час виникнення ПД в певній ділянці мембрани, дифундують в аксоплазмі до сусідніх ділянок, де знижують ПС до порогового рівня, викликають відкриття тут  $\text{Na}^+$ -каналів і вхід іонів. Все це приводить до дальшої деполяризації і проведення ПД, тобто нервового імпульсу, до закінчення аксона. Такий механізм має місце у безмієлінових волокнах. В мієлінових волокнах ПД виникає лише у перетяжках Ранв'є, де зосереджені багаточисленні іонні канали (близько  $10^4$   $\text{Na}^+$ -каналів на  $1 \text{ мкм}^2$ ). Ділянки мембрани між перетяжками містять дуже мало каналів і не беруть участі у проведенні імпульсу. Деполяризація однієї із перетяжок викликає появу різниці потенціалів між цією перетяжкою і сусідньою. Завдяки їй виникає іонний електричний струм через аксоплазму, який, в свою чергу, індукує виникнення ПД в сусідній перетяжці. Таким чином, проведення нервового імпульсу в мієліновому волокні відбувається стрибками, лише через перетяжки, і швидкість його значно вища, ніж у безмієлінових волокнах.

Після проведення імпульсу у нервовому волокні характерний для стану спокою розподіл іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  по обидві сторони мембрани відновлюється за рахунок посилення роботи  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази. Структура і механізм дії натрієвої помпи розглянуті в розд. 5. Інгібіторами її є серцеві глікозиди. Зокрема, убаїн (строфантин) інгібує  $\text{K}^+$ -залежну стадію дефосфорилування АТФази на зовнішній стороні мембрани. Серцеві глікозиди із наперстянки використовуються для лікування сер-

цевої недостатності. Гальмування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази зумовлює побічні токсичні ефекти цих препаратів.

Численні нейротоксини впливають на пасивний транспорт іонів  $\text{Na}^+$  через канали в мембранах аксонів. Одні з них блокують транспорт (тетродоксин, сакситоксин), інші викликають стійку активацію каналів чи пригнічують їх інактивацію і, тим самим, підвищують проникність мембрани (грайянотоксин, батрахотоксин, токсини морської анемони, токсини отрути скорпіона). Нейротоксини використовуються для вивчення компонентів іонних каналів.

#### 4. СИНАПТИЧНА ПЕРЕДАЧА НЕРВОВИХ ІМПУЛЬСІВ. НЕЙРОМЕДІАТОРИ

Нейрони контактують між собою, а також з м'язовими та залозистими клітинами через синапси, хімічні чи електричні. У вищих тварин електричні синапси трапляються рідко. В хімічному синапсі надходження ПД по нервовому відростку викликає деполяризацію пресинаптичної мембрани з наступним вивільненням у синаптичну щілину спеціальної хімічної речовини, нейромедіатора, який дифундує до постсинаптичної мембрани (іншої клітини), де взаємодіє з специфічним рецептором (рис. 19.8).

Взаємодія викликає шляхом зміни іонної проникності деполяризацію або гіперполяризацію постсинаптичної мембрани, що проявляється збудженням або гальмуванням. Далі медіатор інактивується шляхом ферментативної реакції або завдяки зворотному поглинанню пресинаптичною мембраною. Таким чином, міжнейронна взаємодія полягає у перетворенні електричного сигналу в хімічний, а хімічного — знову в електричний.

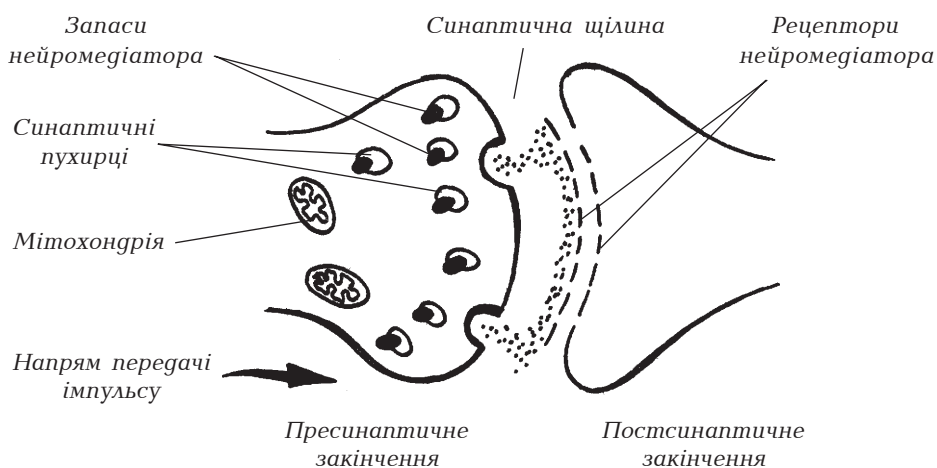


Рис. 19.8. Схема синапсу.

*Синтез молекул медіатора і їх упаковка у пухирці (везикули).* Пухирці бувають різними за розмірами (діаметром 40-200 нм) і можуть вміщувати тисячі і десятки тисяч молекул медіатора. Крім медіатора, у пухирцях може знаходитись значна кількість АТФ і іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . АТФ, вірогідно, необхідний для надходження медіатора у везикули шляхом активного транспорту. Якщо синтез медіатора здійснюється у тілі нейрона, пухирці аксонним потоком переносяться до нервового закінчення. Інші медіатори синтезуються у нервових закінченнях, і тоді із тіла нейрона транспортуються ферменти їх синтезу.

При надходженні нервового імпульсу (ПД) мембрана нервового закінчення деполаризується, що викликає збільшення проникності її для іонів  $\text{Ca}^{2+}$  через потенціалозалежні кальцієві канали. Далі синаптичні пухирці зливаються з пресинаптичною мембраною, яка розкривається, і вміст пухирців виливається у синаптичну щілину. Рух пухирців до мембрани і подальший процес екзоцитозу регулюється іонами  $\text{Ca}^{2+}$ , вірогідно, через актоміозиноподібний комплекс. Коли стимуляція синапсу припиняється, іони  $\text{Ca}^{2+}$  повинні вийти із нервового закінчення. Мембранний матеріал пухирців використовується повторно. Для цього пресинаптична мембрана формує шляхом випинання порожні пухирці, які відриваються і переміщуються всередину нервового закінчення.

*Молекули нейромедіатора* дифундують до постсинаптичної мембрани і зв'язуються з специфічним білком-рецептором. Зміна конформації білка-рецептора приводить до зміни іонної проникності постсинаптичної мембрани. При цьому сам рецептор має пору для іонів або конформаційна зміна рецептора передається компонентам іонного каналу. Специфічність дії нейромедіатора зв'язана також з тим, що може підвищуватись чи знижуватись проникність для якогось одного з іонів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  чи  $\text{Cl}^-$ ) або зразу для декількох. Відповідно до функції даного синапсу може розвиватись деполаризація або гіперполяризація постсинаптичної мембрани і, таким чином, проявляти збуджуючий або гальмівний ефект. І, оскільки існує декілька типів рецепторів для одного й того ж нейромедіатора, він може бути збуджувальним в одних синапсах і гальмівним в інших.

Для ряду нейромедіаторів зв'язування з специфічним рецептором спонукає не тільки відкриття іонних каналів, а й активацію мембранних ферментів, які каталізують утворення у постсинаптичному нейроні чи ефекторній клітині вторинних посередників (цАМФ, цГМФ, продукти розщеплення фосфатидилінозитдифосфату) і, таким чином, регуляцію обміну речовин, процесів генної експресії.

*Зв'язування медіатора з рецептором* — процес зворотний. Після дисоціації комплексу молекули медіатора інактивуються. Це відбувається ферментативним перетворенням медіатора або шляхом його повторного поглинання пресинаптичною мембраною. Таким чином, дія нейромедіатора швидко зупиняється внаслідок зникнення його в синаптичній щілині.

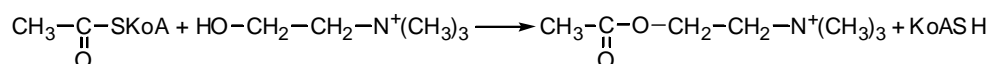
Для віднесення речовини до нейромедіаторів розроблено ряд критеріїв:

- 1) речовина повинна знаходитись у відповідному нейроні і у більших кількостях у пресинаптичних нервових закінченнях;
- 2) у нейроні повинні існувати ферменти для синтезу цієї речовини і діяти механізми її вивільнення;
- 3) при стимуляції нейрона речовина повинна вивільнитись із нервового закінчення в синаптичну щілину;
- 4) повинна існувати система інактивації цієї речовини;
- 5) введення цієї речовини ззовні у синаптичну щілину повинне викликати таку ж відповідь, як стимуляція нерва.

Доказана нейромедіаторна функція для ацетилхоліну, катехоламінів (норадреналіну, адреналіну, дофаміну), амінокислот (ГАМК, глутамату, гліцину), серотоніну. Ряд речовин, можливо, також служать нейромедіаторами. До таких вірогідних нейромедіаторів відносять гістамін, таурин, АТФ, аспартат, пролін, нейропептиди. Деякі з них, можливо, самі не є нейромедіаторами, а модулюють синаптичну передачу, яку здійснюють інші медіатори.

#### 4.1. Ацетилхолін

Ацетилхолін — медіатор нервово-м'язових синапсів, ряду типів синапсів у вегетативній (автономній) нервовій системі і в ЦНС. За хімічною будовою — це складний ефір оцтової кислоти і холіну, який синтезується у нервових закінченнях з ацетил-КоА і холіну:



Реакцію каталізує холінацетилтрансфераза, яка синтезується у тілі нейрона і переноситься до синапсу швидким аксонним потоком. Ацетил-КоА утворюється при окиснювальному декарбоксілюванні пірувату в мітохондріях і поки що невідомим способом надходить в аксоплазму. Холін у нейронах не синтезується, а надходить із крові. Крім того, холін повторно захоплюється із синаптичної щілини після інактивації ацетилхоліну. Ацетилхолін накопичується у синаптичних пухирцях. Один нервовий імпульс спонукає вивільнення вмісту 100-300 пухирців. Токсин ботулізму (білок) гальмує пресинаптичне вивільнення ацетилхоліну в холінергічних синапсах. Встановлено, що він зв'язується специфічно із гангліозидами мембран.

У вищих хребетних є 2 типи рецепторів до ацетилхоліну — нікотинний (ефект медіатора імітується нікотинном) і мускариновий (ефект імітується мускарином — токсином мухомора). Краще вивчені нікотинний холінорецептор із електричного органа ската і подібний до нього холінорецептор із постсинаптичної мембрани нервово-м'язових синапсів.



Це білковий комплекс із 5 поліпептидних ланцюгів ( $\alpha_2\beta\gamma\delta$ ), інтегрально розміщений у постсинаптичній мембрані з орієнтованим в синаптичну щілину центром зв'язування ацетилхоліну. В результаті взаємодії ацетилхоліну і рецептора нервово-м'язового синапсу відкривається іонний канал постсинаптичної мембрани приблизно на 1 мс і за цей час через нього проходить близько  $5 \cdot 10^4$  іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ . Вивільнення ацетилхоліну із 200-300 пухирців спричиняє деполяризацію постсинаптичної мембрани і розвиток ПД м'язового волокна. Таким чином, нікотинний ацетилхоліновий рецептор передає сигнал збудження.

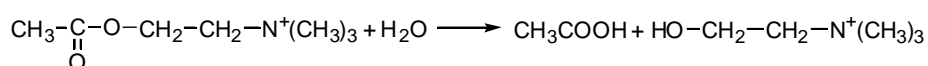
Отрута кураре (тубокурарин) і нейротоксини змії (кобри, крайта), зв'язуються з нікотинним холінорецептором і конкурентно блокують дію ацетилхоліну. Такі місцеві анестетики, як новокаїн, тетракаїн і токсини тварин типу гістріонікотоксину із шкіри деяких жаб, блокують іонний транспорт через постсинаптичну мембрану, не впливаючи на зв'язування ацетилхоліну з рецептором.

Передача імпульсів через нервово-м'язовий синапс порушується при захворюванні міастенії. Спостерігається прогресуюче втомлення м'язів під час жування, ковтання, розмови, рухів кінцівок. Міастенія відноситься до автоімунних захворювань. В організмі виробляються антитіла до холінорецептора постсинаптичної мембрани м'язового волокна. Внаслідок реакції антитіл з рецепторами прискорюється розпад молекул рецептора під дією протеолітичних ферментів. Число рецепторів на постсинаптичній мембрані зменшується більш ніж на 70 %. Для лікування використовують препарати, які гальмують активність ацетилхолінестерази, та імуносупресори.

Ацетилхолінові рецептори мускаринового типу є в гладких м'язах, у синапсах ЦНС і вегетативної парасимпатичної системи. Зв'язування медіатора з мускариновими рецепторами може змінювати проникність постсинаптичної мембрани для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  чи  $\text{Ca}^{2+}$ . Підвищення проникності для  $\text{K}^+$  індукує гіперполяризацію мембрани і гальмівний ефект, а зменшення проникності для  $\text{K}^+$  чи зростання потоку  $\text{Na}^+$  — деполяризацію і збудження. Таким чином, ацетилхолін може бути і збуджувальним, і гальмівним медіатором. Мускаринові рецептори специфічно блокуються атропіном.

Крім регуляції проникності іонних каналів, мускариновий холінорецептор впливає на фосфорилування і дефосфорилування інозитфосфатиду, стимулює утворення цГМФ, обумовлює підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . Холінергічні синапси у ЦНС беруть участь у таких процесах, як поведінка, свідомість, емоції, навчання і пам'ять.

Після дисоціації із комплексу з рецептором ацетилхолін інактивується шляхом гідролізу під дією ацетилхолінестерази:



Фермент зв'язаний, вірогідно, з базальною пластинкою між пре- і постсинаптичними мембранами. Складається із 4-х субодиниць, кожна з яких має активний центр. Каталітичну роль відіграє гідроксильна група залишку серину активного центру, а також імідазольне кільце залишку гістидину. Діізопропілфторфосфат та інші фосфорорганічні речовини ковалентно зв'язуються з гідроксилом серину активного центру, що зумовлює незворотне гальмування ацетилхолінестерази (рис. 19.9).

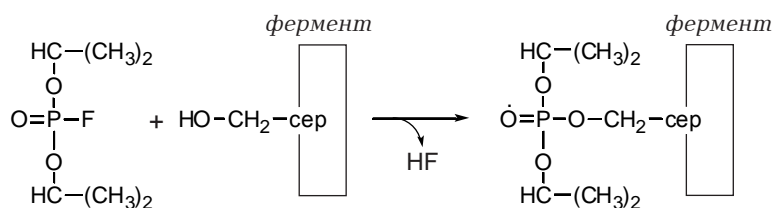


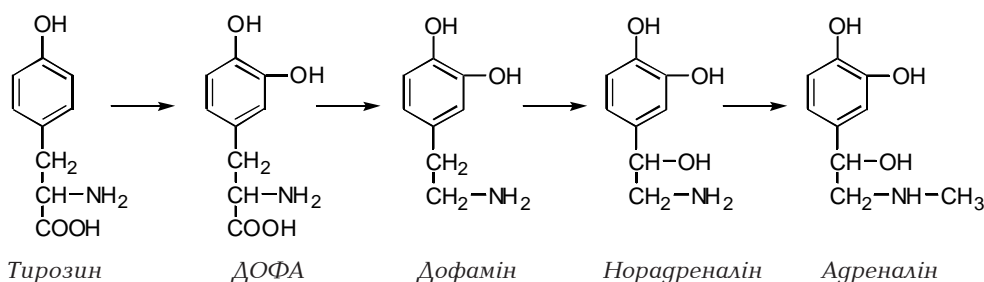
Рис. 19.9. Схема інактивації ацетилхолінестерази діізопропілфторфосфатом.

Такі речовини використовуються як інсектициди, пестициди та отрути з нервово-паралітичною дією (зарин, табун). Інша група таких інгібіторів, як езерин (фізостигмін) і неостигмін, інактивують фермент зворотно і використовуються як лікарські середники для посилення чи збільшення тривалості дії ацетилхоліну. Механізм їх дії полягає в утворенні проміжного карбамойл-ферментного комплексу, що дуже повільно гідролізується.

Холін, який утворюється в синаптичній щілині при гідролізі ацетилхоліну, знову поглинається нейроном через пресинаптичну мембрану. Транспортна система характеризується високою спорідненістю до холіну і активується іонами  $\text{Na}^+$ .

## 4.2. Катехоламіни

Нейромедіаторами є дофамін, норадреналін і адреналін.



Реакції синтезу їх із тирозину розглянуті раніше. Ферменти синтезу катехоламінів утворюються в тілі відповідних нейронів і з аксонним потоком переносяться в нервові закінчення. Активність ключового ферменту тирозингідроксилази гальмується за принципом зворотного зв'язку кінцевим продуктом — норадреналіном чи дофаміном. Крім того, активність ферменту підвищується шляхом фосфорильовання під дією

цАМФ-залежної протеїнкінази. Фосфорилування включається під час функціональної активності нейронів (рис. 19.10).

Катехоламіни накопичуються у синаптичних пухирцях (10-15 тис. молекул на один пухирець), подібних до хромафінних гранул надниркових залоз. Процес депонування катехоламінів у синаптичних пухирцях гальмується резерпіном, середником, що знижує кров'яний тиск. Крім катехоламіну, пухирці містять АТФ, іони  $\text{Ca}^{2+}$  та кислі секреторні білки хромограніни. При надходженні нервового імпульсу катехоламіни вивільняються із пухирців шляхом екзоцитозу в синаптичну щілину і зв'язуються з рецепторами постсинаптичної мембрани. Адренорецептори є і в пресинаптичній мембрані, де вони беруть участь у регуляції вивільнення медіатора із нервового закінчення. При підвищенні концентрації норадреналіну в синаптичній щілині зв'язування його з адренорецептором пресинаптичної мембрани виключає подальше вивільнення цього медіатора.

Розрізняють  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$  і  $\beta_2$ -адренорецептори. На відміну від холінерецепторів, адренорецептори не зв'язані безпосередньо з іонними каналами, а поєднані з аденілатциклазою, яка каталізує синтез у постсинаптичному нейроні чи ефекторній клітині цАМФ. Адренорецептори нерво-

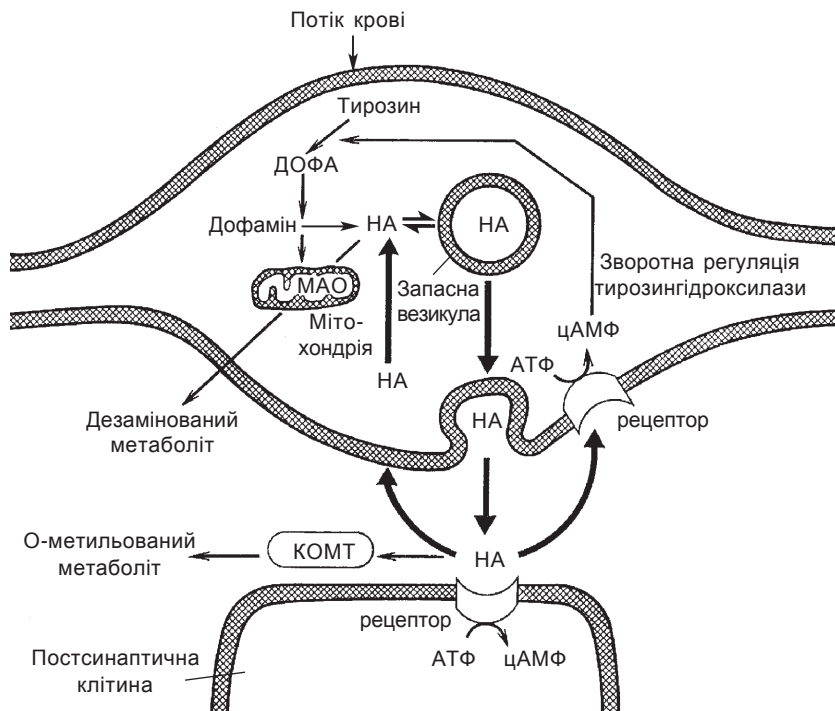


Рис. 19.10. Схематичне зображення потовщення норадреналінового нейрона:

НА – норадреналін;

КОМТ – цитоплазматична катехол-О-метилтрансфераза.

вих закінчень подібні до адренорецепторів мембран клітин різних органів і тканин, чутливих до гормональної дії адреналіну. Біохімічно охарактеризовані адренорецептори еритроцитів.  $\beta$ -адренорецептор розглядають як комплекс із трьох білків — власне рецептора, регуляторного білка (Gs) і ферменту аденілатциклази. Зв'язування адреналіну з  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторами активує аденілатциклазу і підвищує рівень цАМФ у клітині.  $\alpha_2$ -адренорецептор також впливає на аденілатциклазу через регуляторний G-білок, але іншого типу — інгібіторний (Gi), тому взаємодія адреналіну з  $\alpha_2$ -адренорецептором гальмує аденілатциклазу і знижує рівень цАМФ у клітині. Комплекс катехоламіну (медіатора чи гормону) з рецепторним білком активує регуляторний білок (Gs або Gi) шляхом зміни ГДФ на ГТФ. Тоді комплекс регуляторного білка з ГТФ активує або гальмує аденілатциклазу. Але дія швидко зупиняється, оскільки G-білок має ГТФазну активність і шляхом гідролізу ГТФ до ГДФ самоінактивується.

Підвищення чи зменшення внутрішньоклітинного рівня цАМФ за стимуляції адренорецепторів, у свою чергу, спричиняє зміни активності цАМФ-залежних протеїнкіназ і процесів фосфорилування-дефосфорилування певних білків, в т.ч. білків, асоційованих з іонними каналами. Норадреналін виконує роль медіатора у нервових закінченнях постгангліонарних синаптичних волокон і у синапсах різних відділів ЦНС, причому може бути збуджувальним і гальмівним медіатором, що зв'язано з типом адренорецептора. Через  $\beta_1$ -адренорецептор стимулюється скорочення міокарда, а через  $\beta_2$ -адренорецептори — розслаблення гладких м'язів бронхів, матки, розширення кровоносних судин. Збудження  $\alpha$ -адренорецептора призводить до звуження судин, скорочення гладких м'язів, за винятком м'язів ШКТ, розширення зіниць. Відзначимо, що  $\alpha_1$ -адренорецептори не впливають на активність аденілатциклази, а змінюють концентрацію у клітині іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , що забезпечують клітинну відповідь через  $\text{Ca}^{2+}$ -залежні протеїнкінази.

З адренорецепторами, як і з рецепторами ацетилхоліну, можуть зв'язуватись різноманітні речовини. Одні з них імітують дію катехоламіну і називаються симпатоміметиками (агоністами), а інші не стимулюють рецептор, але блокують зв'язування медіатора — антагоністи (блокатори). Антагоністи  $\beta$ -адренорецепторів ( $\beta$ -блокатори) використовуються для лікування гіпертензії, стенокардії, інфаркту міокарда. Алкалоїд ерготамін блокує  $\alpha$ -адренорецептори, вживається для лікування мігрені. Агоністи  $\beta_2$ -адренорецепторів обумовлюють розслаблення гладких м'язів бронхів і служать для лікування астми.

Дофамін є нейромедіатором базальних гангліїв головного мозку, зокрема в нейронах, які зв'язують чорну речовину зі смугастим тілом і беруть участь в регуляції рухів. Інші дофамінергічні системи мозку відіграють роль у здійсненні інтегративних функцій мозку, у процесах відчуття, емоцій, пам'яті.

Дофамінергічна передача імпульсів порушується при ураженні чорної речовини і смугастого тіла — хворобі Паркінсона, яка характеризується ригідністю м'язів, тремором і гіпокінезією. У хворих знижена кількість дофаміну і продуктів його розпаду. Лікування дофаміном не ефективно, оскільки він не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Терапевтичну дію проявляє попередник дофаміну — діоксифенілаланін (ДОФА), який надходить у нейрони і декарбоксилюється з утворенням дофаміну. Більша частина ДОФА декарбоксилюється у ШКТ і кровоносних судинах і тільки невелика кількість надходить у мозок, що вимагає використання великих доз препарату. Одночасне введення інгібіторів декарбоксилази ароматичних кислот дає змогу використовувати значно менші дози ДОФА та істотно зменшити побічний вплив. Припускається, що порушенню рухомих функцій при паркінсонізмі сприяє відносний надлишок ацетилхоліну і серотоніну.

Розрізняють декілька типів дофамінових рецепторів ( $D_1$ - $D_5$ ). Подібно до адренорецепторів,  $D_1$ -рецептор активує аденілатциклазу, а  $D_2$ ,  $D_3$  і  $D_4$  — гальмують. Блокатори  $D_2$ -рецепторів проявляють нейролептичну (антипсихотичну) дію і ефективні для лікування шизофренії (препарати групи фенотіазинів, бутирофенонів та ін.) Дослідження мозку хворих на шизофренію після їх смерті показали підвищену кількість  $D_2$ -рецепторів.

### 4.3. Серотонін

Серотонін (5-гідрокситриптамін) — нейромедіатор ЦНС. Серотонінергічні нейрони беруть участь у регуляції сну, настрою, емоцій, відчутті болю. Синтезується серотонін із триптофану шляхом гідроксилювання і наступного декарбоксилювання. Метаболічний цикл серотоніну аналогічний циклу катехоламінів. Відкриті різні типи серотонінових рецепторів ( $5HT_1$ ,  $5HT_2$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_4$ ). Зв'язування серотоніну з  $5HT_1$  стимулює активність аденілатциклази і цАМФ-залежної протеїнкінази і, в результаті, фосфорилування білка, асоційованого з  $K^+$ -каналом. Внаслідок цього знижується вірогідність відкриття каналів.

Серотонінові рецептори зв'язують гаюцінаційну речовину діетиламід лізергінової кислоти (ЛСД), яка блокує зв'язування медіатора. ЛСД також гальмує синтез серотоніну. Обидві сполуки мають подібну структуру — індольний цикл.

У синаптичній щілині немає ферментів інактивації катехоламінів і серотоніну, але вони швидко видаляються, реабсорбуючись через пресинаптичну мембрану за допомогою спеціальних систем. У нервовому закінченні катехоламіни знову упаковуються у синаптичні пухирці, а частина молекул інактивується шляхом ферментативних перетворень — окиснювального дезамінування моноамінооксидазою (МАО) і метилювання катехол-О-метилтрансферазою. Серотонін також дезамінується під дією МАО.

Видалення норадреналіну і серотоніну із синаптичної щілини блокується трициклічними антидепресантами, які застосовуються при лікуванні депресивних станів. Це підтверджує гіпотезу, що депресії, емоційні розлади можуть бути наслідком нестачі у мозку норадреналіну, серотоніну та інших біогенних амінів. Антидепресивними сполуками також є інгібітори MAO, які зумовлюють збільшення вмісту серотоніну і катехоламінів у синапсах.

#### 4.4. Нейромедіатори амінокислоти

Гальмівним медіатором ЦНС служить гамма-аміномасляна кислота (ГАМК). Синтезується вона із глутамату під дією глутаматдекарбоксилази. Концентрація ГАМК у тілах нейронів складає 10 мМ, а в їх аксонах — близько 100 мМ, що значно більше за вміст інших нейромедіаторів.

Відкриті ГАМК<sub>A</sub>- і ГАМК<sub>B</sub>-рецептори. Перші частіше зустрічаються в мозочку, корі головного мозку і гіпоталамусі, а другі рівномірно розподіляються по всьому мозку. ГАМК<sub>A</sub>-рецептори з'єднані з каналом для іонів Cl<sup>-</sup>, утворюючи складний білковий комплекс, який має центри зв'язування ГАМК та різних ефекторів (агоністів і антагоністів). Гальмування досягається за рахунок підвищення проникності каналів постсинаптичної мембрани для Cl<sup>-</sup>. Концентрація Cl<sup>-</sup> поза клітиною набагато більша, ніж всередині. Тому відкриття Cl<sup>-</sup>-каналів приводить до гіперполяризації мембрани або утримує її у поляризованому стані (стабілізує потенціал спокою). Цим попереджуються деполяризація мембрани і збудження клітини.

Бензодіазепіни, які широко використовуються як заспокійливі ліки, барбітурати посилюють гальмівну дію ГАМК. Вірогідно, вони взаємодіють з специфічними алостеричними центрами білкового комплексу ГАМК-рецептора з іонним каналом. Антагоністи ГАМК, які взаємодіють з центром зв'язування медіатора на рецепторі (бікукулін) або з Cl<sup>-</sup>-каналом (пікротоксин), викликають конвульсії.

ГАМК вилучається із синаптичної щілини шляхом зворотного надходження в нервові закінчення, а також в сусідні гліальні клітини. Далі відбувається її ферментативне розщеплення. ГАМК-амінотрансфераза каталізує реакцію трансамінування:



При окисненні альдегіду утворюється бурштинова кислота, яка вступає до циклу лимонної кислоти.

Амінокислота гліцин також гальмівний медіатор ЦНС, зокрема в спинному мозку і в стовбурі головного мозку. Гліциновий рецептор постсинаптичної мембрани — це глікопротеїн, який складається з декількох поліпептидних ланцюгів і зв'язаний з Cl<sup>-</sup>-каналом. Останній відрізняється від Cl<sup>-</sup>-каналу, асоційованого з рецептором ГАМК. В пресинаптичній

мембрані є система зворотного поглинання гліцину із щілини. Гліцин також підвищує проникність постсинаптичної мембрани для  $Cl^-$ , визначаючи її гіперполяризацію і гальмуючи діяльність нейрона.

Постсинаптичне гальмування гліцином припиняється при введенні алкалоїду стрихніну, який зв'язується, вірогідно, з іонним каналом. Правцевий токсин (білок з молекулярною масою 160 000) пригнічує вивільнення гліцину із нервового закінчення у синаптичну щілину, що зумовлює різке посилення процесу збудження в ЦНС, зокрема мотонейронів. Тому введення стрихніну або токсину правцю викликає напруження м'язів і судоми.

Амінокислота глутамат і, вірогідно, аспартат є збуджувальними нейромедіаторами ЦНС. В гіпокампі та інших відділах відкрито більше десяти типів рецепторів для глутамату. Кількість рецепторів збільшується при стимуляції. Припускають, що глутамат бере участь у тривалих синаптичних змінах, пов'язаних з навчанням і пам'яттю.

#### 4.5. Нейропептиди

У 1970-х рр. встановлено, що властивості нейромедіаторів проявляють низькомолекулярні пептиди-енкефаліни. Вони зв'язуються з опіатними рецепторами, тобто з рецепторами морфіну (алкалоїду з опійного маку) та його аналогів, і тому їх називають ендogenousними опіатами. Як і морфін, опіатні нейропептиди проявляють знеболювальну і ейфоричну дію. Крім енкефалінів, до групи опіатних пептидів відносяться ендорфіни. Опіатні рецептори і нейропептиди знайдені в багатьох ділянках мозку, зокрема в тих, які відповідають за проведення сигналів болю і за регуляцію емоцій.

Відкриті 2 енкефаліни, які є пентапептидами і відрізняються тільки одним амінокислотним залишком:

метіонін-енкефалін	тир-глі-глі-фен-мет
лейцин-енкефалін	тир-глі-глі-фен-лей

Ендорфіни ( $\beta$ -ендорфін, динорфін і  $\beta$ -неодинорфін) складаються з більшої кількості амінокислот і мають у первинній структурі амінокислотні послідовності енкефалінів. Всі вони утворюються шляхом обмеженого протеолізу із білків-попередників: проопіомеланокортину, проенкефаліну і продинорфіну. Проопіомеланокортин знайдений в гіпофізі і є одночасно попередником АКТГ,  $\alpha$ - і  $\gamma$ -ліпотропіну,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -МСГ,  $\beta$ -ендорфіну і мет-енкефаліну. Проенкефалін знайдений в мозку і в надниркових залозах і містить 6 копій мет-енкефаліну і 1 лей-енкефаліну. Продинорфін, знайдений у гіпоталамусі, має 3 копії лей-енкефаліну та по одній  $\beta$ -неодинорфіну і динорфіну. Амінокислотні послідовності пептидів у білках-попередниках відділені з обох кінців парою основних амінокислот лізину і аргініну. Останні служать мішенню для дії специфічних пептидаз, які вирізають активні пептиди із попередників.

Відкрито декілька типів опіатних рецепторів, відносно добре охарактеризовані три —  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ . Енкефаліни зв'язуються з  $\mu$ - і  $\delta$ -рецепторами, а динорфін з  $\kappa$ -рецептором. Опіатні рецептори існують у двох формах, які переходять одна в одну внаслідок конформаційних змін. Нейропептиди і опіати (морфін, кодеїн, героїн) зв'язуються одною формою рецептора, а друга приєднує антагоністи (налорфін, налоксон). Останні вживаються для терапії отруєнь опійними препаратами.

Механізм дії енкефалінів і ендорфінів поки що вивчені недостатньо. Встановлено, що вони гальмують синаптичну передачу больових імпульсів нейронами сірої речовини спинного мозку. Згідно з моделлю гальмівний енкефаліновий нейрон утворює синапс на нервовому закінченні збуджувального нейрона (рис. 19.11).

Взаємодія енкефаліну з рецептором гальмує звільнення збуджувального медіатора, можливо, шляхом блокування входу в нервеве закінчення іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , необхідних для екзоцитозу медіатора в синаптичну щілину. Цим збуджувальним нейромедіатором є, вірогідно, речовина P, пептид, що містить 11 амінокислотних залишків:

арг-про-ліз-про-глі-глі-фен-фен-глі-лей-мет

Вивільнення речовини P спостерігається після сенсорної стимуляції.

Надходження в організм опіатних пептидів спонукає позитивні емоції, відчуття задоволення, немотивовану радість (ейфорію). Проте, подібно до екзогенних опіатів (морфіну і його аналогів), при введенні в організм енкефаліни викликають звикання і фізичну залежність. Ендогенне вивільнення нейропептидів регулюється, вірогідно, за механізмом зворотного зв'язку. Інактивуються нейропептиди шляхом протеолітичного розщеплення.



Рис. 19.11. Гіпотетична модель пресинаптичного інгібування енкефаліном провідності больового сигналу (за Ф. Хухо).



Наркотична дія екзогенних опійних препаратів значно сильніша, ніж ендогенних опіатів, оскільки вони вживаються в істотно більших дозах і діють впродовж тривалішого часу через їх стабільність. Екзогенні і ендогенні опіати інгібують аденілатциклазу і знижують концентрацію цАМФ. Для компенсації в клітині синтезується додаткова кількість ферменту і тоді для досягнення стану задоволення потрібні більші дози препаратів. Фізична залежність виникає через кілька тижнів регулярних великодозових ін'єкцій.

Крім енкефалінів, ендорфінів і речовини Р, в мозку відкрито декілька десятків інших нейропептидів. До найбільш відомих відносяться нейротензин, ангіотензин, вазопресин, соматостатин, вазоактивний інтестинальний пептид, холецистокінін. Ряд нейропептидів синтезується не тільки нейронами, а й у клітинах кишечника. Функції більшості нейропептидів вивчені ще дуже мало. Вони можуть бути не справжніми нейромедіаторами, а модуляторами, тобто впливати на синаптичну передачу, яку здійснюють типові медіатори. Встановлено, що нейропептиди (енкефаліни, речовина Р) можуть знаходитись у закінченнях нейронів і модулювати дію медіатора.

## 5. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПАМ'ЯТІ

Пам'ять, тобто властивість організму зберігати певний час інформацію, відноситься до найбільш складних інтегративних проявів діяльності мозку і відіграє істотну роль в процесах набуття індивідуального досвіду (навчання), поведінки і адаптації до умов середовища. Це складний комплекс процесів надходження інформації в мозок, її запам'ятування (фіксації), збереження і відтворення. Механізми запису інформації у мозку цікавлять учених на протязі століть. На основі результатів різноманітних досліджень виділяють різні стадії пам'яті і, відповідно, різні механізми.

Надкороткочасна (сенсорна) пам'ять має електрофізіологічну природу і триває 0,1-0,5 с. Короткочасна пам'ять триває кілька секунд або хвилин. Вона ґрунтується на тимчасовому збереженні нервового імпульсу в ланцюгу нейронів, реверберації збудження. Довготривале збереження слідів пам'яті (енграм) вимагає структурних змін у мозку. Для цього інформація, яка тимчасово зберігається в електричних (нейронних) ланцюгах, трансформується в молекулярні зміни в нейроні. Найвірогідніше, що зміни відбуваються у синапсах і проявляються посиленням синаптичних зв'язків між нейронами.

Встановлено, що навчання не залежить від синтезу ДНК. Інгібітори синтезу ДНК не перешкоджають фіксації інформації. В той же час інгібітори синтезу РНК і білків пригнічують здатність до навчання, а сам процес навчання супроводжується підвищенням включенням аміно-

кислот у білки і нуклеотидів у РНК. Вміст білка і РНК у нервовій тканині в період навчання зростає. Слід відзначити, що антибіотики, які гальмують синтез білка, у певних дозах не впливають на фіксацію інформації і короткочасну пам'ять, але заважають переходу інформації у довготривалу пам'ять. Короткочасну пам'ять пригнічує убаїн, інгібітор  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази.

На даний час відкинута гіпотеза, що інформація, отримувана під час навчання, кодується у молекулах нуклеїнових кислот, білків чи пептидів, як це має місце відносно генетичної інформації у молекулах ДНК. Вагається, що білковий синтез забезпечує звичайний ріст нейронів чи їх синапсів. Проте ряд специфічних білків синтезується при навчанні швидше, ніж інші. До них відноситься білок S-100. При введенні експериментальним тваринам антисироватки до S-100 значно зменшується їх здатність до навчання.

У процесі навчання і пам'яті беруть участь нейромедіатори катехоламіни і ацетилхолін, а також АКТГ і вазопресин. АКТГ і його фрагменти впливають на процес запам'ятовування і, до певної міри, на відтворення слідів пам'яті. Вазопресин сприяє перетворенню інформації із короткочасної у довготривалу.

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "БІОХІМІЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ".

1. Основне джерело енергії для мозку — окиснення глюкози. Але при тривалому голодуванні додатковим джерелом енергії служить окиснення в мозку:

- A. Жирних кислот.
- B. Гліцерину.
- C. Амінокислот.
- D. Ацетоацетату та бета-окисбутирату.
- E. Азотових основ.

2. Висока токсичність аміаку для ЦНС зумовлюється гальмуванням циклу трикарбонових кислот і, як наслідок, зниженням тканинного дихання і окисного фосфорилування, кетонемією. Причиною є зв'язування аміаку з наступними компонентами циклу:

- A. Ізоцитратом.
- B. Альфа-кетоглютаратом.
- C. Сукцинатом.
- D. Фумаратом.
- E. Оксалоацетатом.

3. Недостатність в організмі ряду вітамінів викликає у хворих нейропатію та інші неврологічні симптоми. Порушення якого процесу зумовлює ураження нервової системи при недостатності вітамінів В<sub>1</sub> (3.1), В<sub>2</sub> (3.2), В<sub>6</sub> (3.3), В<sub>12</sub> (3.4), РР (3.5), фолієвої кислоти (3.6), Е (3.7)?

- A. Синтез амінокислот і нуклеотидів.
- B. Антиоксидантний захист.
- C. Окисне декарбоксілювання альфа-кетокислот.
- D. Трансамінування і декарбоксілювання амінокислот.
- E. Дегідрування субстратів тканинного дихання

4. Порушення процесу мієлінізації нервових волокон призводить до важких неврологічних розладів і розумової відсталості. Така клінічна картина характерна для спадкових порушень обміну:

- A. Нейтральних жирів.
- B. Холестерину.
- C. Сфінголіпідів.
- D. Гліцерофосфоліпідів.
- E. Ліпопротеїнів.

5. Ряд токсичних речовин біологічного та штучного походження, лікарських препаратів вибірково порушують різні етапи передачі нервових імпульсів у холінергічних синапсах. На який етап діють анестетики місцевої дії типу новокаїну (5.1), атропін (5.2), бойові отруйні речовини (зарин, зоман, табун) (5.3), токсин ботулізму (5.4), отрута кураре (5.5), фосфоорганічні сполуки (інсектициди, пестициди тощо) (5.6)?

- A. Синтез ацетилхоліну (АХ).
- B. Секреція АХ із нервового закінчення в синаптичну щілину.
- C. Зв'язування АХ з холінорецепторами.
- D. Іонний транспорт через постсинаптичну мембрану.
- E. Активність ацетилхолінестерази

6. При хворобі Паркінсона порушується дофамінергічна передача і тому для лікування застосовують попередник дофаміну – L-ДОФА. Для зменшення побічного впливу і дози L-ДОФА вживають у комбінації з:

- A. Інгібітором декарбоксилази ароматичних амінокислот.
- B. Активатором декарбоксилази ароматичних амінокислот.
- C. Інгібітором моноамінооксидази.
- D. Активатором моноамінооксидази.
- E. Блокаторами дофамінових рецепторів.

7. У мозку хворих на шизофренію підвищується кількість рецепторів:

- A. Дофамінових.
- B. Серотонінових.
- C. Адренорецепторів.
- D. Холінорецепторів.
- E. ГАМК-рецепторів.

8. Інгібітори моноамінооксидази широко застосовуються як психофармакологічні засоби. Вони впливають на вміст у головному мозку всіх нижчеперелічених нейромедіаторів, за винятком:

- A. Дофаміну.
- B. Норадреналіну.
- C. Ацетилхоліну.
- D. Серотоніну.
- E. Адреналіну.

9. Гальмівним медіатором ЦНС є гамма-аміномасляна кислота (ГАМК).

9.1. Синтезується ГАМК із амінокислоти:

- A. Тирозину.
- B. Глутамату.
- C. Аспартату.
- D. Триптофану.
- E. Глутаміну.

9.2. Інактивується ГАМК шляхом:

- A. Окиснення.
- B. Відновлення.
- C. Дезамінування.
- D. Трансамінування.
- E. Декарбоксілювання.

9.3. Зв'язування ГАМК із рецепторами постсинаптичної мембрани (ГАМК<sub>A</sub>) призводить до:

- A. Підвищення проникності мембрани для Na<sup>+</sup>.
- B. Підвищення проникності мембрани для K<sup>+</sup>.
- C. Підвищення проникності мембрани для Ca<sup>+</sup>.
- D. Підвищення проникності мембрани для Cl<sup>-</sup>.
- E. Активації аденілатциклазної системи.

9.4. Лікарськими препаратами, що взаємодіють із алостеричними центрами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторних комплексів і потенціюють гальмівну дію ГАМК, є:

- A. Морфін і його аналоги.
- B. Інгібітори MAO.
- C. Бензодіазепіни.
- D. Трициклічні антидепресанти.
- E. Нейропептиди.

10. Токсин правцю викликає тонічне напруження скелетних м'язів і судин тому, що пригнічує секрецію із нервового закінчення нейромедіатора:

- A. ГАМК.
- B. Норадреналіну.
- C. Ацетилхоліну.
- D. Гліцину.
- E. Глутамату.

11. При розщепленні високомолекулярного білка проопіомеланокортину в гіпофізі утворюються всі нижчеперелічені пептиди нейромедіаторної та гормональної дії, за винятком:

- A. Енкефаліну.
- B. Ендорфіну.
- C. АКТГ.
- D. Ліпотропіну.
- E. Нейротензину.

12. Яке із тверджень про ліпоїдні нейропептиди невірне?

- A. Включають енкефаліни, ендорфіни, неоендорфіни і динорфіни.
- B. Утворюються із білків-попередників шляхом обмеженого протеолізу.
- C. Інактивуються шляхом протеолітичного розщеплення.
- D. При взаємодії з опіатними рецепторами подібно морфіну та його аналогам проявляють знеболювальну та ейфоричну дії.
- E. Активують аденілатциклазну систему в нейронах.

## РОЗДІЛ 20. БІОХІМІЯ ПЕЧІНКИ

Печінка займає центральне місце в обміні речовин завдяки анатомічному розміщенню і багатому набору ферментів.

Функції печінки:

1. Поживні речовини, які всмоктувались у кишковому тракті, з кров'ю ворітної вени надходять, за винятком ліпідів, у печінку. Частина ліпідів через лімфу і загальне коло кровообігу також надходить у печінку. Тут поживні речовини піддаються певним перетворенням і постачаються через кров до всіх інших органів і тканин. Таким чином, печінка є основним органом розподілу поживних речовин в організмі, зокрема глюкози, триацилгліцеринів і кетонових тіл (рис. 20.1).

2. У печінці синтезуються багаточисленні білки і ліпопротеїни плазми крові, низькомолекулярні біохімічно активні речовини (креатин, 25-оксихолекальциферол, гем), холестерин.

3. Синтезується кінцевий продукт азотого обміну — сечовина.

4. Синтезуються жовчні кислоти, утворюється і виділяється у кишечник жовч, що має значення для травлення ліпідів, виведення надлишку холестерину і деяких продуктів метаболізму в кишечник.

5. У печінці знешкоджуються токсичні речовини, що утворюються в організмі чи надходять ззовні, інактивуються ліки, деякі гормони.

6. Депонуються залізо, інші метали, вітаміни А, D, E, B<sub>12</sub>, фолієва кислота.

Таким чином, печінка виконує метаболічні, біосинтетичні, дезінтоксикаційні та екскреторні функції. Ушкодження клітин печінки, які можуть бути спричинені інфекційними хворобами,

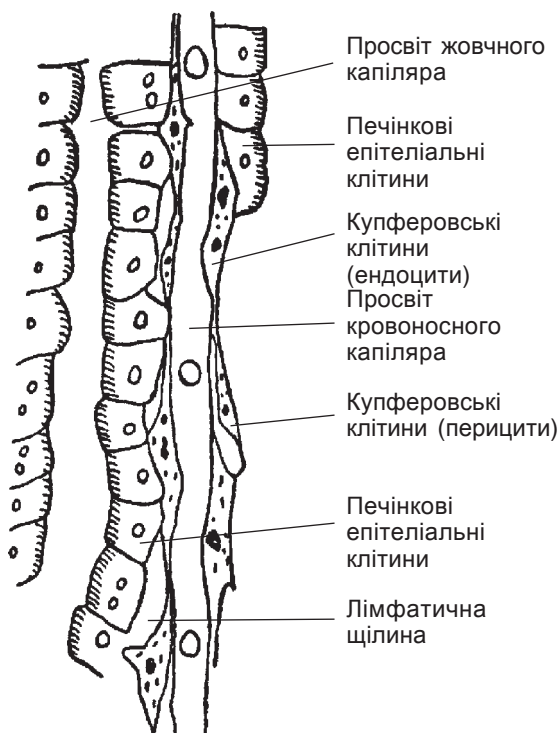


Рис. 20.1. Схема будови печінкової частки.

дією гепатотоксинів (алкоголю, хлорованих вуглеводнів, деяких ліків), гіпоксією, тривалим закупоренням жовчних шляхів, зумовлюють розлади функцій печінки. Для діагностики захворювань печінки, оцінки ефективності лікування використовують функціональні проби (тести) — біохімічні аналізи ряду показників плазми крові й сечі.

Чутливим показником ушкодження печінки є підвищена активність у плазмі аланінамінотрансферази. Фермент виділяється у кров із зруйнованих печінкових клітин (при вірусних гепатитах, хронічному активному гепатиті). Незначне підвищення активності амінотрансферази при одночасному значному зростанні активності лужної фосфатази плазми свідчить про непрохідність жовчних проток, порушення секреції жовчі (холестаза). При патології печінки зростає активність у плазмі мікросомного ферменту гамма-глутамілтрансферази. Активність цього ферменту також зростає при впливі алкоголю та деяких ліків, які стимулюють синтез мікросомних ферментів. Діагностичну цінність має визначення вмісту в плазмі крові альбуміну, ряду глобулінів, факторів згортання крові, які утворюються у гепатоцитах (проби на біосинтетичну функцію печінки).

Для диференціальної діагностики захворювань печінки і жовчної системи, які супроводжуються жовтяницею, визначають вміст у плазмі вільного та зв'язаного білірубіну, а в сечі — білірубіну й уробіліну, оцінюють візуально колір калу та сечі.

## 1. ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ У ПЕЧІНЦІ

Всмоктуючись у кишечнику, глюкоза надходить з кров'ю ворітної вени у печінку, де більша частина її фосфорилується з утворенням глюкозо-6-фосфату. У паренхіматозних клітинах печінки є обидва ферменти, які каталізують цю реакцію — гексокіназа і глюкокіназа, що відрізняються своїми каталітичними властивостями. При нормальній концентрації глюкози в крові ворітної вени і у клітинах печінки глюкокіназа малоактивна, а після споживання вуглеводної їжі зростають концентрація глюкози і, відповідно, активність ферменту. Швидке фосфорилування глюкози і затримка її в печінці попереджують значне підвищення вмісту глюкози у загальному колі кровообігу (фосфорильована глюкоза не виходить із клітин у кров).

Фруктоза і галактоза також після всмоктування перетворюються у печінці в глюкозо-6-фосфат. Спадковий дефіцит ферментів перетворення фруктози і галактози у печінці зумовлює розвиток захворювань — непереносимості фруктози, фруктоземії, галактоземії.

Глюкозо-6-фосфат — ключовий проміжний продукт обміну вуглеводів — може перетворюватись у печінці різними шляхами (рис. 20.2), і вибір якогось одного із них залежить від потреб як самої печінки, так і всього організму.

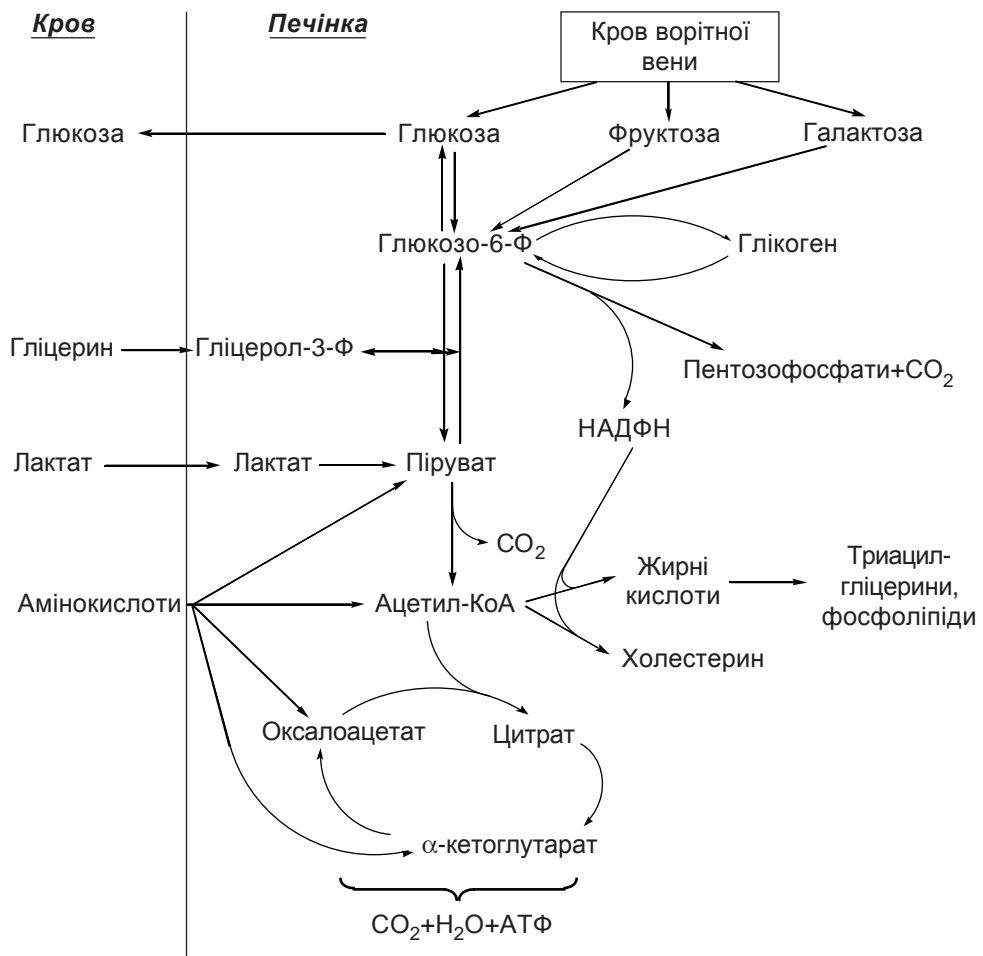


Рис. 20.2. Схема метаболізму вуглеводів у печінці.

1. Із глюкозо-6-фосфату синтезується глікоген (рис. 20.3), запасна форма глюкози в організмі. У нормі вміст глікогену в печінці складає 70-100 г, при споживанні їжі, багатій вуглеводами, зростає до 150 г. Через декілька годин після прийому їжі глікоген печінки поступово розпадається до вільної глюкози для забезпечення потреби організму у вуглеводах (але стільки ж синтезується із глюкози їжі). Приблизно через 24 год голодування вміст глікогену в печінці падає майже до нуля і для забезпечення організму глюкозою буде перебігати з максимальною інтенсивністю процес глюконеогенезу.

Спадкові хвороби, пов'язані з порушенням обміну глікогену, називаються глікогенними хворобами. Якщо немає ферментів, що викликають мобілізацію глікогену, такі глікогенні хвороби називаються глікогенозами. Відомо декілька різновидів глікогенозів, пов'язаних з недостат-



ністю різних ферментів. Глікогенози супроводжуються збільшенням печінки, м'язовою слабкістю, гіпоглікемією натще. Хворі діти помирають у ранньому віці.

Якщо порушується синтез глікогену (через дефект ферментів синтезу), то вміст глікогену в клітинах знижується. Такі спадкові хвороби називаються аглікогенозами. Найактивнішими проявами аглікогенозу є виражена гіпоглікемія натще (немає запасу глікогену), втрата свідомості, корчі, відставання розумового розвитку через голодування мозку. Звичайно такі діти помирають у ранньому віці.

2. Під дією глюкозо-6-фосфатази — ферменту, який знаходиться тільки у печінці, клітинах епітелію ниркових каналців і тонкого кишечника, глюкозо-6-фосфат гідролізується до вільної глюкози, яка надходить у кров і доставляється до інших тканин. Вивільнення глюкози із печінки відбувається, коли її концентрація в крові падає нижче нормального рівня. Завдяки цьому підтримується концентрація її у межах фізіологічної норми (3,33-5,55 ммоль/л).

3. Надлишок глюкозо-6-фосфату, який не використаний на утворення глюкози крові і глікогену печінки, розщеплюється шляхом гліколізу до піровиноградної кислоти і далі — до ацетил-КоА і  $\text{CO}_2$ , які використовуються для синтезу жирних кислот. Із проміжного продукту гліколізу — діоксіацетонфосфату — шляхом відновлення утворюється гліцерол-3-фосфат. Жирні кислоти і гліцерол-3-фосфат використовуються для синтезу жирів (триацилгліцеринів), гліцерофосфоліпідів, які частково залишаються у печінці, а частково переносяться до інших тканин у складі ліпопротеїнів. Певна частина ацетил-КоА у печінці використовується для синтезу холестерину.

4. Розпад глюкозо-6-фосфату до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  постачає клітини печінки енергією. В аеробних умовах поєднання гліколізу в цитоплазмі і циклу лимонної кислоти з окиснювальним фосфорильованням у мітохонд-

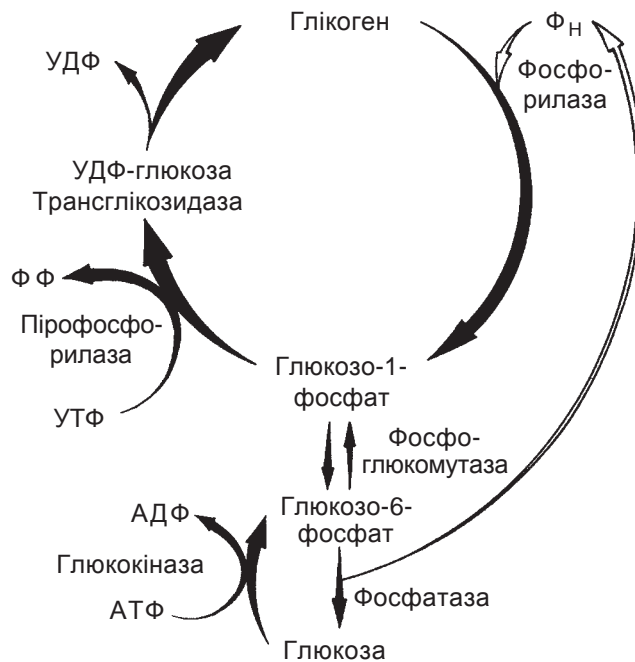


Рис. 20.3. Схема синтезу і розпаду глікогену в печінці.

ріях дає максимальний вихід — 38 моль АТФ на 1 моль глюкози. Однак у проміжках між прийомами їжі печінка для продукції енергії окиснює переважно жирні кислоти, а не глюкозу. При надходженні змішаної їжі енергія постачається за рахунок окиснення кетокислот, що утворюються при розпаді амінокислот, і частково глюкози.

5. Частина глюкозо-6-фосфату у печінці окиснюється в пентозофосфатному циклі. Цей шлях розпаду глюкози постачає відновлений НАДФН, необхідний для реакції відновлення під час біосинтезу жирних кислот, холестерину і для реакції мітосомального окиснення, а також пентозофосфати, необхідні для синтезу нуклеотидів і нуклеїнових кислот.

Приблизно 1/3 глюкози окиснюється у печінці пентозофосфатним шляхом, а 2/3 використовується у ході реакцій гліколізу.

Крім розпаду глікогену, в печінці функціонує й інший шлях утворення глюкози — глюконеогенез. Саме клітини печінки містять повний набір ферментів для синтезу глюкози із неуглеводних речовин — лактату, пірувату, амінокислот, гліцерину (рис. 20.4). Глюконеогенез із лактату відбувається у період відновлення після інтенсивного м'язового наванта-

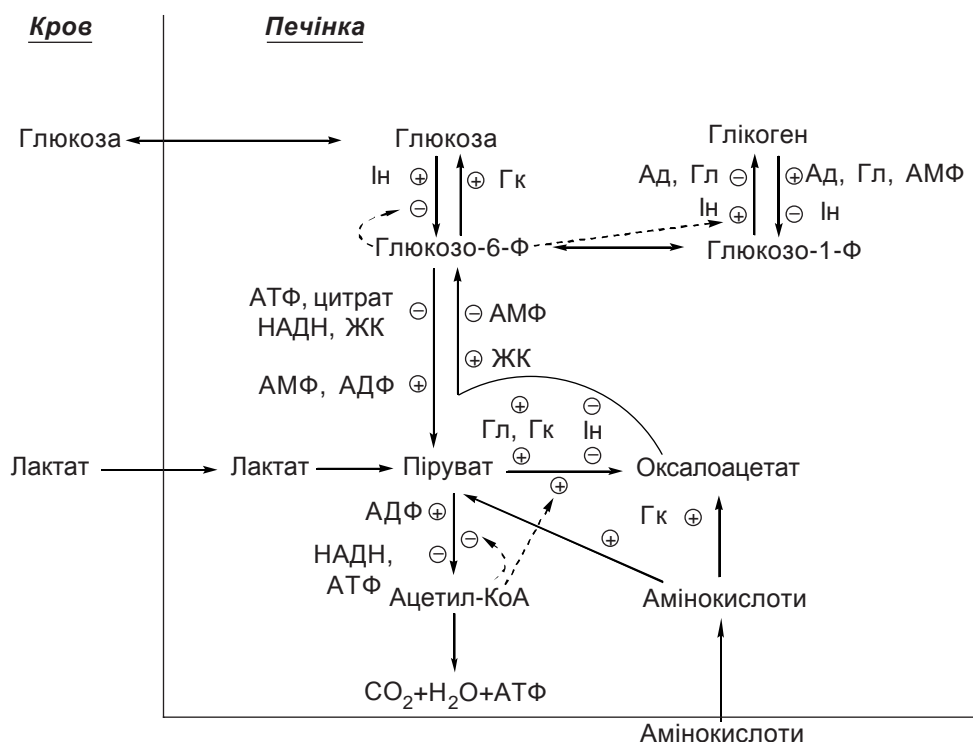


Рис. 20.4. Регуляція обміну вуглеводів у печінці.

Прямі лінії — метаболічні шляхи; пунктирні лінії — регуляторні впливи;

⊕ — активація; ⊖ — гальмування; Ін — інсулін; Гл — глюкагон; Ад — адреналін;

Гк — глюкокортикоїди; ЖК — жирні кислоти.

ження, коли лактат, що утворюється у м'язах, надходить у печінку і перетворюється в глюкозу. Остання із печінки доставляється у м'язи і використовується для відновлення запасів глікогену. Глюконеогенез із амінокислот разом із розпадом глікогену печінки забезпечують постійність рівня глюкози в крові у проміжках між споживаннями їжі. Максимальної активності глюконеогенез досягає через 1 добу вуглеводного чи повного голодування, коли запас глікогену печінки вичерпується. Тоді йде інтенсивний розпад білків тканин, в основному м'язів, і амінокислоти потрапляють у печінку, де служать субстратами для глюконеогенезу.

Співвідношення між процесами розпаду і синтезу глюкози і глікогену в клітинах печінки знаходиться під контролем цілого ряду факторів регуляції, у тому числі концентрації АТФ, АДФ і АМФ, проміжних продуктів обміну і гормонів.

## 2. ОБМІН ЛІПІДІВ У ПЕЧІНЦІ

У печінці мають місце майже всі шляхи метаболізму ліпідів, розглянуті у розд. 9. Ферментні системи здатні здійснювати регуляцію ліпідного обміну цілого організму. Тісно поєднані між собою процеси обміну жирів у печінці і жировій тканині. Важливе значення має постачання печінкою іншим органам і тканинам фосфоліпідів, холестерину, кетонових тіл.

В організмі людини резерви жирів локалізовані в основному в жировій тканині, а в печінці вміст їх менший 1 % від маси органа. Під час значного фізичного навантаження, стресового стану, а також голодування в жировій тканині стимулюються ліполіз і вивільнення жирних кислот. Вільні жирні кислоти потрапляють у кров і у вигляді комплексів з альбуміном плазми розносяться до інших органів і тканин. До 50 % цих жирних кислот можуть поглинатись печінкою і використовуватись для окиснення до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , утворення кетонових тіл або синтезу триацилгліцеринів, фосфоліпідів і ефірів холестерину (рис. 20.5).

В умовах спокою і достатнього надходження в організм поживних речовин печінка отримує енергію в основному за рахунок окиснення амінокислот, а не жирних кислот. При голодуванні основним джерелом енергії стає окиснення жирних кислот до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ .

Крім того, при голодуванні різко збільшується окиснення жирних кислот з утворенням кетонових тіл. Кетонові тіла утворюються у печінці, звідки переносяться кров'ю до периферичних тканин, де використовуються як джерело енергії (рис. 20.6 і 20.7). Окиснення кетонових тіл відбувається у скелетних м'язах, міокарді, нирках і навіть у мозку. В цих тканинах є ферменти, які перетворюють ацетоацетову і  $\beta$ -гідроксимасляну кислоти в ацетил-КоА (тобто використання кетонових тіл проходить у циклі Кребса). У самій печінці ферменти активації ацетоацетової кислоти відсутні, тому кетонові тіла там не утилізуються. Як енергетич-

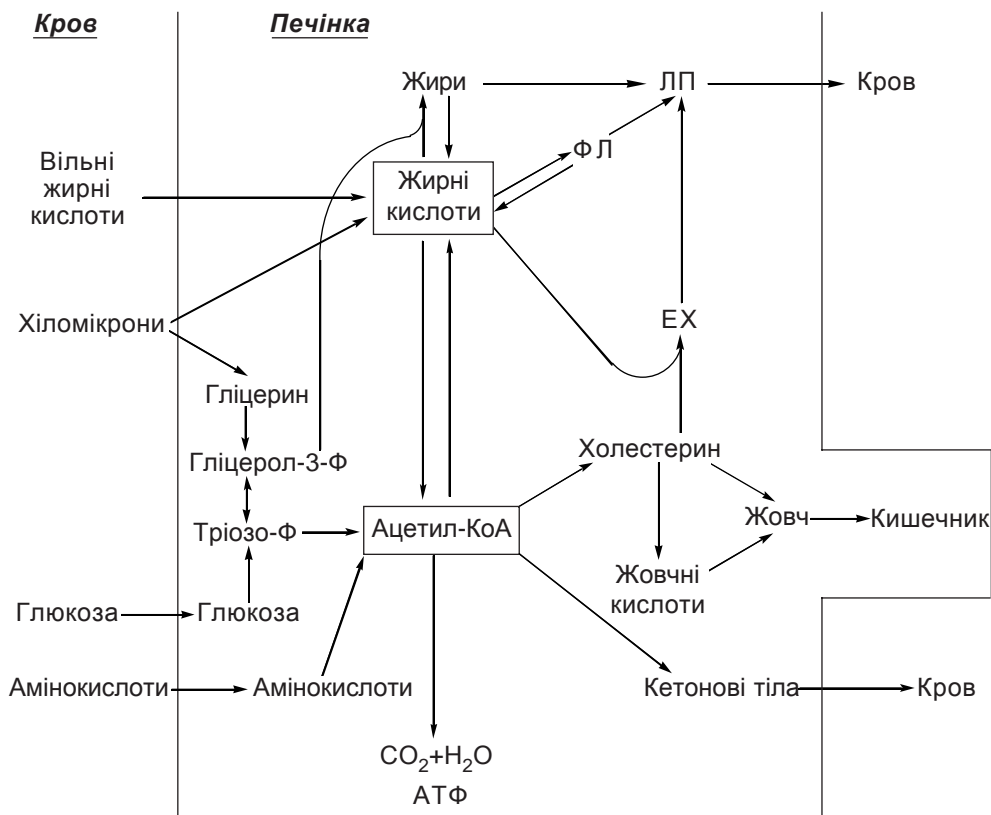


Рис. 20.5. Схема метаболізму ліпідів у печінці.

ЛП – ліпопротеїни; ФЛ – фосфоліпід; EX – ефіри холестерину.

ний субстрат кетонів тіл більш ефективно конкурують з глюкозою, ніж нерозчинні у воді вищі жирні кислоти, концентрація яких у крові лімітується кількістю альбумінів. При тривалому голодуванні споживання глюкози у мозку знижується приблизно до 25 % від початкового рівня і в цих умовах кетонів тіл служать для мозку основним джерелом енергії. Підвищений рівень кетонів тіл у плазмі крові в час голодування (близько 2 ммоль/л) розглядають як фізіологічний кетоз, а при важких формах цукрового діабету має місце патологічний кетоз, коли концентрація кетонів тіл досягає 20-30 ммоль/л. Накопичення кетонів тіл при тривалому голодуванні, цукровому діабеті, нирковій глюкозурії, тобто в умовах обмеженої утилізації вуглеводів і посиленої мобілізації жирних кислот із депо, зумовлюється недостатчею оксалоацетату, який приводить до гальмування включення ацетил-КоА в цикл лимонної кислоти і направлення його на синтез кетонів тіл.

Важливим біосинтетичним шляхом у печінці є утворення жирних кислот і жирів (ліпогенез). Жирні кислоти синтезуються швидко і у великій кількості із ацетил-КоА, джерелом якого може бути глюкоза і амінокис-

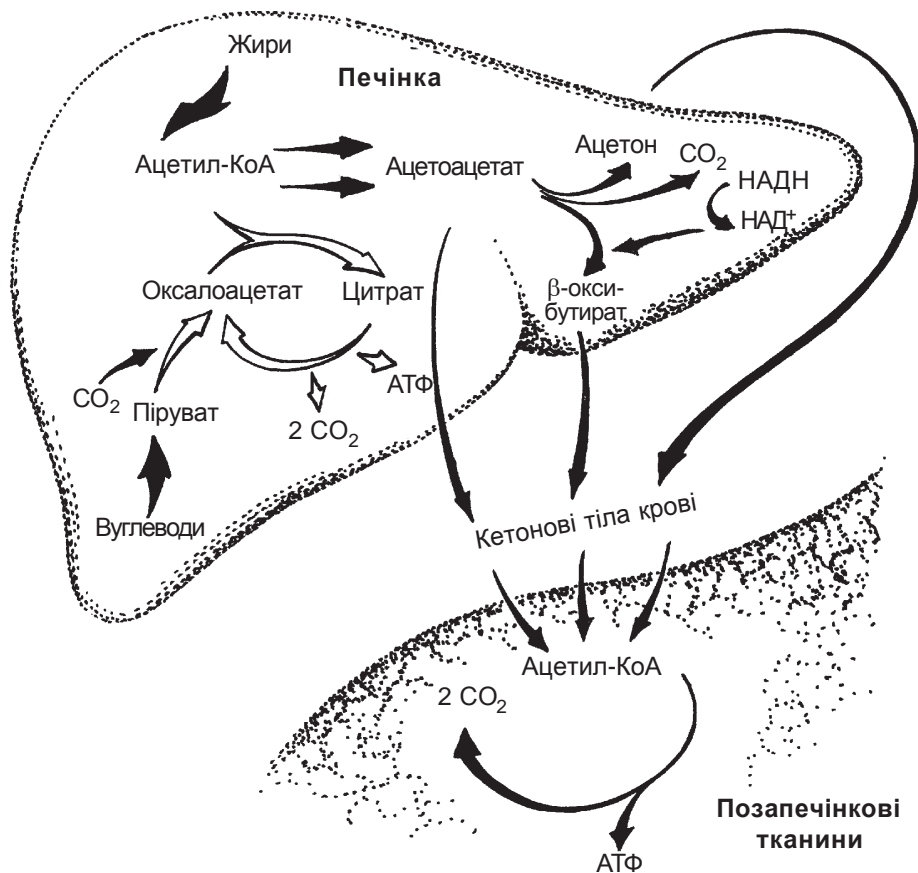


Рис. 20.6. Утворення кетонів тіл у печінці та їх використання в інших тканинах.

лоти, не використані для інших функцій. Механізм синтезу жирних кислот однаковий у печінці і жировій тканині (розглянутий в розд. 9).

Синтез жирних кислот стимулюється рядом регуляторних механізмів при надходженні в клітини глюкози. Зокрема, при переході організму із змішаного раціону на раціон, багатий вуглеводами і бідний ліпідами, у печінці зростає синтез ферментів, що беруть участь у біосинтезі жирних кислот (цитратліази, ацетил-КоА-карбоксилази, пальмітилсинтетази, ферментів пентозофосфатного шляху окиснення глюкози). У печінці більш інтенсивно, ніж у позапечінкових тканинах, відбуваються реакції подовження ланцюга жирних кислот й утворення мононенасичених жирних кислот із насичених. Таким чином, у печінці утворюється власний даному виду набір жирних кислот.

Новосинтезовані жирні кислоти, а також жирні кислоти, які потрапили у печінку із хіломікронів під час травлення жирів їжі, та жирні кислоти, звільнені із жирових депо при мобілізації жирів, використовуються в гепатоцитах для синтезу жирів, фосфоліпідів, ефірів холестеринів.

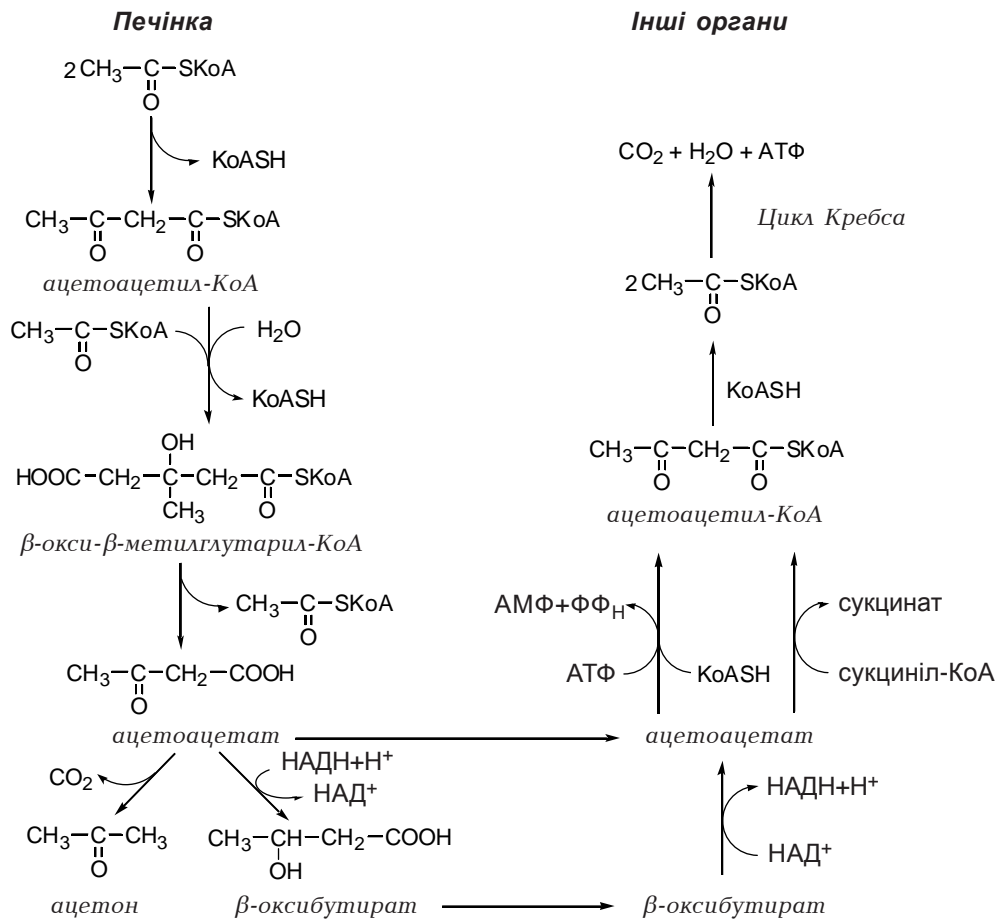


Рис. 20.7. Схема синтезу і розпаду кетонових тіл.

ну, або окиснюються (рис. 20.5 і 20.8). Напрямок перетворення залежить від рівня енергії в клітинах печінки й енергетичних потреб цілого організму, концентрації жирних кислот у плазмі крові, інтенсивності обміну в позапечінкових тканинах.

Гліцерол-3-фосфат, необхідний для утворення жирів і фосфоліпідів, синтезується у печінці двома шляхами: із вільного гліцерину під дією гліцеролкінази та відновленням діоксіацетонфосфату гліцеролфосфат-дегідрогеназою. Активні форми жирних кислот (ацил-КоА) взаємодіють з гліцерол-3-фосфатом з утворенням фосфатидної кислоти, яка далі використовується для синтезу триацилгліцеринів і гліцерофосфоліпідів.

У печінці може зберігатись тільки обмежена кількість жирів (менше 1 % маси органа), а їх надлишок виводиться у кров у складі ЛДНГ. Останні надходять у капіляри позапечінкових тканин, де під дією ліпопротеїнази жири гідролізуються, і жирні кислоти утилізуються в клітинах. Швидкість секреції печінкою ЛДНГ відповідає швидкості їх

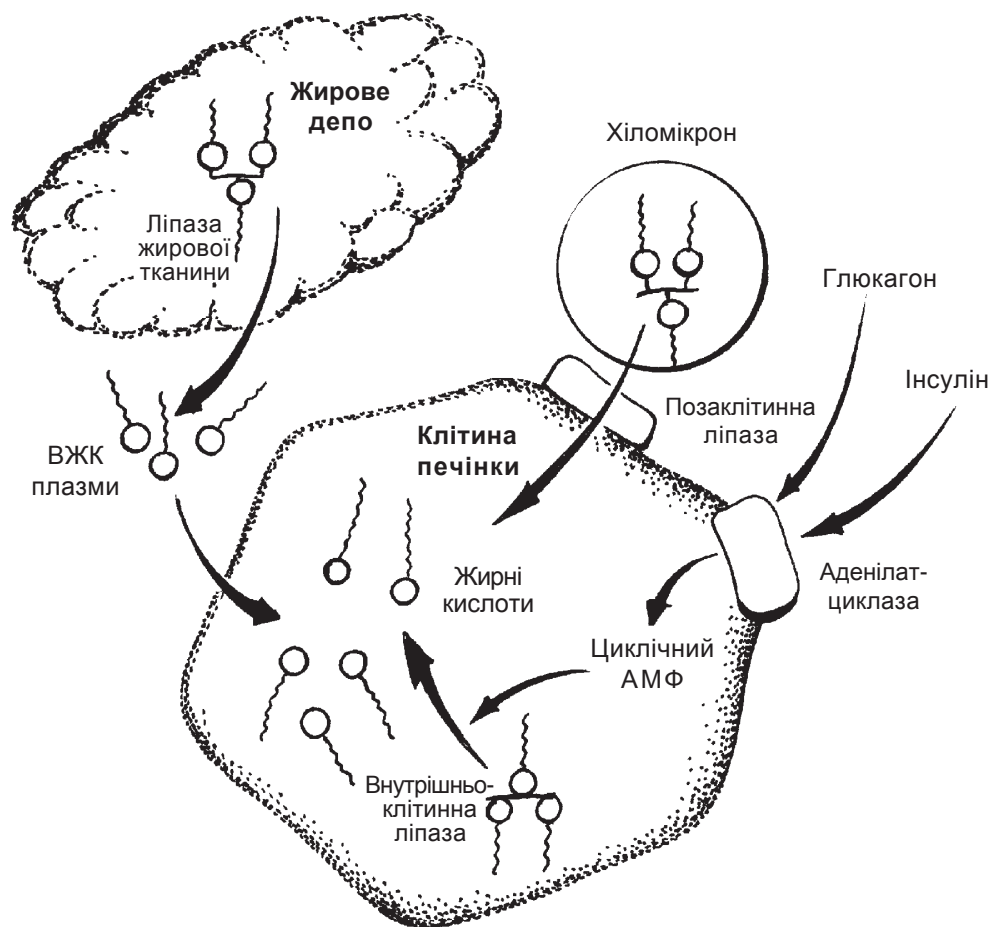
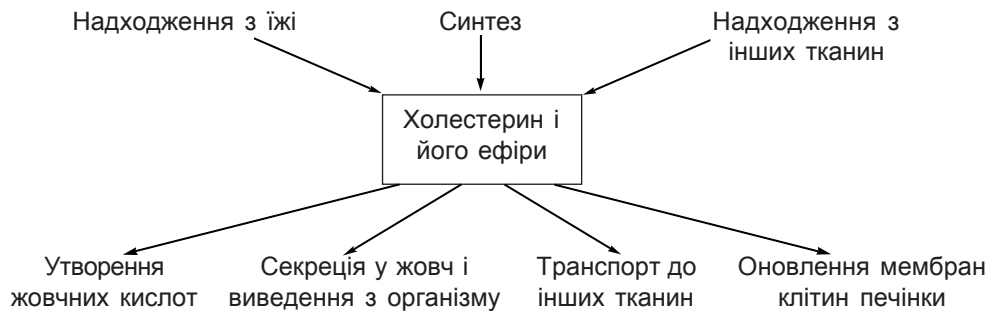


Рис. 20.8. Джерела жирних кислот у клітинах печінки.

споживання периферичними тканинами. За добу печінка виділяє в кров близько 20-50 г жиру.

Порушення виведення жирів із печінки у складі ліпопротеїнів зумовлює жирове переродження печінки. Причини і механізми розвитку жирового переродження печінки розглянуті в розд. 9. Зазначимо роль фосфоліпідів у попередженні жирової інфільтрації печінки. Синтезовані у печінці фосфоліпіди також надходять у кров в складі ліпопротеїнів і доставляються до позапечінкових тканин для оновлення мембранних структур. При зниженні синтезу фосфоліпідів внаслідок нестачі холіну швидкість виходу жирних кислот із печінки зменшується, що сприяє накопиченню жиру. Холін і речовини, які сприяють його синтезу в печінці, зокрема амінокислота метіонін, проявляють ліпотропну активність.

Печінка відіграє центральну роль і в обміні холестерину (рис. 20.9). Вміст його в організмі підтримується на постійному рівні за допомогою



**Рис. 20.9.** Шляхи надходження і використання холестерину в печінці.

регуляторних механізмів. У печінці синтезується близько 80 % холестерину організму. Біосинтез його регулюється за принципом негативного зворотного зв'язку. Тому при потраплянні в організм значної кількості холестерину з їжею синтез його гальмується, і навпаки. Крім того, синтез холестерину знаходиться під контролем інсуліну і глюкагону, тобто залежить від забезпечення організму поживними речовинами.

Під час транспорту із печінки до інших тканин холестерин включається у ЛДНГ, причому більша частина у формі ефірів. ЛДНГ після віддачі жиру тканинам перетворюються у плазмі в ЛНГ, які містять до 50 % ефірів холестерину. ЛНГ захоплюються клітинами різних тканин, де холестерин включається в склад мембран або використовується для утворення стероїдних гормонів чи вітаміну D. Надлишок холестерину переноситься від позапечінкових тканин до печінки у складі ЛВГ.

Виводиться холестерин із печінки в складі жовчі у кишечник. Друга частина холестерину в печінці йде на синтез жовчних кислот. Цей процес включає реакції вкорочення й окиснення бокового ланцюга з утворенням карбоксильної групи і реакцій гідроксильовання стероїдного ядра холестерину (рис. 20.9). Утворення парних жовчних кислот, тобто кон'югатів жовчних кислот з гліцином чи таурином, також здійснюється у печінці. Синтез жовчних кислот із холестерину регулюється за принципом негативного зворотного зв'язку, тому всмоктування жовчних кислот у кишечнику і надходження в печінку є одним із механізмів регуляції синтезу холестерину.

### 3. АЗОТОВИЙ ОБМІН У ПЕЧІНЦІ

Печінка займає ключову роль в обміні білків і амінокислот (рис. 20.10). У клітинах печінки, на відміну від інших органів, є повний набір ферментів, що беруть участь в амінокислотному обміні. Амінокислоти, що всмоктуються у кишечнику, потрапляють з кров'ю ворітної вени у печінку і використовуються тут в різних шляхах обміну:

- 1) синтез білків;



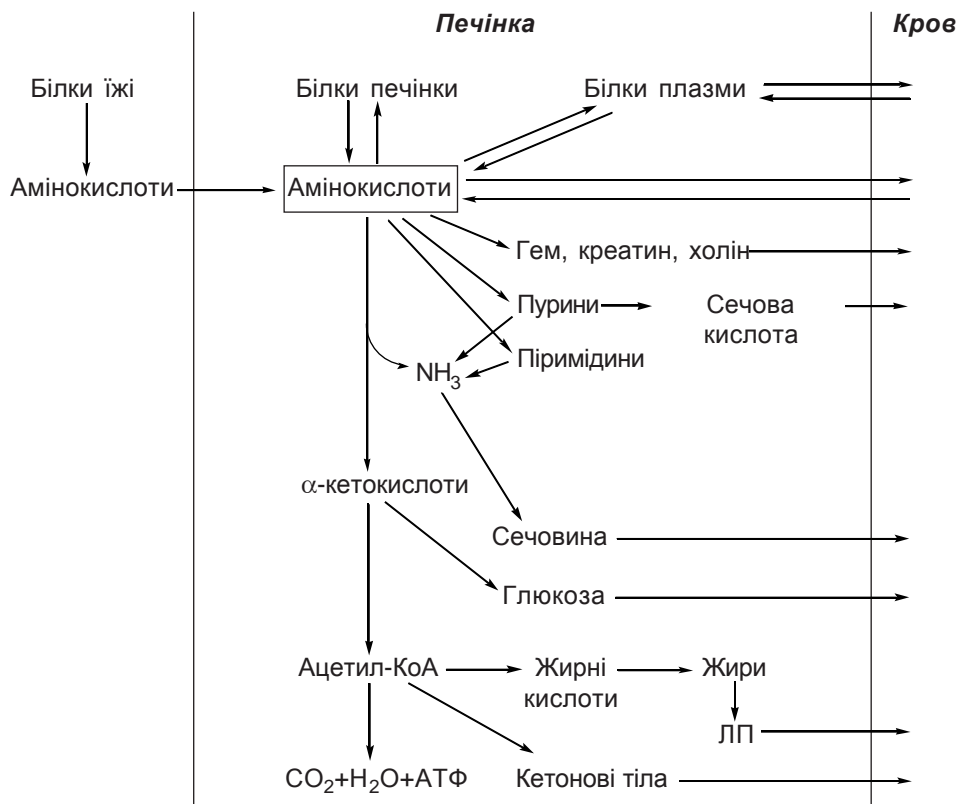


Рис. 20.10. Схема метаболізму білків і амінокислот у печінці.

ЛП – ліпопротеїни плазми крові.

- 2) розпад до кінцевих продуктів;
- 3) перетворення у вуглеводи та ліпіди;
- 4) взаємоперетворення амінокислот;
- 5) перетворення у низькомолекулярні азотовмісні речовини;
- 6) звільнення в кров і доставка до інших органів і тканин для синтезу там білків і низькомолекулярних азотових речовин.

Печінка бере участь і в метаболізмі амінокислот, що надходять за певних умов із периферичних тканин. Інтенсивно цей процес перебігає під час голодування організму. Крім того, клітини печінки (а також ряду інших органів) захоплюють білки гемолізованих еритроцитів, денатуровані білки плазми, білкові й пептидні гормони і за допомогою внутрішньоклітинних протеолітичних ферментів гідролізують їх до вільних амінокислот.

Для печінки характерна висока швидкість синтезу і розпаду білків, як тих, що функціонують у самій печінці, так і тих, що секретуються в кров. Оскільки в організмі немає резерву білків і амінокислот, подібного до резерву вуглеводів чи жирів, то у періоди недостатнього

харчування деякі менш функціонально важливі білки печінки, як і ряду інших органів, розпадаються, а із амінокислот синтезуються більш необхідні в цих умовах ферменти, білки-рецептори тощо (рис. 10).

У печінці утворюється більшість білків плазми крові — 100 % альбуміну, близько 90 %  $\alpha_1$ -глобулінів, 75 %  $\alpha_2$ -глобулінів, 50 %  $\beta$ -глобулінів, фактори згортання крові, білки-компоненти ліпопротеїнів плазми крові, фермент холінестераза. Швидкість їх оновлення досить висока, зокрема, щодня у печінці синтезується 12-16 г альбуміну. При ураженні паренхіми печінки настає зменшення вмісту в плазмі крові альбуміну,  $\alpha$ -глобулінів, глікопротеїнів, фібриногену. Діагностично важливим є зниження вмісту насамперед трансферину, альбуміну, протромбіну, холінестерази. Період напіврозпаду альбуміну — 20-26 днів, тому при гострих гепатитах, якщо хвороба не триває декілька тижнів, рівень альбуміну плазми залишається у межах норми. За цих умов найціннішим прогностичним показником є визначення протромбінового часу (проби на згортання крові), оскільки період напіврозпаду факторів згортання крові — тільки 5-72 год. Швидко оновлюються і внутрішньопечінкові ферменти, їх утворення індукується харчовими факторами, рядом гормонів, що, в свою чергу, впливає на обмін речовин всього організму.

Ті амінокислоти, які не використані для синтезу білків у печінці чи інших органах, піддаються катаболізму чи перетворенню в інші речовини. Як розглянуто у розділі 10, амінокислоти втрачають аміногрупу в результаті прямого чи непрямого дезамінування, а утворені кетокислоти різними шляхами надходять у цикл лимонної кислоти. Після споживання білкової їжі окиснювальний розпад амінокислот служить основним джерелом енергії у печінці. Вуглецеві скелети амінокислот можуть перетворюватись у вуглеводи, жирні кислоти, кетонні тіла. Деякі амінокислоти є глікогенними, інші — і глікогенними, і кетогенними, а виключно кетогенною є лейцин. При голодуванні чи недостатньому надходженні вуглеводів з їжею за рахунок глюконеогенезу із амінокислот підтримується нормальна концентрація глюкози в крові і, таким чином, забезпечуються глюкозою мозок, еритроцити, мозкова речовина нирок. Джерелом амінокислот для глюконеогенезу в цих умовах служить розпад білків скелетних м'язів. Дезамінування амінокислот відбувається в основному в печінці. Виключенням є амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (валін, лейцин, ізолейцин), які піддаються переамінуванню з  $\alpha$ -кетоглутаратом у м'язовій тканині. Утворений глутамат передає аміногрупу на продукт гліколізу — піруват з утворенням аланіну. Останній переноситься кров'ю до печінки, де служить субстратом глюконеогенезу. Сукупність цих процесів розглядають як глюкозо-аланіновий цикл між м'язами і печінкою. Ката-

болізм м'язових білків при голодуванні активується глюкокортикоїдами і зменшенням вмісту в крові інсуліну.

У печінці токсичний аміак, продукт дезамінування амінокислот, амінів, пуринових і піримідинових основ, перетворюється у нешкідливу сечовину, яка дифундує у кров і через нирки виводиться з організму. Фермент аргіназа, який каталізує заключну реакцію циклу утворення сечовини, знаходиться виключно у цитоплазмі гепатоцитів. При споживанні багатої білками їжі зростає вміст у печінці всіх ферментів циклу. При ураженнях печінки здатність її до синтезу сечовини тією чи іншою мірою знижується, що супроводжується гіперамоніємією, гіпераміноацидемією, аміноацидурією. Отруєння аміаком є важливим чинником печінкової коми.

У печінці здійснюється синтез замісних амінокислот при недостатньому їх споживанні. Таким чином, печінка може забезпечувати інші органи збалансованою сумішшю амінокислот, необхідною для синтезу білків.

Невелика кількість амінокислот перетворюється у печінці в низькомолекулярні азотовмісні речовини — пуринові і піримідинові нуклеотиди, гем, креатин, нікотинову кислоту, холін, карнітин, поліаміни. Швидкість синтезу цих речовин із амінокислот визначається потребою в них організму, а не концентрацією необхідних амінокислот. Катаболізм пуринових і піримідинових нуклеотидів також здійснюється у печінці.

#### **4. ЗНЕШКОДЖЕННЯ ТОКСИЧНИХ РЕЧОВИН У ПЕЧІНЦІ**

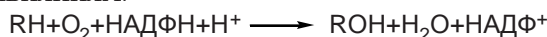
В організм із навколишнього середовища потрапляють у невеликих кількостях різноманітні хімічні речовини, як природні, так і синтетичні, що не використовуються з пластичною метою чи для продукції енергії. Їх називають сторонніми речовинами або ксенобіотиками. До них відносяться харчові добавки, ліки, пестициди, гербіциди, інсектициди, косметичні засоби, хімічні продукти побутового користування, промислові отрути. В організмі вони можуть порушувати нормальні процеси обміну речовин, викликати отруєння і навіть смерть. Тому в процесі еволюції тварин і людини виробились механізми знешкодження (дезінтоксикації) речовин. Ці механізми полягають у метаболічних перетвореннях ксенобіотиків, які роблять їх більш водорозчинними, що пришвидшує виведення із організму через нирки. Метаболічні перетворення в основному зменшують токсичність сторонніх сполук, але у деяких випадках утворені водорозчинні речовини набувають ще більшої токсичності. Це, зокрема, стосується ряду канцерогенних речовин, які утворюються в організмі із неканцерогенних попередників.

Деякі ендогенні речовини також проявляють токсичні властивості і тому знешкоджуються. Це білірубін, аміак, біологічно активні аміни, продукти гниття амінокислот у кишечнику. Крім того, в організмі не-

обхідно постійно переводити в неактивну форму гормони, медіатори після їх дії.

Реакції знешкодження токсичних та інактивації біологічно активних речовин перебігають, головним чином, у печінці. Продукти реакцій виділяються у жовч і виводяться через кишечник або в кров і виводяться з сечею. Як правило, відносно малі молекули виділяються у сечу, а більші (типу білірубін) — у жовч. Процес знешкодження токсичних речовин поділяють на дві фази. У першій фазі біологічної трансформації ксенобіотики піддаються реакціям окиснення, відновлення, гідролізу й іншим, в результаті чого у молекулах з'являються полярні функціональні групи (-ОН, -COOH, -SH, -C=O, -NH<sub>2</sub>). У другій фазі до функціональної групи ксенобіотика приєднуються глюкуронова чи сірчана кислоти, амінокислоти, метильна чи ацетильна групи, трипептид глутатіон. Це так звані реакції кон'югації, вони каталізуються специфічними ферментами. Утворені кон'югати добре розчинні у воді і легко виводяться з організму. Для більшості токсичних сполук процес знешкодження включає реакції обох фаз, але у деяких випадках тільки одну фазу — першу чи другу.

Реакції першої фази трансформації сторонніх речовин каталізують в основному ферменти ендоплазматичного ретикулуму печінки (ферменти мікросомального окиснення і відновлення). Мікросомальна окиснювальна система, яка включає цитохром P450 і флавіновий фермент НАДФН-цитохром P-450-редуктазу, каталізує реакцію гідроксилювання субстратів за рівнянням:



Механізм реакції розглянуто в розд. 7. Ця система каталізує окиснення великої кількості субстратів, як нормальних клітинних компонентів, так і сторонніх речовин. Субстрати приєднуються до цитохрому P-450, тому субстратна специфічність визначається саме цим компонентом мікросомальної монооксигеназної системи, який існує у різних формах. Кожна з ізоформ цитохрому P-450 специфічна відносно групи тих чи інших субстратів. Мікросомальні монооксигенази каталізують, крім реакцій гідроксилювання, інші подібні за механізмом типи біологічного окиснення: епоксидування, дезалкілювання, дезамінування, десульфування, сульфоокиснення.

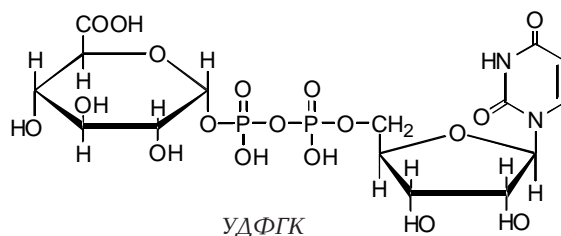
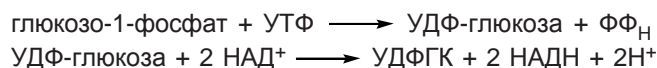
В ендоплазматичному ретикулумі печінки містяться флавінові ферменти, які відновлюють сторонні речовини — нітро- і азосполуки до аміносполук. Донором воднів служить НАДФН.

Метаболічні перетворення ксенобіотиків каталізуються і немікросомальними ферментами. Зокрема, мітохондріальні амінооксидази каталізують окиснювальне дезамінування амінів до відповідних альдегідів. Крім екзогенних, їх субстратами є ендогенні аміни (катехоламіни, серотонін, гістамін) та аміни, які утворюються при гнитті амінокислот у ки-

печнику (кадаверин, путресцин, агматин). Ряд амінооксидаз зустрічається у плазмі крові. Фермент цитоплазми алкогольдегідрогеназа каталізує окиснення первинних спиртів до альдегідів, альдегідоксидаза і альдегіддегідрогеназа перетворюють альдегіди на карбонові кислоти. Мікросомальні і немікросомальні естерази каталізують гідроліз складних ефірів і амідів. Існує багато інших метаболічних перетворень ксенобіотиків.

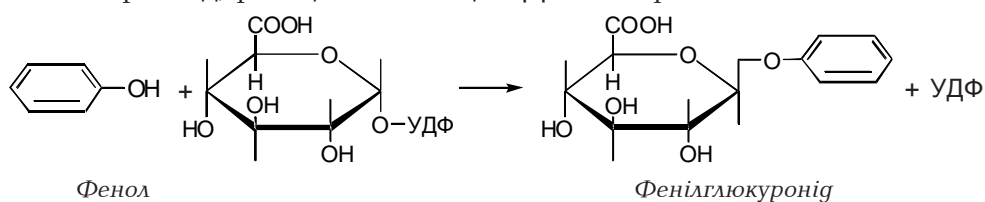
Другу фазу трансформації сторонніх і ендогенних біологічно активних речовин складають реакції кон'югації.

1. *Присєднання глюкуронової кислоти.* Активною формою її є уридиндифосфатглюкуронова кислота (УДФГК), яка синтезується за такими реакціями:



Ферменти УДФ-глюкуронілтрансферази, що знаходяться у мікросомальній фракції, каталізують перенесення глюкуронової кислоти на різні функціональні групи органічних сполук з утворенням глюкуронідів. Такі кон'югати утворюють: 1) ендогенні субстрати: білірубін, стероїдні гормони, тироксин; 2) продукти гниття білків у кишечнику: фенол, крезол, індол і скатол (після їх окиснення до індоксилу і скатоксилу); 3) сторонні сполуки.

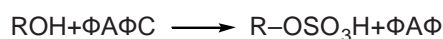
Наприклад, реакція кон'югації УДФГК з фенолом:



Глюкуронідні кон'югати мають  $\beta$ -конфігурацію. Можуть утворюватись О-глюкуроніди, N-глюкуроніди, S-глюкуроніди. У багатьох тканинах організму тварин є фермент  $\beta$ -глюкуронідаза, яка гідролізує кон'югати з вивільненням глюкуронової кислоти і відповідної органічної речовини. Можливо, функцією  $\beta$ -глюкуронідази тканин є регуляція гормональної активності шляхом вивільнення активних гормонів із їх неактивних кон'югатів. Білірубіндиглюкуронід під дією  $\beta$ -глюкуронідази жовчі і кишки переходить у вільний білірубін.

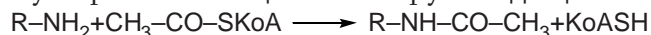
При спадковій відсутності чи зниженій активності глюкуроніл-трансферази має місце печінкова спадкова жовтяниця (синдром Крігlera-Найяра). У печінці, крові, шкірі накопичується некон'югований білірубін.

2. *Утворення складних ефірів сірчаної кислоти.* Активною формою сірчаної кислоти в організмі є 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС). Цитозольні ферменти сульфотрансферази каталізують перенос сульфату від ФАФС до фенолів, спиртів та амінів. У людини сульфатній кон'югації піддаються стероїдні гормони і продукти їх метаболізму, продукти гниття білка в кишечнику (фенол, крезол, індоксил і скатоксил), сторонні речовини. Більшість таких речовин можуть утворювати кон'югати однаковою мірою з глюкуроною і сірчаною кислотами. Схема реакції сульфатної кон'югації:



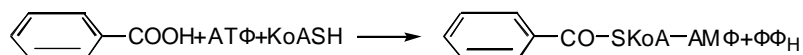
3. *Метилування.* Донором метильної групи служить S-аденозилметіонін. Його будова і участь у реакціях метилування при біосинтезі різних біологічно активних речовин розглянуті у розд. 8.6. Декілька видів метилтрансфераз каталізують перенесення метильної групи від S-аденозилметіоніну на такі ксенобіотики, як аміни, фенол і тіолові сполуки, а також на неорганічні сполуки сірки, селену, ртуті, арсену. Шляхом метилування інактивуються катехоламіни, амід нікотинової кислоти (вітамін РР).

4. *Ацетилювання.* Цим шляхом знешкоджуються сторонні ароматичні аміни, ароматичні амінокислоти, сульфаніламідні препарати. Реакція полягає у перенесенні ацетильної групи від ацетил-КоА:

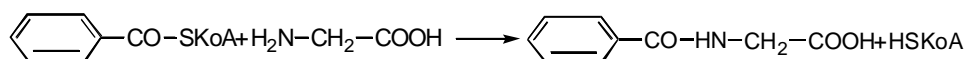


Виявлено, що для одних осіб характерна висока швидкість ацетилювання, а для інших — низька.

5. *Кон'югація з гліцином.* Цей шлях знешкодження ароматичних і гетероциклічних карбонових кислот здійснюється у 2 стадії. Спочатку утворюється коензим А — похідне сторонньої карбонової кислоти, наприклад бензойної:



На другій стадії відбувається пептидна кон'югація з амінокислотою гліцином:

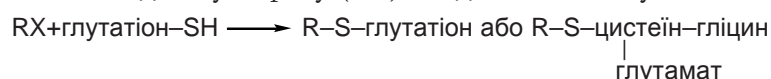


*Гіпурова кислота*

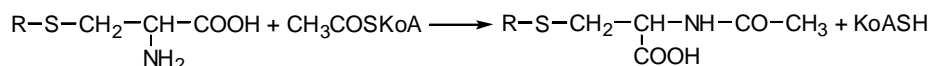
Кон'югат бензойної кислоти і гліцину називається гіпуровою кислотою і у невеликій кількості утворюється в організмі людини із бензойної кислоти, яка є продуктом перетворення фенілаланіну ферментами мікрофлори товстої кишки.

Для оцінки знешкоджувальної функції печінки застосовують пробу на синтез гіпурової кислоти (пробу Квіка-Пителя). Вона полягає у пероральному прийомі бензоату натрію і визначенні в сечі кількості гіпурової кислоти.

6. *Глутатионова кон'югація.* Сторонні речовини, різні за структурою, знешкоджуються шляхом кон'югації з трипептидом глутатионом. Цей процес включає ряд етапів. Спочатку глутатіон-трансферази каталізують взаємодію субстрату (RX) з відновленим глутатионом:



Від глутатионового кон'югата відокремлюються послідовно глутамінова кислота і гліцин. Утворені кон'югати ксенобіотиків з цистеїном можуть виводитись з сечею або в реакції ацетилювання перетворюватись у меркаптурові кислоти, які також виводяться із сечею:



*Цистеїновий кон'югат      Ацетил-КоА      Меркаптурова кислота*

Крім сторонніх речовин, кон'югати з глутатионом утворюють у невеликій кількості білірубін, естрадіол, простагландини і лейкотрієни.

Синтез ферментів детоксикації в печінці індукується або гальмується різними речовинами. Типовим індуктором синтезу мікросомальних ферментів є фенобарбітал (сподійний середник). Індукція ферментів мікросомального окиснення, а також ферментів кон'югації, барбітуратами й іншими препаратами зумовлює звикання до таких ліків, оскільки при повторному використанні вони швидше інактивуються. При захворюваннях печінки дезінтоксикаційна функція порушується і може розвинути підвищена чутливість до багатьох ліків.

Синтез ферментів мікросомального окиснення стимулюють канцерогенні поліциклічні вуглеводні (3,4-бензпірен, 3-метилхолантрен). Метаболізм бензпірену, як і деяких інших канцерогенів, призводить до утворення кінцевих канцерогенних метаболітів, що взаємодіють з генетичним апаратом клітини і викликають пухлинну трансформацію, або до утворення неканцерогенних продуктів метаболізму. Співвідношення процесів активації і дезактивації у різних людей зумовлює індивідуальну чутливість до канцерогенних агентів, зокрема бензпірену.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ  
"БІОХІМІЯ ПЕЧІНКИ".

1. Активність якого ферменту гепатоцитів індукується у найбільшій мірі після споживання високовуглеводної їжі?

- A. Гексокінази.
- B. Фосфорилази.
- C. Глюкокінази.
- D. Фосфофруктокінази.
- E. Глюкозо-6-фосфатази.

2. Після споживання вуглеводної їжі глюкоза, фруктоза і галактоза перетворюються у печінці в глюкозо-6-фосфат, який далі включається у різні метаболічні шляхи. Які із метаболічних шляхів будуть переважати у гепатоцитах:

- 2.1. при гіпоглікемії;
  - 2.2. якщо попереднє споживання їжі було 7-10 годин тому;
  - 2.3. при потребі у енергії для біосинтетичних процесів;
  - 2.4. за умов відпочинку після ситного обіду;
  - 2.5. при надходженні в організм великої кількості токсичних речовин;
  - 2.6. при інтенсивній фізичній роботі;
  - 2.7. при гіперфункції щитовидної залози.
- A. Глікогенез.
  - B. Перетворення у вільну глюкозу.
  - C. Пентозофосфатний шлях.
  - D. Гліколіз, окисне декарбоксилювання пірувату і цикл Кребса.
  - E. Гліколіз, окисне декарбоксилювання пірувату і синтез жирних кислот.
  - F. Утворення УДФ-глюкуронової кислоти.

3. Який із наступних шляхів обміну вуглеводів стимулюється у печінці під час відпочинку після інтенсивної фізичної роботи?

- A. Гліколіз.
- B. Глікогеноліз.
- C. Розпад глікогену до глюкози.
- D. Глюконеогенез із лактату.
- E. Глюконеогенез із амінокислот.

4. Який із наступних шляхів обміну вуглеводів не стимулюється у печінці під час відпочинку після інтенсивної фізичної роботи?

- A. Глікогенез.
- B. Глюконеогенез.
- C. Гліколіз.
- D. Окисне декарбоксилювання пірувату.
- E. Цикл трикарбонових кислот.

5. На 6-12 години повного голодування концентрація глюкози в крові здорової людини утримується в межах норми головним чином завдяки:

- A. Глюконеогенезу із амінокислот.
- B. Глюконеогенезу із молочної кислоти.
- C. Розщепленню до вільної глюкози глікогену м'язів.
- D. Розщепленню до вільної глюкози глікогену печінки.
- E. Перетворенню в глюкозу жирів.



6. На 2-5 день повного голодування концентрація глюкози в крові здорової людини утримується в межах норми завдяки:
- Глюконеогенезу із молочної кислоти.
  - Глюконеогенезу із амінокислот.
  - Перетворенню в глюкозу жирних кислот.
  - Розщепленню до вільної глюкози глікогену печінки.
  - Розщепленню до вільної глюкози глікогену м'язів.
7. Печінка утилізує жирні кислоти всіма наступними шляхами, крім:
- Синтезу триацилгліцеридів.
  - Синтезу фосфоліпідів і гліколіпідів.
  - Окиснення до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ .
  - Утворення і секреції в кров кетонових тіл.
  - Секреції у кров вільних жирних кислот.
8. Печінка секретує у кров новосинтезовані жири у складі:
- ЛПДНГ.
  - ЛПНГ.
  - ЛПВГ.
  - Хіломікронів.
  - У вільному вигляді.
9. Жирове переродження печінки при голодуванні і цукровому діабеті розвивається тому, що у гепатоцитах:
- Знижується окиснення жирних кислот.
  - Знижується утворення із жирних кислот кетонових тіл.
  - Знижується синтез триацилгліцеринів.
  - Знижується утворення ЛПВГ.
  - Збільшується надходження жирних кислот із жирової тканини.
10. Причинами зниженого утворення ЛПДНГ і, як наслідок, жирового переродження печінки є все наступне, крім:
- Білкового голодування.
  - Нестачі в їжі холіну і метіоніну.
  - Отруєння гепатотропними токсичними речовинами.
  - Алкоголізму.
  - Загального ожиріння.
11. Яке із тверджень про тканинну локалізацію синтаз і розпаду кетонових тіл вірне?
- Синтез і окиснення перебігають у печінці.
  - Синтез — у жировій тканині, окиснення — у печінці.
  - Синтез — у печінці, окиснення у різних позапечінкових тканинах.
  - Синтез і розпад — у жировій тканині.
  - Синтез і розпад — у нервовій і м'язовій тканинах.
12. Низький рівень якого метаболіту в гепатоцитах зумовлює гальмування циклу Кребса і посилення кетогенезу?
- АТФ.
  - АДФ.
  - Ацетил-КоА.

- D. Оксалоацетату.
- E. Жирних кислот.

13. Холестерин використовується у печінці за всіма наступними напрямками, крім:

- A. Синтезу жовчних кислот.
- B. Включення в мембрани клітин печінки.
- C. Секреції в складі жовчі у кишківник.
- D. Секреції у кров і через нирки в сечу.
- E. Включення у ліпопротеїни і транспорт до позапечінкових тканин.

14. Яке із тверджень про синтез білків плазми крові у гепатоцитах невірне?

- A. Синтезується 100 % альбуміну.
- B. Синтезується 90-75 %  $\alpha$ -глобулінів.
- C. Синтезується 50 %  $\beta$ -глобулінів.
- D. Синтезується 40 %  $\gamma$ -глобулінів.
- E. Синтезуються фібриноген, протромбін, проконвертин.

15. Ушкодження печінки (гепатит, цироз, пухлина) призводять до всіх наступних порушень білкового обміну, крім:

- A. Гіпоальбумінемії.
- B. Геморагії.
- C. Гіпераміноацидемії.
- D. Азотемії.
- E. Гіпер- $\alpha$ -глобулінемії.

16. Знешкодження токсичних речовин та інактивація біологічно активних речовин у гепатоцитах здійснюється різними реакціями. Якою із наступних реакцій перетворюються ароматичні кислоти (бензойна) (16.1), ароматичні вуглеводні (16.2), барбітурати (16.3), білірубін (16.4), етанол (16.5), естрогени (16.6), індол і скатол (16.7), кадаверин і путресцин (16.8), катехоламіни (16.9), нітробензол (16.10), серотонін і гістамін (16.11), сульфаніламід (16.12), фенол (16.13)?

- A. Окиснення.
- B. Відновлення.
- C. Кон'югація з глюкуроновою кислотою.
- D. Кон'югація з гліцином.
- E. Дезамінування.
- F. Ацетилювання

17. Для діагностики захворювань печінки використовують ряд біохімічних тестів (проб). На який із наступних патологічних станів найвірогідніше вказує зростання у плазмі крові активності АлАТ і АсАТ (17.1), активності лужної фосфатази (17.2), зниження концентрації альбуміну (17.3), збільшення часу згортання крові (17.4), зростання концентрації прямого білірубину (17.5), концентрації холестерину (17.6), концентрації жовчних кислот (17.7), концентрації альфа-фетопротеїну?

- A. Руїнування гепатоцитів при цирозі, пухлинах.
- B. Порушення жовчевиділення (холестази)
- C. Зменшення маси функціонально активної тканини печінки.
- D. Рак печінки

## РОЗДІЛ 21. КОЛАГЕН, ЕЛАСТИН І ПРОТЕОГЛІКАНИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

### 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Сполучна тканина надзвичайно поширена в організмі. Вона є у всіх органах і служить основою для їх утворення та виправлення пошкоджень. До сполучнотканинних утворень відносять шкіру, підшкірну жирову тканину, кістки, зуби, фасції, строму паренхіматозних внутрішніх органів, нейроглію, стінки великих кровоносних судин тощо.

Усі різновиди сполучної тканини містять клітини, волокнисті структури і основну міжклітинну речовину (рис. 21.1). Волокна побудовані із фібрилярних білків колагену і еластину, а вуглеводно-білкові комплекси, протеоглікани, утворюють основну міжклітинну речовину. Вуглеводними компонентами протеогліканів є гетерополісахариди глікозаміноглікани (стара назва мукополісахариди). Основні низькомолекулярні компоненти сполучної тканини — вода й іони натрію. Вміст волокнистих структур, основної речовини й води неоднаковий у різних видах сполучної тканини. В середньому частка основної міжклітинної речовини в організмі складає 20 % маси тіла, а вся сполучна тканина — близько 50 % маси тіла. З віком у сполучній тканині зменшується вміст води і глікозаміногліканів, а зростає вміст колагену; одночасно змінюються фізико-хімічні властивості волокон.

Макромолекули, із яких побудовані волокнисті структури, і основна речовина сполучної тканини, синтезуються в клітинах (фібробластах, хондробластах тощо). Після виходу із клітин в міжклітинний простір окремі макромолекули внаслідок міжмолекулярної взаємодії утворюють складніші структури (комплекси протеогліканів, волокна, агрегати протео-

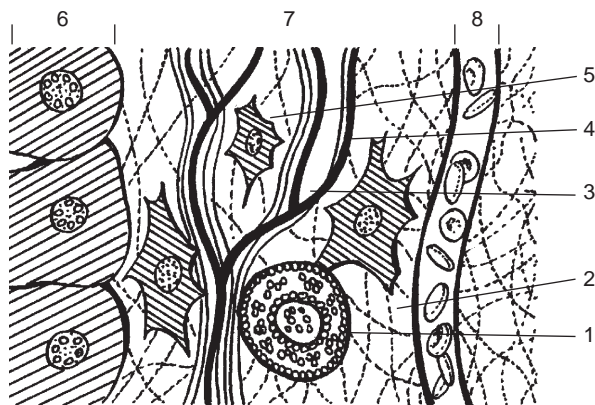


Рис. 21.1. Будова сполучної тканини:

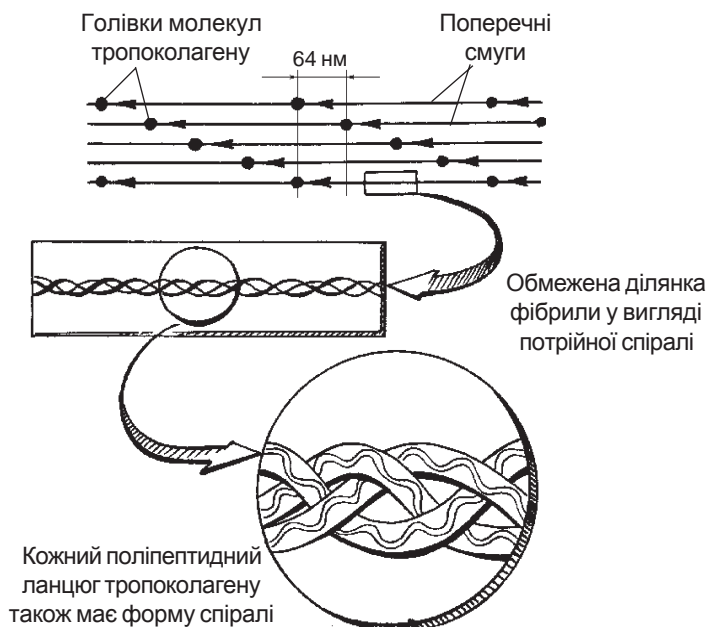
1 — опасиста клітина; 2 — ретикулінові волокна;  
3 — еластичне волокно; 4 — колагенові волокна;  
5 — фібробласт; 6 — паренхіматозні клітини;  
7 — сполучна тканина; 8 — капіляр з клітинами  
крові.

гліканів, глікопротеїнів і волокнистих елементів). Розпад макромолекул відбувається під дією ферментів лізосом (протеїназ, глікозидаз, сульфатаз). Швидкість оновлення для глікозаміногліканів складає декілька днів чи тижнів, а для колагену — декілька місяців.

В основі ряду спадкових захворювань (мукополісахаридозів) лежить відсутність чи недостатня активність різних ферментів, які розщеплюють окремі глікозаміноглікани; останні накопичуються в сполучній тканині. Інші спадкові хвороби, досить рідкісні, зумовлені порушеннями утворення колагенових волокон, дефектами в їх структурі (синдром Марфана, Елерса-Данлоса, незавершений остеогенез). При недостатності в організмі вітаміну С також порушується формування колагенових волокон, проявляються клінічні симптоми цинги. Та значно поширенішими є системні хвороби сполучної тканини (колагенози), які розвиваються внаслідок аутоімунних порушень і характеризуються пошкодженнями як волокнистих структур, так і основної міжклітинної речовини, клітин і мікроциркуляторного русла.

## 2. СТРУКТУРА КОЛАГЕНУ

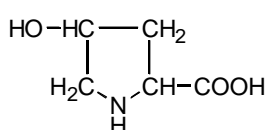
Фібрилярний білок колаген — найпоширеніший білок в організмі людини. На його частку припадає 25-33 % усього білка, тобто приблизно 6 % маси тіла. Молекула колагену (іноді її називають тропоколагеном) має



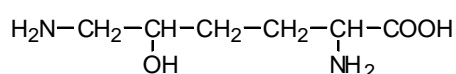
довжину близько 300 нм, товщину — 1,5 нм, молекулярну масу приблизно 300 000 дальтон, вона побудована з трьох поліпептидних ланцюгів, що мають форму лівозакрученої спіралі з трьома амінокислотними залишками на один виток, тобто відрізняється від  $\alpha$ -спіралі глобулярних білків. Три лівоспіральних ланцюги разом закручуються у праву спіраль, як кабель (рис. 21.2).

Рис. 21.2. Розміщення молекул тропоколагену в колагенових фібрилах. Молекула тропоколагену містить 4 поперечні смуги, які повторюються через кожні 64 нм (за Ленінджером).

Кожний ланцюг містить приблизно 1000 амінокислотних залишків, з яких 33 % становить гліцин, близько 21 % – пролін і оксипролін, 11 % – аланін і тільки приблизно 35 % – усі інші амінокислоти. Послідовність амінокислот у ланцюзі досить регулярно повторюється: майже у кожному 3-му положенні знаходиться залишок гліцину, часто зустрічаються трипептидні фрагменти – гліцин-Х-пролін, гліцин-Х-оксипролін, гліцин-пролін-оксипролін, де Х – інші амінокислоти. Оксипролін, за винятком колагену і еластину, дуже рідко зустрічається в інших білках. Колаген містить ще одну рідкісну амінокислоту – оксилізін.



4-оксипролін



5-оксилізін

Колаген – складний білок, глікопротеїн, в якому до частини залишків оксилізіну поліпептидного ланцюга 0-глікозидним зв'язком приєднуються вуглеводи – моносахарид галактоза або дисахарид галактозилглюкоза.

В організмі людини відкрито 12 типів колагенів, які відрізняються первинною структурою, набором ланцюгів у молекулі, вмістом вуглеводів, органною та тканинною локалізаціями. Перші 4 типи більше поширені (табл. 21.1), а інші знайдені в невеликих кількостях і ще мало вивчені.

Надзвичайно високий вміст у колагені гліцину – амінокислоти, в якій відсутня R-група, й імінокислот (проліну та оксипроліну), які утворюють вигини в поліпептидних ланцюгах, що зумовлює унікальну структуру молекули колагену – триланцюгову спіраль. Між ланцюгами за рахунок CO- і NH-груп пептидних зв'язків, а також OH-групи оксипроліну, виникають водневі зв'язки, які стабілізують спіраль. Молекули колагену (тропоколагену) розташовуються регулярним чином у поздовжньому і поперечному напрямках і утворюють фібрили, з яких послідовно формуються пучки фібрил, волокна і пучки волокон. Молекули в паралельних ланцюжках фібрили зміщені одна відносно одної приблизно на 1/4 довжини (64 нм). Цим зумовлюється характерна для колагенових фібрил поперечна посмугованість з періодом повторюваності 64 нм (рис. 21.2).

Таблиця 21.1. **Типи колагенів**

Тип	Локалізація	Набір поліпептидних ланцюгів
I	Шкіра, кістки, сухожилля, рогівка ока, склера	$[\alpha_1(\text{I})]_2 \alpha_2$
II	Хрящі, склоподібне тіло	$[\alpha_1(\text{II})]_3$
III	Шкіра плода, стінки великих кровоносних судин, регуляторні волокна	$[\alpha_1(\text{III})]_3$
IV	Базальна мембрана	$[\alpha_1(\text{IV})]_3$

Розрізняють такі види ланцюгів:  $\alpha_1(\text{I})$ ,  $\alpha_1(\text{II})$ ,  $\alpha_1(\text{III})$ ,  $\alpha_1(\text{IV})$ ,  $\alpha_2$ .

У колагенових фібрилах утворюються поперечні ковалентні зшиви. Спосіб їх виникнення такий. Спочатку мідьвмісний фермент лізілоксидаза каталізує реакцію окиснювального дезамінування залишків лізину й оксилізину з утворенням альдегідних форм — аллізину і оксиаллізину. Останні взаємодіють між собою або з іншими залишками лізину чи оксиаллізину, утворюючи поперечні зшиви декількох типів (рис. 21.3). Поперечні зв'язки зшивають як поліпептидні ланцюги у молекулі тропоколагену, так і розміщені поряд у фібрилах молекули.

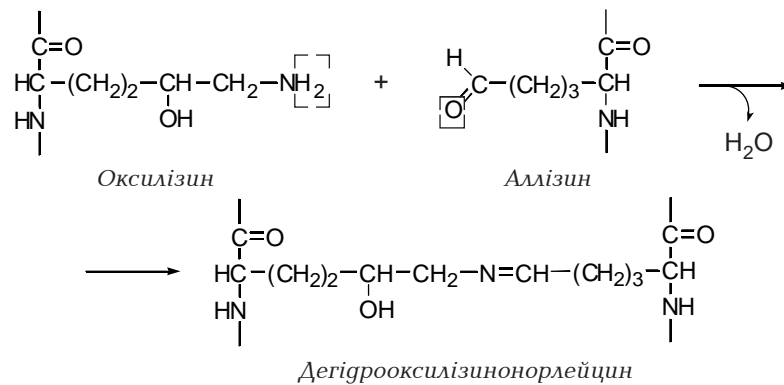


Рис. 21.3. Утворення одного з типів поперечних зв'язків у колагені.

При рідкісній спадковій хворобі (синдром Елерса-Данлоса, тип V) внаслідок відсутності чи зниженої активності лізілоксидази в колагенових фібрилах зменшене число поперечних зв'язків і механічні властивості волокон погіршені.

Колагенові фібрили різними способами організовані у волокнах сполучної тканини, залежно від їх біологічної функції.

Зокрема, у сухожиллях фібрили розміщені у вигляді поперечно-зв'язаних пучків колагену типу I, які надзвичайно міцні і практично не розтягуються.

При кип'ятінні у воді нерозчинних колагенових волокон отримують розчин желатини. Деякі ковалентні зв'язки колагену гідролізуються, в результаті чого утворюється суміш розчинних поліпептидів, які можуть перетравлюватись протеолітичними ферментами шлунково-кишкового тракту. Катаболізм тканинного колагену починається з дії специфічних колагеназ, які розщеплюють певні пептидні зв'язки у всіх 3 ланцюгах тропоколагену. Утворені поліпептиди розчинні у воді і гідролізуються тканинними протеїназами до амінокислот. Про інтенсивність розпаду колагену судять на основі вмісту вільного оксипроліну в крові і сечі. Підвищений розпад колагену при деяких ураженнях сполучної тканини, суглобів і кісток супроводжується збільшенням секреції оксипроліну.

### 3. БІОСИНТЕЗ КОЛАГЕНУ

Поліпептидні ланцюги молекул колагену синтезуються на рибосомах, зв'язаних із мембранами ендоплазматичного ретикулума, в клітинах фібробластичного ряду сполучної тканини. Спочатку синтезуються високомолекулярні попередники (проколагени), які мають додаткові пептидні послідовності з обох кінців ланцюга. Амінокислотний склад цих ділянок (пропептидів) відрізняється від складу основного ланцюга. Зокрема, вони містять залишки цистеїну. Одночасно з ростом поліпептидного ланцюга відбувається реакція гідроксилювання деяких залишків проліну і лізину, яку каталізують, відповідно, пролін- і лізингідроксилаза. Для дії ферментів необхідні як субстрати молекулярний кисень і  $\alpha$ -кетоглутарова кислота, а як кофактори — іон  $Fe^{2+}$  і аскорбінова кислота. При недостатності в організмі вітаміну С гальмуються гідроксилювання і утворення поперечних зв'язків, а в результаті погіршуються механічні властивості колагенових волокон. Аналогічні зміни спостерігаються при спадковому дефіциті лізингідроксилази (синдром Елерса-Данлоса, тип VI).

Після гідроксилювання до частини залишків оксилізину і оксипроліну приєднуються галактоза і глюкоза. Реакцію глікозилювання каталізують відповідні глікозилтрансферази в каналцях гранулярної ендоплазматичної сітки, куди потрапляють поліпептидні ланцюги проколагену. Після гідроксилювання і глікозилювання поліпептидні ланцюги формують триланцюгову спіраль, чому сприяє утворення дисульфідних зв'язків між ланцюгами на С-кінцях. Проколаген секретується в складі міхурців із клітини в міжклітинний простір, де під дією протеолітичних ферментів (проколагенпептидаз) відщеплюються кінцеві пропептиди. Утворені молекули тропоколагену формують фібрили, які прошиваються поперечними ковалентними зв'язками. В структурну організацію колагенових волокон вносять вклад зв'язані з колагеном протеоглікани. Із кожним колагеновим мономером зв'язується за рахунок електростатичної взаємодії від 2 до 5 полісахаридних ланцюгів. Протеоглікани, вірогідно, захищають колаген від дії колагеназ і протеаз.

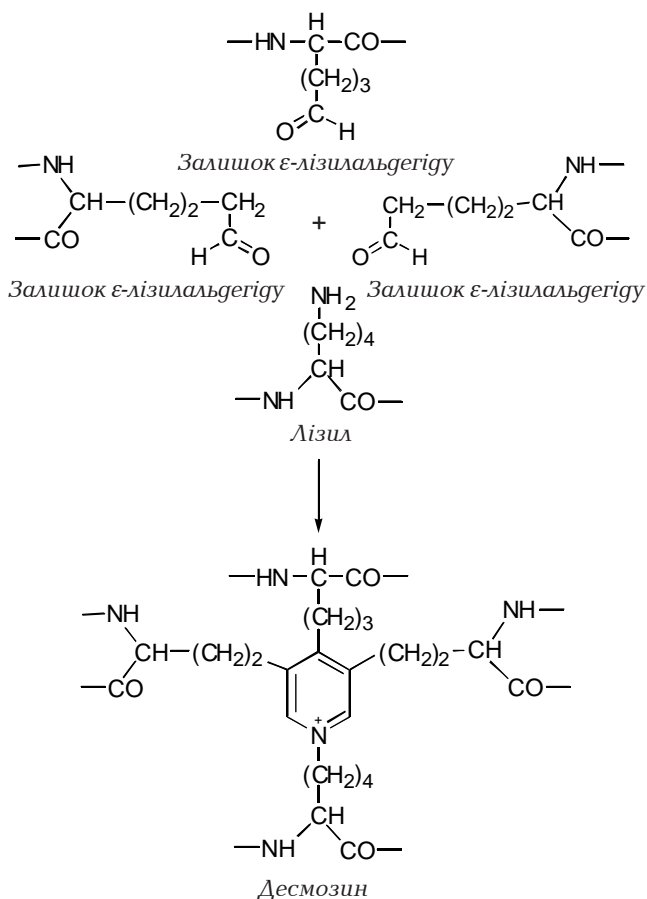
Інтенсивний синтез колагену має місце під час загоювання ран. Швидкість загоювання гальмується при недостатності в організмі аскорбінової кислоти, заліза, низькому парціальному тиску кисню в рані. Усі перераховані фактори потрібні для активності пролін- і лізингідроксилаз. Надмірне утворення колагенових фібрил спостерігається при ряді захворювань сполучної тканини (прогресуючому системному склерозі, склеродермії, поліміозиті), фіброзі легень, цирозі печінки. З віком змінюється співвідношення типів колагенів в тканинах, збільшується число поперечних зшивок, лабільні зшивки замінюються стабільними, що робить колагенові фібрили жорсткішими і крихкішими. Причиною вікових структурних змін колагену, вірогідно, є зміни вмісту ферментів, необхідних для

синтезу поліпептидних ланцюгів, їх модифікації, утворення поперечних зв'язків. Структурні зміни колагену призводять до зменшення еластичності шкіри, кровоносних судин, збільшення ламкості кісток, погіршення механічних властивостей сухожилків і хрящів.

#### 4. ЕЛАСТИН

Білок еластин — основний складник еластичних волокон, яких багато у зв'язках, стінках великих артерій, легенях. Його молекули містять приблизно 800 амінокислотних залишків, мають глобулярну форму, діаметр — 2,8 нм. Вони об'єднуються у волокнисті тяжі за допомогою жорстких поперечних зшивок. У склад волокон входять глікопротеїни, які впливають на просторову організацію молекул еластину у волокнах.

Як і колаген, еластин містить багато гліцину і аланіну, трохи менше



проліну, більше валіну; відсутні оксилізін, цистеїн. Поліпептидний ланцюг складається із багатьох залишками гліцину спіральних ділянок, розділених коротшими, які містять залишки лізину й аланіну. Саме залишки лізину беруть участь в утворенні поперечних ковалентних зв'язків. Для цього 3 залишки лізину окиснюються ферментативним шляхом до альдегідів (аллізінів), а потім конденсуються з четвертим залишком лізину: утворюються гетероциклічні сполуки, які називаються десмозином чи ізо десмозином (рис. 21.4). Ці нестандартні амінокислоти відкриваються у гідролізаті еластину. В утворенні десмозину і ізо десмозину беруть участь

Рис. 21.4. Схема утворення десмозину із чотирьох залишків лізину; три із них попередньо окиснюються до  $\epsilon$ -альдегідів.



залишки лізину з 2, 3 чи 4 різних поліпептидних ланцюгів (молекулу еластину), зшиваючи їх у сіткову структуру, здатну зворотно розтягуватись у всіх напрямках у два і більше раз. Розтягнення забезпечується збільшенням довжини спіральних ділянок поліпептидних ланцюгів, яка при знятті навантаження повертається до вихідної величини. Еластинові волокна, хоч набагато слабші за колагенові, досить міцні на розрив завдяки ковалентному характеру зв'язків. З віком еластичність їх знижується.

## 5. СТРУКТУРА І ФУНКЦІЇ ПРОТЕОГЛІКАНІВ

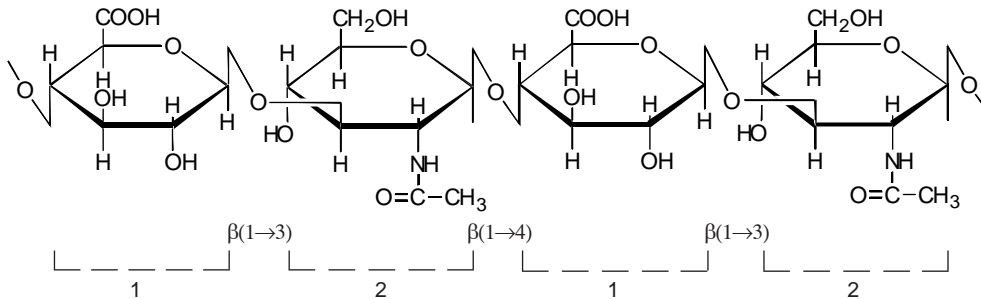
Основну міжклітинну речовину сполучної тканини утворюють протеоглікани, що складаються з невеликої білкової частини, до якої ковалентними зв'язками приєднані полісахаридні ланцюги (декілька десятків, а інколи більше 100). Молекулярна маса протеогліканів може досягати десятків мільйонів. На відміну від глікопротеїнів, у протеогліканах основна частина маси припадає на вуглеводну частину (до 93-97 %).

Глікозаміноглікани (або кислі мукополісахариди) — це полісахариди, які побудовані з великої кількості однакових дисахаридних одиниць. Оскільки до складу дисахаридних одиниць входять два різні мономери, глікозаміноглікани відносяться до гетерополісахаридів. Звичайно дисахаридна одиниця складається з аміноцукру (N-ацетилглюкозаміну чи N-ацетилгалактозаміну) й уронової кислоти (глюкуронової чи ідуронової). До аміноцукрів в 4-чи 6-му положенні часто приєднаний залишок сульфату.

Відомі 7 типів глікозаміногліканів (табл. 21.2), які відрізняються за мономерами, типом глікозидних зв'язків, а також за кількістю і місцем приєднання сульфатних груп. На рис. 21.5 показаний як приклад фраг-

Таблиця 21.2. *Структура глікозаміногліканів*

Тип	Уронова кислота	Аміноцукор	Зв'язок	
			у дисахаридній одиниці	між дисахаридними одиницями
Гіалуронова кислота	глюкуронова	N-ацетилглюкозамін	$\beta(1\rightarrow3)$	$\beta(1\rightarrow4)$
Хондротин-4-сульфат	глюкуронова	N-ацетилгалактозамін-4-сульфат	$\beta(1\rightarrow3)$	$\beta(1\rightarrow4)$
Хондротин-6-сульфат	глюкуронова	N-ацетилгалактозамін-6-сульфат	$\beta(1\rightarrow3)$	$\beta(1\rightarrow4)$
Дерматан-сульфат	ідуронова	N-ацетилгалактозамін-4-сульфат	$\alpha(1\rightarrow3)$	$\beta(1\rightarrow4)$
Кератан-сульфат	галактоза	N-ацетилглюкозамін-6-сульфат	$\beta(1\rightarrow4)$	$\beta(1\rightarrow3)$
Гепаран-сульфат	глюкороніл-2-сульфат, ідуроніл-2-сульфат	N-ацетилглюкозамін-6-сульфат	$\alpha(1\rightarrow4)$	$\alpha(1\rightarrow4)$
Гепарин	глюкороніл-2-сульфат, ідуроніл-2-сульфат	N-ацетилглюкозамін-6-сульфат	$\alpha(1\rightarrow4)$	$\alpha(1\rightarrow4)$



**Рис. 21.5.** Дисахаридні одиниці в молекулі гіалуронової кислоти:

1 – залишок *D*-глюкуронової кислоти; 2 – залишок *N*-ацетилглюкозаміну.

мент гіалуронової кислоти. До складу кератансульфату замість уронової кислоти входить галактоза. Із усіх типів тільки гіалуронова кислота не містить залишків сульфатів. У гепарині частина глюкозамінних залишків містить *N*-сульфатні групи, а не *N*-ацетильні. Гепарансульфат має менше, ніж гепарин, *N*- і *O*-сульфатних груп. Крім того, в гепарансульфаті переважає глюкуронова кислота, а в гепарині – ідуоронова.

Кількість дисахаридних одиниць і, відповідно, молекулярна маса різних глікозаміногліканів різна. Найбільші молекули гіалуронової кислоти (молекулярна маса  $10^5$ - $10^7$ ). Завдяки наявності негативно заряджених при фізіологічних значеннях рН карбоксильних груп і сульфогруп усі глікозаміноглікани є поліаніонами, що має важливе значення для їх функцій. Зокрема, вони зв'язують та утримують катіони натрію. Глікозаміноглікани добре розчинні у воді з утворенням в'язких розчинів. Величина в'язкості залежить від форми і розмірів молекул. Найбільша в'язкість характерна для розчинів гіалуронової кислоти, довгі ланцюги якої укладаються неупорядкованим чином і займають великий простір, заповнений, в основному, молекулами води. Високий вміст гіалуронової кислоти знайдено в склоподібному тілі ока, слизовій тканині пупкового канатика зародка, синовіальній рідині. Желеподібна структура розчину гіалуронової кислоти забезпечує функцію синовіальної рідини у суглобах як мастила, що зменшує тертя суглобових поверхонь. В'язкість синовіальної рідини у пацієнтів з ревматизмом чи артритом низька, що пов'язано з деполімеризацією гіалуронової кислоти.

Гепарин відрізняється від інших глікозаміногліканів за локалізацією в тканинах та функціями. Синтезується він тканинними базофілами (інакше огрядними клітинами) і знаходиться в гранулах. Ці клітини часто локалізуються за ходом кровоносних судин мікроциркуляторного руслу. Під час дегрануляції тканинні базофіли викидають гепарин у міжклітинний простір. Гепарин бере участь в регулюванні коагуляції крові. Він підвищує звільнення в плазму ферменту ліпопротеїніпази, зв'язаної з стінками капілярів, і, таким чином, сприяє гідролізу тригліцеридів хіло-

мікронів і ЛПДНГ. Антикоагуляційний ефект гепарину полягає в посиленні дії інгібітора факторів коагуляції антитромбіну III. Гепарин використовується в клінічній практиці як антикоагулянт.

Основну міжклітинну речовину складають протеогліканові агрегати з гіалуронової кислоти, низькомолекулярних білків і великої кількості мономерних субодиниць протеогліканів. На частку останніх припадає до 99 % маси агрегатів. Мономери протеогліканів побудовані з білка (так званого "корового") і ковалентно зв'язаних із ним полісахаридних ланцюгів сульфатованих глікозаміногліканів. Молекули хондроїтинсульфатів приєднані О-глікозидним зв'язком між ксилозою і серином поліпептидного ланцюга. Ксилоза не входить до дисахаридних одиниць, а виконує функцію додаткового складника, який зв'язує полісахарид із білком. Інші глікозаміноглікани можуть приєднуватись глікозидними зв'язками між N-ацетилглюкозаміном чи N-ацетилгалактозаміном і серином чи аспарагіном поліпептиду. В типовому протеоглікані хрящової тканини до білка приєднано приблизно 150 молекул хондроїтинсульфатів і кератансульфатів (рис. 21.6). Протеоглікани різних тканин (шкіри, хрящів, сухожиль, зв'язок, кісток, стінок судин, внутрішніх органів) розрізняються молекулярною масою, розмірами, набором глікозаміногліканів, відносним вмістом білка.

Протеогліканові мономери за допомогою низькомолекулярних білків нековалентно приєднуються до гіалуронової кислоти, утворюючи протеогліканові агрегати. Їх структура нагадує гілочку ялини (або щітку для пляшок). Перпендикулярно до нитки гіалуронової кислоти і вздовж усієї нитки рівномірно розміщені протеогліканові мономери. Довжина молекули гіалуронової кислоти може бути різною (від 450 до 4200 нм) і до неї може приєднуватись понад 100 протеогліканових мономерів. Усі складники протеогліканових агрегатів утримуються разом зв'язками різних типів: іонними, водневими, дисульфідними.

Полісахаридні ланцюги глікозаміногліканів у протеогліканових агрегатах внаслідок гідратації і відштовхування однойменно заряджених груп витягнуті й розміщені не впритул один до одного. При

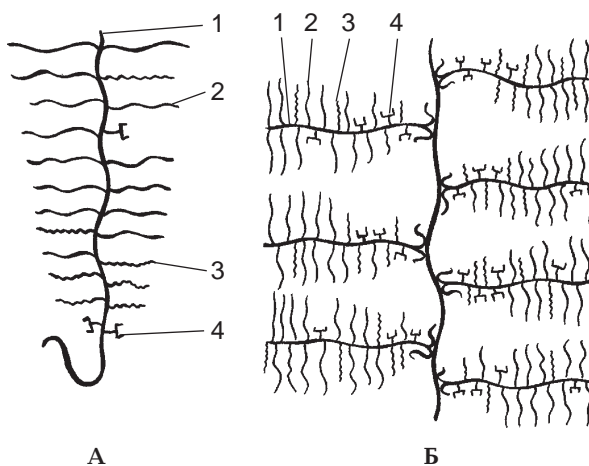


Рис. 21.6. Будова протеоглікану хрящової тканини (А) і комплексів їх з гіалуроновою кислотою (Б):  
1 – білок; 2 – хондроїтинсульфати;  
3 – кератансульфати; 4 – олігосахариди.

зовнішньому тиску молекули води частково видавлюються з проміжків і полісахаридні ланцюги зближуються. У міру зближення опір тиску зростає, а при знятті тиску відновлюються форма і об'єм гідратованих агрегатів. Таким чином, якщо колагенові волокна надають міцності хрящам та іншим різновидам сполучної тканини, то основна міжклітинна речовина (желеподібна структура із протеогліканів) забезпечує тургор, пружно-еластичні властивості. Крім того, протеоглікани обмежують дифузю, переміщення через сполучну тканину молекул, які мають розміри альбумінів чи імуноглобулінів. Гідроліз гіалуронової кислоти під дією гіалуронідази збільшує проникність міжклітинної речовини. Багато патогенних мікроорганізмів виділяють гіалуронідазу, що допомагає їм рухатись у тканинах.

Із віком у хрящовій тканині знижується кількість протеогліканів, зростає вміст колагенових волокон, які можуть затримувати солі кальцію і звапнюватися. Усі ці зміни викликають зменшення ступеня гідратації протеогліканів і втрату пружності хрящової тканини.

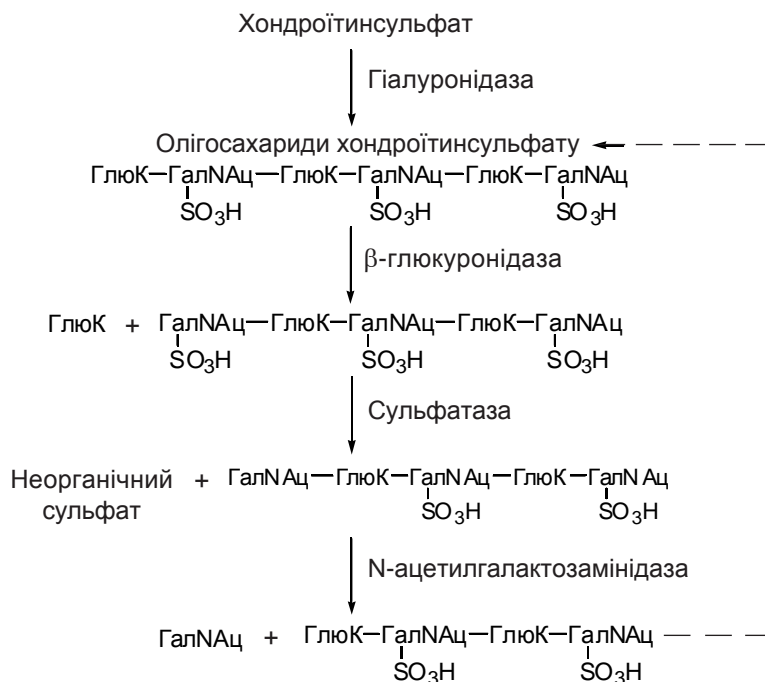
## 6. ОБМІН ПРОТЕОГЛІКАНІВ

Синтез протеогліканів подібний до синтезу глікопротеїнів. Спочатку "коровий" білок синтезується на рибосомах, зв'язаних з ендоплазматичним ретикулом (ЕР). До поліпептидного ланцюга в ЕР послідовно під дією специфічних глікозилтрансфераз приєднуються моносахаридні залишки. Процес продовжується в апараті Гольджі. Після утворення полісахаридного ланцюга певної довжини відбувається приєднання залишків сірчаної кислоти до моносахаридів. Реакція каталізується сульфотрансферазами, а донором служить 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат (ФАФС). Молекули протеогліканів потрапляють у гранули і секретуються з клітин. У міжклітинному просторі відбувається об'єднання складників протеогліканових агрегатів, а також взаємодія їх із колагеновими волокнами.

На обмін протеогліканів і колагену в сполучній тканині впливають ряд гормонів. Так, гормон росту стимулює синтез протеогліканів і колагену. Дія його опосередковується соматомединами. Синтез глікозаміногліканів знижується при недостатності інсуліну. Глюкокортикоїди пригнічують синтез протеогліканів і колагену у сполучній тканині, кістках, шкірі, а також підвищують катаболізм білків у цих тканинах. Тому при гіперфункції кори надниркових залоз спостерігаються потовщення шкіри та кровоносних судин, остеопороз. На клітинному рівні гормон росту стимулює проліферацію фібробластів, а глюकोкортикоїди гальмують.

У тканинах організму протеоглікани постійно оновлюються. Розпад відбувається в лізосомах, куди протеоглікани потрапляють шляхом ендоцитозу. Білкова частина розщеплюється катепсинами, а вуглеводна —

специфічними глікозидазами. Гіалуронідаза ссавців гідролізує  $\beta$ -1,4-глікозидні зв'язки між дисахаридними одиницями в гіалуронової кислоті, а також у хондроїтинсульфатах, з утворенням тетрасахаридів, які під дією інших глікозидаз розпадаються до моносахаридів. Від сульфатованих моносахаридів спочатку усувається під дією сульфатаз сульфат. На рис. 21.7 показана схема розпаду хондроїтинсульфату.



**Рис. 21.7.** Розпад хондроїтинсульфату під дією лізосомальних глікозидаз.

*ГлюК* — глюкоуронова кислота;

*ГалNAц* — N-ацетилгалактозамін.

Генетично зумовлена недостатність навіть однієї лізосомальної глікозидази викликає аномальне накопичення в клітинах субстратів і виникнення багатьох клінічних ознак. Продукти неповного розщеплення глікозаміногліканів у підвищеній кількості виводяться з сечею. Ці спадкові хвороби називаються мукополісахаридозами. Відомо понад 8 типів мукополісахаридозів із різними клінічними ознаками: малорухомі сутлоби, деформації скелета, мутна рогівка ока, низький ріст, затримка розумового розвитку (табл. 21.3). Діагностика окремих типів ґрунтується на ідентифікації метаболітів у сечі та виявленні дефектів ферментів у культурі фібробластів. Мукополісахаридози можна діагностувати і під час вагітності шляхом визначення активності відповідних ферментів у клітинах амніотичної рідини. Розробляють методи заміної терапії мукополісахаридозів ферментами.

Таблиця 21.3. *Мукополісахаридози*

Тип	Назва синдрому	Відсутній фермент	Метаболіти в сечі
I-H	Гурлера	$\alpha$ -L-ідуронідаза	дерматансульфату, гепарансульфату
I-S	Шайє	- " -	- " -
II	Гунтера	ідуронат-сульфатаза	- " -
III	Сан-Філіппо (декілька підтипів)	гепаран-сульфатаза N-ацетилглюкозамінідаза N-ацетилтрансфераза N-ацетилглюкозамін-6-сульфатаза	гепарансульфату
IV	Моркіо	N-ацетилглюкозамін-6-сульфатаза	кератансульфату
VI	Марото-Ламі	N-ацетилгалактозамін-сульфатаза (арилсульфатаза B)	дерматансульфату
VII	Слайя	$\beta$ -глюкуронідаза	гепарансульфату, хондроїтинсульфату
VIII	Ді Ферранте	глюкозамін-6-сульфатаза	гепарансульфату, кератансульфату

### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "КОЛАГЕН, ЕЛАСТИН І ПРОТЕОГЛІКАНИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ"

1. Збільшення вмісту оксипроліну в крові і сечі при ураженнях суглобів і кісток зумовлюється підвищеним катаболізмом:

- A. Протеогліканів.
- B. Гіалуронової кислоти.
- C. Глікозаміногліканів.
- D. Колагену.
- E. Еластину.

2. Різні типи спадкового синдрому Елерса-Данлоса характеризуються надмірною рухомістю суглобів, дистрофією шкіри, підвищеною ламкістю судин. В основі їх лежать різноманітні дефекти обміну колагену. Який із етапів формування колагенових волокон лежить в основі цього захворювання?

- A. Синтез поліпептидного ланцюга проколагену
- B. Післятрансляційна модифікація залишків амінокислот
- C. Приєднання до білка вуглеводів
- D. Відщеплення кінцевих пептидів
- E. Утворення поперечних ковалентних зв'язків між молекулами тропоколагенів безпосередньо порушується при відсутності чи зниженій активності лізілоксидази (2.1), лізілгідроксилази (2.2), пролінгідроксилази (2.3), глікозилтрансфераз (2.4), проколагенпептидаз (2.5).

3. Який із вищеназваних етапів (сформульованих у завданні № 2) формування колагенових волокон порушується у першу чергу при недостатності в організмі аскорбінової кислоти?

4. Вплив гіповітамінозу С на структуру колагенових волокон зумовлений зниженням активності ферментів:

- A. Лізілоксидази та лізілгідроксилази.
- B. Лізілгідроксилази і пролінгідроксилази.
- C. Глікозилтрансфераз.
- D. Проколагенпептидаз.
- E. Колагеназ.

5. При запальних захворюваннях суглобів знижується в'язкість синовіальної рідини. Причиною є:

- A. Зниження кількості білка.
- B. Зниження кількості та деполімеризація протеогліканів.
- C. Зниження кількості та деполімеризація глікопротеїнів.
- D. Зниження кількості та деполімеризація гіалуронової кислоти.
- E. Зниження кількості та деполімеризація хондроїтинсульфату.

6. При вираженій недостатності міді в організмі дітей чи експериментальних тварин зростає вірогідність розриву еластинових волокон, в яких відсутні десмозин та ізодесмозин. Це зумовлюється зниженням активності мідьвмісного ферменту:

- A. Лізілгідроксилази.
- B. Пролінгідроксилази.
- C. Лізілоксидази.
- D. Еластази.
- E. Пептидази.

7. У процесі старіння зменшується еластичність шкіри, кровноносних судин, погіршуються пружно-еластичні властивості хрящів, знижується репаративна здатність сполучної тканини. Яке із тверджень про причини вікових змін у сполучній тканині неправильне?

- A. Збільшується кількість колагенових волокон.
- B. Знижується кількість еластинових волокон.
- C. Збільшується кількість протеогліканів.
- D. Збільшується кількість поперечних зв'язків-зшивок у колагенових волокнах.
- E. Збільшується кількість поперечних зв'язків-зшивок в еластинових волокнах.

8. У дворічної дитини відзначаються затримка фізичного і психомоторного розвитку, деформації скелета та інші порушення опорно-рухового апарату, гепатоспленомегалія, дистрофічні зміни рогівки ока. У сечі підвищена кількість глікозаміногліканів, що містять гексозаміни та ідурунову кислоту.

8.1. До якої групи вроджених порушень обміну речовин відноситься ця хвороба?

- A. Спадкові порушення обміну колагену.

- B. Мукополісахаридози.
- C. Муколіпідози.
- D. Сфінголіпідози.
- E. Глікогенози.

8.2. Обмін якого із глікозаміногліканів, найвірогідніше, порушений при цій хворобі?

- A. Гіалуронової кислоти.
- B. Хондроїтинсульфату.
- C. Дерматансульфату.
- D. Кератансульфату.
- E. Гепарину.

8.3. Хвороба зумовлена відсутністю певного ферменту:

- A. Ядра.
- B. Мітохондрій.
- C. Цитоплазми.
- D. Лізосом.
- E. Комплексу Гольджі.



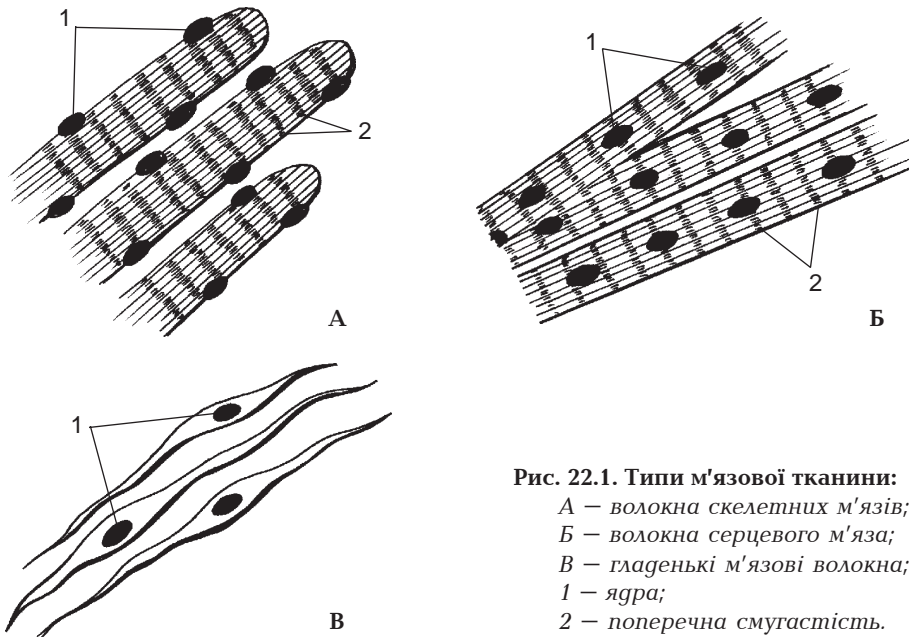
## РОЗДІЛ 22. БІОХІМІЯ М'ЯЗІВ

На м'язи припадає 40-45 % маси тіла. Вони вивчаються науковцями протягом кількох століть. З початку XX століття м'язи почали досліджувати як біохімічний комплекс. Але і зараз, в кінці XX століття, інтерес до них не зменшився. Крім біохіміків, м'язи вивчають біофізики, фізіологи, а також спеціалісти із спорту.

Для медицини вивчення біохімії м'язів відкриває можливості для пояснення молекулярних механізмів хвороб, що уражають м'язи (м'язові дистрофії, зміни при гіподинаміях), а також допомагає розробляти ефективні методи лікування та тренування спортсменів.

За своїми властивостями м'язи характеризуються великою еластичністю, пластичністю та скоротливістю. Це єдина унікальна природна система, наділена здатністю перетворювати безпосередньо хімічну енергію в механічну з високим коефіцієнтом корисної дії.

Морфологічно м'язи у хребетних тварин поділяють на поперечно-смугасті, або скелетні, та гладенькі. Перші під мікроскопом мають вигляд довгих волокон, в яких регулярно чергуються світлі й темні смуги. Другі складаються з коротких волокон, що не містять смуг (рис. 22.1).



**Рис. 22.1. Типи м'язової тканини:**  
А – волокна скелетних м'язів;  
Б – волокна серцевого м'яза;  
В – гладенькі м'язові волокна;  
1 – ядра;  
2 – поперечна смугастість.

Структурною одиницею м'язової тканини є м'язове волокно (міоцит), яке утворилося в результаті злиття багатьох ембріональних м'язових клітин. Саме тому кожне м'язове волокно містить багато ядер, що розташовані по краях по всій довжині.

Поперечносмугасті м'язи скорочуються лише на 1/3 від вихідної величини, тоді як гладенькі м'язи, скорочуючись, можуть зменшувати свій поздовжній розмір навіть у декілька разів, наприклад, м'яз матки під час пологів. Відповідно гладенькі м'язи скорочуються повільніше – через декілька секунд, попережносмугасті – через кілька мілісекунд. Під час скорочення скелетні м'язи можуть виконувати роботу, вкорочуючись при цьому на певну відстань. Таке скорочення називають ізотонічним. М'язи, які не можуть укорочуватись під час скорочення (не можуть виконувати фізичної роботи), розвивають тільки напруженість. Про такі м'язи говорять, що вони скорочуються за ізометричним принципом. Прикладом такого скорочення може бути зміна напруженості коротких міжхребцевих м'язів при піднятті вантажів. Для всіх видів скорочення м'язів характерним є виділення певної кількості теплової енергії, спричиненої структурними перебудовами в міоцитах. Функції і властивості м'язів зумовлені їх хімічною структурою.

Наводимо хімічний склад скелетних м'язів (табл. 22.1).

Таблиця 22.1. *Хімічний склад попережносмугастих м'язів ссавців*

Речовина	Вміст (% на сиру масу)
Вода	73-78
Сухий залишок	22-27
<b>У тому числі:</b>	
Білки	17-21
Глікоген	0,5-3,0
Фосфоліпіди	0,02-1,0
Холестерин	0,02-0,23
Креатинін	0,003-0,005
АТФ	0,25-0,40
Креатин+креатинфосфат	0,2-0,55
Карнозин	0,2-0,3
Молочна кислота	0,01-0,02
Неорганічні речовини	1,0-1,5

М'язова тканина тварин і людини містить від 73 до 78 % води. Приблизно 22-27 % від маси м'яза припадає на частку сухого залишку, переважно білків. Крім білків, у м'язах знаходяться глікоген та інші вуглеводи, різні ліпіди, екстрактивні речовини та мінеральні солі.

В м'язах розрізняють 3 види білків: білки саркоплазми, білки міофібрил і білки строми.

У саркоплазмі м'язів містяться білки, що розчиняються у воді або сольових розчинах. Донедавна в цих білках розрізняли міогенну, альбумінову, глобулінову та міоглобінову фракції. Але ці фракції не однорідні.

Так, міогенна фракція включає в себе ряд ферментів гліколізу. Неоднорідними є й інші білки саркоплазми. Зокрема тут виявлено білки-ферменти, що знаходяться в мітохондріях і відповідають за тканинне дихання. Міоальбумін саркоплазми за хімічними властивостями нагадує альбумін плазми крові. Міоглобін м'язів – типовий хромопротеїн, що, як і гемоглобін, з'єднується з киснем і забезпечує процес дихання м'язів. Червоний колір м'язів зумовлений великим вмістом у них міоглобіну. Міоглобін має в 5 разів більшу спорідненість із киснем, ніж гемоглобін. Це сприяє забезпеченню значного резерву кисню в м'язовій тканині при його нестачі.

*Білки міофібрил.* До складу міофібрил входять такі білки: міозин (56-60 %), актин (20-25 %), тропоміозин (10-15 %) і тропоніновий комплекс (4-6 %).

*Білки строми* в поперечносмугастих м'язах представлені переважно колагеном, нейрокератином, еластином тощо. Ці білки входять до складу сполучнотканинних елементів стінок судин, нервів та сарколеми.

*Lipids.* У м'язах знаходяться нейтральні жири, стериди, фосфоліпіди. Нейтральні жири входять у простір між структурами м'язових волокон і відіграють роль резервного жиру. Їх вміст дуже непостійний.

Холестерин і фосфоліпіди є обов'язковими складовими компонентами всіх м'язів і входять до складу клітинних мембран. Вміст фосфоліпідів і холестерину в м'язах збільшується під час тренування.

*Екстрактивні речовини м'язів.* Скелетні м'язи містять ряд важливих екстрактивних речовин: нуклеотиди (АТФ, АДФ, АМФ, ТТФ, УТФ, ЦТФ, інозинмонофосфат), креатинфосфат, креатинін, карнозин, ансерин, карнітин тощо.

Серед них креатин та креатинфосфат мають пряме відношення до скорочення м'язів. В їх синтезі беруть участь 3 амінокислоти: аргінін, гліцин, метіонін. Утворення їх починається в нирках, а завершується в печінці і м'язах. Карнозин і ансерин – це імідазольні дипептиди, які підвищують ефективність роботи іонних насосів м'язової тканини, сприяють збільшенню амплітуди м'язового скорочення, проявляють виражену антиоксидну дію.

З амінокислот у м'язах найбільше глютамінової кислоти та глютаміну.

Безазотні екстрактивні речовини м'язів представлені переважно вуглеводами та продуктами їх обміну. Найбільше в м'язах глікогену. У людини вміст глікогену в м'язах знаходиться в межах 0,4-0,8 %, але під впливом тренування він може збільшуватися до 1,5-3 %. Втомлені м'язи містять незначну кількість глікогену.

Під час роботи глікоген м'язів розпадається на глюкозу, тріозофосфорні ефіри та інші проміжні продукти гліколізу, в тому числі молочну кислоту.

**Мінеральні речовини.** Загальний вміст мінеральних речовин в м'язах на сиру масу становить 1,0-1,5 %. Із катіонів у м'язах переважають  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , є також мідь, марганець, цинк; з аніонів – найбільше фосфатів та сульфатів. За рахунок іонів у м'язах підтримуються сталість рН і осмотична рівновага та здійснюється специфічний вплив на їх збудливість та скоротливість. Зниження концентрації солей у м'язах призводить до зменшення їх збудливості.

## 1. БУДОВА ФІЛАМЕНТІВ І МІОФІБРИЛ

Саркоплазма поперечносмугастих м'язових волокон містить поздовжньо орієнтовані міофібрили, побудовані з білкових філаментів (ниток) 2-х типів – товстих і тонких. Скорочення м'язових волокон здійснюється саме за рахунок ковзання товстих і тонких ниток назустріч одні однім. Їх довжина при цьому залишається незмінною. Хімічну енергію для такого ковзання ниток постачає процес гідролізу АТФ до АДФ і фосфату. Скорочення і розслаблення м'язових волокон регулюються концентрацією іонів  $Ca^{2+}$  у саркоплазмі. Таким чином, скоротлива система м'язів забезпечує перетворення хімічної енергії в механічну.

Товсті філаменти складаються з довгих паличкоподібних молекул білка міозину. Кожна молекула побудована з 2-х важких (молекулярна маса – 200 000 Da) і 4-х легких (молекулярна маса – 16000-25000 Da) поліпептидних ланцюгів. Важкі ланцюги на більшій частині довжини мають  $\alpha$ -спіральну структуру і закручені один навколо одного, утворюючи довгий стержень ("хвіст" молекули) (рис. 22.2).

Кінець важкого ланцюга утворює разом із 2-ма легкими ланцюгами глобулярну голівку молекули. Таким чином, кожна молекула міозину має довгий хвіст і подвійну голівку. Довжина молекули – 150 нм, товщина – приблизно 2 нм. Молекула міозину може згинатись на певній ділянці так,

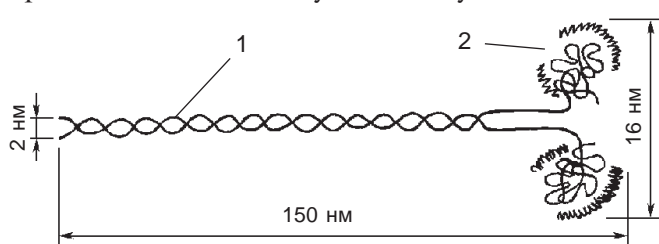


Рис 22.2. Будова міозинової молекули:  
1 – хвіст молекули; 2 – голівка молекули

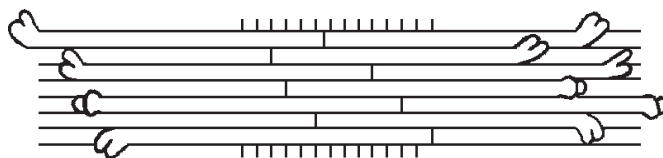


Рис. 22.3. Схема будови товстого міозинового філамента.

що голівка і частина хвоста повертаються, як на шарнірі. Міозин має властивість ферменту АТФази. Активний каталітичний центр локалізований у голівках молекули і містить у зв'язаному стані молекулу АТФ.

Приблизно 400 паличкоподібних молекул міозину об'єднуються в товстий філамент (рис. 22.3).

Молекули розміщені паралельно, причому половина з них звернена голівками до одного кінця філамента, а друга половина – до іншого. По довжині філамента молекули дещо зсунуті одна відносно одної, їхні голівки розташовані по спіралі й утворюють виступи на поверхні ниток. Голівки відсутні в серединній частині філамента. Довжина товстих міозинових філаментів – приблизно 1,5 мкм, діаметр – 10-14 нм.

До складу тонких філаментів входять білки актин, тропоміозин і тропонін. Відомі дві форми актину: глобулярний G-актин і фібрилярний F-актин. Молекули глобулярного актину (молекулярна маса – 42000 Да, діаметр – приблизно 5 нм) нековалентно з'єднуються, утворюючи F-актин. Два ланцюги F-актину закручені один навколо одного в спіраль (рис. 22.4).

Кожна молекула G-актину має центр зв'язування, який у стані спокою заблокований. У поздовжньому жолобку спіралі F-актину розміщена палич-

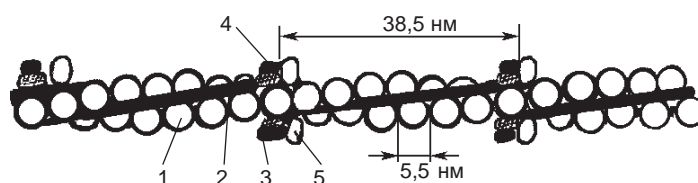


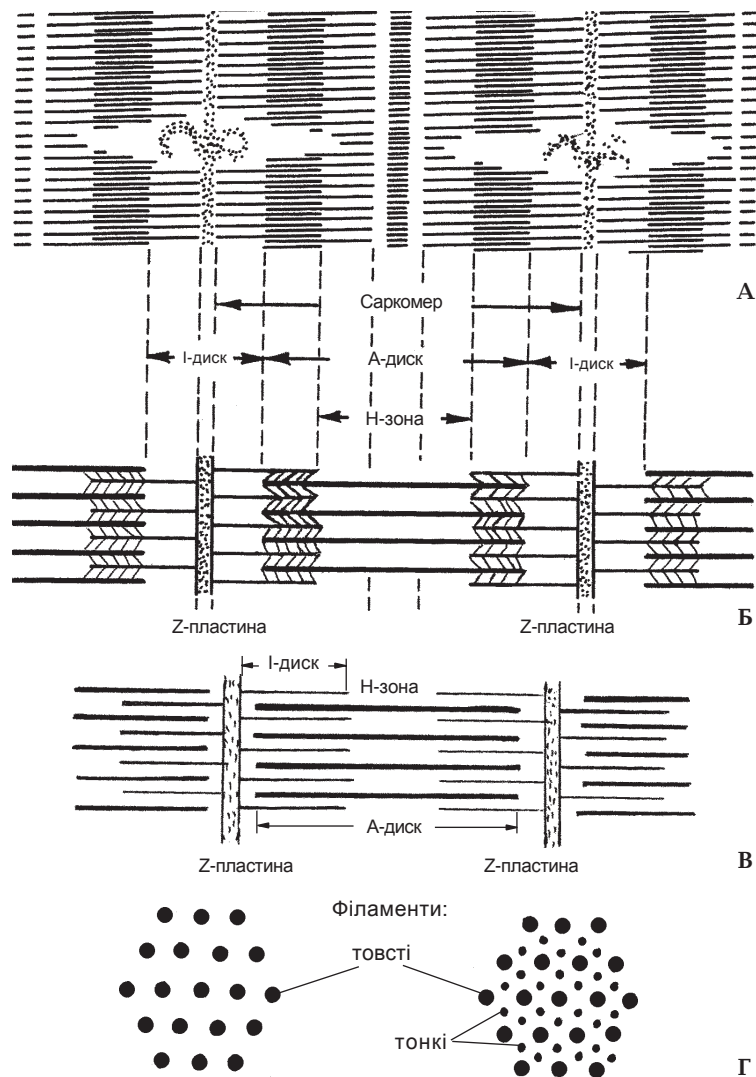
Рис. 22.4. Структура тонкого філамента:

1 – актин; 2 – тропоміозин; 3 – тропонін-С; 4 – тропонін-І; 5 – тропонін-Т.

коподібна молекула білка тропоміозину. З однією молекулою тропоміозину завдовжки приблизно 41 нм контактують 7 пар глобулярного актину. Крім того, така структура включає 1 молекулу глобулярного білка тропоніну, який складається із 3-х субодиниць (С, І, Т). Ці структури об'єднуються кінець до кінця в тонкі філаменти завдовжки 1 мкм. Тропонін і тропоміозин – регуляторні білки, за допомогою яких запускається і виключається утворення поперечних містків між актином і міозином.

Міофібрили містять приблизно 2500 філаментів. Товсті й тонкі філаменти розміщені в міофібрилах упорядкованим чином. На 1 товсту міозинову нитку припадає 2 тонких (при поздовжньому розрізі). На поперечному розрізі тонкі філаменти утворюють шестикутник, у центрі якого розташований товстий філамент. У саркомері, структурній одиниці міофібрили, товсті міозинові нитки розміщені в смугі А, їх обидва кінці вільні, а тонкі нитки – у І-смугі й одним кінцем прикріплені до Z-пластинок.

Тонкі нитки заходять на деяку відстань у смугу А, перекриваючись із товстими нитками. При скороченні міофібрил ділянка перекриття ниток значно збільшується. У повністю скороченому стані весь саркомер перетворюється на зону перекриття (рис. 22.5).



**Рис. 22.5. Схема будови міофібрил поперечносмугастих м'язів:**

*А – вигляд під електронним мікроскопом;*

*Б – у стані розслаблення;*

*В – у стані скорочення;*

*Г – у поперечному перерізі.*

## 2. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ СКОРОЧЕННЯ М'ЯЗОВОГО ВОЛОКНА

Скорочення м'яза ініціюється потенціалом дії, який поширюється від нейром'язового синапсу в обох напрямках вздовж м'язового волокна. Через систему Т-трубочок нервовий сигнал передається на цистерни саркоплазматичної сітки і спричиняє зміни проникності мембран для іонів

$\text{Ca}^{2+}$  і вихід їх у саркоплазму. У стані спокою концентрація  $\text{Ca}^{2+}$  у саркоплазмі становить менше як  $10^{-7}$  моль/л. Внаслідок виходу іонів  $\text{Ca}^{2+}$  із цистерн концентрація їх у саркоплазмі швидко досягає  $10^{-5}$  моль/л, тобто зростає в сотні раз. Іони  $\text{Ca}^{2+}$  приєднуються до кальційзв'язувальної субодиниці тропоніну тонких філаментів, що зумовлює зміну конформації білка. Це, у свою чергу, спричиняє переміщення молекули тропоміозину по жолобку тонкого філамента, в результаті чого на молекулах глобулярного актину в складі F-актину відкриваються центри зв'язування з голівками міозину товстих ниток.

На рис. 22.6 схематично показано цикл утворення і розщеплення поперечних містків, що зумовлює переміщення тонких філаментів назустріч товстим. Міозинові голівки із зв'язаними в АТФазному центрі молекулами АТФ приєднуються до найближчих молекул G-актину тонких ниток. Утворюються поперечні містки. Внаслідок взаємодії актину і міозину АТФазний центр міозинових голівок активується, гідролізує АТФ до АДФ і Фн, які вивільняються з каталітичного центру. Це супроводжується зміною конформації міозину, згинанням голівки молекули в ділянці шарніру. Оскільки міозинова голівка зв'язана з молекулою актину, її рух протягує тонкий філамент вздовж міозинового. Зв'язування в АТФазному центрі голівки міозину нової молекули АТФ викликає розрив поперечних містків і відновлення вихідної конформації молекули міозину. Зв'язування голівки з наступною молекулою актину тонких ниток починає новий цикл. Амплітуда кожного такого переміщення становить близько 11 нм, а частота – приблизно 50 разів на секунду. Одночасна, але не синхронна робота великої кількості міозинових голівок зумовлює за рахунок енергії гідролізу АТФ ковзання тонких і товстих ниток назустріч одні одному і як результат цього – скорочення м'язового волокна.

Коли на волокно перестають надходити нервові імпульси, вихід  $\text{Ca}^{2+}$  із цистерн припиняється (рис. 22.7), а

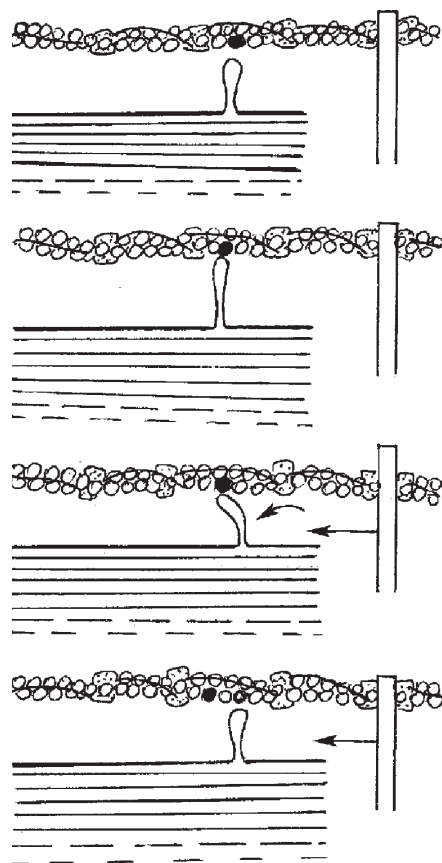
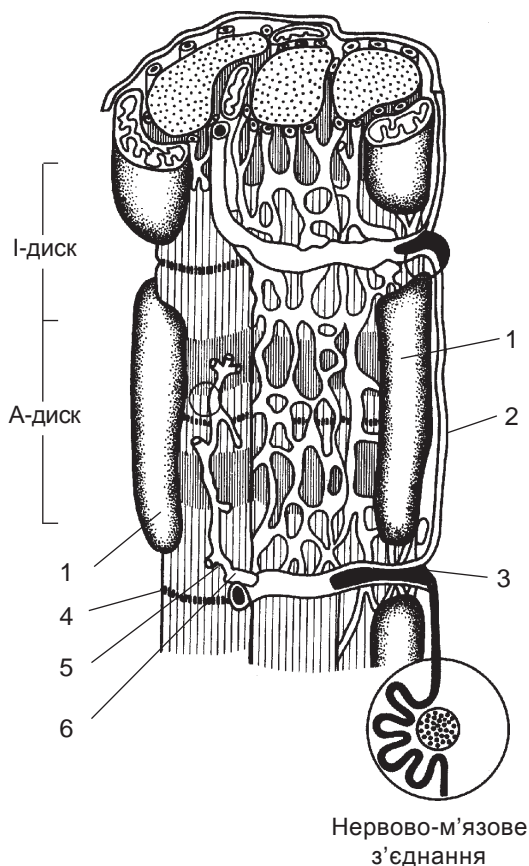


Рис. 22.6. Схема механізму вкорочення саркомеру.



**Рис. 22.7.** Структура волокна скелетного м'яза: 1 – мітохондрія; 2 – сарколема; 3 – Т-трубочка; 4 – Z-лінія; 5 – саркоплазматична сітка; 6 – цистерна.

АТФаза мембран саркоплазматичної сітки, що функціонує як кальцієва помпа, переносить іони  $\text{Ca}^{2+}$  за рахунок енергії АТФ (проти градієнта концентрації) із саркоплазми назад у цистерни. Вміст цієї  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФази в мембрані ретикулула становить 95 % усіх білків мембрани. При зниженні концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  у саркоплазмі до  $10^{-7}$  моль/л комплекс  $\text{Ca}^{2+}$ -тропонін дисоціює, тропоміозин зсувається по жолобку тонкого філамента на вихідне місце, блокуючи центри зв'язування на молекулах актину голівок міозину. Всі поперечні містки розриваються, і волокно розслаблюється. Таким чином, АТФ необхідний і для скорочення м'язів, і для їх розслаблення. При недостатчі АТФ містки між актином і міозином не розриваються і філаменти фіксуються в з'єднаному положенні (контрактура м'яза). Цим пояснюється трупне окоченіння після смерті.

### 3. СКОРОЧЕННЯ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ

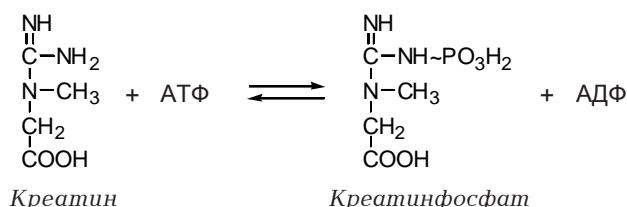
Клітини гладеньких м'язів (міоцити) містять тонкі актинові й товсті міозинові філаменти, але вони не утворюють упорядкованих міофібрил, як у поперечносмугастій м'язовій тканині. Тонкі філаменти містять тропоміозин, але в них немає тропоніну. Для скорочення гладеньких м'язів необхідним є підвищення концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у цитоплазмі міоцитів. Це досягається надходженням позаклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  через потенціалзалежні  $\text{Ca}^{2+}$ -канали. При концентрації  $10^{-5}$  моль/л іони  $\text{Ca}^{2+}$  зв'язуються з білком кальмодуліном і їх комплекс активує фермент кіназу міозину. Остання каталізує реакцію фосфорилування легких ланцюгів міозину, після чого відбувається взаємодія голівок міозину з актиновими нитками, в результаті скорочуються міоцити. Швидкість



скорочення гладенької м'язової тканини в 100-1000 разів менша, ніж у поперечносмугастих м'язах, що зумовлено повільним включенням механізму взаємодії міозину з актином. При зниженні концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в міоцитах комплекс  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулін-кіназа дисоціює, а від міозину відщеплюються фосфорні залишки під дією фосфатази. Активність кінази міозину зменшується при включенні аденілатциклазної системи.

#### 4. ДЖЕРЕЛА ЕНЕРГІЇ М'ЯЗОВОЇ РОБОТИ

Джерелом енергії для скорочення і розслаблення м'язів усіх типів є АТФ. У стані спокою м'язи містять близько 5 мкмоль АТФ на 1 г тканини й у 3-8 разів більше іншої високоенергетичної сполуки – креатинфосфату. Останній утворюється з АТФ і креатину за реакцією, яку каталізує креатинкіназа:



Реакція зворотна: коли наявний у м'язах АТФ використовують для роботи, креатинфосфат під дією креатинкінази швидко передає фосфатну групу на АДФ, завдяки чому відновлюється вихідний рівень АТФ. Утворення АТФ із креатинфосфату і АДФ – це найшвидший шлях генерації АТФ в умовах скорочення м'язів. Крім м'язової тканини, креатинфосфат синтезується тільки в нервовій, але в значно меншій кількості.

Таким чином, м'язи, порівняно з іншими тканинами, запасують більший рівень макроергічних сполук, що має значення для дуже швидкого переходу скелетних м'язів від стану спокою до максимальної активності, коли потреба в АТФ зростає у 20-200 разів. Але запасу АТФ і креатинфосфату вистачає тільки на 6-10 с інтенсивної роботи скелетних м'язів. Ресинтез АТФ у м'язах, які працюють, забезпечується, залежно від умов, окисним або субстратним фосфорилуванням (рис. 22.8).

Так, при легкій і помірній фізичній роботі скелетні м'язи покривають енергетичні затрати шляхом окисного фосфорилування, тобто за рахунок аеробного окиснення таких субстратів, як глюкоза, вільні жирні кислоти і кетонів тіла. При тривалій м'язовій роботі поступово зменшується використання глюкози, а збільшується – жирів, які мобілізуються з жирових депо.

При максимальних фізичних навантаженнях, наприклад, під час спринтерського бігу, доставка кисню до м'язів стає недостатньою для забезпечення енергетичної потреби. Основним шляхом ресинтезу АТФ

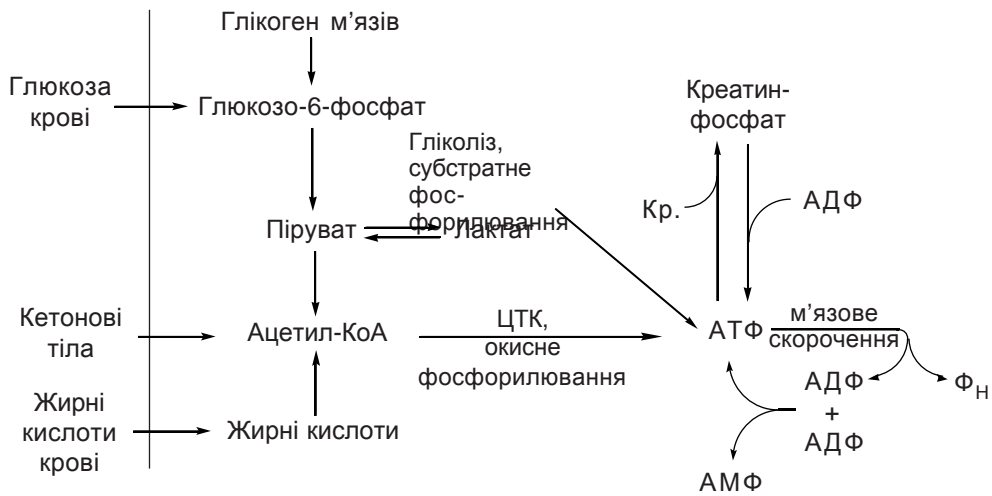
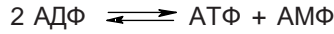


Рис. 22.8. Джерела АТФ у м'язі.

стає анаеробний гліколіз. Глікоген м'язів і глюкоза крові розпадаються до молочної кислоти. При цьому 1 залишок глюкози забезпечує утворення 2-х молекул АТФ. Анаеробний розпад глікогену досягає максимального рівня через 40-50 с безперервної роботи м'яза. Посилення гліколізу ініціюється збільшенням рівня АМФ, який є активатором фосфофруктокінази – основного регуляторного ферменту гліколізу. АМФ утворюється в аденілаткіназній реакції, оскільки при скороченні м'язів збільшується вміст АДФ:



При напруженій фізичній роботі накопичення в м'язовій тканині молочної кислоти і відповідне зниження рН, а також підвищення температури внаслідок виділення тепла знижують ефективність обміну. Молочна кислота дифундує у кров і захоплюється печінкою та серцем. У серцевому м'язі, в якому є ізофермент лактатдегідрогенази ЛДГ<sub>1</sub>, молочна кислота окиснюється в пірвіноградну і далі аеробним шляхом. У печінці частина лактату окиснюється, а частина перетворюється шляхом глюконеогенезу в глюкозу, яка виходить у кров і потрапляє в м'язи, де використовується для відновлення запасів глікогену (цикл Корі) (рис. 22.9).

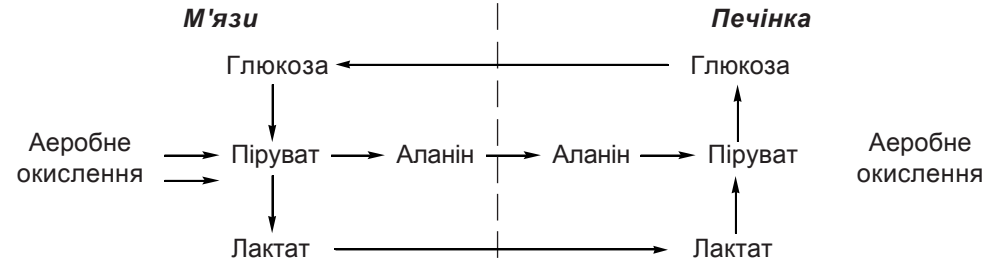


Рис 22.9. Цикл Корі (глюкозолактатний і глюкозоаланіновий цикли).

Ці процеси перебігають у відновний період після інтенсивної м'язової роботи, коли завдяки частому і глибокому диханню в організм надходить додатковий кисень, який використовується для окиснення лактату, пірувату, інших субстратів і для відновлення нормальної концентрації у м'язах АТФ і креатинфосфату.

М'язові волокна поділяють на червоні, білі та проміжні. М'язи людини здебільшого містять усі 3 типи волокон, але в різних співвідношеннях. Саркоплазма червоних волокон містить багато міоглобіну та численні мітохондрії. Саме міоглобін забарвлює м'язові волокна в червоний колір. Цей гемовмісний білок має значно вищу спорідненість із киснем, ніж гемоглобін, а крива насичення киснем міоглобіну – гіперболічної форми. Тому міоглобін приймає кисень від оксигемоглобіну і зберігає у зв'язаному вигляді. У процесі скорочення м'яза, коли потреба в кисні зростає і внутрішньоклітинний парціальний тиск кисню падає,  $O_2$  дисоціює з комплексу з міоглобіном і використовується для тканинного дихання в мітохондріях. Дуже багато міоглобіну в м'язах китів, дельфінів, тюленів, що дає їм можливість запасати необхідну кількість кисню для перебування тривалий час під водою.

Білі волокна містять менше міоглобіну та мітохондрій, але більше глікогену і гліколітичних ферментів. Тому для червоних волокон характерне аеробне окиснення субстратів, а для білих – анаеробний розпад глікогену і глюкози. Крім того, в білих волокнах більша АТФазна активність міозину. М'язи, в яких переважають червоні волокна, скорочуються повільніше, але довго і без ознак втоми. М'язи, що складаються здебільшого з білих волокон, швидко переходять від стану спокою до максимальної активності, скорочуються значно швидше, але раніше втомлюються, оскільки вичерпуються запаси глікогену, а глюкоза з крові надходить повільно. У різних людей співвідношення червоних, білих і проміжних волокон в одних і тих самих м'язах неоднакове, що визначає спортивні можливості, наприклад здатність бігти на короткі чи довгі дистанції.

## 5. ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ОБМІН У СЕРЦЕВОМУ М'ЯЗИ

Скоротливі клітини серцевого м'яза (міокарда) містять усі структури, характерні для волокон поперечносмугастого скелетного м'яза: ядра, міофібрили, побудовані з актинових і міозинових філаментів, мітохондрії, саркоплазматичну сітку. Але, порівняно зі скелетними м'язовими волокнами, міофібрил менше, а мітохондрій значно більше. Останні становлять близько 40 % сухої маси серця. Для роботи серцевого м'яза характерне постійне ритмічне чергування процесів скорочення і розслаблення. Необхідний АТФ утворюється майже повністю за рахунок окисного фосфорилування, тобто аеробним шляхом. У стані

спокою серце споживає за 1 хв 8-10 мл  $O_2$  на 100 г тканини, що приблизно в 15 разів більше від споживання кисню іншими тканинами.

Субстратами окиснення в міокарді є широке коло сполук: вищі жирні кислоти, глюкоза, кетонів тіла, молочна і піровиноградна кислоти, які постачаються кров'ю. Але головним субстратом є жирні кислоти, особливо в стані спокою. На окиснення жирних кислот використовується 60-70 % спожитого міокардом кисню. При фізичному навантаженні відносний внесок жирних кислот в енергетичний обмін міокарда знижується, але абсолютне їх споживання навіть зростає. Під час навантаження збільшується утилізація глюкози і молочної кислоти, яка надходить у венозну кров із скелетних м'язів. Так, при інтенсивній фізичній роботі частка лактату в енергетичному обміні міокарда може досягати 65-90 %. Відповідний напрямок лактатдегідрогеназної реакції, тобто перехід молочної кислоти в піровиноградну, забезпечується наявним у серцевому м'язі ізоферментом ЛДГ<sub>1</sub>, який використовує як субстрат лактат. Потім піруват зазнає окиснювального декарбоксілювання в мітохондріях. Утилізуючи молочну кислоту, серце не тільки отримує енергію, а й сприяє підтриманню постійної величини рН крові. Серцевий і скелетні м'язи містять ферменти окиснення ацетоацетату і  $\beta$ -гідроксибутирату (кетонів тіл), частка яких у продукції енергії становить до 5 %.

Креатинфосфат у серцевому м'язі відіграє подвійну роль: енергетичного резерву і переносить енергію з мітохондрій до міофібрил. Синтезований шляхом окисного фосфорилування в мітохондріях АТФ переноситься транслоказаю через внутрішню мембрану мітохондрій і під дією креатинкінази, яка зв'язана з внутрішньою стороною зовнішньої мембрани, передає макроергічний фосфатний залишок креатину з утворенням креатинфосфату. Останній дифундує в цитоплазму до міофібрил, де розчинна форма креатинкінази каталізує взаємодію креатинфосфату з АДФ, утвореним при скороченні (рис. 22.10). Креатинкіназа складається з 2-х субодиниць (М і В) та існує в 3-х ізоферментних формах: ММ, МВ і ВВ. У серцевому м'язі є всі 3 ізоферменти: в мітохондріях – ММ-форма, а в цитоплазмі – МВ- і ВВ-форми. Ізофермент МВ є в серці й відсутній у всіх інших тканинах організму (ММ-форма – переважно в скелетних м'язах, а ВВ-форма здебільшого в мозку). При

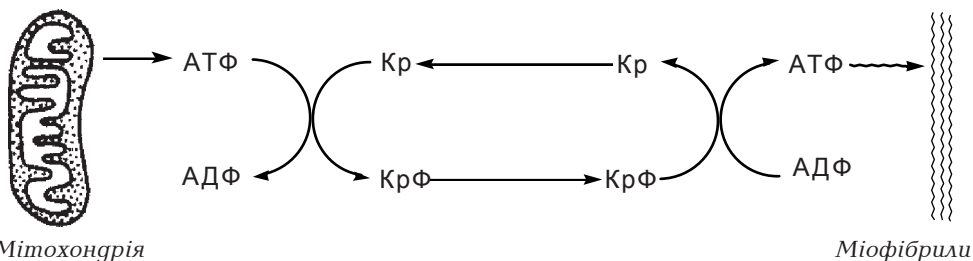


Рис. 22.10. Схема креатинкіназного механізму перенесення енергії всередині клітини.

ураженні міокарда ізоферменти креатинкінази надходять у кров і визначення їх має діагностичне значення.

## 6. БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

Зменшене постачання міокарда кров'ю (ішемія) зумовлює порушення в ньому обміну речовин. Оскільки запаси кисню в міокарді вкрай низькі (міоглобін зв'язує приблизно 0,5 мл  $O_2$  на 100 г м'язової тканини), при ішемії дуже швидко розвивається гіпоксія і припиняється продукування АТФ шляхом окисного фосфорилування. Вміст креатинфосфату і АТФ в ураженій ділянці міокарда швидко зменшується. У початковій стадії ішемії внаслідок дії адреналіну і норадреналіну стимулюється через систему "аденілатциклаза-цАМФ" утворення активної форми фосфорилази. Зниження концентрації АТФ і підвищення АМФ активують ключовий фермент гліколізу — фосфофруктокіназу. У результаті глікоген інтенсивно розщеплюється до молочної кислоти. Таким чином, при гіпоксії в міокарді замість використання лактату відбувається його утворення. Деякий час потреба міокарда в АТФ частково покривається за рахунок гліколізу, але збільшення вмісту лактату стимулює розвиток ацидозу, що гальмує активність фосфофруктокінази. У результаті розпад глікогену і гліколітичне утворення АТФ поступово припиняються.

Нестача АТФ і закислення середовища зумовлюють порушення перенесення іонів через мембрани: в клітини надходять іони  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , виходять іони  $K^+$ . У ранній фазі ішемії зменшується кількість іонів  $Ca^{2+}$ , які надходять у клітини через потенціалзалежні кальцієві канали. Внаслідок ацидозу іони  $Ca^{2+}$  звільняються з комплексів з тропоніном, гальмується АТФазна активність міозину, актоміозин дисоціює. Усе це зумовлює зниження скоротливості міокарда. При тривалій ішемії пошкодження мембрани саркоплазматичного ретикулула і плазматичної мембрани викликає надходження  $Ca^{2+}$  в цитоплазму за градієнтом концентрації. Зростання вмісту в клітині  $Na^+$  і  $Ca^{2+}$  (іонів з високою гідрофільністю), а також лактату, пірувату, продуктів розпаду АТФ і креатинфосфату зумовлює надходження в клітини міокарда рідини, набухання клітин і клітинних органел. Зростає інтенсивність перекисного окиснення ліпідів мембран, їх проникність, ферменти виходять із клітин у кров. Тривала ішемія призводить до незворотних ушкоджень міокарда.

Для діагностики інфаркту міокарда використовують визначення у плазмі крові креатинкінази, аспартатамінотрансферази, ізоферментів лактатдегідрогенази (ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub>), які виділяються в кров із міокардіоцитів. Специфічним критерієм є визначення МВ-ізоферменту креатинкінази, рівень якого досягає максимального через 6 год після інфаркту.

Але підвищений рівень МВ-креатинкінази зберігається недовго (приблизно 12 год). Пізніше і в значно більшій кількості звільняється

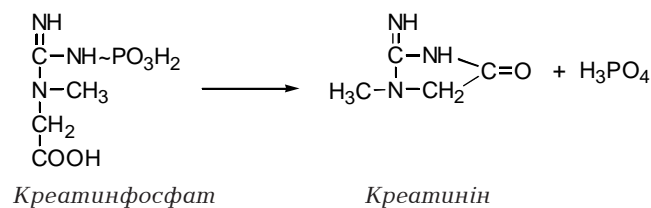
ізофермент ММ-креатинкіназа, спільний для скелетних і серцевого м'язів. Сумарна креатинкіназна активність плазми крові досягає максимального рівня через 24-48 год і утримується 3-5 днів. У 10-100 разів, порівняно з нормою, зростає при інфаркті міокарда активність АсАТ, причому максимальний рівень досягається через 1-2 дні й утримується 4-6 днів. Вміст ЛДГ<sub>1</sub> досягає максимального через 2-3 дні після інфаркту і зберігається підвищеним 7-12 днів.

ЛДГ<sub>1</sub> каталізує також реакцію, в якій як субстрат бере участь не тільки молочна, але і β-оксималяна кислота. Тому в деяких лабораторіях вимірюють активність оксидутиратдегідрогенази (ОБДГ) як показника ЛДГ<sub>1</sub>.

## 7. БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ПРИ М'ЯЗОВИХ ДИСТРОФІЯХ

При прогресуючій м'язовій дистрофії і ряді інших захворювань м'язів (міопатіях) спостерігають зменшення вмісту міофібрилярних білків і збільшення вмісту колагену та еластину. Знижується АТФаза активність міозину, активність гліколітичних та інших ферментів саркоплазми, проте зростає активність ферментів лізосом. Порушення обміну вуглеводів зумовлює зниження концентрації АТФ і креатинфосфату. Змінюється фосфоліпідний склад мембран.

Характерною ознакою м'язових дистрофій є порушення метаболізму креатину, що проявляється утворенням меншої кількості креатинфосфату і виділенням із сечею великої кількості креатину. В організмі людини щоденно синтезується 1-2 г креатину, з яких тільки незначна кількість (до 150 мг) виводиться із сечею в незмінному вигляді, а більшість — у формі креатиніну. Останній утворюється неферментативним дефосфорилуванням креатинфосфату:



Добова кількість креатиніну в сечі здорових людей залежить від маси м'язів і становить для чоловіків 18-32 мг на 1 кг маси тіла, для жінок — 10-25 мг. У кожного індивідуума ця величина досить постійна. Креатинін не абсорбується в ниркових каналцях, тому вміст креатиніну в сечі віддзеркалює фільтраційну здатність нирок. При порушенні цієї функції нирок (хронічний нефрит) збільшується вміст креатиніну в крові, що вказує на ниркову недостатність. При м'язових дистрофіях утворення і виведення креатиніну знижуються, а зростає кількість у

сечі креатину. При зменшенні маси м'язів внаслідок голодування, діабету, гіповітамінозу Е, променевої хвороби, гіпертиреозу також зростає кількість креатину, що виводиться із сечею, і зменшується – креатиніну. Зазначимо, що креатин виділяється із сечею в дітей раннього віку та в жінок під час вагітності і після пологів.

Діагностичною ознакою м'язових дистрофій є також зростання активності в плазмі крові характерних для м'язів ферментів – креатинкінази й амінотрансфераз. Активність креатинкінази в ранній стадії хвороби може перевищувати норму в 10 разів і більше. Пізніше, коли значна частина м'язової тканини зазнає патологічних змін, рівень креатинкінази знижується, іноді до норми.

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ З РОЗДІЛУ "БІОХІМІЯ М'ЯЗІВ"

1. До білків, що є в м'язовій тканині, належать всі нижчеперераховані, за винятком:

- A. Актину
- B. Міозину
- C. Карнозину
- D. Міоглобіну
- E. Колагену

2. Молекули міозину:

- A. Побудовані із 4-х важких і 2-х легких поліпептидних ланцюгів.
- B. Важкі ланцюги утворюють "хвіст" молекули.
- C. Мають довжину 150 нм і товщину 50 нм.
- D. Володіють АТФ-азною активністю, що локалізована у "хвості" молекули.
- E. Об'єднуються разом з білком тропоміозином у товсті філаменти (нитки).

3. Тонкі філаменти (нитки):

- A. Включають білки актин, тропонін, тропоміозин і еластин.
- B. Мають центри зв'язування голівок міозину на субодиницях тропоніну.
- C. Здійснюють гідроліз АТФ завдяки АТФ-азній активності G-актину.
- D. Зв'язують іони  $Ca^{2+}$  специфічними ділянками тропоміозину.
- E. Одним кінцем прикріплені до Z-пластинок.

4. Іони  $Ca^{2+}$  ініціюють скорочення скелетних м'язів (4.1), гладеньких м'язів (4.2), серцевого м'яза (4.3) внаслідок зв'язування з:

- A. АТФ-азним центром міозину
- B. Молекулами глобулярного актину
- C. Однією із субодиниць тропоніну
- D. Тропоміозином.
- E. Кальмодуліном.

5. Під час короткочасної роботи скелетних м'язів із максимальною активністю джерелом АТФ є всі нижчеперераховані процеси, за винятком:

- A. Анаеробного розщеплення глікогену
- B. Ресинтезу із креатинфосфату
- C. Анаеробного гліколізу
- D. Аденілаткіназної реакції
- E. Окиснення жирних кислот.

6. Для синтезу АТФ скелетні м'язи і міокард використовують як субстрати окиснення різноманітні речовини. Яка із них утилізується у міокарді, але не використовується скелетними м'язами?

- A. Глікоген.
- B. Глюкоза.
- C. Молочна кислота.



- D. Жирні кислоти.  
E. Кетонів тіла.
7. Трупне задубіння після смерті людини зумовлюється:  
A. Денатурацією білків міофібрил.  
B. Гідролізом білків міофібрил  
C. Утворенням дисульфідних зв'язків між актином і міозином.  
D. Відсутністю АТФ.  
E. Низьким рівнем іонів  $Ca^{2+}$  у саркоплазмі.
8. Який із шляхів обміну вуглеводів стимулюється у скелетних м'язах під час відпочинку після дуже інтенсивної фізичної роботи?  
A. Гліколіз.  
B. Глікогеноліз  
C. Глюконеогенез.  
D. Глікогенез.  
E. Аеробне окиснення молочної кислоти.
9. Яке із тверджень про білі м'язові волокна неправильне?  
A. Для них характерний анаеробний розпад вуглеводів.  
B. Містять більше, ніж червоні волокна, глікогену.  
C. Містять більше міоглобіну  
D. Швидше скорочуються.  
E. Швидше втомлюються.
10. Характерною ознакою глікогенозу типу V (хвороба Мак-Ардла) є біль у м'язах під час фізичної роботи. Вроджена недостатність якого ферменту зумовлює цю патологію?  
A. Глюкозо-6-фосфатази.  
B. Глікогенсинтази.  
C. Глікогенфосфорилази.  
D. Альфа (1,6) глюкозидази.  
E. Гексокінази.
11. При м'язових дистрофіях спостерігаються всі наступні біохімічні зміни, крім:  
A. Збільшення вмісту в сечі креатиніну.  
B. Збільшення вмісту в сечі креатину.  
C. Зменшення кількості в м'язах креатинфосфату.  
D. Зменшення кількості в м'язах АТФ.  
E. Збільшення активності в плазмі крові креатинкінази.
12. Характерною діагностичною ознакою м'язових дистрофій є підвищене виділення із сечею:  
A. Креатиніну.  
B. Креатину.  
C. Білка.

- D. Індикану.
- E. Білірубіну.

13. Для ранньої діагностики м'язових дистрофій найбільш інформативним є підвищення активності у плазмі крові:

- A. Лактатдегідрогенази.
- B. Аспартатамінотрансферази.
- C. Аланінамінотрансферази.
- D. Креатинкінази.
- E. Альфа-амілази.

14. Активність АсАТ у сироватці крові хворого підвищена в 60 разів. Найвірогідніший діагноз:

- A. Цироз печінки.
- B. Захворювання скелетних м'язів.
- C. Механічна жовтяниця.
- D. Гемолітична анемія.
- E. Інфаркт міокарда.

15. При інфаркті міокарду зростає активність у сироватці крові всіх наступних ферментів та ізоферментів, за винятком:

- A. ЛДГ<sub>1,2</sub>.
- B. АсАТ.
- C. АлАТ.
- D. ЛДГ<sub>5</sub>.
- E. Креатинкінази.

## СЛОВНИК МЕДИКО-БІОХІМІЧНИХ ТЕРМІНІВ

**АВІТАМІНОЗИ** (грецьк. а — заперечна частка; вітамін; озис — хвороба) — хвороби, які виникають у результаті відсутності в їжі певного вітаміну або порушення його засвоєння.

**АВТОЛІЗ** (грецьк. аутоc — сам; лізис — розпад) — спостерігається при видаленні тканин і органів з організму і як ознака відмирання тканин. Він зумовлений дією протеолітичних ферментів.

**АГАМАГЛОБУЛІНЕМІЯ** (грецьк. а — заперечення, гама — літера алфавіту; лат. глобус — кулька (білок); грецьк. гайма — кров) — уроджений розлад обміну, при якому в крові немає гамма-глобуліну. Для захворювання характерні відсутність імунних тіл і зниження реактивності організму.

**АГЛІКОГЕНОЗ** (грецьк. а — заперечення; глікос — солодкий; генос — рід; озис — хвороба) — спадкове захворювання, пов'язане з відсутністю ферменту глікогенсинтетази. У печінці зовсім немає глікогену. Часто виникають, особливо зранку, різко виражені гіпоглікемія з корчами, кетонемія, блювання, порушення розумового розвитку.

**АДАПТИВНІ (індуцибельні) ФЕРМЕНТИ** (лат. адаптаціо — пристосування) з'являються в організмі в результаті пристосування до надзвичайних умов. Вони виникають під дією певних речовин-індукторів.

**АДЕНІЛАТЦИКЛАЗА** — фермент, який локалізується в плазматичній мембрані клітини, містить регуляторну субодиницю на зовнішній мембрані й каталітичну субодиницю на внутрішній поверхні цієї мембрани. Взаємодія регуляторної субодиниці з відповідним гормоном стимулює або пригнічує активність каталітичної субодиниці, яка перетворює АТФ у ц-АМФ.

**АДРЕНАЛІН** (лат. ад — при; реналіс — нирковий) — гормон мозкової частини надниркових залоз. Він належить до групи біогенних моноамінів.

**АДРЕНОКОРТИКОТРОПНИЙ ГОРМОН (АКТГ)** (лат. адреналіс — наднирковий; кортекс — кора; грецьк. тропос — спрямування) — гормон пептидної природи, який продукується базофільними клітинами передньої частки гіпофіза, стимулює функцію кіркової тканини надниркових залоз.

**АЗОТ ЗАЛИШКОВИЙ** — сума всіх небілкових азотовмісних речовин плазми крові. У здорової людини вміст залишкового азоту становить 0,2-0,4 г/л, або 14-25 ммоль/л.

**АЗОТЕМІЯ** (азот і грецьк. гайма — кров) — надлишкова концентрація в крові азотвмісних речовин і білкового обміну (сечовини, креатиніну, креатину, сечової кислоти тощо).

**АЗОТОВИЙ БАЛАНС** — співвідношення між кількістю азотвмісних речовин, які надходять в організм і виділяються із сечею, калом та потом. Буває позитивним, негативним і нульовим (або азотова рівновага). Азотова рівновага — стан, при якому кількість азоту, що надходить і виводиться, однакова.

**АКАТАЛАЗІЯ** (грецьк. а — заперечення; каталаза — фермент) — спадкова аномалія, пов'язана з відсутністю ферменту каталази в крові й тканинах. При акаталазії не відбувається знешкодження перекису водню.

**АКРОМЕГАЛІЯ** (грецьк. акрон — кінцівка; мегас — великий) — непропорційно інтенсивний ріст окремих частин тіла (рук, ніг, підборіддя, надбрівних дуг, носа, язика). Хвороба виникає при ураженні передньої частини гіпофіза, зокрема при її гіперфункції в зрілому віці.

**АКТИВАТОРИ** — речовини, які підвищують активність ферментів або переводять ферменти з неактивного стану в активний.

**АКТИВНА РЕАКЦІЯ СЕРЕДОВИЩА** — реакція середовища, яка визначається концентрацією водневих іонів  $H^+$  або гідроксильних іонів  $OH^-$ . Швидкість і напрямок біохімічних процесів, що лежать в основі життєдіяльності організму, залежать від активної реакції середовища. Вона визначається водневим показником (рН).

**АКТИВНИЙ ТРАНСПОРТ** — перенесення речовин через мембрани проти градієнта концентрації, тобто від низької концентрації речовин до вищої. Він потребує затрати енергії у формі АТФ або електрохімічного потенціалу деяких іонів (наприклад, іонів водню, натрію).

**АКТИВНИЙ ЦЕНТР ФЕРМЕНТУ** — частина молекули ферментативного білка, яка з'єднується із субстратом і від якої залежать каталітичні властивості молекули. Він формується з функціональних груп, які містяться в різних частинах поліпептидного ланцюга, при утворенні нативної структури ферментного білка.

**АЛКАЛОЗ** (арабськ. алкалі — луг; озис — хвороба) — форма порушення кислотно-лужної рівноваги, що характеризується зміною співвідношення між аніонами кислот і катіонами основ крові в бік збільшення катіонів. Розрізняють алкалоз газовий, або дихальний (респіраторний), зумовлений підвищеною елімінацією вуглекислоти, алкалоз обмінний (метаболічний), пов'язаний із порушенням обміну "нелетких" кислот і основ.

**АЛКАЛОЗ КОМПЕНСОВАНИЙ** — порушення кислотно-лужної рівноваги, при якому рН не виходить за межі максимального значення фізіологічної норми (7,45).

**АЛКАПТОНУРИЯ** (грецьк. алкаптон — чорний; урон — сеча) — уроджене захворювання, при якому із сечею виділяється велика кількість (до 0,5 г/добу) гомогентизинової кислоти. Її окиснення киснем повітря надає сечі темного забарвлення. Причина хвороби — відсутність ферменту оксидази гомогентизинової кислоти.

**АЛОСТЕРИЧНИЙ ЦЕНТР** (грецьк. алос — другий, інший; стереос — просторовий, структурний) — ділянка молекули ферменту, яка в результаті приєднання до неї низькомолекулярної сполуки зумовлює зміну просторової (третинної, а іноді й четвертинної) структури ферменту.

**АЛЬБІНІЗМ** (франц. альбінізме — відсутність пігментації) — метаболічний ефект, пов'язаний із втратою меланоцитами здатності синтезувати тирозиназу — фермент окиснення тирозину в 3,4-діоксифенілаланін і перетворення його в меланін. Він характеризується відсутністю пігменту в шкірі, волоссі, райдужній оболонці ока.

**АЛЬФА-2-МАКРОГЛОБУЛІН** (грецьк. альфа — літера; макрос — великий; глобулін — білок) — інгібітор протеїназ, який зменшує можливість внутрішньосудинного згортання крові.

**АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕЇН (АФП)** (грецьк. альфа — літера алфавіту; фетус — плід; протеїн — білок) — ембріональний імуноглобулін, який виробляється в печінці. АФП у високих титрах буває при первинному раку печінки. Поява його в сироватці крові в II і III триместрах вагітності — фізіологічне явище.

**АМІЛОЇДОЗ** (амілоїдна дистрофія) (грецьк. амілон — крохмаль; озис — хвороба) — порушення білкового обміну, яке проявляється відкладанням і накопиченням у селезінці, печінці, нирках амілоїду (складного білка глікопротеїну).

**АМФІБОЛІЧНИЙ ЦИКЛ** (грецьк. амфіболос — двозначний) — взаємозв'язок між катаболічними й анаболічними перетвореннями, які відбуваються як через енергетичну систему АТФ-АДФ, так і через загальні метаболіти. Цей шлях сполучення процесів розпаду і синтезу називаються амфіболічним (двоїстим).

**АМФІПАТИЧНІ СПОЛУКИ** (грецьк. амфі — двоякий) (син. амфіфільні) — сполуки, які містять як полярні (гідрофільні), так і неполярні (гідрофобні) групи. До них належать жирні кислоти, фосфоліпіди, білки, нуклеїнові кислоти.

**АМФОТЕРНІСТЬ** (грецьк. амфотерос — двоякість) — здатність хімічної сполуки проявляти і кислотні, і основні властивості залежно від природи компонента, який реагує з нею. Амфотерністю зумовлена здатність білків крові виконувати буферні функції.

**АНАБОЛІЗМ** (грецьк. анаболе — піднесення, піднімання) — сукупність біохімічних реакцій, спрямованих на утворення й оновлення структурних еле-

ментів і тканин за рахунок синтезу складних молекул із простих. Анаболічні процеси відбуваються за рахунок енергії катаболічних процесів.

**АНАЛЬБУМІНЕМІЯ** (грецьк. ан — заперечна частка; альбумін — білок; гайма — кров) — значне зниження або повна відсутність альбумінів у крові, належить до спадкових патологій.

**АНАЦИДИТАС** (грецьк. ан — заперечна частка; ацидус — кислий) — відсутність кислотності шлункового соку, що свідчить про глибоке ураження функцій шлунка.

**АНГІОТЕНЗИН** (грецьк. ангіо — судина; лат. тензус — напруження) — білок, що підвищує судинний тонус і артеріальний тиск. Він утворюється з бета-2-глобулінів під впливом ферменту нирок реніну у формі неактивного ангіотензину I.

**АНЕМІЯ СЕРПОПОДІБНОКЛІТИННА** (грецьк. ан — заперечення; гайма — кров) — спадкове захворювання, при якому в організмі синтезується аномальний гемоглобін (HbS).

**АНТИВІТАМІНИ** (лат. анти — проти) — речовини, близькі за своєю хімічною природою і структурою до відповідних вітамінів, але не мають їхніх властивостей. Вони конкурують з вітамінами в побудові відповідних ферментів. У результаті утворюється неактивний фермент, порушується обмін речовин.

**АНТИДІУРЕТИЧНИЙ ГОРМОН** (грецьк. анти — проти; діуретикос — сечогінний) — гормон, який секретується супраоптичними та паравентрикулярними ядрами гіпоталамуса. Він депонується в задній частині гілофіза, має виражену антидіуретичну дію.

**АНТИКОДОН** — триплет нуклеотидів на т-РНК, який комплементарний певному кодону в і-РНК.

**АНТИМЕТАБОЛІТИ** (грецьк. анти — проти; метаболе — перетворення) — речовини, які за хімічною будовою близькі до природних сполук (метаболітів), можуть замішувати їх у біохімічних реакціях. Але антиметаболіти не можуть забезпечити нормальний перебіг реакцій, що зумовлює зміну процесів обміну речовин.

**АНТИОКСИДАНТИ** (грецьк. анти — проти; оксис — кислий) — сукупність факторів, спрямованих проти руйнування клітинних мембран вільними радикалами і перекисами.

**АНТИПОРТ** (грецьк. анти — проти) — транспортування однієї сполуки, зумовлене одночасним і протилежно скерованим транспортуванням іншої сполуки, якщо речовини перетинають мембрану в протилежних напрямках (наприклад, іони натрію і калію).

**АНТИТРИПСИН** (грецьк. анти — проти; трипсин — фермент) — глікопротеїн, який є головним інгібітором трипсину й інших протеаз, що з підшлункової залози можуть потрапляти в кров. Він синтезується гепатоцитами, належить до альфа-1-глобулінів. При його недостатності може відбуватися розщеплення білкових структур сполучної тканини трипсином.

**АНУРІЯ** (грецьк. ан — заперечна частка; урон — сеча) — повна відсутність виділення сечі.

**АПОЕРИТЕЇН** (внутрішній фактор Кастла) — мукопротеїн, який синтезується клітинами слизової оболонки шлунка. Він сполучається з вітаміном  $B_{12}$ , утворює комплекс еритеїн і сприяє проходженню вітаміну  $B_{12}$  через стінку кишок.

**АПОФЕРМЕНТ** — білкова частина складного ферменту. Він відповідає за специфічність дії ферменту.

**АТРИОПЕПТИДИ** (лат. атріо — передсердя) — біологічно активні пептиди, виділені з екстрактів тканин передсердя, що регулюють тонус судинної системи й електролітний обмін, посилюють клубочкову фільтрацію і стимулюють виведення натрію та хлоридів за рахунок пригнічення їх реабсорбції у канальцях.

**АТФаза** — фермент, що гідролізує АТФ до АДФ і фосфату. Його дія супроводжується затратою енергії.

**АТФ-синтетаза** — ферментний комплекс, що синтезує АТФ до АДФ і фосфату під час окисного фосфорильовання на внутрішній мембрані мітохондрій.

**АХЛОРГІДРІЯ** (грецьк. а — заперечення; франц. хлоргідор — соляна кислота) — повна відсутність соляної кислоти в шлунковому соці. Вона свідчить про глибоке порушення функції залоз шлунка.

**АЦИДОЗ** (лат. ацідус — кислий; озис — хвороба) — стан організму, при якому настає розлад кислотно-лужної рівноваги. Він характеризується підвищенням концентрації водневих іонів.

**АЦИДУРІЯ** (лат. ацідус — кислий; урон — сеча) — збільшене виділення кислих продуктів із сечею.

**БАКТЕРІОФАГ** — вірус, який може розмножуватися шляхом реплікації в бактеріальній клітині.

**БЕРІ-БЕРІ** (авітаміноз  $B_1$ , аліментарний поліневрит) — захворювання, яке є результатом відсутності вітаміну  $B_1$  в їжі або порушення його засвоєння в організмі.

**БІЛІРУБІН НЕПРЯМИЙ** (вільний) (лат. біліс — жовч; рубер — червоний) — продукт розпаду гемоглобіну. Він утворюється в клітинах ретикулоендотеліальної системи. Це нерозчинна, токсична кислота. Прямої реакції з діазореактивом не дає. У нормі в крові міститься 1,7-17,1 мкмоль/л білірубину непрямого.

**БІЛІРУБІНУРІЯ** (лат. біліс — жовч; рубер — червоний; грецьк. урон — сеча) — поява білірубину в сечі. Виділення прямого білірубину є характерною ознакою паренхіматозної й обтураційної жовтяниць. Цей показник використовують для диференціації жовтяниць.

**БІЛКОВИЙ КОЕФІЦІЄНТ (А/Г)** — відношення кількості альбумінів до кількості глобулінів крові. У нормі він дорівнює 2,0-2,5.

**БІЛОК** — полімер, побудований з амінокислот, сполучених пептидними зв'язками. Він має високу молекулярну масу і складну структуру.

**БІЛОК С-РЕАКТИВНИЙ** — викликає преципітацію С-полісахариду клітинної оболонки пневмокока. У фізіологічних умовах його концентрація дуже мала (0,01 г/л), при запаленні вона збільшується в 20 і більше разів. Білок синтезується гепатоцитами. Він активує систему комплементу, гальмує агрегацію тромбоцитів, стимулює фагоцитоз.

**БІОГЕОХІМІЯ** (грецьк. біос — життя; гео — земля) — розділ природознавства, який вивчає роль живих організмів у геохімічних процесах, біосфері й роль геохімічного середовища в розвитку життя.

**БІОЕНЕРГЕТИКА** (біологічна енергетика) — галузь науки, що досліджує механізми перетворення енергії в процесах життєдіяльності організмів. Вона вивчає джерела енергії, взаємоперетворення різних видів енергії в організмі, регуляцію енергетичних процесів, механізми синтезу АТФ.

**БРОДІННЯ** — ланцюг послідовних реакцій окиснення глюкози або інших речовин в анаеробних умовах до різних кінцевих продуктів: молочної, оцтової, масляної, пропіонової кислот, етилового спирту тощо, залежно від варіанту бродіння.

**БУФЕР** — система, здатна протидіяти зміні рН. Він складається з поєднаної кислотно-основної пари, в якій відношення акцептора до донора протонів дорівнює приблизно 1.

**ВАЗОПРЕСИН** (лат. ваз. — судина; прес — тиснути) — гормон нейросекреторних клітин супраоптичних та паравентрикулярних ядер гіпоталамуса, має антидіуретичну дію, підвищує артеріальний тиск за рахунок звуження судин.

**ВІЛЬСОНА ХВОРОБА** — виникає як результат нестачі церулоплазміну, внаслідок чого іони міді виходять у позасудинний простір, накопичуються у тканинах ЦНС і сполучній.



**ВІРИЛІЗМ** (лат. віриліс — чоловічий) (син. маскулінізація) — прояв гіперфункції кори надниркових залоз. Він виникає в молодих жінок, рідко — у хлопчиків та юнаків. У дівчат розвиваються ознаки, характерні для чоловічої статі. У хлопців вірилізм проявляється передчасним статевим дозріванням.

**ВНУТРІШНЬОКЛІТИННЕ ТРАВЛЕННЯ** — розщеплення (деполімеризація) речовин ферментами, які є в організмі клітини (переважно лізосомальними гідролазами — своєрідним травним апаратом клітини).

**ВОДНИЙ БАЛАНС** — різниця між кількістю води, що надходить в організм і кількістю води, що виводиться з організму за добу. Розрізняють нульовий, позитивний і негативний баланси.

**ГАЛАКТОЗЕМІЯ** (грецьк. галактос — молоко (молочний цукор); гайма — кров) — уроджена метаболічна вада дітей грудного віку, пов'язана з відсутністю ферментів галактокінази і галактозофосфатуридилтрансферази та неможливістю перетворення галактози в глюкозу.

**ГАПТОГЛОБІН** (грецьк. гапто — прив'язувати, прикріплювати; лат. глобус — кулька) — білок альфа-2-глобулінової фракції, глікопротеїн. Утворює з гемоглобіном крові комплексну сполуку, що має пероксидазну активність.

**ГЕМАТУРІЯ** (грецьк. гайма — кров; урон — сеча) — поява в сечі формених елементів крові й оксигемоглобіну.

**ГЕМЕРАЛОПІЯ** (грецьк. хемера — день; ал — сліпий; опс — око) (син. денна сліпота) — різке погіршення зору при поганому освітленні, в сутінках. Це симптом авітамінозу та гіповітамінозу А.

**ГЕМОГЛОБІНОПАТІЇ** (гемоглобін — білок; грецьк. патос — хвороба) — група захворювань, зумовлених порушеннями в будові глобіну, появою аномальних типів гемоглобіну (S, C, F, D, H тощо). Захворювання мають спадковий характер.

**ГЕМОГЛОБІНУРІЯ** (гемоглобін — білок; грецьк. урон — сеча) — поява в сечі гемоглобіну і метгемоглобіну. Причиною є гемоліз еритроцитів із подальшою гемоглобінемією.

**ГЕМОПЕКСИН** — білок бета-глобулінової фракції, який зв'язує гем і не допускає його втрати.

**ГЕМОФІЛІЯ** (грецьк. гайма — кров; філео — люблю) — спадкове захворювання, зумовлене відсутністю певного фактора згортання крові. Частіше виникає гемофілія А. Хворіють нащадки чоловічого роду.

**ГЕН** — ділянка ДНК, на якій записана інформація про первинну структуру білка, що має вигляд послідовно розташованих кодонів.

ГЕННА ІНЖЕНЕРІЯ — напрям молекулярної біології, що розробляє методи конструювання потрібних генів.

ГЕНОТИП (грецьк. генос — походження; типос — форма, відбиток) — сукупність усіх генів клітини, тобто носія генетичної інформації, що контролює формування всіх ознак організму.

ГЕСТАГЕНИ — гормони вагітності й гормони жовтого тіла. Вони можуть утворюватися у надниркових залозах.

ГІДРАТАЦІЯ (грецьк. гідор — вода) — процес приєднання молекул води до молекул, іонів розчиненої речовини або колоїдних часток, що відбувається в біологічних системах.

ГІДРЕМІЯ (грецьк. гідор — вода; гайма — кров) — підвищений вміст води в крові.

ГІДРОКСИЛЮВАННЯ — один із шляхів окиснення субстратів з участю молекулярного кисню, що відбувається в ендоплазматичному ретикулумі (мікросомальне окиснення).

ГІДРОКСИЛЬНИЙ РАДИКАЛ (-ОН) утворюється при відновленні пероксиду водню супероксиданіоном:  $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^- \rightarrow \text{OH}^\cdot + \text{OH}^- + \text{O}_2$   
Він характеризується високою активністю і коротким періодом існування.

ГІДРОЛІЗ (грецьк. гідор — вода; лізис — розклад) — процес розщеплення речовин із приєднанням води в місці розриву міжмолекулярних зв'язків. Перебігає за схемою:



ГІПЕРВІТАМІНОЗИ (грецьк. гіпер — над, понад, вище; озис — хвороба) — стан, викликаний надлишком спожитого або введеного того чи іншого вітаміну.

ГІПЕРВОЛЕМІЯ (грецьк. гіпер — над; англ. волюм — об'єм) — затримка води в кров'яному руслі. До цього призводить здебільшого підвищення вмісту білків і натрію в плазмі.

ГІПЕРГІДРАТАЦІЯ (грецьк. гіпер — над; гідор — вода) — підвищений вміст води в тканинах. Вона виникає внаслідок зменшення кількості альбумінів і натрію в крові при захворюваннях печінки, нирок, білковому голодуванні.

ГІПЕРГЛІКЕМІЯ (грецьк. гіпер — над; глюкус — солодкий; гайма — кров) — підвищення рівня цукру в крові. Норма — 3,3-5,5 ммоль/л.

ГІПЕРКАПНІЯ (грецьк. гіпер — над; капнос-дим) — підвищений вміст вуглекислого газу в артеріальній крові й тканинах організму.

**ГІПЕРКОРТИЦИЗМ** (грецьк. гіпер — над; лат. кортекс — кора) — підвищена секреція гормонів кори надниркових залоз.

**ГІПЕРКРЕАТИНЕМІЯ** (грецьк. гіпер — над; креатин; гайма — кров) — підвищення вмісту креатину в крові (норма 80-110 мкмоль/л). Вона виникає при м'язовій дистрофії, непрохідності кишок, серцевій декомпенсації, ревматоїдному артриті, гіпертиреозі.

**ГІПЕРКРЕАТИНІНЕМІЯ** (грецьк. гіпер — над; креатинін; гайма — кров) — підвищення концентрації креатиніну в крові (норма 60-160 мкмоль/л). Вона з'являється при гострих нефритах і нефрозах, нефросклерозі.

**ГІПЕРЛІПЕМІЯ** (грецьк. гіпер — над; ліпос — жир; гайма — кров) — збільшення вмісту ліпідів у крові (норма — 3-7 г/л). Вона виникає при діабеті, гострих гепатитах, ліпоїдному нефрозі, ексудативному діатезі, токсикозах, голодуванні, різних анеміях.

**ГІПЕРПАРАТИРОЇДИЗМ** (грецьк. гіпер — над; лат. паратиroidеа — парашитовидна залоза) (синдром Реклінгаузена) — підвищення продукції паратгормону. Причиною є пухлинне розростання (аденома) однієї чи кількох парашитовидних залоз.

**ГІПЕРПРОТЕЇНЕМІЯ** (грецьк. гіпер — над; протеїн — білок; гайма — кров) — збільшення кількості білків у плазмі крові (норма 65-85 г/л). Причиною є велика втрата води при блюванні, проносах, тобто цей стан має відносний характер.

**ГІПЕРСТЕНУРІЯ** (грецьк. гіпер — над; стenos — сила; урон — сеча) — постійна висока питома вага сечі. Вона виникає при цукровому діабеті, подагрі, нирковокам'яній хворобі, нефрозах, гарячці.

**ГІПОВІТАМІНОЗИ** (грецьк. гіпо — нижче; вітамін; озис — хвороба) — синдроми, які виникають при недостатньому надходженні в організм вітамінів. Вони можуть бути екзогенними та ендогенними.

**ГІПОКОРТИЦИЗМ** (грецьк. гіпо — нижче; лат. кортекс — кора) — недостатність секреції гормонів кори надниркових залоз. Може бути первинним (ураження кори надниркових залоз — Аддисонова хвороба), вторинним (ураження гіпофіза).

**ГІПОКСІЯ** (грецьк. гіпо — нижче; лат. оксигеніум — кисень) — киснева недостатність, кисневе голодування. Цей стан виникає при недостатньому надходженні в тканини організму кисню або порушенні його використання в процесі біологічного окиснення.

**ГІПОТАЛАМІЧНІ НЕЙРОГОРМОНИ** (релізінг-фактори, релізінг-гормони) — група гормонів пептидної природи, які виділяються гіпоталамусом у

портальні судини аденогіпофіза і стимулюють або пригнічують виділення тропних гормонів гіпофіза.

**ГІПОФЕРМЕНТЕМІЯ** (грецьк. гіпо — нижче; фермент; гайма — кров) — зниження активності постійно наявних у крові ферментів. Вона пов'язана із спадковістю, токсичними й аліментарними ферментопатіями.

**ГІПОХЛОРЕМІЯ** (грецьк. гіпо — нижче; хлор і гайма — кров) — зниження рівня хлоридів у сироватці крові. Нормальний вміст хлоридів сироватки крові 100-107 ммоль/л.

**ГІРСУТИЗМ** (лат.гірсутус — волохатий) — захворювання, яке виникає в результаті гіпофункції надниркових залоз, характерне для молодого віку. Спостерігають ранній розвиток статевих органів та вторинних статевих ознак.

**ГІСТАМІН** — біологічно активна речовина, яка утворюється з гістидину шляхом декарбоксілювання. Міститься майже у всіх органах і тканинах. Він сприяє секреції пепсину і соляної кислоти, розширює судини, знижує артеріальний тиск та є медіатором алергічних реакцій.

**ГОРМОНИ** (грецьк. гормао — збуджую) — речовини органічної природи, що утворюються в залозистих клітинах, виділяються в кров або лімфу і регулюють обмін речовин та розвиток організму.

**ГОРМОНОЇДИ** — біологічно активні речовини, які за своїми властивостями подібні на гормони, виробляються в різних органах і тканинах, крім залоз внутрішньої секреції. Їх ще називають тканинними гормонами. До них належать простагландини, гастрин, секретин тощо.

**ГЛІКЕМІЧНА КРИВА** — графічне зображення результатів дослідження толерантності до глюкози після цукрового навантаження. Її використовують для діагностики цукрового діабету, мікседеми, гіперінсулінізму тощо.

**ГЛІКОНЕОГЕНЕЗ** (грецьк. глюкус — солодкий; генос — народження) — біосинтез глікогену. Він здійснюється у всіх клітинах організму, особливо енергійно перебігає в печінці і скелетних м'язах. Синтез глікогену починається з глюкози.

**ГЛІКОГЕНОЛІЗ** (глікоген; грецьк. лізис — розпад) — розпад глікогену з подальшим вивільненням енергії, який відбувається шляхом гідролізу і фосфоролізу.

**ГЛІКОГЕНОЗИ** (грецьк. глікос — солодкий, генос — рід; озис — хвороба) — група спадкових захворювань, викликаних накопиченням глікогену в клітинах. Вони зумовлені дефіцитом ферментів глікозидаз, які розщеплюють глікозидні зв'язки вуглеводних полімерів.

ГЛІКОЛІЗ — складний ферментативний процес перетворення глюкози, який перебігає у тканинах тварин і людини без споживання кисню, до молочної кислоти й АТФ.

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ — синтез глюкози з неуглеводних джерел. Головним місцем новоутворення є печінка, меншою мірою — нирки, слизова кишок.

ГЛЮКОКОРТИКОЇДНІ ГОРМОНИ — гормони кори надниркових залоз, які діють на вуглеводний та білковий обмін при менш вираженому впливі на водно-сольовий обмін.

ГОНАДОТРОПНІ ГОРМОНИ — біологічно активні речовини, які виділяються передньою частиною гіпофіза, стимулюють функції статевих залоз.

ДЕЗАМІНУВАННЯ — процес відщеплення аміногрупи ( $\text{NH}_2$ -групи) від органічних сполук (амінокислот, амінів, амінопуринів, амінопіримідинів, їх нуклеотидів і нуклеозидів), що супроводжується заміщенням  $\text{NH}_2$ -групи якоюсь іншою.

ДЕНАТУРАЦІЯ — порушення вищих рівнів організації білкових молекул із збереженням первинної структури.

ДІАБЕТ АМІННИЙ (симптом Фанконі) — характеризується високою екскрецією амінокислот із сечею, глюкозурією, гіперфосфатурією.

ДІАБЕТ ЦУКРОВИЙ (інсулярний) — захворювання, яке є результатом недостатності інсуліну, які виробляються бета-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози.

ДІАБЕТ НЕЦУКРОВИЙ — захворювання, яке характеризується виділенням дуже великої кількості рідини із сечею в результаті порушення процесу зворотного всмоктування води канальцями нирок.

ДІАБЕТ НИРКОВИЙ (ренальний) — первинна ренальна глюкозурія, пов'язана з аномаліями реабсорбції глюкози в ниркових канальцях.

ДІАБЕТ СТЕРОЇДНИЙ — захворювання, що виникає внаслідок надлишкової продукції глюкокортикоїдів (синдром Кушинга).

ДИСАХАРИДАЗИ — ферменти, які розщеплюють дисахариди в процесі пристінкового травлення вуглеводів. Це в основному мальтаза, сахараза, лактаза.

ДИХАЛЬНИЙ ЛАНЦЮГ — сукупність проміжних переносників (ферменти і неферментні компоненти) електронів і протонів у процесі тканинного дихання до  $\text{O}_2$ .

**ДИХАЛЬНИЙ КОЕФІЦІЄНТ** – відношення виділеної за певний проміжок часу вуглекислоти до об'єму поглинутого кисню ( $\text{CO}_2/\text{O}_2$ ). При окисненні вуглеводів дихальний коефіцієнт дорівнює 1,0; жирів – 0,7; білків – 0,8.

**ДОМЕНИ** – ділянки одного поліпептидного ланцюга, в яких інтенсивно спіралізовані частини утворюють глобули. У таких білках глобулярні ділянки чергуються з фібрилярними. Вважають, що домени є молекулярною основою формування центрів біологічно активних білків (ферментів, гормонів, антитіл тощо).

**ЕКЗЕРГОНІЧНІ РЕАКЦІЇ** – реакції, що супроводжуються зменшенням вільної енергії сполук. Процеси катаболізму мають екзергонічний характер, але вони призводять до використання енергії розсіюваних зв'язків для ендергонічних процесів.

**ЕКЗОНИ** – ділянки в структурних генах, які несуть інформацію про структуру поліпептидного ланцюга.

**ЕКЗОЦИТОЗ** – процес надходження макромолекул із клітин у зовнішнє середовище. Він характерний для клітин, які секретують великі молекули, наприклад білки.

**ЕЛОНГАЦІЯ** – нарощування поліпептидного ланцюга на функціональній рибосомі в ході синтезу білка. Вона здійснюється протягом кількох стадій.

**ЕНДЕРГОНІЧНІ РЕАКЦІЇ** – реакції, які призводять до накопичення (заснавання) енергії сполук. Це анаболічні процеси.

**ЕНДОПЕРЕКИСИ** – продукти циклооксигеназного та ліпопероксидазного шляхів окиснення вільних поліненасичених жирних кислот. Так, при циклооксигеназному окисненні арахідонової кислоти утворюються циклічні ендоперекиси: простагландини  $G_2$  і  $H_2$ . Внаслідок ліпооксигеназного окиснення арахідонової кислоти утворюються аліфатичні гідроперекиси (ейкозотрієнові та пентаєнові кислоти) – проміжні продукти біосинтезу лейкотрієнів.

**ЕНДОПЛАЗМАТИЧНИЙ РЕТИКУЛУМ** – внутрішня клітинна сітка, яка являє собою сукупність каналців і цистерн, що пронизують цитоплазму клітини. При виділенні ендоплазматичної сітки фрагменти її утворюють часточки, які нагадують міхурці – мікосоми. Канальці побудовані з мембран, до зовнішнього боку яких кріпляться рибосоми.

**ЕНДОЦИТОЗ** – процес специфічного захоплення клітинами різних речовин за допомогою спеціальних рецепторів. Поглинання макромолекул і сторонніх речовин клітини відбувається шляхом піноцитозу.

**ЕФЕКТОРИ** – речовини, що керують активністю ферментів. Ізостеричні ефектори діють на активні центри, алостеричні – на алостеричні центри ферментів, активуючи або пригнічуючи їх дію шляхом зміни конфігурації.

**ІЗОФЕРМЕНТИ** – це ферменти, утворені з двох або більше одиниць, поєднаних у різних пропорціях. Вони мають декілька подібних, але не однакових, молекулярних форм. Наприклад, лактатдегідрогеназа складається з двох субодиниць (Н і М), які, з'єднуючись у різних пропорціях, зумовлюють п'ять множинних форм ферменту (ЛДГ<sub>1</sub>, ЛДГ<sub>2</sub>, ЛДГ<sub>3</sub>, ЛДГ<sub>4</sub>, ЛДГ<sub>5</sub>).

**ІММОБІЛІЗОВАНІ ФЕРМЕНТИ** – ті, що "прикріплені" до штучної мембранної основи або до нерозчинного у воді носія. При цьому ферменти зберігають частково або повністю свої каталітичні властивості.

**ІМУНОГЛОБУЛІНИ** – гетерогенні фракції білків сироватки крові з властивостями антитіл. Найбільш вивчені імуноглобуліни М, А, D, Е.

**ІНГІБІТОРИ** – речовини різноманітної хімічної природи, які гальмують або повністю пригнічують хімічні, фізико-хімічні та біологічні процеси.

**ІНГІБІТОРИ ДИХАННЯ** – речовини, які блокують транспорт електронів по дихальному ланцюгу. Наприклад: антибіотик антимицин блокує дихальний ланцюг на рівні цитохрому b і c та виводить із ладу ділянку ланцюга до блоку.

**ІНГІБІТОРИ ФОСФОРИЛЮВАННЯ** – речовини, що діють на АТФ-синтезу, перешкоджаючи використанню протонного потенціалу для синтезу АТФ, наприклад, антибіотик олігоміцин.

**ІНТЕРМЕДІН** – гормон проміжної частки гіпофіза, що стимулює меланоцити. Це поліпептид, дія якого полягає у сприянні накопиченню меланіну в меланоцитах шкіри людини.

**ІНТЕРФЕРОН** – специфічний білок, що належить до γ-глобулінової фракції білків і синтезується в клітинах організму у відповідь на появу вірусів, пригнічуючи їх розмноження.

**ІНТРОНИ** – неінформативні ділянки структурних генів, які можуть вклинюватися в екзони і, очевидно, виконують для них додаткову регуляторну функцію.

**ІОННІ ГРАДІЄНТИ** – різниця концентрації певних іонів у різних місцях цитоплазми (цитоплазматичний градієнт) або між цитоплазмою і зовнішнім середовищем (мембранний градієнт).

**ІОНОФОРИ** – речовини, які переносять або сприяють перенесенню через мембрани іонів. Вони роз'єднують дихання і фосфорилування. Іонофори можуть бути й антибіотики: валіноміцин, нігеріцин, граміцин А.

**КАЛІКРЕЇНИ** – специфічні ферменти кінінової системи (кініногенази), які активують перетворення кініногенів у кініни. Вони перебувають переважно у стані своїх попередників – калікреїногенів. Їх використовують для зниження артеріального тиску.

**КАЛЬЦИТОНІН** – пептидний гормон, який утворюється в щитовидній залозі.

**КАСКАДНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ** – активація ферментативних процесів за допомогою низки посередників (підсилювачів). Такі механізми властиві процесу згортання крові, мобілізації і синтезу глікогену, мобілізації резервних ліпідів тощо. Незважаючи на багатоступеневість процесів, результату можна досягти досить швидко.

**КАСТА ФАКТОР** – білок гастромукопротеїд (апоеритеїн), який синтезується клітинами слизової оболонки і забезпечує перенесення вітаміну  $B_{12}$  до клітин кишок.

**КАТАБОЛІЗМ** – сукупність реакцій, які супроводжують розпад складних органічних сполук їжі й речовин клітини.

**КАТАЛ** – кількість ферментів, які каталізують перетворення 1 моля субстрату в продукт реакції за 1 с ( $1 \text{ кат} = 6 \cdot 10^7 \text{ МО}$ ).

**КАТЕПСИНИ** – група тканинних внутрішньоклітинних ферментів – (ендопептидаз), які розщеплюють у білках і пептидах пептидні зв'язки. Вони містяться переважно в ліпосомах, але їх виявляють і в гіалоплазмі, мітохондріях, ендоплазматичному ретикулумі. Лізосомальні катепсини найактивніші в кислому середовищі.

**КАТЕХОЛАМІНИ** – групи медіаторів і гормонів, які належать до біогенних амінів, що утворюються з фенілаланіну і тирозину. Головними представниками є адреналін і норадреналін.

**КЕТОЗ** – вид ацидозу, викликаний збільшенням у крові кетонівих тіл (ацетону, ацетооцтової і бета-оксимасляної кислот).

**КІНІНИ** – тканинні гормони пептидної природи. Діють гіпотензивно, оскільки система кінінів має властивість розслаблювати гладку мускулатуру, що викликає зниження артеріального тиску.

**КЛІТИННА ОБОЛОНКА, або ГЛІКОКАЛІКС**, – периферична зона на поверхні більшості еукаріотичних клітин. Глікокалікс складається з бокових олігосахаридних ланцюгів мембранних гліколіпідів і протеогліканів.

**КОДОН** – одиниця генетичної інформації, комбінація трьох нуклеотидів у ланцюгу ДНК, завдяки якій кодується певна амінокислота, тобто послідовність амінокислот у білку залежить від послідовності азотистих основ у ДНК.

**КОЕФІЦІЄНТ ФОСФОРИЛЮВАННЯ** – відношення кількості зв'язаної з АДФ  $H_3PO_4$  в момент окисного фосфорилування і синтезу АТФ у дихальному ланцюзі до кількості поглинутого кисню (P/O).



**КОМПАРТМЕНТАЛІЗАЦІЯ** — просторове роз'єднання за допомогою біомембран ферментів від своїх субстратів у клітині або метаболічних процесів, які взаємно несумісні. Прикладом останніх можуть бути шляхи синтезу жирних кислот (у цитоплазмі) і шляхи її розпаду (в мітохондріях).

**КОМПЛЕКС, або АПАРАТ, ГОЛЬДЖІ** — мембранні утворення, що мають вигляд ущільнених сіток або серпоподібних цистерн із вакуолями, розміщеними біля ядра. Вони беруть участь у синтезі полісахаридів і глікопротеїнів.

**КОМПЛЕМЕНТАРНІСТЬ** — взаємна відповідність у хімічній будові двох макромолекул, що забезпечує їх взаємодію: здвоєння двох ниток ДНК, з'єднання ферменту із субстратом, антигену з антигілом.

**КОН'ЮГАЦІЯ** — процес біосинтезу, при якому сторонні сполуки і їх метаболіти з'єднуються з легкодоступними ендогенними субстратами (наприклад, глюкуронова кислота, сульфат, ацетил, гліцин) і утворюють парні сполуки — кон'югати.

**КОРЕПРЕСОР** — кінцевий продукт синтетичної реакції, який, взаємодіючи з білком-репресором, активує останнього, тобто пригнічує реакцію.

**КОФАКТОРИ** — сполуки небілкової природи, при наявності яких проявляється активність ферментів. Кофакторами можуть бути іони металів, вітаміни, фосфорні ефіри вітамінів, нуклеотиди, порфіринові комплекси тощо.

**КРЕТИНІЗМ** — захворювання, викликане вродженою гіпофункцією щитовидної залози. Спостерігають карликовий ріст — нанізм. Порушуються процеси травлення. Розвивається розумова відсталість.

**КРІОГЛОБУЛІН** — білок, що належить до гаммаглобулінової фракції і з'являється в крові при патології. Відмінною особливістю цього білка є його здатність випадати в осад при температурі нижче 37 °С.

**КСЕНОБІОТИКИ** — синтетичні хімічні сполуки разом із природними нехарчовими речовинами. Це різні продукти, пестициди, гербіциди, промислові отрути, ліки, косметичні засоби, хімічні речовини, які використовуються у побуті.

**КУШИНГА ХВОРОБА** — виникає при утворенні надлишку кортикостероїдів (пухлини, надниркових залоз, гіпофіза, гіпоталамічної ділянки). Вона характеризується гіперглікемією, глюкозурією (стероїдний діабет), остеопорозом, гіпертонією. Певний лікувальний ефект може дати застосування інгібіторів синтезу кортизолу.

**ЛАКТЕМІЯ** — збільшення концентрації молочної кислоти в крові (в нормі — 1-2 ммоль/л).

**ЛЕЙКОТРИЄНИ** – продукти ліпооксигеназного окиснення вільної арахідонової кислоти. Вони беруть участь у стимулюванні проникності судин, деградації лейкоцитів, агрегації тромбоцитів.

**ЛІБЕРИНИ** – гормони пептидної природи, що секретуються гіпоталамусом. Вони стимулюють виділення тропних гормонів гіпофіза, які регулюють функцію ендокринних залоз.

**ЛІПІДОЗИ** – спадкові захворювання, викликані порушенням ліпідного обміну. Більшість із них є ферментопатіями, що мають генетичну природу.

**ЛІПООКСИГЕНАЗИ** – специфічні ферменти, що каталізують утворення перекисів лінолевої, ліноленової й арахідонової поліненасичених жирних кислот.

**ЛІПОТРОПНІ РЕЧОВИНИ** – група сполук, які мають здатність запобігати або затримувати жирову інфільтрацію печінки. До ліпотропних речовин належать холін, метіонін, лецитин, казеїн, інозит, вітамін В<sub>12</sub>, фолієва кислота.

**МАКРОЕРГІЧНІ СПОЛУКИ** – фосфо- і сірковмісні сполуки, в процесі гідролізу яких виділяється велика кількість енергії (від 7000 до 15000 кал на 1 грам-молекулу).

**МЕМБРАННЕ (пристінкове) ТРАВЛЕННЯ** – ферментативне розщеплення речовин в стінці кишок на мембранах мікроборсинок ентероцитів.

**МЕМБРАННІ БІЛКИ** – структурні компоненти мембран, що відповідають за їх специфічні функції.

**МЕЛАНОЛІБЕРИН** – гормон, який регулює меланотропін (МТГ). Він має пептидну природу. Утворюється в гіпоталамусі, стимулює секрецію меланотропіну.

**МЕТАБОЛІЗМ, або ПРОМІЖНИЙ ОБМІН РЕЧОВИН**, – перетворення речовин в організмі з часу їх надходження в клітини до утворення кінцевих продуктів обміну.

**МЕТАБОЛІЧНИЙ БЛОК** – порушення перетворення речовин на певному етапі послідовних реакцій, викликане недостатністю дії відповідного ферменту.

**МІЖНАРОДНА ОДИНИЦЯ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТУ (МО)** – така кількість ферменту, яка каталізує перетворення 1 мкмоль субстрата за 1 хвилину за стандартних (оптимальних) умов.

**МІКСЕДЕМА** – захворювання, викликане гіпофункцією щитовидної залози в дорослих.

**МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДНІ ГОРМОНИ** – стероїдні гормони, що регулюють мінеральний обмін. Вони утворюються в кірковій частині надниркових залоз. Найбільш активними є альдостерон і дезоксикортикостерон.

**МОЛЕКУЛЯРНІ ХВОРОБИ** — захворювання, викликані спадковими дефектами в нуклеотидному коді ДНК. Прикладом таких захворювань є серпоподібноклітинна анемія.

**МОНООКСИГЕНАЗНИЙ ЛАНЦЮГ** — один із способів мікосомального окиснення речовин шляхом гідроксилювання, в якому джерелом електронів і протонів є відновлений НАДФ.

**МУЛЬТИФЕРМЕНТНІ СИСТЕМИ** — системи ферментів, що каталізують в інтактній клітині послідовні реакції, у яких продукт, одержаний з участю першого ферменту, стає субстратом для наступного і т. д. Прикладом може бути ланцюг дихальних ферментів.

**МУТАЦІЯ** — зміна генетичної програми ДНК. Вона залежить від багатьох факторів навколишнього середовища. Речовини, що викликають мутації, називають мутагенами.

**НЕЙРОМЕДІАТОРИ** — хімічні речовини, які виробляються в нервовій системі й беруть участь у передачі імпульсів у нервових центрах, а також від нервів до різних органів, збуджуючи чи гальмуючи їхню діяльність. До них належать ацетилхолін, адреналін, норадреналін, серотонін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота.

**НЕЙРОПЕПТИДИ** — невеликі спеціальні пептиди, що виконують медіаторні функції в синапсах нейронів мозку і деяких клітин кишок.

**ОКИСНЕННЯ ВІЛЬНЕ** — процес споживання кисню, який не супроводжується утворенням АТФ. При зниженні температури зовнішнього середовища відбувається переключення окиснення, поєднаного з фосфорилуванням, на вільне окиснення, в результаті чого в організмі утворюється більше тепла.

**ОКСИТОЦИН** — гормон задньої частини гіпофіза. Нанопептид, який стимулює виділення молока молочною залозою під час лактації і скорочення м'язів матки.

**ОНКОТИЧНИЙ ТИСК** — частина осмотичного тиску крові, зумовлена білком. У нормі він становить у середньому 0,03-0,04 атм. В основному залежить від вмісту альбумінів.

**ОПЕРОН (транскриптон)** — ділянка ДНК, яка підлягає транскрипції в процесі синтезу білка. Він складається з промотора, акцепторної зони, структурних генів і термінатора.

**ОРНТИНОВИЙ ЦИКЛ** — складний циклічний процес, під час якого утворюється сечовина. Це головний шлях знешкодження аміаку в організмі, який проходить в основному в печінці.

**ОРОТАЦИДУРІЯ** (оротова кислота; лат. ацидус — кислий; грецьк. урон — сеча) — рідкісне спадкове захворювання, що супроводжується підвищеною

секрецією оротової кислоти із сечею, викликаною розладом метаболізму піримідинів.

**ОСМОТИЧНИЙ ТИСК** — та сила або тиск, який потрібно застосувати, щоб припинити переміщення води в бік більш концентрованого розчину через напівпроникну мембрану від менш концентрованого.

**ОСТЕОПОРОЗ** — процес, який характеризується підвищенням руйнування кісткової тканини. Внаслідок цього зменшується щільність кісток, вони стають пористими. Спостерігають при зниженні продукції статевих гормонів.

**ПАРАПРОТЕЇНЕМІЯ** — поява в крові незвичайних білків (білка Бенс-Джонса, криоглобуліну, макроглобуліну тощо).

**ПАРАТГОРМОН** — гормон паращитовидних залоз, поліпептид, який регулює обмін кальцію і фосфору в організмі.

**ПЕЛАГРА** — захворювання, причиною якого є відсутність вітаміну РР (син. нікотинава кислота, нікотинамід, ніацин).

**ПЕНТОЗНИЙ ЦИКЛ** — складний циклічний ферментативний процес окиснення глюкози. Він локалізується в розчинній частині цитоплазми тваринних клітин. Основне значення цього шляху полягає в утворенні НАДФН + Н<sup>+</sup>, а також у постачанні процесів синтезу нуклеїнових кислот пентозами.

**ПЕРОКСИСОМИ** — органоїди, що беруть участь у знешкодженні пероксиду водню та радикалів кисню, які є дуже агресивними щодо біологічних структур. Вони містять ферменти: пероксидазу, каталазу, оксидазу D-амінокислот, уратоксидазу тощо. У них окислюються D-амінокислоти, сечова кислота, алкоголь, феноли.

**ПЛАЗМІН** — протеолітичний фермент, що гідролізує у фібрині пептидні зв'язки, утворені залишками аргініну і триптофану.

**ПОДАГРА** — захворювання, яке виникає в результаті утворення надлишку сечової кислоти або кислого урату натрію в організмі. Найбільш імовірна причина подагри — активація синтезу уратів.

**ПОРФІРИНИ** — циклічні тетрапіроли. Для людини мають значення такі: копропорфірини I, III, уропорфірини I, III, протопорфірини, мезопорфірини. Це дуже стійкі, сильно забарвлені в червоний колір сполуки. Збільшення концентрації порфіринів у крові й сечі — явище патологічне.

**ПОРФІРІЇ** — первинне порушення пігментного обміну. Спадкова порфірія (конгенітальна, хвороба Гінтера) супроводжується виділенням червоної сечі, фотодерматозом і гемолітичною анемією із спленомегалією.

**ПОСТТРАНСКРИПЦІЙНИЙ ПРОЦЕСИНГ** – модифікація молекулярної організації РНК, яка відбувається на молекулярному рівні після транскрипції. Ці процеси модифікують РНК, їх об'єднують під загальною назвою "дозрівання" або "сплайсинг" РНК.

**ПРОВІТАМІНИ** – біологічні попередники, з яких у тваринних і рослинних організмах утворюються вітаміни.

**ПРОГЕСТЕРОН** – стероїдний гормон, який синтезується жовтим тілом яєчника, кори надниркових залоз, сім'яними пухирцями, плацентою.

**ПРОЛАКТИН** – гормон білкової природи, який продукується передньою часткою гіпофіза. Він стимулює ріст і розвиток молочних залоз, активує лактацію.

**ПРОМОТОР** – початкова ділянка гена, місце первинного приєднання РНК-полімерази.

**ПРОПЕРДИНОВА СИСТЕМА** – комплекс високомолекулярного білка пропердину, комплементу і солей магнію, який здатний руйнувати бактерії, підвищувати стійкість організму проти інфекції.

**ПРОСТАГЛАНДИНИ** – біологічно активні речовини, похідні поліненасичених жирних кислот із 20 вуглецевими атомами в молекулі. Вони впливають на тонус мускулатури, знижують секрецію шлункового соку, є медіаторами алергічних реакцій тощо.

**ПРОТЕОЛІЗ** – гідролітичне розщеплення пептидних зв'язків білка, яке здійснюється специфічними протеазами.

**ПРОТОМЕРИ** – індивідуальні поліпептидні ланцюги, які входять до складу макромолекул (білкові субодиниці в складі четвертинної структури гемоглобіну, рибонуклеази, лактатдегідрогенази тощо).

**ПРОТОНОФОРИ** – речовини, що сприяють перенесенню через мембрани мітохондрій протонів, вирівнюючи при цьому їх концентрацію і різницю зарядів по обидва боки мембрани. Протонофори можуть повністю роз'єднувати дихання і фосфорилування.

**ПРОТОННИЙ ПОТЕНЦІАЛ** виникає на внутрішній мембрані мітохондрій внаслідок перенесення протонів і електронів по дихальному ланцюгу. Протони концентруються на зовнішньому боці внутрішньої мембрани мітохондрій. Проникнення 2-х протонів із зовнішнього боку всередину мітохондрій викликає синтез 1 молекули АТФ.

**ПРОТРОМБІН** – попередник тромбіну в плазмі крові. Він синтезується в печінці під впливом вітаміну К.

**ПРОТРОМБІНОВИЙ ЧАС** — показник забезпечення вітаміном К. Нормальні величини: дорослі — 11-15 с, новонароджені — 13-18 с, недоношені — 14-20 с.

**РЕАБСОРБЦІЯ** — процес зворотного всмоктування речовин. Здебільшого це  $\text{Na}^+$ -залежний вторинний активний транспорт. Наприклад, зворотне всмоктування амінокислот, глюкози в ниркових каналцях.

**РЕДОКС-ПОТЕНЦІАЛ** (окислювально-відновлювальний потенціал — ОВП) — показник, який використовують для оцінки окисно-відновної здатності сполук.

**РЕЛІЗИНГ-ФАКТОРИ** — речовини, переважно пептиди, що утворюються в нервових клітинах гіпоталамуса, звідки по системі портальних капілярів досягають гіпофіза і регулюють секрецію гіпофізарних гормонів.

**РЕНАТУРАЦІЯ** — відновлення нативної структури і біологічної активності білків після денатурації. Цей процес відбувається самостійно, поступово при значеннях рН і температури, які забезпечують стабільність даного білка.

**РЕНІН** — фермент класу гідролаз, який бере участь в утворенні речовин, що регулюють тиск крові. Він відщеплює від білка плазми поліпептид ангіотензин 1.

**РЕПАРАЦІЯ** — виправлення пошкоджених ділянок одного з ланцюгів ДНК. Існування феномена репарації має велике біологічне значення, бо забезпечує стабільність генетичного апарату в умовах шкідливої дії факторів зовнішнього середовища.

**РЕПЛІКАЦІЯ** — передача генетичної інформації в межах одного класу нуклеїнових кислот, тобто від ДНК до ДНК або в деяких вірусів від РНК до РНК.

**РЕПРЕСІЯ** — пригнічення синтезу білка. Речовини, які пригнічують синтез білка, називають репресорами. Ними можуть бути гормони, білки гістони тощо.

**РИТИСА КОЕФІЦІЄНТ** — співвідношення між активністю ферментів аспартатамінотрансферази (АсАТ) і аланінамінотрансферази (АлАТ) в плазмі крові. У нормі АсАТ/АлАТ дорівнює  $1,33 \pm 0,40$ .

**РОЗ'ЄДНУВАЛЬНІ АГЕНТИ, або РОЗ'ЄДНУВАЧІ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ** — речовини різної природи, які здатні роз'єднувати процеси окиснювального фосфорилювання і дихання. Вони стимулюють дихання, пригнічуючи пов'язане з ним фосфорилювання і синтез АТФ.

**СЕКРЕТИН** — гормон пептидної природи, який синтезується в клітинах слизової оболонки дванадцятипалої кишки, збільшує об'єм секреції і виділення бікарбонатів підшлунковою залозою, посилює секрецію електролітів, гальмує секрецію соляної кислоти та інсуліну.

**СЕЧОВИНА** — важливий кінцевий продукт азотистого (білкового) обміну, кількісне визначення якого в сечі й крові має значення для діагностики патології нирок і печінки. За добу із сечею в нормі виводиться 20-35 г.

**СОМАТОМЕДИНИ** — біологічно активні пептиди сироватки крові, які мають інсуліноподібну дію та стимулюють ріст.

**СОМАТОСТАТИН** — гіпоталамічний нейрогормон, здатний пригнічувати секрецію соматотропного гормону і низки інших гормонів гіпофіза та периферичних ендокринних залоз.

**СОМАТОТРОПІН** — гормон передньої частки гіпофіза. Основна дія — анаболічний вплив на білковий обмін, стимулювання росту скелета і збільшення розмірів тіла.

**СТАТИНИ** — речовини пептидної природи, які виробляються в гіпоталамусі й пригнічують вивільнення гіпофізарних гормонів.

**СТАЦІОНАРНИЙ СТАН** характеризує відкриту термодинамічну систему. Стан називають стаціонарним, якщо параметри системи з часом не змінюються.

**СТЕРКОБІЛІНОГЕН** утворюється в кишечнику в результаті відновлення білірубину бактеріями кишкової флори через проміжний продукт — мезобілірубін. Стеркобіліноген виділяється з калом. Частина його всмоктується через гемороїдальні вени і, потрапляючи у велике коло кровообігу, виділяється із сечею.

**СТРЕПТОКІНАЗА** — протеолітичний фермент, який виділяється з деяких видів стрептококів. Він активує перетворення плазміногена в плазмін, що відіграє роль у розщепленні тромбів.

**ТАЛАСЕМІЯ** — спадкове захворювання, викликане появою в крові мутантів гемоглобіну, в яких альфа- або бета-ланцюги глобіну замінені  $\gamma$ -ланцюгами.

**ТЕСТОСТЕРОН** — чоловічий статевий гормон, стероїд групи андростерону, який утворюється в яєчках, яєчниках, корі надниркових залоз, має найбільш виражену андрогенну активність.

**ТИРОЗИНОЗ** — спадкове захворювання, зумовлене пригніченням активності тирозинкетоглютарової трансамінази й оксидази *p*-оксифенілпіровиноградної кислоти.

**ТИРОКСИН** (3',5'-тетрайодтиронін) — основний гормон щитовидної залози, необхідний для нормального росту, розвитку та диференціації тканин, стимулює роботу серця, білковий, жировий і вуглеводневий обміни, проведення нервових імпульсів.

**ТИРОГЛОБУЛІН** — основний білок щитовидної залози, який містить у ковалентнозв'язаному вигляді практично весь йод залози.

**ТКАНИННЕ ДИХАННЯ** — різновид біологічного окиснення, що перебігає в клітинах з участю  $O_2$  і супроводжується виділенням  $CO_2$  і  $H_2O$  та виробленням енергії у вигляді АТФ; відбувається також у мітохондріях з участю ферментів дихального ланцюга.

**ТРАНСКРИПЦІЯ**, або переписування, — біосинтез РНК на матриці ДНК, тобто перенесення генетичної інформації від ДНК до РНК. Нарощування молекули РНК відбувається в результаті переміщення РНК-полімерази вздовж ДНК і приєднання нуклеотидів, комплементарних матриці.

**ТРАНСКРИПТОН** — специфічний кортикоїдзв'язуючий глобулін. Його хімічна природа — глікопротеїн, що належить до фракції альфа-глобулінів. Транскриптон має високу спорідненість до гідрокортизону.

**ТРАНСЛОКАЗИ** — специфічні мембранні білки-переносники. Роль цих білків полягає в переміщенні гідрофільних речовин через гідрофобний шар.

**ТРАНСЛЯЦІЯ** — передача генетичної інформації від м-РНК до білка. При трансляції відбувається переклад інформації з "мови" нуклеїнових кислот, записаної чотирибуквеним нуклеотидним алфавітом, на "мову" поліпептидного ланцюга, яка ґрунтується на 20-буквеному амінокислотному алфавіті.

**ТРАНСПОЗИЦІЯ ГЕНІВ** — переміщення генів з одного місця в інше в межах однієї молекули ДНК.

**ТРАНСФЕРИН** — білок, що належить до бета-глобулінової фракції і забезпечує транспортування заліза в тканини. Він бере участь у регуляції вмісту вільного заліза в плазмі, запобігаючи надмірному накопиченню його в тканинах і втраті з сечею.

**ТРОМБІН** (син. фібриногеназа) — протеолітичний фермент згортальної системи крові, який каталізує гідролітичне розщеплення фібриногена до фібриномономерів.

**УРЕОГЕНЕЗ** — процес синтезу сечовини, який включає цикл біохімічних перетворень (відомий також під назвою "циклу Кребса") за участю аміаку, вугільної кислоти, орнітину, цитруліну, аспарагінової кислоти, аргініну і відповідних ферментів.

**УРОКІНАЗА** — фермент, що активує перетворення плазміногена в плазмін. Урокіназа — ефективний засіб для розчинення тромбів або попередження їх утворення при тромбофлебітах, тромбоемболіях, інфаркті міокарда.

**ФЕМІНІЗАЦІЯ** — прояв гіперфункції кори надниркових залоз у чоловіків. При цьому спостерігають збільшення молочних залоз, посилення росту волосся на голові, атрофію статевих органів, імпотенцію, а також атеросклероз.



**ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ** — уроджене спадкове захворювання, зумовлене дефіцитом ферменту фенілаланінгідроксилази печінки. Крім фенілпірувату, із сечею виділяються фенілаланін, феніллактат і фенілацетат.

**ФІБРИН** — нерозчинний у воді білок, який утворюється з фібриногена при дії на нього тромбіну в процесі згортання крові. Він є основою тромбу.

**ФІБРИНОГЕН** — білок, розчинний у плазмі крові, який перетворюється у фібрин під дією тромбіну в процесі згортання крові.

**ФЛЮОРОЗ** — захворювання, яке виникає при тривалому вживанні великих доз фторидів. Він призводить до заміщення гідроксіапатитів на фторапатити. При цьому захворюванні зуби стають крихкими, пігментованими (крапчаста емаль), порушуються процеси остеогенезу і настає деформація кісток.

**ФОСФОРИЛЮВАННЯ** — ферментативний процес утворення фосфорорганічних сполук, переважно складних ефірів, у процесах життєдіяльності організму. Він має важливе значення в утворенні макроергічних сполук. Може відбуватися на рівні субстрату і в дихальному ланцюзі.

**ХВОРОБА ДОВГИХ ЛАНЦЮГІВ** виникає внаслідок посттрансляційного протеолізу. Із сечею при цьому виділяються не цілі довгі ланцюги імуноглобулінів, а тільки їх фрагменти. Етіологія хвороби невідома. Діагностика імунохімічна.

**ХІЛОМІКРОНИ** — транспортна форма ліпідів крові. Це тонкодисперсна емульсія тригліцеридів, стабілізованих невеликою кількістю фосфоліпідів, моногліцеридів, вільних жирних кислот і білків.

**ХЛОРОПЕНІЯ** — недостатній вміст хлоридів в організмі. Її може спричинити значне обмеження вживання продуктів, які містять хлорид натрію або великі втрати його при нестримному блюванні, профузних проносах, посиленому потовиділенні тощо.

**ХОЛЕЦІСТОКІНІН** — гормон, який бере участь у гуморальній регуляції секреторної і моторної функції травного каналу, поліпептид. Він виділяється проксимальним відділом тонкої кишки.

**ХРОМОСОМИ** — надмолекулярні структури клітинного ядра, що несуть генетичну інформацію. В основі будови хромосом лежать ДНК, білки гістони і так звані негістонові білки.

**ЦЕРУЛОПЛАЗМІН** — білок, що належить до альфа 2-глобулінової фракції, має блакитний колір і містить у своєму складі 0,32 % міді, окиснює аскорбінову кислоту, адреналін, діоксифенілаланін. При хворобі Вільсона-Коновалова вміст церулоплазміну в сироватці крові значно знижується.

**ЦИСТРОН** — ділянка ДНК, в якій закодована первинна структура одного поліпептидного ланцюга білка або полінуклеотидний ланцюг РНК.

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

### **Розділ "Хімія білків":**

1 C; 2 B; 3 B; 4 B; 5 E; 6 C; 7 C; 8 C; 9 B; 10 D; 11 C; 12 B; 13 D; 14 C; 15 A; 16 E; 17 C.

### **Розділ "Ферменти":**

1 B; 2 D; 3 D; 4 D; 5 A; 6 A; 7 A; 8 D; 9 E; 10 D; 11 C; 12 B; 13 A; 14 E; 15 C; 16 B; 17 D;  
18 E; 19 C.

### **Розділ "Вітаміни":**

1 C; 2 A; 3 A; 4 D; 5 A; 6 B; 7 B; 8 E; 9 A; 10 C; 11 A; 12 A; 13 B; 14 D; 15 D; 16 E; 17 D;  
18 C; 19 B; 20 E; 21 D.

### **Розділ "Гормони":**

1 C; 2 A; 3 D; 4 A; 5 C; 6 D; 7 C; 8 B; 9 D; 10 D; 11 A; 12 B; 13 D; 14 B; 15 B; 16 A; 17 A.

### **Розділ "Біологічні мембрани":**

1 C; 2 D; 3 E; 4 D; 5 D; 6 B; 7 C; 8 C; 9 C; 10 E; 11 C.

### **Розділ "Біоенергетика":**

1 D; 2 D; 3 D; 4 E; 5 D; 6 E; 7 B; 8 E; 9 D; 10 C; 11 E; 12 D; 13 D; 14 D; 15 E; 16 C; 17 A;  
18 D; 19 C; 20 D.

### **Розділ "Обмін вуглеводів":**

1 D; 2 A; 3 B; 4 B; 5 C; 6 C; 7 C; 8 C; 9 B; 10 A; 11 B; 12 A; 13 A; 14 C; 15 A.

### **Розділ "Ліпіди":**

1 E; 2 C; 3 C; 4 D; 5 A; 6 A; 7 B; 8 A; 9 B; 10 C; 11 C; 12 D; 13 D; 14 A; 15 C; 16 C; 17 B;  
18 D; 19 D

### **Розділ "Обмін простих білків":**

1 C; 2 C; 3 C; 4 D; 5 E; 6 C; 7 C; 8 C; 9 B; 10 B; 11 C; 12 B; 13 B; 14 E; 15 C.

### **Розділ "Структура нуклеїнових кислот":**

1 A; 2 C; 3 A; 4 A; 5 A; 6 E; 7 A; 8 C; 9 A; 10 A; 11 B.

### **Розділ "Обмін нуклеотидів":**

1 C; 2 D; 3 C; 4 D; 5 B; 6 A; 7) 7.1 D, 7.2 B; 8) 8.1 B, 8.2 C, 8.3 E; 9 B; 10 E; 11 C; 12 C.

**Розділ "Синтез нуклеїнових кислот і білків":**

1 C; 2 B; 3 D; 4 D; 5 E; 6 C; 7) 7.1 E, 7.2 C, 7.3 F, 7.4 B, 7.5 A, 7.6 D; 8 E; 9) 9.1 A, 9.2 B, 9.3 E, 9.4 C, 9.5 C, 9.6 E, 9.7 D.

**Розділ "Молекулярні механізми спадкових розладів":**

1 D; 2) 2.1 B, 2.2 B, 2.3 B, 2.4 D; 3 E; 4 A; 5 B; 6 E; 7 A; 8 C; 9 B.

**Розділ "Обмін води і мінеральних речовин":**

1 D; 2) 2.1 B, 2.2 C, 2.3 E, 2.4 A, 2.5 D, 2.6 C; 3) 3.1 B, 3.2 C, 3.3 A, 3.4 E, 3.5 A, 3.6 D, 3.7 A, 3.8 E, 3.9 C, 3.10 D; 4) 4.1 A, 4.2 B, 4.3 C, 4.4 A, 4.5 B, 4.6 C, 4.7 D, 4.8 C, 4.9 A, 4.10 C, 4.11 D, 4.12 D, 4.13 C, 4.14 D, 4.15 B; 5 B; 6 B; 7 D; 8) 8.1 B, 8.2 C; 9 D.

**Розділ "Біохімія імунної системи":**

1 D; 2 B; 3 E; 4 E; 5 C; 6 C.

**Розділ "Біохімія крові":**

1) 1.1 E, 1.2 C, 1.3 A, 1.4 B; 2 D; 3 B; 4) 4.1 B, 4.2 D; 5 C; 6 A; 7) 7.1 C, 7.2 A, 7.3 E, 7.4 B,D; 8) 8.1 C, 8.2 D; 9) 9.1 B,D, 9.2 A,E, 9.3 C,F; 10) 10.1 A,D,E,G,K, 10.2 B,C,F,H, 10.3 B,C,F,H, 10.4 A,D,E,G,K, 10.5 B,C,E,I, 10.6 A,D,G,K; 11) 11.1 A,C,D, 11.2 A,B,F,G, 11.3 B,F,G, 11.4 A,E,F.

**Розділ "Біохімія нирок і сечоутворення":**

1 E; 2 E; 3 E; 4 C; 5 E; 6 E; 7 E; 8 E; 9 E; 10 E.

**Розділ "Біохімія нервової системи":**

1 D; 2 B; 3) 3.1 C, 3.2 E, 3.3 D, 3.4 A, 3.5 E, 3.6 A, 3.7 B; 4 C; 5) 5.1 D, 5.2 C, 5.3 E, 5.4 B, 5.5 C, 5.6 E; 6 A; 7 A; 8 C; 9) 9.1 B, 9.2 D, 9.3 D, 9.4 C; 10 D; 11 E; 12 E.

**Розділ "Біохімія печінки":**

1 C; 2) 2.1 B, 2.2 A, 2.3 D, 2.4 E, 2.5 F, 2.6 B, 2.7 D; 3 D; 4 C; 5 D; 6 B; 7 E; 8 A; 9 E; 10 E; 11 C; 12 D; 13 D; 14 D; 15 E; 16) 16.1 D, 16.2 A, 16.3 A, 16.4 C, 16.5 A, 16.6 C, 16.7 A,C, 16.8 E, 16.9 E, 16.10 B, 16.11 E, 16.12 F, 16.13 C; 17) 17.1 A, 17.2 B, 17.3 C, 17.4 C, 17.5 B, 17.6 B, 17.7 B, 17.8 D.

**Розділ "Колаген; еластин і протеоглікани сполучної тканини":**

1 D; 2) 2.1 E, 2.2 B, 2.3 B, 2.4 B,C, 2.5 D; 3 B; 4 B; 5 D; 6 C; 7 C; 8) 8.1 B, 8.2 C, 8.3 D.

**Розділ "Біохімія м'язів":**

1 C; 2 B; 3 E; 4) 4.1 C, 4.2 E, 4.3 C; 5 E; 6 C; 7 D; 8 D; 9 C; 10 C; 11 A; 12 B; 13 D; 14 E; 15 D.