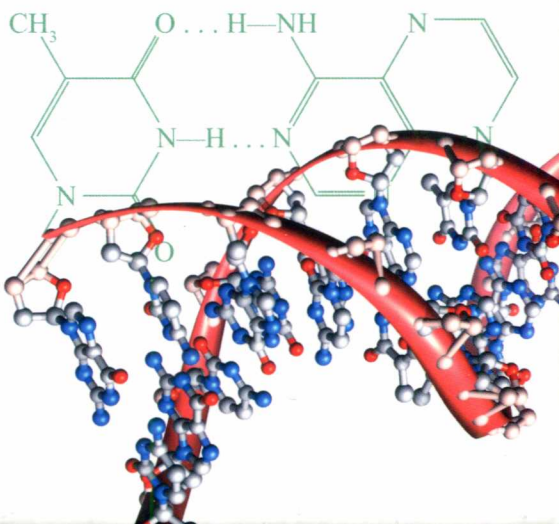
БІОЛОГІЧНА І БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ

За редакцією чл.-кор. НАМН України,
професора **Ю.І. ГУБСЬКОГО**,
професора **І.В. НІЖЕНКОВСЬКОЇ**

У 2 КНИГАХ

2 КНИГА

БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ



МЕДИЦИНА
WWW.MEDPUBLISH.COM.UA

БІОЛОГІЧНА І БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ

Книга 2

БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ

За редакцією чл.-кор. НАМН України,
професора **Ю.І. ГУБСЬКОГО**,
професора **І.В. НІЖЕНКОВСЬКОЇ**

Підручник містить систематизований виклад курсу біологічної хімії відповідно до програми з дисципліни, затвердженої для студентів вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів IV рівня акредитації. В основному тексті підручника розглянуті структура та ферментативні реакції перетворення основних класів біомолекул — білків, амінокислот, вуглеводів, ліпідів, нуклеотидів, порфіринів; висвітлені питання будови та властивостей інформаційних нуклеїнових кислот ДНК і РНК, молекулярної біології та генетики, біохімічні основи фізіологічних функцій організму людини та їх нейрогуморальної регуляції. Значну увагу приділено молекулярним механізмам функціонування клітин крові, печінки, нирок, м'язів, сполучної тканини, імунної та нервової систем. Розглянуто біохімічні основи патогенезу атеросклерозу, цукрового діабету, ожиріння, хвороб ендокринної, імунної, нервової систем та сполучної тканини.

Кожен розділ підручника містить, крім інформаційного матеріалу, тестові завдання для самоперевірки та контролю засвоєння знань.

ISBN 978-617-505-556-4
9 786175 055564
МЕДИЦИНА
WWW.MEDPUBLISH.COM.UA

БІОЛОГІЧНА І БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ

За редакцією чл.-кор. НАМН України,
професора **Ю.І. ГУБСЬКОГО**,
професора **І.В. НІЖЕНКОВСЬКОЇ**

В 2 КНИГАХ
2
КНИГА

БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ

Друге видання, виправлене

ЗАТВЕРДЖЕНО
Міністерством освіти і науки України
як підручник для студентів вищих медичних навчальних
закладів IV рівня акредитації

ВИДАНО
відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я
України № 502 від 22.06.2010 як національний
підручник для студентів вищих медичних навчальних
закладів IV рівня акредитації

КИЇВ
ВСВ «МЕДИЦИНА»
2017

УДК 577.1я73
ББК 547:57(075)
Б63

Затверджено Міністерством освіти і науки України як підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів (лист № 1/11-3466 від 18.03.2016)

Рекомендовано Вченою Радою Національного медичного університету імені О.О. Богомольця до друку як підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації (протокол № 4 від 15.02.2013)

Видано відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 502 від 22.06.2010 як національний підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації

Автори:
Ю.І. Губський, чл.-кор. НАМН України, проф.; *І.В. Ніженковська,* проф.; *М.М. Корда,* проф.; *Б.Г. Борзенко,* проф.; *О.З. Бразалук,* проф.; *Г.М. Ерстенюк,* проф.; *К.О. Єфетов,* проф.; *В.І. Жуков,* проф.; *Н.В. Заїчко,* проф.; *І.О. Комаревцева,* проф.; *М.Б. Луцюк,* проф.; *О.О.Мардашко,* проф.; *І.Ф. Мещишен,* проф.; *К.С. Непорада,* проф.; *О.Я. Скляров,* проф.; *Л.М. Тарасенко,* проф.; *О.М. Торохтін,* проф.; *Т.І. Бондарчук,* доц.; *О.В. Кузнецова,* доц.; *О.В. Лозова,* доц.; *А.С. Ягупова,* доц.

Рецензенти:
Л.І. Остапченко, доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біохімії, директор ННЦ "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка;
О.Г. Резніков, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу ендокринології репродукції і адаптації ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України";
В.О. Калібабчук, доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри медичної та загальної хімії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. : підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В Ніженковська, М.М. Корда та ін. ; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. — 2-е вид., випр. — К. : ВСВ "Медицина", 2017. — 544 с.
Б63
ISBN 978-617-505-556-4

Підручник містить систематизований виклад курсу біологічної хімії відповідно до програми з дисципліни, затвердженої для студентів вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів IV рівня акредитації. В основному тексті підручника розглянуті структура та ферментативні реакції перетворення основних класів біомолекул — білків, амінокислот, вуглеводів, ліпідів, нуклеотидів, порфіринів; висвітлені питання будови та властивостей інформаційних нуклеїнових кислот ДНК і РНК, молекулярної біології та генетики, біохімічні основи фізіологічних функцій організму людини та їх нейрогуморальної регуляції. Значну увагу приділено молекулярним механізмам функціонування клітин крові, печінки, нирок, м'язів, сполучної тканини, імунної та нервової систем. Розглянуто біохімічні основи патогенезу атеросклерозу, цукрового діабету, ожиріння, хвороб ендокринної, імунної, нервової систем та сполучної тканини.

Кожен розділ підручника містить, крім інформаційного матеріалу, тестові завдання для самоперевірки та контролю засвоєння знань.

УДК 577.1я73
ББК 547:57(075)

© Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда, Б.Г. Борзенко, О.З. Бразалук, Г.М. Ерстенюк, К.О. Єфетов, В.І. Жуков, Н.В. Заїчко, І.О. Комаревцева, М.Б. Луцюк, О.О.Мардашко, І.Ф. Мещишен, К.С. Непорада, О.Я. Скляров, Л.М. Тарасенко, О.М. Торохтін, Т.І. Бондарчук, О.В. Кузнецова, О.В. Лозова, А.С. Ягупова, 2017
© ВСВ "Медицина", оформлення, 2017

ISBN 978-617-505-556-4

ЗМІСТ

Вступ. Історія розвитку біохімії 7
Частина І. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ РЕГУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ 15
Розділ 1. Біомолекули і клітинні структури 15
1.1. Хімічний склад живих організмів 15
1.2. Біомолекули та їхні функції 15
1.3. Схема будови прокаріотичних та еукаріотичних клітин 17
1.4. Біологічні мембрани 18
Розділ 2. Ферменти 23
2.1. Ферменти: структура, властивості та класифікація 23
2.2. Механізм дії ферментів 34
2.3. Кінетика ферментативних реакцій. Одиниці активності ферментів 38
2.4. Регуляція ферментативних процесів 53
2.5. Медична ензимологія 56
2.6. Кофактори і коферменти: хімічна будова і функції 65
Розділ 3. Основні закономірності обміну речовин. Цикл трикарбонових кислот 77
3.1. Спільні шляхи перетворення білків, ліпідів, вуглеводів 77
3.2. Включення піровиноградної кислоти в цикл трикарбонових кислот 81
3.3. Цикл трикарбонових кислот, або цикл Кребса 84
Розділ 4. Молекулярні основи біоенергетики 95
4.1. Шляхи споживання кисню в реакціях біологічного окиснення 95
4.2. Тканинне дихання 98
4.3. Хеміосмотичний механізм синтезу АТФ у мітохондріях 104
4.4. Нефосфорилювальне окиснення в дихальному ланцюзі як механізм утворення теплоти в мітохондріях 109
4.5. Інгібітори і роз'єднувачі окисного фосфорилювання 110
Розділ 5. Гормональна регуляція обміну речовин 113
5.1. Загальні властивості гормонів 114
5.2. Класифікація гормонів 116
5.3. Механізм дії гідрофільних гормонів 119
5.4. Механізм дії гормонів, що взаємодіють з внутрішньоклітинними рецепторами 123
5.5. Регуляція секреції гормонів 126

Частина II. МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ, ЛІПІДІВ, АМІНОКИСЛОТ І ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ 128
Розділ 6. Метаболізм вуглеводів та його регуляція 128
6.1. Гліколіз 129
6.2. Спиртове бродіння 138
6.3. Пентозофосфатний шлях катаболізму глюкози 139
6.4. Метаболізм фруктози 144
6.5. Метаболізм сорбітолу 145
6.6. Метаболізм галактози 146
6.7. Глюконеогенез 147
6.8. Метаболізм глікогену 150
6.9. Регуляція глікогенолізу і глікогенезу 155
Розділ 7. Метаболізм ліпідів та його регуляція 159
7.1. Обмін триацилгліцеролів 160
7.2. Обмін жирних кислот 164
7.3. Метаболізм гліцеролу 174
7.4. Біосинтез і утилізація кетонових тіл у нормі та в умовах патології 174
7.5. Обмін фосфоліпідів 179
7.6. Обмін холестеролу 181
7.7. Патологія ліпідного обміну 185
Розділ 8. Метаболізм амінокислот. Ензимопатії амінокислотного обміну 191
8.1. Загальні шляхи перетворення амінокислот 191
8.2. Шляхи утворення і детоксикації амоніаку. Біосинтез сечовини 198
8.3. Спеціалізовані шляхи обміну ациклічних і циклічних амінокислот 203
8.4. Біосинтез порфіринів 225
8.5. Спадкові порушення обміну порфіринів 228
Частина III. МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ. БІОХІМІЯ МІЖКЛІТИННИХ КОМУНІКАЦІЙ 231
Розділ 9. Метаболізм нуклеотидів 231
9.1. Біосинтез і катаболізм пуринових та піримідинових нуклеотидів 231
9.2. Порушення обміну пуринових і піримідинових нуклеотидів 244
Розділ 10. Основи молекулярної біології 248
10.1. Структура дезоксирибонуклеїнової кислоти 249
10.2. Біосинтез дезоксирибонуклеїнової кислоти 251
10.3. Біосинтез рибонуклеїнової кислоти 258
10.4. Біосинтез білка на рибосомах (трансляція) 264
10.5. Антибіотики — інгібітори матричних синтезів 281
10.6. Віруси і токсини — інгібітори матричних синтезів у еукаріотичних клітинах 283
10.7. Біохімічні механізми противірусної дії інтерферонів 284

Розділ 11. Основи молекулярної генетики 287
11.1. Фази клітинного циклу еукаріотів. Біохімічні механізми контролю вступу клітини в мітоз 288
11.2. Молекулярні механізми мутацій 290
11.3. Генетичні рекомбінації 293
11.4. Ампліфікація генів (гени металотіонеїну, дигідрофолатредуктази) 297
11.5. Генна інженерія: загальні поняття, біомедичне значення 298
Розділ 12. Біохімія гормональної регуляції 303
12.1. Гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи 303
12.2. Гормони підшлункової залози 316
12.3. Гормони системи травлення 320
12.4. Гормони щитоподібної залози 323
12.5. Гормональна регуляція гомеостазу кальцію 329
12.6. Стероїдні гормони кори надниркових і статевих залоз 334
12.7. Фізіологічно активні ейкозаноїди 342
12.8. Роль ейкозаноїдів у розвитку запалення 348
Частина IV. БІОХІМІЯ ТКАНИН ТА ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ 351
Розділ 13. Біохімія харчування людини 351
13.1. Макрокомпоненти поживних речовин 352
13.2. Біохімічна роль мікроелементів 354
13.3. Травлення поживних речовин у травному каналі 358
13.4. Порушення травлення окремих нутрієнтів у травному каналі 368
13.5. Вітаміни 370
Розділ 14. Біохімія крові 385
14.1. Дихальна функція еритроцитів 385
14.2. Нормальні і патологічні форми гемоглобіну 388
14.3. Кислотно-основний стан і буферні системи крові 390
14.4. Небілкові речовини плазми крові 394
14.5. Білки плазми крові 399
14.6. Ліпопротеїни плазми крові 411
14.7. Згортальна, антизгортальна та фібринолітична системи крові 414
Розділ 15. Біохімія імунних процесів 423
15.1. Імуноглобуліни: структура, біологічні функції 424
15.2. Медіатори і гормони імунної системи 427
15.3. Біохімічні компоненти системи комплементу людини 430
15.4. Біохімічні механізми розвитку імунодефіцитних станів 433
Розділ 16. Біохімічні функції печінки 436
16.1. Жовчоутворювальна функція печінки 439
16.2. Роль печінки в обміні жовчних пігментів 441
16.3. Патобіохімія жовтяниць 446

16.4. Порушення біохімічних процесів у печінці при окремих захворюваннях ... 451
16.5. Біотрансформація ксенобіотиків і ендогенних токсинів ... 455
Розділ 17. Біохімічні функції нирок ... 467
17.1. Етапи сечоутворення ... 467
17.2. Загальні властивості сечі ... 471
17.3. Хімічний склад сечі ... 472
17.4. Участь нирок у регуляції кислотно-основної рівноваги ... 478
17.5. Особливості обміну речовин у нирках ... 480
17.6. Біохімічні тести функції нирок ... 482
Розділ 18. Біохімія м'язів ... 485
18.1. Будова міофібрил ... 485
18.2. Хімічний склад м'язової тканини ... 486
18.3. Біохімічні особливості міокарда і гладких м'язів ... 489
18.4. Біохімічні механізми скорочення і розслаблення м'язів ... 490
18.5. Джерела енергії для м'язової діяльності ... 493
18.6. Біохімічні зміни в м'язах при патології ... 495
Розділ 19. Біохімія сполучної тканини ... 497
19.1. Будова і обмін колагену ... 497
19.2. Будова еластину ... 500
19.3. Будова і обмін протеогліканів ... 501
19.4. Будова глікопротеїнів ... 505
Розділ 20. Біохімія нервової системи ... 507
20.1. Особливості хімічного складу нервової тканини ... 507
20.2. Особливості метаболізму в нервовій тканині ... 511
20.3. Молекулярні основи біоелектричних процесів на мембранах нейронів ... 515
20.4. Нейромедіатори ... 519
20.5. Порушення обміну медіаторів і модуляторів головного мозку при психічних розладах ... 523
20.6. Нейрохімічні механізми дії психотропних засобів ... 524
Відповіді на тести для самоконтролю ... 526
Предметний покажчик ... 527
Список літератури ... 542

ВСТУП

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ БІОХІМІЇ

Біохімія (біологічна хімія) — наука, що вивчає хімічну природу речовин, які входять до складу клітин живих організмів, їх перетворення, зв'язок цих перетворень з діяльністю органів і тканин та шляхи їх регулювання.

Біохімія складається з кількох розділів.

Статична біохімія вивчає хімічний склад організмів і структуру їх молекул (білків, амінокислот, нуклеїнових кислот, нуклеотидів, вуглеводів та їх похідних, ліпідів, вітамінів, гормонів).

Динамічна біохімія вивчає хімічні реакції, що становлять обмін речовин (метаболізм), а саме шляхи перетворення молекул і механізми реакцій, які відбуваються між ними.

Біоенергетика — розділ динамічної біохімії, який вивчає закономірності синтезу, акумуляції та споживання енергії в біологічних системах.

Функціональна біохімія вивчає біохімічні реакції, що лежать в основі фізіологічних функцій — біохімічні основи травлення поживних речовин у травному каналі; механізми м'язового скорочення, проведення нервового імпульсу, дихальної функції крові, регуляції кислотно-основного стану, функції печінки і нирок, імунної системи тощо.

Біохімія людини, або медична біохімія, — розділ біохімії, який вивчає закономірності обміну речовин у людському організмі, зокрема при захворюваннях.

Як самостійна наука біохімія сформувалася в другій половині XIX ст. Термін "біохімія" запропонував і ввів у науковий обіг у 1903 р. німецький хімік Карл Нойберг.

В історії розвитку біохімії як науки виділяють чотири періоди.

І період — з давніх часів до епохи Відродження (XV ст.). Це період практичного використання біохімічних процесів без розуміння їх теоретичних основ і перших, часом дуже примітивних, біохімічних досліджень. Ще з давніх часів люди знали технологію таких виробництв, заснованих на біохімічних процесах, як хлібопечення, сироваріння, виноробство, дублення шкір. Використання рослин з харчовою та лікувальною метою допомагало виявити властивості окремих речовин рослинного походження.

ІІ період — від початку епохи Відродження до другої половини XIX ст., коли біохімія виокремилася як самостійна наука. Великий дослідник того часу, автор багатьох шедеврів мистецтва, архітектор, інженер, анатом Леонардо да Вінчі провів дослідження і за їх результатами зробив важливий для тих років висновок, що живий організм може існувати тільки в такій атмосфері, в якій може горіти полум'я. Також

потрібно відзначити роботи таких учених, як Т. Парацельс, М.В. Ломоносов, Ю. Лібіх, А.М. Бутлеров, А. Лавуазьє.

III період — з другої половини XIX ст. до 50-х років XX ст. Ознаменований різким збільшенням інтенсивності та глибини біохімічних досліджень, обсягу одержуваної інформації, використанням досягнень біохімії у промисловості, медицині, сільському господарстві. Основні відкриття цього періоду:

1904 р. — Ф. Кнооп відкрив механізм β-окиснення вищих жирних кислот;

1926 р. — Дж. Самнер виділив у кристалічному вигляді фермент уреазу, започаткувавши ензимологію;

1930 р. — В.О. Енгельгардт відкрив процес окисного фосфорилювання;

1930 р. — Л. Полінг успішно дослідив вторинну структуру білка;

1933 р. — Г.А. Кребс детально вивчив орнітиновий цикл утворення сечовини, а у 1937 р. відкрив цикл трикарбонових кислот (ЦТК);

1933 р. — Д. Кейлін виділив цитохром *c* і відтворив процес перенесення електронів по дихальному ланцюгу на прикладі серцевого м'яза;

1938 р. — О.О. Браунштейн і М.Г. Кріцман вперше описали реакції трансамінування, які є ключовими в азотистому обміні.

IV період — з початку 50-х років XX ст. донині. Характеризується широким використанням у біохімічних дослідженнях фізичних, фізико-хімічних, математичних методів, активним і успішним вивченням основних біологічних процесів (біосинтез білків і нуклеїнових кислот) на молекулярному та надмолекулярному рівнях.

Основними відкриттями у біохімії цього періоду були такі:

1953 р. — Дж. Уотсон і Ф. Крік запропонували просторову модель молекули ДНК;

1953 р. — Ф. Сенгер установив амінокислотну послідовність білка інсуліну;

1961 р. — М. Ніренберг розшифрував генетичний код;

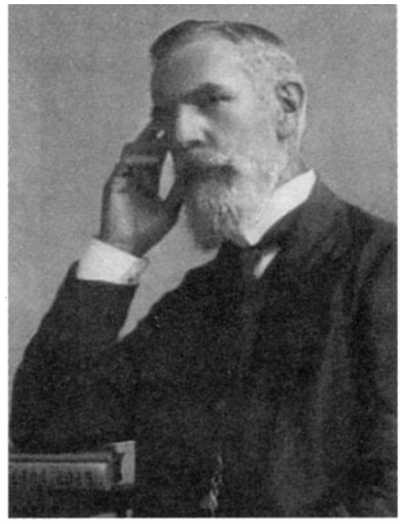
1966 р. — П. Мітчелл сформулював хеміосмотичну теорію спряження процесів дихання і окисного фосфорилювання;

1967 р. — А. Корнберг синтезував ДНК вірусу *in vitro*.

У 2006 р. Е. Фаєра і К. Мелло було нагороджено Нобелівською премією з фізіології та медицини за "відкриття РНК інтерференції — пригнічення експресії генів дволанцюгового РНК". У 2013 р. найпрестижнішу наукову премію отримали Р. Шекман, Дж. Ротман і Т. Зюдхоф за відкриття механізмів везикулярного транспорту — головної транспортної системи в клітинах.

Основні проблеми, що нині вирішує біохімія, такі: зв'язок між будовою і біологічною функцією, шляхи перенесення інформації, просторовий і тимчасовий розподіл біомолекул у клітинах і в усьому організмі, проблема розшифрування механізмів еволюції як біохімічного процесу.

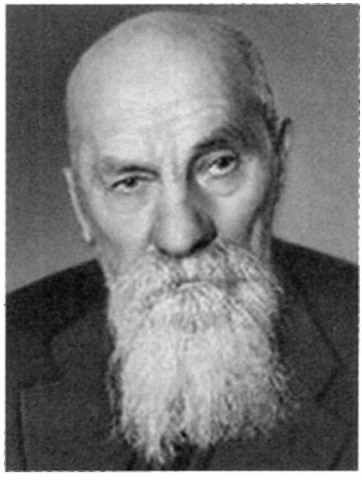
ВИДАТНІ ВІТЧИЗНЯНІ ВЧЕНІ-БІОХІМІКИ



Іван Якович Горбачевський (1854—1942) — український біохімік, гігієніст і епідеміолог, громадсько-політичний та освітній діяч. Уродженець с. Зарубинці (нині Тернопільська обл.). Закінчив лікарський факультет Віденського університету. Один з організаторів Українських університетських курсів, які у 1921 р. було реорганізовано в Український Вільний Університет у Відні, з 23 жовтня того ж року — у Празі. З 1923 р. неодноразово був обраний ректором цього університету, з 1937 р. — почесним професором. У 1922—1923 рр. був також професором Українського технічно-господарського інституту, Української господарської академії у м. Подебради (Чехія), у 1927—1928 рр. — головою номенклатурної хімічної комісії при цій Академії, яка розробляла принципи української хімічної термінології.

І.Я. Горбачевський уперше у світі синтезував сечову кислоту, встановив джерела і шляхи її утворення в організмі, відкрив фермент ксантиноксидазу. Підготував двотомний підручник із органічної та неорганічної хімії українською мовою, що заклав основи української наукової термінології. Автор чотиритомного підручника з лікарської хімії (1904—1908) чеською мовою. У 1898 р. ученого відзначено найвищою нагородою Австро-Угорщини — орденом Залізної Корони.У 1992 р. рішенням Кабінету Міністрів України іменем академіка І.Я. Горбачевського названо Тернопільський державний медичний інститут (нині — університет) і встановлено меморіальну дошку.

Олексій Миколайович Бах (1857—1946) — засновник радянської біохімічної школи, академік АН СРСР. Навчався в Університеті Св. Володимира (нині — Київський національний університет імені Тараса Шевченка). Виступив ініціатором створення Фізико-хімічного інституту імені Л. Карпова, а згодом — Інституту біохімії АН СРСР. Основні напрями його досліджень пов'язані з вивченням фотосинтезу, окисних процесів у живих клітинах та ферментах. О.М. Бах пояснив хімізм процесу асиміляції вуглекислого газу хлорофільними рослинами з утворенням цукру, встановивши, що в основі цього процесу лежить реакція, яка відбувається за участю води. Учений дійшов висновку, що пероксиди відіграють важливу роль в процесі дихання. Автор пероксидної теорії.





Олександр Володимирович Палладін (1885—1972) — один із засновників вітчизняної наукової біохімічної школи, академік ВУАН, академік АН УРСР, академік АН СРСР, дійсний член АМН СРСР, президент АН УРСР, заслужений діяч науки України, Герой Соціалістичної Праці, лауреат Премії ім. В.І. Леніна. Син академіка В.І. Палладіна, учень М.Є. Введенського та І.П. Павлова.

Наукові досягнення О.В. Палладіна пов'язані з вивченням біохімічних процесів нервової системи і м'язової діяльності. Він є засновником вітчизняної функціональної нейрохімії. Показав відмінність хімічного складу і біохімічних характеристик морфологічно й функціонально різних частин центральної та периферійної нервової системи, особливості обміну білків, вуглеводів, медіаторів та інших біологічно активних речовин у нервовій тканині при збудженні й гальмуванні, встановив закономірності внутрішньоклітинної локалізації та вікових змін активності протеолітичних ферментних систем, з'ясував молекулярні механізми транспортування йонів крізь клітинні мембрани.

Вивчав особливості обміну речовин у м'язах (під час роботи, відпочинку і тренування), що стало основою теорії фізичної культури. Уперше в СРСР розпочав біохімічні дослідження вітамінів. Виявив зв'язок між порушеннями обміну речовин і дефіцитом вітамінів при експериментальному скорбуті й поліневриті. Синтезував новий водорозчинний аналог вітаміну К — вікасол, який почали широко застосовувати у медичній практиці.

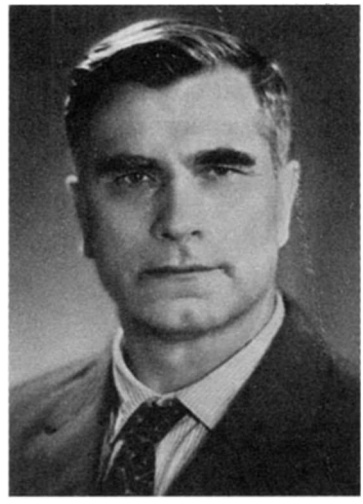
Ростислав Всеволодович Чаговець (1904—1982) — доктор біологічних наук, професор, академік АН УРСР, заслужений діяч науки УРСР, професор, академік-секретар Відділення біохімії, фізіології і теоретичної медицини АН УРСР.



Народився в м. Києві, закінчив біологічний факультет Київського інституту народної освіти (нині — Київський національний університет імені Тараса Шевченка). У 1932—1950 рр. працював у Київському медичному інституті, водночас з 1933 р. — співробітник Інституту біохімії АН УРСР (у 1948—1976 рр. — завідувач лабораторії вітамінів). Р.В. Чаговець є одним із фундаторів створення і формування наукової школи та головних напрямів фундаментальних досліджень у галузі біохімії вітамінів в Україні.

Основні напрями його досліджень пов'язані з біохімією м'язів, експериментальних основ вітамі-

нотерапії, біохімії вітаміновмісних ферментів, історії вітамінології.



Володимир Олександрович Беліцер (1906—1988) — академік АН УРСР, доктор біологічних наук, професор. Закінчив фізико-математичний факультет Московського університету за спеціальністю "фізико-хімічна біологія". Досліджував зв'язок між дихальною системою та гліколітичними реакціями у тканинах тварин. Установив вплив креатину на м'язове дихання і роль креатинфосфату в цьому процесі. Уперше показав, що аеробне фосфорилювання спряжене з диханням, дослідив стехіометричні відношення між спряженим зв'язуванням фосфату та поглинанням кисню й оцінив термодинамічне значення цього процесу, показавши, що енергія перенесення електронів від субстрату до кисню використовується для утворення трьох молекул АТФ на один атом поглинутого кисню.

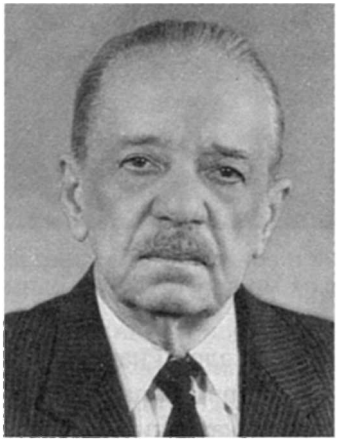
З 1944 по 1988 р. В.О. Беліцер працював в Інституті біохімії Академії наук України, очолював лабораторію ферментів, а з 1966 р. — відділ структури і функції білка; в 1969—1972 рр. — директор Інституту. Досліджував властивості нативних і денатурованих білків, створив з білків сироватки крові великої рогатої худоби кровозамінник БК-8. Представники школи В.О. Беліцера вивчили молекулярний механізм однієї з основних реакцій згортання крові — перетворення фібриногену на фібрин, описали організацію та функції фібриногену і фібрину, експериментально довели, що для утворення сітки фібрину суттєве значення мають специфічні центри полімеризації, а перетворення фібриногену на фібрин відбувається у дві стадії — ферментативну і полімеризаційну. В.О. Беліцер запропонував власну концепцію механізму перетворення фібриногену на фібрин, обґрунтувавши кінетичну теорію цієї реакції, дослідив доменну структуру фібриногену. Під керівництвом В.О. Беліцера розроблено і впроваджено в медичну практику ряд діагностичних тестів для диференціальної діагностики серцево-судинних захворювань.



Арон Михайлович Утевський (1904—1988) — доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент АН України. Закінчив Харківський університет у 1924 р. У 1925—1931 рр. працював під керівництвом О.В. Палладіна. З 1931 р. — завідувач новоствореного відділу біохімії Українського інституту ендокринології та кафедри біохімії Харківського медичного інституту.

Наукові роботи А.М. Утевського, присвячені вивченню метаболізму адреналіну та інших біогенних

амінів, заклали фундамент для подальших досліджень шляхів перетворення гормонів на медіатори та каталізатори процесів внутрішньоклітинного метаболізму, вивчення ролі обміну гормонів у механізмі їх дії, розширення уявлень про біохімічні фактори нервово-трофічних процесів. Розроблені ним методи дослідження і теоретичні концепції функціонального значення спрямованості процесів метаболізму гормонів було використано в багатьох клінічних дослідженнях при вивченні ендокринопатій та неендокринних захворювань.



Герман Васильович Троїцький (1913—1992) — доктор біологічних наук, кандидат медичних наук, професор, член-кореспондент АН УРСР, заслужений діяч науки УРСР. У 1951—1988 рр. очолював кафедру біологічної хімії Кримського медичного інституту, був засновником Кримської біохімічної школи.

Основні праці присвячені вивченню метаболізму вітаміну А, мінливості структури білків крові при патології. Г.В. Троїцький уперше в світі довів наявність β-складчастої структури в глобулярних білках, розробив метод ізоелектричного фокусування в борат-поліольних системах. За допомогою цього методу та методу електрофорезу було отримано високоочищені препарати білка в умовах невагомості на космічній станції "Салют".

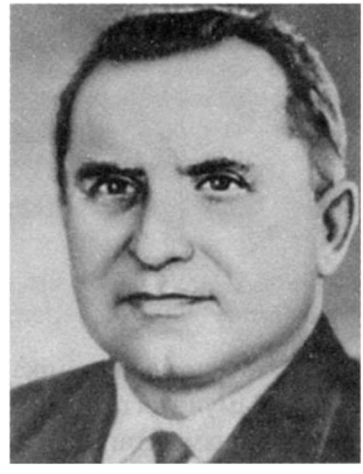
Володимир Петрович Вендт (1906—1993) — доктор біологічних наук, професор, лауреат державної премії України. Закінчив Одеський фізико-фармацевтичний інститут. З 1930 р. працював в Українському інституті патології та гігієни праці в Харкові, згодом — науковий співробітник Українського інституту експериментальної медицини. З 1946 р. — старший науковий співробітник Інституту біохімії АН УРСР. У1963 р. В.П. Вендт очолив лабораторію, потім — відділ фотобіохімії та відділ біохімії стеринів (1976—1983). Він першим здійснив широкомасштабні дослідження біохімії стеролів, передусім вітамінів групи D (показав можливість утворення комплексів стеролів з білками і з'ясував природу хімічних зв'язків між ними). Це дало можливість розробити методи одержання штучних білково-вітамінних комплексів з високою активністю на основі казеїну (або інших білків) з препаратами вітамінів D_2, D_3, Е та каротину. Ці розробки використано для промислового виробництва вітаміну D_3 (відеїну D_3), який застосовували у птахівництві і медицині. Він запропонував метод ранньої діагностики D-гіповітамінозу і розробив та впровадив у медичну практику методи ранньої діагностики рахіту в дітей та визначення ступеня ризику захворювання за аналізом



пуповинної крові. Уперше В.П. Вендт і Р.І. Яхимович одержали кристалічний вітамін D_3 та його комплекс із холестеролом (відехол), який успішно застосовувався для профілактики й лікування рахіту.

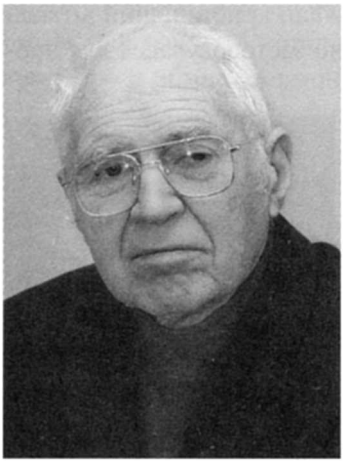


Євген Федорович Шамрай (1911—1980) — доктор біологічних наук, професор, заслужений діяч науки УРСР. У 1938 р. після закінчення біологічного факультету Київського державного університету ім. Т.Г. Шевченка працював на кафедрі біохімії першого Київського медичного інституту (КМІ). У 1947—1953 рр. очолював кафедру біологічної хімії Станіславського (Івано-Франківського) медичного інституту, потім знову повернувся до КМІ. Наукова діяльність Є.Ф. Шамрая була присвячена вивченню механізмів біологічної дії поліфенолів рослин, вітамінів С і Р, обґрунтуванню клінічного застосування вітамінів, а також створенню та впровадженню нових вітамінних препаратів. Винайдений ним "Галаскорбін" застосовують у медичній практиці при опіках, у комплексній, оперативній і променевій терапії, а також використовують за кордоном (Франція, США, Японія).



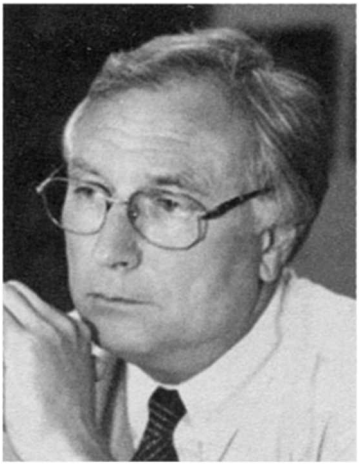
Максим Федотович Гулий (1905—2007) — доктор біологічних наук, професор, академік АН УРСР, лауреат Державних премій СРСР та УРСР, заслужений діяч науки УРСР, Герой України, директор Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна АН УРСР (1972—1977).

Закінчив Київський ветеринарно-зоотехнічний інститут і з 1932 р. працював в Інституті біохімії, з 1944 р. — в Українській сільськогосподарській академії. Основними напрямами наукових досліджень було вивчення проблеми сучасної функціональної біохімії та молекулярної біології щодо метаболічної регуляції фізіологічного стану тварин і людини. М.Ф. Гулий довів, що вуглекислота є активним регулятором обміну речовин; розробив методи діагностики, профілактики і лікування захворювань, пов'язаних з патогенезом кислотно-основного гомеостазу. Розробив клінічний метод визначення глюкози, біотехнологію виробництва молекулярного кисню, лікарський препарат антимікробної дії "Мікроцид". Автор концепції механізмів розвитку алкогольної й наркотичної залежності, нового фармацевтичного препарату "Медихронал" та лікувально-профілактичного засобу "Коректин", який має перспективу використання в ортопедії, онкології, геронтології, метаболічній терапії.



Юрій Володимирович Хмелевський (1930—2014) — доктор медичних наук, професор, лауреат премії імені О.В. Палладіна АН УРСР. Закінчив Київський медичний інститут (1952). У 1969—1976 рр. — професор кафедри, з 1976 по 1997 р. — завідувач кафедри біохімії, у 1985—1988 рр. — декан 2-го лікувального факультету Київського медичного університету імені О.О. Богомольця (тепер — Національний медичний університет імені О.О. Богомольця).

Головні наукові дослідження професора Ю.В. Хмелевського присвячені питанням патобіохімії обміну речовин за моделювання різноманітних гіпоксичних станів, біохімії коферментних вітамінів, зокрема тіаміну та піридоксину, вітаміну Е і коротколанцюгових токоферолів, при експериментальному ураженні міокарда та променевій хворобі.



Сергій Васильович Комісаренко (1943 р.н.) — провідний учений у галузі біохімії та молекулярної імунології. Академік НАН України та НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії УРСР. Академік-секретар Відділення біохімії, фізіології та молекулярної біології НАН України. Директор Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. Головний редактор "Українського біохімічного журналу". Президент Українського біохімічного товариства.

Народився в сім'ї відомого українського вченого-патофізіолога академіка В.П. Комісаренка. Закінчив лікувальний факультет Київського медичного інституту та аспірантуру Інституту біохімії АН УРСР.

Наукові праці академіка С.В. Комісаренка присвячені питанням біохімії та молекулярної імунології, основні напрями наукової діяльності пов'язані з імунохімічним дослідженням антигенної структури білків і пептидів. Упровадив методи імуноензиматичних досліджень і проточної цитофлуориметрії, ввів у дослідження гібридомну техніку одержання моноклональних антитіл. Досліджував імунітет у ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС; відкрив нові центри полімеризації фібрину, розробив комплекс імуноферментних тест-систем для контролю протидифтерійного імунітету в популяції, для діагностики й моніторингу лікування системи згортання крові та діагностики туберкульозу; виявив протипухлинну та імуномодулюючу активність метиленбісфосфонової кислоти, на основі якої створено протипухлинні препарати для лікування онкологічних захворювань.

Частина І
ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ РЕГУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ

Розділ 1
БІОМОЛЕКУЛИ І КЛІТИННІ СТРУКТУРИ

1.1. ХІМІЧНИЙ СКЛАД ЖИВИХ ОРГАНІЗМІВ

За хімічним складом живі організми значно відрізняються від об'єктів неживої природи. З 92 хімічних елементів, які виявлено в неживій природі, для життєдіяльності організмів необхідно не більше половини. Найпоширенішими хімічними елементами у живих організмах є такі: перше місце за кількістю посідає гідроген H (63 % загального числа атомів), друге — оксиген O (25,5 %), третє — карбон C (9,5 %) і четверте — нітроген N (1,4 %). Отже, на частку цих елементів припадає понад 99 % атомів. У організмі людини, крім карбону, оксигену, гідрогену та нітрогену, в значній кількості містяться фосфор P і сульфур S.

Серед хімічних елементів, необхідних організму людини для життєдіяльності, розрізняють ***макроелементи*** (вміст яких в організмі становить більш як 0,001 %, рекомендована добова доза споживання — понад 200 мг) і ***мікроелементи*** (вміст менш як 0,001 %, рекомендована добова доза споживання — менше 200 мг). Шість макроелементів (C, O, H, N, P, S) дістали назву ***органогенів***, або ***біоелементів***. Саме з них складається більшість органічних молекул людського організму. До макроелементів також належить натрій, калій, магній, кальцій і хлор, що містяться в організмі у вигляді йонів (Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Cl^-). Мікроелементів відомо понад 30, серед них ферум, цинк, силіцій, купрум, фтор, йод, манган, хром, селен, алюміній, бром, молібден, кобальт, ванадій, нікол та ін.

1.2. БІОМОЛЕКУЛИ ТА ЇХНІ ФУНКЦІЇ

Біомолекули — органічні речовини живих організмів, що виконують пластичну (будівельну), метаболічну (участь в обміні речовин) і регуляторну функції. До біомолекул належать нуклеїнові кислоти, білки, вуглеводи, ліпіди, вітаміни, гормони та проміжні продукти обміну речовин (метаболіти).

Нуклеїнові кислоти (дезоксирибонуклеїнова (ДНК) і рибонуклеїнова (РНК)) — полімери, що складаються з нуклеотидів. До складу кожного нуклеотиду входять азотиста основа (похідні піримідину і пурину), пентоза (рибоза або дезоксирибоза) і

фосфатна кислота. У молекулі нуклеїнової кислоти нуклеотиди сполучені лінійно фосфодіефірними зв'язками. Нуклеїнові кислоти — це інформаційний банк, у якому містяться всі відомості про склад, розвиток і функціонування живих систем. Спадковий матеріал у них не тільки зберігається, а й активно реалізується під час процесів синтезу, розвитку організму, поділу клітин та розмноження.

Білки — полімери амінокислот з молекулярною масою понад 5000 Да. Вважається, що якщо молекулярна маса не перевищує 5000 Да, то такі молекули називають *пептидами.* Амінокислоти сполучені в пептидах і білках пептидними зв'язками. Саме білкові сполуки визначають індивідуальність кожного організму.

Вуглеводи — альдегідо- або кетопохідні багатоатомних спиртів та їх полімери. Вуглеводи поділяють на *моносахариди* (альдози і кетози), *олігосахариди* (до складу входять 2—10 моносахаридних залишків) і *полісахариди* (включають понад 10 моносахаридних залишків). Полісахариди, що складаються з одного типу мономерів, називають *гомополісахаридами* (наприклад, глікоген, крохмаль і целюлоза складаються із залишків глюкози). Полісахариди, до складу яких входять різні мономери, називають *гетерополісахаридами* (наприклад, гепарин, гіалуронова кислота, хондроїтинсульфати).

Вуглеводи виконують різноманітні функції, основна серед яких — енергетична. За рахунок них забезпечується 50—60 % енергетичних потреб організму. Структурна роль в організмі людини характерна гетерополісахаридам (глікозаміногліканам) міжклітинної речовини. Олігосахаридні компоненти глікопротеїнів і гліколіпідів мембран утворюють центри розпізнавання біомолекул, 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.

Ліпіди — різноманітні за хімічною структурою речовини (частіше складні ефіри (естери) вищих жирних кислот), які екстрагуються з біологічного матеріалу малополярними розчинниками (бензином, ацетоном тощо). Умовно ліпіди можна поділити на прості та складні ліпіди і стероїди. *Прості ліпіди* складаються із залишків вищих жирних кислот і трьохатомного спирту гліцеролу (триацилгліцероли (нейтральні жири)), або вищих одноатомних спиртів (воски), до *складних ліпідів* належать фосфоліпіди (до складу входить ортофосфатна кислота) — гліцерофосфоліпіди і сфінгофосфоліпіди та гліколіпіди (містять вуглеводні компоненти); до *стероїдів* відносять похідні циклопентанпергідрофенантрену.

Ліпіди є структурними компонентами клітинних мембран (фосфоліпіди та гліколіпіди, а також холестерол), слугують резервним енергетичним матеріалом (триацилгліцерини). Крім цих основних функцій, ліпіди виконують роль бар'єрів, які захищають організм від термічного і механічного впливу, можуть бути попередниками інших біологічно активних речовин (гормони стероїдного походження, а також простагландини, вітамін D).

Вітаміни — життєво важливі органічні низькомолекулярні речовини, які забезпечують нормальний обмін речовин, не синтезуються в організмі або утворюються в недостатній кількості й тому мають надходити в організм іззовні. Вітаміни не входять до структури тканин і не використовуються організмом як джерело енергії (на відміну від незамінних амінокислот і поліненасичених жирних кислот, які також повинні надходити в організм іззовні). Більшість вітамінів є попередниками компонентів небілкової частини складних ферментів.

Гормони — речовини, які виробляються спеціалізованими клітинами залоз внутрішньої секреції, надходять безпосередньо в кров і здійснюють регуляторний вплив на обмін речовин і фізіологічні функції. За хімічною будовою гормони є складними і простими білками, пептидами, похідними амінокислот і стероїдами. Крім гормонів, які виділяються у кров і діють на тканини, віддалені від місця утворення, є гормони, які проявляють свою дію в тому самому органі, в якому вони синтезуються, або навіть діють на клітини, що їх секретують, так звані *гормони місцевої дії.* Такими є гормони травного каналу, ейкозаноїди, серотонін і гістамін.

Метаболіти — продукти обміну речовин, які у великій кількості містяться в організмі. Метаболіти бувають первинними, вторинними, проміжними (зазнають подальших біотрансформацій) і кінцевими, що не зазнають подальшої біотрансформації й екскретуються з організму із сечею, калом, потом, повітрям, що видихається. До метаболітів належать органічні кислоти (у тому числі ди- і трикарбонові), як такі, що не містять нітроген, так і амінокислоти, а також нуклеотиди, інші низькомолекулярні нітрогеновмісні сполуки (наприклад, аміноспирти, сечовина, сечова кислота) тощо. Вони беруть участь у процесах дисиміляції й асиміляції.

Біонеорганічні сполуки — неорганічні речовини, пов'язані з життєдіяльністю організму. До них належать макро- і мікроелементи, деякі неорганічні кислоти (соляна, фосфатна, карбонатна), амоніак та ін.

1.3. СХЕМА БУДОВИ ПРОКАРІОТИЧНИХ ТА ЕУКАРІОТИЧНИХ КЛІТИН

Усі клітинні живі організми поділяють на ***прокаріотичні*** (без'ядерні) та ***еукаріотичні*** (ядерні). Вони відрізняються не лише наявністю або відсутністю ядра, а й іншими особливостями будови, життєдіяльності та хімічного складу. Прокаріотичні організми виникли приблизно 3,5 млрд років тому, а 1,2 млрд років тому від них пішли еукаріоти. Прокаріотами є бактерії та археї, еукаріотами — ряд найпростіших одноклітинних і колоніальних організмів (протисти), гриби, рослини і тварини. Віруси не належать ні до прокаріотів, ні до еукаріотів, оскільки є неклітинною формою життя.

Організація клітинних організмів має єдині структурні принципи: вміст клітини відокремлений від навколишнього середовища мембраною, всередині клітина заповнена протоплазмою, в якій розміщені різні внутрішньоклітинні структури, що виконують особливі, специфічні функції, клітинні включення, а також генетичний ма-

теріал у вигляді ДНК. Однак хімічний склад і особливості будови клітин прокаріотів та еукаріотів значно різняться. Найважливішою ознакою еукаріотів є те, що, на відміну від прокаріотів, їхній генетичний апарат відокремлений від інших зон клітини подвійною ядерною мембраною (ядро, як правило, одне, але трапляються й багатоядерні клітини) (рис. 1.1).

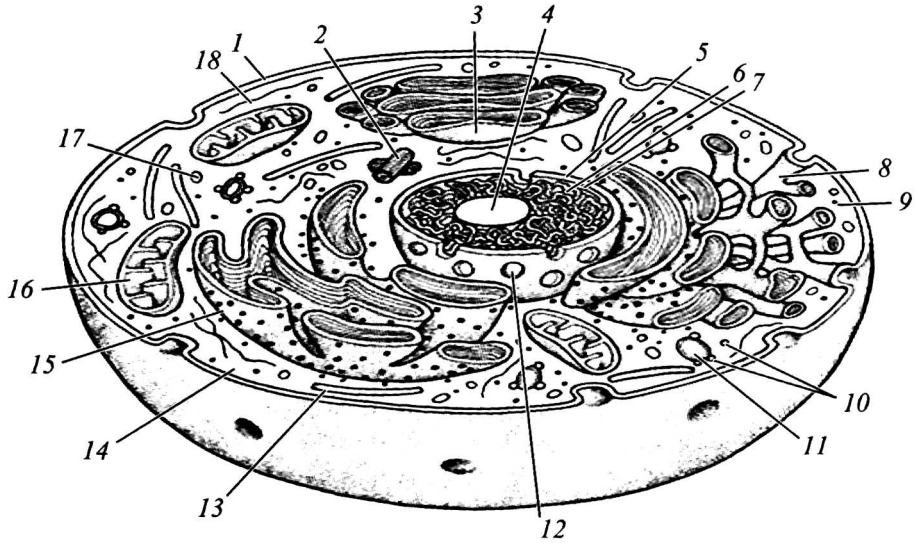


Рис. 1.1. **Схема ультраструктури еукаріотичної клітини:**
1 — клітинна мембрана; *2* — клітинний центр; *3* — комплекс Гольджі; *4* — ядерце; *5* — ядерна оболонка; *6* — хроматин; *7* — ядро; *8* — гранулярна ендоплазматична сітка; *9* — поодинокі рибосоми; *10* — лізосоми; *11* — травні вакуолі з лізосомами; *12* — ядерна пора; *13* — мікротрубочки; *14* — гіалоплазма; *15* — гранулярна ендоплазматична сітка; *16* — мітохондрія; *17* — пероксисоми; *18* — мікрофіламенти

Крім того, прокаріотичні клітини відрізняються від еукаріотичних значно меншими розмірами, хімічним складом та будовою мембран, джгутиків, меншою кількістю внутрішньоклітинних структур, особливостями життєвого циклу тощо.

1.4. БІОЛОГІЧНІ МЕМБРАНИ

Біологічними мембранами називають структури, що відокремлюють внутрішньоклітинні органели і самі клітини від навколишнього середовища. До найважливіших біологічних мембран належать плазматична мембрана клітини, мембрани (зовнішня і внутрішня) ядра, ендоплазматичного ретикулуму й апарату Гольджі, зовнішня та внутрішня мембрани мітохондрій і пластид, мембрани лізосом, пероксисом, вакуолей та інших везикул.

Біологічні мембрани виконують такі функції:

1) відокремлення клітин і органел від навколишнього середовища, що необхідно для підтримання різниці концентрацій речовин зовні й усередині органели або клітини;

2) регульований транспорт метаболітів та йонів крізь мембрани;

3) ініціацію та сприйняття сигналів;

4) підтримання електричних потенціалів між зовнішньою та внутрішньою поверхнями мембрани;

5) каталіз за допомогою ферментів;

6) фіксацію цитоскелета.

Основними компонентами клітинних мембран є ліпіди, білки та вуглеводи. На ліпіди припадає від 20 до 80 % маси мембрани. Вуглеводи виявляються на зовнішньому боці мембран і становлять усього кілька відсотків їхньої маси. Кількісні та якісні характеристики складу ліпідів клітинних і субклітинних мембран залежать від функцій, які виконує та чи інша клітина або субклітинна структура (органела).

Ліпіди біомембран зазвичай є полярними, мають гідрофільну та гідрофобну частини. У тварин мембранні ліпіди представлені трьома групами: фосфогліцеридами (фосфатидилхолін, фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламін), сфінголіпідами та холестеролом.

Кожна мембрана становить ліпідний бішар, причому гідрофобні "хвости" молекул звернені один до одного всередину мембрани, тоді як гідрофільні головки кожного з шарів контактують із внутрішнім і зовнішнім середовищами. З ліпідним бішаром асоційовані мембранні білки. Якщо білки перебувають на поверхні мембрани, їх називають *периферійними*. Якщо ж вони частково або повністю занурені всередину мембрани — це *інтегральні*, або *внутрішні, білки*. Інтегральні білки мають на поверхні радикали гідрофобних амінокислот, що дає їм змогу заглиблюватися у гідрофобну частину ліпідного бішару. Для периферійних білків характерна наявність на поверхні залишків гідрофільних амінокислот, які притягуються до полярних ділянок молекул ліпідного бішару. При цьому між ліпідами та білками не утворюються ковалентні зв'язки. Деякі з мембранних білків ковалентно сполучені з вуглеводами (є глікопротеїнами). Зовнішня поверхня мембран більшості еукаріотичних клітин також несе експоновані вуглеводні компоненти, ковалентно сполучені з ліпідами. Ці глікопротеїни та гліколіпіди разом з додатковими, не зв'язаними полісахаридами утворюють так званий *глікокалікс*.

Нині загальноприйнятою є рідинно-мозаїчна модель будови біомембран (рис. 1.2). Відповідно до цієї моделі, за температури тіла мембранні ліпіди перебувають у рідкому стані, тому білки мембран можуть переміщуватися в межах ліпідного бішару.

Біологічним мембранам притаманні такі важливі властивості:

1) мала товщина — 6—9 нм;

2) рідка консистенція;

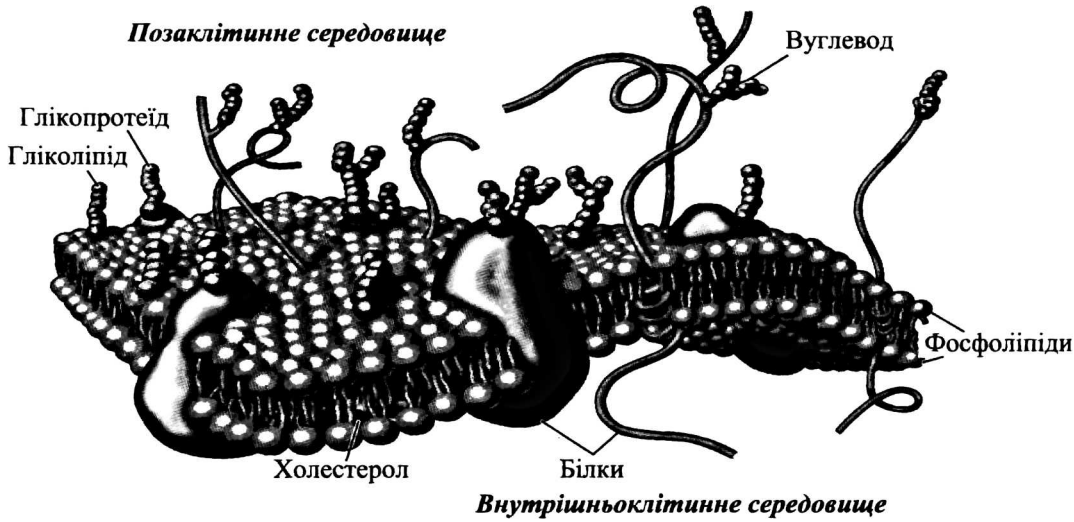


Рис. 1.2. **Рідинно-мозаїчна модель мембранної структури** (*за О.В. Атаман, В.Ю. Гарбузовою, 2009*)

3) плинність, в'язкість. Зі збільшенням кількості ненасичених жирних кислот у мембранних ліпідах та зниженням вмісту холестеролу плинність мембран зростає, а в'язкість зменшується;

4) проникність для води та гідрофобних сполук (наприклад, стероїдних гормонів);

5) непроникність для йонів і ряду полярних молекул (вуглеводів та ін.), перенесення яких може здійснюватися тільки активним транспортом за допомогою спеціальних систем;

6) високий електричний опір, що є важливим для здійснення міжклітинної комунікації;

7) асиметричність, яка виявляється в тому, що внутрішній і зовнішній боки мембрани різняться. Якщо як приклад розглянути мембрану еритроцита людини, то її зовнішній ліпідний шар характеризується високим вмістом гліколіпідів, фосфатидилхоліну та сфінгомієліну, тоді як внутрішній шар бідний на вуглеводні компоненти й містить фосфатидилетаноламін і фосфатидилсерин. Така асиметрична будова підтримується неможливістю вільного переходу більшості ліпідних молекул із зовнішнього шару у внутрішній і навпаки (винятком є холестерол). Як було зазначено вище, тільки на зовнішньому боці мембран зазвичай розміщені асоційовані з ними вуглеводи. Крім того, у мембранах знаходяться так звані насоси, що здійснюють активний транспорт речовин лише в одному напрямку. Так, натрій-калієвий насос переносить йони калію з навколишнього середовища всередину клітини, а йони натрію — у зворотному напрямку.

Біохімічні перетворення у клітинах здійснюються в окремих субклітинних зонах (відсіках), відокремлених одна від одної мембранами. Цей розподіл називають ***ком-***

партменталізацією (від англ. *compartment* — відсік, відділ), а окремі субклітинні зони — ***компартментами***. В еукаріотичній клітині більшість органел є компартментами, наприклад мітохондрії, пластиди, пероксисоми, лізосоми, ендоплазматичний ретикулум, ядро клітини, апарат Гольджі. Кожний із компартментів характеризується своїм, певним значенням pH середовища, набором ферментів і характером обмінних реакцій (метаболічних шляхів).

Отже, молекулярну організацію клітинних живих організмів можна умовно подати у вигляді такої ієрархічної схеми.

1. ***Низькомолекулярні структурні одиниці*** (амінокислоти, моносахариди, азотисті основи, вищі жирні кислоти, вищі спирти, гліцерол, фосфатна кислота та ін.).
2. ***Макромолекули, або молекули-полімери*** (білки, нуклеїнові кислоти, полісахариди).
3. ***Надмолекулярні ансамблі*** (наприклад, хроматин, мембрани).
4. ***Ядро і органели*** (мітохондрії, комплекс Гольджі, ендоплазматичний ретикулум та ін.).
5. ***Клітини***.

У багатоклітинних організмах клітини асоційовані у системи тканин, які формують органи та системи органів, що динамічно взаємодіють у межах цілого організму.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які чотири хімічні елементи входять до складу живих організмів у найбільшій кількості?
- A. Оксиген, силіцій, алюміній, ферум
- B. Гідроген, оксиген, карбон, нітроген
- C. Гідроген, силіцій, оксиген, алюміній
- D. Нітроген, фосфор, сульфур, карбон
- E. Натрій, калій, кальцій, хлор

2. Який з наведених хімічних елементів не є макроелементом?
- A. Карбон
- B. Оксиген
- C. Ферум
- D. Нітроген
- E. Фосфор

3. Які з наведених біомолекул не є полімерами?
- A. ДНК
- B. Білки
- C. Гетерополісахариди
- D. РНК
- E. Вітаміни

4. Яка спільна характерна ознака прокаріотів і еукаріотів?
- A. Наявність ядра
- B. Наявність мітохондрій
- C. Подвійність ядерної мембрани
- D. Збереження спадкової інформації за допомогою нуклеїнових кислот
- E. Однаковий розмір клітин

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть структурні принципи організації клітинних організмів.
2. Опишіть основні компоненти біологічних мембран. Чому фосфоліпіди утворюють основу ліпідного бішару мембрани?
3. Перерахуйте функції, які виконують клітинні мембрани.
4. Які властивості клітинних мембран?

2.1. ФЕРМЕНТИ: СТРУКТУРА, ВЛАСТИВОСТІ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ

Ферменти — біологічні каталізатори білкової природи (за деякими даними, ферментними властивостями наділені й нуклеїнові кислоти). Термін "фермент" (від лат. "закваска") був запропонований на початку XVII ст. голландським ученим Я.Б. ван Гельмонтом для речовин, що впливають на спиртове бродіння. За біологічними каталізаторами, що прискорюють не лише бродіння, а й будь-які хімічні реакції в живому організмі, зберігся термін "фермент". У літературі науковці використовують синонім цього терміна "ензим". Для живої природи ферменти є своєрідним інструментом обміну речовин, жоден хімічний процес у живих організмах не може відбутися без їх участі.

На сучасному етапі *ферментологія* (*ензимологія*) — найважливіша розвинута галузь біохімії, досягнення якої застосовують у практичній медицині, фармації, харчовій промисловості та інших галузях народного господарства.

Подібність і відмінність між ферментами та небіологічними каталізаторами. Ферменти і небіологічні каталізатори, підпорядковуючись загальним законам каталізу, мають такі подібні ознаки:

1) *каталізують тільки енергетично можливі реакції;*
2) *ніколи не змінюють напрямок реакції;*
3) *не змінюють рівновагу оборотної реакції, а лише прискорюють її настання;*
4) *не витрачаються в процесі реакції. Тому фермент у клітині працює доти, доки з будь-яких причин не зруйнується.*

Проте ферменти мають і особливості, що відрізняють їх від небіологічних каталізаторів, пов'язані з відмінностями їх будови (вони є складними білковими молекулами).

1. Швидкість ферментативного каталізу набагато вища, ніж небіологічного. Отже, ферменти більше, ніж небіологічні каталізатори, знижують енергію активації реакції. Наприклад, енергія активації реакції розкладання гідроген пероксиду

$$H_2O_2 \rightarrow H_2O + \frac{1}{2}O_2$$

дорівнює 75,3 кДж/моль, і мимовільне розкладання H_2O_2 відбувається настільки повільно, що кисень, який виділяється у вигляді бульбашок, візуально не помітний. При додаванні неорганічного каталізатора — феруму або платини — енергія активації знижується до 54,1 кДж/моль, реакція прискорюється в тисячі разів і стає помітною за виділенням бульбашок кисню. Фермент каталаза, що розкладає H_2O_2, знижує енергію активації більш ніж у 3 рази (до 21 кДж/моль) і прискорює реакцію розкладання пероксиду в мільярд разів. Реакція відбувається настільки бурхливо, що розчин від утворюваних бульбашок кисню буквально "закипає".

Єдина молекула ферменту може каталізувати за звичайної температури (37 °С) від тисячі до мільйона молекул речовини за 1 хв. Ця швидкість каталізу недосяжна для небіологічних каталізаторів.

2. Ферменти мають високу специфічність. Є ферменти, що діють тільки на один із стереоізомерів речовини, тоді як платина, наприклад, використовується як каталізатор у найрізноманітніших реакціях. Висока специфічність дає можливість ферментам чітко спрямовувати обмін речовин.

3. Ферменти каталізують хімічні реакції в "м'яких" умовах, тобто за звичайного тиску, невисокої температури (близько 37 °С) і pH середовища, близького до нейтрального. Це відрізняє їх від інших каталізаторів, що діють за великих тисків, крайніх значень pH і високої температури. Ферменти, через свою білкову будову, дуже чутливі до змін температури (тобто термолабільні) і до зрушень pH середовища.

4. Ферменти є каталізаторами з регульованою активністю, чого не можна сказати про небіологічні каталізатори. Ця унікальна властивість ферментів дає змогу змінювати швидкість перетворення речовин в організмі залежно від умов середовища, тобто пристосовуватися до дії різних чинників.

5. Швидкість ферментативної реакції прямо пропорційна кількості ферменту, тоді як для небіологічного каталізу не існує чіткої залежності швидкості реакції від кількості каталізатора. Тому недостатність ферменту в живому організмі означає низьку швидкість перетворення речовини, і навпаки, одним із шляхів пристосування клітин організму є утворення додаткових кількостей ферменту.

2.1.1. Класифікація і номенклатура ферментів

Вважається, що в одній клітині міститься близько 10^4 молекул ферментів, які каталізують понад 2000 різних реакцій. Нині відомо 1800 різних ферментів, з яких близько 150 виділено в кристалічному вигляді. Отримання ферментів в очищеному кристалічному вигляді необхідне для вивчення структури тонких механізмів ферментативного каталізу, лабораторних і промислових цілей. На перших етапах вивчення ферментів не було системи у їх класифікації та номенклатурі; назви надавалися на розсуд учених, які відкрили ці ферменти. Першу спробу ввести правило для складання робочих назв ферментів зробив у 1898 р. П. Дюкло. Згідно з цим правилом, назва ферменту утворюється додаванням закінчення *-аза* до кореня назви субстрату, на який діє фермент: *сахароза + аза = сахараза.* У 1961 р. у Москві Міжнародна комісія з ферментів запропонувала номенклатуру і класифікацію ферментів.

Нині існує два типи назв ферментів: робоча, або тривіальна, і систематична. Робоча назва складається з назви субстрату, типу каталізованої реакції та закінчення *-аза*. Наприклад: *лактат + дегідрогенізація + аза = лактатдегідрогеназа.* Колишні робочі назви залишили для деяких давно відомих ферментів: пепсин, трипсин, хімотрипсин тощо.

Систематична назва ферменту утворюється складніше. Вона складається з назв субстратів хімічної реакції, на яку діє фермент, назви типу каталізованого хімічного

перетворення і закінчення *-аза*. Наприклад, систематичну назву ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ) записують так:

L-Лактат: НАД$^+$-оксидоредуктаза
(субстрат I) (субстрат II) (тип хімічного перетворення).

Систематичну назву дають тільки вивченим ферментам.

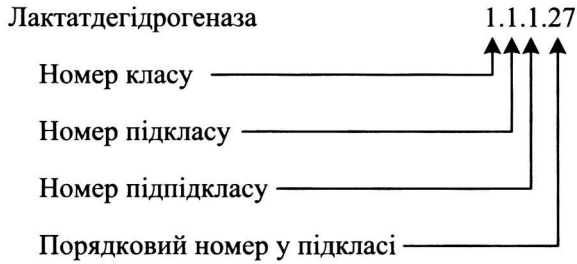
Усі ферменти поділено на шість класів, кожен з яких має свій номер (табл. 2.1):

1. Оксидоредуктази.
2. Трансферази.
3. Гідролази.
4. Ліази.
5. Ізомерази.
6. Лігази (синтетази).

Таблиця 2.1. **Класифікація ферментів**

Номер класу	Назва класу	Реакції, що каталізуються	Приклади
1	Оксидоредуктази	Окисно-відновні реакції (транспорт атомів Н, О, електронів від однієї сполуки до іншої) *Відновлення:* $SH + A \rightarrow S + AH$ *Окиснення:* $S + O \rightarrow SO$	Дегідрогенази, оксидази, пероксидази, редуктази, монооксигенази, діоксигенази
2	Трансферази	Перенесення різних хімічних груп від одного субстрату (донора) до іншого (акцептора): $S_1R + S_2 \rightarrow S_1 + S_2R$	Амінотрансферази, фосфотрансферази, глікозилтрансферази
3	Гідролази	Гідроліз — розрив зв'язків у субстратах із приєднанням води: $AB + H_2O \rightarrow AOH + BH$	Естерази, глікозил-гідролази, пептидази, амідази
4	Ліази	Розщеплення зв'язків (С—О, С—S, С—N) у молекулах субстратів без приєднання молекул води: $RCOCOOH \rightarrow RCOH + CO_2$	С—О-ліаза, С—S-ліаза, С—N-ліаза, С—С-ліаза
5	Ізомерази	Внутрішньомолекулярні перебудови, тобто реакції ізомеризації (перенесення функціональних груп у межах однієї молекули): $AB \rightarrow BA$	Епімерази, цистранс-ізомерази та ін.
6	Лігази (синтетази)	Сполучення двох молекул з утворенням зв'язків С—О, С—S, С—N або С—С (із використанням енергії АТФ або інших високоенергетичних сполук): $X + Y + АТФ \rightarrow XY + АДФ + Ф_н$	Аспарагінсинтетаза — утворення *L*-аспарагіну з аспарагінової кислоти й амоніаку за наявності АТФ та ін.

Назва класу вказує на тип хімічної реакції, що каталізується ферментами. Отже, є шість основних типів ферментативних реакцій. Класи поділяють на підкласи, а ті, у свою чергу, на підпідкласи. Кількість підкласів у кожному класі так само, як і кількість підпідкласів у підкласі, варіює. Підклас уточнює дію ферменту, оскільки вказує в загальних рисах на природу хімічної групи субстрату, що атакується ферментом. Підпідклас ще більше конкретизує дію ферменту, уточнюючи природу, зв'язки субстрату, що атакується, або природу акцептора, який бере участь у реакції. Система класифікації передбачає для кожного ферменту спеціальний шифр, що складається з чотирьох кодових чисел, розділених крапками:



Усім новим ферментам шифр надає тільки Міжнародний комітет з ферментів.

Характеристика окремих класів ферментів. ***Оксидоредуктази*** — ферменти, що каталізують реакції окиснення-відновлення. Це дуже поширений клас, що налічує близько 480 ферментів, які відіграють важливу роль в енергетичних процесах. Оксидоредуктази поділяють на 17 підкласів. Субстрат, який окиснюється оксидоредуктазами, розглядають як донор гідрогену. Тому ферменти цього класу називають *дегідрогеназами*, або, рідше, *редуктазами*. У тих випадках, коли акцептором є O_2, використовують термін *оксидаза*, а якщо при окисненні молекула O_2 включається прямо в субстрат, то *оксигеназа*. Систематичну назву ферментів цього класу складають так: донор, акцептор—оксидоредуктаза.

Трансферази — так само поширені ферменти, як і оксидоредуктази. Вони беруть участь у реакціях взаємоперетворення різних речовин, синтезі мономерів, знешкодженні природних і синтетичних сполук. Ці ферменти каталізують реакції перенесення різних груп від одного субстрату (донора) до іншого (акцептора). Трансферази поділяють на 8 підкласів залежно від будови груп, які вони переносять. Ферменти, що каталізують перенесення метильних груп, називають *метилтрансферазами*, амінів — *амінотрансферазами* і т. д. Загалом до трансфераз можна віднести й оксидоредуктазу, якщо головним вважати не процес окиснення-відновлення, а перенесення групи від донора до акцептора, який супроводжується окисненням-відновленням. Ці ферменти можна назвати протонтрансферазами, електронтрансферазами тощо.

Систематичну назву складають за зразком: акцептор—група—трансфераза або донор—група—трансфераза. Найчастіше донором у реакціях, що каталізуються трансферазами, є кофактор, що містить групу, яка підлягає перенесенню.

Гідролази — ферменти, що каталізують розщеплення зв'язків у субстратах з приєднанням води. Клас гідролаз налічує близько 460 ферментів. Зокрема, це травні ферменти, ферменти, що входять до складу лізосом та інших органел клітини, де вони сприяють розпаду великих біомолекул на прості. Ферменти цієї групи поділяють на 11 підкласів. Тривіальну назву гідролаз утворюють шляхом приєднання до назви субстрату закінчення *-аза*. Систематична назва обов'язково містить термін *гідролаза*. Загалом їх також можна віднести до трансфераз, оскільки гідроліз можна розглядати як перенесення специфічної групи субстрату, що є донором, на молекулу води, що виступає акцептором. Проте роль води як акцептора вважають головною в дії цих ферментів, тому їх виділено в окремий клас гідролаз.

Ліази — ферменти, що каталізують реакції розщеплення зв'язків у субстраті без приєднання води або окиснення. Це менш поширена група ферментів (близько 230), які беруть участь у реакціях синтезу і розпаду проміжних продуктів обміну. Ліази поділяють на чотири підкласи. Систематичну назву утворюють за принципом субстрат—група—ліаза. У тривіальних назвах ліаз вказують особливість участі груп у реакціях: *карбоксилаза* (приєднання карбоксильної групи), *дегідратаза* (видалення молекули води від субстрату) тощо. Якщо необхідно підкреслити утворення субстрату з двох субстратів простішої будови, то в назві ліаз вживають термін *синтаза* (але не синтетаза), наприклад цитратсинтаза.

Ізомерази — ферменти, що каталізують перетворення в межах однієї молекули. Вони зумовлюють внутрішньомолекулярні перебудови. Це невелика група ферментів (трохи більше 80), яка відіграє важливу роль у відновленні біологічної активності молекул, у переключенні використання метаболітів на різних шляхах обміну речовин. Ізомерази поділяють на п'ять підкласів. Назви ферментів складають залежно від типу реакції ізомеризації: *мутази*, *таутомерази*, *рацемази*, *епімерази*, *ізомерази* і т. д.

Лігази (синтетази) — ферменти, що каталізують сполучення двох молекул з використанням енергії фосфатного зв'язку. Джерелом енергії в реакціях, каталізованих синтетазами, є АТФ або інші нуклеозидтрифосфати. Лігази (всього їх налічується близько 80) поділяють на п'ять підкласів.

2.1.2. Структурно-функціональна організація ферментів

Структура ферментів. Ферментам властиві усі особливості структурної організації білків. Вони мають чотири рівні організації: первинний, вторинний, третинний і четвертинний. Ферменти з четвертинною будовою, а їх більшість, складаються з протомерів (субодиниць). Як і інші функціональні білки, ферменти поділяють на ***прості (ферменти-протеїни)*** і ***складні (ферменти-протеїди)***. Складні ферменти складаються з білкової частини — ***апоферменту*** і небілкової — ***кофактора***. Кофактори ферментів — йони металів та **коферменти** (невеликі органічні молекули, будову яких розглянуто далі). Апофермент і кофактори окремо малоактивні або взагалі неактивні як каталізатори. У поєднанні вони утворюють активну молекулу ферменту, яку називають складним ферментом, або ***холоферментом***.

У тривимірній структурі простого і складного ферменту виокремлюють ділянки, що мають певну функцію. У молекулі ферменту розрізняють *активний центр A*, тобто місце у просторовій структурі ферменту, з яким зв'язується *субстрат S* (речовина, що перетворюється під дією ферменту на продукт P). На рис. 2.1 активний центр зображено у вигляді западини.

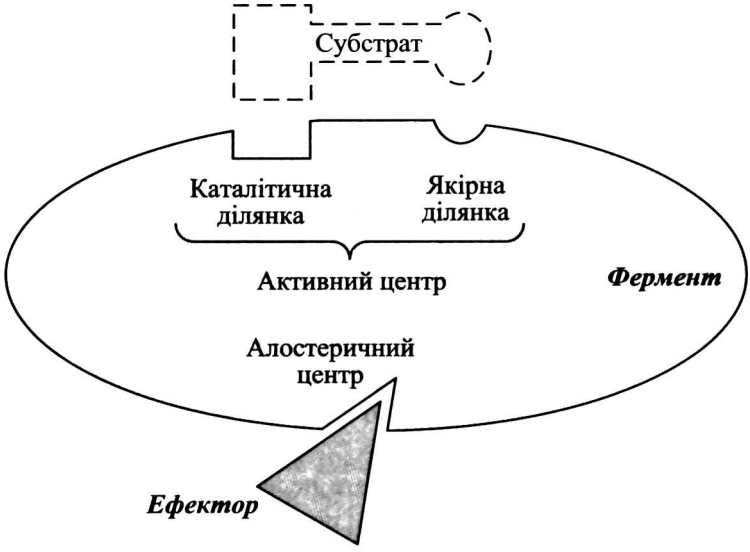


Рис. 2.1. **Схема будови ферменту**

До складу активного центру складного ферменту входять кофактори, що можуть або бути міцно зв'язані з активним центром ферменту, або легко відокремлюватися від нього під час діалізу. Для міцно зв'язаних кофакторів застосовують термін *простетична група*, подібно до того, як позначають небілкову частину неферментних білків. Такий розподіл не має достатніх підстав, оскільки один і той самий кофактор (зазвичай кофермент) в активному центрі одного ферменту буває міцно зв'язаним, а в активному центрі іншого — ні. Більше того, іноді важко розділити кофермент і субстрат, оскільки зв'язаний з коферментом субстрат може бути об'єктом атаки з боку ферменту. Наприклад, фермент E, маючи свій кофермент K, атакує субстрат S, зв'язаний з іншим коферментом B:

$$B \cdot S + E \cdot K \rightarrow E \cdot K \cdot S + B.$$

У разі, якщо кофермент є повноправним партнером субстрату, його можна розглядати як *косубстрат*.

Число активних центрів у олігомерних ферментах (що мають четвертинну структуру) може дорівнювати числу субодиниць — по одному центру на субодиницю. Іноді дві субодиниці ферменту беруть участь в утворенні функціонально здатного активного центру.

Крім активного центру, у ферментів є *регуляторний*, або *алостеричний*, центр (див. рис. 2.1), який у молекулі ферменту просторово розділений з активним центром. Алостеричним (від грец. *allos* — інший, чужий) його називають тому, що молекули, які зв'язуються з цим центром, за будовою (стерично) не подібні до субстрату, але чинять вплив на зв'язування і перетворення субстрату в активному центрі, змінюючи його конфігурацію. Молекула ферменту може мати кілька алостеричних центрів. Речовини, що зв'язуються з алостеричним центром, називають *алостеричними ефекторами*. Вони впливають через алостеричний центр на функцію активного центру: або полегшують, або утруднюють її. Відповідно алостеричні ефектори називають позитивними (активатори) або негативними (інгібітори).

Структура активного центру ферменту. В активному центрі виділяють *контактну,* або *якірну, ділянку*, що зв'язує субстрат, і *каталітичну ділянку*, де відбувається перетворення субстрату після його зв'язування. Проте цей розподіл дуже умовний, оскільки зв'язування субстрату в контактній ділянці впливає на специфічність і швидкість перетворення його в каталітичній ділянці.

Зазвичай активний центр ферменту утворюють 12—16 амінокислотних залишків поліпептидного ланцюга. Іноді їх більше. Амінокислоти, формуючи активний центр, розміщені в різних місцях поліпептидного ланцюга, нерідко на протилежних кінцях. При просторовому укладанні вони зближуються і утворюють активний центр. Інші амінокислотні залишки поліпептидного ланцюга ферменту забезпечують правильну просторову конфігурацію активного центру і впливають на реакційну здатність його груп. У простих ферментах роль функціональних груп контактної і каталітичної ділянок активного центру виконують тільки бічні радикали амінокислот. У складних ферментах головну роль у цих процесах виконують кофактори.

Амінокислотні залишки, що знаходяться поряд з активним центром і впливають на реакційну здатність його груп, називають *допоміжними групами*. Віддаленіші амінокислотні залишки, що впливають на конформацію всієї молекули ферменту, називають *сприяючими групами*. Приблизно 1/2—2/3 амінокислот ферментного білка беруть участь, прямо чи опосередковано, у роботі активного центру.

У каталізі найчастіше беруть участь такі функціональні групи амінокислотних залишків поліпептидного ланцюга ферменту:

1) COOH-групи дикарбонових амінокислот і кінцеві COOH-групи поліпептидного ланцюга;
2) NH_2-групи лізину і кінцеві NH_2-групи поліпептидного ланцюга;
3) гуанідинові групи аргініну;
4) індольні триптофану;
5) імідазольні гістидину;
6) OH-групи серину і треоніну;
7) SH-групи цистеїну і дисульфідні цистину;
8) тіоефірні метіоніну;
9) фенольні тирозину;

10) гідрофобні ланцюги аліфатичних амінокислот і ароматичне кільце фенілаланіну.

Фізико-хімічні властивості перерахованих амінокислотних залишків поліпептидного ланцюга ферменту визначають контакт з відповідним субстратом і його перетворення. Гідрофобні радикали амінокислот мають спорідненість до неполярних ділянок субстрату. Полярні групи мають або кислотні, або основні, або зв'язані кислотно-основні (наприклад, гістидин) властивості. Зміна pH середовища зумовлює зміну їх кислотно-основних властивостей і сприяє контакту з різними групами субстрату. Речовини, що спричинюють блокаду цих функціональних груп, перешкоджають каталізу. Бічні радикали амінокислот активного центру складного ферменту створюють умови для правильної конформації активного центру і допомагають кофакторам у зв'язуванні, орієнтації, а отже, і в перетворенні субстратів.

2.1.3. Множинні молекулярні форми ферментів. Ізоферменти

До 1957 р. вважалося, що молекули ферменту, які каталізують одну й ту саму реакцію, однакові. Після того, як було виявлено, що для одного й того самого ферменту можливе сімейство молекул, з'явився термін "множинні форми ферментів" — ферментні білки, що відрізняються один від одного за фізико-хімічними властивостями, але каталізують одну й ту саму хімічну реакцію в організмі певного виду.

Природа появи множинних форм ферментів різноманітна і до кінця не вивчена. Залежно від причини виникнення їх поділяють на дві групи: *ізоферменти* (синоніми: ізозими, ізоензими) і просто численні форми ферментів.

Ізоферменти — різноманітні молекулярні форми ферментів, що каталізують одну й ту саму реакцію, але відрізняються за електрофоретичною рухливістю, деякими фізико-хімічними властивостями щодо субстрату реакції. Для їх виявлення використовують електрофорез у поліакриламідному гелі, крохмальному гелі. Усі ізоферменти поділяють на три великі групи.

Перша група. Ізоферменти відрізняються один від одного четвертинною структурою (різною комбінацією субодиниць, що входять до їх складу). Наприклад, 5 ізоферментів лактатдегідрогенази (ЛДГ): кожен тетраметр цих ізоферментів складається з двох різних субодиниць — М (від англ. *muscle* — м'язи) і Н (від англ. *heart* — серце). Комбінація цих ланцюгів дає п'ять ізоферментів (табл. 2.2).

$ЛДГ_1$ — найбільш електрофоретично рухливий. Виявляється, що N-кінець поліпептидного ланцюга $ЛДГ_1$ містить велику кількість аспарагінової кислоти, а $ЛДГ_5$, $ЛДГ_4$ — лізину і аргініну. $ЛДГ_1$ вирізняється дуже великою спорідненістю до піровиноградної кислоти (ПВК), тобто починає реагувати за малої кількості ПВК, але пригнічується за великих її концентрацій. Міститься переважно в тканинах, яким притаманний інтенсивний аеробний обмін (серцевий м'яз, мозок, кора надниркових залоз). $ЛДГ_5$ функціонує за високих концентрацій ПВК, міститься в тканинах, що характеризуються анаеробним обміном (печінка, скелетні м'язи, еритроцити).

Таблиця 2.2. **Структура ізоферментів лактатдегідрогенази**

Назва ферменту	Структура	Переважна локалізація
$ЛДГ_1$	НННН ($Н_4$)	Серце, нирки, еритроцити
$ЛДГ_2$	НННМ ($Н_3М$)	Серце, нирки, еритроцити
$ЛДГ_3$	ННММ ($Н_2М_2$)	Легені
$ЛДГ_4$	НМММ ($НМ_3$)	М'язи, печінка
$ЛДГ_5$	ММММ ($М_4$)	М'язи, печінка

Кожний орган, кожна тканина характеризується чітко визначеним ізоферментним спектром: серце — $ЛДГ_1$; м'язи — $ЛДГ_4$, $ЛДГ_5$ (незначною мірою). З цього випливають два важливих висновки:

1) будь-яка зміна напрямленості метаболічних процесів у органі може зумовлювати зміни ізоферментного спектра;

2) за появою певних ізоферментів у крові та збільшенням їх відносного вмісту можна визначити локалізацію вогнища ушкодження (при інфаркті міокарда — $ЛДГ_1$, при легеневій патології — $ЛДГ_3$).

Друга група. Ізоферменти різняться різною субклітинною локалізацією.

Ключовий фермент циклу трикарбонових кислот малатдегідрогеназа, що каталізує окисно-відновну реакцію перетворення малату на оксалоацетат, представлена двома чітко диференційованими за локалізацією ізоферментами: один міститься в мітохондріях, інший у цитоплазмі. Співвідношення активності різновидів ферменту неоднакові в різних органах.

Третя група. Ізоферменти мають різну коферментну специфічність.

Ізоферменти гліцерол-3-фосфатдегідрогенази — цитоплазматичний і мітохондріальний — відрізняються своїми коферментами: у цитоплазматичної форми — $НАД^+$, у мітохондріальної — $ФАД^+$.

Функція ізоферментів. Відповідно до однієї з концепцій ізоферменти відіграють регуляторну роль в обміні речовин і беруть участь у зміні метаболізму в різних тканинах. По суті, ізоферменти здатні змінювати напрям біохімічних реакцій, оскільки вміст окремих ізоферментів у різних клітинах і тканинах, навіть в окремих органелах усередині клітини, неоднаковий. Оскільки окремі ізоферменти мають різну спорідненість до субстратів і швидкість їх перетворення, то варіації в наборі індивідуальних молекул ізоферментів забезпечують неоднакову швидкість перебігу прямої та зворотної реакцій. Напрям перетворень визначає ізофермент, що домінує в цій ділянці клітини.

2.1.4. Поліферментні системи

Кожна клітина організму має свій специфічний набір ферментів. Є ферменти, що містяться в усіх клітинах організму, деякі — лише в певних клітинах. Робота кожного ферменту в клітині, як правило, не індивідуальна, а тісно пов'язана з іншими фер-

ментами. Так, з окремих ферментів (точніше, з їх множинних форм) формуються поліферментні системи, або конвеєри. Функції поліферментних систем залежать від особливостей їх організації в клітинах. Можна умовно виділити такі види організації поліферментних систем: функціональна, структурно-функціональна і змішана.

Функціональна організація характеризується тим, що окремі ферменти об'єднані в поліферментну систему, яка виконує певну функцію за допомогою метаболітів, що дифундують від одного ферменту до іншого. Причому у функціонально організованих поліферментних системах продукт реакції першого ферменту в ланцюзі є субстратом для наступного і т. д.

Часто метаболіт може виконувати роль зв'язки між різними поліферментними системами, якщо він є загальним для індивідуальних ферментів різних поліферментних ланцюгів, кожний з яких виконує свої біохімічні функції в клітині. Такі "перемички" з метаболітів об'єднують ферментні системи, навіть локалізовані в різних органелах клітини, в єдину метаболічну карту клітини.

Прикладом функціональної організації поліферментних систем є гліколіз, тобто розщеплення глюкози. Усі ферменти гліколізу перебувають у розчинному стані. Кожна реакція каталізується окремими ферментами. Сполучною ланкою є метаболіти. Положення кожного ферменту в ланцюзі визначається за спорідненістю їх до субстратів (починаючи з глюкози), кожен з яких відповідно є продуктом реакції, що каталізується попереднім ферментом.

Структурно-функціональна організація полягає в тому, що ферменти утворюють структурні системи з певною функцією за допомогою фермент-ферментних (білок-білкових) взаємодій. У такий спосіб формуються структурні поліферментні надмолекулярні комплекси. До них належать, наприклад, поліферментний піруватдегідрогеназний комплекс, що складається з кількох ферментів, які беруть участь в окисненні піровиноградної кислоти, або синтетаза жирних кислот, що складається із 7 структурно зв'язаних ферментів, які в цілому виконують загальну функцію — синтез жирних кислот. Такі поліферментні комплекси дуже міцні і важко розпадаються на окремі ферменти. Цим вони відрізняються від поліферментних систем з функціональною організацією.

Крім поліферментних комплексів, ферменти можуть закріплюватися на біологічній мембрані і вишиковуватися в ланцюг. Такий варіант структурно-функціональної організації має дихальний ланцюг мітохондрій, що бере участь у транспорті електронів і протонів та утворенні енергії.

Очевидно, структурно-функціональний тип організації важливий для тих ферментних систем, біологічні функції яких мають виконуватися з великою мірою стабільності. Розділення ферментів у таких системах припиняє їх діяльність.

Змішаний тип організації поліферментних систем є комбінацією обох типів, тобто частина поліферментної системи має структурну організацію, частина — функціональну. Прикладом такої організації є поліферментна система циклу Кребса, де

частина ферментів об'єднана в структурний комплекс (α-кетоглутаратдегідрогеназний комплекс), а в іншій частині ферменти сполучені функціонально за допомогою єднальних метаболітів.

2.1.5. Іммобілізовані ферменти

Іммобілізований, або *нерозчинний, фермент* — штучно отриманий комплекс ферменту з нерозчинним у воді носієм. Іммобілізація (лат. "нерухомий") здійснюється: шляхом фізичної адсорбції ферменту на нерозчинному матеріалі; включенням ферменту в осередки гелю, а також ковалентним зв'язуванням ферменту з нерозчинним матеріалом або молекул ферменту між собою з утворенням нерозчинних поліферментних комплексів.

Як адсорбенти використовують скло, силікагель, гідроксіапатит, целюлозу та її похідні. Для включення ферменту в осередки гелю використовують різні гелеутворювальні матеріали, найчастіше поліакриламідний гель. Як матеріал для ковалентного зв'язування ферментів застосовують поліпептиди, похідні стиролу, поліакриламід, нейлон, різні похідні целюлози, крохмаль, агарозу, а також скло, силікагель тощо. У разі ковалентного зв'язування ферменти перебувають у хімічній залежності від нерозчинного носія. Під час отримання іммобілізованих ферментів уживають усіх заходів для збереження активності ферменту. Іммобілізовані ферменти зазвичай менш активні, ніж вихідні, оскільки зв'язування з носієм ослаблює контакт із субстратом.

Іммобілізовані ферменти є ніби моделлю структурно організованих у клітині ферментів (мембрана — це та сама нерозчинна основа для взаємодії з ферментом), тому їх використовують для вивчення властивостей ферментів, сполучених з внутрішньоклітинними структурами. Нерозчинні ферменти легко видаляються з реакційного середовища, їх можна очищувати від продуктів реакції та знову використовувати.

Крім того, іммобілізовані ферменти мають значну перевагу над звичайними ферментами: тривалий термін придатності, знижена алергенність та імуногенність за рахунок часткової або повної блокади антигенних ділянок білка макромолекулою носія, вони слабко сприйнятливі до дії природних інгібіторів і виявляють терапевтичну активність протягом тривалого часу. Носій, з яким пов'язаний фермент, забезпечує не тільки стійкість, а й спрямовану доставку ферменту переважно в зону ураження, тобто в певний орган або тканину.

Сфера застосування іммобілізованих ферментів дуже широка. За їх допомогою здійснюють промисловий синтез гормональних препаратів на фармацевтичних підприємствах, розроблено високочутливі методи аналізу ліків, експрес-аналіз біологічних компонентів та ін. Іммобілізовані й розчинні ферменти стають одними з найпоширеніших ліків біологічного походження.

2.2. МЕХАНІЗМ ДІЇ ФЕРМЕНТІВ

Складна структурна і функціональна організація ферментів частково є ключем до розуміння характерних властивостей ферментів — високої специфічності і швидкості каталізу, недосяжної для неферментних каталізаторів. Першими пояснити дію ферментів на початку XX ст. спробували англійський фізіолог У. Бейліс і німецький біохімік О. Варбург. Обґрунтовуючи основні положення своєї адсорбційної гіпотези, вчені виходили з механізму дії небіологічних каталізаторів. На їхню думку, поверхня ферменту, подібно до губчастої пластини, є місцем адсорбції молекул реагентів, завдяки чому полегшується їх взаємодія і реакція прискорюється. Проте ця гіпотеза не пояснювала специфічність дії ферментів і нині має лише історичне значення.

Велику роль у розвитку уявлень про механізм дії ферментів відіграли класичні праці Л. Михаеліса і М. Ментен, що розвинули положення про фермент-субстратні комплекси. Згідно з уявленнями вчених увесь процес ферментативного каталізу описується простим рівнянням (рис. 2.2).

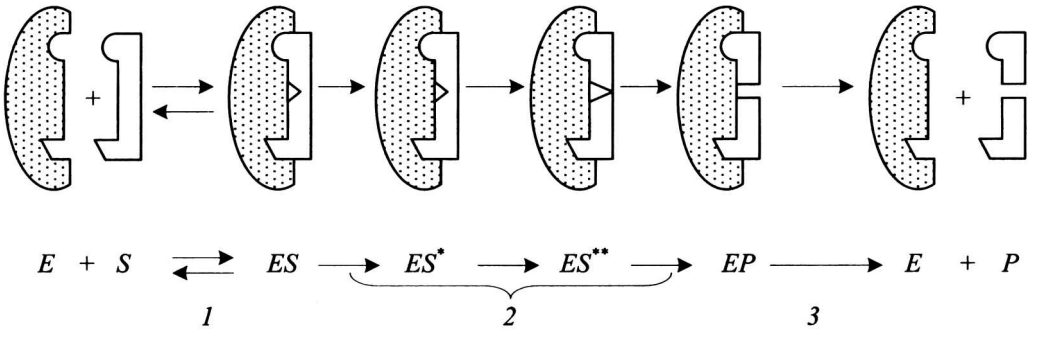


Рис. 2.2. **Схема стадій ферментативного каталізу** (*за Л.М. Вороніною, В.Ф. Десенко, Н.М. Мадієвською та ін., 2000*):
E — фермент; *S* — субстрат; *P* — продукт

Процес ферментативного каталізу можна умовно поділити на три стадії, кожна з яких має свої особливості:

1 — дифузія субстрату до ферменту і стеричне зв'язування його з активним центром ферменту (утворення фермент-субстратного комплексу *ES*);

2 — перетворення первинного фермент-субстратного комплексу на один або кілька активованих фермент-субстратних комплексів (позначених у рівнянні *ES** і *ES***);

3 — відокремлення продуктів реакції від активного центру ферменту і дифузія їх у довкілля (комплекс *EP* дисоціює на *E* і *P*).

Перша стадія, зазвичай нетривала за часом, залежить від концентрації субстрату в середовищі і швидкості його дифузії до активного центру ферменту. Утворення комплексу *ES* відбувається практично миттєво. На цій стадії зміна енергії активації

незначна. Орієнтація субстратів у активному центрі ферменту сприяє їх зближенню і перебігу реакції.

Друга стадія найповільніша, її тривалість залежить від енергії активації хімічної реакції. На цій стадії відбувається розхитування зв'язків субстрату, їх розрив або утворення нових зв'язків у результаті взаємодії каталітичних груп ферменту. Саме завдяки утворенню активованих перехідних комплексів знижується енергія активації субстрату. Друга стадія лімітує швидкість усього каталізу.

Третя стадія нетривала, як і перша. Вона визначається швидкістю дифузії продуктів реакції в довкілля.

Молекулярні механізми дії ферментів ще до кінця не з'ясовані. Вивченими механізмами ферментативних процесів є такі:

1) ефект орієнтації реагентів (зближення);
2) ефект деформації субстрату (напруження, вигину, натягу);
3) ефект кислотно-основного каталізу;
4) ефект ковалентного каталізу.

Ефект орієнтації реагентів — дуже характерна властивість ферментів, що може прискорити перетворення (підвищити реакційну здатність субстратів) у тисячі або десятки тисяч разів. Контактні ділянки активного центру ферменту специфічно зв'язують субстрати і забезпечують їх взаємну орієнтацію та зближення так, щоб це було вигідно для дії каталітичних груп. Така взаємна орієнтація двох і більше молекул, неможлива при безладних зіткненнях у водному середовищі й на поверхні неорганічного каталізатора, сприяє збільшенню швидкості реакції. Упорядковане розміщення субстратів призводить до зниження ентропії і, відповідно, сприяє зменшенню енергії активації.

Ефект деформації субстрату (чи так звана "теорія диби") добре пояснює дію гідролаз, ліаз та деяких трансфераз. Перед приєднанням до ферменту субстрат має "розслаблену" конфігурацію. Після зв'язування з активним центром молекула субстрату ніби розтягується ("напружена", або "деформована", конфігурація). Чим більша довжина міжатомного зв'язку в субстраті, тим менша енергія її розриву (тобто знижується енергія активації). Місця деформації (розтягу) легше атакуються іншими молекулами, наприклад молекулами води.

Ефект кислотно-основного каталізу. Особливість активного центру ферменту, на відміну від інших каталізаторів, полягає в тому, що він містить функціональні групи амінокислотних залишків, які виявляють як кислотні, так і основні властивості. Тому фермент під час каталітичного акту виявляє кислотно-основні властивості, тобто відіграє роль і акцептора, і донора протонів, що є неможливим для звичайних каталізаторів. У разі закріплення субстрату в активному центрі на його молекулу впливають електрофільні й нуклеофільні групи каталітичної ділянки, що зумовлюють перерозподіл електронної густини і на ділянках субстрату, який атакується кислотно-основними групами. Це полегшує перебудову і розрив зв'язків у молекулі субстрату. Яскраво виражену здатність до кислотно-основного каталізу мають фермен-

ти, у каталітичному центрі яких є гістидин. Гістидин має виразні кислотно-основні властивості. У разі блокування гістидину фермент інактивується. Кислотно-основний каталіз характерний для гідролаз, ліаз, ізомераз, він часто пов'язаний із ковалентним каталізом.

Ефект ковалентного каталізу. Ковалентний каталіз притаманний ферментам, які утворюють ковалентні зв'язки між каталітичними групами активного центру і субстратом. Ковалентні фермент-субстратні проміжні продукти дуже нестійкі і легко розпадаються, вивільняючи продукти реакції.

2.2.1. Специфічність дії ферментів

Ферменти мають різну специфічність відносно субстратів. За мірою специфічності ферменти поділяють на такі основні види.

Стереохімічна субстратна специфічність. Фермент каталізує перетворення тільки одного з можливих стереоізомерів субстрату. Це крайній випадок специфічності. Наприклад, фумаратгідратаза каталізує перетворення тільки фумарової кислоти (приєднання до неї молекули води), але не її стереоізомера — малеїнової кислоти.

Абсолютна субстратна специфічність. Фермент каталізує перетворення тільки одного субстрату. Наприклад, уреаза каталізує перетворення тільки сечовини.

Абсолютна групова субстратна специфічність. Фермент каталізує перетворення подібної групи субстратів. Наприклад, алкогольдегідрогеназа каталізує перетворення не лише етанолу, а й інших аліфатичних спиртів, хоч і з різною швидкістю.

Відносна групова субстратна специфічність. Фермент специфічно діє не на групу молекул субстрату, а на окремі зв'язки певної групи субстратів. Наприклад, травні ферменти — пепсин, трипсин — специфічні відносно пептидних зв'язків, утворених певними амінокислотами в різних білках.

Відносна субстратна специфічність — фермент каталізує перетворення субстратів, що належать до різних груп хімічних сполук. Наприклад, фермент цитохром P_{450} бере участь у гідроксилуванні різних сполук (близько 7000 назв). Це найменш специфічна ферментна система, що бере участь у перетворенні природних речовин, лікарських засобів і отрут.

Специфічність дії ферментів пояснюють дві теорії. Одна з них — гіпотеза Е. Фішера (гіпотеза "ключа і замка" чи "шаблона"), яка передбачає, що в основі специфічності лежить чітка стерична відповідність субстрату та активного центру ферменту.

За Е. Фішером, фермент — це жорстка структура, активний центр якої є зліпком субстрату. Якщо субстрат підходить до активного центру як ключ до замка, то реакція відбудеться. Якщо ж субстрат ("ключ") дещо змінений, то він не відповідає активному центру і "замку", і реакція стає неможливою. Гіпотеза Фішера приваблює своєю простотою в поясненні специфічності дії ферментів. Проте з її позицій важко пояснити, скажімо, абсолютну і відносну групову субстратну специфічність, оскільки надто

різноманітною є конфігурація "ключів" (субстратів), які підходять до одного й того ж "замка".

Ці зовнішні суперечності узгоджує гіпотеза "вимушеної відповідності", запропонована Д. Кошлендом. На думку дослідника, молекула ферменту не жорстка, а гнучка, пластична (що підтверджується сучасними методами дослідження); конформація ферменту і його активного центру змінюється при приєднанні субстрату або інших лігандів; і, нарешті, активний центр — не є жорстким зліпком субстрату, а субстрат змушує його набути відповідної форми у момент приєднання (звідси й назва гіпотези "вимушеної відповідності").

Тобто "замкова щілина", за Д. Кошлендом, зроблена з гнучкого матеріалу і тому набуває остаточної форми "ключа" під час їх контакту. Гіпотеза "вимушеної відповідності" дістала експериментальне підтвердження після того, як було зареєстровано зміну розміщення функціональних груп активного центру низки ферментів після приєднання субстрату. За допомогою гіпотези можна також пояснити, чому відбувається перетворення близьких аналогів субстратів. Якщо "помилковий" субстрат (*квазісубстрат*) слабо відрізняється від природного й активний центр набуває конформації, близької до істинної, то розміщення каталітичних груп у такому фермент-субстратному комплексі дасть можливість здійснитися реакції (рис. 2.3). Цієї "омани" фермент ніби не помічає. Проте ферментативна реакція відбудеться не так швидко, як з істинним субстратом, оскільки немає ідеального розміщення каталітичних груп в активному центрі ферменту.

Тільки в тому разі, якщо конфігурація квазісубстрату не дає змоги правильно розміститися каталітичним групам, реакція не відбувається (рис. 2.3, *в*). Очевидно, неоднакова міра специфічності різних ферментів ніби відображає діапазон конформаційних перебудов активного центру. Якщо він обмежений лише єдиною можливою конформацією, фермент є високоспецифічним. Якщо можливості перебудови великі, то фермент діє і на квазісубстрати.

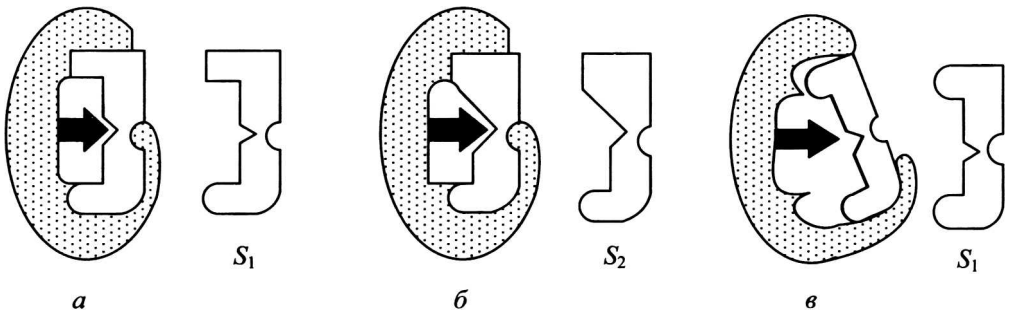


Рис. 2.3. **Схема вимушеного контакту ферменту із субстратом:**
а — правильне розміщення каталітичних груп після контакту із субстратом (істинний субстрат); *б* — розміщення каталітичних груп дає змогу впливати на субстрат, але з меншою швидкістю (квазісубстрат); *в* — розміщення каталітичних груп не дає змоги перетворювати субстрат

2.3. КІНЕТИКА ФЕРМЕНТАТИВНИХ РЕАКЦІЙ. ОДИНИЦІ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ

2.3.1. Загальні уявлення про каталіз

Імовірність перебігу хімічної реакції визначається різницею між вільною енергією (G) вихідних речовин і продуктів реакції. Якщо вільна енергія вихідних речовин вища, ніж продуктів (тобто G від'ємна), можливий мимовільний перебіг реакції (реакція екзергонічна). Зворотне співвідношення показників вільної енергії свідчить про енергетичну неможливість реакції (реакція ендергонічна). Проте енергетична можливість перебігу екзергонічної реакції не визначає швидкості цієї реакції. Наприклад, реакція згоряння бензину за наявності кисню є різко екзергонічною, але за звичайної температури окиснення вуглеводнів бензину киснем відбувається настільки повільно, що його складно зареєструвати. Досить незначного нагрівання, тобто якоїсь додаткової кількості енергії, для загоряння бензину, і реакція згоряння (перетворення реагентів на продукти) відбувається довільно з великою швидкістю.

Швидкість екзергонічної реакції залежить від енергетичного бар'єра, який необхідно подолати реагуючим речовинам, причому висота цього бар'єра неоднакова для різних реакцій. Для характеристики швидкості хімічних реакцій С. Арреніус увів поняття про *енергію активації*, або вільну енергію активації. ***Вільною енергією активації*** називають додаткову кількість енергії (наприклад, нагрівання в наведеному прикладі з горінням бензину), яку необхідно набути молекулам речовини, для подолання енергетичного бар'єра реакції, тобто вступу у реакцію. За звичайних умов лише невелика кількість молекул має необхідну кінетичну енергію, здатну подолати енергетичний бар'єр.

Зміну вільної енергії в ході хімічної реакції можна зобразити у вигляді графіка (рис. 2.4). Чим вища енергія активації, тим вищий бар'єр і повільніше відбувається реакція.

Фермент (чи каталізатор) не впливає на зміну вільної енергії вихідних речовин і продуктів реакції, тобто енергетична можливість реакції, визначена ΔG, не залежить від ферменту. Фермент зменшує енергію активації реакції E_a, тобто знижує висоту бар'єра, у результаті чого зростає кількість реакційноздатних молекул, отже, збільшується швидкість реакції. Чим більше знижується енергія активації, тим ефективніше діє каталізатор і більше прискорюється реакція. Кожний фермент, як і будь-який каталізатор, має певну межу прискорення реакції.

Кінетика дії ферментів — розділ ферментології, що вивчає залежність швидкості реакції, яка каталізується ферментами, від хімічної природи і умов взаємодії субстрату з ферментом, а також від чинників середовища. Інакше кажучи, кінетика ферментів дає можливість зрозуміти природу молекулярних механізмів дії чинників, що впливають на швидкість ферментативного каталізу.

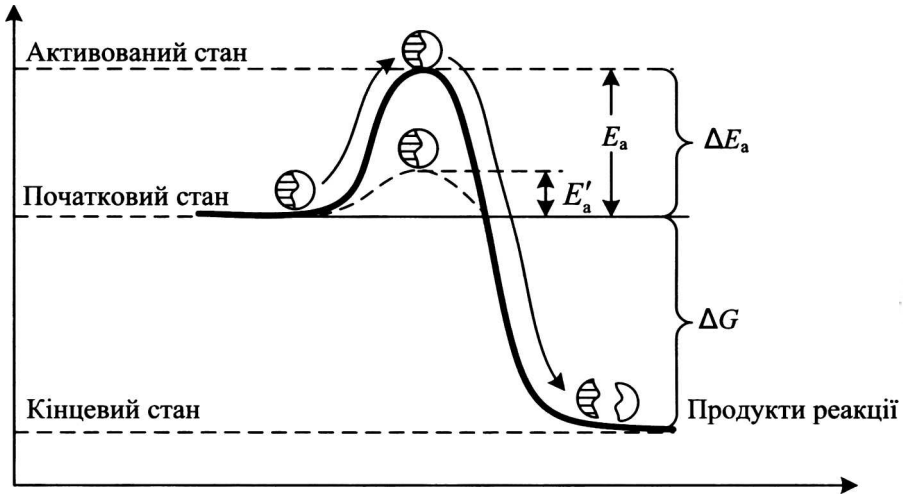


Рис. 2.4. **Діаграма зміни енергії реакції без ферменту E_a** (суцільна лінія) **і з ферментом E'_a** (штрихова лінія)

Швидкість ферментативної реакції визначається кількістю речовини (чи речовин), яка перетворюється за одиницю часу. Швидкість цих реакцій залежить від концентрації ферменту та субстрату, наявності активаторів або інгібіторів, pH середовища, температури.

Основи кінетики ферментативних реакцій було закладено у працях Л. Михаеліса і М. Ментен.

2.3.2. Залежність швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату і ферменту

Ферментативну реакцію схематично описують таким рівнянням:

$$E + S \underset{K_{-1}}{\overset{K_{+1}}{\rightleftarrows}} ES \xrightarrow{K_{+2}} E + P,$$

де E — фермент; S — субстрат; P — продукт; K_{+1} — константа швидкості утворення ES; K_{-1} — константа швидкості оборотного розпаду ES на E та S; K_{+2} — константа швидкості розпаду ES з утворенням продукту P.

Використовуючи це рівняння, А. Бріггс і Дж. Холдейн вивели математичний вираз залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату:

$$V = \frac{V_{max}[S]}{K_M + [S]},$$

де V — наявна швидкість реакції; V_{max} — максимальна швидкість реакції; K_M — константа Михаеліса.

Це рівняння називають рівнянням Михаеліса — Ментен. При $V = \frac{1}{2}V_{max}$ після відповідних перетворень рівняння Михаеліса — Ментен K_M дорівнює концентрації субстрату, тобто $K_M = [S]$. Отже, константа Михаеліса дорівнює концентрації субстрату, за якої швидкість реакції становить половину максимальної і виражається в моль/л. K_M при $K_{-1} << K_{+2}$ є константою швидкості ферментативної реакції. Чим вища K_M, тим нижча швидкість каталітичного перетворення субстрату цим ферментом. Відповідно до значень K_M ферменти можна умовно поділити на "швидкі" (з низькою K_M) і "повільні" (з високою K_M). Якщо фермент каталізує двосубстратну реакцію, то для кожного із субстратів є своя K_M, причому вони можуть значно різнитися. Для ферментів з груповою субстратною специфічністю кожному субстрату відповідає своя K_M.

Спорідненість субстрату до ферменту оцінюють за субстратною константою, що позначається символом K_S. Вона є константою дисоціації комплексу *ES*. Чим міцніше зв'язаний субстрат, тим повільніше розпадається *ES* на *E* і *S*, а отже, такий субстрат має високу спорідненість (специфічність зв'язування) до активного центру ферменту, і навпаки.

Графічно залежність швидкості реакції від концентрації субстрату описують гіперболою, названою кривою Михаеліса (рис. 2.5).

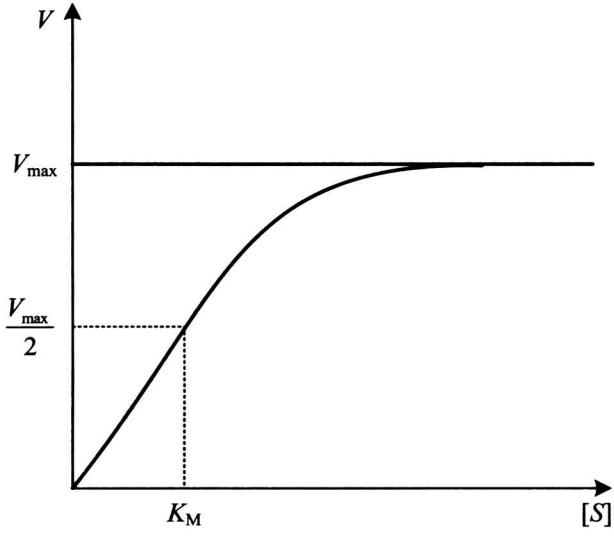


Рис. 2.5. **Графік залежності швидкості ферментативної реакції *V* від концентрації субстрату *S* за сталої концентрації ферменту**

Форма кривої свідчить, що зі збільшенням концентрації субстрату всі активні центри молекул ферменту насичуються. Це відповідає максимуму утворення фермент-субстратних комплексів і максимальній швидкості реакції V_{max}. Легко знайти на такому графіку точку K_M.

Від того, як саме змінюється швидкість реакції за різних концентрацій субстрату, можна робити висновки про порядок реакції, який потрібно знати для роботи з ферментами та правильного визначення їх активності у клінічних лабораторіях. Порядок реакції може варіювати від нульового і вище. За нульового порядку швидкість реакції є величиною сталою і не залежить від концентрації субстрату. При цьому швидкість реакції максимальна (V_{max}). Швидкість реакції першого порядку прямо пропорційна концентрації одного із субстратів і т. д. Для того щоб правильно визначити активність ферменту, необхідно досягти нульового порядку реакції, тобто визначити швидкість ферментативної реакції за насичувальних концентрацій субстрату. У такому разі всі зміни швидкості реакції залежатимуть тільки від кількості ферменту.

Для більш зручного графічного зображення експериментальних даних Г. Лайнуївер і Д. Берк перетворили рівняння Міхаеліса — Ментен за методом подвійних зворотних величин і одержали таку залежність:

$$\frac{1}{V} = \frac{K_M}{V_{max}[S]} + \frac{1}{V_{max}},$$

яку називають рівнянням Лайнуївера — Берка. Графік такої залежності зображено на рис. 2.6.

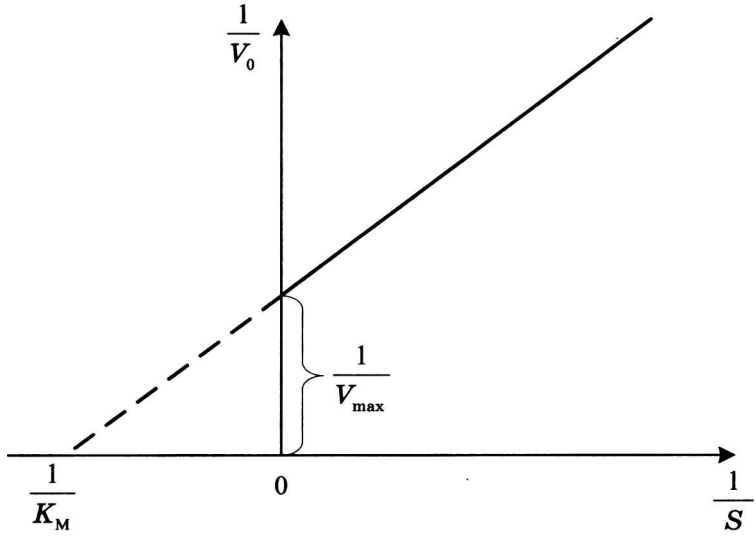


Рис. 2.6. **Графік залежності швидкості ферментативної реакції *V* від концентрації субстрату *S* Лайнуївера — Берка**

Щоб оцінити умови роботи будь-якого ферменту клітин організму, потрібно знати реальні концентрації субстратів у них. У фізіологічних умовах ферменти майже ніколи не діють на повну силу, оскільки концентрації субстратів для них далекі від

насичувальних. Мабуть, тільки один субстрат, необхідний для гідролаз, — вода — міститься в клітинах у концентраціях, що насичують, за винятком випадків, коли структурна локалізація ферменту обмежує доступ води до активного центру.

Залежність швидкості реакції від кількості ферменту має лінійний характер (рис. 2.7), що, як уже зазначалося, відрізняє фермент від небіологічних каталізаторів.

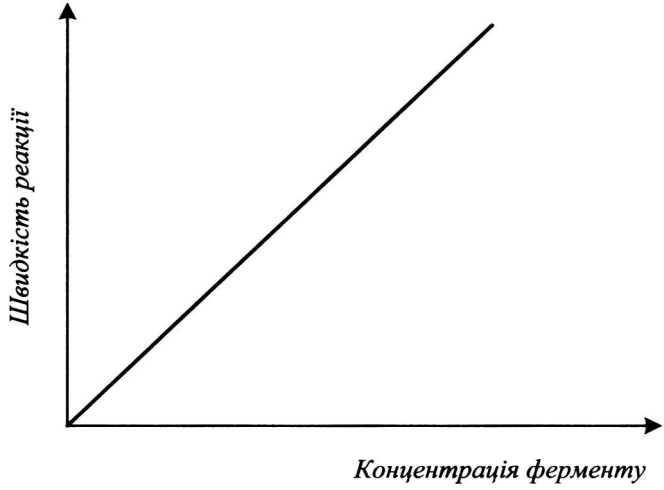


Рис. 2.7. **Графік залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації ферменту** (*за Є.С. Северином, 2004*)

З цього можна зробити певний практичний висновок: чим більша кількість молекул певного ферменту в клітині організму порівняно з іншими, тим вища в ній швидкість хімічних перетворень, що каталізуються цим ферментом. Якщо якогось ферменту недостатньо (порушений синтез), швидкість реакції, яку він каталізує, обмежує перебіг пов'язаних із ним біохімічних процесів.

Збільшення кількості молекул ферменту, чого досягають шляхом природної стимуляції їх утворення або за допомогою препаратів, дає змогу або відновити порушену швидкість реакцій, або пристосувати необхідні біохімічні реакції до нових умов життєдіяльності.

2.3.3. Залежність швидкості ферментативної реакції від pH середовища

Зазвичай крива залежності швидкості ферментативної реакції від pH середовища має дзвоноподібну форму (рис. 2.8), оскільки для кожного ферменту є свій оптимум pH, за якого швидкість каталізованої ним реакції максимальна. Відхилення pH у той чи інший бік зумовлює зниження швидкості ферментативної реакції.

З даних табл. 2.3 видно, що оптимум pH для різних ферментів неоднаковий. Проте значна частина ферментів клітин має оптимум pH, близький до нейтрального, тобто збігається з фізіологічними значеннями pH.

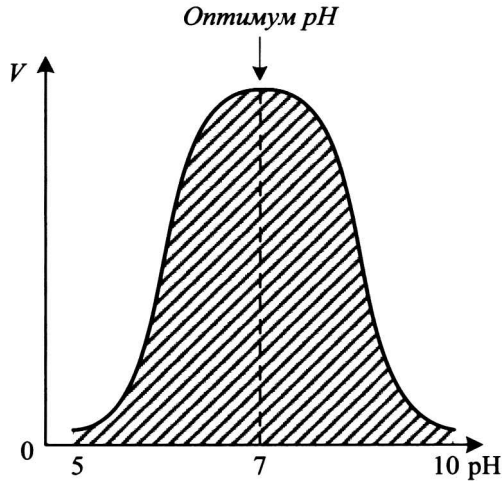


Рис. 2.8. **Залежність швидкості ферментативної реакції (*V*) від pH середовища**

Таблиця 2.3. **Оптимальні значення pH для деяких ферментів** (*за С.Є. Северином, 2004*)

Фермент	Оптимальне значення pH
Пепсин	1,5—2
Піруваткарбоксилаза	4,8
Каталаза	6,8—7
Фумараза	6,5
Панкреатична амілаза	7,8
Карбоксипептидаза	7,5
Трипсин	6,5—7,5
Аргіназа	9,5—9,9
Кисла фосфатаза	4,5—5,0

Залежність швидкості ферментативної реакції від pH свідчить переважно про стан функціональних груп активного центру ферменту. Зміна pH середовища впливає на йонізацію кислих і основних груп амінокислотних залишків активного центру, які беруть участь або у зв'язуванні субстрату (в контактній ділянці), або в його перетворенні (у каталітичній ділянці). Тому специфічний вплив pH може бути зумовлений або зміною спорідненості субстрату до ферменту, або зміною каталітичної активності ферменту, або обома причинами разом.

Більшість субстратів мають кислотні або основні групи, тому pH впливає на міру йонізації субстрату. Фермент переважно зв'язується або з йонізованою, або з нейонізованою формою субстрату. Очевидно, за оптимального pH і функціональні групи активного центру перебувають у найбільш реакційноздатному стані, і субстрат має форму, переважну для зв'язування відповідними групами ферменту.

Залежність ферментативної реакції від pH середовища має практичне значення. Передусім визначення активності ферментів слід проводити за оптимального для цього ферменту pH. З цією метою підбирають потрібний буферний розчин із необхідним значенням pH. Діапазон коливань pH у фізіологічних умовах незначний, але на обмеженій ділянці клітини можуть відбуватися зміни pH, які впливають на діяльність ферментів. Наприклад, під час активної м'язової роботи накопичується молочна кислота, що короткочасно зміщує pH середовища м'язових клітин у кислий бік і змінює швидкість ферментативних реакцій.

Знати оптимум pH для індивідуальних ферментів важливо для практичної медицини. Наприклад, пепсин для активного гідролізу білків у шлунку потребує сильнокислого середовища, тому для відновлення активності ендогенного пепсину потрібно вживати кислі речовини. Препарат пепсину вживають із соляною кислотою, що створює потрібний pH.

2.3.4. Залежність швидкості ферментативної реакції від температури

З підвищенням температури середовища швидкість ферментативної реакції збільшується, досягаючи максимуму за певної оптимальної температури, а далі спадає до нуля (рис. 2.9). Для хімічних реакцій справедливий закон Я. Вант-Гоффа: з підвищенням температури на 10 °С швидкість реакції збільшується у 2 рази. Ця закономірність є справедливою і для ферментів, однак тільки в обмеженій ділянці значень температур, в основному в інтервалі від 0 до 50 °С.

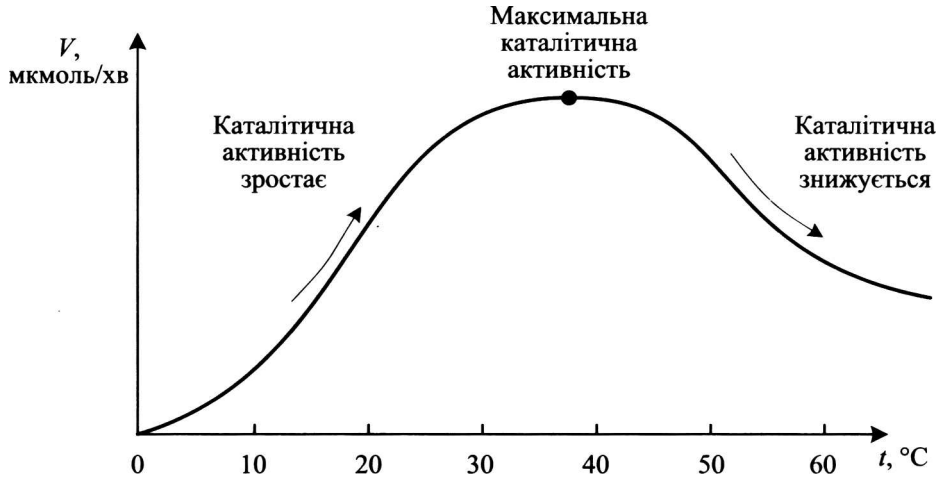


Рис. 2.9. **Графік залежності швидкості ферментативної реакції *V* від температури** *(за С.Є. Северином, 2004)*

Зменшення швидкості реакції до нуля (низхідна гілка на рис. 2.9) свідчить про денатурацію ферментного білка. Водночас змінюється його вторинна й третинна структури, а структура активного центру змінюється настільки, що фермент не може взаємодіяти із субстратом.

Оптимальні значення температури для більшості ферментів перебувають у межах 20—40 °С. Термолабільність ферментів пов'язана з їх білковою будовою. Деякі ферменти денатурують уже за температури близько 40 °С, але основна частина їх інактивується за температури понад 40—50 °С.

Є й термостабільні ферменти. Наприклад, аденілаткіназа витримує короткочасну температуру 100 °С без інактивації. Мікроорганізми, що мешкають у гарячих джерелах, містять багато білків, у тому числі й ферменти, що вирізняються високою термостабільністю. Такі ферменти є глікопротеїдами, оскільки вуглеводний компонент надає білку термостійкості. Окремі ферменти інактивує холод, тобто за температур, близьких до 0 °С, настає денатурація. Проте деякі ферменти не підпорядковуються цим закономірностям. Так, фермент каталаза найактивніший за температур, що наближаються до 0 °С.

Вплив температури на активність ферментів важливий для розуміння процесів життєдіяльності. Зі зниженням температури деякі тварини впадають у стан сплячки, або анабіозу. Швидкість ферментативних реакцій у цьому стані сповільнюється, що забезпечує малу витрату накопичених організмом поживних речовин і зниження активності клітинних функцій. Зігрівання тіла прискорює перебіг ферментативних реакцій і повертає організм тварин до активної діяльності.

Штучне охолодження організму, так звану гібернацію, використовують у клініці для проведення хірургічних операцій. Охолодження тіла уповільнює швидкість ферментативних реакцій, що сприяє зменшенню витрат речовин і тривалішому збереженню життєздатності клітин організму.

Підвищення температури тіла (гарячковий стан), наприклад при інфекціях, прискорює біохімічні реакції, що каталізуються ферментами. Неважко підрахувати, що підвищення температури тіла на кожен градус збільшує швидкість реакції приблизно на 20 %. За високих температур, близько 39—40 °С, марнотратне використання ендогенних субстратів у клітинах хворого організму обов'язково потребує їх надходження з їжею. Крім того, за температури близько 40 °С частина найбільш термолабільних ферментів може денатуруватися, що порушує природний перебіг біохімічних процесів. Отже, знання термозалежності ферментативних реакцій дає змогу використовувати їх у практичній діяльності лікаря.

Для визначення активності ферментів у лабораторній практиці завжди підбирають певні стандартні або оптимальні температурні умови з урахуванням термолабільності ферменту. Порівнювати зміни активності ферменту, визначеного, скажімо, для виявлення порушень в організмі, можна лише в разі однакових температурних режимів.

Термозалежність ферментів використовують у практиці для розроблення температурних режимів зберігання продуктів харчування. Збереження їх за низьких температур є результатом низької активності власних ферментів, які "не з'їдають" свої субстрати (наприклад, в овочах, фруктах тощо), або ферментів мікроорганізмів, які можуть псувати продукти.

2.3.5. Одиниці активності ферментів і методи її визначення

Швидкість ферментативної реакції є мірою каталітичної активності ферменту і позначається як ***активність ферменту***. Вимірювати активність ферменту можна лише опосередковано: за кількістю перетворюваного субстрату або зростанням концентрації продукту за одиницю часу.

За ***міжнародну одиницю активності ферменту*** вважають кількість ферменту, здатну перетворити один мікромоль (мкмоль) субстрату за 1 хв за стандартних умов. Міжнародні одиниці кількості ферменту позначають символом МО або U (юніт). У 1973 р. було прийнято нову одиницю активності ферменту — ***катал (кат)***. 1 кат відповідає такій кількості ферменту, яка перетворює 1 моль субстрату за 1 с.

Міжнародна одиниця пов'язана з каталом такими співвідношеннями:

1 кат = 1 моль *S*/с = 60 моль *S*/хв = 60 · 106 мкмоль/хв = $6 \cdot 10^7$ МО;

1 МО = 1 мкмоль/хв = 1/60 мкмоль/с = 1/60 мккат = 16,67 нкат.

У медичних і фармацевтичних дослідженнях найпоширенішою одиницею виміру активності ферменту є МО.

Для визначення кількості активних молекул ферменту в білковій масі (наприклад, усіх білків тканини) використовують питому активність, яка дорівнює кількості одиниць активності ферменту в перерахунку на 1 мг білка і виражається в (мкмоль × × $хв^{-1}$) · $мг^{-1}$.

Стандартні умови для ферментів. Для правильного визначення активності ферменту необхідно проводити його за стандартних умов, які встановлюють для кожного ферменту з попередніх кінетичних досліджень, і точно вимірювати зміну вмісту субстрату або продукту реакції за певний відрізок часу.

Потрібно дотримуватися оптимального для досліджуваного ферменту значення pH (використовують відповідний буфер). Концентрація субстрату має бути більшою за ту, що насичує, за якої підтримується максимальна швидкість реакції (наднасичувальні концентрації субстрату спеціально встановлюють для ферментів, здатних до субстратного інгібування). Для складних ферментів, що потребують кофакторів (йони металу, коферменти), концентрація кофакторів також має перевищувати насичувальну. За стандартну температуру прийнято 25 °С (вимір за інших температур спеціально обумовлюють у досліді). Ці стандартні умови забезпечують нульовий порядок реакції, за якого зміна концентрації субстрату або продукту реакції залежить тільки від кількості добавленого в середовище ферменту.

Для правильного вимірювання активності ферменту потрібно визначити початкову швидкість реакції, тобто швидкість на початку реакції, коли за однакові проміжки часу пропорційно змінюється концентрація субстрату або продукту.

Методи визначення вмісту субстрату або продукту реакції. Ферменти, що містяться в клітинах, тканинах і органах, заздалегідь екстрагують, використовуючи спеціальні методичні прийоми. Під час екстракції добавляють необхідні стабілізатори ферментів, що оберігають їх від інактивації. Розчин ферменту (екстракт з біологічно-

го матеріалу) використовують для визначення ферментів. Сироватка або плазма крові, інші біологічні рідини є готовими розчинами ферментів, тому їх відразу використовують для визначення. Якщо до завдань дослідження входить отримання очищеного або кристалічного ферменту, то визначення активності проводять після кожної стадії очищення.

Вибір методу визначення активності ферменту обмежується можливостями визначення субстрату або продуктів реакції. Активність ферменту визначають такими методами: колориметричним, спектрофотометричним, флуориметричним, полярографічним та ін.

2.3.6. Регуляція активності ферментів: активатори та інгібітори

Ферменти, як уже зазначалося, належать до каталізаторів із регульованою активністю. Тому через ферменти можна контролювати швидкість хімічних реакцій, що відбуваються в організмі. Регуляцію активності ферментів можна здійснювати шляхом взаємодії з ними різних біологічних компонентів або сполук (наприклад, ліків і отрут), які називають *модифікаторами*, або *регуляторами ферментів*. Під дією модифікаторів на фермент реакція може прискорюватися (у цьому разі їх називають ***активаторами***) або сповільнюватися (тоді їх називають ***інгібіторами***).

Активатори ферментів. Групу активаторів становлять речовини, що впливають на ділянку активного центру ферменту. До них належать кофактори ферментів і субстрати. Кофактори (йони металів і коферменти) є не лише обов'язковими структурними елементами складних ферментів, а й по суті їх активаторами. Йони металів бувають досить специфічними активаторами. Часто для деяких ферментів потрібні йони не одного, а кількох металів. Наприклад, для Na^+, K^+-АТФази, що здійснює транспорт одновалентних катіонів через клітинну мембрану, як активатори потрібні йони магнію, натрію і калію.

Активацію за допомогою йонів металів здійснюють різними механізмами. У деяких ферментах вони входять до складу каталітичної ділянки. Іноді йони металів полегшують зв'язування субстрату з активним центром ферменту, утворюючи своєрідний місток. Нерідко метал зв'язується не з ферментом, а із субстратом, утворюючи металосубстратний комплекс, необхідний для дії ферменту. Специфічністю участі коферментів у зв'язуванні й каталізі субстрату пояснюється активація ними ферментативних реакцій. Особливо помітним є активаційний вплив кофакторів при дії на фермент, який не насичений кофакторами.

Субстрат також у певних межах концентрацій є активатором. Після досягнення насичувальних концентрацій субстрату активність ферменту не зростає. Субстрат підвищує стабільність ферменту і полегшує формування потрібної конформації активного центру ферменту. Йони металів, коферменти та їх попередники й активні аналоги, субстрати можна використовувати на практиці як препарати, що активують ферменти.

Активація деяких ферментів може здійснюватися шляхом модифікації, що не впливає на активний центр їхніх молекул. Можливі кілька варіантів такої модифікації:

1) активація неактивного попередника — *проферменту*, або *зимогену*;

2) активація приєднанням певної специфічної модифікаційної групи до молекули ферменту;

3) активація дисоціацією неактивного комплексу "білок — активний фермент".

Інгібітори ферментів. Інгібітори становлять значний інтерес для розуміння механізму ферментативного каталізу. Застосовуючи різні речовини, що зв'язують функціональні групи контактної й каталітичної ділянок активного центру ферменту, можна пояснити значення тих чи інших груп, які беруть участь у каталізі. Інгібітори допомагають зрозуміти не лише суть ферментативного каталізу, вони є своєрідним інструментом для дослідження ролі окремих хімічних реакцій, які за допомогою інгібітору ферменту можна специфічно вимикати. Вивчення інгібування ферментативних реакцій має прикладне значення для дослідження і розшифрування механізму дії лікарських засобів, пестицидів тощо.

Термін "інгібітор" потрібно використовувати тільки для тієї речовини, яка зумовлює специфічне зниження активності ферменту. Просто факт гальмування реакції ще не свідчить про те, що ми маємо справу з інгібітором. Будь-які *денатураційні агенти* також спричинюють пригнічення ферментативної реакції, тому в разі дії *денатураційних речовин* правильно говорити не про "інгібування", а про "інактивацію". Нерідко речовина в невеликих концентраціях є інгібітором, а у великих — інактиватором, отже, цей поділ дещо умовний.

Інгібітори характеризуються передусім міцністю зв'язування з ферментом. За цією ознакою інгібітори поділяють на дві групи: *оборотні* й *необоротні*.

Віднести інгібітор до однієї з двох груп можна за критерієм відновлення активності ферменту після діалізу або сильного розбавляння розчину ферменту з інгібітором. Необоротні інгібітори міцно зв'язуються з ферментом, і після цих процедур активність ферменту не відновлюється. Навпаки, комплекс "фермент — оборотний інгібітор" не утворюється і швидко дисоціює. Активність ферменту при цьому відновлюється.

За механізмом дії інгібітори ферментів поділяють на такі основні типи:

1) конкурентні;

2) неконкурентні;

3) безконкурентні;

4) субстратні;

5) алостеричні.

Конкурентним інгібуванням називають гальмування ферментативної реакції, зумовлене зв'язуванням з активним центром ферменту інгібітору, подібного за структурою до субстрату, що перешкоджає утворенню фермент-субстратного комплексу. При конкурентному гальмуванні інгібітор і субстрат, близькі за будовою, конкурують за активний центр ферменту. З активним центром зв'язується та сполука, молекул

якої більше. З ферментом зв'язаний або субстрат, або інгібітор, при цьому для такого типу інгібування справедливе рівняння

$$E + I = EI,$$

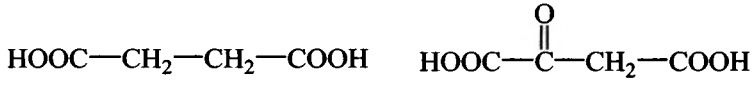
де *I* — інгібітор; *EI* — фермент-інгібіторний комплекс.

Однак при конкурентному інгібуванні ніколи не утворюється потрійний комплекс *ESI* (фермент — субстрат — інгібітор), що відрізняє цей тип інгібування від інших.

Інгібування настає внаслідок того, що субстратоподібний інгібітор зв'язує частину молекул ферменту, які вже не здатні утворювати фермент-субстратний комплекс. Зняти гальмування можна надлишком субстрату, що витісняє інгібітор з активних центрів ферментних молекул, повертаючи їм здатність до каталізу.

Внаслідок подібності конкурентного інгібітору із субстратом таке інгібування називають також *ізостеричним*. Конкурентними (ізостеричними) інгібіторами можуть бути метаболіти, накопичення яких регулює активність ферментів, і сторонні речовини.

Як приклад конкурентного інгібування можна навести вплив речовин на активність сукцинатдегідрогенази. Цей фермент входить до складу ферментної циклічної системи — циклу Кребса. Його природним субстратом є сукцинат, а подібним до нього конкурентним інгібітором — оксалоацетат, проміжний продукт циклу Кребса:



Сукцинат Оксалоацетат

Аналогічним конкурентним інгібітором сукцинатдегідрогенази є малонова кислота, яку часто використовують у біохімічних дослідженнях. Механізм конкуренції ферменту між сукцинатом і малонатом схематично зображено на рис. 2.10.

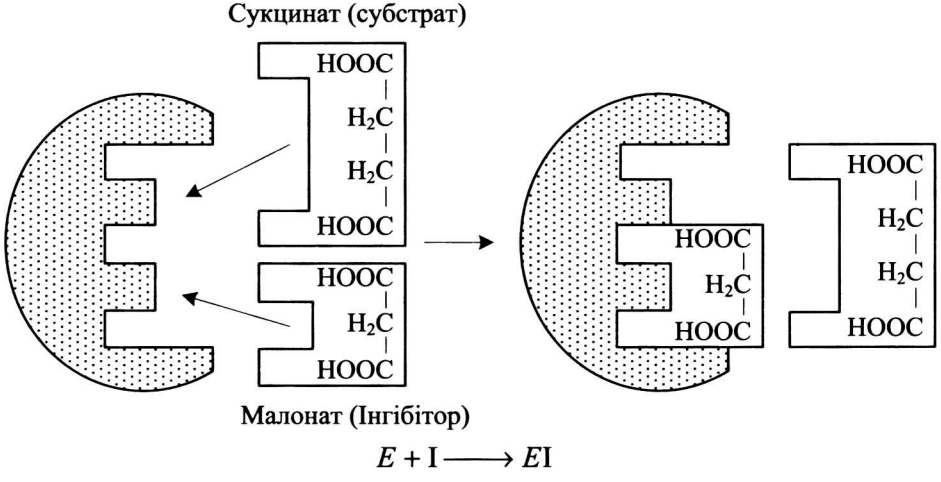


Рис. 2.10. **Схема конкурентного інгібування сукцинатдегідрогенази малонатом** *(за Л.М. Вороніною, В.Ф. Десенко, Н.М. Мадієвською та ін., 2000)*

Прикладом конкурентного інгібування може бути вплив групи субстратів на ферменти, що мають групову субстратну специфічність. Квазісубстрати є конкурентними інгібіторами ферментів стосовно істинних субстратів.

На принципі конкурентного інгібування заснована дія багатьох фармакологічних препаратів, пестицидів, які використовують для знищення сільськогосподарських шкідників, та бойових отруйних речовин. Наприклад, група антихолінестеразних препаратів, до яких належать похідні четвертинних амонієвих основ і фосфорорганічні сполуки, є конкурентними інгібіторами ферменту холінестерази щодо його субстрату ацетилхоліну. Холінестераза каталізує гідроліз ацетилхоліну — медіатору холінергічної системи (нервово-м'язових синапсів, парасимпатичної системи тощо):

$$\text{Ацетилхолін} + H_2O \rightarrow \text{Холін} + \text{Ацетат}.$$

Антихолінестеразні речовини конкурують з ацетилхоліном за активний центр ферменту, зв'язуються з ним і вимикають каталітичну активність ферменту. Такі препарати, як "Прозерин", "Фізостигмін", пригнічують фермент оборотно, а фосфорорганічні сполуки на зразок хлорофосу, зарину, зоману діють необоротно, фосфорилюючи каталітичну групу ферменту. У результаті ацетилхолін накопичується в синапсах, де він є медіатором нервового збудження, тобто відбувається отруєння організму ацетилхоліном. Дія оборотних інгібіторів поступово минає, оскільки чим більше накопичується ацетилхоліну, тим швидше він витісняє інгібітор з активного центру холінестерази. Токсичність необоротних інгібіторів незрівнянно вища, тому їх застосовують для боротьби зі шкідниками сільського господарства, побутовими комахами і гризунами (наприклад, хлорофос) та як бойові отруйні речовини (наприклад, зарин, зоман та ін.).

Вибірково вимикаючи той чи інший фермент, можна проводити своєрідний аналіз участі конкретного ферменту в обміні речовин. Явище конкурентного інгібування відкриває можливості для пошуку антиметаболітів, які, маючи конфігурацію, подібну до істинного субстрату, можуть потрапляти в категорію конкурентних інгібіторів. Антиметаболіти перспективні як специфічні фармакопрепарати.

Проте не можна забувати, що конкурентні відносини можливі не лише між субстратом та інгібітором, а й між інгібітором і коферментом.

Антикоферменти — аналоги коферментів, не здатні виконувати їх функцію, також діють як конкурентні інгібітори, виводячи з ладу ті молекули ферменту, з якими вони взаємодіють. Антикоферменти (чи їх попередники антивітаміни) широко використовують і в біохімічних дослідженнях, і в медичній практиці як ефективні ліки.

Неконкурентним інгібуванням ферментів називають гальмування, пов'язане із впливом інгібітору на каталітичне перетворення, але не на зв'язування субстрату з ферментом. Неконкурентний інгібітор або зв'язується безпосередньо з каталітичними групами активного центру ферменту, або, взаємодіючи з ферментом поза активним центром, змінює конформацію активного центру так, що зачіпає структуру каталітичної ділянки, перешкоджаючи взаємодії з ним субстрату. Оскільки неконку-

рентний інгібітор не впливає на зв'язування субстрату, на відміну від конкурентного інгібування спостерігається утворення потрійного комплексу *ESI* за рівнянням

$$E + S + I \rightarrow ESI.$$

Однак перетворення цього комплексу на продукти не відбувається.

Неконкурентними інгібіторами є, наприклад, ціаніди, які міцно зв'язуються з тривалентним ферумом, що входить до каталітичної ділянки гемінового ферменту — цитохромоксидази. Блокада цього ферменту вимикає дихальний ланцюг і клітина гине. До неконкурентних інгібіторів ферментів належать йони важких металів та їхні органічні сполуки. Тому йони важких металів (меркурію, плюмбуму, кадмію, арсену та ін.) дуже токсичні. Вони блокують, наприклад, SH-групи, що входять до каталітичної ділянки ферменту (рис. 2.11, *а*). Комплекс "фермент — інгібітор" здатний приєднувати субстрат, але подальшого перетворення субстрату не відбувається, оскільки каталітичні групи заблоковані. Зняти дію неконкурентного інгібітору надлишком субстрату (як для конкурентного) неможливо — це властиво лише тим речовинам, що зв'язують інгібітор (рис. 2.11, *б*), тобто *реактиваторам*. До них належать усі комплексони (цистеїн, димеркаптопропанол), що містять групи –SH, лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота та ін.

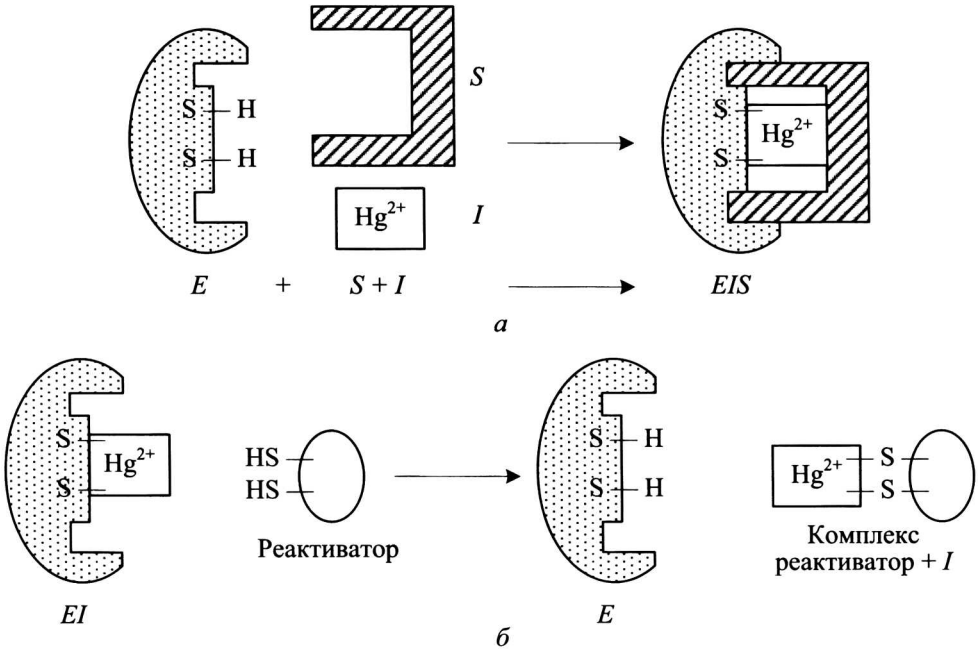


Рис. 2.11. **Схема дії неконкурентного інгібітору (йонів меркурію) (*а*) і механізм реактивування ферменту, заблокованого неконкурентним інгібітором (*б*)**
(за Л.М. Вороніною, В.Ф. Десенко, Н.М. Мадієвською та ін., 2000)

Важкі метали лише в невеликих концентраціях відіграють роль неконкурентних інгібіторів. У великих концентраціях вони виступають як інактиватори (діють як денатуруючі агенти).

Неконкурентні інгібітори застосовують як фармакологічні засоби, отруйні речовини для боротьби зі шкідниками сільського господарства та у воєнних цілях. У медицині застосовують препарати, що містять меркурій, арсен, бісмут, які неконкурентно інгібують ферменти в клітинах організму або хвороботворних бактерій, чим і визначається той чи інший їх ефект.

Безконкурентним інгібуванням називають гальмування ферментативної реакції, зумовлене приєднанням інгібітору лише до комплексу фермент — субстрат. Безконкурентний інгібітор не взаємодіє з ферментом за відсутності субстрату. Більше того, інгібітор полегшує приєднання субстрату, а далі, зв'язуючись сам, інгібує фермент, таке інгібування трапляється рідше, ніж розглянуті вище.

Субстратне інгібування — це гальмування ферментативної реакції, спричинене надлишком субстрату, що відбувається внаслідок утворення фермент-субстратного комплексу, не здатного зазнавати каталітичних перетворень. Схематично приклад субстратного гальмування зображено на рис. 2.12. Комплекс *ES*2 непродуктивний і позбавляє молекулу ферменту активності. Субстратне гальмування викликане надлишком субстрату, тому нівелюється в разі зниження його концентрації.

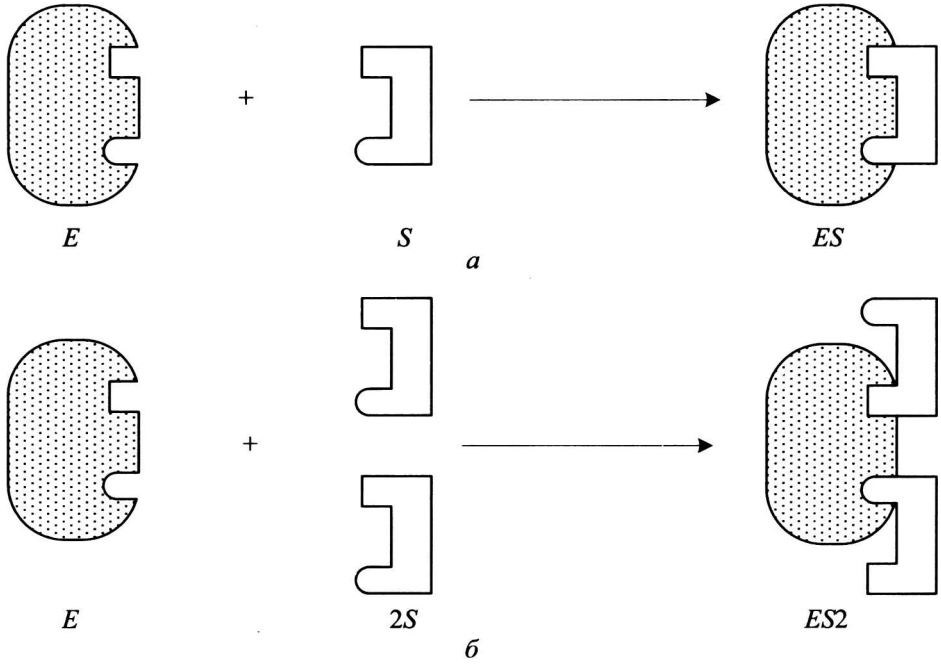


Рис. 2.12. **Схема субстратного інгібування ферменту:**
а — утворення продуктивного *ES*-комплексу; *б* — утворення непродуктивного *ES*2-комплексу

Алостеричні інгібітори зв'язуються з окремими ділянками ферменту поза активним центром. Алостерична регуляція характерна тільки для особливої групи ферментів з четвертинною структурою, що мають регуляторні центри для зв'язку алостеричних ефекторів.

Алостеричними ефекторами ферментів частіше виступають різні метаболіти, а також гормони, йони металів, коферменти. В окремих випадках роль алостеричного ефектора ферментів виконують молекули субстрату. У таких ферментах, очевидно, активний центр за конфігурацією подібний до алостеричного, але останній не має каталітичної ділянки; допускається, що в них однакові лише контактні ділянки, чим вони й відрізняються від активного центру ферменту.

Деякі ферменти мають по кілька алостеричних центрів: одні з них специфічні до алостеричних інгібіторів, інші — до активаторів. Причому специфічність зв'язування активаторів та інгібіторів зі своїми алостеричними центрами може бути різною, як і в активних центрів: або абсолютною, тобто тільки до одного ефектора, або груповою, тобто до групи близьких за будовою ефекторів. Це ще раз доводить, що алостеричний центр — це своєрідний активний центр, позбавлений каталітичної ділянки. Чим більше алостеричних центрів і ефекторів, тим чутливіше реагує фермент на зміни в обміні речовин.

Механізм дії алостеричних інгібіторів на фермент полягає в зміні конформації активного центру. Зниження швидкості ферментативної реакції є або наслідком збільшення K_M, або результатом зменшення максимальної швидкості V_{max} за тих самих насичувальних концентрацій субстрату, тобто фермент частково працює намарно.

Алостеричні активатори, навпаки, полегшують перетворення субстрату в активному центрі ферменту, що супроводжується або зменшенням K_M, або підвищенням максимальної швидкості V_{max}.

Алостеричні ферменти відрізняються від інших ферментів особливою кривою залежності швидкості реакції від концентрації субстрату, що нагадує криву насичення гемоглобіну киснем і свідчить про те, що активні центри субодиниць функціонують не автономно, а кооперативно, тобто спорідненість кожного наступного активного центру до субстрату визначається мірою насичення попередніх. Узгоджену роботу центрів зумовлюють алостеричні ефектори.

Алостеричні ферменти мають велике значення в обміні речовин клітини. Вони відіграють ключову роль у метаболізмі, оскільки чутливо реагують на зміну в обміні речовин і регулюють швидкість проходження речовин по цілій системі ферментів.

2.4. РЕГУЛЯЦІЯ ФЕРМЕНТАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ

У кожній клітині відбуваються тисячі різних хімічних реакцій, кожна з яких каталізується специфічними ферментами. Клітина продукує енергію відповідно до потреб своїх і всього організму, виробляє стільки мономерів, скільки їх необхідно в нормі для біосинтезу білків, нуклеїнових кислот, полісахаридів тощо. Немає нестачі чи надлиш-

ку (перевиробництва) продуктів реакцій. Серед багатьох ферментів, що забезпечують перебіг тієї чи іншої ферментативної реакції зі швидкістю, необхідною для задоволення фізіологічних потреб організму, тільки деякі відіграють ключову роль у регуляції. Вони називаються ключовими, або регуляторними. Це, по-перше, ферменти однієї з початкових стадій ланцюга перетворення речовини, обов'язково необоротної. По-друге, регуляторна функція часто притаманна ферментам, які знаходяться в точках розходження метаболічних шляхів. Саме завдяки змінам активності або кількості цих ферментів швидкість хімічних процесів в організмі регулюється відповідно до його потреб.

У регуляції ферментативних процесів мають значення кілька механізмів.

1. Механізм саморегуляції ферментативних процесів, який ґрунтується на негативному або позитивному зворотному зв'язку. У першому випадку це виражається пригніченням реакції її продуктами. Наприклад, регулювання біосинтезу лейцину за механізмом негативного зворотного зв'язку (рис. 2.13). Кінцевий продукт (ізолейцин) діє як алостеричний інгібітор першого ферменту метаболічного шляху (*треоніндезамінази*).

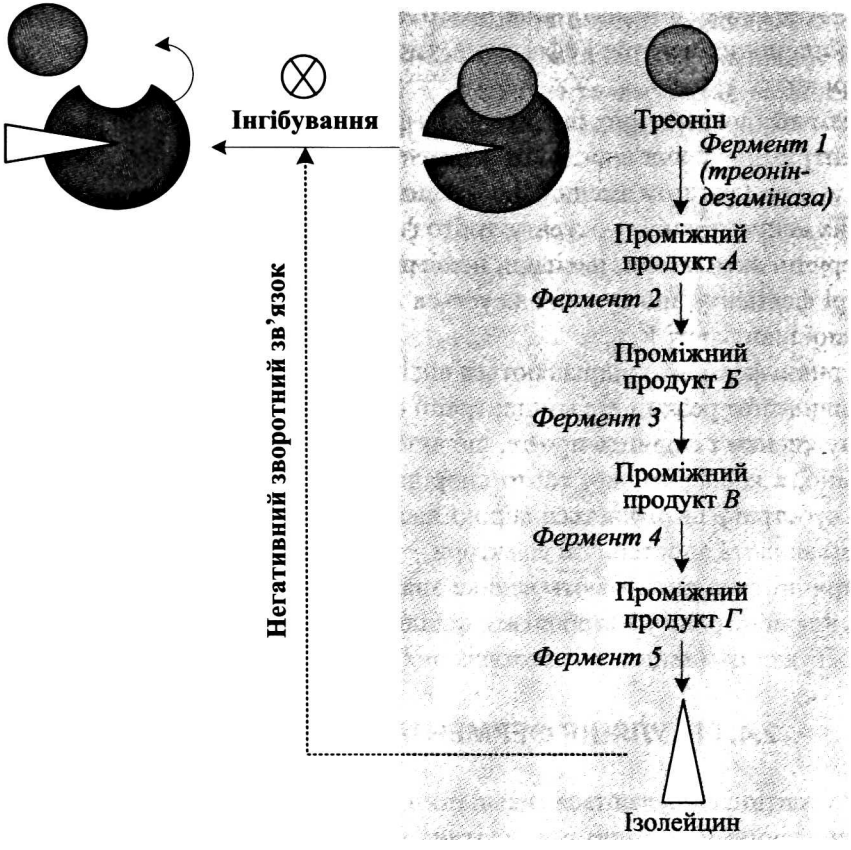


Рис. 2.13. **Регулювання біосинтезу лейцину за механізмом негативного зворотного зв'язку**

Механізм саморегуляції за принципом позитивного (+) зворотного зв'язку виявляється в автокаталітичних ланцюгових реакціях. До них належать перетворення проферментів на активні форми ферментів. Так перетворюється пепсиноген на пепсин, трипсиноген — на трипсин тощо:

$$\text{Пепсиноген} \xrightarrow{HCl} \text{Пепсин (повільно)}$$

$$\text{Пепсиноген} \xrightarrow{\text{Пепсин}} \text{Пепсин (швидко)}$$

2. Механізм регуляції ферментативних процесів за допомогою клітинних мембран, що керуються надходженням субстратів і видаленням продуктів реакції. Цей вид регуляції пов'язаний з тим, що ферменти у клітині вмонтовані у мембрану або певні місця клітини і переміщення речовин до їх місцезнаходження регулюється: чим більше надходить субстрату через мембрану, тим більше утворюється продукту. Отже, регуляція метаболічних процесів здійснюється не лише шляхом зміни активності ферментів, а й розподілом субстратів, метаболітів у різних ділянках клітини.

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

4. Регуляція шляхом модифікації ферменту. Одним із різновидів модифікації ферментів є їх фосфорилювання-дефосфорилювання. В одних випадках фосфорилювання ферментів відбувається до підвищення їх активності, в інших — навпаки. Наприклад, у клітинах жирової тканини є фермент ліпаза, яка може перебувати у двох формах — фосфорильованій і нефосфорильованій. Однак фосфорильована ліпаза має однозначно вищу активність. Ключові ферменти енергетичного обміну — фосфорилаза і глікогенсинтаза — також контролюються шляхом фосфорилювання й дефосфорилювання. Це здійснюється специфічними ферментами — протеїнкіназою і протеїнфосфатазою, рівень активності яких регулюється гормонами.

5. Регуляція за допомогою аденілатциклазної системи, зокрема аденілатциклази та протеїнкінази, що утворюють єдину регуляторну систему (каскад реакцій), необхідну для передання фізіологічного сигналу з позаклітинного середовища всередину клітини. При цьому виникає цАМФ, який активує протеїнкіназу. Вона фосфорилює певні ферменти, що призводить до зміни їх активності. Гормони за допомогою аденілатциклазної системи регулюють активність і синтез ферментів у тканинах людини. Гормональна регуляція ферментативних процесів має велике значення в життєдіяльності клітин і всього організму.

2.5. МЕДИЧНА ЕНЗИМОЛОГІЯ

Досягнення ензимології знаходять дедалі більшого застосування в медицині, зокрема у профілактиці, діагностиці та лікуванні хвороб. Успішно розвивається новий напрям ензимології — медична ензимологія, яка має свої цілі і завдання, специфічні методологічні підходи та методи дослідження. Медична ензимологія розвивається за такими трьома головними напрямами — *ензимопатологія, ензимодіагностика* та *ензимотерапія*, хоча можливості застосування наукових досягнень ензимології в медицині теоретично безмежні.

Ензимопатологія. Сфера дослідження *ензимопатології*, хоч і включає назву "патології" (вчення про причини і механізми розвитку хвороб), насправді є теоретичною, фундаментальною частиною медичної ензимології. Головне її завдання — вивчення молекулярних основ розвитку патологічного процесу, що ґрунтуються на даних про порушення механізмів регуляції активності або синтезу індивідуального ферменту чи групи ферментів. Маючи високу каталітичну активність і виражену органотропність, ферменти можуть бути використані як найтонші й вибіркові інструменти для спрямованого впливу на патологічний процес. Як відомо, з понад 5000 спадкових хвороб людини молекулярний механізм розвитку з'ясовано тільки для 2—3 десятків. Вважають, що розвиток хвороби найчастіше пов'язаний зі спадковою недостатністю або повною відсутністю синтезу одного-єдиного ферменту в організмі хворого. Такі хвороби називають також *ензимопатіями*. Типовим прикладом ензимопатії є фенілпіровиноградна олігофренія — спадкове захворювання, зумовлене надлишковим накопиченням фенілаланіну та продуктів його побічного шляху обміну — фенілпіровиноградної кислоти (звідси й назва хвороби) — в організмі, зокрема у тканині мозку та сироватці крові хворих дітей. Молекулярний дефект хвороби полягає в блокуванні перетворення незамінної амінокислоти фенілаланіну (Фен) на тирозин (Тир). Виявилося, що фермент, який каталізує цю реакцію, — Фен-4-гідроксилаза, точніше, Фен-4-монооксигеназа, — не синтезується в клітинах печінки, єдиному органі, де він міститься у нормі.

Зазвичай діагноз фенілкетонурії встановлюють на підставі відкриття фенілаланіну або фенілпіровиноградної кислоти на пелюшках дітей хімічним методом. Лікування в основному полягає у виключенні з харчування дитини (у тому числі й з молока матері) амінокислоти фенілаланіну. Для такої дитини амінокислота тирозин виявляється незамінною.

Розвиток іншого тяжкого спадкового захворювання — галактоземії пов'язаний з відсутністю синтезу в клітинах печінки ферменту гексозо-1-фосфат-уридилтрансферази, який каталізує перетворення галактози на глюкозу. Наслідком такої аномалії є накопичення галактози в тканинах і розвиток катаракти в ранньому дитинстві, ураження тканин печінки і мозку, що нерідко призводить до загибелі дитини; лікування в цьому випадку полягає у виключенні з дієти молочного цукру (лактози).

Ензимопатологічні дослідження успішно вирішують й проблеми патогенезу соматичних хвороб; проводяться досліди зі з'ясування молекулярних основ атеросклерозу, злоякісного росту, ревматоїдних артритів тощо. Неважко уявити величезну роль ферментних систем або навіть окремих ферментів, порушення регуляції активності та синтезу яких призводить до формування або розвитку патологічного процесу.

Ензимодіагностика полягає у встановленні діагнозу захворювання (або синдрому) на основі визначення активності ферментів у біологічних рідинах людини. Принципи ензимодіагностики засновані на таких положеннях:

- у разі ушкодження клітин у крові або інших біологічних рідинах (наприклад, у сечі) збільшується концентрація внутрішньоклітинних ферментів ушкоджених клітин;
- кількість ферменту, що вивільнюється, достатня для його виявлення;
- активність ферментів у біологічних рідинах, що виявляються при ушкодженні клітин, стабільна протягом тривалого часу і відрізняється від нормальних значень;
- ряд ферментів має переважну або абсолютну локалізацію в певних органах (органоспецифічність);
- є відмінність у внутрішньоклітинній локалізації низки ферментів.

Клінічне значення виявлення активності амінотрансфераз. Підвищення активності амінотрансфераз виявляється при деяких патологічних процесах у печінці. Активність аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) підвищена при гострому панкреатиті, холециститі, паразитарних захворюваннях, псоріазі, опіках, застосуванні пропіонлактону як противірусного засобу, перевантаженні організму залізом, гепатобіліарній патології. Після оперативного втручання з пересаджування нирок та подальшої терапії циклоспорином і азатіоприном активність як АЛТ, так і АСТ виявляється підвищеною. Введення азатіоприну в більшій кількості, ніж циклоспорину, підвищує активність АСТ і АЛТ, що свідчить про гепатотоксичну дію препаратів. Підвищення активності амінотрансферази можна спостерігати й у здорових людей при дієті, яка багата на білок або містить 25—30 % сахарози, а також у донорів. Активність АСТ у крові зростає при туберкульозі легень, герпетичній інфекції, вірусному гепатиті, пухлинах різної локалізації. Активність АСТ підвищується під час приймання анаболічних стероїдів, андрогенів, анестетиків та опіатів, антибіотиків, що мають гепатотоксичну властивість.

Активність АСТ знижується при малярії й під час вагітності, не змінюється при емболії легеневої артерії, пневмоніях, ревматоїдному артриті.

Підвищення активності АЛТ спостерігається у пацієнтів під час терапії деякими лікарськими засобами, особливо антибіотиками, гіполіпідемічними препаратами, кетоацидозі, азотемії.

У гострому періоді інфаркту міокарда підвищення активності АСТ є достовірним діагностичним тестом. Водночас активність АСТ підвищена значно меншою мірою, ніж активність креатинфосфокінази або ЛДГ.

Запропоновано використовувати підвищення активності АСТ у сироватці крові як прогностичний тест при гострому лейкозі.

Клінічне значення визначення активності γ-глутамілтранспептидази (ГГТ) у сироватці крові. Найчастішою причиною підвищення активності ГГТ у сиворотці крові є патологія печінки. Слабку токсичну дію на печінку, яка спричинює жирову інфільтрацію, чинить вживання алкоголю і лікарських препаратів, що супроводжується помірним збільшенням активності ГГТ. Більш виражене підвищення активності ферменту пов'язане з позапечінковою і внутрішньопечінковою обструкцією, вторинним залученням печінки в онкологічні процеси організму шляхом метастазування. Найвищу активність ГГТ у сироватці крові відзначено при закупорюванні жовчної протоки або злоякісних пухлинах, які прямо чи опосередковано вражають печінку.

При онкологічних захворюваннях нормальна активність ГГТ у сироватці крові свідчить про відсутність метастазів у печінці, тоді як висока активність ГГТ (у 12 разів вища від норми) є індикатором ураження печінки метастазами. У разі гострого вірусного гепатиту багаторазове дослідження активності ГГТ дає змогу стежити за перебігом хвороби: постійно збільшена активність ГГТ вказує на розвиток хронічної форми захворювання.

Висока активність ГГТ у крові людей, що зловживають алкоголем. У 74 % алкоголіків, які страждають на гістологічно підтверджене ураження печінки, підвищення активності ГГТ було постійним навіть у періоди абстиненції. Є певні відмінності між активністю ГГТ у крові алкоголіка і людини, яка вжила значну дозу алкоголю. У перших настає підвищення активності ГГТ до 140 % нормальних значень з піком активності через 18 год, у других навіть після важкого сп'яніння не перевищує 15 % протягом 12 год.

Розвиток інфаркту міокарда супроводжується змінами активності ферментів сироватки крові (креатинфосфокінази (КФК), ЛДГ, АСТ). До них можна віднести і ГГТ, активність якої після нападу стенокардії залишається підвищеною протягом тривалого часу. Підвищення активності ГГТ відзначено у 50 % хворих на стенокардію і у деяких пацієнтів з іншими захворюваннями (коронарна недостатність, недостатність кровообігу); зміни активності ГГТ не мають значення в діагностиці інфаркту міокарда. При інфаркті міокарда механізми підвищення активності ГГТ залишаються нез'ясованими, оскільки її немає в серцевому м'язі.

Клінічне значення визначення активності лужної фосфатази (ЛФ). Активність ЛФ найчастіше використовують у діагностиці патології гепатобіліарної системи і кісткової тканини. Активність лужної фосфатази сироватки крові часто підвищена при обструктивних захворюваннях печінки, холестазі, гепатиті, явищах гепатотоксичності, хворобі Педжета, остеомаляції, новоутвореннях, які залучають до патологічного процесу печінку і кісткову тканину.

ЛФ — маркер остеобластів, хоча її фізіологічну роль у цих клітинах остаточно не з'ясовано. ЛФ розміщена на зовнішньому боці плазматичної мембрани остеобластів і, як ектоензим, може здійснювати гідроліз фосфатів на поверхні клітини. Ймовірно,

фізіологічна роль ЛФ зводиться до участі в кальцифікації тканин, мінералізації кісткової тканини, хоча конкретні шляхи її впливу не встановлено. Активність ЛФ у тканині збільшується від неорганізованого хряща через проліферуючий хрящ до примітивної губчастої кісткової структури. Під час активного остеогенезу ЛФ потрапляє у кров'яне русло, відображаючи процес формування кісткової тканини. У недоношених дітей з метою ранньої діагностики рахіту рекомендовано визначати активність ЛФ.

Дослідження активності ЛФ у хворих із синдромом гіпофосфатазії свідчить про важливу роль ЛФ у процесах мінералізації кісткової тканини. Синдром гіпофосфатазії — вроджене захворювання кісткової тканини, що характеризується вибірковою недостатністю синтезу ЛФ. У пацієнтів з такою патологією в тканинах і сироватці крові значно знижена активність печінкового, кісткового і ниркового ізоферментів лужної фосфатази при нормальній активності плацентарного й кишкового ізоферментів. Інша особливість захворювання — накопичення у крові й сечі фосфоровмісних комплексів, які слугують ендогенним субстратом ЛФ. До них відносять фосфоетаноламін, пірофосфат тощо. Захворювання викликане точковими мутаціями гена, що кодує синтез ферменту.

Висока активність ЛФ у крові новонароджених і в дітей порівняно з дорослими вказує на важливу роль у процесах остеосинтезу, а саме кальцифікації — утворення кристалів фосфоапатитів. Є припущення, що ЛФ бере активну участь і в розвитку патологічних процесів, що супроводжуються кальцифікацією в органах, які містять не схожі на кісткову тканини (ділянки петрифікації в органах, кальцифікація атеросклеротозних бляшок, трансплантатів). Не виключено, що в умовах низької активності ЛФ висока концентрація фосфоровмісних компонентів у середовищі перешкоджає кристалоутворенню.

Підвищення активності ЛФ відбувається не тільки в умовах активного росту кісткової тканини, а й під час її руйнування — остеопорозу та остеомаляції. У разі важкого остеопорозу й остеомаляції активність ЛФ у сироватці крові може бути нормальною або слабо підвищеною (у 2—3 рази). Остеомаляція, верифікована гістологічно, супроводжується нормальною активністю ЛФ.

Активність ЛФ у сироватці крові може бути підвищена при остеоміодистрофії, що розвивається як ускладнення тривалого гемодіалізу. При введенні циклоспорину після трансплантації підвищена активність ЛФ більшою мірою залежить від токсичного впливу препарату на гепатоцити і меншою мірою пов'язана з патологією остеобластів. У пацієнтів з гіперпаратиреозом активність ЛФ сироватки крові зазвичай у межах норми, але в разі розвитку остеопорозу, особливо остеонекрозу, може бути значно збільшена.

У пацієнтів із хворобою Педжета відзначено кореляцію активності ЛФ і ступеня ураження скелета. При остеопорозі спостерігається пряма залежність активності ЛФ крові та екскреції із сечею оксипроліну. У цих умовах активність ЛФ сироватки крові можна застосувати для оцінювання ефективності терапії кальцитоніном і фосфатами.

Дослідження активності ЛФ виявляється корисним і в диференціальній діагностиці внутрішнього і позапечінкового холестазу. У разі екстрагепатобіліарної обструкції при каменях жовчної протоки і жовчного міхура, а також при новоутвореннях у цих органах активність ЛФ підвищується в 10 і більше разів. Внутрішньопечінкова обструкція жовчних шляхів при гепатиті також супроводжується підвищенням активності ЛФ, але ступінь гіперферментемії не перевищує 2—3-разового значення. Гострі некротичні зміни гепатоцитів можуть не супроводжуватися підвищенням активності ЛФ доти, доки в патологічний процес не будуть залучені жовчні канальці й настане затримка жовчовиділення.

ЛФ з високою молекулярною масою, що міститься в сироватці крові хворих із внутрішнім і позапечінковим холестазом, — комплекс ферменту з фрагментами плазматичної мембрани гепатоцитів синусоїдальної зони печінки. Крім ЛФ, ці фрагменти плазматичної мембрани містять й інші мембранозв'язані ферменти — γ-глутаміл-транспептидазу, лейцинамінопептидазу, 5-нуклеотидазу. Специфічний для холестазу ліпопротеїд (ЛП), названий ЛП-Х, має не більше діагностичне значення, ніж ЛФ або ГГТ. Можливо, що асоціація ЛФ з ЛП-Х дає підстави назвати його холестатичним комплексом, хоча більш коректно для ЛФ з високою молекулярною масою залишити термін "мембранозв'язаний комплекс ЛФ". При ідентифікації методом високоефективної рідинної хроматографії визначення високомолекулярного ізоферменту ЛФ — кращий тест і більш чутливий індикатор ранніх стадій холестазу (порівняно з усіма іншими тестами).

З моменту повідомлення про можливість ектопічного продукування ЛФ пухлинною тканиною описано три ізоферменти: ізофермент Регана (плацентарна ЛФ), ізофермент Нагано (тестикулярна, плацентарноподібна ЛФ), ізофермент Касахара (зародкова кишкова ЛФ). Можливість їх дослідження з'явилася тільки з використанням техніки гібридом та одержанням моноклональних антитіл. Усі три ізоферменти — потенційні маркери пухлинного процесу. Незважаючи на наявність більш специфічних ізоферментів, загальну активність ЛФ також розглядають як індикатор раку грудної залози з метастазами в кістки.

Збільшення загальної активності ЛФ розглядають як прогностично несприятливий фактор у хворих на рак передміхурової залози.

Клінічне значення визначення активності креатинфосфокінази. Підвищення активності креатинфосфокінази (КФК) та її ізоферментів (КФК-МВ, КФК-ВВ і КФК-ММ) у крові може бути наслідком травми, переохолодження або перегрівання, голодування і бактеріальних інтоксикацій, дегідратації, ураження електричним струмом.

Клінічне значення визначення активності лактатдегідрогенази. Активність ЛДГ у сироватці крові підвищується при багатьох патологічних станах, тому для диференціальної діагностики захворювань доцільніше визначати зміни спектра ферментів ЛДГ. Причиною зміни спектра ізоферментів може бути швидке видалення ізоферментів із циркуляції.

Основне значення визначення активності ЛДГ — діагностика *інфаркту міокарда.* Загальна активність ЛДГ при інфаркті міокарда значно підвищується протягом перших 2 діб після нападу стенокардії і до вихідного рівня знижується повільно, протягом 14—16 днів, епізодичне підвищення $ЛДГ_1$ можна відзначити і в більш пізні терміни. У гострому періоді інфаркту міокарда активність ЛДГ у сироватці крові може зростати до 10—20 МО/л. У діагностиці інфаркту міокарда одиничне визначення загальної активності ЛДГ має невисоку клінічну специфічність — не вище 60 %, проте динамічне дослідження ферменту протягом 24—48 год підвищує специфічність тесту до 72—84 %. Усі 5 ізоферментів містяться в екстракті кардіоміоцитів, вміст $ЛДГ_1$ в ізоферментному спектрі міокарда становить 55—65 %. Викид міокардіальних ізоферментів ЛДГ у сироватку крові спричинює збільшення активності $ЛДГ_1$ і $ЛДГ_2$, при цьому активність $ЛДГ_1$ буде вищою. Достовірне підвищення в сироватці крові активності $ЛДГ_1$ можна відзначити й раніше від моменту, коли активність $ЛДГ_1$ стане вищою, ніж активність $ЛДГ_2$, що дає підстави використовувати активність $ЛДГ_1$ для більш ранньої діагностики інфаркту міокарда. Активність $ЛДГ_1$ збільшується через 12—24 год після виникнення інфаркту міокарда, збігаючись у часі з максимумом активності креатинфосфокінази-МВ і випереджаючи виникнення піку загальної активності ЛДГ (24 год).

При стенокардії спокою або напруження ізоферментний спектр ЛДГ сироватки крові не відрізняється від норми. Тому вважають, що при неясній клінічній симптоматиці і нормальній загальній активності ЛДГ підвищення активності ізоферменту $ЛДГ_1$ свідчить про дрібні некротичні вогнища в міокарді, що не реєструються іншими способами.

При *хворобі Боткіна* (гепатит А) різко зростає активність $ЛДГ_3$ та $ЛДГ_4$ і зменшується активність $ЛДГ_1$ та $ЛДГ_2$.

При *цирозі печінки* відбувається зсув у бік ізоферментів $ЛДГ_4$ і $ЛДГ_5$.

При *калькульозному холециститі, обтураційній жовтяниці пухлинного походження* збільшення загальної активності ЛДГ у сироватці крові незначне і відбувається в основному за рахунок підвищення активності ізоферменту $ЛДГ_5$.

При *хронічному гепатиті* найвищий вміст $ЛДГ_5$ — 52,5 % загальної активності. При *портальному цирозі* активність $ЛДГ_5$ становить 43,7 %, при *жировій дистрофії* — 34,6 %. Найнижчу активність $ЛДГ_5$ виявлено при *постнекротичному цирозі* — 30,8 %.

При *м'язовій дистрофії* (прогресивна міопатія) спостерігається помітне зниження активності ізоферментів $ЛДГ_1$, $ЛДГ_2$, $ЛДГ_3$.

При патологічних процесах у легенях (*гострі вогнищеві та крупозні пневмонії, загострення хронічної пневмонії* та ін.) відбувається вихід ферменту в кров, що і зумовлює підвищення активності $ЛДГ_3$ у сироватці крові. При захворюваннях легень, що супроводжуються вираженою гіпоксією, іноді спостерігається збільшення активності ізоферментів $ЛДГ_4$ та $ЛДГ_5$, що зумовлено активуванням анаеробного гліколізу, тобто перебудовою метаболізму на анаеробний тип.

Спектр ізоферментів ЛДГ може змінюватися при неопластичних процесах. У таких випадках його складно інтерпретувати, оскільки джерелом ізоферментів ЛДГ є не лише неопластична тканина, а й тканини, що руйнуються метастазами. Однак ізоферментний спектр транссудатів у разі пухлинного враження подібний до такого сироватки крові, тоді як у запальних ексудатах переважає активність $ЛДГ_1$ і $ЛДГ_2$. Для ЛДГ, як і для інших ферментів, при пухлинному процесі характерний синтез ізоферментів, властивих ембріональним тканинам. Недиференційовані ембріональні тканини мають спектр ізоферментів ЛДГ, в якому переважають $ЛДГ_2$ і $ЛДГ_3$, а також $ЛДГ_4$. Збільшення вмісту $ЛДГ_4$ і $ЛДГ_5$ виявлено при *пухлинах передміхурової залози, матки, молочних залоз, шлунка, товстої кишки, сечового міхура та деяких типах пухлин мозку.*

Під час вивчення ізоферментних спектрів ЛДГ *злоякісних і доброякісних пухлин* було встановлено, що ці спектри найбільше відрізняються один від одного за величиною фракції $ЛДГ_5$. Для злоякісних пухлин $ЛДГ_5/ЛДГ_1$ завжди перевищує 1, для доброякісних цей коефіцієнт завжди менший від 1. Можливість підвищення активності $ЛДГ_1$ при пухлинному процесі слід враховувати під час діагностики інфаркту міокарда.

У хворих на *лейкоз, злоякісну лімфому, нейробластому, феохромоцитому*, а також при *пухлинах порожнини рота, раку бронхів* та деяких типах *пухлин мозку* збільшена активність $ЛДГ_2$, $ЛДГ_3$, $ЛДГ_4$. У нормі за активністю ізоферменти ЛДГ у лейкоцитах розміщуються так: $ЛДГ_3 > ЛДГ_2 > ЛДГ_1 > ЛДГ_4 > ЛДГ_5$. При лейкозах переважає ізофермент $ЛДГ_2$ ($ЛДГ_2 > ЛДГ_3 > ЛДГ_1 > ЛДГ_4 > ЛДГ_5$).

Іноді при *пухлинах мозку, раку стравоходу, нейробластомі* відзначають незвичайну додаткову смугу на електрофореграмі сироватки крові і тканини пухлини, яка ближча до катода, ніж $ЛДГ_5$, і названа $ЛДГ_6$. У всіх спостереженнях у тканинах печінки, скелетних м'язах, нирках, селезінці й надниркових залозах також відзначено наявність $ЛДГ_6$; у деяких випадках поява цієї фракції мала транзиторний характер, $ЛДГ_6$ не виявлено в тканинах міокарда. Вважається, що немає нозологічної форми захворювання, для якої характерна $ЛДГ_6$, але є тяжкі клінічні стани, що зумовлюють її появу, до яких варто віднести *виражений ацидоз, гіпотонію* і *сепсис*.

На активність ЛДГ впливають гормони. Великі дози тироксину знижували синтез ферменту, при цьому відзначено переважно інгібування синтезу субодиниці М. Норадреналін і адреналін зумовлюють збільшення загальної активності ЛДГ з переважанням активності $ЛДГ_1$ і $ЛДГ_2$. Активність ферменту в крові зростає при дії анаболічних стероїдів і етанолу, а також низки медикаментозних препаратів — клофібрату, кофеїну, сульфаніламідів тощо.

Визначення спектра ізоферментів ЛДГ у сироватці крові при онкологічних захворюваннях корисно не тільки для діагностики, а й для контролю ефективності лікування. Виявлено, що нормалізація спектра ізоферментів ЛДГ корелює з успішністю відповіді хворого на лікування.

Клінічне значення виявлення активності амілази в сироватці крові. Виявлення активності α-амілази в сироватці крові — найпоширеніший тест діагностики гострого панкреатиту. При гострому панкреатиті активність ферменту в сироватці кро-

ві зростає через 3—12 год і повертається до норми в разі сприятливого перебігу в межах 4 днів.

Нині відомо, що підвищення загальної активності α-амілази не специфічне для панкреатиту та інших захворювань підшлункової залози. Клінічними дослідженнями виявлено, що підвищення активності α-амілази відбувається при багатьох захворюваннях, зокрема таких як кишкова непрохідність, захворювання жовчних проток, апендицит, паротит, позаматкова вагітність.

За зниженням активності α-амілази можна діагностувати хронічний панкреатит. Частка α-ізоамілаз у загальній активності α-амілази значно вища в сечі, ніж у сироватці крові, можливо, внаслідок відмінностей у екскреції ізоферментів нирками. І все ж таки діагностичне значення визначення активності ізоферментів α-амілази в сечі значно менше, ніж у крові.

Ензимотерапія — використання ферментів і модуляторів (активаторів та інгібіторів) дії ферментів як лікарських засобів. Ідея застосування ферментів як лікарських засобів (фармакологія ферментів) завжди здавалася привабливою. Однак їх нестабільність, короткий період напіврозпаду, небажані антигенні властивості, пов'язані з білковою природою ферментів і небезпекою розвитку алергічних реакцій, труднощі доставки до уражених органів і тканин (мішеней) істотно обмежували можливості використання ферментних препаратів. У розробленні методів іммобілізації ферментів намітилися конкретні шляхи подолання зазначених труднощів: застосування водорозчинних, біосумісних носіїв, наприклад полімолочної кислоти (легко розкладається в організмі), використання методів хімічної модифікації та мікрокапсулювання, приготування моно- і поліклональних антитіл та ферментовмісних ліпосом тощо.

Деякі протеази — пепсин, трипсин, хімотрипсин — та їх суміші (абомін, хімопсин) застосовують для лікування ряду хвороб травного каналу. 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. Широко застосовуються протеолітичні ферменти у лікуванні та запобіганні тромбозам, тобто закупоренню судин згустками крові.

Крім протеїназ, низку інших ферментів, зокрема РНКазу, ДНКазу, гіалуронідазу, колагенази, еластази, окремо або в суміші з протеїназами використовують при опіках, для обробки ран, запальних вогнищ, усунення набряків, гематом, келоїдних рубців, кавернозних процесів при туберкульозі легень тощо. 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 усуває захворювання.

Основними постулатами застосування ферментів в онкології є відмінності в метаболізмі клітин пухлин порівняно з обміном у нормальній, здоровій клітині. Як з'ясувалося, пухлинні клітини для свого росту і розмноження потребують амінокислоти з організму, оскільки самі позбавлені здатності синтезувати аміди амінокислот, тоді як нормальні клітини наділені цією здатністю. Було зроблено висновок про те,

що амідний нітроген глутаміну й аспарагіну виконує в клітинах низку унікальних функцій, які найкраще встановлено для глутаміну. Зокрема, амідний нітроген глутаміну виявився абсолютно необхідним і незамінним іншими амінокислотами джерелом атома нітрогену мінімум у 10 реакціях синтезу, наприклад пуринових і піримідинових нуклеотидів, відповідно ДНК і РНК, АТФ, гексозамінів, гістидину тощо. Отже, висловлено гіпотезу, що будь-який фермент або агент, який каталізує необоротне розщеплення незамінного для пухлинної клітини харчового фактора (у тому числі амінокислоти), можна в принципі застосовувати в ензимотерапії пухлин, якщо буде усунуто обмеження, пов'язані з білковою природою ферменту. Лікувальний ефект, наприклад, *L*-аспарагінази і *L*-глутамін(аспарагін)ази при гострих і хронічних формах лейкозів і лімфогранулематозу пояснюється незворотним розпадом у крові як глутаміну, так і аспарагіну і пригніченням синтезу білків у лейкозних клітинах, що призводить до їх загибелі.

З метою знешкодження збудників запальних процесів під час лікування ран як зовнішній засіб використовують глюкозооксидази.

Ферменти застосовують також для лікування серцево-судинних захворювань, розчинення згустків крові. Препарат іммобілізованої стрептокінази рекомендовано для лікування інфаркту міокарда. Калікреїн-ферменти кінінової системи використовують для зниження кров'яного тиску.

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 ін. Препарати цитохрому *c* застосовують для лікування хворих, отруєних карбон (II) оксидом та деякими іншими сполуками, що порушують процеси тканинного дихання.

Широко застосовують у лікувальній практиці інгібітори ферментів. Для пригнічення активності протеолітичних ферментів у підшлунковій залозі у разі гострого панкреатиту використовують інгібітор протеаз — трасилол. Природні інгібітори протеаз застосовують у лікуванні алергічних захворювань, гострих артритів, при яких спостерігається активація протеолізу і фібринолізу, що супроводжується утворенням вазоактивних кінінів. Використовують й інгібітори амінооксидаз, які, інгібуючи моноамінооксидази, сприяють збереженню потрібної кількості моноамінів.

Установлено, що лікувальна дія пеніциліну пов'язана з інгібуванням активності ферментів бактерій унаслідок блокування функціональних груп їхніх активних центрів шляхом ацилування.

Таким чином, галузі застосування ферментів у медицині справді безмежні. Розглянуті приклади яскраво свідчать, які перспективи вже сьогодні відкрито в медичній ензимології.

2.6. КОФАКТОРИ І КОФЕРМЕНТИ: ХІМІЧНА БУДОВА І ФУНКЦІЇ

2.6.1. Йони металів як кофактори ферментів

Металоферменти — досить поширена група ферментів, що становить 1/4 усіх ферментів. Доведено кілька можливих варіантів участі йонів металів у роботі ферменту. По-перше, метал є своєрідною електрофільною групою активного центру і здатний взаємодіяти з негативно зарядженими групами субстрату. Такий метал-субстратний комплекс легше атакується ферментом. Наприклад, йони Mg^{2+} (чи Mn^{2+}) утворюють комплекс з АТФ або АДФ у реакціях, каталізованих креатинфосфокіназою і АТФазою. У результаті цього активність ферменту виявляється повною мірою, а за відсутності металів ферменти малоактивні або неактивні.

По-друге, метал зі змінною валентністю сам може брати участь у транспорті електронів, тобто виконувати функцію каталітичної ділянки.

По-третє, метал сприяє формуванню каталітично активної конформації третинної і четвертинної структури апоферменту. Стабілізація можлива через утворення сольових містків між йоном металу і карбоксильними групами кислих амінокислот при формуванні третинної структури білкової молекули ферменту або між субодиницями при утворенні четвертинної структури. Наприклад, йони кальцію стабілізують α-амілазу, а йони цинку — алкогольдегідрогеназу. Позбавлена цинку алкогольдегідрогеназа дисоціює на субодиниці і втрачає активність.

По-четверте, метали іноді слугують своєрідним містком між апоферментом і коферментом. Наприклад, в алкогольдегідрогеназі йон цинку зв'язує $НАД^+$.

Металоферменти поділяють на дві групи:

1) ферменти, у яких йони металів виконують роль активатора (ці ферменти можуть каталізувати і без металу);

2) ферменти, у яких йони металів виконують роль кофактора (без йонів металів ці ферменти неактивні).

Йони металів як кофактори входять до складу ферментів, що належать до різних класів. Металоферменти, які каталізують окисно-відновні реакції, досить численні. Йон металу може міститися в активному центрі чи входити до складу більшої органічної молекули (наприклад, гема) або може бути безпосередньо зв'язаний із залишками амінокислот апоферменту. Оскільки під дією оксидоредуктази відбувається перенесення електронів і змінюється ступінь окиснення субстратів, у ролі кофакторів виступають метали зі змінною валентністю: ферум, купрум, молібден, кобальт. Якщо метал безпосередньо не бере участі в каталізі, а слугує іншим цілям, наприклад зв'язує субстрат, то ферменти містять в основному метали з постійною валентністю: цинк, кальцій, магній (табл. 2.4).

Таблиця 2.4. **Металозалежні ферменти** (*за О.Я. Ніколаєвим, 2004*)

Фермент	Йон металу	Функція йона металу
Гексокіназа	Mg^{2+}	Зв'язування субстрату

Закінчення табл. 2.4

Фермент	Йон металу	Функція йона металу
Піруваткіназа	Mg^{2+}, K^{+}	Зв'язування субстрату і каталіз
Аргіназа	$4Mn^{2+}$	Зв'язування субстрату і каталіз
1,4-α-Амілаза	Ca^{2+} (та аніон Cl^{-})	Стабілізація третинної структури
Карбоксипептидаза А	Zn^{2+}	Каталіз
Транскетолаза	Ca^{2+}	Стабілізація четвертинної структури
Супероксиддисмутаза	$2Zn^{2+}$, $2Cu^{2+}$	Каталіз
Церулоплазмін	$8Cu^{2+}$	Каталіз
Ксантиноксидаза	$2Mo^{6+}$	Каталіз

2.6.2. Коферменти: хімічна будова і функції

Коферменти зручно класифікувати за структурно-фізіологічними ознаками і функціональними (каталітичними) властивостями. Структурно-фізіологічна класифікація одночасно враховує походження і хімічну будову коферментів. Коферменти відповідно до їх хімічної природи поділяють на дві групи: *вітамінні* та *невітамінні* (табл. 2.5). Вихідними речовинами для утворення коферментів першої групи є вітаміни, тому недостатнє надходження їх в організм із їжею відразу позначається на синтезі цих коферментів, унаслідок чого порушується і функція відповідних складних ферментів. Коферменти другої групи утворюються з проміжних продуктів обміну, тому нестачі цих коферментів у фізіологічних умовах не буває, і функція ферментів, з якими вони пов'язані, не порушується.

Таблиця 2.5. **Класифікація коферментів за хімічною природою**

Вітамінні коферменти	Невітамінні коферменти
1. Тіамінові (ТМФ, ТПФ, ТТФ) 2. Флавінові (ФМН, ФАД) 3. Пантотенові (КоА, дифосфо-КоА, 4-фосфопантотенат) 4. Нікотинамідні (НАД, НАДФ) 5. Піридоксинові (ПАЛФ, ПАМФ) 6. Фолієві, або птеридинові (ТГФК) 7. Кобамідні (метилкобаламін, дезоксіаденозил кобаламін) 8. Біотинові (карбоксибіотин) 9. Ліпоєві (відновлений і окиснений ліпоамід) 10. Хінонові (убіхінон, пластохінон) 11. Карнітинові (карнітин)	1. Нуклеотидні (УДФ-глюкоза, інші нуклеотидні похідні вуглеводів, спиртів тощо) 2. Фосфати моносахаридів (глюкозо-1,6-дифосфат, 2,3-дифосфогліцерат) 3. Металопорфіринові (геми, хлорофіли) 4. Пептидні (глутатіон)

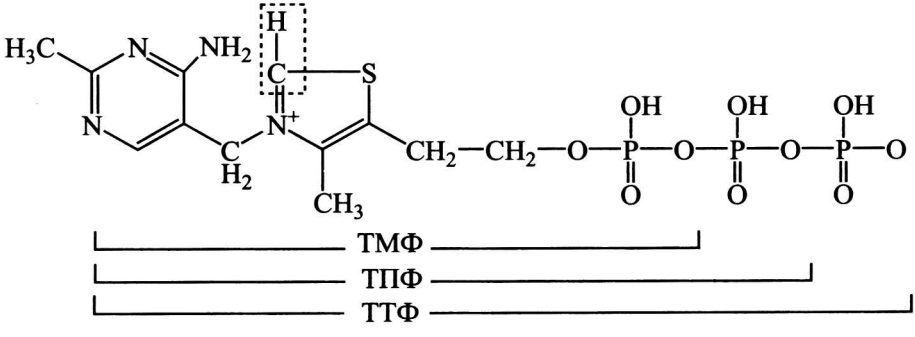
Є і функціональна класифікація коферментів, за якою коферменти відносять, як і ферменти, до відповідних шести класів (табл. 2.6).

Таблиця 2.6. **Приклади коферментів відповідно до кожного класу ферментів**

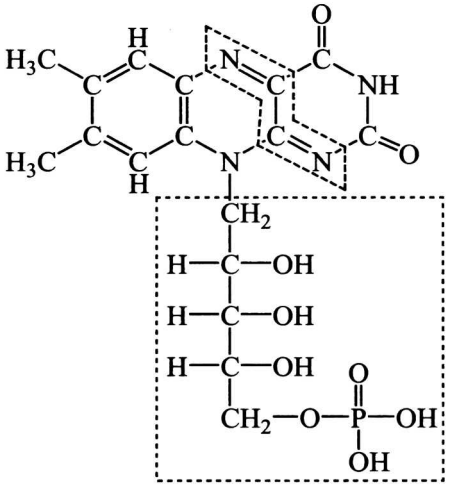
Номер класу ферментів	Назва класу ферментів	Приклади коферментів
1	Оксидоредуктази	1. Нікотинамідні (НАД, НАДФ) 4. Хінонкоферменти (убіхінон) 2. Флавінові (ФМН, ФАД) 5. Пептидні (глутатіон) 3. Металопорфірини (гем) 6. Ліпоєва кислота
2	Трансферази	1. Піридоксинові (ПАЛФ, ПАМФ) 2. Пантотенові (КоА, дифосфо-КоА, 4-фосфопантотенат) 3. Нуклеотидні кофер менти (УДФ-глюкоза, ЦДФ-холін та ін.) 4. Птеридинові, або фолієві (ТГФК) 5. Кобаламідні (метилкобаламін) 6. Біотин 7. Глутатіон
3	Гідролази	Немає
4	Ліази	ПАЛФ, ТДФ
5	Ізомерази	НАДФ, ПАЛФ, глутатіон
6	Лігази	Біотин, нуклеотиди (УТФ), ТГФК

Слід зазначити дві особливості коферментів: відсутність коферментів третього класу ферментів — гідролаз — і поліфункціональність ряду коферментів (піридоксинових, кобамідних), тобто здатність одного й того самого коферменту каталізувати різні реакції залежно від того, до складу активного центру якого ферменту він входить. Це може бути наочним прикладом значення апоферменту в специфічній участі коферменту в каталізі.

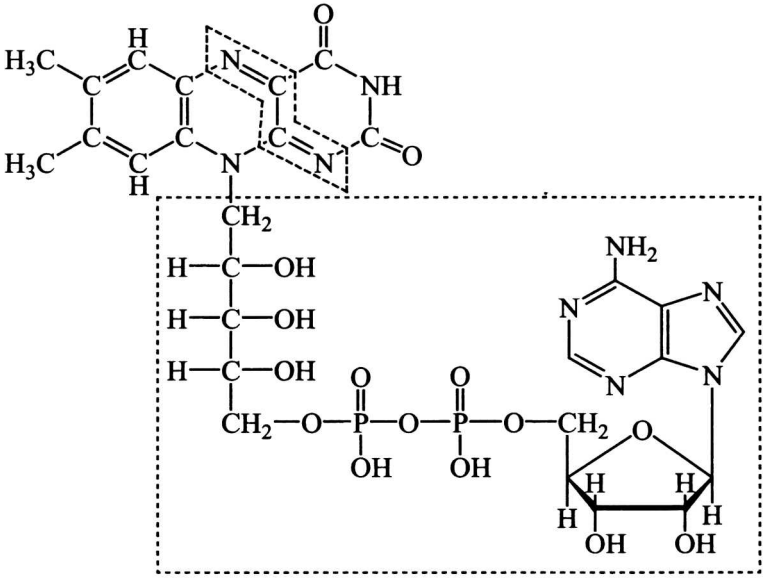
Вітамінні кофер менти. ***Тіамінові кофер менти.*** Джерело їх утворення — *тіамін* (вітамін B_1), який за хімічною будовою належить до піримідинових похідних тіазолу. Найактивнішою коферментною формою його є тіамінпірофосфат (ТПФ). Інші похідні тіаміну — тіамінмонофосфат (ТМФ), тіамінтрифосфат (ТТФ) також вважають коферментами, але значення їх не з'ясовано. ТПФ входить до складу ферментів, що каталізують окисне декарбоксилування α-кетокислот, пірувату і α-кетоглутарату, а також є коферментом транскетолази, що здійснює перетворення субстратів пентозофосфатного циклу. Причому "активною" ділянкою в молекулі ТПФ, яка слугує місцем приєднання субстрату, є атом карбону в кільці тіазолу (вміщено в рамку):



Флавінові коферменти. Джерело їх утворення — *рибофлавін* (вітамін B_2), який за хімічною будовою належить до похідних ізоалоксазину. З рибофлавіну синтезуються коферменти — флавінмононуклеотид (ФМН) і флавінаденіндинуклеотид (ФАД):

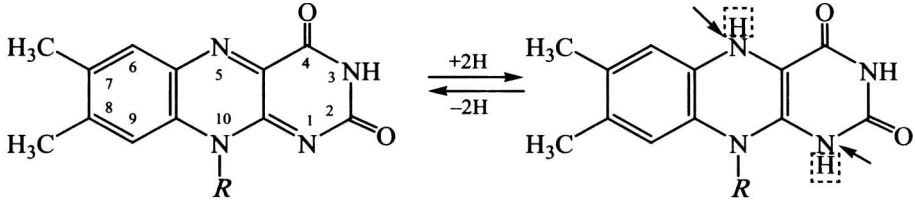


Флавінмононуклеотид (ФМН)



Флавінаденіндинуклеотид (ФАД)

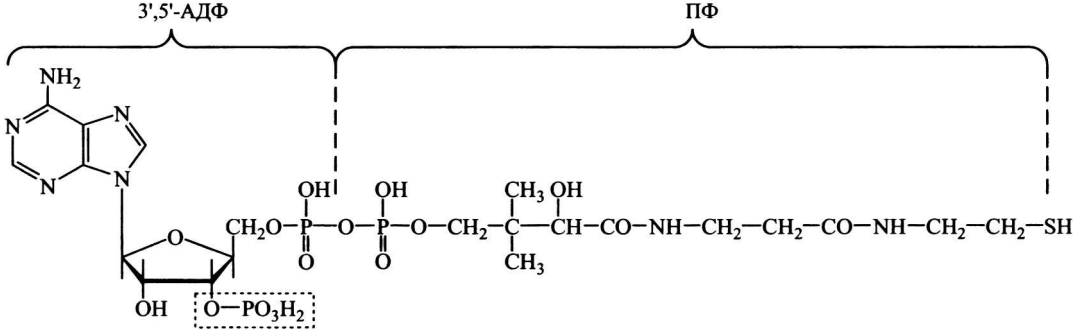
Особливістю коферментів рибофлавіну є здатність до оборотних окисно-відновних реакцій:



(*R* — відповідні радикали, які в попередніх формулах вміщено у рамки).

Окиснені рибофлавін і обидва коферменти мають жовте забарвлення. При відновленні вони переходять у лейкоформу, і забарвлення розчину зникає. Відновлені коферменти $ФМНН_2$ і $ФАДН_2$ утворюються в результаті приєднання атомів гідрогену до N-1 і N-5 ізоалоксазинового кільця. Здатність легко приєднувати і віддавати протони й електрони визначає участь цих коферментів в окисно-відновних реакціях.

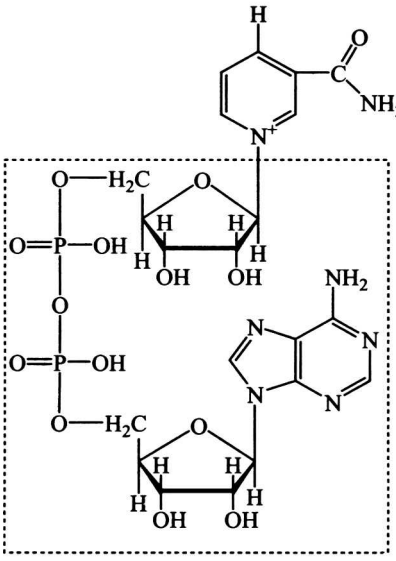
Пантотенові коферменти. *Пантотенова кислота* (вітамін B_3) є вихідною сполукою для утворення таких коферментів: коферменту А, дефосфокоферменту А, пантотеїн-4-фосфату (ПФ), які містяться в клітині у вільному вигляді або зв'язані з ферментними білками. Коферменти беруть участь у реакціях перенесення ацильних груп. Звідси і назва — кофермент ацилування (А):



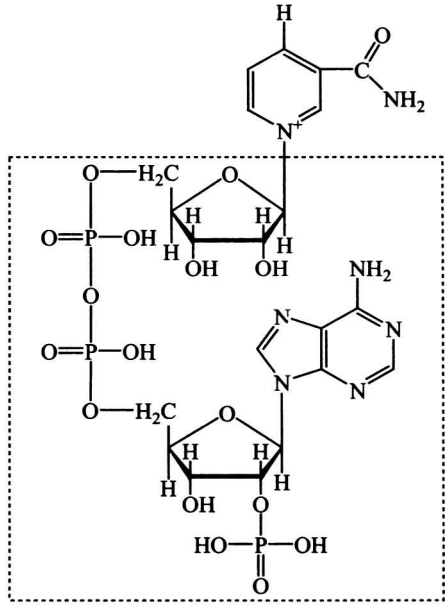
Кофермент А скорочено позначається або КоА-SH, або просто КоА. Група-SH усіх коферментів пантотенової кислоти є робочою, якірною ділянкою молекули. До неї приєднуються ацили, й утворюється метаболічна форма КоА-ацил~КоА (тіоефірний зв'язок — макроергічний, тому його позначають знаком "~" (тильда)).

Дефосфо-КоА і ПФ як коферменти використовують менше, ніж КоА-SH. Вважають, що дефосфо-КоА — кофермент, який каталізує розщеплення цитрату, а ПФ — кофермент ацилпереносного білка синтетази жирних кислот.

Нікотинамідні коферменти. Джерелом утворення нікотинамідних коферментів є *ніацин* (вітамін B_5, РР, нікотинамід). До нікотинамідних коферментів належать нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ):



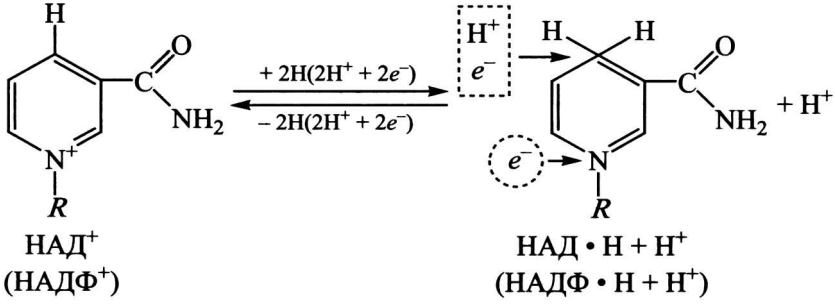
НАД$^+$



НАДФ$^+$

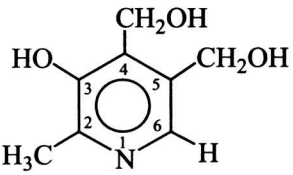
За структурою обидва коферменти — динуклеотиди, в яких мононуклеотиди сполучені фосфодіефірним зв'язком. До одного з мононуклеотидів цих коферментів входить нікотинамід; інший представлений аденіловою кислотою. У НАДФ є додатковий залишок фосфатної кислоти, сполучений з гідроксилом рибози.

Обидва коферменти здатні оборотно приймати електрони і протони, тому вони входять до складу дегідрогенази. У реакціях, що каталізуються нікотинамідними ферментами, відбувається відщеплення двох атомів гідрогену від субстрату. Один атом гідрогену приєднується до С-4 нікотинамідного кільця; електрон другого атома — до четвертинного атома нітрогену того самого кільця, а вільний протон, що залишився, переходить у середовище. Окиснені форми коферментів у реакціях скорочено позначають НАД$^+$ і НАДФ$^+$, а відновлені — НАДН + Н$^+$ і НАДФН + Н$^+$:

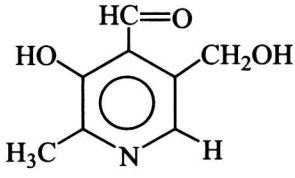


(тут *R* — радикал, який у наведених вище відповідних формулах вміщено в рамку). Вільний вітамін — нікотинамід — не здатний виконувати функції коферментів.

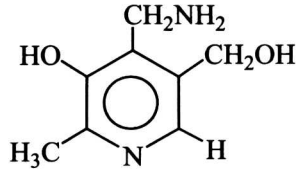
Піридоксинові коферменти. Джерелом утворення піридоксинових коферментів є *піридоксин* (вітамін B_6). Ця назва об'єднує три споріднених вітаміни — піридоксин, піридоксаль, піридоксамін:



Піридоксин



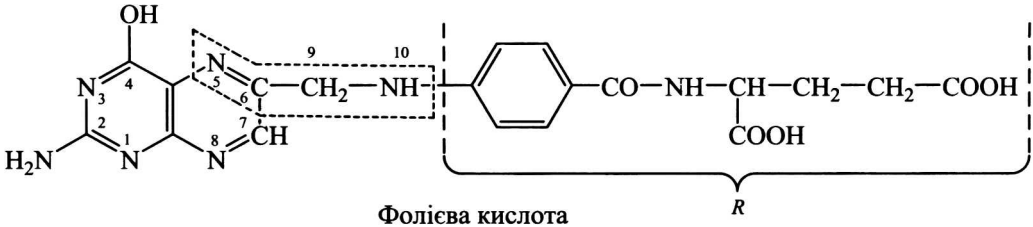
Піридоксаль



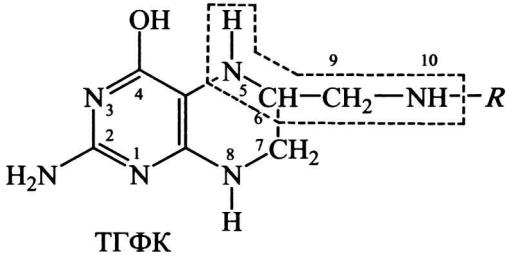
Піридоксамін

У клітинах організму з них утворюються біологічно активні коферменти піридоксальфосфат (ПАЛФ) і піридоксамінфосфат (ПАМФ). Перший із них є основним коферментом, що входить до складу численних ферментів. Проте в деяких реакціях ПАМФ виступає як самостійний кофермент, наприклад у реакції утворення 3,6-дидезоксигексоз, необхідних для синтезу глікопротеїдів мембран бактерій.

Фолієві, або птеридинові, коферменти. Фолацин об'єднує групу споріднених вітамінів, головний представник яких — *фолієва кислота*. В організмі з неї утворюється кофермент тетрагідрофолієва кислота (ТГФК), що бере участь у реакціях перенесення таких одновуглецевих фрагментів: формілу (–CH=O), форміміну (–CH=NH), метенілу (=CH), метилу ($-CH_3$) і метилену (у рамки вміщено активні групи молекули):



Фолієва кислота

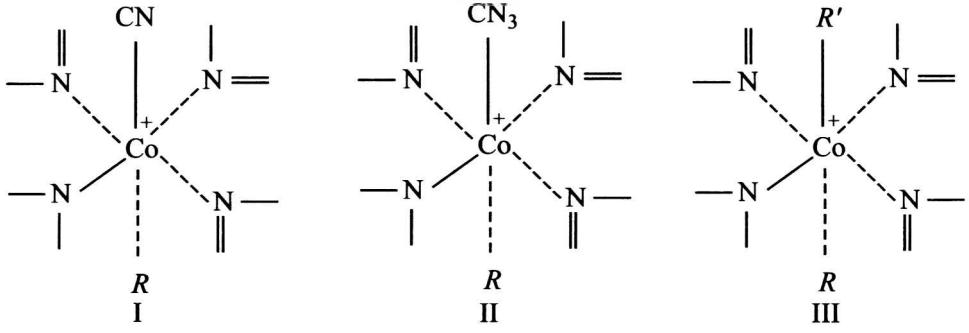


ТГФК

ТГФК, зв'язана з одновуглецевими радикалами, є метаболічно активною формою.

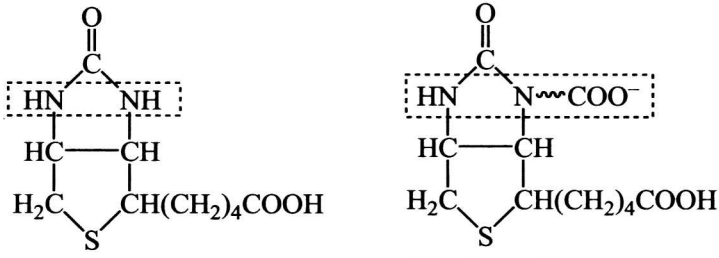
Кобамідні коферменти. Джерело утворення кобамідних коферментів — вітамін B_{12}. Основна частина цього вітаміну — Со-комплекс азотистого макроциклу — *корин*. Корин містить 4 відновлені пірольні кільця, такі, що несуть різні замісники. Кобальт, що міститься в центрі кільця корину, може мати різну міру окиснення; від Co^{3+}

до Co^{6+}. Він сполучений ковалентними й координаційними зв'язками з атомами нітрогену пірольних кілець корину. У вітаміні B_{12} інші зв'язки зайняті залишком 5,6-диметилбензимідазолілриботиду і групою CN. Тому вітамін B_{12} називають *ціанокобаламіном*. Заміна CN-групи на оксигрупу або нітрогрупу призводить до утворення інших вітамерів B_{12} — відповідно оксокобаламіну та нітриткобаламіну. В організмі він міститься у вигляді коферментних форм метилкобаламіну і 5-дезоксиаденозилкобаламіну. Ці кофермент беруть участь у реакціях перенесення груп, ізомеризації та ін.:



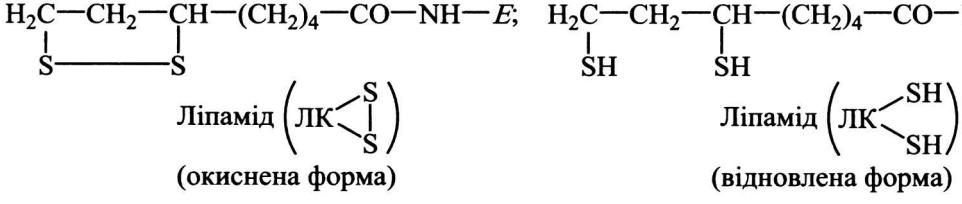
(*R*-5,6-диметилбензимідазолілриботид, *R*-5-дезоксиаденозил).

Біотинові кофермент. *Біотин* (вітамін Н) утворює активну коферментну форму — *карбоксибіотин*:

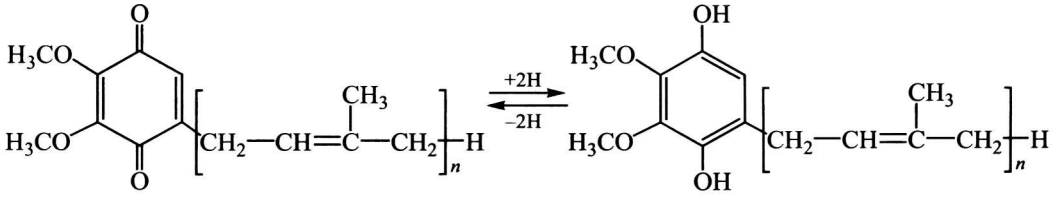


Ключову роль у молекулі біотину відіграють атоми нітрогену, до яких приєднується CO_2. Біотин бере участь у перенесенні карбоксильних груп.

Ліпоєві кофермент. Вихідною сполукою для утворення коферментів є *ліпоєва кислота*. Ліпоєві кофермент беруть участь в окисно-відновних реакціях при перетворенні α-кетокислот у піруватдегідрогеназному комплексі. Є окиснені й відновлені форми ліпоєвої кислоти, яка сполучена з ферментом (*E*) амідним зв'язком:



Хінонові коферменти. Серед природних хіноїдних сполук коферментні властивості має *убіхінон*, або кофермент Q (KoQ), а також його аналог — пластохінон, що міститься в рослинних організмах. Убіхінон відносять до ліпофільних вітаміноподібних речовин. За хімічною будовою він є хіноном з бічним ізопреноїдним ланцюгом. Число ізопреноїдних ланок у бічному ланцюзі природних убіхінонів різне, тому убіхінони позначають символом Q_n. У природі виявлено убіхінони Q_1—Q_{12}. Найчастіше трапляються коферменти Q_6—Q_{10}. Багато убіхінону міститься в мембранах мітохондрій; є він також у мембранах ендоплазматичного ретикулуму та ядер клітин. Убіхінон здатний до оборотних окисно-відновних перетворень:

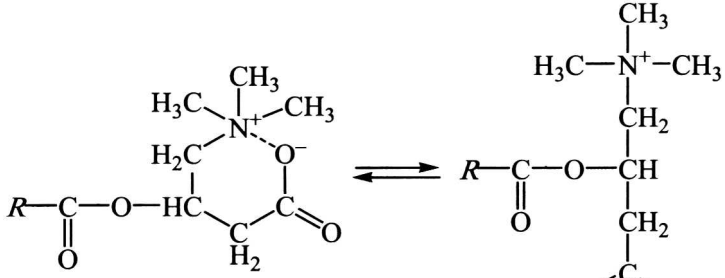


Убіхінон Убіхінол

При відновленні він переходить в убіхінол, який, окиснюючись, знову перетворюється на убіхінон. Завдяки окисно-відновним властивостям убіхінон бере участь у перенесенні електронів і протонів у дихальному ланцюзі мітохондрій, а його аналог пластохінон виконує ту саму роль у хлоропластах. Для інших природних хіноїдних сполук — нафтохінонів (вітамін К) і токоферолів (вітамін Е), які близькі за будовою та окисно-відновними властивостями до убіхінону, коферментні функції поки що не доведено.

Карнітинові коферменти. Вітаміноподібна речовина *карнітин* (вітамін $B_т$), як кофермент трансфераз, бере участь у перенесенні ацильних груп (залишків оцтової кислоти і вищих жирних кислот) через ліпідний шар мітохондріальної, а можливо, й інших мембран. Карнітин може перебувати в розгорнутій і циклічній формах.

Ацили приєднуються до ОН-групи карнітину з утворенням відповідного ацилкарнітину:

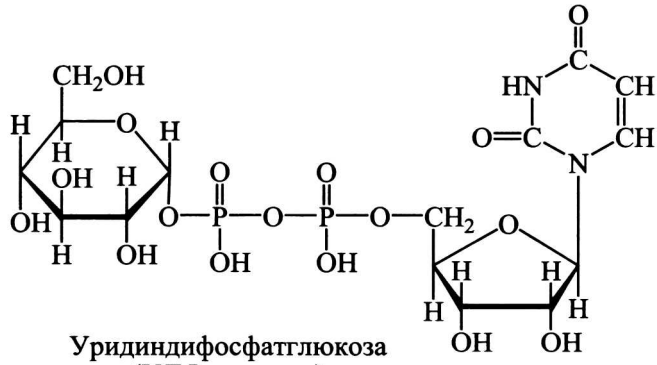


Ацилкарнітин

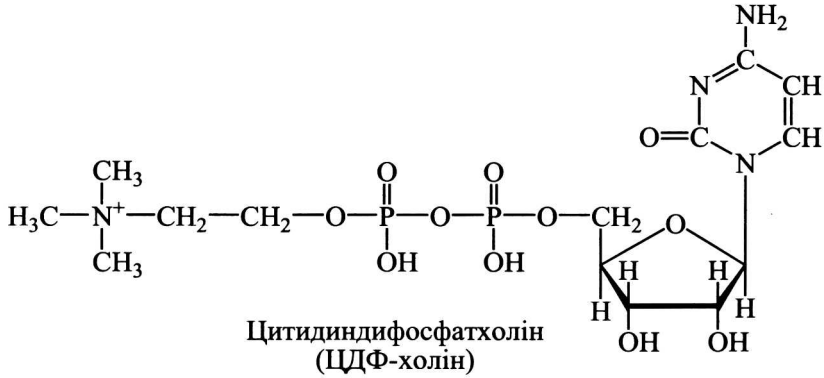
Оскільки циклічна форма більш ліпідорозчинна (внаслідок екранування зарядів метильними групами), то саме в такій, циклічній, формі, карнітин здатний дифундувати через ліпідний шар мембрани й переносити ацили.

Невітамінні коферменти. ***Нуклеотидні коферменти.*** До нуклеотидних коферментів, що не є похідними вітамінів (цим вони відрізняються від розглянутих нуклеотидних коферментів — НАД, НАДФ, ФАД, КоА, у побудові яких беруть участь вітаміни), належать *нуклеозиддифосфати* і *нуклеозидмонофосфати*, сполучені через кінцевий фосфат з різними субстратами.

Усі нуклеотидні коферменти поділяють на 5 груп залежно від типу нуклеозиду: *уридинові, цитидинові, тимідинові, аденозинові* та *гуанозинові.* Індивідуальні нуклеотидні коферменти всередині кожної групи відрізняються один від одного приєднаним до них субстратом. Уже відомо понад 60 різних нуклеотидних коферментів, що містять залишки цукрів, спиртів, амінокислот, ліпідів, неорганічних речовин. Найбільшою серед них є група нуклеозиддифосфатцукрів. Нижче наведено будову деяких представників нуклеотидних коферментів:



Уридиндифосфатглюкоза
(УДФ-глюкоза)



Цитидиндифосфатхолін
(ЦДФ-холін)

Реакції, в яких беруть участь нуклеотидні невітамінні коферменти, можна поділити на два типи. До першого відносять реакції, пов'язані з перетворенням субстрату в молекулі коферменту. У цьому разі кофермент стає подібним до косубстрату. Із суб-

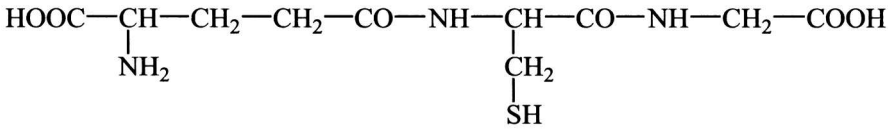
стратом у складі коферменту можуть відбуватися різні перетворення: стереоізомеризація (наприклад, УДФ-глюкоза перетворюється на УДФ-галактозу), окиснення або відновлення (наприклад, у печінці відбуваються ферментативне окиснення атома С-6 глюкози і перетворення останньої на УДФ-глюкуронову кислоту) тощо.

Реакції другого типу пов'язані з участю нуклеотидних коферментів як донорів субстратів у реакціях перенесення груп. При цьому відбувається розрив фосфоефірних зв'язків, що сполучають кофермент і субстрат. Цей тип реакцій використовується в синтезі різних речовин. Так, УДФ-глюкоза є донором глюкози у процесі біосинтезу глікогену, УДФ-глюкуронова кислота — донором залишку глюкуронової кислоти в реакціях кон'югації природних (наприклад, білірубіну) і сторонніх речовин, ЦДФ-холін — донором холіну в процесі біосинтезу холінфосфатидів і т. д.

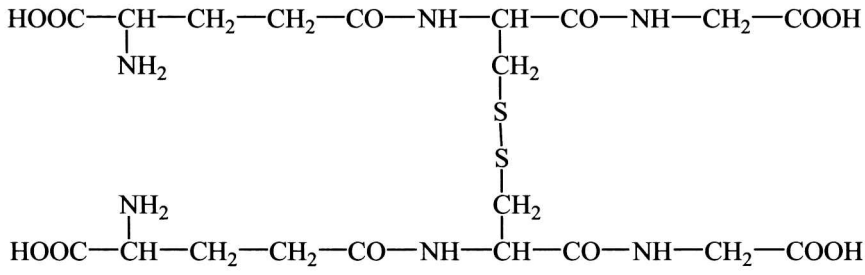
Фосфати вуглеводів як ферменти. Деякі фосфати вуглеводів виконують функції коферментів. Так, глюкозо-1,6-дифосфат виступає як кофермент ферменту глюкозофосфатізомерази, що каталізує оборотну ізомеризацію глюкозо-6-фосфату і фруктозо-6-фосфату; 2,3-дифосфогліцерат — як кофермент фосфогліцератмутази, що бере участь у перетворенні 2-фосфогліцерату на 3-фосфогліцерат і навпаки. Слід зауважити, що 2,3-дифосфогліцерат є також регулятором функцій гемоглобіну.

Металопорфіринові ферменти. До них відносять *геми*, що беруть участь як ферменти окисно-відновних реакцій, які каталізуються оксидоредуктазами (цитохроми, каталаза, пероксидаза, триптофаноксигеназа та ін.), і хлорофіли, що беруть участь в окисному розкладанні води під час фотосинтезу.

Пептидні ферменти. До них належить *глутатіон*. За хімічною будовою — трипептид — глутамінілцистеїнілгліцин. Функціональною групою його є SH-група цистеїну, яка здатна до оборотних окисно-відновних перетворень. Тому є дві форми глутатіону: відновлена (скорочено позначається Г—SH) і окиснена, або дисульфідна (Г—S—S—Г):



Глутатіон відновлений (Г—SH)



Глутатіон окиснений (Г—S—S—Г)

Глутатіон — кофермент ряду оксидоредуктаз, наприклад глутатіон-пероксидази.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Ферменти прискорюють реакції, оскільки:
   A. Змінюють вільну енергію реакції
   B. Інгібують зворотну реакцію
   C. Змінюють константу рівноваги реакції
   D. Зменшують енергію активації
   E. Вибірково збільшують швидкість прямої реакції

2. Вітамін B_2 є активною групою коферменту:
   A. НАД
   B. ФАД
   C. Біотину
   D. Піридоксальфосфату
   E. Коензиму А

3. Лікарський препарат "Прозерин", на відміну від сильної отрути зарину:
   A. Зменшує активність ацетилхолінестерази
   B. Зв'язується з активним центром ферменту
   C. Утворює з ферментом ковалентний зв'язок
   D. Інгібує ферменти із залишком серину в активному центрі
   E. Є оборотним інгібітором

4. У перші два дні після інфаркту міокарда у крові найбільше зростає кількість ферменту:
   A. Креатинкінази
   B. Лактатдегідрогенази
   C. Аденозинмонофосфатази
   D. Бетагідроксибутиратдегідрогенази
   E. Аспартатдегідрогенази

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Чому швидкість хімічної реакції збільшується під дією ферменту?
2. Чому ізоферменти представлені тільки олігомерними білками?
3. Які необоротні інгібітори використовують як лікарські засоби? Наведіть приклади.
4. Що таке ензимодіагностика? Поясніть на конкретних прикладах.

Розділ 3

ОСНОВНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ОБМІНУ РЕЧОВИН. ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

3.1. СПІЛЬНІ ШЛЯХИ ПЕРЕТВОРЕННЯ БІЛКІВ, ЛІПІДІВ, ВУГЛЕВОДІВ

Метаболізм — це сукупність усіх хімічних реакцій, що відбуваються в організмі, тобто послідовність реакцій, які приводять до виникнення певного продукту.

Метаболізм виконує чотири специфічні функції:

— постачання хімічної енергії, що утворюється в результаті розщеплення багатих на енергію харчових речовин, синтезу макроергічних сполук (АТФ та ін.), та її використання для виконання різних видів роботи;

— перетворення молекул харчових речовин на низькомолекулярні метаболіти (будівельні блоки), що застосовуються далі клітиною для побудови макромолекул;

— синтез білків, ліпідів, полісахаридів, нуклеїнових кислот та інших клітинних компонентів із цих будівельних блоків із використанням енергії АТФ і НАДФН;

— синтез і розпад низькомолекулярних біологічно активних сполук.

У метаболізмі можна виділити шляхи *анаболізму* (від грец. *ana* — вгору), призначені для біосинтезу, і *катаболізму* (від грец. *kata* — вниз) — розщеплення складних молекул. Порівняємо головні особливості цих шляхів метаболізму:

Катаболізм	*Анаболізм*
1. Розпад складних органічних молекул на більш прості кінцеві продукти. Важливі ключові реакції — окиснення метаболітів. Використовуються окиснені коферменти, виникають — відновлені	1. Синтез складних органічних молекул із простих. Важливі ключові реакції — відновлення. Використовуються відновлені форми коферментів, утворюються окиснені
2. Виділяється вільна енергія (екзергонічні процеси). Частина її застосовується для утворення АТФ	2. Витрачається енергія (ендергонічні процеси). Джерело енергії — АТФ, тобто у підсумку катаболічні процеси
3. Із різних вихідних речовин утворюються однакові кінцеві продукти	3. Однакові вихідні речовини утворюють різні кінцеві продукти
4. Проміжні продукти (метаболіти) і кінцеві продукти катаболізму можуть слугувати субстратами (вихідними речовинами) анаболізму	4. Кінцеві продукти анаболізму слугують вихідними речовинами катаболізму

Отже, катаболічні й анаболічні шляхи відрізняються між собою, але водночас вони тісно пов'язані через систему АТФ—АДФ, відновлені й окиснені форми коферментів ($НАДФ^+$, $НАД^+$, $ФАД^+$), субстрати і продукти. Катаболізм і анаболізм — це спряжені взаємодоповнювальні процеси обміну речовин. Зв'язок між катаболізмом і анаболізмом забезпечує оптимальний рівень метаболізму.

Обмін речовин в організмі має кілька послідовних етапів.

1. Надходження поживних речовин — білків, ліпідів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних елементів, води в організм у складі продуктів харчування.

2. Перетворення поживних речовин — білків, полісахаридів, жирів у травному каналі на простіші сполуки: амінокислоти, моносахариди, жирні кислоти, гліцерин.

3. Біотранспортування продуктів травлення поживних речовин кров'ю та лімфою, надходження їх через мембрани судин і клітинні мембрани до певних органів і тканин (печінки, м'язів, головного мозку, нирок, жирової тканини тощо).

4. Внутрішньоклітинний метаболізм біомолекул в органах і тканинах (проміжний обмін, або власне метаболізм у вузькому значенні).

5. Виділення (екскреція) з організму через нирки, легені, шкіру, кишки кінцевих продуктів обміну речовин (карбон діоксиду, амоніаку, сечовини, води, продуктів кон'югації деяких органічних молекул та продуктів їх окиснення).

Реакції внутрішньоклітинного метаболізму охоплюють такі біохімічні перетворення.

1. Розщеплення біоорганічних молекул (глюкози, жирних кислот, амінокислот, гліцерину) до кінцевих продуктів проміжного обміну (карбон діоксиду, води, амоніаку) з вивільненням хімічної енергії та акумуляцією її у формі аденозинтрифосфорної кислоти (аденозинтрифосфату, АТФ), інших макроергічних фосфатів або протонного потенціалу, що забезпечує енергетичні потреби основних процесів життєдіяльності.

Прості метаболіти зазнають досить специфічних реакцій розщеплення, які вивільняють порівняно невелику кількість енергії: вуглеводи зазнають анаеробного гліколізу, беруть участь у реакціях пентозофосфатного шляху; жирні кислоти — β-окиснення; амінокислоти — дезамінування й трансамінування. У процесах розщеплення можуть утворюватися продукти, що далі беруть участь у циклі трикарбонових кислот (ЦТК): ацетил-КоА, сукциніл-КоА, α-кетоглутарова, щавлевооцтова, фумарова кислоти.

У результаті деяких із процесів розщеплення безпосередньо не утворюються сполуки, які беруть участь у ЦТК: вуглеводи, деякі амінокислоти і гліцерин розщеплюються до піровиноградної кислоти (ПВК), інші амінокислоти й жирні кислоти з непарним числом атомів гідрогену утворюють пропіоніл-КоА. Однак піровиноградна кислота, що утворилася, перетворюється потім на ацетил-КоА, пропіоніл-КоА — на сукциніл-КоА, а ці сполуки вже беруть безпосередню участь у ЦТК. Ці реакції дуже важливі, оскільки з їх допомогою більшість метаболітів, і частково вуглеводи, можуть вступати в ЦТК, де вони повністю чи частково розщеплюються. Перетворення піровиноградної кислоти на ацетил-КоА, цикл трикарбонових кислот і ланцюг тканинного дихання відносять до *загального шляху катаболізму* (рис. 3.1).

2. Синтез специфічних, генетично притаманних певному організму біомолекул (білків, нуклеїнових кислот, полісахаридів, ліпідів, біорегуляторів тощо), необхідних для утворення власних клітинних і позаклітинних біоструктур. Ці процеси дістали назву анаболізму і потребують використання енергії у формі АТФ.

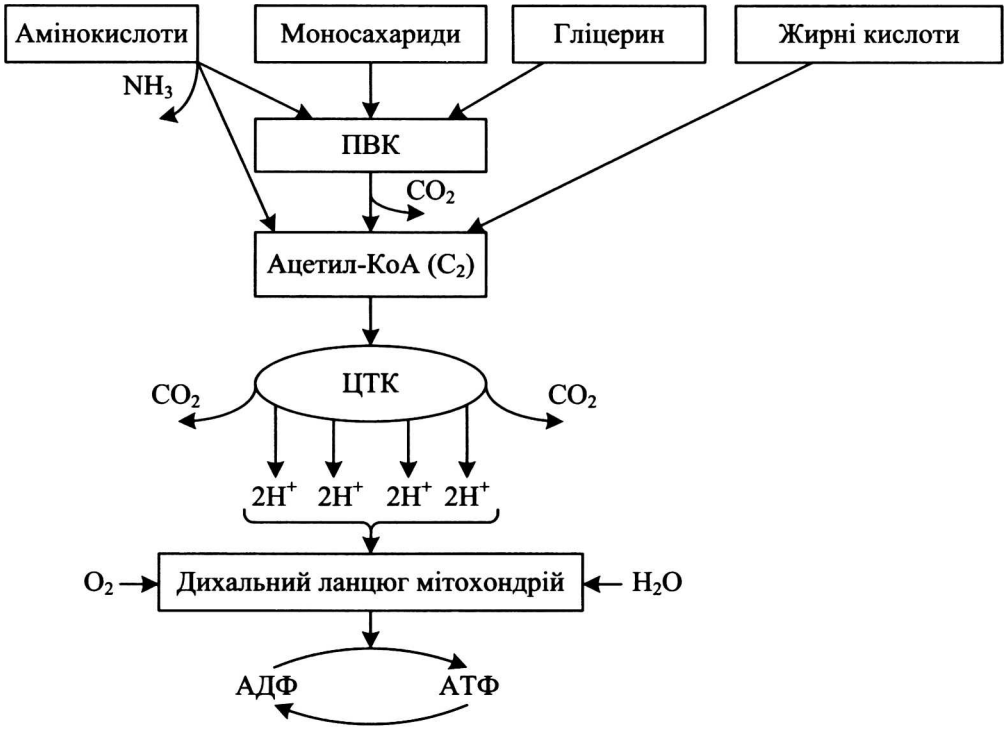


Рис. 3.1. **Схема загальних шляхів катаболізму біомолекул**

3. Використання енергії (у формі АТФ або протонного потенціалу) для забезпечення таких процесів клітинної фізіології, як функціонування скоротливих структур (м'язове скорочення), екзо- та ендоцитоз, генерація мембранного потенціалу, активний транспорт метаболітів і неорганічних йонів.

Сукупність послідовних реакцій перетворення біомолекули до певного продукту становить *метаболічний шлях.* Для визначення метаболічних шляхів мають бути відомі структури речовин, реакції, в які вони вступають, ферменти, що каталізують ці реакції та регуляторні механізми, що забезпечують нормальний обмін речовин, швидкість послідовних реакцій, під час яких відбувається перетворення початкового субстрату на кінцевий продукт. Наприклад, речовина *А* перетворюється на кінцевий продукт *Є* в результаті шести послідовних ферментативних реакцій:

$$А \xrightarrow{E1} Б \xrightarrow{E2} В \xrightarrow{E3} Г \xrightarrow{E4} Д \xrightarrow{E5} Е \xrightarrow{E6} Є$$

Ферменти, що каталізують ці послідовні стадії, утворюють мультиферментну систему — продукт 1-ї реакції слугує субстратом для наступної, яка каталізується іншим ферментом, і т. д. Метаболічні шляхи в основному лінійні, хоча можуть бути й циклічними (рис. 3.2, с. 80).

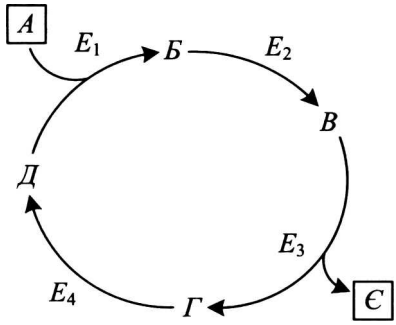


Рис. 3.2. **Схема циклічного метаболічного ланцюжка перетворення речовини *А* на продукт *Є***

Перетворення білків, ліпідів і вуглеводів становлять *центральні метаболічні шляхи:* потоки метаболітів на цих шляхах досить великі (десятки і сотні грамів). В організмі є також *специфічні метаболічні шляхи* зі значно меншим потоком метаболітів (добовий синтез чи розпад вимірюється міліграмами). До головних метаболічних шляхів, наприклад, належать синтез ДНК, РНК, білків, цикл Кребса, синтез жирних кислот тощо. До специфічних метаболічних шляхів слід віднести метаболізм глюкуронової кислоти, сорбітолу, карнозину, анзерину тощо.

Усі метаболічні шляхи в кінцевому результаті взаємопов'язані і в разі порушення будь-якого з них змін зазнають усі інші.

Енергетика метаболізму. Обмін речовин організму нерозривно пов'язаний з обміном і перетворенням енергії, тобто обмін речовин неможливий без супутнього обміну енергії. Кожна ферментативна реакція перетворення речовини супроводжується перетворенням енергії. На певних етапах катаболізму хімічна енергія виділяється і запасається переважно у формі енергії фосфатних зв'язків АТФ, а на деяких етапах анаболізму вона витрачається.

Енергетичні відносини зумовлюють тісний взаємозв'язок анаболічних і катаболічних процесів: щоразу, коли відбувається синтез складніших речовин, що потребує витрат енергії, одночасно з ним мають відбуватися процеси, які постачають енергію, — процеси розпаду або окиснення. Процеси, що супроводжуються виділенням енергії, називають *екзергонічними*, споживанням енергії — *ендергонічними*. Основною екзергонічною реакцією організму є синтез води в процесі тканинного дихання, а основною ендергонічною — синтез АТФ з АДФ і фосфату, пов'язаний з виділенням енергії при тканинному диханні.

Значну роль у біоенергетичних процесах відіграє АТФ. Здатність АТФ як запасати, так і віддавати енергію, тобто утворювати систему АТФ—АДФ, посідаючи проміжне положення в термодинамічній шкалі фосфорильованих сполук, визначається функцією цієї системи як переносника багатих на енергію фосфатних груп від високоенергетичних фосфорильованих сполук, розміщених у термодинамічній шкалі вище, ніж АТФ, до бідніших енергією сполук, які активуються, акцептуючи фосфат. Синтез в організмі багатьох інших макроергічних сполук відбувається за наявності АТФ. Велике значення в цьому обміні має утворення креатинфосфату і нуклеозидтрифосфатів (гуанозинтрифосфату (ГТФ), уридинтрифосфату (УТФ), цитидинтрифосфату (ЦТФ)), які, як і АТФ, можуть бути джерелом енергії в біосинтетичних процесах.

Наведемо деякі розрахунки, що характеризують кількість синтезованого АТФ в організмі людини. Виявляється, людина з масою тіла 70 кг виробляє за день 75 кг АТФ,

тобто більше за власну вагу. Звичайно, слід мати на увазі, що молекули АТФ увесь час витрачаються для виконання роботи, а на їхньому місці утворюються нові, щойно синтезовані (75 кг АТФ, що випускається промисловістю, коштують 150 тис. дол.).

Живі системи потребують для своєї життєдіяльності постійного надходження енергії, відсутність у клітині енергії супроводжується повною відмовою функцій. Життя, ріст, цілісність клітини залежать від їжі не лише як джерела поживних речовин та різних необхідних елементів, а й як джерела енергії.

3.2. ВКЛЮЧЕННЯ ПІРОВИНОГРАДНОЇ КИСЛОТИ В ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Піруват є одним із важливих субстратів окиснення, що утворюється як проміжний продукт розпаду моносахаридів, амінокислот, гліцеролу. Окиснення піруват зазнає в мітохондріях, куди він потрапляє з цитоплазми. Крім піруватy, в мітохондріях окиснюються й інші субстрати. Деякі з них беруть участь в акцептації гідрогену цитоплазми і перенесенні його мітохондрії до дихального ланцюга. Цінність піруватy як субстрату окиснення полягає в тому, що він є джерелом не лише гідрогену, а й ацетилу-КоА, який можна віднести до основних продуцентів гідрогену в мітохондріях. Зупинимося на ферментній системі окиснення піруватy.

Окисне декарбоксилування пировиноградної кислоти здійснюється *поліферментним піруватдегідрогеназним комплексом*, що міститься у матриксі мітохондрій, але в розчиненому вигляді, і прикріплюється до білків їх внутрішньої мембрани, занурених у матрикс. Піруватдегідрогеназний комплекс є прикладом структурної організації кількох різних ферментів і має всі переваги такої організації. Маса піруватдегідрогеназного комплексу становить $4 \cdot 10^6$ Да. Він складається з трьох різних ферментів: піруватдегідрогенази (E_1), дигідроліпоїлацетилтрансферази (E_2) і дигідроліпоїлдегідрогенази (E_3) (рис. 3.3).

Піруватдегідрогеназа складається з 24 молекул ферменту, кожна з яких містить один залишок тіамінпірофосфату (ТПФ), який є коферментом піруватдегідрогенази. Загальна маса цього ферменту — приблизно $2{,}16 \cdot 10^6$ Да.

Дигідроліпоїлацетилтрансфераза має масу приблизно $0{,}76 \cdot 10^6$ Да, четвертинна структура цього ферменту складається з 24 субодиниць. Кожна субодиниця дигідроліпоїлацетилтрансферази містить один залишок ліпоєвої кислоти.

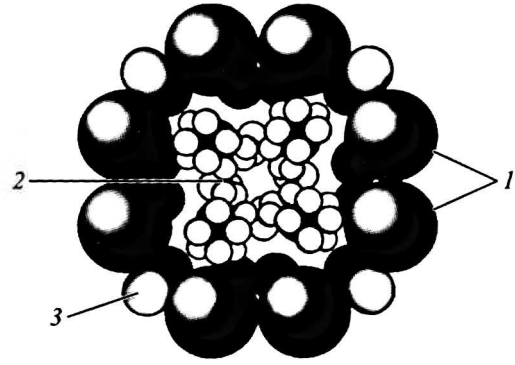
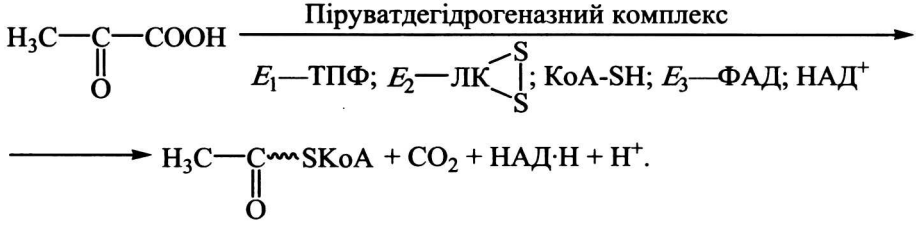


Рис. 3.3. **Структура піруватдегідрогеназного поліферментного комплексу** *(за Л.М. Вороніною, В.Ф. Десенко, Н.М. Мадієвською та ін., 2000)*: *1* — піруватдегідрогеназа; *2* — дигідроліпоїлацетилтрансфераза; *3* — дигідроліпоїлдегідрогеназа

До складу комплексу входить 12 молекул *дигідроліпоїлдегідрогенази*, кожна з яких містить 1 залишок ФАД. Загальна маса цього ферментного комплексу — $0{,}66 \cdot 10^6$ Да.

Отже, всі ферменти піруватдегідрогеназного комплексу двокомпонентні і містять міцно зв'язані коферменти: тіамінпірофосфат, ліпоєву кислоту та ФАД. Крім того, у роботі комплексу, тобто в окисненні пірувату, беруть участь 2 зовнішніх (не пов'язаних з комплексом) коферменти: КоА-SH і $НАД^+$, які відіграють роль акцепторів продуктів окиснення пірувату.

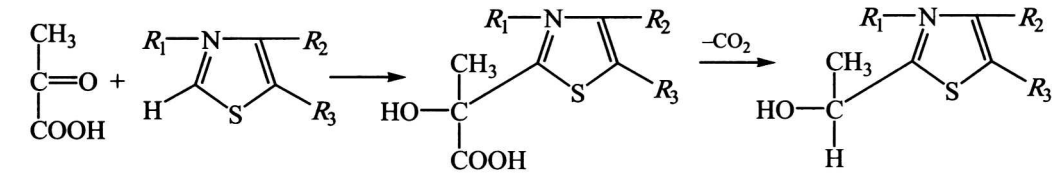
Перетворення пірувату на ацетил-КоА описують таким сумарним рівнянням:



У ході цієї реакції відбувається окисне декарбоксилування пірувату, в результаті якого карбоксильна група виділяється у вигляді CO_2, а ацетильна група включається до складу ацетил-КоА — основного субстрату окиснення в циклі трикарбонових кислот, і утворюється відновлена форма НАД.

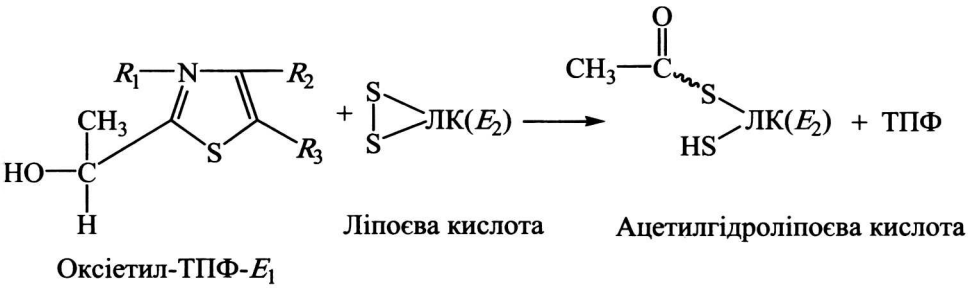
Ці реакції відбуваються у 5 етапів.

1. Декарбоксилування піровиноградної кислоти каталізується безпосередньо *піруватдегідрогеназою,* коферментом якої є тіамінпірофосфат (ТПФ). ТПФ бере участь у декарбоксилуванні, утворюючи продукт — похідну оксіетил:

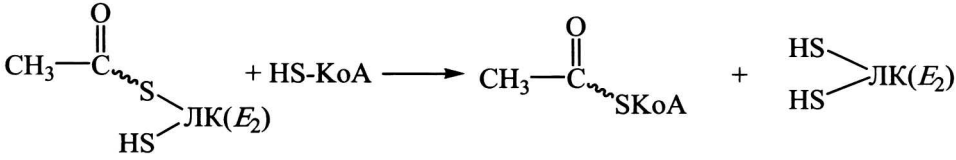


Окисне декарбоксилування пірувату — єдиний шлях його катаболізму, тому нестача вітамінів (передусім вітаміну B_1) призводить до порушення процесу, зниження утворення АТФ і виявляється порушенням діяльності ЦНС.

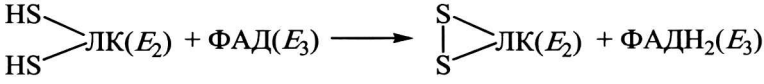
2. Окиснення оксіетильної групи до ацетильної й одночасне перенесення ацетильної групи від ТПФ на окиснену форму ліпоєвої кислоти, що входить до складу *дигідроліпоїлацетилтрансферази.* Продукт цієї реакції — ацетилгідроліпоєва кислота містить макроергічний тіоефірний зв'язок:



3. Перенесення ацетильної групи з ацетилгідроліпоєвої кислоти на HS-KoA. Утворюється ацетил-КоА і відновлюється друга HS-група ліпоєвої кислоти за рахунок HS-KoA з утворенням дигідроліпоєвої кислоти. Каталізує цю реакцію *дигідроліпоїлацетилтрансфераза.*



4. Окиснення дигідроліпоєвої кислоти (відновленої, сульфгідрильної форми ЛК) до ліпоєвої кислоти, її дисульфідної (окисненої) форми. Атоми гідрогену від дигідроліпоєвої кислоти переносяться на ФАД$^+$, що є коферментом *дигідроліпоїлдегідрогенази*:



5. Окиснення $ФАДН_2$ до ФАД$^+$. Відбувається перенесення гідрогену від $ФАДН_2$ на НАД$^+$. Каталізує реакцію той самий фермент:

$$ФАДН_2(E_3) + НАД^+ \longrightarrow ФАД(E_3) + НАДН + H^+.$$

Окиснення утвореного НАДН + H^+ дає 3 молекули АТФ.

Біологічна роль окисного декарбоксилування пірувату полягає у:

— катаболізмі пірувату до одного з кінцевих продуктів — CO_2 (виводиться з організму або використовується для синтезу);

— утворенні макроергічної сполуки — ацетил-КоА (зазнає подальшого окиснення в циклі трикарбонових кислот або використовується в реакціях анаболізму);

— синтезі відновленого еквівалента — НАДН (окиснюється в дихальному ланцюзі мітохондрій).

Реакції окисного декарбоксилування пірувату регулюються в організмі шляхом зміни активності піруватдегідрогенази двома способами. По-перше, надлишок продуктів реакції — ацетил-КоА й НАДН інгібує фермент, а проміжний продукт гліколі-

зу фруктозо-1,6-дифосфат, $НАД^+$, HS-КоА є активаторами піруватдегідрогенази. Алостеричні ефекти виявляються дуже швидко.

Другий спосіб — хімічна модифікація (фосфорилювання/дефосфорилювання) ферменту. За наявності АТФ піруватдегідрогеназа фосфорилюється за допомогою протеїнкінази, що різко знижує активність ферменту. Однак під дією фосфопротеїдфосфатази фосфат може відщепитися, у результаті чого ферментативна активність відновлюється. Цей механізм регуляції повільніший.

Піруватдегідрогеназна недостатність в організмі призводить до підвищення концентрації лактату, пірувату, аланіну, що супроводжується ацидозом.

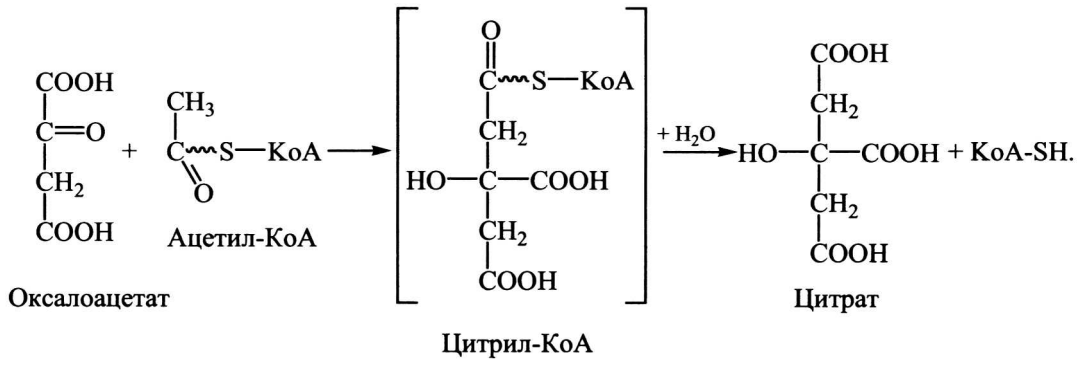
3.3. ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ, АБО ЦИКЛ КРЕБСА

Головною ферментною системою, що виконує роль генератора гідрогену для дихального ланцюга, є цикл Кребса. Німецько-англійський біохімік Г.А. Кребс на основі власних експериментів і даних досліджень А. Сент-Дьордьї припустив, що в клітинах є окисна циклічна система реакцій, яку він назвав *циклом лимонної кислоти*, оскільки вважав, що першим продуктом циклу є лимонна кислота (цитрат). Його також називають *циклом трикарбонових кислот* (*ЦТК*), оскільки на той час не було доведено, що першим субстратом циклу є лимонна кислота. Згодом було виявлено, що цей цикл є головною ферментною системою окиснення залишків оцтової кислоти (ацетил-КоА) і що першою його реакцією є синтез лимонної кислоти. Проте найчастіше цей цикл називають циклом Кребса, який уперше встановив послідовність реакцій у цьому процесі.

3.3.1. Окремі реакції циклу Кребса

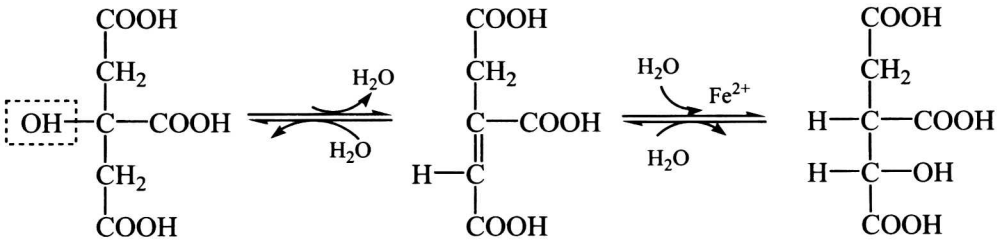
Ацетил-КоА, що утворюється при окисненні пірувату, жирних кислот та амінокислот, включається в цикл Кребса.

1. На першій стадії відбувається синтез лимонної кислоти, або цитрату, за участю ферменту *цитратсинтази*:



Атом карбону метильної групи ацетилу взаємодіє з атомом карбону оксалоацетату. Проміжною сполукою, як вважають, є цитрил-КоА, який гідролізується з утворенням вільного цитрату. Гідроліз багатого на енергію тіоефірного зв'язку зміщує рівновагу реакції в бік утворення цитрату і робить реакцію практично необоротною у фізіологічних умовах. Втрати енергії у процесі гідролізу цитрил-КоА забезпечують включення ацетилового фрагмента у цикл Кребса з утворенням цитрату.

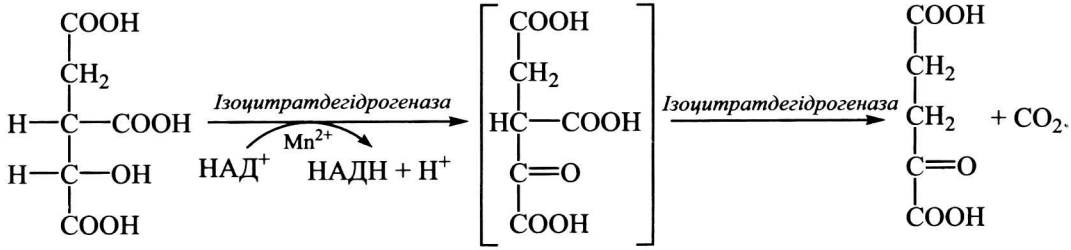
2. Другий фермент циклу Кребса — *цис-аконітатгідратаза* — каталізує оборотні перетворення трьох трикарбонових кислот — *цитрату*, *цис-аконітату* та *ізоцитрату*:



Цитрат (91 %) *цис*-Аконітат (3 %) Ізоцитрат (6 %)

Рівновага в системі встановлюється при співвідношенні трьох субстратів, указаному в рівнянні реакції. Аконітатгідратаза каталізує приєднання протона та гідроксилу води в *транс*-положенні за місцем подвійного зв'язку *цис*-аконітату. При цьому утворюється або цитрат, або ізоцитрат. Особливістю цього ферменту для перебігу реакції є потреба в йонах Fe^{2+}, що утворюють метал-субстратний комплекс. Для зміщення рівноваги аконітазної реакції в той чи інший бік потрібні витрати ізоцитрату або цитрату.

3. Ферментів, що розщеплюють цитрат, у матриксі мітохондрій немає, а перетворення ізоцитрату каталізується третім ферментом циклу Кребса — *ізоцитратдегідрогеназою*. Як будь-яка дегідрогеназа, цей фермент має кофермент — акцептор гідрогену, що відщеплюється від субстрату. Істинна ізоцитратдегідрогеназа циклу Кребса — НАД-залежний фермент, який міститься тільки в матриксі мітохондрій і каталізує дегідрування ізоцитрату за рівнянням



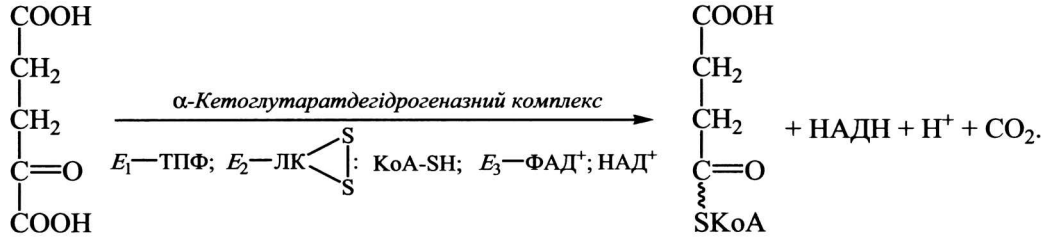
Ізоцитрат Оксалосукцинат α-Кетоглутарат

Одночасно відбувається декарбоксилування проміжного продукту реакції (оксалосукцинату) на поверхні ферменту.

Інша, НАДФ-залежна ізоцитратдегідрогеназа міститься в основному в цитоплазмі клітини і лише в невеликих кількостях у мітохондріях. Ця дегідрогеназа бере участь в анаболічних реакціях.

Реакція, що каталізується ізоцитратдегідрогеназою, відбувається за наявності йонів Mn^{2+} або Mg^{2+} і практично необоротна. Втрати енергії при декарбоксилуванні оксалосукцинату забезпечують безперервність утилізації ізоцитрату, що у свою чергу сприяє зміщенню рівноваги аконітатгідратазної реакції в бік утворення ізоцитрату з *цис*-аконітату.

4. α-Кетоглутарат перетворюється *поліферментним α-кетоглутаратдегідрогеназним комплексом* (4-й фермент ЦТК), який за дією подібний до піруватдегідрогеназного. Подібність їх механізмів дії не випадкова, оскільки обидва ферментні комплекси каталізують окиснення α-кетокислот. α-Кетоглутаратдегідрогеназний комплекс окиснює α-кетоглутарат за рівнянням



α-Кетоглутарат Сукциніл-КоА

5. Продукт цієї реакції — сукциніл-КоА належить до багатих на енергію молекул, тому на наступній стадії циклу відбувається перенесення багатого на енергію зв'язку цього субстрату в макроергічні фосфатні зв'язки. Цю реакцію називають фосфорилюванням на рівні субстрату, або *субстратним фосфорилюванням*. Завдяки цьому процесу зберігається енергія в макроергічних зв'язках АТФ. Процес каталізується *сукциніл-КоА-синтазою* (*сукцинілтіокіназою*) (у рівнянні позначено *Е*):

а) Сукциніл-КоА + H_3PO_4 + *Е* $\rightleftharpoons$ *Е*-сукциніл~PO_3H_2;

б) *Е*-сукциніл~PO_3H_2 $\rightleftharpoons$ *Е*~PO_3H_2 + Сукцинат;

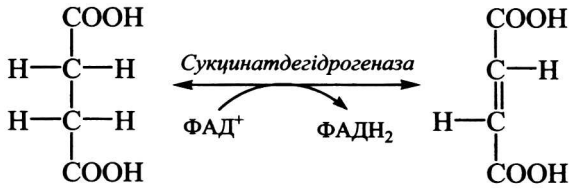
в) *Е*~PO_3H_2 + ГДФ $\rightleftharpoons$ *Е* + ГТФ.

Акцептором фосфорилу в цій реакції є гуанозиндифосфат (ГДФ), тому енергія спочатку акумулюється у фосфатних зв'язках гуанозинтрифосфату (ГТФ). Потім за допомогою ферменту *нуклеозиддифосфаткінази*, зв'язаного з внутрішньою мембраною мітохондрій, відбувається перенесення фосфорилу з ГТФ на АДФ з утворенням АТФ:

$$\text{ГТФ} + \text{АДФ} \longrightarrow \text{ГДФ} + \text{АТФ}.$$

6. Сукцинат зазнає перетворення за участю *сукцинатдегідрогенази*. Особливістю цього ферменту є те, що акцепторами електронів і протонів, які відщеплюються

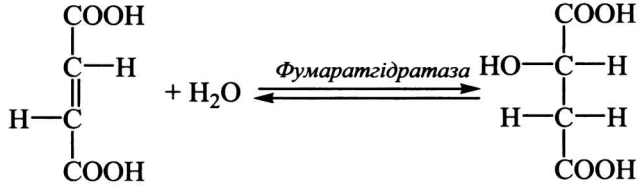
від сукцинату, слугують ФАД і ферумсульфуропротеїд, що містить негеміноване залізо (FeS). Ферумсульфуропротеїди зв'язані з субодиницями сукцинатдегідрогенази. Крім того, це єдиний фермент циклу Кребса, міцно зв'язаний з внутрішньою мембраною мітохондрій. Він ніби "втоплений" своєю гідрофобною частиною в ліпідну частину мембрани, а активний центр ферменту обернений у матрикс, де в розчиненому вигляді міститься сукцинат. При дегідруванні сукцинату електрони переходять через негеміноване залізо ферумсульфуропротеїду до $ФАД^+$, який є кінцевим акцептором електронів і протонів у цій реакції:



Сукцинат Фумарат

Сукцинатдегідрогеназа каталізує відщеплення від сукцинату атомів гідрогену, що знаходяться в *транс*-положенні. Тому утворюється *транс*-форма дикарбонової кислоти — фумарат, а не *цис*-форма — малеат. Сукцинатдегідрогеназна реакція оборотна.

7. На наступному етапі відбувається стереоспецифічне приєднання протона і гідроксилу води до фумарату, що каталізується *фумаратгідратазою*, за рівнянням

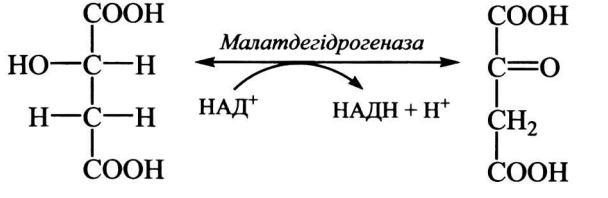


Фумарат L-Малат

Отже, цей фермент циклу Кребса має стереохімічну субстратну специфічність.

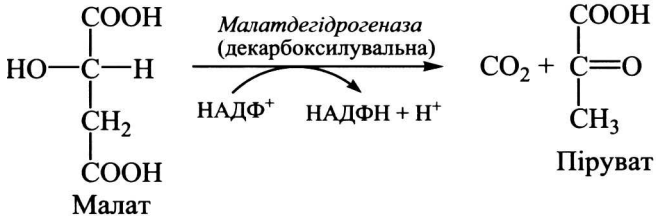
8. Завершальною стадією ЦТК є регенерація оксалоацетату шляхом окиснення малату, що каталізується *малатдегідрогеназою*. Малатдегідрогеназа циклу Кребса — НАД-залежний фермент і має кілька ізоферментів.

Реакція, що каталізується цим ферментом, оборотна і описується рівнянням



L-Малат Оксалоацетат

Є також НАДФ-залежна малатдегідрогеназа, але вона зосереджена переважно поза мітохондріями (у цитозолі). Цей фермент одночасно з дегідруванням каталізує і декарбоксилування субстрату:



Малат Піруват

Порівнюючи ці два ферменти, можна побачити, що НАДФ-залежний фермент не має стосунку до циклу Кребса, оскільки під його дією не відбувається регенерація оксалоацетату, необхідного для замикання циклу.

НАДФ-малатдегідрогеназа необхідна як генератор НАДФН для синтетичних процесів або як фермент, що сприяє поповненню малату, який витрачається в інших реакціях.

Загальну послідовність реакцій циклу Кребса подано на рис. 3.4. Хоча ЦТК зображують у вигляді замкнутого ферментативного процесу, слід звернути увагу на одну його особливість — оборотність ферментативних реакцій на ділянці від сукцинату до оксалоацетату. Тому в мітохондріях ця гілка може працювати у зворотному напрямі, тобто оксалоацетат може перетворюватися на метаболіти ЦТК аж до сукцинату. Така нагода трапляється, коли оксалоацетат утворюється з інших субстратів у результаті допоміжних реакцій.

Додаткове утворення молекул оксалоацетату необхідне в разі, якщо в реакціях з розпадом речовин утворюється багато ацетил-КоА (наприклад, при інтенсивному окисненні жирних кислот, пірувату, деяких амінокислот). Якщо кількість оксалоацетату недостатня для синтезу з нього цитрату, то цикл Кребса не встигає переробляти залишки ацетил-КоА, і вони використовуються в інших ферментативних процесах.

Сумарне рівняння перетворення ацетил-КоА ферментами циклу Кребса має такий вигляд:

$$CH_3—C(=O)\sim SKoA + 2H_2O + H_3PO_4 + АДФ \xrightarrow{\textit{Ферменти циклу Кребса}} 2CO_2 + 3НАДН + H^+ + ФАДН_2 + АТФ + KoA\text{-}SH.$$

Колообіг речовин у ЦТК організований так, що ферменти циклу в ході реакцій використовують його молекули води, яких є вдосталь, для утворення водню. Джерелом надлишкових 5 атомів гідрогену є 2 молекули води, що приєднуються до субстратів на стадіях перетворення цитрил-КоА на цитрат і фумарату на малат, а також неорганічний фосфат, що бере участь у реакції субстратного фосфорилювання — утворенні сукцинату із сукциніл-КоА. Оскільки молекули води є джерелом водню, то це означає, що вода виконує енергетичну роль у тваринних клітинах.

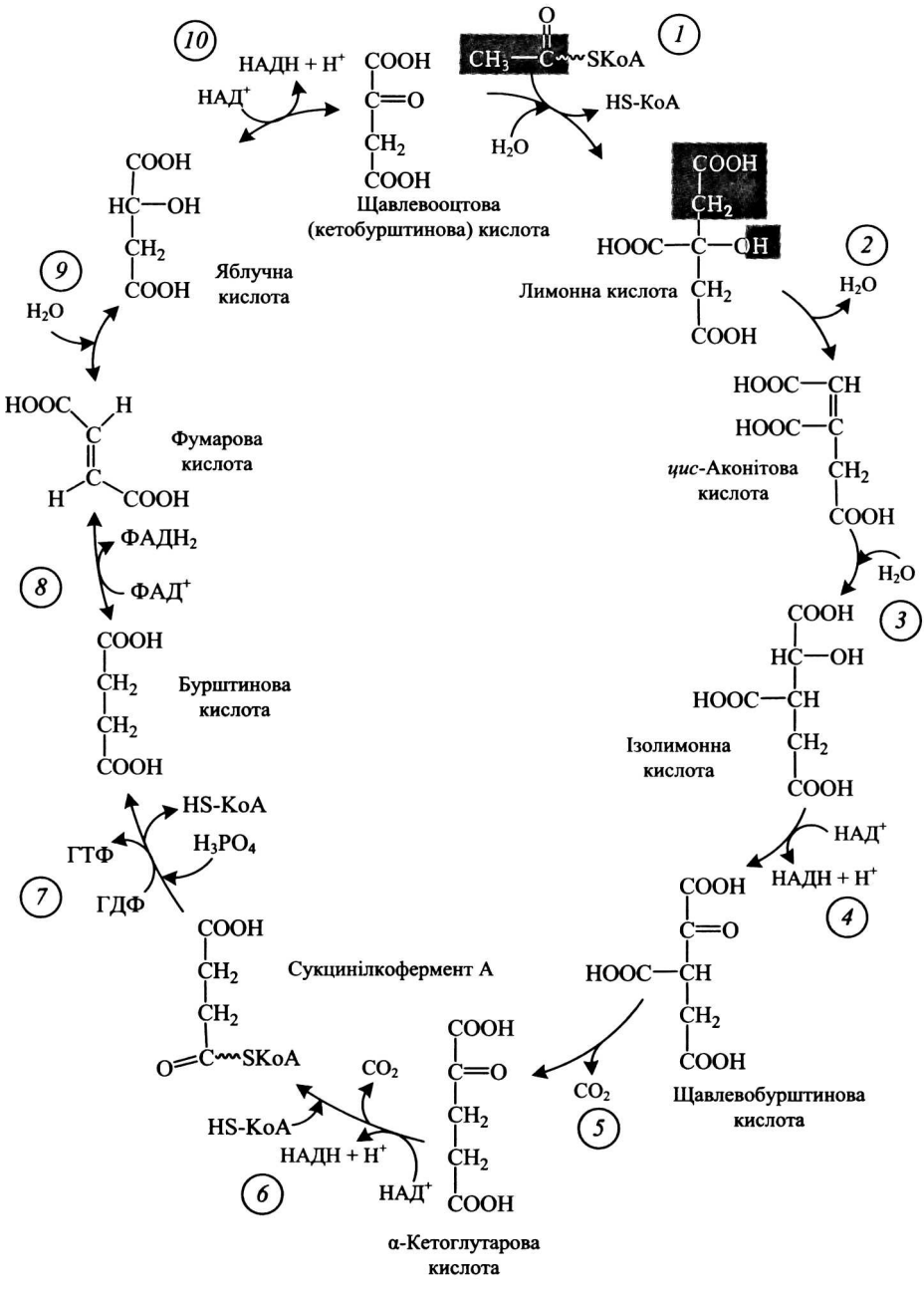


Рис. 3.4. **Цикл Кребса (цикл трикарбонових кислот):**
1 — цитратсинтаза; *2, 3* — аконітатгідратаза; *4, 5* — ізоцитратдегідрогеназа; *6* — α-кетоглутаратдегідрогеназний комплекс; *7* — сукцинілтіокіназа; *8* — сукцинатдегідрогеназа; *9* — фумаратгідратаза; *10* — малатдегідрогеназа

3.3.2. Біохімічні функції циклу Кребса

Цикл Кребса виконує в організмі низку важливих функцій.

1. ***Інтеграційна***. Цикл Кребса є своєрідним метаболічним "колектором", який об'єднує шляхи катаболізму вуглеводів, ліпідів та білків.

У циклі трикарбонових кислот декарбоксилування відбувається на двох стадіях перетворень: оксалосукцинат → α-кетоглутарат і α-кетоглутарат → сукциніл-КоА.

Потрібна кількість молекул води включається у дві реакції гідратації (фумарат — малат і цитрил-КоА — цитрат).

2. ***Амфіболічна***. Цикл Кребса виконує подвійну функцію: катаболічну, оскільки в ньому відбувається розпад ацетилових залишків, та анаболічну, оскільки субстрати циклу Кребса використовуються для синтезу інших речовин. Так, оксалоацетат витрачається на синтез аспарагінової кислоти і глюкози, α-кетоглутарат — на синтез глутамінової кислоти, сукциніл-КоА — на синтез гему (рис. 3.5).

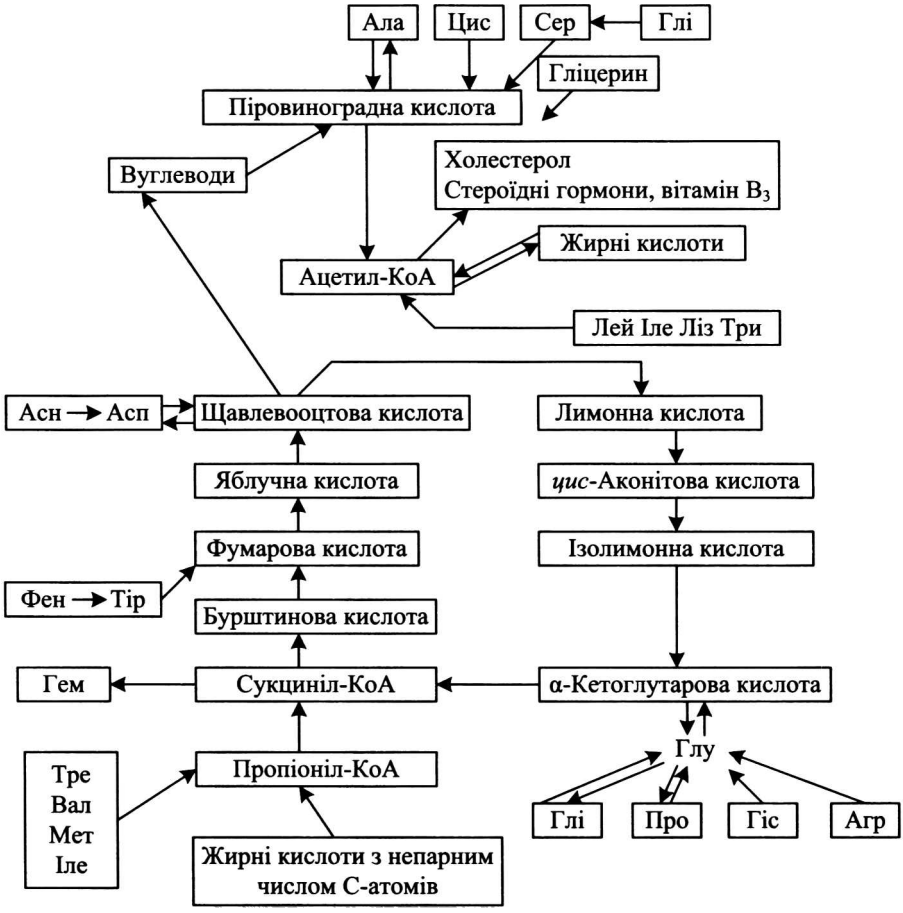


Рис. 3.5. **Метаболічна карта циклу трикарбонових кислот**

3. ***Енергетична.*** При розщепленні 1 молекули ацетил-КоА до кінцевих продуктів (CO_2 і H_2O) генерується 12 молекул АТФ.

4. ***Воднедонорна*** (або водень-генерувальна). Цикл Кребса є основним постачальником водню для дихального ланцюга: утворюється 4 пари атомів гідрогену, 3 з яких сполучені з НАД і одна — з ФАД (рис. 3.6).

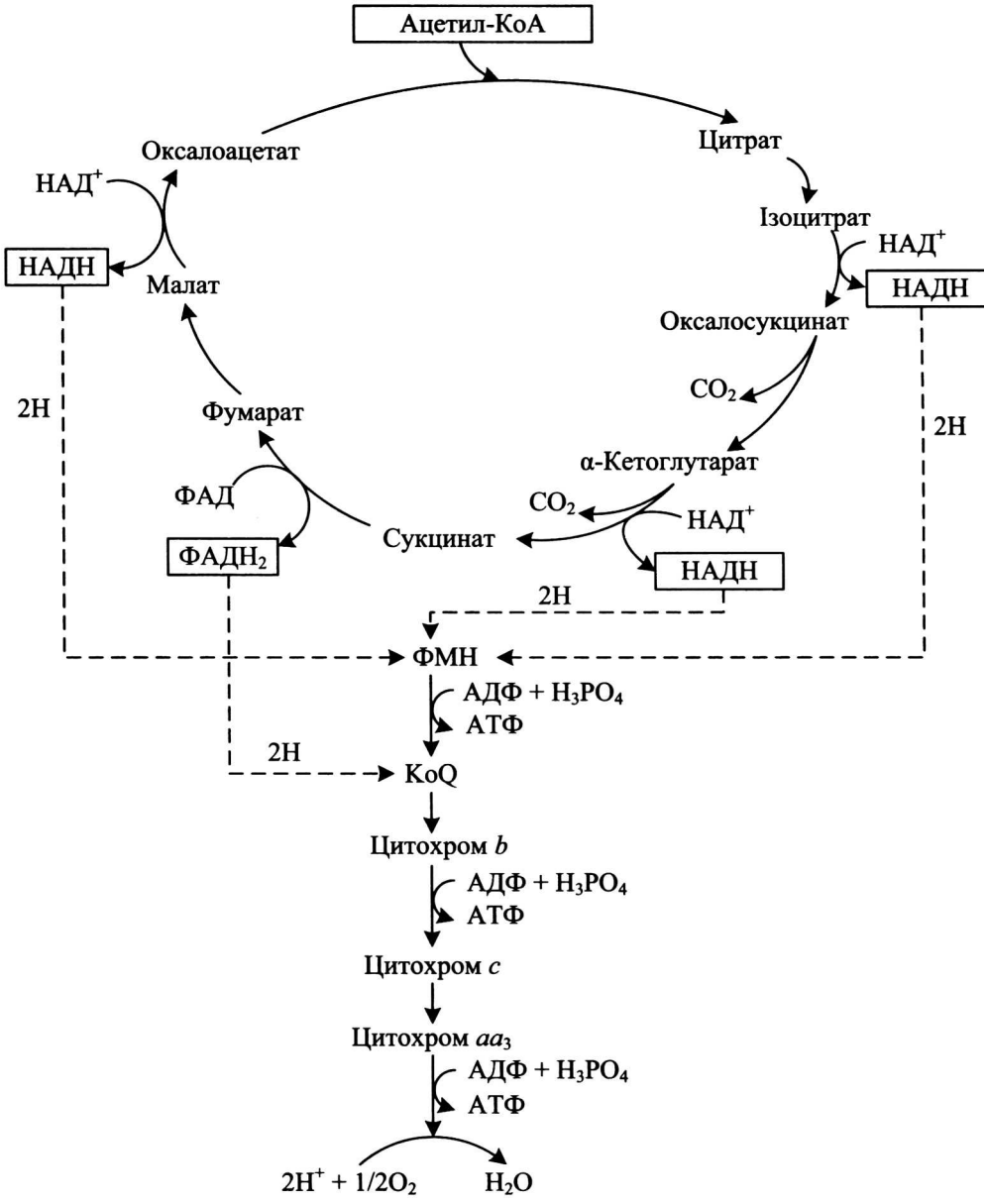


Рис. 3.6. **Зв'язок циклу трикарбонових кислот із ланцюгом тканинного дихання**

Після включення до балансу коферментів дегідрогеназ сумарне рівняння циклу Кребса можна записати так:

$$CH_3—COOH + 3НАД^+ + ФАД^+ + 2H_2O \rightarrow 2CO_2 + 3НАДН + H^+ + ФАДН_2.$$

Чотири пари атомів гідрогену, відщеплені від субстратів у ЦТК, передаються з НАДН + H^+ або $ФАДН_2$ на дихальний ланцюг, локалізований, як і цикл трикарбонових кислот, у мітохондріях. У підсумку всі 4 пари атомів гідрогену перетворюються на йони H^+ і відповідне число електронів (тобто протони й електрони) та переносяться по дихальному ланцюгу на оксиген.

Отже, ЦТК, по-перше, функціонує тільки в аеробних умовах і сполучений з дихальним ланцюгом ферментів, по-друге, є головним донором (генератором) водню для дихального ланцюга. Слід зазначити, що крім ЦТК — основного постачальника гідрогену для дихального ланцюга — в організмі функціонують допоміжні дегідрогеназні реакції, які виконують функцію донорів атомів гідрогену для дихального ланцюга. Це окремі реакції окиснення жирних кислот, глюкози, пірувату, глутамату, гліцерофосфату. Однак ці реакції не можуть відбуватися самостійно, оскільки супроводжуються утворенням ряду продуктів обміну, для утилізації яких необхідний цикл трикарбонових кислот.

На останню функцію циклу Кребса слід звернути особливу увагу. Передусім потрібно зазначити, що всі процеси, які "живлять" цикл Кребса або залишками оцтової кислоти, або ацетил-КоА, або іншими проміжними продуктами циклу, ди- і трикарбоновими кислотами, забезпечують роботу циклу та його функцію генератора водню для дихального ланцюга. До цих процесів належать цикл окиснення жирних кислот і пірувату (джерела ацетил-КоА), реакції розпаду карбонового скелета амінокислот (джерела ацетил-КоА і дикарбонових кислот). Гальмування процесів, що ведуть до утворення ацетил-КоА або метаболітів ЦТК з інших речовин, виключає цикл Кребса з роботи. Дихальний ланцюг втрачає головне джерело надходження водню, що використовується на утворення енергії.

Біохімічні функції циклу Кребса свідчать про те, що оцтова кислота і будь-яка речовина, яка є безпосереднім компонентом ЦТК, мали б бути достатнім джерелом енергії та надходити з їжею як цінні енергетичні речовини, якби вони, потрапивши в клітину, могли досягти ферментної системи циклу Кребса, розміщеної в матриксі мітохондрій. Ацетат у клітинах може активуватися і перетворюватися на ацетил-КоА, а отже, для оцтової кислоти це припущення справедливе. Те саме стосується деяких субстратів циклу, які проникають через мітохондріальну мембрану, особливо субстратів дегідрогеназ: ізоцитрату, α-кетоглутарату, сукцинату і малату. Нині триває вивчення можливостей їх використання як енергетично цінних препаратів для медичних цілей та показань для застосування.

3.3.3. Енергетичний баланс ЦТК

Приріст вільної енергії відбувається в основному в чотирьох реакціях дегідрування, які постачають основну частину енергії завдяки подальшому окисненню водню в

дихальному ланцюзі. При окисненні в ЦТК однієї молекули оцтової кислоти у вигляді ацетил-КоА утворюється 12 молекул АТФ. Це такі реакції:

1) ізоцитрат — оксалосукцинат — 3 АТФ;
2) α-кетоглутарат — сукцинат — 4 АТФ;
3) сукцинат — фумарат — 2 АТФ;
4) малат — оксалоацетат — 3 АТФ.

При окисненні α-кетоглутарату відбувається утворення однієї молекули АТФ субстратним фосфорилюванням і 3 молекул АТФ окисним фосфорилюванням у дихальному ланцюзі. Під час окиснення сукцинату випадає одна реакція фосфорилювання, оскільки гідроген субстрату переноситься безпосередньо на убіхінон (KoQ дихального ланцюга), тому в цій реакції утворюється 2 молекули АТФ.

3.3.4. Регуляція ЦТК

Реакції циклу трикарбонових кислот регулюються на таких рівнях:

1) *цитратсинтази* (ацетил-КоА та оксалоацетат є активаторами ферменту);

2) *ізоцитратдегідрогенази* (АДФ, АМФ — алостеричні активатори ферменту, АТФ, НАДН — інгібітори);

3) *α-кетоглутаратдегідрогеназного комплексу* (АТФ, ГТФ, НАДН, сукциніл-КоА — алостеричні інгібітори, йони Ca^{2+} — активатори ферментативного комплексу).

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. У циклі трикарбонових кислот сукцинат:
- A. Утворюється при перетворенні цитрату на сукциніл-КоА
- B. Перетворюється на ізоцитрат під дією аконітази
- C. Утворюється в реакції, що каталізується фумаразою
- D. Перетворюється на оксалоацетат
- E. Утворюється в реакції, що сполучена із синтезом АТФ

2. Перетворення сукцинату на малат у ЦТК:
- A. Каталізується НАД-залежною дегідрогеназою
- B. Забезпечує синтез 6 молекул АТФ на 1 моль сукцинату
- C. Супроводжується утворенням CO_2
- D. Вмикає реакцію субстратного фосфорилювання
- E. Відбувається за участю ФАД-залежної дегідрогенази

3. У ЦТК малат:
- A. Утворюється при перетворенні цитрату на сукциніл-КоА
- B. Перетворюється на ізоцитрат під дією аконітази
- C. Утворюється в реакції, що каталізується сукцинатдегідрогеназою
- D. Перетворюється на оксалоацетат під дією малатдегідрогенази
- E. Утворюється в реакції, сполученій із синтезом АТФ

4. Перетворення ізоцитрату на сукциніл-КоА в циклі Кребса:
- A. Супроводжується утворенням 1 молекули CO_2
- B. Вмикає реакцію субстратного фосфорилювання

C. Інгібується малоновою кислотою
D. Забезпечує синтез 6 молекул АТФ шляхом окисного фосфорилювання
E. Вмикає електрони і протони в ланцюг тканинного дихання за участю ФАД-залежної дегідрогенази

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Що розуміють під метаболізмом, проміжним обміном, загальними і специфічними метаболічними шляхами, анаболізмом і катаболізмом, які відбуваються в живих організмах?
2. Яким чином анаболічні й катаболічні процеси розділені у живій клітині?
3. Поясніть роль циклу Кребса у процесах катаболізму органічних молекул і назвіть його основні стадії та функції.
4. Обчисліть кількість молекул АТФ, що синтезується при повному окисненні 1 молекули ацетил-КоА в ЦТК.

Розділ 4
МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ БІОЕНЕРГЕТИКИ

Біоенергетика вивчає джерела енергії, молекулярні механізми споживання енергії живою клітиною, а також способи перетворення цієї енергії на форму, що може бути використана для здійснення різних видів корисної роботи (біосинтез, транспортування речовин проти градієнтів їх концентрацій, м'язове скорочення, рух клітин, теплопродукція тощо). Інакше кажучи, ***біоенергетика*** — це наука про "долю" енергії в клітині.

Універсальним механізмом споживання енергії зовнішнього середовища живими організмами є окиснення органічних речовин киснем повітря. Енергія, що виділяється при окисненні органічних сполук організмами, які дихають, запасається у кінцевому результаті у вигляді АТФ. Маса всієї АТФ, що міститься в організмі, становить приблизно 20—30 г. Кожна молекула АТФ за добу проходить процес гідролізу й синтезу 2500 разів, що і характеризує інтенсивність обміну АТФ.

4.1. ШЛЯХИ СПОЖИВАННЯ КИСНЮ В РЕАКЦІЯХ БІОЛОГІЧНОГО ОКИСНЕННЯ

За добу людина споживає в середньому 27 моль кисню. Основна його кількість (приблизно 25 моль) використовується в мітохондріях. Біологічне окиснення органічних сполук здійснюється кількома шляхами:

1) відщепленням від субстратів атомів гідрогену — дегідрування субстратів;
2) відщепленням від субстратів електронів;
3) приєднанням кисню до субстрату, який окиснюється.

Найважливішою функцією біологічного окиснення, безумовно, є вивільнення енергії, зосередженої в хімічних зв'язках поживних речовин. Ця енергія використовується для здійснення енергозалежних процесів, які відбуваються в клітинах, а також для підтримання температури тіла. Однак це не єдина функція біоокиснення.

Другою функцією є пластична: під час розщеплення поживних речовин утворюються низькомолекулярні проміжні продукти, які використовуються далі для біосинтезу. Наприклад, при окисному розщепленні глюкози утворюється ацетил-КоА, який може витрачатися на синтез холестеролу або вищих жирних кислот.

Третя функція біоокиснення — генерація відновних потенціалів, які надалі використовуються у відновному біосинтезі. Головним джерелом відновних потенціалів у біосинтетичних реакціях клітинного метаболізму є НАДФН + H^+, що утворюється з $НАДФ^+$ за рахунок атомів гідрогену, які переносяться на нього в ході деяких реакцій дегідрування.

Четверта функція біоокиснення — участь у процесах детоксикації — знешкодження отруйних речовин, які надходять із зовнішнього середовища чи утворюються в організмі. У процесі окиснення цих речовин змінюється їхня структура, що приводить до зменшення їх токсичності; крім того, у сполуках з'являються додаткові по-

лярні угруповання (гідроксильні або карбонільні групи), які збільшують гідрофільність знешкоджуваних сполук, що полегшує їх виведення з організму.

Кисень, що потрапляє в клітини організму людини, витрачається не лише на окиснення субстратів у дихальному ланцюзі мітохондрій, а й бере участь в інших біологічних реакціях.

Схему основних шляхів споживання кисню в клітинах зображено на рис. 4.1.

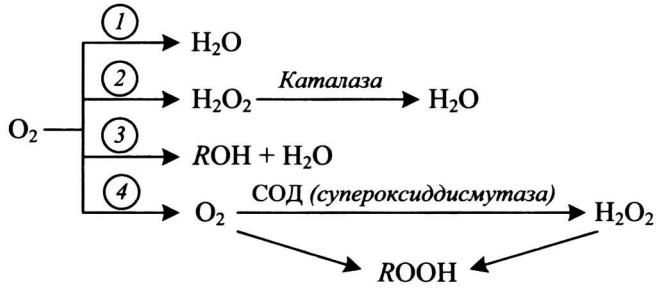


Рис. 4.1. **Основні шляхи споживання кисню:**
1 — оксидазний; *2* — пероксидазний; *3* — оксигеназний; *4* — вільнорадикальний (пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ))

Надходження кисню за кожним із цих шляхів є нерівнозначним і залежить від низки обставин. Переважна частина клітинного фонду кисню (від 80 до 90 %) використовується за першим шляхом у мітохондріях, де функціонує система окисного фосфорилювання. Значна частина кисню, який залишився, витрачається за монооксигеназним шляхом (3-й шлях на схемі), причому переважно в окисних ланцюгах ендоплазматичної сітки клітин печінки та інших органів, а також у мітохондріях клітин кори надниркових залоз.

Усе різноманіття реакцій, що відбуваються із споживанням кисню, можна звести до чотирьох основних типів.

Перший тип — оксидазний. Схематично його можна зобразити так:

$$S \cdot H_2 + \tfrac{1}{2}O_2 \longrightarrow S + H_2O.$$

Продуктами реакції цього типу є окиснений субстрат (*S*) і вода. Ці реакції локалізовані у внутрішній мембрані мітохондрій (дихальний ланцюг), і кисень у них витрачається врешті-решт на утворення енергії. Активатором молекулярного кисню виступає цитохромоксидаза.

Другий тип реакцій — *пероксидазний*, перебіг якого відбувається за схемою:

$$S \cdot H_2 + O_2 \longrightarrow S + H_2O_2.$$

Продуктами реакції є окиснений субстрат (*S*) і гідроген пероксид. Цей тип реакції каталізує аутооксидабельними (що самоокиснюються) флавопротеїдами. Водень, що відщеплюється від субстрату в цих реакціях, спочатку приєднують флавінові кофактори цього ферменту, а потім на поверхні цього ж ферменту відбувається окиснення

молекулярного кисню з утворенням H_2O_2. Однак деякі ферменти, що використовують кисень на утворення H_2O_2, не є флавіновими, а містять йони металів.

Найбільша кількість пероксидутворювальних ферментів зосереджена в спеціальних органелах клітини — пероксисомах, де утворюється до 80 % усього гідроген пероксиду клітини. Такими ферментами в пероксисомах є оксидази *D*- і *L*-амінокислот, поліаміноксидази та ін.

Кисень у реакціях другого типу використовується на окиснення багатьох природних сполук (амінокислот, поліамінів, оксикислот, сульфітів, пуринів, альдегідів, біогенних амінів тощо). Проте цьому шляху споживання кисню притаманна й інша біологічна функція. До своєрідних "витрат" цього шляху окисного розпаду речовин належить утворення токсичного для клітин організму гідроген пероксиду. У лейкоцитах (нейтрофілах, лімфоцитах, моноцитах), гістіоцитах та інших клітинах, здатних до фагоцитозу, тобто поглинання мікроорганізмів і чужорідних тіл, такий шлях синтезу гідроген пероксиду дуже активний, а гідроген пероксид, що утворюється, використовується для знешкодження хвороботворних бактерій і розпаду неінфекційного матеріалу, який поглинається клітинами.

Третій тип реакцій — *оксигеназний*. Ці реакції каталізуються *монооксигеназами* або *діоксигеназами*. Монооксигеназний механізм реакцій передбачає включення одного атома оксигену в окиснений субстрат, а іншого — в молекулу води; за діоксигеназним механізмом обидва атоми молекулярного кисню включаються в окиснену речовину (*A*): $A + O_2 \longrightarrow AO_2$.

Монооксигенази існують у вигляді або розчинних ферментів, що містяться в цитозолі, або спеціальних ланцюгів окиснення, розміщених у мембранах ендоплазматичного ретикулуму печінкових клітин, мітохондрій клітин кори надниркових залоз тощо. До розчинних монооксигеназ належать купрумумісні *монооксигенази*, наприклад дофамін-β-монооксигеназа, що бере участь в окисненні проміжних продуктів синтезу норадреналіну та адреналіну в хромафінній тканині; тирозиназа, що бере участь в окисному утворенні пігменту меланіну з тирозину в шкірі, рогівці та сітківці ока.

Монооксигеназні ланцюги окиснення є короткими ланцюгами перенесення електронів і протонів, джерелом яких є переважно НАДФН (рідше НАДН), а активатором кисню — спеціальний тип цитохрому — цитохром Р-450 (рис. 4.2).

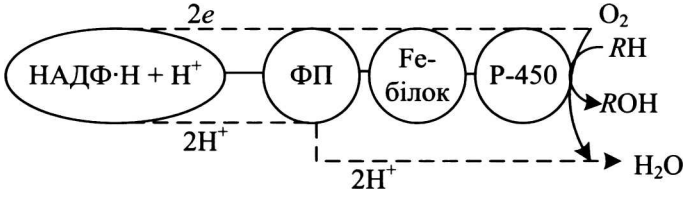


Рис. 4.2. **Схематичне зображення монооксигеназного ланцюга мікросом:**
ФП — флавопротеїн; Fe-білок — білок, який містить негемовий ферум; *R*H — субстрат окиснення; Р-450 — цитохром Р-450

Монооксигеназні ланцюги використовуються для окиснення природних органічних речовин у процесі синтезу жовчних кислот, стероїдних гормонів із холестеролу, а також для знешкодження ліків та отрут.

Четвертий тип реакцій — *вільнорадикальний* — пероксидне окиснення *ненасичених жирних кислот*, перебіг якого відбувається за схемою:

1) ініціювання ланцюгової реакції починається з того, що в ліпідний шар мембран, або ліпопротеїнів, включається вільний радикал. Найчастіше — це гідроксильний радикал •ОН. Як невелика за розміром незаряджена частинка, він може проникати в товщу гідрофобного ліпідного шару і вступати в хімічну взаємодію з поліненасиченими жирними кислотами (їх позначають LH), що входять до складу біологічних мембран і ліпопротеїнів плазми крові. При цьому утворюються ліпідні радикали: $LN + \bullet OH \rightarrow L^{\bullet} + H_2O$;

2) ліпідний радикал ($L^{\bullet}$) вступає в реакцію з розчиненим у середовищі молекулярним киснем; при цьому утворюється новий вільний радикал — радикал ліпопероксиду $\left(LOO^{\bullet}\right)$: $L^{\bullet} + O_2 \rightarrow LOO^{\bullet}$;

3) цей радикал атакує одну із сусідніх молекул фосфоліпіду з утворенням гідропероксиду ліпіду LOOH і нового радикала $L^{\bullet}$: $LOO^{\bullet} + LH \rightarrow LOOH + L^{\bullet}$.

Чергування реакцій (2) і (3) і є ланцюговою реакцією пероксидного окиснення ліпідів.

Продуктами пероксидного окиснення ненасичених ліпідів є гідропероксиди ліпідів, спирти, альдегіди, кетони, малоновий та інші діальдегіди, епоксиди. Ці реакції споживання кисню відбуваються в мембранах мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму, лізосом тощо, тобто там, де є ненасичені ліпіди (переважно фосфоліпіди). Очевидно, що фізіологічна роль реакцій цього типу полягає в регуляції оновлення і проникності ліпідів біологічних мембран.

Радикали оксигену: O_2^- (супероксидний), •ОН (гідроксильний), O_2^{2-} (пероксидний) — дуже реакційноздатні молекули, що спонтанно прискорюють ланцюгові реакції пероксидного окиснення ненасичених ліпідів і реагують з різними біомолекулами (білками, нуклеїновими кислотами, ліпідами та ін.), спричинюючи порушення їхніх функції. При створенні умов для виникнення вільних радикалів оксигену процес пероксидного окиснення, який самоприскорюється, може повністю зруйнувати ненасичені ліпіди біомембран і призвести до неминучої загибелі клітин.

4.2. ТКАНИННЕ ДИХАННЯ

Тканинним, або ***клітинним, диханням*** називають розпад органічних речовин у живій тканині, який супроводжується споживанням кисню і виділенням води та карбон діоксиду. Дихання відбувається на мембранах, особливістю яких є їх низька проникність для йонів гідрогену.

У 1897 р. було обґрунтовано першу гіпотезу тканинного дихання, названу гіпотезою *перекисного (пероксидного) окиснення*. Її розробляли незалежно один від одного

О.М. Бах у Росії та К. Енглер у Німеччині. Суть цієї гіпотези полягає в тому, що при диханні, як вважали автори, відбувається активування молекул кисню за рахунок енергії речовин, що самоокиснюються, утворення пероксидів та розпад їх за участю іншої речовини. Для цих реакцій необхідна послідовна дія двох ферментів — оксигенази і пероксидази. Згодом з'ясувалося, що це не головний, а окремий випадок окиснення речовин при диханні. Нині відомо, що описаний тип повільного окиснення органічних речовин відбувається в мікросомах печінки, а не в мітохондріях.

В.І. Палладін (1912 р.) запропонував схему дихання, за якою дегідрування є найважливішою ланкою дихання:

$$A \cdot H_2 \text{ (субстрат)} \xrightarrow{\textit{Дегідрогенази}} \tfrac{1}{2}O_2 \longrightarrow H_2O.$$

При цьому утворюється молекула води, яка в енергетичній шкалі біологічних речовин посідає найнижчу сходинку і є кінцевим продуктом тканинного дихання.

Отже, *тканинне дихання* — це окисно-відновний процес, пов'язаний з утворенням води при перенесенні електронів і протонів від субстрату — донора водню на кисень. Цей ланцюг переносників називають *дихальним ланцюгом*.

4.1.2. Структура і функція дихального ланцюга мітохондрій

Дихальний ланцюг — це своєрідний конвеєр, що переносить протони і електрони від відновленого НАДН, який утворюється під дією на субстрат НАД-залежних дегідрогеназ, або від відновленого $ФАДН_2$, що утворюється при дії на субстрат флавінзалежних дегідрогеназ, до кисню (рис. 4.3).

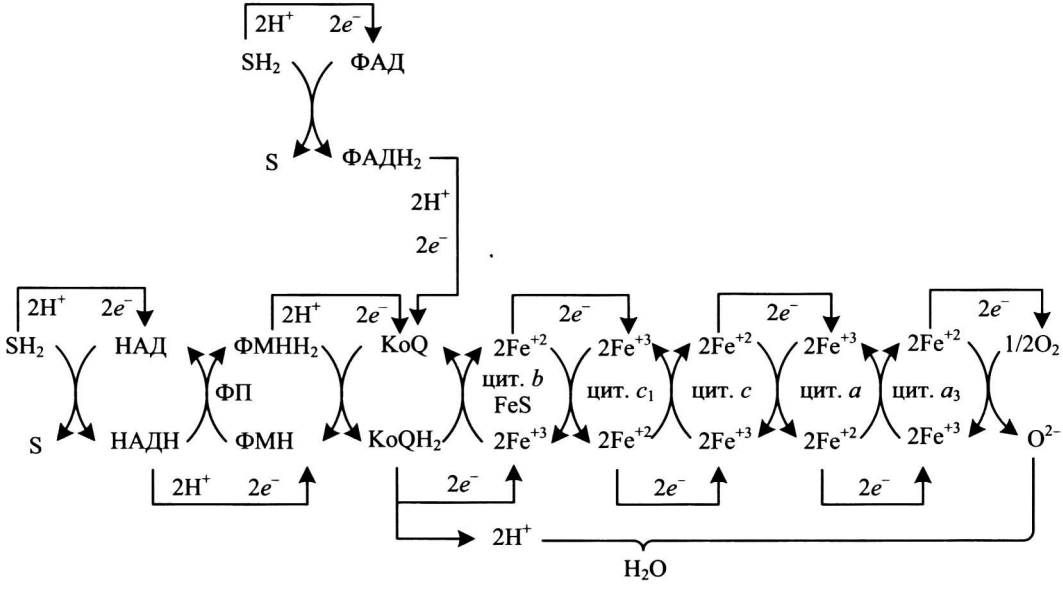


Рис. 4.3. **Мітохондріальний ланцюг транспорту електронів і протонів**

Кількість дихальних ланцюгів у мітохондріях різних тканин і органів різниться: у печінці на одну мітохондрію — 5000, у серці — близько 20 000. Саме тому мітохондрії серця характеризуються активнішим диханням, ніж мітохондрії печінки.

Дихальний ланцюг має структурну організацію, оскільки його компоненти вбудовані у внутрішню мембрану мітохондрій, а не перебувають у водорозчинному стані, за винятком цитохрому *c*, який меншою мірою зв'язаний із зовнішньою поверхнею мембрани і відносно легко вивільняється у водні розчини. Він складається з таких переносників протонів і електронів: флавопротеїду-1 (ФП), який містить як кофермент ФМН, коферменту Q (або убіхінону), двох ферумсульфуровмісних білків, що містять негеміновий ферум і сульфур, і цитохромів *b*, c_1, *c*, *a*, a_3.

Гідроген, що входить до складу НАДН, підключається до флавопротеїду, де його першим акцептором є ФМН, а водень у складі $ФАДН_2$ підключається на тій ділянці дихального ланцюга, де знаходиться KoQ. Ділянка дихального ланцюга від НАДН до цитохрому *b* представлена переносниками протонів і електронів. Починаючи від цитохрому *b* і до кисню потоки протонів і електронів розділяються, оскільки ця ділянка дихального ланцюга містить лише переносники електронів (цитохроми та особливий ферумсульфуровмісний білок).

Характеристика переносників дихального ланцюга. Усі учасники дихального ланцюга поділені на чотири окисно-відновні системи (комплекси), пов'язані між собою убіхіноном (KoQ) і цитохромом *c* (рис. 4.4).

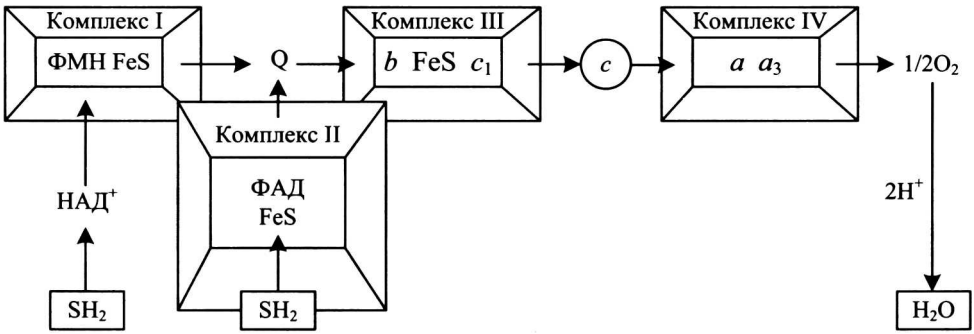


Рис. 4.4. **Структурна організація ланцюга тканинного дихання**

Склад комплексів дихального ланцюга такий.

І *комплекс* — *НАДН-коензимQ-оксидоредуктаза. НАДН*-дегідрогеназа, або флавопротеїн-1 (ФП), містить ФМН як кофермент, який акцептує водень, що відщеплюється від НАДН. Цей флавіновий фермент тісно пов'язаний із ферумсульфуровмісним білком, що бере участь у перенесенні протонів і електронів на KoQ. Активний центр НАДН-дегідрогенази знаходиться на внутрішньому боці внутрішньої мембрани, тому дегідрування НАДН відбувається саме там;

II *комплекс* *(сукцинатдегідрогеназний, СДГ)* містить ФАД-залежну сукцинатдегідрогеназу, ферумсульфуровмісні білки і каталізує перенесення електронів від сукцинату на коензим Q;

III *комплекс* — *$KoQH_2$-цитохром с-оксидоредуктаза.* Включає цитохроми *b* і c_1 і один ферумсульфуровмісний білок;

IV *комплекс* — *цитохромоксидаза* містить два цитохроми (*a* і a_3);

V *комплекс* — H^+*-АТФ-синтаза,* яка каталізує синтез АТФ з АДФ і неорганічного фосфату.

Ферумсульфуровмісні білки містяться в ліпідному шарі мембрани, беруть участь у перенесенні електронів і протонів у дихальному ланцюзі на двох ділянках — між флавопротеїном і KoQ та між цитохромами *b i* c_1. Ці білки мають невелику молекулярну масу — близько 10 кДа. Сімейство цих білків має різні окисні властивості. Обидва ферумсульфуровмісних білки, що входять до дихального ланцюга, відрізняються один від одного значенням окисно-відновного потенціалу.

Кофермент Q, або убіхінон, розчинений у ліпідній частині мембрани і може дифундувати як упоперек, так і вздовж мембрани.

Цитохром b має різні форми. У дихальному ланцюзі містяться цитохроми b_{562} та b_{566}, названі за максимумом поглинання світла. Вони утворюють комплекс, що перетинає ліпідну частину мембрани від внутрішньої (з боку матриксу) до зовнішньої поверхні.

Цитохром c_1 розміщений у ліпідному шарі ближче до зовнішньої поверхні внутрішньої мембрани. Має молекулярну масу близько 40 кДа.

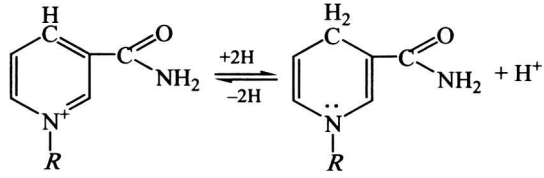
Цитохром c відносно легко переходить у водний розчин. Міститься на зовнішній поверхні внутрішньої мембрани і може виділятися у міжмембранний простір. Його молекулярна маса становить 12 кДа.

Цитохроми a і a_3 утворюють комплекс, який називають цитохромоксидазою. Цей комплекс перетинає мембрану впоперек від зовнішнього боку, де в ліпідному шарі міститься цитохром *a*, до внутрішнього боку, де знаходиться цитохром a_3. Активний центр цитохрому a_3 обернений у матрикс. Молекулярна маса цитохромоксидази — близько 450 кДа. На відміну від інших цитохромів цитохромоксидаза містить також йони Cu^+. Цитохромоксидаза — єдиний з переносників дихального ланцюга, що зв'язує O_2.

I етап тканинного дихання. Починається з дегідрування субстратів (*S*) — дія нікотинамідних ферментів:

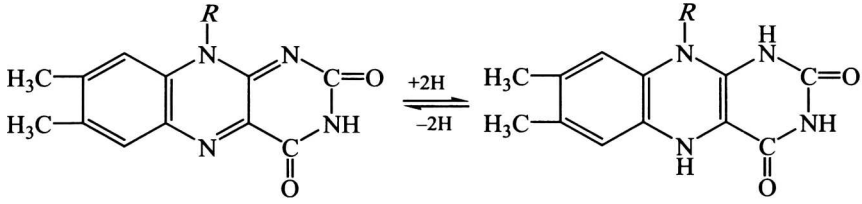
$$SH_2 + \text{НАД(Ф)}^+ \xrightarrow{2H^+\ 2e^-} S + \text{НАД(Ф)H} + H^+.$$

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



ІІ етап — дія флавінових ферментів. Флавінові ферменти (ФФ) можуть приймати гідроген від нікотинамідних ферментів (НФ) або безпосередньо від субстратів. Акцептором гідрогену є складова вітаміну B_2:

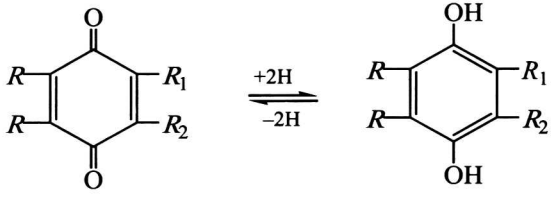
$$НФ(НАДН + H^+) + ФФ \longrightarrow НФ(НАД^+) + ФФH_2;$$



Окиснена форма ФФ (жовта) Відновлена форма ФФ (безбарвна)

ІІІ етап — дія убіхінону (коензиму Q). На цьому етапі утворюється відновлена форма убіхінону та окиснена форма флавінових ферментів:

$$ФФH_2 + KoQ \xrightarrow{2H^+ + 2e^-} KoQH_2 + ФФ;$$



Окиснена форма убіхінону Відновлена форма убіхінону

ІV етап — дія системи цитохромів. Небілкова частина цитохромів — ферумпорфіринові комплекси, що містять ферум. Ферум у цитохромах має властивість поновлювати валентність, що пов'язано з приєднанням електронів до феруму або їх відщепленням.

Ферум цитохрому *b*, приєднавши електрон, перетворюється з окисненої форми на відновлену. Цитохром *b* передає електрони послідовно на цитохроми c_1, *c*, *a* і a_3:

$2цит.bFe^{2+} + 2цит.c_1Fe^{3+} \rightarrow 2цит.bFe^{3+} + 2цит.c_1Fe^{2+}$;

$2цит.c_1Fe^{2+} + 2цит.cFe^{3+} \rightarrow 2цит.c_1Fe^{3+} + 2цит.cFe^{2+}$;

$2цит.cFe^{2+} + 2цит.aFe^{3+} \rightarrow 2цит.cFe^{3+} + 2цит.aFe^{2+}$;

$2цит.aFe^{2+} + 2цит.a_3Fe^{3+} \rightarrow 2цит.aFe^{3+} + 2цит.a_3Fe^{2+}$.

V етап — перенесення електронів від відновленої цитохромоксидази (цит.a_3) на кисень. У результаті перенесення електронів від відновленої цитохромоксидази утворюється негативно заряджений, досить активний йон оксигену:

$$2цит.a_3Fe^{2+} + \tfrac{1}{2}O_2 \xrightarrow{-2e^-} 2цит.a_3Fe^{3+} + O^{2-}.$$

VI етап — сполучення йонізованого високоактивного оксигену з протонами, які залишилися у матриксі, з утворенням води:

$$O^{2-} + 2H^+ \rightarrow H_2O.$$

Послідовність розміщення і дії ферментів у процесі тканинного дихання визначається:

1) швидкістю окиснення і відновлення компонентів ланцюга тканинного дихання;

2) величиною редокс-потенціалу компонентів ланцюга дихальних ферментів.

Редокс-потенціал (E^0) визначають вимірюванням електрорушійної сили у вольтах, що виникає у напівелементі, в якому відновник і окисник за концентрацій 1*M* при 25 °С і pH 7,0 перебуває у рівновазі з електродом, здатним оборотно приймати електрони від відновника.

Як стандарт прийнято редокс-потенціал реакції $H_2 \rightarrow 2H^+ + 2e^-$, який за тиску газоподібного водню 1 атм (760 мм рт. ст.), 1*M* концентрації йонів H^+ (що відповідає pH 0) і 25 °С умовно прийнятий за нуль. В умовах фізіологічного значення pH, тобто при pH 7,0, редокс-потенціал водневого електрода (системи $H_2/2H^+$) дорівнює −0,42 В. Значення редокс-потенціалу $E°$ деяких біологічних окисно-відновних систем наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1. **Редокс-потенціал ($E°$) деяких біологічних окисно-відновних пар**

Відновник	Окисник	$E°$, В
H_2	$2H^+$	–0,42
НАДФН	$НАДФ^+$	–0,32
НАДН	$НАД^+$	–0,32
Відновлений флавопротеїн	Окиснений флавопротеїн	–0,12
Відновлений KoQ	Окиснений KoQ	+0,04
Відновлений цитохром *b*	Окиснений цитохром *b*	+0,07
Відновлений цитохром c_1	Окиснений цитохром c_1	+0,23
Відновлений цитохром *a*	Окиснений цитохром *a*	+0,29
Відновлений цитохром a_3	Окиснений цитохром a_3	+0,55
H_2O	$\frac{1}{2}O_2$	+0,81

По суті, тканинне дихання нагадує у спрощеному вигляді рівняння реакції горіння водню в кисні: $H_2 + O_2 \rightarrow H_2O$, що відбувається з вибухом. Відмінність полягає лише в тому, що у процесі тканинного дихання використовується не молекулярний водень, а гідроген, що відщеплюється від органічних речовин і зв'язаний з коферментами. Тому під час тканинного дихання відбувається не одномоментне, а поетапне вивільнення енергії.

4.3. ХЕМІОСМОТИЧНИЙ МЕХАНІЗМ СИНТЕЗУ АТФ У МІТОХОНДРІЯХ

Дихальний ланцюг становить лінійну послідовність переносників електронів, що охоплює три різних ділянки, на яких енергія окиснення може використовуватись для синтезу АТФ. Синтез АТФ з АДФ та неорганічного фосфату ($Ф_н$) називають *спряженням дихання* (електронного транспорту в мітохондріях) та *окисного фосфорилювання*.

Окисне фосфорилювання — це процес, у якому хімічна енергія, що вивільняється під час транспорту електронів упродовж дихального (електронотранспортного) ланцюга мітохондрій, вловлюється і використовується для синтезу АТФ. Цей процес було відкрито в 30-х роках XX ст. російським ученим В.О. Енгельгардтом.

У 1939 р. українські вчені В.О. Беліцер і Є.Т. Цибакова вивели співідношення Р/О як показник спряження дихання і фосфорилювання. Коефіцієнт Р/О називається *коефіцієнтом окисного фосфорилювання* і показує відношення кількості неорганічного фосфату (в молях) до кількості поглинутого мітохондріями кисню (в молях). Коефіцієнт Р/О чисельно дорівнює кількості молекул АТФ, що синтезувалися в результаті транспорту 2 електронів на 1 атом оксигену. Тому для субстратів, що окиснюються під дією НАД-залежних дегідрогеназ, Р/О = 3 (наприклад, для пірувату, α-кетоглутарату, ізоцитрату, малату). Для субстратів, які окиснюються за допомогою ФАД-залежних дегідрогеназ, цей коефіцієнт дорівнює 2 (наприклад, для сукцинату, ацил-КоА, гліцерол-3-фосфату). Насправді коефіцієнт фосфорилювання завжди менший від теоретичної величини, оскільки частина енергії, що вивільнюється при транспортуванні електронів, витрачається не на синтез АТФ, а на перенесення речовин через мітохондріальну мембрану.

Серед гіпотез, які пояснювали механізм спряження окиснення і фосфорилювання, заслуговують на увагу хімічна, механохімічна, або конформаційна, та хеміосмотична.

Хімічна гіпотеза пояснювала утворення АТФ у ході окисних реакцій у дихальному ланцюзі подібно до того, як це відбувається при субстратному фосфорилюванні (під час бродіння і в циклі Кребса). За цією гіпотезою, енергія перенесення електронів спочатку акумулюється у вигляді нефосфорильованого багатого на енергію інтермедіату типу *X~Y*. Далі відбувається фосфороліз цього інтермедіату з утворенням $X{\sim}PO_3H_2$ і, нарешті, перенесення фосфатної групи на АДФ, тобто синтез АТФ. Ця гіпотеза не в змозі пояснити багато фактів. Зокрема, чому без мембрани, у водному середовищі, перенесення електронів по дихальному ланцюгу не супроводжується фосфорилюванням. Не було виявлено і гіпотетичних інтермедіатів, багатих на енергію.

Згідно з ***гіпотезою механохімічного, або конформаційного, спряження*** енергія, що вивільнюється в дихальному ланцюзі, використовується безпосередньо для переведення білків внутрішньої мембрани в новий, багатий на енергію конформаційний стан, який, у свою чергу, стає рушійною силою окисного фосфорилювання, що приводить до утворення АТФ (подібно до процесів м'язового скорочення). Виявлення

скорочувальних елементів, що трансформують енергію в мітохондріях, також не було успішним.

Найбільше експериментально обґрунтована ***теорія хеміосмотичного спряження***, автором якої є англійський біохімік, лауреат Нобелівської премії (1961 р.) П. Мітчелл.

Провідну роль у хеміосмотичній теорії відіграють замкненість і цілісність внутрішньої спряжувальної мембрани мітохондрій, у разі порушення яких синтез АТФ припиняється. Окисно-відновні ферменти й коферменти, які складають дихальний ланцюг, розміщені у певній послідовності, векторно, утворюючи впоперек внутрішньої мембрани мітохондрій петлі й перехрести (рис. 4.5).

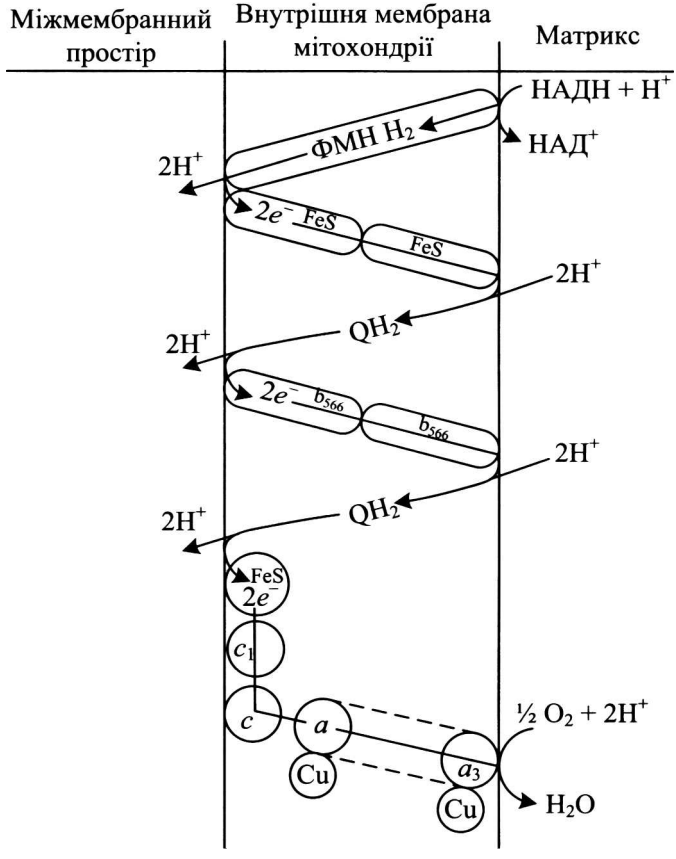


Рис. 4.5. **Схема орієнтовного розміщення окисно-відновних петель, які забезпечують перекачування протонів із матриксу в міжмембранний простір у дихальному ланцюзі** (*за Я.І. Гонським, Т.П. Максимчук, 2001*)

Як зображено на схемі, перший перехрест починається на ділянці від НАДН до КоQ (убіхінону). На внутрішньому боці мембрани окиснення НАДН за участю ФМН-залежної НАДН-дегідрогенази приводить до утворення $ФМНН_2$, який переносить

гідроген на зовнішній бік внутрішньої мембрани. Вивільнюється перша пара протонів, а два електрони від $ФМНН_2$ долають мембрану у зворотному напрямі (до внутрішнього боку), ніби утворюючи першу електронну петлю. Ці 2 електрони транспортуються до КоQ, який, приєднуючи електрони, набуває негативного заряду і одночасно захоплює протони з матриксу мітохондрій. Відновлення КоQ супроводжується послідовним зв'язуванням 2 протонів з матриксу та утворенням $КоQН_2$.

Другий перехрест відбувається на ділянці від $КоQН_2$ до цитохрому c_1. Транспортування гідрогену на зовнішній бік внутрішньої мембрани і окиснення $КоQН_2$ на цій ділянці здійснюються у процесі так званого Q-циклу, деталі якого поступово з'ясовуються. Водень у складі $КоQН_2$ переноситься з внутрішнього боку на зовнішній за допомогою спеціальних Q-білків. На зовнішньому боці внутрішньої мембрани окиснення $КоQН_2$ супроводжується переходом другої пари протонів у середовище та поверненням (2-га електронна петля) 2 електронів через цитохром b_{566} та ферумсульфуровмісний білок-2 до іншої молекули КоQ, яка при відновленні захоплює ще 2 протони з матриксу.

Третій перехрест починається, коли $КоQН_2$ знову переносить водень назовні, де окиснюється, звільняючи 3-тю пару протонів. Два електрони від $КоQН_2$ через цитохроми c_1 і c передаються із зовнішнього боку на цитохроми a і a_3 (цитохромоксидазу), які розміщені впоперек внутрішньої мембрани, — 3-тя електронна петля.

На цитохромі a_3, оберненому в матрикс, відбувається відновлення кисню за рівнянням

$$2e^- + \tfrac{1}{2}O_2 + 2H^+ \longrightarrow H_2O; \text{ або } 4e^- + O_2 + 4H^+ \longrightarrow 2H_2O.$$

Йони гідрогену для утворення гідроксильних йонів і молекул води надходять з матриксу мітохондрій.

Окиснення $КоQН_2$ закінчується після триразового перетину мембрани протонами й електронами, відновленням кисню та утворенням води на внутрішньому боці внутрішньої мембрани мітохондрій. Джерелом 6 йонів гідрогену, що вивільнюються у міжмембранний простір мітохондрій, є 2 H^+ від НАДН і 4 H^+ із середовища матриксу. Джерелами електронів, що використовуються для відновлення кисню, є тільки НАДН або $ФАДН_2$, які утворюються при дегідруванні субстратів.

Співвідношення протони/електрони під час дихання дорівнює $2H^+/e^-$, тобто на 2 вивільнених протони в середовище переноситься один електрон. Останнім часом отримано дані, що це співвідношення може бути вищим, наприклад: $4H^+/e^-$. Зокрема, виявлено незвичайну властивість цитохромоксидази не лише відновлювати кисень, а й "відкачувати" у зовнішнє середовище протони (цитохромоксидазний генератор протонів).

При спряженні тканинного дихання з фосфорилюванням створюється безупинний колообіг йонів гідрогену (заряджання і розряджання внутрішньої мембрани), так званий протонний цикл. Тому хеміосмотичну концепцію ще називають *протонрушійною*. Це забезпечує певну спрямованість процесів у просторі. Основним проявом векторності в дихальному ланцюзі є перенесення йонів H^+ з внутрішньої поверхні мембрани (з боку матриксу) на зовнішню (міжмембранний простір). Зворотний перехід H^+ неможливий, оскільки внутрішня мембрана для них непроникна.

4.3.1. Механізм утворення протонного потенціалу в дихальному ланцюзі мітохондрій

Перенесення протонів і електронів від НАДН (або $ФАДН_2$) до кисню має, відповідно до хеміосмотичної концепції, супроводжуватися утворенням протонного потенціалу. Розрахунки показують, що дихальний ланцюг мітохондрій створює протонний потенціал 0,25 В. Цього цілком достатньо для утворення 1 молекули АТФ за умови, що для її синтезу потрібно перенести 2—3 протони із мембранного простору в матрикс мітохондрій.

На думку П. Мітчелла, енергія перенесення електронів і протонів по дихальному ланцюгу спочатку зосереджується у вигляді протонного потенціалу, або електрохімічного градієнта йонів гідрогену, який утворюється завдяки їх перекачуванню через мембрану (у певних пунктах дихального ланцюга) з внутрішнього боку внутрішньої мембрани (з боку матриксу) на її зовнішній бік — у міжмембранний простір. Інакше кажучи, між водними фазами, розділеними внутрішньою мембраною, утворюється різниця концентрацій H^+ (градієнт концентрації H^+) з меншим значенням pH зовні. Одночасно поверхні мембрани заряджаються: зовнішня — позитивно завдяки збільшенню H^+, а внутрішня — негативно внаслідок зменшення концентрації H^+ і надлишку OH^-, тобто утворюється градієнт електричного потенціалу. Так виникає електрохімічний потенціал, який використовується для біосинтезу АТФ.

Основні ланки трансмембранного перенесення протонів і електронів у мітохондрії подано на рис. 4.6.

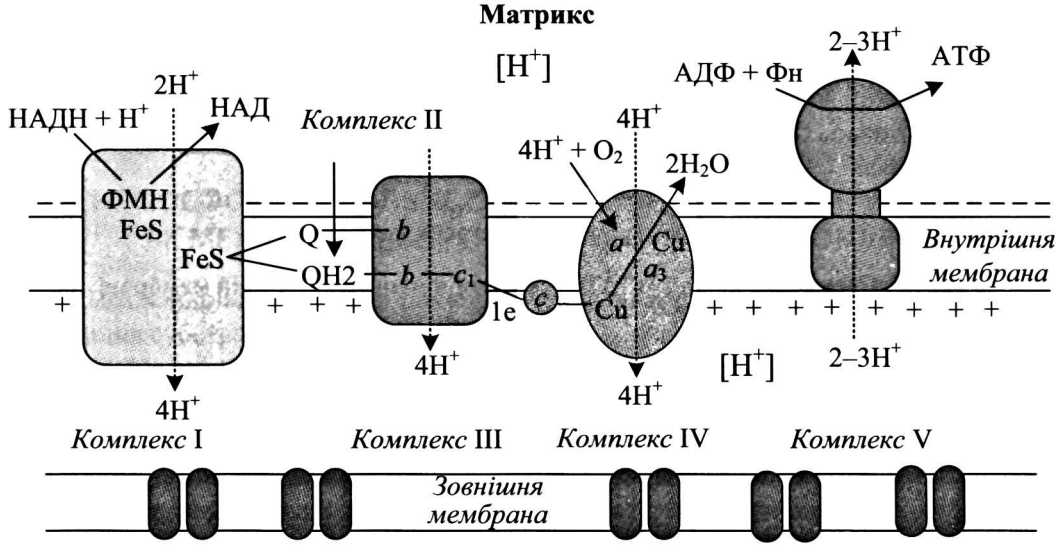


Рис. 4.6. **Схема утворення електрохімічного потенціалу у процесі дихання**

4.3.2. Механізм спряження тканинного дихання і окисного фосфорилювання в мітохондріях

Згідно з хеміосмотичною концепцією, протони, виведені назовні за допомогою енергії перенесення електронів, у разі їх надлишку в міжмембранному просторі знову прямують у мітохондріальний матрикс. Проте внутрішня мембрана непроникна для них, за винятком спеціальної ділянки — протонних каналів. У зоні цих каналів знаходиться H^+-АТФ-синтаза, яка є протонним насосом, що забезпечує перехід йонів гідрогену із зони з вищою концентрацією (зовнішній бік внутрішньої мембрани) у зону з нижчою (у матрикс), що супроводжується виділенням вільної енергії, за рахунок якої й синтезується АТФ з АДФ і Фн. Її молекула має грибоподібну форму і складається з двох структурних частин (рис. 4.7).

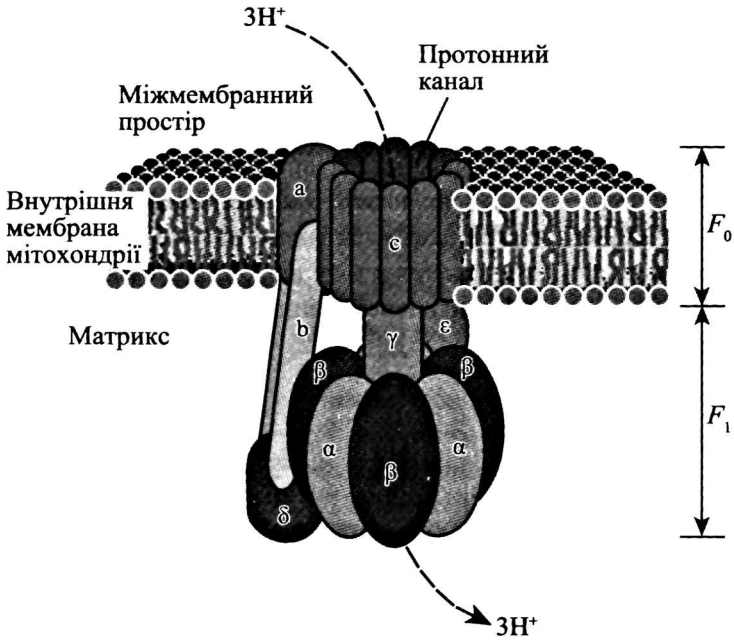


Рис. 4.7. **Схема організації H^+-АТФ-синтази в мітохондріальній мембрані** (*за J. Berg, J. Tymoczko, L. Stryer, 2008*)

"Ніжка гриба" у вигляді білкового циліндра пронизує всю товщу внутрішньої мембрани мітохондрій. Один торець циліндра досягає міжмембранного простору, а інший на межі внутрішньої поверхні мембрани прикріплений до кулястої головки, що виступає у матрикс мітохондрій. Циліндрову частину позначають F_0, а кулясту ("грибоподібні відростки") — F_1. Це означає що, H^+-АТФ-синтазу можна представити як $F_0 + F_1$. Численні "грибоподібні відростки", якими усіяна внутрішня мембрана на електронограмах мітохондрій, є F_1-субчастинами H^+-АТФ-синтази.

Будова, властивості і функції цих двох частин ферменту H^+-АТФ-синтази абсолютно різні. Загальна маса $F_0 + F_1$ становить близько 500 кДа, з них на F_1 припадає

близько 340 кДа, а на F_0 решта маси. F_0 — сильногідрофобний білок, що складається з 4 поліпептидних ланцюгів. F_1 утворений з 10 поліпептидних ланцюгів 5 різних типів (по дві кожного типу). F_0 виконує функцію каналу в мембрані, через який переміщуються протони, а F_1 — фосфорилювальну функцію. Якщо "зрізати" головки (F_1), то припиняється синтез АТФ з АДФ і неорганічного фосфату і через канал легко проходять протони за градієнтом. Додавання F_1 блокує протонний канал і відновлює здатність до синтезу АТФ, що пов'язаний з диханням. Отже, через F_0 надходять протони до активного центру F_1, у якому і відбувається синтез АТФ.

У каталітичному центрі ферменту електричне поле, що створюється диханням, зміщує рівновагу системи в бік синтезу АТФ:

$$АДФ^{3-} + PO_4^{3-} + 2H^+ \rightleftharpoons АТФ^{4-}.$$

Синтезований АТФ переходить у матрикс. Перенесення АТФ назовні здійснюється спеціальним транспортним білком мембрани мітохондрій, який обмінює АТФ на зовнішній АДФ, потрібний для фосфорилювання.

Каталізуючи зворотну реакцію, H^+-АТФ-синтаза працює як H^+-АТФаза (протонна аденозинтрифосфатаза), відкачуючи протони з внутрішнього простору назовні за рахунок енергії гідролізу АТФ. H^+-АТФазний генератор протонного потенціалу може працювати доти, доки значення потенціалу не зрівняється зі значенням енергії, що звільняється при гідролізі АТФ. У природних умовах, коли роль генератора протонного потенціалу виконує дихання, H^+-АТФ-синтазі важче працювати проти електричного поля, розщеплюючи АТФ, ніж синтезувати АТФ, використовуючи енергію протонного потенціалу. Спостерігається дихальне фосфорилювання. Гальмування дихання змушує H^+-АТФ-синтазу витрачати енергію АТФ на відкачування протонів з внутрішнього відсіку назовні. Можливе і згортання окисно-відновних реакцій (потоку електронів і протонів) у дихальному ланцюзі за рахунок енергії протонного потенціалу. У такому разі відбувається відновлення переносників дихального ланцюга.

4.4. НЕФОСФОРИЛЮВАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ В ДИХАЛЬНОМУ ЛАНЦЮЗІ ЯК МЕХАНІЗМ УТВОРЕННЯ ТЕПЛОТИ В МІТОХОНДРІЯХ

У мітохондріях не завжди дихання пов'язане з фосфорилюванням. Такий шлях окиснення субстратів у дихальному ланцюзі А. Ленінджер назвав *нефосфорилювальним*, або *вільним*, *окисненням*. Під час такого окиснення дихання відключене від фосфорилювання і дихальний ланцюг працює неефективно, оскільки вся енергія окиснених речовин перетворюється на теплоту, яка не використовується для виконання клітинних функцій. Мітохондрії, в яких відбувається нефосфорилювальне окиснення, стають своєрідною клітинною "піччю", що виробляє тепло. Це є необхідним у разі, якщо потреба в теплі для тканин організму є більшою, ніж в АТФ, наприклад, для підтримання температури тіла при охолодженні теплокровних організмів.

В організмі є тканина — бурий жир, мітохондрії якого спеціалізовані на виробленні теплоти. Бурого жиру багато у новонароджених; з віком у людини його кіль-

кість зменшується. Незвичне для жиру коричневе забарвлення пояснюється великим вмістом мітохондрій. Ці мітохондрії відрізняються від інших тим, що в них приблизно в 10 разів більше ферментів дихання, ніж фосфорилювання, тобто вони меншою мірою налаштовані на продукування АТФ, ніж на вільне дихання. Відокремлення дихання і фосфорилювання в мітохондріях бурого жиру зумовлюють утворення великої кількості тепла, що зігріває кров.

Роз'єднувачами в мітохондріях бурого жиру та інших тканин є вільні жирні кислоти, які підвищують проникність мембран для протонів і цим сприяють переходу енергії протонного потенціалу в теплоту. У бурому жирі легше створюється висока концентрація вільних жирних кислот, ніж в інших тканинах (де триацилгліцеролів зосереджено значно менше), що спричинює сильніше розділення дихання і фосфорилювання в мітохондріях бурого жиру та утворення в них теплоти.

4.5. ІНГІБІТОРИ І РОЗ'ЄДНУВАЧІ ОКИСНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ

Спряження між диханням і синтезом АТФ може бути порушене цілою групою агентів — інгібіторів. Сполуки, що порушують транспорт електронів по ланцюгу дихання в мітохондріях, називають *інгібіторами електронного транспорту*, а речовини, що пригнічують процес окисного фосфорилювання, — *інгібіторами і роз'єднувачами окисного фосфорилювання* в мітохондріях.

Інгібітори електронного транспорту. Сполуки цього класу порушують функціонування дихального ланцюга мітохондрій, зв'язуючись з окремими ферментами, білками або коферментами, що беруть безпосередню участь у перенесенні електронів від субстратів біологічного окиснення на кисень. Потрапляючи в організм людини або тварини, ці речовини діють як клітинні отрути, спричинюючи феномен тканинної гіпоксії (тобто стимулюють дихання за відсутності синтезу АТФ) і активізують гідроліз АТФ у мітохондріях. До них належать:

— *ротенон* — інгібітор транспорту електронів через НАДН-коензим Q-редуктазний комплекс. Ротенон застосовується як інсектицид;

— *барбітурати*. Ці похідні барбітурової кислоти застосовуються в медичній практиці як снодійні засоби. Подібно до ротенону, барбітурати є активними інгібіторами клітинного дихання, блокуючи електронний транспорт на рівні НАДН-коензим Q-редуктази;

— *пієрицидин А* — антибіотик, що також блокує НАДН-коензим Q-редуктазний комплекс через конкурентну взаємодію з убіхіноном;

— *антиміцин А і димеркаптол* — антибіотики, що блокують дихальний ланцюг мітохондрій на рівні перенесення електронів через комплекс III (цитохром *b* — цитохром c_1);

— *класичні отрути* H_2S, *карбон (II) оксид* і *ціаніди* інгібують цитохромоксидазу. Йони CN^- утворюють комплекси з Fe^{3+}-формою молекули гема цитохромоксидази,

блокуючи їх відновлення до Fe^{2+}-форми. Карбон (II) оксид (CO) інгібує цитохромоксидазу, зв'язуючись з ділянкою гема, що взаємодіє з молекулою кисню.

Місце дії інгібіторів електронного транспорту зображено на рис. 4.8.

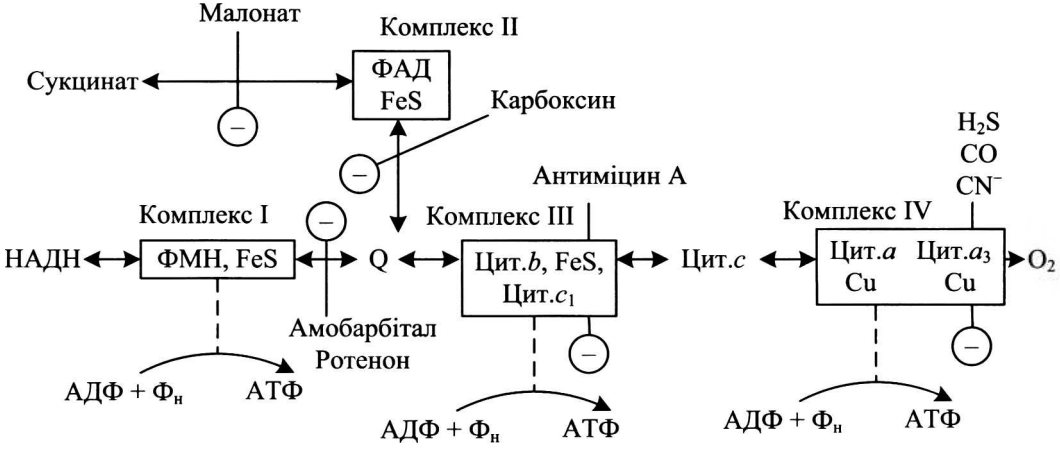


Рис. 4.8. **Схема дії інгібіторів електронного транспорту в мітохондріях:** (*за Т.Т. Березовим, Б.Ф. Коровкіним, 1998*)
комплекси I, III, II і IV — високомолекулярні комплекси тканинного дихання; місця дії інгібіторів ланцюга перенесення електронів показано жирними стрілками

Інгібітори окисного фосфорилювання. Інгібітори окисного фосфорилювання блокують як окиснення субстратів, так і фосфорилювання АДФ у мітохондріях.

Олігоміцин — антибіотик, що протидіє як фосфорилюванню АДФ до АТФ, так і стимуляції поглинання O_2, що спостерігається після додавання до мітохондрій АДФ (феномен дихального контролю). Механізм дії олігоміцину полягає в інгібуванні функції H^+-АТФ-синтази (її F_0-фрагмента).

Роз'єднувачі окисного фосфорилювання. Сполуки цього класу спричинюють "неконтрольоване" дихання мітохондрій, яке не залежить від функціонування системи фосфорилювання АДФ. За наявності роз'єднувача спостерігається активне поглинання мітохондріями кисню, незважаючи на зниження швидкості (або відсутність) генерування АТФ з АДФ та неорганічного фосфату ($Ф_н$).

Згідно з хеміосмотичною теорією, роз'єднувачі спричинюють втрату мембраною протонного потенціалу — рушійної сили генерування макроергічних зв'язків АТФ. До роз'єднувачів належать ліпофільні речовини, які мають рухливий атом гідрогену. Вони легко вбудовуються в мітохондріальну мембрану і функціонують там як переносники йонів гідрогену, знижуючи тим самим трансмембранний градієнт йонів гідрогену і синтез АТФ.

До роз'єднувачів окисного фосфорилювання належать *2,4-динітрофенол* та сполуки, подібні до нього за хімічною будовою (динітрокрезол, пентахлорфенол). Крім 2,4-динітрофенолу, до синтетичних роз'єднувачів слід віднести деякі похідні вітамі-

ну К, анестетики, антибіотики "Валіноміцин" та "Граміцидин", ацетилсаліцилову кислоту, гербіциди.

До природних роз'єднувачів належать продукти пероксидного окиснення ліпідів, довголанцюгові жирні кислоти, великі дози тиреоїдних гормонів. Так, при гіперфункції щитоподібної залози у людей посилюється продукування тироксину і підвищується температура тіла. Тироксин, як роз'єднувач, зменшує утворення АТФ у мітохондріях і одночасно посилює окиснення субстратів у дихальному ланцюзі та вироблення теплоти. Цей ефект може мати і позитивне значення: під час перебування в холодній воді посилення продукування тироксину сприяє зігріванню людини.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. У процесі тканинного дихання первинним акцептором гідрогену здебільшого є:
   A. Флавінзалежна дегідрогеназа (ФМН)
   B. Убіхінон (кофермент Q)
   C. Піридинзалежна дегідрогеназа ($НАД^+$)
   D. Цитохромоксидаза
   E. Цитохром *c*

2. У результаті нефосфорилювального окиснення в мітохондріях:
   A. Утворюються 3 молекули АТФ
   B. Не утворюється АТФ
   C. Енергія виділяється у вигляді теплоти
   D. Утворюються 2 молекули АТФ
   E. Утворюється 1 молекула АТФ

3. Протонний градієнт — це:
   A. Надлишок протонів у матриксі мітохондрій
   B. Недолік електронів у матриксі мітохондрій
   C. Надлишок електронів на зовнішній мембрані мітохондрій
   D. Створення різниці концентрацій протонів на зовнішньому і внутрішньому боках внутрішньої мембрани мітохондрій
   E. Надлишок електронів і протонів на зовнішній мембрані мітохондрій

4. Види оксидоредуктаз, що не беруть участі в утворенні мітохондріального дихального ланцюга:
   A. Піридоксальзалежні білки
   B. Флавопротеїни
   C. Цитохроми
   D. Форумсульфуровмісні білки
   E. Убіхінонзалежні білки

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Зобразіть у вигляді схеми ланцюг тканинного дихання і вкажіть, який комплекс бере участь у перенесенні електронів на цитохром *c*.

2. Що таке індекс окисного фосфорилювання (Р/О)? Вкажіть можливі значення цього показника.

3. Назвіть III комплекс дихального ланцюга і схарактеризуйте його склад та функцію.

4. Назвіть інгібітори I комплексу дихального ланцюга.

Розділ 5
ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ОБМІНУ РЕЧОВИН

В організмі людини клітини різних органів і тканин диференційовані для виконання специфічних біохімічних і фізіологічних функцій. Тому існують системи, які узгоджують та координують роботу різних органів і тканин. Таку інтегрувальну роль відіграють гормональна (ендокринна) і нервова системи, а також судинна, яка забезпечує перенесення всіх хімічних речовин в організмі. У нормі ці системи взаємодіють, доповнюючи одна одну.

Для того щоб пристосовуватися до навколишнього середовища, потрібно вміти сприймати інформацію про його зміни. Регуляція метаболізму дає змогу організмам відповідати на сигнали та активно взаємодіяти з навколишнім середовищем. Чим складніший організм, тим досконалішою є система регуляції.

Системи регуляції обміну речовин і функцій організму людини утворюють три ієрархічні рівні.

Перший рівень — ***центральна і периферійна нервові системи.*** Нервові клітини отримують сигнали, що надходять із зовнішнього і внутрішнього середовищ, перетворюють їх на форму нервового імпульсу й передають через синапси, використовуючи хімічні сигнали — медіатори. Останні зумовлюють зміни метаболізму в ефекторних клітинах.

Другий рівень — ***ендокринна система*** — охоплює: центральні ендокринні утворення — гіпоталамус, гіпофіз, епіфіз; периферійні ендокринні залози (щитоподібну, паращитоподібну та надниркові залози), а також органи змішаних функцій, що поєднують ендокринні функції з неендокринними: підшлункова залоза, статеві залози, тимус, плацента. Ендокринна система регулює діяльність внутрішніх органів за допомогою гормонів, що виділяються ендокринними клітинами безпосередньо у кров під дією відповідного стимулу.

Поняття залоз внутрішньої секреції поступово втрачає своє вузьке значення. Це пов'язано з відкриттям Ф. Фейєртером у 1938 р. дифузної ендокринної системи (ДЕС), так званої *APUD-системи* (українською мовою ПоДПА-система: **п**оглинають, декарбоксилюють, **п**опередники **а**мінів біогенних) — системи поодиноких, розкиданих по всьому організму клітин апудоцитів, які мають як ендокринні, так і нейрокринні функції, продукують пептидні гормони та біогенні аміни (адреналін, норадреналін, гістамін, серотонін, дофамін), що є продуктами декарбоксилування амінокислот.

Третій рівень — ***внутрішньоклітинний***. Це зміни метаболізму в межах клітини або окремого метаболічного шляху, що відбуваються в результаті:

— зміни активності ферментів через активацію або інгібування;

— зміни кількості ферментів за механізмом індукції чи репресії синтезу білків або зміни швидкості їх руйнування;

— зміни швидкості транспортування речовин через мембрани клітин.

Транспортування речовини й інформації через мембрану здійснюється такими шляхами:

1) трансмембранне переміщення малих молекул: дифузія (пасивна й полегшена), активне транспортування;

2) трансмембранне переміщення великих молекул: ендоцитоз і екзоцитоз;

3) передавання сигналу через мембрани:

— через рецептори клітинної мембрани й системи вторинних посередників;

— інтерналізація сигналу (сполучена з ендоцитозом);

— рух позаклітинних рецепторів (стероїдні гормони, певний різновид дифузії);

4) міжклітинні контакти й комунікації.

Організм людини існує як єдине ціле завдяки системі внутрішніх зв'язків, яка забезпечує передавання інформації від однієї клітини до іншої в одній і тій самій тканині або між різними тканинами. Без цієї системи неможливо підтримувати гомеостаз — сталість внутрішнього середовища і фізіологічних функцій організму. Інтегрувальними регуляторами, що пов'язують різні регуляторні механізми і метаболізм у різних органах, є *сигнальні речовини*, які називають *лігандами,* або *агоністами.* Сигнальні речовини поділяють на:

— *нейромедіатори* — сполуки, що передають сигнал у синапсах від пресинаптичного кінця до постсинаптичної мембрани;

— *гормони* — регулятори, утворені ендокринними клітинами, потрапляють у клітини-мішені через кров;

— *гістогормони* (цитокіни й фактори росту) — регулятори, що виділяються неендокринними клітинами в позасудинний простір і мають місцеву дію;

— *ейкозаноїди* — загальна група фізіологічно і фармакологічно активних сполук, яка охоплює окиснені похідні поліненасичених жирних кислот — ейкозотрієнової (С20: 3), арахідонової (С20: 4), тимнодонової (С20: 5); простаноїди (простагландини, простациклін, тромбоксани) і лейкотрієни;

— *активні форми кисню* — супероксидний радикал (O_2^-), гідроген пероксид (H_2O_2), гіпохлорит-йон (OCl^-);

— *нітроген (II) оксид* (NO);

— *карбон (II) оксид* (CO);

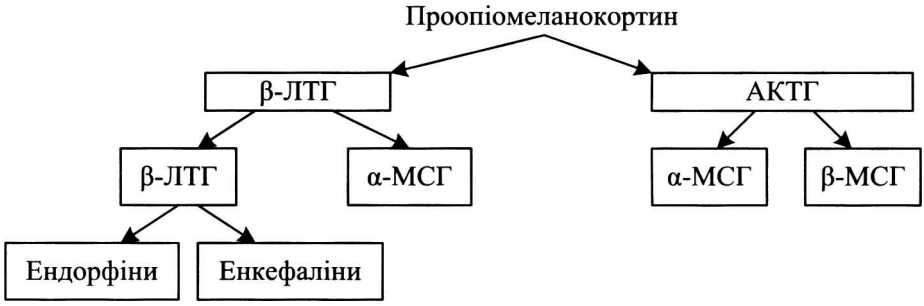
— *гідрогенсульфід* (H_2S).

5.1. ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ГОРМОНІВ

Гормони у загальному значенні — біологічно активні речовини і носії специфічної інформації, за допомогою якої здійснюється зв'язок між різними клітинами й тканинами, необхідний для регуляції численних функцій організму.

Хімічна природа гормонів, механізми їх біосинтезу й метаболізму досить різноманітні: деякі синтезуються й секретуються у своїй кінцевій формі (альдостерон, катехоламіни, гідрокортизон, трийодтиронін), інші перед секрецією зазнають внут-

рішньої модифікації, синтезуючись із прогормону-попередника. Наприклад, проопіомеланокортин (ПОМК) — пептид, що містить 254 амінокислоти, під час гідролізу якого в клітинах передньої і проміжної часток гіпофіза з'являються адренокортикотропний гормон (АКТГ), β-ліпотропний гормон (β-ЛТГ), β-ендорфін, мет-, лей-енкефаліни, α- і γ-меланоцитстимулювальний гормони (α-МСГ, γ-МСГ):



Гормони — похідні проопіомеланокортину

Деякі гормони в периферійних тканинах перетворюються на активніші, наприклад гормон щитоподібної залози тироксин (T_4) у печінці й гіпофізі перетворюється на більш активний трийодтиронін (T_3). І це не обов'язково орган-мішень.

Інформація, що міститься в гормонах, досягає свого адресата завдяки наявності в клітині-мішені рецепторів, які переводять її в пострецепторну дію (вплив), що супроводжується певним біологічним ефектом. Зв'язок гормону з відповідним рецептором характеризується високою *афінністю*, тобто високим ступенем спорідненості рецептора до певного гормону.

Клітина-мішень — це така клітина, в якій гормон викликає специфічну біохімічну або фізіологічну реакцію. Загальну реакцію клітини-мішені на гормон визначають такі фактори:

— швидкість синтезу і секреції гормону;

— анатомічна близькість клітини-мішені до джерела гормону;

— константа дисоціації гормону зі специфічним білком-переносником у плазмі крові;

— швидкість перетворення неактивної форми гормону на активну;

— швидкість розпаду й виведення гормону.

Власне клітинна відповідь на дію гормону залежить від:

— активності й ступеня зайнятості специфічних рецепторів на плазматичній мембрані, у цитозолі або ядрі;

— стану сенситизації-десенситизації клітини, що залежить від пострецепторних механізмів.

На сьогодні розрізняють такі варіанти дії гормонів:

1) *гормональна*, або *гемокринна*, тобто дія на значному віддаленні від місця утворення;

2) *ізокринна*, або *місцева*, коли хімічна речовина, синтезована в одній клітині, виявляє дію на клітину, що перебуває в тісному контакті з першою, і вивільнення цієї речовини здійснюється в міжтканинну рідину і кров;

3) *нейрокринна*, або *нейроендокринна (синаптична й несинаптична)*, коли гормон, вивільняючись із нервових закінчень, виконує функцію нейротрансмітера або нейромодулятора, тобто речовини, що змінює (зазвичай посилює) дію нейротрансмітера;

4) *паракринна* — різновид ізокринної дії, але при цьому гормон, що утворюється в одній клітині, надходить у міжклітинну рідину і впливає на прилеглі клітини;

5) *юкстакринна* — різновид паракринної дії, коли гормон не потрапляє в міжклітинну рідину, а сигнал передається через плазматичну мембрану іншої клітини, розміщеної поруч;

6) *аутокринна*, коли гормон, що вивільняється з клітини, впливає на неї, змінюючи її функціональну активність;

7) *солінокринна*, коли гормон з однієї клітини надходить у просвіт протоки й досягає таким чином іншої клітини, виявляючи на неї специфічний вплив (наприклад, деякі травні гормони).

5.2. КЛАСИФІКАЦІЯ ГОРМОНІВ

Гормони класифікують за хімічною будовою, характером біологічної дії, локалізацією їх рецепторів і впливом на обмін речовин.

За хімічною природою гормони поділяють на:

— *пептиди* (глюкагон, кортикотропін) і *білки* (складні — тиреотропін, гонадотропін, та прості білки — соматотропін, інсулін);

— *похідні амінокислот* (адреналін, серотонін, тироксин);

— *стероїди* (альдостерон, кортизол, статеві гормони, вітамін D і ретиноєва кислота);

— *похідні поліненасичених жирних кислот* (ейкозаноїди).

За біологічними функціями гормони можна поділити на групи, що:

1) регулюють обмін вуглеводів, жирів, амінокислот: інсулін, глюкагон, адреналін, глюкокортикостероїди (кортизол);

2) регулюють водно-мінеральний обмін: мінералокортикостероїди (альдостерон), антидіуретичний гормон (вазопресин);

3) регулюють обмін кальцію і фосфатів: паратгормон, кальцитонін, кальцитріол (похідна вітаміну D_3);

4) регулюють обмін речовин, пов'язаний з репродуктивною функцією (статеві гормони): естрадіол, прогестерон, тестостерон;

5) регулюють функції ендокринних залоз (тропні гормони): кортикотропін, тиротропін, гонадотропін.

За характером біологічної дії виділяють такі групи гормонів.

1. *Істинні,* або *"справжні", гормони* — це біологічно активні сполуки, що виконують роль сигналів у комунікації віддалених органів і тканин. Зокрема, вони:

— синтезуються спеціалізованими клітинами в ендокринних залозах;

— секретуються безпосередньо у кров, лімфу чи спинномозкову рідину;

— діють на віддалені органи-мішені, тобто мають дистантну дію;

— у разі порушення їх синтезу чи транспортування виникають характерні види патології.

До них належать гормони:

— *гіпоталамуса:* соматоліберин, тироліберин, кортиколіберин, фоліберин, люліберин, пролактоліберин; меланоліберин, соматостатин, пролактостатин, меланостатин;

— *гіпофіза*: АКТГ (адренокортикотропний гормон), ФСГ (фолікулостимулювальний гормон), ЛГ (лютеїнізуючий гормон), тиреотропний гормон (ТТГ), соматотропний гормон (СТГ), меланоцитстимулювальний гормон (МСГ), паратиреотропний гормон (ПТГ), пролактин, вазопресин, окситоцин;

— *епіфіза*: мелатонін;

— *щитоподібної залози*: трийодтиронін (T_3), тироксин (T_4), кальцитонін;

— *паращитоподібної залози*: паратгормон;

— *мозкової частини надниркових залоз*: адреналін, норадреналін;

— *кіркової частини надниркових залоз*: глюкокортикоїди (кортизон, гідрокортизон, кортикостерон), мінералокортикоїди (альдостерон);

— *підшлункової залози*: інсулін, глюкагон;

— *чоловічих і жіночих статевих залоз*: тестостерон, естрадіол, прогестерон.

2. *Гормоноподібні речовини* (гормоноїди, парагормони, тканинні гормони, гістогормони, гормони місцевої дії).

Гормоноподібні речовини виконують роль сигналів міжклітинної комунікації між близько розміщеними клітинами, тканинами, органами; мають нейроендокринне або неендокринне походження. Вони синтезуються спеціалізованими клітинами печінки, нирок, міокарда, сполучної тканини, слизової травного каналу, лімфатичної системи тощо. Ці речовини виділяються не у кров, а в міжклітинну рідину (деякі з них діють у мембранозв'язаному стані на поверхні ефекторної клітини). Гормоноподобні речовини діють на клітини-мішені у місці свого утворення, тобто характеризуються місцевою (ізокринною) дією.

До гормоноподібних речовин належать:

— *травні гормони й гастроінтестинальні гістогормони* (гастрин, холецистокінін, секретин, мотилін, соматостатин, підшлунковий пептид, гастроінгібіторний пептид, бомбезиноподібний пептид, судинний кишковий пептид);

— *біогенні аміни нейромедіаторної та гормональної дії* (адреналін, норадреналін, дофамін, серотонін, мелатонін, гістамін);

— *ейкозаноїди;*

— *гормони імунної системи* (тимозин, тимолін, тимопоетин, тимостерин — стимулятори лімфоцитопоезу) і *медіатори* імунної системи (цитокіни, інсуліноподібний фактор росту (ІФР) та кальцитоніноподібний фактор);

— *опіоїдні пептиди мозку* (ендорфіни й енкефаліни);

— *натрійуретичні пептиди (НУП)* (атріальний НУП, мозковий НУП). Зумовлюють виділення із сечею йонів Na^+, Cl^-, води і стимулюють діурез. Антагоністи вазопресину й альдостерону та синергісти дофаміну;

— *пептиди кініноангіотензинової системи* (калікреїн і брадикінін — судинорозширювальна дія; ангіотензин, активність реніну плазми — судинозвужувальна дія);

— *кальцитріол* — активна форма вітаміну D_3;

— *цитомедини (інтермедини)* (пептидні фактори росту, що регулюють проліферацію й диференціювання клітин — інсуліноподібний фактор росту (ІФР), судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР), фактор росту тромбоцитів (ФРТ), епідермальний фактор росту);

— *цитокіни* або *інтерлейкіни* — гормони імунної системи: прозапальні інтерлейкіни — ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлин (ФНО-α або TNF-α); прозапальні інтерлейкіни — ІЛ-10, що трансформує фактор росту; колоніестимулювальні фактори (CSFS) — цитокіни, які стимулюють перетворення поліпотентних стовбурових клітин на гемопоетичні; інтерферони α і β — антивірусна дія, інтерферон γ — прозапальний цитокін.

За механізмом дії гормони поділяють на дві групи:

1) *ті, що зв'язуються з внутрішньоклітинними рецепторами,* — стероїдні і тиреоїдні гормони, біологічний ефект яких виникає через кілька годин і гаситься за кілька годин чи днів. Гормон проникає в середину клітини і зв'язується зі специфічними рецепторами цитозолю з утворенням гормон-рецепторного комплексу, який проникає в ядро, приєднується до клітинного геному, що впливає на експресію генів і подальший біосинтез білків-ферментів;

2) *ті, що зв'язуються з рецепторами на поверхні клітини*, — білково-пептидні гормони, катехоламіни, простагландини. Цей механізм здійснюється за допомогою спеціальних *метаботропних* рецепторів на плазматичній мембрані, а в середині клітини — завдяки внутрішньоклітинній системі трансдукції (перетворення) та посилення гормонального сигналу:

— синтез вторинних месенджерів, або посередників;

— активація універсальних протеїнкіназ;

— активація ефекторних (внутрішньоклітинних) ферментів, які дають біологічний ефект гормону через кілька хвилин після його приєднання до метаботропного рецептора.

Нейромедіатори приєднуються до *йонотропних* рецепторів — білків йонних каналів постсинаптичної мембрани, що відкриває їх для йонів. Мілісекундний потік йонів через йонний канал зумовлює перезаряджання мембрани і зміну функції "клітини-мішені".

5.3. МЕХАНІЗМ ДІЇ ГІДРОФІЛЬНИХ ГОРМОНІВ

Механізм дії гормонів, що взаємодіють із 7-сегментними трансмембранними рецепторами. До гормонів, рецептор яких складається із 7 трансмембранних фрагментів, належать АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, хоріонічний гонадотропін, простагландини, гастрин, холецистокінін, вазопресин, адреналін, серотонін, ангіотензин, глюкагон, кальцитонін, секретин, соматоліберин та ін.

Перший етап дії гормону полягає у його взаємодії із 7-сегментним трансмембранним рецептором (7ТМС-рецептор) — інтегральним мембранним білком із сімома трансмембранними спіральними сегментами, сполученими гідрофільними позаклітинними і внутрішньоклітинними петлями. Внутрішньоклітинні петлі цих рецепторів містять центри зв'язування G-білка, тому 7ТМС-рецептори іноді називають рецепторами, зв'язаними з G-білком (G-protein-coupled receptors, GPCRs). Усі G-білки мають ГТФазну активність, і їх конформація залежить від того, чи зв'язані вони у певний момент з ГДФ або ГТФ. Виявлено олігомерні G-білки, що складаються з кількох субодиниць, і низькомолекулярні, що складаються з одного поліпептидного ланцюга (цитозольні). Мембранний G-білок утворюється з трьох субодиниць — α, β і γ. У неактивному стані три субодиниці з'єднані разом, і α-субодиниця зв'язана з ГДФ. Розрізняють такі G-білки:

— G_s-білки, що стимулюють аденілатциклазу і синтез цАМФ та Ca^{2+}-канали;

— G_i-білки, що інгібують аденілатциклазу і Ca^{2+}-канали й стимулюють фосфоліпазу С, K^+-канали та фосфодіестеразу;

— G_q-білки, що стимулюють фосфоліпазу С, яка гідролізує фосфатидилінозитолдифосфат у месенджери — інозитолтрифосфат (ІТФ) і діацилгліцерол (ДАГ).

Після приєднання гормону до 7ТМС-рецептора та взаємодії гормон-рецепторного комплексу з G-білком в останньому відбувається заміна ГДФ на ГТФ, унаслідок чого G-білок дисоціює з утворенням вільної α-субодиниці і димеру субодиниць β, γ. α-Субодиниця переміщується по мембрані і взаємодіє з одним із мембранозв'язаних ферментів (аденілатциклазою або фосфоліпазою С), що каталізує утворення низькомолекулярних вторинних посередників (рис. 5.1 і 5.2, с. 120, 121). Тривалість ефекту G-білка визначається ГТФ-азною активністю його α-субодиниці: після гідролізу ГТФ до ГДФ дія субодиниці припиняється і G-білок повертається у вихідний тримерний стан.

Аденілатциклаза каталізує утворення цАМФ з АТФ. Рівень цАМФ у клітинах дуже низький, але за активування аденілатциклази він може швидко і значно збільшуватися. Проте це підвищення короткочасне. Розпад цАМФ каталізується цАМФ-фосфодіестеразою, що гідролізує фосфодіефірний зв'язок у молекулі цАМФ. цАМФ-фосфодіестераза — регульований фермент (його інгібує кофеїн, що призводить до підвищення рівня цАМФ). Активність аденілатциклази залежить від α-субодиниці G-білка, з якою вона зв'язується. Якщо зв'язування здійснюється з α_s-субодиницею, то фермент активується, якщо з α_i-субодиницею, то інгібується (табл. 5.1, с. 120).

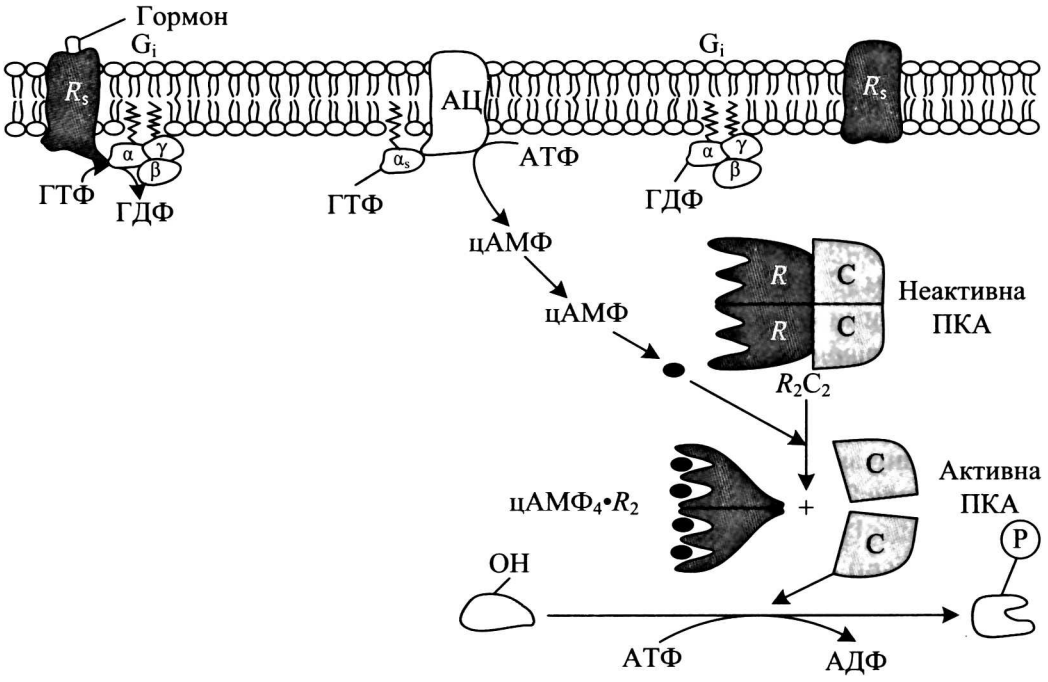


Рис. 5.1. **Функціонування аденілатциклазної системи** (*за Є.С. Северином, 2011*): G_i — ГТФ-зв'язуючий білок, що складається з α-, β-, γ-субодиниць, в якому α-субодиниця зв'язана з молекулою ГДФ; ПКА — цитозольний фермент протеїнкіназа А

Таблиця 5.1. **Класифікація гормонів відносно аденілатциклази**

Гормони, що стимулюють аденілатциклазу	Гормони, що інгібують аденілатциклазу
АКТГ	Ацетилхолін
Вазопресин	α-Адренергічні гормони
β-Адренергічні гормони	Ангіотензин II
Кальцитонін	Опіоїди
Кортиколіберин, ФСГ	Соматостатин
Глюкагон, хоріонічний гонадотропін, ЛГ, ліпотропін, МСГ, ПТГ, ТТГ	—

цАМФ є алостеричним регулятором **протеїнкінази А.** Протеїнкіназа А — це тетрамер, що складається з двох каталітичних і двох регуляторних субодиниць. Приєднання цАМФ до кожної регуляторної субодиниці вивільнює каталітичні субодиниці. Останні переносять фосфатний залишок з АТФ на серин або треонін деяких ферментів, які при цьому переходять в активний або неактивний стан, що залежить від властивостей цього ферменту. Так, фосфорилювання глікогенфосфорилази активує її, гліко-

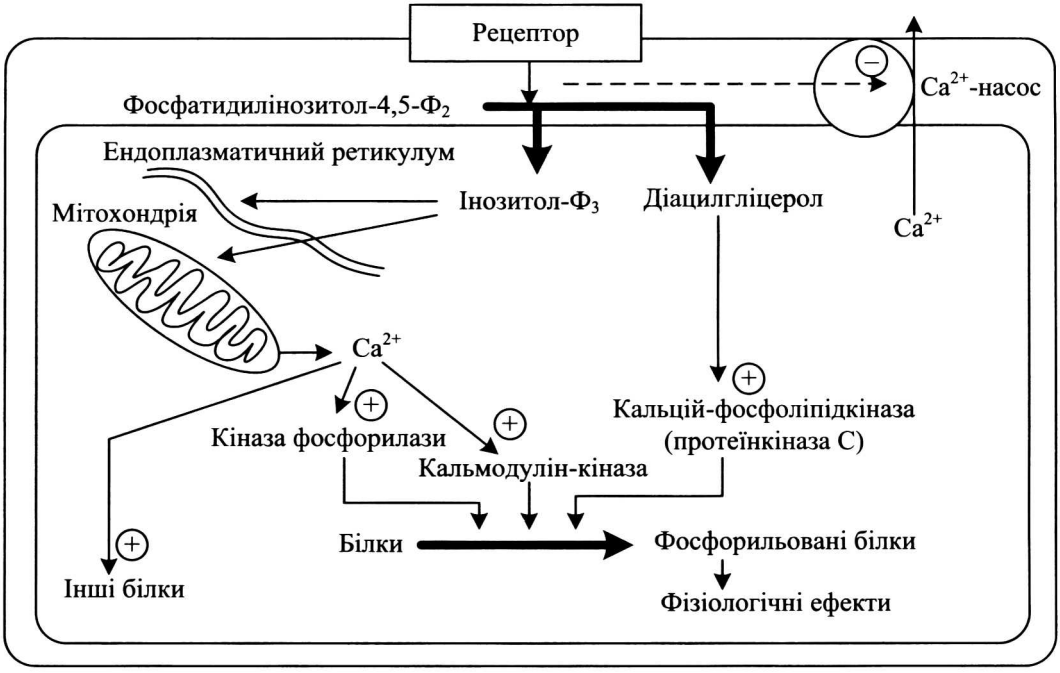


Рис. 5.2. **Регуляція дії гормонів через Ca^{2+} і фосфоінозитиди**
(за Р. Маррі, Д. Греннером, П. Мейєсом та ін., 1993)

когенсинтази — інгібує. цАМФ регулює також відкриття цАМФ-залежних йонних каналів. Підвищення рівня цАМФ може спричинювати активацію транскрипції певних генів.

Фосфоліпаза С. Субстратом цього ферменту є фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат. Фосфоліпаза С каталізує утворення двох потужних вторинних посередників: діацилгліцеролу (ДАГ) і інозитол-1,4,5-трифосфату (ІТФ).

ІТФ зв'язується з рецептором на мембрані ендоплазматичного ретикулуму, що призводить до відкриття ліганд-залежних кальцієвих каналів. У результаті в цитозолі різко збільшується концентрація Ca^{2+}. Йони Ca^{2+}, що вивільнилися, захоплюються спеціальними кальційзв'язувальними білками, наприклад кальмодуліном. Коли рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} підвищується, кальцій-кальмодуліновий комплекс приєднується до різних білків-мішеней, що супроводжується зміною їхньої активності. Кальмодулін-залежні протеїнкінази регулюють активність багатьох ферментів. Вони також здатні проникати в ядро клітини, де фосфорилюють білки, відповідальні за активацію транскрипції. ДАГ залишається в плазматичній мембрані і або гідролізується з утворенням арахідонової кислоти (необхідної для синтезу простагландинів), або активує протеїнкіназу С. За низького внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} і відсутності ДАГ протеїнкіназа С перебуває в цитоплазмі в неактивному стані. При зв'язуванні ДАГ конформація протеїнкінази С змінюється, збільшується її спо-

рідненість до Ca^{2+}, і вона починає активувати різноманітні білки-мішені (так, протеїнкіназа С фосфорилює і тим самим активує Na^+/H^+-обмінний насос плазматичної мембрани, що контролює внутрішньоклітинний pH). Активна протеїнкіназа С здатна посилювати транскрипцію генів.

Механізм дії гормонів, що взаємодіють з односегментними трансмембранними рецепторами. До гормонів, рецептор яких складається з одного трансмембранного фрагмента, належать: СТГ, пролактин, інсулін, передсердний натрійуретичний пептид, інтерферони (α, β і γ), інтерлейкіни-2, 3, 4, 5, 6 і 7 та ін.

Односегментні трансмембранні каталітичні рецептори (1ТМС-рецептори) — інтегральні мембранні білки з одним трансмембранним сегментом і глобулярними доменами на поза- і внутрішньоклітинній поверхнях мембрани. Коли один з таких рецепторів активується позаклітинним лігандом, його внутрішньоклітинний домен каталізує утворення внутрішньоклітинних вторинних посередників. Позаклітинний домен містить ділянку розпізнавання і зв'язування ліганду, а внутрішньоклітинний домен, що ініціює каскад біохімічних реакцій у клітині у відповідь на утворення ліганд-рецепторного комплексу, має каталітичну активність (гуанілатциклазну, тирозинкіназну, протеїнфосфатазну та ін.).

Гуанілатциклаза каталізує утворення цГМФ з ГТФ. Перший тип гуанілатциклаз, що локалізується в плазматичній мембрані, активується позаклітинними лігандами; другий — цитозольний фермент, активований нітроген (II) оксидом NO. цГМФ (вторинний посередник) активує протеїнкіназу G, яка починає фосфорилювати залишки серину і треоніну в білках-мішенях, що приводить ці білки у функціонально активний стан. цГМФ є також активатором цАМФ-фосфодіестераз (тобто цГМФ і цАМФ — антагоністи). Кінцевий ефект цГМФ виявляється в зміні транспортування йонів і води в нирках і кишках; у серцевому м'язі цГМФ сприяє м'язовому розслабленню; у паличках і колбочках сітківки ока цГМФ стимулює відкриття йонних каналів.

Тирозинкіназа. Найпоширенішою групою 1ТМС-рецепторів є рецепторні тирозинкінази. В їхній структурі 4 домени: позаклітинний (зв'язує гормон), трансмембранний, внутрішньоклітинний з тирозинкіназною активністю і внутрішньоклітинний регуляторний. Приєднання гормону спричинює аутофосфорилювання кіназного домену рецептора. При цьому прискорюється фосфорилювання залишків тирозину в специфічних клітинних білках, активація яких вмикає цілий каскад реакцій, що посилюють гормональний сигнал. Це протеїнкіназні реакції за участю передусім МАР-кіназ (мітоген-активовані протеїнкінази). Фосфорилювання різних білків-мішеней приводить до змін мембранного транспорту, транскрипції генів та інших клітинних процесів.

У передаванні сигналу за участю 1ТМС-рецепторів є свої вимикачі — RAS-білки, які взаємодіють з рецепторною тирозинкіназою. RAS-білки належать до сімейства мономерних ГТФаз. Вони можуть бути активними, якщо до них приєднується ГТФ,

і ставати неактивними в разі заміни ГТФ на ГДФ. Однак RAS-білки каталізують гідроліз ГТФ дуже повільно. Є спеціальний білок, що прискорює гідроліз ГТФ, — GAP (англ. GTPase activating proteins — білок, що активує ГТФазу). Інший спеціальний білок — GEF-білок (англ. guanine nucleotide exchange factors — фактор, що вивільняє гуанілові нуклеотиди) — перешкоджає цьому гідролізу, замінюючи ГДФ на ГТФ, тому він дає активувальний ефект на RAS-білок. Активування RAS-білка, у свою чергу, за допомогою фосфоліпази С стимулює створення вторинних месенджерів: інозитолтрифосфату й діацилгліцеролу.

JAK-тирозинкінази. Деякі гормони (наприклад, цитокіни) взаємодіють з мембранними рецепторами, асоційованими з цитоплазматичними протеїнкіназами, так званими Янус-кіназами, або кіназами сімейства JAK. Приєднання гормону зумовлює димеризацію рецептора, приєднання Янус-кіназ, їх аутофосфорилювання й активацію. Янус-кінази, у свою чергу, фосфорилюють рецептор за залишками тирозину, у результаті чого рецептор зв'язується з іншими білками — переносниками сигналу й активаторами транскрипції STAT-білками (англ. signal transducer and activator of transcription). Далі відбувається ініційований тирозинкіназою каскад реакцій фосфорилювання. STAT-білки фосфорилюються, утворюють димери, транспортуються в ядро, де, зв'язуючись зі специфічними ділянками ДНК, беруть участь у регуляції транскрипції.

Механізм дії гормонів, що взаємодіють із каналоутворювальними рецепторами. Рецептори, сполучені з йонними каналами, є інтегральними мембранними білками, що складаються з кількох субодиниць. Вони діють одночасно як йонні канали і як рецептори, здатні специфічно зв'язувати із зовнішнього боку ефектор, що змінює їхню йонну провідність. Комплекс гормону з рецептором зумовлює активування йонних каналів і входження йонів, що активує серин-треонінові кінази, які опосередковують фосфорилювання певних ділянок білка, або призводить до деполяризації мембрани. Ефекторами такого типу можуть бути гормони і нейромедіатори (ацетилхолін).

5.4. МЕХАНІЗМ ДІЇ ГОРМОНІВ, ЩО ВЗАЄМОДІЮТЬ З ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ РЕЦЕПТОРАМИ

Хоча протеосинтетичні реакції є складовою впливу майже всіх гормонів, у тому числі білкових і пептидних, характерними представниками гормонів з таким механізмом дії є стероїди і тиреоїдні гормони. Вітамін D, ретиноєва кислота, стероїдні й тиреоїдні гормони взаємодіють безпосередньо з внутрішньоклітинними рецепторами завдяки їх ліпофільності, що дозволяє їм вільно проникати через плазматичну мембрану. Ці рецептори поділяють на:

1) рецептори стероїдних гормонів (мінералокортикоїдів, андрогенів, прогестерону);

2) рецептори тиреоїдних гормонів (зокрема, вітаміну D і ретиноєвої кислоти).

У цитозолі стероїдні й тиреоїдні гормони зв'язуються зі специфічними рецепторними білками (цитозольний тип рецепції). Після зв'язування вони транспортуються до клітинного ядра, де переходять на протеїновий рецептор хроматину, при цьому цитозольний рецептор втрачається (рис. 5.3).

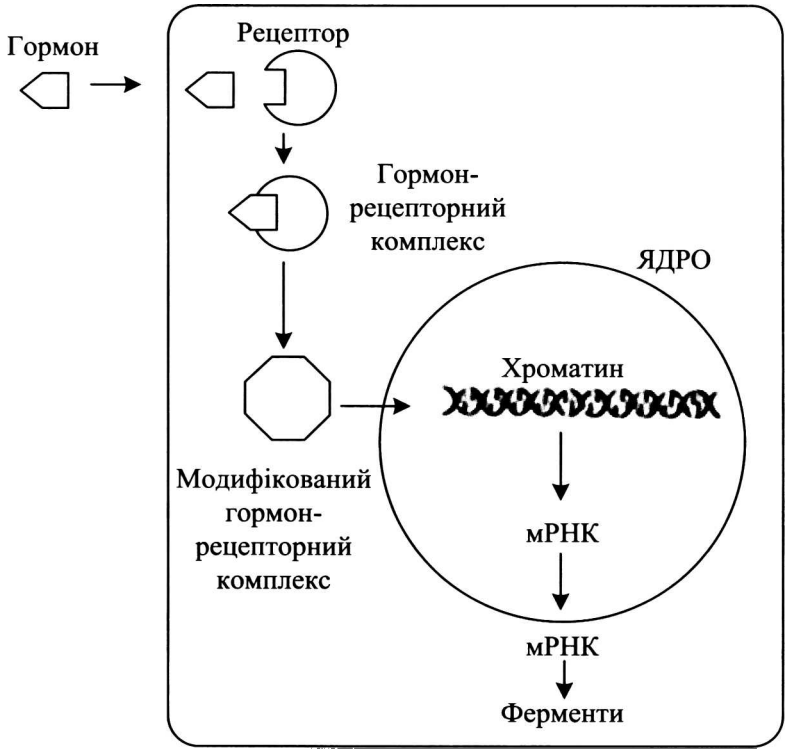


Рис. 5.3. **Схема біохімічних механізмів дії стероїдних і тиреоїдних гормонів**

Рецептори стероїдних гормонів — білки з молекулярною масою 200—300 кДа. Білковий рецептор за відсутності цих гормонів зв'язаний з комплексом білків теплового шоку (англ. **h**eat **s**hock **p**roteins, Hsp), які приєднуються до рецептора так, що закривають його ДНК-єднальний домен. Коли гормон взаємодіє з рецептором, то білок-інгібітор Hsp відділяється від рецептора, у результаті чого рецептор активується. Активований гормон-рецепторний комплекс проникає в ядро клітини, де взаємодіє з певними гормон-розпізнавальними елементами ДНК.

Внутрішньоклітинні рецептори стероїдних гормонів належать до сімейства білків, що містять "цинкові пальці". Пальцеподібні структури цих білків стабілізують атоми цинку. α-Спіраль на зовнішній поверхні "пальця" розпізнає специфічну послідовність нуклеотидних пар ДНК, тобто взаємодіє зі своїм енхансером, і активує специфічні гени: РНК-полімераза з більшою швидкістю зв'язується з промотором відпо-

відного структурного гена, внаслідок чого посилюється трансляція певних білків-ферментів (синтез *de novo*); при зниженні спорідненості, навпаки, — гальмуються транскрипція і синтез ферментних білків. Нуклеотидна послідовність чутливої ділянки ДНК, що взаємодіє з білками-рецепторами, є паліндромною, тобто читається однаково з обох боків (з урахуванням полярності ланцюгів) зліва направо і справа наліво (як, наприклад, слово "радар").

Отже, вплив стероїдних гормонів на синтез білків реалізується на генному рівні. Основна модель дії стероїдних гормонів включає тріаду гормон—ген—фермент.

Рецептори тиреоїдних гормонів перебувають в ядрі у зв'язаному з хроматином стані. Після взаємодії з гормоном змінюється конформація рецептора, що підвищує його спорідненість до ДНК, тобто рецептор може зв'язуватися зі специфічними генами в ядрі, регулюючи експресію генів специфічних протеїнів, наприклад ензимів.

Негеномний механізм дії стероїдних гормонів. Ефекти стероїдних гормонів не лише виявляються через кілька годин, що потрібно для ядерного впливу, а й частина з них спостерігається надто швидко, протягом кількох хвилин. Негеномний ефект стероїдних гормонів може бути реалізований у зв'язуванні на плазматичній мембрані клітини зі специфічними рецепторами й активації каскадних реакцій систем вторинних посередників, наприклад фосфоліпази С, ІТФ, Ca^{2+}, протеїнкінази С. Під впливом стероїдних гормонів у клітині може збільшуватися вміст цАМФ і цГМФ завдяки їхній взаємодії з рецепторами, пов'язаними з воротним механізмом йонних каналів мембран нервових клітин, виступаючи тим самим як модулятори, наприклад, гліцин-, серотонін- або γ-амінобутиратергічних нейронів. Розчиняючись у ліпідному бішарі мембрани, стероїдні гормони можуть змінювати фізичні властивості мембрани, зокрема її плинність або проникність для гідрофільних молекул.

Негеномні ефекти стероїдів полягають у:

— підвищенні проникності мембран;

— посиленні транспортування глюкози й амінокислот;

— вивільненні лізосомальних ферментів;

— зрушенні енергетики мітохондрій;

— збільшенні протягом 5 хв після введення людині альдостерону загального периферійного судинного опору й артеріального тиску;

— зміні транспортування натрію через мембрану еритроцитів (узагалі позбавлених ядра) під впливом альдостерону в дослідах *in vitro*;

— швидкому надходженні Ca^{2+} у клітини ендометрія під впливом естрогенів.

Отже, механізми дії гормонів різної хімічної структури мають не тільки відмінності, а й загальні ознаки. Як і стероїдні, пептидні гормони здатні вибірково впливати на транскрипцію генів у ядрі клітини. Цей ефект пептидних гормонів може бути реалізований не тільки з поверхні клітини при утворенні вторинних посередників, а й проникненням пептидних гормонів усередину клітини за рахунок інтерналізації гормон-рецепторного комплексу.

5.5. РЕГУЛЯЦІЯ СЕКРЕЦІЇ ГОРМОНІВ

У підтриманні фізіологічного рівня гормонів у крові бере участь ціла низка механізмів гомеостазу, що опосередковують контакт між тканиною, яка секретує гормон, і тканиною-мішенню.

Найчастішим є *механізм регуляції за принципом зворотного зв'язку,* наприклад система гіпоталамус—гіпофіз—залоза-мішень (рис. 5.4).

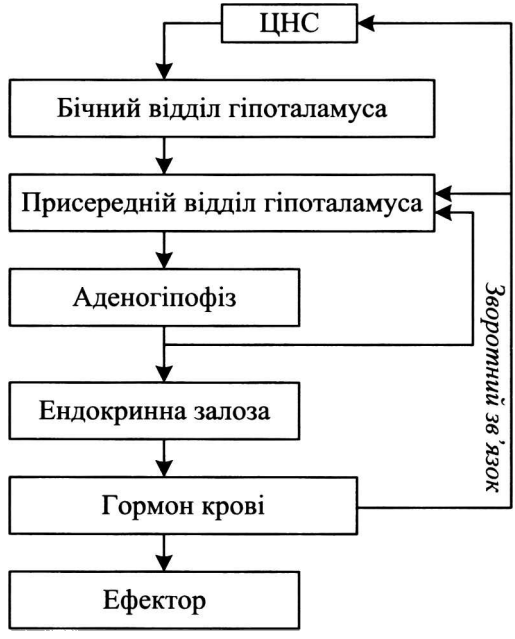


Рис. 5.4. **Схема гіпоталамо-гіпофізарних механізмів регуляції активності ендокринних залоз** (*за Р. Шмідтом, Г. Тевсом, 2005*)

Рилізинг-гормон гіпоталамуса (ліберин) стимулює синтез і вивільнення гормону передньої частки гіпофіза. Він, у свою чергу, стимулює продукування гормону органом-мішенню. З підвищенням концентрації останнього він довгим зворотним ланцюгом інгібує утворення гормонів тропних у гіпофізі й рилізинг — у гіпоталамусі. Однак інгібування може відбуватися й короткою петлею — гіпофіз—гіпоталамус. Такі петлі описано в системах регуляції надниркових, щитоподібної залоз, сім'яників, яєчників.

В іншому випадку *негативний зворотний зв'язок* здійснюється за допомогою метаболітів або субстратів, концентрація яких у крові змінюється під впливом гормону на тканину-мішень. Наприклад, розвиток гіперглікемії (підвищення концентрації глюкози в крові (у нормі рівень глюкози становить 3,3—5,5 ммоль/л) є головним стимулом до синтезу *de novo* та виділення β-клітинами острівців Лангерганса підшлун-

кової залози інсуліну. Якщо розвивається гіпоглікемія, відбувається компенсаторний викид катехоламінів, гормону росту, глюкагону, АКТГ, вазопресину, ангіотензину II.

Регуляція може здійснюватися й *за принципом позитивного зворотного зв'язку*. Так, естрогени й прогестерон сприяють викиду ЛГ, у результаті чого відбувається овуляція, формування жовтого тіла і збільшення продукування цих стероїдів.

Секреція гормонів у організмі пульсує і має добовий, а також сезонний ритм. Патофізіологічні впливи — шок, крововтрата, травма, біль, стрес — порушують рівень регуляції, що в разі недостатньої компенсаторно-адаптаційної відповіді призводить до розвитку ендокринних і метаболічних захворювань.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Виберіть одну правильну відповідь. Усі гормони:
   A. Дають свій ефект через взаємодію з рецепторами
   B. Утворюються в передній частці гіпофіза
   C. Змінюють активність ферментів у клітинах-мішенях
   D. Індукують синтез ферментів у клітинах-мішенях
   E. За хімічною природою є білками

2. Через рецептори на поверхні мембрани клітин діють:
   A. Кортизол
   B. Тироксин
   C. Глюкагон
   D. Прогестерон
   E. Альдостерон

3. Посередниками в дії гормонів, які не проникають через клітинні мембрани, є:
   A. цТМФ
   B. цЦМФ
   C. цУМФ
   D. цАМФ
   E. АТФ

4. Які гормони діють на генетичний апарат клітини?
   A. Білкової природи
   B. Пептидної природи
   C. Гормони – похідні амінокислот
   D. Стероїдної природи
   E. Поліпептидної природи

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. За якими ознаками класифікують гормони?
2. Схарактеризуйте варіанти дії гормонів.
3. Які гормони використовують цАМФ як вторинний месенджер? Чому ці гормони мають різні фізіологічні ефекти в організмі?
4. Як можна пояснити тривалість дії стероїдних гормонів?

Частина II

МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ, ЛІПІДІВ, АМІНОКИСЛОТ І ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

Розділ 6
МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

Вуглеводи — найпоширеніші органічні речовини в природі. На частку вуглеводів припадає близько 2 % сухої маси тіла людини, у рослинних організмах — близько 80 % сухої маси, тому в біосфері вуглеводів значно більше, ніж усіх інших органічних речовин разом узятих. Центральне місце займають моносахариди: глюкоза, фруктоза, галактоза і гомополісахарид глікоген, що складається із залишків глюкози. Вуглеводи виконують такі різноманітні функції.

Енергетична функція. Близько 2/3 енергії, необхідної людині протягом доби, вивільнюється у процесі окиснення саме вуглеводів. Для діяльності мозку, клітин крові, мозкової речовини нирок практично вся енергія постачається за рахунок окиснення глюкози. При повному розщепленні 1 г глюкози виділяється 17,5 кДж/моль енергії.

Структурна функція. Вуглеводи у складі гліколіпідів, глікопротеїдів і протеоглікanів входять до складу біологічних мембран і органел клітин. Опорну функцію виконує структурний полісахарид целюлоза в рослинних організмах і хондроїтинсульфати — у кістковій тканині.

Гідроосмотична та йонрегулювальна функції. Глікозаміноглікани завдяки високій гідрофільності й негативному заряду здатні утримувати велику кількість води і катіонів. Гіалуронова кислота зв'язує міжклітинну воду і катіони, регулюючи міжклітинний осмотичний тиск, перешкоджає зайвому накопиченню вільної води в міжклітинному просторі, кальцифікації судинних стінок.

Захисна функція. Цю функцію виконують такі вуглеводи:

— глікозаміноглікани, які разом з білками утворюють протеоглікани. Останні входять до складу слизу, що покриває слизові оболонки, а також рідини суглобів та ін. Покриваючи тонким шаром поверхню клітин, глікозаміноглікани захищають їх від механічних, хімічних та інших ушкоджень;

— глікопротеїни крові: альбуміни, глобуліни, антитіла, фактори згортання крові та протизгортальні фактори (гепарин). Ці комплексні сполуки захищають організм від інфекцій, крововтрат і тромбоутворення;

— глюкуронова кислота знешкоджує в печінці токсичні продукти гниття, що утворюються з білків у кишках і надходять у печінку, а також білірубін та інші метаболіти.

Пластична функція. Вуглеводи входять до складу нуклеотидів-макроергів — АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ; нуклеотидів-коферментів — НАД, НАДФ, ФАД, ФМН, КоА та ін.; нуклеїнових кислот — ДНК, РНК, що забезпечують передавання спадкової інформації та біосинтез білка. В аеробних умовах глюкоза розщеплюється до пірувату, який може використовуватися для синтезу амінокислоти аланіну або перетворитися на ацетил-КоА, необхідний для синтезу жирних кислот, холестеролу і кетонових тіл.

Обмін вуглеводів у тканинах охоплює такі основні процеси:

1) ***гліколіз*** — розщеплення глюкози в аеробних умовах до пірувату, а в анаеробних — до лактату;

2) ***глюконеогенез*** — утворення глюкози з речовин невуглеводної природи;

3) ***пентозофосфатний шлях*** — альтернативний шлях катаболізму глюкози — головний процес утворення НАДФН, що використовується для біосинтетичних цілей, і пентоз для біосинтезу нуклеотидів;

4) ***глікогеноліз*** — процес розпаду глікогену до глюкози;

5) ***глікогенез*** — біосинтез глікогену з глюкози в тканинах.

6.1. ГЛІКОЛІЗ

Головним шляхом катаболізму глюкози є гліколіз (від грец. *glykos* — солодкий і *lysis* — розчинення, розкладання, розпад). У цьому процесі використовується 60—70 % моносахаридів, переважно глюкоза. У більшості тканин організму людини відбувається повне аеробне розщеплення глюкози до CO_2 і H_2O з вивільненням енергії. Першим етапом цього процесу, специфічного для вуглеводів, є гліколіз з утворенням піровиноградної кислоти. Піруват проникає в мітохондрію і зазнає окисного декарбоксилування, тобто втрачає CO_2, а двокарбоновий фрагмент перетворюється на ацетил-КоА, який окиснюється до CO_2 і H_2O у ЦТК. Якщо у клітині вміст кисню недостатній, наприклад під час інтенсивного фізичного навантаження м'язів, піруват перетворюється до молочної кислоти (лактату). У клітинах, що не мають мітохондрій (еритроцити) чи окисна здатність яких низька (сітківка ока, сім'яники, мозкова частина нирок, злоякісні пухлини), також відбувається гліколітичний розпад глюкози до лактату.

Гліколіз — це послідовність ферментативних реакцій, під час яких шестикарбонова молекула глюкози розщеплюється на дві молекули пірувату чи лактату з утворенням АТФ.

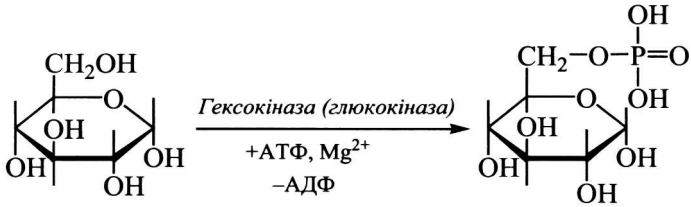
У гліколізі можна умовно виділити дві стадії:

I — фосфорилювання глюкози і перетворення її на гліцеральдегід-3-фосфат. Ця стадія гліколізу складається з 5 реакцій, де витрачається 2 молекули АТФ;

II — перетворення гліцеральдегід-3-фосфату на піруват. Ця стадія також складається з 5 ферментативних реакцій. Відбувається перетворення 2 молекул гліцеральдегід-3-фосфату на 2 молекули пірувату. У процесі цього перетворення синтезується 4 молекули АТФ шляхом субстратного фосфорилювання.

Реакції I стадії гліколізу

1. Фосфорилювання глюкози до глюкозо-6-фосфату під дією *гексокінази* або *глюкокінази* за участю АТФ і йонів Mg^{2+}:



Глюкоза Глюкозо-6-фосфат

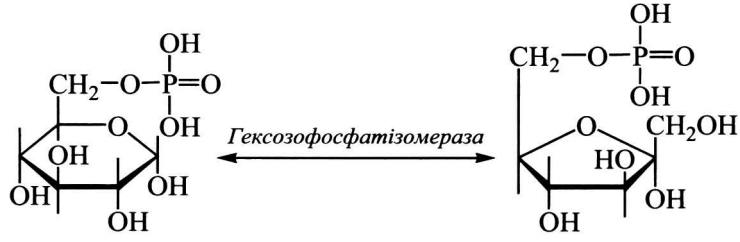
Глюкокіназа на відміну від гексокінази:

— каталізує фосфорилювання тільки глюкози, а гексокіназа — всіх гексоз;

— її активність не пригнічується високими концентраціями глюкозо-6-фосфату.

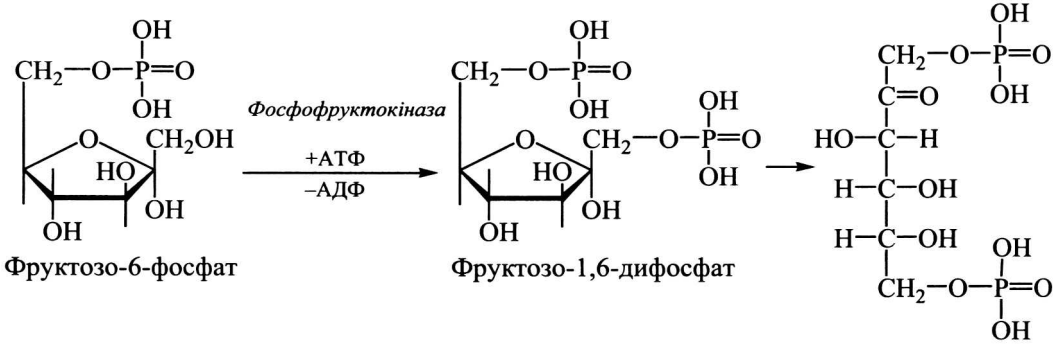
Глюкозо-6-фосфат, що утворився в печінці в результаті глюкокіназної реакції, використовується в основному на біосинтез глікогену.

2. Ізомеризація глюкозо-6-фосфату у фруктозо-6-фосфат. Реакцію каталізує *гексозофосфатізомераза*. Рівновага реакції встановлюється за концентрації глюкозо-6-фосфату 70 % і фруктозо-6-фосфату 30 %:



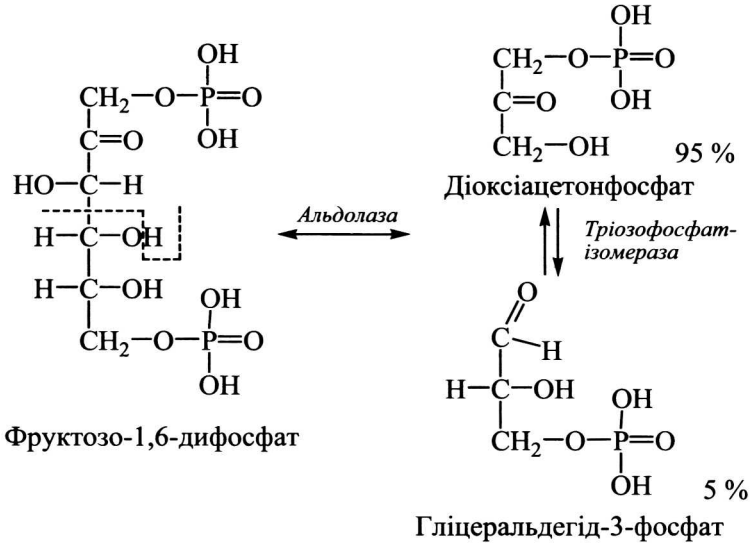
Глюкозо-6-фосфат Фруктозо-6-фосфат

3. Фосфорилювання фруктозо-6-фосфату до фруктозо-1,6-дифосфату за участю АТФ і йонів Mg^{2+} під впливом *фосфофруктокінази*. Фермент активується АДФ та АМФ і пригнічується АТФ. Фруктозо-1,6-дифосфат — типовий субстрат гліколізу. Ця реакція необоротна, найповільніша реакція гліколізу.



Фруктозо-6-фосфат Фруктозо-1,6-дифосфат

4. Розщеплення фруктозо-1,6-дифосфату *альдолазою* на дві фосфотріози — гліцеральдегід-3-фосфат і діоксіацетонфосфат:



Фруктозо-1,6-дифосфат

Діоксіацетонфосфат

Гліцеральдегід-3-фосфат

5. Ізомеризація тріозофосфатів. Дві фосфотріози, що утворилися, взаємно перетворюються одна на одну за участю *тріозофосфатізомерази*. Динамічна рівновага цієї реакції встановлюється за концентрації гліцеральдегід-3-фосфату близько 5 % і діоксіацетонфосфату — близько 95 %, тобто рівновага реакції зміщена в бік утворення діоксіацетонфосфату.

Діоксіацетонфосфат може перетворюватися на:

1) гліцеральдегід-3-фосфат;

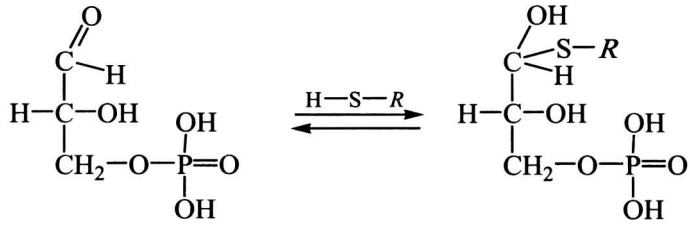
2) гліцерофосфат під впливом *гліцерофосфатдегідрогенази*, коферментом якої є НАД$^+$. Гліцерофосфат використовується для біосинтезу ліпідів у цитозолі. Отже, завдяки гліколізу забезпечується взаємозв'язок між обміном вуглеводів і жирів та їх взаємоперетворення.

Однак, незважаючи на це, подальше перетворення глюкози відбувається окисненням гліцеральдегід-3-фосфату внаслідок дуже економного залучення клітиною метаболітів до окисних процесів у режимі "розумної достатності".

Реакції II стадії гліколізу

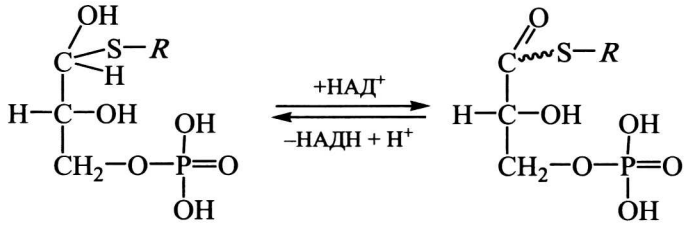
1. Перетворення гліцеральдегід-3-фосфату на 1,3-дифосфогліцеринову кислоту. Цей процес каталізує *гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа*, коферментом якої є НАД$^+$. Процес відбувається в кілька етапів:

а) приєднання гліцеральдегід-3-фосфату до HS-групи цистеїну гліцеральдегідфосфатдегідрогенази. Утворюється відновлена форма фермент-субстратного комплексу:



Гліцеральдегід-3-фосфат Фермент-субстратний комплекс, відновлена форма

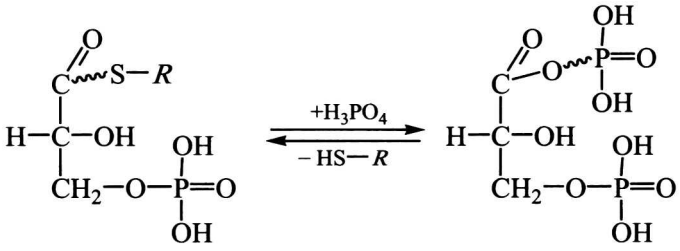
б) окиснення фермент-субстратного комплексу шляхом відщеплення 2 атомів гідрогену і приєднання їх до НАД$^+$, який перетворюється на відновлену форму (НАДН + Н$^+$). НАДН + Н$^+$ відділяється від ферменту і переносить протони й електрони на інший субстрат (зокрема, піруват або оксалоацетат), а з активним центром знову зв'язується НАД$^+$:



Відновлена форма Окиснена форма

У результаті окиснення фермент-субстратного комплексу утворюється енергія, зосереджена в карбоксил-тіоловому макроергічному зв'язку;

в) взаємодія окисненої форми фермент-субстратного комплексу з фосфатною кислотою. Карбоксил-тіоловий макроергічний зв'язок під впливом H_3PO_4 перетворюється на макроергічний карбоксил-фосфатний зв'язок. При цьому утворюється 1,3-дифосфогліцеринова кислота (1,3-ДФГК), енергія якої використовується для синтезу АТФ, і вивільнюється фермент *гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа*:



Окиснена форма 1,3-Дифосфогліцерат

2. Перенесення фосфатної групи від 1,3-дифосфогліцерату на АДФ з утворенням АТФ і 3-фосфогліцерату. При цьому залишок фосфатної кислоти й енергія мак-

роергічного карбоксил-фосфатного зв'язку переноситься на АДФ з утворенням АТФ. Каталізує цю реакцію *фосфогліцераткіназа*:



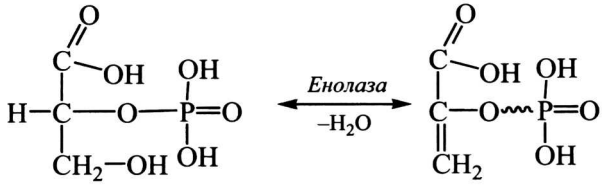
1,3-Дифосфогліцерат 3-Фосфогліцерат

3. Перетворення 3-фосфогліцерату на 2-фосфогліцерат під впливом *фосфогліцератмутази*. Відбувається внутрішньомолекулярна перебудова. Кофактором ферменту є 2,3-дифосфогліцерат:



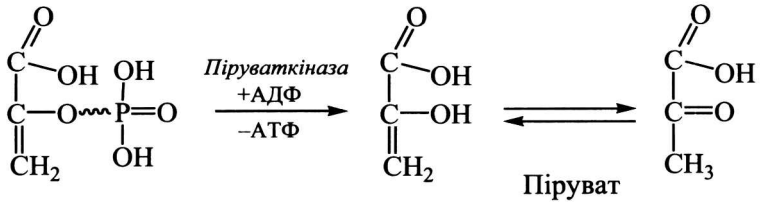
3-Фосфогліцерат 2-Фосфогліцерат

4. Дегідратація 2-фосфогліцерату й перетворення його на 2-фосфоенолпіруват. Каталізує реакцію *енолаза (фосфопіруватгідратаза)*. 2-Фосфоенолпіруват має макроергічний карбоксил-фосфатний зв'язок, енергія якого використовується для синтезу нової молекули АТФ:



2-Фосфогліцерат 2-Фосфоенолпіруват

5. Перенесення фосфатної групи від фосфоенолпірувату на АДФ. Каталізує реакцію *піруваткіназа*. Макроергічний фосфат переноситься на АДФ з утворенням АТФ, а фосфоенолпіруват перетворюється на енольну форму пірувату. Неферментативним шляхом (спонтанно) відбувається перехід енольної форми пірувату в кетоформу:



Фосфоенолпіруват Енольна форма Піруват Кетонна форма

Гліколіз відбувається у цитоплазмі клітини, де локалізовані всі вищевказані ферменти. З десяти реакцій гліколізу три реакції необоротні: гексокіназна, фосфофруктокіназна і піруваткіназна.

Сумарне рівняння аеробного гліколізу таке:

$$\text{Глюкоза} + 2\text{АТФ} + 2\text{АДФ} + 2H_3PO_4 + 2\text{НАД}^+ \longrightarrow$$
$$\longrightarrow 2\text{Піруват} + 4\text{АТФ} + 2H_2O + 2\text{НАДН}.$$

В анаеробних умовах піруват під дією *лактатдегідрогенази* (ЛДГ) відновлюється до лактату:



Піруват Лактат

Коферментом ЛДГ є НАД^+, який відновлюється до $\text{НАДН} + \text{H}^+$ при окисненні гліцеральдегід-3-фосфату (3-ФГА) (див. II етап, реакція 1) і використовується під час перетворення пірувату на лактат (молочну кислоту), тобто відбувається процес гліколітичної оксидоредукції (рис. 6.1).

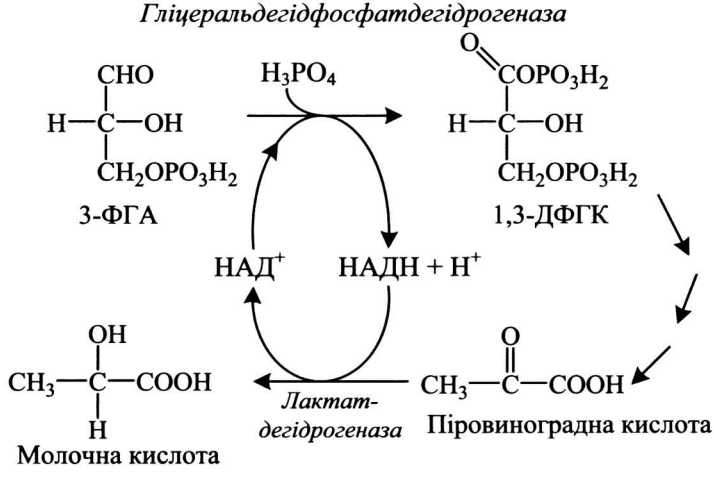


Рис. 6.1. **Схема процесу гліколітичної оксидоредукції**

В аеробних умовах НАДН + H^+, що утворився в гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, передає атоми гідрогену не на піруват, як це відбувається в анаеробних умовах, а на ланцюг тканинного дихання мітохондрій.

6.1.1. Біологічна роль і енергетика гліколізу

Анаеробний гліколіз забезпечує клітини енергією в анаеробних умовах. Оскільки перші живі організми з'явилися на Землі в той час, коли її атмосфера ще не містила кисню, анаеробний гліколіз варто вважати найбільш давнім із біологічних механізмів, призначених для отримання енергії з органічних речовин. З усіх тканин анаеробний гліколіз найінтенсивніше відбувається в м'язах під час роботи, наприклад, бігу спортсмена на 100 м. Кисень не встигає швидко надходити в м'язи і забезпечувати окиснення пірувату і пов'язаний з ним синтез АТФ. У цих умовах м'язи використовують як "паливо" наявний запас глікогену і генерують АТФ за допомогою анаеробного гліколізу, кінцевим продуктом якого є лактат. Тому під час бігу на короткі дистанції у крові накопичується значна кількість лактату. У період відпочинку цей лактат перетворюється в печінці на глюкозу, яка надходить у м'язи (цикл Корі; рис. 6.2).

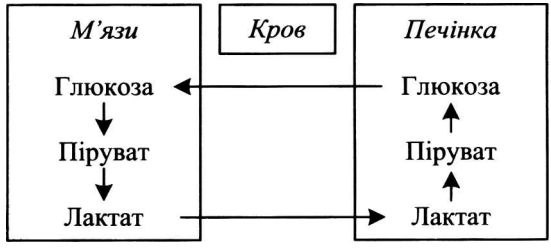


Рис. 6.2. **Цикл Корі (глюкозо-лактатний цикл)**

Однак є дані, що лактат, накопичений у м'язах під час роботи, може залучатися до глюкогеногенезу, не залишаючи м'язи.

Крім лактату, з пірувату в м'язах може утворюватися шляхом трансамінування аланін, що надходить у кров і транспортується в печінку, де перетворюється на піруват, а останній — на глюкозу (глюкозо-аланіновий цикл; рис. 6.3).

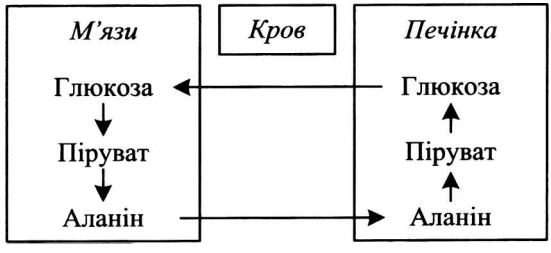


Рис. 6.3. **Глюкозо-аланіновий цикл**

На етапі анаеробного гліколізу вивільнюється 6—7 % енергії. На I стадії гліколізу з 1 молекули глюкози утворюється 2 молекули гліцеральдегід-3-фосфату, окиснення яких до пірувату пов'язане із синтезом 4 молекул АТФ:

а) у фосфогліцераткіназній реакції за рахунок енергії 1,3-дифосфогліцерату;

б) у піруваткіназній реакції за рахунок енергії фосфоенолпірувату.

Оскільки 2 молекули АТФ споживається на I стадії гліколізу (гексокіназна і фосфофруктокіназна реакції), енергетичний баланс анаеробного гліколізу становить 4 − 2 = 2 молекули АТФ на 1 молекулу глюкози.

В аеробних умовах одним із продуктів гліколізу є НАДН + H^+, що утворюється при окисненні гліцеральдегід-3-фосфату. Причому на кожну молекулу глюкози утворюється 2 молекули НАДН + H^+. Мембрана мітохондрій непроникна для НАДН + H^+, що утворився в процесі гліколізу в цитоплазмі клітини. Для передання гідрогену з цитоплазматичного НАДН + H^+ на дихальний ланцюг внутрішньої мембрани мітохондрій існують так звані *човникові системи*. У клітинах печінки, міокарда і нирок функціонує малат-аспартатна човникова система (рис. 6.4), яка забезпечує утворення 3 молекул АТФ на 1 молекулу цитоплазматичного НАДН.

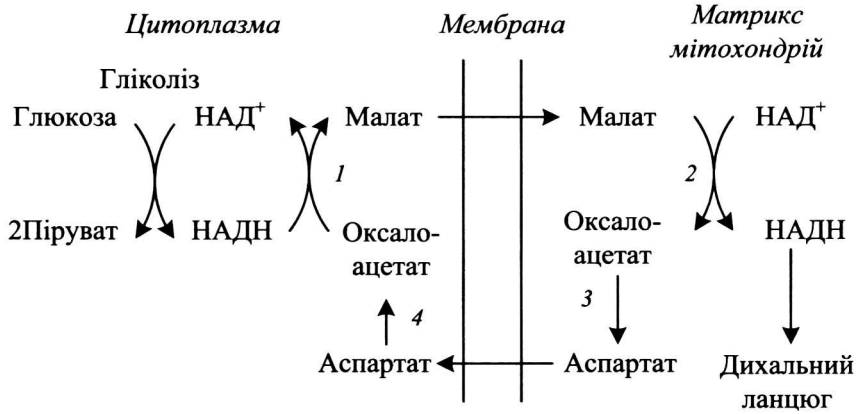


Рис. 6.4. **Схема перенесення НАДН із цитоплазми у матрикс мітохондрії за участю малат-аспартатної човникової системи:**

1 — цитоплазматична малатдегідрогеназа; *2* — мітохондріальна малатдегідрогеназа; *3* — аспартатамінотрансфераза мітохондрій; *4* — аспартатамінотрансфераза цитоплазми

У скелетних м'язах і клітинах мозку перенесення гідрогену з цитоплазматичного НАДН здійснює *гліцеролфосфатна човникова система* (рис. 6.5).

За гліцеролфосфатним човниковим механізмом 1 молекула НАДН, що утворилася в процесі перетворення гліцеральдегід-3-фосфату на 1,3-дифосфогліцеринову кислоту, дає 2 молекули АТФ. На відміну від цитоплазматичної гліцерол-3-фосфатдегідрогенази, коферментом якої є НАД, мітохондріальна гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа — ФАД$^+$-залежний фермент. $ФАДН_2$ передає електрони й протони на KoQ, тому утворюються не 3, а 2 молекули АТФ.

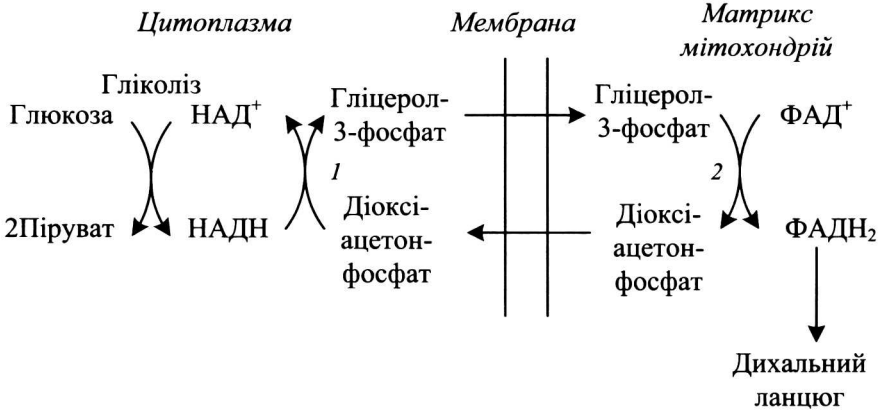


Рис. 6.5. **Схема перенесення НАДН із цитоплазми у матрикс мітохондрії за участю гліцеролфосфатної човникової системи:**
1 — цитоплазматична НАД-залежна гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа; *2* — мітохондріальна ФАД-залежна гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа

Отже, на першому етапі енергетична ефективність аеробного гліколізу більша, ніж анаеробного, і становить 2 + 6 = 8 молекул АТФ, якщо функціонує малат-аспартатний човниковий механізм, і 2 + 4 = 6 молекул АТФ, якщо гліцеролфосфатний. Дві молекули пірувату в процесі окисного декарбоксилування перетворюються на 2 молекули ацетил-КоА, і утворюється 6 молекул АТФ (див. розд. 3.2). Якщо 2 молекули ацетил-КоА, утворених в аеробних умовах з пірувату, окиснюючись у ЦТК, дають по 12 молекул АТФ кожна, то енергетична цінність аеробного окиснення глюкози до CO_2 і H_2O дорівнює 36—38 молекулам АТФ.

6.1.2. Регуляція гліколізу

Більшість реакцій гліколізу — оборотні, однак три з них мають яскраво виражений екзергонічний характер, тому їх можна розглядати як фізіологічно необоротні. Ці реакції каталізуються *гексокіназою* (чи *глюкокіназою*), *фосфофруктокіназою* та *піруваткіназою* і слугують головними ділянками, на яких відбувається регуляція гліколізу.

1. Гексокіназа (у скелетних м'язах) алостерично інгібується глюкозо-6-фосфатом. Інсулін активує гексокіназу II у м'язах. Глюкокіназа каталізує фосфорилювання глюкози за високої її концентрації, наприклад у печінці, куди з тонкої кишки по системі воротної вени інтенсивно надходить глюкоза після споживання і перетравлювання їжі.

2. Фосфофруктокіназа — ключовий фермент, який каталізує реакцію, що лімітує швидкість усього процесу (найповільніша реакція). Алостеричні інгібітори — АТФ і цитрат. АМФ, АДФ, фруктозо-2,6-дифосфат — алостеричні активатори. Рівень

фруктозо-2,6-дифосфату збільшується під дією інсуліну і знижується під впливом глюкагону.

3. Піруваткіназа — фермент, активний у дефосфорильованій формі. Глюкагон (у гепатоцитах) і адреналін (у міоцитах) інгібують фермент, стимулюючи його фосфорилювання. Інсулін, навпаки, стимулює дефосфорилювання ферменту. Ефекти інсуліну, зумовлені дефосфорилюванням та фосфорилюванням ферментів, виявляються дуже швидко (протягом кількох хвилин і навіть секунд). Алостеричний активатор — фруктозо-2,6-дифосфат. Алостеричний інгібітор — АТФ і ацетил-КоА.

Для більшості пацієнтів з дефіцитом гліколітичних ферментів (піруваткінази в еритроцитах) характерна *гемолітична анемія* внаслідок зменшення швидкості синтезу АТФ. Енергія АТФ необхідна для підтримання цілісності мембрани еритроцитів.

Контроль гліколізу здійснюється за допомогою лактатдегідрогенази та її ізоферментів. У тканинах з аеробним метаболізмом (тканини серця, нирок) переважають $ЛДГ_1$, $ЛДГ_2$, які інгібуються невеликими концентраціями пірувату, що перешкоджає утворенню лактату і сприяє утворенню ацетил-КоА, який окиснюється в ЦТК. У скелетних м'язах активність $ЛДГ_5$ максимальна за концентрацій пірувату, що інгібують $ЛДГ_1$. Переважання ізоферментів $ЛДГ_5$ і $ЛДГ_4$ зумовлює інтенсивний анаеробний гліколіз зі швидким перетворенням пірувату на лактат.

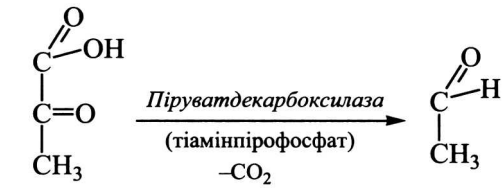
У стані спокою після інтенсивної м'язової роботи в клітину надходить кисень, запускаючи мітохондріальні дихальні ланцюги. Процес гліколізу автоматично гальмується. Зниження споживання глюкози і припинення продукування молочної кислоти клітиною за наявності кисню називають *ефектом Пастера*. Біохімічний механізм ефекту полягає в конкуренції за піруват між піруватдегідрогеназою і лактатдегідрогеназою. Спорідненість до пірувату піруватдегідрогенази набагато вища, і в аеробних умовах вона окиснює більшу частину пировиноградної кислоти.

Як тільки надходження кисню зменшується (недостатність кровообігу, тромбоз тощо), внутрішньомітохондріальні процеси дихання не відбуваються, накопичення у мітохондріях НАДН гальмує ЦТК, ацетил-КоА не окиснюється в ЦТК й інгібує піруватдегідрогеназу. Пірувату нічого не залишається, як перетворюватися на лактат. У ракових клітинах гліколіз відбувається зі швидкістю, яка значно перевищує можливості ЦТК. У результаті утворення пірувату перевершує його споживання, що призводить до накопичення лактату в пухлинній тканині. Такий стан має назву *лактоацитоз*.

6.2. СПИРТОВЕ БРОДІННЯ

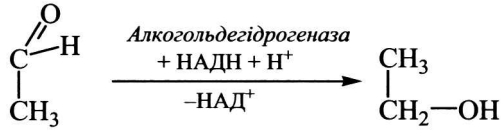
У мікроорганізмах, наприклад дріжджах, в анаеробних умовах глюкоза розщеплюється також до пірувату. Далі піруват перетворюється не на лактат, а на етиловий спирт. Це перетворення відбувається за двома реакціями:

1) декарбоксилування пірувату до ацетальдегіду. Каталізує реакцію *піруватдекарбоксилаза*, коферментом якої є ТПФ:



Піруват Ацетальдегід

2) відновлення ацетальдегіду до етанолу. Каталізує реакцію *алкогольдегідрогеназа*, коферментом якої є НАД$^+$. Відновлення ацетальдегіду відбувається за рахунок НАДН + Н$^+$, що утворився при окисненні гліцеральдегід-3-фосфату. Процес перетворення глюкози на етанол і CO_2 називається *спиртовим бродінням*.



Ацетальдегід Етанол

6.3. ПЕНТОЗОФОСФАТНИЙ ШЛЯХ КАТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ

Глюкозо-6-фосфат посідає центральне місце в метаболізмі вуглеводів. Крім використання глюкозо-6-фосфату в реакціях гліколізу, він може катаболізуватися пентозофосфатним шляхом обміну вуглеводів.

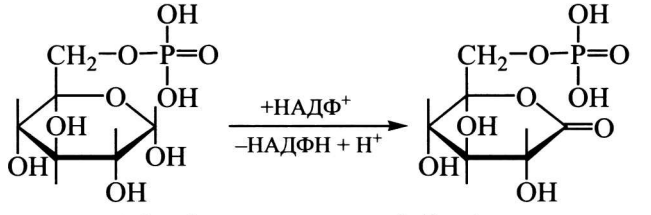
Пентозофосфатний шлях має дві фази:

— *аеробну,* або *окисну, фазу*, у якій глюкозо-6-фосфат зазнає окиснення і декарбоксилування з утворенням фосфопентоз;

— *анаеробну*, або фазу неокисних перетворень фосфопентоз.

Аеробна фаза відбувається в кілька реакцій:

1) окиснення глюкозо-6-фосфату шляхом дегідрування і перетворення його на 6-фосфоглюколактон:

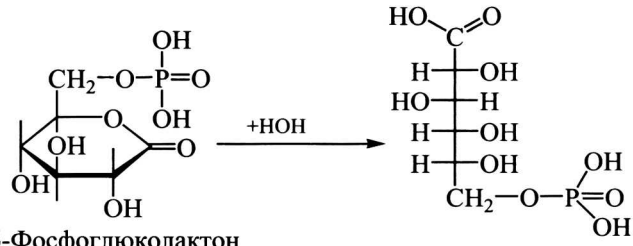


Глюкозо-6-фосфат 6-Фосфоглюколактон

Каталізує цю реакцію *глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа*, коферментом якої є НАДФ$^+$, що відновлюється до НАДФН + Н$^+$.

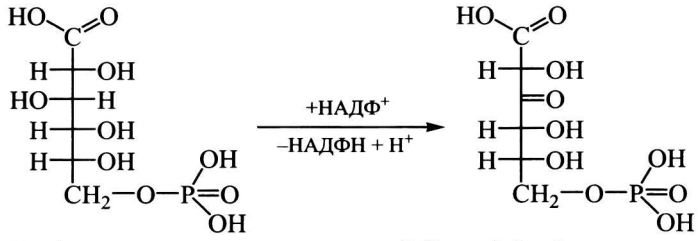
У деяких людей спостерігаються мутації, що спричинюють нестачу глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. У результаті порушується утворення НАДФН + H^+, що призводить до гемолізу еритроцитів і гемолітичної анемії, особливо після вживання пацієнтами антималярійних препаратів, аспірину, сульфаніламідних препаратів. Такі самі порушення викликає у людей споживання бобів Vicia faba (фавізм);

2) гідратація 6-фосфоглюколактону. Ця сполука приєднує до себе молекулу води спонтанно або ферментативно за участю *глюконолактонази* і перетворюється на 6-фосфоглюконову кислоту:



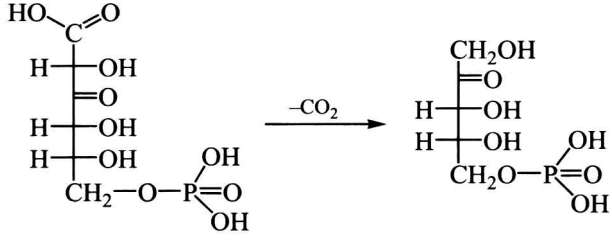
6-Фосфоглюколактон — 6-Фосфоглюконова кислота

3) окиснення 6-фосфоглюконової кислоти до 3-кето-6-фосфоглюконової кислоти. Каталізує реакцію *фосфоглюконатдегідрогеназа*, кофермент її — НАДФ$^+$. У ході цієї реакції утворюється друга молекула НАДФН + H^+:



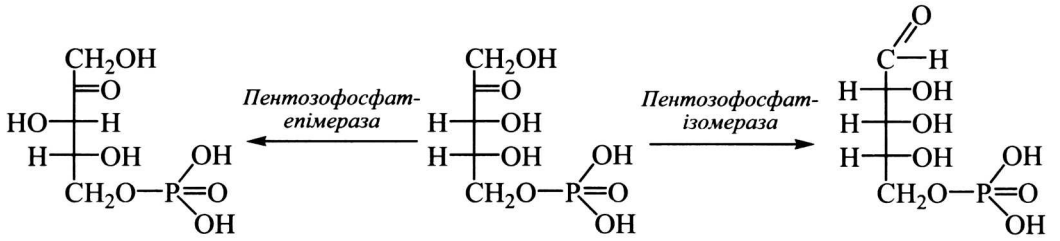
6-Фосфоглюконова кислота — 3-Кето-6-фосфоглюконова кислота

4) декарбоксилування 3-кето-6-фосфоглюконової кислоти до рибулозо-5-фосфату. Каталізує цю реакцію також *фосфоглюконатдегідрогеназа*:



3-Кето-6-фосфоглюконова кислота — Рибулозо-5-фосфат

5) взаємоперетворення фосфопентоз. Рибулозо-5-фосфат під впливом ферменту *пентозофосфатізомерази* може перетворюватися на рибозо-5-фосфат або під впливом ферменту *пентозофосфатепімерази* — на ксилулозо-5-фосфат:



Ксилулозо-5-фосфат Рибулозо-5-фосфат Рибозо-5-фосфат

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

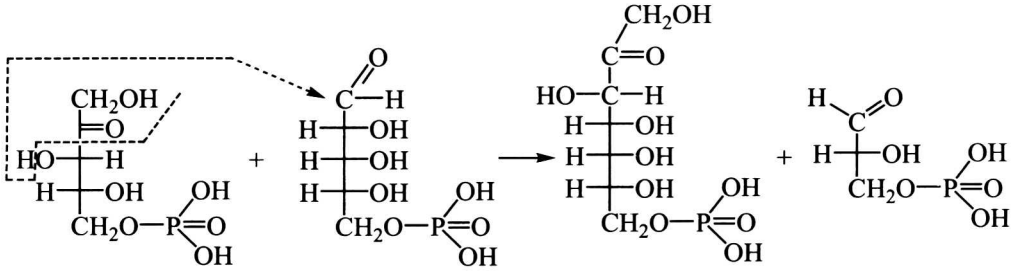
— фосфопентозами, які необхідні для біосинтезу нуклеотидів, нуклеїнових кислот (становлять близько 40 % їх молекулярної маси);

— відновленою формою НАДФ і покриває потреби організму в НАДФН + H^+ приблизно на 50 %. Відновлений НАДФ є донором атомів гідрогену для біосинтезу вищих жирних кислот, холестеролу, пуринових основ тощо, використовується в мікросомальному окисненні під час знешкодження лікарських засобів і отрут у печінці, у синтезі жовчних кислот, стероїдних гормонів, знешкодженні амоніаку шляхом відновного амінування. Про важливу роль пентозофосфатного шляху для біосинтезу вищих жирних кислот свідчить те, що в жировій тканині він становить близько 50 % порівняно з гліколізом (тобто 50 % глюкози витрачається не в гліколізі, а в пентозофосфатному шляху обміну вуглеводів), а в м'язовій тканині всього — 0,3 %. У печінці пентозофосфатний шлях становить 2,5—3 % порівняно з гліколізом, тобто приблизно в 10 разів більше, ніж у м'язах.

Залежно від умов обміну речовин пентозофосфатний шлях може завершитися на аеробній фазі. За інших умов пентозний шлях обміну вуглеводів переходить в анаеробну (неокиснювальну) фазу.

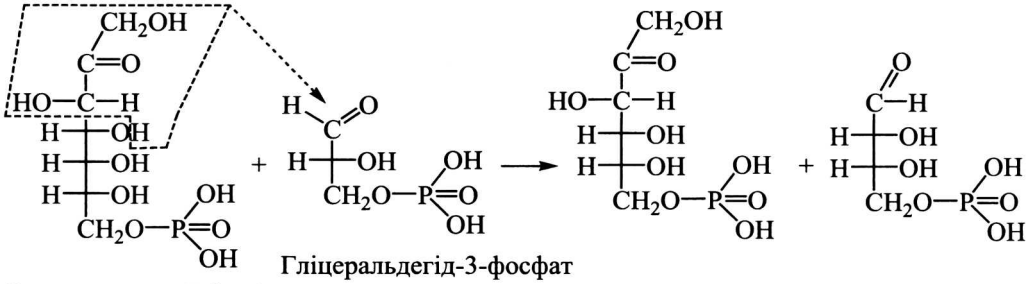
У цій фазі можливі такі перетворення фосфорних ефірів моносахаридів.

1. Перенесення гліколевого альдегіду від ксилулозо-5-фосфату на рибозо-5-фосфат. При цьому утворюються седогептулозо-7-фосфат і гліцеральдегід-3-фосфат. Каталізує реакцію *транскетолаза*, коферментом якої ТПФ:



Ксилулозо-5-фосфат Рибозо-5-фосфат Седогептулозо-7-фосфат Гліцеральдегід-3-фосфат

2. Перенесення трикарбонового фрагмента від седогептулозо-7-фосфату на гліцеральдегід-3-фосфат. Утворюється при цьому фруктозо-6-фосфат і еритрозо-4-фосфат. Каталізує реакцію *трансальдолаза*:

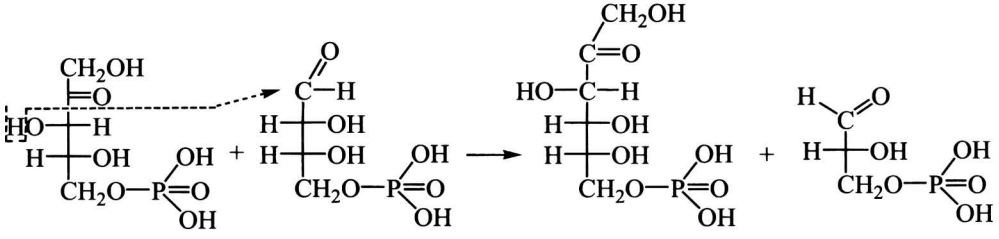


Седогептулозо-7-фосфат Гліцеральдегід-3-фосфат Фруктозо-6-фосфат Еритрозо-4-фосфат

Фруктозо-6-фосфат окиснюється шляхом гліколізу або перетворюється на глюкозо-6-фосфат під дією ферменту *гексозофосфатізомерази*.

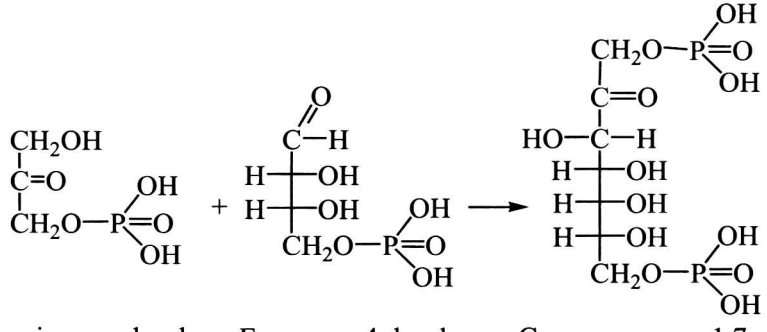
Утворений еритрозо-4-фосфат відіграє ключову роль у неокисних реакціях пентозофосфатного шляху. Залежно від концентрації еритрозо-4-фосфату він може взаємодіяти з ксилулозо-5-фосфатом або з діоксіацетонфосфатом.

3. Перенесення гліколевого альдегіду від ксилулозо-5-фосфату на еритрозо-4-фосфат з утворенням фруктозо-6-фосфату й гліцеральдегід-3-фосфату. Каталізує реакцію *транскетолаза*:



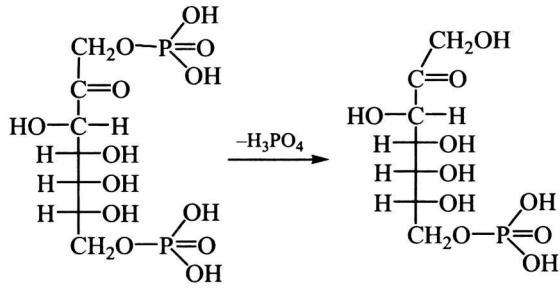
Ксилулозо-5-фосфат Еритрозо-4-фосфат Фруктозо-6-фосфат Гліцеральдегід-3-фосфат

4. Взаємодія еритрозо-4-фосфату з діоксіацетонфосфатом. Каталізує цю реакцію *трансальдолаза*. В результаті утворюється седогептулозо-1,7-дифосфат:



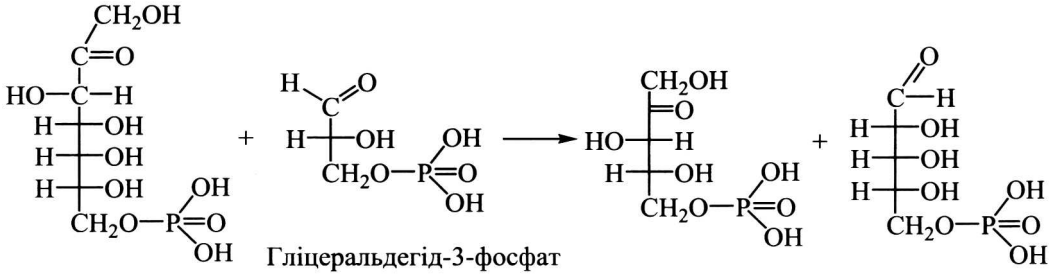
Діоксіацетонфосфат Еритрозо-4-фосфат Седогептулозо-1,7-дифосфат

5. Седогептулозо-1,7-дифосфат під впливом *фосфатази* дефосфорилюється до седогептулозо-7-фосфату:



Седогептулозо-1,7-дифосфат Седогептулозо-7-фосфат

6. Седогептулозо-7-фосфат може взаємодіяти з гліцеральдегід-3-фосфатом. При цьому утворюються ксилулозо-5-фосфат і рибозо-5-фосфат. Каталізує реакцію *транскетолаза*:



Седогептулозо-7-фосфат Гліцеральдегід-3-фосфат Ксилулозо-5-фосфат Рибозо-5-фосфат

Головне значення анаеробної фази пентозофосфатного шляху — утворення фосфопентоз із проміжних продуктів гліколізу (фруктозо-6-фосфату, гліцеральдегід-3-фосфату і діоксіацетонфосфату) або використання фосфопентоз у реакціях гліколізу, що забезпечує взаємозв'язок гліколізу й пентозофосфатного шляху обміну вуглеводів.

Обидва процеси — пентозофосфатний шлях і гліколіз — відбуваються в цитоплазмі клітини і можуть взаємоперемикатися. Важливим регулятором такого перемикання є еритрозо-4-фосфат. За низької концентрації еритрозо-4-фосфату активується гексозофосфатізомераза, що зумовлює посилене перетворення фруктозо-6-фосфату на глюкозо-6-фосфат, а останній окиснюється у випадку пентозофосфатного шляху, тобто за низьких концентрацій еритрозо-4-фосфату активується не гліколіз, а пентозофосфатний шлях обміну вуглеводів. Відбувається накопичення пентозофосфатів з метаболітів гліколізу.

За високої концентрації еритрозо-4-фосфату в клітині він пригнічує активність гексозофосфатізомерази, і фруктозо-6-фосфат перетворюється на фруктозо-1,6-дифосфат, тобто метаболітний потік іде шляхом гліколізу. Відбувається залучення фосфопентоз, що утворилися в процесі розпаду нуклеїнових кислот або нуклеотидів, до утворення метаболітів гліколізу.

6.4. МЕТАБОЛІЗМ ФРУКТОЗИ

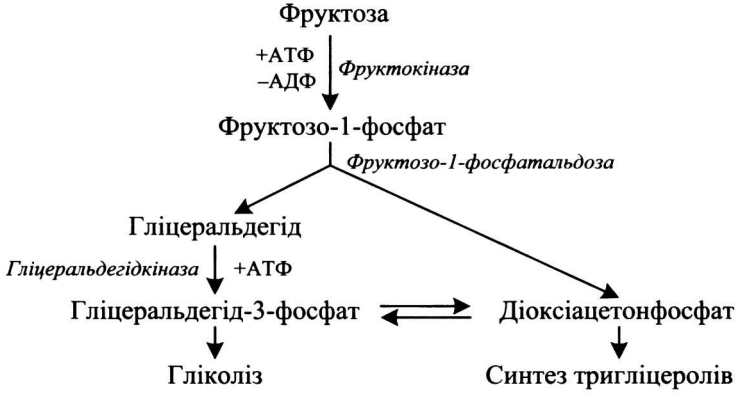
На частку фруктози припадає значна частка вуглеводів, що надходять з їжею (за добу близько 100 г). Джерелами фруктози є фрукти, мед і дисахарид сахароза, яка в тонкій кишці перетворюється на глюкозу і фруктозу. У жировій тканині фруктоза під дією гексокінази і за участю АТФ перетворюється на фруктозо-6-фосфат, який під впливом фосфофруктокінази і ще однієї молекули АТФ перетворюється на фруктозо-1,6-дифосфат і далі окиснюється шляхом гліколізу, або за участю гексозофосфатізомерази перетворюється на глюкозо-6-фосфат, що бере участь у гліколізі, синтезі глікогену, пентозофосфатному шляху чи утворенні глюкози.

Метаболізм фруктози в жировій тканині (1-й шлях)



У печінці фруктоза перетворюється на фруктозо-1-фосфат за допомогою фруктокінази. Фруктозо-1-фосфат розщеплюється альдолазою на гліцеральдегід і діоксіацетонфосфат. Гліцеральдегід може включатися в гліколіз після фосфорилювання з утворенням гліцеральдегід-3-фосфату. Ця реакція каталізується іншим ферментом печінки — *гліцеральдегідкіназою*. Дві тріози — діоксіацетонфосфат і гліцеральдегід-3-фосфат — можуть використовуватися в гліколітичному шляху чи конденсуватися під дією альдолази з наступним перетворенням на глюкозу:

Метаболізм фруктози в печінці (2-й шлях)



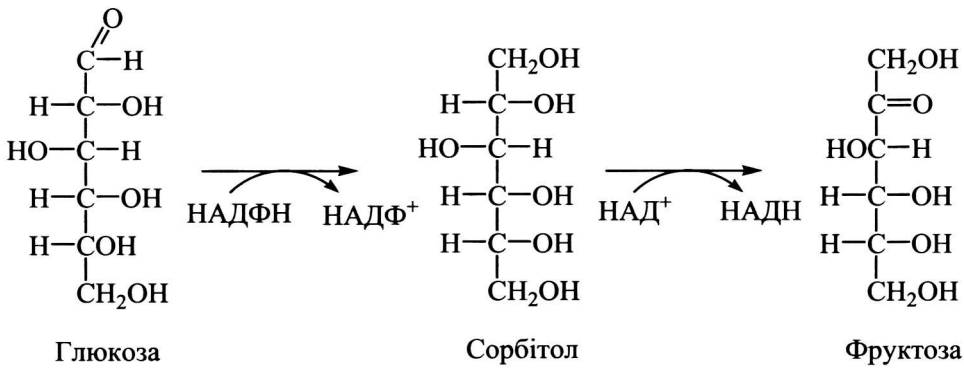
Метаболізм фруктози в печінці гліколітичним шляхом відбувається набагато швидше, ніж метаболізм глюкози. Це пояснюється тим, що фруктоза минає стадію, характерну для метаболізму глюкози, яка каталізується фосфофруктокіназою, і здійснює метаболічний контроль швидкості катаболізму глюкози. Це дає змогу фруктозі інтенсифікувати в печінці процеси метаболізму, що ведуть до синтезу жирних кислот, їхню етерифікацію і секрецію ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Зі спадковою недостатністю фруктозо-1-фосфатальдолази (альдолаза В) у печінці й нирках пов'язана вроджена непереносимість фруктози. У такому разі, за наявності фруктози в їжі, у тканинах накопичується фруктозо-1-фосфат, що інгібує альдолазу фруктозо-1,6-дисфосфату (альдолаза А), яка міститься в більшості тканин. У результаті порушуються розпад і синтез глюкози. Крім того, фруктозо-1-фосфат інгібує фосфорилазу глікогену. Все це призводить до появи гіпоглікемії після споживання їжі, що містить фруктозу. Хвороба зазвичай спостерігається після переходу з грудного вигодовування на їжу, що містить сахарозу, і проявляється нападами блювання й судом після прийому їжі. Для нормального розвитку дитини потрібно виключити фруктозу з її раціону.

Відомо також спадкове порушення обміну — *фруктоземія*, яка спричинена недостатністю фруктокінази. Фруктоза, що надходить в організм, не зазнає жодних змін, виявляється у крові і виводиться із сечею.

6.5. МЕТАБОЛІЗМ СОРБІТОЛУ

Глюкоза відновлюється НАДФН до сорбітолу під дією *альдозоредуктази*, потім сорбітол окиснюється до фруктози за наявності *НАД⁺-залежної сорбітолдегідрогенази*:



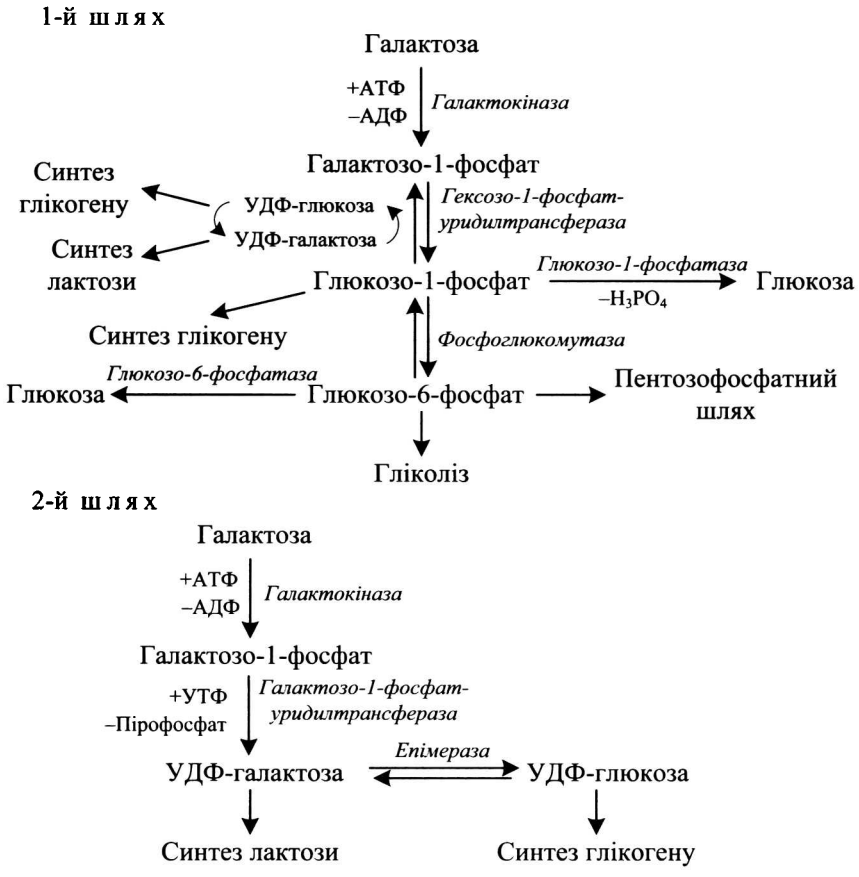
Глюкоза Сорбітол Фруктоза

Наявність сорбітолдегідрогенази в печінці, у тому числі у печінці плоду, забезпечує перетворення сорбітолу на фруктозу. У кришталику ока виявлено і фруктозу, і сорбітол. При діабеті концентрація їх збільшується. Вони беруть участь у розвитку діабетичної катаракти.

6.6. МЕТАБОЛІЗМ ГАЛАКТОЗИ

Галактоза утворюється в процесі гідролізу в кишках дисахариду лактози. Перетворення галактози на глюкозу може відбуватися двома шляхами:

Схема шляхів метаболізму галактози



Спочатку галактоза перетворюється на галактозо-1-фосфат за участю АТФ і *галактокінази.* Далі галактозо-1-фосфат вступає в реакцію з УДФ-глюкозою, яку каталізує *гексозо-1-фосфат-уридилтрансфераза.* Внаслідок цієї реакції утворюється глюкозо-1-фосфат, що використовується для синтезу глікогену, глюкози, або перетворюється на глюкозо-6-фосфат.

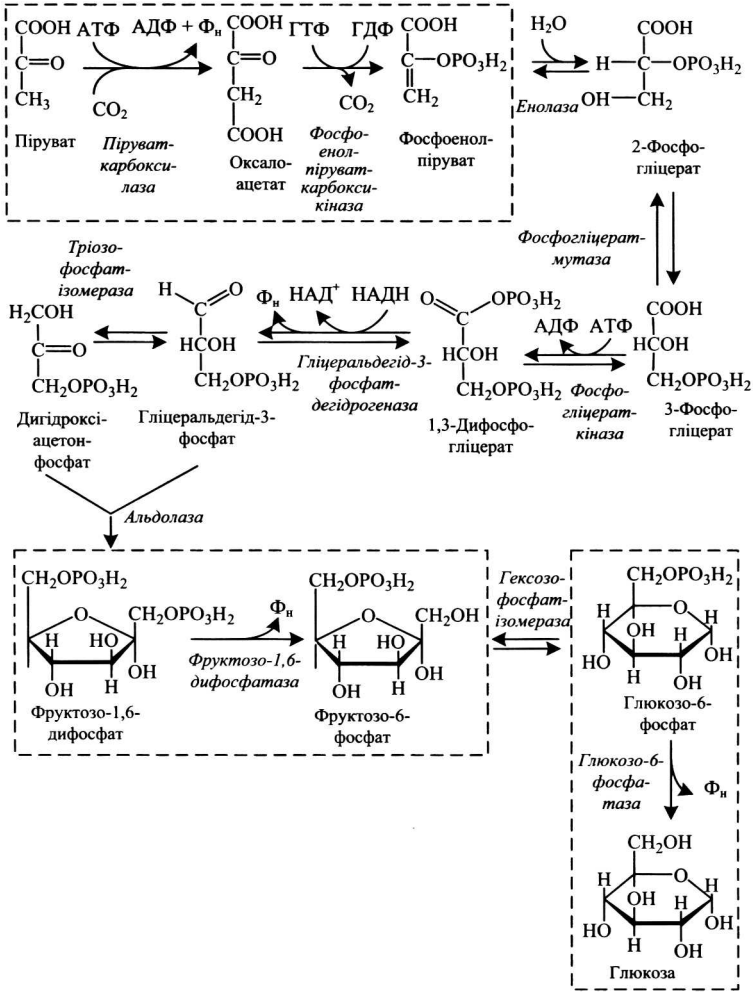
Другий шлях утворення галактозо-1-фосфату спочатку не відрізняється від попереднього шляху, а в подальшому галактозо-1-фосфат за участю уридинтрифосфату (УТФ) і *галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази* перетворюється на УДФ-галактозу, яка використовується для синтезу лактози або під впливом епімерази перетворюється на УДФ-глюкозу, що бере участь у синтезі глікогену.

При спадковому захворюванні *галактоземії* спостерігається недостатність галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази. Хвороба виявляється з перших днів після народження у відмовлянні від їжі, блюванні, проносі. Характерним для галактоземії є розвиток помутніння кришталика (катаракта). Перехід на їжу, яка не містить галактози (штучне вигодовування), цілком запобігає всім проявам хвороби.

6.7. ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

Глюконеогенез — синтез глюкози з продуктів невуглеводної природи. Такими продуктами є лактат, піруват, гліцерин, оксалоацетат, ацетоацетат, масляна кислота, глюкогенні амінокислоти, тобто джерелами глюкози можуть бути будь-які сполуки, що перетворюються в процесі катаболізму на піруват або в один із проміжних продуктів ЦТК.

Взаємозв'язок реакцій гліколізу і глюконеогенезу



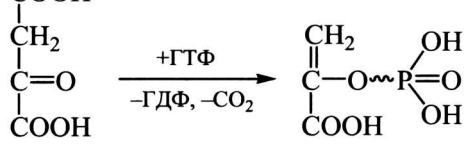
Глюконеогенез дуже тісно пов'язаний із гліколізом: обидва функціонують у цитоплазмі клітин, багато реакцій гліколізу оборотні і тому можуть брати участь у глюконеогенезі. Перешкодою для перебігу глюконеогенезу є необоротні реакції гліколізу: гексокіназна, фосфофруктокіназна, піруваткіназна, біологічна роль яких полягає у "проштовхуванні" метаболітів по шляху гліколізу. Якщо для перших двох необоротних реакцій гліколізу (гексокіназної (глюкокіназної) і фосфофруктокіназної) існують "альтернативні" реакції глюконеогенезу — глюкозо-6-фосфатазна і фруктозо-1,6-дифосфатазна, біологічна роль яких полягає у відсіканні фосфату від відповідного метаболіту, і механізм глюконеогенезу на цих ділянках відносно простий, то початковий етап глюконеогенезу, що є альтернативою піруваткіназній реакції, складний і неоднозначний. Складається він з декількох реакцій, що забезпечують перехід пірувату у фосфоенолпіруват. Піруват, карбоксилуючись, перетворюється на оксалоацетат, і саме цю реакцію вважають початком глюконеогенезу. Вона відбувається в мітохондріях, тому піруват гліколітичного, амінокислотного, гліцеринового походження переходить із цитоплазми в мітохондрії, де карбоксилується за участю АТФ під дією *піруваткарбоксилази,* утворюючи оксалоацетат. Коферментом піруваткарбоксилази є біотин:



Піруват Оксалоацетат

Оскільки ця реакція відбувається в мітохондріях, а мембрана мітохондрії непроникна для оксалоацетату, він відновлюється за участю мітохондріальної НАД-залежної малатдегідрогенази до малату, що вільно виходить із мітохондрії в цитоплазму, і окиснюється під дією цитоплазматичної НАД-залежної малатдегідрогенази до оксалоацетату.

Потім оксалоацетат під дією ферменту *фосфоенолпіруваткарбоксикінази* з використанням енергії ГТФ перетворюється на фосфоенолпіруват:



Оксалоацетат Фосфоенолпіруват

Далі фосфоенолпіруват через кілька оборотних реакцій гліколізу перетворюється на глюкозу.

Ферменти глюконеогенезу активуються при гіпоксії, коли знижується значення pH. З одного боку, зниження pH є сигналом нагромадження вихідних продуктів для

глюконеогенезу (молочної, піровиноградної, ацетооцтової, оксалооцтової кислот та ін.), а з іншого — початкові етапи глюконеогенезу відбуваються зі споживанням енергії у вигляді макроергічних зв'язків пуринових нуклеотидів, утворення яких в умовах гіпоксії знижене. Отже, за певних умов механізм адаптації переростає в механізм поломки.

Тривалий час вважали, що глюконеогенез інтенсивно відбувається в печінці, меншою мірою — у нирках і практично не функціонує в інших органах, що пояснювали відсутністю піруваткарбоксилази в цих органах, наприклад у м'язовій тканині. Однак низка дослідників, працюючи з ізольованими м'язами, встановили, що лактат, який утворюється в м'язах під час скорочення, згодом перетворюється на глюкозу без участі печінки, в результаті чого зробили висновок, що в м'язовій тканині відбувається глюконеогенез, але його початкові реакції відрізняються від реакцій у печінці, минаючи піруваткарбоксилазну реакцію. У м'язах встановлено високу активність декарбоксилувальної НАДФ-залежної малатдегідрогенази, яка каталізує перетворення пірувату на малат. Під дією цитоплазматичної НАД-залежної малатдегідрогенази малат окиснюється до оксалоацетату, який за участю вже відомої фосфоенолпіруваткарбоксикінази і ГТФ перетворюється на фосфоенолпіруват, і подальші реакції відбуваються, як було описано вище.

6.7.1. Регуляція глюконеогенезу

Важливим регулятором глюконеогенезу є ацетил-КоА. Це позитивний алостеричний ефектор піруваткарбоксилази і негативний модулятор піруватдегідрогенази, тобто в разі його накопичення активується глюконеогенез.

Другим регулятором глюконеогенезу є аденіловий нуклеотидний пул. АМФ активує фосфофруктокіназу й інгібує фруктозо-1,6-дифосфатазу, тоді як АТФ має зворотну дію.

Подібно до АМФ діє фруктозо-2,6-дифосфат: підвищення його концентрації в клітині сприяє посиленню гліколізу і послабленню глюконеогенезу. Якщо врахувати, що фруктозо-2,6-дифосфат синтезується і руйнується біфункціональним ферментом, який регулюється шляхом цАМФ-залежного фосфорилювання, стає зрозумілим швидкий механізм дії глюкагону, що посилює глюконеогенез.

Гормон інсулін пригнічує глюконеогенез, інгібуючи ферменти фосфоенолпіруваткарбоксикінази і глюкозо-6-фосфатазу, і посилює гліколіз, стимулюючи реакції гліколізу, окисного декарбоксилування пірувату і ЦТК.

Глюкокортикоїди активують глюконеогенез, посилюючи експресію генів, що кодують синтез ферментів глюконеогенезу: піруваткарбоксилази, фосфоенолпіруваткарбоксикінази, фруктозо-1,6-дифосфатази та глюкозо-6-фосфатази, що забезпечує надходження вільної глюкози у кров і підтримання нормоглікемії, а також синтез глікогену. За добу в організмі людини шляхом глюконеогенезу може утворитися близько 80 г глюкози (в середньому близько 4 г глюкози за годину).

Отже, глюконеогенез залежить від енергозабезпечення клітини, активується високим вмістом АТФ, надлишком ацетил-КоА і оксалоацетату, які не утилізуються в ЦТК. Тобто висока енергозабезпеченість клітини дає змогу використовувати енергію для синтезу вуглеводів та їх депонування в клітині.

6.8. МЕТАБОЛІЗМ ГЛІКОГЕНУ

Глікоген утворюється практично в усіх клітинах організму, однак найбільша концентрація виявляється в печінці — від 2 до 6 % та м'язах — від 0,5 до 2 %. Оскільки загальна маса м'язів велика, значна частина всього глікогену організму міститься в м'язах. Глікоген печінки використовується переважно для підтримання фізіологічних концентрацій глюкози в крові, насамперед у проміжках між споживаннями їжі, завдяки високій активності глюкозо-6-фосфатази. Наявність цього ферменту зумовлена тим, що глюкозо-6-фосфат не може вийти з клітин печінки для поповнення рівня глюкози в крові, а глюкозу, на відміну від глюкозо-6-фосфату, клітини печінки вільно пропускають у кров. Глюкозо-6-фосфатазу містять також клітини нирок і кишок, але її немає у м'язах і мозку. Тому глікоген печінки, нирок і кишок використовується для поповнення рівня глюкози в крові та забезпечення глюкозою інших органів. Глюкоза, що утворилася після розпаду глікогену в м'язах і мозку, у кров не надходить, а використовується тільки в цих органах. Голодування призводить до зникнення глікогену в печінці. Аналогічні зміни відбуваються й у м'язовій тканині, але тут вони значною мірою визначаються режимом м'язової роботи.

6.8.1. Глікогеноліз

Реакції перетворення глікогену на глюкозу називають *глікогенолізом*. У глікогенолізі можна умовно виділити два етапи:

1) розпад глікогену до глюкозо-6-фосфату;
2) перетворення глюкозо-6-фосфату до пірувату або лактату.

Перший етап відбувається в кілька реакцій.

1. Фосфороліз глікогену — відщеплення від глікогену глюкозо-1-фосфату за участю фосфатної кислоти і ферменту *глікогенфосфорилази*, яка каталізує розщеплення α-1,4-глікозидних зв'язків до місця, віддаленого на 4 глюкозні одиниці від α-1,6-глікозидного зв'язку.

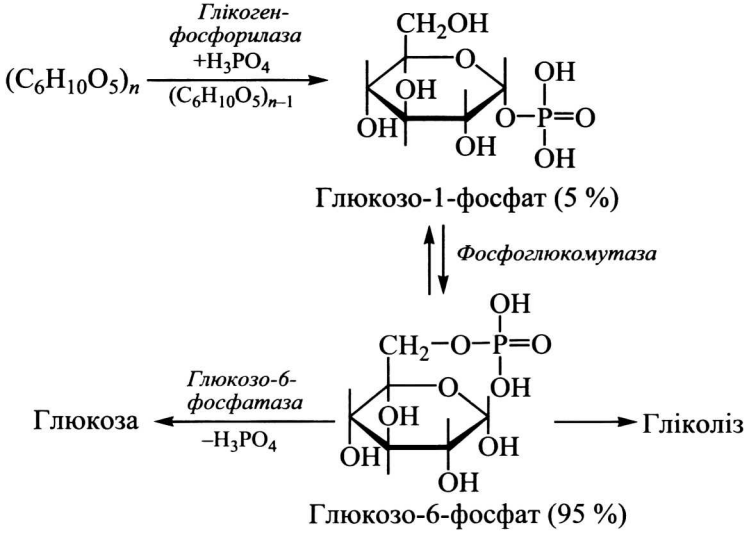
Крім глікогенфосфорилази, в розщепленні глікогену бере участь також *аміло-1,6-глікозидаза*. Цей фермент каталізує дві реакції. У першій він відщеплює від ланцюга три залишки глюкози з чотирьох, що залишилися після дії глікогенфосфорилази, і переносить їх на кінець іншого зовнішнього бічного ланцюга. У другій реакції відщеплюється четвертий залишок глюкози з розривом α-1,6-глікозидного зв'язку. Причому розрив глікозидних зв'язків під дією цього ферменту відбувається гідролітичним шляхом. Тому четвертий залишок глюкози відщеплюється у вигляді глюкози, а не глюкозо-1-фосфату.

2. Перетворення глюкозо-1-фосфату на глюкозо-6-фосфат під дією *фосфоглюкомутази*. Рівновага реакції встановлюється за концентрації глюкозо-6-фосфату 95 % і глюкозо-1-фосфату 5 %. Цей фермент стає активним після його фосфорилювання, яке прискорює глюкозо-1,6-дифосфат (кофактор цього ферменту). Участь глюкозо-1,6-дифосфату у фосфоглюкомутазній реакції можна подати такою схемою:

Фосфофермент + Глюкозо-1-фосфат ⟶ Дефосфофермент + Глюкозо-1,6-дифосфат;
Дефосфофермент + Глюкозо-1,6-дифосфат ⟶ Фосфофермент + Глюкозо-6-фосфат.

Утворенням глюкозо-6-фосфату завершується перший етап глікогенолізу.

Схема глікогенолізу



Глюкозо-6-фосфат, що утворився, переходить на *другий етап* глікогенолізу — гліколіз, тобто подальші шляхи глікогенолізу і гліколізу повністю збігаються.

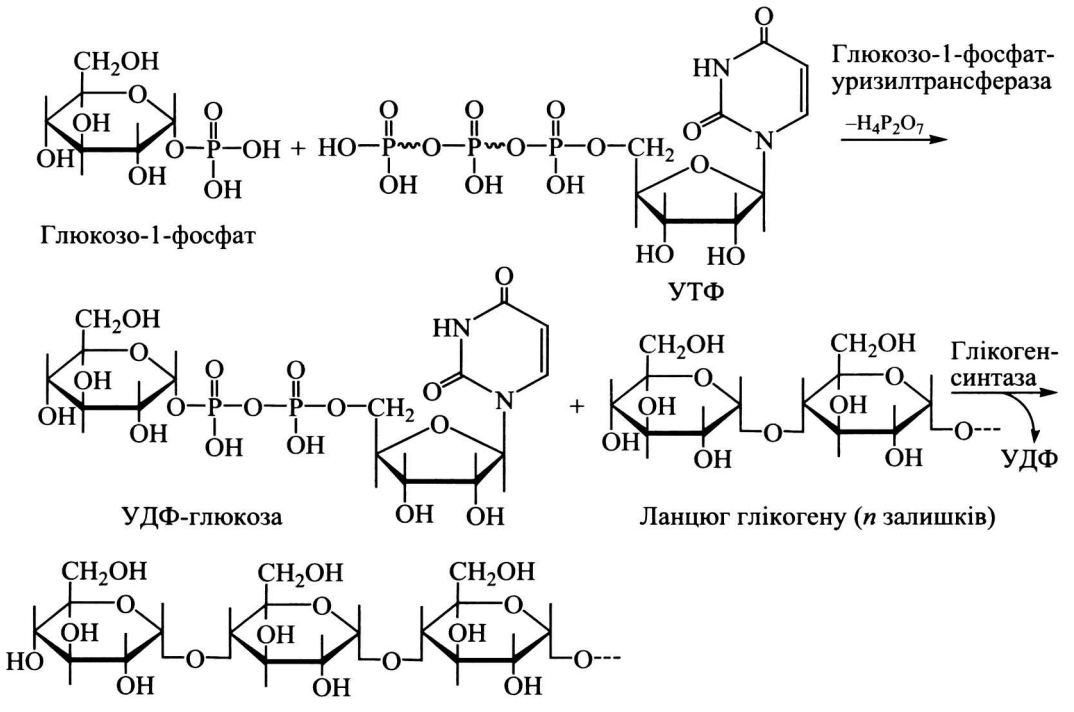
Енергетичнй ефект глікогенолізу в перерахунку на 1 молекулу глюкози більший на 1 молекулу АТФ порівняно з анаеробним чи аеробним гліколізом, оскільки в процесі глікогенолізу АТФ не витрачається на утворення глюкозо-6-фосфату. Однак під час синтезу глікогену з глюкози 1 молекула АТФ витрачається на фосфорилювання глюкози з утворенням глюкозо-6-фосфату, що перетворюється на глюкозо-1-фосфат, а останній, як відомо, використовується на біосинтез глікогену. Крім того, 1 молекула УТФ витрачається на утворення УДФ-глюкози.

6.8.2. Біосинтез глікогену (глікогенез)

Необхідність перетворення глюкози на глікоген зумовлена тим, що накопичення глюкози в клітинах могло б призвести до осмотичного шоку — руйнування клітинної мембрани. Крім того, глюкоза вільно залишає клітину, і для її затримання потрібно фосфорилювати і далі використати або гліколітичним чи пентозофосфатним шляхом, або для синтезу глікогену.

Утворення складних вуглеводів (полісахаридів, глікопротеїнів, протеогліканів) потребує наявності активних форм моносахаридів. Метаболічно активною формою глюкози є УДФ-глюкоза, яка утворюється з глюкозо-1-фосфату і УТФ. Цю реакцію каталізує фермент *глюкозо-1-фосфатуридилтрансфераза*. Формування нерозгалужених ланцюгів глікогену відбувається завдяки перенесенню залишку глюкози від УДФ-глюкози на глікозидний ланцюг глікогену (затравкова кількість). При цьому утворюється α-(1,4)-глюкозидний зв'язок між C_1-атомом глюкози, що додається, і ОН-групою C_4-залишку глюкози ланцюга під дією *глікогенсинтази*.

Схема синтезу глікогену



Глікогенсинтаза може каталізувати приєднання глікозидних залишків тільки за умови, що полісахаридний ланцюг уже містить більш як 4 залишки глюкози. Отже, синтез глікогену потребує праймера. Цю функцію виконує *глікогенін* — білок, що

містить у своїй структурі олігосахариди з α-(1,4)-глікозидними зв'язками. Атом C_1 1-го фрагмента глюкози цього ланцюга ковалентно приєднаний до ОН-групи тирозину, що входить до складу глікогеніну. Глікогенін аутокаталітично приєднує до 8 залишків глюкози. Від такого праймера починається синтез глікогену.

Встановлено, що *глікогенсинтаза* не здатна каталізувати утворення α-(1,6)-зв'язків у місцях розгалуження. Цей процес каталізує фермент розгалуження — *аміло-1,4→1,6-трансглюкозидаза*, який забезпечує перенесення кінцевого фрагмента, що складається з 6 чи 7 залишків глюкози, від кінця лінійної ділянки на ОН-групу атома C_6 глюкози. Утворюється α-(1,6)-глікозидний зв'язок.

6.8.3. Глікогенози

Спадкові порушення метаболізму глікогену в тканинах об'єднані загальною назвою *глікогенози*. При глікогенозах виявляється повна або часткова відсутність одного чи кількох ензимів, які беруть участь у розщепленні глікогену, що призводить до накопичення його в тканинах (табл. 6.1).

Таблиця 6.1. **Типи глікогенозів**

Тип	Порушена ферментна система	Ушкоджені органи і тканини	Назва хвороби
0	Глікогенсинтаза	Печінка, м'язи	—
I	Глюкозо-6-фосфатаза	Печінка, нирки	Хвороба Гірке
II	Лізосомальні глікозидази (або α-1,4-глікозидаза)	Усі органи	Хвороба Помпе
III	Аміло-1,6-глікозидаза	Печінка, м'язи, міокард, лейкоцити	Хвороба Форбса чи Корі
IV	Аміло(1,4→1,6)трансглікозидаза	Печінка, м'язи, міокард	Хвороба Андерсена
V	Фосфорилаза м'язів	Скелетні м'язи	Хвороба Мак-Ардля
VI	Фосфорилаза печінки	Печінка	Хвороба Херса
VII	Фосфоглюкомутаза	Печінка і (чи) м'язи	Хвороба Томсона
VIII	Фосфофруктокіназа	Скелетні м'язи	Хвороба Таруї
IX	Кіназа фосфорилази *b*	Еритроцити, печінка	Хвороба Хага
X	цАМФ-залежна протеїнкіназа	Печінка, м'язи	—

Глікогеноз 1-го типу (хвороба Гірке) трапляється найчастіше. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Відсутність глюкозо-6-фосфатази перешкоджає гідролізу глюкозо-6-фосфату до вільної глюкози. Порушення синтезу глікогену не відбувається, і хронічна гіпоглікемія веде до розвитку реактивного гіперкортицизму, що супроводжується відкладанням значної кількості білків і ліпідів у печінці. Накопичення молочної кислоти інгібує виділення сечової кислоти нирковими канальцями і

розвивається гіперурикемія. Значна гіпоглікемія може зумовити кетоацидоз. Характерною ознакою хвороби Гірке є гіпоглікемія натще, на яку не впливає навантаження адреналіном. Лікування дієтичне — часте введення глюкози або полісахаридів для підтримання рівня глюкози в крові.

Глікогеноз 2-го типу (один із підтипів — хвороба Помпе) успадковується за аутосомно-рецесивним типом і становить 10 % загальної кількості глікогенозів. Зумовлений відсутністю α-1,4-глікозидази, яка міститься в лізосомах гепатоцитів і міофібрил, що призводить до накопичення глікогену, який має нормальну структуру. Розміри серця збільшені у 2—8 разів. Глікоген накопичується не лише в міокарді, м'язах і печінці, а й у нейронах ЦНС, спинного мозку і вегетативних гангліїв, що може спричинити затримку нервово-психічного розвитку, м'язову гіпотонію. Лікування немає. Прогноз несприятливий.

Глікогеноз 3-го типу (хвороба Корі) успадковується за аутосомно-рецесивним типом. У печінці і м'язах відсутня аміло-1,6-глікозидаза, відбувається накопичення глікогену з аномальною структурою. Навантаження адреналіном не викликає гіперглікемії, а проба з галактозою дає нормальну глікемічну криву. Діагноз установлюють за допомогою визначення активності аміло-1,6-глікозидази в біоптаті печінки, еритроцитах і культурі клітин амніотичної рідини. Лікування — часте годування з обмеженням жирів. Замість сахарози дають глюкозу з гідрокарбонатом. У разі відсутності стабілізації рівня глюкози в крові призначають цинк-глюкагон.

Глікогеноз 4-го типу (хвороба Андерсена, амілопектиноз). Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом, супроводжується цирозом печінки, відкладанням амілопектину в печінці, м'язах, нирках, кишках, ЦНС і ретикуло-ендотеліальній системі. В основі лежить порушення синтезу глікогену — немає розгалужувального ферменту аміло-1,4→1,6-глікозилтрансферази, у результаті чого утворюється аномальний глікоген (амілопектин), що реагує з йодом як крохмаль. Лікування неефективне. Прогноз несприятливий.

Глікогеноз 5-го типу (хвороба Мак-Ардля) — прогресивна міопатія, зумовлена дефіцитом фосфорилази в м'язах. Під час роботи вміст лактату в крові не збільшується. Введення адреналіну підвищує вміст глюкози й лактату в крові.

Глікогеноз 6-го типу (хвороба Херса) зумовлений дефіцитом фосфорилази в печінці. Рідко виявляється гіпоглікемія. Навантаження адреналіном сприяє підвищенню глюкози в крові. Лікування таке саме, як при хворобі Корі, прогноз цілком сприятливий.

Глікогеноз 7-го типу (хвороба Томсона) характеризується дефіцитом фосфоглюкомутази в печінці та м'язах.

Глікогеноз 8-го типу (хвороба Таруї) характеризується дефіцитом фосфофруктокінази і супроводжується тяжким ураженням ЦНС.

Глікогеноз 9-го типу (хвороба Хага). Є дві форми цього глікогенозу: одна успадковується за рецесивним типом і пов'язана з Х-хромосомою, інша — за аутосомно-рецесивним типом. В основі лежить недостатність кінази фосфорилази печінки.

Глікогеноз 10-го типу характеризується дефіцитом цАМФ-залежної протеїнкінази.

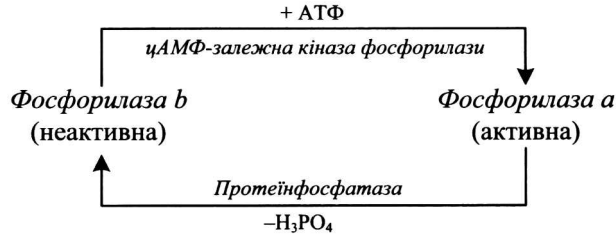
Для всіх глікогенозів характерні гепатомегалія, порушення функції печінки. Діагностика полягає у: 1) визначенні вмісту глюкози і лактату в крові; 2) навантаженні адреналіном; 3) біопсії тканин; 4) визначенні структури глікогену і його розміщення в клітині; 5) визначенні ензиматичних показників.

Аглікогеноз (глікогеноз 0) характеризується дефіцитом глікогенсинтетази, низьким вмістом глікогену в печінці, гіпоглікемією вранці. Лікування — часте споживання вуглеводів.

6.9. РЕГУЛЯЦІЯ ГЛІКОГЕНОЛІЗУ І ГЛІКОГЕНЕЗУ

Провідну роль у регуляції синтезу і розпаду глікогену відіграють *глікогенсинтаза* і *глікогенфосфорилаза.* Кожний із цих ферментів існує у двох формах, які здатні до взаємоперетворення і різняться активністю. Зміни їх активності відбуваються в результаті фосфорилювання і дефосфорилювання (ковалентної модифікації ферменту), а також унаслідок алостеричної регуляції активності ферменту.

Регуляція активності глікогенфосфорилази



Зниження швидкості фосфоролізу відбувається в разі зменшення запасів глікогену і фосфатної кислоти, а також при збільшенні концентрації глюкозо-6-фосфату.

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

Регуляція активності глікогенсинтази



6.9.1. Гормональна регуляція метаболізму глікогену

Активність ферментів синтезу і розпаду глікогену перебуває під гормональним контролем. Синтез глікогену стимулює інсулін, а розпад — адреналін і глюкагон (рис. 6.6).

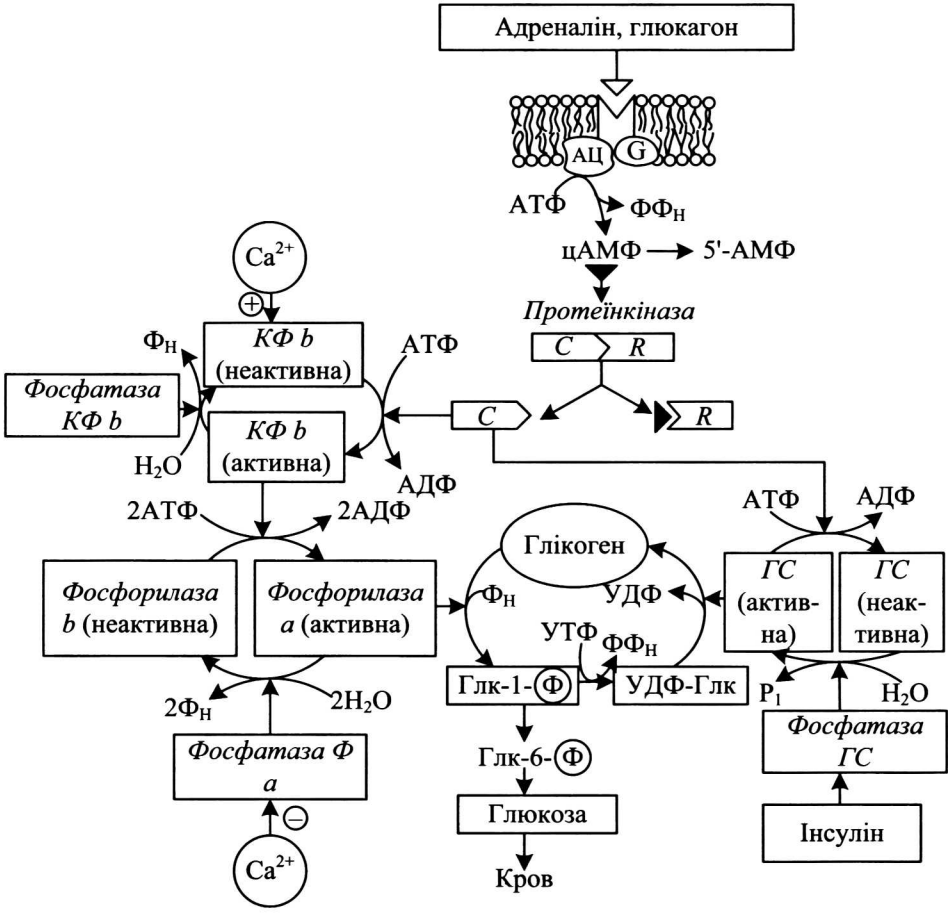


Рис. 6.6. **Гормональна регуляція метаболізму глікогену:**
АЦ — аденілатциклаза; G — G-білок; *C* і *R* — відповідно каталітичні й регуляторні субодиниці протеїнкінази; *КФ* — кіназа фосфорилази *b*; *Ф* — фосфорилаза; Глк-1-Р — глюкозо-1-фосфат; Глк-6-Р — глюкозо-6-фосфат; УДФ-Глк — уридиндифосфатглюкози; ГС — глікогенсинтаза

У м'язах *адреналін* стимулює глікогеноліз і гальмує глікогенез шляхом:

— активації глікогенфосфорилази внаслідок її цАМФ-залежного фосфорилювання;

— інгібування глікогенсинтази в результаті її цАМФ-залежного фосфорилювання.

У печінці *глюкагон* стимулює глікогеноліз і гальмує глікогенез за механізмом, аналогічним дії адреналіну в клітинах м'язів. Глюкагон практично не впливає на рівень глікогену скелетних м'язів унаслідок відсутності глюкагонових рецепторів. Гіперглікемія, яку спричинює глюкагон, є одним із фізіологічних механізмів (контрінсулярної) протидії. Глюкагон зумовлює пригнічення секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози й активує інсуліназу.

Інсулін підвищує активність ферментативних реакцій синтезу глікогену шляхом:

— збільшення кількості молекул ферменту глікогенсинтази;

— активації фосфатаз, які фосфорилюють глікогенсинтазу;

— підвищення проникності мембран клітин для глюкози, яка використовується для синтезу глікогену;

— зменшення внутрішньоклітинного рівня цАМФ завдяки активації її розщеплення фосфодіестеразою.

Активація глікогенфосфорилази за участю цАМФ. Аденілатциклаза активується гормоном адреналіном за допомогою β-адренергічних рецепторів, локалізованих у клітинній мембрані м'язів. Активація аденілатциклази в гепатоцитах відбувається за умови взаємодії з мембранними рецепторами гормону α-клітин підшлункової залози глюкагону. Під дією аденілатциклази з АТФ утворюється цАМФ, підвищення концентрації якого активує протеїнкіназу А. Ця кіназа каталізує фосфорилювання неактивної кінази фосфорилази, що у свою чергу активує фосфорилазу *b*, яка переходить у фосфорилазу *a*. Фосфорилаза *b* перетворюється на фосфорилазу *a* за допомогою фосфорилювання залишку серину кожної субодиниці. Фосфорилаза *a* дезактивується внаслідок гідролізу фосфосеринового залишку кожної субодиниці під дією протеїнфосфатази.

М'язова фосфорилаза *b* активна тільки за високих концентрацій АМФ, який, зв'язуючись із фосфорилазою *b*, змінює її конформацію. АТФ діє як негативний алостеричний ефектор, на відміну від АМФ. Глюкозо-6-фосфат також інгібує фосфорилазу *b*, з'єднуючись із ділянкою зв'язування для АМФ на ферменті. За більшості фізіологічних умов фосфорилаза неактивна, оскільки інгібується АТФ і глюкозо-6-фосфатом. Фосфорилаза *b* активна тільки тоді, коли енергетичний статус клітин низький.

Мобілізація глікогену — це кінцева ланка каскаду реакцій. Активація першого ферменту каскаду — аденілатциклази — спричинює посилення розпаду глікогену й одночасно пригнічення його синтезу.

Активація глікогенфосфорилази йонами Ca^{2+}. У м'язах відбувається стимулювання глікогенолізу шляхом алостеричної активації *фосфорилази b* і *кінази фосфорилази* йонами Ca^{2+}. М'язова кіназа фосфорилази складається з α-, β-, γ- і δ-субодиниць. δ-Субодиниця зв'язує 4 йони Ca^{2+}, вона ідентична Ca^{2+}-зв'язувальному білку кальмодуліну. Зв'язування йонів Ca^{2+} активує каталітичний центр γ-субодиниці кінази фосфорилази, хоча молекула залишається дефосфорильованою. Цей процес є швидким механізмом забезпечення енергією м'язового скорочення, що включається в результаті вивільнення йонів Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму після надходження нервового імпульсу.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Пентозофосфатний шлях окиснення глюкози відбувається в:
   A. Цитоплазмі клітин
   B. Ядрі
   C. Зовнішній мембрані мітохондрій
   D. Мікросомах
   E. Внутрішній мембрані мітохондрій

2. Процес аеробного окиснення глюкози до піровату генерує:
   A. 8 АТФ
   B. 2 АТФ
   C. 12 АТФ
   D. 1 АТФ
   E. 6 АТФ

3. В якому органі процес глюконеогенезу відбувається найактивніше?
   A. Підшлунковій залозі
   B. Шлунку
   C. Печінці
   D. Нирках
   E. Надниркових залозах

4. У печінці міститься фермент, здатний руйнувати α-1,4-глікозидні зв'язки в молекулі глікогену. Назвіть цей фермент:
   A. Глікогенфосфорилаза
   B. Гексокіназа
   C. Фосфофруктокіназа
   D. Глюкозо-6-фосфатаза
   E. Глюкокіназа

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Перерахуйте основні шляхи катаболізму глюкози в тканинах.

2. Назвіть дві реакції субстратного фосфорилювання в процесі гліколізу. Відповідь підтвердіть рівнянням реакцій.

3. Наведіть послідовні етапи регуляції глікогенфосфорилази (каскадний механізм).

4. Чому гіперглікемія часто спостерігається у студентів під час іспитів? Поясніть свою відповідь.

Розділ 7
МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

Ліпіди досить поширені у природі і разом з білками та вуглеводами становлять основну масу органічних речовин усіх живих організмів. Вони також є обов'язковим компонентом кожної клітини. За структурою ліпіди організму людини — переважно нейтральні естери (складні ефіри) гліцеролу і вищих жирних кислот — триацилгліцероли, фосфоліпіди і стерини. Розподілені вони між різними органами й тканинами нерівномірно, і кількість різних груп ліпідів у них також неоднакова. Ліпіди виконують в організмі багато важливих функцій.

Енергетична функція. Жири — форма депонування енергетичного матеріалу. Причому вони мають найбільшу енергетичну цінність: при окисненні 1 г жиру виділяється 38,9 кДж, або 9,3 ккал, енергії.

Структурна функція. Фосфоліпіди, холестерол та його ефіри входять до складу білково-ліпідного бішару клітинних мембран і субклітинних утворень. Плазмалогени — гліцерофосфоліпіди, які замість першого залишку жирної кислоти мають залишок спирту з довгим аліфатичним ланцюгом, необхідні для побудови мембран клітин нервової тканини (до 10 % фосфоліпідів), особливо мієлінових оболонок.

Сфінголіпіди внаслідок приєднання до ОН-групи цераміду залишку фосфатної кислоти, зв'язаної з холіном, утворюються сфінгомієліни — основні компоненти мієліну та мембран клітин мозку.

Захисна функція. Ліпіди підшкірної жирової тканини беруть участь у терморегуляції, захищають шкіру від висихання та механічних ушкоджень.

Транспортна функція. Жовчні кислоти беруть участь у транспортуванні вільних жирних кислот із кишок у кров, утворюючи міцели — "холеїнові комплекси".

Електроізолювальна функція. Сфінголіпіди є своєрідним електроізоляційним матеріалом у мієлінових оболонках клітин мозку.

Емульгувальна функція. Фосфогліцероли, жовчні кислоти є емульгаторами для триацилгліцеролів у кишках. У крові фосфогліцероли стабілізують розчинність холестеролу.

Регуляторна функція. Деякі гормони і вітаміни, які регулюють життєдіяльність організму, — ліпіди, наприклад, гормони кори надниркових залоз (кортикостероїди), чоловічі й жіночі статеві гормони, простагландини та жиророзчинні вітаміни D і F.

У тканинах організму безперервно відбувається оновлення ліпідів. Внутрішньоклітинний обмін ліпідів складається з таких процесів:

1) ***ліполіз*** — розпад триацилгліцеролів до жирних кислот і гліцеролу;
2) ***β-окиснення жирних кислот***;
3) ***кетогенез*** — синтез кетонових тіл;
4) ***кетогеноліз*** — окиснення кетонових тіл;
5) ***ліпогенез*** — біосинтез жирних кислот із глюкози та інших речовин;
6) ***синтез триацилгліцеролів і складних ліпідів***;
7) ***синтез холестеролу та його біотрансформація***.

7.1. ОБМІН ТРИАЦИЛГЛІЦЕРОЛІВ

Триацилгліцероли (ТАГ) становлять 90 % усіх ліпідів, що містяться в організмі. До їх складу найчастіше входять такі жирні кислоти: олеїнова (18:1), пальмітинова (16:0) та лінолева (18:2), на частку яких припадає 75 % всіх жирних кислот. У нормі понад 95 % ТАГ локалізовані в жировій тканині, решта 5 % — переважно в печінці та м'язах.

Жири і глікоген — форми депонування енергетичного матеріалу. Причому жири мають найбільшу енергетичну цінність і є ефективним джерелом енергії. ТАГ, що містяться в організмі людини масою 70 кг, при окисненні можуть дати близько 100 000 ккал (418 000 кДж) енергії, білки — 60 000 ккал (250 000 кДж), глікоген — 6000 ккал (25 000 кДж), глюкоза — 400 ккал (1700 кДж). Під час голодування запаси жиру в людини виснажуються впродовж 5—7 тижнів, тоді як глікоген повністю витрачається приблизно за добу.

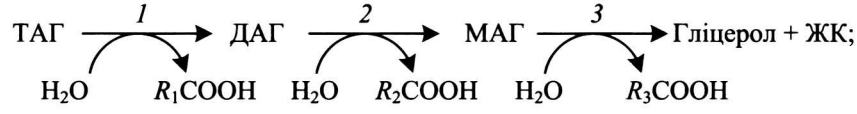
Якщо надходження жиру перевищує потреби організму в енергії, то його надлишок депонується в адипоцитах — спеціалізованих клітинах жирової тканини. Жирова тканина функціонально спеціалізується на зберіганні (запасанні) і мобілізації ТАГ. При цьому за 2—3 тижні в адипоцитах відбувається повне їх оновлення.

7.1.1. Мобілізація триацилгліцеролів

Мобілізація ліпідів із жирових депо починається в разі збільшення енергетичних витрат організму, тривалого фізичного навантаження, вичерпання депо вуглеводів, у стресових ситуаціях, під час голодування.

Ферментативний гідроліз ТАГ з утворенням гліцеролу і жирних кислот, що надходять у кров, має назву *мобілізація жирних кислот із жирової тканини,* або *ліполіз.*

Схема реакцій ліполізу



де *1* — триацилгліцеролліпаза (ТАГ-ліпаза); *2* — діацилгліцеролліпаза (ДАГ-ліпаза); *3* — моноацилгліцеролліпаза (МАГ-ліпаза); ТАГ — триацилгліцерол; ДАГ — діацилгліцерол; МАГ — моноацилгліцерол; ЖК — жирна кислота

Розщеплення триацилгліцеролів відбувається за участю тканинних ліпаз послідовно: до діацилгліцеролів, потім до моноацилгліцеролів і до гліцеролу та жирної кислоти. Фермент виявляє субстратну специфічність до триацилгліцеролів, 1,2-діацилгліцеролів, 2-моноацилгліцеролів та ефірів холестеролу. Гліцерол, як розчинна у плазмі речовина, транспортується в печінку, де в подальшому метаболізується. Вільні (неестерифіковані) жирні кислоти переносяться кров'ю у вигляді комплексів із си-

роватковими альбумінами в різні органи і тканини, де включаються в процес окиснення. Для м'язів, серця, нирок, печінки жирні кислоти під час голодування або фізичного навантаження є основним джерелом енергії. У печінці частина жирних кислот перетворюється на кетонові тіла — енергетичні субстрати для м'язів, мозку та інших позапечінкових тканин.

7.1.2. Депонування триацилгліцеролів

Вільні жирні кислоти містяться у тканинах та плазмі крові в невеликих кількостях. У нормі їх накопичення не відбувається, оскільки вони використовуються для синтезу ліпідів, передусім триацилгліцеролів. Синтез жирів найінтенсивніше відбувається у печінці та жировій тканині, особливо при споживанні їжі з великим вмістом вуглеводів. Для біосинтезу триацилгліцеролів у печінці використовуються жирні кислоти, що заново синтезуються з ацетил-КоА або надходять у складі хіломікронів крові. В жировій тканині ТАГ накопичуються в результаті трьох процесів:

1) надходять з хіломікронів, які приносять екзогенні жири з кишок;

2) надходять із ЛДНЩ, які транспортують ендогенні жири, синтезовані в печінці;

3) утворюються з глюкози в самих клітинах жирової тканини (адипоцитах).

Попередниками для синтезу ТАГ є гліцерол-3-фосфат і активовані жирні кислоти.

Біосинтез ТАГ відбувається в кілька стадій.

1. Утворення гліцерол-3-фосфату.
2. Біосинтез фосфатидної кислоти.
3. Синтез ТАГ.

У печінці гліцерол-3-фосфат може утворюватися:

а) у результаті фосфорилювання гліцеролу за рахунок АТФ за участю *гліцеролкінази*:

$$\text{АТФ} + \text{Гліцерол} \longrightarrow \text{Гліцерол-3-фосфат} + \text{АДФ};$$

б) із глюкози при відновленні проміжного продукту гліколізу діоксіацетонфосфату ферментом *гліцерол-3-фосфатдегідрогеназою*:

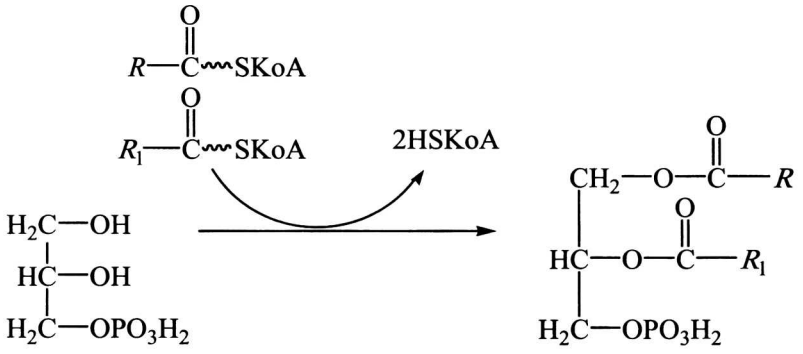
$$\text{Діоксіацетонфосфат} + \text{НАДН} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{Гліцерол-3-фосфат} + \text{НАД}^+.$$

У жировій тканині немає ферменту гліцеролкінази, тому єдиним джерелом утворення гліцерол-3-фосфату є гліколіз.

Активація жирних кислот відбувається через їх перетворення на ацил-КоА під впливом ферменту *ацил-КоА-синтетази* в гладкому ендоплазматичному ретикулумі:

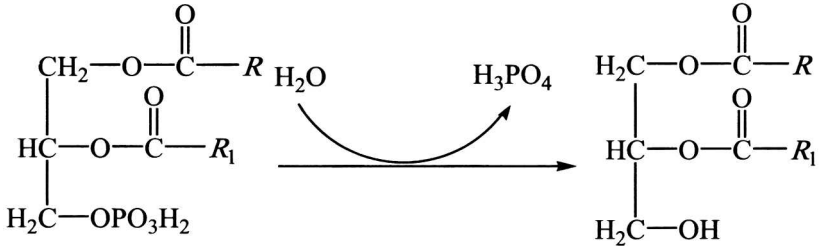
$$R\text{—COOH} + \text{АТФ} + \text{HS—KoA} \longrightarrow R\text{—CO}\sim\text{S—KoA} + \text{АМФ} + \Phi\Phi_{\text{н}}.$$

Дві послідовні реакції ацилування гліцерол-3-фосфату за допомогою ферменту *гліцеролфосфатацилтрансферази* приводять до утворення фосфатидної кислоти:



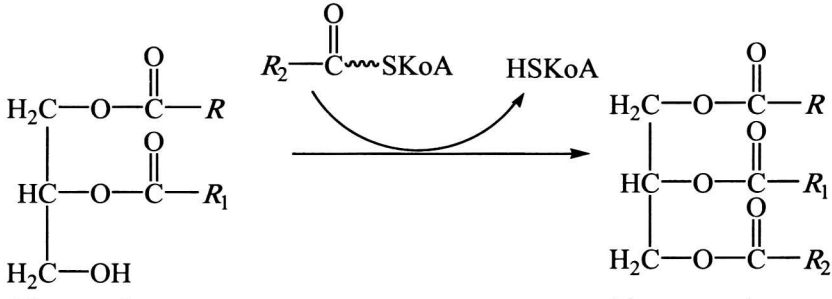
3-Фосфогліцерол Фосфатидна кислота

Далі фосфатидна кислота в результаті гідролізу за участю ферменту *фосфатидатфосфатази* перетворюється на діацилгліцерол (ДАГ):



Фосфатидна кислота Діацилгліцерол

Синтез триацилгліцеролів відбувається через приєднання до ДАГ третьої активованої жирної кислоти під дією ферменту *діацилгліцеролацилтрансферази*, внаслідок чого утворюється ТАГ:



Діацилгліцерол Триацилгліцерол

Лише незначна кількість синтезованих ТАГ відкладається у печінці, основна їх частина переноситься до жирових депо та інших позапечінкових тканин за допомогою ЛПДНЩ, які утворюються в ендоплазматичному ретикулумі печінки. Синтез ТАГ відбувається також у стінці тонкої кишки з β-моногліцеролів, які у великій кількості надходять із порожнини кишки після гідролізу ліпідів їжі панкреатичною ліпазою.

7.1.3. Нейрогуморальна регуляція ліполізу та ліпогенезу

Швидкість синтезу ліпідів (ліпогенез) або їх мобілізація (ліполіз) залежить від надходження з їжею ліпідів та вуглеводів, а також визначається рівнем фізичної активності. В абсорбтивний період (2—4 год після споживання їжі) у плазмі крові збільшуються концентрація глюкози, ліпопротеїнів, багатих на ТАГ, і рівень інсуліну, який підвищує проникність мембран клітин жирової тканини для глюкози, активує в них гліколіз і синтез ліпопротеїнліпази, що створює достатнє надходження жирних кислот і утворення гліцерол-3-фосфату для синтезу ТАГ. У печінці під впливом інсуліну відбувається активація метаболічних шляхів, які зумовлюють перетворення частини глюкози на жири (пентозофосфатний шлях, гліколіз, піруватдегідрогеназний комплекс, синтез жирних кислот), що призводить до активації синтезу ТАГ з подальшою їх секрецією у складі ЛПДНЩ у кров (рис. 7.1).

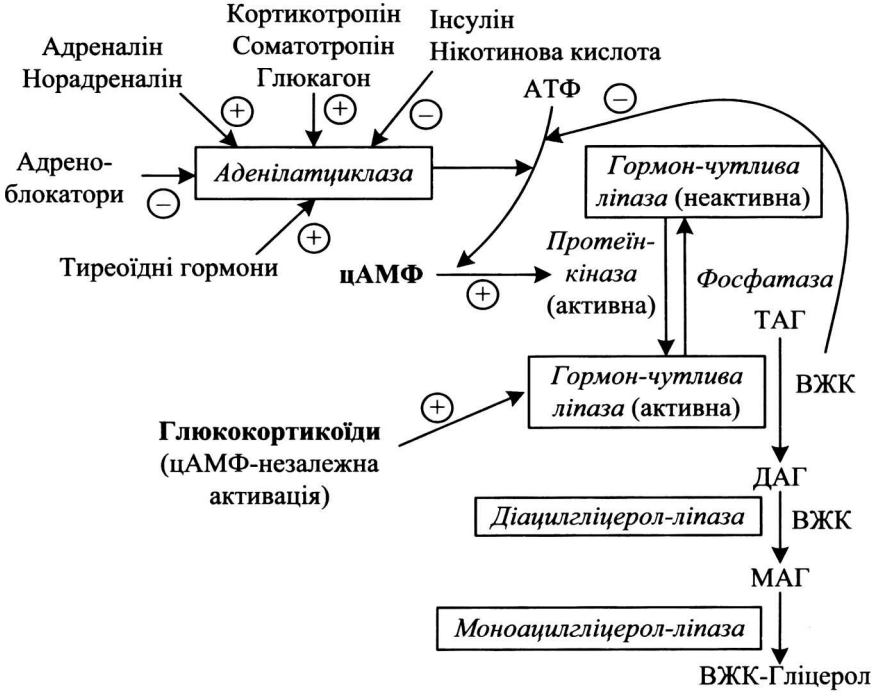


Рис. 7.1. **Регуляція ліполізу і ліпогенезу триацилгліцеролів**

Загальна швидкість ліполізу контролюється активністю *ТАГ-ліпази* — регуляторного ферменту, який каталізує найповільнішу реакцію ліполізу. Регуляція активності ензиму відбувається через каскадний механізм за допомогою гормонів — адреналіну, глюкагону, інсуліну, соматотропіну. Глюкагон активує внутрішньоклітинну гормончутливу ліпазу за участю аденілатциклазної системи, яка активує протеїнкіназу А, що фосфорилює і тим самим активує тканинну ліпазу. Фізична активність стимулює

секрецію адреналіну, який також стимулює аденілатциклазну систему адипоцитів за участю β-адренорецепторів, що прискорює ліполіз. Інсулін інгібує ліполіз і вивільнення жирних кислот з адипоцитів унаслідок стимуляції фосфодіестерази, що спричинює зменшення концентрації цАМФ і активності ТАГ-ліпази. Соматотропін активує ліполіз у жировій тканині під час голодування завдяки підвищенню синтезу відповідних ферментних білків. Метаболічні ефекти соматотропіну розвиваються повільно. Глюкокортикоїди посилюють ліполіз у жировій тканині, підвищують вміст у плазмі крові вільних жирних кислот. Тиреоїдні гормони стимулюють ліполіз (розпад жиру), гальмують його утворення та відкладання.

7.2. ОБМІН ЖИРНИХ КИСЛОТ

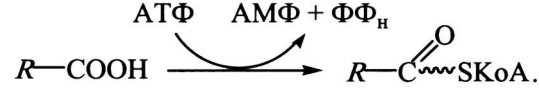
7.2.1. Окиснення жирних кислот (β-окиснення)

У складі триацилгліцеролів жирні кислоти виконують функцію депонування енергії, оскільки їх радикали містять велику кількість груп —CH_2, при окисненні яких виділяється значно більша кількість енергії порівняно з іншими органічними молекулами. Тому процес окиснення жирних кислот є одним із найважливіших у постачанні енергії в клітинах організму людини. Окиснення жирних кислот значно посилюється у постабсорбтивний період (проміжок часу між споживаннями їжі), під час голодування та фізичної праці.

β-*Окиснення жирних кислот* — специфічний шлях катаболізму жирних кислот, у ході якого відбувається послідовне розщеплення молекули жирної кислоти до ацетил-КоА та відновлення коферментів — НАД і ФАД. Назва процесу зумовлена тим, що окиснення відбувається при β-карбоновому атомі жирної кислоти. Цей розпад здійснюється тільки в аеробних умовах у мітохондріях, де продукти β-окиснення далі розщеплюються в циклі трикарбонових кислот та дихальному ланцюзі мітохондрій.

Загальний процес окиснення жирних кислот складається з кількох етапів.

1. *Активація жирних кислот.* Реакція відбувається в цитоплазмі за участю ферменту *ацил-КоА-синтетази,* АТФ та HS-KoA:



2. *Транспорт активної форми жирної кислоти в мітохондрії.* Процес відбувається за допомогою аміноспирту *карнітину*, який потрапляє з їжею або синтезується з амінокислот лізину й метіоніну за участю вітаміну С. Цитоплазматичний фермент *карнітинацилтрансфераза I* утворює комплекс ацилкарнітин, який за допомогою специфічної *транслокази* потрапляє у матрикс мітохондрії, де мітохондріальна *карнітинацилтрансфераза II* каталізує перенесення ацилу на мітохондріальний HS-KoA. Вільний карнітин повертається в цитоплазму, а ацил-КоА вступає в реакції β-окиснення (рис. 7.2).

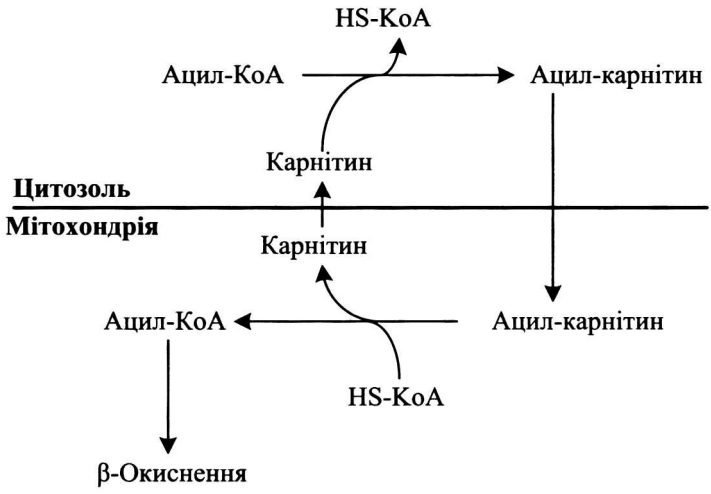


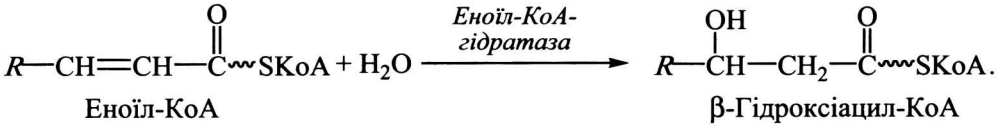
Рис. 7.2. **Схема транспорту жирних кислот у мітохондрії**

3. β-*Окиснення* мітохондріального ацил-КоА починається з його дегідрування під впливом *ФАД-залежної ацил-КоА-дегідрогенази* з утворенням подвійного зв'язку в продукті реакції — еноїл-КоА:



Відновлений $ФАДН_2$ далі окиснюється в дихальному ланцюзі з утворенням 2 молекул АТФ.

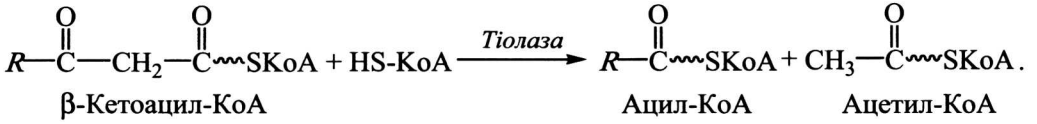
Наступний етап — гідратація еноїл-КоА за допомогою ферменту *еноїл-КоА-гідратази* через приєднання молекули H_2O за місцем подвійного зв'язку таким чином, що ОН-група приєднується до β-карбонового атома ацилу:



Після цього відбувається друга реакція дегідрування за участю β-*гідроксіацил-КоА-дегідрогенази*, яка містить кофермент $НАД^+$:



Відновлений НАДН при окисненні в дихальному ланцюзі утворює 3 молекули АТФ, а β-кетоацил-КоА під дією ферменту *тіолази* розщеплюється до ацетил-КоА та нового ацил-КоА, який знову потрапляє в реакції β-окиснення:



Ці реакції повторюються доти, доки вся кислота не перетвориться на залишки ацетил-КоА. Отже, під час кожного циклу β-окиснення шляхом окисного фосфорилювання синтезуються 5 молекул АТФ; ацетил-КоА надходить у реакції ЦТК, що в поєднанні з роботою дихальних ланцюгів забезпечує синтез 12 молекул АТФ.

Сумарне рівняння β-окиснення, наприклад, пальмітоїл-КоА має такий вигляд:

$$C_{15}H_{31}CO—SKoA + 7ФАД^+ + 7НАД^+ + 7HSKoA \rightarrow$$
$$\rightarrow 8CH_3—CO—SKoA + 7ФАДН_2 + 7(НАДН + H^+).$$

Енергетика β-окиснення жирних кислот. Кількість молекул АТФ при повному окисненні жирної кислоти (враховуючи β-окиснення та загальні шляхи катаболізму) можна визначити за формулою

$$\frac{n}{2}\cdot 12 + \left(\frac{n}{2} - 1\right)\cdot 5 - 1,$$

де n — кількість атомів карбону у складі жирної кислоти. При цьому $\frac{n}{2}\cdot 12$ — кількість АТФ, яка синтезується при окисненні всіх молекул ацетил-КоА, враховуючи, що 1 ацетил-КоА забезпечує утворення 12 молекул АТФ; $\left(\frac{n}{2} - 1\right)\cdot 5$ — кількість АТФ, яка утворюється при окисненні всіх відновлених коферментів: $\left(\frac{n}{2} - 1\right)$ — кількість β-циклів, кожний з яких утворює 5 молекул АТФ внаслідок окиснення НАДН + H^+ та $ФАДН_2$ у дихальних ланцюгах.

Приклад. Енергетичний баланс окиснення молекули стеаринової кислоти ($C_{17}H_{35}COOH$) можна зобразити так:

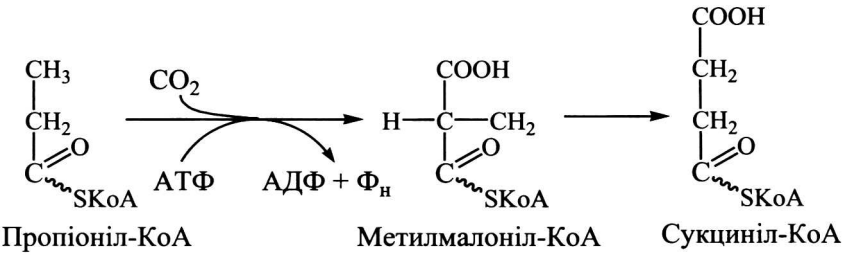
— кількість β-циклів: $\frac{18}{2} - 1 = 8$. Оскільки в одному циклі утворюється 5 молекул АТФ, то у 8 циклах — 5 · 8 = 40 молекул АТФ;

— кількість ацетил-КоА: $\frac{n}{2} = 9$, які утворять: 12 АТФ · 9 = 108 АТФ.

Усього: 40 АТФ + 108 АТФ – 1 АТФ (витрачено на активацію) = 147 молекул АТФ, що відповідає вільній енергії 4483,5 кДж/моль (147 · 30,5 кДж/моль АТФ).

Утворення енергії при розщепленні жирних кислот значно вище, ніж вуглеводів і білків, тому ТАГ є дуже вигідною формою збереження енергії.

Окиснення жирних кислот із непарною кількістю атомів карбону. Більшість жирних кислот містить парну кількість атомів карбону. Однак в організмі людини є невелика кількість жирних кислот з непарним числом цих атомів. Під час їх розпаду утворюється трикарбоновий фрагмент у вигляді пропіоніл-КоА, який у процесі двох послідовних реакцій перетворюється на сукциніл-КоА, що включається у ЦТК. Першу реакцію каталізує *пропіоніл-КоА-карбоксилаза* з коферментом біотином. Друга реакція відбувається за допомогою *метилмалоніл-КоА-мутази*, яка містить коферментну форму вітаміну B_{12} — дезоксіаденозилкобаламін:



Пропіоніл-КоА Метилмалоніл-КоА Сукциніл-КоА

β-Окиснення ненасичених жирних кислот відбувається звичайним шляхом доти, доки подвійний зв'язок не опиниться між 3-м і 4-м атомами карбону. Потім фермент $\Delta^{3,4}$-*цис* → $\Delta^{2,3}$-*транс-еноїл-КоА-ізомераза* переміщує подвійний зв'язок у положення 2-3 і змінює *цис*-конформацію на *транс*-, необхідну для β-окиснення.

У вітамінному забезпеченні вищезазначених процесів беруть участь: вітамін РР (у складі коферменту $НАД^+$), вітамін B_2 (у складі коферменту ФАД), біотин, вітамін B_{12} (у складі коферменту дезоксіаденозилкобаламіну) і додатково вітамін B_1, пантотенова кислота (потрібні для ферментів ЦТК).

Еритроцити, де немає мітохондрій, не здатні окиснювати жирні кислоти.

Оскільки жирні кислоти не проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр, вони також не використовуються як джерело енергії у нервовій тканині.

Метаболічно розпад жирних кислот активує підвищення концентрації АДФ і пригнічує підвищення концентрації АТФ.

7.2.2. Біосинтез вищих жирних кислот

Біосинтез жирних кислот з подальшим їх включенням до складу триацилгліцеролів та фосфоліпідів відбувається в багатьох тканинах організму людини — печінці, нирках, мозку, легенях, грудних залозах та жировій тканині. Процес посилюється після всмоктування продуктів перетравлювання поживних речовин (абсорбтивний період) і, по суті, є шляхом трансформації енергії частини засвоєних вуглеводів (а також їх надлишку) спочатку в жирні кислоти, а згодом — у ТАГ, які зберігаються і використовуються впродовж тривалого часу як джерело високоенергетичного "палива".

Найінтенсивніше жирні кислоти утворюються в печінці. Синтез відбувається за участю 3 ферментних систем:

1) цитоплазматичний мультиензимний комплекс синтезу пальмітинової кислоти з 2-карбонового попередника ацетил-КоА;

2) мікросомальна система елонгації насичених жирних кислот;

3) мітохондріальна система елонгації середньоланцюгових (C_{12}—C_{16}) жирних кислот.

Біосинтез пальмітинової кислоти відбувається за допомогою:

— ензимів: ацетил-КоА-карбоксилази та мультиферментного комплексу синтетази жирних кислот (пальмітилсинтази);

— кофакторів та коферментів: НАДФН, АТФ, Mn^{2+}, біотину;

— субстратів синтезу: ацетил-КоА, HCO_3^- (як джерела CO_2).

Утворення ацетил-КоА та його транспорт у цитоплазму. Після всмоктування глюкози і надходження її в клітини під впливом гормону інсуліну активується її перетворення спочатку на піруват (реакції гліколізу), а потім під дією мітохондріального піруватдегідрогеназного комплексу — на ацетил-КоА. Достатнє надходження піровату зумовлює його часткове перетворення на оксалоацетат, тому швидкий перебіг реакцій ЦТК разом з роботою дихальних ланцюгів згодом створює надлишок НАДН та АТФ, які алостерично гальмують фермент циклу трикарбонових кислот ізоцитратдегідрогеназу. У таких умовах виникає надлишок цитрату, який починає надходити в цитоплазму за допомогою спеціальної трикарбоксилатної системи (рис. 7.3). Таким чином відбувається транспорт мітохондріального ацетил-КоА у складі цитрату до цитозолю, де локалізований синтез жирних кислот. Для вільного ацетил-КоА внутрішня мітохондріальна мембрана непроникна.

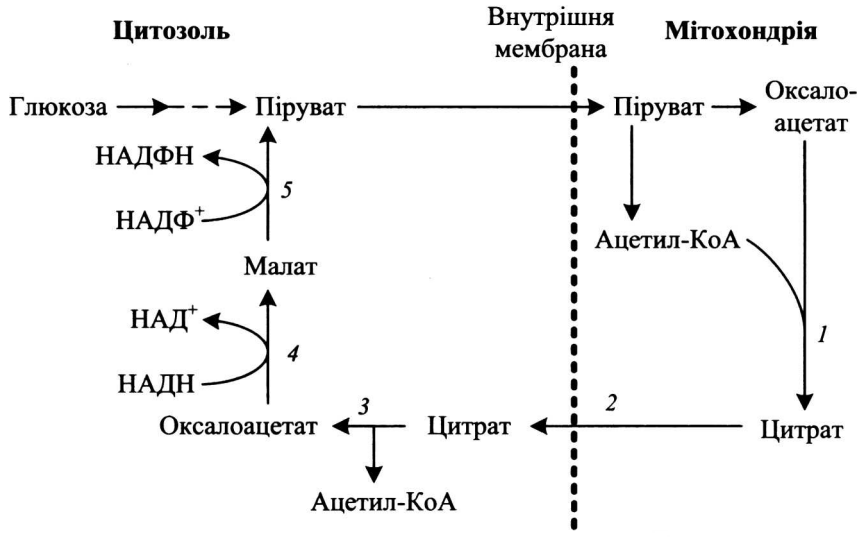


Рис. 7.3. **Транспорт ацетильних залишків з мітохондрії до цитоплазми** (*за С.Є. Северином, 2004*):

1 — цитратсинтаза; *2* — транслоказа; *3* — цитратліаза; *4* — малатдегідрогеназа; *5* — малік-фермент

У цитоплазмі цитрат розщеплює інсулінзалежна *цитратліаза:*

$$\text{Цитрат} + \text{АТФ} + \text{КоА-SH} \xrightarrow{\textit{Цитратліаза}} \text{Ацетил-КоА} + \text{Оксалоацетат} + \text{АДФ} + \Phi_н.$$

Ацетил-КоА використовується в цитоплазмі для синтезу пальмітинової кислоти, а оксалоацетат — для утворення НАДФН за такою схемою:

$$\text{Оксалоацетат} + \text{НАДН} + \text{Н}^+ \xrightarrow{\textit{Цитозольна малатдегідрогеназа}} \text{Малат} + \text{НАД}^+;$$

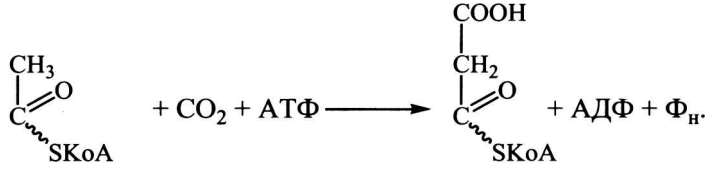
$$\text{Малат} + \text{НАДФ}^+ \xrightarrow{\textit{Малік-ензим}} \text{Піруват} + CO_2 + \text{НАДФН} + \text{Н}.$$

Піруват транспортується у мітохондрії, частина малату використовується для обміну на цитрат; НАДФН — для синтезу пальмітинової кислоти. Крім цього шляху, майже 50 % НАДФН надходить з пентозофосфатного шляху окиснення глюкози, а частина синтезується в реакції, що каталізується цитозольною НАДФ-залежною ізоцитратдегідрогеназою:

$$\text{Ізоцитрат} + \text{НАДФ}^+ \xrightarrow{\textit{Ізоцитратдегідрогеназа}} \alpha\text{-Кетоглутарат} + CO_2 + \text{НАДФН} + \text{Н}^+.$$

Отже, постачальниками НАДФН для синтезу пальмітату є реакції дегідрування в пентозофосфатному шляху окиснення глюкози, окиснення малату малік-ферментом та окиснення ізоцитрату цитоплазматичною НАДФ-залежною ізоцитратдегідрогеназою. Джерелом карбону для синтезу пальмітату є ацетил-КоА, що утворюється з глюкози в абсорбтивному періоді.

Синтез малоніл-КоА із ацетил-КоА — це перший етап синтезу жирних кислот, швидкість якого контролює процес у цілому. Фермент, що каталізує цю реакцію, — *ацетил-КоА-карбоксилаза* — містить ковалентно зв'язаний біотин, який за рахунок енергії АТФ спочатку зв'язує CO_2, а потім фермент переносить його на ацетил-КоА з утворенням малоніл-КоА:



Ацетил-КоА Малоніл-КоА

Утворення пальмітинової кислоти за участю синтази жирних кислот (пальмітатсинтази). Пальмітатсинтаза у ссавців представлена мультиферментним комплексом, побудованим з 2 ідентичних поліпептидних ланцюгів (мономери I і II) (рис. 7.4, с. 170). Кожний мономер містить 7 ензимів і 1 молекулу специфічного ацилтранспортувального білка (АТБ). АТБ має 2 HS-вмісних центри зв'язування: перший центр належить HS-групі залишку 4-фосфопантотеїну (фосфорильованої похідної вітаміну — пантотенової кислоти) у складі АТБ, а другий центр — SH-група залишку

цистеїну у складі 3-кетоацил-синтази. Фермент забезпечує подовження спочатку ацетил-КоА, а потім радикалів проміжних жирних кислот на 2 карбонових атоми, джерелом яких є малоніл-КоА.

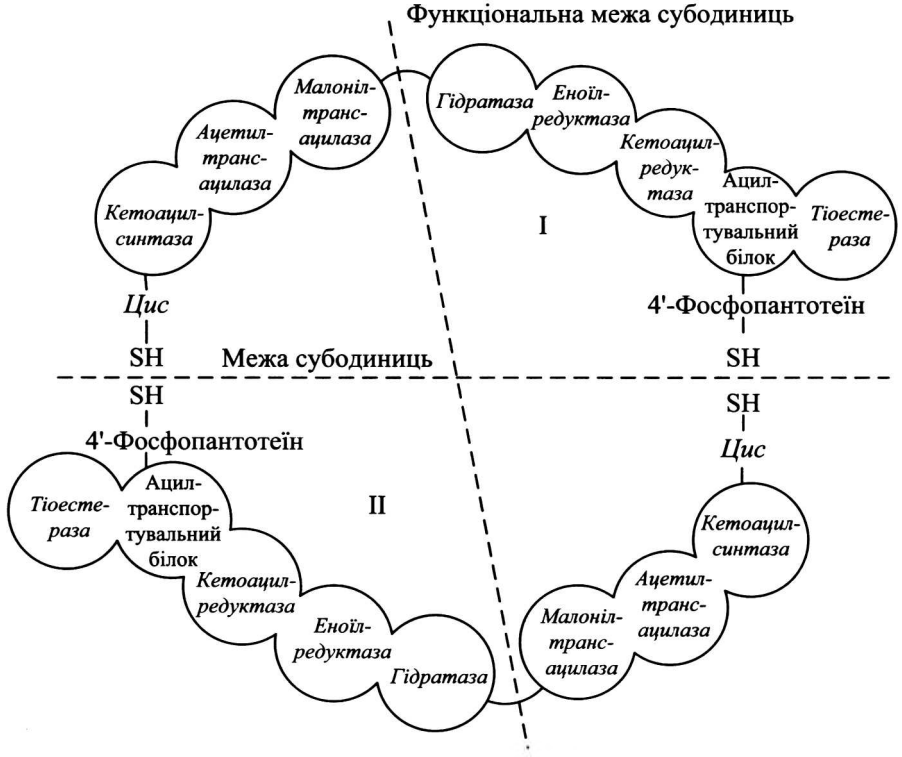


Рис. 7.4. **Мультиферментний комплекс — синтаза жирних кислот**
(за Р. Маррі, Д. Греннером, П. Мейєсом та ін., 2003)

Мультиферментний комплекс синтезує одночасно 2 молекули жирних кислот, однак для спрощення у схемах відображають синтез 1 молекули пальмітату (рис. 7.5).

Першим етапом синтезу є приєднання ацетилу до SH-групи залишку цистеїну за участю *ацетил-трансацилази.* Потім *малоніл-трансацилаза* приєднує залишок малонілу до SH-фосфопантотеїну АТБ. Далі β-*кетоацилсинтаза* конденсує ацетил із залишком малонілу з виділенням CO_2. Утворюється радикал ацетоацетату, який спочатку відновлюється β-*кетоацил-АТБ-редуктазою,* а потім дегідратується і знову відновлюється *еноїл-АТБ-редуктазою* комплексу. Таким чином утворюється радикал бутирату як результат першого циклу роботи синтази жирних кислот. На початку другого циклу АТБ переносить радикал бутирату до SH-групи залишку цистеїну, а до вивільненої SH-групи 4-фосфопантотеїнату знов приєднується залишок малоніл-КоА. Відбувається конденсація з утворенням 6-карбонового радикала, який також зазнає відновлення, дегідратації та відновлення. Такі цикли повторюються 7 разів,

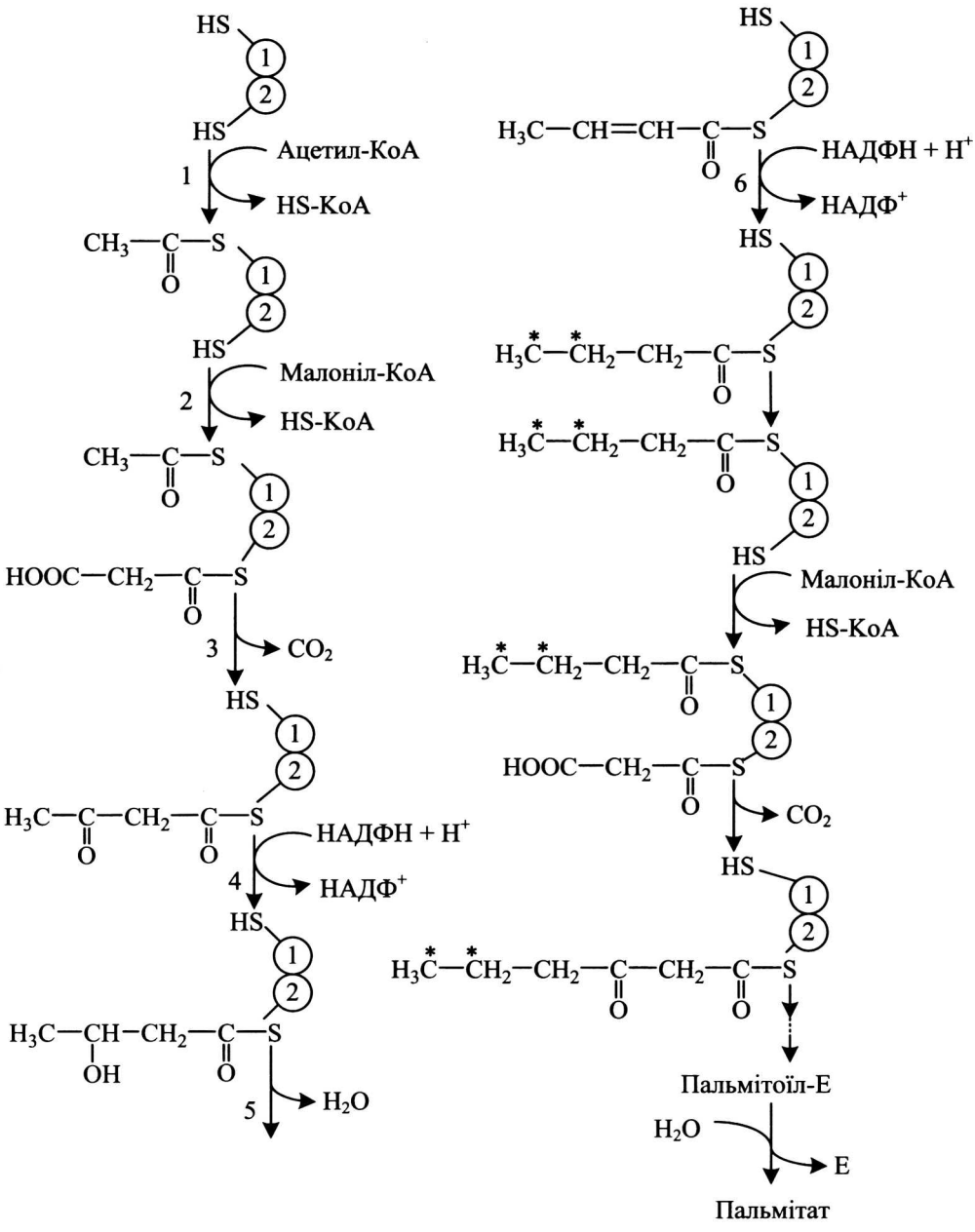


Рис. 7.5. **Синтез пальмітинової кислоти** *(за С.Є. Северином, 2004)*

доки не утвориться радикал пальмітинової кислоти, який під дією тіоестеразного центру АТБ гідролітично відокремиться від синтазного комплексу у вигляді пальмітинової кислоти (16:0).

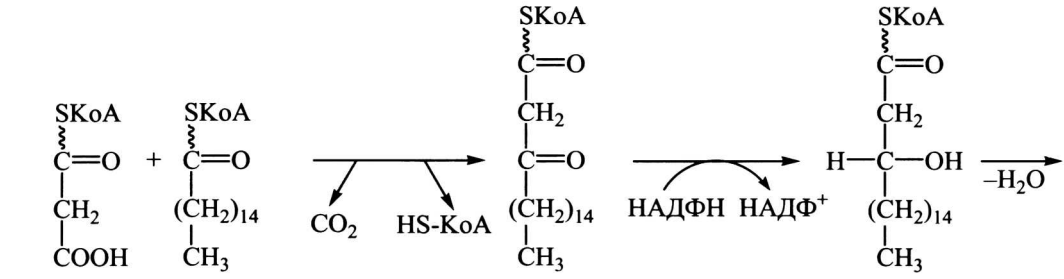
Синтаза жирних кислот. Після закінчення першого циклу радикал бутирилу переноситься на SH-групу першого протомера. Потім повторюється така сама послідовність реакцій, як у першому циклі. У синтезованому пальмітаті 2 термінальних атоми карбону належать ацетил-КоА, решта — малоніл-КоА.

Сумарне рівняння синтезу пальмітинової кислоти з ацетил-КоА та малоніл-КоА має такий вигляд:

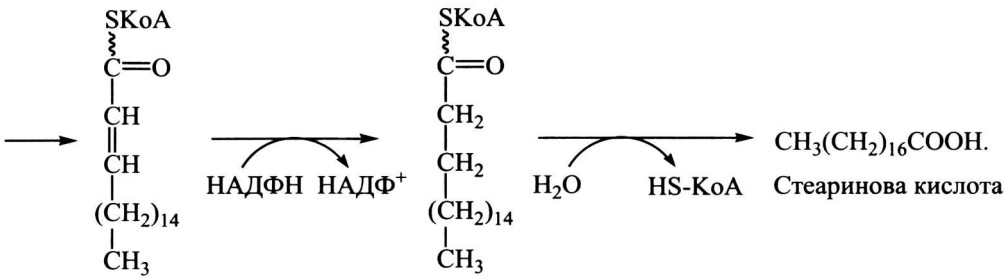
$$H_3C{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{\sim}SKoA + 7HOOC{-}CH_2{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{\sim}SKoA + 14НАДФН \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_{15}H_{31}COOH + 7CO_2 + 6H_2O + 8\,HS\text{-}KoA + 14НАДФ^+.$$

Елонгація насичених жирних кислот. Система елонгації мікросомальної фракції, що локалізована в ендоплазматичному ретикулумі, забезпечує подовження жирних кислот з використанням малоніл-КоА і діє за такою схемою:



Малоніл-КоА Пальмітоїл-КоА 3-Кетостеароїл-КоА 3-Гідроксистеароїл-КоА



2,3-Еноїл-КоА Стеароїл-КоА

Основним продуктом елонгації жирних кислот у печінці є стеаринова кислота, але в інших тканинах, наприклад мозку, синтезуються жирні кислоти з більшою кількістю атомів карбону (C_{22}—C_{24}) для синтезу сфінго- та гліколіпідів.

Мітохондріальна система елонгації середньоланцюгових жирних кислот використовує як донора двокарбонові фрагменти ацетил-КоА:

$$\text{Ацетил-КоА} + \text{Ацил-КоА } (C_n) \longrightarrow \text{Ацил-КоА } (C_{n+2}) + \text{HS-КоА}.$$

Утворення ненасичених жирних кислот. Мононенасичені жирні кислоти мають у своєму складі 1 подвійний зв'язок. Представниками їх є пальмітоолеїнова ($C_{16:1}^{\Delta 9}$) та олеїнова ($C_{18:1}^{\Delta 9}$) кислоти, утворення яких відбувається дегідруванням пальмітинової (C_{16}) та стеаринової (C_{18}) кислот. *Десатурація* (утворення подвійних зв'язків у радикалах жирних кислот) відбувається в ендоплазматичному ретикулумі за участю НАДФН, O_2, цитохрому b_5 та ФАД-залежної цит b_5 редуктази. Атоми гідрогену, що відщеплюються від радикала насиченої жирної кислоти, утворюють з атомом оксигену молекулу води. Інший атом оксигену з молекули O_2 відновлюється за рахунок НАДФН + H^+ за такою схемою:

$$\text{Стеароїл-КоА} + \text{НАДФН} + H^+ + O_2 \longrightarrow \text{Олеїл-КоА} + \text{НАДФ}^+ + 2H_2O.$$

Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) в організмі людини утворюються шляхом десатурації між наявним подвійним зв'язком Δ^9 та карбоксильною групою. Тільки у рослин, а також в океанічних риб, подвійні зв'язки здатні утворюватися між наявним Δ^9 подвійним зв'язком і термінальним ω-карбоновим атомом (кінцевою метильною групою). З цієї причини ні лінолева (ω-6,18:$2^{\Delta\ 9,12}$), ні ліноленова (ω-3,18:$3^{\Delta 9,12,15}$) кислоти в організмі людини не синтезуються. Оскільки вони необхідні для синтезу інших ПНЖК рядів ω-6 та ω-3, ці незамінні (есенціальні) жирні кислоти необхідно щодня одержувати з продуктами харчування. ПНЖК, що надходять у складі їжі, в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів здатні перетворюватися шляхом десатурації та елонгації: лінолева кислота — на арахідонову (ω-6,20:$4^{\Delta 5,8,11,14}$), α-ліноленова — на докозагексаєнову (ω-3,22:$6^{\Delta 4,7,10,13,16,19}$) кислоти. Незамінні жирні кислоти входять до складу структурних ліпідів клітин, у тому числі мітохондріальних мембран у складі фосфоліпідів (переважно у 2-му положенні). Значну кількість ПНЖК виявлено в органах розмноження; вони є попередниками важливої групи біорегуляторів — ейкозаноїдів, до яких належать простагландини, простацикліни, тромбоксани та лейкотрієни. Головний субстрат для синтезу ейкозаноїдів — арахідонова кислота, оскільки її вміст в організмі людини значно більший, ніж інших ПНЖК.

7.2.3. Регуляція біосинтезу і β-окиснення жирних кислот

Регуляторний фермент синтезу жирних кислот — *ацетилКоА-карбоксилаза*. Його регуляція відбувається кількома способами.

1. *Метаболічна регуляція*. Алостеричним активатором ферменту слугує цитрат, який не тільки є формою доставки ацетил-КоА з мітохондрій у цитоплазму для синтезу пальмітинової кислоти, а й виступає активатором її утворення. Алостеричний інгібітор ферменту — пальмітоїл-КоА. Тобто в разі накопичення продукту реакції процес синтезу жирних кислот гальмується за принципом ретроінгібування (негативний зворотний зв'язок). У свою чергу, малоніл-КоА — продукт дії ацетил-КоА-карбоксилази алостерично інгібує фермент β-окиснення жирних кислот — ацилкарнітинтрансферазу I, щоб запобігти можливому катаболізму синтезованого пальміта-

ту. У такий спосіб в абсорбтивному періоді активується синтез жирних кислот із глюкози. Навпаки, у постабсорбтивному стані зменшення концентрації малоніл-КоА призводить до прискорення транспорту жирних кислот у мітохондрії і посилення їх β-окиснення. Отже, прискорення синтезу жирних кислот є одночасно механізмом гальмування їх розпаду.

2. *Гормонозалежне фосфорилювання/дефосфорилювання ферменту.* У проміжках між споживаннями їжі (у постабсорбтивний період), під час фізичних навантажень гормони глюкагон і адреналін за участю аденілатциклазної системи активують цАМФ-залежну протеїнкіназу, яка забезпечує фосфорилювання та інактивацію ацетил-КоА-карбоксилази, що спричинює гальмування синтезу пальмітинової кислоти. В абсорбтивний період під дією інсуліну відбувається активація фосфопротеїнфосфатази, яка стимулює дефосфорилювання ацетил-КоА-карбоксилази та її активацію. Довготривала секреція інсуліну стимулює індукування синтезу ацетил-КоА-карбоксилази, синтази жирних кислот і цитратліази, що призводить до прискорення ліпогенезу на фоні харчування, багатого на вуглеводи. Голодування або багата на жири їжа сприяє зменшенню синтезу зазначених ферментів, що пригнічує ліпогенез у цілому.

7.3. МЕТАБОЛІЗМ ГЛІЦЕРОЛУ

Гліцерол, який утворюється у процесі гідролізу ТАГ і гліцерофосфоліпідів, переважно затримується печінкою. У печінці в ході двох послідовних реакцій гліцерол перетворюється на діоксіацетонфосфат — метаболіт гліколізу. Перша реакція відбувається за участю *гліцеролкінази*, яка забезпечує фосфорилювання гліцеролу за рахунок АТФ. У другій реакції здійснюється дегідрування. Фермент *гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа* містить кофермент $НАД^+$, який під час реакції відновлюється. Утворений у печінці діоксіацетонфосфат залежно від потреб витрачається на синтез глюкози або розпадається. Як випливає зі схеми, в анаеробних умовах при окисненні гліцеролу синтезується 1 молекула АТФ, а в аеробних — 22 молекули АТФ (рис. 7.6).

7.4. БІОСИНТЕЗ І УТИЛІЗАЦІЯ КЕТОНОВИХ ТІЛ У НОРМІ ТА В УМОВАХ ПАТОЛОГІЇ

Метаболічним джерелом для синтезу кетонових тіл є ацетил-КоА, що утворився у процесі β-окиснення жирних кислот. Основний шлях його використання в позапечінкових тканинах — подальше окиснення в циклі трикарбонових кислот та дихальних ланцюгах мітохондрій з утворенням АТФ. Однак у печінці діє альтернативний шлях використання ацетил-КоА — синтез кетонових тіл, які використовуються в інших тканинах як один з різновидів метаболічного палива. До кетонових тіл належать: ацетооцтова кислота (ацетоацетат), β-гідроксимасляна кислота (β-гідроксибутират) та ацетон. Перші дві молекули окиснюються у тканинах з утворенням АТФ,

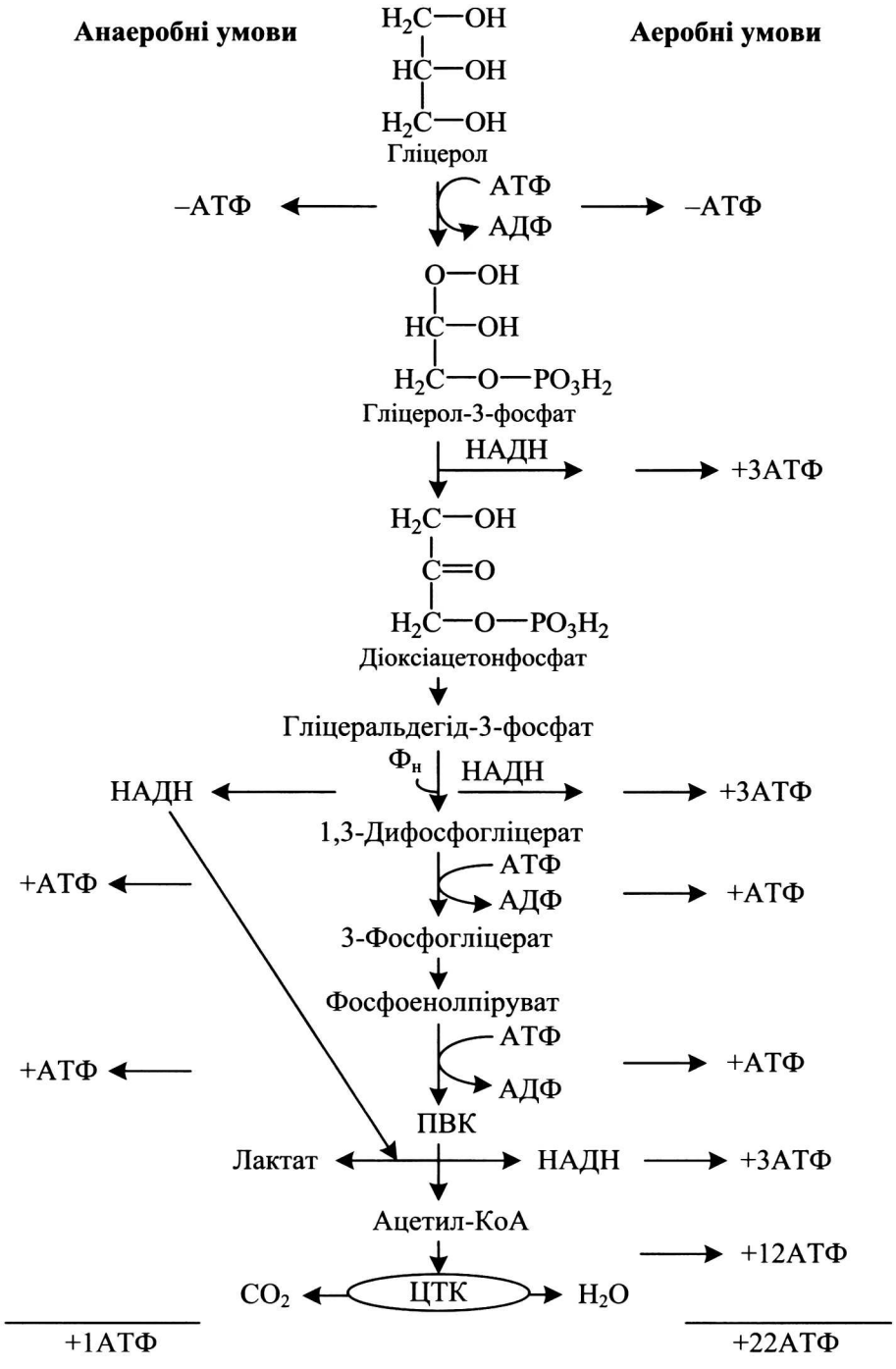
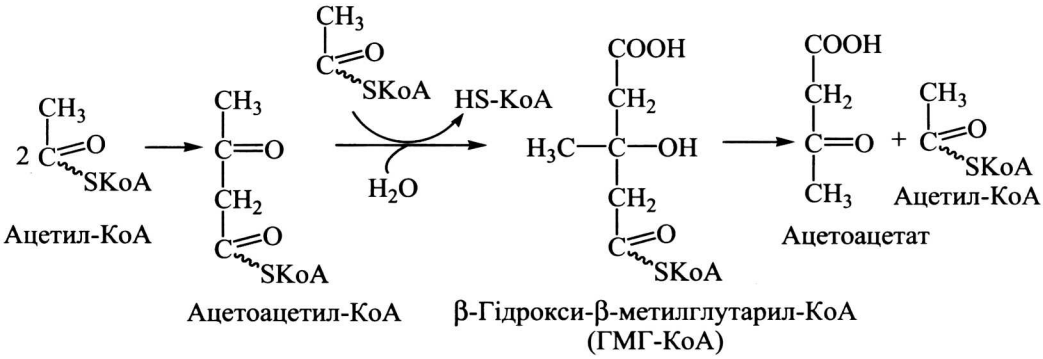


Рис. 7.6. **Загальна схема окиснення гліцеролу в аеробних і анаеробних умовах**

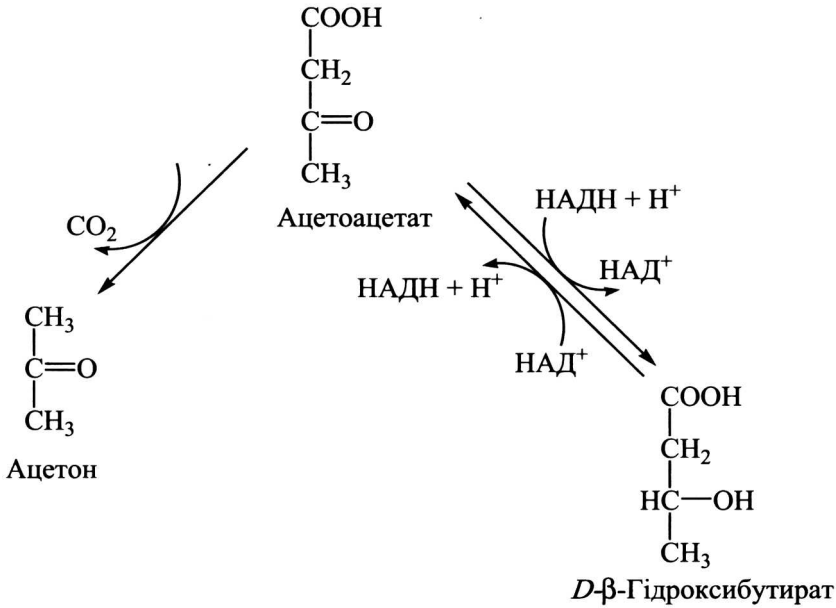
тоді як ацетон синтезується тільки за високих концентрацій кетонових тіл у крові. Його виділення з потом, сечею та повітрям, що видихає людина, дає можливість позбавлятися від надлишку кетонових тіл, які здатні спричинити ацидоз.

7.4.1. Кетогенез та його регуляція

Біосинтез кетонових тіл відбувається тільки в мітохондріях печінки в результаті конденсації молекул ацетил-КоА за такими реакціями:



На першому етапі з 2 молекул ацетил-КоА під дією ферменту *тіолази* утворюється ацетоацетил-КоА, який під впливом *ферменту* β-*гідрокси*-β-*метилглутарил-КоА-синтази* (*ГМГ-КоА-синтази*) конденсується з іншою молекулою ацетил-КоА з утворенням β-гідрокси-β-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА). Далі *ГМГ-КоА-ліаза* розщеплює ГМГ-КоА до ацетоацетату і ацетил-КоА. З ацетоацетату утворюються інші кетонові тіла за такою схемою:



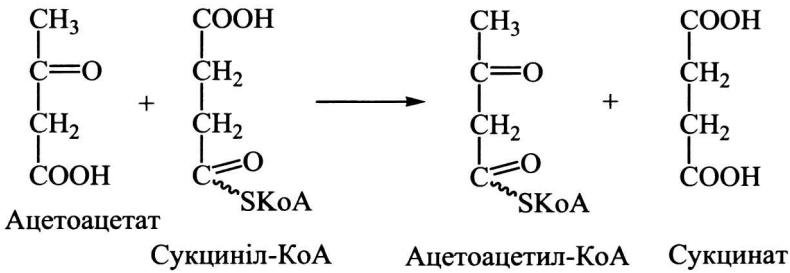
Перетворення ацетоацетату на *D*-β-гідроксибутират каталізує *НАД-залежна β-гідроксибутиратдегідрогеназа*. Цей фермент має стереохімічну специфічність: каталізує утворення та окиснення тільки *D*-β-гідроксибутирату. У клітинах печінки під час активного β-окиснення жирних кислот утворюється досить висока концентрація НАДН, що сприяє перетворенню більшої частини ацетоацетату на β-гідроксибутират. Тому в крові переважно представлене саме це кетонове тіло. У разі надлишку ацетоацетату в тканинах частина його неферментативно декарбоксилується з перетворенням на ацетон, який видихається легенями і виділяється із сечею. У цей спосіб організм позбавляється від надлишку кетонових тіл.

Регуляція синтезу кетонових тіл. Регуляторним ферментом процесу є ГМГ-КоА-синтаза. Великі концентрації жирних кислот у плазмі крові (при голодуванні, фізичних навантаженнях) сприяють індукуванню його синтезу. Висока концентрація вільного HS-КоА пригнічує активність ферменту, однак зі зростанням швидкості ліполізу і значним напливом жирних кислот до печінки HS-КоА зв'язується з ними, концентрація вільного HS-КоА знижується, ГМГ-КоА-синтаза активується. Отже, синтез кетонових тіл контролюється кількістю жирних кислот, що надходять до печінки.

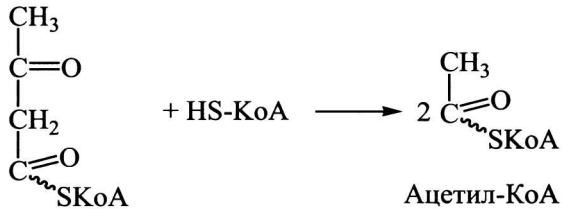
7.4.2. Утилізація кетонових тіл у периферичних тканинах

В умовах нормального харчування кетонові тіла використовуються периферичними тканинами (скелетні м'язи, серце, нирки) разом з іншими джерелами енергії — глюкозою, жирними кислотами. У разі довготривалого голодування кетонові тіла стають основними джерелами енергії для цих тканин, що забезпечує збереження глюкози для окиснення в мозку й еритроцитах. Мозок людини може утилізувати кетонові тіла в кількості 20 % загальних енергетичних потреб, необхідних після утримання від їжі протягом ночі, 60 % після утримання від їжі протягом 8 діб і 80 % — після 14-денного голодування.

У клітинах периферичних тканин *D*-β-гідроксибутират під дією НАД-залежної *β-гідроксибутират-дегідрогенази* окиснюється до ацетоацетату, який далі активується з використанням сукциніл-КоА за участю ферменту *сукциніл-КоА-ацетоацетил-КоА-трансферази* в ацетоацетил-КоА. Далі фермент тіолаза розщеплює його до 2 молекул ацетил-КоА згідно з такими реакціями:



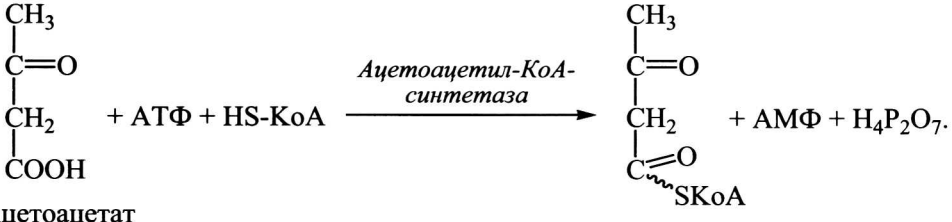
Ацетоацетат Сукциніл-КоА Ацетоацетил-КоА Сукцинат



Ацетоацетил-КоА Ацетил-КоА

2 молекули ацетил-КоА "згоряють" у ЦТК, у результаті чого утворюється 24 молекули АТФ.

Є й інший шлях активації ацетоацетату, аналогічний тому, як активуються жирні кислоти:



Ацетоацетат Ацетоацетил-КоА

Ферментів активації ацетоацетату немає в печінці, тому вона не споживає кетонові тіла, на відміну від інших тканин і органів.

Отже, біологічне значення утворення кетонових тіл полягає в тому, що печінка залежно від потреб організму переробляє жирні кислоти на більш доступне паливо — кетонові тіла, які використовуються іншими тканинами та органами як додаткове джерело енергії.

7.4.3. Порушення обміну кетонових тіл

Вміст кетонових тіл у крові дорослої людини становить 0,1—0,2 ммоль/л, однак під час голодування він значно підвищується. У разі порушення обміну їх рівень у крові може досягати 20 ммоль/л. Цей стан називають *кетонемією*, що супроводжується *кетонурією* — появою кетонових тіл у сечі.

Кетонемія є наслідком дисбалансу між процесами утворення і використання кетонових тіл. Виникає вона у дорослих людей у двох випадках:

1) під час вуглеводного голодування;

2) у разі порушення вуглеводного обміну, що спостерігається при інсулінзалежному цукровому діабеті.

В обох випадках зменшення співвідношення інсулін/глюкагон, а також збільшення інших антагоністів інсуліну призводить до посилення ліполізу й окиснення жирних кислот. Одночасно зменшується утилізація глюкози (гліколіз), що спричинює зменшення кількості пірувату, з якого утворюється оксалоацетат. Посилений розпад

жирних кислот у мітохондріях супроводжується зменшенням редокс-потенціалу системи $НАД^+$/НАДН, у результаті чого посилюються відновні процеси, зокрема перетворення оксалоацетату на малат, який виділяється з мітохондрій і бере участь у глюконеогенезі. Нестача оксалоацетату, а також гальмування регуляторних ферментів ЦТК активними жирними кислотами (ацил-КоА) та НАДН зменшує інтенсивність роботи циклу трикарбонових кислот, що супроводжується накопиченням ацетил-КоА і внаслідок цього посиленням синтезу кетонових тіл.

Під час голодування протягом 48—72 год (2—3 доби) рівень кетонових тіл у крові може досягати 20 ммоль/л — достатньої концентрації для того, щоб вони проникали у клітини мозку, знижуючи їх потреби в глюкозі.

Патологічна дія кетонових тіл на організм полягає в тому, що вони є кислими продуктами обміну і здатні викликати метаболічний ацидоз, який може досягати загрозливих значень при цукровому діабеті. Цей стан визначається як *кетоз* — накопичення патологічної кількості кетонових тіл у тканинах і рідинах організму; при цьому сечовиділення β-гідроксимасляної кислоти перевищує 200 мг на добу (нормальний рівень становить 5—10 мг). Чутливість до кетозу різна залежно від статі та віку: порівняно з чоловіками жінки менш здатні витримувати спричинений голодуванням кетоз, а немовлята й малі діти чутливіші до кетозу, ніж дорослі. При кетозі накопичення протонів у крові порушує зв'язування гемоглобіном кисню, змінює йонізацію та конформацію білків, порушуючи їхню функцію, що може призвести до фатальних наслідків.

7.5. ОБМІН ФОСФОЛІПІДІВ

Фосфоліпіди в організмі людини необхідні для побудови клітинних мембран, формування ліпопротеїнів плазми крові, жовчних міцел у кишках, утворення в легенях сурфактанту — поверхневого шару альвеол, що запобігає їх злипанню. У складі жирних кислот мембранних фосфоліпідів переважають поліненасичені кислоти, що забезпечує рідинний стан ліпідного бішару мембран. Порушення синтезу фосфоліпідів є причиною багатьох захворювань.

Початкові етапи синтезу ТАГ і гліцерофосфоліпідів відбуваються однаково до стадії фосфатидної кислоти і ДАГ. Одночасно утворюються активні форми азотистих основ фосфоліпідів: холін, етаноламін або серин перетворюються на ЦДФ-холін, ЦДФ-етаноламін і ЦДФ-серин (рис. 7.7, с. 180). Далі діацилгліцерол приєднує ЦДФ-похідні з утворенням відповідного фосфоліпіду, наприклад фосфатидилхоліну, та виділенням ЦМФ. Фосфатидилхолін може утворюватись також із фосфатидилетаноламіну шляхом послідовного метилування за участю SAM (S-аденозилметіоніну). Фосфатидилсерин може перетворитися на фосфатидилетаноламін декарбоксилуванням, а фосфатидилетаноламін перетворюється на фосфатидилсерин у процесі обміну етаноламіну на серин.

Перевага того чи іншого шляху утворення фосфоліпідів залежить від наявності в клітині холіну. Якщо вміст його обмежений, то провідне місце займає синтез фосфогліцеридів з фосфоетаноламіну через використання SAM (активної форми метіоніну

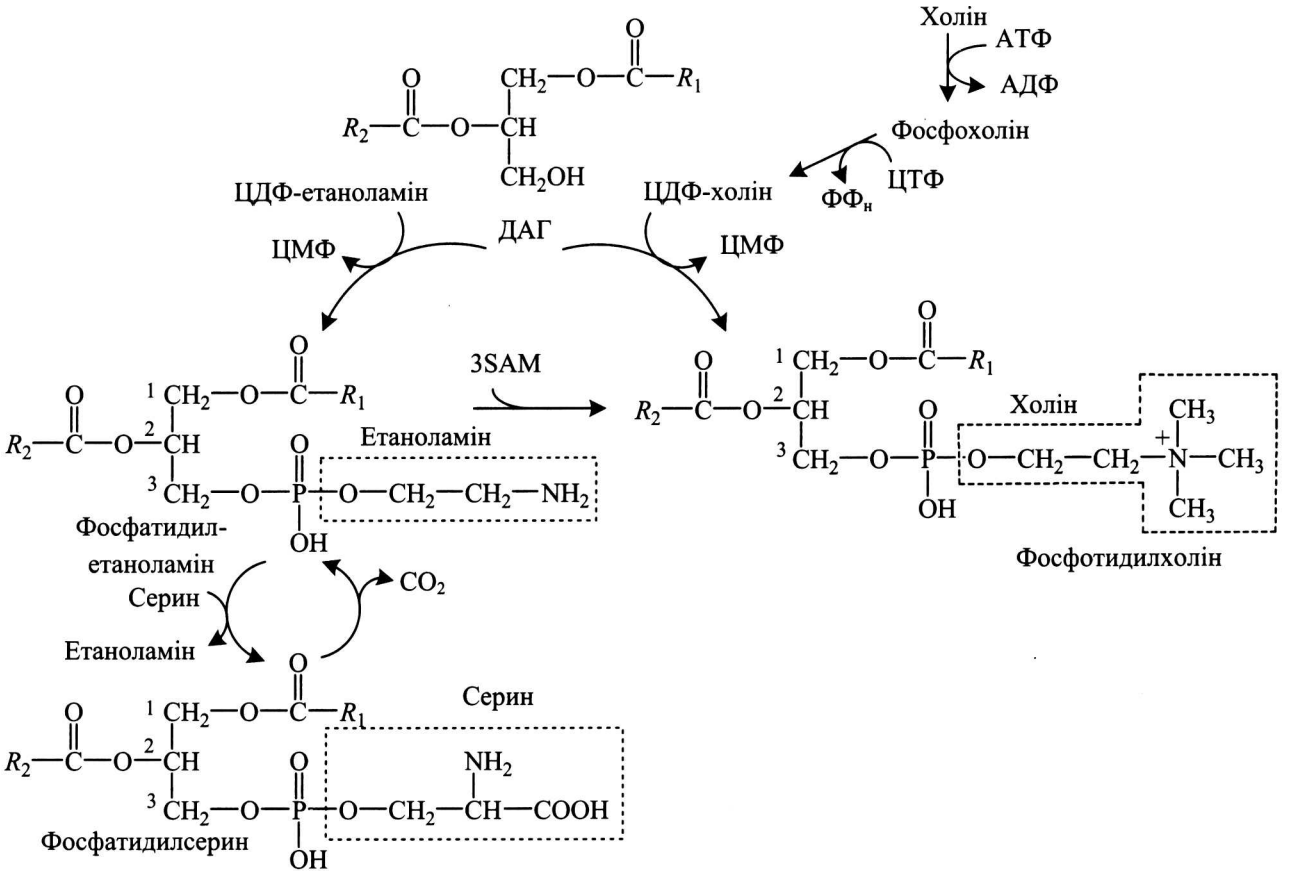


Рис. 7.7. **Реакції синтезу фосфоліпідів**

як донора метильних груп при утворенні холіну). Якщо холіну в клітині достатньо, на перший план виступає утворення фосфоліпідів з ЦДФ-холіну і ДАГ.

Інший шлях перетворення ДАГ, пов'язаний з утворенням ЦДФ-діацилгліцеролу, призводить до утворення фосфатидилінозитолу і кардіоліпіну. Фосфатидилінозитол може через фосфорилювання перетворюватись на фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат, що бере участь у переданні гормональних сигналів усередині клітин.

Гідроліз гліцерофосфоліпідів відбувається під дією ферментів фосфоліпаз, локалізованих у мембранах клітин або в лізосомах (рис. 7.8).

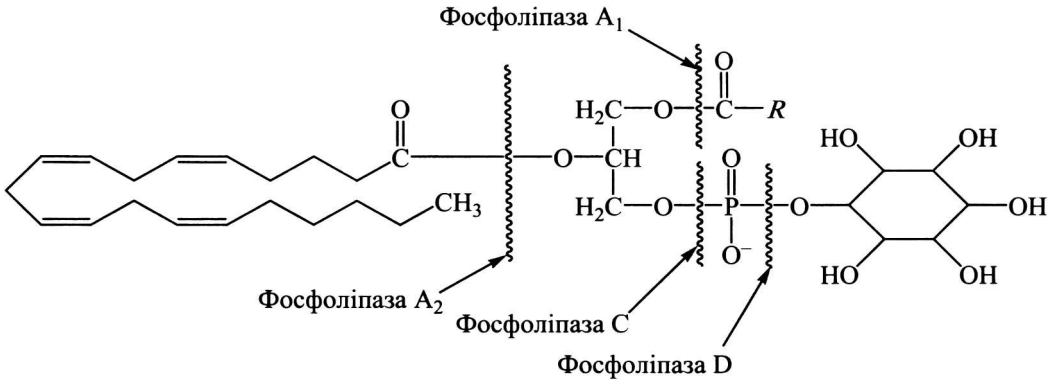


Рис. 7.8. **Принципова дія ферментів фосфоліпаз на фосфатидилінозитол**

7.6. ОБМІН ХОЛЕСТЕРОЛУ

Хоча багато холестеролу надходить з їжею, організм людини здатен синтезувати достатню його кількість: зазвичай з їжею надходить близько 0,5 г, а синтезується близько 0,7 г холестеролу. Практично всі клітини людини, за винятком зрілих еритроцитів, здатні синтезувати холестерол. Найінтенсивніше синтез холестеролу відбувається в печінці (за різними джерелами, від 50 до 80 %), тонкій кишці (10—15 %), шкірі (5 %), корі надниркових залоз, статевих залозах. Загальний вміст в організмі становить 140 г (93 % — у клітинах; 7—10 % — у крові), концентрація у крові — 5,2±1,3 ммоль/л.

Функції холестеролу такі: 1) є обов'язковим компонентом мембран; 2) необхідний для утворення синаптичних везикул; 3) є попередником стероїдних гормонів; 4) є попередником вітаміну D_3; 5) з холестеролу утворюються жовчні кислоти.

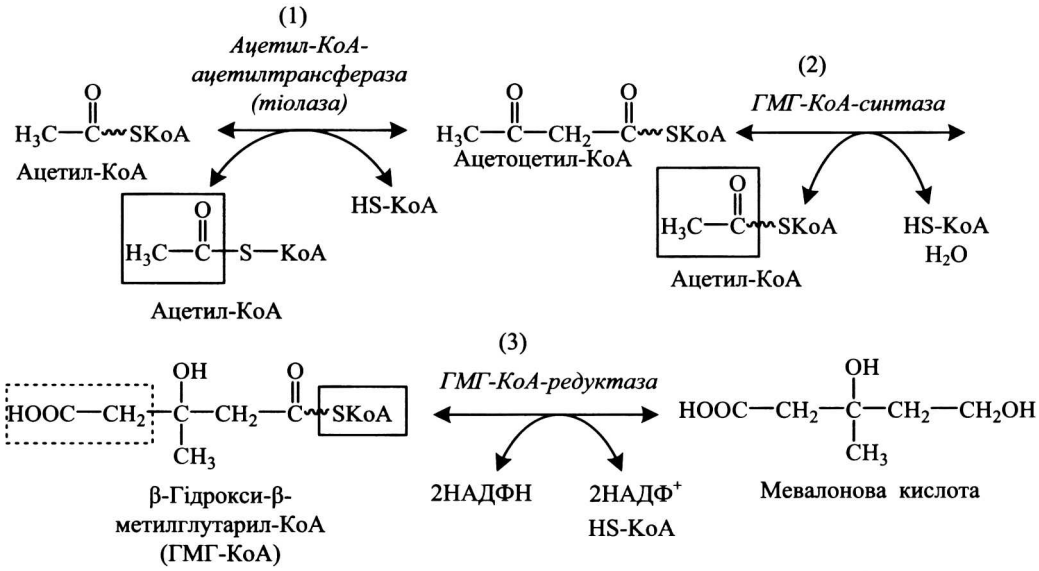
7.6.1. Синтез холестеролу і його регуляція

Синтез холестеролу відбувається у мікросомальній (ендоплазматичному ретикулумі) та цитозольній фракціях клітин. Його можна поділити на 5 стадій:

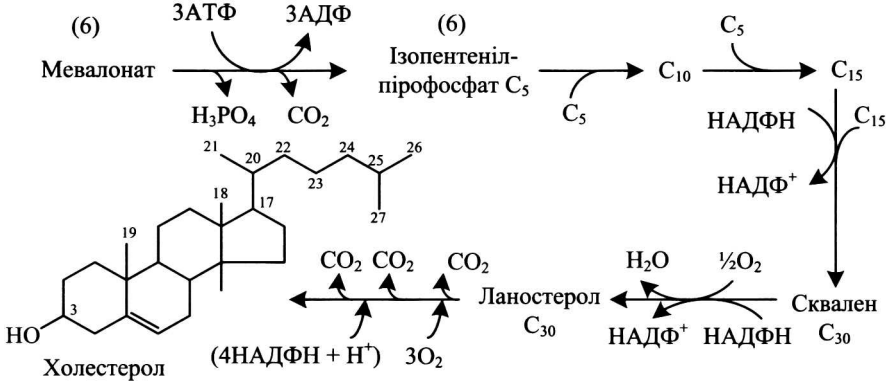
1. Перетворення ацетил-КоА до мевалонової кислоти.

2. Утворення ізопреноїдних одиниць із мевалонової кислоти.
3. Утворення сквалену шляхом конденсації 6 ізопреноїдних одиниць.
4. Циклізація сквалену до ланостеролу.
5. Перетворення ланостеролу до холестеролу.

Стадія 1. Перетворення ацетил-КоА до мевалонової кислоти. Конденсація 2 молекул ацетил-КоА з утворенням ацетоацетил-КоА за участю *тіолази (ацетил-КоА-ацетилтрансферази)* відбувається у цитозолі. У наступній реакції, також локалізованій у цитозолі, утворюється β-гідрокси-β-метилглутарил-КоА (β-ГМГ-КоА). Ця реакція каталізується *ГМГ-КоА-синтазою*. Відновлення ГМГ-КоА до мевалонової кислоти каталізується мікросомальним ферментом ГМГ-КоА-редуктазою. Ця реакція є ключовою в синтезі холестеролу:



Подальший синтез відбувається за такими реакціями:



Регуляція синтезу холестеролу. Синтез холестеролу контролюється шляхом регуляції β-ГМГ-КоА-редуктази. Активність β-ГМК-КоА-редуктази регулюється:

1) гальмуванням за принципом зворотного зв'язку мевалоновою кислотою, холестеролом, жовчними кислотами. Кінцевий продукт метаболічного шляху — холестерол зменшує швидкість транскрипції гена ГМГ-КоА-редуктази, пригнічуючи цим власний синтез. У печінці активно відбувається синтез жовчних кислот із холестеролу, тому і жовчні кислоти (як кінцеві метаболіти синтезу) пригнічують активність гена ГМГ-КоА-редуктази. Оскільки молекула ГМГ-КоА-редуктази існує близько 3 год після синтезу, то гальмування синтезу цього ферменту є ефективною регуляцією;

2) фосфорилюванням-дефосфорилюванням ГМГ-КоА-редуктази: фосфорилювання інактивує ГМГ-КоА-редуктазу, дефосфорилювання спричинює реактивацію. Зі зростанням співвідношення інсулін/глюкагон фермент дефосфорилюється і перетворюється на активну форму. Отже, в абсорбтивному періоді синтез холестеролу збільшується. У постабсорбтивному стані *глюкагон* через протеїнкіназу А стимулює фосфорилювання ГМГ-КоА-редуктази, тим самим інактивуючи її. Внаслідок цього синтез холестеролу в постабсорбтивному періоді та під час голодування гальмується.

7.6.2. Транспорт холестеролу

Холестерол, що синтезується в печінці й кишці, використовується не тільки цими органами, а й експортується до інших органів і тканин у складі ЛПДНЩ, ЛПНЩ (ліпопротеїдів низької щільності) та хіломікронів.

З кишки холестерол транспортується хіломікронами. У капілярах жирової тканини хіломікрони перетворюються на ремнантні хіломікрони, які остаточно метаболізують у печінці, тому холестерол їжі впливає на синтез холестеролу в печінці.

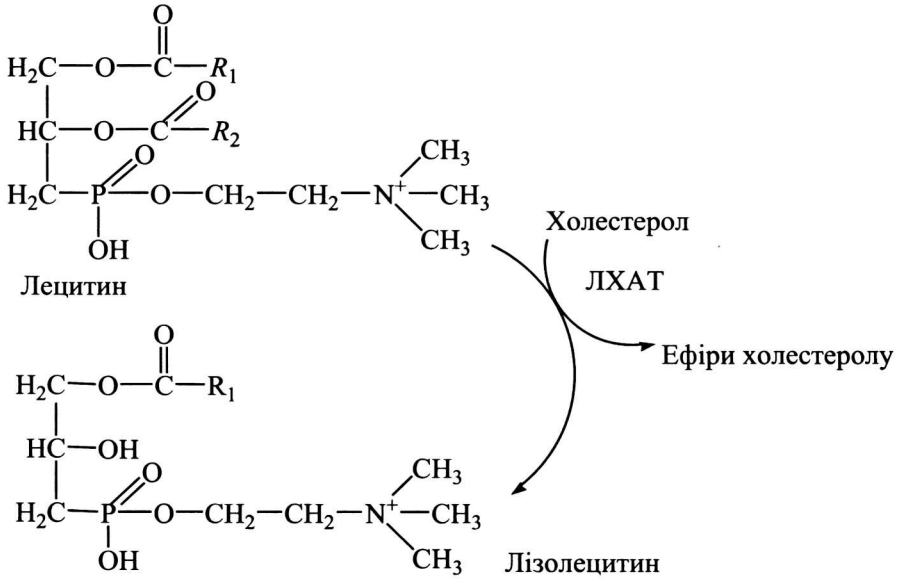
З печінки холестерол спочатку транспортується ЛПДНЩ. Частина ЛПДНЩ перетворюється у кров'яному руслі через ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ) до ліпопротеїнів низької щільності, які транспортують холестерол до інших тканин. Рецептори ЛПНЩ синтезуються в ендоплазматичному ретикулумі й апараті Гольджі, а потім експонуються на поверхні клітини в спеціальних заглибленнях, вкритих білком *клатрином.* N-Кінцевий домен рецептора, що виступає на поверхню, взаємодіє з апобілками В-100 та Е, тому він може зв'язувати не тільки ЛПНЩ, а й ЛППЩ, ЛПДНЩ, ремнантні хіломікрони, що містять ці апопротеїни.

Якщо кількість холестеролу, що надходить у клітину, перевищує його потребу, синтез рецепторів ЛПНЩ пригнічується, що зменшує потік холестеролу з крові в клітину. Зі зниженням концентрації вільного холестеролу в клітині, навпаки, активується синтез ГМГ-КоА-редуктази і рецепторів ЛПНЩ.

У регуляції синтезу рецепторів ЛПНЩ беруть участь: інсулін, трийодтиронін (T_3), статеві гормони. Вони підвищують утворення рецепторів ЛПНЩ, а глюкокорти-

коїди — зменшують. Ефекти інсуліну і T_3, певно, можуть пояснити механізм розвитку гіперхолестеролемії та зростання ризику атеросклерозу при цукровому діабеті та гіпотиреозі.

У крові відбувається обмін холестеролом між різними формами ліпопротеїнів, але особливо інтенсивний обмін холестеролом спостерігається між ЛПНЩ та ліпопротеїнами високої щільності (ЛПВЩ). Під час контакту ліпопротеїнових часточок відбувається дифузія холестеролу від однієї часточки до іншої, але переважно до ЛПВЩ, оскільки вони є фізіологічним субстратом ферменту *лецитин: холестерол-ацилтрансферази* (*ЛХАТ*). Цей фермент синтезується у печінці і функціонує у плазмі крові. Він активується апопротеїном А1, який входить до складу ЛПВЩ. ЛХАТ каталізує транспорт залишку жирної кислоти з β-позиції лецитину (фосфатидилхоліну) до холестеролу:



Ефіри холестеролу, що утворюються при цьому, дифундують до гідрофобного ядра часточок ЛПВЩ. Це призводить до зменшення концентрації вільного холестеролу в поверхневому шарі і звільнення місця для нових молекул холестеролу. Отже, ЛХАТ залучається до видалення надлишку неетерифікованого холестеролу з ліпопротеїнів і тканин. Печінка є кінцевим місцем деградації ЛПВЩ.

7.7. ПАТОЛОГІЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

До патологій ліпідного обміну належать сфінголіпідози, дисліпопротеїнемії, атеросклероз, жовчнокам'яна хвороба, жирова інфільтрація печінки, ожиріння, кетоз, стеаторея.

Сфінголіпідозами називають групу спадкових захворювань, що виявляються найчастіше в дитячому віці (табл. 7.1). Ці захворювання належать до великої групи лізосомних хвороб. Характеризуються вони накопиченням надлишкових кількостей фосфоліпідів і сфінголіпідів у клітинах, переважно нервових.

Таблиця 7.1. **Захворювання, спричинювані мутаціями ферментів катаболізму сфінголіпідів (сфінголіпідози)**

Захворювання	Нестача ферменту	Речовина, що накопичується	Клінічні симптоми
Хвороба Тея — Сакса	Гексозамінідаза А	Гангліозид GM_2	Затримка розумового розвитку, сліпота, дистрофія жовтої плями ("симптом вишневої кісточки"), смерть у віці до 3 років
Хвороба Сандхоффа	Гексозамінідаза А, В	Гангліозид GM_2, глобозид	Ті самі симптоми, що й при хворобі Тея — Сакса, але з швидшим прогресуванням
Хвороба Гоше	β-Глюкоцереброзидаза	Глюкоцереброзиди	Збільшення печінки й селезінки, ерозія довгих кісток і кісток таза
Хвороба Німанна — Піка	Сфінгомієліназа	Сфінгомієліни	Збільшення печінки й селезінки, затримка розумового розвитку, наявність пінистих клітин у кістковому мозку
Хвороба Краббе	Галактоцереброзидаза	Галактоцереброзиди	Затримка розумового і психомоторного розвитку, демієлінізація, прогноз несприятливий
Метахроматична лейкодистрофія	Арилсульфатази	Сульфоліпіди	Демієлінізація, затримка розумового розвитку, нервові волокна при фарбуванні кристалічним фіолетовим — жовто-коричневого кольору, прогресуючий параліч

Закінчення табл. 7.1

Захворювання	Нестача ферменту	Речовина, що накопичується	Клінічні симптоми
Хвороба Фабрі	α-Галактозидаза А	Трисахаридний церамід	Ураження шкіри, нирок, біль у нижніх кінцівках
Генералізований гангліозидоз	β-Галактозидаза	Гангліозид GM_1 та протеоглікани	Затримка розумового розвитку, гепатомегалія, неадекватна відповідь на звук

Порушення перетравлення та всмоктування ліпідів призводить до виникнення ***стеатореї***. Стеаторея може бути пов'язана із захворюваннями підшлункової залози, печінки, травного каналу.

Кетоз (накопичення кетонових тіл) спостерігається при цукровому діабеті, голодуванні, тиреотоксикозі, інфекційних захворюваннях та інших станах.

Ожиріння розвивається як наслідок надлишкового надходження жирів і вуглеводів з їжею, генетично детермінованого підвищення ферментів ліпогенезу, порушення гормонального контролю ліпогенезу та ліполізу. У людини є "ген ожиріння" — obese gene (ob). Продукт експресії цього гена є білок *лептин*, який синтезується та секретується адипоцитами і взаємодіє з рецепторами гіпоталамуса. Внаслідок цього зменшується секреція нейропептиду Y, який стимулює пошуки і споживання їжі у людини. У хворих на ожиріння рівень лептину може бути різним. У 80 % хворих на ожиріння концентрація лептину в крові в 4 рази більша порівняно з людьми, що мають нормальну масу тіла. Ці хворі мають генетичні дефекти рецепторів лептину в гіпоталамусі, тому, незважаючи на продукування лептину, центр голоду в гіпоталамусі не регулюється і секретує нейропептид Y. У 20 % хворих спостерігаються зміни в первинній структурі лептину. Нині відомо 5 мутацій гена лептину, що призводять до розвитку ожиріння. У хворих на ожиріння відбувається підвищене відкладання жирів у жировій тканині. Їм притаманне надмірне споживання їжі, низька фізична активність і розвиток цукрового діабету II типу.

Жирова інфільтрація печінки може бути пов'язана з надлишком жирів у дієті, порушенням утворення фосфоліпідів через дефіцит ліпотропних факторів, надлишковим надходженням неетерифікованих жирних кислот із жирової тканини до печінки.

Найпоширенішими порушеннями ліпідного обміну є порушення обміну холестеролу. Концентрація холестеролу в крові дорослих людей становить 5,2±1,2 ммоль/л і, як правило, зростає з віком. Перевищення нормальної концентрації холестеролу в крові називають ***гіперхолестеролемією***. Гіперхолестеролемія спостерігається при різних типах дисліпопротеїнемії. Сьогодні існує кілька класифікацій дисліпопротеїнемій, одну з яких наведено в табл. 7.2.

Таблиця 7.2. **Типи дисліпопротеїнемій**

Тип і назва дисліпопротеїнемії	Генетичний дефект	Зміни ліпідного обміну
Тип I (спадкова недостатність ЛП-ліпази)	Дефект структури ЛП-ліпази. Дефект структури апоС-II	Підвищення у крові концентрації ХМ та ЛПДНЩ, немає ризику атеросклерозу, гіпертригліцеролемія
Тип II (сімейна гіперхолестеролемія)	Дефект рецепторів до ЛПНЩ або мутації гена апоВ-100	Підвищення концентрації ЛПНЩ, гіперхолестеролемія, ранній атеросклероз, ксантоматоз
Тип III (сімейна комбінована гіперліпідемія, порушення видалення ремнантних ХМ та ЛППЩ з крові)	Дефект у структурі апоЕ	Підвищення концентрації ремнантних ХМ, ЛПДНЩ, ЛППЩ, ЛПНЩ. Гіперхолестеролемія, гіпертригліцеролемія, ранній атеросклероз, ксантоматоз
Тип IV і V (сімейна гіпертригліцеролемія)	Генетично гетерогенна група захворювань	Підвищення концентрації ЛПДНЩ, ЛПНЩ, гіпертригліцеролемія, помірна гіперхолестеролемія. Атеросклероз, зниження толерантності до глюкози, ксантоматоз

Гіперхолестеролемія часто виникає внаслідок надлишкового надходження холестеролу або вуглеводів і жирів з їжею, а також може бути генетично зумовленою, пов'язаною з порушенням синтезу ферментів метаболізму ліпопротеїнів, певних апопротеїнів або рецепторів до ліпопротеїнів.

Будь-який дефект рецепторів ЛПНЩ або апобілка В-100, який взаємодіє з рецептором, призводить до розвитку найпоширенішого спадкового захворювання — *сімейної гіперхолестеролемії.* Причиною цього аутосомно-домінантного захворювання є мутації у структурі гена рецептора ЛПНЩ.

Ген рецептора ЛПНЩ міститься в хромосомі 19 і складається з 18 екзонів. Мутації в цьому гені вивчено й поділено на 4 класи. Мутації першого класу, найпоширеніші, призводять до повної відсутності рецептора. Мутації другого класу зумовлюють синтез рецептора, який не може транспортуватися на поверхню клітини. При мутаціях третього класу рецептор транспортується на поверхню клітин, але не зв'язується з ЛПНЩ. При мутаціях четвертого класу рецептор зв'язує ЛПНЩ, але не відбувається ендоцитоз. Зміни структури рецепторів до ЛПНЩ унаслідок усіх типів мутацій спричинюють гіперхолестеролемію, оскільки ЛПНЩ не захоплюються клітинами і холестерол у складі ЛПНЩ накопичується у крові.

Концентрація холестеролу та ЛПНЩ у крові таких хворих вже в ранньому віці збільшена в 5—6 разів. ЛПНЩ захоплюються макрофагами шляхом фагоцитозу. Макрофаги, навантажені надлишком холестеролу та інших ліпідів, що входять до

складу ЛПНЩ, відкладаються у шкірі і навіть сухожилках, утворюючи так звані *ксантоми*. Холестерол відкладається також у стінках артерій, утворюючи атеросклеротичні бляшки. Такі діти без ефективного лікування помирають у віці 5—6 років.

Молекулярні механізми розвитку атеросклерозу. Процес починається з ураження ендотелію судин. Ушкодження може мати різні механізми. Найважливіший з них — ушкодження ендотелію внаслідок змін структури ЛПНЩ, наприклад через активацію вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів. Ушкодження провокується вільними радикалами, що утворюються у процесі метаболізму або надходять ззовні. У процесі пероксидного окиснення ліпідів у ЛПНЩ не тільки змінюється структура самих ліпідів, а й порушується структура апопротеїнів. Окиснені ЛПНЩ захоплюються макрофагами через скевенджер-рецептори. Цей процес не регулюється кількістю холестеролу, що поглинається, як це відбувається за умов його надходження до клітин через специфічні рецептори до ЛПНЩ. У зв'язку з цим макрофаги перевантажуються холестеролом і перетворюються на "пінисті клітини", які проникають у субендотеліальний простір. Це призводить до утворення жирових смужок у стінці кровоносної судини. У нормі клітини ендотелію секретують простациклін PGI_2, який гальмує агрегацію тромбоцитів. При ушкодженні клітин ендотелію відбувається активація тромбоцитів. Вони секретують тромбоксан A_2 (TXA_2), який стимулює агрегацію тромбоцитів, що може призвести до утворення тромбів у місці атеросклеротичної бляшки. Крім того, тромбоцити починають продукувати *тромбоцитарний фактор росту,* який стимулює проліферацію гладком'язових клітин. Ці клітини мігрують із медіального шару до внутрішнього шару артеріальної стінки і сприяють таким чином росту бляшки. Далі відбувається проростання бляшки фіброзною тканиною (колагеном, еластином). Клітини під фіброзною оболонкою зазнають некрозу, а холестерол відкладається в міжклітинному просторі. На цій стадії у центрі бляшки утворюються навіть кристали холестеролу. На останніх стадіях розвитку бляшка просякається солями кальцію і стає дуже щільною. У ділянці бляшки часто утворюються тромби, які перекривають просвіт судини, що спричинює гостре порушення кровообігу у відповідній ділянці тканини і розвитку інфаркту. Найчастіше атеросклеротичні бляшки утворюються в артеріях міокарда, тому найпоширенішим захворюванням, що виникає внаслідок атеросклерозу, є інфаркт міокарда.

Атеросклероз як імунозапальний процес. Останнім часом усе більше прихильників набуває імунозапальна теорія патогенезу атеросклерозу. У широкому розумінні атеросклероз трактують як імунозапальну відповідь судинної стінки на ушкодження, ініційоване ліпідами, що у процесі оксидантної модифікації набувають цитотоксичності. З іншого боку, запальний процес є одним із важливих патогенетичних факторів атеросклерозу. Під час запалення розвивається виражений оксидантний стрес, що призводить до модифікації ліпопротеїнів. Зміни нормальної структури ліпідів і білків у складі ЛПНЩ, що відбуваються за умов активації вільнорадикаль-

них процесів, перетворюють їх на чужорідні для організму і тому більш доступні для захоплення фагоцитами. Макрофаги, як і інші клітини, також можуть зв'язувати нативні ЛПНЩ. Одночасно з класичним шляхом видалення ЛПНЩ із кровотоку існує так званий скевенджер-шлях, що здійснюється макрофагами щодо хімічно модифікованих ЛПНЩ. Особливістю скевенджер-захоплення є те, що воно не регулюється за механізмом зворотного зв'язку, тому в макрофагах накопичується значна кількість холестеролу. Макрофаг трасформується в пінисту клітину. Більша частина пінистих клітин гине. Разом з ліпідами у зовнішньоклітинний простір надходять лізосомальні ферменти, які сприяють некрозу прилеглих тканин.

ЛПДНЩ, прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1,ІЛ-1) та фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α)), а також активні форми оксигену здійснюють вплив на ендотелій через ядерний фактор транскрипції NF-kB, який регулює експресію генів, що відповідають за запальну та імунну відповіді, і регулює продукування адгезивних молекул, моноцитарного хемотоксичного фактора та ІЛ-6. Під дією хемоатрактантів та завдяки посиленій екскреції ендотеліальними клітинами адгезивних молекул ICAM-1 (англ. **i**nter-**c**ellular **a**dhesion **m**olecule 1), VCAM-1 (англ. **v**ascular **c**ell **a**dhesion **m**olecule 1) моноцити мігрують до судинної стінки і потім трансформуються у макрофаги з наступною продукцією аденілфосфокінази, факторів росту й цитокінів, які чинять ушкоджувальну дію як на ендотеліальні, так і на гладком'язові клітини. В умовах *in vitro* показано, що прозапальні цитокіни, особливо ФНП-α, пригнічують здатність ендотеліоцитів продукувати NO і простациклін, порушуючи дилататорну, антиагрегантну та антитромбогенну функції ендотелію. Системний запальний процес є самостійним етіологічним і патологічним фактором розвитку атеросклерозу.

Розвиток атеросклерозу корелює з підвищеним рівнем ЛПНЩ у крові, з високим співвідношенням холестеролу ЛПНЩ/ЛПВЩ у плазмі.

Холестериновий коефіцієнт атерогенності визначають за такою формулою:

$$K = \frac{\text{Холестерол ЛПНЩ} + \text{Холестерол ЛПДНЩ}}{\text{Холестерол ЛПВЩ}}.$$

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Чоловік голодує впродовж 48 год. Які речовини використовуються м'язами як джерело енергії під час голодування?

A. Амінокислоти
B. Гліцерол
C. Піруват
D. Лактат
E. Кетонові тіла

2. Під час емоційного стресу в адипоцитах активується гормончутлива тригліцеролліпаза. Який вторинний посередник бере участь у цьому процесі?

A. Діацилгліцерол

B. цГМФ
C. АМФ
D. цАМФ
E. Йони Ca^{2+}

3. Для поліпшення результатів спортсмену рекомендували приймати препарат, що містить карнітин. Який процес найбільшою мірою активується карнітином?
   A. Тканинне дихання
   B. Синтез стероїдних гормонів
   C. Синтез кетонових тіл
   D. Синтез ліпідів
   E. Транспорт жирних кислот у мітохондрії

4. У чоловіка віком 58 років є ознаки атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи. Збільшення якого з перерахованих нижче показників біохімічного аналізу крові найбільш характерне для цього стану?
   A. Рівня ЛПДНЩ
   B. Рівня ЛПНЩ
   C. Рівня ЛПВЩ
   D. Активності аланінамінотрансферази
   E. Активності сукцинатдегідрогенази

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Чому жирні кислоти не використовують як універсальний субстрат для окиснення в різних тканинах?
2. Поясніть, чому синтез кетонових тіл збільшується під час голодування в організмі людини.
3. Чому поліненасичені жирні кислоти є найважливішими компонентами їжі? Наведіть приклади.
4. Що Вам відомо про механізм розвитку ожиріння?

Розділ 8

МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ. ЕНЗИМОПАТІЇ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ

8.1. ЗАГАЛЬНІ ШЛЯХИ ПЕРЕТВОРЕННЯ АМІНОКИСЛОТ

На відміну від жирів і вуглеводів амінокислоти не депонуються в організмі, тобто не існує білків, єдиною функцією яких було б постачання амінокислот для їх подальшого використання.

Амінокислоти, що всмоктуються з кишок, утворюються при гідролізі білків тканин або синтезуються *de novo*, становлять пул амінокислот організму. Амінокислотний пул невеликий (приблизно 100 г) порівняно з кількістю білків в організмі (майже 12 кг для людини масою 70 кг). Близько 75 % амінокислот, що утворюються при катаболізмі білків тканин, використовуються для ресинтезу білків організму. Решта застосовується для синтезу нітрогеновмісних сполук, наприклад пуринових і піримідинових основ, порфіринів, біогенних амінів, амідів, креатину; метаболізується до кінцевих продуктів з утворенням енергії (частка амінокислот в утворенні енергії в організмі порівняно з вуглеводами й ліпідами становить 10 %); перетворюється на глюкозу, жирні кислоти чи кетонові тіла. Такі метаболічні втрати компенсуються амінокислотами, що всмоктуються в кишках, та амінокислотами, що синтезуються в тканинах (рис. 8.1).

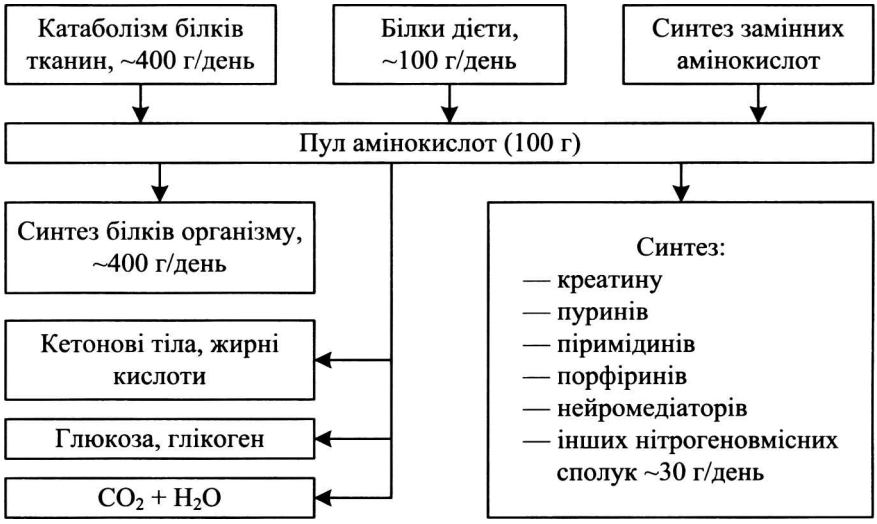


Рис. 8.1. **Джерела і шляхи використання амінокислот**

Синтезуватися *de novo* в тканинах організму з карбон-карбонових скелетів, що утворюються з ліпідів чи вуглеводів, або внаслідок трансформації інших амінокис-

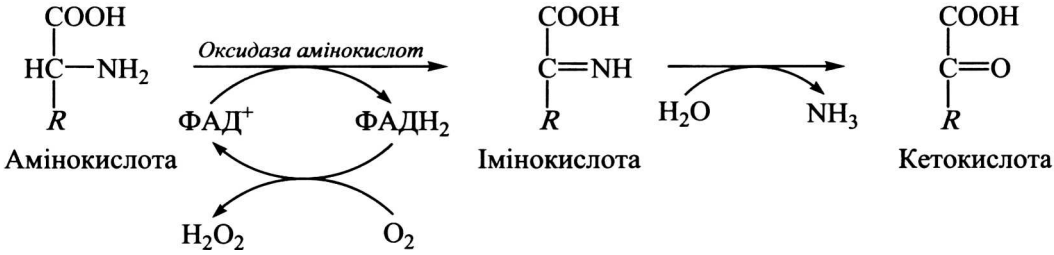
лот, можуть тільки ***замінні амінокислоти***. До них належать глутамінова кислота і глутамін, аспарагінова кислота й аспарагін, серин, гліцин, тирозин, пролін, аланін, цистеїн, гістидин і аргінін. Інші 8 амінокислот є ***незамінними***, вони не синтезуються в тканинах організму і мають надходити з їжею. До незамінних амінокислот належать валін, лейцин, ізолейцин, метіонін, фенілаланін, триптофан, лізин і треонін.

Дві амінокислоти — аргінін і гістидин — у дорослих утворюються в достатніх кількостях, однак дітям для нормального росту організму необхідне додаткове надходження цих амінокислот з їжею. Тому їх називають *частково замінними*. Дві інші амінокислоти — тирозин і цистеїн — *умовно замінні*, оскільки для їх синтезу необхідні незамінні амінокислоти. Тирозин синтезується з фенілаланіну, а для утворення цистеїну необхідний атом сульфуру метіоніну.

Наявність α-аміногрупи у складі амінокислот запобігає їх окисній деградації. Попереднє відщеплення α-аміногрупи є необхідним кроком для вступу амінокислот у катаболічний процес. Після відщеплення нітроген аміногрупи інкорпорується в інші сполуки або виводиться, а карбон-карбоновий скелет метаболізується. Відщеплення α-аміногрупи від амінокислот відбувається шляхом ***дезамінування*** або ***трансамінування***, частина амінокислот на першому етапі зазнає ***декарбоксилування*** з утворенням амінів, які в подальшому дезамінуються. Перераховані реакції належать до загальних шляхів перетворення амінокислот в організмі.

8.1.1. Дезамінування амінокислот

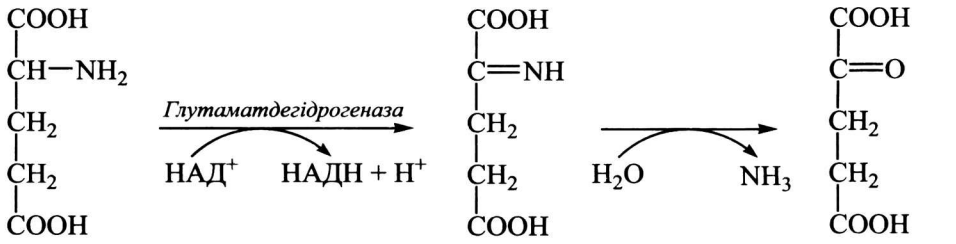
Дезамінування — процес відщеплення α-аміногрупи від амінокислоти з утворенням вільного амоніаку. Розрізняють 4 типи дезамінування — окисне, відновне, гідролітичне і внутрішньомолекулярне. Для організму людини велике значення має окисне дезамінування. Його реакції каталізуються *оксидазами амінокислот*, які містяться в печінці та нирках. Оксидази *L*-амінокислот — ФМН-залежні, а оксидази *D*-амінокислот — ФАД-залежні ферменти. Вони каталізують реакцію дезамінування так:



У процесі окисного дезамінування утворюється гідроген пероксид, який є токсичним для клітин, оскільки ініціює процеси ліпопероксидації. Оптимальне значення pH для дії оксидаз *L*-амінокислот становить приблизно 10, тому ці ферменти у фі-

зіологічних умовах неактивні. Оскільки *D*-ізомери амінокислот не входять до складу білків, то оксидази *D*-амінокислот також не мають практичного значення для організму людини.

Єдиний важливий механізм дезамінування амінокислот в організмі людини є окисне дезамінування глутамінової кислоти (глутамату), що відбувається в мітохондріях під впливом ферменту *глутаматдегідрогенази* (кофермент — $НАД^+$):



Глутамат α-Іміноглутарат α-Кетоглутарат

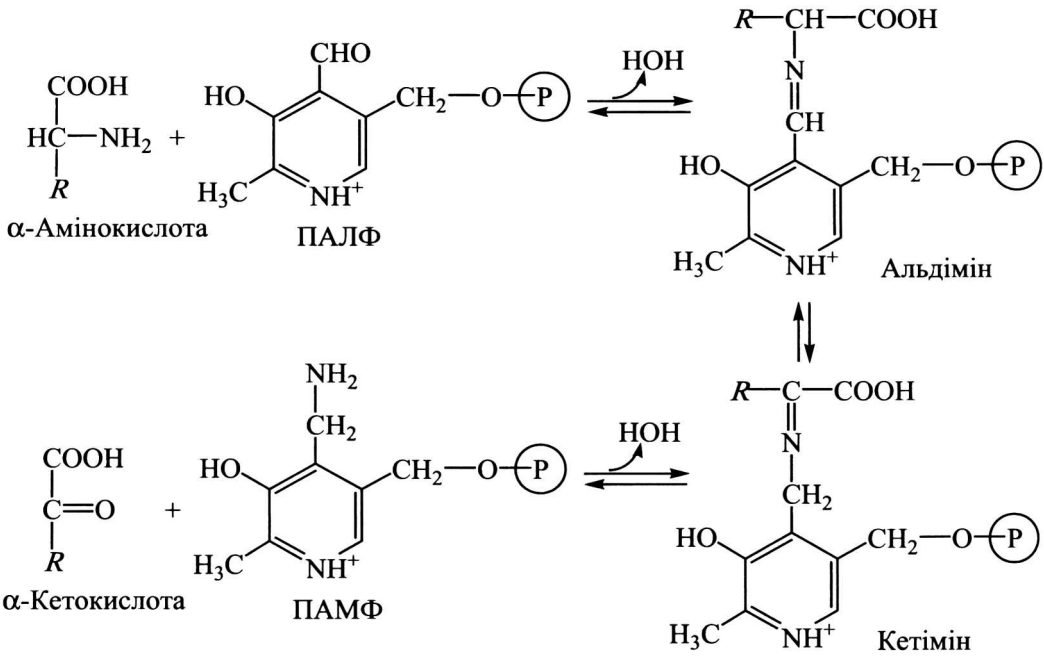
α-Кетоглутарат, що утворюється в реакції, використовується в ЦТК або реакціях трансамінування інших амінокилот, а амоніак знешкоджується у циклі синтезу сечовини. Можливий зворотний процес — амінування α-кетоглутарату з утворенням глутамату. Така реакція каталізується тим самим ферментом — *глутаматдегідрогеназою,* проте коферментом у цьому випадку є НАДФН + $Н^+$. Реакція синтезу глутамату з α-кетоглутарату забезпечує зв'язування надлишку амоніаку в клітині.

Отже, в організмі людини тільки глутамінова кислота зазнає прямого окисного дезамінування. Всі інші амінокислоти у процесі катаболізму втрачають аміногрупу шляхом трансамінування.

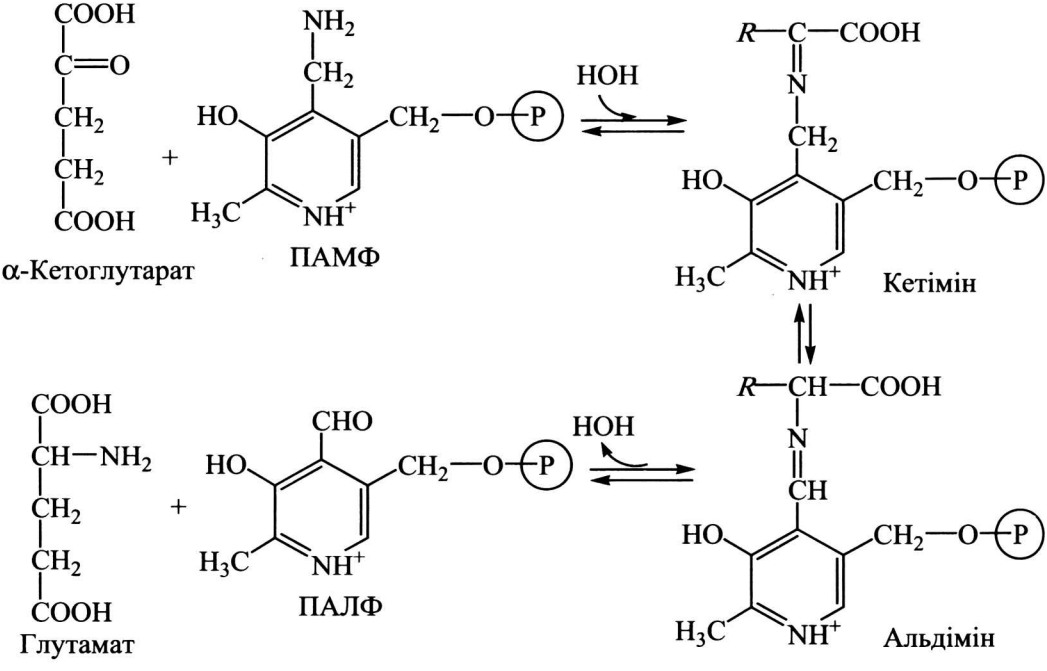
8.1.2. Трансамінування амінокислот

Трансамінування — перенесення α-аміногрупи від амінокислоти на α-кетокислоту з утворенням нової α-кетокислоти (аналог вихідної амінокислоти) і нової амінокислоти. Як правило, α-кетокислотою, що приймає аміногрупу, є α-кетоглутарат, а новою амінокислотою, яка утворюється, — відповідний йому глутамат. Ферменти, які каталізують реакції трансамінування, називають *амінотрансферазами (трансаміназами).*

Амінотрансферази є складними ферментами, простетичною групою в них виступає похідна вітаміну $В_6$ — піридоксальфосфат (ПАЛФ). Альдегідна група ПАЛФ зв'язана з ε-аміногрупою залишку лізину в активному центрі ферменту, утворюючи шифову основу. Під час каталізу амінокислота витісняє ε-аміногрупу лізину в шифовій основі і зв'язується з альдегідною групою ПАЛФ. Відбувається переміщення подвійного зв'язку з наступним гідролізом проміжного продукту, в результаті утворюються α-кетокислота і піридоксамінфосфат (ПАМФ):

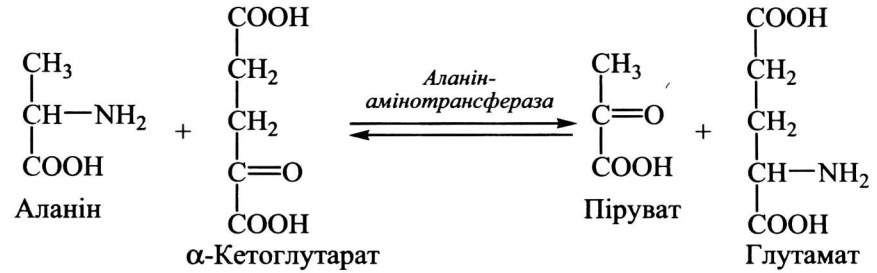


Друга частина реакції відбувається за таким самим механізмом, тільки у зворотному напрямку: α-кетоглутарат реагує з ПАМФ, забираючи від нього аміногрупу, в результаті утворюється ПАЛФ і глутамат:

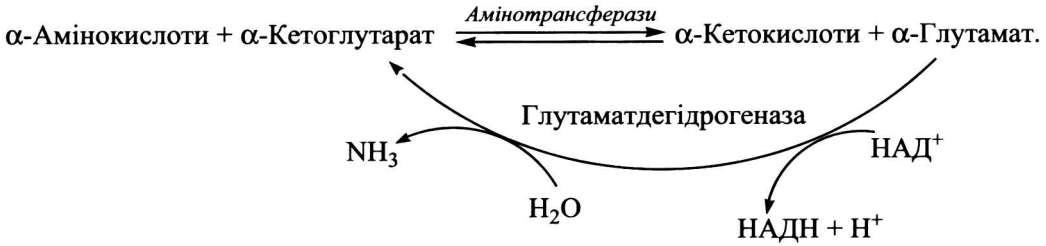


ПАЛФ, що утворюється в другій частині реакції, знову зв'язується з білковою частиною ферменту.

Реакції трансамінування оборотні й мають однаковий механізм. Їх напрямок залежить від концентрації субстратів і потреб клітини в конкретний момент часу. Всі амінокислоти, за винятком лізину, треоніну, проліну і гідроксипроліну, мають свої амінотрансферази. Найпоширенішими є *аланінамінотрансфераза (АЛТ)* і *аспартатамінотрансфераза (АСТ)*. АЛТ каталізує перенесення аміногрупи з аланіну на α-кетоглутарат з утворенням пірувату і глутамату, АСТ — трансамінування аспарагінової кислоти з утворенням оксалоацетату:

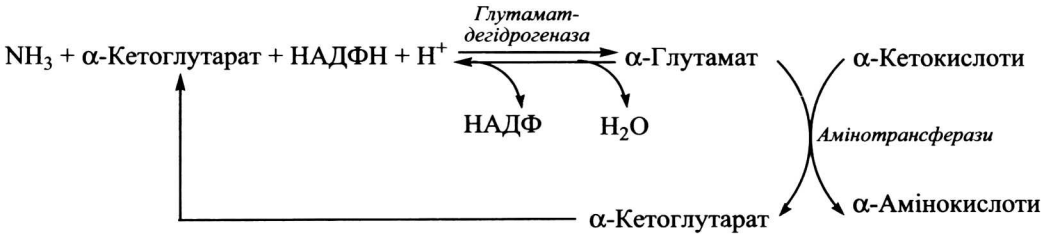


Непряме дезамінування амінокислот. Як показано вище, безпосередньо дезамінується лише глутамат, оскільки в організмі активна тільки глутаматдегідрогеназа. Всі інші амінокислоти втрачають аміногрупу шляхом трансамінування. У процесі трансамінування безпосередньо амоніак не утворюється, оскільки аміногрупа амінокислоти не вивільнюється, а переноситься через ПАЛФ на α-кетоглутарову кислоту з утворенням глутамату. Останній прямо дезамінується глутаматдегідрогеназою з утворенням вільного амоніаку і α-кетоглутарату, який знову використовується у процесах трансамінування:



Таке поєднання трансамінування різних амінокислот і дезамінування глутамату називається *непрямим дезамінуванням амінокислот*. Саме глутамат є постачальником амоніаку для біосинтезу сечовини. Особливо активно процес непрямого дезамінування відбувається в печінці, де синтезується сечовина.

З іншого боку, глутамат може використовуватися в анаболічних реакціях синтезу амінокислот. У процесі відновного амінування амоніак за участю НАДФН+H^+ реагує з α-кетоглутаратом і утворює глутамат, який, у свою чергу, вступає в реакцію трансамінування з α-кетокислотами, що синтезуються з вуглеводів, у результаті утворюються нові амінокислоти і α-кетоглутарат:

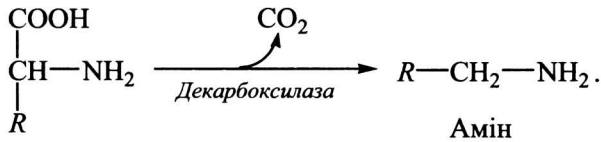


За таким механізмом в організмі синтезуються замінні амінокислоти.

Процеси дезамінування і трансамінування потребують наявності в достатній кількості коферментів $НАД^+$ і ПАЛФ, тобто дефіцит вітамінів РР і B_6 призводить до порушень обміну амінокислот, їх накопичення в плазмі крові (*гіпераміноацидемії*) та посиленої екскреції із сечею (*гіпераміноацидурії*).

8.1.3. Декарбоксилування амінокислот

Відщеплення від амінокислоти карбоксильної групи у вигляді CO_2 з утворенням амінів називають *декарбоксилуванням амінокислот*:

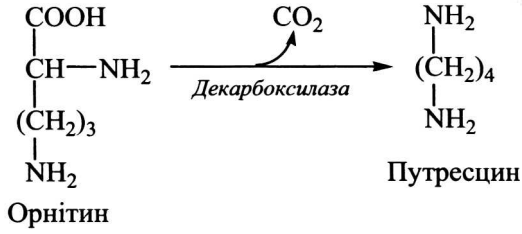


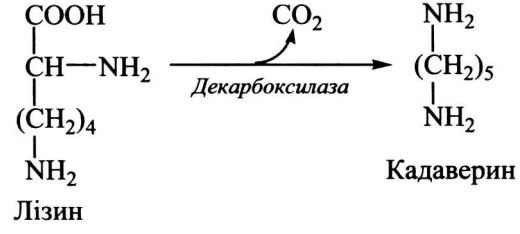
Амінокислота

Ферменти реакції декарбоксилування називають *декарбоксилазами амінокислот*. Коферментом декарбоксилаз виступає ПАЛФ, який у процесі каталізу утворює з амінокислотами шифові основи, як і під час трансамінування. Реакції декарбоксилування відбуваються тільки в одному напрямку, тобто є незворотними.

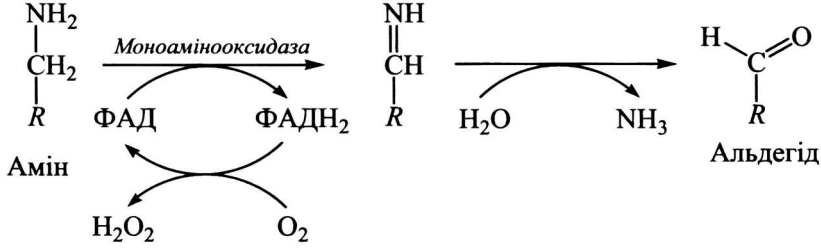
Аміни, що утворюються при декарбоксилуванні амінокислот, як правило, мають високу фізіологічну активність. Найвідоміші біогенні аміни — гістамін, серотонін, γ-аміномасляна кислота (ГАМК), дофамін, що утворюються відповідно з гістидину, 5-окситриптофану, глутамінової кислоти, діоксифенілаланіну (ДОФА).

У процесі гниття білків у товстій кишці під впливом ферментів мікрофлори декарбоксилуються як циклічні, так і ациклічні амінокислоти. Більшість амінів, що утворюються, нетоксичні, проте при декарбоксилуванні лужних амінокислот — орнітину і лізину утворюються характерні токсичні діаміни, так звані "трупні отрути" — путресцин і кадаверин:





Інактивація біогенних амінів відбувається в клітинах печінки під впливом ферментів *моноамінооксидаз (МАО)*. МАО — ФАД-залежні ферменти, що локалізуються в мітохондріях і метаболізують аміни шляхом окисного дезамінування до альдегідів:



Альдегіди, що утворюються, зазнають подальшого окиснення до відповідних кислот, які далі метаболізуються або виводяться з організму із сечею. Гідроген пероксид руйнується під впливом ферменту каталази, а амоніак знешкоджується в циклі синтезу сечовини.

Діаміни інактивуються ПАЛФ-залежними діамінооксидазами (ДАО), які локалізуються в цитоплазмі клітин.

8.2. ШЛЯХИ УТВОРЕННЯ І ДЕТОКСИКАЦІЇ АМОНІАКУ. БІОСИНТЕЗ СЕЧОВИНИ

Основне джерело амоніаку в організмі — метаболізм амінокислот: їх трансамінування з наступним окисним дезамінуванням глутамінової кислоти. Амоніак також утворюється внаслідок дезамінуваня амідів, амінів, азотистих основ нуклеотидів (рис. 8.2).

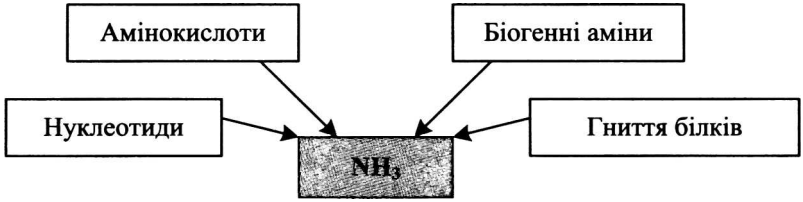


Рис. 8.2. **Джерела амоніаку в організмі**

У головному мозку значна кількість амоніаку утворюється під час дезамінування аденозинмонофосфату (АМФ) до інозинмонофосфату (ІМФ) ферментом *аденозиндезаміназою*:

$$АМФ + H_2O \longrightarrow ІМФ + NH_3.$$

Певна кількість амоніаку всмоктується у кров з кишок, де він утворюється з нітрогеновмісних сполук під впливом ферментів мікрофлори.

Амоніак є особливо токсичним для мозку, інші тканини менш чутливі або нечутливі до амоніаку. Є кілька гіпотез, які пояснюють механізм нейротоксичності амоніаку. У мітохондріях мозку надлишок амоніаку стимулює відновне амінування α-кетоглутарату *глутаматдегідрогеназою*:

$$NH_3 + \text{α-Кетоглутарат} + НАДФН + H^+ \longrightarrow \text{Глутамат} + НАДФ^+ + H_2O.$$

Ця реакція виснажує пул ключового метаболіту ЦТК — α-кетоглутарату. Як наслідок пригнічуються процеси окисного фосфорилювання і знижується рівень АТФ у мозку. Проте ця гіпотеза не пояснює, чому такий механізм не працює в інших тканинах, які менш чутливі до амоніаку. Більш імовірна гіпотеза, що пояснює токсичність амоніаку зниженням вмісту в мозку глутамату. Висока концентрація амоніаку стимулює синтез глутаміну з глутамату в нервовій тканині за участю *глутамінсинтетази*:

$$\text{Глутамат} + NH_3 + АТФ \longrightarrow \text{Глутамін} + АДФ + H_3PO_4.$$

Зниження концентрації глутамату порушує обмін амінокислот і нейромедіаторів, зокрема синтез γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), основного гальмівного медіатора. Згідно із ще однією гіпотезою, нейротоксичність амоніаку пояснюється дисфункцією

нейрональних мембран, оскільки підвищений рівень амоніаку призводить до підвищеної проникності мембран для йонів K^+ і Cl^-.

Амоніак, що утворюється в тканинах, перетворюється на нетоксичні сполуки (глутамат, глутамін, аспартат, аспарагін, аланін) і переноситься кров'ю до печінки або нирок за двома основними механізмами (рис. 8.3).

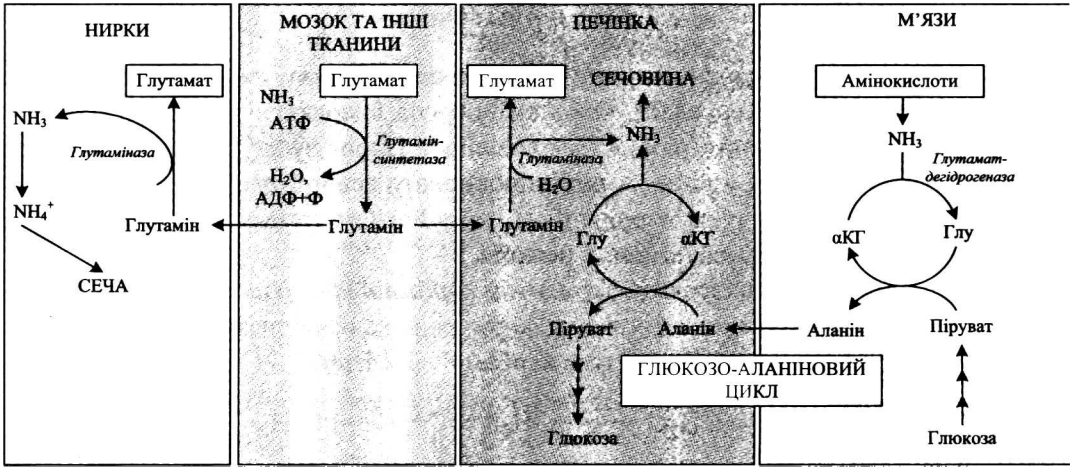


Рис. 8.3. **Схема метаболізму амоніаку**

1. Під впливом ферменту *глутамінсинтетази* амоніак взаємодіє з глутаматом, у результаті чого синтезується глутамін:

$$\text{Глутамат} + NH_3 + \text{АТФ} \longrightarrow \text{Глутамін} + \text{АДФ} + H_3PO_4.$$

Найбільше глутаміну утворюється в мозку і м'язах. З цих та інших органів він легко проникає через мембрани клітин у кров, звідки захоплюється печінкою та нирками, де під впливом ферменту *глутаміназ*и відбувається гідроліз глутаміну до глутамату і амоніаку:

$$\text{Глутамін} + H_2O \longrightarrow \text{Глутамат} + NH_3.$$

Амоніак у печінці знешкоджується шляхом синтезу сечовини, у нирках — екскретується із сечею у формі йона амонію (NH_4^+). Це один із механізмів, за допомогою якого нирки підтримують сталість pH в організмі і запобігають розвитку ацидозу.

2. Під час інтенсивної м'язової роботи частина амінокислот використовується як паливо. У процесі метаболізму амінокислоти втрачають аміногрупу в реакціях трансамінування з α-кетоглутаратом. Глутамат, що утворився в реакції трансамінування, передає α-аміногрупу на піруват, який завжди є в достатній кількості, оскільки це продукт гліколізу в м'язах. Реакція каталізується *аланінамінотрансферазою*:

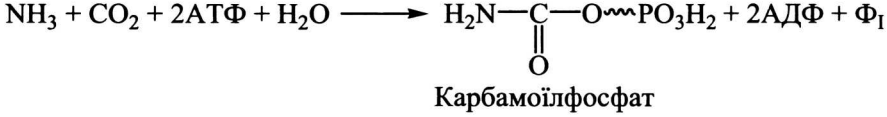
$$\text{Глутамат} + \text{Піруват} \longrightarrow \alpha\text{-Кетоглутарат} + \text{Аланін}.$$

Аланін легко дифундує з м'язів у кров, переноситься в печінку, де зазнає зворотного трансамінування з утворенням глутамату і пірувату. Піруват використовується як субстрат для синтезу глюкози (процес глюконеогенезу), яка транспортується назад у м'язи, а глутамат зазнає окисного дезамінування глутаматдегідрогеназою з утворенням амоніаку, який знешкоджується в циклі синтезу сечовини.

8.2.1. Біосинтез сечовини

Сечовина синтезується в циклічному біохімічному шляху, який уперше описали у 1932 р. Г. Кребс і К. Хенселайт. Одна аміногрупа в молекулі сечовини походить від вільного амоніаку, який утворюється внаслідок гідролізу глутаміну чи окисного дезамінування глутамату, а інша — від амінокислоти аспартату. Цикл синтезу сечовини починається і закінчується орнітином, тому його називають *орнітиновим циклом*, і складається з 5 ферментативних реакцій.

У 1-й реакції, що каталізується ферментом *карбамоїлфосфатсинтетазою I*, амоніак конденсується з вуглекислим газом у формі гідрогенкарбонату за участю 2 молекул АТФ, у результаті чого утворюється карбамоїлфосфат:

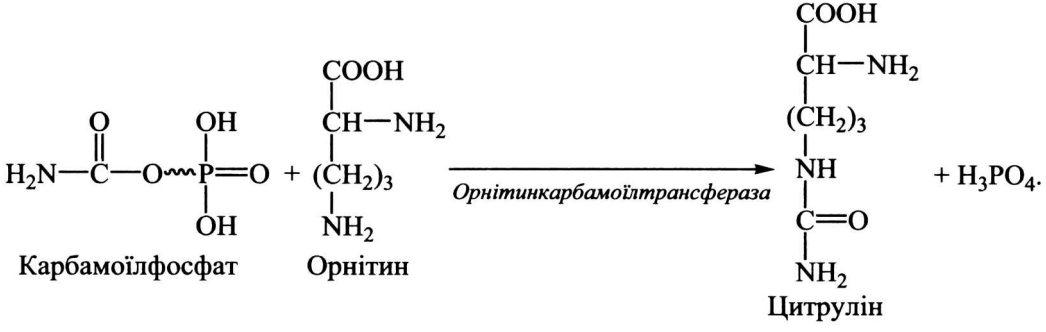


Карбамоїлфосфат

Одна молекула АТФ у цій реакції активує гідрогенкарбонат, а інша слугує донором фосфатної групи карбамоїлфосфату. Карбамоїлфосфатсинтетаза I міститься в матриксі мітохондрій, її активність залежить від N-ацетилглутамату. Останній є позитивним ефектором карбамоїлфосфатсинтетази I.

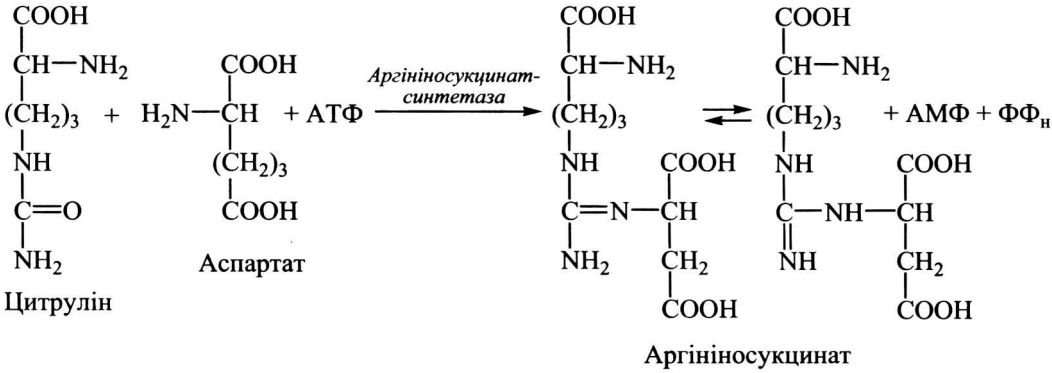
Є також *карбамоїлфосфатсинтетаза II*, що локалізується в цитоплазмі, використовує для синтезу карбамоїлфосфату амідну групу глутаміну, не залежить від N-ацетилглутамату, а утворений карбамоїлфосфат витрачається на синтез піримідинів.

У 2-й реакції карбамоїльна група переноситься ферментом *орнітинкарбамоїлтрансферазою* на амінокислоту орнітин, у результаті утворюється цитрулін:



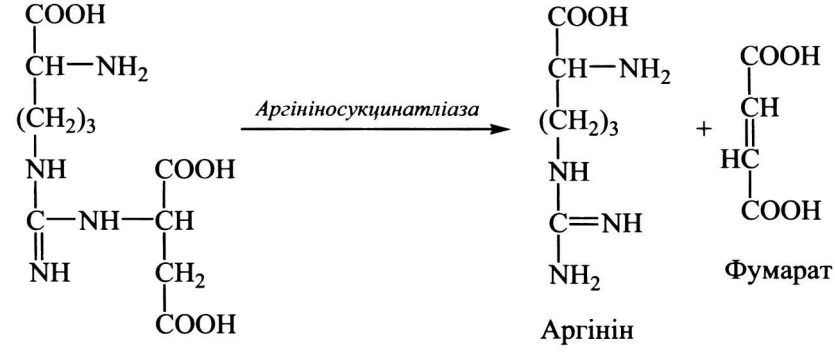
Карбамоїлфосфат Орнітин Цитрулін

Цитрулін транспортується з матриксу мітохондрій у цитоплазму, де під впливом ферменту *аргініносукцинатсинтетази* конденсується з аспартатом з утворенням аргініносукцинату (3-тя реакція):

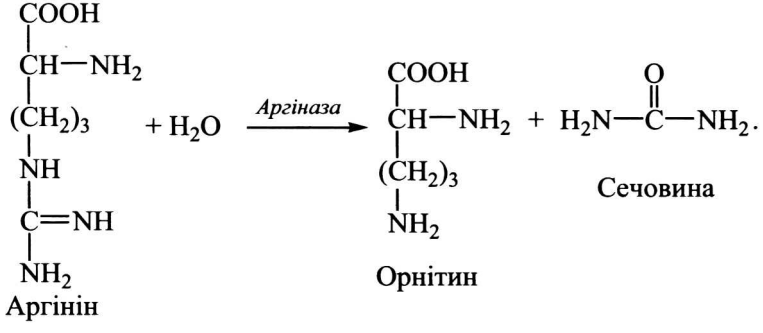


У цій реакції молекула АТФ розпадається до АМФ і пірофосфату, що еквівалентно гідролізу 2 молекул АТФ.

У 4-й реакції аргініносукцинат розщеплюється ферментом аргініносукцинатліазою до аргініну і фумарату:



В останній реакції аргінін гідролізується *аргіназою* до орнітину і сечовини:



Аргіназа міститься тільки в гепатоцитах, тобто розщеплення аргініну й утворення сечовини можливе лише в печінці. Орнітин повертається в матрикс мітохондрій і запускає новий цикл синтезу сечовини. У внутрішній мембрані мітохондрій знаходиться спеціальний орнітин/цитрулін білок-переносник. Фумарат, який утворюється в аргініносукцинатліазній реакції, перетворюється в ЦТК до малату, а потім до оксалоацетату. Останній у процесі трансамінування перетворюється на аспартат, який залучається в цикл сечовини. Отже, через фумарат існує тісний взаємозв'язок між ЦТК і циклом сечовини (рис. 8.4). Крім того, в ЦТК утворюються CO_2 і АТФ, які також необхідні для синтезу сечовини.



Рис. 8.4. **Взаємозв'язок між циклом трикарбонових кислот і циклом сечовини**

Регуляція циклу сечовини. *Карбамоїлфосфатсинтетаза I* — фермент, що лімітує швидкість синтезу сечовини, активується N-ацетилглутаматом, який синтезується з ацетил-КоА і глутамату. Алостеричним активатором цієї реакції є аргінін, тому концентрація N-ацетилглутамату в печінці підвищується під час білкової дієти, яка забезпечує надходження субстрату (глутамату) і регулятора синтезу (аргініну). Білкова дієта прискорює синтез сечовини також унаслідок збільшення кількості амоніаку, що утворюється під час дезамінування амінокислот.

Отже, при вживанні великої кількості білків або в процесі розпаду білків організму (травма, опіки) вміст сечовини у крові та її екскреція із сечею зростають, і навпаки, в разі зменшення надходження білка з їжею чи порушення всмоктування амінокислот у кишках рівень сечовини у крові й сечі знижується.

8.2.2. Гіперамоніємія

Гіперамоніємія — це стан, який виникає при порушенні функціонування головного шляху видалення азоту з організму людини — орнітинового циклу. Концентрація амоніаку в плазмі крові у нормі становить 25—40 мкмоль/л. При тяжких хворобах печінки чи вираженому дефіциті ферментів циклу синтезу сечовини вміст амоніаку в крові може зростати до 1000 мкмоль/л. Описано генетичні дефекти всіх п'яти ферментів циклу синтезу сечовини, а також ферменту синтезу N-ацетилглутамату. Найчастіше

спостерігається дефіцит *карбамоїлфосфатсинтетази* і *орнітинкарбамоїлтрансферази*. При цирозі печінки гіперамоніємія різко розвивається внаслідок шунтування портальної крові, яка несе амоніак з кишки в системну циркуляцію. У таких випадках хворим призначають антибіотики, які пригнічують мікрофлору кишок, наприклад неоміцин, а також застосовують дисахарид лактулозу. Кишкові бактерії катаболізують лактулозу до органічної кислоти, що, у свою чергу, перетворює амоніак на йон амонію (NH_4^+). У такий спосіб знижується всмоктування амоніаку в систему ворітної вени.

Гіперамоніємія, що розвивається в перші тижні після народження, призводить до енцефалопатії і сповільнення розумового розвитку. Енцефалопатія під час гіперамоніємії пояснюється набряком мозку й набуханням астроцитів унаслідок інтрацелюлярного накопичення глутаміну, який зумовлює осмотичне переміщення води в клітини. Лікування полягає в обмеженні білка в дієті та призначенні сполук, які здатні ковалентно зв'язувати амінокислоти, утворюючи нітрогеновмісні молекули, що екскретуються із сечею.

Гостра гіперамоніємія, незалежно від причини, є невідкладним медичним станом, що потребує негайних заходів, спрямованих на зниження рівня амоніаку (гемодіалізу, обмінної трансфузії, перитонеального діалізу).

8.3. СПЕЦІАЛІЗОВАНІ ШЛЯХИ ОБМІНУ АЦИКЛІЧНИХ І ЦИКЛІЧНИХ АМІНОКИСЛОТ

У процесі катаболізму від амінокислот відщеплюється аміногрупа, в результаті чого утворюється карбоновий скелет, який трансформується в метаболіти, що перетворюються на глюкозу, жирні кислоти, кетонові тіла, або окиснюється в ЦТК. Карбоновий скелет 20 основних амінокислот перетворюється всього на 7 молекул: *піруват, ацетил-КоА, ацетоацетил-КоА, α-кетоглутарат, сукциніл-КоА, фумарат, оксалоацетат* (рис. 8.5).

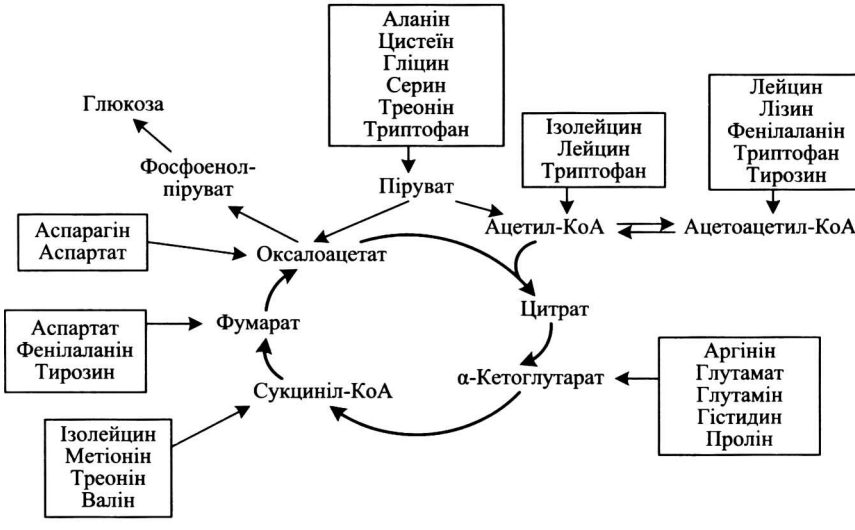


Рис. 8.5. **Схема включення карбонових скелетів амінокислот у цикл трикарбонових кислот**

Для деяких амінокислот шляхи їх катаболізму до вищенаведених молекул дуже прості і складаються з однієї або двох реакцій, для інших — надзвичайно складні (понад 10 реакцій).

Амінокислоти, які метаболізуються до ацетил-КоА або ацетоацетил-КоА, називають *кетогенними,* оскільки вони є попередниками кетонових тіл і жирних кислот. Амінокислоти, які деградують до пірувату, α-кетоглутарату, сукциніл-КоА, фумарату чи оксалоацетату, називають *глюкогенними,* оскільки вони можуть перетворюватися до фосфоенолпірувату і далі до глюкози. З 20 амінокислот тільки лейцин і лізин є суто кетогенними. Ізолейцин, фенілаланін, триптофан і тирозин — одночасно і кетогенні, і глюкогенні. Решта 14 амінокислот — глюкогенні.

Обмін аланіну. ***Аланін*** належить до замінних глюкогенних амінокислот. В організмі він синтезується шляхом трансамінування з пірувату (див. розд. 8.1). Катаболізується аланін у зворотній реакції, перетворюючись на піруват, який декарбоксилується до ацетил-КоА і розпадається в ЦТК, або перетворюється до оксалоацетату і використовується для глюконеогенезу.

Обмін глутамінової кислоти і глутаміну. ***Глутамінова кислота*** і ***глутамін*** — замінні глюкогенні амінокислоти. Глутамінова кислота утворюється з α-кетоглутарату в реакціях трансамінування (ферменти — ПАЛФ-залежні амінотрансферази) або у реакції відновного амінування (фермент — глутаматдегідрогеназа). Катаболізм глутамату відбувається у зворотних реакціях трансамінування й окисного дезамінування. В обох випадках утворюється α-кетоглутарат, який або розкладається в ЦТК, або через оксалоацетат використовується для синтезу вуглеводів (рис. 8.6).

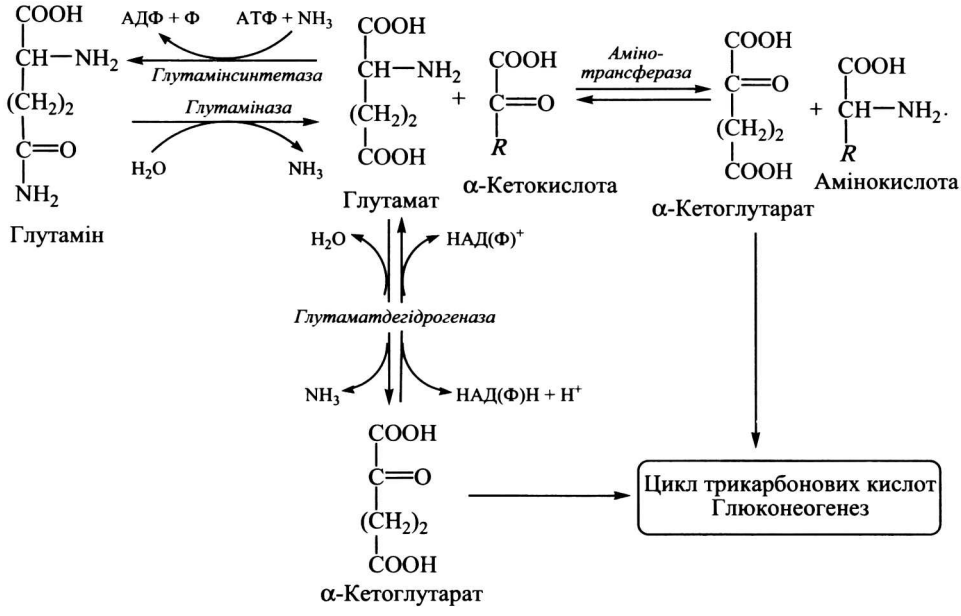
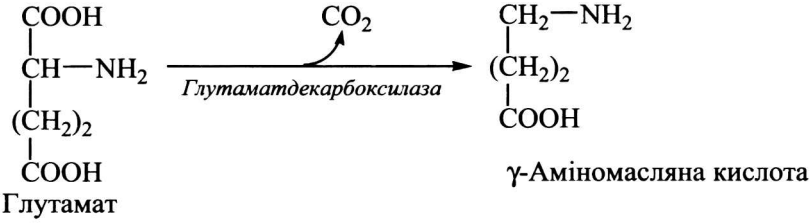


Рис. 8.6. **Схема синтезу і розпаду глутамінової кислоти і глутаміну**

Глутамін синтезується з глутамату шляхом приєднання амоніаку під дією глутамінсинтетази. У нирках і печінці глутамін гідролізується ферментом глутаміназою до глутамінової кислоти і амоніаку (див. рис. 8.6). Такі перетворення забезпечують функцію глутаміну як переносника амоніаку в організмі.

Важливий метаболіт глутамінової кислоти — γ-аміномасляна кислота (ГАМК). ГАМК утворюється в мозку при декарбоксилуванні глутамату ферментом *глутаматдекарбоксилазою*:



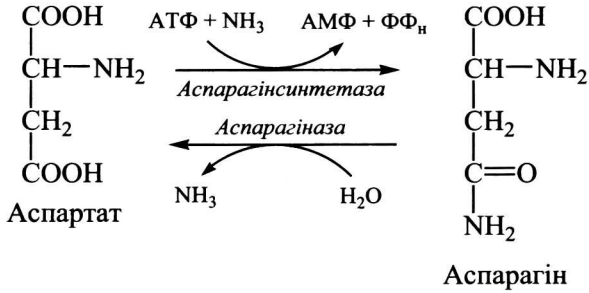
ГАМК є основним гальмівним нейромедіатором центральної нервової системи людини. Її функція полягає в зниженні нейронної активності і пригніченні збудження в нервових клітинах, попередженні надходження в рухові центри мозку сигналів, пов'язаних зі станом тривоги, страху або стресу. ГАМК поліпшує обмінні процеси в мозку, пам'ять і увагу, її дефіцит виявлено у хворих на епілепсію та шизофренію.

Крім ГАМК, глутамінова кислота є попередником трипептиду глутатіону, амінокислот проліну, орнітину та аргініну.

Обмін аспарагінової кислоти і аспарагіну. ***Аспарагінова кислота*** і ***аспарагін*** належать до замінних глюкогенних амінокислот. Синтезується аспарагінова кислота в реакції трансамінування (фермент — аспартатамінотрансфераза) з метаболіту ЦТК — оксалоацетату. Катаболізм аспартату починається зворотною реакцією трансамінування з α-кетоглутаратом, продуктом якої є оксалоацетат.

Аспарагінова кислота бере участь в утворенні піримідинових основ, є донором нітрогену під час біосинтезу сечовини, пурину, виконує роль нейромедіатора в центральній нервовій системі.

Під впливом *аспарагінсинтетази* до аспартату приєднується амоніак і утворюється аспарагін. Гідроліз аспарагіну до аспартату і амоніаку каталізується ферментом *аспарагіназою*:



Аспарагін — важливий продукт азотистого обміну, резерв нітрогену, транспортна форма амоніаку в організмі.

Обмін гліцину. ***Гліцин*** — замінна глюкогенна амінокислота, бере участь у численних синтетичних шляхах, окиснюється з виділенням енергії. Найважливішими фізіологічно активними сполуками, що утворюються з гліцину, є глутатіон, холін, креатин, порфірини, пурин, гіпурова кислота, кон'югати жовчних кислот, білки (рис. 8.7).

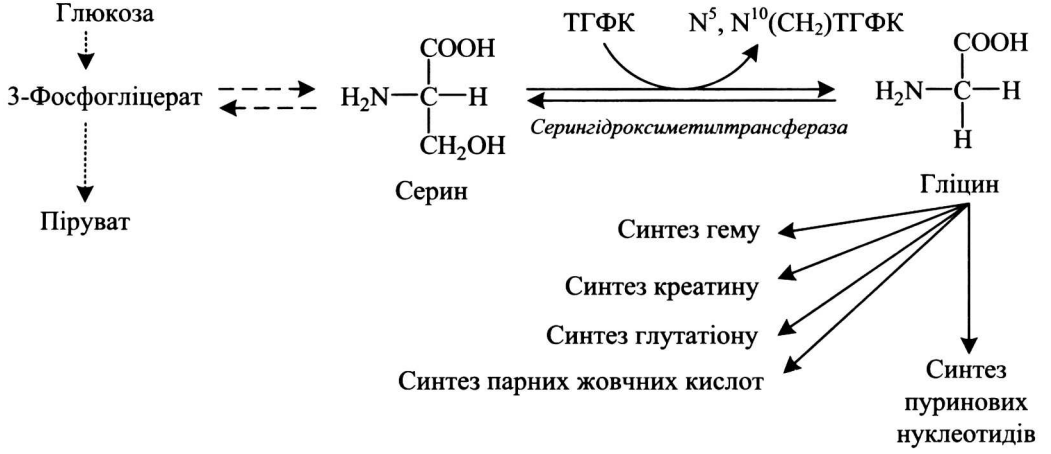


Рис. 8.7. **Схема синтезу гліцину і шляхи його використання**

Синтезується гліцин за допомогою ферменту *серингідроксиметилтрансферази* із замінної амінокислоти серину. Ця реакція оборотна, тобто катаболізм гліцину може відбуватися шляхом перетворення на серин, який у подальшому перетворюється в піруват, а останній деградує в ЦТК.

У мітохондріях печінки гліцин окиснюється до амоніаку і карбон діоксиду *гліцинсинтазою,* ферментним комплексом, подібним до піруватдегідрогеназного:

$$\underset{\text{Гліцин}}{H_2N{-}CH_2{-}COOH} + H_4\text{-фолат} + НАД^+ \longleftrightarrow NH_3 + CO_2 + НАДН + H^+ + N^5, N^{10}\text{-метилен-}H_4\text{-фолат}.$$

У цьому випадку один атом карбону гліцину виділяється у формі CO_2, а інший у вигляді метиленової групи зв'язується з тетрагідрофолатом (ТГФК, або H_4-фолат) і в подальшому використовується в синтетичних процесах. Реакція окиснення гліцину гліцинсинтазою оборотна, гліцин частково відновлюється з амоніаку і карбон діоксиду, використовуючи відновні еквіваленти — НАДН + H^+ і метилентетрагідрофолат як донор атома карбону.

У механізмах перетворення гліцину велике значення відіграє коферментна форма фолієвої кислоти — ТГФК, яка забезпечує міжмолекулярне транспортування одновуглецевих радикалів.

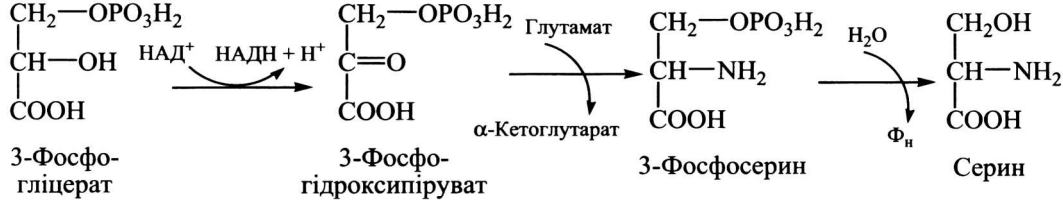
Інший шлях катаболізму гліцину – окиснення ФАД-залежною *гліциноксидазою* з утворенням гліоксилової кислоти:

$$\underset{\text{Гліцин}}{H_2N{-}CH_2{-}COOH} + O_2 + H_2O \longleftrightarrow \underset{\text{Гліоксалат}}{CHO{-}COOH} + NH_3 + H_2O_2.$$

Гліоксилова кислота може трансамінуватися до гліцину, відновлюватися до гліколату або окиснюватися до оксалату, який виводиться із сечею.

Зустрічається генетично детерміноване захворювання *гіпероксалурія,* що полягає в утворенні значної кількості оксалату. Оскільки кальцієва сіль оксалату важко розчиняється у воді, її кристали відкладаються в нирках, спричинюючи нефролітіаз і нефрокальциноз.

Обмін серину. ***Серин*** належить до глюкогенних замінних амінокислот. Синтез серину з проміжного метаболіту гліколізу — 3-фосфогліцерату — потребує його окиснення до 3-фосфогідроксипірувату, трансамінування останнього з глутаматом з утворенням 3-фосфосерину, який гідролізується до серину:



Серин перетворюється до пірувату цитозольною сериндегідратазою.

Із серину утворюється гліцин, який у подальшому окиснюється до амоніаку і карбон діоксиду або гліоксилової кислоти. Реакція перетворення серину на гліцин оборотна. За певних умов серин може синтезуватися з гліцину ферментом серингідроксиметилтрансферазою.

Важлива функція серину пов'язана з його участю в синтезі фосфоліпідів — фосфатидилсерину і фосфатидилетаноламіну.

Загальну схему метаболізму серину і його взаємозв'язок з обміном гліцину наведено на рис. 8.8.

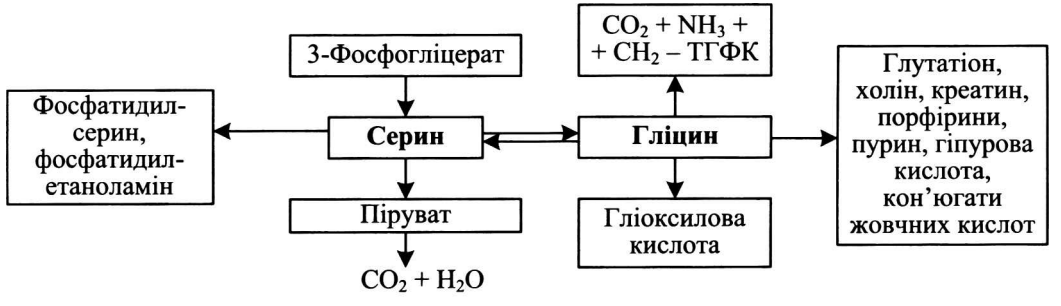


Рис. 8.8. **Схема метаболізму серину і гліцину**

Обмін треоніну. ***Треонін*** — незамінна глюкогенна амінокислота. Треонін зазвичай метаболізується до піровату, проте проміжний метаболіт цього шляху — α-аміно-β-кетобутират може зазнавати тіолізу HS-КоА з утворенням ацетил-КоА і гліцину. В іншому метаболічному шляху *треоніндегідратаза* перетворює треонін до α-кетобутирату. Комплекс, подібний до піруватдегідрогеназного комплексу, метаболізує α-кетобутират до пропіоніл-КоА (рис. 8.9).

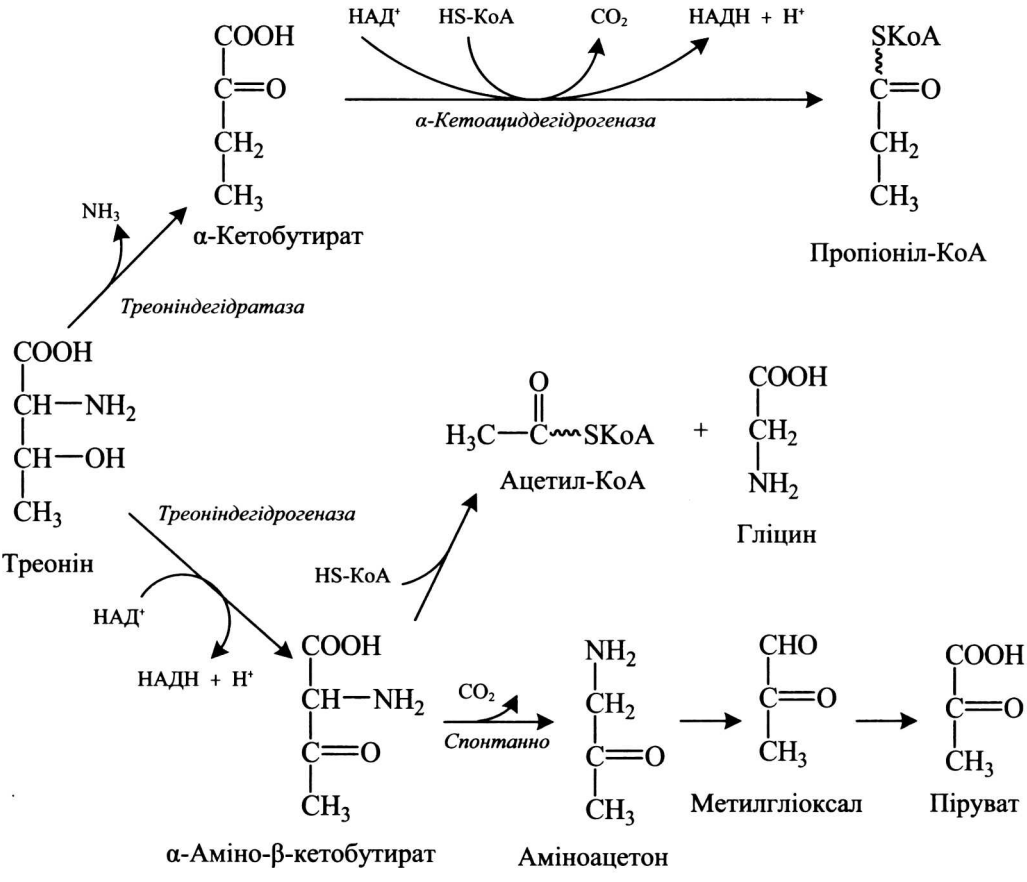


Рис. 8.9. **Схема метаболізму треоніну**

Обмін лізину. ***Лізин*** — незамінна кетогенна амінокислота. У процесі метаболізму лізин перетворюється до ацетоацетил-КоА. На першому етапі лізин взаємодіє з α-кетоглутаратом з утворенням сахаропіну, який розпадається на семіальдегідну сполуку і глутамат (фермент *α-аміноадипіксеміальдегідсинтаза*). Семіальдегід окиснюється до дикарбонової α-аміноадипової кислоти, яка в подальших шести реакціях перетворюється на ацетоацетил-КоА (рис. 8.10).

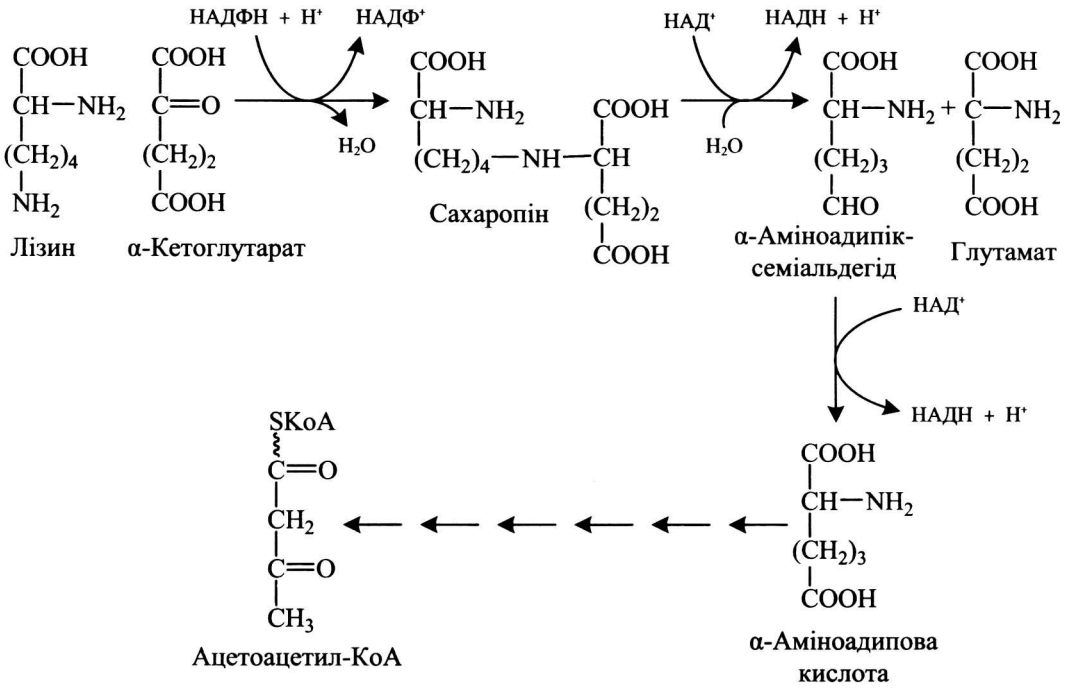


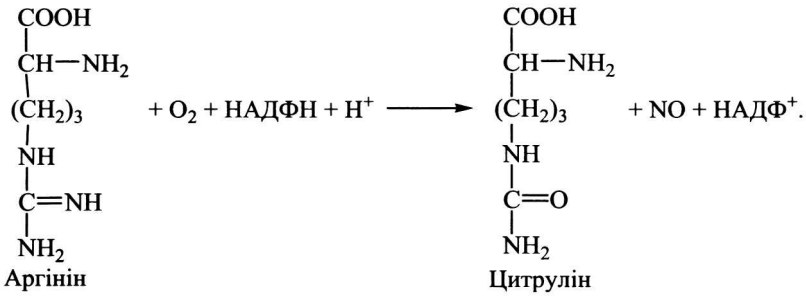
Рис. 8.10. **Схема метаболізму лізину**

Зрідка трапляється вроджений дефіцит α-аміноадипіксеміальдегідсинтази, при якому лізин і сахаропін виділяються із сечею. Це захворювання, як правило, проходить без клінічних симптомів. Воно є більш тяжким генетично детермінованим і характеризується порушенням всмоктування в кишках і реабсорбції в ниркових канальцях лужних амінокислот (лізину, аргініну й орнітину). У таких пацієнтів розвивається виражена гіперамоніємія після вживання білкової їжі, втрата м'язової маси та остеопороз.

Вважають, що лізину притаманна противірусна дія, особливо щодо вірусів, які викликають герпес і гострі респіраторні інфекції. Лізин бере участь у формуванні колагену, його використовують у відновний період після операцій і травм. Лізин є попередником для синтезу карнітину — сполуки, що транспортує жирні кислоти в матрикс мітохондрій, де вони окиснюються з утворенням енергії, тобто лізин підтримує рівень АТФ у клітині. Лізин поліпшує засвоєння кальцію з крові та його транспорт у кісткову тканину.

Обмін аргініну. ***Аргінін*** синтезується в циклі сечовини з амінокислоти орнітину і також надходить в організм з білками їжі. Під час росту в молодому віці та при деяких патологічних станах (наприклад, ендотеліальній дисфункції) ендогенного продукування аргініну для організму недостатньо, тому він належить до частково замінних амінокислот. З аргініну утворюються такі важливі метаболіти, як нітроген (II) оксид, креатинфосфат, спермін.

Синтез і біологічна роль нітроген оксиду. Нітроген (II) оксид (NO) — високореактивна двохатомна газова молекула з неспареним електроном (вільний радикал). Синтезується NO з аргініну в реакції, що каталізується *NO-синтазою* (NOS). Косубстратами в цій реакції є молекулярний кисень і НАДФН + H^+:



Аргінін Цитрулін

NO-синтаза представлена трьома ізоформами, які різняться локалізацією в тканинах, транскрипційною регуляцією і чутливістю до внутрішньоклітинного Ca^{2+}. Дві ізоформи NOS (ендотеліальна (eNOS) і нейрональна (nNOS)) — конститутивні ферменти (cNOS), третя — індуцибельний фермент (iNOS).

cNOS-ізоформи містяться в ендотелії судин, нейронах та багатьох інших клітинах, і їхня активність регулюється Ca^{2+} та кальмодуліном. В ендотелії судин агоністи, такі як ацетилхолін чи брадикінін, активують eNOS шляхом збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+}. Нітроген (II) оксид, який утворюється у васкулярному ендотелії, підтримує базальний тонус судин, зумовлюючи релаксацію гладких м'язів і, як наслідок, вазодилатацію. Механізм дії органічних нітратів, які використовують для лікування ішемічної хвороби серця, наприклад нітрогліцерину, полягає в їх денітруванні з наступним звільненням NO, що спричинює розширення коронарних судин. Нітроген (II) оксид, що утворюється cNOS у нейрональній тканині, функціонує як нейротрансмітер.

iNOS міститься в макрофагах і нейтрофілах, Ca^{2+}-незалежна. Бактеріальні ендотоксини, цитокіни, деякі ксенобіотики можуть індукувати і викликати експресію iNOS у багатьох типах клітин. У стимульованих макрофагах і нейтрофілах NO, а також інші вільні радикали беруть участь у знешкодженні фагоцитованих бактерій. Надмірне продукування NO при ендотоксемії викликає гіпотензію і може призвести до септичного шоку.

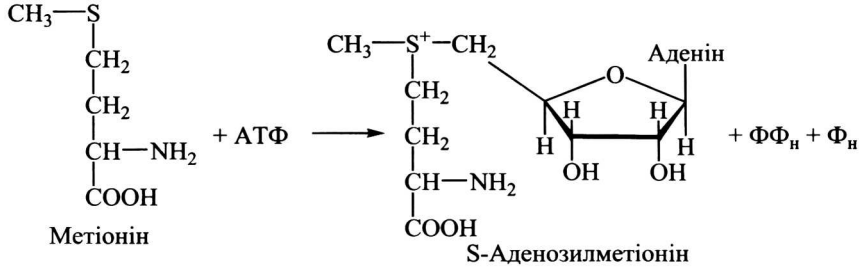
Отже, недостатнє продукування NO призводить до розвитку гіпертензії, атеросклерозу, імпотенції, схильності до інфекцій. Надлишкове утворення NO викликає септичний шок, запальні захворювання, відторгнення трансплантатів, геморагічний інсульт і канцерогенез.

Гідролізується аргінін під дією *аргінази* до орнітину і сечовини. Описано спадковий дефект аргінази, який характеризується *аргінінемією,* високим рівнем амоніаку в крові, затримкою психомоторного розвитку, м'язовою гіпертонією, парезами й паралічами, гепатомегалією, пригніченням ЦНС.

Обмін сульфуровмісних амінокислот (метіоніну і цистеїну). ***Метіонін*** належить до незамінних глюкогенних амінокислот. У клітинах метіонін використовуєть-

ся для синтезу білків, а також як основний донор метильних (—CH_3) груп у реакціях метилування. При надлишку метіоніну його карбоновий скелет трансформується до сукциніл-КоА, який зазнає окиснення в ЦТК з утворенням енергії або використовується для глюконеогенезу.

У реакціях метилування безпосереднім донором метильних груп є не метіонін, а його похідна — S-аденозилметіонін, що утворюється під час взаємодії метіоніну з АТФ під впливом ферменту *метіонін-аденозилтрансферази* (*МАТ*):



Сульфонієвий йон у складі S-аденозилметіоніну високореактивний, і тому метильна група під дією специфічних метилтрансфераз легко переноситься на ряд субстратів. Зокрема, метилування етаноламіну приводить до утворення холіну, норадреналіну — до утворення адреналіну, глікоціаміну — креатину. Шляхом метилування за участю S-аденозилметіоніну утворюються також такі біологічно активні сполуки, як карнітин, ансерин, саркозин, мелатонін, тимідин та ін.

S-Аденозилметіонін втрачає метильну групу і перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн, який під впливом ферменту *S-аденозилгомоцистеїнгідролази (S-АГГ)* розщеплюється на аденозин і гомоцистеїн (рис. 8.11).

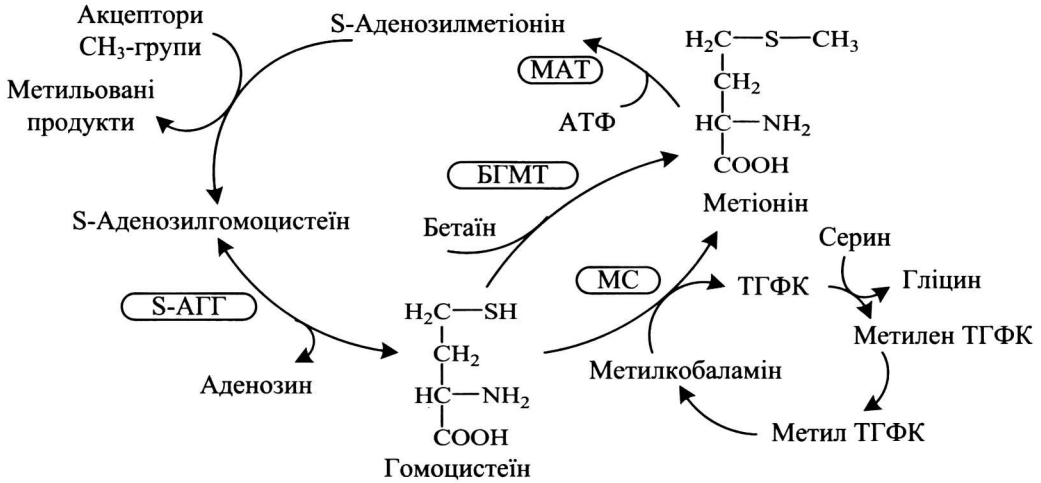
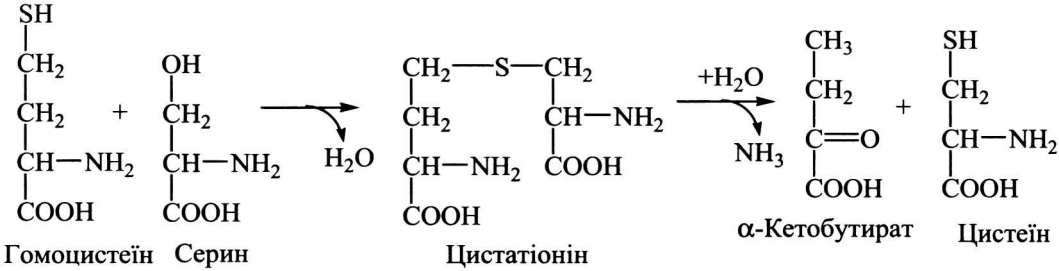


Рис. 8.11. **Цикл метилування:**
МАТ — метіонін-аденозилтрансфераза; S-АГГ — S-аденозилгомоцистеїнгідролаза; МС — метіонінсинтетаза; БГМТ — бетаїнгомоцистеїнметилтрансфераза

У свою чергу, гомоцистеїн знову перетворюється до метіоніну під дією ферменту *бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази (БГМТ)*, що використовує як донора метильних груп бетаїн, або ферменту *гомоцистеїнметилтрансферази (метіонінсинтетази, МС)*, донором метильних груп для якої є N^5-метилтетрагідрофолієва кислота, а коферментом — похідна вітаміну B_{12} метилкобаламін. У результаті цикл метилування замикається. Утворений метіонін може повторно використовуватися в реакціях метилування, проте частина його втрачається в катаболічних шляхах (утворення сукциніл-КоА), тому він має постійно надходити з їжею.

Інший механізм утилізації гомоцистеїну — шлях транссульфування. У цьому шляху гомоцистеїн спочатку під впливом ферменту *цистатіонін-β-синтази* конденсується із серином з утворенням цистатіоніну, а потім останній розщеплюється *цистатіонін-γ-ліазою* до α-кетобутирату і цистеїну:



Гомоцистеїн Серин Цистатіонін α-Кетобутират Цистеїн

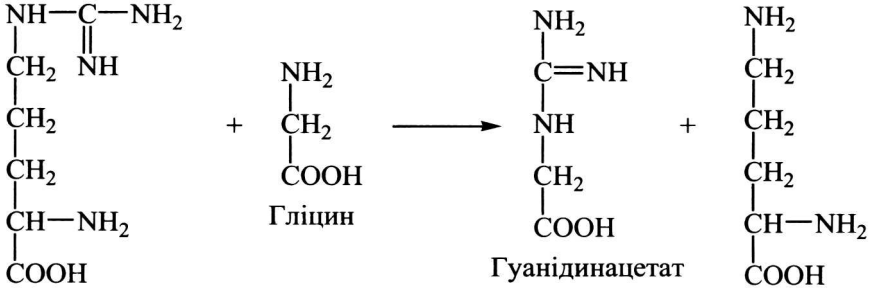
Обидва ферменти є ПАЛФ-залежними.

Описано спадкові порушення ферментів метіонін-аденозилтрансферази, цистатіонін-β-синтази і цистатіонін-γ-ліази. Дефіцит метіонін-аденозилтрансферази призводить до *гіперметіонінемії*, а цистатіонін-γ-ліази — до *цистатіонінурії*, для яких клінічні симптоми не описано. Недостатність цистатіонін-β-синтази супроводжується *гіпергомоцистеїнемією* і *гомоцистинурією*. До клінічних проявів, зумовлених гіпергомоцистеїнемією, належать аномалії скелета, сповільнення розумового розвитку, ектопія кришталика, розвиток атеросклерозу і схильність до артеріальних і венозних тромбоемболій. Гіпергомоцистеїнемія — незалежний фактор ризику оклюзивних захворювань судин. Приблизно у чверті пацієнтів з атеросклерозом виявлено дефіцит цистатіонін-β-синтази і, як наслідок, гіпергомоцистеїнемію.

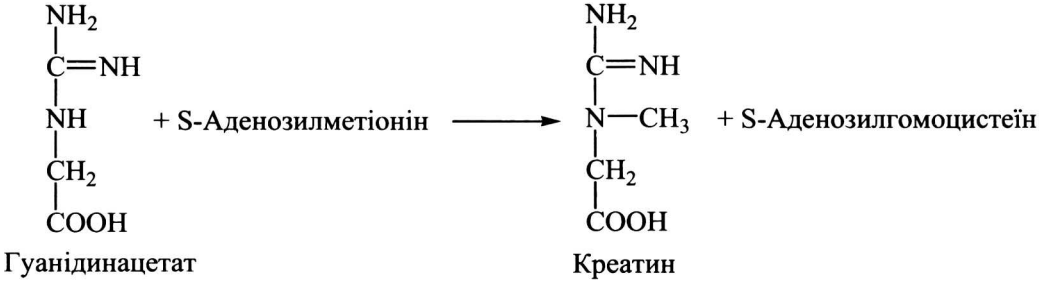
Оскільки для процесів реметилування гомоцистеїну необхідні N^5-метилтетрагідрофолієва кислота і метилкобаламін, а у його транссульфуванні бере участь піридоксальфосфат, то недостатнє надходження фолату і вітамінів B_{12} та B_6 з їжею чи порушення утворення їх активних коферментних форм також призводить до гіпергомоцистеїнемії. Насичення організму фолатом, вітамінами B_{12} і B_6 запобігає підвищенню рівня гомоцистеїну у крові і може знизити частоту захворюваності і смертності від атеросклеротичних уражень судин, зумовлених гіпергомоцистеїнемією.

Синтез креатину. Метіонін, а точніше, його активна похідна S-аденозилметіонін, бере участь у синтезі креатину — сполуки, яка у вигляді креатинфосфату відіграє

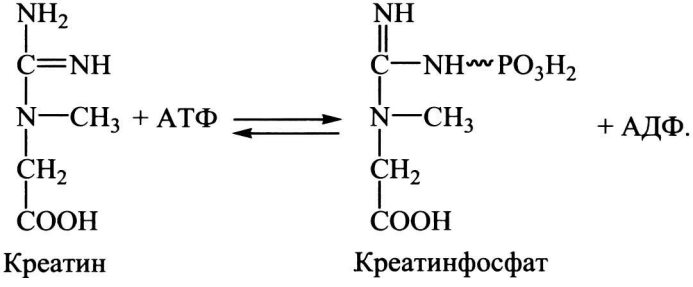
важливу роль в енергозабезпеченні м'язового скорочення. Для синтезу креатину необхідні амінокислоти гліцин і аргінін. На першому етапі, який відбувається в нирках, гуанідинова група аргініну переноситься на гліцин з утворенням гуанідинацетату (глікоціаміну) і орнітину (фермент — *аргінін-гліцинамідинотрансфераза*):



З нирок глікоціамін з кров'ю надходить у печінку, де під впливом ферменту *гуанідинацетатметилтрансферази* метилується за участю S-аденозилметіоніну до креатину:

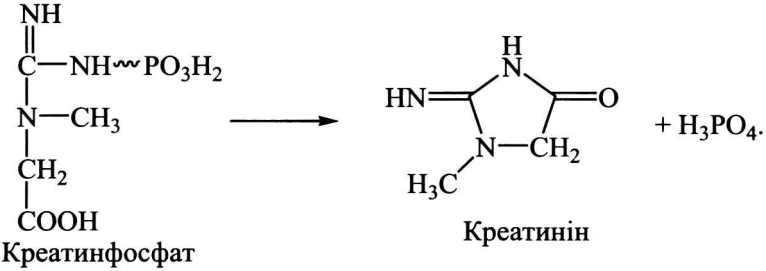


З печінки креатин транспортується у м'язи і мозок, де фосфорилюється ферментом *креатинкіназою* до креатинфосфату:



Креатинфосфат — це форма зберігання енергії у м'язах і нервовій тканині. Під час м'язового скорочення, коли необхідне швидке забезпечення енергією, фосфатна група з креатинфосфату під дією *креатинкінази* терміново передається на АДФ і відбувається регенерація АТФ.

У м'язах і нервовій тканині також відбувається повільне неферментативне дефосфорилювання і дегідратація креатинфосфату з наступною циклізацією молекули та утворенням креатиніну:

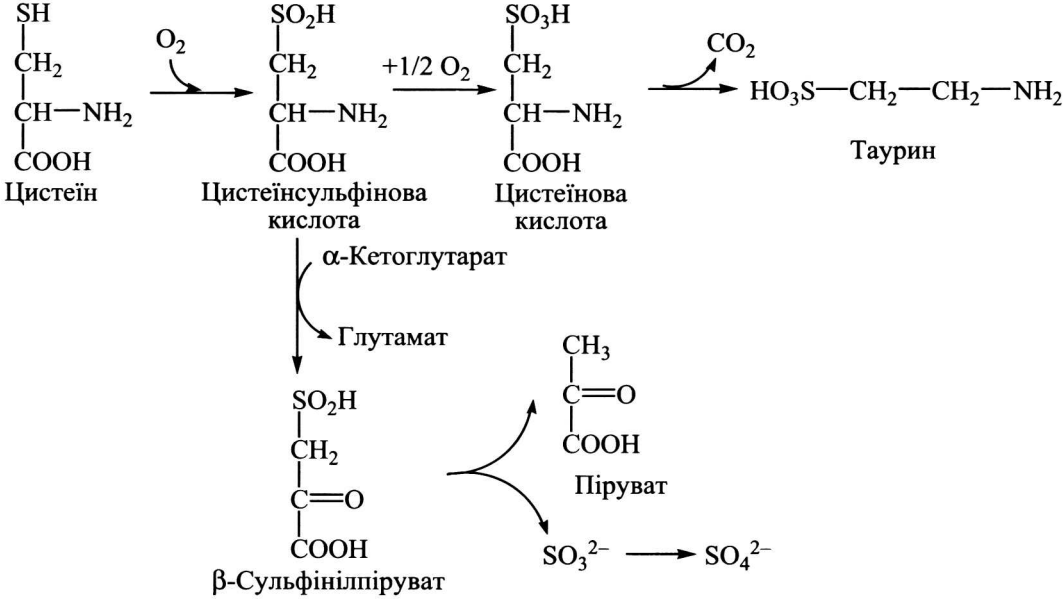


Креатинфосфат — Креатинін

Креатинін не виконує жодної корисної функції, елімінується з організму шляхом ниркової фільтрації і частково за допомогою канальцевої секреції. Визначення вмісту креатиніну у крові й сечі є чутливим тестом фільтраційної здатності нирок. Виділення креатиніну із сечею пропорційне масі м'язової тканини і залежить від віку та статі. *Креатинурія* — посилене виділення креатину із сечею — спостерігається при лихоманці, голодуванні, цукровому діабеті, травматичних ушкодженнях м'язів, м'язовій дистрофії та гіпертиреоїдизмі.

Цистеїн належить до замінних глюкогенних амінокислот. Як було показано вище, цистеїн синтезується з метіоніну, який постачає SH-групу, і серину, що надає для синтезу карбоновий скелет і аміногрупу.

Метаболізується цистеїн залежно від потреб клітини кількома шляхами. Основний метаболіт — цистеїнсульфінова кислота, яка в подальшому трансамінується до неорганічного сульфіту й пірувату або перетворюється до гіпотаурину і таурину:



Цистеїн — Цистеїнсульфінова кислота — Цистеїнова кислота — Таурин

β-Сульфінілпіруват — Піруват

Таурин міститься у вільному стані у великій кількості в клітинах різних органів, особливо багато його в сітківці ока та центральній нервовій системі. У печінці таурин кон'югується з жовчними кислотами і може стимулювати виділення жовчі та екскрецію холестеролу. Він також відіграє важливу роль у знешкодженні токсичних речовин та регуляції внутрішньоклітинного кальцію.

Неорганічний сульфіт окиснюється до сульфатів під впливом ферменту *сульфітоксидази*. Генетично детермінована недостатність цього ферменту призводить до неврологічних порушень, розумової відсталості, церебральної атрофії, дислокації кришталика ока, посиленого виділення сульфітів і тіосульфатів із сечею. Оскільки сульфітоксидаза містить молібден, дефіцит цього металу зумовлює пригнічення активності ферменту.

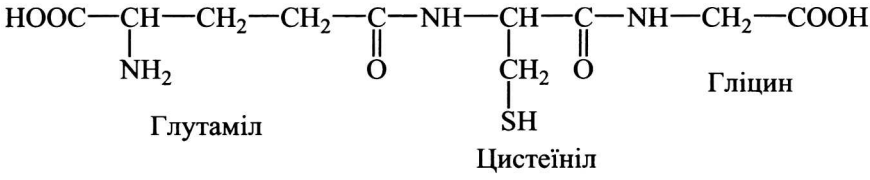
Неорганічні сульфати виділяються із сечею, а також можуть взаємодіяти з АТФ і утворювати 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат (ФАФС):

$$SO_4^{2-} + \text{АТФ} \longrightarrow \text{ФАФС} + \text{АДФ} + \text{ФФ}.$$

ФАФС є донором сульфатних груп у реакціях сульфування, наприклад при утворенні ефірів сульфатної кислоти з токсичними речовинами (фенолом, індоксилом), стероїдами, а також використовується в реакціях біосинтезу компонентів сполучної тканини — глікозаміногліканів.

Нещодавно відкрито десульфуразний шлях обміну цистеїну, з яким асоціюється продукування важливої регуляторної газової молекули гідроген сульфіду (H_2S). На сьогодні відомо, що H_2S відіграє досить значну роль у регуляції судинного тонусу та агрегації тромбоцитів, скоротливості міокарда, нейротрансмісії, секреції інсуліну.

Важливий шлях метаболізму цистеїну — синтез глутатіону. Спершу цистеїн конденсується з глутаматом у реакції, яка каталізується *γ-глутамілцистеїнлігазою*, а потім до дипептиду приєднується гліцин. *Глутатіон* (γ-глутаміл-цистеїніл-гліцин, GS) — трипептид, що міститься у високій концентрації у всіх клітинах тварин і людини:



Глутатіон

Завдяки наявності γ-глутамільного зв'язку та реактивної сульфгідрильної групи глутатіон бере участь у численних реакціях метаболізму, забезпечуючи тим самим нормальний перебіг низки фізіологічних та біохімічних процесів. Зокрема, глутатіон підтримує функціональну активність біологічних мембран, бере участь у механізмах переданні нервових імпульсів, у синтезі білка та ДНК, у модулюванні конформаційного стану білкових молекул і регуляції активності ферментів, у механізмах тран-

спорту амінокислот і синтезі простагландинів, підтриманні відновленого стану феруму (Fe^{2+}) в гемоглобіні.

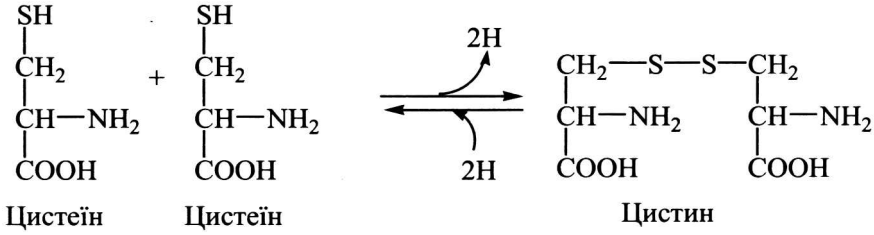
Проте найважливішими функціями глутатіону є участь у процесах детоксикації ксенобіотиків і відновлення органічних пероксидів та гідроген пероксиду. Глутатіон кон'югує з електрофільними метаболітами ксенобіотиків та ендогенними субстратами за участю *глутатіон-S-трансферази* з утворенням глутатіонових кон'югатів, які в подальшому перетворюються на тіоефіри — меркаптурати. Реакція взаємодії глутатіону з гідропероксидами, яка відбувається під впливом ферменту *глутатіонпероксидази*, приводить до утворення нешкідливих органічних спиртів, що зазнають подальшого метаболізму. Глутатіон при цьому окиснюється, тобто внутрішньоклітинний пул глутатіону складається з його відновленої (GSH) та окисненої (GSSG) форм:

$$2\,G{-}SH + H_2O_2 \xrightarrow[\text{(селенозалежна)}]{\textit{Глутатіонпероксидаза}} G{-}S{-}S{-}G + 2H_2O.$$

Зворотне відновлення GSSG до GSH каталізується ферментом *глутатіонредуктазою*, кофермент якої — НАДФН:

$$G{-}S{-}S{-}G + НАДФН + H^+ \xrightarrow{\textit{Глутатіонредуктаза}} 2\,G{-}SH + НАДФ^+.$$

При відщепленні атомів гідрогену від тіолових груп двох молекул цистеїну між атомами сульфуру утворюється місток (дисульфідний зв'язок) і молекула цистину:

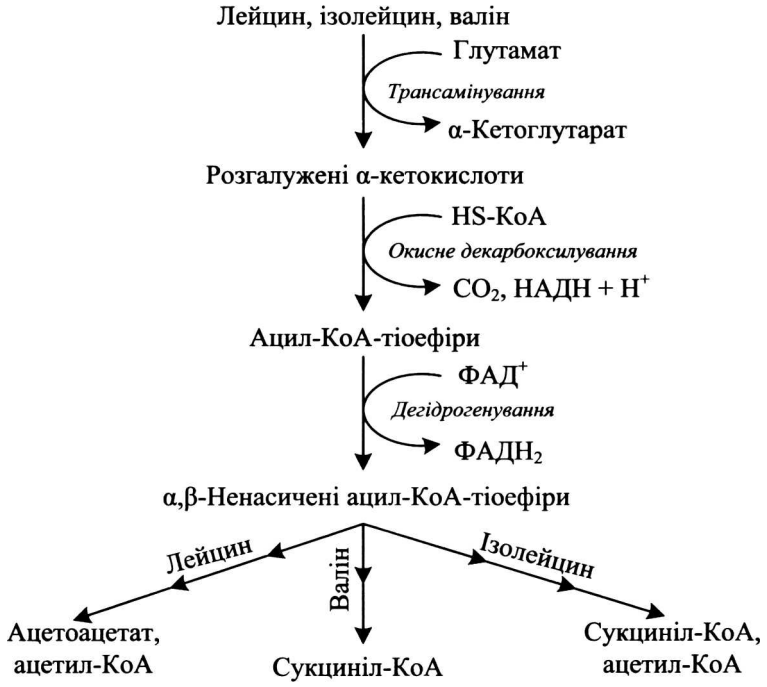


У вільному стані *цистин* міститься у клітинах у невеликій кількості, проте формування молекул цистину у складі білка має важливе значення, оскільки дисульфідні зв'язки відіграють вагому роль у підтриманні структури білка.

Цистинурія — спадкове захворювання, що характеризується порушенням реабсорбції в ниркових канальцях цистину, лізину, орнітину і аргініну (ці чотири амінокислоти мають однаковий механізм транспорту). Оскільки цистин нерозчинний у воді, клінічно цистинурія виявляється утворенням цистинових каменів у сечовивідних шляхах, тобто сечокам'яною хворобою.

Обмін амінокислот з розгалуженими ланцюгами (валіну, лейцину та ізолейцину). ***Валін, лейцин*** та ***ізолейцин*** — незамінні амінокислоти. На першому етапі катаболізму один фермент каталізує трансамінування всіх трьох амінокислот з утворенням відповідних розгалужених α-кетокислот, які в подальшому зазнають окисно-

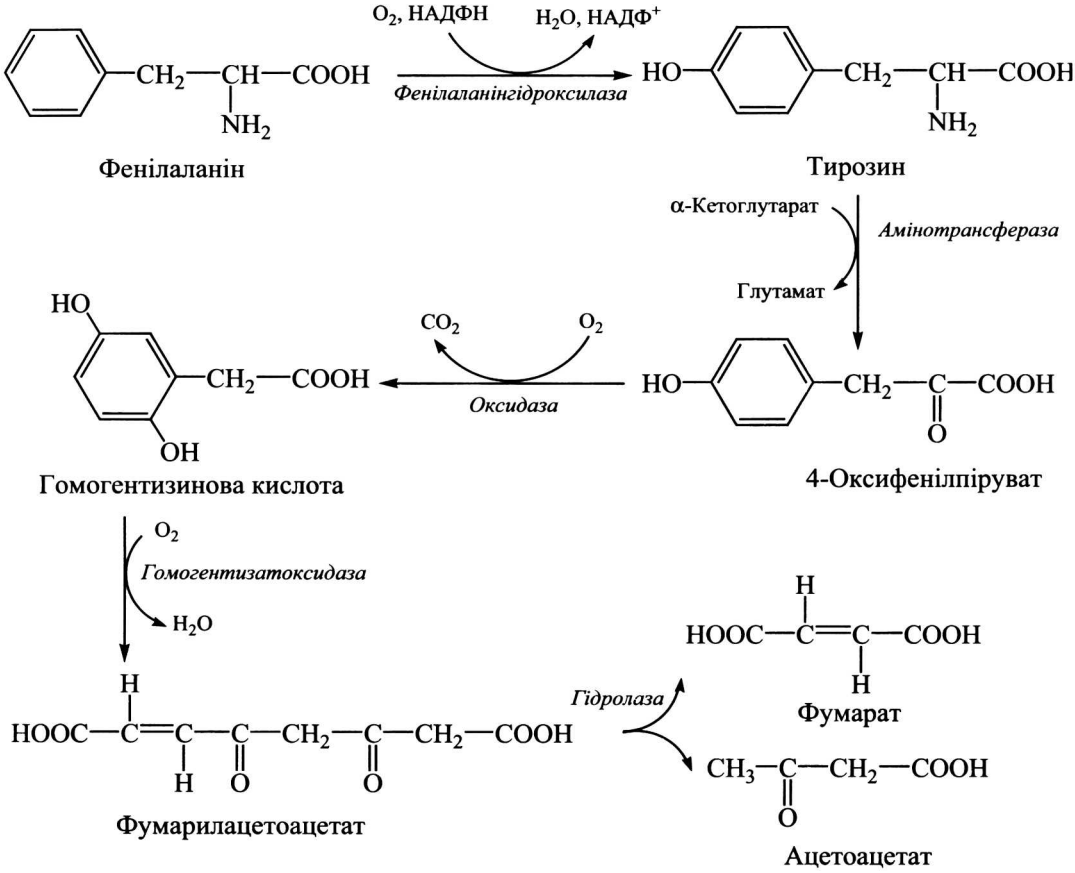
го декарбоксилування, в результаті чого утворюються ацил-КоА-тіоефіри. Реакція окисного декарбоксилування каталізується ферментним комплексом мітохондрій — *дегідрогеназою розгалуженого ланцюга.* Ацил-КоА-тіоефіри дегідрогенуються з утворенням відповідних α,β-ненасичених ацил-КоА-тіоефірів. З цього моменту катаболізм кожної амінокислоти відбувається своїм специфічним шляхом. Лейцин перетворюється на ацетоацетат і ацетил-КоА, ізолейцин — на сукциніл-КоА (попередник у глюкогенному шляху) і ацетил-КоА, катаболізм валіну призводить до утворення сукциніл-КоА:



Отже, лейцин є кетогенною амінокислотою, ізолейцин — глюкогенною і кетогенною, а валін — суто глюкогенною амінокислотою.

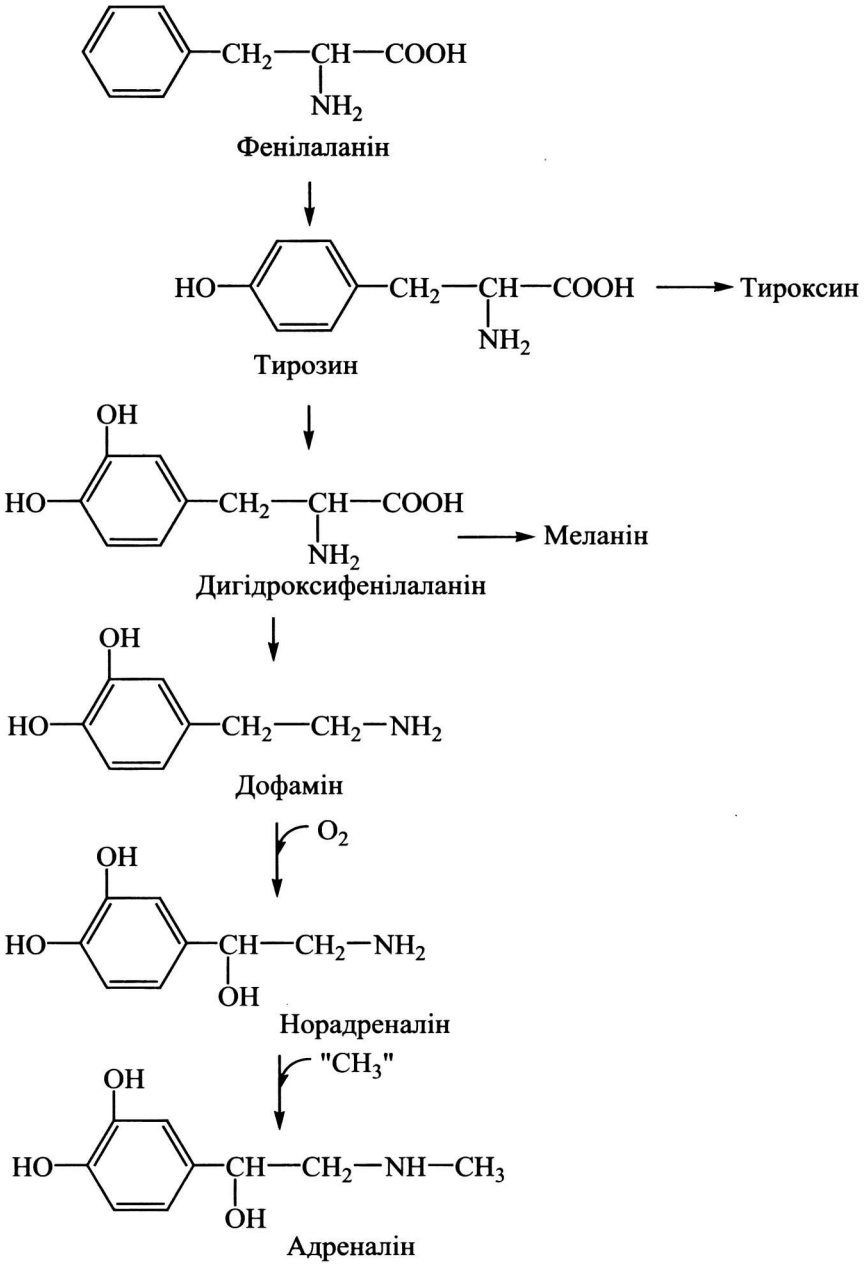
Хвороба кленового сиропу — спадкове захворювання, зумовлене порушенням окисного декарбоксилування розгалужених α-кетокислот, що виникає внаслідок дефекту гена, який відповідає за синтез дегідрогенази розгалуженого ланцюга. В цьому випадку у крові і внутрішніх органах збільшується вміст валіну, лейцину та ізолейцину і відповідних розгалужених α-кетокислот. Сеча таких хворих має характерний запах кленового сиропу. Хвороба виявляється у немовлят: розвивається кетоацидоз, затримується фізичний і розумовий розвиток дитини, можлива летаргія. Невчасне розпізнавання хвороби призводить до непритомності, коми і смерті. Немовлят з дефектом дегідрогенази розгалуженого ланцюга потрібно переводити на спеціальну дієту з низьким вмістом валіну, лейцину та ізолейцину.

Обмін фенілаланіну і тирозину. ***Фенілаланін*** належить до незамінних амінокислот. Приблизно три чверті фенілаланіну, що надходить в організм, гідроксилується ферментом *фенілаланінгідроксилазою* з утворенням тирозину. Гідроксилування фенілаланіну відбувається в основному в печінці й нирках, реакція незворотна і потребує коферменту тетрагідробіоптерину. Утворений тирозин трансамінується ферментом *тирозинамінотрансферазою*, в результаті чого синтезується 4-гідроксифенілпіруват, який під впливом *4-гідроксифенілпіруватоксидази* у складній реакції, що включає окиснення, декарбоксилування, переміщення бічного ланцюга і гідроксилування, перетворюється до гомогентизинової кислоти. Для нормального перебігу цієї реакції необхідна аскорбінова кислота. Ароматичне кільце гомогентизинової кислоти розщеплюється *гомогентизатоксидазою* з утворенням фумарилацетоацетату, який розпадається на фумарат і ацетоацетат (фермент *фумарилацетоацетатгідролаза*):



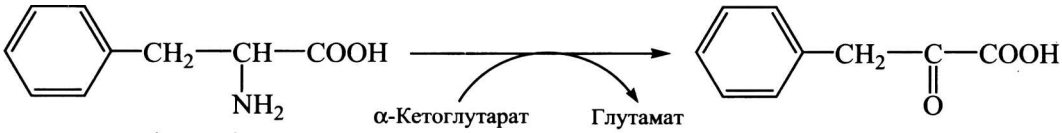
Фумарат утилізується в ЦТК або використовується для глюконеогенезу, ацетоацетат витрачається на синтез ліпідів чи кетонових тіл. Тому фенілаланін і тирозин є одночасно і кетогенними, і глюкогенними амінокислотами.

Більшість тирозину, який не інкорпорується в білки, метаболізується до ацетоацетату і фумарату, як описано вище. Проте певна його кількість використовується для синтезу катехоламінів (дофаміну, норадреналіну, адреналіну), гормонів щитоподібної залози (тироксину і трийодтироніну) і пігменту меланіну:



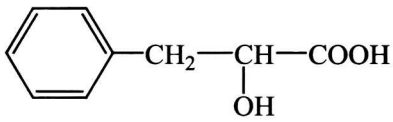
Синтез катехоламінів починається з окиснення тирозину ферментом *тирозингідроксилазою*, яка, як і фенілаланінгідроксилаза, потребує кофактора тетрагідробіоптерину. Утворюється дигідроксифенілаланін (ДОФА), який декарбоксилується ПАЛФ-залежною *ДОФА-декарбоксилазою* до дофаміну. Дофамін є активним нейротрансмітером. У деяких частинах мозку метаболічний шлях перетворення тирозину на цьому закінчується. У мозковій речовині надниркових залоз дофамін перетворюється до гормонів норадреналіну і адреналіну.

Недостатність фенілаланінгідроксилази або тетрагідробіоптерину спричинює *фенілкетонурію* — найпоширеніше спадкове захворювання, зумовлене генетично детермінованим дефіцитом ферменту амінокислотного обміну. Оскільки фенілаланін не перетворюється на тирозин, відбувається його акумуляція в тканинах і крові (*гіперфенілаланінемія*), в результаті активується альтернативний трансаміназний механізм метаболізму фенілаланіну, що призводить до утворення великої кількості фенілпіровиноградної кислоти:

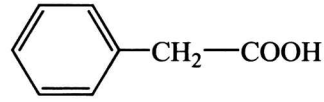


Фенілаланін — Фенілпіровиноградна кислота

Фенілпіровиноградна кислота може частково перетворюватися до фенілмолочної і фенілоцтової кислот:



Фенілмолочна кислота



Фенілоцтова кислота

Усі три органічні кислоти (фенілпіровиноградна, фенілмолочна, фенілоцтова) накопичуються у крові і виділяються із сечею. Сеча набуває характерного "мишачого" запаху. Частота класичної фенілкетонурії — приблизно одна на 10 000 новонароджених. Найбільш характеристичними клінічними симптомами при фенілкетонурії є неврологічні та психічні розлади, розумова відсталість, підвищена збудливість, судоми, мікроцефалія, гіпопігментація волосся і райдужки, катаракта. З моменту підтвердження діагнозу класичної фенілкетонурії хворому вводять дієту з різким обмеженням вмісту фенілаланіну. Повністю виключають продукти тваринного походження, вміст рослинного білка ретельно нормують з урахуванням маси тіла та віку дитини. Дефіцит харчового білка і мікроелементів, що виникає внаслідок тривалого застосування обмежувальної дієти, компенсують призначенням спеціальних продуктів харчування — сумішей амінокислот або білкових гідролізатів з низьким вмістом фенілаланіну.

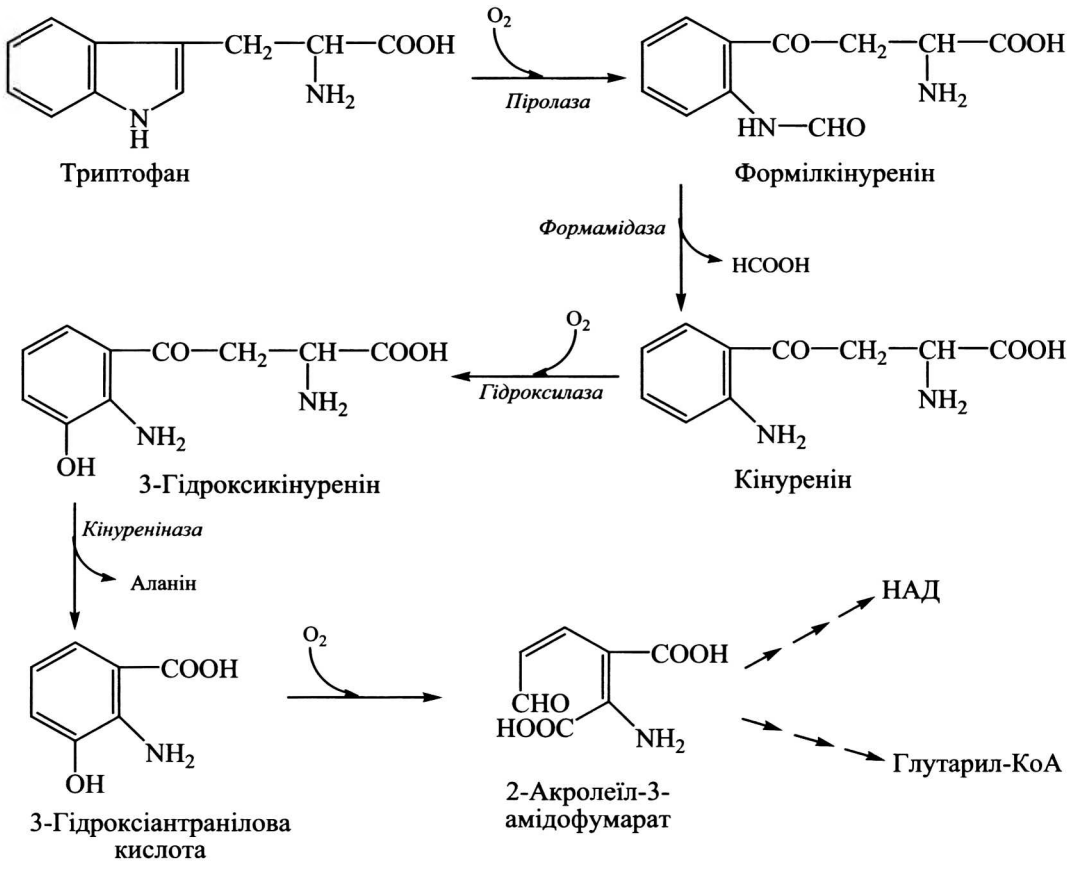
Відсутність або дефіцит тирозинамінотрансферази зумовлює розвиток *тирозинемії II типу*, що характеризується *гіпертирозинемією* і *тирозинурією.* Клінічні прояви можуть включати ерозії і бляшки рогівки, ураження шкіри, сповільнення розумового розвитку. Серйозніше захворювання — *тирозинемію I типу* спричинює дефіцит фумарилацетоацетатгідролази. У цьому випадку спостерігаються ураження печінки, дисфункція ниркових канальців, явища рахіту, полінейропатія. Накопичення фумарилацетоацетату, який є алкілувальним агентом, призводить до алкілування ДНК і туморогенезу. Дієта дітей з такими вадами має містити мінімальну кількість тирозину і фенілаланіну.

Алкаптонурія — рідкісне спадкове метаболічне захворювання, що розвивається внаслідок генетичного дефекту гомогентизатоксидази. Вміст гомогентизинової кислоти збільшується у крові, і вона виділяється із сечею. На повітрі гомогентизинова кислота аутоокиснюється до відповідного хінону, який полімеризується з утворенням пігменту чорного кольору. Темна сеча — це єдиний симптом на ранніх етапах розвитку хвороби. При тривалій хворобі гомогентизинова кислота у крові і тканинах повільно окиснюється до темного пігменту, який відкладається в хрящах, кістках та сполучнотканинних структурах (охроноз). У пацієнтів, особливо чоловіків, на пізніх стадіях хвороби завжди розвивається артрит, вражаються хребет і великі судини.

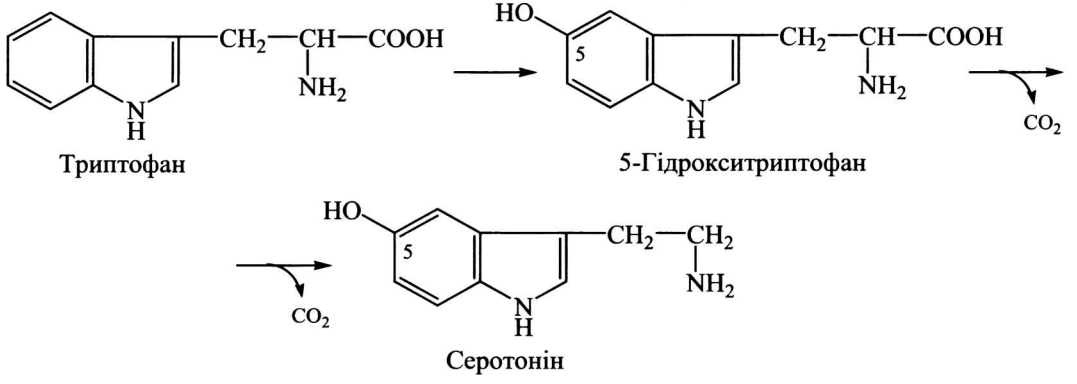
Альбінізм — генетично детермінована відсутність або нестача ферменту тирозинази, характеризується зниженням продукування або відсутністю меланіну в шкірі, волоссі, очах. Перетворення тирозину до меланіну потребує ферменту *тирозинази* (купрумвмісна оксидаза), яка у пігментних клітинах (меланоцитах) окиснює тирозин у двоступінчастій реакції до ДОФА і ДОФА-хінону. Всі наступні реакції відбуваються шляхом неферментативного автоокиснення за наявності атомів цинку з утворенням пігментів меланінів коричнево-чорного (еумеланін) або жовто-коричневого (феомеланін) кольору. Зниження вмісту пігменту в шкірі зумовлює високу чутливість альбіносів до сонячного світла, підвищується ризик розвитку раку шкіри і сонячних опіків. Відсутність пігменту в райдужці ока призводить до фотофобії, знижується гострота зору, можуть розвинутися косоокість і ністагм.

Обмін триптофану. ***Триптофан*** — незамінна амінокислота, попередник у синтезі серотоніну і нікотинаміду (вітамін РР). З триптофану утворюється близько 50 % необхідного для організму нікотинаміду, решта надходить з їжею.

Катаболізм триптофану відбувається двома біохімічними шляхами. Основний, або окисний, шлях, яким метаболізується близько 95 % амінокислоти, починається з його окиснення ферментом *триптофандіоксигеназою (піролазою)* до формілкінуреніну. Від останнього відщеплюється мурашина кислота й утворюється кінуренін, який гідроксилується до 3-гідроксикінуреніну. Під впливом ПАЛФ-залежного ферменту *кінуренінази* 3-гідроксикінуренін розщеплюється на аланін і 3-гідроксіантранілову кислоту. 3-Гідроксіантранілат перетворюється в серії реакцій до нікотинаміду у складі коферменту НАД. Інша гілка перетворення 3-гідроксіантранілату призводить до утворення глутарил-КоА і в кінці — ацетил-КоА:

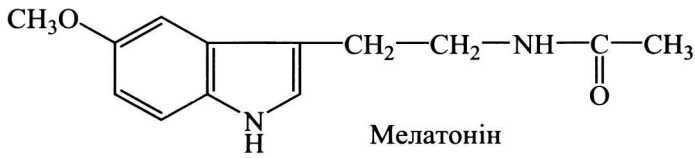


Серотоніновий шлях метаболізму триптофану починається з його гідроксилування до 5-гідрокситриптофану ферментом *триптофангідроксилазою*. Кофермент реакції — тетрагідробіоптерин. Декарбоксилування 5-гідрокситриптофану ПАЛФ-залежною *декарбоксилазою* приводить до утворення серотоніну (5-гідокситриптаміну):



Серотонін виконує функції нейротрансмітера в мозку, його дефіцит є одним із факторів формування депресивних станів і тяжких форм мігрені. Серотонін також зумовлює скорочення гладких м'язів артеріол і бронхіол, підвищує функціональну активність тромбоцитів та їх схильність до агрегації, бере участь у процесах алергії і запалення, підсилює перистальтику кишок та його секреторну активність.

Похідною серотоніну є *мелатонін* (N-ацетил-5-метокситриптамін):



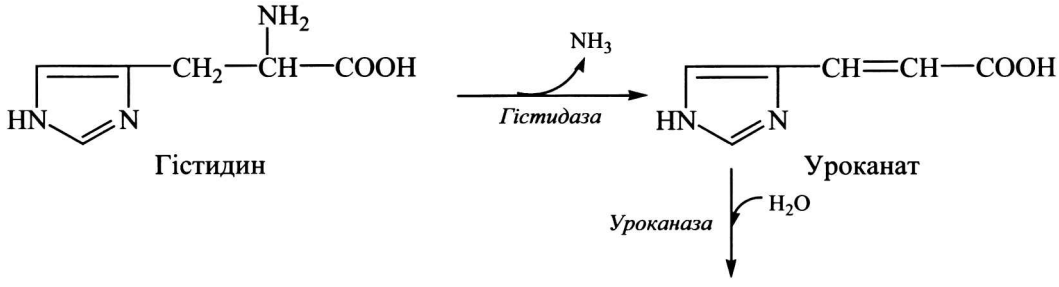
Мелатонін

Фермент *ацетилтрансфераза*, необхідний для синтезу мелатоніну, міститься в епіфізі й сітківці ока. Продукування мелатоніну стимулюється у темряві, він є універсальним регулятором біологічних ритмів, впливає на процеси адаптації при зміні часових поясів, сповільнює процеси старіння, регулює кров'яний тиск і стимулює функціонування імунної системи.

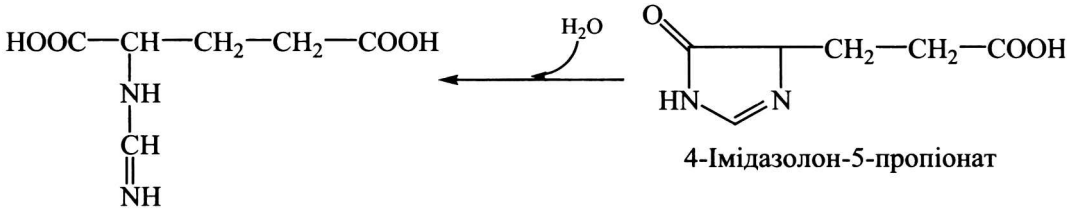
Деградація серотоніну відбувається під впливом *моноамінооксидази* і *альдегіддегідрогенази* з утворенням кінцевого продукту 5-гідроксііндолоцтової кислоти, яка виділяється із сечею. Екскреція 5-гідроксііндолоцтової кислоти різко підвищується у хворих з карциноїдною пухлиною (найчастіше знаходиться в кишках і легенях), оскільки у таких пацієнтів більша частина триптофану, що надходить в організм, перетворюється за серотоніновим шляхом.

Хвороба Хартнупа — спадкові розлади всмоктування в кишках і реабсорбції в ниркових канальцях триптофану та інших нейтральних амінокислот. Виникає дефіцит триптофану в організмі, що призводить до недостатнього синтезу нікотинової кислоти і серотоніну. Хвороба виявляється пелагроподібними змінами шкіри, мозочковою атаксією, порушенням розумового розвитку, аміноацидурією, індиканурією.

Обмін гістидину. ***Гістидин*** належить до незамінних глюкогенних амінокислот. Фермент *гістидаза* відщеплює вільний амоніак від гістидину, в результаті чого утворюється урокаїнова кислота. Дві наступні реакції ведуть до утворення іміноглутамінової кислоти. Потім формімінова група переноситься від іміноглутамату на тетрагідрофолієву кислоту, в результаті утворюється глутамінова кислота:

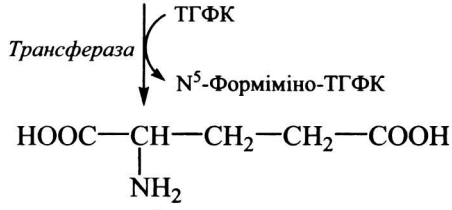


Гістидин Уроканат



Іміноглутамінова кислота

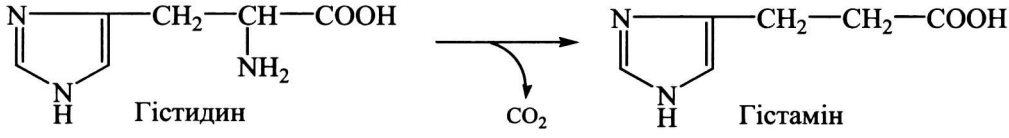
4-Імідазолон-5-пропіонат



Глутамінова кислота

У разі нестачі фолієвої кислоти іміноглутамат накопичується у крові і виводиться із сечею.

При декарбоксилуванні гістидину ферментом *гістидиндекарбоксилазою* утворюється фізіологічно активна сполука гістамін:



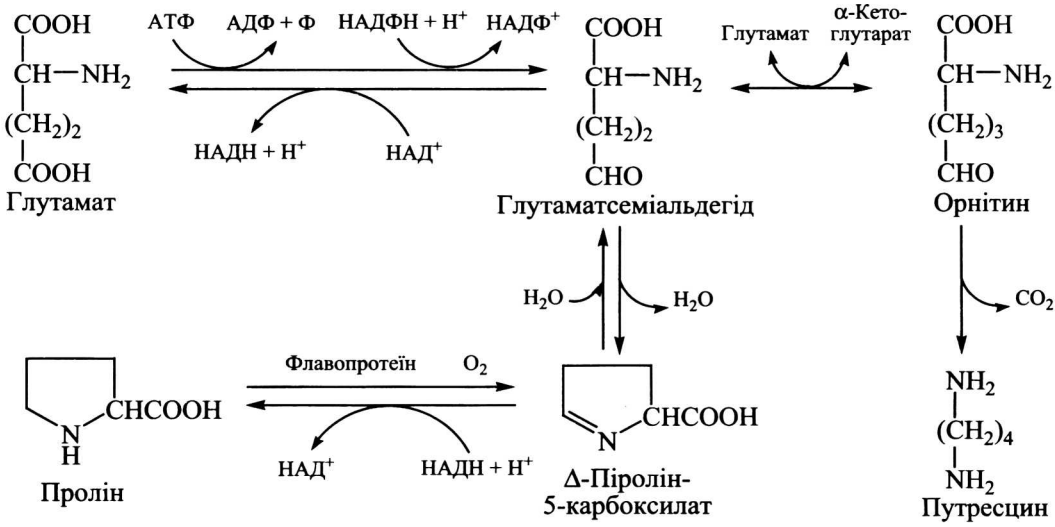
Гістидин Гістамін

Гістамін відіграє важливу роль у розвитку алергічних реакцій і запалення, розширює судини, знижує кров'яний тиск, зумовлює спазм гладких м'язів бронхів, посилює секрецію соляної кислоти і пепсину в шлунку, пригнічує звільнення нейромедіаторів (ГАМК, ацетилхоліну, серотоніну, норадреналіну) в ЦНС.

Гістидинемія — спадкове захворювання, зумовлене дефіцитом гістидази. Частота захворювання становить приблизно 1 на 10 000 новонароджених. У крові й сечі підвищується вміст гістидину, зрідка можуть спостерігатися порушення розумового розвитку. Обмеження гістидину в дієті нормалізує біохімічні аномалії.

Обмін проліну. ***Пролін*** і ***гідроксипролін*** (утворюється в результаті посттрансляційної модифікації) є основними амінокислотами колагену.

Пролін утворюється з глутамату і перетворюється на глутамат, тому належить до замінних глюкогенних амінокислот. На першому етапі глутамат відновлюється до глутаматсеміальдегіду в реакції, що потребує НАДФН + H^+ і АТФ. Глутаматсеміальдегід спонтанно циклізується до Δ-піролін-5-карбоксилату, який надалі відновлюється НАДФН + H^+ до проліну. Пролін конвертується *проліноксидазою* назад, до Δ-піролін-5-карбоксилату, який перебуває у рівновазі з глутаматсеміальдегідом. Останній або окиснюється до глутамату, або трансамінується до орнітину:

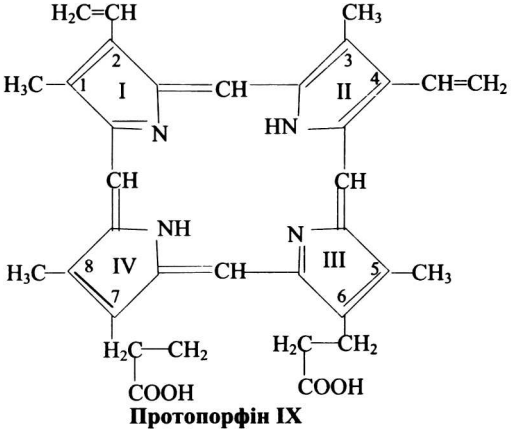


Орнітин може декарбоксилуватися *орнітиндекарбоксилазою* до путресцину, який є джерелом для синтезу фізіологічно активних поліамінів спермідину та сперміну.

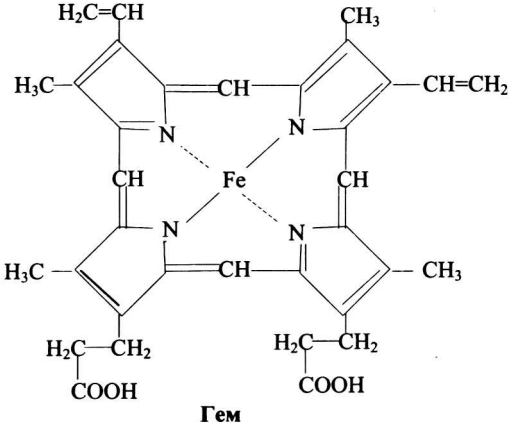
8.4. БІОСИНТЕЗ ПОРФІРИНІВ

Порфірини — це забарвлені циклічні сполуки, утворені чотирма пірольними кільцями, сполученими між собою метенільними містками (−CH=). Характерною властивістю порфіринів є здатність утворювати комплекси з йонами металів завдяки атомам нітрогену пірольних кілець. Незаміщений порфірин називають *порфіном*.

У складі гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів, каталази й пероксидази порфірини містяться у вигляді комплексів з йонами феруму — гемів. У молекулі гему порфін представлений у вигляді протопорфірину IX, що містить чотири метильні групи ($-CH_3$), дві вінільні групи ($-CH=CH_2$) та два залишки пропіонової кислоти:



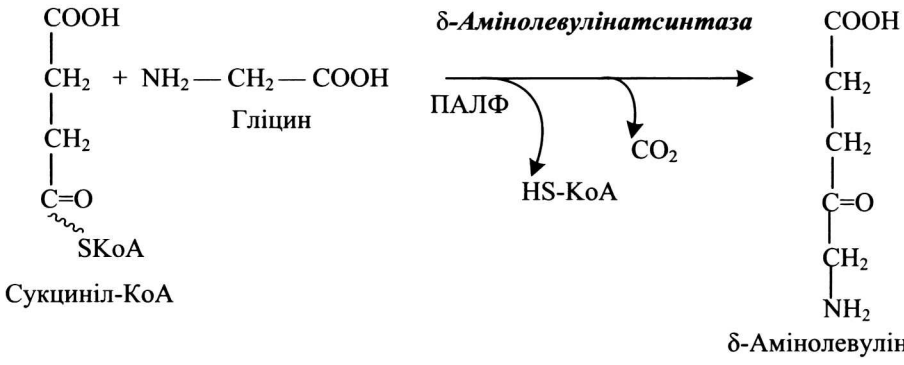
Протопорфін IX



Гем

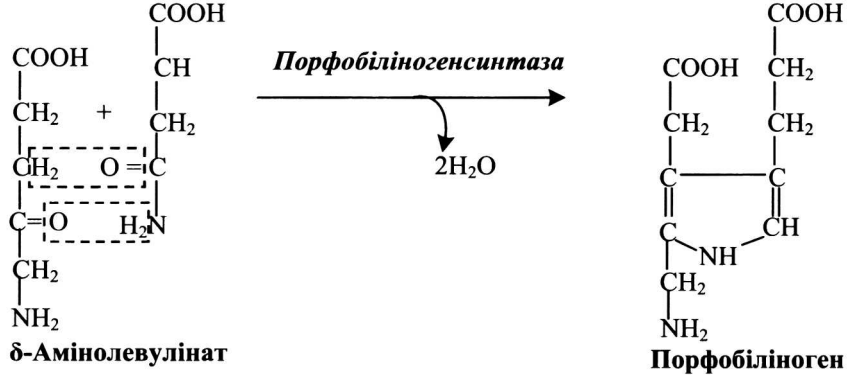
Для синтезу однієї молекули гему необхідно 8 молекул амінокислоти гліцину. За допомогою ферментів, що містяться в ядерних еритроцитах птахів, вдалося відтворити *in vitro* біосинтез порфіринів з гліцину. Найінтенсивніше цей біосинтез відбувається тоді, коли в інкубаційному середовищі міститься сукцинат або його солі.

Синтез тетрагідропірольних кілець починається в мітохондріях конденсацією сукциніл-КоА, проміжного продукту циклу Кребса, з гліцином. Для здійснення цієї реакції необхідний фермент δ-*амінолевулінатсинтаза*, коферментом якої виступає піридоксальфосфат (ПАЛФ) — похідна вітаміну B_6. У результаті реакції утворюється α-аміно-β-кетоадипінова кислота. Як усі β-кетонові кислоти, α-аміно-β-кетоадипінова кислота — сполука дуже нестійка. Відщеплення від неї групи CO_2 призводить до утворення δ-амінолевулінату:



Фермент δ-*амінолевулінатсинтаза* є ключовим для всього шляху синтезу гему. Експресія його синтезу гальмується гемом, тобто кінцевим продуктом, і наявним ферментом. Це типовий випадок гальмування кінцевим продуктом, або інгібування за типом зворотного зв'язку.

Після синтезу δ-амінолевулінат переходить з мітохондрій у цитоплазму, де дві молекули конденсуються в порфобіліноген, який уже містить пірольне кільце:



Порфобіліногенсинтаза інгібується йонами плюмбуму. Тому в разі гострих отруєнь свинцем у крові та сечі виявляють підвищені концентрації δ-амінолевулінату.

З 4 молекул порфобіліногену утворюється уропорфіриноген. У процесі утворення уропорфіриногену беруть участь два ферменти. Перший з них — термостабільний фермент *уропорфіриногенсинтаза* I — веде до утворення поліпірілметану, з якого під впливом другого термолабільного ферменту — *уробіліноген-III-косинтази* утворюється фізіологічний ізомер уропорфіриноген III. У разі інактивації другого ферменту, що руйнується за температури 60 °С, синтезується ізомер уропорфіриноген I, наявний у нормі в організмі лише у слідових кількостях. Він здатний лише до утворення копропорфіриногену I, не придатного для синтезу гему.

Тетрапірольна структура уропорфіриногену III все ще істотно відрізняється від гему. Немає центрального атома феруму, а кільце містить замість 11 тільки 8 подвійних зв'язків. Крім того, кільця несуть тільки заряджені бічні ланцюги (4 ацетатних і 4 пропіонатних залишки). Оскільки групи гему в білках функціонують у неполярному оточенні, необхідно, щоб полярні бічні ланцюги перетворилися на менш полярні. Спочатку 4 ацетатних залишки декарбоксилуються з утворенням метильних груп. Утворений копропорфіриноген III повертається в мітохондрії. Подальші стадії каталізуються ферментами, локалізованими на/або всередині мітохондріальної мембрани. Передусім під дією оксидази дві пропіонатні групи перетворюються на вінільні. Модифікація бічних ланцюгів закінчується утворенням протопорфіриногену IX.

На наступній стадії в результаті окиснення в молекулі утворюється спряжена π-електронна система, яка надає гему характерного червоного забарвлення. При цьому витрачається 6 відновлювальних еквівалентів. На закінчення за допомогою спеціального ферменту *ферохелатази* в молекулу включається атом двовалентного феруму (рис. 8.12). Джерелом феруму для синтезу гему є білок феритин. Утворений таким чином гем, або Fe-протопорфірин IX, включається, наприклад, у гемоглобін і міоглобін, де він сполучений нековалентно, або в цитохром *c*, з яким зв'язується ковалентно.

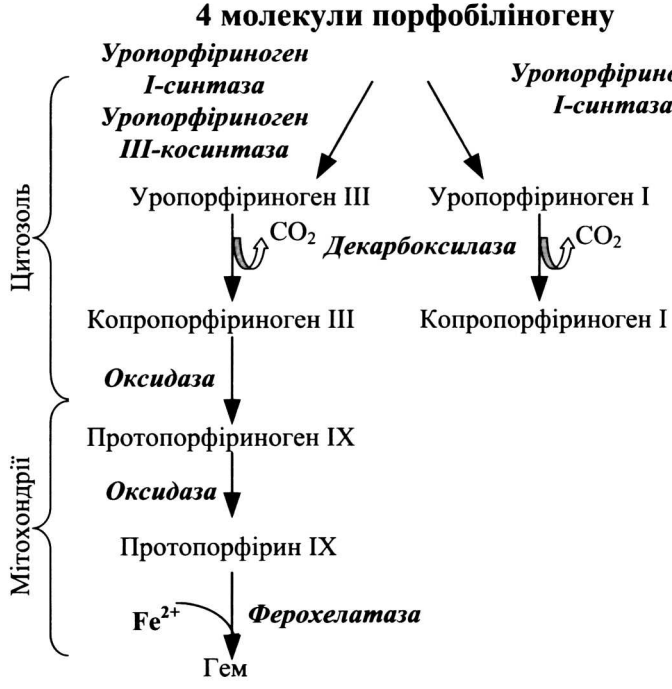


Рис. 8.12. **Стадії біосинтезу похідних порфірину з порфобіліногену**

8.4.1. Регуляція синтезу гему

Швидкість синтезу α- і β-поліпептидними ланцюгами глобіну залежить від наявності гему: зі зниженням швидкості синтезу гему синтез глобіну в ретикулоцитах гальмується.

Основним регуляторним ферментом синтезу гему є δ-амінолевулінатсинтаза. Гем після взаємодії з молекулою білка-репресора формує активний репресорний комплекс, зв'язується з ДНК і пригнічує транскрипцію, мРНК для δ-амінолевулінатсинтази не утворюється і синтез ферменту припиняється. Є також негативний алостеричний ефект гему на фермент.

З іншого боку, достатня кількість йонів феруму надає позитивного ефекту при синтезі молекули δ-амінолевулінатсинтази. У клітині є особливий ферумзв'язувальний білок, який за відсутності йонів феруму має спорідненість до мРНК ферменту і блокує його трансляцію на рибосомі, тобто синтез білкового ланцюга. Йони феруму зв'язуються з цим ферумзв'язувальним білком, утворюючи з ним неактивний комплекс, що ініціює синтез ферменту.

Позитивним модулятором δ-амінолевулінатсинтази слугує гіпоксія тканин, яка в еритропоетичних тканинах індукує синтез ферменту.

У печінці підвищення активності δ-амінолевулінатсинтази зумовлюють сполуки, що підсилюють роботу мікросомальної системи окиснення (жиророзчинні токсини, стероїди). У цих умовах зростає споживання гему для утворення цитохрому Р-450, що знижує внутрішньоклітинну концентрацію вільного гему. В результаті відбувається дерепресія синтезу ферменту.

8.5. СПАДКОВІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ПОРФІРИНІВ

Порушення порфіринового синтезу призводить до появи низки захворювань, так званих порфірій.

Порфірії — група спадкових або набутих захворювань, що характеризуються гіперпродукуванням порфіринів, порушенням виведення їх з організму або недостатньою активністю (дефіцитом) ферментів синтезу гему.

Порфірії бувають набуті (дія токсичних сполук) і спадкові (суміжна гостра порфірія, вроджена еритропоетична порфірія, спадкова копропорфірія, спадкова фотокопропорфірія).

Порфірії поділяють на еритропоетичні і печінкові.

Еритропоетичні порфірії зумовлені спадковим порушенням синтезу порфіринів в еритроцитах. До еритропоетичних порфірій відносять еритропоетичну уропорфірію, еритропоетичну протопорфірію, еритропоетичну копропорфірію. Вони характеризуються різко вираженою підвищеною чутливістю шкіри до сонячного випромінювання. Порфіриногени не забарвлені і не флуоресціюють, але на світлі вони легко перетворюються на порфірини. Останні виявляють інтенсивну червону флуоресценцію в ультрафіолетовому випромінюванні. На сонці у шкірі в результаті взаємодії з

порфіринами кисень переходить у синглетний стан. Синглетний кисень спричинює прискорення пероксидного окиснення ліпідів клітинних мембран і руйнування клітин, тому порфірії часто супроводжуються фотосенсибілізацією і виразками відкритих ділянок шкіри. Після інсоляції з'являються свербіж, пухирці, виразки, утворюються рубці. Розвивається остеопороз. Зуби набувають коричневого кольору, під дією УФ-випромінювання дають яскраво-червону флуоресценцію. Спостерігається збільшена селезінка; у крові — анемія, гіпербілірубінемія. У сечі виявляється підвищена кількість уробіліну, сеча набуває яскраво-червоного забарвлення.

Підвищена чутливість до сонячного світла зумовлена тим, що:

1) порфірини відкладаються в шкірі і під дією світлових променів переходять у збуджений стан, що спричинює утворення супероксидних сполук, пероксидів, вільних радикалів, які ушкоджують клітину;

2) порфірини руйнують лізосомні мембрани, внаслідок чого з лізосом виходять протеолітичні ферменти, які ушкоджують шкіру;

3) активується система комплементу, і поліморфноядерні лейкоцити виділяють протеолітичні ферменти.

Печінкові порфірії. До печінкових порфірій належать гостра переміжна порфірія, спадкова печінкова копропорфірія, копропротопорфірія, честерська форма порфірії та урокопропорфірія. Захворювання може розпочатися в дитинстві, але зазвичай проявляється у віці після 20—30 років. Іноді в разі легких форм спадкових порфірій перебіг захворювання може бути безсимптомним, але приймання ліків, які є індукторами синтезу δ-амінолевулінатсинтази, може спричинити загострення хвороби. Це такі відомі ліки, як сульфаніламіди, барбітурати, диклофенак, вольтарен, стероїди, гестагени. У деяких випадках симптоми хвороби не проявляються до періоду статевого дозрівання, коли підвищення утворення β-стероїдів зумовлює індукцію синтезу δ-амінолевулінатсинтази. Порфірії спостерігають і в разі отруєнь солями плюмбуму, оскільки свинець інгібує δ-амінолевулінатдегідратазу і ферохелатазу. Деякі галогеновмісні гербіциди та інсектициди є індукторами синтезу амінолевулінатсинтази, тому потрапляння їх в організм супроводжується симптомами порфірії. У хворих можуть спостерігатися ушкодження печінки, травного каналу, нервової і серцево-судинної систем, очей, ЛОР-органів. Хвороба може швидко прогресувати і спричинювати смерть від паралічу дихання. Вважають, що причиною захворювання є демієлінізація нервових стовбурів, що і пояснює таку різноманітну симптоматику.

Кожний тип порфірії характеризується специфічним видом накопичення біохімічних попередників гему залежно від місця порушення в ланцюзі його біосинтезу. Клінічні симптоми порфірій, такі як болі у животі, нудота, блювання, неспокій, сплутаність свідомості, розлади з боку серцево-судинної системи (тахікардія, гіпертензія), порушення водно-електролітного балансу (дегідратація, гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпокальціємія), є досить постійними. При тяжких формах порфірії спостерігають нейропсихічні розлади, порушення функцій ретикулоендотеліальної системи, ушкодження шкіри. Нейропсихічні розлади при порфіріях пов'язані з тим, що δ-амінолевулінат і порфіриногени є нейротоксинами.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Хворому віком 25 років поставлено діагноз епілепсія. Для лікування призначено глутамінову кислоту. Який продукт глутамінової кислоти виявляє терапевтичну дію?
   A. Гістамін
   B. Серотонін
   C. γ-Аміномасляна кислота
   D. Аспарагін
   E. Дофамін

2. Важливим субстратом глюконеогенезу в печінці є аланін. Назвіть реакцію, в ході якої він утворюється в скелетних м'язах з пірувату.
   A. Декарбоксилування
   B. Трансамінування
   C. Дегідрування
   D. Ізомеризації
   E. Фосфорилювання

3. При хворобі Паркінсона порушується синтез дофаміну в мозку. Для лікування використовують його безпосередній попередник, який легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, а саме:
   A. Адреналін
   B. Триптофан
   C. ГАМК
   D. Норадреналін
   E. ДОФА

4. У процесі декарбоксилування з 5-гідрокситриптофану утворюється біогенний амін, що має судинозвужувальну дію. Назвіть цей біогенний амін.
   A. Путресцин
   B. Гістамін
   C. γ-Аміномасляна кислота
   D. Серотонін
   E. Кадаверин

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Є декілька шляхів знешкодження амоніаку в організмі людини, специфічних для окремих органів. Який шлях знешкодження амоніаку характерний для клітин головного мозку?

2. У товстій кишці декарбоксилуються деякі амінокислоти з утворенням токсичних речовин. Яка сполука утворюється з орнітину?

3. Під час обстеження хворого встановлено діагноз алкаптонурія. Дефіцитом якого ферменту зумовлена ця патологія?

4. У хворого сеча має специфічний запах кленового сиропу. Який біохімічний дефект є причиною цього захворювання?

Частина III

МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ. БІОХІМІЯ МІЖКЛІТИННИХ КОМУНІКАЦІЙ

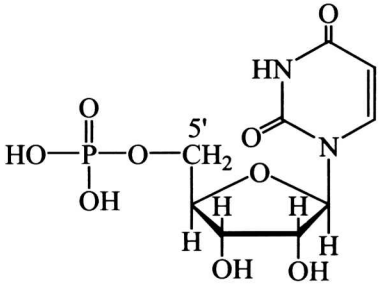
Розділ 9

МЕТАБОЛІЗМ НУКЛЕОТИДІВ

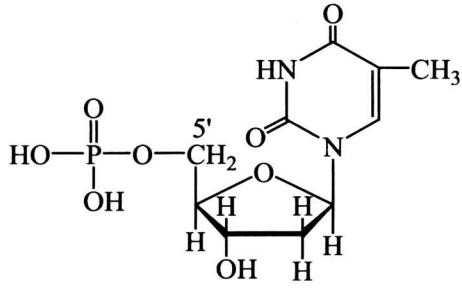
9.1. БІОСИНТЕЗ І КАТАБОЛІЗМ ПУРИНОВИХ ТА ПІРИМІДИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ

Нуклеотиди — дезоксирибонуклеотиди та рибонуклеотиди — одні з найважливіших компонентів клітини. Нуклеотиди відомі передусім як попередники нуклеїнових кислот. Дезоксирибонуклеотиди у складі ДНК і рибонуклеотиди у складі РНК беруть участь у зберіганні й передачі генетичної інформації. Проте це не всі їх функції. Нуклеотиди НАД, НАДФ, ФАД, ФМН — небілкові компоненти багатьох ферментів, що відіграють величезну роль у метаболічних процесах. Широко відома "валюта" організму АТФ — також нуклеотид. Крім того, є специфічні, циклічні нуклеотиди: цАМФ і цГМФ — вторинні посередники гормонів, регулювальники низки процесів у живих організмах.

Структура нуклеотидів. У складі нуклеотидів міститься три компоненти: азотиста основа — пуринова (аденін, гуанін) або піримідинова (урацил, тимін, цитозин), пентоза (рибоза чи дезоксирибоза) і залишок фосфатної кислоти:



Уридин-5'-монофосфат (УМФ), уридилова кислота



Дезокситимідин-5'-монофосфат (дТМФ), дезокситимідилова кислота

Сполука, що включає лише азотисту основу і вуглеводний компонент, називається *нуклеозидом*.

Біосинтез пуринових нуклеотидів. Для біосинтезу пуринового кільця необхідні різні сполуки (рис. 9.1, с. 232):

1. Амінокислоти: N_1 — надходить від аміногрупи аспартату; C_4, C_5, N_7 — атоми амінокислоти гліцину; N_3, N_9 — надходять від амідогрупи глутаміну.

2. Однокарбонові фрагменти, які постачаються тетрагідрофолієвою кислотою: C_2-атом N^{10}-формілтетрагідрофолієвої кислоти; C_8-атом N^5,N^{10}-метенілтетрагідрофолієвої кислоти.

3. C_6 — безпосередньо від CO_2 повітря.

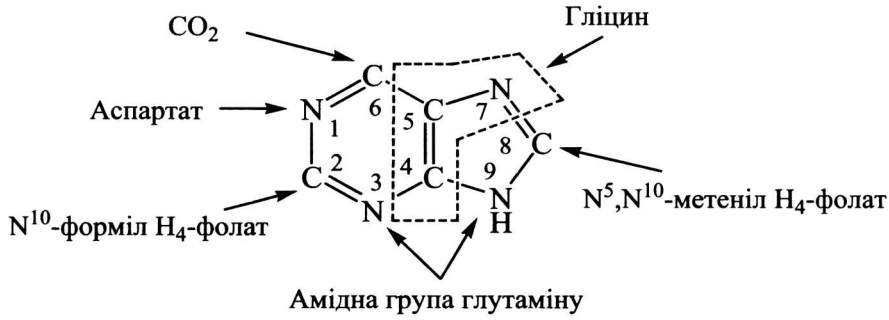


Рис. 9.1. **Джерела атомів пуринового кільця** (*за Т.Т. Березовим, Б.Ф. Коровкіним, 1998*)

Слід зазначити, що вільне пуринове кільце не може синтезуватися, а формується відразу рибонуклеотид. Це пояснюється тим, що пуринове кільце утворюється на залишку рибозо-5-фосфату.

Більшість тканин може синтезувати пуринові нуклеотиди, проте найбільша їх кількість синтезується саме в печінці. Мозок, еритроцити, лейкоцити не можуть синтезувати пурини. Синтез пуринових нуклеотидів відбувається в цитозолі. Значна їх частина утворюється *de novo*, тоді як пуринове кільце синтезується з простих сполук (названих раніше).

Першим пуриновим нуклеотидом, який синтезується, є інозин-5-монофосфат (ІМФ). Біосинтез ІМФ *de novo* відбувається послідовно, в 11 реакцій.

Перша і друга реакції в короткій формі мають такий вигляд:

1. Рибозо-5-фосфат + АТФ → ФРПФ,

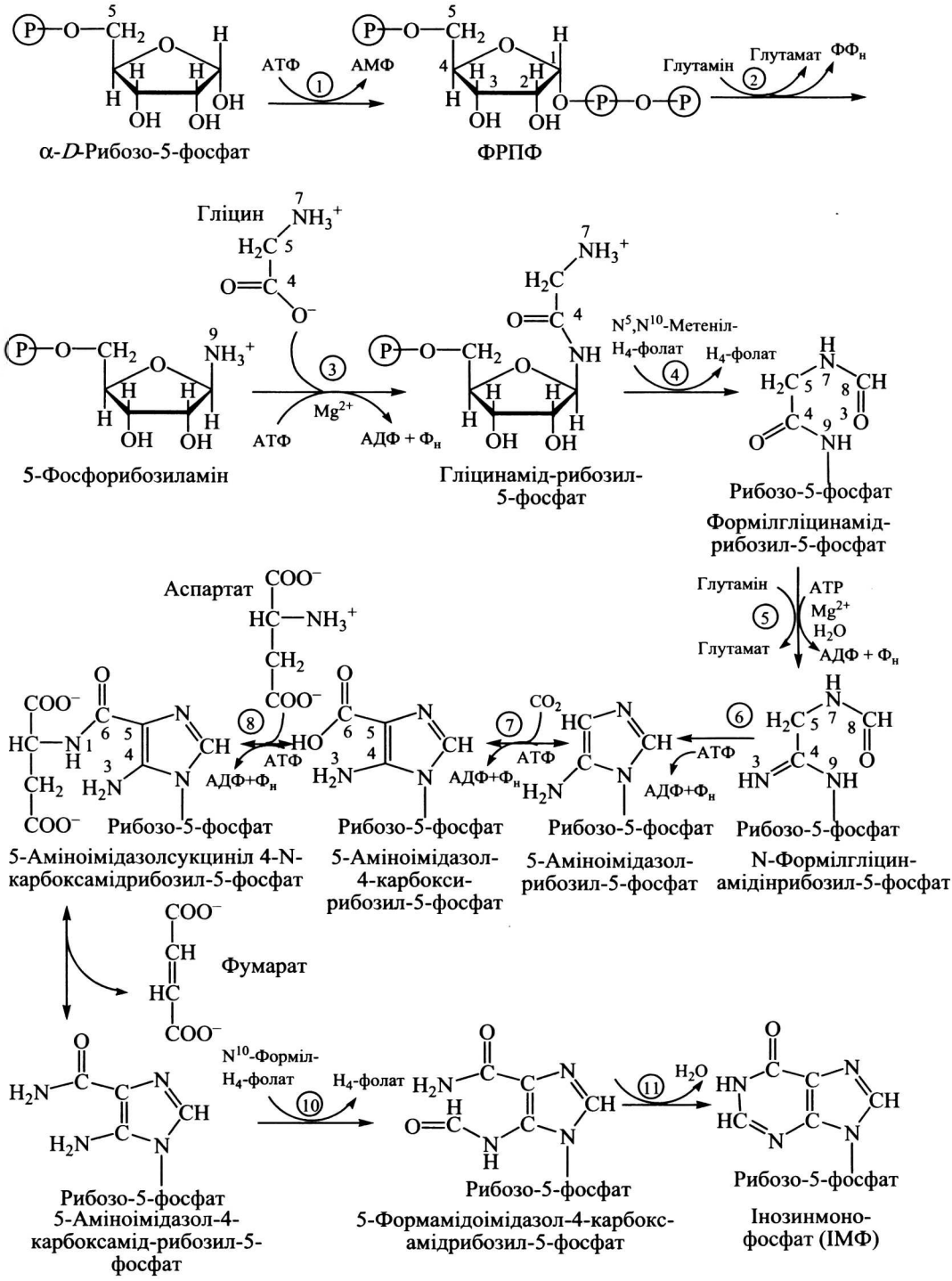
каталізується *ФРПФ-синтетазою (рибозофосфатпірофосфокіназою)*.

Пентозофосфатний цикл (перетворення глюкози) постачає рибозо-5-фосфат, який реагує з АТФ, утворюючи фосфорибозилпірофосфат (ФРПФ) — "активну" рибозу — для синтезу пуринового нуклеотиду.

2. ФРПФ + Глутамін → Фосфорибозиламін,

каталізується *ФРПФ-глутамінамідотрансферазою*.

Глутамін (продукт знешкодження амоніаку) постачає атом нітрогену, який міститься в амідній групі. Фермент ФРПФ-глутамінамідотрансфераза, що каталізує цю реакцію, є регуляторним ферментом. Він інгібується пуриновими мононуклеотидами (АМФ і ГМФ) за типом зворотного зв'язку. Швидкість цієї важливої для всього процесу реакції контролюється внутрішньоклітинною концентрацією субстратів: глутаміну і ФРПФ.

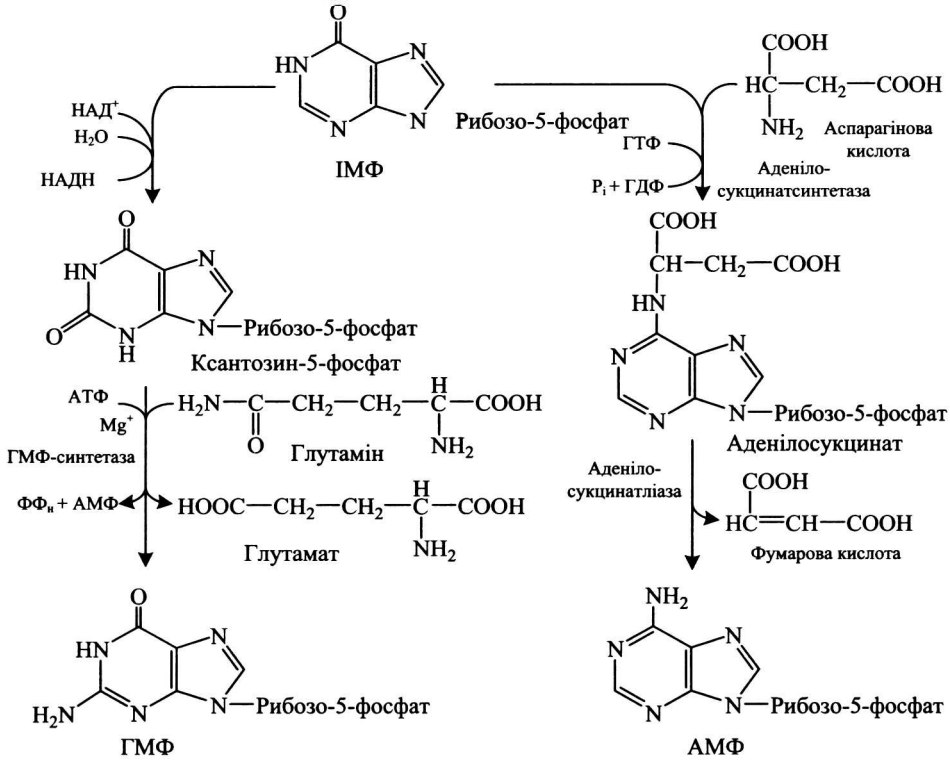

α-D-Рибозо-5-фосфат
АТФ
АМФ
ФРПФ
Глутамін
Глутамат
ФФн
Гліцин
5-Фосфорибозиламін
Mg2+
АДФ + Фн
Гліцинамід-рибозил-5-фосфат
N5,N10-Метеніл-Н4-фолат
Н4-фолат
Рибозо-5-фосфат
Формілгліцинамід-рибозил-5-фосфат
Глутамін
АТР
Mg2+
Н2О
Глутамат
АДФ + Фн
Аспартат
АТФ
АДФ+Фн
CO2
5-Аміноімідазолсукциніл 4-N-карбоксамідрибозил-5-фосфат
5-Аміноімідазол-4-карбокси-рибозил-5-фосфат
5-Аміноімідазол-рибозил-5-фосфат
N-Формілгліцин-амідінрибозил-5-фосфат
Фумарат
N10-Форміл-Н4-фолат
Н4-фолат
Н2О
5-Аміноімідазол-4-карбоксамід-рибозил-5-фосфат
5-Формамідоімідазол-4-карбокс-амідрибозил-5-фосфат
Іозинмоно-фосфат (ІМФ)

Послідовно фосфорибозиламін реагує з гліцином за наявності АТФ, при цьому утворюється β-N-глікозидний зв'язок, потім приєднуються атоми карбону N^5,N^{10}-метилентетрагідрофолату і карбон (IV) оксиду (CO_2), атом нітрогену амідної групи глутаміну, аміногрупа аспартату і атом карбону форміл-N^{10}-тетрагідрофолату. У результаті 10 реакцій синтезується пуриновий нуклеотид — попередник ІМФ. У процесі еволюції еукаріотів виникли комплексні (поліфункціональні) ферменти, що каталізують відразу кілька реакцій цього процесу (3, 4, 6—8, 10, 11). У ході цих реакцій використовується 6 молекул АТФ.

Утворення АМФ і ГМФ з ІМФ. Обидва пуринових нуклеотиди утворюються з ІМФ, що потребує енергії.

Для синтезу АМФ аспартат є донором аміногрупи, яку *аденілосукцинатсинтетаза* за рахунок енергії ГТФ приєднує до ІМФ з утворенням аденілосукцинату. Він, у свою чергу, під дією *аденілосукцинатліази* розщеплюється на АМФ і фумарат (субстрат для ЦТК).

Для синтезу ГМФ ІМФ зазнає НАД-залежного дегідрування (фермент *ІМФ-дегідрогеназа*) з утворенням ксантилмонофосфату. Потім *ГМФ-синтетаза* каталізує трансамідування за участю донора аміногрупи — глутаміну й енергії АТФ з утворенням ГМФ. Одночасне використання енергії ГТФ на синтез АМФ, а енергії АТФ на синтез ГМФ дає можливість регулювати і підтримувати баланс аденілових і гуанілових нуклеотидів у клітинах:



Утворення нуклеозидди- і нуклеозидтрифосфатів. Багато метаболічних реакцій у тканинах відбувається за участю пуринових нуклеотидів у вигляді ди- і трифосфатів. АМФ і ГМФ перетворюються відповідно на АДФ, АТФ і ГДФ, ГТФ за допомогою специфічних нуклеозидмоно- і нуклеозиддифосфокіназ:

$$\text{ГМФ} + \text{АТФ} \longrightarrow \text{ГДФ} + \text{АДФ};$$
$$\text{ГДФ} + \text{АТФ} \longrightarrow \text{ГТФ} + \text{АМФ}.$$

Аденілаткіназа, що каталізує перетворення АМФ на АДФ у реакції

$$\text{АМФ} + \text{АТФ} \longrightarrow 2\text{АДФ},$$

особливо активна в печінці та м'язах. Фермент підтримує в цих тканинах баланс аденилових нуклеотидів: АМФ, АДФ, АТФ.

"Запасні" шляхи синтезу пуринових нуклеотидів. У харчовому раціоні людини містяться нуклеопротеїни, під час травлення яких під дією нуклеаз і нуклеотидаз утворюються і всмоктуються нуклеозиди та вільні азотисті основи. Нуклеозиди й вільні пуринові та піримідинові азотисті основи утворюються також при розпаді нуклеїнових кислот у тканинах. Певна частина цих сполук використовується в синтезі нових нуклеотидів за так званим "запасним" шляхом (рис. 9.2).

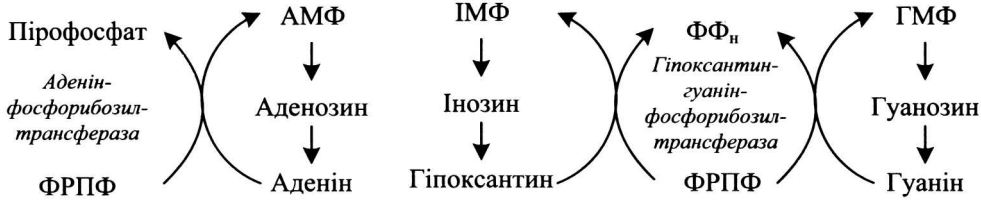


Рис. 9.2. **"Запасний" шлях синтезу пуринових нуклеотидів**

Для цього синтезу нуклеотидів необхідний ФРПФ, що утворюється в синтезі цих сполук за основним шляхом *de novo*. Ключові ферменти, що каталізують відповідно утворення АМФ і ГМФ з ІМФ, — це *аденін-фосфорибозилтрансфераза* і *гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансфераза* (ГГФРТ). Цей шлях утворення пуринових нуклеотидів є важливим для швидкорослих тканин, а також для еритроцитів і мозку, де шлях *de novo* неактивний.

Роль аденозину в тканинах. Аденозин може вироблятися багатьма тканинами. Останніми роками встановлено, що він виконує роль месенджера (посередника), який регулює метаболізм АТФ, знижуючи його використання. Аденозин подібний до гормону, він має рецептори на поверхні клітин. Мозок може навіть запасати і звільняти аденозин, використовуючи його як нейротрансмітер. Коли аденозин зв'язується з рецептором, змінюється активність таких ферментів, як аденілатциклаза, гуанілатциклаза, фосфоліпаза, та йонних каналів. Аденозин дуже лабільний, він може руйнуватися дезамінуванням, перетворюватися на нуклеотиди. Він залучений у велику

кількість метаболічних реакцій, що ускладнює вивчення його ролі месенджера. Відомо, що підвищення кофеїном кров'яного тиску пояснюється тим, що він, утворюючи комплекс з рецептором аденозину, блокує його дію.

Регуляція біосинтезу пуринових нуклеотидів за принципом негативного зворотного зв'язку (ретроінгібування). Синтез пуринових нуклеотидів координується потребою в них клітин. Велику роль відіграє концентрація ФРПФ, яка залежить від швидкості його утворення й використання. Для утворення ФРПФ необхідні рибозо-5-фосфат і активна ФРПФ-синтетаза. Цей алостеричний фермент активується неорганічним фосфатом, а інгібується пуриновими нуклеотидмоно-, ди- і трифосфатами (інгібування за типом зворотного зв'язку). За механізмом зворотного зв'язку регулюється і другий фермент — ФРПФ-глутамінамідотрансфераза. Вона інгібується АМФ і ГМФ відповідно до потреб у них клітинами.

Важливою стадією регуляції є перетворення ІМФ на АМФ і ГМФ. АМФ інгібує активність аденілосукцинатдегідрогенази, зупиняючи свій синтез, а ГМФ, у свою чергу, інгібує ІМФ-дегідрогеназу — ключовий фермент свого синтезу (рис. 9.3). Отже, коректна перехресна регуляція шляхів використання ІМФ дає змогу знизити синтез одного пуринового нуклеотиду в разі нестачі іншого.

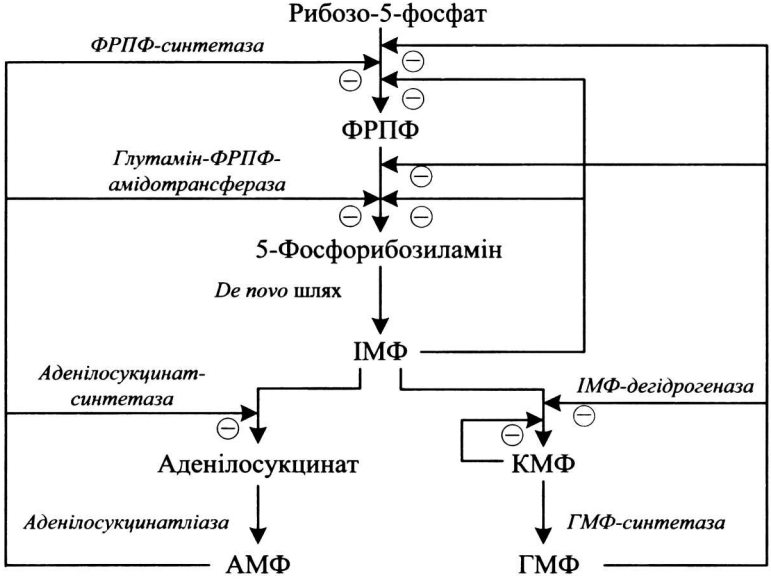


Рис. 9.3. **Регуляція біосинтезу пуринових нуклеотидів за принципом негативного зворотного зв'язку (ретроінгібування)**

Механізмом зворотного зв'язку контролюється також "запасний" шлях синтезу пуринових нуклеотидів. АМФ інгібує активність аденінфосфорибозилтрансферази, а ІМФ і ГМФ — гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази.

Лікарські препарати — інгібітори біосинтезу пуринових нуклеотидів. У синтезі пуринових нуклеотидів бере активну участь кофермент фолієвої кислоти — ТГФК, у складі якої міститься параамінобензойна кислота (ПАБК). Аналоги ПАБК, сульфаніламіди, є конкурентними інгібіторами синтезу пуринів.

Метотрексат — аналог фолієвої кислоти, інгібує відновлення ДГФК у ТГФК, отже, інгібує синтез пуринових нуклеотидів і ДНК в цілому. Із середини минулого століття метатрексат використовують у клінічній онкології.

6-Меркаптопурин інгібує перетворення ІМФ як на АМФ, так і на ГМФ. Він гальмує активність аденілосукцинатсинтетази (синтез АМФ) та ІМФ-дегідрогенази (синтез ГМФ).

Азасерин виступає як антагоніст глутаміну, інгібує реакції синтезу ІМФ, в яких використовується глутамін.

Біосинтез піримідинових нуклеотидів. Біосинтез піримідинових нуклеотидів *de novo* відбувається простіше, ніж біосинтез пуринів, і потребує менше енергії. Процес іде в цитозолі клітин. Піримідинове кільце, на відміну від пуринових, синтезується окремо з попередників, а потім приєднується до рибозо-5-фосфату. Джерелом рибозо-5-фосфату є ФРПФ, який використовується в синтезі пуринів:

$$CO_2 + \text{Глутамін} + 2\text{АТФ} + H_2O \longrightarrow \underset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle \|}{H_2N{-}C{-}O\sim PO_3H_2}} + \text{Глутамат} + 2\ \text{АДФ} + 2\Phi_н$$

Карбамоїлфосфат

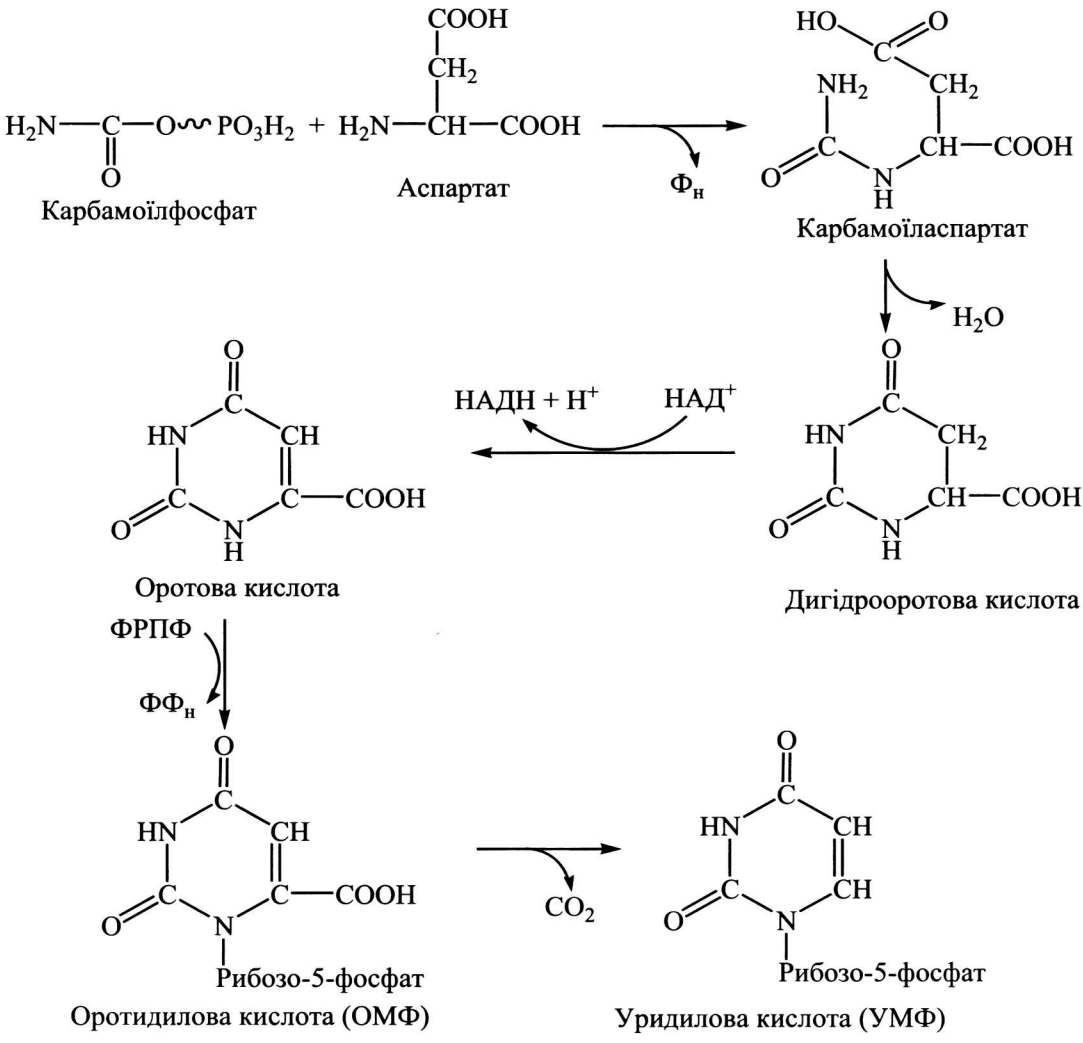
У першій реакції, яка у ссавців є регуляторною, синтезується карбамоїлфосфат. У цій реакції аміногрупа карбамоїлфосфату утворюється за рахунок амідної групи глутаміну (на відміну від синтезу карбамоїлфосфату в мітохондріях, де використовується амоніак) та *карбамоїлфосфатсинтетази II*.

Карбамоїлфосфат конденсується з аспартатом, утворюючи карбамоїласпартат, під дією *аспартаттранскарбамоїлази*. Потім *дигідрооротаза* каталізує утворення піримідинового кільця з вивільненням води.

В еукаріотів перші 3 ферменти — карбамоїлфосфатсинтетаза II, аспартаттранскарбамоїлаза, дигідрооротаза — містяться у складі мультиферментного комплексу, названого КАД (за першими літерами назв ферментів). Це приклад поліфункціонального ферменту. Об'єднання трьох ферментів в один комплекс дає можливість максимально використовувати субстрати реакцій.

Дигідрооротат, що утворився, зазнає $НАД^+$-залежного дегідрування, перетворюючись на оротат. До нього приєднується рибозо-5-фосфат з ФРПФ, утворюючи піримідиновий нуклеотид — оротидинмонофосфат (ОМФ). Реакцію каталізує *оротатфосфорибозилтрансфераза*. ОМФ зазнає декарбоксилування з утворенням уридинмонофосфату (УМФ). Оротатфосфорибозилтрансфераза і ОМФ-декарбоксилаза — домени одного білка, що існують як один біфункціональний фермент. Така взаємодія ферментів дає змогу добре координувати синтез піримідинів.

Схема біосинтезу УМФ



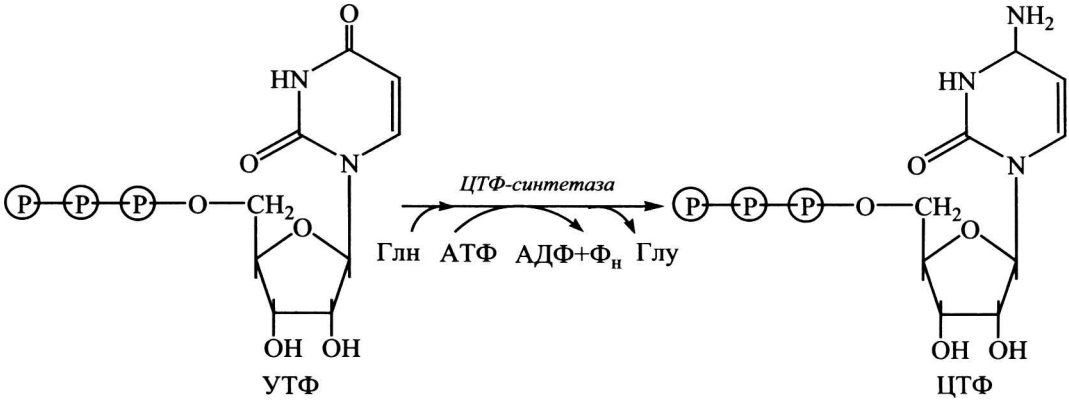
Обидва комплекси ферментів — КАД і оротат-фосфорибозилтрансфераза+ОМФ-декарбоксилаза — містяться в цитозолі. Останній фермент дигідрооротатдегідрогеназа знаходиться в мітохондрії. Отже, 6 послідовних реакцій синтезу піримідинових нуклеотидів каталізують три ферменти, які кодуються в геномі людини трьома різними структурними генами.

Під дією АТФ-залежних нуклеозидмонофосфокіназ та нуклеозиддифосфокіназ УМФ перетворюється на УДФ, який є попередником у синтезі УТФ, ЦТФ і дТМФ:

$$УМФ + АТФ \longrightarrow УДФ + АДФ;$$

$$УДФ + АТФ \longrightarrow УТФ + АДФ.$$

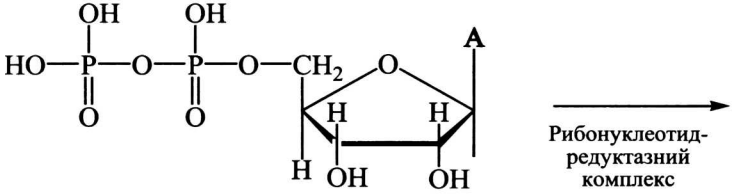
Перетворення УТФ на ЦТФ. Слід зазначити, що при перетворенні УТФ на ЦТФ донором аміногрупи є глутамін, джерелом енергії — АТФ, реакцію каталізує АТФ-залежний фермент *ЦТФ-синтетаза*:

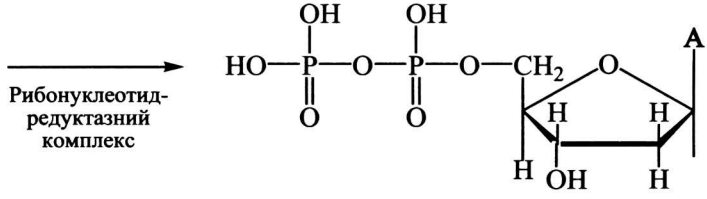


Перетворення рибонуклеотидів на дезоксирибонуклеотиди. Перетворення УДФ на дТМФ починається з перетворення УДФ на дУМФ за такою схемою:

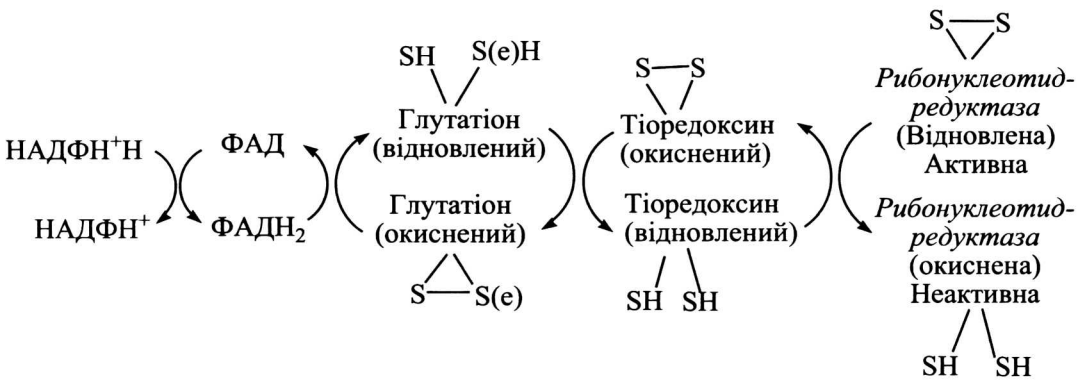


Реакцію відновлення рибонуклеодифосфатів у дезоксипохідні каталізує рибонуклеотидредуктазний комплекс, до складу якого входять власне рибонуклеотидредуктаза (РНР), білок тіоредоксин і фермент тіоредоксинредуктаза, що забезпечує регенерацію відновленої форми тіоредоксину:

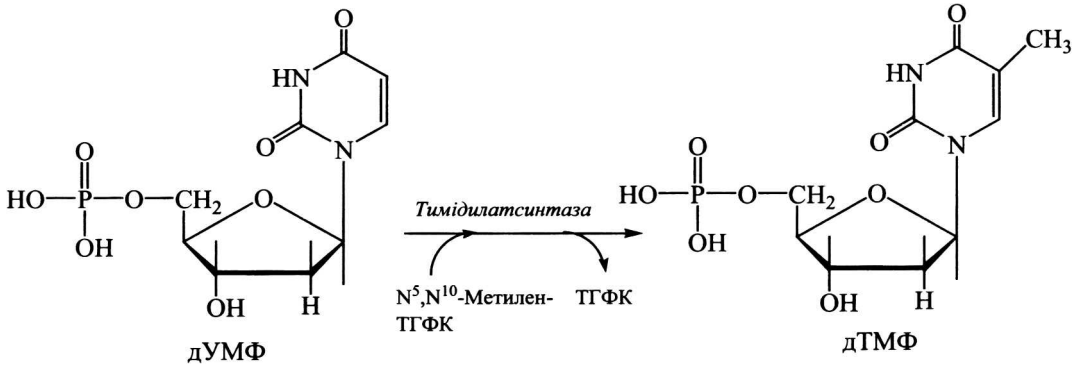




Безпосереднім донором гідрогену в реакції відновлення рибози слугує низькомолекулярний білок тіоредоксин. У робочу частину цього білка входять 2 SH-групи, які, віддаючи гідроген, окиснюються з утворенням дисульфідного містка. Другий фермент комплексу — тіоредоксинредуктаза — каталізує відновлення окисненого тіоредоксину з використанням НАДФН + H^+:



Для синтезу тимідилових нуклеотидів крім дезоксирибози потрібна також метильована похідна урацилу — тимін. Виявилося, що в клітинах є особливий фермент *тимідилатсинтаза*, що каталізує метилування не вільного урацилу, а дУМФ:



Тимідилатсинтаза інгібується 5-фторурацилом, який в організмі людини перетворюється на структурний аналог дТДФ — дезокси-5-фторуридинмонофосфат (д-5-FУМФ), а також похідною аміноптерину — метотрексатом.

Слід відзначити особливість перетворень уридилових нуклеотидів на інші рибо- і дезоксирибонуклеотиди.

1. Реакція амінування відбувається тільки на рівні нуклеозидтрифосфатів.
2. Рибоза може перетворюватись на дезоксирибозу у складі нуклеозиддифосфатів.
3. Метилування відбувається на рівні нуклеозидмонофосфату.

"Запасні" шляхи синтезу піримідинових нуклеотидів. Піримідини, подібно до пуринів, можуть бути попередниками в "запасному" шляху синтезу відповідних нуклеотидів. У ресинтезі піримідинів беруть участь деякі ферменти катаболізму нуклеотидів. Так, *уридинфосфорилаза* в оборотній реакції може рибозилювати урацил з утворенням уридину:

$$\text{Урацил} + \text{Рибозо-1-фосфат} \rightleftharpoons \text{Уридин} + H_3PO_4.$$

Перетворення нуклеозидів на нуклеотиди каталізує уридин — *цитидинкіназа*:

$$\text{Уридин} + \text{АТФ} \xrightarrow{\textit{Уридинкіназа}} \text{УМФ} + \text{АТФ};$$

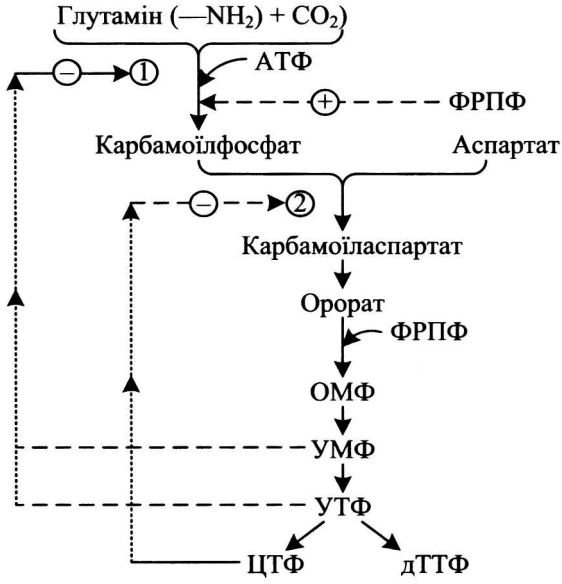
$$\text{Цитидин} + \text{АТФ} \xrightarrow{\textit{Цитидинкіназа}} \text{ЦМФ} + \text{АТФ}.$$

Частина ЦМФ може перетворюватися на УМФ під дією *цитидиндезамінази* і поповнювати запаси уридилових нуклеотидів:

$$\text{ЦМФ} + H_2O \longrightarrow \text{УМФ} + NH_3.$$

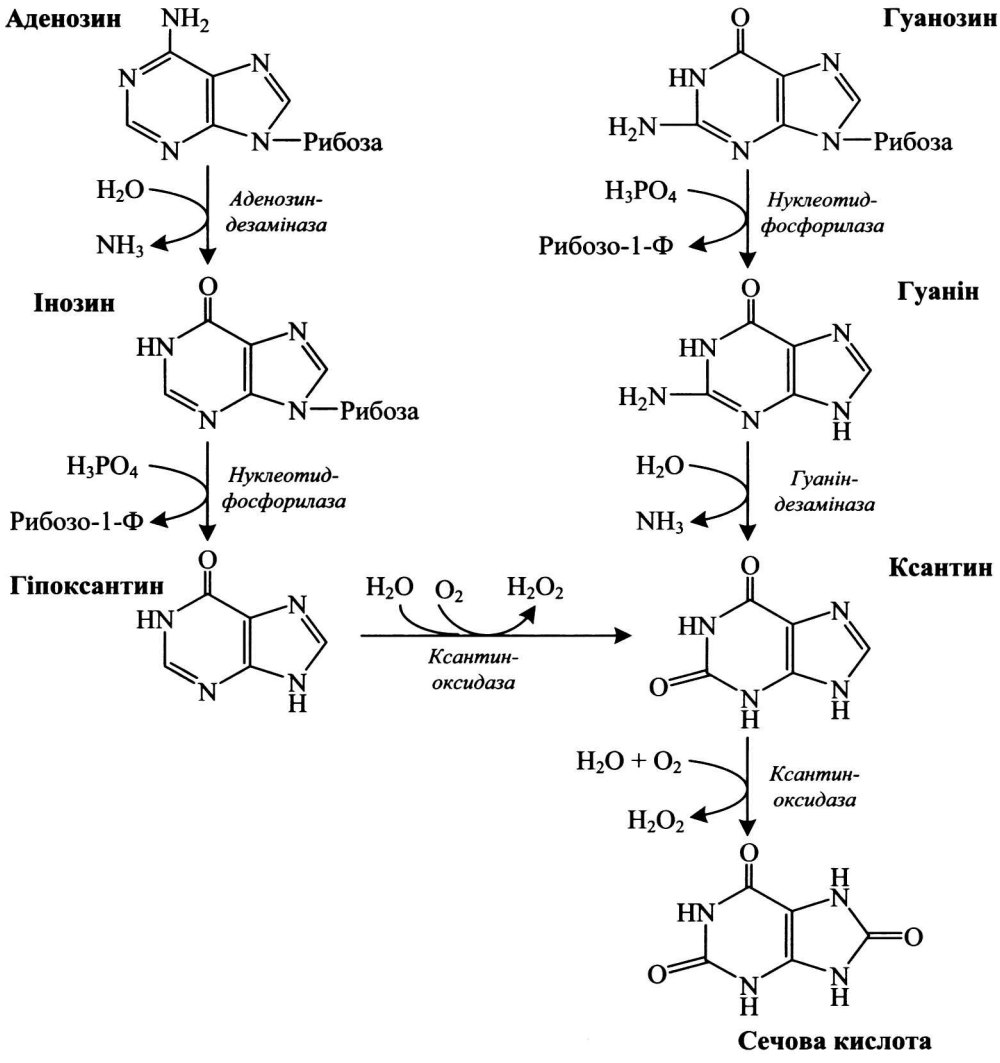
Використання піримідинових основ і нуклеозидів у реакціях реутилізації перешкоджає катаболізму цих сполук до кінцевих продуктів з розщепленням піримідинового кільця.

Регуляція біосинтезу піримідинових нуклеотидів. Регуляторним ферментом у синтезі піримідинових нуклеотидів є поліфункціональний КАД-фермент. УМФ і УТФ виступають як алостеричні інгібітори, а ФРПФ активує його карбамоїлсинтетазну активність, тоді як активність аспартаттранскарбамоїлазного домену інгібує ЦТФ, але активує АТФ:



ОМФ-декарбоксилаза інгібується УМФ. Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів дає можливість регулювати баланс усіх чотирьох нуклеотидів для синтезу нуклеїнових кислот.

Катаболізм пуринових нуклеотидів. Процес деградації пуринових нуклеотидів відбувається переважно в печінці. Кінцевий продукт розпаду в організмі людини — сечова кислота:



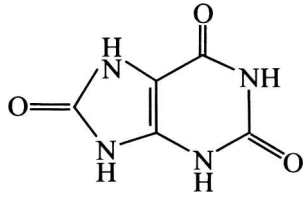
АМФ і ГМФ перетворюються на відповідні сполуки — аденозил- і гуанозилнуклеозиди — під дією нуклеотидаз. Аміногрупа аденозину або АМФ відділяється аденозиндезаміназою шляхом гідролізу з утворенням інозину та амоніаку. Інозин і гуанозин шляхом фосфоролізу під дією нуклеозидфосфорилаз перетворюються на азо-

тисті основи: гіпоксантин і гуанін. При цьому вивільнюється рибозо-1-фосфат. Гуанін, дезамінуючись під дією *гуаніндезамінази*, і гіпоксантин, окиснюючись *ксантиноксидазою*, перетворюються на ксантин.

Ксантиноксидаза — ключовий фермент цього процесу, каталізує і подальше окиснення ксантину в сечову кислоту. Ксантиноксидаза у великих кількостях міститься виключно в печінці і тонкій кишці. Це складний фермент, що містить ФАД$^+$, молібден і ферум. Ксантиноксидаза напрацьовує шкідливий для тканин гідроген пероксид H_2O_2, який розщеплюється каталазою до H_2O і O_2:

$$2H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2.$$

Сечова кислота — кінцевий продукт розпаду пуринових нуклеотидів у людини, що виводиться з організму переважно із сечею, менша частина — через кишки з фекаліями. За добу виділяється 500—700 мг сечової кислоти. У плазмі крові сечова кислота циркулює у вигляді натрієвої солі сечової кислоти (урату натрію). Розчинність мононатрієвої солі сечової кислоти за певних умов (pH = 7,4; t = 34 °C; концентрація натрію — 140 ммоль/л) становить 0,57 ммоль/л. Це так званий поріг розчинності уратів, при перевищенні якого у плазмі урати кристалізуються в периферичних зонах зі зниженою температурою. На кристалізацію сечової кислоти впливають три основні чинника: pH сечі, добова екскреція сечової кислоти і об'єм сечі. При кислих значення pH сечі (pH < 5,75) сечова кислота знаходиться в малорозчинній оксоформі

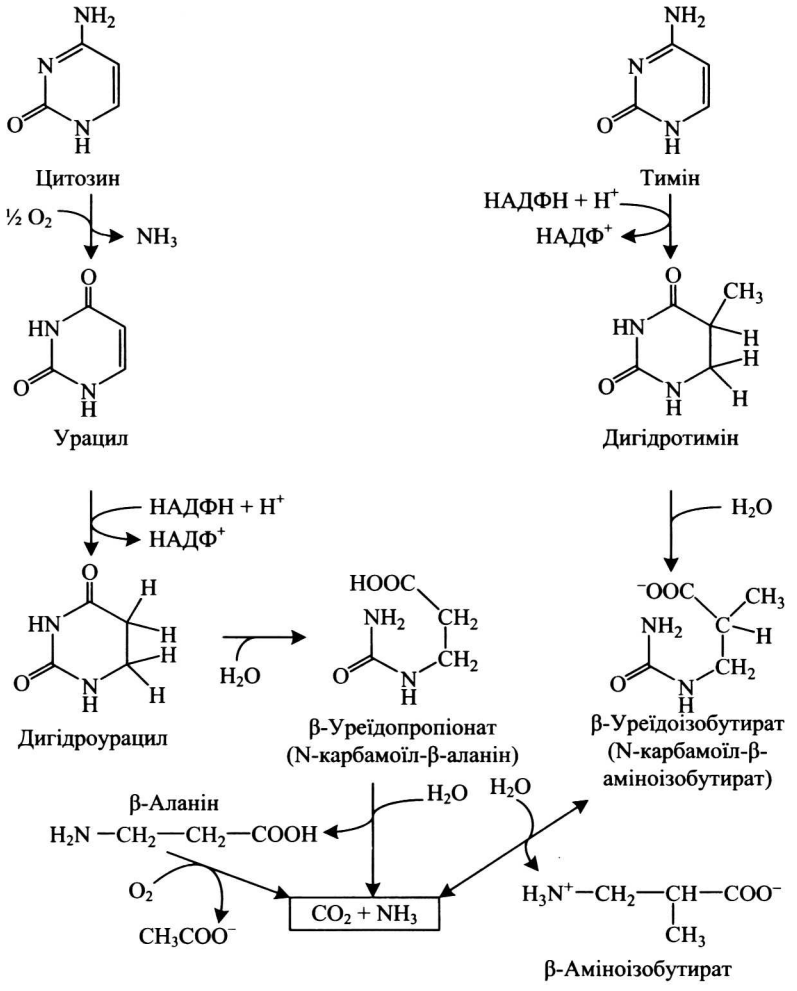


і кристалізується в ниркових канальцях.

Слід пам'ятати, що велика кількість фармакологічних препаратів і природних сполук впливає на реабсорбцію натрій урату в ниркових канальцях та його екскрецію. Наприклад, аспірин у великих дозах інгібує реабсорбцію сечової кислоти в нирках та її екскрецію. Значний інтерес викликає можливість уратів функціонувати як антиоксиданти. Можливо, вони замінюють вітамін С, який не може синтезуватися в організмі приматів.

Катаболізм піримідинових нуклеотидів. Під час деградації піримідинових нуклеотидів, на відміну від пуринових, розщеплюється пиримідинове кільце.

Цитидилові нуклеотиди гідролітично втрачають аміногрупу і перетворюються на УМФ. У подальшому УМФ втрачає за допомогою нуклеотидази або фосфатази неорганічний фосфат, а уридинфосфорилази — рибозу і перетворюється на урацил. Так само розщеплюються і дезоксирибонуклеотиди: із дЦМФ утворюється урацил, а з дТМФ — тимін. За допомогою ряду ферментів — *дигідропіримідилдегідрогенази,* відповідної *піримідинциклогідролази* — азотисті основи розщеплюються з утворенням CO_2, амоніаку, β-аланіну та β-аміноізобутирату:



Частина β-аланіну і β-аміноізобутирату бере участь в утворенні малоніл-КоА, сукциніл-КоА. β-Аланін бере участь в утворенні біологічно активних дипептидів — карнозину (гіс-β-ала) або ансерину (метил-гіс-β-ала) в мозку і м'язах та пантотенової кислоти.

9.2. ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ПУРИНОВИХ І ПІРИМІДИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ

Гіперурикемія і подагра. Найчастішим порушенням катаболізму пуринових нуклеотидів є підвищена концентрація сечової кислоти в крові (*гіперурикемія*). За цих умов рівень сечової кислоти в сечі може залишатися в нормі, а може підвищуватися (*урикемія*). У результаті гіперурикемії може розвиватися *подагра.* У нормі загальний фонд сироваткових уратів становить у чоловіків 1,2 г, у жінок — 0,6 г. При

важкій формі подагри кількість уратів може зростати до 30 г. При подагрі кристали сечової кислоти і уратів можуть відкладатися в суглобових хрящах, синовіальній оболонці, підшкірній жировій клітковині, утворюючи подагричні вузли, або тофуси. У разі прогресування захворювання виникає запалення суглобів, що призводить до артриту. Підвищення утворення сечової кислоти може спричинити її накопичення в сечовивідних шляхах, зумовлюючи сечокам'яну хворобу. Артрит і сечокам'яна хвороба — ознаки подагри.

Подагра може бути первинною і вторинною.

Причини первинної подагри. Подагра генетично детермінована і має родинний характер, зустрічається у 3 зі 100 осіб. Чоловіки хворіють у 20 разів частіше, ніж жінки.

Відомі такі метаболічні причини подагри:

1) зміна активності 5-фосфорибозиламідотрансферази, яка втрачає можливість регуляції за типом зворотного зв'язку. Це призводить до накопичення пуринових нуклеотидів;

2) фермент ФРПФ-синтетаза не реагує на алостеричну регуляцію і рівень ФРПФ різко зростає;

3) часткова недостатність ферментів "запасного" шляху синтезу, зокрема гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази. Порушується синтез пуринів за цим шляхом і регуляція за типом зворотного зв'язку, посилюється катаболізм пуринів;

4) недостатність глюкозо-6-фосфатази. Глюкозо-6-фосфат не може перетворитися на глюкозу (хвороба Гірке). Більше глюкозо-6-фосфату надходить у пентозофосфатний шлях і підвищується рівень рибозо-5-фосфату, що може використовуватися для синтезу ФРПФ;

5) збільшення активності глутатіон-редуктази. Збільшується рівень НАДФН, а отже, й інтенсивність пентозофосфатного шляху, що призводить до підвищення рівня рибозо-5-фосфату і ФРПФ.

Вторинна гіперурикемія розвивається внаслідок підвищеного продукування уратів або зниження їх ниркового кліренсу в результаті інших захворювань, порушення дієти, приймання медикаментів, дії токсинів.

Вторинна гіперурикемія може бути спричинена наявністю в дієті значної кількості тваринних білків, особливо копченини, зловживанням алкоголем, голодуванням, різними видами отруєння, внаслідок підвищеного продукування уратів або зниження їх ниркового кліренсу.

При лікуванні подагри використовують *алопуринол* — конкурентний інгібітор ксантиноксидази. При цьому накопичується гіпоксантин, який добре розчиняється у воді і виводиться із сечею.

Синдром Леша — Найхана. У 1964 р. М. Леш і В. Найхан описали захворювання, викликане порушенням "запасного" шляху синтезу пуринових нуклеотидів. Зустрічається воно в одного на 10 000 чоловіків. Спостерігається повна втрата активності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази, що каталізує перетворення гуаніну й гіпоксантину на відповідні нуклеотиди за "запасним" шляхом. При цьому

зменшується повторне використання пуринових основ, і вони послідовно перетворюються на сечову кислоту. ФРПФ, що залишився, використовується в синтезі пуринових нуклеотидів *de novo*, збільшуючи пул АМФ і ГМФ, надлишок яких активно руйнується знову, поставляючи сечову кислоту.

У дітей у ранньому віці спостерігається артрит, сечокам'яна хвороба, порушення мови, церебральний параліч, серйозні неврологічні порушення, розумова відсталість, агресія стосовно себе і оточення.

Важкий комбінований імунодефіцит у дітей. Причиною важкого комбінованого імунодефіциту в дітей є втрата активності аденозиндезамінази у лімфоцитах. Аденозин, що накопичується при цьому, призводить до порушення функціональної активності Т- і В-лімфоцитів.

Порушення обміну піримідинових нуклеотидів. Кінцеві продукти розпаду піримідинових нуклеотидів добре розчинні у воді, тому можливе їх накопичення не приводить до тяжких клінічних проявів.

Зазвичай гіперурикемія пов'язана зі збільшеним утворенням ФРПФ і супроводжується посиленням синтезу піримідинових нуклеотидів та збільшенням кінцевого продукту — β-аланіну.

У синтезі ТМФ велику роль відіграють кофермент фолієвої кислоти N_5,N_{10}-метилен-ТГФК і вітамін B_{12}. Нестача цих вітамінів в організмі спричинює нестачу дТМФ, а отже, порушення в синтезі ДНК.

При порушенні синтезу карбамоїлфосфату в мітохондріях різко збільшується синтез піримідинових нуклеотидів у цитозолі, що може зумовити *синдром Рейє,* або *оротацидурію*. Причиною оротацидурії є нестача одночасно двох ферментів: оротатфосфорибозилтрансферази і оротидилатдекарбоксилази. У результаті накопичується оротова кислота, що перешкоджає нормальному розвитку організму. При цьому виявляється мегалобластична анемія, помаранчева кристалурія.

Синдром Рейє. Цю хворобу часто називають вторинною оротацидурією. Спостерігається дефект орнітинкарбамоїлтрансферази (орнітиновий цикл), що призводить до накопичення карбамоїлфосфату. При цьому карбамоїлфосфат, синтезований у мітохондріях, надходить у цитозоль і починає брати участь у синтезі піримідинових нуклеотидів. Концентрація всіх метаболітів, у тому числі оротової кислоти, збільшується.

Слід також зазначити, що при лікуванні подагри алопуринолом (найпоширеніший метод лікування) він перетворюється на оксипуринолмононуклеотид, що активно інгібує УМФ-синтазу. Це також сприяє накопиченню оротової кислоти в тканинах.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Локалізована в цитоплазмі карбамоїлфосфатсинтетаза II каталізує реакцію утворення карбамоїлфосфату не з вільного амоніаку, а з глутаміну. Цей фермент постачає карбамоїлфосфат для синтезу:
   A. Піримідинів
   B. Пуринів
   C. Сечовини
   D. Ліпідів
   E. Амінокислот

2. Похідні птерину — аміноптерин і метатрексат — є конкурентними інгібіторами дигідрофолатредуктази, внаслідок чого вони пригнічують регенерацію тетрагідрофолієвої кислоти з дигідрофолату. Ці лікарські засоби зумовлюють гальмування міжмолекулярного транспорту однокарбонових груп. Біосинтез якого нуклеотиду при цьому пригнічується?
   A. дТМФ
   B. ІМФ
   C. УМФ
   D. ОМФ
   E. АМФ

3. У крові 12-річного хлопчика спостерігається зниження концентрації сечової кислоти і накопичення ксантину та гіпоксантину. Про генетичний дефект якого ферменту це свідчить?
   A. Аргінази
   B. Ксантиноксидази
   C. Уреази
   D. Орнітин-карбамоїлтрансферази
   E. Гліцеролкінази

4. Хворому на подагру лікар призначив алопуринол. Яка властивість алопуринолу забезпечує терапевтичний ефект у цьому випадку?
   A. Прискорення катаболізму піримідинових нуклеотидів
   B. Збільшення швидкості виведення нітрогеновмісних речовин
   C. Конкурентне інгібування ксантиноксидази
   D. Сповільнення реутилізації піримідинових нуклеотидів
   E. Прискорення синтезу нуклеїнових кислот

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть основні шляхи біосинтезу нуклеотидів в організмі людини.

2. Чому оротова кислота використовується як анаболічний препарат для лікування пацієнтів з недостатністю харчування?

3. Які причини подагри ви знаєте? Назвіть основні способи діагностики та лікування цього захворювання.

4. Чому інгібітори ферментів, що каталізують реакції синтезу нуклеотидів, використовують як хіміотерапевтичні препарати для лікування раку?

Процес передачі генетичної інформації від одного покоління наступним цікавив учених з часів Аристотеля. Нині, 2500 років потому, ми можемо пояснити, чому "подібне народжує подібне". Сьогодні існують різноманітні підходи, моделі та методи розшифрування молекулярно-генетичних основ складних клітинних процесів, а також їх порушень, що призводять до захворювань, пов'язаних з генетичною організацією живих організмів.

Зберігання і передача генетичної інформації відбувається завдяки макромолекулам ДНК. Чому ж саме ДНК виявилася генетичним матеріалом, обраним у процесі еволюції? Адже відомо багато вірусів, які містять РНК саме як джерело генетичної інформації. Було з'ясовано, що ДНК хімічно набагато стабільніша, ніж РНК, а отже, більш придатна для тривалого зберігання генетичної інформації.

У минулому столітті було сформульовано основну біологічну догму, або "догму життя" (рис. 10.1).

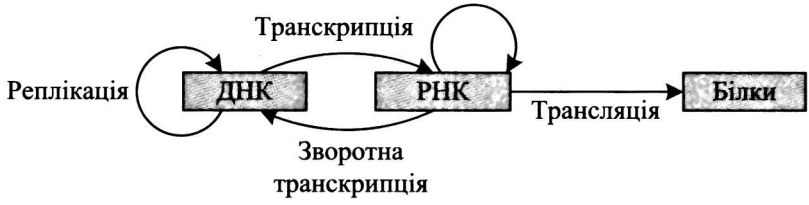


Рис. 10.1. **Головна догма молекулярної біології**

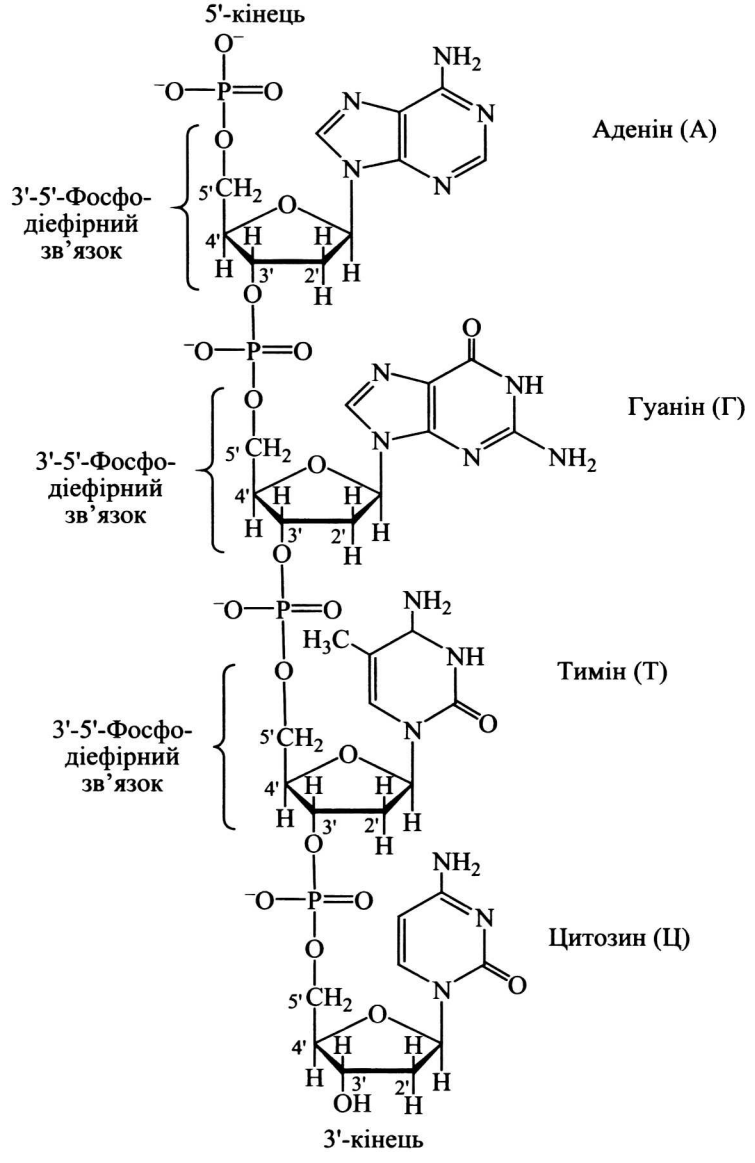
Потік біологічної інформації скеровано від ДНК до РНК, а потім — до білків. Отже, ДНК може здійснювати контроль над кожною функцією клітини через біосинтез її білків.

Непорушність цього твердження дещо похитнулася, коли у другій половині XX ст. Г. Тьомін і Д. Балтимор виділили і вивчили зворотну транскриптазу (ДНК-залежна РНК-полімераза, ревертаза) і з'ясували можливість зворотного синтезу ДНК на РНК-матриці (віруси герпесу, онковіруси). Відкриття наприкінці минулого століття так званих пріонових білків вказало на можливість зворотного потоку інформації від білків до нуклеїнових кислот.

Пояснити і зрозуміти перенесення генетичної інформації можна лише вивчивши структуру нуклеїнових кислот — дезоксирибонуклеїнової кислоти і рибонуклеїнової кислоти — біополімерів-полінуклеотидів.

10.1. СТРУКТУРА ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ

ДНК побудована з багаторазових повторювань 4 нуклеотидів. У первинній структурі ДНК дезоксіаденозилмонофосфат (дАМФ), дезоксигуанозилмонофосфат (дГМФ), дезокситимідилмонофосфат (дТМФ) та дезоксицитозилмонофосфат (дЦМФ) сполучені між собою 3′-5′-фосфодіефірним зв'язком у довгий ланцюг. Таким чином, 3-й гідроксил пентози одного нуклеотиду сполучений з 5′-гідроксилом пентози другого нуклеотиду через залишок фосфатної кислоти:



У ДНК послідовність нуклеотидів має вирішальне значення. Генетична інформація закодована специфічною послідовністю нуклеотидів: якщо вона змінюється, змінюється також генетична інформація.

Приєднання нуклеотидів через 3′-5′-фосфодіефірний зв'язок зумовлює полярність ДНК, оскільки приєднання наступного нуклеотиду створює два вільних кінці: 5′ на початку ланцюга і 3′ у його кінці. Отже, напрямок полінуклеотиду 5′→3′.

Найбільшим відкриттям XX ст. є створення моделі вторинної структури ДНК Д. Уотсоном і Ф. Кріком (1953). Найважливішим є те, що модель ДНК допомогла пояснити "три Р-процеси" — реплікацію, репарацію та рекомбінацію.

Відповідно до моделі Д. Уотсона та Ф. Кріка, вторинна структура ДНК складається з двох антипаралельних полінуклеотидних ланцюгів, закручених навколо центральної осі (рис. 10.2). Всередині цієї подвійної спіралі розміщені азотисті основи, захищені зовні вуглеводами та залишками фосфатної кислоти.

Дуже важливо, що два полінуклеотидні тяжі комплементарні один одному (правило Е. Чаргаффа). Аденін одного тяжа становить пару з тиміном іншого, а гуанін пов'язаний з цитозином (А-Т, Г-Ц), тому кількість пуринових основ дорівнює кількості піримідинових. Азотисті основи сполучені водневими зв'язками: А і Т двома, а Ц та Г — трьома. Отже, слабкий хімічний зв'язок (водневий) багаторазово "прошиває" подвійну спіраль, зумовлюючи її стабільність.

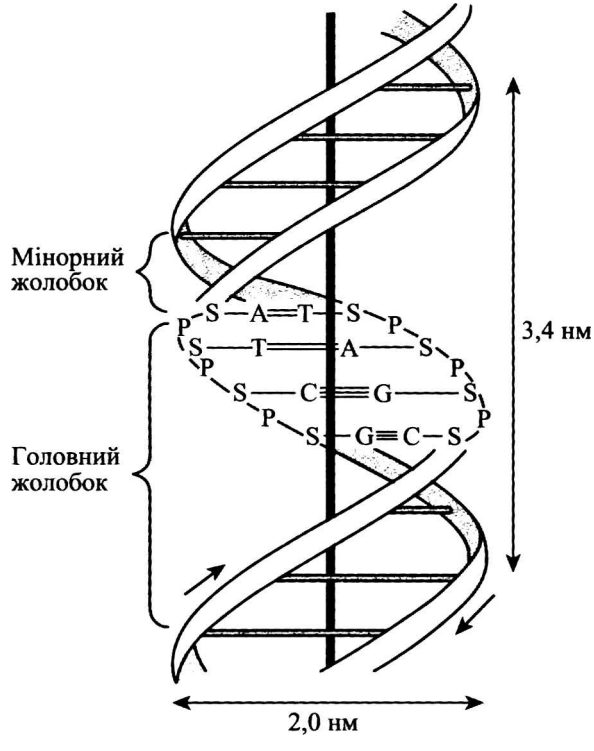


Рис. 10.2. **Подвійна спіраль ДНК** *(за С.Є. Северином, 2004)*

Вища організація ДНК. Під вищою організацією ДНК мається на увазі організація ДНК усередині ядер клітин ссавців. Довжина ДНК дуже велика, вона містить 7×10^9 пар нуклеотидів. В еукаріотів ДНК упакована в надмолекулярні структури — нуклеосоми, до складу яких входять білки гістони (рис. 10.3). Розрізняють гістони Н1, Н2А, Н2В, Н3 і Н4. Молекулярна маса гістонів дорівнює 11—21 кДа. Це позитивно заряджені білки (містять багато залишків аргініну й лізину), що забезпечує їх міцний зв'язок з кислотними групами ДНК. До складу кожної нуклеосоми входять 8 молекул гістонів (по два гістони Н2А, Н2В, Н3 і Н4), гістон Н1 зв'язаний із ДНК між нуклеосомами. ДНК з нуклео-

сомами зовні нагадує намисто. Основна функція нуклеосоми — зібрати і стабілізувати ДНК. Комплекс гістону і ДНК називають *хроматином*. Щільно упакований хроматин — це *гетерохроматин*, або конденсований хроматин. У гетерохроматині ДНК не транскрибується. *Еухроматин*, або інтерхроматин, упакований нещільно, у ньому відбувається транскрипція ДНК.

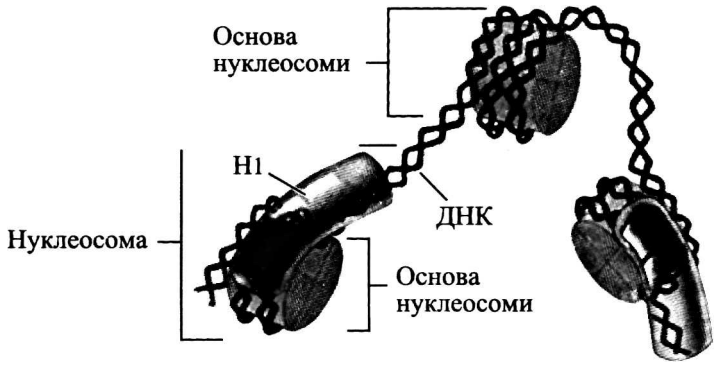


Рис. 10.3. **Будова нуклеосоми**

Гетерохроматин можна побачити під мікроскопом на периферії ядра в інтерфазі клітинного циклу. Перед поділом клітини відбувається повна конденсація хроматину, при цьому стають помітними хромосоми. Хромосомами називають нуклеопротеїнові структури еукаріотичних клітин, що містять більшу частину їхньої спадкової інформації. Довжина лінійної молекули ДНК в одній хромосомі людини може сягати 5 см.

Крім гістонів, до складу хроматину входять так звані негістонові білки. До цієї групи належить близько 450 різнорідних білків з молекулярною масою від 5 до 20 кДа. Негістонові білки становлять приблизно 20 % усіх білків хроматину еукаріотів. За функціями негістонові білки можна умовно поділити на кілька груп: структурні, що забезпечують разом з гістонами компактизацію ДНК; ферменти, що беруть участь у метаболізмі нуклеїнових кислот (наприклад, ДНК- і РНК-полімерази); регуляторні, що впливають на процес транскрипції.

10.2. БІОСИНТЕЗ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ

Коли клітина ділиться, дочірні клітини мають отримати ідентичну копію генетичної інформації від материнської клітини. Копіювання (подвоєння) ДНК відбувається протягом S-фази, що передує клітинному поділу. Процес утворення ідентичної копії, тобто подвоєння ДНК, називають *реплікацією*.

Найповніше вивчено процес реплікації для прокаріотів, що дає змогу краще зрозуміти процес реплікації еукаріотів та його особливості, які ретельно вивчають і в наші дні.

10.2.1. Реплікація у прокаріотів

Материнська ДНК містить два полінуклеотидних ланцюги, комплементарних один одному, що слугують матрицями для синтезу нових дочірніх полінуклеотидних ланцюгів. Для того щоб виконувалося правило комплементарності й матричності молекули ДНК, її ланцюгам притаманна так звана антипаралельність — 5′-кінець одного ланцю-

га знаходиться навпроти 3′-кінця другого. Обидва материнські ланцюжки зазнають одночасної реплікації. При цьому кожна з двох знову утворених ДНК містить один материнський ланцюг, а другий — новий, щойно синтезований. Первинна структура дочірнього ланцюга утворена за принципом комплементарності і визначається первинною структурою материнського. Такий механізм подвоєння ДНК названо "напівконсервативним". Цей метод експериментально довели М. Мезельсон і Ф. Сталь (1958).

Процес реплікації здійснюється за допомогою особливого комплексу, що містить велику кількість ферментів і білків. При цьому має бути скопійована вся ДНК клітини. Слід ураховувати, що несумірна за довжиною з клітиною ДНК-матриця не може бути одночасно повністю розкручена з гістонового ядра, тому процес реплікації відбувається ніби поетапно, але дуже швидко і точно.

Компоненти реплікативного комплексу можна стисло зобразити загальним рівнянням реплікації:

$$\begin{matrix}(\text{дАТФ})n_1\\(\text{дГТФ})n_2\\(\text{дТТФ})n_3\\(\text{дЦТФ})n_4\end{matrix} \xrightarrow[\text{ДНК-матриця}]{\begin{matrix}\text{Реплісома}\\\text{ДНК-реплікативна система}\end{matrix}} \left|\begin{matrix}\text{ДНК}\\\text{дАМФ}\\\text{дГМФ}\\\text{дТМФ}\\\text{дЦМФ}\end{matrix}\right| 2\times(n_1+n_2+n_3+n_4)\Phi\Phi_н$$

Встановлено, що на синтез дочірніх ланцюгів використовуються дезоксирибонуклеотиди у формі трифосфатів, хоча полінуклеотидний ланцюг містить нуклеотидмонофосфати, а відщеплення при цьому пірофосфатів дає енергію, необхідну для утворення 3′-5′-фосфодіефірних зв'язків, без використання АТФ.

ДНК-реплікативна система включає понад 20 ферментів і білків. Оскільки подвійна спіраль ДНК має бути розкручена і розділена надвоє, існують специфічні білки, що "впізнають" унікальну нуклеотидну послідовність — ділянку початку реплікації — оріджин (англ. *origin*) на одному з ланцюгів. В еукаріотів на величезному за довжиною ланцюзі розміщено багато таких ділянок. У ссавців цю велику кількість оріджинів називають автономною реплікативною послідовністю (ARS).

Синтез дочірніх ланцюгів ДНК здійснюється за допомогою ДНК-полімераз. *ДНК-полімераза I* — фермент, що бере участь у процесах реплікації і репарації. Він має як полімеразну (синтетази 5′-3′), так і 3′-5′- та 5′-3′-екзонуклеазну активність. Завдяки цій властивості фермент може перевіряти (коректорська властивість) і виправляти помилки в новосинтезованих ДНК. *ДНК-полімераза II* бере участь у процесі репарації у бактерій і є найменш вивченим ферментом.

ДНК-полімераза III синтезує дочірній ланцюг ДНК у напрямку тільки 5′-3′ і антипаралельно материнському ланцюгу. Фермент може приєднувати дезоксирибонуклеотиди до вільного 3′-нуклеотиду затравки, або праймера, створюючи і нарощуючи дочірній ланцюг. *Праймер* — фрагмент РНК, що містить 8—10 рибонуклеотидів і синтезується *праймазою (РНК-полімеразою)*. ДНК-полімераза III ретельно "перевіряє" свою роботу, оскільки має не лише 5′-3′-полімеразну активність, а й 3′-5′-екзонуклеазну. Фермент перевіряє новосинтезовану послідовність, крок за кроком, по-

вертаючись назад, і, якщо знаходить помилку (некомплементарний материнському ланцюгу нуклеотид), вирізає його і замінює правильним. Отже, ДНК-полімерази I і III можуть коригувати свою роботу.

Стадії реплікації у прокаріотів. 1. ***Ініціація реплікації.*** Ініціація синтезу ДНК відбувається на оріджині (який здебільшого містить А-Т-пари). Спеціальний білок (DNA-A) (20—50 амінокислот) зв'язується з оріджином, що зумовлює розділення подвійної спіралі ДНК, при цьому відбувається формування реплікативного пухиря (рис. 10.4). Розкручування витків ДНК з гістонової основи здійснюється ферментом *топоізомеразою (ДНК-гіраза прокаріотів)* (рис. 10.5). Топоізомераза має унікальну активність — може надрізати і з'єднувати знову ланцюги ДНК за дуже короткий період часу. Фермент не потребує для цього енергії АТФ. Водневі зв'язки руйнуються ферментом *хеліказою*, яка використовує енергію АТФ. Це ферменти, що готують ДНК-матрицю до процесу реплікації.

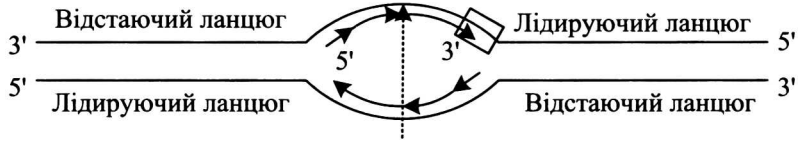


Рис. 10.4. **Формування реплікативного пухиря**

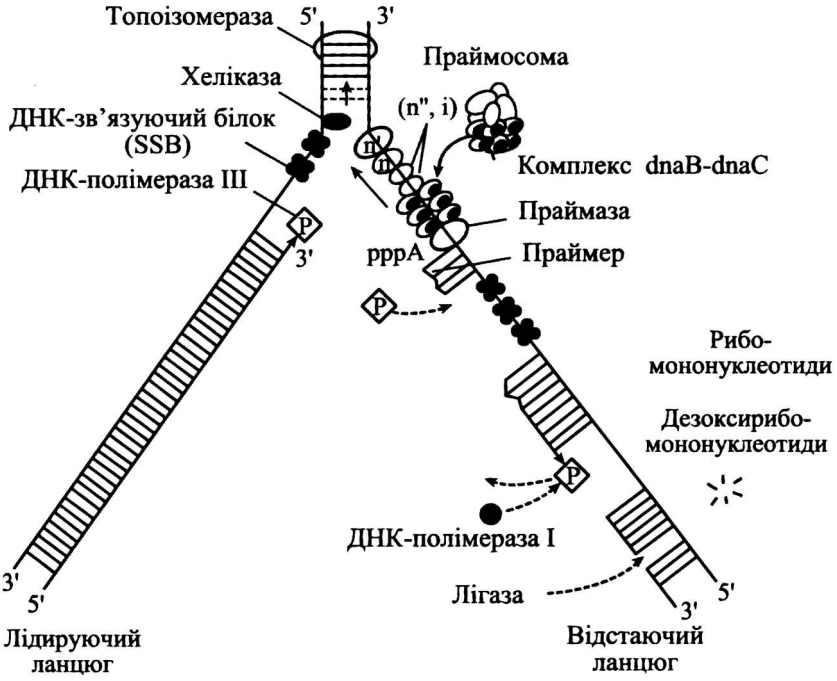


Рис. 10.5. **Схема реплікації ДНК** (*за Т.Т. Березовим, Б.Ф. Коровкіним, 1998*)

2. *Елонгація.* Синтез дочірніх ДНК відбувається на двох матрицях ДНК, сформованих реплікативних вилках, що рухаються у протилежних напрямках (див. рис. 10.5). Реплікативна вилка — це половина реплікативного пухиря.

Синтез дочірньої ДНК каталізується ДНК-полімеразою III і, природно, відбувається в напрямку 5′→3′, антипаралельно материнському ланцюгу, із застосуванням дезоксирибонуклеотидів. ДНК-полімераза III приєднує по одному нуклеотидмонофосфату до праймера, послідовно нарощуючи ланцюг ДНК. Молекули пірофосфату визволяються при приєднанні кожного нуклеотиду. Материнська ДНК зумовлює вибір комплементарного нуклеотиду.

Оскільки дочірній ланцюг має бути антипаралельним, полярність ДНК створює своєрідну проблему в процесі елонгації. Там, де напрямок материнського ланцюга 3′→5′, дочірній ланцюг синтезується у напрямку 5′→3′ (властивому ДНК-полімерази III) швидко і послідовно, у напрямі руху реплікативної вилки і називається *лідируючим*. На протилежному материнському ланцюзі (напрямок 5′→3′) фермент ДНК-полімераза III може працювати, тільки синтезуючи серію невеликих фрагментів (приблизно 100 нуклеотидів). Кожен з цих фрагментів має напрямок 5′→3′, але фермент працює проти руху реплікативної вилки на відкритих ділянках. Для кожного фрагмента потрібен окремий праймер, синтезований праймазою. Створюваний у такий спосіб дочірній ланцюг називають *відстаючим,* тому що додатковий час витрачається на корекцію окремих фрагментів та їх зшивання. Ці невеликі фрагменти називають фрагментами Оказакі.

Заміну праймерів у лідируючому та відстаючому дочірніх ланцюгах ДНК здійснює ДНК-полімераза I, яка руйнує праймер і замінює його аналогічною послідовністю дезоксирибонуклеотидів.

ДНК-лігаза приєднує нові послідовності, утворюючи фосфодіефірні зв'язки між нуклеотидами в ланцюзі ДНК. Це енергозалежний фермент, і його дія супроводжується гідролізом АТФ до АМФ та пірофосфату.

3. *Термінація.* У процесі реплікації відбувається подвоєння всієї батьківської ДНК, наявної в клітині, тільки тоді процес зупиняється.

10.2.2. Реплікація в еукаріотів

Основними відмінностями процесу реплікації, що відбувається в клітинах ссавців, є наявність безлічі ділянок — оріджинів для ініціювання реплікації, а також п'яти різних видів ДНК-полімераз:

1) *ДНК-полімераза* α відповідає за синтез праймерів для лідируючого і відстаючого дочірніх ланцюгів (відповідає праймазі у прокаріотів);

2) *ДНК-полімераза* β залучена до процесів репарації ДНК (подібна до ДНК-полімерази I у прокаріотів);

3) *ДНК-полімераза* γ бере участь у реплікації мітохондріальних ДНК;

4) *ДНК-полімераза* δ бере участь у синтезі лідируючого дочірнього ланцюга, має коригувальну активність, "перевіряє" та усуває свої помилки;

5) *ДНК-полімераза* ε синтезує відстаючий ланцюг ДНК і має коригувальні властивості.

Теломери і теломераза. До виявлених особливостей реплікації в еукаріотів належить відкриття теломер і теломераз. На відміну від лідируючого дочірнього ланцюга ДНК, який синтезується повністю згідно з материнською матрицею, на ланцюзі, що запізнюється, не може бути відновлена ділянка ДНК, комплементарна видаленому праймеру на 5′-кінці дочірнього ланцюга. Відомо, що напрямок реплікації — 5′→3′, і ДНК-полімераза не може синтезувати ланцюг на 5′-кінці, тому та невелика кількість (близько 300 нуклеотидів), що знаходиться на 3′-кінці материнського ланцюга, відсутня в дочірньому ланцюзі. Цю кінцеву ділянку хромосоми називають *теломерою* (рис. 10.6).

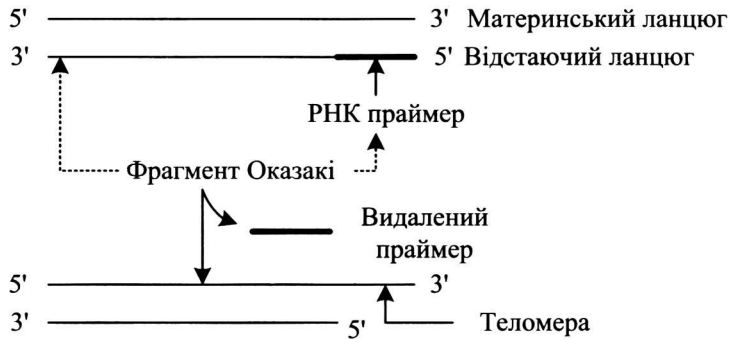


Рис. 10.6. **Утворення теломери на запізнілому ланцюзі ДНК**

Виявлено фермент, що має назву *трансфераза термінальної теломери*, або *теломераза,* який може відновлювати й заповнювати відсутню на дочірньому ланцюзі ділянку після видалення РНК-праймера (теломеру) відповідними дезоксирибонуклеотидами.

Теломераза містить компонент РНК, який слугує матрицею для синтезу теломери. Теломераза впізнає 3′-кінець теломери і зв'язується з ним. Потім добудовується термінальна теломера. Теломери виконують цілу низку життєво важливих функцій, зокрема запобігають об'єднанню хромосом між собою.

Однак експериментально показано, що теломерні кінці 70-річного донора коротші, ніж 20-річного, тобто в немолодому віці активність теломераз втрачається (зникає). Це призводить до смерті клітини. Отже, довжина теломер програмує біологічний вік людини.

На противагу здоровій клітині пухлинна зберігає теломеразну активність, її високий рівень було знайдено майже у 90 % видів злоякісних пухлин, що є однією з причин злоякісного росту.

10.2.3. Репарація

Геном постійно наражається на небезпеку ушкодження як у соматичних клітинах, так і в клітинах зародкового періоду. Ушкодження, по-перше, призводять до хвороб соматичних клітин, по-друге — до спадкових захворювань. Удари, яких зазнає геном, різноманітні за природою. Це можуть бути як помилки реплікації, так і порушення, зумовлені екзогенними й ендогенними хімічними агентами. Процес, що дає змогу відновлювати ушкодження в ДНК, називають *репарацією*. Як і реплікація, репарація ґрунтується на тому, що ДНК містить дві матриці генетичної інформації (подвійна спіраль). Ушкодження нуклеотидної послідовності одного з ланцюгів може бути відновлене за допомогою комплементарного, неушкодженого ланцюга.

Процес репарації відбувається в кілька етапів:

1) виявляється порушення в ланцюзі ДНК;
2) некомплементарний нуклеотид, або помилкова основа, відокремлюється;
3) пропуск у нуклеотидному ланцюзі відновлюється і прикріплюється.

Залежно від типу ушкодження кількість етапів, а також ферментів може бути різною.

Досить рідко відбуваються порушення, які зачіпають обидва полінуклеотидні ланцюги ДНК. При цьому повністю порушена комплементарна пара нуклеотидів. У статевих клітинах такі порушення неможливо виправити, оскільки необхідна наявність диплоїдного набору хромосом.

10.2.4. Порушення, що зумовлюють ушкодження ДНК

Депуринізація. Протягом доби ДНК кожної клітини людини втрачає приблизно 5000 пуринових основ — відбувається розрив N-глікозидного зв'язку між пуриновою основою і рибозою. При цьому в молекулі ДНК утворюються ділянки, позбавлені азотистих основ, так звані апуринові ділянки (АП-сайт). У разі випадіння піримідинової основи таку ділянку також називають АП-сайтом. Під час репарації в таких випадках немає необхідності розрізати ланцюг ДНК, щоб вставити новий нуклеотид, оскільки фермент ДНК-інвертаза здатний знаходити ушкоджений сайт і приєднувати комплементарну основу до D-рибози.

Дезамінування. У складі ДНК у результаті дезамінування цитозину може з'явитися не властива йому основа — урацил. Дезамінування аденіну призводить до появи гіпоксантину. Такі аномальні основи розпізнаються специфічною глікозидазою, що гідролітично розщеплює зв'язок між D-рибозою і фосфатом у полінуклеотидному ланцюзі, створюючи АП-ділянку. Специфічна АП-ендонуклеаза (та, що розпізнає АП-сайти) розпізнає неправильну основу та ініціює процес її вирізання. Дезоксирибозофосфатліаза видаляє одну порожню пентозо-фосфатну ділянку. ДНК-полімераза β приєднує новий комплементарний нуклеотид до 3′-кінця, а ДНК-лігаза — до 5′-кінця розірваного ланцюга.

Не репарується і тому може бути небезпечним дезамінування метильованого цитозину. Продуктом спонтанного метилування в цьому випадку є тимін — властива ДНК основа, що не розпізнається ДНК-глікозидазою.

Помилки ферментів реплікації. Точність реплікації є дуже високою, але іноді (1 на 10^6 нуклеотидів) можливі помилки в спаровуванні нуклеотидів. Відомо, що ДНК-полімерази δ і ε мають коригувальні властивості і здатні після приєднання чергового нуклеотиду в ланцюг ДНК, що росте, повертатися назад і крок за кроком перевіряти свою роботу. У разі потреби вони вирізають некомплементарний матриці нуклеотид. Проте цей процес виправлення помилок іноді не спрацьовує, а ДНК-полімераза α взагалі позбавлена коригувальної властивості і частіше за інші полімерази робить помилки.

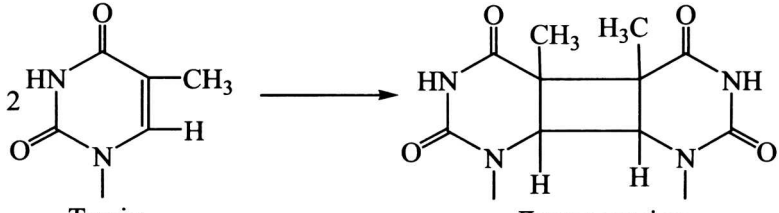
У разі неправильного спаровування порушується комплементарність ДНК. У цьому випадку на дочірньому ланцюзі відбувається репарація із заміною некомплементарних основ.

Розпізнавання і видалення некомплементарного нуклеотиду відбувається за допомогою специфічних білків, які не тільки знаходять неправильну нуклеотидну пару, а і зв'язуються з цією ділянкою і навіть виявляють ендонуклеазну активність, гідролізуючи фосфодіефірний зв'язок. До кінців ланцюга, що звільнилися, приєднується екзонуклеаза, яка відщеплює нуклеотиди поодинці в напрямі від 3′- до 5′-кінця дочірнього ланцюга, видаляючи ділянку, що містив некомплементарний нуклеотид. Пролом, що утворився, добудовується ДНК-полімеразою δ і знов синтезована ділянка приєднується ДНК-лігазою.

Ушкодження одночасно двох ланцюгів ДНК. Таке ушкодження дуже небезпечне. Результатом його може бути генетична рекомбінація, яка призводить до хромосомальної транслокації, руйнування хромосоми й загибелі клітини.

Дефекти репараційних систем. Саме репарація зберігає первинну структуру ДНК, а отже, і генетичний матеріал клітин. Порушення процесу репарації є причиною багатьох спадкових захворювань людини, а також канцерогенезу.

Репарація порушень, викликаних ультрафіолетовим випромінюванням. Результатом дії ультрафіолету на клітину може бути виникнення ковалентних зв'язків між двома сусідніми піримідиновими основами (зазвичай тимінами), в результаті чого продукуються специфічні тимінові димери:



Тимін Димер тиміну

Тимінові димери трапляються як у бактерій, так і в організмі людини. Тимінові зшивання розпізнаються специфічною УФ-екзонуклеазою, яка розриває фосфодіефірні зв'язки з 5′-кінця від місця дефекту. ДНК-полімераза I подовжує розрізаний

ланцюг у бік 3′-кінця. Наступний фермент, ендонуклеаза, видаляє ділянку з ушкодженням. І, нарешті, ДНК-лігаза зшиває правильно синтезовану ділянку з частиною ДНК, що залишилася.

У людини трапляється рідкісне спадкове захворювання — *пігментна ксеродерма* (успадковується за аутосомно-рецесивним типом, зустрічається у різних країнах із частотою від 1 на 40 000 до 1 на 250 000 осіб). Пігментна ксеродерма пов'язана з порушенням репаративних процесів при УФ-ушкодженнях ДНК у клітинах шкіри. Симптоми хвороби починають проявлятися з раннього віку. Під дією УФ-випромінювання шкіра хворих набрякає, стає червоною, через якийсь час почервоніння змінюється нерівномірною пігментацією. Пізніше розвивається сухість, лущення та атрофія шкіри, можуть з'являтися тріщини, виразки, бородавчасті, а також гіперкератозні розростання. У разі тривалого впливу УФ-випромінювання ступінь розладів підвищується, у більшості випадків розвиваються злоякісні пухлини шкіри. Частота їх розвитку в 5000 разів вища, ніж у загальній людській популяції. Можуть також виникати помутніння рогівки та пухлини очей. Смертельний результат у 2/3 хворих на пігментну ксеродерму настає у віці до 20 років. Найчастіше порушення репарації при пігментній ксеродермі пов'язані з дефектом ферменту УФ-ендонуклеази.

10.3. БІОСИНТЕЗ РИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ

Процес біосинтезу білка потребує точного зчитування (копіювання) генетичної інформації з ДНК-матриці, тобто *транскрипції.* Відповідно до основної біологічної догми, процес передачі генетичної інформації йде від ДНК до РНК. Звідси випливає, що транскрипція — перша стадія реалізації генетичної інформації (рис. 10.7).

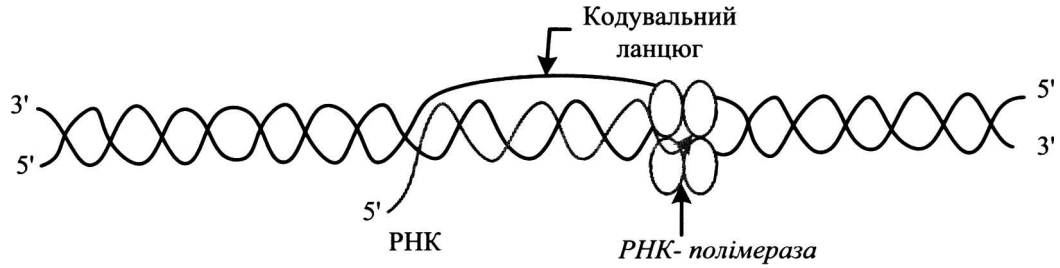


Рис. 10.7. **Загальний вигляд транскрипції**

Одиницю генетичної інформації — ген —запропонували Д. Бідл і Е. Татум, сформулювавши наукову гіпотезу "один ген — один фермент". Повне підтвердження взаємозв'язку між геном і білком було продемонстровано В. Інгремом у 1958 р.

Ген є функціональною одиницею ДНК, яка може транскрибуватися, але, на відміну від реплікації, зчитується не вся інформація дезоксирибополінуклеотидних ланцюгів ДНК, а тільки визначений фрагмент одного з двох ланцюгів ДНК. Один лан-

цюг ДНК становить матрицю, з якої знімається так звана робоча копія ДНК. Комплементарний їй ланцюг називають *кодувальним*.

На цей час *структурними* прийнято називати гени, що кодують мРНК, тРНК та рРНК, тобто ті, що визначають певні спадкові ознаки організму. Частина структурних генів функціонують постійно, протягом усього життя організму. Їх називають *конститутивними* (*housekeeping genes*, "гени домашнього господарства"), вони контролюють структурні компоненти та обмінні реакції, без яких клітини не можуть існувати, наприклад будову гістонів, реплікацію ДНК, гліколіз. Структурні гени, що вмикаються і вимикаються на різних етапах життєдіяльності, а також визначають структуру та функцію клітин різних тканин (в організмі людини гістологічно розрізняють близько 100 типів клітин), називають *індуцибельними* генами (*luxury genes*, "гени розкоші") .

Ділянки ДНК, що керують вмиканням і вимиканням інших генів, називають *регуляторними* (контрольними) генами. До таких ділянок належать сайти, відповідальні за початок і кінець реплікації ДНК, сайти-мішені для приєднання білків, гормонів та деяких інших молекул, ділянки, розпізнавані рекомбінаційними ферментами, такі, що визначають взаємодію хромосом з апаратом веретена в процесі мітозу і мейозу та ін.

Промотори (від англ. *promote* — просувати, сприяти) — ділянки ДНК, розпізнавані ДНК-залежними РНК-полімеразами як місця початку транскрипції. Промотори різних генів еукаріотів значно різняться за нуклеотидним складом, хоча є і так звані консервативні ділянки. До них належать, наприклад, ТАТА-бокс (ТАТААТАА), або блок Хогнесса, а також ЦААТ-бокс. Промотори дають змогу РНК-полімеразам почати транскрипцію у правильному напрямку і вказують, з якої з двох ланцюгів ДНК зчитуватиметься інформація. Промотори бувають "сильними" і "слабкими". До сильних РНК-полімераза приєднується легко, а до слабких — тільки за допомогою допоміжних молекул. Те, під яким промотором перебуває кодувальна ділянка ДНК, принципово для експресії певного гена. Активація промотору визначається наявністю в кожному типі клітин свого набору транскрипційних факторів. Мутації в промоторах можуть істотно впливати на швидкість синтезу РНК.

Енхансери (від англ. *enhancer* — підсилювач) — це ділянки ДНК, які, зв'язуючись із білковими факторами транскрипції, підсилюють транскрипцію одного або кількох генів. Енхансер може розміщуватися перед залежним від нього геном, за ним, усередині нього. У первинній структурі ДНК він може бути розташований на значній відстані від тих генів, на які впливає, але просторово (завдяки тривимірній структурі ДНК) зближуватися із промотором і структурними генами. В еукаріотів енхансер може перебувати навіть на іншій хромосомі. Іноді енхансери розміщені всередині інтронів. У результаті взаємодії енхансерів із регуляторними білками активуються РНК-полімерази та загальні фактори транскрипції.

Атенюатори (від англ. *attenuation* — ослаблення) — це ділянки ДНК, що зумовлюють передчасну термінацію транскрипції. Вони розташовані між оператором і

першим структурним геном в оперонах, відповідальних за синтез амінокислот (наприклад, у his-опероні).

Сайленсери (від англ. *silencer* — глушник) — ділянки ДНК, з якими зв'язуються білки-репресори, що призводить до послаблення або повної зупинки синтезу РНК ДНК-залежними РНК-полімеразами. Сайленсер може перебувати на значній (до 2500 пар нуклеотидів) відстані від промотору.

Регуляторні гени та послідовності взаємодіють зі структурними генами і регулюють усі біохімічні процеси в клітині, дозволяючи їй тим самим пристосовуватися до змін навколишнього середовища, рости, розмножуватися, диференціюватися та взаємодіяти з іншими клітинами. Слід зазначити, що поділ генів на групи не є абсолютним, оскільки одна й та сама ділянка ДНК може виконувати різні функції.

Транскрипція не пов'язана з фазами клітинного циклу, вона може прискорюватися чи уповільнюватися залежно від потреб клітини у певному білку. Відомі невеликі відмінності в транскрипції про- та еукаріотів.

У ***транскрипції прокаріотів*** бере участь тільки один вид РНК-полімерази, який на етапах ініціювання та термінації використовує спеціальні σ- та ρ-фактори відповідно.

У процесі елонгації полінуклеотидний ланцюг РНК синтезується у напрямку 5′→3′, антипаралельно ланцюгу ДНК. На відміну від ДНК-полімерази РНК-полімераза не потребує праймера для початку синтезу і цей фермент не має нуклеазної активності, а отже, не в змозі виправляти свої помилки (вона помиляється у 10^4—10^5 разів частіше). Однак помилки РНК-полімерази не такі небезпечні, як ДНК-полімерази, і не передаються дочірнім клітинам у спадок.

Процес термінації відбувається у прокаріотів завдяки двом видам специфічних сигналів термінації — ρ-фактору і спеціальній паліндромній послідовності. *Паліндроми* — послідовності нуклеотидів з осьовою симетрією другого порядку, що виконують роль особливих сигналів. Прикладом текстового паліндрому можуть бути речення, що читаються однаково зліва направо і справа наліво: "кому дикі ріки думок?", "а голова волога", "я несу гуценя". Це зумовлює два види термінації.

Транскрипція еукаріотів відбувається складніше і до кінця детально не вивчена.

У процесі транскрипції беруть участь три види РНК-полімераз.

1) *РНК-полімераза I* бере участь у синтезі попередника великої рибосомальної субодиниці;

2) *РНК-полімераза II* бере участь у синтезі попередника мРНК та малої ядерної РНК;

3) *РНК-полімераза III* бере участь у створенні тРНК і малої субодиниці рибосом.

РНК-полімерази — олігомерні ферменти, побудовані з кількох субодиниць: 2α, β, β′ і σ. Усі РНК-полімерази приєднуються до різних ділянок початку ініціації транскрипції.

Транскрипція в еукаріотів відбувається в ядрі. Для транскрипції необхідні такі компоненти:

$(АТФ)n_1$
$(ГТФ)n_2$
$(УТФ)n_3$
$(ЦТФ)n_4$

ДНК-матриця
РНК-полімераза

АМФ	n_1+
ГМФ	n_2+
УМФ	n_3+
ЦМФ	n_4
	Пірофосфат

Принцип комплементарності також лежить в основі транскрипції. Використання нуклеозидтрифосфатів дає змогу не залучати додаткові джерела енергії.

Стадії транскрипції. Транскрипція включає три стадії: ініціацію, елонгацію і термінацію (рис. 10.8).

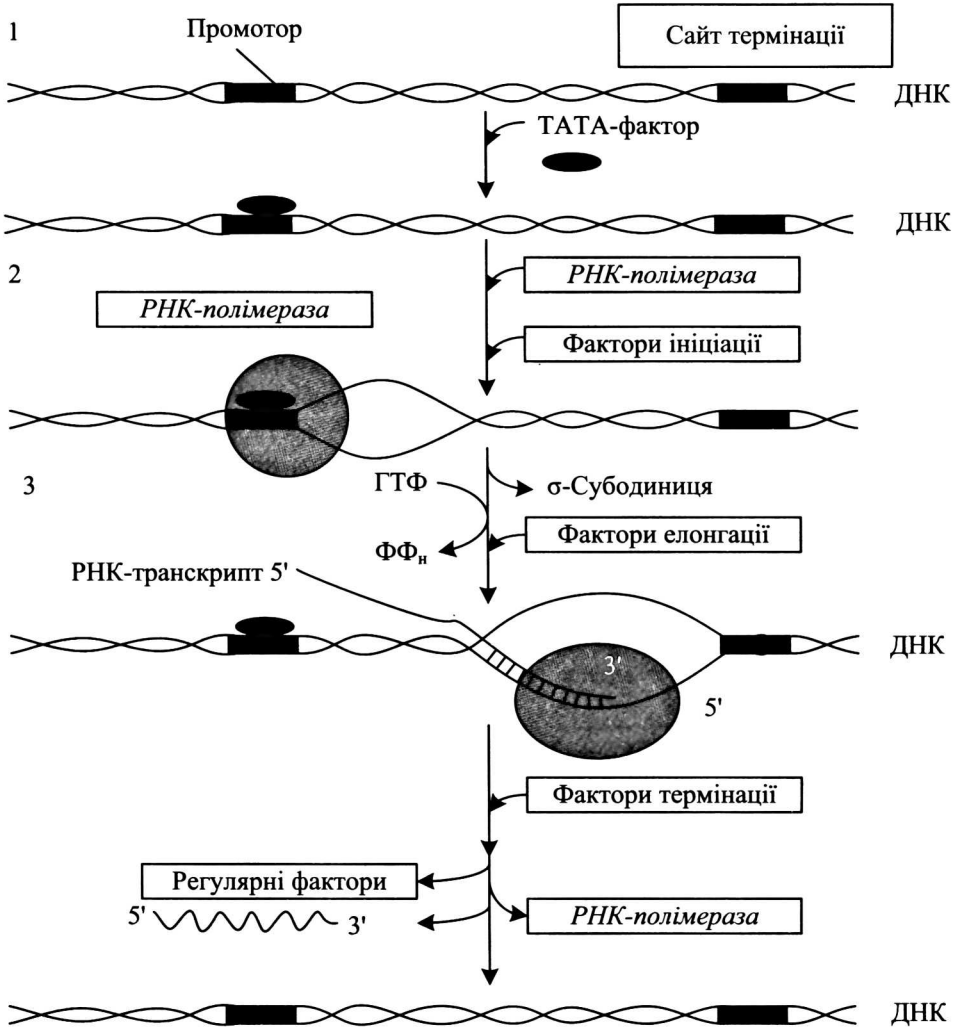


Рис. 10.8. **Стадії транскрипції** *(за С.Є. Северином, 2004)*

1. *Ініціація.* Для ініціації необхідна наявність промотора, що містить ТАТА-бокс, спеціальних факторів ініціації та *енхансера*. Промотор активується спеціальним фактором — ТАТА-фактором, великим білком, що взаємодіє з послідовністю промотора — ТАТААА (ТАТА-бокс). Енхансер у комплексі з факторами ініціації активує останню. Приєднуючись, ТАТА-фактор допомагає РНК-полімеразі приєднатися до промотора за допомогою фактора σ. Фактори ініціації зумовлюють зміну конформації ферменту і, коли він рухається по ТАТА-боксу, забезпечують розкручування приблизно одного витка спіралі ДНК. Створюється транскрипційна вилка, у якій матриця ДНК доступна для зчитування та ініціації синтезу ланцюга РНК. Починається синтез полірибонуклеотиду. Після того, як синтезовано олігонуклеотид з 8—10 нуклеотидів, σ-субодиниця віддаляється від РНК-полімерази, а замість неї приєднуються фактори елонгації.

2. *Елонгація.* Фактори елонгації полегшують розплітання ланцюгів ДНК і підвищують активність РНК-полімерази. На стадії елонгації ланцюг РНК, що зростає у напрямку 5′→3′, створює тимчасову гібридну спіраль з матричним ланцюгом ДНК. У напрямі руху РНК-полімерази по матриці, попереду неї відбувається розплітання, а позаду — відновлення подвійної спіралі ДНК. Розкручування подвійного ланцюга ДНК у ділянці термінації робить її доступною для факторів термінації.

3. *Термінація.* Завершується синтез РНК на сайтах термінації. Фактор термінації ρ приєднується до ДНК і не дає РНК-полімеразі рухатися далі. Він полегшує відокремлення РНК-полімерази і первинного транскрипту від ДНК-матриці.

Посттранскрипційна модифікація РНК. Усі РНК, утворені внаслідок транскрипції, — первинні транскрипти. Вони зазнають різних перетворень: приєднуються або модифікуються нуклеотиди, відбувається сплайсинг. Ці перетворення називають посттранскрипційною модифікацією (процесингом), яка приводить РНК у робочу форму.

У прокаріотів мРНК не потребує процесингу, а в еукаріотів зазнає інтенсивних постмодифікаційних змін.

Посттранскрипційна модифікація мРНК охоплює:

1. *"Кепування".* Кеп — це метилгуанозин, який приєднується незвичайним 5′-5′-трифосфатним зв'язком до 5′-кінця первинного транскрипту мРНК (рис. 10.9).

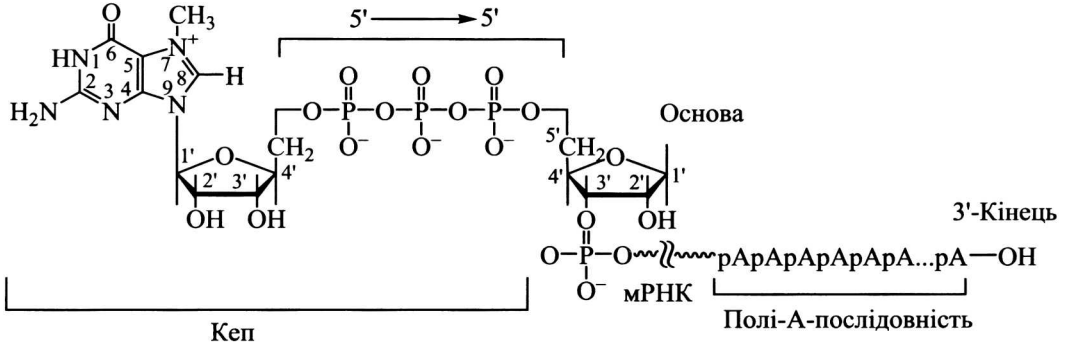


Рис. 10.9. **Ковалентна модифікація кінцевих нуклеотидних залишків первинного транскрипту мРНК** (*за С.Є. Северином, 2004*)

Метилування гуанозину відбувається в цитозолі за допомогою гуанін-7-метилтрансферази, джерелом метильної групи є S-метиладенозин. Приєднується метилгуанозин до 5′-кінця мРНК ядерною гуанілтрансферазою. Кеп виконує кілька важливих функцій: стабілізує мРНК, захищаючи 5′-кінець від дії РНКаз, сприяє ініціації трансляції, оскільки необхідний для пізнавання мРНК малою рибосомою. Еукаріотичні мРНК, що втратили свій кеп, не можуть брати участі в процесі трансляції.

2. *Приєднання полі-А-послідовності.* До 3′-кінця первинного транскрипту приєднується від 40 до 200 нуклеотидів АМФ за допомогою поліаденілатполімерази (див. рис. 10.9). Цей специфічний полінуклеотидний "хвіст" стабілізує мРНК і допомагає їй вийти з ядра в цитозоль, де відбуватиметься трансляція. Після того, як мРНК виходить у цитозоль, її поліаденіловий "хвіст" поступово коротшає.

3. *Сплайсинг — видалення некодувальних послідовностей.* Первинний транскрипт, чітко комплементарний матриці, містить кодувальні амінокислотні послідовності — *екзони* й ті, що "мовчать", не кодують, — *інтрони*. Довжина інтронів варіює від 80 до 1000 нуклеотидів, тому молекули пре-мРНК дуже довгі, можуть містити до 5000 нуклеотидів. За допомогою сучасних методів було з'ясовано, що довжина "зрілої" мРНК коротша — від 500 до 3000 нуклеотидів.

Для процесу трансляції необхідна мРНК, що містить інформацію про структуру білка, "зрілу" мРНК, тому ще в ядрі інтрони відокремлюються, а екзони з'єднуються. Цей процес називають *сплайсингом* (від англ. *splice* — зрощення).

У процесі видалення інтронів беруть участь малі ядерні рибонуклеопротеїни. Вони утворюються при взаємодії малих ядерних РНК з білками, що складаються з кількох протомерів. Якщо малі ядерні рибонуклеопротеїни зв'язуються з незрілою мРНК, то такий комплекс називають *сплайсосомою.*

На початку сплайсингу мала ядерна РНК (мРНК) зв'язується зі специфічними послідовностями первинного транскрипту. Ці послідовності — сайти сплайсингу — розміщені на кінцях інтронів і зумовлюють їх видалення. У сплайсосомі відбувається реакція розщеплення зв'язку інтрон—екзон, інтрон віддаляється, а екзони зближуються і сполучаються 3′-5′-фосфодіефірним зв'язком. У результаті сплайсингу утворюються зрілі мРНК.

Альтернативний сплайсинг первинних транскриптів мРНК. Відомі альтернативні шляхи сплайсингу одного й того самого транскрипту для деяких генів. Зрілі мРНК, утворені в результаті альтернативного сплайсингу, різняться набором екзонів. Це приводить до утворення різних мРНК, а отже, і різних білків з одного первинного транскрипту. З іншого боку, альтернативний сплайсинг може спричинити утворення різних ізоформ одного й того самого білка.

Сплайсинг має відбуватися з великою точністю. Результатом помилково проведеного сплайсингу може бути хвороба. Одним із таких прикладів є β-таласемія у людини. У цьому випадку спостерігається зміна нуклеотидів (результат мутації), що зумовлює зміну в сполученні екзонів та інтронів. Це, у свою чергу, призводить до зменшення або припинення синтезу β-ланцюгів у складі гемоглобіну — до β-таласемії.

Посттранскрипційна модифікація тРНК. Показано, що всі тРНК еукаріотів зазнають посттранскрипційної модифікації (процесингу), на відміну від прокаріотів, у яких РНК синтезується у зрілому вигляді. Процесинг включає видалення деяких нуклеотидів РНКазами. Формується акцепторний 3′-кінець, на якому створюється послідовність ЦЦА. Видалення інтрону, який містить пре-тРНК, а потім процес сплайсингу створюють специфічний триплет нуклеотидів — антикодон.

Посттранскрипційна модифікація рРНК. Для пре-рРНК відбувається ціла серія посттранскрипційних модифікацій. Первинні транскрипти пре-рРНК містять велику кількість нуклеотидних залишків (наприклад, 10—15 тис.). Після процесингу утворюються послідовності, що містять їх набагато менше (180, 2000, 5000). рРНК є компонентами рибосом. Частини транскрипту, що залишилися, руйнуються в ядрі.

10.4. БІОСИНТЕЗ БІЛКА НА РИБОСОМАХ (ТРАНСЛЯЦІЯ)

10.4.1. Генетичний (біологічний) код

Інформація про структуру білків, індивідуальність кожного організму закодована в молекулі ДНК, яка є носієм генетичної інформації. Вираз "реалізація генетичної інформації" означає синтез білкових молекул, які виконують як структурну, так і ферментативну функцію. Реалізація генетичної інформації включає процеси транскрипції і трансляції.

Першим етапом реалізації генетичної інформації є транскрипція, у результаті якої утворюється матриця для синтезу білка — молекула мРНК — послідовність нуклеотидів, сполучених між собою 3′-5′-фосфодіефірними зв'язками. Як же переводиться інформація з послідовності нуклеотидів у послідовність амінокислот? Молекулярні механізми трансляції було розкрито після відкриття і детального вивчення структури транспортних РНК та розшифрування генетичного коду.

Генетичний код — сукупність знаків, символів та системи правил і алгоритмів, за якими інформація з послідовності нуклеотидів трансформується у послідовність амінокислот. Структурною одиницею генетичного коду є *кодон* — триплет нуклеотидів.

Уперше гіпотезу про те, що одну амінокислоту кодує триплет нуклеотидів, висунув фізик Г. Гамов у 1954 р. Теоретично з 4 різних нуклеотидів у комбінації по три нуклеотиди (4^3) можна отримати 64 кодони, що є достатнім для кодування 20 амінокислот. Сучасна таблиця генетичного коду містить 64 кодони, з яких 61 — інформативний і 3 — неінформативні (нон-сенс-кодони), які використовуються у завершенні процесу трансляції і тому називаються *термінувальними* кодонами (табл. 10.1). Таблицю генетичного коду було розшифровано експериментально на синтетичній матриці в 60-х роках минулого століття в лабораторіях М. Ніренберга і Х. Корана, за що автори у 1968 р. отримали Нобелівську премію. Першим було розшифровано УУУ-кодон, що кодує фенілаланін. У безклітинній системі для синтезу білка з *E.coli* із синтетичною матрицею — полі-У-мРНК отримали продукт — поліфенілаланін. За таким алгоритмом було розшифровано всю таблицю генетичного коду.

Таблиця 10.1. **Таблиця генетичного коду**

Перший нуклеотид	Другий нуклеотид				Третій нуклеотид
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ *Фен*	УЦУ *Сер*	УАУ *Тир*	УГУ *Цис*	**У**
	УУЦ *Фен*	УЦЦ *Сер*	УАЦ *Тир*	УГЦ *Цис*	**Ц**
	УУА *Лей*	УЦА *Сер*	УАА *Терм*	УГА *Терм*	**А**
	УУГ *Лей*	УЦГ *Сер*	УАГ *Терм*	УГГ *Трп*	**Г**
Ц	ЦУУ *Лей*	ЦЦУ *Про*	ЦАУ *Гіс*	ЦГУ *Арг*	**У**
	ЦУЦ *Лей*	ЦЦЦ *Про*	ЦАЦ *Гіс*	ЦГЦ *Арг*	**Ц**
	ЦУА *Лей*	ЦЦА *Про*	ЦАА *Глн*	ЦГА *Арг*	**А**
	ЦУГ *Лей*	ЦЦГ *Про*	ЦАГ *Глн*	ЦГГ *Арг*	**Г**
А	АУУ *Іле*	АЦУ *Тре*	ААУ *Асн*	АГУ *Сер*	**У**
	АУЦ *Іле*	АЦЦ *Тре*	ААЦ *Асн*	АГЦ *Сер*	**Ц**
	АУА *Іле*	АЦА *Тре*	ААА *Ліз*	АГА *Арг*	**А**
	АУГ *Мет* Ініціація	АЦГ *Тре*	ААГ *Ліз*	АГГ *Арг*	**Г**
Г	ГУУ *Вал*	ГЦУ *Ала*	ГАУ *Асп*	ГГУ *Глі*	**У**
	ГУЦ *Вал*	ГЦЦ *Ала*	ГАЦ *Асп*	ГГЦ *Глі*	**Ц**
	ГУА *Вал*	ГЦА *Ала*	ГАА *Глу*	ГГА *Глі*	**А**
	ГУГ *Вал*	ГЦГ *Ала*	ГАГ *Глу*	ГГГ *Глі*	**Г**

Властивості генетичного коду:

1) триплетність — один кодон складається з трьох нуклеотидів;

2) специфічність — один кодон кодує тільки одну амінокислоту;

3) виродженість — одній амінокислоті відповідають кілька кодонів, наприклад лейцин і аргінін мають по 6 кодонів, гліцин і треонін — по 4;

4) однонапрямленість — зчитування інформації відбувається тільки в одному напрямку — 5′→3′;

5) безперервність — між кодонами немає знаків розподілу;

6) не перекривається — зчитування інформації відбувається триплетами, проте останній нуклеотид попереднього кодону не може бути першим наступного;

7) колінеарність — послідовність амінокислот у поліпептидному ланцюзі точно відповідає послідовності нуклеотидів у молекулі зрілої мРНК;

8) універсальність для всіх живих організмів — вірусів, бактерій, рослин, тварин. Універсальність генетичного коду свідчить про єдність походження всіх форм життя на Землі.

10.4.2. Рибосомальна білоксинтезувальна система

Використання мічених C^{14}-амінокислот у безклітинній системі дало змогу з'ясувати, що синтез білка відбувається матричним шляхом на рибосомах. Матричним шляхом синтезуються всі білки організму за винятком окремих пептидів (напри-

клад, гормонів гіпоталамуса, глутатіону), які синтезуються окремими ферментативними реакціями, а не на рибосомах.

Компоненти білоксинтезувальної системи. Система для синтезу білка (*білоксинтезувальна система*) охоплює близько 200 типів макромолекул. Серед них близько 100 молекул беруть участь в активації амінокислот та їх транспорті до рибосом, понад 60 входять до складу рибосом, близько 10 беруть участь у процесі трансляції.

Основні компоненти білоксинтезувальної системи такі:

— *мРНК* — виконує роль матриці. мРНК починається кеп-ділянкою (7-метилгуанозинтрифосфат), необхідною для закріплення мРНК на рибосомі. Синтез білка починається з ініціювального кодону — АУГ. На 3′-кінці мРНК містить термінувальні кодони — УАА, УАГ, УГА;

— *рибосоми*. У живих системах існує два типи рибосом — прокаріотичні (70 S) та еукаріотичні (80 S). Рибосоми — це рибонуклеопротеїдні комплекси, які складаються з рРНК (16S, 18S, 5S рРНК тощо) та білків. Рибосоми мають малу (30S — у прокаріотів і 40S — в еукаріотів) і велику (50S — прокаріотичну і 60S — еукаріотичну) субодиниці. Білки рибосом виконують структурну функцію і забезпечують взаємодію між мРНК і тРНК. До складу 40S-субодиниці входить 18 S рРНК і 30—40 білків; 60S-субодиниця містить 5S, 5,8S, 28S рРНК і близько 50 різних білків.

Важливу роль у синтезі білка відіграють функціональні центри рибосом. У рибосомах є порожнини, в яких специфічно зв'язуються молекули, що беруть участь у білковому синтезі. За специфічне зв'язування аміноацил-тРНК з матрицею (кодон-антикодонова взаємодія) відповідає мала субодиниця рибосом. Утворення пептидного зв'язку відбувається на великій субодиниці рибосоми. У функціональній рибосомі виділяють такі центри: *А-центр* — ділянка, до якої приєднується аміноацил-тРНК, і *П-центр* — ділянка, в яку переміщується пептидил-тРНК. У великій субодиниці виділяють пептидилтрансферазний центр — ділянку, в якій міститься фермент *пептидилтрансфераза*, що каталізує реакцію утворення пептидного зв'язку, а також ГТФ-азний центр — ділянка, в якій відбувається залежний від факторів елонгації та термінації гідроліз ГТФ. Важлива роль у гідролітичному центрі належить 16S та 21S рРНК (рис. 10.10).

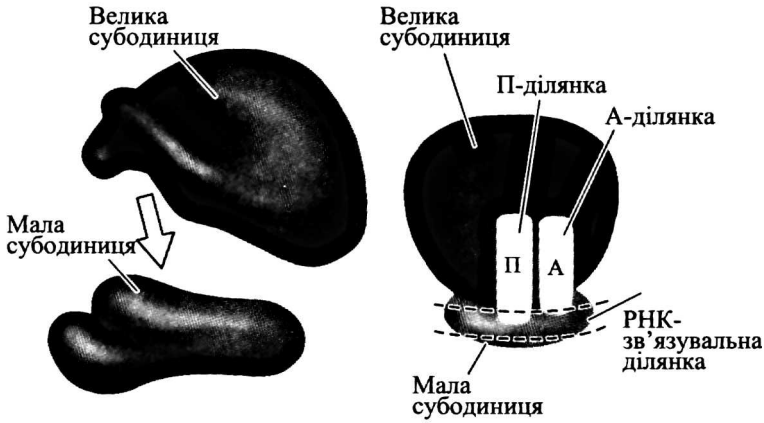


Рис. 10.10. **Функціональні ділянки рибосоми**

В еукаріотичних клітинах мРНК під час трансляції зв'язується не з однією, а з кількома рибосомами. Кожна рибосома на мРНК займає ділянку завдовжки до 80 нуклеотидів. Такі комплекси називають *полірибосомами*. Це значно підвищує швидкість синтезу білка (за хвилину кожна рибосома каталізує утворення близько 100 поліпептидних зв'язків). Полірибосоми існують як у "вільному" стані, так і зв'язані з мембранами шорсткого ендоплазматичного ретикулуму. Вільні цитоплазматичні полірибосомні частинки відповідають за синтез білків, що виконують внутрішньоклітинні функції. Білки, що синтезуються шорстким ендоплазматичним ретикулумом, для виконання своїх функцій транспортуються через мембрану, тому на N-кінці містять гідрофобну сигнальну послідовність (завдовжки 15—30 амінокислотних залишків). Деякі з цих білків для подальшого транспорту в апараті Гольджі надходять у секреторні гранули.

Мітохондріальні рибосоми мають константу седиментації 55S та інший набір рРНК і білків;

— *амінокислоти* — структурні компоненти білкових молекул, необхідні для синтезу білка у повній кількості. Дефіцит хоча б однієї амінокислоти в продуктах харчування пригнічує синтез білка;

— *тРНК* — РНК, що переносять амінокислоти до рибосом і забезпечують комплементарну кодон-антикодонову взаємодію. У клітинах міститься понад 50 видів тРНК. тРНК, різні за будовою, але специфічні до однієї амінокислоти, називають *ізоакцепторними*;

— *аміноацил-тРНК-синтетази* — високоспецифічні ферменти, які каталізують активацію амінокислот — утворення аміноацил-тРНК;

— *регуляторні білки — білкові фактори ініціації* (IF-1, IF-2, IF-3 — прокаріотичні та 12 еукаріотичних, які позначають eIF), *елонгації* (EF-Tu прокаріотичний та eEF-l, eEF-2 еукаріотичні), *термінації* (RF-1, RF-2, RF-3 — прокаріотичні та eRF-1, eRF-3 — еукаріотичні) тощо. Це позарибосомні білки, які зв'язуються з рибосомою на кожній стадії білкового синтезу і полегшують процес трансляції;

— *макроергічні сполуки* (АТФ, ГТФ). На приєднання однієї амінокислоти до поліпептидного ланцюга використовується 4 макроергічних зв'язки: 2 молекули АТФ на активацію амінокислоти і 2 молекули ГТФ на зв'язування аміноацил-тРНК в А-ділянці та транслокацію рибосоми;

— *кофактори* (Mg^{2+}, Ca^{2+}, K^+, NH_4^+). Йони магнію, зокрема, стабілізують структуру рибосом.

Рекогніція. Колінеарність генетичного коду реалізується під час трансляції в кодон-антикодоновій взаємодії між матрицею (мРНК) і тРНК, навантаженими амінокислотами. Оскільки ізоакцепторних тРНК менше, ніж кодонів для окремих амінокислот, то кодон-антикодонова взаємодія відбувається за гіпотезою неповної відповідності, або "качання" (гіпотеза Ф. Кріка), згідно з якою перші дві основи кодону з антикодоном утворюють міцні зв'язки, а третя — слабший, що дає змогу деяким тРНК зчитувати більш ніж один кодон.

тРНК — малі молекули, за допомогою яких відбувається переведення інформації з послідовності нуклеотидів у послідовність амінокислот (рис. 10.11).

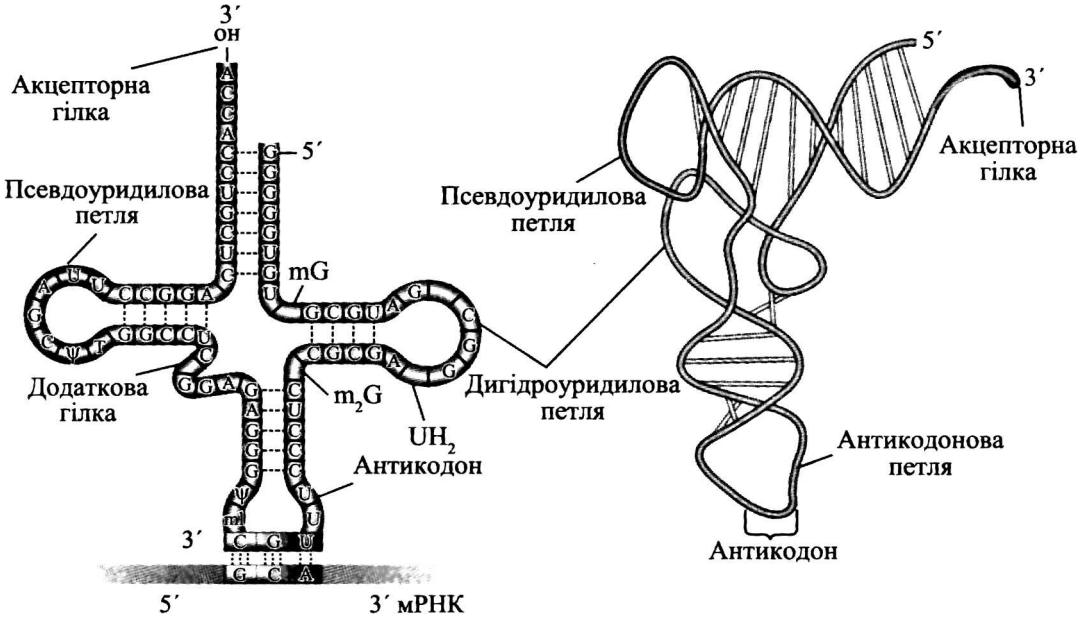


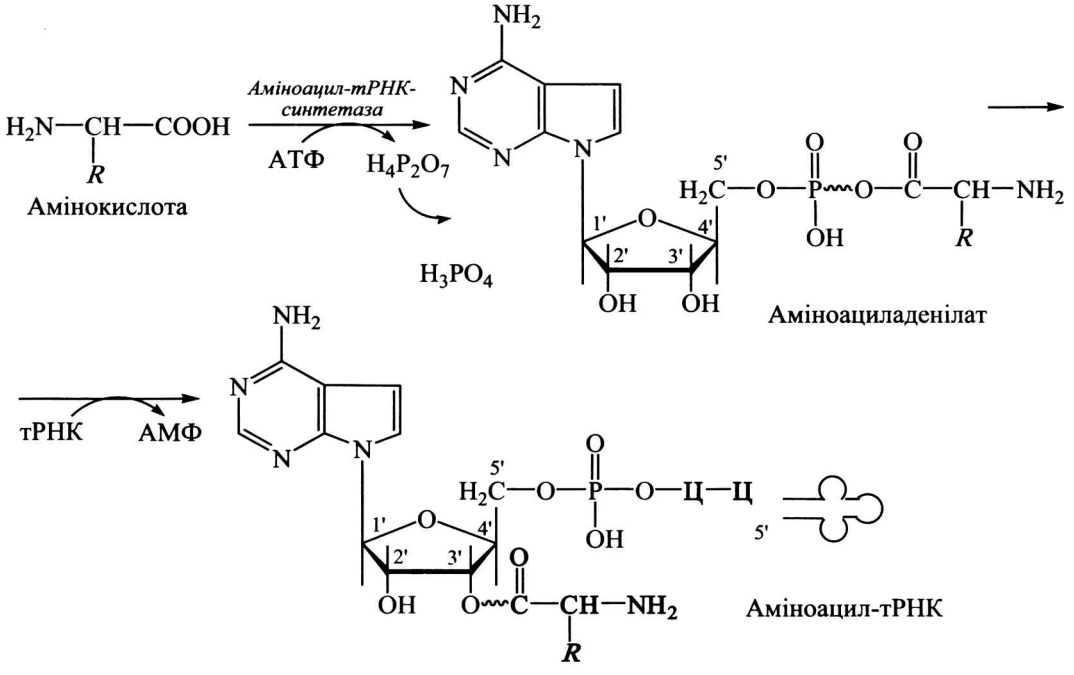
Рис. 10.11. **Будова та функціональні ділянки тРНК** (*за А. Ленінджером, 1985*)

Для виконання цієї функції у складі тРНК є такі функціональні ділянки: 1) антикодон — триплет нуклеотидів, комплементарний кодону мРНК; 2) акцепторний кінець, що завершується триплетом ЦЦА, до якого в процесі активації приєднується амінокислота карбоксильною групою; 3) дигідроуридилова петля — важлива для взаємодії з аміноацил-тРНК-синтетазою під час активації амінокислот; 4) псевдоуридилова петля, необхідна для закріплення аміноацил-тРНК на рибосомі.

Реакція активації амінокислот відбувається у розчинній частині цитоплазми за участю родини ферментів — *аміноацил-тРНК-синтетаз* (скорочено АРСаз). Існує як мінімум 20 типів АРСаз (за числом протеїногенних амінокислот), наприклад аланіл-тРНК-синтетаза, валіл-тРНК-синтетаза тощо. В активному центрі ферменту 4 ділянки для зв'язування: амінокислоти, тРНК, АТФ і молекули води, яка бере участь у деацилазній реакції під час помилкового ацилування молекул тРНК. Тому ферменти мають високу точність — одна помилка на 1300 ацильованих тРНК. Упізнавання аміноацил-тРНК-синтетазами відповідної тРНК відбувається за будовою антикодонової петлі. Активована амінокислота втрачає свою специфічність — її структуру не впізнає ні мРНК, ні рибосома. Її участь у синтезі білка залежить вже тільки від будови тРНК.

За участю аміноацил-тРНК-синтетаз і енергії АТФ відбувається упізнавання (*рекогніція*) молекулами тРНК своїх амінокислот і утворення аміноацил-тРНК. У ході

реакції амінокислота приєднується до 3′-ОН-аденозину акцепторного кінця (ЦЦА) тРНК. Реакція відбувається у 2 стадії: на першій стадії в активному центрі ферменту амінокислота взаємодіє з АТФ з утворенням проміжної макроергічної сполуки — аміноациладенілату. На другій стадії аміноацильний залишок взаємодіє з відповідною тРНК з утворенням аміноацил-тРНК. Утворений на першій стадії пірофосфат одразу гідролізується. Тому реакція активації амінокислот є необоротною:



Аміноацил-тРНК — макроергічна сполука. Енергія макроергічного зв'язку у складі аміноацил-тРНК використовується для утворення пептидного зв'язку під час елонгації трансляції.

Кодон АУГ кодує амінокислоту метіонін і виконує роль ініціювального кодону. Існує дві тРНК — $тРНК^{Мет}$ і $тРНК^{i}$ (ініціювальна). На стадії активації амінокислот за дії метіоніл-тРНК-синтетази утворюється як метіоніл-$тРНК^{Мет}$, так і метіоніл-$тРНК^{i}$. Перша включається в поліпептидний ланцюг, друга — бере участь в утворенні ініціювального комплексу. У прокаріотів після активації ініціювальна метіоніл-тРНК у цитозолі клітини зазнає формілування з утворенням формілметіоніл-$тРНК^{Ін}$. У еукаріотів у процесі еволюції реакція формілування метіоніл-$тРНК^{Ін}$ відпала.

Етапи і механізми трансляції, регуляція трансляції. У механізмі синтезу білка виділяють:

— дорибосомний етап (активація амінокислот);

— рибосомний етап, що складається зі стадій ініціації, елонгації та термінації;

— фолдинг та посттрансляційну модифікацію білків.

Ініціація трансляції — одна з найскладніших стадій трансляції, яка завершується утворенням ініціювального комплексу і забезпечує точність трансляції (рис. 10.12). Під час ініціації трансляції відбувається:

1) дисоціація рибосом на субодиниці за участю фактора ініціації — eIF-3, який приєднується до 40S-субодиниці і запобігає її зв'язуванню з 60S-субодиницею, проте стимулює приєднання потрійного комплексу, що включає ініціювальну метіоніл-тРНК^i, eIF-2 та молекулу ГТФ;

2) приєднання мРНК 5′-кінцем за участю кількох факторів ініціації. Один із факторів ініціації (eIF-4F) впізнає і приєднується до кеп-ділянки в молекулі мРНК. Після приєднання мРНК 40S-субодиниця за допомогою енергії гідролізу АТФ ковзає по некодувальній частині мРНК (в еукаріотів ця ділянка має довжину 40—80 нуклеотидів) доти, доки не досягне ініціювального кодону АУГ;

3) за участю фактора ініціації eIF-5, енергії гідролізу ГТФ до ГДФ і неорганічного фосфату відбувається приєднання 60S-субодиниці з утворенням 80S-рибосоми.

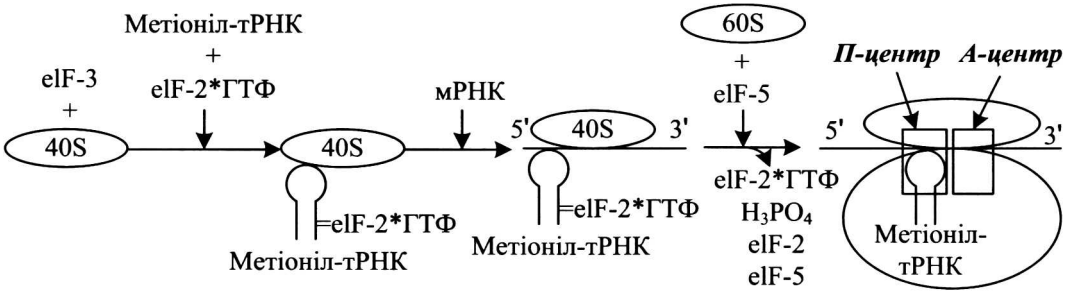


Рис. 10.12. **Схема утворення ініціювального комплексу в еукаріотів** (*за С.Є. Северином, 2004*)

Усі фактори ініціації відокремлюються від ініціювального комплексу. При цьому формуються функціональні центри рибосоми — А- і П-центри. У П-центрі міститься ініціювальний кодон мРНК (АУГ), зв'язаний з метіоніл-тРНК^i.

Елонгація трансляції — це утворення пептидних зв'язків між амінокислотами відповідно до будови мРНК. Зчитування інформації з мРНК відбувається в напрямку від 5′- до 3′-кінця. Включення кожної амінокислоти в поліпептидний ланцюг відбувається у 3 стадії: 1) зв'язування аміноацил-тРНК з *А*-центром рибосоми; 2) транспептидація — утворення пептидного зв'язку; 3) транслокація рибосоми.

Синтез поліпептиду на рибосомах завжди починається з N-кінця і закінчується С-кінцем. Розглянемо механізм утворення пептидного зв'язку на прикладі синтезу дипептиду метіоніл-аланіну (рис. 10.13). Після закінчення стадії ініціації у П-центрі рибосоми міститься ініціювальна метіоніл-тРНК. А-центр вільний, хоча у ньому вже знаходиться наступний кодон мРНК (на рисунку це ГЦЦ, який кодує аланін). З ним антикодоном зв'язується аланіл-тРНК^{ала} за рахунок енергії гідролізу ГТФ та факторів елонгації. Аміноацил-тРНК надходить до рибосоми у вигляді потрійного комплексу, що складається з аміноацил-тРНК, фактора елонгації EF-1 та ГТФ.

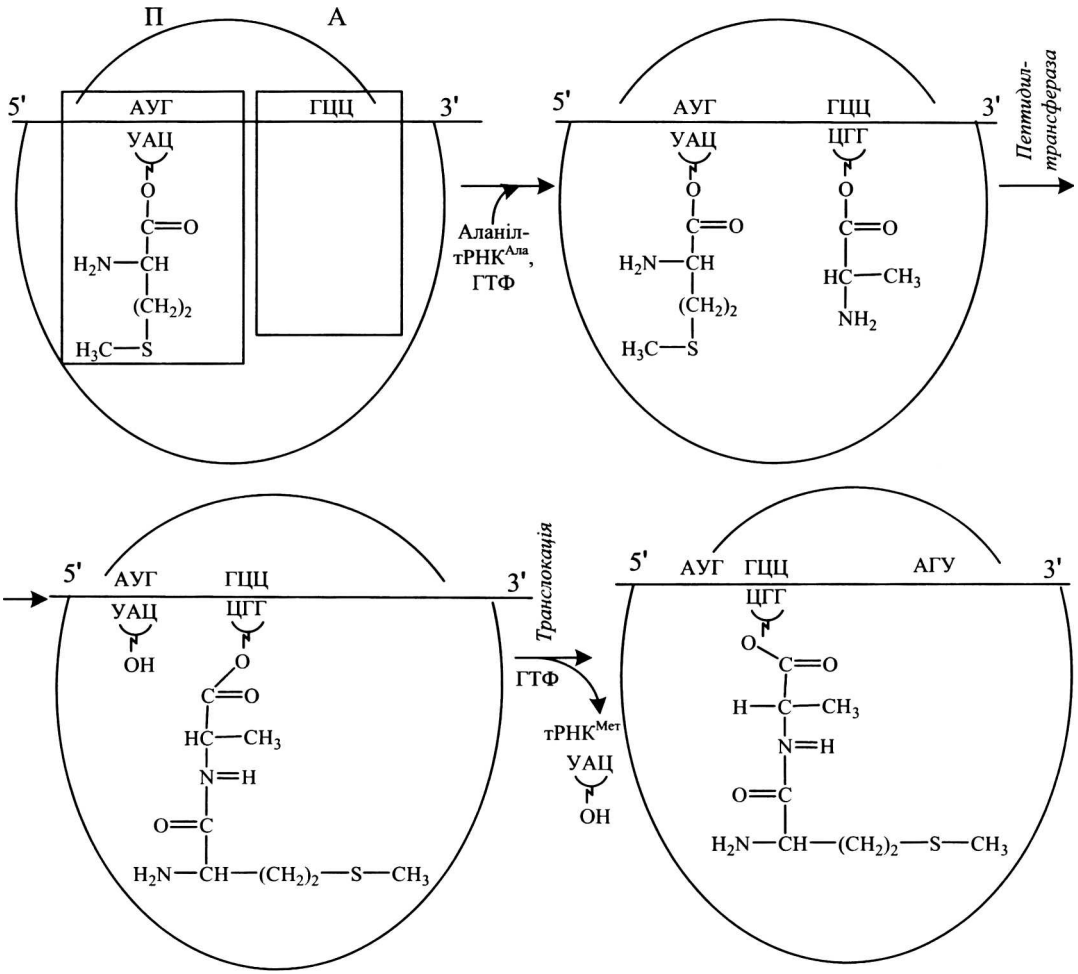


Рис. 10.13. **Механізм елонгації трансляції**

Утворення першого пептидного зв'язку відбувається одразу після вивільнення комплексу EF-1 і ГДФ від рибосоми. При цьому метіоніновий залишок переноситься на аміногрупу амінокислотного залишку (в нашому випадку — на аміногрупу залишку аланіну), розміщеного в аміноацильному центрі (А-центрі), а не навпаки. Тому початком білкової молекули вважається N-кінець. Ця реакція відбувається за механізмом нуклеофільного заміщення (витісняється тРНК попередньої амінокислоти) і каталізується *пептидилтрансферазою*. Встановлено, що пептидилтрансферазна активність великої субодиниці рибосоми належить 28S рРНК.

Транслокація — пересування рибосоми по мРНК на один кодон у напрямку до 3′-кінця, що здійснюється за рахунок фактора елонгації EF-2, енергії гідролізу ГТФ і ферменту транслокази. У процесі транслокації новосинтезований пептид (метіоніл-

аланіл-тРНК) переміщується з А-центру в П-центр і витісняє при цьому тРНК^{i} з П-центру. Аміноацильний центр містить новий кодон, готовий прийняти нову аміноацил-тРНК. Цикл елонгації повторюється доти, доки весь текст мРНК не буде "прочитаний".

Термінація трансляції — закінчення синтезу поліпептидного ланцюга — відбувається тоді, коли в А-центр рибосоми потрапляє один із термінувальних кодонів (УАА, УГА, УАГ). Для стоп-кодонів немає відповідних тРНК, тому до рибосоми приєднуються 2 білкових фактори термінації (RF — від англ. *releasing factor*). Один із них, eRF1, за допомогою пептидилтрансферазного центру каталізує гідроліз пептиду від тРНК, другий — за рахунок енергії гідролізу ГТФ спричинює дисоціацію рибосоми на субодиниці. За останніми даними, цей фактор може взаємодіяти з фактором ініціації eIF4G та активувати ініціацію нового циклу трансляції. Усі вивільнені компоненти білоксинтезувальної системи (субодиниці рибосом, тРНК, білкові фактори) використовуються заново в черговому циклі. мРНК гідролізується цитоплазматичними рибонуклеазами.

Фактори трансляції, які реалізують ефекти за рахунок енергії гідролізу ГТФ, належать до родини G-білків, що беруть участь у трансдукції сигналів гормонів. G-білки зв'язують і гідролізують ГТФ. У зв'язаному з ГТФ стані вони активні і беруть участь у метаболічних процесах.

Отже, матрична природа процесу трансляції полягає в тому, що порядок надходження аміноацил-тРНК до рибосом визначається будовою мРНК. Рибосома сканує ланцюг мРНК триплетами і відбирає відповідні аміноацил-тРНК. Мала субодиниця рибосоми під час трансляції приєднує мРНК і декодує інформацію за допомогою тРНК, а велика відповідає за утворення пептидних зв'язків.

Фолдинг. У більшості білків нативна структура утворюється спонтанно. Її утворення зумовлене первинною структурою поліпептидного ланцюга, але залежить від pH, окисно-відновного потенціалу середовища та впливу інших речовин, що містяться в цитоплазмі.

Деякі білки через особливості своєї амінокислотної послідовності, топології, розміру або функції не здатні спонтанно організовуватися у функціональні тривимірні структури. Формування унікальної третинної або четвертинної структури білка відбувається на рибосомах і називається *фолдингом*. Модифікації поліпептидних ланцюгів відбуваються в ендоплазматичному ретикулумі (ЕПР). Ферменти, що беруть участь в утворенні нативної конформації білка, називаються *фолдазами*. Нині відомі такі фолдази, як *протеїндисульфідізомераза* та *пептидилпроліл-цис-транс-ізомераза*.

Порушення утворення нативної конформації поліпептидних ланцюгів супроводжуються патологічною агрегацією білків і відкладанням їх у клітинах або навколо них — *амілоїдозом*. Прикладом є інфекційне захворювання куру: в одному з білків головного мозку відбувається мутація, яка порушує можливість утворення нативної конформації білка, при цьому в людини розвиваються всі такі самі симптоми, що і при коров'ячому сказі у тварин. Іншим прикладом є хвороба Альцгеймера, яка су-

проводжується деменцією внаслідок відкладання амілоїду у вигляді бляшок і відповідною загибеллю нейронів у гіпокампі та корі головного мозку.

Рефолдинг ушкоджених нефункціональних поліпептидів відбувається за допомогою *шаперонінів* — складних олігомерних циліндричних структур з молекулярною масою 800 кДа, у центрі яких відбувається згортання поліпептидного ланцюга.

Шаперони (білки з молекулярною масою до 100 кДа) були відкриті як білки теплового шоку, оскільки їх кількість збільшується при стресах, зумовлених тепловим шоком, хімічними впливами, УФ-випромінюванням тощо. Шаперони виконують такі функції:

1) укладання молекули білка в просторі;

2) транспортування поліпептидів від ендоплазматичного ретикулуму до субклітинних структур;

3) регуляцію функцій інших молекул. Наприклад, під час взаємодії стероїдного гормону з цитозольним рецептором шаперон Hsp90 витісняється з комплексу. Після цього гормон-рецепторний комплекс набуває здатності зв'язуватися з ДНК, мігрує в ядро і впливає на транскрипцію.

Шаперони мають спорідненість до гідрофобних ділянок поліпептидного ланцюга. Взаємодія з шаперонами — енергозалежний процес: при звільненні шаперонів гідролізується АТФ. Зв'язуючись із розгорнутим або частково розгорнутим поліпептидним ланцюгом, одні шаперони утримують його у початковому вигляді і перешкоджають "заплутуванню", утворенню неправильних структур, інші — сприяють перенесенню ланцюга в різні субклітинні утворення, треті — створюють умови для ефективного згортання білка. У більшості тканин і клітин вміст шаперонів значно знижується в процесі старіння.

Під час ушкодження клітин шаперони вивільняються з клітин і потрапляють у плазму. Разом з тим підвищення вмісту шаперонів у плазмі крові може бути результатом їх активної екскреції у кровотік для забезпечення високих протективних концентрацій.

Структурні модифікації поліпептидного ланцюга можуть відбуватися як під час трансляції, так і після завершення синтезу білка на рибосомах. Ці конформаційні та структурні зміни поліпептидних ланцюгів називаються *посттрансляційними змінами*. Розрізняють такі види посттрансляційних модифікацій: *обмежений протеоліз, фосфорилювання, глікозилування, йодування, гідроксилування, ацетилування, метилування, приєднання простетичних груп* та ін.

У результаті трансляції не завжди утворюється функціонально активний білок. Частина білків синтезується у вигляді неактивних молекул-попередників. Вони зазнають *обмеженого протеолізу* специфічними ендопротеазами. Деякі білки гідролізуються в ендоплазматичному ретикулумі, або в апараті Гольджі, інші — після секреції. Наприклад, пепсин активується за наявності HCl і аутокаталітично, трипсиноген перетворюється під дією ентерокінази з утворенням активного трипсину. Аналогічно активуються інші протеолітичні ферменти травлення.

Прикладом послідовного двостадійного протеолізу є утворення активних форм пептидних гормонів (інсуліну, глюкагону) з препрогормонів. В ендоплазматичному ретикулумі вирізається N-кінцевий сигнальний пептид молекули-попередника з утворенням неактивного прогормону. Потім прогормон у секреторних гранулах, що утворюються в апараті Гольджі, зазнає дії ендо- або екзопротеїназ і перетворюється на активний гормон.

Фосфорилювання білків відбувається за залишками серину, треоніну, тирозину під дією специфічних протеїнкіназ. Дефосфорилювання білків каталізують фосфопротеїнфосфатази. Фосфорилювання-дефосфорилювання — найпоширеніший шлях регуляції основних метаболічних шляхів обміну вуглеводів, ліпідів, білків. Наприклад, фосфорилювання за дії протеїнкінази А триацилгліцеролліпази і ацетил-КоА-карбоксилази зумовлює активацію ліполізу і гальмування ліпогенезу.

Глікозилування. Білки, що входять до складу плазматичних мембран, або ті, що секретуються з клітин, зазнають глікозилування, наприклад гормони (складні білки тиреотропін, гонадотропіни), протеоглікани сполучної тканини. Вуглеводні ланцюги приєднуються до гідроксильних груп серину і треоніну (О-глікозилування) або аспарагіну (N-глікозилування). Послідовне приєднання вуглеводного фрагмента відбувається в ендоплазматичному ретикулумі й апараті Гольджі.

Йодування. Бічні радикали тирозину в складі тиреоглобуліну зазнають йодування під дією специфічних пероксидаз з утворенням моно- та дийодпохідних тирозину у складі тиреоглобуліну.

Карбоксилування. Активація білкових факторів згортання крові II (протромбіну), VII (проконвертину), IX (фактора Кристмаса), X (фактора Стюарта) відбувається шляхом γ-карбоксилування залишків глутамінової кислоти за дії ферментної системи, кофактором якої є вітамін К.

Гідроксилування. В ендоплазматичному ретикулумі фібробластів поширеним видом посттрансляційної модифікації білків є гідроксилування залишків проліну і лізину в ланцюгах тропоколагену. Гідроксилування відбувається в системі мікросомального окиснення за участю цитохрому Р-450 та наявності вітаміну С.

Ацетилування під дією ацетилтрансфераз, *метилування* під дією метилтрансфераз характерне для гістонових білків, які виступають регуляторами транскрипції.

АДФ-рибозилування фактора елонгації 2 за дії АДФ-рибозилтрансферази дифтерійного токсину (див. п. 10.6.) призводить до його інактивації. АДФ-рибозилування аденілатциклази ентероцитів під дією холерного токсину сприяє активації ферменту.

Приєднання простетичної групи з утворенням складних білків і об'єднання протомерів олігомерних білків також належать до посттрансляційних змін білка. До деяких білків приєднується вуглеводний або ліпідний компонент, нуклеотиди, кофактори, йони металів.

Транслокація білків. Перенесення білків через біомембрани здійснюється спеціальними транспортними системами: пориновим комплексом, білками-переносниками, везикулярним транспортом.

1. *Пориновий комплекс.* З цитоплазми в ядро білки потрапляють через великий (125 000 кДа) заповнений водою пориновий комплекс. Транспорт білків через цей комплекс є енергозалежним і тому може регулюватися. Ядерні білки несуть одну або кілька сигнальних послідовностей, за допомогою яких вони зв'язуються з пориновим комплексом та імпортуються зі збереженням третинної структури.

2. *Переносники білків.* Імпорт білків з цитоплазми в органели здійснюється білками-переносниками, які є білковими комплексами і переносять лінійні поліпептиди через біомембрани з використанням енергії гідролізу АТФ. Специфічність процесу забезпечується завдяки зв'язуванню сигнальної послідовності з найближчим рецептором. Процеси розгортання та вторинного укладання білків контролюються шаперонами.

3. *Везикулярний транспорт.* Перенесення білків від одних органел до інших відбувається за допомогою везикул. Везикули відокремлюються від мембран однієї органели, а потім зникають, зливаючись із мембраною іншої органели. Білки переносяться в порожнині везикули або у складі мембран подібно до інтегральних білків.

Закріплення білків у мембранах. Білки, що синтезуються в шорсткому ЕПР і несуть "стоп-транспорт-сигнал", залишаються в мембрані ЕПР і закріплюються там за рахунок гідрофобних взаємодій як інтегральні мембранні білки. Фіксація білка в мембрані може бути також здійснена шляхом приєднання ліпофільного якоря, роль якого виконують жирні кислоти (пальмітинова, міристинова) або ізопреноїди (фарнезол, геранілгераніол). Такі периферійні мембранні білки приєднують ліпіди під час трансляції або одразу після неї.

Деякі білки несуть на С-кінці глікозильований фосфатидилінозит. До цієї групи входить багато адгезивних молекул, наприклад протеоглікан гепаринсульфат, ряд мембранних ферментів (лужна фосфатаза, ацетилхолінестераза та різні протеїнази).

10.4.3. Регуляція біосинтезу білка

Біосинтез білка — процес регульований. Репродукція вірусів в інфікованих клітинах, ріст і спороутворення у бактерій, диференціювання та висока спеціалізація ідентичних за геномом клітин у багатоклітинних, формування тканин і розвиток ембріонів — в основі всіх цих процесів лежить перемикання синтезу одних білків на інші, необхідні на певному конкретному етапі життєдіяльності та розвитку організму. Досягти такого своєчасного і злагодженого перемикання дають змогу молекулярно-генетичні системи керування та контролю активності (експресії) генів.

Регуляція синтезу білка у людини здійснюється як на рівні транскрипції, так і на рівні трансляції. У першому випадку виявляється вибірковість дії різних регуляторів (індукторів) на окремі гени.

Для пояснення механізмів регуляції біосинтезу білка у прокаріотів французькі вчені Ф. Жакоб і Ж. Моно в 1961 р. запропонували теорію оперону.

Об'єктом дослідження була *Escherichia coli (E. coli)*. При додаванні в середовище, на якому культивувався цей мікроорганізм, глюкози і лактози було відзначено, що *E. coli* споживала тільки глюкозу, а лактоза залишалася нерозщепленою. Якщо ж у середовище додавали тільки лактозу, то бактерії починали її катаболізувати. Це свідчило про наявність механізмів регуляції біосинтезу білка в *E. coli*, оскільки під впливом зміни хімічного складу середовища включався синтез ферментів, що розщеплювали лактозу. На основі цих експериментів було запропоновано модель *lac-оперону* (*lac* — скорочено від слова "лактоза") (рис. 10.14). Ф. Жакоб і Ж. Моно постулювали існування таких генів: *гена-регулятора, гена-промотора, гена-оператора* та *структурних генів*. Причому ген-регулятор може знаходитися далеко від інших генів. Ген-оператор разом зі структурними генами називаються *опероном*. У lac-опероні є три структурних гени, що кодують білки-ферменти, біосинтез яких і регулюється. Ферменти, інформація про будову яких міститься в структурних генах, забезпечують катаболізм лактози. У разі відсутності лактози в середовищі синтез цих білків блокований, тому що при транскрипції гена-регулятора утворюється мРНК, яка кодує білок-репресор. Білок-репресор взаємодіє з геном-оператором, що перешкоджає приєднанню ДНК-залежної РНК-полімерази до гена-промотору, і транскрипція структурних генів не відбувається (рис. 10.14, *а*).

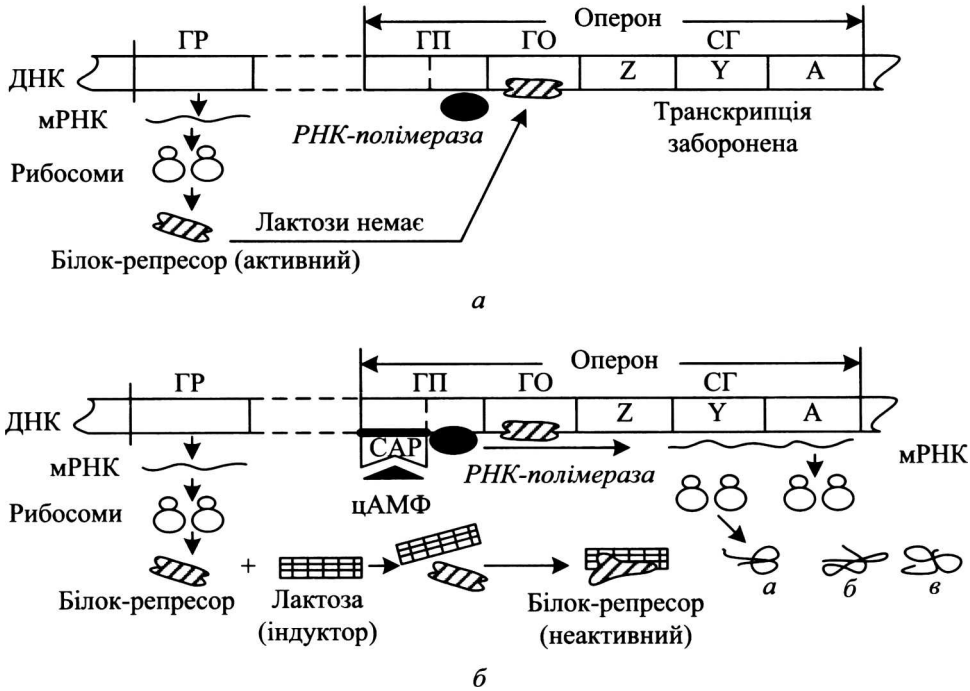


Рис. 10.14. **Регуляція синтезу білка шляхом індукції** *(за Ф. Жакобом та Ж. Моно):* ГР — ген-регулятор, ГП — ген-промотор, ГО — ген-оператор; СГ — структурний ген

Якщо глюкози немає, а в середовищі міститься лактоза, остання взаємодіє з білком-репресором і інактивує його. Неактивний білок-репресор втрачає можливість зв'язуватися з геном-оператором, тоді індукується транскрипція структурних генів і наступний синтез білків, необхідних для утилізації лактози (рис. 10.14, *б*). Отже, лактоза в lac-опероні є індуктором. Розпочатий синтез білків припиняється, коли *E. coli* розщепить лактозу, бо за відсутності індуктора репресор знову стає активним.

Ген-промотор lac-оперона містить дві ділянки: вхід для ДНК-залежної РНК-полімерази, необхідний для прикріплення цього ферменту, і CAP-ділянку, до якої приєднується білок, що активує катаболітний ген (англ. CAP — *catabolite activator protein*), у комплексі з цАМФ. Якщо в середовищі наявні і глюкоза і лактоза, розщеплюється тільки глюкоза, тому що за наявності останньої концентрація цАМФ значно знижується, CAP-ділянка промотора залишається вільною, РНК-полімераза не може приєднатися до "входу", і транскрипція структурних генів не відбувається.

Дещо інший принцип функціонування у *his-оперона*, виявленого в *Salmonella typhimurim* та інших мікроорганізмах (рис. 10.15).

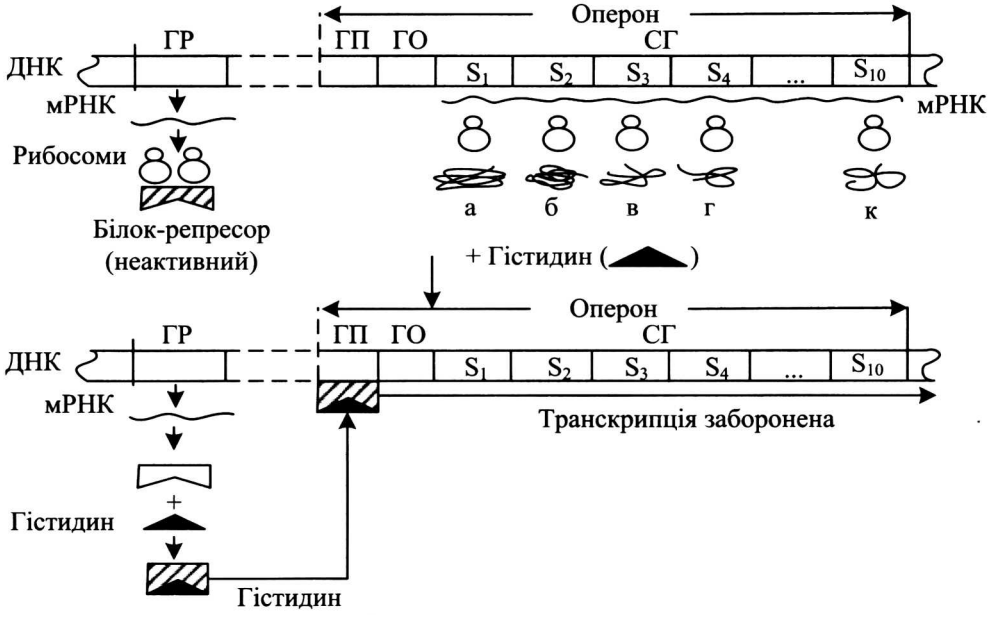


Рис. 10.15. **Репресія кінцевим продуктом гістидинового оперона**

His-оперон містить 9 структурних генів, що кодують ферменти, відповідальні за біосинтез амінокислоти гістидину. У his-опероні білок-репресор синтезується неактивним (апорепресор). Гістидин, що є корепресором, з'єднуючись із апорепресором, утворює активний холорепресор. Якщо гістидину не вистачає, репресор стає неактивним, і відбувається біосинтез ферментів, що каталізують утворення цієї амінокислоти. Коли гістидин накопичується, його синтез припиняється внаслідок зв'язування

активного холорепресора з геном-оператором. Отже, lac-оперон працює за принципом *індукції,* а his-оперон — за принципом *репресії.*

Складність життєвого циклу еукаріотів визначає ряд особливостей регуляції транскрипції їхніх генів. У багатоклітинних організмах велика кількість генів функціонує тільки на певних стадіях ембріогенезу та постембріонального розвитку. Процес формування органів і тканин супроводжується проліферацією окремих груп клітин, а також упорядкованим у часі й просторі переміщенням клітин. Для здійснення повноцінної експресії та правильного функціонування генів еукаріотичних організмів потрібна злагоджена робота додаткових генів, багато з яких розміщені віддалено від регульованих генів. Особливий характер експресії генів еукаріотів забезпечується, з одного боку, унікальною здатністю використовувати для регуляції транскрипції зміни структури хроматину, а з другого — різними механізмами високоспецифічних білок-білкових і білково-нуклеїнових взаємодій. Регуляторні послідовності нуклеїнових кислот, фактори транскрипції та інші регуляторні білки можуть об'єднуватися у великі регуляторні комплекси, і кожне нове сполучення факторів надає комплексу особливих властивостей.

Таким чином, для координації роботи генів у організмі еукаріотів є спеціальні системи, що здійснюють виникнення регуляторних сигналів, їх специфічне розпізнавання та передачу.

В еукаріотів регуляторну функцію можуть виконувати гістони та інші білки, що входять до складу хроматину і впливають на РНК-полімеразну активність. Гістони і негістонові білки (НГБ) тісно взаємодіють із ДНК, тому їх посттрансляційні ковалентні модифікації можуть регулювати експресію генів в еукаріотів. До таких модифікацій належать ацетилування, фосфорилювання, метилування, АТФ-рибозилування, убіквітинування, сумоїлування тощо.

Модифікації можуть бути активувальними чи репресувальними. Наприклад, ацетилування гістонів веде до активації транскрипції. Приєднання ацетильних груп до залишків певних лізинів у N-кінцевих "хвостиках" гістонів H2A, H2B, H3 і H4 нейтралізує їхній позитивний заряд і зменшує міцність їхнього зв'язку із ДНК. При цьому компактність хроматину знижується, а його доступність для транскрипційного апарату збільшується. Зокрема, полегшується зв'язування факторів транскрипції з їхніми елементами розпізнавання на ДНК, що забезпечує прискорення транскрипції. Ступінь ацетилування гістонів визначається активністю двох типів ферментів — ацетилтрансфераз і деацетилаз. Ряд активаторів транскрипції, що беруть участь у регуляції клітинного росту і диференціювання, мають гістонацетилтрансферазну активність. Репресори ж транскрипції асоційовані з деацетилазною активністю.

Метилування гістонів, як правило, також сприяє посиленню транскрипції, а фосфорилювання — конденсації хроматину та ослабленню транскрипції.

Відомі також сполуки гістонів із білками убіквітином (молекулярна маса близько 8600 Да) та SUMO (*small ubiquitin-related modifier*, молекулярна маса приблизно 11 600 Да), які також мають регуляторне значення.

Численні модифікації, що відбуваються в певних місцях гістонів, іноді називають гістоновим кодом. Він бере участь у підтриманні різних структурно-функціональних станів хроматину (таких як еухроматин і гетерохроматин), а також впливає на білок-білкові взаємодії різних факторів із комплексами гістонів і ДНК, що у свою чергу регулює активність генів. Так, фосфорилювання в 10-му та 28-му положеннях залишків серину гістону Н3 є маркером конденсації хромосом, а комбінація фосфорилювання серину в 10-му й ацетилування лізину в 14-му положеннях гістону Н3 є ознакою активної транскрипції. Модифікації гістонів розпізнаються поєднувальними доменами деяких специфічних білків, що впливають на функції інших білків, у тому числі ферментів. Таким чином реалізується інформація, закодована в модифікаціях гістонів, що є основою для епігенетичного (не пов'язаного з ДНК) спадкування.

Негістонові білки відіграють роль специфічних регуляторів транскрипції, оскільки можуть зв'язуватися зі специфічними ділянками ДНК завдяки своєму негативному заряду. Полегшуючи транскрипцію в місцях зв'язування з ДНК, НГБ виступають позитивними регуляторами. Особливо ефективно активують транскрипцію фосфорильовані негістонові білки, що утворюють комплекс із позитивно зарядженими гістонами, відтягують їх від певної ділянки ДНК, що полегшує транскрипцію.

До регуляторів транскрипції в еукаріотів належать і молекули низькомолекулярної стабільної ядерної РНК, яка міститься в ядрі у комплексі з білком (рибонуклеопротеїни). Такий рибонуклеопротеїн "включає" вибірково гени шляхом комплементарної взаємодії з акцепторними ділянками транскриптонів.

Кожний із цих механізмів полегшує зв'язування РНК-полімерази з промотором і утворення РНК копій транскриптону. Після припинення дії індуктора відбувається відокремлення модифікованих груп від гістонів. Останні з'єднуються з ДНК і зупиняють транскрипцію. Негістонові білки зазнають аналогічних змін: вони знову зв'язуються з хроматином, а частина їх розпадається і замінюється новими молекулами, які надходять із цитоплазми.

Регуляція синтезу білка на рівні трансляції відбувається на трьох рівнях: 1) позитивна регуляція на основі різної спорідненості мРНК до рибосоми і факторів ініціації (дискримінація мРНК) під час ініціації, що визначає різну швидкість синтезу окремих білків; 2) негативна регуляція білками-репресорами, які зв'язуються з мРНК і блокують ініціацію (трансляційна репресія) — специфічні білки-репресори гальмують синтез окремих білків; 3) пригнічення ініціації трансляції шляхом індукованого фосфорилювання eIF-2 — тотальна регуляція. Тотальна регуляція в еукаріотів — найпоширеніший шлях регуляції трансляції за дії стресових факторів (вірусні інфекції, нестача заліза, амінокислотне голодування тощо). Ступінь гальмування білкового синтезу залежить від сили і тривалості дії стресового фактора. Стресові фактори є активаторами специфічної фосфокінази, яка фосфорилює eIF-2.

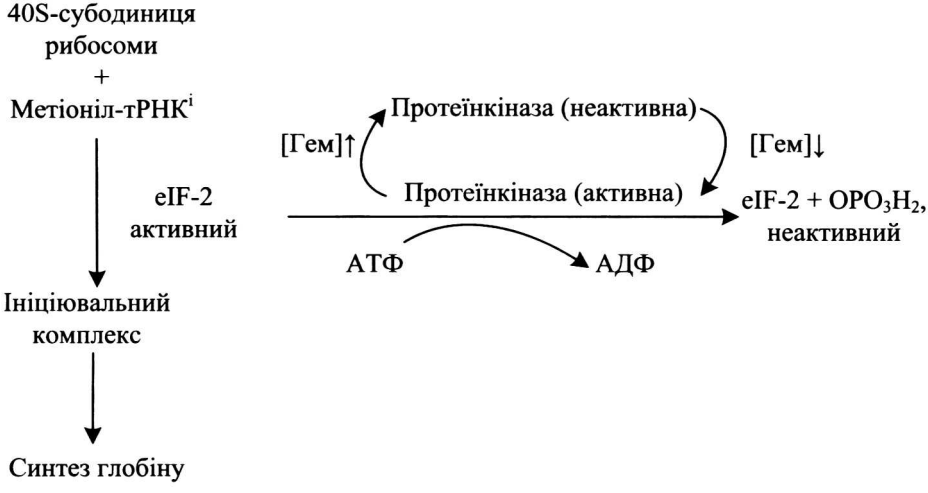
Отже, регуляція експресії генів може здійснюватися на кількох рівнях: генному (зміна кількості та локалізації генів), транскрипційному та посттранскрипційному (характер і кількість синтезованих мРНК, їх постсинтетична модифікація), трансля-

ційному та посттрансляційному (відбір мРНК на рибосомах, постсинтетична модифікація поліпептидів) і функціональному (алостерична регуляція активності ферментів).

10.4.4. Молекулярні механізми контролю трансляції на прикладі біосинтезу глобіну

Прикладом регуляції трансляції на рівні ініціації є регуляція гемом синтезу глобіну. При недостатньому надходженні гема синтез глобіну блокується на рівні гальмування ініціації трансляції шляхом фосфорилювання еукаріотичного фактора ініціації eIF-2. Еукаріотичний фактор ініціації eIF-2 активний у дефосфорильованій формі. Він інактивується фосфорилюванням під дією специфічної протеїнкінази (eIF-2-протеїнкіназа). Ця протеїнкіназа активна у фосфорильованій формі і неактивна у дефосфорильованій. Фосфорилювання eIF-2-протеїнкінази здійснюється цАМФ-залежною протеїнкіназою. Активація протеїнкінази А призводить до фосфорилювання eIF-2-протеїнкінази, яка фосфорилює eIF-2 і перетворює його на неактивну форму. Синтез глобіну припиняється.

Гем є індуктором синтезу глобіну. Він блокує дисоціацію неактивної протеїнкінази А на каталітичні й регуляторні субодиниці. Тому фактор eIF-2 залишається в нефосфорильованій активній формі, відбувається синтез глобіну на рибосомах:



10.5. АНТИБІОТИКИ — ІНГІБІТОРИ МАТРИЧНИХ СИНТЕЗІВ

Існує велика група речовин, які інгібують синтез ДНК, РНК, білків. Деякі з них використовують у медицині для лікування інфекційних хвороб, пухлинних новоутворень, а інші виявилися для людини токсинами.

Дія інгібіторів матричних біосинтезів як лікарських препаратів ґрунтується на модифікації матриць (ДНК, РНК), рибосом або на інактивації ферментів. Центральне місце серед таких інгібіторів належить антибіотикам. *Антибіотики* — різноманітні за хімічною будовою речовини, здатні в малій кількості пригнічувати розмноження бактерій та інших мікроорганізмів, а також вірусів і клітин.

Більшість антибіотиків продукуються мікроорганізмами. Проте існують і синтетичні антимікробні речовини, такі як сульфаніламіди та інгібітори гіраз. Деякі антибіотики специфічно взаємодіють з прокаріотичними рибосомами і пригнічують синтез білків мікроорганізмів. Найефективніші антибіотики (тетрацикліни, лінкоміцин, еритроміцин, левоміцетин) не взаємодіють із компонентами еукаріотичних рибосом і є нетоксичними для еукаріотичних клітин.

Інгібітори реплікації — протипухлинні препарати. Антибіотики, що взаємодіють із ДНК, порушують її матричну функцію і зумовлюють пригнічення процесів реплікації та транскрипції.

Дауноміцин, доксорубіцин, актиноміцин D взаємодіють з молекулою ДНК так, що циклічна структура цих сполук вбудовується (інтеркалює) між парами основ Г–Ц. Це призводить до локальної зміни структури ДНК та інгібування реплікації і транскрипції. Оскільки ДНК має переважно однакову будову в усіх клітинах, інтеркалятори є токсичними як для прокаріотів, так і для еукаріотів. Тому ці препарати мають протипухлинну дію і використовуються для лікування злоякісних новоутворень.

Вибірковість дії протипухлинних антибіотиків невелика і зумовлена вищою порівняно з нормальними клітинами швидкістю синтезу ДНК і РНК, а також підвищеною проникністю клітинних мембран пухлинних клітин. Ці сполуки є токсичними для нормальних клітин організму, що швидко діляться, таких як стовбурові клітини кровотвірної системи, клітини слизової оболонки шлунка і кишок, фолікулів волосся.

Актиноміцин D — надзвичайно токсична сполука для організму, тому його використовують переважно у науково-дослідницькій роботі для вивчення процесингу первинних транскриптів РНК.

До препаратів, що пригнічують реплікацію, належать алкілувальні агенти та інгібітори ДНК-топоізомерази II. Останні називають інгібіторами ДНК-гірази — ферменту прокаріотичних клітин, який є аналогом еукаріотичної ДНК-топоізомерази II. Цей фермент відповідає за релаксацію суперспіралізованої ДНК, що необхідно для зчитування генетичної інформації. До інгібіторів ДНК-гіраз належать налідиксова кислота, фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин), новобіоцин та номерміцин. Інгібітори ДНК-гірази також можуть запобігати транскрипції шляхом передчасної термінації синтезу ланцюга РНК, наприклад *кордицепін*.

Інгібітори транскрипції і трансляції — антибактеріальні препарати. До препаратів, що мають протибактеріальну дію, належать речовини, які блокують синтез РНК або білка. Препарати антибактеріальної групи вирізняються високою вибірковістю і є порівняно малотоксичними для людини. Це пояснюється відмінностями в структурі РНК-полімераз, РНК та білків рибосом в еукаріотичних та прокаріотичних клітинах.

До цієї групи належить *рифампіцин,* який отримують на основі природного антибіотика рифаміцину. Антибіотики з родини рифампіцину інгібують лише бактеріальну ДНК-залежну РНК-полімеразу, зв'язуючись з β-субодиницею ферменту і перешкоджаючи ініціації транскрипції. Рифампіцин блокує всі види бактеріальних РНК-полімераз, отже, блокує синтез мРНК, рРНК та тРНК бактерій. Його використовують для лікування туберкульозу, оскільки рифамипіцин не впливає на роботу ядерних РНК-полімераз еукаріотичних клітин. Однак він може пригнічувати синтез мітохондріальних РНК у дозах, вищих за терапевтичні.

Велика група антибіотиків є *інгібіторами трансляції*: тетрацикліни, еритроміцин, пуроміцин, хлорамфенікол та аміноглікозиди.

Один із найвідоміших аміноглікозидів — *стрептоміцин* гальмує зв'язування формілметіоніл-тРНК з П-центром ініціювального комплексу прокаріотичної рибосоми. Крім того, він спричинює помилки під час зчитування інформації з мРНК. Його часто призначають при лікуванні інфекційних захворювань серця.

Аміноглікозид *гентаміцин* (неоміцин) також викликає помилки зчитування шляхом взаємодії його з малою субодиницею рибосоми (але місце з'єднання інше, ніж для стрептоміцину).

Аміноглікозид *касугаміцин* зв'язується з малими субодиницями рибосом та інгібує ініціацію трансляції. Чутливість до цього антибіотика залежить від метилування основ, що в нормі відбувається на двох суміжних аденінових залишках на малій субодиниці рРНК.

До антибіотиків широкого спектра дії відносять *тетрацикліни*. Вони зв'язуються з 30S-субодиницею рибосоми і блокують приєднання аміноацил-тРНК в А-центр рибосоми, тим самим порушуючи елонгацію поліпептидного ланцюга. Тетрацикліни ефективні стосовно збудників багатьох хвороб.

Левоміцетин (*хлорамфенікол*) також є антибіотиком широкого спектра дії. Він інгібує синтез білка внаслідок пригнічення пептидилтрансферазної активності 50S-субодиниці рибосоми. При цьому пептидил-тРНК залишається асоційованою з рибосомою. Імовірно, що левоміцетин впливає й на транслокацію.

Значна подібність прокаріотичних і мітохондріальних рибосом є причиною високої токсичності тетрацикліну та левоміцетину.

Пеніциліни і цефалоспорини належать до групи β-лактамних антибіотиків, що продукуються цвіллю штаму *Penicillum*. У структурі цих молекул є реакційноздатне β-лактамне кільце, що зумовлює інгібування синтезу клітинних стінок у грамнега-

тивних мікроорганізмів. Антибіотики блокують фермент, що забезпечує утворення поперечних зв'язків у структурі білків клітинної стінки бактерій. Необоротне інгібування активності цього ферменту призводить до утворення змінених клітинних стінок і загибелі бактерій у процесі розмноження.

Еритроміцин, макролідний антибіотик, запобігає транслокації прокаріотичних рибосом, зв'язуючись із 50S-рибосомальною субодиницею.

Пуроміцин — структурний аналог аміноацил-тРНК. Він зв'язується з рибосомальним А-центром прокаріотів та еукаріотів і блокує зв'язування з нею іншої аміноацил-тРНК. Його аміногрупа утворює пептидний зв'язок з карбоксильною групою пептидил-тРНК, що міститься в П-центрі. Утворений пептид із С-термінальним пуроміцином передчасно вивільнюється з рибосоми ще до завершення трансляції. Пуроміцин пригнічує трансляцію як у прокаріотів, так і в еукаріотів.

Циклогексимід інгібує пептидилтрансферазну активність 60S-рибосомальної субодиниці, зв'язуючись з РНК-компонентом рибосоми, гальмуючи синтез білка в еукаріотів. Цей антибіотик не використовують у клініці, але він важливий для з'ясування ролі синтезу білків у метаболічних процесах, зокрема індукції ферментів гормонами.

10.6. ВІРУСИ І ТОКСИНИ — ІНГІБІТОРИ МАТРИЧНИХ СИНТЕЗІВ У ЕУКАРІОТИЧНИХ КЛІТИНАХ

Віруси. Генетичний матеріал вірусів представлений молекулою ДНК або РНК. Він, як правило, невеликий і містить інформацію лише про деякі специфічні білки й ферменти, необхідні для репродукції вірусу. Після зараження клітини вірусом з високою швидкістю починається синтез вірусних ДНК, РНК і білків з використанням ферментів і білків, субстратів і джерел енергії клітини господаря. При цьому синтез власних нуклеїнових кислот і білків в інфікованих клітинах припиняється. Репродукція вірусних частинок триває аж до загибелі зараженої клітини.

Токсини. Причиною загибелі людей унаслідок отруєння блідою поганкою *Amanita phalloides* є токсин α-*аманітин*, який міститься в тілі гриба і спричинює необоротну дисфункцію печінки та нирок. Висока токсичність цієї сполуки для людини пов'язана з тим, що вона інгібує еукаріотичні РНК-полімерази. Найчутливішою до отрути є РНК-полімераза II, що каталізує синтез мРНК. LD_{50} α-аманітину становить 0,1 мг/кг маси тіла.

Група рослинних лектинів, таких як арбін, α-сарцин та рицин, є дуже токсичними для еукаріотичних клітин. Вони блокують зв'язування аміноацил-тРНК з А-сайтом рибосоми. Токсин грибів α-*сарцин* є РНК-азою, яка перешкоджає зв'язуванню аміноацил-тРНК, руйнуючи фосфодіефірний зв'язок у 23—28 S рРНК.

Білок *рицин*, виділений з рицини звичайної, має N-глікозилазну активність і видаляє один залишок аденіну з 28S рРНК великої субодиниці рибосоми та інгібує синтез білка в еукаріотів. Рицин — білковий компонент рицинової олії, іноді використо-

вується як проносний засіб. Через високу токсичність рицину лікування рициновою олією проводять короткими курсами, оскільки тривале вживання може спричинити безперервний пронос, порушення роботи кишок і навіть загибель хворого.

Синтез білка в еукаріотів також може бути пригнічений токсинами бактеріального походження. Деякі штами *E. coli* виділяють позаклітинні токсини, які впливають на інші бактерії. Один з них, *коліцин Е3*, — РНК-аза, яка гідролізує 16S рРНК у мРНК-зв'язувальній послідовності та декодувальній ділянці.

Іншим прикладом є токсин, що продукується збудником дифтерії *Corynebacterium diphteriae*. У цитоплазмі клітин господаря під впливом протеолітичних ферментів токсин розщеплюється на 2 фрагменти, один з яких — фермент АДФ-рибозилтрансфераза. Цей фермент каталізує АДФ-рибозилування та інактивацію фактора елонгації EF-2:

$$\text{EF-2} + \text{НАД}^+ \rightarrow \text{АДФ-рибозил-EF-2} + \text{Нікотинамід} + \text{H}^+.$$

В умовах *in vitro* ця реакція оборотна, але при pH і концентрації нікотинаміду, які є в клітинах, вона стає необоротною. АДФ-рибозилування фактора EF-2 відбувається за специфічною амінокислотою дифталамідом, який утворюється шляхом посттрансляційної модифікації гістидину і є акцептором АДФ-рибози. Модифікація фактора EF-2 призводить до припинення біосинтезу білка в інфікованих клітинах та до їх загибелі. З дією токсину пов'язані основні симптоми дифтерії.

АДФ-рибозилування характерне для дії холерного токсину і токсинів деяких патогенних штамів *E. coli*. *Холерний токсин* каталізує АДФ-рибозилування гуанідиніуму — групи специфічних залишків аргініну в гуаніннуклеотидзв'язувальному білку аденілатциклази. Це активує аденілатциклазу ентероцитів. Утворена цАМФ стимулює секрецію води та електролітів ентероцитами кишок, що призводить до зневоднення організму.

Токсини можуть бути використані для розроблення високоселективних цитотоксичних агентів і спрямовані проти конкретних клітин, зокрема злоякісних. Наприклад, рицин може бути зв'язаний з агентами, які вибірково зв'язуються з клітинними компонентами поверхні мембрани. Як селективні агенти використовуються моноклональні антитіла, гормони або інші ліганди клітинної поверхні.

10.7. БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ ІНТЕРФЕРОНІВ

Інтерферони — невеликі білки (глікопротеїни), що складаються приблизно зі 160 амінокислотних залишків. Вони секретуються деякими клітинами хребетних у відповідь на зараження вірусами і перешкоджають поширенню вірусної інфекції. Цей клас білків синтезується у винятково малих кількостях: від нанограмів до пікограмів, але є дуже активним неспецифічним противірусним агентом (10^6—10^9 одиниць антивірусної активності на 1 мг білка). Це відповідає здатності однієї молекули інтерферону захистити від інфекції одну клітину.

У людини 14 генів, що кодують α-інтерферони, які продукуються В-лімфоцитами і макрофагами, 5 генів β-інтерферонів, які забезпечують утворення відповідних білків фібробластами, та один ген γ-інтерферону, експресія якого відбувається в Т-лімфоцитах. Зв'язуючись із рецепторами плазматичної мембрани уражених клітин, ці білки стимулюють синтез ферментів, здатних руйнувати мРНК вірусів і припиняти синтез білків на рибосомах, перешкоджаючи тим самим експресії вірусних генів у клітинах еукаріотів.

Противірусна дія інтерферонів відбувається у трьох напрямах:

— інгібування синтезу білків, необхідних для реплікації вірусів;

— стимулювання синтезу ферменту олігонуклеотидполімерази, що каталізує утворення 2′,5′-олігоаденілатних послідовностей, які є активаторами рибонуклеази;

— активування синтезу протеїнкінази, яка фосфорилює і тим самим інактивує фактор ініціації eIF-2: eIF-2 + АТФ → eIF-2-OPO_3H_2 + АДФ.

У результаті синтез усіх білків в інфікованих клітинах припиняється. Клітини гинуть, але разом з ними зупиняється розмноження вірусів і починається одужання.

Сьогодні інтерферони, отримані промисловим шляхом з використанням техніки клонування генів, широко використовують при лікуванні грипу, поліомієліту, вітряної віспи, герпесу, гепатиту тощо. Хороші результати показує використання інтерферонів у терапії деяких видів злоякісних пухлин, переважно гемобластозів, хоча їхня роль у хіміотерапії пухлин дотепер залишається малозрозумілою.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. У процесі транскрипції здійснюється синтез комплементарної молекули РНК на матриці ДНК. Який фермент каталізує цей процес?

A. Хеліказа
B. Праймаза
C. ДНК-полімераза
D. ДНК-залежна РНК-полімераза
E. Топоізомераза

2. Процес виправлення ушкоджень у генах має назву:

A. Трансверзія
B. Транзиція
C. Репарація
D. Реплікація
E. Трансляція

3. Хворому на бронхіт призначено тетрациклін, який гальмує зв'язування аміноацил-тРНК у А-ділянці рибосоми. Яка стадія експресії генів прокаріотів гальмується під дією цього антибіотика?

A. Ініціація трансляції
B. Елонгація трансляції
C. Термінація трансляції
D. Фолдинг
E. Рекогніція

4. Дифтерійний токсин гальмує синтез білка в еукаріотичних клітинах шляхом хімічної модифікації фактора елонгації 2, а саме:
   A. Фосфорилювання
   B. АДФ-рибозилування
   C. Метилування
   D. Алкілування
   E. Обмеженого протеолізу

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Як ультрафіолетове випромінювання впливає на структуру ДНК? Які способи репарації ДНК ви знаєте?
2. Опишіть процесинг РНК. Яка його основна мета?
3. У чому полягає суть посттрансляційної модифікації білка? Яке значення має цей процес?
4. Чому антибіотики використовують для лікування інфекційних захворювань? Який механізм їхньої дії на мікроорганізми?

Розділ 11
ОСНОВИ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГЕНЕТИКИ

Матеріальними носіями спадкової інформації від покоління до покоління у людини, як і у більшості організмів, є хромосоми клітинних ядер. Загальну характеристику повного набору хромосом (їх число, форма, розміри та інші ознаки) називають *каріотипом.* Розрізняють *видовий* каріотип, властивий кожному біологічному виду, та *індивідуальний* — властивий певному організму. Каріотип зазвичай вивчають за допомогою фіксації та фарбування клітин на стадії метафази. У ядерних соматичних клітинах людини міститься 46 хромосом: 44 аутосоми і 2 статеві хромосоми. У більшості ссавців і людини жіноча стать гомогаметна (статеві хромосоми XX), а чоловіча — гетерогаметна (статеві хромосоми XY). Нормальний каріотип людини позначають у такий спосіб: 46, XX (жіночий) і 46, XY (чоловічий). Однак не у всіх біологічних видів статеві хромосоми позначаються буквами X й Y, самці можуть бути гомогаметними, а самки — гетерогаметними. Наприклад, статеві хромосоми самок птахів — ZW, а самців — ZZ.

Основні відмінності організації геному в еукаріотів і прокаріотів такі:

1. Геном прокаріотичних клітин, як правило, представлений однією молекулою ДНК, причому ядра як такого немає. В еукаріотів у середині ядра є кілька молекул ДНК, організованих у хромосоми.

2. ДНК прокаріотів має кільцеву будову, еукаріотів — лінійну.

3. Сумарна довжина і кількість ДНК в еукаріотів значно більша, ніж у прокаріотів. Так, в *E. coli* загальна фізична довжина ДНК становить 1,4 мм, в одній клітині організму людини — 2 м, а у всіх клітинах — 20 млрд км (що майже у 100 разів більше, ніж відстань від Землі до Сонця й у мільйон разів більше за довжину екватора). Маса ДНК *E. coli*, що кодує близько 2 тис. генів, — 0,005 пг, тоді як у ядрі однієї клітини людини міститься близько 6 пг ДНК, що відповідає величезному (100 тис.) числу генів.

4. В еукаріотів ДНК у хроматині зв'язана з білками гістонами, формуючи нуклеосоми. Залишки позитивно заряджених амінокислот (аргініну та лізину) гістонів взаємодіють із негативно зарядженою ДНК. У прокаріотичних організмах гістонів, як правило, немає, а нейтралізація зарядів здійснюється взаємодією ДНК з поліамінами (сперміном і спермідином), а також з йонами магнію.

5. Неядерний генетичний матеріал еукаріотів міститься у мітохондріях і хлоропластах. У прокаріотів цих органел немає. Однак, крім основної кільцевої ДНК, у них є також невеликі кільцеві молекули ДНК — плазміди (наприклад, плазміди, що визначають стійкість мікроорганізму до антибіотиків).

6. В еукаріотів, на відміну від прокаріотів, деякі гени наявні у вигляді безлічі копій (результат ампліфікації). Це необхідно для швидшого синтезу білків. Наприклад, відомо близько 1000 копій генів, що кодують гістони.

7. ДНК еукаріотів містить багато повторних некодувальних послідовностей. Такі послідовності можуть повторюватися частіше (понад 100 000 копій у розрахунку на

гаплоїдний геном) або рідше (10—10 000 копій) і мати різну довжину. Частина геному, зайнята повторними послідовностями, значно варіює для різних груп еукаріотів: наприклад, у дріжджів вона становить 20 %, у ссавців — 60 %, а у рослин може перевищувати 80 %. За орієнтацією в ДНК повтори можуть бути прямими, інвертованими, симетричними, а також паліндромами.

8. Гени еукаріотів містять *екзони* та *інтрони*. Наприклад, у гені овальбуміну 7 екзонів і 6 інтронів, причому загальна довжина інтронів становить 85 % довжини гена. Нуклеотидні послідовності інтронів видаляються з РНК (транскрибованої з гена) під час процесингу. У прокаріотів інтронів майже немає, їх виявлено тільки в нечисленних генах, що кодують рРНК і тРНК. Наприклад, у бактерій близько 95 % геному складається з кодувальних послідовностей, а в геномі ссавців та людини, за різними оцінками, на частку, що кодує, припадає всього 2—20 %.

9. Рибосоми еукаріотів приблизно вдвічі більші, ніж прокаріотів.

10. У прокаріотів біосинтез поліпептидного ланцюга починається з форміл-метіоніну, в еукаріотів — з метіоніну. Мітохондрії та хлоропласти еукаріотів містять кільцеві молекули ДНК і можуть ділитися. Біосинтез білка в цих органелах починається з форміл-метіоніну. Ці факти свідчать на користь припущення, що мітохондрії і хлоропласти — це нащадки прокаріотів, у яких у процесі еволюції виник симбіоз із еукаріотичними клітинами. Варто зазначити, що мітохондрії не здатні до самостійного існування, оскільки 95 % мітохондріальних білків кодується ядерною ДНК і лише 5 % власною.

11.1. ФАЗИ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ ЕУКАРІОТІВ. БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ ВСТУПУ КЛІТИНИ В МІТОЗ

Клітинним циклом (КЦ) називають сукупність процесів у клітині від моменту її появи в результаті попереднього поділу до її власного поділу або смерті. Різні типи клітин різняться за тривалістю клітинного циклу. Так, клітини епітелію, що вистилає кишки, діляться протягом усього життя людини, а зрілі нейрони вже не діляться. Розрізняють такі стадії клітинного циклу: М-фаза — поділ клітини (мітоз); G_1-фаза — період перед синтезом ДНК (пресинтетична фаза), коли відбувається синтез мРНК, білків та інших компонентів клітини; S-фаза — період реплікації ДНК (синтетична фаза); G_2-фаза — період між синтезом ДНК і мітозом. G_1-, S- і G_2-фази разом становлять інтерфазу. У разі обмеженої кількості поживних речовин або високої щільності клітинної популяції клітина переходить у стан спокою (G_0-фаза). У G_0-фазі перебувають також клітини, які пройшли диференціювання і більше не діляться. Такі клітини можуть знову вступати в клітинний цикл при дії на них мітогенів (факторів росту).

Для зміни фаз клітинного циклу потрібно, щоб клітина пройшла так звані звіряльні (контрольні) точки. Це певні моменти часу, коли відбувається перевірка готовності клітини до наступної фази клітинного циклу.

Відомо як мінімум чотири контрольні точки клітинного циклу. У точці G_1-фази перевіряється цілісність ДНК перед входженням у S-фазу. У контрольній точці S-фази оцінюється точність реплікації ДНК. У точці G_2-фази відбувається пошук ушкоджень, пропущених під час проходження попередніх звіряльних точок. Точкою рестрикції (R-point) називають момент G_2-фази, після проходження якої обов'язково відбудеться поділ клітини. У контрольній точці збирання веретена клітинного поділу перевіряється правильність його формування.

Послідовна зміна фаз КЦ регулюється взаємодією білків-циклінів і циклінзалежних кіназ, а також інгібіторами їхніх комплексів (рис. 11.1).

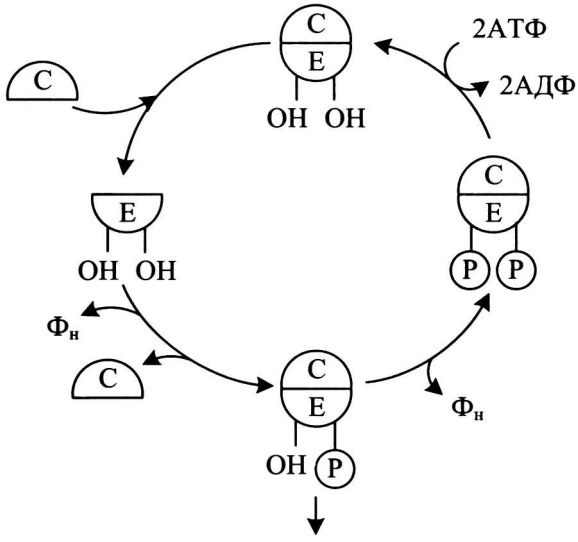


Рис. 11.1. **Схема активації білків ініціації мітозу комплексом cdc-2-кінази (E) із цикліном (C)**

Циклінзалежні кінази (*cyclin-dependent kinases*, CDK) — ферменти, що змінюють за допомогою фосфорилювання функцію білків, які беруть участь у переході клітини від однієї фази КЦ до іншої. CDK кодуються генами клітинного поділу (*cell-division cycle genes*, cdc).

Цикліни — специфічні активатори циклінзалежних кіназ. Називають їх так тому, що їхня концентрація в клітині змінюється протягом КЦ. Зменшення концентрації певного циклiну призводить до зворотної інактивації відповідної кінази. Причому деякі кінази регулюються відразу кількома циклінами. Наприклад, цикліни D активують CDK4 та CDK6, що стимулює клітину до переходу з G_1-фази в S-фазу. Іноді цикліни та циклінзалежні кінази розглядають як регуляторні й каталітичні субодиниці одного ферментного комплексу.

Вступ клітин у мітоз, тобто перехід з G_2-фази в M-фазу, контролюється взаємодією CDK1 (cdc2-кінази) з цикліном B, що відбувається на першому етапі. Другим

етапом є фосфорилювання залишків тирозину в 15-му і треоніну в 161-му положенні в молекулі кінази. При цьому витрачаються 2 молекули АТФ. Однак цей комплекс ще не є активним. Активація відбувається за допомогою протеїнфосфатази (cdc25), що дефосфорилює залишок тирозину в 15-му положенні. Після цього CDK1 починають фосфорилювати клітинні білки, необхідні для переходу в мітоз: наприклад, гістон H1, ламініни (компоненти ядерної мембрани), білки мітотичного веретена, фактори транскрипції та ряд інших.

Є також механізм інактивації CDK1. У цьому процесі бере участь убіквітин, взаємодія якого з білком є сигналом до обмеженого протеолізу останнього. Циклін В мітиться убіквітином і руйнується під дією протеїназ. Після цього ферменти протеїнфосфатази дефосфорилюють білки, що брали участь у мітозі, і клітина повертається в стан інтерфази.

У нормальній клітині підвищення і зниження активності регуляторів клітинного циклу збалансовані. Крім того, білкові фактори, що працюють у контрольних точках КЦ, здатні зупинити його в разі наявності ушкоджень. Однак зараження клітини деякими вірусами або активація власних онкогенів можуть порушувати регуляцію КЦ або роботу білків контрольних точок, що призводить до некерованості клітинного циклу та злоякісної трансформації клітини. Отже, порушення регуляції клітинного циклу лежать в основі канцерогенезу.

11.2. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ МУТАЦІЙ

У процесі життєдіяльності організму ДНК може зазнавати змін, ушкоджуватися. *Мутація* — це зміна ДНК, що не коригується організмом і може успадковуватися. Процес виникнення мутацій називають *мутагенезом*. Розрізняють геномні, хромосомні та генні мутації.

Геномними мутаціями вважають зміни числа хромосом порівняно з нормою. До них належать *поліплоїдія* — збільшення числа хромосом, кратне гаплоїдному набору, і *анеуплоїдія* (гетероплоїдія) — зміна числа хромосом, не кратного гаплоїдному набору. Поліплоїдія частіше зустрічається серед рослин, ніж серед тварин. У людини випадки поліплоїдії вкрай рідкісні. Так, описано всього кілька триплоїдних зародків (з абортивного матеріалу) та триплоїдних немовлят, що прожили кілька днів. Прикладами анеуплоїдії у людини можуть бути синдром Дауна (трисомія за 21-ю хромосомою), синдром Клайнфельтера (три статеві хромосоми (XXY)), синдром Шерешевського — Тернера (нулісомія за однією зі статевих хромосом (X0)). Описано також трисомію за статевою X-хромосомою та випадки трисомії за деякими іншими аутосомами.

При *хромосомних мутаціях* зміни стосуються структури самих хромосом (однієї або кількох). Розрізняють *делеції* — втрати значної частини генетичного матеріалу, *дуплікації* — подвоєння, *інверсії* — зміни орієнтації ділянок хромосом і *транслокації* — перенесення генетичного матеріалу з однієї хромосоми на іншу. Робертсонівська

транслокація (центричне злиття хромосом) є одночасно і хромосомною, і геномною мутацією.

Найчастішими є *генні мутації*, при яких змінюється первинна структура ДНК. До таких мутацій належать *заміни*, *делеції* (втрати) та *інсерції* (вставки) одного або кількох нуклеотидів, а також *транслокації*, *дуплікації* та *інверсії* різних частин гена.

Якщо зміна стосується тільки одного нуклеотиду в гені, таку мутацію називають *точковою*. Розрізняють два типи точкових мутацій: *трансверсії* (заміна нуклеотиду з пуриновою азотистою основою на нуклеотид з піримідиновою або навпаки) та *транзиції* (заміна пуринового нуклеотиду на пуриновий або піримідинового на піримідиновий). Через виродженість генетичного коду заміна нуклеотиду не завжди призводить до втрати або зміни змісту кодону (синонімічна заміна). Така мутація не позначається на структурі білка і називається *сайленс*-мутацією ("мовчазною"). Зміна кодону, що спричинює заміну амінокислоти на іншу, називається *місенс*-мутацією (від англ. *mis* — неправильний, *sense* — зміст). Якщо мутація призводить до заміни значущого кодону на термінаторний (стоп-кодон), то біосинтез білка завершується завчасно — це так звана *нонсенс*-мутація (англ. *nonsense* — нісенітниця). Можлива і зворотна заміна (стоп-кодону на смисловий). Делеції або вставки нуклеотидів, число яких не кратне трьом, зумовлюють зміщення зчитування інформації з ДНК (оскільки кожна амінокислота кодується трьома нуклеотидами). Це називається *фреймшифт* (англ. *frameshift* — зрушення, зміщення рамки). Окрему групу становлять *сплайс*-мутації — заміни нуклеотидів у сайтах сплайсингу або мутації в інтронах, що створюють новий сайт сплайсингу.

Прямою зазвичай називають первинну мутацію, а *зворотною*, або *реверсією*, — мутацію, що відновлює вихідну структуру гена.

Біологічну роль мутацій добре ілюструють *гемоглобінопатії* та *гемоглобінози* — спадкові хвороби, при яких будова гемоглобіну відрізняється від нормальної. Так, при серпоподібноклітинній анемії відбувається порушення первинної структури одного з ланцюгів гемоглобіну (глутамінова кислота в 6-му положенні β-ланцюга глобіну заміщується на валін), а при таласеміях змінюється кількісне співвідношення α- і β-ланцюгів. Аномалії в структурі гемоглобіну позначаються на його властивостях і функціях, що у свою чергу може призводити до розвитку анемії.

Одна з груп спадкових захворювань — *спадкові ензимопатії* — зумовлена мутаціями в генах, що кодують біосинтез ферментів. Відсутність в організмі будь-якого ферменту або зміна його активності може спричинювати серйозні порушення обміну речовин. Причиною симптомів, що розвиваються, є, з одного боку, відсутність (зниження концентрації) продуктів певної реакції, а з іншого — накопичення субстратів. Прикладами можуть бути порушення обміну вуглеводів — фруктозурія, галактозурія, різні глікогенози; порушення обміну амінокислот — лейциноз, фенілкетонурія, алкаптонурія, альбінізм; обміну складних ліпідів — гліко- та сфінголіпідози.

11.2.1. Біохімічні механізми дії хімічних мутагенів

Мутації можуть виникати під дією *мутагенів* — хімічних, фізичних (йонізуюче та ультрафіолетове випромінювання) і біологічних (віруси) факторів.

До хімічних мутагенів належать *аналоги азотистих основ*, *алкілувальні* та *дезамінувальні агенти*, *хімічні барвники*, *органічні пероксиди* та *вільні радикали*.

Аналоги азотистих основ за будовою близькі до пуринових і піримідинових основ нуклеїнових кислот. У разі надходження в організм вони можуть включатися до складу ДНК. Наприклад, заміна гуаніну 5-бромурацилом, 5-фтордезоксіуридином, 2-амінопурином або 6-меркаптопурином спричинює летальні мутації, тому ці речовини застосовують як протипухлинні препарати, що зумовлюють загибель клітин новоутворень, які швидко діляться. Іншим прикладом може бути вбудовування в молекулу ДНК 5-бромдезоксіуридину замість цитозину. У другій нитці ДНК навпроти цитозину має розміщуватися комплементарний йому гуанін. Однак 5-бромдезоксіуридин взаємодіє з аденіном, тобто відбувається транзиція.

Алкілувальні агенти — речовини, які до активних груп азотистих основ і фосфатних груп у нуклеотидах ДНК ковалентно приєднують алкільні радикали (метильний, етильний тощо) неферментативним шляхом. Як приклад можна навести сірчистий та азотистий іприти, а також такі протипухлинні препарати, як циклофосфамід і мелфалан (похідні дихлоретиламіну), бісульфан і цисплатин (алкілсульфонати), кармустин і ломустин (похідні нітрозосечовини) та ін. У результаті алкілування може послаблюватися зв'язок між алкілованою азотистою основою та вуглеводно-фосфатним остовом, що призводить до випадання пурину з алкілованої ДНК (депуринізація). На місце пурину, що випав, може вмонтуватися будь-яка інша основа, що веде до виникнення транзицій — основного типу змін, які лежать в основі мутацій під дією алкілувальних агентів. Крім того, внаслідок помилок відновлення таких ушкоджень можливі трансверсії, зміщення рамки зчитування, а також утворення поперечних зшивок ланцюгів у молекулі ДНК, що призводять до розривів хромосом і появи хромосомних аберацій.

Дезамінувальні агенти (нітритна кислота та інші нітросполуки) зумовлюють дезамінування азотистих основ у ДНК. При цьому гуанін перетворюється на ксантин, аденін — на гіпоксантин, цитозин — на урацил. Ксантин не утворює пару з жодним із піримідинів у ДНК, його включення є летальним для клітини. Урацил з'єднується з аденіном, а гіпоксантин — з гуаніном, що призводить до транзицій.

Хімічні барвники (наприклад, бромистий етидій та похідні акридину) можуть вбудовуватися між азотистими основами в ДНК, що спричинює мутації зі зміщенням рамки зчитування.

Вільні радикали — це фрагменти молекул або окремі атоми, що мають високу хімічну агресивність завдяки непарному електрону. Відбираючи електрон в іншого атома, радикал породжує новий вільний радикал, запускаючи ланцюгову реакцію. Цей ланцюг зупиняється, якщо його перериває речовина-антиоксидант. Вільні ради-

кали є побічними продуктами клітинного метаболізму. Наприклад, під час окисного фосфорилювання до 5 % кисню не перетворюється на воду. У результаті утворюється супероксид-йон, гідроген пероксид та інші агресивні сполуки. Сам по собі гідроген пероксид не має мутагенної дії, але, взаємодіючи з формальдегідом або ацетоном, спричинює утворення вільних радикалів. Найбільш уразливими до дії останніх є фосфоліпіди клітинних мембран, що містять у своєму складі ненасичені жирні кислоти. Малоновий діальдегід і 4-гідрокси-2-ноненал (продукти пероксидного окиснення ліпідів), що виникають, здатні ушкоджувати ДНК. У людини протягом дня в одній клітині може відбуватися до 10 000 окисних модифікацій ДНК. Причому найбільше їх зазнає гуанін, що перетворюється на 8-гідроксигуанін. На відміну від гуаніну він взаємодіє не з цитозином, а з аденіном, призводячи до формування точкової мутації.

Йонізуюче випромінювання в широкому розумінні — це потоки мікрочастинок і хвильові впливи, що зумовлюють утворення йонів. Хоча ультрафіолетове випромінювання за певних умов також може йонізувати речовину, у вузькому розумінні його до йонізуючого випромінювання не відносять. Мутагенна дія йонізуючої радіації пов'язана з індукуванням утворення вільних радикалів і модифікацією азотистих основ у ДНК.

При впливі на живий організм *ультрафіолетового випромінювання*, на яке припадає значна частка спектра сонячного світла, ушкодження ДНК зазвичай пов'язане з формуванням ковалентних зв'язків між двома піримідиновими основами (частіше двома тимінами), розміщеними поруч в одному з ланцюгів ДНК, з утворенням димеру.

Мутагенами є також *РНКумісні віруси*, для яких показана здатність викликати точкові мутації в ДНК господаря. Крім того, у складі РНК-вірусів може міститися онкоген. Його ДНК-копія, вбудовуючись у хромосому господаря, після експресії може призводити до злоякісного переродження клітини.

11.3. ГЕНЕТИЧНІ РЕКОМБІНАЦІЇ

Одним із фундаментальних біологічних процесів, поряд із реплікацією, транскрипцією та трансляцією, є рекомбінація.

Рекомбінація — обмін ділянками між молекулами нуклеїнових кислот, при цьому обов'язково молекули розщеплюються і ділянки сполучаються в іншій комбінації (рис. 11.2). Наприклад, рекомбінація характерна для репарації ДНК, для кросинговеру в процесі мейозу в еукаріотів, у вірусів — для інтеграції геному в геном господаря. Ділянки ДНК, здатні до переміщення, називають *мобільними елементами геному*, або "стрибаючими генами" (*jumping genes*). Сьогодні до мобільних елементів геному відносять інсерційні послідовності, транспозони, ретротранспозони та ретропозони.

Інсерційні послідовності вирізняються відсутністю у своєму складі генів, що безпосередньо не стосуються транспозиції (переміщення).

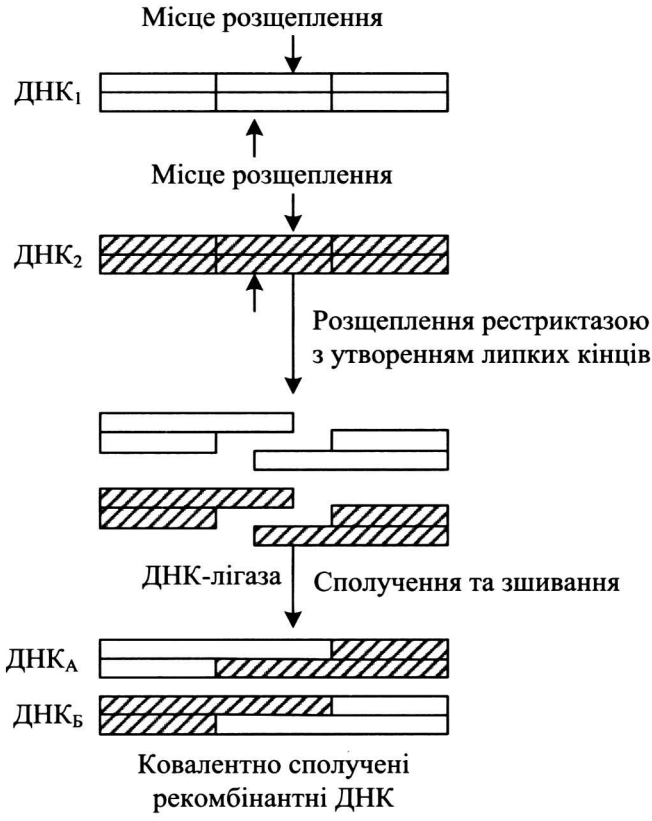


Рис. 11.2. **Утворення рекомбінантних ДНК$_А$ і ДНК$_Б$ за допомогою рестрикційної ендонуклеази та ДНК-лігази** (*за С.Є. Северином, 2004*)

Транспозонами називають ділянки ДНК, що переміщуються всередині геному без участі зворотної транскрипції. Вони змінюють локалізацію при прямому вирізанні та наступній вставці за допомогою ферменту транспозази, що також кодується транспозоном.

Ретротранспозони змінюють свою локалізацію шляхом транскрипції та наступної зворотної транскрипції зі своїх РНК.

Ретропозони (псевдогени, ретрогени) — фрагменти ДНК, які вбудовуються в хромосоми після зворотної транскрипції будь-якої молекули РНК. На відміну від ретротранспозонів вони ніколи не кодують зворотної транскриптази.

Мобільні генетичні елементи, як фактори мінливості генів, вочевидь, відіграють важливу роль в еволюції живих організмів. Рухливі елементи геному можуть спричинювати мутації аж до хромосомних перебудов (до 80 % мутацій пов'язані з їхньою активністю), забезпечувати передання стійкості до ліків у мікроорганізмів, здійснювати обмін генетичною інформацією між різними біологічними видами у природі та

в лабораторних умовах (генна інженерія). Крім того, досліджується роль транспозонів у процесі старіння внаслідок багаторазового прискорення виснаження клітинних теломер.

11.3.1. Рекомбінація хромосом

Гомологічні хромосоми прокаріотів і еукаріотів можуть обмінюватися генетичним матеріалом. Такий обмін, або *рекомбінація*, в клітинах ссавців відбувається в основному під час мейозу. Складний процес рекомбінації відбувається з високою точністю. Рекомбінації бувають гомологічні й негомологічні.

Гомологічні рекомбінації називаються головними (основними) і відбуваються між ідентичними або майже ідентичними хромосомами. При цьому гомологічні хромосоми взаємно еквівалентно обмінюються генетичною інформацією. Якщо гомологічні хромосоми несуть різні алелі одного й того самого гена, то в результаті може відбутися помітна й успадкована зміна ознак. В окремих випадках може статися нееквівалентний обмін інформацією. При цьому одна з хромосом втрачає частину генетичної інформації, тобто містить *делецію* (випадіння). Друга ж отримує більше генетичного матеріалу, а отже, містить *вставку* (дуплікація).

Процес рекомбінації без участі спеціальних гомологічних послідовностей ДНК вважають *негомологічним*. При цьому спостерігається транспозиція — рух невеликих ділянок ДНК у геномі. Ці рухомі ділянки ДНК іноді називають "стрибаючими ДНК", або "стрибаючими генами", транспозонами, вони переміщують фрагменти хромосомної ДНК, глибоко впливаючи на процеси еволюції геному. Проте такі проникнення транспозонів (вбудованих фрагментів ДНК) у гени можуть бути причиною мутацій і зумовлювати цілу низку спадкових захворювань. Слід відзначити й позитивні властивості рекомбінацій, що беруть участь у процесі еволюційного вдосконалення та відбору.

11.3.2. Рекомбінації геному прокаріотів (трансформація, трансдукція, кон'югація)

Генетична інформація може передаватися як вертикально (від предків до нащадків), так і горизонтально (перенесення генів у організм, що не є нащадком). У результаті процесів горизонтального перенесення генів здійснюються рекомбінації геному прокаріотів. До цих процесів належать трансформація, кон'югація та трансдукція.

Трансформацією називають процес, унаслідок якого жива клітина одержує вільну молекулу ДНК з навколишнього середовища; включення цієї ДНК у геном клітини приводить до появи в неї нових спадкових ознак.

Найбільш вивчений процес трансформації у бактерій. Здатність до трансформації виявляється в бактеріальної клітини не постійно, а тільки в стані так званої компетентності, коли бактерія виробляє білковий фактор компетентності, що активує утворення аутолізину, ендонуклеази I та ДНК-зв'язувального білка. Часткове руйнування

клітинної стінки та стійкість при цьому бактерії до осмотичного шоку забезпечується аутолізином. Дволанцюгова ДНК, що має потрапити в бактерію з навколишнього середовища, приєднується до ДНК-зв'язувального білка. Одна з її ниток розрізається ендонуклеазою на ділянки по 2000—4000 пар нуклеотидів, які проникають у бактерію. Друга нитка руйнується. Триває трансформація кілька хвилин.

Виявлено, що процес трансформації притаманний також еукаріотичним клітинам (як рослинам, так і тваринам). Наприклад, якщо до культури клітин миші додати хромосоми людини, то в геном миші включається близько 2 % хромосомної ДНК.

Кон'югацією називають процес перенесення частини ДНК з однієї клітини в іншу при їх безпосередньому контакті (так званий парасексуальний процес). Нині показано можливість кон'югації між прокаріотичною (бактерії) та еукаріотичною (рослини, гриби) клітинами.

Для кон'югації клітина-донор повинна мати трансмісивну (статеву, кон'югативну) плазміду, наприклад F-фактор. Трансмісивна плазміда відповідає за ряд функцій: синтез ендонуклеази, утворення статевих пілей (білкових трубочок), що забезпечують прикріплення до клітини-реципієнта, тощо. Ендонуклеаза розрізає одну з ниток ДНК, що потім 5′-кінцем надходить, проникаючи через пори клітинної стінки, до реципієнта. Під час кон'югації може передаватися не тільки плазміда, а й частина ДНК нуклеоїду, або хромосоми донора (якщо плазміда була в неї вбудована). При цьому тривалість кон'югації обчислюється вже не хвилинами, а годинами. Кон'югація забезпечує передання найбільшої кількості генетичної інформації серед усіх процесів горизонтального перенесення генів.

Трансдукцією називають перенесення ДНК від однієї бактерії до іншої за допомогою вірусів-бактеріофагів.

Деякі бактеріофаги є вірулентними і відразу розмножуються в клітині бактерії, спричинюючи її лізис (літичний шлях розвитку фага). У природі більше значення має трансдукція за допомогою так званих помірних фагів, які також використовують у генній інженерії для конструювання нових штамів та дослідження бактеріального геному. Помірні фаги розвиваються лізогенним шляхом: їх ДНК, потрапляючи в бактерії, існують як плазміди, що реплікуються під час кожного поділу клітин-господарів, або вбудовуються в ДНК бактерій. У цьому стані вірусний геном називають профагом. Реплікація ДНК вірусу до певного часу пригнічена репресором, інформація про який міститься в самому вірусному геномі. У разі зменшення концентрації репресора починається реплікація, транскрипція, трансляція та утворення бактеріофагів. Після цього бактерія руйнується і фаги атакують нові клітини. При цьому фаги можуть захоплювати частину генів клітини-господаря й переносити їх в інші бактерії.

В еукаріотів, що розмножуються статевим шляхом, рекомбінація ДНК здійснюється в процесі *кросинговеру*, під час якого батьківські хромосоми обмінюються гомологічними ділянками. Крім того, у процесі життєдіяльності еукаріотичних організмів у мінливих фізіологічних умовах, наприклад у різних типах клітин або на різних стадіях розвитку, є необхідність у виконанні деякими білками кількох відмінних

одна від одної функцій. При цьому в організмі для формування певного білка можуть поєднуватися субодиниці, що кодуються різними генами, причому та сама субодиниця може входити до складу різних білків. Це нагадує дитячий конструктор, коли однакові деталі використовуються для побудови різних об'єктів. Наприклад, гемоглобін людського плода містить дві α- та дві γ-субодиниці, а гемоглобін дорослого — дві α- (ідентичні α-субодиницям гемоглобіну плода) та дві β-субодиниці; гонадотропні й тиреотропний гормони містять ту саму α-субодиницю, але відрізняються за будовою β-субодиниць, і т. д.

У деяких випадках в еукаріотичних організмів ділянки ДНК, що кодують один поліпептидний ланцюг, збираються з кількох генів у результаті рекомбінацій. Як приклад можна навести процеси формування генів важких і легких ланцюгів імуноглобулінів (див. п. 15.1.1).

11.4. АМПЛІФІКАЦІЯ ГЕНІВ (ГЕНИ МЕТАЛОТІОНЕЇНУ, ДИГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗИ)

Крім сплайсингу ДНК, що спостерігається при утворенні, наприклад, генів імуноглобулінів, регуляція експресії на генному рівні може здійснюватися шляхом модифікації ДНК (заміна звичайних азотистих основ на рідкісні, наприклад метилцитозин чи метилгуанін) або збільшення кількості ДНК у клітині внаслідок ампліфікації.

Ампліфікація — поява великої кількості копій ділянки нуклеїнової кислоти. Якщо ампліфікації зазнає структурний ген, то відповідно збільшується кількість РНК і білка, які ним кодуються. Цей процес може відбуватися як у нормі, так і при патологічних процесах. Так, багато генів, що кодують необхідні еукаріотам у великих кількостях продукти — гістони, рРНК і тРНК, постійно містяться в організмі у вигляді безлічі копій. Описано також понад 20 генів, здатних ампліфікуватися за певних умов. До таких генів належать гени металотіонеїну та дигідрофолатредуктази.

Металотіонеїн — білок, здатний зв'язувати двовалентні метали; до його складу входить велика кількість залишків амінокислоти цистеїну. Цей білок регулює в клітині концентрацію цинку та купруму, а також може зв'язувати важкі метали, що потрапили в організм (кадмій, меркурій та ін.). При отруєнні клітин такими речовинами відбувається ампліфікація гена металотіонеїну, причому цей білок, синтезований у надлишку, виконує захисну функцію.

Ампліфікація може відбуватися під дією лікарських речовин. При онкологічних захворюваннях для пригнічення розмноження клітин пухлини застосовують метотрексат, який є інгібітором дигідрофолатредуктази. Цей фермент у нормі необхідний для біосинтезу ДНК і поділу клітин, оскільки бере участь у метаболізмі фолієвої кислоти, похідні якої (дигідрофолати) як коферменти забезпечують синтез аденіну, гуаніну й тиміну. При лікуванні метотрексатом відбувається ампліфікація гена дигідрофолатредуктази, що у свою чергу сприяє стійкості пухлини до дії цього препарату.

Ампліфікація ділянок ДНК може призводити до активації онкогенів у клітині та відігравати важливу роль у канцерогенезі. Встановлено, що в клітинах пухлин багато генів зазнають ампліфікації. Так, ампліфікацію ділянки ДНК у 12-й хромосомі виявлено при різних саркомах і нейробластомі у людини.

Полімеразна ланцюгова реакція та її біомедичне застосування. *Полімеразна ланцюгова реакція* (ПЛР) — цілеспрямована ампліфікація заданої ділянки ДНК у лабораторних умовах. Цей метод запропонував у 1983 р. К. Мюлліс (США).

Використовуючи штучно синтезовані невеликі фрагменти ДНК (праймери), комплементарні початку й кінця певної ділянки ДНК, можна за короткий час одержати мільйони копій. У системі має бути все необхідне для синтезу нуклеїнової кислоти: ферменти, нуклеотиди тощо. Для перебігу реакції потрібне циклічне підвищення та зниження температури. Реакція є ланцюговою, тому що в кожному циклі число копій подвоюється.

Цей метод настільки високоефективний і чутливий, що сьогодні використовується в усьому світі й повністю автоматизований. Циклічну зміну температури забезпечують за допомогою спеціальних приладів — ампліфікаторів.

ПЛР дає змогу виявити в організмі людини мінімальну кількість ДНК збудників інфекційних захворювань і тому застосовується для їх діагностики (наприклад, туберкульозу, вірусних гепатитів, багатьох венеричних хвороб та ін.). Крім того, ПЛР дає можливість швидко отримати необмежену кількість копій ДНК, яку можна використати потім для досліджень або порівняння з наявними зразками. На цьому методі заснована діагностика багатьох спадкових дефектів, а також ідентифікація зразків ДНК у судово-медичній експертизі. Наприклад, за допомогою ПЛР було ідентифіковано останки Миколи II Романова та членів його родини.

Нині існує міжнародна програма ідентифікації всіх біологічних видів, що живуть на Земній кулі, за маркерними ділянками ДНК, так званими штрих-кодами. Ці дослідження потребують використання ПЛР і секвенування ампліфікованих генів. Прикладом такого штрих-коду для еукаріотичних організмів є послідовність ділянки із 658 нуклеотидів у гені мітохондріальної цитохромоксидази.

11.5. ГЕННА ІНЖЕНЕРІЯ: ЗАГАЛЬНІ ПОНЯТТЯ, БІОМЕДИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Генна інженерія — розділ біотехнології, що дає можливість створювати рекомбінантні нуклеїнові кислоти і маніпулювати генами як усередині організму, так і при штучному перенесенні їх з одного організму в інший. Відмінністю генної інженерії від інших підходів, наприклад селекції, є цілеспрямоване втручання в структуру та функції генетичного апарату організму.

Медико-біологічне значення генної інженерії важко переоцінити, тому що ця технологія дає змогу здійснювати бажані генетичні зміни в біологічних об'єктах. За допомогою генної інженерії можна досліджувати молекулярні механізми спадковості, забезпечувати людство продуктами харчування завдяки створенню генномодифіко-

ваних рослин і тварин, здійснювати виробництво лікарських та інших цінних речовин, запобігати розвитку спадкових захворювань, а в перспективі й лікувати їх (проводити корекцію дефектних генів).

Генна інженерія послідовно вирішує такі методичні завдання:

1) виділення або синтез необхідного гена;

2) створення рекомбінантної ДНК — впровадження гена у вектор (вірус або плазміду) для перенесення в інший організм;

3) перенесення гена в організм, який модифікується;

4) відбір успішно модифікованих організмів і елімінація тих, у яких зміни відрізняються від запрограмованих.

11.5.1. Технологія трансплантації генів і отримання гібридних молекул ДНК

Виділення ізольованого гена із заданими властивостями з живих організмів — завдання дуже складне. Тому набагато частіше такий ген синтезують хімічно або отримують на матриці, виділеній з клітин РНК. Хімічний синтез генів сьогодні значною мірою автоматизований і дає змогу одержувати необхідні олігонуклеотидні послідовності завдовжки до 100—120 азотистих основ. У другому випадку на мРНК, отриманій від організму, за допомогою зворотної транскриптази (що міститься у складі ретровірусів) та синтетичних праймерів конструюється комплементарна ДНК (кДНК). Кількість потрібної кДНК можна потім збільшити, використовуючи ПЛР.

Для трансплантації отриманих у цей чи інший спосіб генів у новий організм необхідні переносники (вектори), у ролі яких використовують віруси або плазміди. ДНК, що містить необхідний ген і вектор, називають рекомбінантною. Для конструювання рекомбінантної ДНК потрібні спеціальні ферменти — рестриктази й лігази. Рестриктазами ДНК розрізають на фрагменти, а потім лігазами фрагменти зшивають (склеюють) в іншій послідовності. При цьому або формують новий ген, або вставляють ген у векторну послідовність.

Рестриктазами називають гідролази, що розщеплюють фосфодіефірні зв'язки в ДНК (тому ці ферменти називають ще ендодезоксирибонуклеазами рестрикції). Виявляються вони переважно в прокаріотичних організмах і виконують "імунну" функцію, оскільки руйнують не свою, а чужорідну ДНК, яку розпізнають за специфічними нуклеотидними послідовностями. Рестриктазу, виділену з певного мікроорганізму, позначають комбінацією початкової літери його родової назви, перших двох літер видового епітету, літери та цифри, що вказують на штам і номер ферменту. Наприклад, одну з рестриктаз *Haemophilus influenzae* позначають HindIII (ставити пробіли в абревіатурі не рекомендується).

У генній інженерії широко застосовують Mg^{2+}-залежні рестриктази, які розщеплюють обидві нитки ДНК у певній точці щодо сайту розпізнавання. При цьому в реакції бере участь або одна, або дві однакових молекули ферменту. Зазвичай розрив ДНК відбувається за 3′,5′-фосфодіефірними зв'язками з утворенням 5′-фосфатів на

місці розрізання. Фрагменти ДНК, що утворюються, можуть мати "тупі" (рівні) або "липкі" (виступаючі) кінці. В останньому випадку розриви ниток не розміщені один навпроти одного і є виступ 3′- або 5′-кінця. Якщо в рестриктаз сайти розпізнавання однакові, то ці ферменти називають *ізошизомерами*.

Після взаємодії полінуклеотидних ланцюгів гена та вектора 3′,5′-фосфодіефірні зв'язки відновлюються вищезгаданими ДНК-лігазами (рис. 11.3).

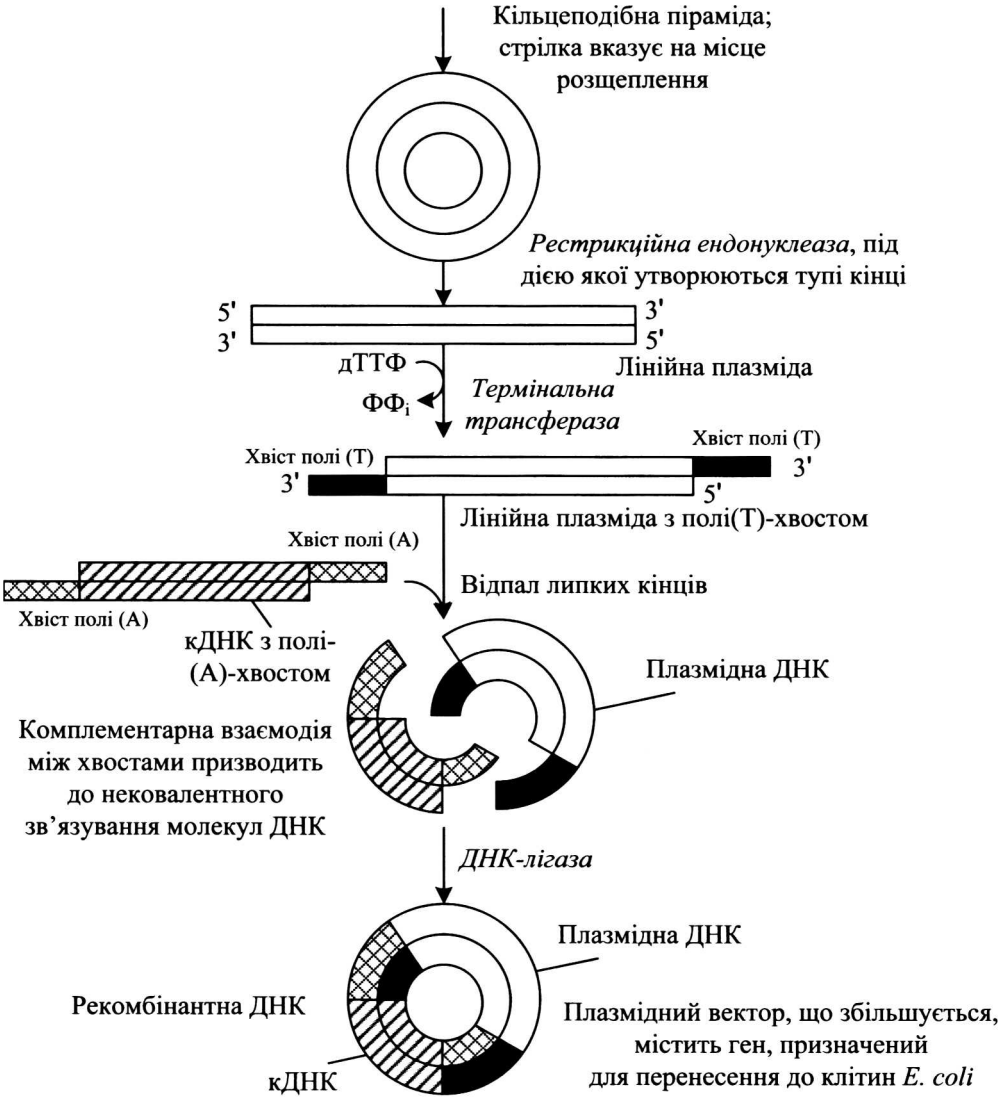


Рис. 11.3. **Схема утворення рекомбінантної ДНК з плазміди з полі(Т)-хвостом та ДНК з полі(А)-хвостом** (*за А. Ленінджером, 1985*)

Готову рекомбінантну ДНК вводять у культуру клітин, а потім проводять відбір змінених клітинних клонів. Клітини рослин зі зміненим генотипом використовують для вегетативного розмноження. У тварин модифіковані клітини вводять у бластоцисти сурогатної матері, потім відбирають дитинчат із потрібними ознаками і використовують їх для розмноження, схрещуючи між собою.

Методом генної інженерії отримано багато важливих біотехнологічних продуктів. Створено бактеріальні клітини, що синтезують людські інсулін, інтерферон, соматотропний гормон, налагоджено ефективне виробництво багатьох ферментів, антибіотиків, вакцин, медичних діагностикумів.

Сьогодні на стадії розроблення та випробувань перебувають методи генної терапії людини. Досліджується можливість контрольованого розмноження в організмі вірусних частинок. Лікування спадкових захворювань у дорослої людини набагато складніше, ніж виведення нових генномодифікованих сортів рослин і порід тварин. Одним із факторів ризику є можливість проникнення змінених генів у статеві клітини, що може позначитися на геномі нащадків.

Перші позитивні результати генної терапії було відзначено при лікуванні ряду патологічних станів у мишей та пацюків: спадкового гіпогонадизму, штучно змодельованої пігментної ксеродерми, ішемії головного мозку та ін. Деяких успіхів досягнуто в експериментах на приматах. Так, отримано потомство від мавпи, вирощеної з модифікованої яйцеклітини, а генно-інженерні вірусні вектори застосовано в лікуванні дальтонізму в дорослого самця мавпи. У людини генну інженерію застосовують для лікування деяких видів безпліддя.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Хромосомна мутація, за якої відбувається зміна орієнтації ділянки хромосоми, має назву:
- A. Трансверзія
- B. Делеція
- C. Дуплікація
- D. Інверсія
- E. Транслокація

2. Процес перенесення частини ДНК з однієї прокаріотичної клітини в іншу при їх безпосередньому контакті називають:
- A. Трансформацією
- B. Кон'югацією
- C. Трансдукцією
- D. Рекомбінацією
- E. Транспозицією

3. Поява великої кількості копій ділянки нуклеїнової кислоти — це:
- A. Рекомбінація
- B. Транспозиція
- C. Ампліфікація
- D. Трансформація
- E. Кон'югація

4. Метод полімеразної ланцюгової реакції запропонував:
   A. Ф. Жакоб
   B. Ж. Моно
   C. К. Мюлліс
   D. Б. Мак-Клінт
   E. Дж. Ледерберг

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які основні відмінності в будові геному прокаріотів і еукаріотів?
2. Опишіть біохімічні механізми дії хімічних мутагенів. Які наслідки їх впливу на організм?
3. Який механізм регуляції клітинного циклу?
4. Поясніть принцип методу полімеразної ланцюгової реакції. Для діагностики яких захворювань її використовують?

12.1. ГОРМОНИ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ

12.1.1. Гіпоталамічні гормони

З погляду біологічного життєзабезпечення стратегічним завданням гіпоталамуса є поточна регуляція ендокринної функції гіпофіза з урахуванням об'єктивного функціонального стану "підлеглих" ("підвладних") тканин. Саме тому гіпоталамічні гормони або гіпофізотропні гормони гіпоталамуса (рилізинг-гормони) поділяють на речовини, що активують вивільнення гормонів гіпофізом, і ті, що пригнічують інкрецію гормонів гіпофіза. Закінчення "ліберин" мають назви речовин гіпоталамуса, які посилюють вивільнення гормонів гіпофізом (соматоліберин), закінчення "статин" — назви речовин з інгібівним ефектом впливу (соматостатин).

Відповідно до прийнятої класифікації, на сьогодні доведено існування таких гіпофізотропних гормонів:

— кортиколіберин (кортикотропін-рилізинг-гормон);
— тироліберин (тиротропін-рилізинг-гормон);
— гонадоліберин (люліберин, фоліберин);
— соматоліберин (соматотропін-рилізинг-гормон);
— соматостатин;
— пролактоліберин (пролактин-рилізинг-гормон) як окрему незалежну речовину не виділено, але доведено, що функцію стимуляції секреції пролактину виконують тироліберин та вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП);
— пролактостатин;
— меланоліберин — гіпоталамічний гормон, що сприяє вивільненню меланоцитстимулювального гормону гіпофізом;
— меланостатин — гормон, що пригнічує вивільнення гіпофізом меланоцитстимулювального гормону.

Зауважимо, що наявність меланоліберину й меланостатину в людини поки що остаточно не доведено. Імовірним є існування й інших гормонів та гормоноподібних речовин.

Гіпофізотропні гормони (ліберини і статини) секретуються нейронами гіпоталамуса, локалізованими в різних його ділянках. Зокрема, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса містить велику кількість нейронів, що синтезують тироліберин і кортиколіберин; дугоподібне (аркуатне) ядро містить нейрони, що синтезують соматоліберин і пролактостатин (та дофамін); у передній гіпоталамічній ділянці локалізуються нейрони, що синтезують соматостатин, а нейрони передоптичної ділянки — гонадоліберин.

Аксони зазначених нейронів закінчуються в ділянці серединного підвищення гіпоталамуса, де локалізована портальна система судин гіпофіза. Аксони цих нейронів

гіпоталамуса мають тісні контакти з первинним капілярним сплетенням портальної системи, у кров якої й вивільнюються гіпофізотропні гормони та здійснюється їх подальше транспортування портальною системою до гіпофіза. За допомогою цієї судинної мережі гіпоталамус "гуморально сполучається" з передньою часткою гіпофіза, що реалізує транспортну, тобто фізичну, складову регуляції. Ліберини і статини належать до малих пептидів та аналогів біогенних амінів. Досягаючи клітин аденогіпофіза, вони модулюють специфічну активність відповідних клітин-мішеней, що вже є власне біохімічним аспектом гормональної регуляції.

Кортиколіберин (кортикотропін-рилізинг-фактор, або кортикотропін-рилізинг-гормон) був першим із гіпофізотропних гормонів, який частково було функціонально охарактеризовано ще в 1955 р., однак лише в 1983 р. було представлено його повну хімічну характеристику та з'ясовано клінічне значення. Кортиколіберин — пептид, що складається з 41 амінокислотного залишку і має молекулярну масу 4758,14 Да. Ген, відповідальний за синтез кортиколіберину, локалізується на 8-й хромосомі. Основна кількість кортиколіберину зосереджена в гіпоталамусі, однак він виявляється і в інших відділах ЦНС, координуючи формування відповіді на стресові ситуації.

Період півrозпаду кортиколіберину у плазмі становить 60 хв. Кортиколіберин синтезується з прогормону, що складається зі 196 амінокислотних залишків. Установлено, що в жінок у період вагітності рівень кортиколіберину (цей кортикотропін називають імунореактивним) збільшується пропорційно терміну вагітності, досягаючи максимуму в період пологів. У породіль його вміст у крові швидко зменшується, набуваючи нормальних значень. Показано, що джерелом такого кортиколіберину є плацента. Плацентарний кортиколіберин модулює термін початку родової діяльності через зміну чутливості міометрія до окситоцину.

Зміни кількісного та якісного складу кортиколіберину здатні спричинити патологічні стани, які клініко-біохімічно пов'язані з функцією й інших гормонів, синтез і секреція яких контролюються кортиколіберином.

Соматоліберин (його називають ще соматотропінвивільнювальним фактором) було виділено з гіпоталамуса в 1964 р., однак остаточну хімічну структуру було встановлено в результаті його ізоляції у хворих на акромегалію лише в 1981 р. Соматоліберин здатен посилювати вивільнення соматотропного гормону (СТГ). Ген, відповідальний за синтез соматоліберину, локалізується на 20-й хромосомі. Соматоліберин синтезується в дугоподібному (аркуатному) та вентромедіальному ядрах гіпоталамуса. Аксони нейронів цих ядер закінчуються в ділянці серединного підвищення гіпоталамуса. Вивільнення соматоліберину стимулюється серотоніном та норадреналіном.

Соматоліберин збільшує кількість соматотропного гормону. Природний соматоліберин, крім СТГ, стимулює також секрецію інсуліну, АКТГ, глюкагону та деяких інших гормонів. Натомість соматоліберин, отриманий синтетичним шляхом, селективно стимулює секрецію лише СТГ, не впливаючи на рівень у крові інсуліну, АКТГ, глюкагону.

Стимулюють секрецію СТГ і ендорфіни, збільшуючи утворення соматоліберину.

Соматоліберин використовують у клінічній практиці. Зокрема, внутрішньовенне введення соматоліберину проводять для вивчення секреції гормону росту: одноразово вводять соматоліберин у фіксованих дозах 50, 100 або 200 мкг (або з розрахунку 1 мкг чи 3,3 мкг на 1 кг маси тіла). Він підвищує вміст СТГ у сироватці крові з 0,7—2,0 до 20—30 нг/мл, а максимальне значення показника досягається через 15—30 хв. Соматоліберин використовують і для лікування хворих на нанізм, зумовлений первинним ураженням гіпоталамуса з порушенням секреції СТГ.

Соматостатин (англ. *Somatostatin*, SST) — поліпептид, здатний пригнічувати вивільнення гіпофізом як СТГ, так і самого соматоліберину. Крім гіпоталамуса, соматостатин секретується δ(дельта)-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Попри соматостатичну дію (пригнічення виділення соматотропного гормону гіпофізом) соматостатину притаманна здатність пригнічувати й інкрецію інсуліну. У чистому вигляді соматостатин виділили в 1973 р. при ізоляції соматоліберину з гіпоталамуса овець. Тоді ж було розшифровано і його амінокислотну структуру. Є принаймні дві біологічно активні форми соматостатину, однак вони походять від одного й того самого попередника і різняться лише довжиною N-кінцевого фрагмента. Період піврозпаду соматостатину становить 4 хв.

Соматостатин-14 виявляється переважно в ЦНС, тоді як соматостатин-28 — у травному каналі (переважно в товстій кишці). Соматостатин реалізує свою дію через рецептори 5 типів, які спряжені з трансмембранними 7-фрагментарними G-білками. Рецептори соматостатину експресуються як у тканинах ЦНС, так і в периферичних тканинах, однак ступінь їх експресії не однаковий і залежить від конкретної тканини. Попри це, рецептори всіх типів експресуються в передній частці гіпофіза і в гіпоталамусі, що свідчить про інтегративну участь цих ділянок нервової системи в модуляції секреції гормону росту.

На сьогодні доведеними є такі впливи соматостатину:

— інгібування секреції СТГ, інсуліну, глюкагону, ТТГ, гастрину, секретину, мотиліну, ВІП та реніну;

— пригнічення секреції шлунком соляної кислоти й пепсину, зменшення моторики шлунка, інгібування секреції гідрокарбонатів та ферментів підшлунковою залозою, зниження секреції і транспортування жовчі, зменшення процесів абсорбції в кишках, зменшення на всій протяжності кровотоку травного каналу.

Тироліберин (тиротропін-рилізинг-гормон) — трипептид. Синтез тироліберину відбувається шляхом часткового протеолізу з препротироліберину (що складається з 242 амінокислотних залишків). Гіпоталамус через тироліберин регулює вивільнення тиреотропного гормону (ТТГ) з передньої частки гіпофіза.

Після встановлення структури тироліберину його було синтезовано штучно. Біологічна активність природного гормону та його штучного аналога виявилася ідентичною.

У синтезі тироліберину бере участь тироліберинсинтетаза (виявлена в різних ділянках мозку). Тироліберинсинтетаза для здійснення синтезу потребує наявності АТФ та йонів магнію. Тироксин безпосередньо впливає на активність тироліберинсинтетази, і синтез тироліберину здійснюється за принципом негативного зворотного зв'язку.

Тироліберин руйнується в мембранах органів-мішеней, плазмі або сироватці крові під дією ферменту піроглутаміл-амінопептидази. Період піврозпаду ($T_{1/2}$) тироліберину, як відомо, триває в межах 2—4 хв. Однак у хворих на тиротоксикоз період піврозпаду тироліберину в крові скорочується до 2 хв, а у хворих на гіпотиреоз — подовжується до 6 хв. Крім того, у разі зниження функції печінки або нирок кліренс тироліберину зменшується. Тому, незважаючи на швидку інактивацію, резидуальні концентрації тироліберину накопичуються в периферійній крові.

Досвід клінічного використання тироліберину показав, що його введення вже через перші 5 хв стимулює вивільнення ТТГ у кров із наступним підвищенням рівня тироїдних гормонів. Крім специфічного впливу на ТТГ, тироліберин збільшує рівень пролактину в сироватці крові, чим виявляє властивості пролактоліберину. На секрецію гормону росту у здорових людей тироліберин не впливає, тоді як у хворих на акромегалію під його впливом відбувається подальше підвищення рівня СТГ у сироватці крові. Ці зміни чутливості до тироліберину у хворих на акромегалію (при аденомі гіпофіза) настільки специфічні, що пробу з ним використовують для діагностики та диференціальної діагностики цього захворювання, а також для оцінки ефективності лікування акромегалії. Тироліберин використовують також для оцінки резервів ТТГ і пролактину в гіпофізі та для диференціальної діагностики вторинного й третинного гіпотиреозу. При дифузному токсичному зобі рівень ТТГ у сироватці крові знижений і не змінюється після введення тироліберину. Використовують тироліберин і в неврологічній практиці. Є дані про його позитивний вплив при аміотрофічному латеральному склерозі, дегенерації мозочка, психічній депресії, а також у лікуванні респіраторного дистрес-синдрому в новонароджених. Патогенез цього синдрому пов'язаний з недостатнім визріванням сурфактантної системи легень, що спостерігається у недоношених немовлят. Призначення тироліберину або його поєднання з глюкокортикоїдами достовірно поліпшує співвідношення лецитин/сфінгомієлін в амніотичній рідині, яке є індексом визрівання легеневої тканини плода.

Спочатку вважали, що гіпоталамус секретує гормон люліберин (який сприяє вивільненню лютенізуючого гормону гіпофізом) та фоліберин (що вивільнює фолікулостимувальний гормон з гіпофіза). Однак аналіз структури їх амінокислотного складу показав, що обидва пептиди (люліберин і фоліберин) мають одну й ту саму послідовність амінокислотних залишків, а отже, вивільнення ЛГ та ФСГ відбувається під дією однієї речовини, яку назвали *гонадоліберином*.

У людини найбільша кількість нейронів, що містять гонадоліберин, локалізується в ділянці медіобазального гіпоталамуса між III шлуночком і серединним підвищенням.

У регуляції секреції гонадоліберину беруть участь статеві гормони і моноаміни. Так, опіоїдні пептиди та γ-аміномасляна кислота пригнічують, а серотонін, адреналін, норадреналін, нейропептид Y, ангіотензин II та ацетилхолін стимулюють вивільнення гонадоліберину.

Рецептор гонадоліберину складається з 327 амінокислотних залишків і належить до рецепторів, що мають 7 трансмембранних фрагментів. Гонадоліберин після взаємодії з відповідним рецептором зазнає інтерналізації, транслокації до лізосом, де під впливом лізосомальних ферментів деградує. Трансдукція гормонального сигналу після його взаємодії з рецепторами здійснюється вторинними месенджерами (інозитолтрифосфатом та діацилгліцеролом), похідними поліфосфоінозитидної системи, які стимулюють фосфорилювання білків, спричинюючи підвищення вмісту внутрішньоклітинного кальцію, що призводить до вивільнення власне ЛГ.

Період піврозпаду гонадоліберину в плазмі становить 5—7 хв, і відбувається цей процес за участю пептидази та ендопептидази.

Пролактоліберин збільшує інкрецію гіпофізом пролактину. Його було ізольовано з екстрактів гіпоталамуса деяких тварин.

Установлено роль деяких біологічних амінів на інтенсивність інкреції пролактоліберину. Зокрема, серотонінергічний механізм посідає важливе місце в процесах вивільнення пролактину, і введення серотоніну (або мелатоніну) в III шлуночок мозку призводить до гіперпролактинемії, тоді як пригнічення синтезу серотоніну (парахлорфенілаланіном) блокує вивільнення пролактину у відповідь на фізіологічну стимуляцію.

Пролактостатин. Гіпоталамус здатний чинити і гальмівний вплив на секрецію пролактину. Такою речовиною є пролактостатин, точніше пролактостатини — комплекс речовин, яким притаманний гальмівний вплив на продукування гіпофізом пролактину.

Підтвердженням неоднорідності речовин, яким властива гальмівна дія щодо секреції пролактину гіпофізом, є й те, що в 1974—1977 рр. з гіпоталамуса свині було отримано фракції, що (крім специфічного пролактостатину) містили до 15 % норадреналіну і 2 % дофаміну. Ці дані дозволили зробити припущення, що катехоламіни, як природні, ізольовані з гіпоталамічної тканини, так і синтетичні, також здатні справляти вивільнення пролактину. Із високоочищених гіпоталамічних екстрактів, яким притаманна пролактостатична дія, було ізольовано і γ-аміномасляну кислоту, що, як і пролактостатин, також пригнічувала вивільнення пролактину. Цим доведено, що катехоламіни, дофамін і γ-аміномасляна кислота, які постійно виявляються у високоочищених гіпоталамічних фракціях, здатні спричинити пролактостатичну дію, аналогічну до впливу самого пролактостатин-пептиду. Однак не виключено й те, що ці речовини (зокрема, дофамін) стимулюють власне секрецію та вивільнення реально пролактостатину-пептиду. Показано, що введення дофаміну в порожнину III шлуночка зумовлює підвищення рівня пролактостатичної активності плазми крові, взятої з портальної системи гіпофіза, при одночасному зменшенні концентрації пролак-

тину в периферійному руслі. Речовини, що стимулюють специфічні дофамінові рецептори, тобто агоністи дофаміну (апоморфін, L-ДОФА, алкалоїди маткових ріжків (*secale cornutum*) — 2-α-бромергокриптин, або бромокриптин), також пригнічують вивільнення пролактину.

Дофамін справляє свою інгібівну дію на лактотрофи через специфічні рецептори. Він пригнічує не тільки вивільнення, а й біосинтез пролактину. Це підтверджує клінічна практика, що показала успішне використання для лікування гіперпролактинемії деяких агоністів дофаміну.

Меланостатин і меланоліберин. Упродовж багатьох років проводять дослідження зі з'ясування механізмів гіпоталамічної регуляції секреції меланоцитостимулювального гормону (МСГ). Ферментативним руйнуванням окситоцину (в лабораторних умовах) було отримано кілька пептидів, з яких один містить послідовність амінокислотних залишків Про-Лей-Глі-NH_2 і якому була притаманна виразна меланостатична активність (він дістав назву меланостатин-1). Водночас із гіпоталамуса великої рогатої худоби було виділено й інший пептид з послідовністю амінокислотних залишків Про-Гіс-Арг-Фен-Глі-NH_2, якому також була притаманна здатність пригнічувати вивільнення МСГ з гіпофіза (його назвали меланостатин-2). Крім меланостатинів, з гіпоталамуса тварин було виділено і пептид (пентапептид із послідовністю амінокислотних залишків Цис-Тир-Іле-Глі-Асн-ОН), який посилював вивільнення МСГ, його назвали меланоліберин. Незначні кількості меланоліберину (введені експериментальним тваринам) знижували вміст МСГ у гіпофізі, але підвищували його рівень у крові, що свідчило про його вивільнення з гіпофіза та інкрецію у кров. У подальшому було показано, що меланоліберинова активність середньої частки гіпофіза пацюків регулює кількість двох речовин: α- і β-МСГ, що кодуються геном, відповідальним за синтез проопіомеланокортину (ПОМК).

Клінічні випробування меланостатину-1 показали його значний нейрофізіологічний вплив на поведінку, що дало змогу використовувати цей пептид для лікування паркінсонізму та психічної депресії.

Інші гіпофізотропні гормони. У регуляції секреції гормонів гіпофіза бере участь велика група речовин, різних за хімічною структурою. Зокрема, це такі природні сполуки: речовина Р, гастринвивільнювальний пептид, ВІП, пептид YY, секретин, пептид-гістидин-метіонін-27, нейропептид Y, нейротензин, мотилін, катакальцин, галанін, кальцитонін, ангіотензин-І та ангіотензин-ІІ, α-передсердний натрійуретичний пептид, натрійуретичний пептид-32 мозку, октапептид холецистокініну та ін.

12.1.2. Гіпофізарні гормони

Група гормонів — похідних проопіомеланокортину. До гормонів цієї групи належать пептидні речовини, що утворюються в результаті процесингу прогормону, який дістав назву проопіомеланокортину (ПОМК). Це, зокрема, адренокортикотроп-

ний гормон (АКТГ), α-, β-, γ-меланоцитостимулювальні гормони (α-, β-, γ-МСГ), α-, β-ендорфіни та ліпотропні гормони.

Розглянемо властивості дериватів ПОМК у порядку їх гормонально-регулятивної важливості.

Адренокортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін, адренокортикотропін, кортикотропний гормон). Основна фізіологічна роль кортикотропіну полягає у контролі синтезу та секреції гормонів кори надниркових залоз. Переважно він впливає на синтез і секрецію глюкокортикоїдів — кортизолу, кортизону, кортикостерону. Однак під його впливом у надниркових залозах підвищується і синтез прогестерону, андрогенів та естрогенів. Ці ефекти можуть бути коротко- або довготерміновими.

Установлено, що АКТГ певною мірою підвищує синтез і секрецію мінералокортикоїдів — дезоксикортикостерону та альдостерону, однак АКТГ не є основним регулятором синтезу і секреції цих гормонів. Основний механізм регуляції їх синтезу й секреції належить ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС) — тобто керування їх синтезом перебуває поза віссю "гіпоталамус—гіпофіз—кора надниркових залоз".

Кортикотропін певною мірою здатен збільшувати також синтез і секрецію катехоламінів мозковою речовиною надниркових залоз. Однак у мозковій речовині цих залоз кортикотропін не є основним регулятором синтезу катехоламінів. Регуляція синтезу катехоламінів здійснюється переважно двома іншими шляхами: або через пряму нейрональну симпатичну стимуляцію хромафінної тканини надниркових залоз, або через активацію реакції хромафінної тканини надниркових залоз певними ендогенними чинниками, зокрема ішемією, або гіпоглікемією.

Крім основної функції — стимуляції синтезу глюкокортикоїдів, кортикотропін здатен також підвищувати чутливість (здійснювати сенситизацію) периферійних тканин до сумарної дії гормонів кори надниркових залоз (зокрема, до глюко- та мінералокортикоїдів).

Як наслідок, АКТГ притаманна і певна меланоцитостимулювальна активність (він, зокрема, активує перехід тирозину в меланін) за рахунок пептичного фрагмента, що складається з 13 амінокислотних залишків його N-кінцевої ділянки, подібної за послідовністю амінокислот до α- та γ-МСГ.

АКТГ може стимулювати дію і деяких інших пептидних гормонів (пролактину, вазопресину, опіоїдних пептидів), а також здатен взаємодіяти із медіаторними системами моноамінів гіпоталамуса. АКТГ та його фрагменти впливають на пам'ять, навчання, змінюють мотивацію поведінки. Є дані, що пептиди, подібні за будовою до АКТГ/МСГ, здатні певною мірою інгібувати процеси запалення.

Медичне значення АКТГ ґрунтується на тому, що в низці клінічних випадків пацієнтам проводять АКТГ-тест (визначення рівня АКТГ у крові). Нормальними вважають рівні АКТГ, що становлять 9—52 пг/мл. Підвищений рівень АКТГ спостерігається при хворобі Аддісона, хворобі Кушинга, адренолейкодистрофії, синдромі Нельсона та ектопічних пухлинах, які продукують АКТГ. Знижений рівень АКТГ

може спостерігатися при пухлинах надниркових залоз та гіпофізарній недостатності. При деяких рецесивно-аутосомних мутаціях рецептора АКТГ спостерігається сімейний дефіцит глюкокортикоїдів.

α-Меланоцитстимулювальний гормон (α-меланотропін, α-мелатропін, α-МСГ) — один із представників сімейства меланоцитстимулювальних гормонів. Складається з 13 амінокислотних залишків.

α-МСГ є гормоном середньої частки гіпофіза, продукується кортикотропними клітинами средньої частки гіпофіза в процесі розщеплення ПОМК. Одночасно утворюються β-ендорфін, γ-ліпотропний гормон та кортикотропіноподібний проміжний пептид (КППП). α-МСГ стимулює розмноження меланоцитів шкіри і посилює продукування (з тирозину) меланоцитами пігменту меланіну. Завдяки цьому α-МСГ посилює пігментацію шкіри та підвищує стійкість шкіри до ультрафіолетового випромінювання.

β-Меланоцитстимулювальний гормон (β-меланотропін, β-мелатропін, β-МСГ) синтезується і секретується у кров середньою часткою гіпофіза.

γ-Меланоцитстимулювальний гормон (γ-меланотропін, γ-мелатропін, γ-МСГ) стимулює поділ клітин-меланоцитів шкіри і збільшує продукування меланоцитами меланіну, що посилює пігментацію шкіри та підвищує стійкість шкіри до ультрафіолетового випромінювання.

Фізіологічна роль меланотропінів у ссавців полягає в стимуляції меланіногенезу та у збільшенні кількості пігментних клітин (меланоцитів) у шкірних покривах (зокрема, шкірних покривах плазунів).

β-Ліпотропін (β-ліпотропний гормон) — представник сімейства ліпотропних гормонів, є гормоном передньої частки гіпофіза, утворюється в її кортикотропних клітинах. Разом з β-ліпотропним гормоном в еквімолярних кількостях утворюються АКТГ та γ-МСГ. β-Ліпотропний гормон посилює ліполіз у підшкірній жировій тканині та зменшує синтез і відкладання ліпідів.

γ-Ліпотропін (γ-ліпотропний гормон) — гормон середньої частки гіпофіза, утворюється в її кортикотропних клітинах при розщепленні ПОМК. Разом з γ-ліпотропним гормоном у еквімолярних кількостях утворюються і α-МСГ, β-ендорфін та кортикотропіноподібний проміжний пептид. γ-Ліпотропний гормон, аналогічно до β-ліпотропного гормону, викликає посилення ліполізу в підшкірній жировій тканині та зменшує синтез і відкладання ліпідів.

β-Ендорфін — гормон-нейропептид з групи ендорфінів. Доведено його утворення в багатьох клітинах ЦНС. Значну кількість β-ендорфіну виявлено в статевих залозах, у кишках тощо. β-Ендорфін є ендогенним лігандом опіоїдних рецепторів. Щодо фізіологічних функцій, то β-ендорфіну притаманні різноманітні властивості, з яких важливішими є:

— знеболювальний, протишоковий, антистресовий вплив (регуляція чутливості ноцицептивних та антиноцицептивних систем підтверджується тим клінічним фактом, що стан хронічних пацієнтів значно поліпшується одразу після випадкової фі-

зичної травми, хоча симптоми хронічної патології зберігаються); слід зауважити, що зв'язування β-ендорфіну з опіоїдними рецепторами дає знеболювальний ефект, який перевершує аналогічний ефект морфіну у 80 разів);

— сприяння релаксації та посиленню відчуття комфортності;

— імуностимулювальна дія;

— пригнічувальний вплив на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи на всіх її рівнях;

— зниження тонусу симпатичної нервової системи;

— гальмування секреторної активності та перистальтики травного каналу, пригнічення апетиту тощо.

Є дані про певне пригнічення β-ендорфіном росту пухлин, але, можливо, це пов'язано зі зміною еквімолярних кількостей суміжних гормональних речовин, що синтезуються з ПОМК.

Енкефаліни (мет-енкефалін та лей-енкефалін) — це гормони-нейропептиди, які слід розглядати як природні ендогенні ліганди опіоїдних рецепторів. Продукуються вони в процесі розщеплення ПОМК (зокрема, мет-енкефалін утворюється в результаті розщеплення β-ендорфіну).

Усі продукти розщеплення ПОМК продукуються в еквімолярних кількостях і секретуються у кров синхронно (одномоментно). Отже, збільшення секреції АКТГ неможливе без супутнього підвищення секреції β-ліпотропного гормону, і навпаки, не може відбутися збільшення секреції β-ліпотропного гормону без одночасного супутнього посилення секреції кортикотропіну. Цей факт використовують у медичній діагностичній практиці: за рівнем β-ліпотропного гормону, найбільшого біологічного "довгожителя" (він має найдовший період напіввиведення з-поміж усіх інших гормонів-дериватів ПОМК), проводять інтегральну оцінку добової адренокортикотропної функції гіпофіза, оскільки пряме визначення рівня АКТГ у крові практично неможливе внаслідок його дуже короткого періоду напіввиведення, а також через значні коливання його рівня у плазмі крові, які можуть бути наслідком навіть незначного стресу (наприклад хоча б пунктируванням вени голкою під час забору крові на дослідження).

Група соматотропін — пролактин — хоріонічний соматомамотропін.

Соматотропін (гормон росту, соматотропний гормон, **СТГ)** — білок, що містить один поліпептидний ланцюг зі 191 амінокислотного залишку, однак має два внутрішніх дисульфідних зв'язки. Спочатку в соматотрофних клітинах синтезується кілька прогормонів, з яких у подальшому утворюється власне СТГ. Саме це є причиною його певної молекулярної гетерогенності.

Істотну роль в ефектах гормону росту відіграють соматомедини і ростові фактори, що виробляються у печінці після впливу СТГ.

На сьогодні виділено і вивчено два соматомедини:

— інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1) — складається із 70 амінокислотних залишків, ефект впливу реалізується через тирозинкіназні рецептори мембран клітин;

— інсуліноподібний фактор росту 2 (ІФР-2) — складається із 67 амінокислотних залишків.

Соматомедини ІФР-1 та ІФР-2, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, стимулюють реплікацію ДНК через включення в ці процеси тимідину та активацію G-білків. Під впливом соматомединів приріст маси тканин значно зростає (у 50—100 разів більше, ніж під дією інсуліну). Слід зазначити, що розвиток кісткового скелета переважно пов'язаний із соматомедином ІФР-1.

Дефіцит СТГ спричинює порушення процесу росту організму взагалі — особливо це помітно в дитячому віці (карликовість, або нанізм), так само як синтез надлишкової його кількості призводить до посиленого росту організму, що клінічно виявляється гігантизмом або акромегалією, якщо це відбувається у зрілому віці.

Регуляція кількісного синтезу соматотропного гормону здійснюється через гіпоталамічну гормональну вісь соматоліберин—соматостатин.

Варто зазначити, що максимально СТГ синтезується під час сну (переважно в період повільнохвильового сну, який розвивається через 1—1,5 год після засинання).

Пролактин (лактогенний гормон, мамотропін) складається зі 199 амінокислотних залишків і має три внутрішніх дисульфідних зв'язки. Продукується в лактотрофах (різновид ацидофільних клітин аденогіпофіза). Розміри лактотрофів варіюють і залежать від кількості естрогенів (ці зміни особливо помітні під час вагітності). За будовою пролактин подібний до СТГ. Близько 35 % амінокислотних послідовностей пролактину аналогічні послідовностям СТГ. Обидва гормони (пролактин і СТГ) мають і однакові антигенні детермінанти. Рецептори до пролактину подібні до рецепторів СТГ і є на багатьох клітинах: печінки, нирок, надниркових залоз, яєчок, яєчників, матки. Подібними є і шляхи трансдукції сигналу в клітині, викликаного цими гормонами.

Основна функція пролактину — стимуляція лактації у жінок-породіль. Пролактин індукує синтез α-лактальбуміну і казеїну, активує синтез фосфоліпідів.

У чоловіків пролактин підвищує чутливість клітин Лейдига до лютеїнізуючого гормону, підтримуючи таким чином необхідний рівень синтезу тестостерону. У нирках пролактин знижує екскрецію води, впливає на реабсорбцію йонів Na^+ та K^+. Пролактин також підвищує гуморальний і клітинний імунітет. Вплив пролактину на процеси росту значно слабші, ніж гормону росту.

Синтез і секрецію пролактину стимулюють тиреоліберин, окситоцин, ацетилхолін, серотонін. Продукування пролактину гальмується пролактостатином, а також речовинами, що за своїм впливом належать до пролактостатинів, зокрема катехоламіни і особливо дофамін.

Секреція пролактину в кров відбувається епізодично, з інтервалами в 30—90 хв. Максимум секреції спостерігається через 6—8 год після початку сну. Концентрація пролактину в плазмі крові жінок становить 8—10 нг/мл, у чоловіків — 5—8 нг/мл. Період піврозпаду пролактину становить 15—20 хв.

Хоріонічний соматомамотропін (хоріонічний соматомамотропний гормон (ХС), плацентарний лактоген) — гомологічний за будовою до СТГ і пролактину (він має і подібні до цих гормонів антигенні детермінанти), продукується плацентою, починаючи з 5-го тижня вагітності. Продукування цього гормону зростає в міру збільшення терміну вагітності і прямо пропорційне масі плаценти. Під час вагітності цей гормон синтезується в кількостях, що перевищують сумарну кількість інших гормонів, синтезованих плацентою.

Установлено деякі впливи соматомамотропного гормону:

— по-перше, якщо ввести хоріонічний соматомамотропін людини деяким видам більш низькоорганізованих тварин, то спостерігається збільшення грудних залоз, а в окремих випадках цей гормон викликає лактацію;

— по-друге, хоріонічний соматомамотропін людини має і слабку дію, подібну до дії СТГ, стимулюючи утворення білка в тканинах; йому властива хімічна структура, близька до структури СТГ, однак для отримання аналогічної інтенсивності впливу на ріст його слід вводити у більших у 100 разів кількостях;

— по-третє, хоріонічний соматомамотропін людини зумовлює у вагітних зниження чутливості до інсуліну і зменшення споживання глюкози, що забезпечує поліпшення постачання глюкозою тканин плода. У зв'язку з тим, що глюкоза є головним субстратом, який використовується плодом для енергозабезпечення процесів росту, важливість такого гормонального ефекту очевидна. Крім того, хоріонічний соматомамотропін людини забезпечує вивільнення і вихід із жирових депо матері вільних жирних кислот, що для материнського організму є альтернативним джерелом енергії під час вагітності, тому не виключено, що хоріонічний соматомамотропін людини є головним метаболічним гормоном, специфічно пов'язаним з трофічними процесами матері й плода.

Попри те, що хоріонічний соматомамотропін ніби не виконує чітко визначеної функції і, крім того, справляє лактогенну й лютеотропну дію та гальмує засвоєння глюкози, він затримує в організмі нітроген і кальцій, знижує екскрецію фосфору і калію із сечею. Взагалі хоріонічний соматомамотропін підтримує ріст плода, однак у разі його нестачі особливих порушень у розвитку плода не спостерігається.

Глікопротеїнові гормони. До групи глікопротеїнових гормонів належить ряд тропних гормонів гіпофіза, близьких за хімічною структурою. До гормонів цієї групи належать: тиреотропний гормон (або тиреотропін) та гонадотропні гормони — фолікулостимулювальний гормон, лютеїнізуючий гормон та хоріонічний гонадотропін. Подібність цих гормонів полягає в тому, що всі вони складаються з пептидної та вуглеводної частин. Пептидна частина молекули глікопротеїнових гормонів є димером і, у свою чергу, складається з двох субодиниць — α- і β-поліпептидних ланцюжків, а вуглеводна частина представлена олігосахаридами — це можуть бути залишки галактози, манози, фрукози, галактозаміну та сіалових кислот. Важливо, що вуглеводи становлять 15—30 % загальної маси молекули цих гормональних речовин.

Усі глікопротеїнові гормональні речовини мають майже подібні між собою α-субодиниці. Власне ці різні олігосахаридні фрагменти конкретного димеру і визначають їх різну біологічну гормональну активність. Сумарна молекулярна маса цих гормонів варіює в межах від 29 до 37 кДа (у середньому 30 кДа).

Тиреотропний гормон (ТТГ, або тиротропін (ТТ)) синтезується тиротрофами — базофільними клітинами передньої частки гіпофіза (тиротрофи становлять 3—5 % усіх клітин аденогіпофіза). Інтенсивність продукування ТТГ регулюється тиреоліберином гіпоталамуса та рівнем тиреоїдних гормонів (які, за механізмом зворотної дії, гальмують його продукування). Максимум секреції ТТГ спостерігається у вечірній період (перед початком сну). Упродовж ночі рівень секреції ТТГ знижується.

Основна біологічна роль ТТГ — активація синтезу тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою.

Гонадотропні гормони. До гонадотропних гормонів належать *фолікулостимулювальний гормон, лютеїнізуючий гормон, хоріонічний гонадотропін.* Основна роль гонадотропих гормонів полягає в регуляції розвитку статевої системи в препубертатному, пубертатному періодах та у забезпеченні гаметогенезу й регуляції продукування статевих гормонів (чоловічих і жіночих) у статевозрілому віці. Гонадотропні гормони є глікопротеїновими димерами і складаються з α- і β-глікопротеїнових ланцюжків. Слід зазначити, що α-глікопротеїнові ланцюжки гонадотропних гормонів за будовою повністю подібні до тиреотропного гормону, а β-глікопротеїнові ланцюжки гонадотропних гормонів — різняться. Синтез гонадотропінів відбувається у базофільних клітинах — гонадотрофах, локалізованих у передній частці гіпофіза (вони становлять 10—15 % усіх клітин аденогіпофіза). Кількість гормонів, що виділяються гіпофізом, регулюється гонадоліберином гіпоталамуса. У жінок гонадотропні гормони регулюють періодичність процесів менструального циклу. Характерно, що в період вагітності спостерігається певна гіперплазія гонадотрофів.

Фолікулостимулювальний гормон (ФСГ, або фолітропін). Рецептори до ФСГ локалізовані на плазматичних мембранах клітин яєчників (у жінок) та на мембранах клітин Лейдига (у чоловіків). У жінок ФСГ регулює розвиток яєчників, сприяє визріванню в них фолікулів, регулює синтез у них естрогенів, стимулює овуляцію (це є комплексний вплив ФСГ на тлі лютеїнізуючого гормону). У чоловіків ФСГ сприяє сперматогенезу — розвитку сперматогенного епітелію, підвищує чутливість клітин Лейдига (завдяки збільшенню в них відповідних рецепторів) до дії лютеїнізуючого гормону та стимулює в них продукування тестостерону. Період піврозпаду ФСГ становить 150 хв.

Лютеїнізуючий гормон (ЛГ, лютропін) через гуморальне середовище у жінок регулює утворення жовтого тіла в яєчниках (дія ЛГ на тлі ФСГ), сприяє імплантації заплідненої яйцеклітини і створює умови для виношування плода, а у чоловіків стимулює інтерстиціальні клітини Лейдига і сприяє опусканню яєчок до калитки, запобігаючи крипторхізму. Крім регуляції статево-репродуктивних функцій, лютеїнізую-

чий гормон впливає на обмін холестеролу, збільшуючи його вміст у крові. Період піврозпаду ЛГ становить 30 хв.

Хоріонічний гонадотропний гормон (ХГ, хоріонічний гонадотропін) синтезується трофобластами плаценти. Внесений до переліку гормонів гіпофіза лише внаслідок аналогії в хімічній будові. У медичній практиці ХГ використовують при ановуляторній дисфункції яєчників та безплідді, пов'язаному з цим. Його застосовують у разі загрози викидня в I триместрі вагітності, при дисфункціональних маткових кровотечах та затримці статевого розвитку. У чоловіків хоріонічний гонадотропний гормон використовують при вадах розвитку яєчок та криптохізмі.

Гормони задньої частки гіпофіза. ***Антидіуретичний гормон (АДГ)*** (від лат. *anti* — проти, *diuretica* — сечовиділення), або *вазопресин* (від лат. *vas* — судина, *pressio* — тиснути), — гормон гіпоталамуса, який накопичується в задній частці гіпофіза і звідти секретується у кров. Олігопептид складається з 9 амінокислотних залишків: Цис-Тир-Фен-Глн-Асн-Цис-Про-(Арг або Ліз)-Глі-NH_2.

Більша частина АДГ синтезується великоклітинними нейронами супраоптичного ядра гіпоталамуса. Секреція гормону збільшується при підвищенні осмолярності плазми крові та зменшенні об'єму позаклітинної рідини (що також підвищує осмолярність позаклітинного середовища). Антидіуретичний гормон збільшує реабсорбцію води в нирках, чим зменшує діурез і призводить до затримки рідини в організмі, підвищуючи концентрацію всіх компонентів сечі. АДГ впливає безпосередньо і на всю гладку мускулатуру організму (безвідносно органної належності), що особливо виявляється в судинній системі, підвищенням тиску.

АДГ реалізує свою дію через взаємодію зі специфічними вазопресин-рецепторами (V-рецепторами), які поділяють на V_1, V_2, та V_3.

Рецептори V_1 локалізовані на мембранах гепатоцитів (їх активація прямо посилює глікогеноліз у печінці та м'язах), на мембранах гладких м'язів судин, на гладких м'язах травного каналу, а також на тромбоцитах. Рецептори V_1 і V_3 локалізовані і в центральній нервовій системі. Вони спряжені з G_q-білками і стимулюють фосфоліпазно-кальцієвий механізм передання гормонального сигналу, який збільшує кількість йонів внутрішньоклітинного Ca^{2+}. Рецептори V_1 локалізовані на тромбоцитах, посилюють агрегацію останніх, активують деякі фактори згортання крові, зокрема VIII фактор (фактор Віллебранда), і впливають на рівень тканинного плазміну.

Рецептори V_2 локалізовані на епітеліальних клітинах збірних трубочок нирок і спряжені з G_s-білками, які активують аденілатциклазу з утворенням цАМФ, спричинюючи підвищення проникності мембран клітин-мішеней для води, що, власне, і збільшує її реабсорбцію з первинної сечі. АДГ вважають єдиним природним регулятором сечовиділення. Порушення в системі синтезу та підвищена інактивація цього гормону призводить до зменшення реабсорбції води у збірних трубочках і розвитку нецукрового діабету (*diabetes insipidus*), який клінічно виявляється постійним суб'єктивним відчуттям спраги (полідипсія) та поліурією (виділяється понад 20 л слабоконцентрованої сечі).

Слід зазначити, що рецептори V_2 є мішенню для багатьох лікарських засобів у компенсації нецукрового діабету. Крім того, для діагностики центральної та нефрогенної форм нецукрового діабету використовують аналоги вазопресину (десмопресин), які дають лікувальний ефект тільки в разі центральної форми (зумовленої неадекватною секрецією вазопресину), на відміну від нефрогенної форми, що зумовлена зниженою реакцією ниркових канальців на дію гормону.

АДГ діє безпосередньо на головний мозок, що виявляється елементами специфічних соціально-групових реакцій (зокрема, у результаті спостереження поведінки деяких видів гризунів виявлено схильність до агресивності та моногамності).

Окситоцин — гормон, що депонується в задній частці гіпофіза, звідки надходить у кров. Як і антидіуретичний гормон, окситоцин синтезується в гіпоталамусі і також є олігопептидом: Цис-Тир-Ілей-Глн-Цис-Про-Лей-Глі-NH_2.

Молекула окситоцину відрізняється від молекули антидіуретичного гормону наявністю ізолейцину в 3-му положенні та молекулою лейцину у 8-му положенні.

Фізіологічний вплив окситоцину на тканину лактуючої грудної залози викликає скорочення міоепітеліальних клітин, які оточують власне залозисті клітини молочної залози і клітини протоки молочної залози. Завдяки цьому молоко, вироблене залозою, виділяється назовні.

Окситоцин також стимулює вагітну матку, підвищуючи скоротливу активність міометрія, але слабко впливає на її тонус. Так, у малих концентраціях окситоцин здатен підвищувати амплітуду і частоту скорочень матки, зумовлює навіть тетанічні скорочення. Ця властивість певним чином сприяє відходженню плаценти та зупиненню післяпологових та кровотеч іншого генезу в акушерсько-гінекологічній практиці.

Зміна рівня окситоцину (різке збільшення його кількості) в сироватці крові у жінок до та після подразнення статевих шляхів свідчить, що окситоцин відіграє певну роль і в сексуальному збудженні.

Через подібність будови окситоцину й антидіуретичного гормону окситоцин здатен дещо впливати на процеси сечовиділення, зменшуючи діурез.

12.2. ГОРМОНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Інсулін — перший гормон-білок, для якого було встановлено повну послідовність амінокислотних залишків. Молекула інсуліну (молекулярна маса 5,7 кДа) утворена двома поліпептидними ланцюгами із загальною кількістю амінокислотних залишків (АКЗ), що дорівнює 51. Перший поліпептидний ланцюжок (А-ланцюжок) складається з 21 амінокислотного залишку, другий (В-ланцюжок) утворений рештою АКЗ. Поліпептидні ланцюжки А і В сполучені між собою двома дисульфідними містками через залишки цистеїну. Є і третій дисульфідний зв'язок на А-ланцюжку (рис. 12.1). У ланцюжках можуть відбуватися заміни амінокислотних залишків, які, однак, не впливають на біологічну активність гормону.

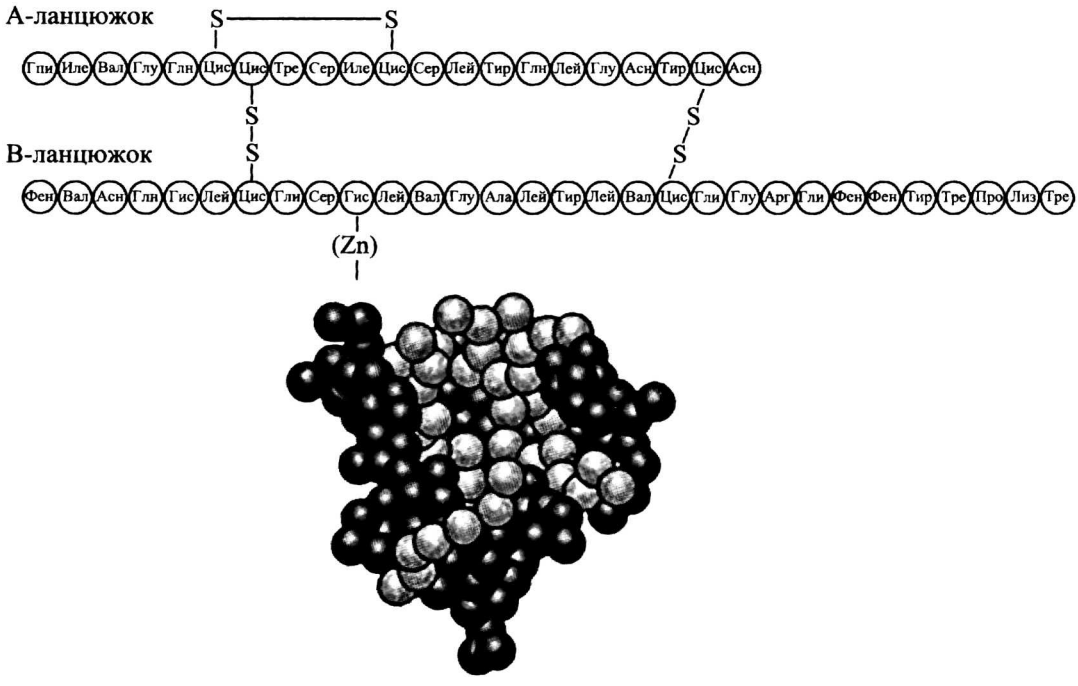


Рис. 12.1. **Будова молекули інсуліну** (*за С.Є. Северином, 2004*)

Секреція інсуліну здійснюється β-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Головним стимулом до синтезу *de novo* та виділення інсуліну є підвищення рівня концентрації глюкози в крові (у нормі рівень глюкози становить 3,3—5,5 ммоль/л). Другим за важливістю регулятором секреції є вплив вегетативної нервової системи. Зокрема, парасимпатична нервова система стимулює виділення інсуліну (холінергічні нервові сигнали блукаючого нерва), а симпатична частина нервової системи — пригнічує виділення інсуліну (через активацію α_2-адренорецепторів). Однак слід зазначити, що збудження β-адренорецепторів, через збільшення кількості внутрішньоклітинного цАМФ, стимулює вивільнення інсуліну із секреторних клітин.

Додаткове виділення інсуліну відбувається під час споживання їжі, і рівень його зростання не обов'язково залежить від кількості спожитих вуглеводів. Секрецію інсуліну посилюють амінокислоти, особливо лейцин і аргінін, деякі гормони гастроентеропанкреатичної системи, зокрема: холецистокінін, гастроінгібівний поліпептид ((ГІП) виділяється D-клітинами шлунка і тонкої кишки), а також такі гормони, як глюкагон, АКТГ, СТГ та естрогени. Посилюють секрецію інсуліну також похідні сульфонілсечовини (препарати якої використовують у лікуванні цукрового діабету II (інсуліннезалежного) типу. Активує секрецію інсуліну також підвищення в плазмі рівня калію, кальцію та вільних жирних кислот. Натомість секреція інсуліну пригнічується соматостатином.

Катаболізм інсуліну відбувається переважно в печінці під дією інсулінази. Період піврозпаду інсуліну триває від 3 до 10 хв, а період піврозпаду С-пептиду — близько 30 хв.

Механізм дії інсуліну. Дія інсуліну починається після його зв'язування зі специфічними інсуліновими глікопротеїновими рецепторами на поверхні клітин-мішеней, які є у тканинах багатьох типів. Однак головною мішенню інсуліну є м'язова і жирова тканини та тканина печінки. Ці інсулінові глікопротеїнові рецептори належать до тирозинкіназ, тобто до класу таких рецепторів, що одночасно поєднують властивості рецептора медіатору, трансдуктору гормонального сигналу та ферменту. Усі зазначені компоненти певним чином ініціюють ефекторну систему, яка вже реалізує очікувану біологічну реакцію клітини-мішені.

Ефекти інсуліну. Впливи інсуліну можуть бути зведені до чотирьох принципових напрямів, а саме на:

1) обмін вуглеводів;
2) обмін ліпідів;
3) обмін білків та амінокислот;
4) поєднано-інтегрований обмін — на загальний розвиток клітин і тканин.

Вплив на обмін вуглеводів і ліпідів. Інсулін стимулює утилізацію глюкози в клітинах різними способами. Під його впливом щонайменше 50 % глюкози використовується в процесі гліколізу, 30—40 % перетворюється на жири і близько 10 % накопичується у формі глікогену. Загальний результат стимуляції усіх цих процесів один — зниження рівня концентрації глюкози в крові.

Характер впливу інсуліну на ключові ферменти метаболізму залежно від виду тканини наведено у табл. 12.1.

Таблиця 12.1. **Вплив інсуліну на ферменти метаболізму** (*за С.Є. Северином, 2004*)

Печінка	М'язи	Жирова тканина
Активація		
Фосфодіестераза	Фосфодіестераза	ЛП-ліпаза
Фосфофруктокіназа	Фосфофруктокіназа	Фосфофруктокіназа
Піруваткіназа	Піруваткіназа	Піруваткіназа
Піруватдегідрогеназний комплекс	Піруватдегідрогеназний комплекс	Ацетил-КоА-карбоксилаза
Фосфатаза глікогенсинтази та глікогенфосфорилази	Фосфатаза глікогенсинтази	—
Ацетил-КоА-карбоксилаза	—	—
Індукція		
Глюкокіназа	—	Гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа
Цитратліаза	—	Пальмітатсинтаза
Пальмітатсинтаза	—	—
Піруваткіназа	—	—

Закінчення табл. 12.1

Печінка	М'язи	Жирова тканина
Ацетил-КоА-карбоксилаза	—	—
Глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа	—	—
Репресія		
Фосфоенолпіруваткарбоксикіназа	—	—

Ефекти інсуліну, зумовлені фосфорилюванням та дефосфорилюванням ферментів, виявляються дуже швидко (протягом кількох хвилин і навіть секунд). Паралельно з активацією ферментів гліколізу інсулін гальмує глюконеогенез, репресуючи синтез ключового ферменту глюконеогенезу — фосфоенолпіруваткарбоксикінази (ФЕП-карбоксикінази).

Інсулін інтенсифікує обмін глюкози з підвищенням синтезу ліпідів у печінці та жировій тканині, забезпечуючи необхідні для цього субстрати (ацетил-КоА, α-гліцерофосфат та НАДФН), що призводить до посилення депонування нейтральних жирів у клітинах). Ці процеси є наслідком того, що інсулін:

1) активує синтез вищих жирних кислот;

2) активує реакції синтезу триацилгліцеролів із жирних кислот та гліцерол-3-фосфату, який утворюється у збільшених кількостях при гліколітичному розщепленні глюкози (з діоксіацетонфосфату в гліцерол-3-фосфатдегідрогеназній реакції);

3) зменшує концентрацію цАМФ в адипоцитах (що необхідний для активації тригліцеридліпази) і протидіє ліполітичному впливу катехоламінів та глюкагону.

Вплив на обмін білків та амінокислот. Інсулін:

1) стимулює транспортування нейтральних амінокислот через плазматичні мембрани клітин (найбільше виявляється у м'язах);

2) активує рибосомальну трансляцію, синтез рРНК та деяких мРНК (виявляється у м'язах, печінці, нирках, сполучній тканині).

Вплив на процеси розвитку клітини (ріст і проліферацію). Інсуліну притаманний ростостимулювальний ефект. Він стимулює проліферацію багатьох клітин у культурі тканин, а також може брати участь у регуляції росту *in vivo*. Враховуючи те, що для вивчення регуляції росту використовують культури фібробластів, встановлено, що в клітинах інсулін посилює дію фактора росту фібробластів, тромбоцитарного фактора росту, фактора росту епідермісу, простагландину ($PGF_{2\alpha}$), поліпшує здатність вазопресину та аналогів цАМФ активувати розмноження клітин, зупинене у фазі G. Цей вплив пов'язаний зі здатністю інсуліну сприяти надходженню до клітини енергетичних і пластичних субстратів (глюкози, жирів, амінокислот) та активувати власний біосинтез клітини (безпосередня активація інсуліном реплікації ДНК).

Глюкагон — гормон, який можна розглядати як функціональний антагоніст інсуліну. Молекула глюкагону є пептидом із 29 амінокислотних залишків.

Основним місцем синтезу глюкагону є α-клітини острівців Лангерганса підшлункової залози, хоча його синтез виявлено і в інших клітинних елементах травного каналу. Гормон синтезується спочатку як проглюкагон, що перетворюється на молекулу остаточного гормону.

Механізм дії глюкагону реалізується через його зв'язування зі специфічними глюкагоновими рецепторами клітин печінки та подальшим впливом на вуглеводний і ліпідний обміни, що призводить до підвищення опосередкованої G-білком активності аденілатциклази та збільшення утворення цАМФ. Результатом є посилення катаболізму депонованого в печінці глікогену (глікогеноліз). Глюкагон також активує глюконеогенез (стимуляцію синтезу глюкози з амінокислот) і є одним із потужних факторів ліполізу (що супроводжується виходом у кров неетерифікованих жирних кислот) та кетогенезу (неестерифіковані жирні кислоти як субстрат β-окиснення в печінці частково перетворюються на кетонові тіла).

Виявлено прямий вплив глюкагону на міокард (серцевий м'яз), де він дає позитивний інотропний та хронотропний ефекти внаслідок збільшення утворення цАМФ (тобто його дія подібна до дії агоністів β-адренорецепторів, але без залучення β-адренергічних систем у реалізацію цього ефекту). Результатом такої його дії є збільшення частоти і сили серцевих скорочень, а також підвищення артеріального тиску. Саме тому глюкагон бере участь у реалізації реакцій типу "боротьба-або-втеча" (англ. *fight-or-flyght*), підвищуючи доступність енергетичних субстратів для скелетних м'язів (зокрема, глюкози, вільних жирних кислот, кетокислот) та збільшуючи кровопостачання скелетних м'язів через посилення роботи серця. Крім того, глюкагон підвищує секрецію катехоламінів мозковою речовиною надниркових залоз і підвищує чутливість тканин до катехоламінів, що також сприяє реалізації реакцій мобілізації.

У високих концентраціях глюкагон здатен зумовлювати не опосередковане аденілатциклазою розслаблення гладкої мускулатури внутрішніх органів, особливо кишок (спазмолітичний ефект).

12.3. ГОРМОНИ СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ

У травному каналі узгодженість і послідовність акту травлення, попри координувальний вплив вегетативної нервової системи, забезпечують і гормони травного каналу. Найважливішими серед них є такі: гастрин, холецистокінін (панкреозимін), секретин, вазоактивний інтестинальний пептид.

Гастрин — гормон, що продукується G-клітинами шлунка, які розміщені переважно в його антральному відділі, а також D-клітинами підшлункової залози. На сьогодні детерміновано три основні природні форми гастрину: гастрин-34, або "великий гастрин", — поліпептид, що складається з 34 амінокислотних залишків (АКЗ); гастрин-17, або "малий гастрин", — містить 17 АКЗ та гастрин-14, або "мінігастрин", — 14 АКЗ. Усі гастрини гомологічні за хімічною структурою своєї активної частини. Активною частиною молекул гастринів (яка зв'язується зі специфічними гастрино-

вими рецепторами) є ділянка з п'яти N-кінцевих АКЗ: ...-Глі-Трп-Мет-Асп-Фен-NH_2. Однак "гастринову" активність виявляє і послідовність із чотирьох АКЗ (...-Трп-Мет-Асп-Фен-NH_2). Молекули гастрину мають лінійну структуру. Гастрин-34 продукується переважно підшлунковою залозою, тоді як гастрин-17 і гастрин-14 — у шлунку.

У шлунку гастрин зв'язується зі специфічними метаботропними гастриновими рецепторами, які підвищують активність гормончутливої аденілатциклази. У парієтальних клітинах шлунка в результаті активації аденілатциклази підвищується секреція шлункового соку і особливо хлоридної кислоти. Гастрин також збільшує секрецію пепсину головними клітинами шлунка, що, разом із підвищенням кислотності, забезпечує оптимальне pH для дії пепсину, чим сприяє ферментації їжі в шлунку. Водночас гастрин збільшує секрецію слизу та гідрокарбонатів, забезпечуючи захист слизової від дії власної хлоридної кислоти й пепсину. Гастрин гальмує евакуацію шлункового вмісту, забезпечуючи достатню для перетравлювання їжі тривалість впливу соляної кислоти й пепсину.

Гастрин збільшує продукування слизовою шлунка і простагландину Е, що призводить до місцевого розширення судин, посилення кровопостачання та фізіологічного набряку слизової і зумовлює міграцію лейкоцитів у слизову.

Рецептори до гастрину є і в тонкій кишці та підшлунковій залозі. Гастрин збільшує секрецію секретину, холецистокініну, соматостатину та інших гормонально активних кишкових і панкреатичних пептидів, а також збільшує секрецію кишкових і панкреатичних ферментів, створюючи умови для здійснення кишкової, тобто наступної після шлункової, фази травлення.

Певною мірою секреція гастрину здатна підвищуватися при деяких інфекціях шлунка (зокрема, при інфікуванні *Helicobacter pylori*). Така, незначна на перший погляд, стимуляція може бути достатньою для провокації гіперацидного стану з подальшим розвитком гіперацидного гастриту та переходом його навіть у виразкову хворобу шлунка чи дванадцятипалої кишки.

Секреція гастрину також підвищується за умов стресу (внаслідок посилення симпатичної стимуляції шлунка) та за високого рівня власних глюкокортикоїдів або при вживанні екзогенних глюкокортикоїдних препаратів, які інгібують біосинтез простагландинів. Це пояснює виникнення "стресових" виразок шлунка, а також гастритів та виразок шлунка при застосуванні стероїдних і нестероїдних протизапальних препаратів. Секреція гастрину значно підвищується за умов пригнічення секреції хлоридної кислоти, наприклад при використанні препаратів — інгібіторів протонової помпи або блокаторів H_2-гістамінових рецепторів. Гастринемія, що при цьому виникає, здатна спричинити феномен "кислотного рикошету" в разі їх різкої відміни, коли секреція кислоти може перевищувати рівень, що був до застосування зазначених фармакологічних засобів.

Холецистокінін (панкреозимін), подібно до гастрину, представлений в організмі рядом білково-пептидних речовин, що складаються з різної кількості АКЗ. Холе-

цистокінін за хімічною будовою подібний до гастрину. Вони мають п'ять однакових амінокислотних залишків, а саме: ...-Глі-Трп-Мет-Асп-Фен-...

Холецистокінін синтезується І-клітинами слизового епітелію тонкої та дванадцятипалої кишок і зумовлює вивільнення травних ферментів з ацинарних клітин підшлункової залози та виділення жовчі з жовчного міхура. Однак ці стимулювальні ефекти дії гормональних речовин супроводжуються пригніченням активності роботи шлунка (зокрема, блокадою секреції хлоридної кислоти парієтальними клітинами). Така дія цих гормональних речовин сприяє нормальному перебігу травлення в тонкій кишці.

Концентрація холецистокініну в крові здорової людини становить 5—800 нг/л. Холецистокінін може потрапляти через нирки в сечу, зберігаючи при цьому свою біологічну активність (урохолецистокінін). Стимулятором виділення холецистокініну є гастрин-рилізинг-пептид. Секреція холецистокініну пригнічується соматостатином.

Заслуговує на увагу факт, що холецистокінін відіграє важливу роль у розвитку толерантності до опіоїдів (зокрема, до морфіну та його похідних: етилморфіну, кодеїну, героїну тощо) і його можна клінічно використовувати при гіперчутливості, спричиненій відмовою від наркотиків (абстинентний синдром). Доведено також роль холецистокініну в регуляції поведінкових реакцій, регуляції сну та бадьорості.

Секретин. Молекулярна маса секретину — 3,1 кДа. Секретин складається з 27 амінокислотних залишків, має певну подібність до глюкагону (подібною є послідовність із 14 АКЗ), до шлункового інгібівного пептиду (подібна послідовність із 10 АКЗ), до вазоактивного інтестинального пептиду (подібною є послідовність із 7 АКЗ).

Взагалі S-клітини слизової оболонки дванадцятипалої кишки (крипт Ліберкюна) та проксимальної частини порожньої кишки (і в значно меншій кількості клітини дистальної частини тонкої кишки) секретують поліпептид — просекретин — неактивний попередник секретину. Просекретин перетворюється на секретин під дією хлоридної кислоти шлункового соку. Хлоридна кислота починає відігравати стимулювальну роль при pH 4, потужним стимулятором продукування секретину є зниження pH від 4,5 до 2. Стимуляторами продукування секретину виступають також жирні кислоти, етанол та певні компоненти їжі — спеції та кулінарні приправи. Посилюють продукування секретину також жовчні кислоти.

Основним ефектом секретину (після його потрапляння у кров) є стимулювання продукування гідрокарбонатів епітелієм жовчних проток, панкреатичних проток та бруннерових залоз.

Секретин модулює транспортування води та електролітів у клітинах проток підшлункової залози, печінкових холангіоцитах та епітеліальних клітинах епідидиміса (придаток яєчка). Встановлено зв'язок секретину з процесами регуляції реабсорбції води в нирках, здійснюваних вазопресином.

У плазмі крові здорової людини концентрація секретину становить 29—45 нг/л. Період його півроспаду — близько 3 хв. Деградація секретину відбувається переважно в нирках.

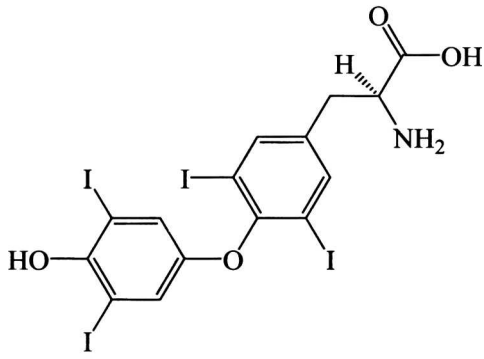
Вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП) синтезується в багатьох ділянках організму, у тому числі в кишках, підшлунковій залозі, супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса. ВІП, на відміну від інших пептидних гормонів із сімейства секретину, є виключно нейромедіатором. Період його піврозпаду коливається в межах 2 хв, а період його піврозпаду в кровотоці ще менший.

Глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГІП, або гастро-інгібівний поліпептид). Частина молекули ГІП аналогічна молекулі секретину, інша — молекулі глюкагону. Глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид є представником класу секретинів, разом з глюкагоноподібним пептидом 1 належить до класу молекул інкретинів (інкретини — група гастроінтестинальних гормонів, що збільшують вивільнення інсуліну з β-клітин острівців Лангерганса одразу після споживання їжі, ще до моменту підняття рівня глюкози в крові).

12.4. ГОРМОНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Тиреоїдні гормони — йодовані похідні амінокислоти *L*-тирозину, які синтезуються тиреоцитами — фолікулярними клітинами щитоподібної залози. Є два тиреоїдних гормони, які різняться лише кількістю атомів йоду в молекулі: тироксин (T_4) містить чотири атоми йоду і трийодтиронін (T_3) — три атоми йоду.

Тироксин (тетрайодтиронін, 3,5,3′,5′-тетрайодтиронін, *L*-тироксин, або T_4) — одна з основних форм тиреоїдних гормонів щитоподібної залози:



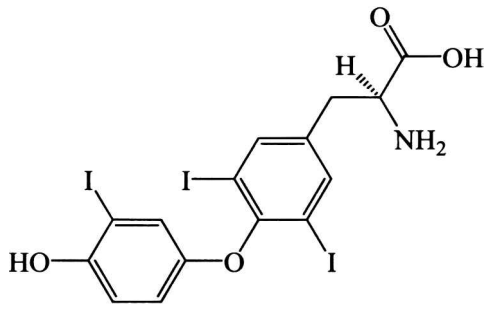
Тироксин є біологічно малоактивним і фактично може вважатися прогормоном. Тироксин у периферійних тканинах за участі монодейодинази конвертується (дейодується) в активну форму — трийодтиронін. Від 60 до 80 % загальної кількості тиреоїдних гормонів, що продукуються в щитоподібній залозі, надходять у кров у формі тироксину. Транспорт тироксину в крові здійснюють білки транстиретини (тироксинзв'язувальні глобулін та альбумін).

У порядку зменшення інтенсивності зв'язування T_4 білки можна розмістити так: α-глобулін, який називають також тироксин- або тиронінзв'язувальний глобулін (ТЗГ), T_4-зв'язувальний преальбумін (ТЗПА) та альбумін. Основним тироксин-

зв'язувальним білком, що здійснює транспортну (і гормонодепонувальну) функцію, є ТЗГ. ТЗГ зв'язує тироксин, але він більше споріднений до T_3; за нормальних умов практично вся кількість гормону, що перебуває поза залозою, зв'язана з ТЗГ. Тільки 0,03 % T_4 та 0,3 % T_3 міститься у крові у вільному, не зв'язаному з білками стані (вільні від білків тироксин і трийодтиронін позначають fT_4 та fT_3, від англ. *free* — вільний), однак саме вони, вільні гормони, є біологічно активними речовинами.

Період піврозпаду ($T_{1/2}$) тироксину в плазмі в 4—5 разів більший, ніж у T_3. Для T_4 цей період становить щонайменше 7 діб, а для T_3 — від 8—10 год до 1—1,5 доби.

Трийодтиронін (3,5,3′-трийодтиронін, або T_3) — біологічно активна форма тиреоїдних гормонів щитоподібної залози:



Від 20 до 30 % загальної кількості тиреоїдних гормонів, синтезованих у щитоподібній залозі, надходять у кров у формі трийодтироніну — гормонально високоактивної сполуки.

Синтез тиреоїдних гормонів відбувається з йодидів, які разом із їжею надходять в організм у складі органічних і неорганічних сполук. Добова потреба дорослої людини в йоді становить 150—200 мкг. Майже третина (від 25 до 30 %) усього йоду, що надійшов у організм, накопичується в щитоподібній залозі. Співвідношення концентрації йодидів у залозі і в сироватці крові становить 25 : 1. Транспортування йодидів — процес енергомісткий і відбувається проти електрохімічного градієнта за участю спеціального транспортного білка, спряженого з Na^+,K^+-АТФазою. Накопичений у залозі йод проходить кілька етапів, перш ніж увійти до складу тиреоїдних гормонів:

— 1-й етап — окиснення йодидів. Окиснення накопиченого в залозі йодиду до молекулярного йоду здійснює йодидпероксидаза;

— 2-й етап — синтез специфічного колоїдного білка — тиреоглобуліну (ТГл). ТГл — білок, молекулярна маса якого становить близько 660 кДа. Особливістю ТГл є те, що він містить щонайменше 115—120 тирозинових залишків і що 8—10 % усієї маси ТГл становлять вуглеводи. ТГл синтезується на рибосомах шорсткого ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР) тиреоцитів і потім переноситься в цистерни ЕПР, де відбувається формування його вторинної і третинної структури, у тому числі процеси глікозилування. З цистерн ЕПР тиреоглобулін надходить в апарат Гольджі, включається до складу секреторних гранул і секретується у позаклітинний простір. Діагностичне значення має рівень ТГл у крові: відносно високий рівень ТГл у крові спо-

стерігається у вагітних у III триместрі; високий його рівень виявляється також у пуповинній крові новонароджених, але тут концентрація його поступово зменшується впродовж перших років життя; рівень ТГл підвищений також при пухлинах щитоподібної залози, аденомах, гіпертиреоїдизмі; дефіцит ТГл діагностують при спадковому гіпотиреоїдизмі;

— 3-й етап — йодування тирозинових залишків ТГл молекулярним йодом (процес також каталізується тиреопероксидазою) з перетворенням на йодтирозини (монойодтирозин (МЙТ) та дийодтирозин (ДЙТ)); ці йодтирозини є складовими елементами молекули ТГл, але так вони набувають здатності до конденсації: дві молекули ДЙТ утворюють молекули тетрайодтироніну, а МЙТ, конденсуючись із ДЙТ, утворює молекулу трийодтироніну, які, однак, все ще залишаються складовими ТГл. У такому йодовано-конденсованому стані ТГл (йодтиреоглобулін) тимчасово зберігається в колоїді щитоподібної залози;

— 4-й етап — надходження йодованого ТГл з колоїдної речовини щитоподібної залози до тиреоїдних фолікулів. Йодований ТГл, який містився в колоїді, шляхом ендоцитозу транспортується до фолікулярної клітини;

— 5-й етап — секреція тиреоїдних гормонів, що відбувається з фолікулярних клітин після поглинання йодованого тиреоглобуліну тиреоцитами, та включення його до фаголізосом, де відбувається його розщеплення специфічними тиреокатепсинами з утворенням вільних молекул тироксину та трийодтироніну з подальшим виходом їх у кров'яне русло. За нормальних умов щитоподібна залоза протягом доби секретує 80—100 мкг T_4 і 5 мкг T_3. Ще 22—25 мкг T_3 утворюється в результаті дейодування T_4 в периферійних тканинах, яке здійснюється за 5′-карбоновим атомом (рис. 12.2, с. 326).

Клітини-мішені тиреоїдних гормонів мають рецептори до йодтиронінів двох типів. Основні ефекти йодтиронінів є результатом їх взаємодії з ядерними рецепторами першого високоспецифічного типу. Ці рецептори, утворивши комплекс із гормоном, постійно містяться в ядрі і взаємодіють з певними послідовностями ДНК, чим регулюють експресію генів. Рецептори тиреоїдних гормонів 2-го типу розміщені на плазматичній мембрані клітин, однак ці білки не аналогічні білкам, розміщеним у ядрі, вони менш споріднені до йодтиронінів і основне їх завдання — зв'язувати й утримувати гормон біля клітини, передаючи його за потреби на рецептори 1-го типу.

Порівнюючи гормональну активність T_4 і T_3, слід зазначити, що активність трийодтироніну в 4—5 разів вища, ніж тироксину, що є наслідком сили зв'язку гормону з рецептором. Зв'язок тироксину з рецепторами тиреоїдних гормонів у тканинах-мішенях слабший, ніж зв'язок і взаємодія трийодтироніну з тими самими рецепторами. Саме внаслідок цього тироксину притаманна і менша гормональна активність. За нормальних умов в організмі перед тим, як зв'язатися з рецептором і викликати відповідний ефект, більша частина тироксину безпосередньо в клітинах конвертується в біологічно активну форму — трийодтиронін. Цей процес відбувається за участю металовмісного ферменту — селензалежної монодейодинази. За умов дефіциту в організмі цього мікроелемента (селену) або генетичного дефекту монодейодинази (що

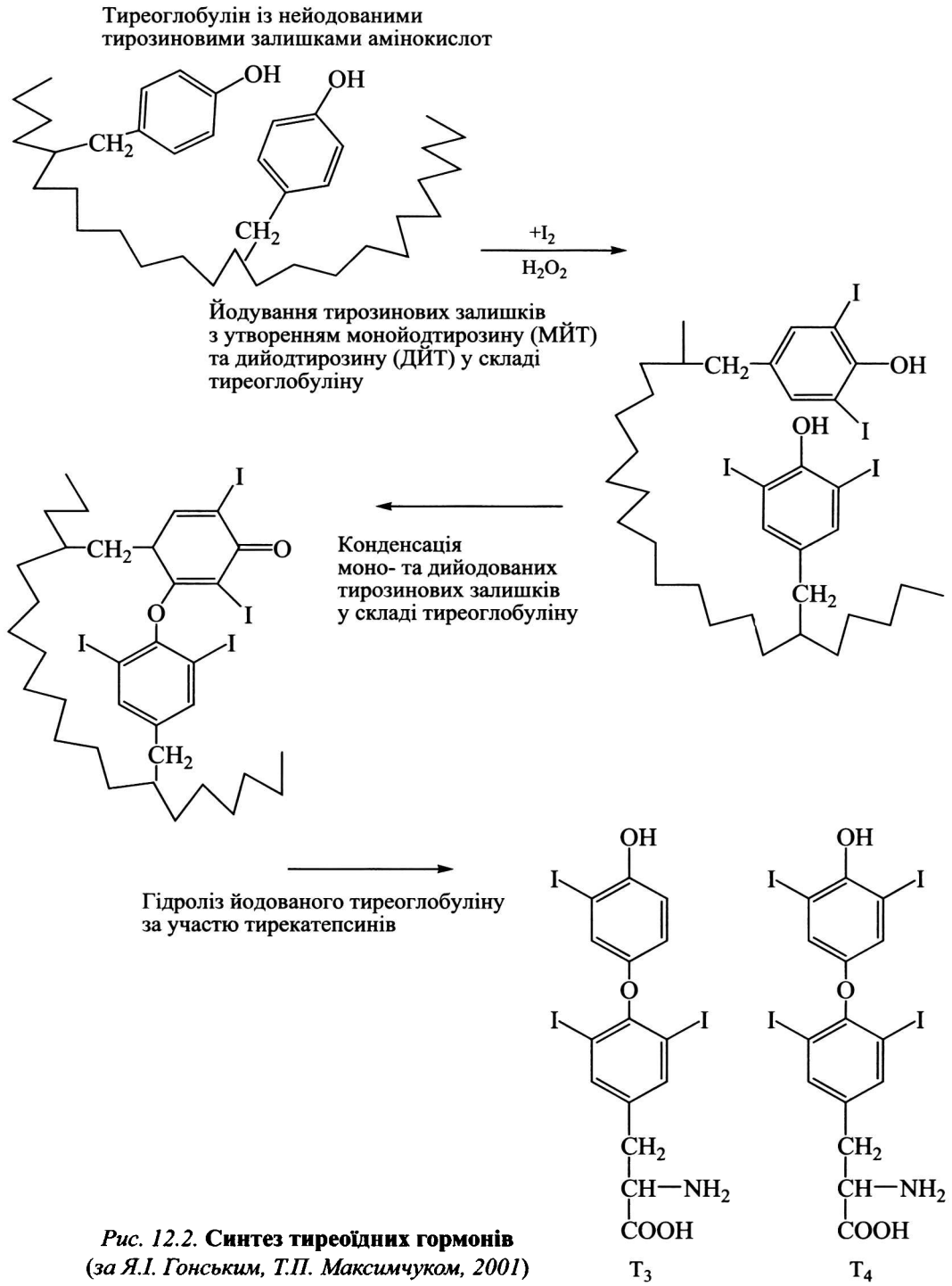


Рис. 12.2. **Синтез тиреоїдних гормонів** *(за Я.І. Гонським, Т.П. Максимчуком, 2001)*

в будь-якому разі призводить до фізичної недостатності такої ферментативної активності), в організмі розвивається стан, який клінічно виявляється ознаками недостатності гормону, навіть незважаючи на фактично достатній рівень T_4 у плазмі крові. Такий стан нозологічно класифікують як синдром еутиреоїдної слабкості (еутиреоїдної неспроможності) (англ. *euthyroid sick syndrome*). Аналогічний стан може спостерігатися і при вживанні деяких лікарських засобів, що пригнічують активність тканинної монодейодинази.

Тиреоїдні гормони стимулюють ріст, розвиток і диференціацію тканин організму. Вони збільшують потребу тканин у кисні, здатні підвищувати системний артеріальний тиск, збільшувати частоту й силу серцевих скорочень; підвищують рівень глюкози в крові, посилюють глюконеогенез у печінці, гальмують синтез глікогену в печінці та скелетних м'язах. Вони також збільшують захоплення й утилізацію глюкози клітинами, підвищуючи активність ключових ферментів гліколізу. Тиреоїдні гормони посилюють ліполіз (розпад жиру), гальмують його утворення та відкладання; підвищують рівень психічної активності, прискорюють перебіг ментальних асоціацій, підвищують рухову активність. У печінці йодтироніни прискорюють синтез холестеролу й жовчних кислот.

Йодтироніни також беруть участь у формуванні реакції-відповіді на охолодження, збільшуючи теплопродукцію.

Тиреоїдні гормони підвищують загальну чутливість тканин до катехоламінів, стимулюють синтез і секрецію норадреналіну та адреналіну, чим сприяють захисту організму, підвищуючи рівень основного обміну — забезпечують організм достатньою кількістю енергії.

Дія тиреоїдних гормонів на обмін білків залежить від концентрації гормонів. У малих концентраціях вони спричинюють анаболічну дію на обмін білків, підвищують синтез білків і гальмують їх розщеплення, зумовлюючи позитивний азотистий баланс. У великих концентраціях тиреоїдні гормони чинять потужну катаболічну дію, посилюють розпад білків, гальмують їх синтез і, як наслідок, призводять до негативного азотистого балансу.

За нормальної фізіологічної концентрації йодтиронінів їх дія виявляється в стимуляції процесів росту та клітинного диференціювання, і в цьому відношенні гормони щитоподібної залози є синергістами соматотропного гормону. Крім того, сам T_3 прискорює транскрипцію СТГ, а за умов дефіциту T_3 клітини гіпофіза навіть втрачають здатність його синтезувати. Наявність певних концентрацій тиреоїдних гормонів є необхідною умовою для прояву низки ефектів СТГ.

Тиреоїдні гормони посилюють процеси еритропоезу в кістковому мозку. Вони впливають також на водний обмін, знижують гідрофільність тканин і канальцеву реабсорбцію води.

Вплив на гормональну активність щитоподібної залози спричинює і катаболізм тиреоїдних гормонів. Після проникнення в клітину T_4 і T_3 вступають у різноманітні реакції, які в кінцевому підсумку закінчуються їх екскрецією або інактивацією. Ти-

повий варіант катаболізму йодтиронінів полягає у повному його дейодуванні, дезамінуванні або декарбоксилуванні. Йодовані продукти катаболізму йодтиронінів кон'югуються в печінці з глюкуроновою або сульфатною кислотою, секретуються з жовчю; частина їх у кишках знову всмоктується, дейодується в нирках і виділяється із сечею. Є ще один шлях катаболізму тироксину, що відбувається в периферійних тканинах, де в результаті дейодування T_4 (за 5-м атомом карбону) утворюється так звана реверсивна форма T_3 (3,3′,5′-трийодтиронін, або pT_3), яка практично не має гормональної активності.

Захворювання, пов'язані із забезпеченістю гормонами щитоподібної залози, є результатом якісних або кількісних змін продукування, секреції, транспортування та засвоєння гормонів і клінічно виявляються переважно збільшенням розмірів залози.

Недостатність секреції гормонів призводить до розвитку синдрому гіпотиреозу, або мікседеми (від грец. *myxo* — слиз, *oedema* — набряк), особливістю якої є зниження енергетичних (калоричних) витрат (гіпометаболізм). Основною причиною гіпотиреозу є ендемічна нестача йоду в харчовому раціоні. Якщо кількість надходження йоду в організм менша за 100 мкг/добу, то зменшується продукування йодтиронінів, що призводить до посиленої секреції ТТГ і, через неможливість збільшення продукування гормону за механізмом зворотного зв'язку, збільшення продукування ТТГ. Це, у свою чергу, спричинює в тканині залози збільшення продукування ТГл, який, накопичуючись у тканині залози, збільшує розміри власне щитоподібної залози (гіперплазія залози). Особливо небезпечним є гіпотиреоз у дитячому віці, що призводить до кретинізму з виникненням незворотних вад розвитку та розумових здібностей. Недостатність тиреоїдних гормонів у зрілому віці зазвичай виявляється "товстою шиєю", або так званим волом (збільшення фізичних розмірів і маси щитоподібної залози. У нормі маса залози становить 15—25 г.

На противагу недостатності синтезу й активності тиреоїдних гормонів надмірна секреція активних гормонів спричинює появу гіперметаболізму (посилення основного обміну організму) та деякі специфічні ознаки гіпертиреозу або навіть тиреотоксикозу (токсичні прояви впливу тиреоїдних гормонів на нервову систему та міокард). Гіпертиреоз (хвороба Базеда) клінічно виявляється збільшенням розмірів щитоподібної залози та продукуванням гормонів (рівень гормонів у такому разі у 2—3 рази перевищує нормальну їх кількість), у хворих з'являються скарги на серцебиття, тремор, гіпертермію, об'єктивно звертають на себе увагу схуднення, екзофтальм та надмірна дратівливість, при аналізі крові виявляється підвищений рівень глюкози, жирних кислот та амінокислот.

Хвороба Грейвса, як варіант гіпертиреозу, зумовлена патологічною дією імуноглобулінів (зокрема, IgG), які взаємодіють з рецепторами тиреоцитів, імітуючи дію тиреотропіну, і спричинюють неконтрольовану стимуляцію з усіма наслідками такого впливу. Однак рівень ТТГ при цьому захворюванні знижений унаслідок зворотного гормонального гальмування підвищеним рівнем тиреоїдних гормонів у крові.

12.5. ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ГОМЕОСТАЗУ КАЛЬЦІЮ

В організмі дорослої людини міститься в середньому 1000 г кальцію. Основним депо кальцію в організмі (99 % загальної маси) є кісткова тканина. У кістках близько 99 % кальцію перебуває в малорозчинній формі кристалів гідроксіапатиту $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. У вигляді фосфатних солей у кістках міститься лише 1 % кальцію, який може легко обмінюватися і відігравати роль буфера при змінах концентрації кальцію в плазмі крові. Інший фонд кальцію (1 % загальної його маси) — кальцій плазми крові. У плазму крові кальцій надходить з кишок і з кісткової тканини у процесі резорбції.

Кальцій — не лише структурний компонент кісткової тканини. Йони кальцію відіграють ключову роль у м'язовому скороченні, збільшують проникність мембрани клітин для йонів калію, впливають на натрієву провідність клітин, на роботу йонних насосів, сприяють секреції гормонів, беруть участь у каскадному механізмі згортання крові, входять до складу складних ферментів. Крім того, вони слугують найважливішими посередниками у внутрішньоклітинному переданні сигналів.

Концентрація кальцію всередині клітини залежить від його концентрації в позаклітинній рідині. Межі коливань загальної концентрації Ca^{2+} у плазмі крові здорових людей становлять 2,25—2,75 ммоль/л.

Кальцій плазми крові представлений: незв'язаним, йонізованим кальцієм (близько 50 %); йонами кальцію, зв'язаними з білками, переважно з альбуміном (45 %); недисоційованими комплексами з цитратом, сульфатом, фосфатом і карбонатом (5 %).

Біологічно активною фракцією є йонізований кальцій, концентрація якого підтримується в межах 1,1—1,3 ммоль/л. Зміна рівня кальцію може спричинити порушення багатьох процесів: зміну порога збудливості нервових і м'язових клітин, порушення функціонування кальцієвого насоса, зниження активності ферментів і порушення гормональної регуляції метаболізму. Головними регуляторами гомеостазу кальцію і фосфору є паратгормон, кальцитріол і кальцитонін.

Паратиреоїдний гормон (паратгормон, ПТГ, паратирин) — гормон, що продукується паращитоподібною залозою. За хімічною будовою це одноланцюговий поліпептид, що складається із 84 амінокислотних залишків, не містить цистеїнових залишків. Молекулярна маса — близько 9,5 кДа. Утворюється в паращитоподібних залозах із біопопередника — пропаратгормону (проПТГ), який має 6 додаткових амінокислотних залишків на N-кінці білкової молекули. ПроПТГ синтезується в гранулярному ендоплазматичному ретикулумі головних клітин паращитоподібних залоз. Протеолітичне розщеплення проПТГ в апараті Гольджі перетворює його на ПТГ. Біологічна активність проПТГ суттєво нижча, ніж гормональна активність ПТГ.

Як уже зазначалося, секреція ПТГ регулюється рівнем йонів кальцію в плазмі: гормон секретується у відповідь на зниження рівня концентрації кальцію в крові.

Органи-мішені для ПТГ — кісткова тканина і нирки. У клітинах нирок і кістковій тканині локалізовані специфічні рецептори, які взаємодіють з паратгормоном, уна-

слідок чого ініціюється каскад подій, що зумовлюють активацію аденілатциклази. Усередині клітини зростає концентрація цАМФ, дія якого стимулює мобілізацію йонів кальцію з внутрішньоклітинних запасів. Йони кальцію активують кінази, які фосфорилюють особливі білки, що індукують транскрипцію специфічних генів. ПТГ стимулює метаболічну активність остеокластів. Зокрема, прискорюється утворення ферментів, таких як кисла фосфатаза і колагеназа, що впливають на компоненти кісткового матриксу, викликають його розпад, унаслідок чого відбувається мобілізація Ca^{2+} і фосфатів з кісткової тканин в позаклітинну рідину (рис. 12.3).

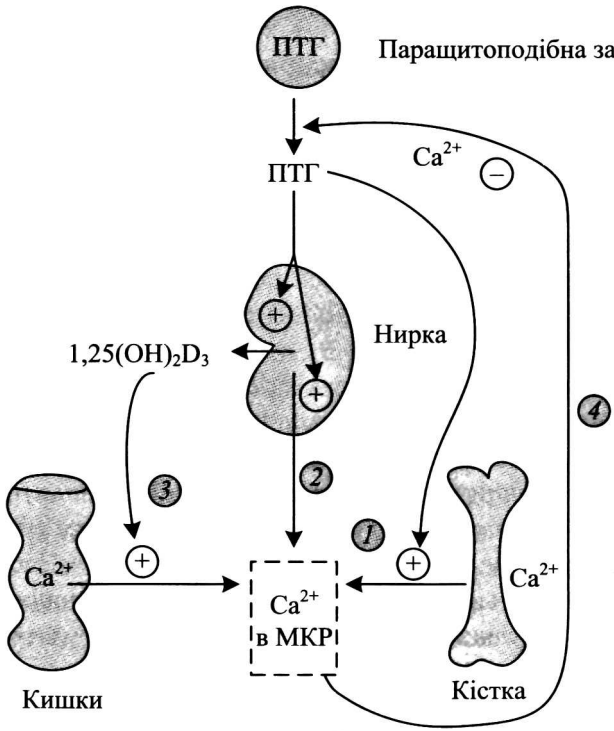


Рис. 12.3. **Біологічна дія паратиреоїдного гормону** (*за С.Є. Северином, 2004*): *1* — стимуляція мобілізації кальцію з кістки; *2* — стимуляція реабсорбції йонів кальцію в дистальних канальцях нирок; *3* — активація утворення кальцитріолу ($1,25(OH)_2D_3$) у нирках, що зумовлює стимуляцію всмоктування Ca^{2+} в кишках; *4* — підвищення концентрації кальцію в міжклітинній рідині, гальмування секреції ПТГ (МКР — міжклітинна рідина)

У нирках ПТГ стимулює реабсорбцію кальцію в дистальних канальцях і тим самим знижує екскрецію кальцію із сечею, зменшує реабсорбцію фосфатів. Крім того, паратгормон індукує синтез кальцитріолу ($1,25(OH)_2D_3$), який посилює всмоктування кальцію в кишках. Отже, паратгормон відновлює нормальний рівень йонів кальцію в позаклітинній рідині як прямою дією на кісткову тканину і нирки, так і діючи опосередковано (через стимуляцію синтезу кальцитріолу) на слизову оболонку кишок, збільшуючи в такому разі ефективність всмоктування Ca^{2+} в кишках.

Гіперпаратиреоз. При первинному гіперпаратиреозі порушується механізм пригнічення секреції паратгормону у відповідь на гіперкальціємію. Це захворювання зустрічається з частотою 1 : 1000. Причинами можуть бути пухлина паращитоподібної залози (80 %) або дифузна гіперплазія залоз, у деяких випадках рак паращитоподібної залози (менш як 2 %). Надлишкова секреція паратгормону призводить до підвищення мобілізації кальцію і фосфатів з кісткової тканини, посилення реабсорбції кальцію і виведення фосфатів у нирках. Унаслідок цього виникає гіперкальціємія, що може спричинювати зниження нервово-м'язової збудливості і м'язової гіпотонії. У хворих з'являються загальна і м'язова слабкість, швидка стомлюваність і біль в окремих групах м'язів, збільшується ризик переломів хребта, стегнових кісток і кісток передпліччя. Збільшення концентрації фосфату та йонів кальцію в ниркових канальцях може бути причиною утворення в нирках каменів і призводити до гіперфосфатурії та гіпофосфатемії.

Вторинний гіперпаратиреоз спостерігається при хронічній нирковій недостатності й дефіциті вітаміну D_3 і супроводжується гіпокальціємією, пов'язаною в основному з порушенням всмоктування кальцію в кишках через пригнічення утворення кальцитріолу ураженими нирками. У такому разі секреція паратгормону збільшується. Проте підвищений рівень паратгормону не може нормалізувати концентрацію йонів кальцію в плазмі крові унаслідок порушення синтезу кальцитріолу і зниження всмоктування кальцію в кишках. Поряд із гіпокальціємією нерідко спостерігають гіперфосфатемію. У хворих розвивається остеопороз унаслідок підвищення мобілізації кальцію з кісткової тканини. У деяких випадках (при розвитку аденоми або гіперплазії паращитоподібної залози) автономна гіперсекреція паратгормону компенсує гіпокальціємію і призводить до гіперкальціємії (третинний гіперпаратиреоз).

Гіпопаратиреоз. Основний симптом гіпопаратиреозу зумовлений недостатністю паращитоподібної залози — гіпокальціємія. Зниження концентрації йонів кальцію в крові може спричинити неврологічні, офтальмологічні порушення та порушення серцево-судинної системи, а також ураження сполучної тканини. У хворого на гіпопаратиреоз відзначають підвищення нервово-м'язової провідності, напади тонічних судом, судоми дихальних м'язів і діафрагми, ларингоспазм.

Кальцитріол. Як і інші стероїдні гормони, кальцитріол синтезується з холестеролу. У шкірі 7-дегідрохолестерол (провітамін D_3) перетворюється на безпосереднього попередника кальцитріолу — холекальциферол (вітамін D_3). У ході цієї неферментативної реакції під впливом УФ-випромінювання зв'язок між 9-м і 10-м атомами карбону в молекулі холестеролу розривається, розкривається кільце В і утворюється холекальциферол (рис. 12.4, с. 332).

Так, в організмі людини утворюється більша частина вітаміну D_3, проте невелика кількість надходить з їжею і всмоктується в тонкій кишці разом з іншими жиророзчинними вітамінами.

В епідермісі холекальциферол зв'язується зі специфічним вітамін D-зв'язувальним білком (транскальциферином), надходить у кров і переноситься в печінку, де від-

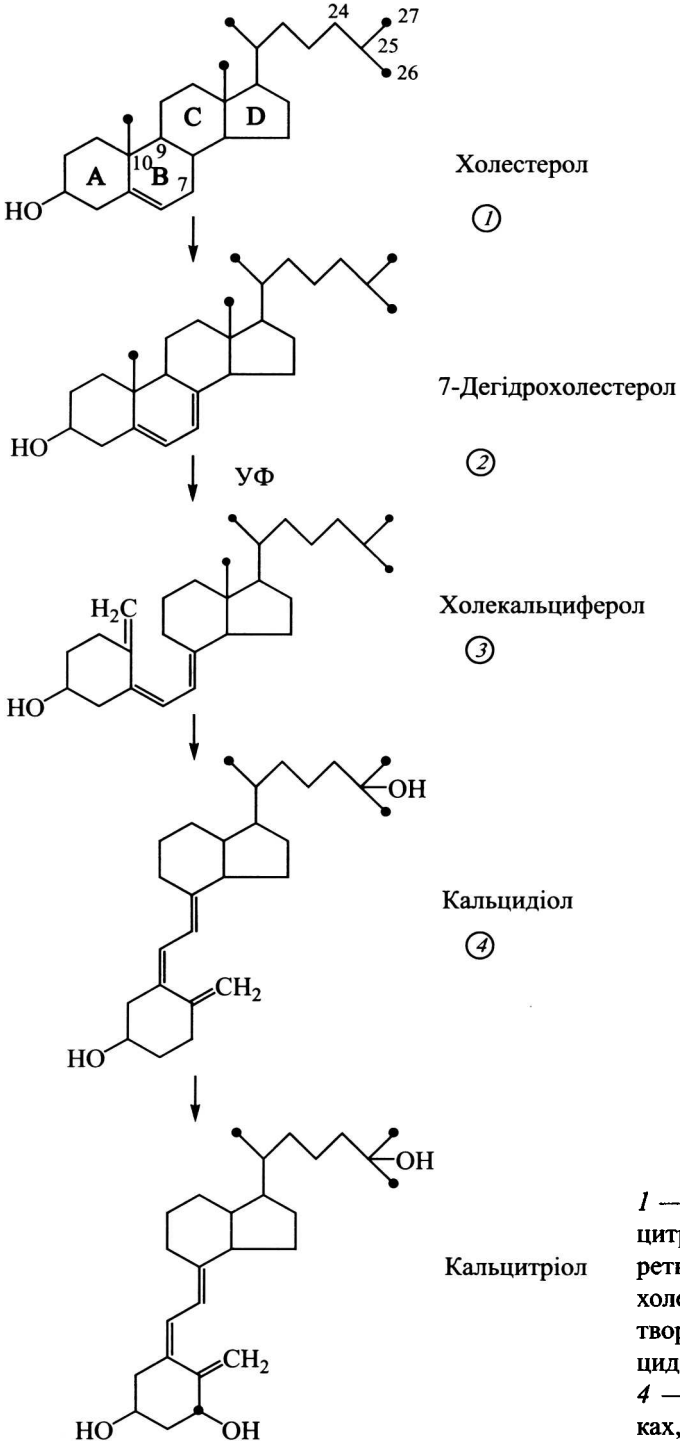


Рис. 12.4. **Схема синтезу кальцитріолу з холестеролу** (*за С.Є. Северином, 2004*): *1* — холестерол — попередник кальцитріолу; *2* — неферментативне перетворення 7-дегідрохолестеролу на холекальциферол у шкірі; *3* — перетворення холекальциферолу на кальцидіол 25-гідроксилазою в печінці; *4* — утворення кальцитріолу в нирках, каталізоване 1-α-гідроксилазою

бувається гідроксилування за 25-м атомом карбону з утворенням кальцидіолу (25-гідроксихолекальциферол, $25(OH)D_3$). У комплексі з вітамін D-зв'язувальним білком кальцидіол транспортується в нирки і гідроксилується за 1-м карбоновим атомом з утворенням кальцитріолу ($1,25(OH)_2D_3$). Саме $1,25(OH)_2D_3$ є активною формою вітаміну D_3.

Гідроксилування, що відбувається у нирках, є лімітувальною стадією. Ця реакція каталізується мітохондріальним ферментом l-альфа-гідроксилазою. Паратгормон індукує l-альфа-гідроксилазу, тим самим стимулюючи синтез $1,25(OH)_2D_3$. Низька концентрація фосфатів і йонів Ca^{2+} у крові також прискорює синтез кальцитріолу, причому йони кальцію діють опосередковано через паратгормон.

Кальцитріол діє на тонку кишку, нирки та кісткову тканину. Подібно до інших стероїдних гормонів, кальцитріол зв'язується з внутрішньоклітинним рецептором клітини-мішені. Утворюється комплекс гормон—рецептор, який взаємодіє з хроматином та індукує транскрипцію структурних генів, у результаті чого синтезуються білки. Так, у клітинах кишок кальцитріол індукує синтез Ca^{2+}-зв'язувальних білків, які забезпечують всмоктування йонів кальцію і фосфатів з порожнини кишок в епітеліальну клітину кишок і далі транспортування з клітини у кров, завдяки чому концентрація йонів кальцію в позаклітинній рідині підтримується на рівні, необхідному для мінералізації органічного матриксу кісткової тканини. У нирках кальцитріол стимулює реабсорбцію йонів кальцію і фосфатів. У разі нестачі кальцитріолу порушується утворення аморфного фосфату кальцію і кристалів гідроксіапатитів у органічному матриксі кісткової тканини, що призводить до розвитку рахіту й остеомаляції.

Рахіт — захворювання дитячого віку, пов'язане з недостатньою мінералізацією кісткової тканини. Порушення мінералізації кісткової тканини є наслідком дефіциту кальцію. Рахіт може бути зумовлений такими причинами: дефіцитом вітаміну D_3 у харчовому раціоні, порушенням всмоктування вітаміну D_3 у тонкій кишці, зниженням синтезу попередників кальцитріолу через недостатній час перебування на сонці, дефектом 1-альфа-гідроксилази, дефектом рецепторів кальцитріолу в клітинах-мішенях. Усе це спричинює зниження всмоктування кальцію в кишках і зниження його концентрації в крові, стимуляцію секреції паратгормону і внаслідок цього мобілізацію йонів кальцію з кісткової тканини. При рахіті ушкоджуються кістки черепа; грудна клітка разом з грудниною виступає вперед; деформуються трубчасті кістки і суглоби рук і ніг; збільшується живіт; затримується моторний розвиток. Основні способи запобігання рахіту — правильне харчування і достатня інсоляція.

Кальцитонін — поліпептид, що складається з 32 амінокислотних залишків і має один дисульфідний зв'язок. Молекулярна маса коливається у межах 3,6—4,0 кДа. Виявлено 8 типів кальцитоніну, з яких медичне значення мають кальцитонін людини, лосося та свині.

Гормон секретується парафолікулярними С-клітинами щитоподібної або паращитоподібної залоз у вигляді високомолекулярного білка-попередника. Секреція кальцитоніну зростає зі збільшенням концентрації Ca^{2+} у крові і зменшується з її зменшенням.

Клітинами-мішенями кальцитоніну є остеокласти, епітеліоцити ниркових канальців, шлунок і кишки. Механізм дії — мембранно-внутрішньоклітинний через аденілатциклазну систему. Кальцитонін пригнічує активність остеокластів, активує відкладання кальцію у формі кальцій фосфату і затримує його резорбцію. Слід зазначити, що кальцитонін практично не впливає на абсорбцію йонів кальцію з травного каналу (кишок) і пригнічує канальцієву реабсорбцію йонів кальцію в нирках, тим самим стимулюючи їх екскрецію нирками із сечею. Регулюючи активність лужної фосфатази, кальцитонін підвищує вміст фосфору в крові, пригнічує реабсорбцію фосфатів нирками.

У травному каналі кальцитонін пригнічує секрецію гастрину, трипсину та амілази.

Кальцитонін є антагоністом паратиреоїдного гормону. Обидва гормони разом з активною формою холекальциферолу регулюють обмін кальцію і фосфатів в організмі, забезпечують сталий вміст кальцію в плазмі крові та інтерстиціальній рідині.

Розроблено синтетичні методи отримання кальцитоніну, зокрема синтезовано кальцитонін лосося — міакальцик. Зауважимо, що міакальцик у 30—40 разів активніший за кальцитонін людини і дія його триваліша. Кальцитонін входить до складу препарату кальцитрину, який отримують із щитоподібних залоз свиней. Синтезовано також кальцитонін людини (сибакальцин).

Показаннями для використання кальцитоніну є: деформівна остеодистрофія (хвороба Педжета), гіперкальціємія, гіпервітаміноз D, нефрокальциноз, гіперкальціурія, гіперпаратиреоїдизм, схильність до частих переломів кісток, парадонтоз. Позитивний ефект виявлено і при деяких формах бронхіальної астми, інтоксикації серцевими глікозидами.

Протипоказаннями до застосування є: гіпокальціємія, вагітність, період лактації.

12.6. СТЕРОЇДНІ ГОРМОНИ КОРИ НАДНИРКОВИХ І СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ

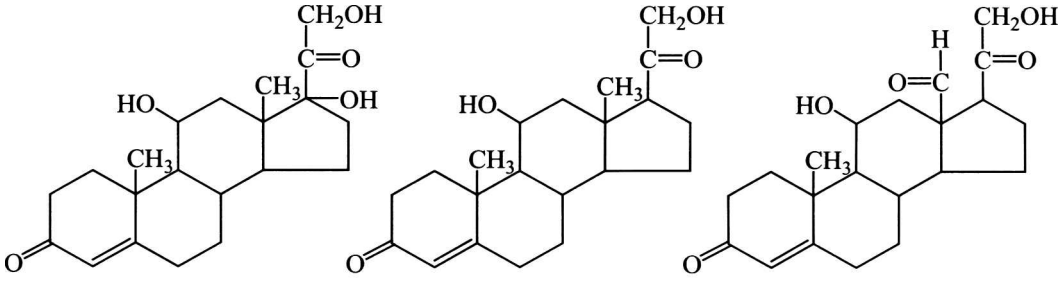
Стероїдні гормони — це поліциклічні сполуки ліпідної природи, побудовані на основі циклопентанпергідрофенантренового ядра, яке включає 4 кільця: A, B, C, D. Стероїдні гормони є похідними холестеролу і містять 21, 19 та 18 атомів карбону (C_{21} — кортикостероїди, C_{19} — андрогени, C_{18} — естрогени).

До гормонів стероїдної природи належать гормони кори надниркових залоз — кортикостероїди, гормони чоловічих і жіночих статевих залоз — сексагени та похідні вітамінів групи D. Кортикостероїди відповідно до синтезу в трьох зонах кори надниркових залоз і особливостей біологічної дії розподіляють на три групи: ***глюкокортикоїди*** (пучкова зона), ***мінералокортикоїди*** (клубочкова зона) та ***андрогени*** (сітчаста зона).

Біосинтез кортикостероїдів з холестеролу здійснюється за такою послідовністю: холестерол (C_{27}) → прегненолон (C_{21}) → прогестерон (C_{21}) → кортикостероїди (C_{21}) (глюко- та мінералокортикоїди). Біотрансформація холестеролу, що лежить в основі

синтезу кортикостероїдів, полягає в модифікації бічного ланцюга та реакції гідроксилування. Лімітувальною стадією стероїдогенезу є перехід холестеролу в мітохондрії, де фермент цитохром Р-450 відщеплює бічний ланцюг і перетворює його на прегненолон. Ця стадія синтезу в корі надниркових залоз контролюється кортикотропіном та ангіотензином. Реакції гідроксилування забезпечують гідроксилази (за наявності НАДФН+H^+), молекулярний кисень і аскорбінова кислота. Вміст останньої в корі надниркових залоз досить високий (0,5 % загальної маси). У синтезі кортизолу беруть участь три гідроксилази, які здійснюють гідроксилування прегненолону в C_{11}-, C_{17}- і C_{21}-положеннях карбонових атомів.

Серед багатьох стероїдних сполук кори надниркових залоз найактивнішими є кортизол (головний глюкокортикоїдний гормон), альдостерон (головний мінералокортикоїдний гормон) та андрогени: дегідроепіандростерон та андростендіон, які в периферійних тканинах можуть перетворюватися на тестостерон; в адипоцитах андростендіон перетворюється на естрон, а тестостерон — на естрадіол:



Гідрокортизон (кортизол) Кортикостерон Альдостерон

C_{21}-стероїди кори надниркових залоз (кортикостероїди)

Кортизол у плазмі крові представлений у двох формах: зв'язаній з білком транскортином (кортикостероїдзв'язувальний білок) та вільній. Вільний гормон становить лише 10 % загальної кількості гормону, циркулює у плазмі. Період піврозпаду кортикостероїдів становить 70—90 хв.

Біосинтез і секреція стероїдних гормонів контролюється генетично і ферментативно. Внутрішньоклітинна регуляція здійснюється за загальним принципом прямого і зворотного зв'язку, згідно з яким попередні стадії синтезу можуть гальмуватися чи посилюватися продуктами наступних стадій.

Першорядне значення в контролі синтезу і секреції кортикостероїдів належить нейрогуморальній регуляції через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, яка функціонує як єдине ціле. У ній є прямі і зворотні зв'язки. Гіпоталамічні сигнали передаються на надниркові залози через кортикотропін аденогіпофіза — головний регулятор синтезу глюкокортикоїдів. Тривале введення кортикостероїдів в організм, згідно з механізмом прямого і зворотного зв'язку, пригнічує секрецію кортикотропіну і, відповідно, синтез ендогенних глюкокортикоїдів.

Функція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи підпорядковується циркадному ритму: у ранкові години підвищується, а у вечірні — знижується.

Біологічні ефекти кортикостероїдів. ***Глюкокортикоїди*** мають широкий спектр дії і регулюють обмін вуглеводів, білків і ліпідів, здійснюють адаптивний вплив на організм, що особливо важливо при дії стресорних чинників, володіють протизапальним, протиалергійним та імунодепресивним ефектами.

Тканинами-мішенями глюкокортикоїдів є м'язова, сполучна, жирова, кісткова тканини, печінка, лімфоїдні органи. Глюкокортикоїди стимулюють глюконеогенез і гальмують метаболізм глюкози в позапечінкових тканинах.

Вивільнення амінокислот — попередників глюконеогенезу під впливом глюкокортикоїдів є наслідком активації амінотрансфераз та протеолітичних ферментів у тканинах. Глюкокортикоїди посилюють катаболізм білків і нуклеїнових кислот у клітинах сполучної, м'язової та лімфоїдної тканин, але в гепатоцитах, навпаки, стимулюють синтез білків — ферментів глюконеогенезу. Катаболічний ефект глюкокортикоїдів характеризується негативним азотистим балансом, зменшенням маси тіла, підвищенням екскреції із сечею сечовини, амінокислот, сечової кислоти та амоніаку.

Глюкокортикоїди необхідні для реалізації біологічних ефектів катехоламінів (пермісивна дія) та підтримання судинного тонусу й об'єму крові.

Глюкокортикоїди активують синтез атерогенних ліпопротеїнів (ЛПДНЩ і ЛПНЩ), а також посилюють синтез сурфактанту в легенях, який використовують при лікуванні дистрес-синдрому у недоношених дітей.

Загалом глюкокортикоїди здійснюють контрінсулярний вплив на метаболізм вуглеводів, білків і ліпідів.

Стероїдні гормони зумовлюють індукцію або репресію синтезу білка лише через 1—2 год після проникнення в клітину, що зумовлено повільним перебігом процесів, які розпочинаються після утворення гормон-рецепторного комплексу: індукції синтезу мРНК, збільшення кількості точок ініціювання — місць зв'язування РНК-полімерази на молекулі ДНК.

У сполучній тканині глюкокортикоїди гальмують функції фібробластів і синтез колагену та фібронектину. Наслідком підвищеного катаболізму колагену — основи органічного матриксу кісткової тканини — є розвиток остеопорозу.

Інволюція лімфоїдної тканини і тимуса лежить в основі імунодепресивної дії глюкокортикоїдів (гальмування синтезу антитіл, лімфопенія), що використовують у трансплантології.

Протизапальний ефект глюкокортикоїдів зумовлений інгібуванням усіх фаз запального процесу: зниженням проникності капілярів, гальмуванням активності фосфоліпази A_2 та вивільненням арахідонової кислоти — джерела синтезу простагландинів і лейкотрієнів, а також продукуванням прозапальних цитокінів, гальмуванням активності гіалуронідази, виходу з лізосом гідролітичних ферментів, кініногенезу, міграції лейкоцитів у тканини та фагоцитозу.

Глюкокортикоїди стимулюють секрецію хлоридної кислоти й пепсину і здійснюють деполімеризувальний вплив на біомолекули (глікопротеїни та протеоглікани) слизового гелю шлунка, що справляє ульцерогенну дію.

Наведені механізми дії глюкокортикоїдів обґрунтовують широке використання в медицині природних гормонів та їх синтетичних аналогів (преднізолон, дексаметазон та ін.) не тільки при ендокринних, а й при багатьох захворюваннях неендокринної природи (запалення, алергія, колагенози, спайки). Тривале застосування глюкокортикоїдів сприяє розвитку стероїдного діабету.

Збільшення продукування глюкокортикоїдів може бути зумовлене підвищеним синтезом гормонів кірковим шаром надниркових залоз або кортикотропіну аденогіпофізом і є основою хвороби Іценка — Кушинга.

Головними проявами хвороби Іценка — Кушинга є: гіперглікемія і глюкозурія, оскільки глюкокортикоїди є контрінсулярними гормонами і сприяють розвитку інсулінорезистентності; зниження м'язової маси, розвиток остеопорозу та атрофії шкіри; регіонарне ожиріння (місяцеподібне обличчя, відкладання жиру над ключицями та в ділянці живота). Хоча кортизол чинить ліполітичний вплив, але гіперінсулінемія у відповідь на гіперглікемію підвищує ліпогенез; артеріальна гіпертензія пояснюється пермісивною дією глюкокортикоїдів, які підвищують чутливість судинної стінки до дії катехоламінів; імунодепресивна дія глюкокортикоїдів зумовлює гальмування регенераторних процесів (загоєння ран) та імунного захисту організму.

Тотальна недостатність гормонів кори надниркових залоз характеризує хворобу Аддісона (бронзова хвороба). Головними проявами кортикостероїдної недостатності є гіпоглікемія, послаблення синтезу глікогену, гіпопротеїнемія, зниження рівня енергетичного обміну, м'язова слабкість (адинамія), гіпотонія, гіпонатріємія, зниження адаптації до дії навіть слабких стресорних подразників. При недостатності глюкокортикоїдів посилюється секреція гіпофізом кортикотропіну (за механізмом зворотного зв'язку) і пов'язаного з ним меланоцитостимулювального гормону (обидва гормони — продукти процесингу проопіомеланокортину), що зумовлює гіперпігментацію шкіри. При вторинній гіперфункції кори надниркових залоз унаслідок ураження гіпофіза гіперпігментації не спостерігається.

Серед мінералокортикоїдів найактивнішим є ***альдостерон***, що синтезується в клітинах клубочкової зони кори надниркових залоз. Альдостерон підтримує водно-електролітний гомеостаз міжклітинного і внутрішньосудинного середовища. Після проникнення в ядро клітин альдостерон шляхом активації генів, що кодують синтез білків — транспортерів Na^+ і K^+, стимулює реабсорбцію йонів Na^+ та екскрецію йонів K^+ і H^+ (обмін трьох йонів натрію на два йони калію і один йон гідрогену). Опосередковано альдостерон посилює реабсорбцію води і збільшує об'єм позаклітинної рідини, оскільки йон Na^+ "притягує" осмотично зв'язану воду. Екстраренальна дія альдостерону здійснюється в товстій кишці, слинних і потових залозах через посилення екскреції K^+.

Синтез і секрецію альдостерону регулюють три механізми: ренін-ангіотензинова система (РАС), вміст K^+ у сироватці крові та кортикотропін. Роль останнього в регуляції секреції альдостерону відносно незначна.

Ренін-ангіотензинова система відіграє важливу роль у гомеостазі електролітів і рідин організму та підтриманні артеріального тиску й адекватного кровотоку в життєво важливих органах. Ключовим регулятором ренін-ангіотензинової системи є ренін. Синтез реніну з попередника прореніну здійснюють клітини юкстагломерулярного апарату (ЮГА) нирок. Серед факторів, що стимулюють секрецію реніну, найважливішим є зниження об'єму циркулюючої крові в ниркових судинах, особливо в аферентних артеріолах клубочків. Клітини ЮГА здатні також реагувати на концентрацію натрію в рідині дистальних відділів канальців: підвищення концентрації Na^+ зменшує утворення реніну, а зниження — посилює його секрецію.

Ренін — один із найважливіших ниркових факторів, що регулює артеріальний тиск, але сам не справляє вазопресорної дії. Ренін є протеолітичним ферментом, який при взаємодії з ангіотензиногеном (поліпептид, що синтезується в печінці, містить 400 амінокислотних залишків і належить до α_2-глобулінової фракції) утворює декапептид ангіотензин I. Останній також не має вазопресорної активності, але під дією специфічного ангіотензинперетворювального ферменту — АПФ (карбоксидипептидилпептидаза), який видаляє із С-кінця дипептид, швидко перетворюється на ангіотензин II — найпотужніший з усіх відомих ендогенних вазопресорних факторів. Ангіотензин II стимулює секрецію альдостерону. Система ренін—ангіотензин об'єднана з альдостероном в єдину ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС). В утворенні ангіотензину II бере участь не тільки АПФ, а й тканинні катепсини.

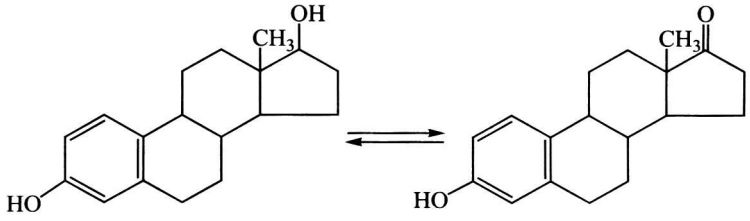
Ангіотензин II зв'язується з рецепторами двох типів: AT_1 і AT_2. Більшість ефектів ангіотензину II опосередковані через AT_1-рецептори. Стан РААС оцінюють, визначаючи в плазмі радіоімунним методом її компоненти, зокрема рівень реніну та альдостерону. Блокатори АПФ і рецепторів ангіотензину II широко використовують для лікування серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії.

Антагоністом альдостерону є натрійуретичний пептид (містить 126 амінокислотних залишків), який синтезують переважно міоцити передсердя із попередника прогормону. Натрійуретичний пептид активує натрій- і калійурез.

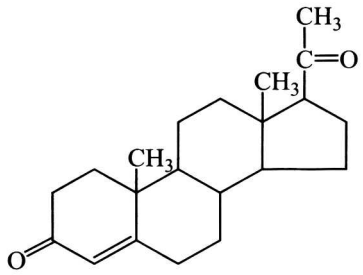
Надмірний синтез альдостерону — гіперальдостеронізм може бути первинним (хвороба Конна) або вторинним (симптом при захворюваннях, що супроводжуються гіпонатріємією, гіповолемією, а також при зниженні катаболізму гормону в гепатоцитах). Гіперальдостеронізм виявляється збільшенням концентрації натрію та зниженням концентрації калію в крові, а також алкалозом. Опосередковано підвищується ретенція води, збільшується об'єм екстрацелюлярної рідини. Натрійзатримувальний ефект альдостерону сприяє підвищенню тонусу артеріол і розвитку артеріальної гіпертензії. Характерними проявами недостатності альдостерону є гіпонатріємія, гіперкаліємія та артеріальна гіпотензія.

Статеві гормони (секс-гормони, сексагени) забезпечують функцію репродуктивної системи, тобто продовження біологічного виду. Статеві гормони синтезуються в чоловічих і жіночих статевих залозах, частково в корі надниркових залоз. Біологічну дію статевих гормонів забезпечують не зв'язані з білком плазми активні гормони.

До *жіночих статевих гормонів* належать естрогени (C_{18}) (естрадіол, естрон і естріол) та прогестини (C_{21}) (прогестерон). Найактивнішим естрогеном є естрадіол:



17-β-Естрадіол Естрон



Прогестерон

Плацента синтезує переважно естрон та естріол. Джерелом синтезу естрогенів є холестерол, безпосереднім попередником синтезу — андрогени. Естрогени утворюються шляхом ароматизації андрогенів. Синтез і секрецію естрогенів регулює гіпоталамо-гіпофізарна система за механізмом прямого і зворотного зв'язку. Гіпоталамічний гонадоліберин стимулює синтез і секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза — фолікулостимулювального (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ), які регулюють синтез естрогенів у внутрішній оболонці фолікулів яєчників. Утворення естрогенів у яєчниках стимулює переважно ФСГ за участю ЛГ, а функцію жовтого тіла — ЛГ. Під впливом ФСГ відбуваються ріст і дозрівання фолікулів, синтез ферментів, що беруть участь у метаболізмі андрогенів у естрогени.

Органами-мішенями естрогенів є яєчники, матка і молочні залози. Під впливом гіпоталамуса гіпофіз ритмічно виділяє ФСГ і ЛГ, що зумовлює циклічну функцію яєчників та циклічні зміни слизової оболонки матки. Менструальний цикл становить у середньому 28—30 діб і має три фази: фолікулярну, лютеїнову та власне менструацію. *Фолікулярна фаза* характеризується розвитком і дозріванням фолікула та яйцеклітини і прогресуючим збільшенням синтезу естрогенів і при досягненні максимуму гормону (14—15-та доба після початку менструації) завершується овуляцією. По-

тім секреція естрогенів різко знижується, а продукування прогестерону жовтим тілом зростає — настає лютеїнова фаза.

Під час *лютеїнової фази* утворюється жовте тіло, що секретує переважно прогестерон і в меншій кількості естрогени. Якщо запліднення не відбулося, то функція жовтого тіла триває впродовж 12—13 діб і після закінчення секреції прогестерону на тлі зниження рівня гонадотропінів та естрогенів настає *власне менструація* (фізіологічна маткова кровотеча) (рис. 12.5).

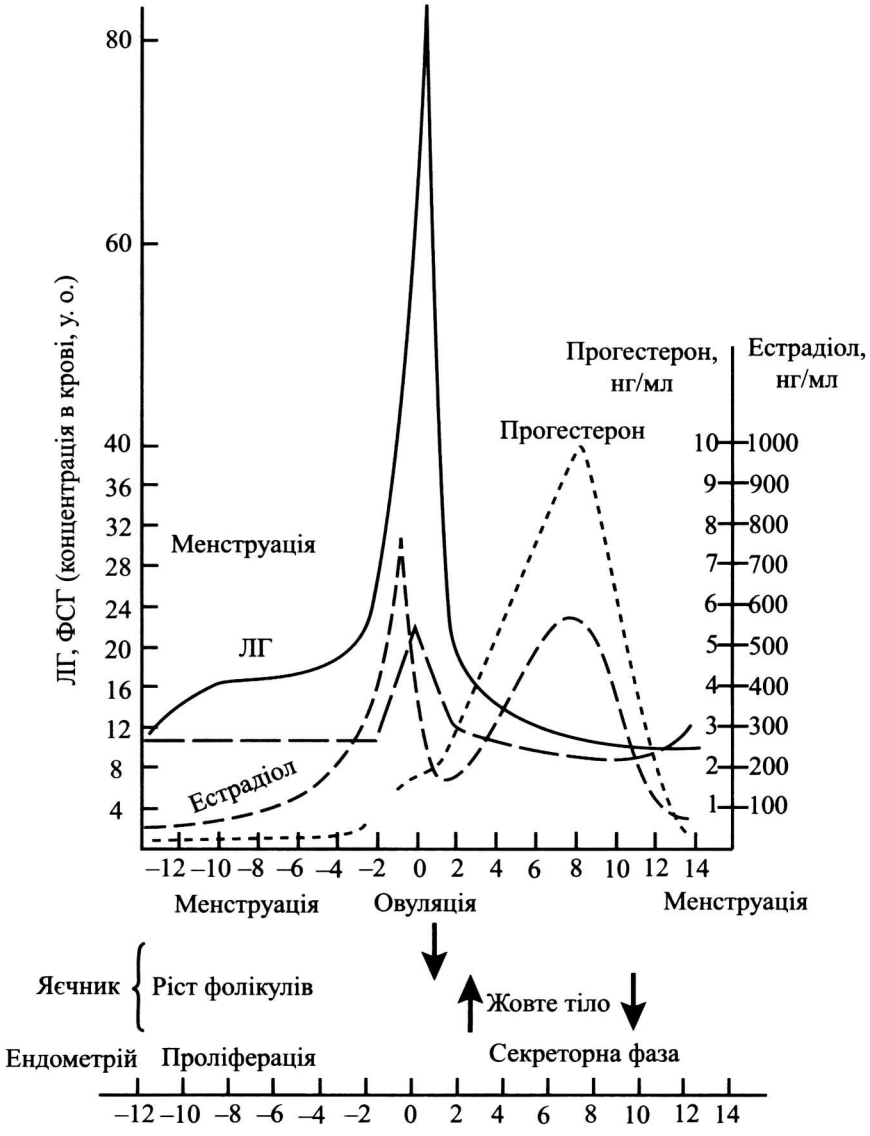


Рис. 12.5. **Схема менструального циклу** *(за Дж. Теппермеком, Х. Теппермен, 1989)*

Відповідно до двох фаз секреції гормонів яєчника розрізняють дві фази розвитку ендометрія — проліферативну та секреторну. *Проліферативна фаза* характеризується інтенсивним ростом ендометрія, гіперплазією м'язових волокон спіральних артерій та охоплює період після закінчення менструації до овуляції. Її замінює *фаза секреції*: відбувається формування секреторного ендометрія. Відторгнення функціонального шару ендометрія супроводжується матковою кровотечею.

Прогестерон програмує зміни статевих органів, що забезпечують вагітність: імплантацію заплідненої яйцеклітини, зниження тонусу мускулатури матки, розвиток молочних залоз. Плацентарний гормон — хоріонічний гонадотропін після імплантації яйцеклітини підтримує синтез прогестерону жовтим тілом яєчника.

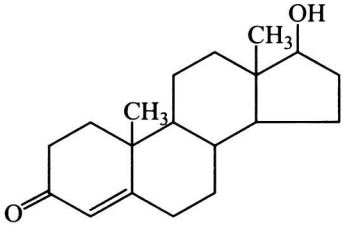
Жіночі статеві гормони та їх синтетичні аналоги (діетилстильбестрол, синестрол) широко використовують у репродуктивних технологіях, для стимуляції овуляції при безплідді, замісної гормональної терапії при лікуванні клімактеричного і посткастраційного синдромів ("Клімонорм", "Дивіна", "Трисеквенс"), а також при затримці статевого дозрівання.

Головний принцип дії гормональної контрацепції — гальмування функції яєчників. З цією метою використовують синтетичні препарати, які блокують рецептори гонадотропінів гіпофіза, що робить їх нечутливими до рилізинг-гормону гіпоталамуса, гальмує синтез ендогенних гонадотропінів і як наслідок — синтез естрогенів у яєчниках — виникає "медикаментозна кастрація".

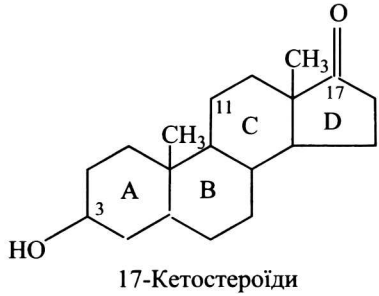
Для лікування естрогензалежного раку молочної залози використовують антиестрогени ("Тамоксифен"), які взаємодіють з рецепторами естрогенів і перешкоджають їх впливу на поділ і ріст клітин. При цьому враховують наявність у пухлині рецепторів та їх чутливість до естрогенів, оскільки взаємодія ракових клітин, гормонів і ростових факторів відіграє важливу роль в онкогенезі.

Чоловічі статеві гормони синтезують клітини Лейдига сім'яників. Синтез *тестостерону* — основного андрогену — стимулюють гіпофізарні гормони (ЛГ і ФСГ) за участю системи аденілатциклаза—цАМФ.

Тестостерон з течією крові переноситься андрогензв'язувальним глобуліном. Вільна, біологічно активна форма гормону становить лише 3 % його загального вмісту в крові. У процесі метаболізму в печінці тестостерон утворює малоактивні сполуки, які виводяться із сечею у вигляді 17-кетостероїдів (17-КС):



Тестостерон



17-Кетостероїди

У клітинах-мішенях під впливом ферменту 5-α-редуктази тестостерон утворює дигідротестостерон, активність якого вдвічі більша порівняно з тестостероном.

Андрогени впливають на розвиток первинних і вторинних статевих ознак, сперматогенез, ріст кісток, масу скелетної мускулатури, формування статевої поведінки. Андрогенам властивий значний анаболічний ефект, який реалізується експресією специфічних генів і більш виражений у м'язовій тканині, печінці та нирках.

Недостатність синтезу тестостерону — гіпогонадизм може виникати при порушенні гормональної функції сім'яників (первинний гіпогонадизм), при недостатності секреції гонадотропінів або відсутності та модифікації рецепторів тестостерону (вторинний гіпогонадизм). Характерні прояви гіпогонадизму: недостатність розвитку первинних і вторинних статевих ознак, фемінізація, безпліддя.

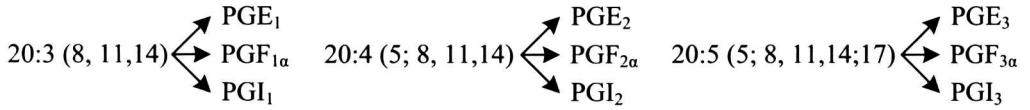
Синтетичні аналоги чоловічих статевих гормонів ("Метандростенолон", "Ретаболіл") використовують як анаболічні препарати з метою стимуляції синтезу білків.

12.7. ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНІ ЕЙКОЗАНОЇДИ

Ейкозаноїди, що охоплюють простагландини, тромбоксани, лейкотрієни та інші речовини, — високоактивні регулятори клітинних функцій. Вони мають дуже короткий період півроспаду гормону. Ейкозаноїди беруть участь у багатьох процесах: регулюють тонус гладких м'язів і через це впливають на запалення, стан бронхів, кишок, матки. Ейкозаноїди регулюють секрецію води і натрію нирками, впливають на утворення тромбів. Різні типи ейкозаноїдів беруть участь у розвитку запального процесу, що відбувається після ушкодження тканин або інфекції. Такі ознаки запалення, як біль, набряк, лихоманка, значною мірою зумовлені дією ейкозаноїдів як ліпідних медіаторів.

Головним субстратом для синтезу ейкозаноїдів у людини є арахідонова кислота (С20:4 ω-6), оскільки її вміст в організмі людини значно більший, ніж останніх поліенових кислот — попередників ейкозаноїдів. У меншій кількості для синтезу ейкозаноїдів використовуються ейкозапентаєнова (С20:5 ω-3) і ейкозатрієнова (С20:3 ω-6) жирні кислоти. Поліенові кислоти з 20 атомами карбону надходять в організм людини з їжею або утворюються з незамінних (есенціальних) жирних кислот із 18 атомами карбону, що також надходять з їжею. Поліенові жирні кислоти, які є субстратами для синтезу ейкозаноїдів, входять до складу гліцерофосфоліпідів мембран клітин.

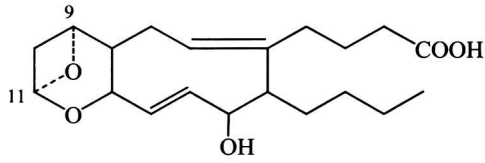
Структура, номенклатура і біосинтез ейкозаноїдів. Простагландини позначають символами, наприклад PGA, де PG — простагландин, а буква A — замісник у 5-членному кільці в молекулі ейкозаноїду:



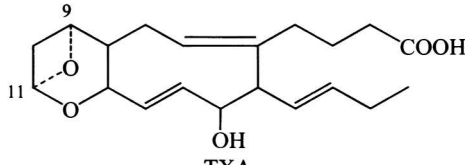
Кожна із вказаних груп простагландинів складається з молекул 3 типів, що різняться за числом подвійних зв'язків у бічних ланцюгах. Число подвійних зв'язків позначають нижнім цифровим індексом, наприклад PGE_2. Число подвійних зв'язків у бічних ланцюгах простагландинів залежить від структури попередника, з якого утворилися простагландини.

PGI — *простациклін* — мають 2 кільця у своїй структурі: одне 5-членне, як і інші простагландини, а інше — за участю атома оксигену. Їх також поділяють залежно від кількості подвійних зв'язків у радикалах (PGI_2, PGI_3).

Тромбоксани, на відміну від простагландинів, синтезуються лише в тромбоцитах, звідки й походить їх назва, і стимулюють їх агрегацію при утворенні тромбу. Тромбоксани мають 6-членне кільце, що включає атом оксигену. Так само, як і інші ейкозаноїди, тромбоксани можуть містити різне число подвійних зв'язків у бічних ланцюгах, утворюючи TXA_2 або TXA_3, що різняться за активністю. TXB_2 — продукт катаболізму TXA_2 і активності не має.



TXA_2 (тромбоксан 2)

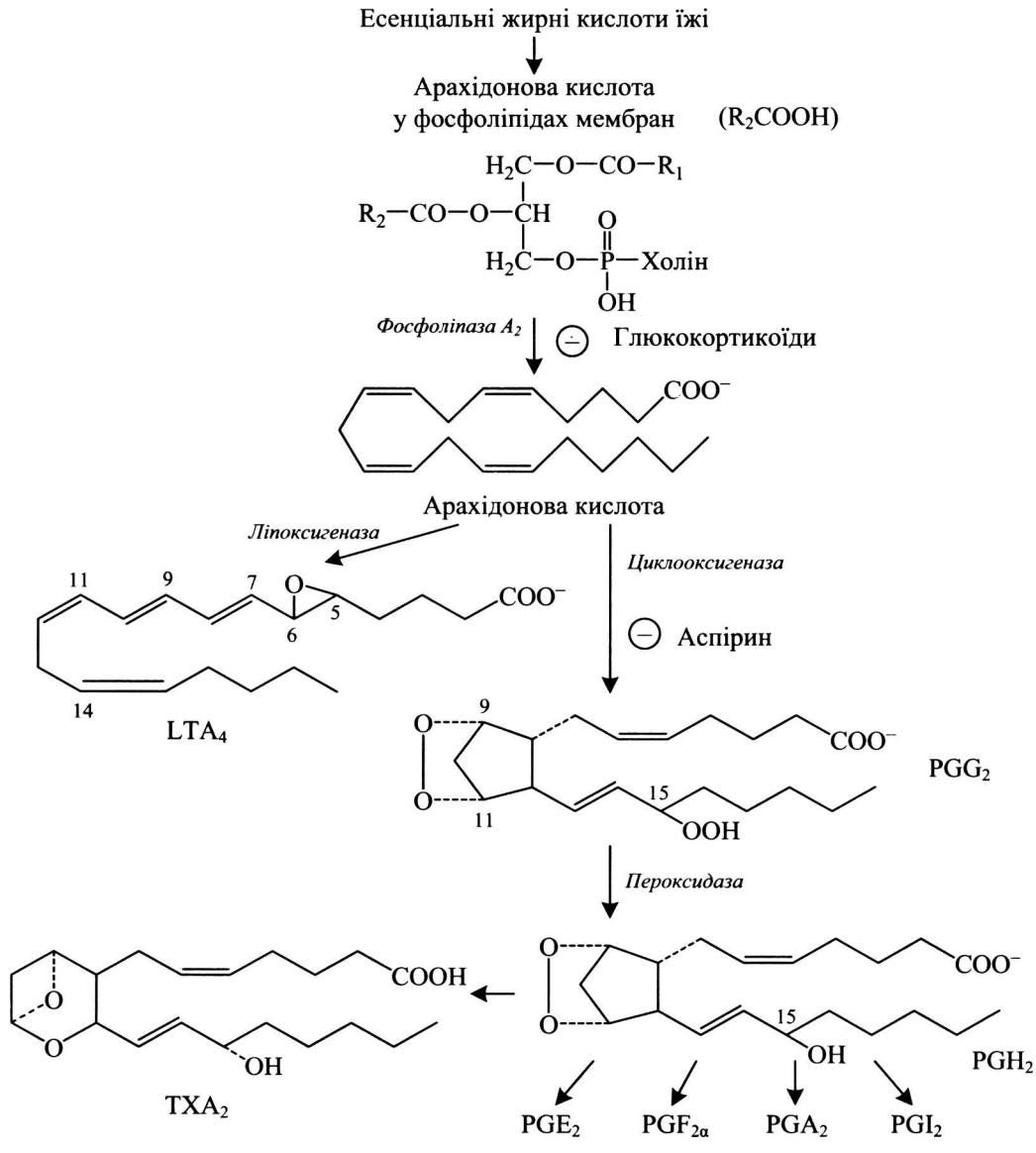


TXA_3

Після відщеплення арахідонової кислоти від гліцерофосфоліпіду вона надходить у цитозоль і залежно від типу клітин перетворюється на різні ейкозаноїди двома шляхами: *циклооксигеназним*, який ініціюється простагландин-синтазою, що має властивості циклооксигенази і пероксидази, та приводить до синтезу простагландинів, простациклінів і тромбоксанів, і *ліпоксигеназним*, за участю ліпоксигенази, яка призводить до утворення гідропероксі- і гідроксипохідних жирних кислот, з яких шляхом дегідратації і за рахунок різних реакцій перенесення утворюються лейкотрієни.

Синтез простагландинів починається лише після відщеплення поліенових кислот від фосфоліпідів мембран клітин під дією ферментів фосфоліпази A_2 або фосфоліпази С, які активуються гормонами, гістаміном, цитокінами, йонами кальцію.

Ейкозаноїди мають надзвичайно різнобічну фізіологічну активність. Вони служать вторинними мессенджерами гідрофільних гормонів, контролюють скорочення гладко м'язової тканини (кровоносних судин, бронхів, матки), беруть участь у вивільненні продуктів внутрішньоклітинного синтезу (гормонів, HCl, мукоїдів), впливають на метаболізм кісткової тканини, периферичну нервову систему, імунну систему, пересування та агрегацію клітин (лейкоцитів і тромбоцитів), є ефективними лігандами больових



рецепторів. Простагландини і лейкотрієни беруть участь у процесі запалення, разом з гістаміном, серотоніном, брадикініном є медіаторами запалення.

Синтез простагландинів. Фермент, що каталізує 1-й етап синтезу простагландинів, називається *PGH_2-синтазою* і має 2 каталітичних центри. Один із них — *циклооксигеназа*, інший — *пероксидаза*. Цей фермент є димерним глікопротеїном, що складається з ідентичних поліпептидних ланцюгів. Фермент має гідрофобний домен, занурений у ліпідний шар мембран ендоплазматичного ретикулуму, і каталітичний домен, обернений у порожнину ендоплазматичного ретикулуму. В активному центрі

циклооксигенази міститься тирозин, в активному центрі пероксидази — простетична група — гем. Циклооксигеназа каталізує включення 4 атомів оксигену в арахідонову кислоту і формування 5-членного кільця. У результаті утворюється нестабільна гідропероксидпохідна — PGG_2. Гідропероксид біля 15-го атома карбону швидко відновлюється до гідроксильної групи пероксидазою з утворенням PGH_2. До утворення PGH_2 шлях синтезу простагландинів різних типів однаковий. Подальші перетворення PGH_2 специфічні для кожного типу клітин.

Наприклад, PGH_2 у гладком'язових клітинах може бути відновлений під дією PGE-синтази з утворенням PGE_2 або під дією PGD-синтази з утворенням PGD_2. У тромбоцитах міститься фермент тромбоксансинтаза, що перетворює PGH_2 на TXA_2 що має сильну судинозвужувальну дію. У клітинах ендотелію під дією ферменту простациклінсинтази з PGH_2 синтезується PGI_2 (простациклін), що має судинорозширювальну дію.

Структура і синтез лейкотрієнів. Лейкотрієни також утворюються з ейкозаноєвих кислот, проте в їх структурі немає циклів, як у простагландинів, і вони мають 3 зв'язаних подвійних зв'язки, хоча загальне число подвійних зв'язків у молекулі більше. Лейкотрієни C_4, D_4 і E_4 мають замісники у вигляді трипептиду глутатіону, дипептиду гліцилцистеїну або цистеїну відповідно.

Синтез лейкотрієнів відбувається шляхом, відмінним від шляху синтезу простагландинів, і починається з утворення гідроксипероксидів — гідропероксидейкозатетраєнатів (ГПЕТЄ). Ці речовини або відновлюються з утворенням гідроксіейкозатетраєнатів (ГЕТЄ), або перетворюються на лейкотрієни чи ліпоксини. ГЕТЄ відрізняються за положенням гідроксильної групи біля 5-го, 12-го або 15-го атома карбону, наприклад: 5-ГЕТЄ, 12-ГЕТЄ. Ліпоксигенази діють у 5-й, 12-й або 15-й позиції арахідонової кислоти залежно від типу тканини. Наприклад, у лейкоцитах міститься в основному 5-ліпоксигеназа, у тромбоцитах — 12-ліпоксигеназа, в еозинофілах — 15-ліпоксигеназа. У лейкоцитах і опасистих клітинах 5-ГПЕТЄ перетворюється на епоксидлейкотрієн A_4 ($ЛТА_4$), де нижній індекс "4" означає загальну кількість подвійних зв'язків. Наявність трьох зв'язаних подвійних зв'язків відображено у назві *лейкотрієн (LT)*. Інші типи лейкотрієнів утворюються з LTA_4. LTB_4 утворюється під дією *епоксигідролази* в лейкоцитах і клітинах епітелію судин. Інший шлях приводить до утворення групи лейкотрієнів: LTC_4, LTD_4, LTE_4. Їх синтез починається з приєднання трипептиду глутатіону до 6-го атома карбону з утворенням LTC_4 у реакції, яку каталізує *глутатіон-8-трансфераза*. У наступній реакції відщеплюється глутамат, і LTD_4 містить дипептид гліцилцистеїн. На останній стадії відщеплюється гліцин, і LTE_4 містить лише цистеїн (рис. 12.6, с. 346).

Механізми дії ейкозаноїдів, біологічні ефекти. Ейкозаноїди — гормони місцевої дії. Один і той самий тип ейкозаноїду може діяти за паракринним та аутокринним механізмами. Наприклад, TXA_2, що продукується тромбоцитами при їх активації, діє на власне тромбоцити, збільшуючи їх здатність до агрегації, водночас діє на навколишні гладком'язові клітини кровоносних судин, сприяючи їх скороченню. Таким чином

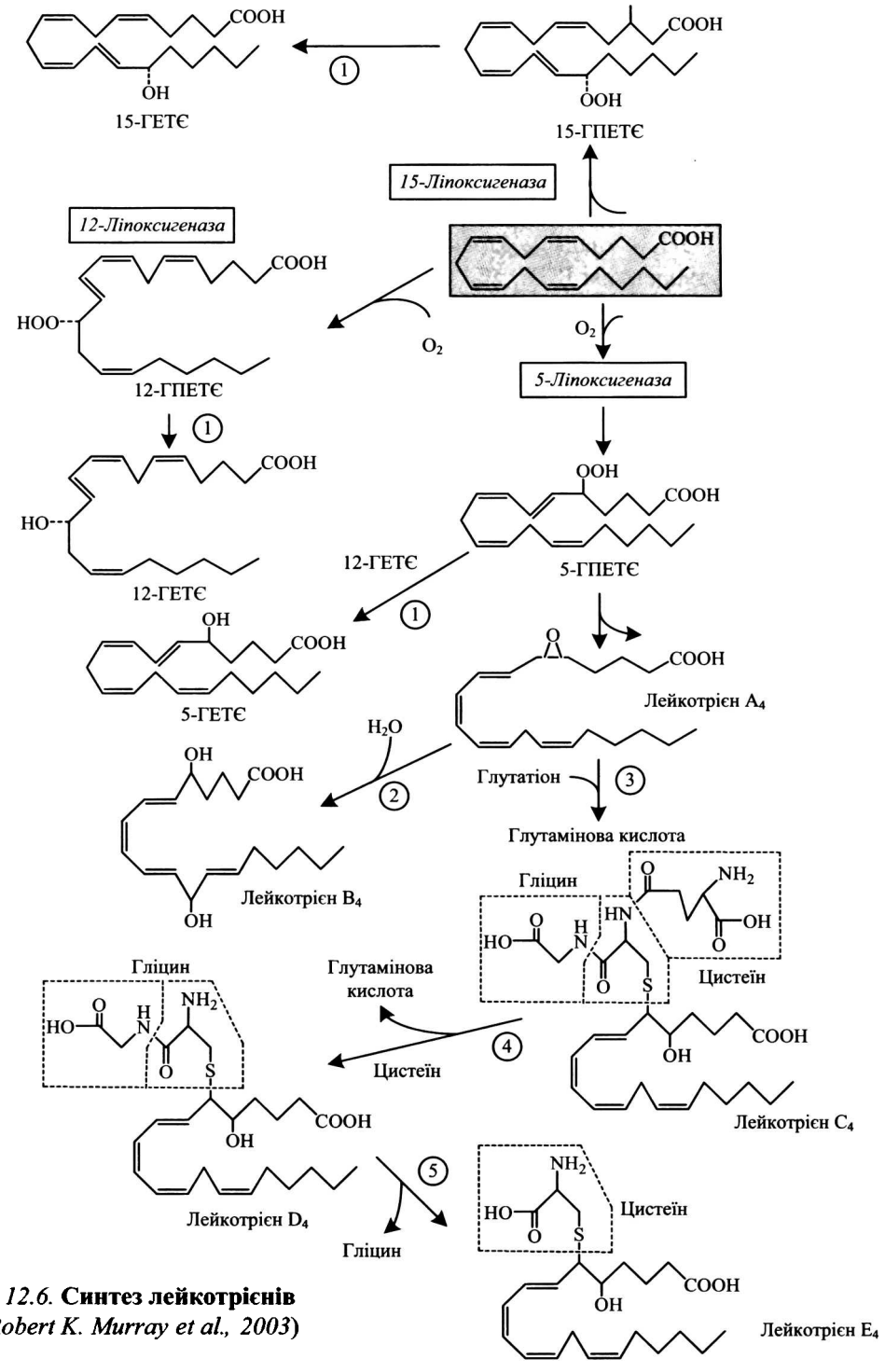


Рис. 12.6. **Синтез лейкотрієнів** (*за Robert K. Murray et al., 2003*)

створюються умови для утворення тромбу і запобігання кровотечі в ділянці ушкодження судин.

Ейкозаноїди діють на клітини через спеціальні рецептори. Деякі рецептори ейкозаноїдів пов'язані з аденілатциклазною системою і протеїнкіназою А — рецептори PGE, PGD, PCI. $PGF_{2\alpha}$, TXA_2, ГПЕТЄ і лейкотрієни діють через механізми, що збільшують рівень кальцію в цитозолі клітин-мішеней. У багатьох клітинах ейкозаноїди впливають на активацію аденілатциклазної системи у відповідь на дію інших чинників, наприклад гормонів. У таких випадках ейкозаноїди впливають на конформацію G-білків у плазматичній мембрані клітин. Якщо ейкозаноїд зв'язується з G-стимулювальними білками, то ефект основного стимулювального агента збільшується; якщо з тими, що зв'язуються із G-інгібівними, — ефект знижується. Ейкозаноїди діють на клітини майже всіх тканин організму (табл. 12.2). Надлишкове продукування ейкозаноїдів спостерігається при багатьох захворюваннях.

Таблиця 12.2. **Характеристика біологічної дії основних типів ейкозаноїдів** *(за С.Є. Северином, 2004)*

Ейкозаноїд	Основне місце синтезу	Основна біологічна дія
PGE_2	Більшість тканин, переважно нирки	Розслаблює гладку мускулатуру, розширює судини, ініціює родову активність, пригнічує міграцію лімфоцитів, проліферацію Т-клітин
$PGF_{2\alpha}$	Більшість тканин	Скорочує гладку мускулатуру, звужує судини, бронхи, стимулює скорочення матки
PGD_3	Клітини гладкої мускулатури	Зумовлює розширення судин, знижує агрегацію тромбоцитів і лейкоцитів
PGI_2	Серце, клітини ендотелію судин	Зменшує агрегацію тромбоцитів, розширює судини. У клітинах-мішенях збільшує утворення цАМФ
TXA_2	Тромбоцити	Стимулює агрегацію тромбоцитів, звужує судини і бронхи, у клітинах зменшує утворення цАМФ
TXA_3	Тромбоцити	Має аналогічні функції з TXA_2, але значно менш ефективний
LTB_4	Лейкоцити, клітини епітелію	Стимулює хемотаксис і агрегацію лейкоцитів, звільнення лізосомальних ферментів лейкоцитів. Збільшує проникність судин
Група лейкотрієнів	Лейкоцити, альвеолярні макрофаги	Стимулюють розширення судин, збільшують їх проникність

12.8. РОЛЬ ЕЙКОЗАНОЇДІВ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ

Запалення — типовий патологічний процес, що виникає в результаті ушкодження тканини і виявляється комплексом структурних, функціональних і метаболічних порушень, а також розладами мікроциркуляції. Крім того, запалення є важливою захисно-пристосувальною реакцією, яка сформувалася в процесі еволюції як засіб збереження цілого організму.

Продукування медіаторів запалення — ейкозаноїдів, гістаміну, кінінів — активується каскадами реакцій, що запускаються інфекційними агентами або при ушкодженні тканин. Чинником, що лімітує швидкість синтезу ейкозаноїдів, є звільнення жирної кислоти під дією фосфоліпази A_2. Фосфоліпаза A_2 зв'язана з мембранами клітин і активується багатьма чинниками: Ca^{2+}, гістаміном, кінінами, механічною дією на клітину, контактом комплексу антиген—антитіло з поверхнею клітини. Активація фосфоліпази A_2 зумовлює збільшення синтезу ейкозаноїдів. Багато ейкозаноїдів виконують функцію ліпідних медіаторів запалення і діють на всіх етапах запалення.

До основних біологічних ефектів простагландинів, важливих для патогенезу запалення, можна зарахувати такі: розширення артеріол (PGD_2, PGE_2) і розвиток пов'язаної з цим артеріальної гіперемії; звуження венул ($PGF_{2\alpha}$) і збільшення гідродинамічного тиску в капілярах, що сприяє розвитку набряку; збільшення проникності стінок капілярних судин; посилення хемотаксису лейкоцитів (LTB_4); зменшення порога чутливості больових рецепторів до різних подразників.

Під час вивчення чинників ризику інфаркту міокарда було показано, що люди, які споживають велику кількість риб'ячого жиру, значно менше схильні до цього захворювання, оскільки у них рідше утворюються тромби в судинах серця. Виявилося, що на сімейства ейкозаноїдів, які синтезуються в організмі, впливає склад жирних кислот їжі. Якщо з їжею надходить більше ейкозапентаєнової кислоти (С20:5, ω-3), що у великій кількості міститься в риб'ячому жирі, то вона включається переважно у фосфоліпіди мембран і після дії фосфоліпази A_2 є основним субстратом для синтезу ейкозаноїдів. Це істотно впливає на згортання крові. При звичайній дієті з переважанням арахідонової кислоти (С20:4, ω-6) над ейкозапентаєновою дія TXA_2 урівноважена дією PGI_2 та іншими простагландинами. У разі дієти з переважанням ω-3-кислот у клітинах ендотелію утворюються сильніші інгібітори тромбоутворення (PGI_3, PGE_3, PGD_3), що знижує ризик утворення тромбу і розвитку інфаркту міокарда.

Згортання крові можна розглядати як процес, що підтримується в стані рівноваги протидіючими системами — згортання і протизгортання. В умовах патології або під дією фармакологічних засобів ця рівновага може зміщуватися в той чи інший бік. У нормі клітини ендотелію судин продукують простациклін I_2, який перешкоджає агрегації тромбоцитів і звуженню судин. У разі руйнування клітин ендотелію (наприклад, у результаті утворення атеросклеротичної бляшки) синтез PGI_2 знижується. Тромбоцити контактують з ушкодженою стінкою судини, внаслідок чого активується фосфо-

ліпаза A_2. Це зумовлює збільшення секреції $ТХА_2$, що стимулює агрегацію тромбоцитів і утворення тромбу в ділянці ушкодження судини, яке часто призводить до розвитку інфаркту.

12.8.1. Механізм дії аспірину та стероїдних протизапальних препаратів

Аспірин — препарат, що пригнічує основні ознаки запалення. Механізм протизапальної дії аспірину став зрозумілим, коли виявили, що він інгібує циклооксигеназу. Отже, він знижує синтез ліпідних медіаторів запалення і таким чином зменшує запальну реакцію. Циклооксигеназа необоротно інгібується ацетилуванням серину в положенні 530 в активному центрі. Проте ефект дії аспірину не дуже тривалий, оскільки експресія гена цього ферменту не порушується і продукуються нові молекули ферменту. Інші нестероїдні протизапальні препарати (наприклад, "Ібупрофен" і "Ацетамінофен") діють за конкурентним механізмом, зв'язуючись в активному центрі ферменту, і також знижують синтез простагландинів.

Стероїдні препарати мають набагато сильнішу протизапальну дію, ніж препарати нестероїдного ряду. Механізм їх дії полягає в індукції синтезу білків-ліпокортинів (або макрокортинів), що інгібують активність фосфоліпази A_2 і зменшують синтез ейкозаноїдів усіх типів, оскільки перешкоджають звільненню субстрату для синтезу ейкозаноїдів — арахідонової кислоти (чи її аналога).

Використання стероїдних протизапальних препаратів особливо важливе для хворих, що страждають на бронхіальну астму. Розвиток симптомів цього захворювання (бронхоспазм і ексудація слизу в просвіт бронхів) зумовлений, зокрема, надлишковим продукуванням лейкотрієнів гладкими клітинами, лейкоцитами та клітинами епітелію бронхів. Уживання аспірину хворими, що мають ізоформу ліпоксигенази з високою активністю, може спричинити напад бронхіальної астми. Причина "аспіринової" бронхіальної астми полягає в тому, що аспірин та інші нестероїдні протизапальні препарати інгібують лише циклооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти і, отже, збільшують доступність субстрату для дії ліпоксигенази й відповідно синтезу лейкотрієнів. Стероїдні препарати інгібують використання арахідонової кислоти і за ліпоксигеназним, і за циклооксигеназним шляхами, тому вони не можуть викликати бронхоспазм.

Хоча дію всіх типів ейкозаноїдів до кінця не вивчено, є приклади успішного використання ліків — аналогів ейкозаноїдів для лікування різних захворювань. Наприклад, аналоги PGE_1 і PGE_2 пригнічують секрецію хлоридної кислоти в шлунку, блокуючи рецептори гістаміну II типу в клітинах слизової оболонки шлунка. Ці лікарські засоби, відомі як H_2-блокатори, прискорюють загоєння виразок шлунка і дванадцятипалої кишки. Здатність PGE_2 і $PGF_{2\alpha}$ стимулювати скорочення мускулатури матки використовують для стимуляції пологової діяльності.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Який мікроелемент сприяє утворенню гранул інсуліну (цей мікроелемент сполучає мономерні елементи інсуліну в димерні та гексамерні агрегати, утворюючи кристалічні комплекси, що сприяють "дозріванню" гормону)?
   A. Купрум
   B. Ферум
   C. Цинк
   D. Кальцій
   E. Кобальт

2. За нормальних умов в організмі більша частина тироксину (T_4) безпосередньо в клітинах конвертується в біологічно активну форму — трийодтиронін (T_3). Цей процес відбувається за участю металовмісного ферменту. Таким металом-мікроелементом є:
   A. Кальцій
   B. Селен
   C. Магній
   D. Купрум
   E. Кобальт

3. За циклооксигеназним шляхом синтезу з арахідонової кислоти утворюються такі високоактивні речовини:
   A. Простагландини
   B. Лейкотрієни
   C. Стероїдні гормони
   D. Біогенні аміни
   E. Соматомедини

4. Який механізм протизапальної дії глюкокортикоїдів?
   A. Інгібування фосфоліпази A_2
   B. Інгібування ліпоксигенази
   C. Інгібування циклооксигенази
   D. Активація фосфоліпази C
   E. Інгібування пероксидази

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які гормони використовують цАМФ як вторинний месенджер? Чому ці гормони мають різні фізіологічні ефекти в організмі?

2. Чому введення інсуліну в кров спричинює гіпоглікемію? Поясніть механізм.

3. Чому тривале лікування глюкокортикоїдами може призвести до появи гіперглікемії? Поясніть свою відповідь.

4. Чому спортсмени використовують чоловічі статеві гормони та їх похідні як анаболічні субстанції?

Частина IV
БІОХІМІЯ ТКАНИН ТА ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ

Розділ 13
БІОХІМІЯ ХАРЧУВАННЯ ЛЮДИНИ

Необхідною передумовою життєдіяльності людини є харчування, яке забезпечує постійне надходження в організм з їжею поживних речовин, потрібних для нормального функціонування клітин і позаклітинних структур.

Харчування характеризує всі біохімічні процеси, пов'язані із надходженням і перетворенням поживних речовин (*нутрієнтів)* в організмі для його забезпечення енергією та структурними компонентами з метою реалізації будь-якої фізіологічної функції. На клітинному рівні нутрієнти виконують такі функції:

— забезпечують клітину енергією;
— входять до складу клітинних структур;
— беруть участь у механічних, хімічних, електричних процесах;
— регулюють експресію генів;
— забезпечують каталітичну активність ензимів;
— проявляють гормоноподібну активність;
— регулюють активність імунної системи.

Отже, надходження в організм з їжею поживних сполук є необхідною передумовою існування людини, що забезпечує обмін речовин, ріст, розвиток, пристосування до умов навколишнього середовища й активну діяльність.

Раціональне харчування (від лат. *rationalis* — розумний) — це фізіологічно повноцінне харчування здорових людей з урахуванням їх статі, віку, характеру праці, кліматичних умов проживання. Воно сприяє збереженню здоров'я, опірності шкідливим факторам навколишнього середовища, високій фізичній і розумовій працездатності, активному довголіттю.

Всі харчові продукти залежно від енергетичної цінності (калорійності) можна поділити на 5 основних груп: 1-ша — дуже висока — 1900—3800 кДж (450—900 ккал) /100 г їстівної частки: масло вершкове, рослинне, горіхи, шоколад; 2-га — висока — 840—1899 кДж (200—449 ккал) /100 г їстівної частки: вершки, сметана, сир, макаронні вироби, цукор, мед; 3-тя — помірна — 420—839 (100—199 ккал) /100 г їстівної частки: баранина, яловичина, м'ясо кроля, курятина, яйця; 4-та — низька — 126—419 кДж (30—99 ккал) /100 г їстівної частки: молоко, кефір, картопля, буряк, морква, фрукти, ягоди; 5-та — дуже низька (менше як 126 кДж (30 ккал) /100 г їстівної частки: кабачки, капуста, огірки, солодкий перець. Набір продуктів при кожному споживанні їжі має передбачати оптимальне співвідношення всіх необхідних поживних речовин.

Здорова доросла людина під час сніданку й обіду має отримувати понад ⅔ загальної кількості калорій добового раціону, а під час вечері — менш як ⅓. Співвідношення поживних речовин у добовому раціоні має бути таким: вуглеводи — 58 % (крохмаль — 48 %, цукор — 10 %), жири — 30 %, білки — 12 %. Слід зазначити, що характер харчування людей значною мірою залежить від соціальних умов, економічного становища, етнонаціональних та релігійних чинників.

Для дорослої людини при середньому фізичному навантаженні добовий раціон повинен становити 1260 кДж (3000 ккал). Зі збільшенням енерговитрат зростає потреба у харчових продуктах. Так, для людей, що виконують особливо тяжку фізичну роботу, добовий раціон має становити 16 380—18 060 кДж (3900—4300 ккал), тоді як для службовців, студентів — 10 920—11 760 кДж (2600—2800 ккал). Отже, *індивідуальні енергетичні витрати людини* — це сума витрат енергії на функціонування внутрішніх органів, перебіг обмінних процесів, підтримання температури тіла на сталому рівні та м'язову діяльність.

Поживні сполуки, які входять до складу харчового раціону людини, поділяють на *макрокомпоненти* (вуглеводи, жири, білки) та *мікрокомпоненти* (вітаміни та неорганічні елементи), які необхідні для життєдіяльності в незначній кількості (менш як 1 г на добу).

Велике значення для організму людини має також вода. Вода надходить в організм із продуктами харчування, невелика її кількість утворюється у тканинах під час обміну макрокомпонентів. Організм людини майже на 70 % складається з води, отже, вода відіграє важливу роль у структурній організації клітин, транспорті речовин, бере безпосередню участь у більшості хімічних реакцій, слугує розчинником для полярних речовин тощо.

13.1. МАКРОКОМПОНЕНТИ ПОЖИВНИХ РЕЧОВИН

Макрокомпоненти у травному каналі розщеплюються до елементарних структур, з яких синтезуються нові, специфічні для організму біополімери — білки, нуклеїнові кислоти, полісахариди, ліпіди тощо. Якщо однією з основних функцій вуглеводів і жирів є забезпечення потреб організму людини в макроергічних фосфатах (в основному АТФ) та відновних еквівалентах, то білки більшою мірою використовуються для побудови власних біомолекул та структурних елементів організму.

Вуглеводи їжі (крохмаль, сахароза, лактоза, целюлоза) є головним джерелом енергії в харчуванні людини і виконують структурну роль. Добова потреба в них становить у середньому 450—500 г (з 1 г вуглеводів утворюється 4,1 ккал). У проміжку між споживаннями їжі для підтримання рівня глюкози в крові використовується глікоген печінки. У вигляді глікогену організм запасає близько 500 г вуглеводів (≈ 2000 калорій).

За умов раціонального харчування близько 75 % вуглеводів, що надходять в організм, окиснюються до кінцевих продуктів — CO_2 та H_2O, що є головним джерелом

утворення АТФ, 20—25 % перетворюється на жири і 2—5 % депонується у вигляді глікогену. Надмірне споживання вуглеводів призводить до перетворення їх на триацилгліцероли та холестерол. Із кожних 100 г надлишкових вуглеводів синтезується приблизно 30 г жирів.

Ліпіди (жири) в організмі людини виконують енергетичну, пластичну функції, слугують попередниками для утворення низки біологічно активних речовин. Потреба у харчових жирах становить у середньому 60—90 г/добу (з 1 г жирів утворюється 39 кДж, або 9,3 ккал), що забезпечує приблизно 25—35 % добової потреби для людини. У добовому раціоні при харчуванні тваринною та рослинною їжею нейтральні жири становлять понад 90 % із загальної кількості ліпідів, що містяться у продуктах харчування, у складі тваринних жирів в організм надходить близько 0,5 г холестеролу. Крім тваринних жирів, людина має одержувати 20—25 г рослинних жирів, у тому числі 2—6 г незамінних жирних кислот (лінолева, ліноленова, арахідонова), які слугують попередниками у синтезі біологічно активних речовин — простагландинів, лейкотрієнів, ліпоксинів. Незамінні жирні кислоти містяться у жирах рослинного походження, а також у рибі, птиці. Вживання жирів з високим вмістом поліненасичених жирних кислот (ω-3, ω-6), які в значній кількості містяться в оліях і рибі, є важливою передумовою профілактики атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, інфаркту.

Білки становлять 18—20 % загальної маси людини, тобто в організмі масою 70 кг міститься 12—15 кг білка. Доросла людина при середньому фізичному навантаженні має отримувати 100—120 г білка на добу (з 1 г білка утворюється 17,2 кДж, або 4,1 ккал), а в разі тяжкої фізичної праці ця кількість має бути збільшена до 130—150 г. На відміну від вуглеводів і жирів ці органічні сполуки не відкладаються про запас, проте виконують надзвичайно важливі функції — пластичну, каталітичну, регуляторну, захисну, енергетичну тощо.

Повноцінність білків. Біологічна цінність білків визначається їх амінокислотним складом і ступенем засвоєння, тобто ефективністю розщеплення в травному каналі та рівнем всмоктування. Біологічно повноцінними вважають білки, що містять усі незамінні амінокислоти, — білок курячих яєць (13 %), білки м'яса (18—22), риби (17—22), молока (3—3,5), сиру (20—36 %). Рослинні білки належать до неповноцінних, оскільки не містять повного набору незамінних амінокислот. Серед рослинних продуктів лише соя, горох і квасоля містять велику кількість білка (26—35 %), тоді як картопля, капуста, морква та яблука — лише 0,3—2 %.

Азотистий баланс. За добу в організмі людини оновлюється приблизно 400 г білка: розпадається до амінокислот і синтезується. Частина амінокислот використовується для біосинтезу нових білків із поповненням енергії у вигляді АТФ або перетворюється на непептидні речовини (аміни, гем, тироксин, холін, таурин тощо).

Оскільки на частку білків і вільних амінокислот припадає понад 95 % всього нітрогену в організмі, то за азотистим балансом, тобто різницею між кількістю нітроге-

ну, що надходить в організм із їжею, і кількістю нітрогену, що виводиться з організму, можна оцінити загальний білковий обмін.

Розрізняють такі види азотистого балансу.

1. *Азотиста рівновага* — кількість нітрогену, що надходить в організм, дорівнює кількості нітрогену, що виділяється з нього. Такий стан характерний для дорослої здорової людини. Мінімальна кількість білка, за якої буде встановлюватися азотиста рівновага, становить 30—50 г, а оптимальна — 80—100 г.

2. *Позитивний азотистий баланс* — кількість нітрогену, що надходить, перевищує кількість нітрогену, який виділяється з організму. Такий стан характерний для організму, що росте, для жінок у період вагітності, після виснажливих захворювань та введення анаболічних стероїдів.

3. *Негативний азотистий баланс* — кількість нітрогену, що надходить, менша за кількість нітрогену, що виводиться з організму. Такий стан характерний для людей похилого віку, спостерігається під час виснажливих захворювань, повного чи білкового голодування. Виведення білка з харчового раціону спричинює щоденну втрату 4 г нітрогену, тобто 25 г білка. Білкове голодування призводить до порушення фізичної і психічної активності, зниження вмісту білків плазми крові, що спричинює порушення колоїдно-осмотичної рівноваги, набряки, зниження синтезу білків м'язів, недокрів'я, ослаблення діяльності серця, порушення імунітету тощо.

13.2. БІОХІМІЧНА РОЛЬ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ

В організмі людини та вищих тварин виявлено близько 70 хімічних елементів, які надходять в організм разом із водою та їжею і використовуються як пластичний матеріал та кофактори багатьох ферментів. З них 47 містяться постійно, тому їх називають ***біогенними хімічними елементами.*** Кількісний і якісний склад хімічних елементів у живих організмах значною мірою залежить від їх наявності у навколишньому середовищі. Залежно від кількісного вмісту всі біогенні хімічні елементи поділено на макро-, мікро- і ультрамікроелементи. До *макроелементів* належать елементи, вміст яких в організмі становить ~10^{-2} % і вище; це Na, K, Ca, P, Cl, S, Mg та ін. До *мікроелементів* належать елементи, вміст яких в організмі становить ~10^{-3}—10^{-5} %; це I, Br, F, Fe, Cu, Al, Mn, Co, Zn, Sr, Li, Se, Mo та ін. Елементи, вміст яких в організмі становить ~10^{-5} % і менше, називають *ультрамікроелементами*. До цієї групи належать Au, Cr, Si, Ni, Ti, U, Ra тощо.

Йод. Джерелом йоду для людини є морські продукти, водорості, цибуля, йодована сіль. Чим вище над рівнем моря розміщений населений пункт, тим менший вміст йоду в ґрунті та воді. З профілактичною метою за цих умов вводять препарати йоду. В організмі людини міститься приблизно 25 мг йоду, 15 мг з яких у щитоподібній залозі. Йод підвищує активність лейкоцитів, сприяє оздоровленню волосся, шкіри, зубів і нігтів, правильному росту. Щоденна норма споживання йоду — 1 мкг на 1 кг маси тіла.

Бром надходить в організм людини разом із рослинною їжею (наприклад, картоплею), а також у складі кухонної солі. Солі брому послаблюють дію адреналіну, ацетилхоліну, чинять заспокійливий вплив на нервову систему (тому їх застосовують з лікувальною метою). Бром регулює функції статевих залоз і бере участь у біосинтезі статевих гормонів (особливо тестостерону).

Флуор надходить в організм людини з водою, в якій оптимальний вміст флуору має становити 0,5—1,2 мг/л (залежно від кліматичних умов регіону). У багатьох органах і тканинах він міститься у вигляді органічних і неорганічних сполук. Зокрема, кальцієва сіль флуору входить до складу кісткової (0,3 % від усіх солей) і зубної тканин, зменшує їх розчинність і посилює міцність. Флуор пригнічує ріст бактерій у ротовій порожнині. У незначній кількості він міститься у сперматозоїдах, клітинах кровотворних органів.

Манган надходить в організм з продуктами, що містять пшеничні висівки, вівсяні пластівці, соєву муку. Його багато у чаї, рослинних соках, горосі, буряку. Він активує аргіназу та лужну фосфатазу, входить до складу піруваткарбоксилази, супероксиддисмутази мітохондрій тощо. Цей елемент має велике значення для росту організму, бере участь у білковому, вуглеводному й енергетичному обмінах, впливає на засвоєння кальцію, фосфору, посилює дію інсуліну, сприяє підвищенню вмісту гемоглобіну в крові.

Цинк у великій кількості міститься в грибах, цибулі, картоплі, коров'ячому молоці. Він є одним з незамінних мікроелементів, входить до складу активного центру карбоангідрази, альдолази, алькогольдегідрогенази, лужної фосфатази, ДНК- і РНК-полімераз, карбоксипептидази, супероксиддисмутази, цитохромів тощо. Цинк індукує біосинтез захисних білків клітини — металотіонеїнів, активує ТТГ, АДГ, гонадотропний і статеві гормони, утворює комплекс з інсуліном, сприяє депонуванню тіаміну і є одним з регуляторів перетворення β-каротину на вітамін А. Йони Zn^{2+} разом з йонами Cu^{2+} і Co^{2+} посилюють імунітет, зокрема процеси фагоцитозу. Цинк сприяє росту й регенерації клітин, бере участь у процесах, що відповідають за нюх і смак, запобігає випаданню волосся й облисінню, бере участь у кровотворенні тощо. Зі збільшенням вмісту цього елемента в навколишньому середовищі пов'язують посилення акселерації людей за останні роки.

Купрум є активатором або частиною активного центру цитохрому *а* та супероксиддисмутази, бере участь у багатьох життєво важливих процесах організму: еритропоезі (бере участь в утворенні строми еритроцитів), синтезі гему (сприяє включенню феруму в протопорфірин), формуванні структури білків сполучної тканини — еластину та колагену, стимулює всмоктування феруму в травному каналі та його мобілізацію з тканин, сприяє депонуванню глюкози в печінці та зниженню рівня глюкози в крові, зменшує вміст фосфатів у крові, бере участь у формуванні та зміцненні кісток, передаванні нервових імпульсів. Цей елемент посилює дію інсуліну, гіпофізарних гормонів, бере участь в імунних процесах організму. Купрум у вільному стані справляє окисну дію, подібну до каталази та пероксидази. Йони

купруму інгібують амілазу, ліпазу, АТФазу. Він входить до складу білка печінки гемокупреїну та білка крові церулоплазміну (містить близько 90 % усього купруму сироватки крові).

Ферум надходить в організм людини у складі свинячої та яловичої печінки, яєць, горіхів, бобових, грибів. Середній харчовий раціон має містити не менш як 30 мг цього елемента. Основна його роль полягає в синтезі гемоглобіну, крім того, ферум входить до складу цитохромів, протоплазми всіх клітин, значна його кількість міститься в кістковому мозку. Щодня в процесі розпаду гемоглобіну вивільнюється приблизно 25 мг феруму і стільки ж використовується для синтезу гемоглобіну в клітинах кровотворних тканин. У міоглобіні міститься 3—5 % усього феруму, що є в організмі, а на ферумовмісні ферменти припадає 0,1—0,2 %. Транспортування феруму в органи здійснюється у формі комплексу з білком плазми крові трансферином. У цьому комплексі ферум тривалентний.

Дефіцит феруму призводить до недостатнього синтезу гему, викликає анемію, наслідком чого є тканинна гіпоксія. Цитохроми та багато інших внутрішньоклітинних ферментів також містять ферум, але їх активність зазвичай змінюється лише в разі дуже тяжкого дефіциту феруму.

Кобальт у значній кількості міститься у бобових і зернових культурах, овочах, молоці, м'ясі. Його фізіологічно активна форма — ціанокобаламін (вітамін B_{12}). У складі різних каталітичних систем він сприяє формуванню карбон-карбонових зв'язків, необхідний для процесів кровотворення, оскільки стимулює синтез гемоглобіну, регенерацію еритроцитів, посилює процеси обміну нуклеїнових кислот.

Молібден міститься у темно-зелених листкових овочах, бобових, неочищеному зерні. В організмі людини він сприяє метаболізму вуглеводів і жирів, є частиною ферментів альдегідоксидази, сульфітоксидази, ксантиндегідрогенази й ксантиноксидази, необхідний для процесів кровотворення, запобігає анемії.

Літій чинить суттєвий вплив на обмінні процеси в нервовій системі. Його розчинні у воді солі гальмують збудження, патологічну, емоційну нестабільність і агресивність при психічних розладах, мають тривалу, але помірну гіпотензивну дію. Вміст літію у воді корелює з твердістю води: чим вона твердіша, тим більше в ній літію.

Селен надходить в організм людини з цибулею, помідорами, зародками пшениці, тунцем. Він знижує ризик судинних захворювань, підвищує опірність організму до онкологічних захворювань, поліпшує кровопостачання шкіри, чинить антимутагенний, антитератогенний, радіопротекторний ефекти, нормалізує обмін нуклеїнових кислот, білків і ейкозаноїдів, регулює функції щитоподібної та підшлункової залоз. Він входить до складу активного центру глутатіонпероксидази, може формувати комплекси з вітаміном Е і β-каротином, що робить його важливим компонентом антиоксидантної системи, у складі йодтиронін-5-дейодинази селен контролює утворення трийодтироніну. Селен бере участь у збереженні еластичності тканин, запобігає появі лупи. Майже половина його запасу в організмі міститься в яєчках і сім'яних

канатиках, у значній кількості локалізується в білках м'язової тканини, особливо міокарда.

Хром (тривалентний) у достатній кількості міститься в яйцях, телячій печінці, пивних дріжджах, кукурудзяному маслі (шестивалентний хром має токсичні властивості). Разом з інсуліном він бере участь у метаболізмі глюкози, сприяє росту, запобігає діабету та гіпертонії. У разі нестачі хрому він може бути компенсований хелатною формою цинку.

Мікроелементози. За умов надлишкового накопичення або дефіциту мікроелементів в організмі людини можуть виникати ***мікроелементози***. Найчастіше причинами порушення мінерального статусу є нераціональне харчування, неякісна питна вода, хронічні захворювання внутрішніх органів, вплив ксенобіотиків, харчових добавок, тривале фізичне та емоційне напруження, спадковість, побутові забруднення (тютюновий дим, який містить кадмій, фарби для волосся, що містять нікель, дезодоранти — алюміній, зубні пломби — ртуть і кадмій тощо). Тривалий дисбаланс мікроелементів призводить до серйозних порушень функцій організму (табл. 13.1).

Таблиця 13.1. **Типові синдроми при мікроелементозах людини**

Елемент	Синдром
Ферум	Порушення еритропоезу, імунної системи, росту, анемія, виснаження; гемохроматоз (накопичення гемосидерину в підшлунковій залозі, печінці, міокардіоцитах)
Йод	Базедова хвороба, сповільнення розвитку ЦНС, імунодефіцит, ризик розвитку пухлин щитоподібної залози
Кадмій	Захворювання нирок із розвитком ниркової недостатності
Кобальт	Сповільнення росту скелета, злоякісна анемія
Силіцій	Порушення росту скелета
Магній	М'язові судоми, порушення серцевого ритму, захворювання травного каналу, апатія, свербіж
Манган	Безплідність, погіршення росту скелета
Купрум	Порушення діяльності печінки, вторинна анемія
Молібден	Порушення функцій ЦНС, карієс, сповільнення клітинного росту, порушення обміну сульфуровмісних амінокислот, "ендемічна молібденова" подагра (підвищення вмісту молібдену в організмі призводить до надлишкового утворення ксантиноксидази)
Арсен	Схильність до алергії, хронічна анемія
Нікол	Депресія, дерматит
Плюмбум	Астено-невротичний синдром, анемія, артеріальна гіпертензія, захворювання травного каналу, злоякісні утвори
Селен	Анемія, кардіоміопатія, порушення росту та формування кісткової тканини, поява рожевих плям на руках і обличчі, виникнення відчуття тривоги та втоми

Закінчення табл. 13.1

Елемент	Синдром
Стронцій	Крихкість кісток (стронцієвий рахіт), радіоактивний стронцій (^{90}Sr) викликає рак кісткового мозку та променеву хворобу
Флуор	Порушення росту, процесу мінералізації кісток і зубів; флюороз зубів, для якого характерна "крапчастість" емалі, крихкість і/або остеомаляція (розм'якшення) кісток, кальциноз сухожиль і зв'язок, утворення кісткових шпор тощо
Хром	Діабетоподібні стани, атеросклероз
Цинк	Ушкодження шкіри, сповільнення росту, сповільнення статевого дозрівання, порушення загоєння ран, відсутність апетиту, порушення смаку

Захворювання, спричинені надлишком або нестачею мікроелементів у певній місцевості, називають *ендемічними* (наприклад, ендемічний зоб, флюороз).

Для усунення дисбалансу чи ліквідації дефіциту мікроелементів використовують *оліготерапію* — поповнення організму тими мікроелементами, яких бракує у харчовому раціоні і які потрібні організму (ферум лактату, коамід, купрум сульфат тощо).

13.3. ТРАВЛЕННЯ ПОЖИВНИХ РЕЧОВИН У ТРАВНОМУ КАНАЛІ

Травлення є початковим етапом метаболізму поживних речовин, у процесі якого відбувається гідроліз харчових компонентів їжі ферментами травного каналу. Характер гідролізу поживних речовин визначається складом ферментів травних соків і специфічністю їх дії. Більшість травних ферментів має відносну субстратну специфічність дії, що полегшує гідроліз різних поживних речовин до мономерів і простіших сполук. Вуглеводи, ліпіди, білки та деякі простетичні групи складних білків розпадаються в травному каналі. Інші компоненти їжі (вітаміни, мінеральні речовини та вода) всмоктуються у незміненому стані. У порожнину травного каналу надходить приблизно 8,5 л травних соків, в яких міститься до 10 г різних ферментів. Останні можна поділити на чотири групи: ***гліколітичні*** — ферменти, що беруть участь у травленні вуглеводів, ***ліполітичні*** — ферменти, що беруть участь у травленні ліпідів, ***протеолітичні*** — ферменти, що беруть участь у травленні білків і пептидів; ***нуклеази і гідролази нуклеотидів*** — ферменти, що беруть участь у травленні нуклеїнових кислот.

13.3.1. Травлення білків

Травлення білків у шлунку. Травлення білків, які надійшли в організм у складі їжі, розпочинається в шлунку за участю секрету, який є продуктом діяльності кількох типів клітин: парієтальних (синтезують хлоридну кислоту (HCl) та фактор Касла — глікопротеїн, який зв'язує вітамін B_{12}), головних (секретують пепсиногени) та епіте-

ліальних (виділяють муциновмісний слиз). Упродовж доби у людини утворюється 1,5—2 л шлункового соку, його густина становить 1,002—1,007 г/см^3, а pH = 1,5—2,5. Білки, що надходять у шлунок, стимулюють виділення гістаміну та групи білкових гормонів — гастринів, що у свою чергу зумовлює секрецію хлоридної кислоти та ферментів (пепсиногенів).

Хлоридна кислота створює оптимальне pH для дії протеолітичних ферментів шлункового соку і спричинює денатурацію і набухання білків, що сприяє їх розщепленню ферментами, бере участь у звурдженні молока, стимулює секрецію ферменту ентерокінази ентероцитами дванадцятипалої кишки, забезпечує антибактеріальні властивості шлункового соку, активує секрецію підшлункової залози, стимулюючи синтез секретину та інших гастроінтестинальних гормонів, впливає на моторну активність шлунка, сприяє перетворенню пепсиногену на пепсин.

Методом електрофорезу виділено сім видів пепсину. ***Пепсин А*** утворюється в головних клітинах у неактивній формі, у вигляді проферменту пепсиногену — білка, який складається з одного поліпептидного ланцюга з молекулярною масою 40 кДа. Під впливом HCl він перетворюється на активний пепсин шляхом обмеженого протеолізу — від N-кінця пепсиногену відщеплюється 42 амінокислотних залишки. Утворений пепсин активує решту молекул пепсиногену (автокаталіз), оптимум pH для дії цього ферменту — 1,5—2,5. Активний центр пепсину містить карбоксильні групи 2 залишків аспарагінової кислоти. Пепсин А у нативній або денатурованій молекулі білка швидко гідролізує пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами ароматичних амінокислот (фенілаланіну, триптофану, тирозину), повільно — зв'язки між лейцином і дикарбоновими амінокислотами. Оскільки цей фермент належить до ендопептидаз, то внаслідок його дії у шлунку утворюються пептиди різної молекулярної маси. ***Пепсин С*** (гастриксин) гідролізує пептидні зв'язки дикарбонових амінокислот, оптимум pH його дії — 3,0—3,5. ***Пепсин В*** (желатиназа) розріджує желатин, гідролізує білки сполучної тканини, оптимум pH його дії перебуває в межах 5—6. ***Пепсин D*** (хімозин, ренін) синтезується у шлунку дітей грудного віку та молодих тварин, специфічно діє на основний білок молока казеїн (шляхом відщеплення глікопептиду за наявності йонів кальцію перетворює його на параказеїн). У дорослих звурдження молока в шлунку відбувається за участю пепсину та HCl.

Травлення білків у тонкій кишці. У тонкій кишці під впливом підшлункового та кишкового соків у слабколужному середовищі (pH = 7—8) відбувається наступний етап ферментативного розщеплення білків. Протеолітичні ферменти виділяються в неактивній формі, що має велике біологічне значення, оскільки сік підшлункової залози містить ще низку інших ферментів (ліпазу, амілазу тощо), які мають білкову природу. Наявність активного трипсину разом з цими ферментами призводила б до їх руйнування ще в підшлунковій залозі.

Надходження кислого хімусу із шлунка у дванадцятипалу кишку стимулює виділення її слизовою оболонкою *ентерокінази,* яка шляхом обмеженого протеолізу перетворює трипсиноген на активний трипсин, після чого включається автокаталітич-

ний механізм, при якому утворений трипсин сам активує перетворення інших молекул трипсиногену на активну форму.

Трипсин є основним активатором інших протеолітичних ферментів: під його впливом неактивний хімотрипсиноген перетворюється на α-хімотрипсин, проеластаза — на еластазу, прокарбоксилази *A* і *B* — на карбоксилази *A* і *B*. Як ендопептидаза, трипсин розщеплює пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами аргініну та лізину з утворенням поліпептидів і невеликої кількості вільних амінокислот (рис. 13.1).

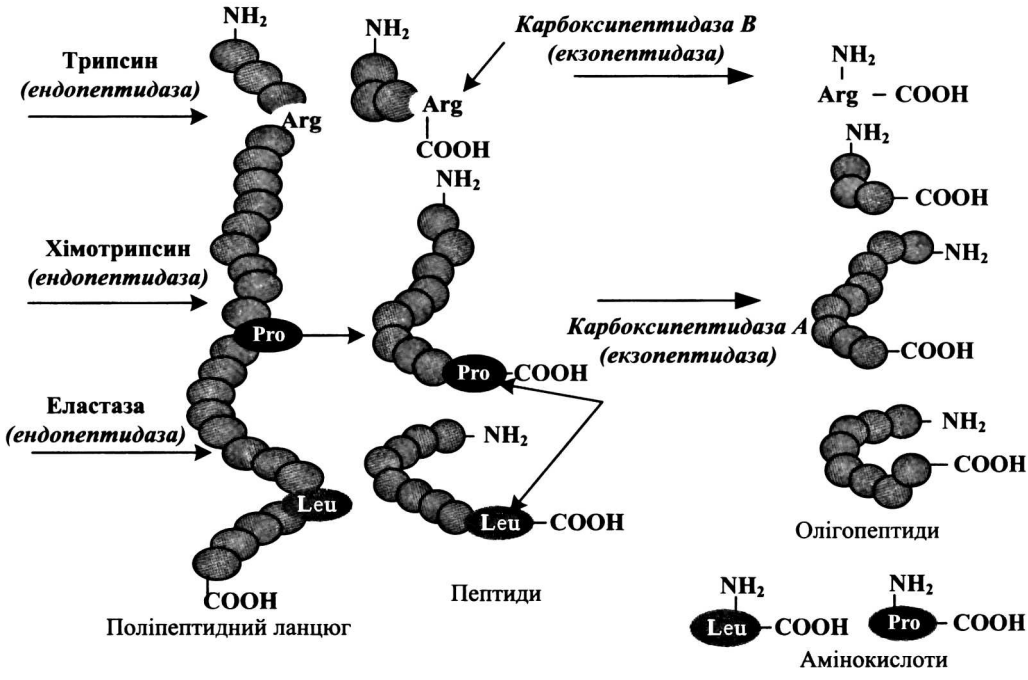


Рис. 13.1. **Схема розщеплення білків протеолітичними ферментами підшлункової залози**

Хімотрипсин гідролізує пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами тирозину, фенілаланіну, триптофану та метіоніну, що призводить до утворення пептидів різної величини та незначної кількості амінокислот. Цей фермент має більшу субстратну специфічність порівняно з трипсином, він каталізує гідроліз не лише пептидів, а й ефірів, амідів та інших ацилпохідних.

Карбоксипептидази A і B (екзопептидази) відщеплюють С-кінцеві залишки амінокислот: карбоангідраза А гідролізує пептидні зв'язки ароматичних та аліфатичних амінокислот, карбоксипептидаза В діє на пептиди, що мають С-кінцеві залишки аргініну й лізину, що призводить до зростання кількості вільних амінокислот.

Еластаза розриває пептидні зв'язки між залишками нейтральних амінокислот, найактивніша стосовно еластину.

Підшлункова залоза також секретує ***колагеназу*** — протеїназу, яка розщеплює пептидні зв'язки в молекулі колагену (оптимум pH = 7—9), ***еластомукопротеїназу*** та ***колагенмукопротеїназу***, які розщеплюють мукопротеїни (оптимум pH = 7—9), ***ендонуклеази*** — РНКаза діє на складноефірні зв'язки між фосфатною кислотою та 5-гідроксильним кінцем фосфодіефірного містка в молекулі РНК, ДНКаза діє на складноефірні зв'язки між 3-гідроксильним кінцем і фосфатною кислотою в молекулі ДНК.

Калікреїн виділяється підшлунковою залозою у вигляді прокалікреїну, активується трипсином.

Процес розпаду (гідролізу) білків завершується за участю ферментів тонкої кишки ***аміно-*** та ***дипептидаз***, завдяки яким низькомолекулярні пептиди розщеплюються до амінокислот. Так, з N-кінця пептиду *аланінамінопептидаза* та *лейцинамінопептидаза* відщеплюють аланін і лейцин відповідно, *гліцигліциндипептидаза* розщеплює дипептид до 2 молекул гліцину, *пролілдипептидаза* каталізує гідроліз пептидного зв'язку, в утворенні якого бере участь СООН-група проліну, а *проліндипептидаза* гідролізує дипептиди, у яких нітроген проліну зв'язаний кислотно-амідним зв'язком.

Отже, внаслідок послідовної дії протеолітичних ферментів травного каналу білки, які надходять з різними харчовими продуктами, розщеплюються до структурних компонентів — амінокислот, ди- і трипептидів, які підлягають всмоктуванню.

Біохімічні механізми всмоктування амінокислот. Амінокислоти, що вивільняються під час гідролізу білків, швидко всмоктуються у мікроворсинках тонкої кишки. Цей процес може відбуватися шляхом котранспортування або за допомогою специфічного γ-глутамільного циклу.

Котранспортування амінокислот через апікальну мембрану ентероцита — це вторинно-активний процес, який потребує затрат енергії і здійснюється за допомогою низки спеціальних білків-переносників: нейтральних із коротким карбоновим ланцюгом (аланін, серин, треонін) і довгим або розгалуженим карбоновим ланцюгом (валін, лейцин, ізолейцин); основних (лізин, аргінін); кислих (глутамінова та аспарагінова кислоти); імінокислот (пролін, оксипролін). Більшість із них функціонують за участю Na^+-залежних механізмів симпорту. Йони натрію надходять у клітини разом з амінокислотами, потім відкачуються з цитоплазми за допомогою Na^+-, K^+-АТФази.

У γ-глутамільному циклі беруть участь 6 ферментів, один з яких — γ-глутамілтрансфераза — міститься в мембрані, а інші — у цитоплазмі (рис. 13.2, с. 362).

Перенесення амінокислот здійснює γ-глутамілтрансфераза, кофактором якої є глутатіон:

$$\text{Ак} + \text{Глутатіон} \longrightarrow \gamma\text{-Глутаміл-Ак} + \text{Цистеїніл-гліцин}.$$

Інші 5 ферментів циклу забезпечують відщеплення в цитоплазмі клітини амінокислоти від γ-глутаміну та ресинтез глутатіону. Транспортування у клітину однієї амінокислоти потребує затрати 3 молекул АТФ.

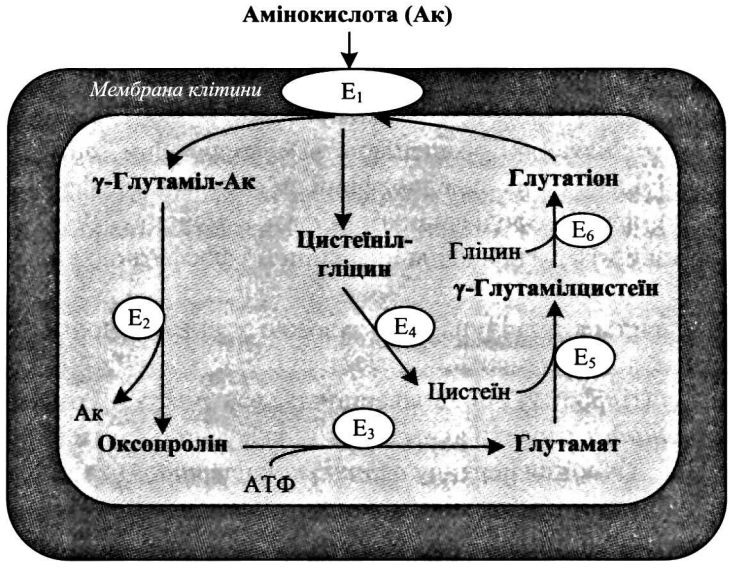
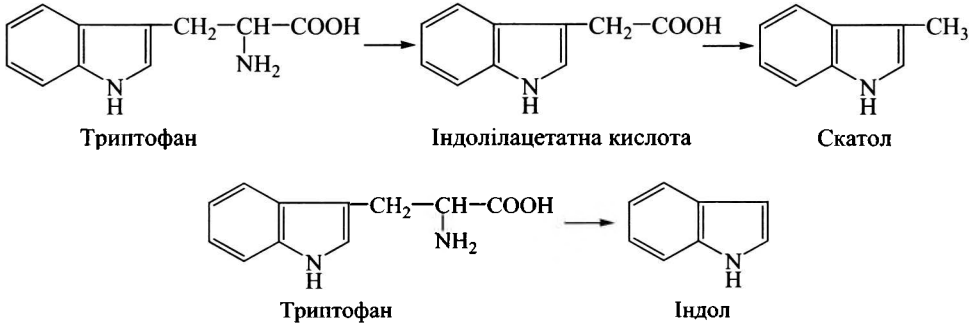


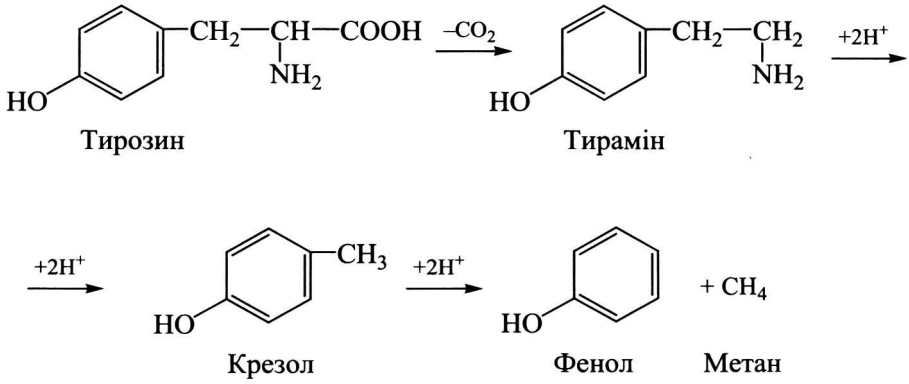
Рис. 13.2. **Схема γ-глутамільного циклу** (*за С.Є. Северином, 2004*):
E_1 — γ-глутамілтрансфераза; E_2 — γ-глутамілциклотрансфераза; E_3 — оксопроліназа; E_4 — пептидаза; E_5 — γ-глутамілцистеїнсинтетаза; E_6 — глутатіонсинтетаза

Дипептиди та негідролізовані білки всмоктуються шляхом піноцитозу і в клітині гідролізуються лізосомальними протеазами. З ентероцитів амінокислоти шляхом полегшеної дифузії надходять у кровоносні капіляри, звідки через систему ворітної вени потрапляють у печінку та загальний кровотік.

Гниття білків у товстій кишці. Незначна кількість тих амінокислот, які не всмокталися (~ 4 %), використовується мікрофлорою товстої кишки як джерело живлення. Під впливом мікроорганізмів вони перетворюються шляхом декарбоксилування, дезамінування й окиснення з утворенням амінів, жирних кислот, спиртів, фенолів, гідрогенсульфіду, індолу, скатолу тощо. Цей процес дістав назву ***гниття білків*** у товстій кишці. Так, триптофан під дією мікроорганізмів перетворюється на *скатол* та *індол* — отруйні речовини, які зумовлюють запах калу:



Внаслідок декарбоксилування тирозину утворюється *тирамін*, подальше перетворення якого призводить до утворення *фенолу* та *крезолу*:



Тирозин Тирамін

Крезол Фенол Метан

Із сульфоровмісних амінокислот — цистину, цистеїну, метіоніну — в товстій кишці утворюються *гідрогенсульфід*, *меркаптан*, *метан* тощо.

У результаті декарбоксилування діаміномонокарбонових кислот орнітину та лізину утворюються відповідні аміни *путресцин* і *кадаверин,* які належать до трупних отрут (див. п. 8.1.3)

Утворені токсичні речовини з товстої кишки через систему ворітної вени надходять у печінку, де знешкоджуються.

13.3.2. Травлення вуглеводів

Вуглеводи їжі під впливом ферментів глікозидаз гідролізуються до моносахаридів (рис. 13.3, с. 364). Початковий етап травлення вуглеводів відбувається в порожнині рота. У слині міститься фермент ***α-амілаза (α-1,4-глікозидаза)***, яка розщеплює α-1,4-глікозидні зв'язки в молекулі крохмалю. Проте оскільки в порожнині рота їжа перебуває недовго, то крохмаль гідролізується частково з утворенням великих фрагментів — декстринів і незначної кількості мальтози.

У кислому середовищі шлунка (pH = 1,5—2,5) дія амілази слини призупиняється. Однак усередині харчової грудки її активність може деякий час зберігатися. Шлунковий сік не містить ферментів, що розщеплюють вуглеводи.

Із секретом підшлункової залози у дванадцятипалу кишку надходять *панкреатична α-амілаза, лактаза (β-галактозидаза), мальтаза (α-глюкозидаза), сахараза.*

α-Амілаза (р-тип) гідролізує α-1,4-глікозидні зв'язки крохмалю та декстринів з утворенням мальтози та мальтотріози. Цей фермент належить до ендоглікозидаз, тому не розщеплює α-1,6-глікозидні зв'язки в крохмалі, а також β-1,4-глікозидні зв'язки у молекулах целюлози, яка проходить через кишку в незміненому стані, виконуючи попри те низку важливих функцій: збільшує об'єм їжі, бере участь у формуванні калових мас і позитивно впливає на процес травлення.

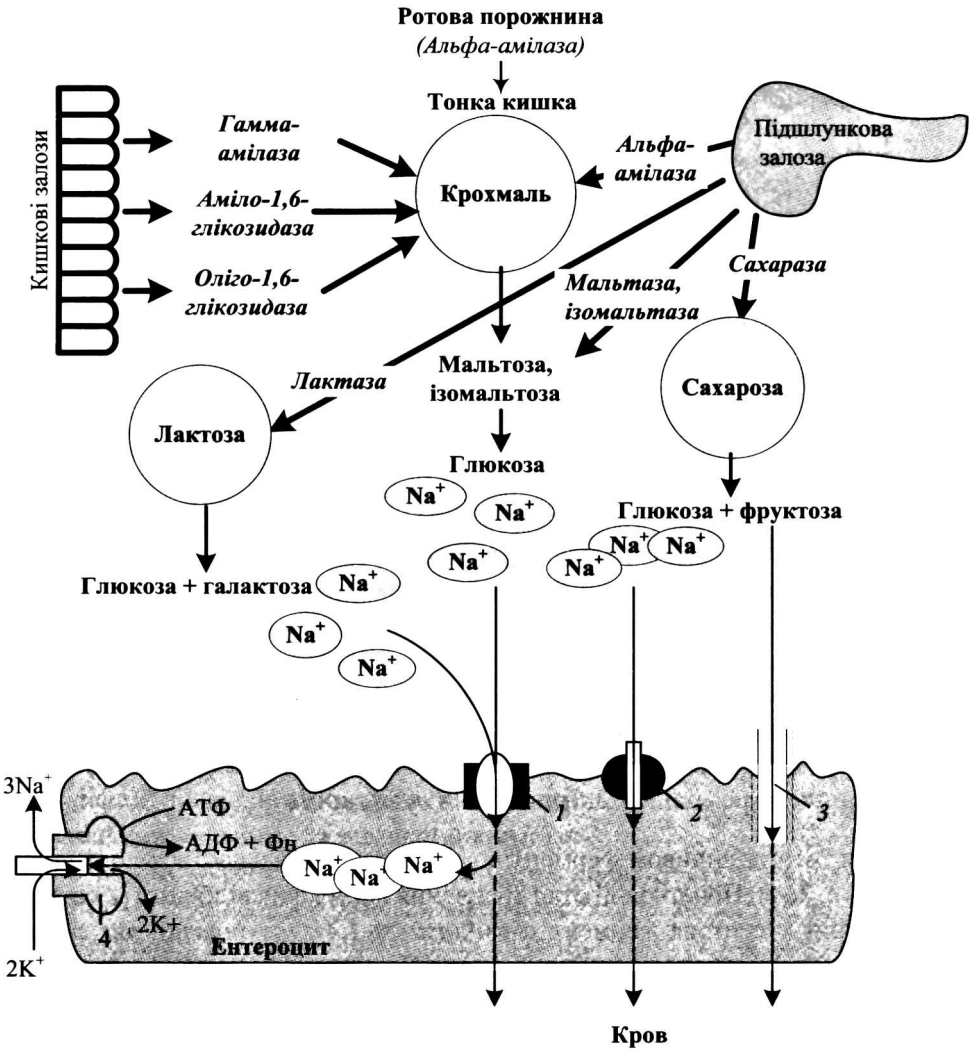


Рис. 13.3. **Травлення і всмоктування вуглеводів:**
1 — Na^+-залежний білок-переносник; *2* — транспортери глюкози; *3* — білки-переносники фруктози; *4* — Na^+, K^+-АТФаза

Частковий гідроліз целюлози з утворенням спиртів, органічних кислот та вуглекислого газу відбувається в товстій кишці під впливом ферментів мікрофлори.

Травлення мальтози, ізомальтози, сахарози, лактози та олігосахаридів відбувається під дією специфічних ферментів, що виділяються як підшлунковою залозою, так і кишковими залозами. Так, ***сахараза*** гідролізує сахарозу та мальтозу до моноцукрів. На неї припадає 80 % усієї мальтазної активності кишки. ***Лактаза*** розщеплює β-1,4-глікозидні зв'язки в лактозі з утворенням галактози та глюкози. Активність цього

ферменту коливається залежно від віку. Так, у плода вона особливо активна в пізні терміни вагітності та зберігається на високому рівні до 5—7-річного віку, у дорослих активність ферменту знижується і становить 10 % рівня активності у дітей.

Кінцева декстриназа (оліго-1,6-глюкозидаза) та ***аміло-1,6-глікозидаза*** синтезуються кишковими залозами та діють на 1,6-глікозидні зв'язки в молекулах амілопектину та глікогену.

γ-Амілаза (глюкоамілаза) міцно зв'язана з апікальною мембраною ентероцитів, діє як на α-1,4-зв'язки, так і на α-1,6-зв'язки, завершує гідроліз декстринів і олігоцукрів. Глікозидні зв'язки між мономерами трегалози — дисахариду грибів — гідролізує ***трегалазний комплекс***.

Узгоджена спільна дія всіх перерахованих ферментів забезпечує травлення харчових оліго- і полісахаридів з утворенням моносахаридів (фруктози, галактози, манози, ксилози, арабінози), основним з яких є глюкоза.

Всмоктування вуглеводів. Утворені моносахариди проникають в епітеліоцити тонкої кишки за участю спеціальних переносників або шляхом вторинно-активного транспортування (котранспортування) за рахунок градієнта концентрації йонів натрію, який створюється Na^+, K^+-АТФазою. Глюкоза та галактоза надходять у клітину разом з йонами натрію за участю специфічного Na^+-глюкозного транспортера. Відповідно, чим більший градієнт йонів натрію, тим більше надходження глюкози в ентероцити. Якщо концентрація Na^+ у позаклітинній рідині зменшується, транспортування глюкози знижується. Цей механізм забезпечує перенесення моносахаридів проти градієнта концентрації і функціонує за низьких концентрацій глюкози або галактози в кишці. За високої концентрації глюкози або фруктози в просвіті кишки вони можуть транспортуватися в клітину шляхом полегшеної дифузії. З епітеліальних клітин моносахариди проникають у капіляри, далі через ворітну вену надходять у печінку.

13.3.3. Травлення ліпідів

Розщеплення жирів відбувається за допомогою ферментів, які називаються *ліпазами*. У слині міститься ***лінгвальна ліпаза***, яка синтезується залозами, розміщеними на спинці язика, відносно стійка у кислому середовищі шлункового соку, однак її роль у розщепленні ліпідів обмежена.

Особливістю гідролізу жирів у дітей грудного та молодшого віку є те, що в них активною є шлункова ліпаза, яка діє за нейтрального значення pH, характерного для шлункового соку дітей такого віку. Цей фермент гідролізує жири, відщеплюючи в основному жирні кислоти біля 3-го атома карбону гліцеролу. Далі процес гідролізу відбувається вже в тонкій кишці.

У дорослої людини в шлунку спостерігається часткове руйнування ліпопротеїнових комплексів мембран клітин їжі, що робить жири доступнішими для подальшої дії на них ліпази панкреатичного соку. Після того, як хімус потрапив у дванадцятипалу кишку, відбувається подальше розщеплення ліпідів за участю жовчних кислот, панкреатичної ліпази, фосфоліпаз (рис. 13.4, с. 366).

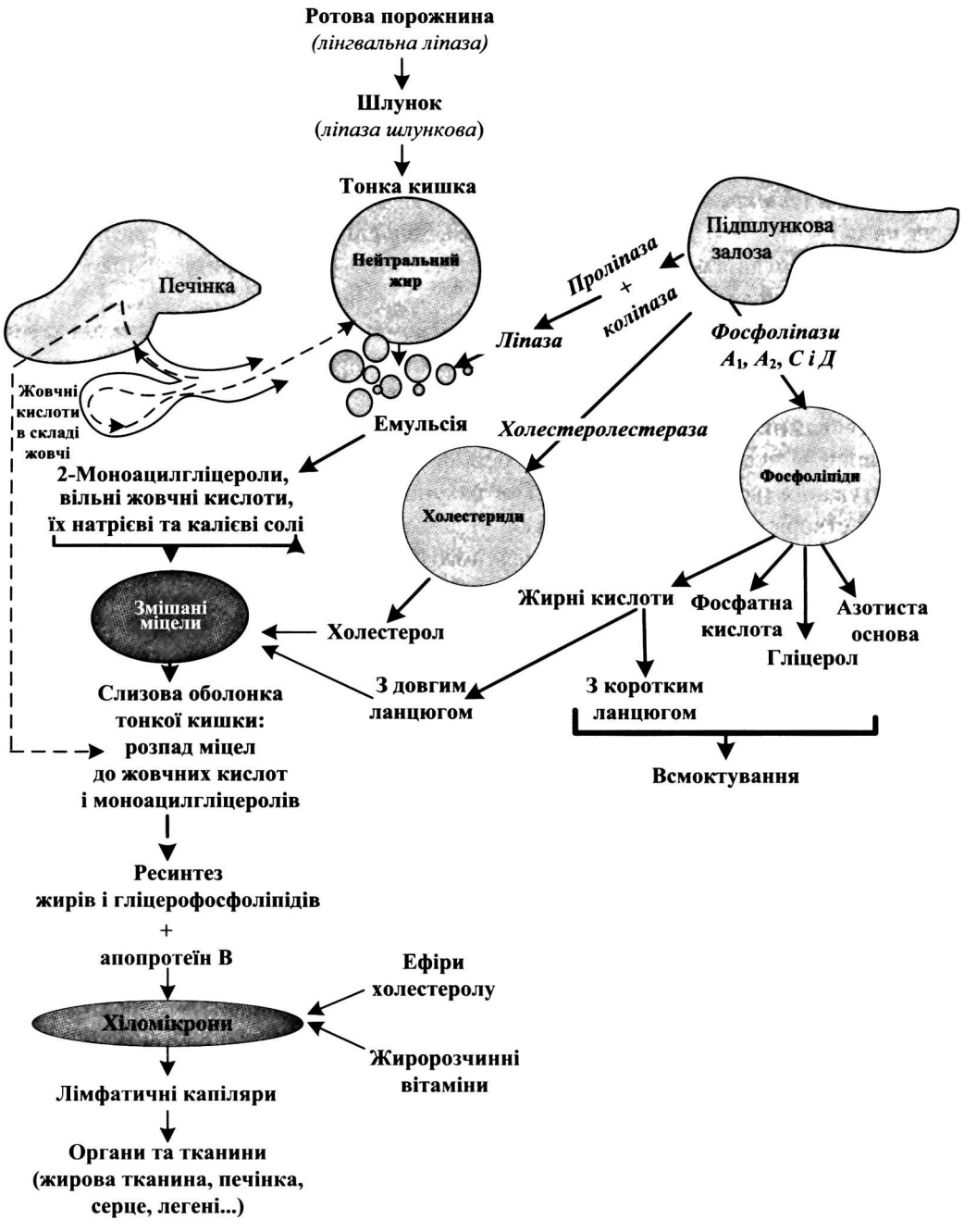
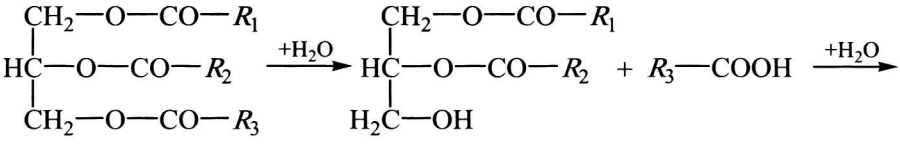


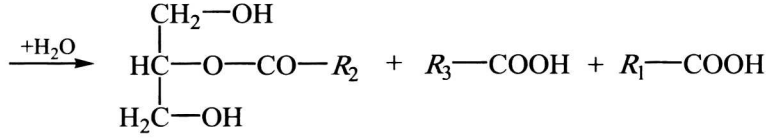
Рис. 13.4. **Схема травлення та всмоктування ліпідів у травному каналі**

Панкреатична ліпаза діє при pH панкреатичного соку 7,5—8,0 та при наявності жовчних кислот. *Жовчні кислоти* (*холева, дезоксихолева, хенодезоксихолева*) у складі жовчі у вигляді солей або кон'югованих сполук із гліцином і таурином потрапляють у кишку. Вони знижують поверхневий натяг жирових крапель, унаслідок чого великі краплі жиру розпадаються на велику кількість дрібних. Це призводить до збільшення площі поверхні поділу фаз жир/вода, що сприяє прискоренню гідролізу жиру панкреатичною ліпазою. Емульгуванню жирів сприяють також перистальтика кишок, білки, CO_2 і моноацилгліцероли. Після емульгування гідроліз триацилгліцеролів до гліцеролу та жирних кислот здійснює панкреатична ліпаза. Процес взаємодії ліпази з поверхнею поділу фаз у системі жовчнокисла сіль/триацилгліцерол потребує додаткового фактора — білка *коліпази*, що міститься у секреті підшлункової залози. *Коліпаза* потрапляє в порожнину тонкої кишки в неактивному стані й активується шляхом часткового протеолізу під впливом трипсину. Роль коліпази полягає у зв'язуванні своїм гідрофобним доменом з поверхнею міцели емульгованого жиру, що максимально наближає її до активного центру панкреатичної ліпази.

Під дією панкреатичної ліпази та за участю жовчних кислот, які виробляються в печінці, триацилгліцероли продуктів харчування розщеплюються з утворенням 2-моноацилгліцеролів (моногліцеридів) та двох молекул вільних жирних кислот:



Триацилгліцерол α,β-Діацилгліцерол



β-Моноацилгліцерол

Продукти гідролізу триацилгліцеролів, які депонуються всередині ентероцитів, беруть участь у таких біохімічних процесах: реетерифікація вищих жирних кислот з утворенням нових молекул триацилгліцеролів, формування хіломікронів.

Гідроліз фосфоліпідів (гліцеролфосфоліпідів) каталізується ***фосфоліпазою*** A_2, яка синтезується у підшлунковій залозі у вигляді проферменту і перетворюється на активну форму шляхом гідролізу. Цей фермент гідролізує складноефірні зв'язки фосфогліцеридів у 2-му положенні з утворенням лізофосфоліпідів. Інші ***фосфоліпази*** ***(A_1, C, D),*** що містяться в кишковому соку, розщеплюють лізофосфоліпіди до гліцеролу, вищих жирних кислот, азотистих основ і фосфатної кислоти.

Гідроліз ефірів холестеролу відбувається під впливом ***холестеролестерази*** з утворенням холестеролу, який всмоктується у складі міцел.

Всмоктування ліпідів. Продукти гідролізу ліпідів — жирні кислоти з довгим карбоновим радикалом, 2-моноацилгліцероли, холестерол, а також солі жовчних кислот — утворюють у просвіті кишки змішані міцели, особливість будови яких полягає в тому, що гідрофобні частини молекул обернуті всередину міцел, а гідрофільні — назовні, тому міцели добре розчиняються у водній фазі вмісту тонкої кишки. Ці структури дифундують через мембрани всередину клітин слизової оболонки тонкої кишки. Разом з ними всмоктуються жиророзчинні вітаміни та солі жовчних кислот. Останні транспортуються через ворітну вену в печінку, з печінки — знову в жовчний міхур, тонку кишку, де знову беруть участь в емульгуванні жирів (процес ентерогепатичної циркуляції). Кожна молекула жовчних кислот за добу здійснює 5—8 таких циклів, лише 5 % жовчних кислот виділяється в складі калу.

В епітеліоцитах слизової оболонки тонкої кишки жирні кислоти з довгим карбоновим ланцюгом і 2-моноацилгліцероли включаються в процес ресинтезу з утворенням триацилгліцеролів (фермент ацилтрансфераза). Одночасно відбувається активний синтез гліцерофосфоліпідів, необхідних для формування транспортних форм ліпідів. Взаємодіючи з ацил-КоА, молекули холестеролу перетворюються на його ефіри (фермент ацилхолестеролацилтрансфераза (АХАТ)). З триацилгліцеролів, гліцерофосфоліпідів, ефірів холестеролу, жиророзчинних вітамінів, що надходять у складі їжі, формуються ліпопротеїнові комплекси — хіломікрони (ХМ), у складі яких ліпіди потрапляють у периферійні тканини.

13.4. ПОРУШЕННЯ ТРАВЛЕННЯ ОКРЕМИХ НУТРІЄНТІВ У ТРАВНОМУ КАНАЛІ

При різноманітних захворюваннях травного каналу може як зростати, так і знижуватися виділення хлоридної кислоти і пепсиногену в шлунку. Підвищена кислотність (*гіперацидність*) зазвичай супроводжується печією, діареєю, що може бути симптомом виразкової хвороби шлунка чи дванадцятипалої кишки, гіперацидного гастриту. Знижена кислотність (*гіпоацидність*) супроводжує атрофічний гастрит і часто спричинює перніціозну анемію внаслідок недостатності фактора Кастла і порушення всмоктування вітаміну B_{12}. *Анацидність* свідчить про значне зниження активності парієнтальних клітин, що часто спричинює рак шлунка. Гіпоацидний і анацидний стани характеризуються порушенням набухання білків, утворенням активного пепсину та зниженням його ферментативної активності. При цьому помітно знижується травлення білків.

У разі природженої недостатності ентерокінази порушується утворення активних форм трипсину, хімотрипсину, карбоксипептидаз. При цьому неперетравлені білки виводяться з калом, у товстій кишці вони зазнають гниття з утворенням низки

токсичних речовин. Розвивається діарея, анемія, діти погано набирають вагу, у них виникають клінічні ознаки порушення білкового обміну.

Спадкові форми недостатньої активності ферментів у тонкій кишці виявляють вже після першого годування грудним молоком або після переходу на штучне вигодовування. Так, при дефіциті лактази порушується розщеплення молочного цукру. Первинну лактазну недостатність поділяють на 2 типи: природжену, яку спостерігають у грудних дітей, і лактазну (пізній тип), що виявляється після 4—5 років життя. Основним клінічним проявом недостатності лактази є проноси через 1—2 год після споживання в їжу молока. Вторинна, або набута, форма дефіциту лактази спостерігається при інфекційних захворюваннях (дизентерія), опроміненні тощо.

Дефіцит сахарази характеризується порушенням пристінкового гідролізу сахарози на глюкозу та фруктозу. Ця патологія супроводжується дегідратацією, підвищенням температури тіла з можливим розвитком колапсу.

13.4.1. Функціональні розлади шлунка

Порушення моторної та/або секреторної функції шлунка мають назву *функціональні розлади шлунка*. Серед них — функціональна ахілія та шлункова гіперсекреція (подразнений шлунок). *Функціональна ахілія* виникає внаслідок інтоксикації, гіповітамінозів, психічного та фізичного перенапруження і характеризується тимчасовим пригніченням шлункової секреції без органічного ураження секреторного апарату шлунка. Клінічно це виявляється диспепсичними явищами, непереносимістю деяких продуктів харчування (наприклад, моркви), схильністю до проносів. При дослідженні шлункового соку зазвичай виявляють ахлоргідрію та ахілію.

Функціональна шлункова гіперсекреція характеризується надмірним виділенням шлункового соку та часто поєднується з гіперацидністю. Здебільшого цей стан виникає внаслідок надмірного вживання з їжею приправ, алкоголю, переважанні білково-вуглеводного харчування і клінічно виявляється болем та блюванням великою кількістю кислого шлункового соку натще.

13.4.2. Порушення секреторної функції підшлункової залози при панкреатиті

Вплив різних чинників (травми черевної порожнини, камені в жовчному міхурі, зловживання алкоголем, інфекції, приймання лікарських препаратів) може спричинити запальний процес підшлункової залози — *панкреатит*. Це захворювання характеризується передчасною внутрішньоорганною активацією протеолітичних і ліполітичних ферментів підшлункової залози. Руйнування клітинної мембрани фосфоліпазою A_2 сприяє проникненню у клітини ліпази, яка гідролізує ліпіди, у тому числі ліпіди клітинних мембран. Посиленню деструктивних процесів сприяє також еластаза гранулоцитів. Накопичення жирних кислот в ушкоджених ліпазою панкреатоцитах зміщує pH до 3,5—4,5, що сприяє внутрішньоклітинному перетворенню під

впливом цитокінази трипсиногену на трипсин. Останній активує лізосомальні ферменти та протеїнази, сприяє вивільненню гістаміну й серотоніну, утворенню брадикініну тощо. Низка цих біологічно активних речовин руйнує панкреатоцити, ушкоджує ендотелій, сповільнює кровоплин, порушує процеси згортання крові та фібринолізу. Внаслідок порушення виведення панкреатичного секрету у дванадцятипалу кишку ферменти надходять у лімфу і кров. Через 2—12 год від початку нападу у крові суттєво зростає рівень α-амілази, фосфоліпази A_2 та показник імунореактивного трипсину (ІРТ), рівень ліпази підвищується пізніше, проте гіперліпаземія утримується довше. Згодом активність цих ферментів зростає в сечі. Паралельно наростанню активності панкреатичних ферментів у крові та сечі різко знижується їх активність у дуоденальному вмісті.

Панкреатична стеаторея настає внаслідок недостатнього виділення підшлунковою залозою ліпази і характеризується надмірним вмістом у калі нейтрального жиру, жирних кислот і мил. Порушення секреції гідрокарбонатів підшлункової залози ще більше обмежує перетравлення ліпідів унаслідок інактивації ліпази та порушення утворення міцел через преципітацію жовчних кислот. При цьому кількість калу збільшується (до 1 кг), він набуває мазеподібної консистенції, сірувато-жовтого кольору, дуже неприємного запаху. Стеаторея зазвичай поєднується з порушенням засвоєння білків, вітамінів і мікроелементів.

Ентерогенна стеаторея виникає на тлі надлишкової бактеріальної колонізації. Надходження в товсту кишку залишків неперетравленої їжі (у зв'язку з недостатністю панкреатичних ферментів) сприяє розвитку процесів гниття та бродіння, що посилює перистальтику не лише товстої, а й тонкої кишки, скорочується час порожнинного та мембранного травлення, згодом розвивається інтоксикація організму.

Гепатогенна стеаторея виникає при тяжких захворюваннях печінки, дискінезії жовчного міхура, жовчнокам'яній хворобі. Порушення емульгування жирів і активації панкреатичної ліпази внаслідок відсутності або недостатнього надходження достатньої кількості жовчних кислот у тонку кишку супроводжується порушенням порожнинного травлення.

13.5. ВІТАМІНИ

Вітаміни — низькомолекулярні органічні сполуки, що надходять в організм ззовні в невеликих кількостях (міліграми, мікрограми) й абсолютно необхідні для нормального метаболізму. В організмі вони не синтезуються або синтезуються в обмеженій кількості, тому вважаються незамінними (есенціальними) факторами харчування. З недостатністю вітамінів пов'язані такі давно відомі людству захворювання, як скорбут (цинга), бері-бері, пелагра та ін. Вітаміни не виконують роль пластичного та енергетичного матеріалу, тому до вітамінів, по суті кажучи, не слід зараховувати незамінні жирні кислоти та незамінні амінокислоти. Характерно, що до надходження в організм більшість вітамінів є функціонально неактивними і тільки в органах від-

бувається їх активація шляхом перетворення на коферментні (вітаміни групи В) або гормональні (вітамін D та частково вітамін А) форми. Частині вітамінів притаманні інші спеціалізовані функції, такі як фоторецепція (вітамін А), регуляція певних біологічних процесів (вітаміни А, D, тіамін), антиоксидантна активність (вітаміни Е, А, С, Р), участь у синтезі глікопротеїнів (вітамін А).

У медицині вітаміни використовують для профілактики та лікування вітамінної недостатності (замісна терапія), а також у високих дозах — як адаптогени та фармакологічні лікарські засоби.

Класифікація і номенклатура вітамінів. За фізико-хімічними властивостями вітаміни поділяють на дві групи: *водорозчинні* (нітрогеновмісні вітаміни групи В — B_1, B_2, пантотенова кислота, РР, B_6, біотин, фолієва кислота, B_{12}, а також вітаміни С і Р) та *жиророзчинні* (вітаміни А, Е, D, К, F). Традиційно вітаміни позначають великими літерами латинської абетки, іноді з цифровим індексом. Використовують також назви вітамінів з урахуванням їх здатності протидіяти авітамінозам, наприклад антискорбутний (вітамін С), антирахітичний (вітамін D).

Вітаміноподібні речовини — це біологічно активні низькомолекулярні органічні сполуки, які подібно до вітамінів містяться в організмі у невеликих концентраціях і беруть участь у каталітичних та інших процесах. До цих сполук належать убіхінон (коензим Q), піролохінолінохінон (PQQ), іноозит, карнітин, вітамін U, холін, пангамова, ліпоєва та параамінобензойна кислоти. На відміну від вітамінів більшість вітаміноподібних речовин синтезується в організмі, тому їх не вважають есенціальними факторами харчування. У зв'язку з високою біологічною активністю вітаміноподібні речовини широко використовують у медичній практиці, косметології, а також як складові біологічно активних харчових добавок (БАД).

Провітаміни — речовини екзогенного походження, з яких в організмі утворюються вітаміни. Так, з рослинного пігменту β-каротину в організмі утворюється вітамін А, з незамінної амінокислоти триптофану — вітамін РР.

Антивітаміни — речовини, вживання яких зумовлює появу ознак вітамінної недостатності. Частина антивітамінів є структурними аналогами (антиметаболітами) вітамінів, інші — сполуками, що порушують всмоктування, транспортування або метаболізм вітамінів. Антивітаміни (метотрексат, сульфаніламіди, антагоністи вітаміну К та ін.) широко використовують у медицині та експериментальній практиці.

Вітамінна недостатність. У разі недостатнього надходження в організм вітамінів або порушення їх всмоктування та метаболізму виникають клінічні ознаки вітамінної недостатності, що виявляються більшою чи меншою мірою залежно від ступеня збіднення тканин вітамінами. Розрізняють авітамінози, гіповітамінози та полігіповітамінози.

Авітамінози — це захворювання, що виникають у разі глибокої нестачі вітаміну, проявляються яскраво вираженою клінічною картиною і можуть мати фатальні наслідки. Нині у зв'язку з раціоналізацією харчування класичні аліментарні авітамінози трапляються рідко.

Гіповітамінози — досить поширені стани, що виникають за відносної нестачі певного вітаміну, мають помірно виражену клінічну картину. Гіповітамінози характеризуються загальною слабкістю, дискомфортом, зниженням працездатності, зменшенням ефективності лікування основного захворювання. Вітамінний дефіцит, як правило, знижує активність імунної системи, прискорює старіння організму, збільшує ризик виникнення злоякісних пухлин. За одночасної нестачі кількох вітамінів виникає *полігіповітаміноз*. Це стосується вітамінів, що мають спільні харчові джерела.

Гіпервітамінози зумовлені надмірним надходженням вітамінів у організм. Для водорозчинних вітамінів характерним є гострий гіпервітаміноз (вітамінна інтоксикація), який може спричинити одноразове вживання дуже великої дози вітаміну. Хронічний гіпервітаміноз для водорозчинних вітамінів не характерний, оскільки вони швидко виводяться з організму. Жиророзчинні вітаміни A, D, K, крім гострого отруєння, здатні зумовити хронічний гіпервітаміноз, що пов'язано з їх здатністю накопичуватися в організмі. Гіпервітаміноз має неспецифічні прояви у вигляді нудоти, слабкості, діареї, почервоніння шкіри та інших симптомів, які минають після припинення вживання препаратів або продуктів, що містять значні кількості вказаних вітамінів. Описано випадки смертельного отруєння вітамінами A і D.

Причини виникнення вітамінної недостатності. Вітамінну недостатність спричинюють екзогенні та ендогенні фактори. До *екзогенних* належать: недостатній вміст вітамінів у продуктах харчування, неправильне зберігання чи кулінарна обробка продуктів, приймання лікарських препаратів, здатних порушувати обмін певних вітамінів. *Ендогенні* — це порушення всмоктування вітамінів при захворюваннях органів травного каналу, посилений розпад вітамінів в організмі під час інфекційних хвороб, отруєнь тощо, порушення утворення активних форм вітамінів при захворюваннях печінки та генетично зумовлених дефектах експресії ферментів метаболізму вітамінів, фізіологічно висока потреба у вітамінах (дитячий вік, вагітність, лактація, фізичні перевантаження) та інші фактори.

13.5.1. Водорозчинні вітаміни

Вітамін B_1 (тіамін, антиневритний). Молекула тіаміну складається з піримідинового та тіазолового гетероциклів, сполучених метиновим містком. В організмі тіамін за участю АТФ перетворюється на тіамінпірофосфат (ТПФ) та тіамінтрифосфат (ТТФ). Фосфатні естери тіаміну виявляють високу біологічну активність. ТПФ (кокарбоксилаза) виконує коферментні функції й у складі дегідрогеназ α-кетокислот бере участь в енергетичному обміні — здійснює окисне декарбоксилування пірувату, α-кетоглутарату та розгалужених α-кетокислот. ТПФ у складі транскетолази забезпечує стадію ізомерних перетворень у пентозофосфатному шляху катаболізму глюкози. ТТФ є постійним компонентом нервових клітин, де слугує макроергом у процесі фосфорилювання деяких білків, нейромодулятором,

бере участь у проведенні нервового імпульсу, регулює транспортування катіонів через клітинну мембрану.

Нестача тіаміну зумовлює гальмування окисного декарбоксилування α-кетокислот, пентозофосфатного шляху та порушення метаболічних процесів у нервовій системі. Знижується утилізація глюкози, у клітинах і крові накопичуються піруват та інші α-кетокислоти, виникають метаболічний ацидоз та енергодефіцитний стан. Характерною ознакою нестачі тіаміну є поліневрит, який проявляється болем по ходу нервів, втратою шкірної чутливості, парезами та паралічами кінцівок, атрофією м'язів. Можуть виникати також біль у серці, аритмії, набряки, серцева недостатність. Погіршуються моторна й секреторна функції травного каналу, інколи виникають психічні розлади. Цей симптомокомплекс називають *бері-бері.* Хвороба виявляється в країнах Азії та Індокитаю, де харчуються полірованим рисом (за такої обробки видаляється поверхневий шар зерна, який містить тіамін). У Європі нестачу тіаміну описано як енцефалопатію (синдром Верніке) та ураження серцево-судинної системи (синдром Вейса) у людей з хронічним алкоголізмом.

Харчові джерела тіаміну — оболонка злаків, хліб грубого помелу, крупи, горох, квасоля, соя, тваринні продукти (м'ясо, печінка, нирки, мозок, серце), пивні дріжджі. Добова потреба організму людини в ньому — 1,3—1,6 мг. У медицині широко застосовують тіамін та ТПФ (кокарбоксилазу) при B_1-вітамінній недостатності, а також у лікуванні неврологічної та серцево-судинної патології.

Вітамін B_2 (рибофлавін) (від *flavus* — жовтий) — похідна трициклічної сполуки ізоалоксазину та спирту рибітолу. В організмі з рибофлавіну за участю АТФ утворюються коферменти ФМН і ФАД. ФАД і ФМН беруть участь в окисно-відновних реакціях у складі флавінових ферментів *оксидаз* (оксидаз *D*- і *L*-амінокислот, ксантиноксидази, моноамінооксидази та ін.), *дегідрогеназ* (I та II комплексів дихального ланцюга, ацил-КоА-дегідрогенази, гліцерол-3-фосфатдегідрогенази), *мультиферментних комплексів* дегідрогеназ α-кетокислот. Рибофлавін необхідний для процесів тканинного дихання, енергоутворення, метаболізму білків, вуглеводів, ліпідів, пуринових нуклеотидів, нейромедіаторів та деяких вітамінів (фолієвої кислоти, піридоксину), синтезу еритропоетину, детоксикації ксенобіотиків тощо.

Нестача рибофлавіну спричинює затримку росту в молодих організмів, запальні зміни слизових оболонок губ та язика (*хейліт, глосит*), появу тріщин у куточках рота, запалення слизової ока (кон'юнктивіт) та ураження рогівки, м'язову слабкість.

Харчовими джерелами рибофлавіну є практично всі продукти тваринного й рослинного походження (молоко, яєчний жовток, печінка, зародки пшениці, свіжі овочі, шпинат, хліб з борошна грубого помелу). У невеликій кількості рібофлавін синтезується мікрофлорою кишок. Добова потреба — 1,6—2,0 мг. У медицині рибофлавін застосовують при гіпо- та арибофлавінозах, а також при деяких захворюваннях в офтальмології, дерматології, гастроентерології.

Пантотенова кислота (антидерматитний). Молекула пантотенової кислоти складається із залишків β-аланіну та похідного масляної кислоти. Цей вітамін досить

поширений у природі, у зв'язку з чим і дістав назву "пантотенова кислота" (від *pantothenos* — всюдисущий).

Пантотенова кислота входить до складу коензиму А (КоА) та 4-фосфопантотеїну і тому необхідна для синтезу жирних кислот, кетонових тіл, стероїдів, ацетилхоліну, ацетилглюкозамінів, гему, нейтральних жирів та фосфоліпідів, окисного декарбоксилування пірувату та інших α-кетокислот, детоксикації ксенобіотиків.

Нестача пантотенової кислоти виявляється дерматитами, випадінням та посивінням волосся, дистрофічними змінами внутрішніх органів, неврологічними розладами. Ізольований гіповітаміноз виникає дуже рідко.

Харчові джерела пантотенової кислоти — печінка, м'ясо, яєчний жовток, молоко, дріжджі, зелені частини рослин, бобові. Вітамін частково синтезується мікрофлорою кишок. Добова потреба в ньому — 5—10 мг. У медицині застосовують кальцію пантотенат і коензим А при отруєннях, полінейропатії, дерматитах, опіках (у тому числі місцево). Пантотенову кислоту широко використовують у косметології.

Вітамін РР (ніацин, нікотинова кислота, нікотинамід, антипелагричний) представлений двома молекулярними формами — нікотиновою кислотою та нікотинамідом. В організмі вітамін РР в обмеженій кількості синтезується з незамінної амінокислоти *триптофану*.

Вітамін РР входить до складу коферментів НАД і НАДФ, які беруть участь у процесах біологічного окиснення та тканинного дихання, синтезі жирних кислот, стероїдів, детоксикації екзо- та ендогенних токсинів тощо. НАД і НАДФ також слугують алостеричними регуляторами окремих ферментів циклу трикарбонових кислот, глюконеогенезу, пентозофосфатного шляху. НАД використовується під час реплікації та репарації ДНК як субстрат ДНК-лігази та для синтезу полі-АДФ-рибози. Нікотинова кислота бере участь у вивільненні гістаміну в тканинах, активації кінінів, поліпшує мікроциркуляцію, зменшує явища гіпоксії, має гіполіпідемічну дію.

Нестача вітаміну РР проявляється *пелагрою* (італ. *pelle agra* — шорстка шкіра) — хворобою, що має три головні ознаки (три "Д") — дерматит, діарею, деменцію. Дерматит виникає внаслідок підвищення чутливості шкіри до УФ-випромінювання (фотосенсибілізація) і проявляється симетричним ураженням відкритих ділянок шкіри (пігментні плями, лущення). Характерним є глосит — яскраво-червоний (фуксиноподібний) язик з тріщинами. Розлади травлення проявляються відсутністю апетиту, болем у животі, діареєю. Виникають психози, галюцинації, знижується інтелект (деменція). Хвороба розвивається при одноманітному харчуванні кукурудзою та іншими продуктами, що містять мало триптофану.

Харчові джерела вітаміну РР — м'ясні продукти, печінка, нирки, зернобобові, висівки, дріжджі, картопля, крупи, хліб. Молоко та яйця майже не містять ніацину, однак виявляють антипелагричну дію завдяки високому вмісту триптофану (з 60 мг цієї амінокислоти синтезується близько 1 мг вітаміну РР). Добова потреба — 16—22 мг. У медицині нікотинову кислоту і нікотинамід застосовують при пелагрі, дерматитах, невритах, захворюваннях судин.

Вітамін B_6 (піридоксин, антидерматитний) існує в трьох молекулярних формах — піридоксолу, піридоксалю та піридоксаміну, які в організмі перетворюються одна в одну і виявляють однакову біологічну активність. В організмі з піридоксину за участю АТФ утворюється кофермент піридоксальфосфат (ПАЛФ).

Вітамін B_6 відіграє надзвичайно важливу роль у метаболізмі амінокислот та біологічно активних речовин. Його активна форма ПАЛФ входить до складу трансаміназ, декарбоксилаз амінокислот (синтез біогенних амінів — гістаміну, серотоніну, дофаміну та ін.), ізомераз (перетворення *D*-амінокислот на *L*-амінокислоти); забезпечує взаємоперетворення серину і гліцину, утворення цистеїну та вазодилататора гідрогенсульфіду (H_2S). ПАЛФ бере участь також у синтезі гему (у складі синтази δ-амінолевулінової кислоти), утворенні нікотинаміду з триптофану, входить до складу глікогенфосфорилази.

Нестача піридоксину виявляється підвищеною збудливістю та судомним синдромом унаслідок зменшення синтезу γ-аміномасляної кислоти — гальмівного медіатору ЦНС, гіпохромною анемією, пелагроподібним дерматитом. Часто виникає у маленьких дітей, яких вигодовують стерилізованим молоком (окиснення вітаміну B_6), у вагітних при гестозі, при прийманні протитуберкульозного препарату ізоніазиду.

Харчові джерела піридоксину — хліб, круп'яні вироби, бобові, картопля, морква, м'ясо, печінка, нирки, риба, яйця. Частково синтезується мікрофлорою кишок. Добова потреба — 1,8—2,0 мг. У медицині піридоксин використовують при лікуванні невритів, дерматитів, токсикозів вагітних, анемій та інших станів.

Вітамін H (біотин, вітамін B_7, антисеборейний) (від *bios* — життя, *haut* — шкіра) є продуктом конденсації імідазолу та тіофену з бічним ланцюгом, представленим валеріановою кислотою. В організмі біотин приєднується до ε-аміногрупи лізину активного центру біотинових ферментів карбоксилаз і перетворюється на біоцитин (ε-N-біотиніллізин).

Біотин акцептує CO_2 за атом N^1-імідазольного кільця і перетворюється на N-карбоксибіотин. Цей кофермент бере участь у реакціях карбоксилування при синтезі оксалоацетату з пірувату (у складі піруваткарбоксилази), малоніл-КоА (у складі ацетил-КоА-карбоксилази) та ядра пуринових нуклеотидів. Отже, біотин відіграє важливу роль у метаболізмі вуглеводів, ліпідів, білків та нуклеїнових кислот. Крім того, біотин стимулює експресію інсулінових рецепторів і глюкокінази, регулює утворення кератинової субстанції волосся та нігтів.

Недостатність біотину в людини спостерігається рідко, оскільки цей вітамін синтезується мікрофлорою кишок і в достатній кількості міститься в продуктах рослинного й тваринного походження. Гіповітаміноз біотину виникає при тривалому прийманні антибіотиків та сульфаніламідів (унаслідок пригнічення росту мікрофлори кишок), а також при частому споживанні сирих яєць. Біотин утворює з глікопротеїном курячого яйця *авідином* міцний комплекс, унаслідок чого порушується всмоктування вітаміну. Проявами гіповітамінозу є дерматити себорейного типу, випадіння волосся, ураження нігтів, м'язова слабкість, анемія, депресія.

Харчові джерела біотину — практично всі продукти тваринного та рослинного походження. Найбагатші на біотин печінка, нирки, молоко, яєчний жовток, м'ясо, томати, шпинат, картопля, горох, соя, гриби, цибуля. Частково вітамін Н синтезується мікрофлорою кишок. Добова потреба — 150—300 мкг. У медицині біотин використовують для лікування захворювань шкіри, волосся та нігтів (себореї, алопеції) та після резекції тонкої кишки.

Фолієва кислота (фолацин, вітамін B_9, антианемічний). Молекула фолієвої кислоти (лат. *folium* — листя) складається з гетероциклу птеридину, пара-амінобензойної і глутамінової кислот. В організмі людини фолієва кислота послідовно відновлюється до дигідрофолієвої кислоти й тетрагідрофолієвої кислоти (ТГФК) за участю фолатредуктази, дигідрофолатредуктази та НАДФН. ТГФК є коферментом у реакціях міжмолекулярного перенесення однокарбонових фрагментів: метильного (–CH_3), метиленового (–CH_2–), метенільного (–CH=), оксиметильного (–CH_2–OH), формільного (–COH), формімінового (–CH=NH).

Фолієва кислота у формі ТГФК використовується в багатьох реакціях обміну амінокислот (гліцину, серину, метіоніну), синтезі нуклеотидів (тимідилату, пуринових нуклеотидів) та фізіологічно активних сполук (холіну, креатину, адреналіну). ТГФК разом із метилкобаламіном бере участь у реакції синтезу метіоніну з гомоцистеїну.

Нестача фолієвої кислоти виявляється в порушеннях кровотворення і розвитку *злоякісної анемії* (макроцитарної, мегалобластичної), лейкопенії та тромбоцитопенії; затримці росту; порушенні регенерації епітелію; ентеритах, глоситі ("лакований язик"). Це пов'язано з порушенням біосинтезу нуклеотидів (особливо тимідилату) та ДНК у клітинах, що інтенсивно діляться. Потреба у фолаті значно зростає під час вагітності — нестача цього вітаміну може призвести до народження дітей з уродженими вадами, відставанням у фізичному та нервово-психічному розвитку. Недостатність фолату виникає при прийманні сульфаніламідів (пригнічення синтезу вітаміну мікрофлорою кишок) та цитостатиків аміноптерину, метотрексату, які є інгібіторами дигідрофолатредуктази і порушують утворення ТГФК.

Фолієва кислота депонується в печінці та нирках, тому симптоми її гіповітамінозу виникають лише через кілька місяців.

Біологічним синергістом фолієвої кислоти є кобаламін (вітамін B_{12}). Нестача обох вітамінів має однотипні ознаки і часто виникає разом. З дефіцитом вітамінів B_9 та B_{12} пов'язують синдром *гіпергомоцистеїнемії* (фактор ризику серцево-судинних хвороб і тромбозів) та хворобу *спру* (анемія, пінista діарея, виразки слизових оболонок травного каналу).

Харчові джерела фолієвої кислоти — дріжджі, зелене листя, капуста, томати, полуниця, печінка, м'ясо, серце, яєчний жовток. Вітамін у значній кількості синтезується мікрофлорою кишок. Добова потреба — 200—250 мкг. У медицині фолієву кислоту та кальцію фолінат застосовують при макроцитарних анеміях, лейкопенії, спру.

Вітамін B_{12} (кобаламін, антианемічний). Молекула кобаламіну складається з нуклеотидної частини та коринового циклу, який координаційно сполучений з ато-

мом кобальту і за хімічною структурою подібний до порфіринової системи гему. Кобаламін — єдиний із вітамінів, що містить метал. В організмі із кобаламіну утворюються коферменти метилкобаламін і дезоксіаденозилкобаламін.

Метилкобаламін бере участь у реакціях трансметилування, основною з яких є реакція ресинтезу метіоніну з гомоцистеїну. У цій реакції метилкобаламін діє як синергіст фолату: у складі метіонінсинтетази каталізує перенесення метильної групи з N^5-метил-ТГФК на гомоцистеїн. Дезоксіаденозилкобаламін у мітохондріях у складі метилмалоніл-КоА-мутази перетворює метилмалоніл-КоА на сукциніл-КоА. Метилмалоніл-КоА утворюється при катаболізмі жирних кислот з непарним числом атомів карбону, розгалужених амінокислот, бічного ланцюга холестеролу.

Недостатність кобаламіну переважно є наслідком його неефективного всмоктування у кишці. Це пов'язано з порушенням синтезу обкладовими клітинами шлунка глікопротеїну (*транскорину*) — внутрішнього фактора Кастла. Транскорин утворює комплекс з кобаламіном, який взаємодіє зі специфічними рецепторами ентероцитів і всмоктується у кров. У крові кобаламін зв'язується транскобаламіном і транспортується в печінку та інші органи, де може депонуватися.

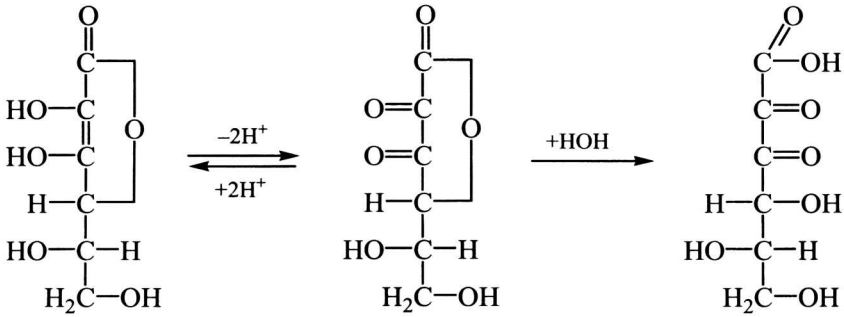
Недостатність кобаламіну виникає в разі порушення шлункової секреції фактора Кастла (атрофічні гастрити, резекція шлунка) і виявляється макроцитарною (мегалобластичною) перніціозною анемією (*хвороба Аддісона — Бірмера*), що виникає внаслідок порушення синтезу ДНК у швидко проліферуючих клітинах кровотворної системи. Характерним проявом авітамінозу B_{12} також є неврологічні розлади, спричинені порушенням синтезу мієліну та накопиченням у клітинах нейротоксичної метилмалонової кислоти.

Харчові джерела кобаламіну — продукти тваринного походження, а саме печінка, нирки, м'ясо. Частково вітамін B_{12} синтезується мікрофлорою кишок за умови надходження з їжею кобальту. Добова потреба — 3 мкг. У медицині використовують ціанокобаламін (кобальт у його структурі сполучений з ціаногрупою) при лікуванні злоякісних анемій та неврологічних захворювань.

Вітамін С (аскорбінова кислота, антискорбутний). Молекула аскорбінової кислоти за структурою близька до гексоз, є γ-лактоном 2,3-дигідро-*L*-гулонової кислоти. Аскорбінова кислота окиснюється до дегідроаскорбінової, яка повністю зберігає вітамінні властивості. В організмі цей процес є оборотним і дегідроаскорбінова кислота легко відновлюється до аскорбінової кислоти за участю глутатіону. Подальше окиснення дегідроаскорбінової кислоти до дикетогулонової кислоти є необоротним процесом (рис. 13.5, с. 378).

Аскорбінова кислота бере участь у реакціях гідроксилування проліну та лізину до гідроксипроліну та гідроксилізину в процесі утворення колагену (*кофактор проліл- і лізилгідроксилаз*), дофаміну — до норадреналіну, триптаміну — до серотоніну, вітаміну D_3 — до кальцитріолу, також при синтезі карнітину та стероїдних гормонів.

Аскорбінова кислота разом з дегідроаскорбіновою кислотою утворює в клітинах окисно-відновну пару, яка підтримує у відновленому стані сульфгідрильні групи білків та окремих ферментів, зокрема цитохромоксидази. Вітамін С сприяє відновленню



L-Аскорбінова кислота *L*-Дегідроаскорбінова кислота Дикетогулонова кислота

Рис. 13.5. **Аскорбінова кислота та її похідні**

йонів Fe^{3+}до Fe^{2+}, що необхідно для всмоктування феруму в кишках і вивільнення його з тканинних депо. Аскорбінова кислота є потужним антиоксидантом та антиканцерогеном, оскільки вступає в реакції одноелектронного перенесення та інактивує вільні радикали, гальмує утворення канцерогенних нітрозамінів. Вітамін С підвищує імунітет, стимулює синтез антитіл, збільшує фагоцитарну активність лейкоцитів.

Недостатність вітаміну С частіше трапляється у вигляді гіповітамінозу і проявляється сонливістю, загальною слабкістю, болем у серці, ослабленням імунітету. Авітаміноз С спричинює хворобу *"скорбут" (цинга)*, для якої характерні кровоточивість ясен, розхитування зубів, дрібні підшкірні крововиливи (петехії) внаслідок ламкості капілярів, набряки, м'язова слабкість, біль у суглобах, анемія, розкриття старих ран. Основою цих змін є порушення синтезу колагену та глікозаміногліканів із розшаруванням волокнистих структур сполучної тканини, зниження всмоктування феруму та його мобілізації з тканинних депо, активація вільнорадикальних процесів. Слід зазначити, що аскорбінова кислота є вітаміном тільки для людини, мавпи, морської свинки. В інших живих істот аскорбінова кислота синтезується з глюкози.

Основними джерелами вітаміну С є зелені овочі, цитрусові, свіжа картопля, хрін, шипшина, чорна смородина, горобина. Добова потреба — 70—80 мг. У медицині аскорбінову кислоту застосовують для профілактики та лікування С-вітамінної недостатності, для стимуляції регенеративних процесів, зміцнення капілярів, при інфекційних захворюваннях, анеміях тощо.

Вітамін Р (вітамін проникності) (англ. *permeability* — проникність) представлений групою біофлавоноїдів — речовин, що містять у структурі флавон. Особливістю структури біофлавоноїдів є наявність подвійних зв'язків, кето- і гідроксигруп у їхніх циклах. Найбільшу біологічну активність мають флавони (*кверцетин, рутин*), катехіни (*епікатехін*), флавонони (*гесперидин*).

Біофлавоноїди стабілізують основну речовину сполучної тканини завдяки здатності пригнічувати активність гіалуронідази. Вітамін Р є синергістом вітаміну С, проявляє капілярозміцнювальну та протизапальну дію, активує тканинне дихання,

слугує біоантиоксидантом і здатний перехоплювати вільні радикали кисню, особливо в комплексі з ферумом.

Нестача вітаміну Р проявляється кровоточивістю ясен, ламкістю судин, точковими крововиливами.

Харчові джерела вітаміну Р — свіжі фрукти, ягоди, особливо багаті на нього чорна смородина, яблука, виноград, цитрусові, чайне листя, плоди шипшини. Добову потребу не встановлено. У медицині біофлавоноїди використовують для зміцнення судинної стінки, часто у комбінації з вітаміном С (аскорутин, галаскорбін).

13.5.2. Жиророзчинні вітаміни

Вітамін А (ретинол, антиксерофтальмічний, вітамін росту). За хімічною структурою вітамін А — циклічний одноатомний ненасичений спирт, який складається з β-йононового кільця і бічного ланцюга. Вітамін А є гідрофобною речовиною, що сприяє легкій асоціації вітаміну А з біологічними мембранами та депонуванню в печінці. Спиртова форма вітаміну А (ретинол) в організмі окиснюється до ретиналю та ретиноєвої кислоти:

Ретинол (R—CH_2OH) ⟶ Ретиналь (R—CHO) ⟶ Ретиноєва кислота (R—COOH).

Вітаміну А властиві чотири напрями біологічної дії:

1) активація процесів росту та диференціації;
2) участь в акті зору;
3) глікозилування білків;
4) антиоксидантна активність.

Вітамін А стимулює процеси росту та диференціювання клітин і тканин, у зв'язку з чим було запропоновано назву "вітамін росту". З часом було з'ясовано, що саме ретиноєва кислота (гормональна форма вітаміну А) на генетичному рівні контролює процеси диференціації та проліферації епітеліальних і статевих клітин.

Вітамін А в альдегідній формі бере участь у процесі фоторецепції. Цю функцію вітаміну А вивчено найбільш детально. Відомо, що у сітківці ока є два типи фоторецепторних клітин — палички і колбочки. Палички відповідають за сутінкове бачення, колбочки — за денний та колірний зір. Палички містять білок опсин, який зв'язується з 11-*цис*-ретиналем, утворюючи пігмент пурпурово-червоного кольору родопсин. Колбочки містять пігмент йодопсин, який також складається з 11-*цис*-ретиналю і білкової частини, яка відрізняється від опсину. Участь вітаміну А у фоторецепції (на прикладі родопсину) зображено на рис. 13.6 (с. 380).

У темряві *цис*-ретиналь сполучається з білком опсином, утворюючи родопсин. Під впливом кванта світла відбувається фотоізомеризація *цис*-ретиналю в *транс*-ретиналь, після чого комплекс *транс*-ретиналь—опсин розпадається на *транс*-ретиналь і опсин. *Транс*-ретиналь знову перетворюється на *цис*-ретиналь з утворенням вихідного комплексу родопсину.

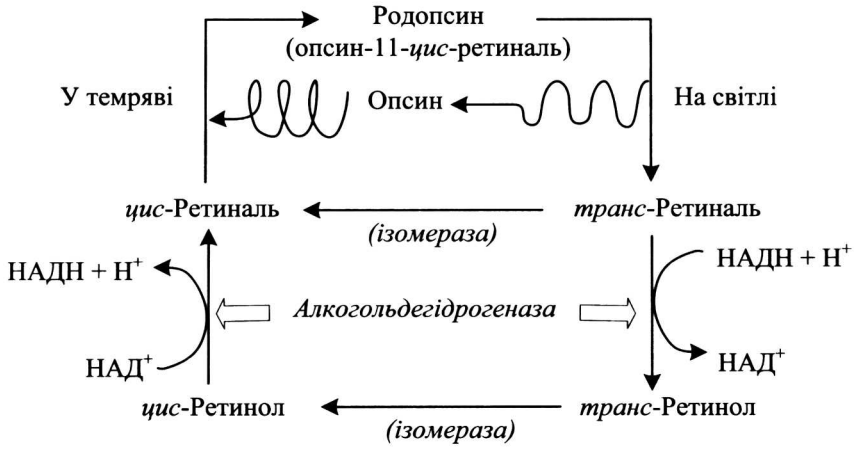


Рис. 13.6. **Схема фоторецепції за участю вітаміну А**
(за Т.Т. Березовим, Б.Ф. Коровкіним, 1998)

Ретинол як кофермент бере участь у глікозилуванні білків ферментами глікозилтрансферазами ендоплазматичного ретикулуму та апарату Гольджі. Він транспортує олігосахаридні залишки через ліпідний шар мембран і забезпечує синтез глікопротеїнів, муцинів — слизів, що вкривають епітелій травного каналу, дихальних, сечовивідних і статевих шляхів, очного яблука, сльозових канальців тощо. Це запобігає висиханню і травмуванню вказаних утворень, наприклад протидіє сухості рогівки, тобто виявляє антиксерофтальмічну дію.

Вітамін А є потужним біоантиоксидантом завдяки наявності спряжених подвійних зв'язків, що дає змогу ретинолу взаємодіяти з вільними радикалами. Однак у великих дозах вітамін А проявляє себе як прооксидант, оскільки легко окиснюється киснем з утворенням високотоксичних пероксидних продуктів, чим пояснюється виникнення гіпервітамінозу А.

Недостатність вітаміну А виникає за низького вмісту в їжі не лише ретинолу та каротину, а й жиру, необхідного для їх засвоєння. При недостатності вітаміну А спостерігаються пригнічення росту, загальне виснаження, специфічні ураження шкіри, слизових оболонок та очей. Рогівка ока не зволожується слізною рідиною, висихає (*ксерофтальмія*) і розм'якшується (*кератомаляція*) з утворенням виразок, перфорацій та повною втратою зору. Ранньою ознакою недостатності вітаміну А є *гемералопія* (куряча сліпота), тобто порушення темнового зору.

Харчові джерела вітаміну А — тільки продукти тваринного походження: яєчний жовток, печінка, жир морських риб, вершкове масло та молоко. Попередники вітаміну А — каротини — містяться в забарвлених рослинних продуктах (морква, томати, абрикоси, гарбузи тощо). Добова потреба — 1 мг. У медицині вітамін А використовують для лікування та профілактики А-вітамінної недостатності, деяких захворювань очей, шкіри, у комплексній терапії багатьох хронічних захворювань.

Вітамін D (кальциферол, антирахітичний) представлений двома сполуками, які близькі між собою за хімічною будовою та фізіологічною дією, — вітамінами D_2 (ергокальциферол) та D_3 (холекальциферол). Обидві сполуки мають спільне з холестеролом ядро. Вітамін D_3 у шкірі під впливом УФ-випромінювання синтезується з 7-дегідрохолестеролу. Тому за достатнього сонячного опромінення вітамін D, по суті, не є вітаміном, оскільки утворюється в шкірі в достатній кількості. Характерно, що обидві форми вітаміну D є фізіологічно інертними сполуками і набувають активності лише після певних хімічних перетворень у печінці та нирках (див. розд. 12.5).

Вітамін D має надзвичайно високу біологічну активність, що пояснюється значним впливом на процеси диференціації та проліферації практично всіх клітин, на структуру і функціонування мембран, участю в окисному фосфорилюванні, синтезі рецепторних білків, багатьох ферментів, глюкокортикоїдів, інсуліну тощо.

Недостатність вітаміну D у дітей віком до трьох років називається *рахітом* і виникає внаслідок дефіциту вітаміну в харчових продуктах, недостатньому сонячному опроміненні, при захворюваннях нирок та з інших причин. У дорослих недостатність вітаміну D проявляється остеопорозом (вимивання солей з кісток) і карієсом (особливо у жінок під час вагітності).

Вітамін D є найбільш токсичним серед жиророзчинних вітамінів, у зв'язку з чим гіпервітаміноз може виникати навіть у разі незначного передозування препаратів вітаміну D. Влітку рекомендують зменшити дітям дозу вітаміну D з урахуванням його утворення в шкірі під впливом сонячних променів. При гіпервітамінозі D у крові зростає вміст кальцію і фосфатів, виникає *кальциноз* — відкладання кальцію в судинах внутрішніх органів з одночасним остеопорозом. При надходженні в організм дуже великих доз вітаміну D можливі смертельні випадки.

Харчовими джерелами вітаміну D є продукти тваринного походження — вершкове масло, яєчний жовток, печінка, риб'ячий жир, дріжджі. Добова потреба: дітям до 3 міс. — 8 мкг, до 6 років — 10 мкг, дітям після 6 років та дорослим — 2,5 мкг. Такі дози відповідають кліматичним умовам України. У медицині застосовується для профілактики та лікування D-вітамінної недостатності, при лікуванні остеопорозу, спазмофілії.

Вітамін E (токоферол, вітамін розмноження) — група вітамінів, здатних запобігати розвитку безпліддя та стимулювати розмноження (грец. *tokos* — потомство, *phero* — несу). Е-вітамінну активність мають α-, β-, γ-, δ-токофероли та деякі інші сполуки, похідні гетероциклу токолу. Найбільшу вітамінну активність має α-токоферол, антиоксидантну здатність — δ-токоферол.

Вітамін Е — найактивніший біоантиоксидант нашого організму, універсальний протектор (захисник) клітинних мембран від окисного ушкодження, що пояснюється наявністю рухливого фенольного гідроксилу в ядрі токолу. Вітамін Е запобігає окисненню вітаміну А, сульфгідрильних груп білків і ферментів, можливо, слугує коферментом десатураз жирних кислот, які окиснюють насичені жирні кислоти в ненасичені.

Нестача вітаміну Е спричинює посилення гемолізу еритроцитів (знижується стабільність мембран еритроцитів та активність антиоксидантних ферментів); безпліддя (атрофія сім'яників у чоловіків та невиношування вагітності у жінок); м'язову дистрофію (із втратою м'язами азотистих речовин і білків).

Харчові джерела вітаміну Е — рослинні олії, особливо свіжі, отримані методом холодного пресування, зелень, м'ясо, молоко. Добова потреба — 15 мг. У медицині препарати вітаміну Е призначають при м'язових дистрофіях, дерматоміозитах, порушеннях менструального циклу та загрозі переривання вагітності, порушенні функції статевих залоз у чоловіків, атеросклерозі, очних хворобах тощо.

Вітамін К (філохінон, антигеморагічний). До вітаміну К належить група речовин похідних 1,4-нафтохінону, а саме вітаміни $К_1$ (філохінони) та $К_2$ (менахінони), які відрізняються між собою довжиною бічного ланцюга. При надходженні в організм вітамін К (нафтохінон) відновлюється в печінці НАДФ-залежною вітамін К-редуктазою з утворенням дигідрохінону вітаміну К.

Єдиний відомий молекулярний механізм біологічної дії вітаміну К полягає в тому, що його відновлена форма дигідрохінон вітаміну К є коферментом γ-глутамілкарбоксилази — ферменту, що карбоксилує деякі білки за залишками глутамінової кислоти в γ-положенні з утворенням залишку карбоксиглутамату. Поява розміщених поряд двох карбоксильних груп надає білкам властивості зв'язувати двовалентний йон кальцію, що приводить до їх активації. За участю вітаміну К відбувається активація білків згортання крові — факторів II (протромбін), VII, IX, X, а також деяких білків кісткової тканини.

Недостатність вітаміну К проявляється підвищеною кровоточивістю (носові кровотечі, внутрішні крововиливи), особливо при травмах. Гіповітаміноз виникає в разі порушення виділення жовчі (закупорювання загальної жовчної протоки). У новонароджених недостатність вітаміну К (геморагічна хвороба новонароджених) поширена через низький вміст вітаміну в материнському молоці і недостатньо розвинену кишкову мікрофлору, яка здатна синтезувати цей вітамін.

Харчові джерела вітаміну К — шпинат, фрукти, коренеплоди. Частково синтезується мікрофлорою кишок. Добова потреба — 0,1 мг.

Вітамін F (антихолестероловий вітамін) — це комплекс ненасичених жирних кислот, які не можуть бути синтезовані в організм людини і разом з тим необхідні для його нормальної життєдіяльності. До складу вітаміну F входять есенціальні поліненасичені жирні кислоти: ліноленова, лінолева, арахідонова та інші поліенові жирні кислоти.

Незамінні жирні кислоти всмоктуються в тонкій кишці, як і решта жирних кислот, і транспортуються у складі хіломікронів до органів. У тканинах вони використовуються для синтезу ліпідів, що входять до складу клітинних мембран, і простагландинів — тканинних регуляторів обміну речовин, посилюють ліпотропну дію холіну, сприяють виведенню з організму холестеролу, утворюючи з ним ефіри. Поліненасичені жирні кислоти беруть участь в окисно-відновних реакціях, у яких вони взаємо-

діють з іншими вітамінами, наприклад захищають вітамін А від окиснення, гальмують окиснення глюкози. У новонароджених вітамін F бере участь в енергетичному обміні.

Добова потреба вітаміну F для дорослих становить близько 1 г, що відповідає 20—30 г рослинної олії. Поліненасичені жирні кислоти містяться в рослинних оліях: соєвій, соняшниковій, оливковій, лляній, кукурудзяній, арахісовій та ін., а також у риб'ячому жирі. Для збереження біологічної активності незамінних поліенових кислот потрібен вітамін Е, що перешкоджає їх пероксидному окисненню.

Найчастіше недостатність вітаміну F виявляється у дітей віком до року, що може бути пов'язано з недостатнім надходженням з їжею есенціальних поліненасичених жирних кислот, порушенням їх всмоктування, інфекційними захворюваннями. Гіповітаміноз вітаміну F проявляється відставанням у рості, зниженням маси тіла, лущенням шкіри, потовщенням епідермісу, збільшенням вживання води при зниженні діурезу. У дорослих визначається пригнічення репродуктивних функцій, розвиток серцево-судинних та інфекційних захворювань, хвороб шкіри (зокрема, екземи), волосся, ламкість нігтів, прищі. Гіпервітаміноз вітаміну F проявляється болем в шлунку, печії, шкірно-алергічними висипами і пов'язаний з передозуванням ненасичених жирних кислот.

Вітамін F застосовують при деяких формах екземи та екзематозного дерматиту, себореї, захворюваннях печінки та кишок, тріщинах і виразках шкіри, опіках, трофічних виразках, фурункульозі.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Пригнічення синтезу та секреції трипсину спостерігають під час запальних процесів у підшлунковій залозі. Порушення травлення і всмоктування яких речовин буде наслідком цього?

A. Білків
B. Нуклеїнових кислот
C. Полісахаридів
D. Дисахаридів
E. Ліпідів

2. Госпіталізовано пацієнта зі скаргами на здуття живота, метеоризм, діарею після споживання білкової їжі. Лікар припускає порушення перетравлювання білків, унаслідок якого посилюється їх гниття. Яка з перерахованих речовин є продуктом гниття білків у кишках?

A. Білірубін
B. Кадаверин
C. Молочна кислота
D. Порфобіліноген
E. Триптофан

3. У хворого спостерігається збільшення проникності стінок кровоносних судин, точкові крововиливи на шкірі, випадіння зубів. Якими порушеннями вітамінного обміну пояснюють ці симптоми?

A. Гіповітаміноз А
B. Гіпервітаміноз D
C. Гіпервітаміноз С

D. Гіповітаміноз D
E. Гіповітаміноз C

4. При різних хворобах рівень активних форм кисню значно зростає, що призводить до ушкодження клітинних мембран. Для запобігання цьому використовують антиоксиданти. Найпотужнішим природним антиоксидантом є:
   A. Глюкоза
   B. Альфа-токоферол
   C. Вітамін D
   D. Жирні кислоти
   E. Гліцерол

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Поясніть, чому весь процес гідролізу білків не може бути здійснений тільки пепсином?
2. Чому дефіцит тіаміну супроводжується розладами нервової системи?
3. Чому порушення жовчоутворювальної функції печінки супроводжується порушенням у процесі асиміляції ліпідів їжі і дефіцитом жиророзчинних вітамінів ?
4. Поясніть виникнення геморагічного синдрому в разі дефіциту вітаміну К. Обґрунтуйте відповідь.

Кров — це рідка тканина, що циркулює у кровоносній системі людини і тварин; забезпечує життєздатність клітин і тканин та виконання ними різноманітних функцій.

Одна з основних функцій крові — *транспортування* газів (O_2) від органів дихання до тканин, CO_2 — від тканин до органів дихання. 1 г гемоглобіну здатний приєднувати 1,34 мл кисню, звідси $15 \cdot 1{,}34 = 20$ мл O_2 в 100 мл плазми. Кров здійснює також перенесення глюкози, амінокислот, жирних кислот, солей та інших поживних речовин від органів травлення до тканин, а кінцевих продуктів обміну — сечовини, сечової кислоти, креатину та ін. — до органів виділення.

Кров бере участь у регуляції *водно-сольового обміну* і *кислотно-основного стану* в організмі, відіграє важливу роль у підтриманні сталої температури тіла.

Захисна функція крові здійснюється завдяки наявності в ній антитіл, антитоксинів і лізинів, а також здатності білих кров'яних клітин (лейкоцитів) поглинати мікроорганізми та чужорідні тіла. Найважливіше захисне пристосування, що запобігає втраті організмом крові, — припинення кровотечі в результаті згортання крові.

Кров містить багато хімічних сполук, необхідність у яких змінюється залежно від функціональної активності тканин. Проте хімічний склад крові, активна реакція середовища (pH) та інші фізико-хімічні константи зберігають відносну сталість, що забезпечується швидкістю кровотоку, який регулює надходження до тканин поживних речовин, здатністю екскреторних органів до видалення продуктів обміну речовин, збереження водного балансу, що досягається завдяки обміну рідинами між кров'ю і лімфою. Гомеостаз організму підтримується і завдяки регуляції обміну речовин та енергії біологічно активними речовинами (гістамін, серотонін, ацетилхолін та ін.), гормонами, що переносяться кров'ю від місця їх утворення до місця дії.

14.1. ДИХАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ

Дихальна функція еритроцитів реалізується за допомогою гемоглобіну (Hb) — складного білка класу хромопротеїнів підкласу гемопротеїнів. Простетичною групою є пігментна група, до складу якої входить ферум, — гем. Гемоглобін відповідальний за транспортування й передання кисню від легень до тканин.

Транспортування кисню. Для перебігу метаболічних процесів у тканинах необхідне постачання кисню і виведення вуглекислого газу. Гемоглобін виконує функцію переносника кисню завдяки здатності приєднувати O_2 за його високого потенціального тиску (в альвеолах pO_2 становить 90—100 мм рт. ст.) і віддавати за низького (у венозних капілярах $pO_2 = 25$—40 мм рт. ст.).

Механізм приєднання O_2 до гемоглобіну має кооперативний характер. Тобто приєднання першої молекули O_2 до гемоглобіну зумовлює такі конформаційні зміни, що значно підвищують його здатність до приєднання решти трьох молекул кисню.

Врешті спорідненість гемоглобіну до останньої, четвертої молекули O_2 буде приблизно у 300 разів вищою, ніж до першої. Такий характер взаємодії гемоглобіну з киснем добре ілюструє графік залежності ступеня його оксигенації від парціального тиску O_2 (рис. 14.1).

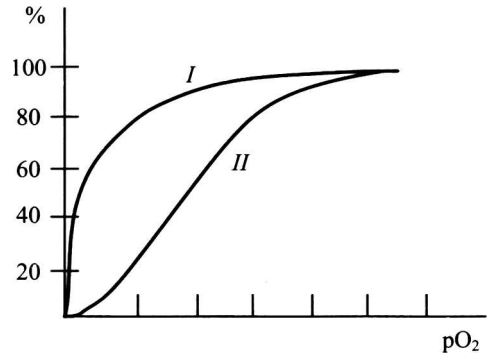


Рис. 14.1. **Залежність ступеня оксигенації (% максимальної) від парціального тиску O_2 для гемоглобіну (*II*) та міоглобіну (*I*) — киснезв'язувального білка м'язів, що не має кооперативних властивостей** (*за Robert K. Murray et al., 2003*)

Ця крива має S-подібну форму з нелінійним зростанням, пов'язаним зі збільшенням спорідненості до O_2. Залежність ступеня оксигенації гемоглобіну від парціального тиску O_2 зумовлює вивільнення кисню в капілярах. Крім того, використання його мітохондріями в цитохромоксидазній реакції створює так званий кисневий вакуум (pO_2 близько 0—5 мм рт. ст.), що значно полегшує надходження кисню в клітини. Кисень дифундує з ділянки з більшим парціальним тиском у ділянку з меншим, тобто у міжклітинну рідину та клітини. Постачання кисню в тканини залежить від інтенсивності метаболізму, стану гемодинаміки й дихання, характеру нейрогуморальної регуляції метаболічних процесів та фізіологічних функцій.

Парціальний тиск газів у крові і тканинах наведено в табл. 14.1.

Таблиця 14.1. **Парціальний тиск газів у крові і тканинах у нормі**

Кров і тканини	Парціальний тиск, мм рт. ст.	
	кисню	вуглекислого газу
Артеріальна кров	75—100	40
Венозна кров	30—50	47
Тканини	20—40	60

У легеневих капілярах гемоглобін, який має властивості кислоти (HHb), зазнає оксигенації:

$$HHb + O_2 \rightarrow HHbO_2.$$

Це ще збільшує його кислотні властивості. Кислотна форма гемоглобіну взаємодіє з калій гідрогенкарбонатом, який надходить із плазми, з утворенням калієвої солі оксигемоглобіну та вугільної кислоти з наступним розщепленням останньої під дією *карбоангідрази*:

$$HHbO_2 + KHCO_3 \rightarrow KHbO_2 + H_2CO_3;$$

$$H_2CO_3 \xrightarrow{Карбоангідраза} H_2O + CO_2.$$

Вуглекислий газ виділяється з легень у процесі дихання, а калієва сіль оксигемоглобіну транспортується до тканин.

Ступінь оксигенації залежить не лише від парціального тиску O_2, а й від значення pH та концентрації CO_2, оскільки зв'язування гемоглобіну з йонами H^+ та CO_2 спричинює зміни в конформації молекули гемопротеїну, які негативно впливають на здатність гему взаємодіяти з киснем. Це явище має назву *ефект Бора.* Залежність спорідненості гемоглобіну до кисню від концентрації CO_2 і H^+ має велике значення для підтримання кислотно-основної рівноваги.

Недостатність постачання тканинам кисню називається *гіпоксією*. Однією з причин розвитку гіпоксії є інактивація гемоглобіну. Низький рівень артеріального pO_2 свідчить про дихальну недостатність. Стан, за якого рівень pO_2 у пацієнтів у стані спокою становить менш як 8,0 кПа, називають *дихальною (респіраторною) недостатністю.* Гіпоксію без накопичення CO_2 називають *дихальною недостатністю 1-го типу;* гіпоксія з накопиченням CO_2 — це *дихальна недостатність 2-го типу.* Гіпоксії без підвищення pCO_2 (тип 2-ї респіраторної недостатності) характеризується вентиляцією і порушеним газообміном. Такий стан може спостерігатися у пацієнтів з бронхопневмонією або хронічними бронхітами. Для усунення гіпоксії застосовують лікування киснем — оксигенотерапію.

Сполучення гему з деякими речовинами призводить до утворення форм гемоглобіну (деривати гемоглобіну), які порушують дихальну функцію крові. До них належать карбоксигемоглобін, метгемоглобін, сульфгемоглобін (рис. 14.2).

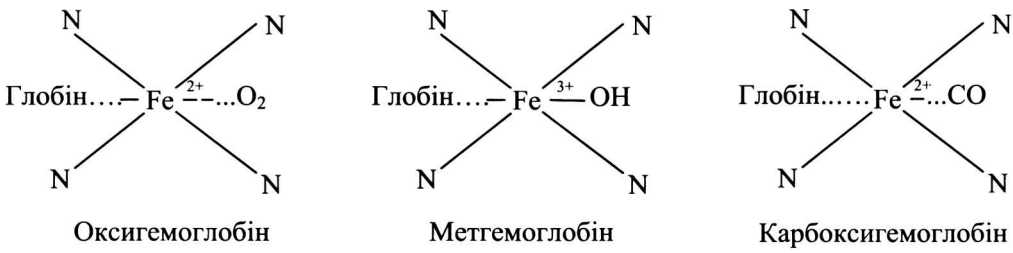


Рис. 14.2. **Оксигемоглобін і патологічні форми гемоглобіну**
(за Я.І. Гонським, Т.П. Максимчуком, 2001)

Сполучення гемоглобіну з чадним газом (карбон (II) оксид CO) утворює *карбоксигемоглобін* (HbCO). Спорідненість гемоглобіну до CO в 300 разів більша, ніж до O_2, тому гемоглобін швидко перетворюється на карбоксигемоглобін. CO характеризується високою токсичністю.

При отруєнні нітратами, сульфаніламідними препаратами утворюється *метгемоглобін,* унаслідок нездатності тривалентного феруму приєднувати кисень розвивається гемічна гіпоксія.

При отруєнні сульфаніламідними препаратами в крові утворюється *сульфгемоглобін*, який порушує перенесення кисню в тканини й окисні процеси в них.

На ступінь оксигенації гемоглобіну впливає *2,3-дифосфогліцерат*. Цей метаболіт, що бере участь у процесі гліколізу, має здатність зменшувати спорідненість гемоглобіну до кисню. Зв'язуючись з деоксигенованим гемоглобіном, він запобігає його взаємодії з O_2. Важливою функцією 2,3-дифосфогліцерату є сприяння вивільненню і запобігання зворотному зв'язку O_2 з гемоглобіном у венозних капілярах.

Транспортування карбон (IV) оксиду (CO_2). Транспортування CO_2 від капілярів до легенів тісно пов'язане з транспортуванням O_2. І в цьому процесі важливу роль також відіграє гемоглобін.

У периферичних венозних капілярах за умов низького парціального тиску кисню відбувається від'єднання його від калієвої солі оксигемоглобіну:

$$KHbO_2 \rightarrow KHb + O_2.$$

Водночас усередині еритроцитів відбувається утворення вугільної кислоти з CO_2, що утворився в тканинах, з подальшою взаємодією її з калієвою сіллю гемоглобіну, останнє призводить до утворення гемоглобіну та калій гідрогенкарбонату:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3;$$

$$KHb + H_2CO_3 \rightarrow HHb + KHCO_3.$$

Обмінюючись з аніоном хлору (Cl^-), гідрогенкарбонат (HCO_3^-) виходить з еритроцитів у плазму і таким чином транспортується в легені.

Отже, оксигенація гемоглобіну в легеневих капілярах сприяє виділенню CO_2 із крові, а відновлення оксигемоглобіну в тканинах полегшує виведення CO_2.

Близько 60 % вуглекислого газу переноситься у вигляді H_2CO_3 плазми і близько 32 % — у комплексі з гемоглобіном (карбаміногемоглобіном, або карбгемоглобіном) та H_2CO_3 еритроцитів. Після дисоціації H_2CO_3 вивільнюється CO_2, який дифундує із еритроцитів через плазму в альвеоли. Сюди ж надходить CO_2, що перебуває у зв'язку з карбаміногемоглобіном.

Напруження CO_2 і утворення карбонатів має вирішальне значення у підтриманні кислотно-основного стану.

14.2. НОРМАЛЬНІ І ПАТОЛОГІЧНІ ФОРМИ ГЕМОГЛОБІНУ

Молекула гемоглобіну є тетрамером, тобто складається з чотирьох субодиниць. У дорослої людини вони представлені поліпептидними ланцюгами α_1, α_2, β_1, β_2. Молекулярна маса гемоглобіну — 64,5 кДа. Гем є комплексом протопорфірину IX, що належить до порфіринових сполук, з атомом феруму (II). Усього в гемоглобіні 4 ділянки зв'язування кисню (один гем на кожну субодиницю), тобто одночасно молекулою гемоглобіну може бути зв'язано 4 молекули кисню. Обмін гемоглобіну тісно взаємопов'язаний з обміном порфіринів, феруму і білка.

У дорослої людини в еритроцитах міститься близько 98 % HbA, 2—3 % HbA_2 і 1—2 % HbF. Нормальним вмістом гемоглобіну в крові людини вважається: у чоловіків 130—170 г/л, у жінок 120—150 г/л, у дітей 120—140 г/л.

Фетальний гемоглобін (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) не патологічний. Він є фізіологічним для плода. Гемоглобін *F* має високу киснетранспортну здатність і дає змогу порівняно малому об'єму крові плода виконувати функцію постачання кисню ефективніше. Проте гемоглобін *F* має меншу стійкість до руйнування у фізіологічно широкому інтервалі кислотності й температур. Крім того, він не здатний до швидкого вивільнення O_2 і нечутливий до впливу 2,3-дифосфогліцерату. Протягом останнього триместру вагітності і невдовзі після народження дитини гемоглобін *F* заміщується "дорослим" гемоглобіном *A*. У нормі кількість HbF у дорослого не перевищує 3 %, але трапляються випадки спадкового персистування фетального гемоглобіну, коли його кількість зростає в 10—20 разів. Це супроводжується тяжкою гіпоксією, пов'язаною з нездатністю HbF до швидкого вивільнення O_2.

Глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) характерний для хворих з некомпенсованим цукровим діабетом.

За визначенням Л. Полінга, гемоглобін крові є гетерогенною генетично детермінованою системою білків. Крім кількох нормальних форм гемоглобіну, відомо понад 100 аномальних, або патологічних. Наявність у крові варіантних або патологічних форм гемоглобінів призводить до розвитку різних патологічних станів, які називають *гемоглобінозами*. Серед них розрізняють гемоглобінопатії і таласемії. *Гемоглобінопатії* характеризуються зміною первинної структури поліпептидних α- або β-ланцюгів, що супроводжується порушенням функції транспортування кисню. Гемоглобінопатії розрізняють за типом патологічного гемоглобіну. Нині відомо такі патологічні форми гемоглобіну: *B, C, D, H, I, K, M, O, P, S* та ін. Патологічні форми гемоглобіну і зумовлені ними різні типи гемолітичної анемії виникають унаслідок заміщення амінокислот у глобіні, переважно в зонах поліпептидних ланцюгів, розміщених поблизу гему.

Всі патологічні гемоглобіни відрізняються від нормальних за фізико-хімічними і біологічними властивостями. Так, гемоглобін *S* відрізняється від нормального гемоглобіну *A* тим, що в первинній структурі молекули гемоглобіну, а саме у 6-му положенні від N-кінця двох β-ланцюгів, місце глутамінової кислоти займає валін. Унаслідок таких змін гемоглобін *S* слабшає і повільніше (майже у 25 разів) розчиняється, ніж гемоглобін *A*. Зміни первинної і вторинної структур зумовлюють кристалізацію молекул гемоглобіну *S* в еритроциті й випадання його в осад, що призводить до зміни їх форми із двобічноувігнутої на серпоподібну та осмотичної нестійкості еритроцитів. Унаслідок цього еритроцити легко руйнуються. Гемолітична анемія, що виникає при цьому у зв'язку з формою еритроцита, називається *серпоподібноклітинною*. Вона поширена переважно в тропічних регіонах. Цікаво, що люди з гемоглобіном *S* не хворіють на тропічну малярію.

Мутантний гемоглобін C (HbC) відрізняється від HbS лише тим, що в 6-му положенні β-ланцюга глутамінова кислота замінюється не на валін, а на лізин. Клінічним проявом такого стану є також тяжка анемія, викликана посиленим гемолізом патологічних еритроцитів.

Мутантний гемоглобін М (HbM) становить групу гемоглобінів із заміною гістидину, який зв'язується з ферумом гему, на тирозин у 58-му положенні α-ланцюга (варіант Бостон) або 63-му положенні β-ланцюга (варіант Саскатун). У гемоглобінах цієї групи атом феруму (III) не відновлюється до феруму (II), внаслідок чого відбувається накопичення в еритроцитах метгемоглобіну. У гомозиготному стані така метгемоглобінемія призводить до смерті від тяжкої гіпоксії.

Таласемії характеризуються наявністю патологічних форм гемоглобінів з відсутністю α- або β-ланцюгів. Залежно від того, якого ланцюга немає, розрізняють α- або β-таласемію, що можуть виявлятися у легкій, середній або тяжкій клінічній формі. Для таласемії характерні: гіпохромна анемія, анізоцитоз, мішеноподібні еритроцити. Вміст феруму нормальний або збільшений. Спостерігаються порушення форми кісток черепа, жовтяниця шкіри та слизових оболонок, збільшення печінки й селезінки.

Лікування всіх гемоглобінозів симптоматичне — переливання крові або еритроцитарної маси.

14.3. КИСЛОТНО-ОСНОВНИЙ СТАН І БУФЕРНІ СИСТЕМИ КРОВІ

Однією з основних функцій крові є підтримання сталого рівня концентрації йонів гідрогену — pH. У крові здорової людини ця концентрація становить $10^{-7,36}$, або pH = 7,36. Регуляція кислотно-основного стану (КОС) здійснюється за допомогою буферних систем крові та роботи легенів і нирок. У крові є чотири буферні системи: гемоглобінова, гідрокарбонатна, фосфатна та білкова.

Кожна система складається з двох сполук: слабкої кислоти та солі цієї кислоти і сильної основи. Буферний ефект зумовлений зв'язуванням і нейтралізацією йонів, які надходять, відповідною сполукою буфера. У зв'язку з тим, що у природних умовах організм частіше стикається з надходженням у кров недоокиснених продуктів обміну, антикислотні властивості буферних систем переважають над антиосновними.

Легені й нирки беруть участь у підтриманні КОС, регулюючи затримку або екскрецію в організмі надлишків кислих чи основних продуктів метаболізму. Зокрема, виділення легенями карбон (IV) оксиду під час дихання протидіє накопиченню в крові кислих еквівалентів. Нирки здатні як до екскреції кислих (кислі фосфати тощо) або основних продуктів, йонів амонію, так і до затримання основних еквівалентів шляхом реабсорбції гідрогенкарбонатів.

14.3.1. Гідрокарбонатна буферна система

Гідрокарбонатна буферна система досить потужна і найбільш мобільна. Її роль у підтриманні КОС крові збільшується завдяки зв'язку з диханням. Система складається з H_2CO_3 і $NaHCO_3$, що перебувають один з одним у відповідній пропорції. Принцип функціювання гідрокарбонатної системи полягає в тому, що при надходженні кислоти, наприклад молочної, яка є сильнішою, ніж вугільна, основний ре-

зерв забезпечує реакцію обміну йонами з утворенням слабкодисоційованої вугільної кислоти. Вугільна кислота поповнює пул, який вже є в крові і зміщує реакцію буфера вправо. Особливо активно цей процес здійснюється в легенях, де утворений вуглекислий газ одразу виводиться. Виникає своєрідна система гідрокарбонатного буфера і легенів, завдяки якій напруга вільного вуглекислого газу в крові підтримується на сталому рівні. У разі надходження у кров основи відбувається її реакція з кислотою.

Кислотність у гідрокарбонатній буферній системі можна розрахувати за рівнянням Гендерсона — Гассельбаха. Існує стале співвідношення між концентрацією у плазмі крові карбон (IV) оксиду та натрій гідрогенкарбонату, тобто вміст гідрогенкарбонатів перевищує вміст вільної вугільної кислоти у 18—20 разів, що і зумовлює деяку лужність крові. Запас гідрогенкарбонатів у крові (тобто хімічно зв'язана вуглекислота) дістала назву *лужного резерву крові*, що є важливим біохімічним компонентом, який протидіє зсувом pH крові у кислий бік при накопиченні в організмі кислих продуктів, наприклад молочної кислоти за умов важкої фізичної праці.

Зниження лужного резерву крові, що відбувається за рахунок нейтралізації кислот гідрогенкарбонатами, супроводжується утворенням еквівалентної кількості H_2CO_3, яка, проте, не накопичується у крові, а швидко розкладається на воду та карбон (IV) оксид, що виділяється легенями. Співвідношення між концентраціями вуглекислоти й гідрогенкарбонатів при цьому залишається сталим. Отже, включення додаткового фізичного механізму (легенева вентиляція, що регулює обмін газів між кров'ю та альвеолярним повітрям) сприяє утриманню pH крові на фізичному рівні навіть за умов накопичення кислих метаболітів та зниження лужного резерву.

14.3.2. Система гемоглобіну

Гемоглобінова буферна система є найпотужнішою. На її частку припадає понад половина буферної ємності крові. Ця система може функціонувати самостійно, але в організмі вона тісно пов'язана з гідрокарбонатною буферною системою. Здатність гемоглобіну та оксигемоглобіну бути компонентами відповідних буферних систем пов'язана з їх властивостями як кислот, що здатні утворювати в еритроцитах нестійкі калієві солі. Коли кров перебуває у тканинних капілярах, звідки надходять кислі продукти, гемоглобін виконує функції основи. Калієва сіль гемоглобіну (KHb) у тканинних капілярах взаємодіє з вугільною кислотою (а також іншими кислими метаболітами), утворюючи вільний гемоглобін — кислоту (HHb) та сіль відповідної кислоти. Гемоглобін, що звільняється у тканинах від кисню, набуває великої здатності до зв'язування CO_2, внаслідок чого венозна кров може зв'язувати й накопичувати вуглекислий газ без істотного зсуву pH. У легенях гемоглобін, навпаки, поводить себе як кислота, що запобігає залужуванню крові після виділення вуглекислоти.

14.3.3. Фосфатна система

Фосфатна система становить близько 5 % буферної ємності крові у зв'язку з низьким вмістом фосфатів у крові. Утворюється неорганічними фосфатами крові. Властивості кислоти проявляє одноосновний фосфат, а основи — двохосновний фосфат. Функціонують вони за таким самим принципом, як і гідрогенкарбонати.

14.3.4. Порушення кислотно-основного балансу

Порушення кислотно-основного балансу — патологічні стани, що характеризуються накопиченням в організмі кислих (ацидоз) або лужних (алкалоз) сполук (рис. 14.3).

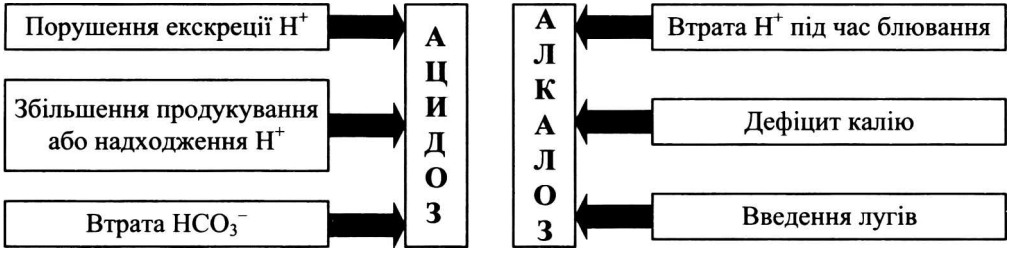


Рис. 14.3. **Основні причини метаболічного ацидозу та алкалозу**

Залежно від значення pH як ацидоз, так і алкалоз можуть бути компенсованими або некомпенсованими. За походженням розрізняють такі патологічні стани.

Газовий (респіраторний) ацидоз. Виникає внаслідок гіповентиляції або вдихання повітря з підвищеною концентрацією CO_2. Респіраторний ацидоз може бути гострим і хронічним. Первинним порушенням при гострому респіраторному ацидозі є альвеолярна гіповентиляція. Якщо доступ кисню частково знижений чи повністю припинений, то pCO_2 у крові негайно зростає, а рівень H^+ зростає достатньо швидко. Зниження pCO_2, що розвиваються, спричинюють кому, яка в разі відсутності невідкладної допомоги призводить до смерті.

Гострі стани розвиваються протягом хвилин або годин. Вони переважно є некомпенсованими, оскільки ниркова компенсація потребує тривалого часу для розвитку механізмів, що регулюють реабсорбцію гідрогенкарбонатів, зазвичай цей час становить 48—72 год.

Негазовий ацидоз поділяють на:

1) метаболічний — накопичення кислих продуктів у тканинах;

2) видільний — порушення виділення кислот нирками або втрата лугів через травний канал;

3) екзогенний — введення в організм кислот або речовин, що призводять до утворення кислих продуктів.

Метаболічний ацидоз. Механізми, які лежать в основі метаболічного ацидозу, полягають у продукуванні кислих метаболітів і зниженні концентрації гідрогенкарбонатів у позаклітинній речовині. Наприклад, у разі передозування саліцилатів збільшується рівень молочної кислоти, при отруєнні метаном — накопичується форміат, а етиленгліколем — оксалат. Основними причинами метаболічного ацидозу є:

— збільшення продукування йонів гідрогену;

— введення йонів гідрогену чи медикаментів, що метаболізуються до кислот;

— порушення екскреції йонів гідрогену нирками;

— втрата гідрогенкарбонатів через травний канал або із сечею;

— захворювання нирок. Накопичуються йони гідрогену разом з аніонами фосфатів та сульфатів;

— діабетичний кетоацидоз. Порушений метаболізм жирних кислот унаслідок недостатності інсуліну, що спричинює ендогенне продукування ацетооцтової і β-гідроксимасляної кислот;

— лактатний ацидоз. Цей стан є наслідком багатьох причин, особливо тканинної аноксії. При гострих гіпоксичних станах, таких як респіраторна недостатність чи серцевий напад, ацидоз розвивається протягом кількох хвилин і життєво небезпечний. Лактоацидоз може також бути викликаний захворюванням нирок. Якщо є підозри на лактоцидоз, потрібно проводити вимірювання концентрації лактату в плазмі.

Метаболічний ацидоз із нормальним йонним інтервалом іноді визначають як *гіперхлоремічний ацидоз*, оскільки зниження концентрації HCO_3^- урівноважується збільшенням концентрації Cl^-. Це спостерігається при хронічній діареї чи кишковій фістулі в результаті втрати рідин, що містять гідрогенкарбонати, та ренальному тубулярному ацидозі внаслідок того, що клітини ниркових канальців не здатні ефективно екскретувати йони гідрогену й гідрогенкарбонати втрачаються із сечею.

Метаболічний алкалоз може розвиватися внаслідок:

— втрати йонів гідрогену зі шлунковим вмістом під час блювання. Це часто спостерігається при пілоростенозі, що запобігає паралельній втраті багатого на гідрогенкарбонати секрету підшлункової залози;

— введення абсорбуючих лугів, наприклад натрій гідрогенкарбонату;

— дефіциту калію. У разі значних втрат калію, часто внаслідок терапії діуретиками, йони гідрогену накопичуються всередині клітин, замінюючи втрачені йони калію. У ниркових канальцях велика кількість йонів гідрогену, порівняно з йонами калію, обмінюються на реабсорбуючий натрій. Тому, незважаючи на алкалоз, пацієнти виділяють кислу сечу, і цей стан часто називають парадоксальним, оскільки за інших причин метаболічного алкалозу концентрація йонів H^+ у сечі зазвичай знижується.

Змішаний ацидоз — поєднання різних видів ацидозу, наприклад при патології серцево-судинної або дихальної системи, травмах головного мозку, який супроводжується задишкою, гіпокаліємією та блюванням шлунковим соком.

14.4. НЕБІЛКОВІ РЕЧОВИНИ ПЛАЗМИ КРОВІ

До небілкових речовин плазми крові належать азотисті й безазотисті речовини.

Азотисті (нітрогеновмісні) речовини, що залишаються у плазмі або сироватці крові після осадження білків, називають ***залишковим азотом.*** Вміст залишкового азоту у плазмі крові здорової людини становить 14,3—28,5 ммоль/л. Залишковий азот містить проміжні і кінцеві продукти азотистого обміну: сечовину, амінокислоти, сечову кислоту, креатин, креатинін, амоніак, індикан, білірубін, поліпептиди (табл. 14.2).

Таблиця 14.2. **Компоненти залишкового азоту плазми крові**

Речовина	Межа концентрації в нормі, ммоль/л
Сечовина	2,8—8,3
Амінокислоти	2,2—3,9
Креатин	15,0—53,0
Креатинін	53,0—141,0
Сечова кислота	167,0—461,0
Амоніак	25,0—40,0
Білірубін загальний	5,0—21,0
Індикан	1,19—3,18
Сума залишкового азоту	14,3—28,5

Сечовина займає найбільшу частину у складі залишкового азоту — не менше 50—60 %. Сечовина є головним кінцевим продуктом обміну білків, синтезується в печінці. При недостатності функції печінки знижується синтез сечовини й одночасно в крові накопичується високотоксичний амоніак. Виникає амоніачна інтоксикація.

Іноді виділяють спеціальний коефіцієнт, або відношення нітрогену сечовини до залишкового азоту, виражене у відсотках:

$$K = \frac{Нітроген\ сечовини}{Залишковий\ азот} \times 100\ \%.$$

У нормі цей коефіцієнт становить менш як 48 %. При нирковій недостатності це число збільшується і може досягти 90 %, а при порушенні сечовиноутворювальної (уринопоетичної) функції печінки — знижується до 45%.

Визначення концентрації сечовини має найбільше значення для діагностики захворювань нирок. За кількістю сечовини, що затримується у крові, можна швидше розпізнати початкову стадію ниркової недостатності, ніж за величиною залишкового азоту, оскільки сечовина є саме тією частиною залишкового азоту, яка найбільшою мірою затримується у крові під час порушення функції нирок. При нирковій патології рівень сечовини підвищується значно швидше, ніж усіх інших компонентів залишкового азоту. При гострій нирковій недостатності концентрація сечовини у крові

сягає 50—83 ммоль/л (норма 3,3—8,3 ммоль/л). Підвищення рівня сечовини в сироватці крові спостерігається не лише у хворих з нирковою недостатністю, але й у хворих з іншими патологічними станами — рефлекторною анурією, кам'яними та злоякісними новоутвореннями в сечовивідних шляхах і передміхуровій залозі, отруєнням сулемою, хворобою Аддісона, посиленим розпадом білків (при гострій жовтій атрофії печінки, важких інфекційних захворюваннях — черевному тифі, холері), непрохідністю кишок, перитонітом, шоком, опіками.

Сечова кислота — кінцевий продукт обміну пуринових основ. Рівень сечової кислоти у крові підвищується в разі надмірного надходження з їжею продуктів, багатих на пурин (бобові, кава, какао, печінка, мозок), підвищеного розпаду нуклеопротеїнів (злоякісні пухлини, променева хвороба, лейкози). Найбільш виражені порушення обміну пуринових основ спостерігаються при *подагрі*. Відкладання солей сечової кислоти в суглобах і хрящах спричинює запалення і деформацію суглобів, що супроводжується болем.

Креатин у плазмі крові становить 15,0—53,0 ммоль/л. Його вміст збільшується в разі послаблення фосфорилювання креатину і перетворення на креатинфосфат. Це спостерігається при ушкодженні м'язів (м'язові дистрофії, міастенії, міозити), розпаді тканинних білків (променева хвороба, голодування).

Є два джерела надходження креатину в організм: екзогенний креатин, тобто креатин харчових продуктів (м'ясо, печінка тощо), і ендогенний, що утворюється в процесі синтезу в печінці. У м'язах креатин, фосфорилюючись, перетворюється на креатинфосфат, а вже із останнього утворюється креатинін. *Креатинурія* виявляється при м'язових дистрофіях, міастеніях, міатоніях та інших захворюваннях м'язової тканини.

Підвищення вмісту креатину в крові, крім ниркових захворювань, спостерігається при кишковій непрохідності, закупорюванні сечових шляхів, гіперфункції надниркових залоз, під час вагітності.

Креатинін — кінцевий продукт обміну креатину. Підвищення його рівня у крові характерне для ниркової недостатності, опікової хвороби, тяжкого перебігу цукрового діабету.

Амоніак у крові має велике прогностичне значення при захворюваннях печінки. При тяжких паренхіматозних ураженнях печінки амоніак накопичується у крові, що призводить до ниркової коми. Вміст амоніаку в сечі є важливим показником кислотно-основного балансу. Так, під час діабетичного ацидозу вміст амоніаку в сечі може в 50 разів перевищувати нормальні величини. Підвищення кількості амоніаку в сечі трапляється при гіперфункції кори надниркових залоз, у стані лихоманки, цистопієлітах. Знижується рівень амоніаку в сечі при алкалозах, а також при гіпофункції кори надниркових залоз.

Нітроген амінокислот. У крові підтримується відносно сталий рівень вільних амінокислот (нітроген амінокислот у сироватці крові 2,2—3,9 ммоль/л). У їх складі містяться переважно глутамінова кислота, глутамін, гліцин, аланін. Рівень амінокис-

лот у плазмі залежить від рівня всмоктування їх із кишок, розпаду тканинних білків, включення амінокислот у біосинтез білків, а також стану регуляторних механізмів білкового обміну. Вміст вільних амінокислот у крові збільшується при недостатності функції печінки, цукровому діабеті. Вибіркове підвищення у крові рівня амінокислот спостерігається в разі спадкового порушення синтезу ферментів, які включають амінокислоти в метаболізм, наприклад фенілаланін при фенілпіровиноградній олігофренії внаслідок генетично зумовленого дефіциту ферменту фенілаланінгідроксилази. Зміна складу загального амінного нітрогену в сироватці та сечі може слугувати показником переважання катаболічних чи анаболічних процесів у організмі.

Нітроген поліпептидів. До цих біологічно активних сполук належать кініни або кінін-гормони (локальні гормони) — вазоактивні низькомолекулярні пептиди, що беруть участь у регуляції судинного тонусу, кров'яного тиску, мікроциркуляції.

Утворення кінінів відбувається під дією протеолітичного ферменту калікреїну. Він міститься у плазмі в неактивному стані у вигляді калікреїногену, який перетворюється на активну форму — калікреїн під дією активаторів, зокрема фактора Хагемана. До найвідоміших кінінів належать брадикінін, калідин та метіоніл-лізилбрадикінін. Брадикінін містить 9 амінокислотних залишків: Арг-Про-Про-Глу-Фен-Сер-Про-Фен-Арг. Біологічна дія брадикініну полягає у зниженні артеріального тиску, підвищенні проникності судин, скороченні гладких м'язів, стимуляції проліферації фібробластів та синтезу колагену.

Контроль рівня кінінів у крові здійснюється за участю кініназ. Спадкові форми недостатності кініназ супроводжуються збільшенням вмісту кінінів у плазмі. Активація кінінових систем спостерігається при інфаркті міокарда, опіках, запальних процесах. Існує тісний зв'язок кінінової системи з патогенезом запалення. Можливо, кінінова система відіграє основну роль у патогенезі ревматизму, бронхіальної астми.

Аденілові нуклеотиди — АМФ, АДФ, АТФ — є біологічно активними речовинами. У клініці зміни аденілової системи можуть відображати порушення енергетичного обміну в організмі. При авітамінозах РР, B_1, B_2, К, нестачі кисню, деяких отруєннях знижується рівень АТФ у крові. У дорослих людей з ураженнями паренхіми печінки майже завжди знижується концентрація АТФ у крові. У дітей раннього віку концентрація АТФ у крові також знижується при пневмонії.

Білірубін — клітинна отрута, продукт катаболізму гемоглобіну. В організмі під впливом різних факторів може порушуватися обмін білірубіну та його виділення з організму. Підвищений вміст білірубіну в крові призводить до його відкладання в тканинах, що зумовлює їх забарвлення у коричнево-жовтий колір. Такі стани називають жовтяницями. Їх поділяють на гемолітичну (надпечінкову), паренхіматозну (гепатоцелюлярну) та обтураційну (підпечінкову).

Індикан (калієва або натрієва сіль індоксилсульфатної кислоти) утворюється в печінці як результат знешкодження одного з продуктів гниття білків у кишках — індолу.

Гіперіндиканемія спостерігається у хворих на початковій стадії розвитку ниркової недостатності, при гломерулонефриті, при посиленні процесів гниття білків у

кишках (защемленій грижі, запорі, кишковій непрохідності), пухлинах, абсцесах, туберкульозному ураженні легень, обтурації жовчних проток тощо.

Визначення залишкового азоту має велике діагностичне значення для оцінки проміжного й кінцевого етапів обміну білків та нуклеїнових кислот при багатьох захворюваннях. У здорової людини коливання в складі залишкового азоту незначні і залежать переважно від кількості білків, що надходять з їжею.

При деяких патологічних станах рівень небілкового азоту в крові підвищується — так звана ***азотемія***.

Ретенційна азотемія настає в результаті недостатнього виділення із сечею нітрогеновмісних продуктів при нормальному надходженні їх у кров'яне русло. Ретенційна азотемія може бути нирковою і позанирковою.

При нирковій азотемії концентрація залишкового азоту крові збільшується внаслідок ослаблення екскреторної функції нирок. Різке підвищення вмісту залишкового азоту при ретенційній нирковій азотемії відбувається в основному за рахунок сечовини (90 %). Спостерігається ретенційна ниркова азотемія при гломерулонефриті, пієлонефриті, туберкульозі нирок та інших захворюваннях.

Позаниркова азотемія виникає внаслідок тяжкої недостатності кровообігу, зниження артеріального тиску, зниження ниркового кровотоку.

Продукційна азотемія настає в разі надлишкового надходження нітрогеновмісних продуктів у кров, унаслідок посиленого розпаду тканинних білків.

Спостерігається продукційна азотемія при кахексії, лейкозах, значних пораненнях, інфекціях, кишковій непрохідності та інших патологічних станах.

14.4.1. Безазотисті органічні компоненти крові

До безазотистих компонентів крові належать вуглеводи, ліпіди, органічні кислоти та електроліти. Їх визначення у крові має велике клінічне значення.

Вуглеводи плазми крові. У крові містяться глюкоза, галактоза, фруктоза, пентози. Рівень глюкози в крові коливається в межах 3,3—5,5 ммоль/л і чітко контролюється нервовою та ендокринною системами на різних рівнях регуляції. Регуляція рівня глюкози у крові здійснюється біохімічними механізмами: одні його підвищують, а інші — знижують.

Розрізняють гормони гіперглікемічної та гіпоглікемічної дії. Підвищення рівня глюкози в крові — гіперглікемію зумовлюють більшість гормонів: адреналін, глюкагон, тиреоїдні гормони, адренокортикотропні, соматотропні, глюкокортикоїди (контрінсулярні гормони). Зниження вмісту глюкози в крові — гіпоглікемія спостерігається при введенні інсуліну, при інсуломах, глікогенозах, галактоземії. Гіперглікемії сприяють всмоктування глюкози з кишок, глікогеноліз, глюконеогенез. Зниження рівня глюкози у крові зумовлюють такі біохімічні механізми, як глікогеногенез, синтез ліпідів і амінокислот із глюкози, метаболізм глюкози в тканинах та виведення глюкози разом із сечею (глюкозурія).

Основними показниками обміну вуглеводів у тканинах є рівень глюкози у крові натще, вміст молочної і піровиноградної кислот у крові, активність низки ферментів, що беруть учать у різних стадіях вуглеводного обміну, а також оральний глюкозотолерантний тест на визначення глюкози в сечі (у нормі відсутня).

Ліпіди плазми крові. У плазмі крові людини міститься велика кількість ліпідів різних класів. Загальна концентрація ліпідів плазми крові залежить від режиму харчування, віку, статі. У середньому вона становить 5—7 г/л. Зростання цієї концентрації до 10—15 г/л після споживання їжі, багатої на жири, не є патологією і має назву *аліментарної гіперліпемії*. Основними ліпідами плазми крові є сполуки таких класів: триацилгліцероли (0,5—1,9 г/л), фосфоліпіди (1,1—2,75 г/л), холестерол загальний (1,5—2,6 г/л), холестерол етерифікований (1,0—2,1 г/л), жирні кислоти (0,08—0,2 г/л).

Оскільки ліпіди є гідрофобними, вони не здатні розчинятися у водно-сольових розчинах, яким є плазма. У плазмі крові ліпіди перебувають у комплексі зі спеціальними білками (апопротеїни, або аполіпопротеїни), з якими вони утворюють ліпопротеїнові міцели. У складі таких міцел різні класи ліпідів транспортуються кров'ю. За розмірами міцели поділяють на:

— ***хіломікрони*** (100—1000 нм) — основна транспортна форма триацилгліцеролів;

— ***ліпопротеїни дуже низької щільності*** (25—75 нм) — містять триацилгліцероли, фосфоліпіди та холестерол;

— ***ліпопротеїни низької щільності*** (20—28 нм) — основна транспортна форма холестеролу, зростання їх концентрації сприяє розвитку атеросклерозу;

— ***ліпопротеїни високої щільності*** (5—13 нм) — містять фосфоліпіди, холестерол, триацилгліцероли і вважаються антиатерогенними, "захисними".

Зростання концентрації ліпідів у плазмі (*гіперліпопротеїнемія*) свідчить про значні порушення обміну ліпідів. Найчастіше це пов'язано з генетичними вадами і супроводжується раннім атеросклерозом, ожирінням, ксантоматозом, цукровим діабетом та іншими розладами.

Неорганічні компоненти плазми. До складу плазми крові поряд з органічними входить і велика кількість неорганічних речовин. Основними серед них є йони калію, кальцію, натрію, хлору, феруму, купруму, гідрогенкарбонатів, фосфатів, сульфатів та ін.

Натрій — основний йон позаклітинного простору. Він робить найбільший внесок в осмотичний тиск крові, відіграє важливу роль у процесах нервово-м'язової збудливості, а також підтримує гідрокарбонатний та фосфатний буфери плазми крові.

Гіпернатріємія виникає в разі надлишкового надходження натрію з їжею, при первинному і вторинному гіперальдостеронізмі, порушенні видільної функції нирок. Відносна гіпернатріємія настає при згущенні крові внаслідок зневоднення організму. Наслідком гіпернатріємії є затримка води в організмі — гіпергідратація та пов'язані з нею порушення гемодинаміки.

Гіпонатріємія виникає при обмеженому надходженні натрію з їжею, нестачі альдостерону, втраті натрію з кишковим соком. Вона супроводжується дегідратацією, зниженням кров'яного тиску та нервово-м'язової збудливості.

Калій — основний внутрішньоклітинний йон, який підтримує осмотичний тиск внутрішньоклітинної рідини. Важлива роль калію в процесах нервово-м'язової збудливості, у регуляції кислотно-основної рівноваги внутрішньоклітинного середовища.

Гіперкаліємія частіше є наслідком підвищеного розпаду клітин або гемолізу еритроцитів (біохімічна травма клітини), а також виникає при дефіциті альдостерону та нирковій недостатності. Небезпечним наслідком надлишку калію у плазмі є порушення ритму роботи серця.

Кальцій у плазмі міститься у двох формах — йонізованій, що визначає біологічну активність, та нейонізованій, зв'язаній з білком, менш активній.

Концентрація кальцію у плазмі крові чітко контролюється кальцитотропними гормонами (паратирин, кальцитонін) і вітаміном D. Фізіологічна роль кальцію зумовлена його участю в процесах нервово-м'язової збудливості, механізмах м'язового скорочення, згортанні крові, впливом на проникність мембран, а також його участю в переданні гормональних сигналів.

Гіперкальціємія спостерігається при гіперпаратиреоїдизмі, надлишку вітаміну D, при пухлинах кісткової тканини.

Гіпокальціємія характерна для гіпопаратиреоїдизму і ниркової недостатності.

Хлор підтримує осмотичний тиск і разом з фосфатами та гідрогенкарбонатами регулює кислотно-основний баланс.

Вміст катіонів і аніонів у плазмі крові однаковий і підпорядковується закону електронейтральності. Йонний склад крові наведено в табл. 14.3.

Таблиця 14.3. **Електроліти плазми крові**

Речовина	Межа концентрації в нормі, ммоль/л
Натрій (Na^+)	135,0—146,0
Калій (K^+)	3,8—5,4
Кальцій (Ca^{2+})	2,25—2,75
Магній (Mg^{2+})	0,7—1,1
Хлор (Cl^-)	97,0—109,0
Фосфор неорганічний (Фн)	0,65—1,62
Органічні кислоти	6,0

14.5. БІЛКИ ПЛАЗМИ КРОВІ

У плазмі крові відкрито понад 300 видів білків, які становлять 7 % об'єму плазми. Білки плазми крові синтезуються переважно в печінці і макрофагах, а також в ендотелії судин, кишках, лімфоцитах, нирках, ендокринних залозах. Руйнуються білки плазми крові печінкою, нирками, м'язами та іншими органами. Період піврозпаду

білків плазми крові становить від кількох годин до кількох тижнів. Білки плазми крові перебувають у динамічній рівновазі з білками тканин. Їх кількісний та якісний склад відображає стан білкового обміну в цілому організмі.

У плазмі крові білки виконують такі функції:

— створюють онкотичний тиск, необхідний для утримання води в кров'яному руслі;

— беруть участь у процесі згортання крові;

— утворюють буферну систему (білковий буфер);

— транспортують у крові малорозчинні у воді речовини (ліпіди, двовалентні та інші метали);

— беруть участь в імунних процесах;

— утворюють резерв амінокислот, який використовується, наприклад, при білковому голодуванні;

— каталізують деякі реакції (білки-ферменти);

— визначають в'язкість крові, впливають на гемодинаміку;

— беруть участь у реакціях запалення.

Методом електрофорезу на папері білки плазми діляться на п'ять фракцій: альбуміни, α_1-глобуліни, α_2-глобуліни, β-глобуліни і γ-глобуліни.

Альбуміни — багатодисперсна фракція білків плазми, що характеризуються високою електрофоретичною рухливістю, легко розчиняються у воді та сольових розчинах. Частка альбумінів — 40—50 г/л (52—65 % загального білка). У молекулі альбуміну міститься 600 амінокислотних залишків. Молекулярна маса альбуміну порівняно з глобулінами і фібриногеном невисока (67 кДа). Альбуміни, як і більшість інших білків плазми крові, синтезуються в печінці. Приблизно 40 % альбумінів міститься в плазмі крові, решта — в інтерстиціальній рідині та лімфі. Відзначаються високою гідрофільністю та високою концентрацією в плазмі крові.

Основними функціями альбумінів є такі:

1) підтримання онкотичного тиску плазми крові. Саме альбуміни забезпечують близько 80 % онкотичного тиску плазми. Внаслідок зниження концентрації альбумінів у плазмі рідина виходить із кров'яного русла в тканини й онкотичний тиск знижується;

2) транспортування вуглеводів, ліпідів, гормонів, пігментів, мінеральних речовин. Зв'язування фізіологічно активних вільних жирних кислот альбуміном забезпечує зниження їх концентрації у 10 000 разів. Тому зменшення кількості альбумінів може бути однією з причин розвитку жирової інфільтрації печінки. Завдяки високому вмісту дикарбонових амінокислот у складі альбумін утримує катіони, переважно Na^+, Ca^{2+}, Zn^{2+}. Половина всього кальцію крові зв'язана альбумінами. Динамічна рівновага між йонізованим і зв'язаним кальцієм залежить від концентрації альбумінів. Альбумін утворює комплекси з лікарськими препаратами (пеніцилін, сульфаніламіди, аспірин), що забезпечує більш тривале перебування цих сполук у крові, тобто пролонгує їх дію. Кількість альбумінів завдяки наявності специфічних центрів для

зв'язування з гормонами (тиреоїдними, стероїдними, інсуліном) регулюють вміст вільних гормонів, які є активними. Встановлено, що насичення альбумінів одним гормоном не пригнічує зв'язування з іншим. Зміна вмісту альбумінів призводить до метаболічних і фізіологічних розладів, пов'язаних з підвищенням гормональної активності;

3) буферна функція зумовлена наявністю вільних аміно- та карбоксильних груп у їх структурі;

4) альбуміни є резервом вільних амінокислот в організмі, що утворюються в результаті протеолітичного розщеплення цих білків;

5) детоксикаційна функція — зв'язування токсичних речовин, наприклад білірубіну.

Глобуліни — гетерогенна суміш білкових молекул, в якій виділяють α-, β- та γ-глобуліни (α_1 — 1—4 г/л, α_2 — 4—8 г/л, β — 6—12 г/л, γ — 8—16 г/л). Кожна з цих фракцій містить специфічні білки, які виконують певні біохімічні функції. Нормальне значення концентрації глобулінів у сироватці крові — 20—30 г/л. На відміну від альбумінів глобуліни не розчинні у воді, а розчинні в слабких сольових розчинах.

α-Глобуліни. За допомогою електрофорезу на папері виділяють дві фракції — α_1- і α_2-глобуліни. До складу фракції ***α_1-глобулінів*** входять білки, простетичною групою яких є вуглеводи, переважно гексози й гексозаміни. До них належать α_1-антитрипсин, α_1-кислий глікопротеїн, α-фетопротеїн та ін. Найвища у плазмі концентрація α_1-антитрипсину.

Функції α_1-глобулінів такі:

1) транспортна. Транспортують ліпіди, утворюючи з ними комплекси — ліпопротеїни. Серед білків цієї фракції є спеціальний білок, призначений для транспортування гормону щитоподібної залози тироксину — тироксинзв'язувальний білок;

2) участь у функціонуванні системи згортання крові і системи комплементу. До складу цієї фракції входять також деякі фактори згортання крові та компоненти системи комплементу;

3) регуляторна. Деякі білки фракції α_1-глобулінів є ендогенними інгібіторами протеолітичних ферментів.

α-Фетопротеїн (АФП, α-Fetoprotein) — глікопротеїн сироватки крові, який починає вироблятися на 5-му тижні розвитку плода. За будовою АФП подібний до альбумінів і виконує аналогічну функцію в організмі плода. В акушерстві та гінекології цей білок є одним із показників стану розвитку плода та наявності спадкової патології. Визначення концентрації АФП у крові матері разом з рівнем β-хоріонічного гонадотропіну (ХГЧ) та вільного естрадіолу належить до "потрійного тесту" діагностики ризику відхилень у розвитку плода.

У дорослих АФП визначається в крові у високих концентраціях у разі доброякісних або злоякісних проліферативних процесів у клітинах, в яких він виробляється в ембріональному періоді. Так, при гепатоцелюлярній карциномі концентрація цього білка може зрости у 100 разів (80—90 % пацієнтів), при хронічному гепатиті — у

10—25 разів (30 % пацієнтів). Крім того, визначення концентрації АФП призначають для виявлення метастазування пухлини в печінку, оцінки терапії злоякісних пухлин, скринінгу груп ризику (пацієнтів з цирозом печінки, дефіцитом α_1-антитрипсину).

α_1-Глобуліни мають високу гідрофільність і низьку молекулярну масу, тому при патології нирок втрачаються із сечею. Проте це не впливає на онкотичний тиск крові, оскільки їх вміст у плазмі крові невеликий.

До ***α_2-глобулінів*** належать високомолекулярні білки: гаптоглобін, α_2-макроглобулін, церулоплазмін, С-реактивний білок, тироксинзв'язувальний білок, транскобаламін (вітамін B_{12}-зв'язувальний глобулін), білірубінзв'язувальний глобулін, транскортин (кортизолзв'язувальний глобулін).

β-Глобуліни. До β-глобулінів належать важливі білкові переносники ліпідів і полісахаридів. Бета-глобуліни беруть участь у транспортуванні фосфоліпідів, холестеролу, стероїдних гормонів, катіонів металів. До складу цієї фракції входять трансферин, гемопексин, β_2-мікроглобулін, ліпопротеїни низької щільності, компонент системи комплементу С3.

Трансферин — це глікопротеїн плазми, який синтезується в печінці і є основним транспортером йонів феруму. Кожна молекула трансферину містить два атоми тривалентного феруму. Синтез трансферину в печінці залежить від функціонального стану органу, потреб і резервів феруму в організмі. Концентрація трансферину знижується у людей похилого віку. Зниження вмісту трансферину супроводжує такі захворювання, як хронічні запальні процеси, цироз, злоякісні новоутворення, приймання андрогенів та кортикостероїдів, гемохроматоз, мієлома тощо.

Гемопексин (Р-глобулін) — білок, який зв'язує вільний гем гемопротеїнів (гемоглобіну, міоглобіну, каталази) і транспортує його у клітини ретикулоендотеліальної системи печінки для реутилізації. Це перешкоджає виведенню гему нирками і втраті феруму із сечею.

У клініко-лабораторній діагностиці гемопексин вважають кращим показником гемолізу, ніж гаптоглобін, оскільки цей білок не належить до білків гострої фази. Концентрація гемопексину знижується при гемолізі, хворобах печінки та нирок; підвищується — при запаленні.

β_2-Мікроглобулін (β_2-МГ) — низькомолекулярний білок поверхневих антигенів клітинних ядер. Це компонент білків першого класу головного комплексу гістосумісності. β_2-МГ має антиоксидантні властивості. У крові його концентрація становить 2,4 мг/л, із сечею виділяється приблизно 130 мкг/л. Підвищення вмісту цього білка спостерігається при злоякісних захворюваннях, ревматоїдному артриті, інфаркті міокарда, опіках, аутоімунних захворюваннях, порушеннях клітинного імунітету (наприклад, СНІД), трансплантації органів тощо. У сечі концентрація β_2-МГ підвищується при діабетичній нефропатії, інтоксикації важкими металами (наприклад, кадмієм).

γ-Глобуліни. Ця фракція містить основну масу антитіл (імуноглобулінів), що забезпечують гуморальну захисну реакцію організму, а також аглютиніни крові (α- і β-)

та кріоглобуліни. Утворюються глобуліни в печінці, кістковому мозку, селезінці, лімфатичних вузлах.

Кріоглобуліни отримали свою назву завдяки загальній властивості до преципітації та геліфікації при охолодженні сироватки крові. У здорових людей їх у сироватці немає. Серед кріоглобулінів є білок *фібронектин*. Це високомолекулярний глікопротеїн (молекулярна маса 220 кДа), що міститься у плазмі крові й на поверхні багатьох клітин (макрофагів, ендотеліальних клітин, тромбоцитів, фібробластів). Фібронектин забезпечує взаємодію клітин, сприяє адгезії тромбоцитів, запобігає метастазуванню пухлин. Плазмовий фібронектин є опсоніном — посилює фагоцитоз. Відіграє важливу роль в очищенні крові від продуктів розпаду білків, наприклад розпаду колагену. Зв'язуючись із гепарином, бере участь у регуляції процесів згортання крові. Нині цей білок широко вивчають і використовують для діагностики, особливо при станах, що супроводжуються пригніченням системи макрофагів (сепсис тощо).

14.5.1. Білки гострої фази запалення

Поняття ***білки гострої фази (БГФ)*** об'єднує до 30 білків плазми крові, що беруть участь у реакції запальної відповіді організму на інфекцію або ушкодження тканин. Розрізняють п'ять груп білків гострої фази.

1. До "головних" білків гострої фази у людини належать С-реактивний білок (СРВ) і амілоїдний А-білок сироватки крові. Рівень цих білків зростає в разі ушкодження дуже швидко (у перші 6—8 год) і значно (у 20—100 разів, в окремих випадках — у 1000 разів).

2. Білки, концентрація яких при запаленні може збільшуватися у 2—5 разів протягом 24 год. Це кислий α_1-глікопротеїн, α_1-антитрипсин, фібриноген, гаптоглобін.

3. Білки, концентрація яких при запаленні або не змінюється, або підвищується незначно (на 20—60 % вихідної), — церулоплазмін, С3-компонент комплементу.

4. Білки, що беруть участь у гострій фазі запалення, концентрація яких, як правило, залишається в межах норми. Це α_1-макроглобулін, гемопексин, амілоїдний Р-білок сироватки крові, імуноглобуліни.

5. Білки, концентрація яких при запаленні може знижуватися на 30—60 %. Це альбумін, трансферин, ЛПВЩ, преальбумін. Зменшення концентрації окремих білків у гострій фазі запалення може бути зумовлене зниженням синтезу, збільшенням споживання або зміною їх розподілу в організмі.

Концентрація білків гострої фази істотно змінюється і залежить від стадії, перебігу захворювання та масивності ушкодження.

У ссавців синтез білків гострої фази в печінці стимулюють запальні цитокіни, такі як інтерлейкін-11 (IL-11), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-1 (IL-1), γ-інтерферон і фактор некрозу пухлини (ФНП), глюкокортикоїди, фактори росту (інсулін, фактори росту гепатоцитів, фібробластів, тромбоцитів). Наприклад, гаптоглобін (Hp), С-реактивний білок (СРБ), амілоїдний А-білок сироватки крові, α-1 кислий глікопро-

теїн (AGP) і гемопексин регулюються в основному IL-1 або комбінацією IL-1 і IL-6, тоді як фібриноген, α_1-антихімотритин і α_1-антитрипсин регулюються IL-6.

Крім клітин печінки, окремі білки гострої фази запалення здатні продукувати моноцити, нейтрофіли, плацента, судинні сплетення.

Слід зауважити, що всі білки гострої фази запалення є насамперед інгібіторами і дезактиваторами тих ферментів, які звільняються при деструкції клітин і можуть призводити до вторинного ушкодження тканини.

С-реактивний білок (СРБ) — це глікопротеїд, який дістав назву завдяки здатності вступати в реакцію преципітації із С-полісахаридом пневмококів. СРБ є важливим фактором регуляції запальних процесів і антимікробного захисту організму. СРБ здатний зв'язуватися з багатьма мікроорганізмами і макромолекулами, що спричинює розбухання їх капсули та аглютинацію мікробів, фіксацію та активацію комплементу.

Взаємодія СРБ з імунокомпетентними клітинами може приводити до зміни їх метаболізму та функціональної активності. Так, у нейтрофілах і моноцитах спостерігається активація синтезу РНК, білка, секреції IL-1, IL-6, ФНП. СРБ активізує адгезивні та міграційні властивості лейкоцитів, здатний викликати агрегацію тромбоцитів. Виявлено здатність СРБ зв'язувати IL-4 і через нейтралізацію цього цитокіну перемикати гуморальний тип імунної відповіді на клітинний. Показано також здатність СРБ зв'язуватися з трансформувальним фактором росту β (ТФР-β). Усі ефекти, опосередковувані СРБ, неспецифічні.

У сироватці крові здорової людини СРБ міститься в дуже низькій концентрації, тому не виявляється звичайними методами. Швидке підвищення концентрації С-реактивного білка (в сотні разів) спостерігається при запальних процесах різної етіології та локалізації, інфекційних захворюваннях, травмах, пухлинах, які супроводжуються некрозом та запаленням. Після інфаркту міокарда зростання кількості цього білка спостерігається вже на 2-й день захворювання (при стенокардії збільшення вмісту СРБ не спостерігається). С-реактивний білок виявляється також у крові у гострій фазі ревматизму, при колагенозах, бактеріальній та вірусній інфекціях, захворюваннях на рак. У разі переходу захворювання в хронічну фазу концентрація С-реактивного білка у крові знову практично знижується до нуля і підвищується із загостренням процесу.

Відносно нова можливість використання визначення СРБ у крові — це оцінка ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень. Для цього використовують дуже чутливі методи, які дають змогу оцінити зміну концентрації білка в інтервалі < 10 мг/л.

Амілоїдний А-білок сироватки крові (SAA) — макромолекули, що характеризуються високою гетерогенністю. Вважають, що SAA беруть участь в елімінації ліпідів мікробного походження і токсинів, утворюють комплекси з ліпопротеїнами.

α_1-Антихімотрипсин є інгібітором ряду протеаз (колагенази, катепсину, хімази, еластази), які продукуються лейкоцитами.

α_1-Антитрипсин (α_1-антипротеазний інгібітор, α_1-АПІ) становить 90 % загальної антипротеолітичної активності плазми. α_1-АПІ пригнічує активність хімотрипсину, трипсину, катепсину, еластази, нейтральної протеази, колагенази, урокінази, протеаз комплементу, плазміну, реніну, гіалуронідази, деякою мірою калікреїну плазми, тромбіну, а також багатьох інших бактеріальних і гранулоцитарних протеїназ. Близько 55 % α_1-АПІ міститься поза судинами, що вказує на його участь у контролі за активністю тканинних протеаз. α_1-АПІ є важливим регулятором і контролером активності еластази, колагенази в місці запалення, вихід яких з-під контролю здатен спричинити деструкцію прилеглих тканин.

Кількість α_1-АПІ збільшується при запальних захворюваннях, при процесах клітинного розпаду, зменшується при важких захворюваннях печінки в результаті порушення синтезу α_1-антитрипсину. Спадкові порушення синтезу α_1-антитрипсину призводять до розвитку емфіземи легень у людей віком 20—40 років та неонатального гепатиту, наслідком якого може бути цироз печінки. Причиною емфіземи є відсутність механізмів інгібування еластази (а також протеїнази), яка бере участь у деструктивних процесах у легенях.

Фібриноген належить до класу β-глобулінів. Найбільш значуща функція фібриногену — участь у формуванні тромбу і зупинці кровотечі. Під впливом тромбіну він перетворюється на фібрин. Підвищена концентрація фібриногену та фібрину в ушкодженій тканині посилює міграцію в ній гранулоцитів. В інтерстиціальній тканині фібриноген формує основу для росту фібробластів і гістіоцитів, що важливо для відновлення ушкодженої тканини. Продукти деградації фібриногену і фібрину мають протизгортальну активність, здатні пригнічувати процес формування фібрину. Це сприяє відновленню кровотоку в ушкодженій тканині і посилює його дренажні функції. Фібриноген здатний діяти як опсоніни, а також зумовлювати склеювання мікроорганізмів. Фрагменти фібриногену — фібринопептиди А і В виявляють протизапальні властивості.

Фібриноген є цінним показником гемостазу (коагулограми). Визначення вмісту фібриногену проводять у передопераційний період, під час пренатальної діагностики, при запальних, серцево-судинних захворюваннях. Зростання концентрації фібриногену в крові людини є симптомом таких захворювань: гострі запальні та інфекційні захворювання (грип, туберкульоз), інсульт, інфаркт міокарда, гіпотиреоз, амілоїдоз, пневмонія, злоякісні пухлини (рак легень тощо). Підвищення фібриногену супроводжує опіки, операційні втручання, приймання естрогенів та оральних контрацептивів.

Нормальний рівень фібриногену знижується при таких захворюваннях, як ДВС-синдром захворювань печінки (гепатит, цироз), гестоз вагітних, нестача вітаміну С і B_{12}-емболія навколоплідними водами (у новонароджених), хронічний мієлолейкоз, поліцитемія. Рівень фібриногену знижується також у разі отруєнь зміїною отрутою, при прийманні анаболічних гормонів, андрогенів та риб'ячого жиру.

Фібриноген, отримуваний осадженням з плазми крові етанолом, використовують для зупинення кровотеч під час операцій, в акушерсько-гінекологічній практиці, при гемофілії та захворюваннях, пов'язаних зі зниженим вмістом фібриногену у крові.

Гаптоглобін (Hp) становить близько 25 % загальної маси α_2-глобулінів. Основною функцією білка є зв'язування гемоглобіну, розчиненого у плазмі, з утворенням комплексу гемоглобін—гаптоглобін. Hp перешкоджає втраті організмом гемоглобіну, оскільки комплекс Hp—Hb не може пройти крізь ниркові клубочки. Крім того, встановлено, що комплекс Hp—Hb має високу пероксидазну активність і бере участь у функціонуванні антиоксидантної системи організму. Комплекси Hp—Hb руйнуються клітинами ретикулоендотеліальної системи (клітини системи мононуклеарних фагоцитів), після чого глобін розщеплюється до амінокислот, гем руйнується до білірубіну й екскретується жовчю, а ферум залишається в організмі й може бути реутилізований. Гаптоглобін видаляє вільний гемоглобін із зони запалення.

Гаптоглобін бере участь у детоксикації організму. Він здатний утворювати комплекси з різними білковими й небілковими речовинами, що утворюються у процесі розпаду тканин і при загибелі клітин. Здатний інактивувати протеїнази, що виділяються гранулоцитами у міжклітинний простір після їх загибелі.

Вміст Hp свідчить про стан сполучної тканини — кількість цього білка зростає в разі деструктивних змін у тканині і знижується при терапії глюкокортикоїдами. Збільшення концентрації гаптоглобіну можливе при нефротичному синдромі, пухлинах, холестазі, колагенозах, лімфогранулематозі тощо. Зниження концентрації цього білка спостерігається при гострих і хронічних захворюваннях печінки, усіх видах гемолізу, дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази тощо.

α_1-Кислий глікопротеїн (орозомукоїд, α_1-acidglycoprotein, AGP) — білок плазми крові, що містить близько 40 % вуглеводів. Полісахаридний компонент зумовлює його здатність взаємодіяти з клітинними мембранами багатьох клітин. α_1-Кислий глікопротеїн виявляє антипротеазну здатність і активність у гальмуванні агрегації тромбоцитів. Орозомукоїд може захищати організм в умовах підвищеного продукування цитокінів запалення (наприклад, при ендотоксичному шоці). Здатний пригнічувати реактивність Т-клітин, утворення антитіл, хемотаксис, моноцитоз, фагоцитоз.

Підвищення концентрації α_1-кислого глікопротеїну спостерігається при запаленнях, злоякісних пухлинах, хронічному больовому синдромі; зниження — у ранньому дитячому віці, при прийманні контрацептивів, генетичних дефектах.

Церулоплазмін належить до класу α_2-глобулінів. Є основним транспортером купруму (містить 95 % купруму сироватки крові). Цей білок має 8 ділянок зв'язування купруму. Церулоплазмін здатний до некаталітичного видалення вільних радикалів оксигену із тканин, здатний окиснювати ароматичні феноли, поліаміни, Fe^{2+} до Fe^{3+}. У зв'язку з останньою здатністю його іноді називають фероксидазою. Церулоплазмін бере також участь у видаленні феруму, що вивільнюється з гемоглобіну еритроцитів у місці запалення, таким чином не допускаючи поглинання цього елемента мікроор-

ганізмами. Бере участь в обміні низки біологічно активних речовин, наприклад адреналіну, норадреналіну, ДОФА, серотоніну.

Зростання концентрації цього білка у крові спостерігається при гострих і хронічних інфекційних захворюваннях, цирозі, гепатиті, інфаркті міокарда, лімфогранулематозі, деяких злоякісних пухлинах, у хворих на шизофренію. Нестача церулоплазміну є результатом пригнічення його синтезу в печінці і спостерігається при хворобі Вільсона — Коновалова або тяжких ураженнях печінки. Дефіцит цього білка може бути також наслідком його втрати організмом (нефротичний синдром).

α_2-Макроглобулін (АМГ, α_2-серомукоїд) є глікопротеїном з молекулярною масою 725 кДа, міститься в α_2-глобуліновій фракції, синтезується в підшлунковій залозі. Цей білок — універсальний сироватковий інгібітор протеїназ, вміст якого у крові найвищий порівняно з іншими протеїназними інгібіторами. Він інактивує плазмін, а також знижує активність тромбіну, має антиоксидантні властивості, зв'язує гормон інсулін. Період його піврозпаду — 5 хв.

Визначення цього білка у крові не має самостійного значення. У комплексі з іншими показниками (С-реактивний білок, сіалові кислоти та ін.) відображає наявність запального процесу, насамперед при ревматизмі та ревматоїдному артриті. Зниження концентрації АМГ спостерігається при ураженнях підшлункової залози, інфаркті міокарда. У дітей вміст АМГ підвищується при нефротичному синдромі.

14.5.2. Ферменти плазми крові

Ферменти, що виявляються в нормі у плазмі або сироватці крові, умовно можна поділити на 3 групи: секреторні, індикаторні й екскреторні.

Секреторні ферменти, що синтезуються в печінці, у нормі виділяються в плазму крові, де відіграють певну фізіологічну роль. Типовими представниками цієї групи є ферменти, які беруть участь у процесі згортання крові, та сироваткова холінестераза.

Індикаторні (клітинні) ферменти потрапляють у кров із тканин, де вони виконують певні внутрішньоклітинні функції. Велика частина індикаторних ферментів у сироватці крові визначається в нормі лише в слідових кількостях. У разі ураження тих чи інших тканин ферменти з клітин потрапляють у кров, унаслідок чого їх активність у сироватці різко зростає, що є індикатором ступеня і глибини ушкодження цих тканин.

Екскреторні ферменти синтезуються переважно в печінці (лейцинамінопептидаза, лужна фосфатаза та ін.). У фізіологічних умовах ці ферменти в основному виділяються із жовчю. Механізми, що регулюють надходження цих ферментів у жовчні капіляри, не повністю з'ясовано. При багатьох патологічних процесах виділення екскреторних ферментів з жовчю порушується, а активність у плазмі крові підвищується.

Особливий інтерес для клініки становить дослідження активності індикаторних ферментів у сироватці крові, оскільки за динамікою їх активності можна оцінити функціональний стан і ступінь ураження різних органів (наприклад, печінки, серцевої і скелетної мускулатури). При гострому інфаркті міокарда особливо важливо

досліджувати активність креатинкінази, АсАТ, ЛДГ. При захворюваннях печінки, зокрема при вірусному гепатиті (хвороба Боткіна), у сироватці крові значно підвищується активність АлАТ і АсАТ, сорбітолдегідрогенази, глутаматдегідрогенази та деяких інших ферментів. Більшість ферментів, що містяться в печінці, є і в інших органах. Однак відомі ферменти, специфічні для печінкової тканини. До таких ферментів, зокрема, належить γ-глутамілтранспептидаза, або γ-глутамілтрансфераза (ГГТ). Цей фермент — високочутливий індикатор при захворюваннях печінки. Висока активність ГГТ відзначається при гострому інфекційному або токсичному гепатиті, цирозі печінки, внутрішньопечінковому або позапечінковому закупорюванні жовчних шляхів, первинному чи метастатичному пухлинному, а також алкогольному ураженні печінки. Іноді підвищення активності ГГТ спостерігається в разі застійної серцевої недостатності, рідко — після інфаркту міокарда, при панкреатитах, пухлинах підшлункової залози. Органоспецифічними ферментами для печінки вважаються також гістидаза, сорбітолдегідрогеназа, аргіназа та орнітинкарбамоїлтрансфераза. Зміна активності цих ферментів у сироватці крові свідчить про ураження печінкової тканини.

14.5.3. Гіпо-, гіпер-, диспротеїнемії. Парапротеїнемії

У клінічній практиці трапляються стани, що характеризуються змінами як концентрації загального білка плазми крові, так і відсоткового співвідношення окремих білкових фракцій. Зміна концентрації білка може супроводжуватись як зменшенням концентрації загального білка (*гіпопротеїнемія)*, так і збільшенням (*гіперпротеїнемія*). Гіпопротеїнемія практично завжди пов'язана зі зниженням концентрації альбумінів крові (*гіпоальбумінемія*), гіперпротеїнемія є результатом підвищення концентрації глобулінів (*гіперглобулінемія*).

Гіпопротеїнемія — найпоширеніший вид змін концентрації білків крові і спостерігається при більшості захворювань внутрішніх органів.

Абсолютна гіпопротеїнемія розвивається внаслідок:

1) недостатнього надходження білків в організм з їжею (голодування, пухлини стравоходу, виразка шлунка та інші стани, що супроводжуються порушенням травлення та всмоктування білків у травному каналі);

2) порушення синтезу білків у печінці (паренхіматозні гепатити, цирози, злоякісні новоутворення, тиреотоксикоз, дія деяких хімічних сполук);

3) посиленого катаболізму білків в організмі, що спостерігається при дефіциті енергетичних і пластичних ресурсів (термічні опіки, злоякісні новоутворення, гіпертермія, порушення гормонального статусу організму);

4) втрати білка організмом при хронічних захворюваннях нирок з нефротичним компонентом (вміст білка може знижуватися до 25—30 г/л) або з кров'ю в разі кровотеч;

5) *дефектопротеїнемії,* яка виникає як результат спадкового порушення синтезу білків крові (альбумінемія, α-глобулінемія, відсутність або дефіцит церулоплазміну при хворобі Вільсона — Коновалова та ін.).

Відносна гіпопротеїнемія розвивається внаслідок збільшення об'єму рідкої частини крові (при анурії, порушенні регуляції водно-сольового обміну при гіперсекреції антидіуретичного гормону або альдостерону, метаболічному ацидозі тощо).

Гіперпротеїнемія — збільшення загальної кількості білків плазми — також буває абсолютною та відносною. Найчастіше розвивається *відносна гіперпротеїнемія*, яка є ознакою зневоднення організму. Цей тип гіперпротеїнемії буває при опіках, генералізованому перитоніті, холері, нецукровому діабеті, хронічному нефриті в стадії поліурії, респіраторному ацидозі тощо.

Абсолютна гіперпротеїнемія розвивається рідко і пов'язана з підвищенням рівня γ-глобулінів у результаті токсичного або інфекційного процесу. Збільшення загальної кількості білка до 200 г/л можливе за рахунок патологічних білків — *парапротеїнів*.

Диспротеїнемії — це зміни співвідношення окремих білкових фракцій за нормального вмісту загального білка. Найбільш виражені диспротеїнемії при ураженні органів і систем, в яких здійснюється синтез білків плазми крові. Нижче наведено можливі диспротеїнемії та причини їх виникнення.

Основними причинами гіпоальбумінемій є:

1) зниження синтезу альбумінів (недостатнє харчування, дефекти травлення та всмоктування білків у травному каналі, деструктивні зміни в печінці);

2) аномальні втрати альбумінів (через нирки, кровотечі, анафілактичний шок, утворення ексудатів, транссудатів тощо).

Гіпоальбумінемія може бути первинною і набутою (вторинною).

До *первинної гіпоальбунемії* належать *анальбумінемія* та *подвійна альбумінемія*. Ці спадкові аномалії трапляються рідко. При анальбумінемії концентрація альбумінів у крові може знижуватися до 10 г/л. Подвійна альбумінемія характеризується наявністю на електрофореграмі сироватки крові двох ідентичних гомогенних ліній у зоні альбумінів.

Вторинна гіпоальбумінемія спостерігається при голодуванні, довготривалій обтураційній жовтяниці, портальному цирозі, вірусному гепатиті. Значне зниження концентрації альбумінів у сироватці крові спостерігається при хронічному ураженні нирок — нефротичному синдромі (до 5 г/л, при зниженні вмісту загального білка до 25—30 г/л). Крім того, концентрація альбумінів знижується при опіках, інфекційних хворобах, туберкульозі, злоякісних пухлинах (ракова кахексія), лейкемії, анемії, інфаркті міокарда, вагітності, гіпергідратації тощо. При деяких захворюваннях і станах (підвищена секреція кортизолу й тиреоїдних гормонів, після значних хірургічних втручань тощо) посилюється катаболізм альбумінів, що також призводить до гіпоальбумінемії.

Гіперальбумінемія спостерігається рідко, має відносний характер і є наслідком гіпо- та дегідратації.

Зниження концентрації α-глобулінів спостерігається при тяжких дистрофічних процесах у печінці, цирозах, мієломі.

Підвищення вмісту α_1- та α_2-глобулінів у крові спостерігається при гострих і підгострих запальних процесах (дифтерії, крупозній пневмонії, пієлоциститі, холециститі та ін.), алергічних, стресових станах, некробіотичних процесах, механічній жовтяниці, вагітності. Збільшення фракції α_2-глобулінів є сигналом загострення хронічного захворювання, спостерігається в перші години інфаркту міокарда.

Підвищення вмісту білків ***β-глобулінової фракції*** завжди спостерігається при первинних і вторинних гіперліпопротеїнеміях, хронічних інфекціях, цирозі печінки, токсичних ураженнях печінки, обтураційній жовтяниці, цукровому діабеті, злоякісних пухлинах, кахексії, голодуванні, вагітності та ін.

Зниження β-глобулінів супроводжує гіпо-β-ліпопротеїнемію.

Розвиток ***гіпогаммаглобулінемії*** пов'язаний зі спадковими ураженнями гуморального імунітету та плазмоцитарної тканини (хвороба Брутона, агаммаглобулінемія швейцарського типу) або з вторинним пригніченням імунореактивної тканини токсинами та токсикоінфекційними впливами і втратою феруму (захворювання нирок, опіки, екземи тощо), лікуванням кортикостероїдами, імунодепресантами, хіміотерапією, терапією радіовипромінюванням тощо.

Гіпергаммаглобулінемія зумовлена загальним підвищенням вмісту практично усіх класів імуноглобулінів (при септичних інфекціях, пневмонії, скарлатині, колагенозах, пухлинах, токсичному ураженні печінки, СНІДі, обтураційній жовтяниці, аутоімунних захворюваннях, цирозі печінки, циститах, голодуванні та ін.).

Парапротеїнемія зумовлена наявністю патологічних імуноглобулінів (PIg), які секретуються одним клоном В-лімфоцитів і в нормі не виявляються. Ці білки з'являються у крові та сечі у хворих з ознаками деструкції, алергії, з новоутвореннями, запаленнями. Прикладами парапротеїнів можуть бути білок Бенс-Джонса, кріоглобуліни та деякі інші. За хімічною будовою ці білки подібні до імуноглобулінів, але не мають властивостей антитіл.

При мієломній хворобі в сечі спостерігається наявність *білка Бенс-Джонса.* Цей білок складається з легких ланцюгів імуноглобулінів, має невелику молекулярну масу, тому легко проходить через нирковий фільтр. Характерною ознакою цього білка є те, що він випадає в осад за температури сечі 40—60 °С і знову розчиняється при подальшому нагріванні до 85—100 °С.

До парапротеїнів належать також *кріоглобуліни.* Встановлено, якщо їх преципітація настає за температури 15 °С, *кріоглобулінемія* проходить без симптомів. У разі, якщо цей поріг вищий, можуть розвиватися тяжкі циркуляторні розлади (кропив'янка, гангрена кінцівок тощо). Кріоглобуліни, що утворюють гель при температурі 37 °С, небезпечні появою тромбозів. Кріоглобуліни можна виявити при цирозі печінки, лейкозі, малярії, інфаркті міокарда, туберкульозі, мієломі, макроглобулінемії Вальденстрема, хронічних ураженнях нирок і т. ін. Наявність кріоглобулінів у крові визначають після того, як сироватку крові хворого витримують у холодильнику 12 год при 4 °С.

Підвищення концентрації парапротеїнів у крові значно збільшує концентрацію загального білка (до 200 г/л), в'язкість крові, осадові проби стають різко позитивними.

14.6. ЛІПОПРОТЕЇНИ ПЛАЗМИ КРОВІ

Ліпопротеїни — це клас складних білків, простетичною групою яких є різноманітні ліпіди. Зокрема, у складі ліпопротеїнів знайдено нейтральні жири, вільні жирні кислоти, фосфоліпіди, холестерол та його ефіри.

У вільному стані містяться переважно у плазмі крові і здійснюють перенесення ліпідів з печінки в інші органи.

Плазмові ліпопротеїни мають характерну будову: у середині ліпопротеїдної часточки розміщене ядро (жирова крапля), що містить неполярні ліпіди (триацилгліцероли, етерифікований холестерол) (рис. 14.4). Ядро оточене оболонкою, до складу якої входять фосфоліпіди, білок і вільний холестерин. Товщина цієї оболонки становить 2,0—2,5 нм, що відповідає половині товщини бішарових фосфоліпідних клітинних мембран. Наявність зовнішньої гідрофільної оболонки в ліпопротеїнах забезпечує розчинність їх у воді і тим самим пристосовує ці багаті на ліпіди структури (від 50 до 90 % ліпідів) для транспортування ліпідів з тонкої кишки в жирові депо та інші тканини.



Рис. 14.4. **Схема будови ліпопротеїнів плазми крові** (*за Robert K. Murray et al., 2003*)

За основу сучасної клініко-біохімічної класифікації ліпопротеїнів плазми крові людини взято їх розділення в умовах ультрацентрифугування та флотації. Є певна відповідність між класами ліпопротеїнів, що розділяються при застосуванні зазначених двох методів фракціонування. Розрізняють β-ліпопротеїни дуже низької щільності, або пре-β-ЛП, ліпопротеїни низької щільності, або β-ЛП, ліпопротеїни високої щільності, або α-ЛП, та жирні кислоти в комплексі з альбумінами.

Білки, що входять до складу ліпопротеїнів, дістали назву аполіпопротеїнів (апопротеїнів, апобілків, Апо). Є сім класів таких білків (A, B, C, D, E, G, F), до яких на-

лежать 10 основних апопротеїнів: A-1, A-2, A-4, B-48, B-100, C-1, C-2, C-3, D та E, що входять до складу певних ліпопротеїнів у різних кількісних співвідношеннях (табл. 14.4). Ці білки несуть сигнали, що регулюють надходження певних ліпідів у специфічні тканини-мішені і вихід ліпідів із цих тканин.

Таблиця 14.4. **Хімічний склад основних ліпопротеїнів плазми крові людини, %**

Ліпопротеїни	Білки	Ліпіди (всього)	Фракції ліпідів, % від загальної кількості ліпідів				Апобілки
			Триацил-гліцероли	Холестерол		Фосфоліпіди	
				Усього	X_e/X_c		
ХМ	1—2	98—99	88	4	1/3	8	B-48, C, E
ЛПДНЩ	7—10	90—93	57	23	8/15	20	B-100, C, E
ЛПНЩ	21	79	14	58	10/48	28	B-100
ЛПВЩ	45	55	18	38	8/30	44	A

14.6.1. Утворення хіломікронів

Хіломікрони — найбільші ліпопротеїни, являють собою крапельки, що складаються майже з чистих триацилгліцеролів, оточених дуже тонким шаром білків (менш як 2 %). Хіломікрони синтезуються в ендоплазматичному ретикулумі мукозних клітин тонкої кишки. Вони переносять триацилгліцероли з тонкої кишки в жирові депо та печінку. До складу хіломікронів входить також вільний та етерифікований холестерол. Хіломікрони проходять через базальну мембрану ентероцитів і через систему лімфатичних судин потрапляють у магістральну лімфатичну протоку, а потім — у кров.

14.6.2. Утворення ліпопротеїнів плазми крові

Крім хіломікронів, у крові є й інші класи ліпопротеїнів, які слугують транспортними засобами для перенесення кров'ю жирів, холестеролу та його ефірів.

Ліпопротеїни низької щільності частково утворюються ендоваскулярно з попередника ЛПДНЩ під впливом ліпопротеїнової ліпази ендотеліального походження, також частково синтезуються у печінці (50 %). Вони є головною транспортною формою холестеролу, вміст якого в ліпопротеїдних часточках найвищий і досягає 58 %, тому ЛПНЩ та ЛПДНЩ дістали назву атерогенних ліпопротеїнів. Вміст ЛПНЩ у плазмі крові здорової людини становить 3,0—4,5 г/л. При β-гіперліпопротеїнемії виникає атерогенна ситуація, оскільки значно підвищується концентрація в плазмі холестеролу.

ЛПНЩ поглинаються клітинами різних органів за механізмом піноцитозу після взаємодії цих ліпопротеїнів з ЛПНЩ-специфічними рецепторами на плазматичних мембранах. Біологічна роль рецепторів ЛПНЩ полягає в забезпеченні всіх клітин організму достатньою кількістю холестеролу, необхідного для побудови біологічних мембран та синтезу фізіологічно активних продуктів біотрансформації холестеролу

— жовчних кислот, статевих гормонів, кортикостероїдів. Відповідно до зазначеного, найбільша кількість рецепторів ЛПНЩ міститься в плазматичних мембранах клітин печінки, статевих та надниркових залоз.

Генетично успадковане порушення синтезу рецепторів ЛПНЩ призводить до розвитку сімейної гіперхолестеролемії (СГХ), яка проявляється накопиченням ЛПНЩ у плазмі та вираженою гіперхолестеролемією вже в ранньому дитячому віці.

Ліпопротеїни високої щільності синтезуються в печінці, багаті на фосфоліпіди (до 30 %) і холестерол. Вони здійснюють транспортування холестеролу від периферичних тканин до печінки. На рис. 14.5 зображено роль трьох ферментів — ГОЛП, ЛХАТ, ЛПЛ у вищезазначеному циклі ЛПВЩ, у результаті якого відбувається перенесення холестеролу з різних тканин у печінку.

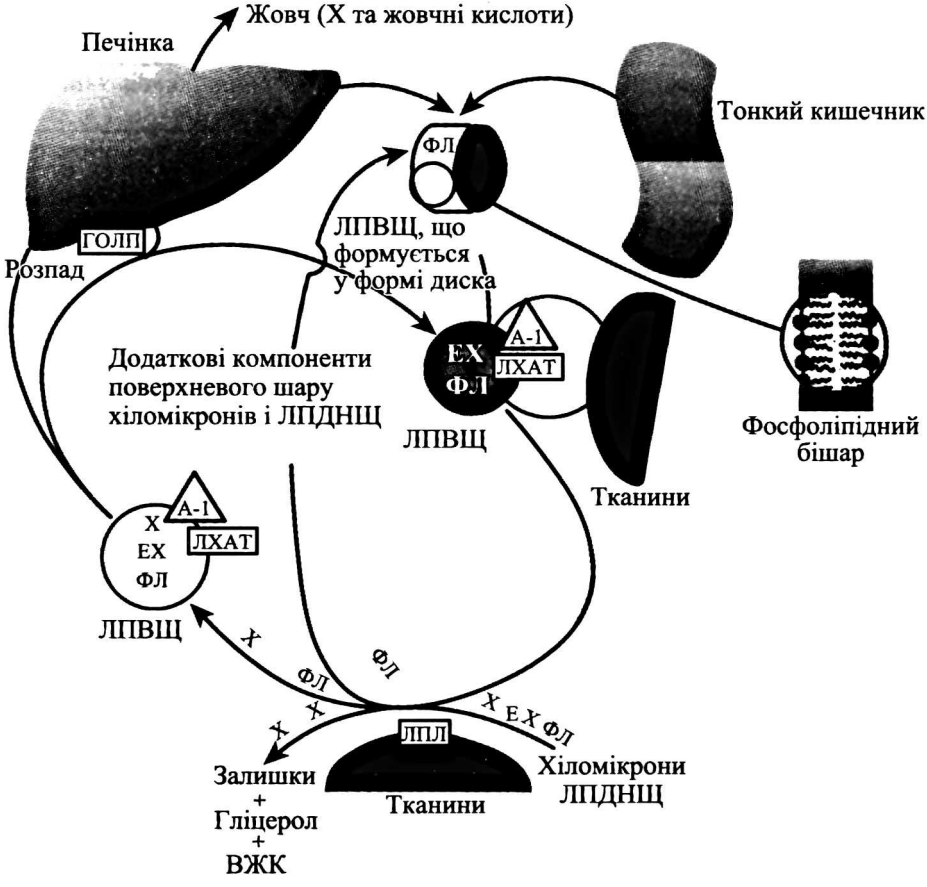


Рис. 14.5. **Метаболізм ЛПВЩ** (*за Robert K. Murray et al., 2003*):
ГОЛП — гепариносаджувальна ліпаза печінки; ЛХАТ — лецитинхолестеролацилтрансфераза; ЛПЛ — ліпопротеїнліпаза; Х — холестерол; ЕХ — ефір холестеролу; ФЛ — фосфоліпід; ВЖК — вільні жирні кислоти; А-I — апобілок А-I

14.7. ЗГОРТАЛЬНА, АНТИЗГОРТАЛЬНА ТА ФІБРИНОЛІТИЧНА СИСТЕМИ КРОВІ

Згортальна система є складним комплексом, який включає ферменти і неферментні білки плазми, йони кальцію тощо. Розвиток кровотечі в разі ушкодження судин вимагає швидкої реакції. Це забезпечується тим, що згортальна система працює за принципом каскаду. У каскаді кожний компонент зумовлює активацію наступної ланки. Це забезпечує лавиноподібний ефект і швидке усунення кровотечі. Є 12 факторів згортання крові. У табл. 14.5 наведено їх номенклатуру (згідно з рекомендаціями Міжнародного номенклатурного комітету).

Таблиця 14.5. **Основні функції та вміст у плазмі крові факторів згортання крові** (*за С.Є. Северином, 2004*)

Фактор	Тривіальна назва	Вміст у плазмі крові, г/л	Функції
I	Фібриноген	2—4	Розчинний білок — попередник фібрину
Ia	Фібрин	—	Утворює фібринний гель
II	Протромбін	0,1	Профермент*
IIa	Тромбін	—	Протеаза, що перетворює фібриноген на фібрин і активує фактори V, VII, VIII, XIII, C
III	Тканинний фактор	—	Білок-активатор мембранного комплексу VIIa-ТФ-Ca^{2+}
IV	Ca^{2+}	0,9—1,2 ммоль/л	Опосередковує взаємодію ферментів прокоагулянтного шляху з фосфатидилсерином
V	Проакцелерин	0,01	Попередник білка-активатора мембранного комплексу Xa-Va-Ca^{2+}
Va	Акцелерин	—	Білок-активатор мембранного комплексу
VII	Проконвертин	0,015	Профермент*
VIIa	Конвертин	—	Протеаза*, що активує фактори X та XI
VIII	Неактивний антигемофільний фактор A (неактивний антигемофільний глобулін)	0,01—0,02	Попередник білка-активатора мембранного комплексу IXa-VIIIa-Ca^{2+}
VIIIa	Активний антигемофільний фактор A (активний антигемофільний глобулін)	—	Білок-активатор мембранного комплексу IXa-VIIIa-Ca^{2+}
IX	Неактивний антигемофільний фактор B (неактивний фактор Кристмаса)	0,003	Профермент

Закінчення табл. 14.5

Фактор	Тривіальна назва	Вміст у плазмі крові, г/л	Функції
IXa	Активний антигемофільний фактор В (активний фактор Кристмаса)	—	Протеаза*, що активує фактор X
X	Неактивний фактор Стюарта — Провера	0,01	Профермент*
Xa	Активний фактор Стюарта — Провера	—	Протеаза*, що активує фактор II
XI	Неактивний плазмовий попередник тромбопластину	0,005	Профермент контактного шляху згортання крові
XIa	Активний плазмовий попередник тромбопластину	0,03	Протеаза, що активує фактор IX
XII	Неактивний фактор Хагемана	—	Профермент контактного шляху згортання крові
XIIa	Активний фактор Хагемана	—	Протеаза, що активує фактор XI, прекалікреїн, плазміноген
XIII	Неактивна трансглутамідаза (неактивний фібринстабілізувальний фактор)	0,01—0,02	Профермент
XIIIa	Активна трансглутамідаза (активний фібринстабілізувальний фактор)	—	Каталізує утворення амідних зв'язків між молекулами фібрину-мономеру, фібрином, фібрин-ектином
	Прекалікреїн	0,05	Профермент контактного шляху згортання крові
	Калікреїн	—	Протеаза, що активує фактор XII, плазміноген
	ВМК	0,06	Білок-активатор контактного шляху згортання крові

Примітка. * Містить залишки карбоксиглутамінової кислоти, необхідної для утворення мембранних ферментних компонентів прокоагулянтного шляху згортання крові.

14.7.1. Утворення фібринового тромбу

Утворення фібринового тромбу починається з перетворення розчинного білка плазми крові фібриногену на нерозчинний фібрин. *Фібриноген (фактор I)* — глікопротеїн з молекулярною масою 340 кДа. Він синтезується в печінці і міститься у плазмі крові в концентрації 8,02—12,9 мкмоль/л. Будова фібриногену представлена трьома глобулярними доменами, по одному на кожному кінці молекули (домени D) і один посередині (домен E). Домени відокремлені один від одного ділянками поліпеп-

тидних ланцюгів, що мають стрижнеподібну конфігурацію. З центрального домену Е виступають N-кінцеві фрагменти А- і В-ланцюгів Аα і Вβ (рис. 14.6).

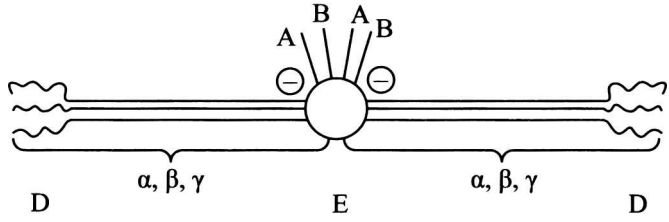


Рис. 14.6. **Будова фібриногену** (*за С.Є. Северином, 2004*)

До складу кожної із субодиниць входить по одному Аα-, Вβ- та γ-ланцюгу, які сполучені один з одним дисульфідними зв'язками (—S—S—). Великі літери відповідають тим ділянкам, які відщеплюються під дією тромбіну при перетворенні фібриногену на фібрин. Фрагменти А в ланцюгах Аα і В у ланцюгах Вβ містять велику кількість залишків аспартату й глутамату. Це створює сильний негативний заряд на N-кінцях молекул фібриногену і перешкоджає їх агрегації.

14.7.2. Шляхи активації системи згортання крові

Активація каскаду згортання крові відбувається двома можливими шляхами. Ці шляхи активуються різними факторами за різних умов і на певному етапі зливаються в єдиний загальний шлях коагуляції. Розглянемо докладніше ці шляхи.

Внутрішній шлях коагуляції. Активація цього механізму відбувається під час взаємодії крові з аномальною судинною поверхнею або із зафіксованими на судинній поверхні тромбоцитами (атеросклеротична бляшка, запалений ендотелій при виразці або передвиразковому стані травного каналу тощо). Основні етапи цього механізму такі:

1) активація фактора Хагемана за допомогою калікреїну. Цей фермент утворює активний фактор XIIa, відщеплюючи від фактора Хагемана фрагмент масою 28 кДа;

2) фактор XIIa діє на фактор XI, утворюючи з нього фактор XIa — активний тромбопластин плазми;

3) активація фактора Кристмаса. Фактор XIa за обов'язкової участі йонів Ca^{2+} відщеплює від фактора IX фрагмент масою 9 кДа. У результаті утворюється активна серинова протеїназа — фактор Xia;

4) активація фактора X. Під дією фактора XIa відбувається утворення фактора Xa, цей фактор є сериновою протеїназою, яка складається з двох молекулярних форм — Xa-α та Xa-β. Для успішного перебігу цього процесу необхідна участь фактора VIII та йонів Ca^{2+};

5) перетворення протромбіну на тромбін. Процес відбувається за участю протеїнази Xa за наявності йонів Ca^{2+} та фактора Va (активний акцелерин), який зв'язує фактор Xa і збільшує швидкість реакції в десятки тисяч разів. У результаті утворюється велика кількість тромбіну — ферменту, що є сериновою протеїназою і має трипсиноподібну активність;

6) заключний етап каскаду коагуляції полягає в перетворенні фібриногену на фібрин. У результаті взаємодії з тромбіном відбувається відщеплення фібринопептидів А і В з утворенням фібрин-мономеру з формулою $(\alpha, \beta, \gamma)_2$. Фібрин-мономер утворює нерозчинні нитки полімеру, які становлять основу кров'яного згустка;

7) ретракція тромбу відбувається внаслідок зв'язування бічних радикалів лізину та глутаміну під дією *трансглутамінази* (фактора XIII). Утворюються ковалентні зв'язки між окремими ланцюгами фібрину, що призводить до стабілізації фібринової сітки.

Зовнішній шлях коагуляції значно корочший. Він активується в разі ушкодження кровоносних судин та прилеглих тканин. З ушкоджених тканин у кров виходить ліпопротеїновий тканинний фактор (фактор III, тканинний тромбопластин). Цей фактор модифікує проконвертин (фактор VII), спричинюючи його активацію і перетворення на активну протеїназу — конвертин (фактор VIIa). За наявності йонів Ca^{2+} відбувається активація фактора X конвертином, тобто запускається загальний шлях коагуляції, як було розглянуто вище. На рис. 14.7 наведено загальну схему каскаду коагуляції за обома шляхами.

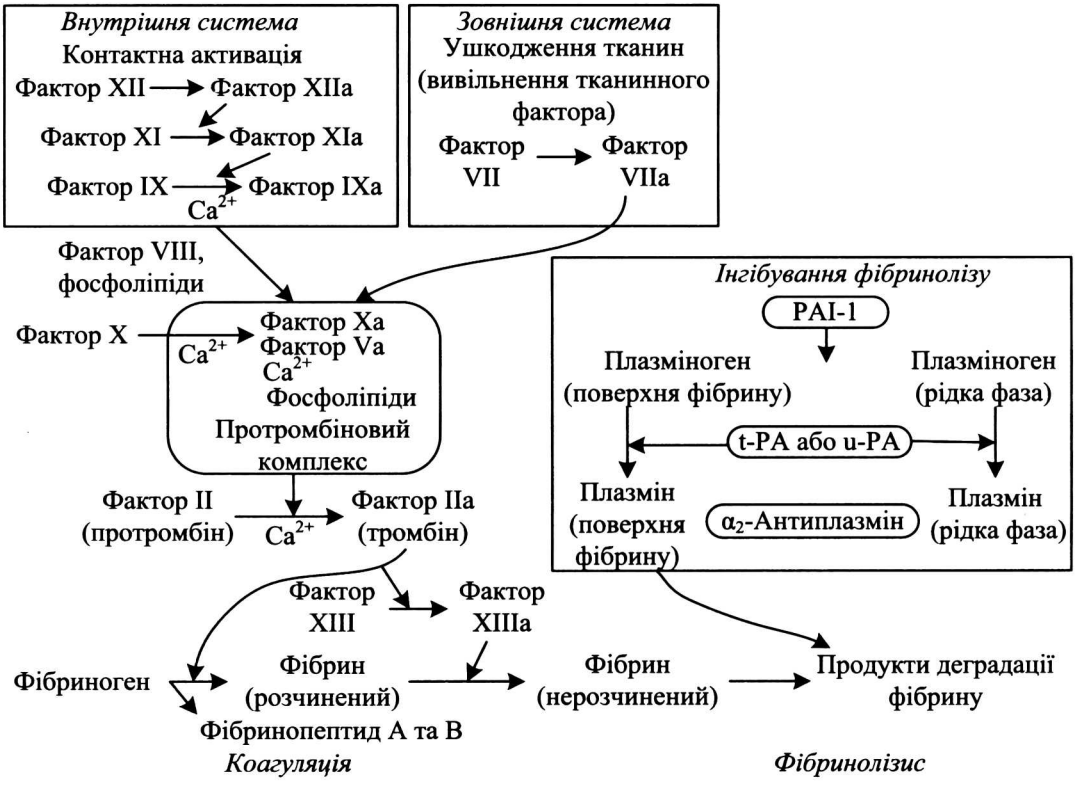


Рис. 14.7. **Схема каскаду коагуляції:**
PAI-1 — інгібітор активатору плазміногену 1, t-PA — тканинний активатор плазміногену, u-PA — урокіназний активатор плазміногену

14.7.3. Вітамін К і коагуляція крові

Вітамін К є абсолютно необхідним для нормального перебігу реакцій коагуляції. Основною функцією вітаміну К є його участь у ферментативному γ-карбоксилуванні таких факторів згортання: II, VII, IX та X. У результаті цього процесу глутамінова кислота пептидних ланцюгів цих факторів перетворюється на γ-карбоксиглутамінову кислоту, що зумовлює значне зростання спорідненості цих факторів до йонів Ca^{2+}. Як наслідок полегшується зв'язування білків з фосфоліпідами клітинних мембран та запуск каскаду згортання крові.

Нестача вітаміну К порушує зв'язок з йонами Ca^{2+}, призводить до порушення карбоксилування проферментів прокоагулянтного шляху і супроводжується підшкірними та внутрішніми кровотечами.

Похідні вітаміну К — дикумарол і варфарин (рис. 14.8) — інгібують тіолзалежні ферменти вітаміну К — 2,3-епоксидредуктазу та вітамін К-редуктазу, зумовлюючи гальмування згортання крові. Ці препарати застосовують у клініці для запобігання тромбозам.

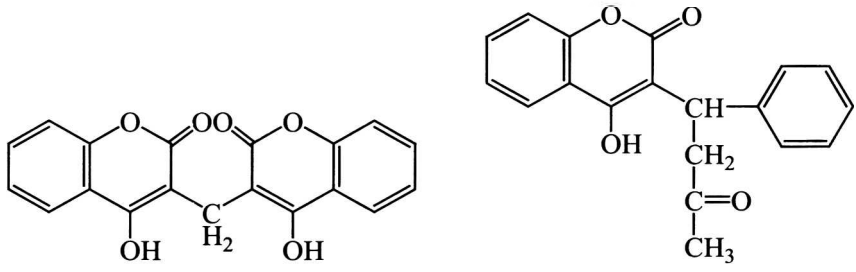


Рис. 14.8. **Похідні вітаміну К**

14.7.4. Спадкові порушення процесу згортання крові

Порушення в роботі системи гемостазу мають назву *коагулопатії*. Вони мають переважно характер генетичного дефекту синтезу факторів коагуляції. Клінічно такі дефекти проявляються як зниження згортальної активності крові, схильність до кровотеч навіть при незначних ушкодженнях. Розрізняють три типи коагулопатій: гемофілії, А-(гіпо-)фібриногенемії та дисфібриногенемії.

Гемофілії. До цієї групи коагулопатій належать захворювання, природою яких є спадкова відсутність одного або кількох факторів системи гемостазу. Для цих захворювань характерні значні, небезпечні для життя кровотечі внаслідок незначних ушкоджень (носові кровотечі, садна, дрібні порізи тощо). У клініці розрізняють такі види гемофілій.

Гемофілія А (хвороба Віллебранда) зумовлена нестачею фактора VIII. Відповідний ген міститься в Х-хромосомі. Передається як рецесивна ознака, причому проявляється в основному в чоловіків.

Гемофілія В (хвороба Кристмаса). Причиною захворювання є порушення синтезу фактора IX.

Гемофілія С. Захворювання розвивається в разі порушення синтезу фактора XI. Оскільки при гемофілії С ушкоджується лише внутрішній шлях коагуляції, зумовлені нею кровотечі менш виражені, ніж зумовлені гемофіліями А і В, при яких блокуються обидва шляхи.

А-(гіпо-)фібриногенемії розвиваються за повної або часткової відсутності в плазмі фібриногену, що зумовлює тяжкі кровотечі через повну відсутність здатності крові до згортання. Захворювання передається як аутосомна рецесивна ознака.

Дисфібриногенемії. Ця група патологій виникає внаслідок мутацій у генах, що кодують синтез фібриногену. Внаслідок таких мутацій відбуваються амінокислотні заміни в поліпептидних ланцюгах цього білка. Ці зміни зумовлюють зміну конформації димеру фібриногену, наслідком чого є порушення процесу утворення нерозчинного фібрину.

14.7.5. Антизгортальна система крові

Природною противагою системі гемостазу в організмі є антикоагуляційна система. Її основна функція — запобігання внутрішньосудинному згортанню крові та утворенню тромбів. До складу цієї системи входять сполуки, які перешкоджають активації системи гемостазу всередині судин. Ці сполуки мають назву *антикоагулянтів*. За функціями антикоагулянти є інгібіторами деяких білкових факторів коагуляції. Зниження їх рівня у плазмі може призводити до тромбозу. До антикоагулянтів належать такі сполуки.

Антитромбіни. Ця група складається з білків — інгібіторів тромбіну. Найпотужнішим з них є антитромбін III. На його частку припадає близько 80—90 % антикоагулянтної активності крові. Він інактивує ряд серинових протеаз крові: тромбін, фактори IXa, Xa, XIIa, калікреїн, плазмін та урокіназу. Антитромбін III не інгібує фактор VIIa і не впливає на фактори у складі мембранних комплексів. Він інгібує серинові протеїнази каскаду згортання, блокуючи, крім тромбіну, фактори IXa, Xa, XIa, XIIa. Антикоагулянтна активність антитромбіну III значно зростає за наявності гепарину.

У результаті взаємодії з гепарином антитромбін III набуває конформації, за якої підвищується його спорідненість до серинових протеаз крові. Після утворення комплексу антитромбін III — гепарин-фермент з нього вивільнюється гепарин, що може приєднуватися до інших молекул антитромбіну.

При спадковому дефіциті антитромбіну III в молодому віці спостерігаються тромбози та емболії судин, небезпечні для життя.

Гепарин є гетерополісахаридом, молекула якого складається з дисахаридних фрагментів. Ці фрагменти повторюються і містять залишки *D*-глюкуронової або *L*-ідуронової кислоти і N-ацетилглюкозамін. В організмі гепарин синтезується гепариноцитами печінки, легенів та кровоносних судин. Існує у формі як поодиноких по-

лісахаридних ланцюгів, так і протеогліканів. Головною функцією гепарину є активація антитромбіну III.

α_1-Інгібітор протеїназ (α_1-антитрипсин). Цей фактор за природою є глікопротеїном α_1-глобулінової фракції. α_1-Антитрипсин інгібує тромбін, фактор XIa, калікреїн, проте його не розглядають як важливий інгібітор факторів згортання крові. α_1-Антитрипсин в основному на тканинному рівні інгібує панкреатичні й лейкоцитарні протеази, колагенази, ренін, урокіназу.

α_2-Макроглобулін. Як і попередній фактор, α_2-макроглобулін є інгібітором протеїназ з широкою субстратною специфічністю. На відміну від інших він може інгібувати не тільки серинові, а й тіолові, карбокси- та металопротеїнази. Порівняно з іншими інгібіторами протеїназ концентрація α_2-макроглобуліну в крові найвища, а його інгібіторна активність стосовно тромбіну не залежить від гепарину.

Крім власних антикоагулянтів організму, в природі існують сполуки рослинного походження, які мають антикоагулянтну активність. Ці речовини мають назву *кумарини.* Вони є антагоністами вітаміну К, оскільки заважають нормальному перебігу процесу γ-карбоксилування факторів коагуляції (II, VII, IX та X). Синтетичні похідні кумаринів (неодикумарин, синкумар) застосовують у клініці для профілактики та лікування тромбозів.

Інгібітори ферментів згортання крові. Фізіологічні інгібітори згортання крові відіграють важливу роль у підтриманні гемостазу, оскільки вони зберігають кров у рідкому стані і перешкоджають поширенню тромбу за межі ушкодженої ділянки судини. Тромбін, що утворюється в результаті реакцій прокоагулянтного і контактного шляхів згортання крові, вимивається потоком крові з тромбу. Він може інактивуватися при взаємодії з інгібіторами ферментів згортання крові або активувати антикоагулянтну фазу, що гальмує утворення тромбу.

Антикоагулянтна фаза згортання крові має бути обмежена не тільки в просторі, а й у часі. Ця фаза обмежує час існування активних факторів у крові й ініціюється тромбіном. Отже, тромбін, з одного боку, прискорює згортання крові, як останній фермент каскаду реакцій коагуляції, а з іншого — гальмує його, зумовлюючи утворення ферментних комплексів антикоагулянтної фази на неушкодженому ендотелії судин. Цей етап — короткий каскад реакцій, в якому, крім тромбіну, беруть участь білок-активатор тромбомодулін (Тм), вітамін К-залежна серинова протеїназа протеїн С, білок-активатор S і фактори Va і VIIa. У каскаді реакцій антикоагулянтної фази послідовно утворюються 2 мембранних комплекси — IIa-Тм-Ca^{+2} і Ca-S-Ca^{+2}.

14.7.6. Роль тромбоцитів у гемостазі

Здатність тромбоцитів приєднуватися до ушкодженої поверхні стінки судини (адгезія) і один до одного (агрегація), зв'язуватися з фібрином, утворюючи тромбоцитарний тромб, і секретувати в місці ушкодження судини гемостатичні фактори визначає їх роль у гемостазі. Простациклін утворюється з арахідонової кислоти в ендотелії судин і надходить у кров. Синтез і секрецію простацикліну ендотеліальними кліти-

нами стимулюють тромбін, гістамін, ангіотензин II та калікреїн. Він реалізує свою дію через аденілатциклазну систему передачі сигналу. Взаємодія простацикліну з рецептором зумовлює активацію протеїнкінази А. Активна протеїнкіназа А фосфорилює і таким чином активує Ca^{+2}-АТФазу і Ca^{+2}-транслоказу. Це призводить до зменшення вмісту Ca^{2+} в цитоплазмі тромбоцитів, збереження ними дископодібної форми та зниження здатності до агрегації.

Активація тромбоцитів супроводжується появою на поверхні плазматичної мембрани негативно заряджених ділянок, утворених фосфатидилсерином. Основні індуктори активації та агрегації тромбоцитів — фактор Віллебранда, колаген, тромбін, АДФ.

14.7.7. Фібриноліз

Як і антикоагулянтна, фібринолітична система є ендогенною противагою системи гемостазу. Основна її функція — розчинення внутрішньосудинних тромбів, які можуть утворюватися при гіперфункції згортальної системи. Тромб розчиняється протягом кількох днів після утворення. Руйнування фібрину у складі тромбу відбувається під дією серинової протеїнази плазміну і має назву ***фібринолізу***.

Фібриноліз складається з двох послідовних етапів.

1. Ферментативне розщеплення неактивного *плазміногену* з утворенням активної протеїнази — *плазміну (фібринолізину)*. Активаторами цього процесу є фактор XIIa та інші тканинні й судинні ферменти. Одним із найважливіших є урокіназа, яка синтезується в нирках.

2. Активний плазмін розщеплює фібрин згустка до дрібних пептидів, які виводяться із сечею. Рівень цих пептидів має діагностичне значення — його підвищення свідчить про посилення внутрішньосудинного згортання крові.

Процес активації плазміногену та перехід його в активний плазмін відбувається постійно і протидіє тромбоутворенню. Глікопротеїн α_2-*антиплазмін* є антагоністом плазміну і запобігає лізису тромбів у місцях ушкоджень. Зниження його концентрації призводить до підвищеної кровоточивості.

Оскільки проблема тромбозів у клініці залишається досить гострою, розроблено кілька препаратів, які використовують для лізису тромбів, а також для профілактики їх утворення. Більшість цих препаратів є компонентами фібринолітичної системи.

Фібринолізин (плазмін) отримують з плазміногену донорської крові, активуючи його трипсином.

Урокіназу виділяють з клітин нирок людини.

Стрептокіназу отримують із культури β-гемолітичного стрептокока групи С. На відміну від решти активаторів-протеїназ стрептокіназа може активувати плазміноген без розщеплення внутрішньомолекулярного пептидного зв'язку.

Актилізе (альтеплазма) — рекомбінантний людський тканинний активатор плазміногену, глікопротеїн, що перетворює плазміноген безпосередньо на плазмін.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Підвищення активності якого ферменту використовують у ранній діагностиці інфаркту міокарда?
   A. Аланінамінотрансферази
   B. Аспартатамінотрансферази
   C. Лактатдегідрогенази
   D. Креатинкінази МВ
   E. Лужної фосфатази

2. Підвищення активності якого ферменту використовують у діагностиці гострого гепатиту?
   A. АЛТ
   B. Лейцинамінопептидази
   C. Лактатдегідрогенази
   D. Креатинкінази
   E. Лужної фосфатази

3. Підвищення активності цього ферменту використовують у діагностиці захворювань, пов'язаних із застоєм жовчі:
   A. АЛТ
   B. Глутаматдегідрогенази
   C. Лактатдегідрогенази
   D. Креатинкінази
   E. Лужної фосфатази

4. Вкажіть білок гострої фази:
   A. Глутаматдегідрогеназа
   B. Міоглобін
   C. Тропонін С
   D. Фібриноген
   E. Аполіпопротеїн А

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Опишіть основні способи транспортування карбон (IV) оксиду з внутрішніх органів у легені.
2. Що є причиною гемофілії А? Які сучасні методи її лікування?
3. Чому в гострій фазі інфаркту міокарда зростає активність креатинкінази у крові?
4. Які фракції ліпопротеїнів кількісно збільшуються у крові хворих на атеросклероз?

Розділ 15
БІОХІМІЯ ІМУННИХ ПРОЦЕСІВ

Імунною системою називається спеціалізована система організму, що захищає його від чужорідних агентів (токсинів, мікроорганізмів, паразитів тощо) і власних перероджених клітин. Речовини, що розпізнаються імунною системою, називають ***антигенами.*** Антигени за хімічною будовою найчастіше є білками, нуклеїновими кислотами, вуглеводами та їхніми комплексами. Мета імунної системи — розпізнати, знешкодити або знищити патогени й речовини, що порушують індивідуальний антигенний склад організму.

Імунна система людини представлена клітинною і гуморальною ланками.

Клітинну ланку становлять нащадки поліпотентних гемопоетичних стовбурових клітин, основними з яких є лейкоцити. Це лімфоцити, макрофаги (мононуклеарні фагоцити), нейтрофіли (поліморфноядерні гранулоцити), базофіли, еозинофіли. Сьогодні до імунної системи зараховують також дендритні клітини.

Серед лімфоцитів розрізняють кілька популяцій, головними з яких є Т-клітини, В-клітини і натуральні (природні) кілери (великі гранулярні лімфоцити). На частку Т-лімфоцитів припадає 70—80 %, В-лімфоцитів — 10—15 % усіх лімфоцитів крові. Частина, що залишилася, представлена так званими нульовими клітинами.

Т-лімфоцити (Т — перша літера слова *thymus*, тобто тимус, або вилочкова залоза) — клітини, що розвиваються в тимусі з попередників, які надходять із кісткового мозку у вилочкову залозу. Тут Т-лімфоцити диференціюються, у результаті чого з'являються Т-клітинні рецептори (англ. TCR) і поверхневі маркери. Антигени клітинної поверхні лімфоцитів прийнято називати *кластерами диференціювання* (англ. CD). Найважливішими маркерами Т-лімфоцитів є CD2 (T11), CD3 (T3), CD4 (T4), CD5 (T1) і CD8 (T8). Всі Т-лімфоцити мають мембранний комплекс CD3 з TCR, який забезпечує передавання сигналу при взаємодії TCR с антигеном.

Функціональна класифікація Т-лімфоцитів остаточно не усталена. Частіше розрізняють такі групи Т-лімфоцитів: Т-кілери (цитотоксичні Т-лімфоцити), Т-хелпери, або активатори, Т-ампліфаєри (індуктори Т-хелперів), Т-регулятори (супресори та контрсупресори), Т-диференціювальні лімфоцити, а також Т-клітини пам'яті.

Нульові клітини (0-лімфоцити) не несуть поверхневих маркерів Т- і В-лімфоцитів і є їхніми попередниками. Серед нульових лімфоцитів виділяють субпопуляцію ***природних кілерів,*** або ***NK-клітин.*** Це великі зернисті лімфоцити з характерною морфологією, що виконують цитотоксичні функції, як і цитотоксичні Т-лімфоцити. NK-клітини здійснюють протипухлинний нагляд, знищують клітини, уражені вірусами, продукують медіатори імунних реакцій.

В-лімфоцити (В — перша літера слова *bursa*, тобто фабрицієва сумка птахів, де було вперше виявлено дозрівання цих клітин) формуються у ссавців і людини в червоному кістковому мозку (в плода також у печінці). У відповідь на дію антигенів і цитокінів В-лімфоцити перетворюються на плазматичні клітини, які у великих кіль-

костях синтезують антитіла до цих антигенів. В-лімфоцити розпізнають антигени рецепторами імуноглобулінової природи, розміщеними на поверхні клітинної мембрани. Є також В-клітини пам'яті, які забезпечують прискорену гуморальну імунну відповідь під час нового контакту з уже відомим організму антигеном.

Фагоцити (моноцити, макрофаги, нейтрофіли) разом із дендритними клітинами (здатними поглинати чужорідні білки та вірусні частинки також за допомогою піноцитозу) утворюють групу антигенпрезентувальних клітин імунної системи, роль яких полягає у поглинанні, внутрішньоклітинному перетворенні та представленні антигену Т-клітинам.

Базофіли, лаброцити, еозинофіли часто називають ***допоміжними клітинами імунної системи.*** Крім того, до цієї групи іноді зараховують тромбоцити, здатні поглинати віруси, імунні комплекси, неорганічні часточки, а також виділяти при активації медіатори запалення.

Гуморальна ланка імунної системи представлена різними групами молекул: антитілами (імуноглобулінами), білками системи комплементу, цитокінами.

15.1. ІМУНОГЛОБУЛІНИ: СТРУКТУРА, БІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ

Імуноглобуліни (Ig) — глікопротеїни, що виконують функції антитіл. *Антитіла* — білки, здатні специфічно зв'язуватися з антигенами, зумовлюючи утворення осаду (реакцію преципітації), злипання клітин (реакцію аглютинації) або руйнування мембран клітин (реакцію лізису).

Синтезуються імуноглобуліни клітинами імунної системи: В-лімфоцитами та їхніми зрілими формами — плазматичними клітинами. Диференціювання В-лімфоцитів до секретуючих плазмоцитів стимулюється Т-лімфоцитами-хелперами та макрофагами.

У людини розрізняють п'ять класів імуноглобулінів: IgG, IgA, IgM, IgD та IgE. При електрофорезі сироватки крові людини Ig виявляються переважно у фракції γ-глобулінів. У найбільшій концентрації представлений IgG (50,0—112,5 мкмоль/л). Розглянемо структуру Ig на прикладі молекули IgG (рис. 15.1).

Кожна молекула IgG має молекулярну масу 150 кДа і складається з двох легких (L) і двох важких (H) ланцюгів, сполучених між собою дисульфідними зв'язками. Ланцюги мають доменну структуру, до складу кожного з доменів входить приблизно по 110 амінокислотних залишків, причому центральна частина домену є пептидною петлею, замкнутою дисульфідним зв'язком. Легкий ланцюг складається з N-кінцевого варіабельного (V, від англ. *variable* — варіабельний, змінний) і константного (C, від англ. *constant* — постійний) доменів. У важкому ланцюзі, крім N-кінцевого варіабельного, є ще три константних домени. Варіабельні домени беруть участь у формуванні антигензв'язувального центру. Центр зв'язування комплементу розміщений у ділянці другого константного домену важкого ланцюга.

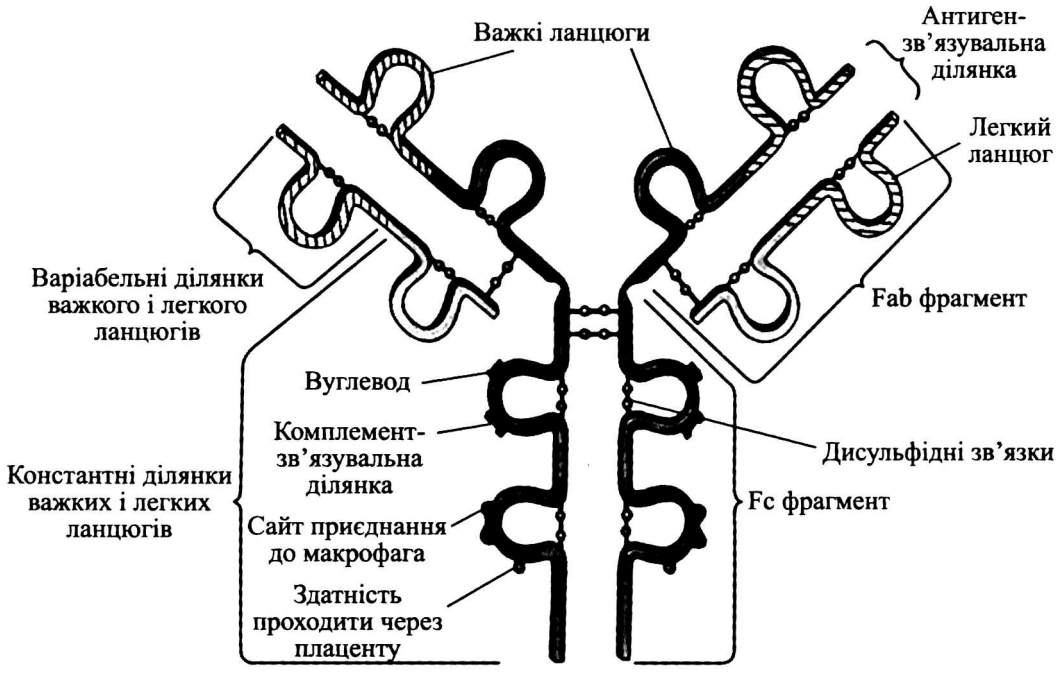


Рис. 15.1. **Схема будови імуноглобулінів на прикладі молекули IgG** (*за Robert K. Murray et al., 2003*)

В усіх класах Ig трапляються тільки два типи легких ланцюгів (що різняться за антигенними властивостями) — χ (каппа) і λ (лямбда). Легкі ланцюги мають молекулярну масу близько 22 500 Да. До складу кожної з молекул Ig входять легкі ланцюги тільки одного типу.

Важкі ланцюги у різних класів імуноглобулінів різні і бувають п'яти типів: γ (гамма) в IgG, α (альфа) в IgA, μ (мю) в IgM, δ (дельта) в IgD та ε (епсилон) в IgE. Молекулярна маса γ-ланцюгів становить близько 50 000 Да.

На відміну від константних, послідовність амінокислот варіабельних доменів легких і важких ланцюгів значно варіює в різних молекулах Ig, особливо в так званих гіперваріабельних ділянках. Це має велике біологічне значення, оскільки саме ці ділянки, що входять до складу антигензв'язувальних центрів, відповідальні за специфічність антитіл стосовно антигенів.

Основним типом вторинної структури Ig є β-складки. У дуже малих кількостях в Ig можуть траплятися праві α-спіралі, розміщені в ділянці антигензв'язувального центру (гіперваріабельних ділянках).

Усі Ig мають у складі вуглеводний компонент, вміст якого варіює для різних класів від 2—3 до 10—12 %. Частіше олігосахаридні групи складаються з манози, галактози, фукози, сіалової кислоти, глюкозаміну.

Класи Ig людини різняться за структурою, властивостями та вмістом у сироватці крові. Приблизно 75 % Ig сироватки припадає на IgG, 17 — на IgA, 7 — на IgM, близько 1 — на IgD та 0,001 % — на IgE.

IgM з'являються раніше від інших класів у крові плода і першими синтезуються у процесі гуморальної імунної відповіді. Вони представлені пентамерами (з молекулярною масою близько 900 кДа), кожен мономер яких складається з чотирьох поліпептидних ланцюгів. Крім того, в IgM є ще один додатковий поліпептидний J-ланцюг. Отже, усього в молекулу входить 21 ланцюг. Через високу молекулярну масу IgM називають макроглобулінами. Пентамер IgM має у складі 10 антигензв'язувальних центрів. Антитіла цього класу характеризуються високою антибактеріальною активністю, а також є ізогемаглютинінами груп крові (анти-А та анти-В). Навіть одна молекула IgM може активувати комплемент класичним шляхом.

IgA представлені чотириланцюговими мономерами (молекулярна маса 160 кДа) або ди- чи тримерами, з'єднаними між собою J-ланцюгом. Значна частина IgA синтезується у вигляді димерів і міститься в секреторних рідинах і на поверхні слизових оболонок (так званий секреторний IgA — cIgA). При цьому до складу цих молекул входять додаткові компоненти, синтезовані епітеліальними клітинами. IgA забезпечує переважно антивірусний імунітет, відіграє важливу роль у нейтралізації бактеріальних токсинів, може активувати комплемент альтернативним шляхом.

IgD (молекулярна маса — 180 кДа) представлені чотириланцюговими мономерними молекулами і є рецепторами В-лімфоцитів.

IgE (молекулярна маса — 190 кДа) наявні в сироватці крові у найменшій кількості, є чотириланцюговими мономерами, беруть участь в алергічних (атопічних) реакціях, у відповіді організму на глистяні інвазії.

IgG є єдиним класом Ig, що проникає крізь плацентарний бар'єр, тому саме вони забезпечують гуморальний імунітет немовлят. IgG-антитіла здійснюють антитоксичний і антибактеріальний захист, активують комплемент класичним шляхом.

Розрізняють поліклональні та моноклональні антитіла. Антитіла, які здатні зв'язувати той самий антиген, але відрізняються за первинною структурою та синтезовані різними клонами В-лімфоцитів, називають ***поліклональними***. Такі антитіла утворюються в організмі в результаті контакту з антигеном. ***Моноклональні*** антитіла синтезовані одним клоном клітин та ідентичні за первинною структурою. У великій кількості такі антитіла можуть з'являтися в організмі при патології, пов'язаній із проліферацією одного з клонів В-лімфоцитів (плазматичних клітин) у результаті малігнізації (так звані парапротеїнемічні гемобластози, до яких належить множинна мієлома, хвороба Вальденстрема та ін.). Моноклональні антитіла можна отримати в лабораторних умовах за допомогою гібридомної технології.

Гібридоми — штучно отримані злоякісні гібридні пухлини (субстратом яких є плазматичні клітини), що синтезують моноклональні антитіла до заданого антигену. Для створення гібридоми використовують В-лімфоцит тварини, імунізованої чітко відомим антигеном, і клітину злоякісної пухлини — плазмоцитоми. Від першого

гібридна пухлина успадковує здатність синтезувати антитіла заданої специфічності, а від другої — здатність до розмноження та не обмеженої в часі життєдіяльності в клітинній культурі.

Нині моноклональні антитіла широко використовують у фундаментальних наукових дослідженнях, а також для діагностики та лікування багатьох захворювань.

15.1.1. Регуляція біосинтезу імуноглобулінів

Для функціонування імунної системи людини потрібне величезне різноманіття молекул імуноглобулінів-антитіл. Проте один плазмоцит продукує антитіла тільки однієї специфічності. Це означає, що в організмі існують численні клони імунокомпетентних клітин, а існування антитіл до певного антигену не є безпосереднім результатом дії цього антигену. В організмі вже наперед є готовий набір антитіл, здатних зв'язуватися з безліччю чужорідних молекул, з якими організм до цього ніколи не зустрічався. Механізм відбору та активації певних клонів секретуючих клітин та збільшення в організмі кількості специфічних антитіл при контакті з антигеном найповніше пояснює клонально-селекційна теорія Ф. Бернета.

Різноманіття молекул імуноглобулінів пов'язане передусім з різною будовою варіабельних доменів, що формують антигензв'язувальні центри. Генетичні механізми, які забезпечують багатоваріантність амінокислотної послідовності варіабельних ділянок антитіл, відкрив японський учений С. Тоногава. Виявилося, що кожен поліпептидний ланцюг Ig кодується не одним геном, а їх комбінацією. Ділянка ДНК, що кодує важкий ланцюг, утворюється в результаті рекомбінації (зближення) чотирьох типів генів, первинно розміщених у різних ділянках 14-ї хромосоми. Легкі ланцюги кодуються генами трьох типів, первинно розміщеними в різних ділянках 2-ї хромосоми (χ-ланцюги) і 22-ї хромосоми (λ-ланцюги). Матричні РНК, транскрибовані з таких рекомбінантних генів, після дозрівання кодують повні амінокислотні послідовності легких і важких ланцюгів молекул Ig. Формування цілої молекули Ig із синтезованих легких і важких ланцюгів відбувається дуже швидко: кожен плазмоцит синтезує до 2000 молекул за секунду.

Отже, формування безлічі комбінацій з наявного набору генів забезпечує можливість синтезу десятків мільйонів видів антитіл, специфічних до мільйонів антигенів, що потрапляють в організм.

15.2. МЕДІАТОРИ І ГОРМОНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Цитокінами називають біологічно активні речовини поліпептидної природи, які є факторами взаємодії між клітинами та системами організму і регулюють ріст, диференціацію та функціональну активність клітин, а також забезпечують погодженість дій імунної, ендокринної, нервової та інших систем.

Функція цитокінів реалізується переважно недалеко від місця синтезу внаслідок невеликого терміну їх існування.

Групу цитокінів, які продукуються лейкоцитами, називають ***інтерлейкінами (IL)***. Вважається, що ці речовини з'явилися понад 400 млн років тому. Дослідження властивостей інтерлейкінів стало можливим тільки після біохімічної ідентифікації, а потім клонування відповідних генів. Нині відомо більше як 20 інтерлейкінів, усі вони відіграють роль у регуляції життєдіяльності клітин імунітету. Крім того, інтерлейкіни беруть участь у таких процесах:

— запалення (IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18);
— гемопоез (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-11, IL-13, IL-14);
— ангіогенез (IL-8, IL-12, IL-18);
— нейрогенез (IL-1, IL-3, IL-6, IL-9, IL-11);
— регенерація та ембріогенез (IL-1, IL-6, IL-11, IL-15);
— апоптоз (IL-3, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12).

Деякі з інтерлейкінів використовують сьогодні як лікарські речовини з протипухлинною та імуномодулювальною дією.

Іншою важливою групою цитокінів є ***інтерферони*** — речовини білкової природи, що мають противірусну дію і синтезуються клітинами тварин і людини при взаємодії з вірусами. Термін "інтерферон" (від англ. *interfere* — заважати, бути на перешкоді) пов'язаний з назвою такого "антагонізму" (інтерференції) вірусів. Нині відомо три групи інтерферонів: α, β і γ. α-Інтерферон є простим білком, β- і γ-інтерферони — глікопротеїнами; α- і γ-інтерферони продукуються переважно лімфоцитами, а β-інтерферони — фібробластами.

Утворення інтерферонів можуть стимулювати інтактні віруси, а також інактивовані віруси, дволанцюгові РНК, синтетичні дволанцюгові олігонуклеотиди і навіть бактеріальні ендотоксини. У зараженій вірусом (стимульованій) клітині починається продукування інтерферону, який, контактуючи зі специфічними рецепторами сусідніх клітин, робить їх несприйнятливими до вірусу. У клітині, що зазнала впливу інтерферону, починається синтез двох типів ферментів: протеїнкіназ, які фосфорилюють рибосомальні білки та фактори ініціації (необхідні для трансляції мРНК), і олігоаденілатсинтази, що каталізує утворення короткого полімеру аденілової кислоти. У результаті дії першого ферменту значно знижується синтез вірусних білків. Продукт другого ферменту — олігоаденілова кислота — активує клітинну ендонуклеазу, що призводить до деградації мРНК. Біологічна активність інтерферону дуже висока: досить однієї молекули інтерферону, щоб зробити клітину резистентною до вірусної інфекції.

Крім противірусної дії, інтерферони мають й інші ефекти. Наприклад, вони здатні модулювати активність нормальних кілерів, макрофагів, пригнічувати розмноження клітин (антипроліферативна дія). Показано, що інтерферони можуть перешкоджати розвитку злоякісних новоутворень.

Зараз налагоджено отримання не тільки лейкоцитарного інтерферону, а й рекомбінантного (при вбудовуванні гена людського інтерферону в ДНК кишкової палич-

ки). Це відкрило можливість застосування таких препаратів у терапії вірусних гепатитів.

Контроль розмноження, росту, диференціювання та спрямованого руху клітин регулюється в організмі також групою пептидів і білків, що дістали назву ***факторів росту та проліферації***. Зазвичай ці речовини впливають на ті клітини, у яких вони й виробляються, або на сусідні. Для кожного типу клітин характерний ступінь сприйнятливості та кількість синтезованих власних ростових факторів. Той самий фактор росту може впливати на різні клітини, тоді як та сама клітина може взаємодіяти з кількома різними факторами росту та проліферації. Для цих речовин існують специфічні рецептори, що запускають різні процеси — від стимуляції росту до апоптозу. Порушення регуляції цих процесів можуть бути причиною важких захворювань, наприклад атеросклерозу, злоякісних пухлин та ін.

Фактори росту фібробластів (ФРФ, FGF — fibroblast growth factors) стимулюють проліферацію різних клітин нейроектодермального та мезенхімального походження, у тому числі клітин гладеньких м'язів та ендотелію (беруть участь в ангіогенезі при загоєнні ран, а також під час росту пухлин).

Тромбоцитарні фактори росту (ТРФ, PDGF — platelet-derived growth factors) синтезуються мегакаріоцитами кісткового мозку, зберігаються в тромбоцитах і сприяють загоєнню ран. Вони стимулюють фібробласти, посилюючи в них синтез колагену, а також виступають хемоатрактантами для лейкоцитів (захист від бактерій). Утворюються також у клітинах плаценти та регулюють ембріогенез.

Епідермальний фактор росту (ЕФР, EGF — epidermal growth factor) синтезується клітинами багатьох залоз: слинних, підшлункової, молочних (у період лактації), а також залозами шлунка (пілоричними) і дванадцятипалої кишки. Сприяє відновленню та росту епітеліальних клітин, бере участь у регуляції функцій травного каналу, сприяє загоєнню ран. ЕФР відіграє важливу роль у канцерогенезі: за певних умов може зумовлювати малігнізацію клітин.

Трансформівні фактори росту (ТФР, TGF — transforming growth factors) продукуються багатьма типами клітин: активованими Т-лімфоцитами та макрофагами, тромбоцитами, клітинами нирок, плаценти, а також клітинами багатьох пухлин. Посилюють синтез білків міжклітинного матриксу (наприклад, фібронектину та колагену), сприяють загоєнню ран, стимулюють ангіогенез. Є імуномодуляторами: діють як антагоністи запальних цитокінів, пригнічуючи відповідь лімфоцитів на їхній вплив, пригнічують формування та активність цитотоксичних нормальних кілерів і Т-лімфоцитів.

Інсуліноподібні фактори росту (ІФР, IGF — insulin-like growth factors) синтезуються в основному клітинами печінки, жирової та лімфоїдної тканин. За функцією близькі до інсуліну, але сильніше стимулюють ріст клітин. Діючи на гіпоталамо-гіпофізарну систему, вони контролюють синтез соматоліберину й соматостатину, секрецію СТГ, регулюють лімфопоез і функції імунної системи, беруть участь у розвитку плода (передусім стимулюють проліферацію клітин хрящової та кісткової тканин).

Фактори росту нервів (ФРН, нейротрофіни, NGF — nerve growth factors) синтезуються нейронами, клітинами мікроглії та глії. Нейротрофіни впливають на клітини центральної й периферичної нервової системи, регулюють диференціювання нейронів, синтез нейромедіаторів і ріст аксонів.

Важливими цитокінами є також ***колонієстимулювальні фактори (КСФ, CSF — colony-stimulating factors).*** Вони синтезуються макрофагами, лімфоцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами і регулюють розмноження та дозрівання стовбурових клітин крові. КСФ не тільки сприяють утворенню диференційованих колоній, а й впливають на функції зрілих клітин.

До ***факторів некрозу пухлин (ФНП, TNF — tumor necrosis factors)*** належать близько 20 білків, у тому числі фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-α, або кахектин), лімфотоксин-альфа (він же ФНП-β) та лімфотоксин-β. Назва білка походить від його протипухлинної активності, яка пов'язана з ініціацією геморагічного некрозу. ФНП-альфа продукується активованими макрофагами на ранніх стадіях запалення та некрозу тканин. Він стимулює фагоцитоз, бере участь у протиінфекційному, трансплантаційному та протипухлинному імунітеті (цитотоксична та цитолітична дія). Посилює ріст судин у нормальних тканинах і пригнічує ріст судин у пухлині.

Лімфотоксини синтезуються активованими Т- і В-лімфоцитами, натуральними кілерами, відіграють роль у диференціюванні Т-клітин, а також у формуванні лімфоїдних органів. Лімфотоксини справляють цитотоксичну дію на клітини багатьох злоякісних пухлин.

15.3. БІОХІМІЧНІ КОМПОНЕНТИ СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ ЛЮДИНИ

Система комплементу є важливою складовою імунологічного захисту організму. Вона представлена низкою білкових факторів (близько 20), які, послідовно активуючи один одного, здійснюють цілий спектр біологічних функцій, таких як: зміна проникності кровоносних судин; залучення лейкоцитів і збільшення їхньої здатності фагоцитувати сенсибілізовані частинки; стимуляція лімфоцитів, а в остаточному підсумку — утворення цитолітичного білкового комплексу, що вражає клітини-мішені. Основні фактори системи комплементу (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9), фактори B, D, а також ряд регуляторних факторів є білками з молекулярною масою 24 000—400 кДа. Більшість із них синтезуються в печінці. Білки системи комплементу становлять близько 5 % глобулінової фракції плазми крові.

Відомо три основних шляхи запуску системи комплементу: *класичний*, коли каскад реакцій починається з активації імунним комплексом 1-го фактора комплементу; *альтернативний*, за яким процес починається із 3-го фактора, і *лектиновий*, за яким каскад запускається з активації 4-го та 2-го факторів (рис. 15.2).

Основним механізмом активації комплементу антитілами IgG та IgM є *класичний шлях*, обов'язковим учасником якого виступає C1q-субкомпонент 1-го фактора комплементу.

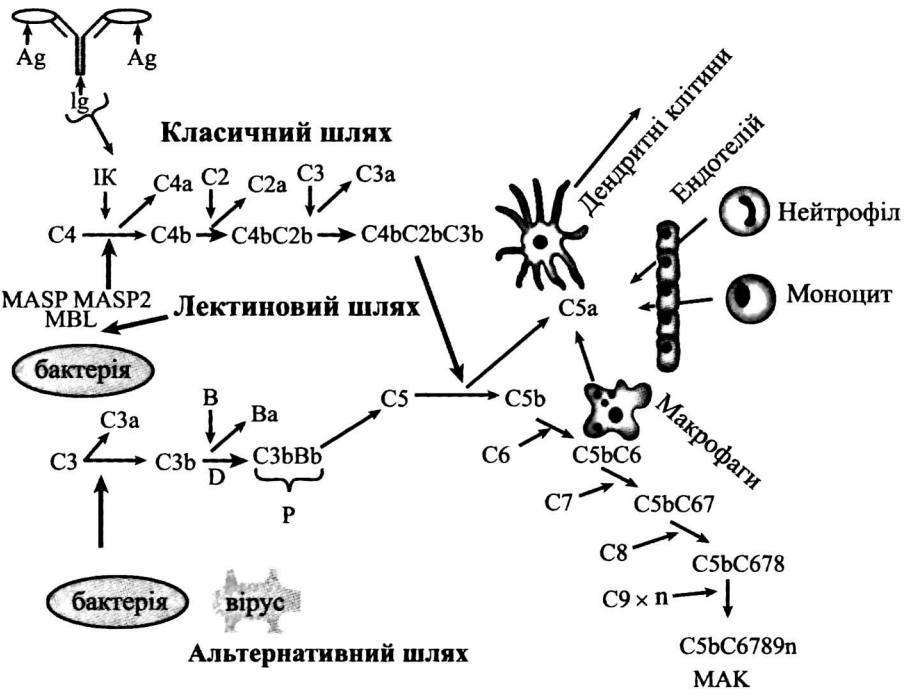


Рис. 15.2. **Взаємозв'язок шляхів активації системи комплементу**

C1q — білок з молекулярною масою близько 400 кДа, що має просторову структуру, названу "букетом тюльпанів". Шість його глобулярних частин ("головки тюльпанів") розміщені на кінцях триланцюгових колагенових фібрил, які об'єднують усю молекулу. C1q є сполучною ланкою між імуноглобулінами та системою комплементу. Його глобулярні частини сполучаються з молекулами антитіл, а колагенові ділянки є місцем зв'язування та активації субкомпонентів C1r і C1s, що набувають ферментативних властивостей та розпочинають каскад реакцій, відправним пунктом якого є розщеплення C4 та C2 з формуванням C4b і C2a. Зв'язування двох останніх активних фрагментів один з одним приводить до утворення так званої C3-конвертази класичного шляху — C4b2a. Цей комплекс зумовлює розпад C3 на C3a та C3b. C3b разом із C4b і C2a формує C5-конвертазу класичного шляху, що розщеплює C5 на C5a та C5b. Останній фрагмент на клітинній мембрані взаємодіє з C4b2a3b, до комплексу, що утворився, приєднуються фактори C6, C7, C8 і декілька (до 18) C9. У результаті формується цитолітичний комплекс, що становить трансмембранну трубку, через яку вміст атакованої комплементом клітини виходить у навколишнє середовище (тобто відбувається лізис клітини).

Вважають, що для активації однієї молекули C1q потрібно, щоб центри зв'язування комплементу кількох IgG перебували на певній критичній відстані для здійснення багатоточкового зв'язування з ними глобул C1q. Це можливо при зближенні антитіл

у результаті зв'язування з антигенами (наприклад, на поверхні еритроцита), а також у разі теплової або хімічної агрегації IgG.

Слід підкреслити роль вуглеводного компонента IgG у реакції з C1q: деглікозилування IgG незворотно знижує зв'язування комплементу з комплексом "антиген — антитіло".

Молекула IgM, що вже є пентамером, у разі відсутності антигену практично не зв'язує комплемент і набуває цієї здатності після взаємодії навіть із моновалентним антигеном.

Активацію *альтернативного шляху* здійснюють різні речовини, наприклад бактеріальні полісахариди, ліпополісахариди, вірусні частинки, клітини пухлин. Тобто цей шлях відповідає за негайний захист організму, зокрема, від мікробних клітин. Для альтернативного шляху не потрібен тривалий процес формування специфічних антитіл. Безпосередньо на поверхні клітини мікроорганізму відбувається гідроліз C3 з утворенням C3b. У подальших реакціях беруть участь фактори D, B і P (пропердин). Фактор B приєднується до C3b на мембрані, а фактор D розщеплює зв'язаний B з утворенням Bb. Комплекс, що утворюється, C3bBb має ферментативні властивості і є C3-конвертазою, причому його біологічна активність стабілізується білком P. PC3bBb (C3-конвертаза) утворює додаткову кількість C3b, який полімеризується, що призводить до формування комплексу $(C3b)_nBb$. Цей комплекс є C5-конвертазою альтернативного шляху. Подальші реакції відбуваються так само, як у класичному шляху (див. вище): розщеплення C5 і формування мембраноатакуючого комплексу.

Для альтернативного шляху потрібні тільки йони магнію, тоді як для класичного, крім йонів магнію, необхідні ще йони кальцію.

Було показано, що запускати альтернативний шлях можуть також імуноглобуліни, причому за цей процес відповідають константні ділянки.

Ініціатором *лектинового шляху* активації системи комплементу виступає білок-лектин, що зв'язує манозу (MBL — *mannose-binding lectin*, або MBP — *mannose-binding protein*). Він синтезується в печінці і зв'язує залишки манози та деяких інших моносахаридів у складі вуглеводів клітинної стінки багатьох патогенних мікроорганізмів. Глобулярний домен MBL зв'язує манозу, а інший домен — фібрилярний — потрібен для взаємодії між фібрилярними доменами різних MBL та їх олігомеризації. Олігомер, що утворюється, зв'язує дві серинові протеази, подібні за будовою до C1r і C1s класичного шляху. Ці протеази розщеплюють компоненти комплементу C4 і C2 з утворенням C3-конвертази. Далі процес іде так само, як і за класичним шляхом активації.

При активації комплементу утворюються фактори, які зумовлюють секрецію гістаміну лаброцитами та базофільними лейкоцитами (наприклад, C3a, C4a та C5a) і є хімічними атрактантами для клітин імунної системи (наприклад, C5a). Усе це забезпечує виникнення місцевої запальної реакції.

15.4. БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ

Імунодефіцитним станом називають відсутність або неповноцінність імунної відповіді організму, пов'язану з порушенням функціонування одного або декількох ланок імунної системи.

Розрізняють *первинні* та *вторинні* імунодефіцити.

До ***первинних імунодефіцитів*** належать уроджені дефекти імунної системи, пов'язані зі спадковістю або впливом шкідливих факторів на ембріон у процесі його розвитку.

Вторинні імунодефіцити — це генетично не детерміновані порушення функціонування імунної системи, що виникають після народження під впливом факторів зовнішнього середовища (або внутрішніх факторів організму).

Залежно від рівня порушень і локалізації дефекту первинні імунодефіцити поділяють на:

— дефіцити з переважним ураженням системи В-лімфоцитів — антитільні, наприклад Х-зчеплена агаммаглобулінемія (хвороба Брутона), делеція генів важких ланцюгів імуноглобулінів;

— дефіцити з переважним ураженням системи Т-лімфоцитів — клітинні, наприклад синдром Ді Джорджі (вроджена гіпоплазія вилочкової залози), множинна недостатність цитокінів;

— комбіновані дефіцити (і В-, і Т-лімфоцитів), наприклад синдром Віскотта — Олдрича (синдром екземи—тромбоцитопенії—імунодефіциту, Х-зчеплений), синдром Луї — Бар (атаксії—телеангіоектазії);

— недостатність системи комплементу;

— порушення фагоцитозу, наприклад хвороба Костмана (інфантильний летальний агранулоцитоз), сімейна доброякісна нейтропенія.

Первинні імунодефіцити, як правило, комбінуються з різноманітними вадами розвитку, виявляються в ранньому віці і супроводжуються розвитком хронічних, часто генералізованих, інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених опортуністичними (умовно-патогенними) мікроорганізмами, стійкими до звичайних методів лікування. Використання живих вакцин у таких хворих небезпечне розвитком сепсису. Первинні імунодефіцити часто поєднані зі зменшенням кількості клітинних елементів крові (тромбоцитопенії, анемії), алергічними реакціями негайного типу та аутоімунними синдромами. У цих хворих дуже високий ризик виникнення злоякісних пухлин, у тому числі лімфопроліферативних захворювань.

Корекція первинних імунодефіцитів можлива завдяки замісній терапії (переливання крові або її компонентів, трансплантації кісткового мозку), а також за допомогою методів генної інженерії.

Причинами виникнення вторинних імунодефіцитів можуть бути різні фактори навколишнього та внутрішнього середовища організму. Основними з них є:

— йонізуюче випромінювання;

— наявність в організмі токсичних речовин, як у результаті забруднення навколишнього середовища, так і після використання різних лікарських препаратів та наркотичних засобів;

— хронічні бактеріальні та вірусні інфекції, паразитарні інвазії;

— травми, операції, важкі ендокринопатії, аутоімунні захворювання;

— злоякісні новоутворення;

— перевтома, хронічний стрес;

— порушення харчування;

— втрата факторів імунного захисту в разі масивних кровотеч, опіків, протеїнурії.

Деякі фізіологічні особливості організму вагітних, дітей та осіб похилого віку також можуть бути причиною розвитку імунодефіцитних станів. Так, отримані від матері крізь плаценту IgG зникають у дітей через 5—6 місяців після народження. Недоношені діти до цього часу часто ще не синтезують власних IgG, і в них можливий розвиток транзиторної гіпогаммаглобулінемії. Іноді й у дітей, народжених у строк, на фоні нормального рівня IgM та IgA відстає синтез IgG, при цьому кількість В-лімфоцитів у крові залишається в межах норми. У віці після 55 років фізіологічний імунодефіцит характеризується переважною недостатністю клітинної іммунної відповіді, пов'язаною с дефектами Т-лімфоцитів або антигенпрезентувальних клітин, зниженим продукуванням інтерлейкінів. Шкірно-алергічні реакції на поширені інфекційні антигени (наприклад, туберкулін) стають негативними, можливі рецидиви туберкульозу чи герпетичної інфекції.

Розвиток ***синдрому набутого імунодефіциту (СНІД)*** пов'язують з появою в організмі вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), що є ретровірусом і вибірково атакує клітини імунної системи (CD4+ Т-лімфоцити, макрофаги, дендритні та деякі інші клітини). Вірус спричинює загибель уражених клітин, у результаті чого імунітет знижується і організм стає сприйнятливим до опортуністичних інфекцій, зростає ризик розвитку злоякісних новоутворень. Слід зазначити, що в низці публікацій піддається сумніву роль цього ретровірусу в розвитку комплексу захворювань під загальною назвою СНІД.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. У сироватці крові людини найвищою є концентрація імуноглобулінів класу:

A. A
B. D
C. E
D. G
E. M

2. Плазмоцити, що секретують імуноглобуліни, є продуктами диференціювання:

A. Т-лімфоцитів-хелперів
B. Т-лімфоцитів-кілерів
C. В-лімфоцитів

D. Т-лімфоцитів-ампліфаєрів
E. Макрофагів

3. Молекула IgG складається з такої комбінації ланцюгів:
   A. 1 легкий, 2 важких
   B. 2 легких, 1 важкий
   C. 1 легкий, 1 важкий
   D. 2 легких, 2 важких
   E. 10 легких, 10 важких

4. У процесі біосинтезу імуноглобулінів ділянки ДНК, що кодують різні частини важких і легких ланцюгів, утворюються в результаті зближення кількох типів генів, первинно розміщених у різних ділянках хромосом. Цей процес забезпечує біорізноманіття антитіл і має назву:
   A. Трансформація
   B. Трансдукція
   C. Рекомбінація
   D. Трансверсія
   E. Кон'югація

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які речовини є медіаторами імунної системи?
2. Які генетичні основи різноманіття антитіл людини?
3. Назвіть причини виникнення вроджених (спадкових) і набутих імунодефіцитних станів (на конкретних прикладах).
4. Порівняйте класичний і альтернативний механізми активації біохімічних компонентів системи комплементу людини.

Розділ 16
БІОХІМІЧНІ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ

Печінка — найбільша залоза травної системи, у дорослої людини її маса становить 1,3—1,8 кг, вона займає центральне місце у регуляції та інтеграції міжорганного обміну речовин і є центральною біохімічною лабораторією організму. Печінка слугує проміжною ланкою між портальним і загальним колами кровообігу. Оскільки понад 70 % крові надходить у печінку з *v. porta,* решта — з печінкової артерії, всі сполуки, що всмоктуються у травному каналі (за винятком ліпідів, які надходять спочатку в лімфатичну систему), надходять у печінку, де зазнають низки перетворень і далі з течією крові транспортуються до органів і тканин.

Гепатоцити відіграють ключову роль у реакціях проміжного метаболізму: у них синтезуються найважливіші білки (альбумін, протромбін, фібриноген тощо), що зумовлює участь печінки у підтриманні онкотичного та регуляції артеріального тиску, об'єму циркулюючої крові, механізмах її згортання; утворюються ліпопротеїни, низькомолекулярні біологічно активні речовини — креатин, 25-оксихолекальциферол та ін.; відбувається синтез кінцевого продукту азотистого обміну — сечовини; депонуються метали (ферум, купрум, манган тощо), вітаміни (A, D, E, K, PP, B_1, B_2, B_{12}) та глікоген, вміст якого може сягати 20 % маси печінки; утворюються жовчні кислоти та жовч, необхідні для травлення ліпідів; синтезується глюкуронова кислота, яка бере участь у реакціях кон'югації, а також є попередником для синтезу глікозаміногліканів.

Велике значення для збереження життєдіяльності організму має детоксикаційна функція печінки, завдяки якій відбувається знешкодження низки отруйних для організму речовин, які або утворюються в процесі метаболізму (білірубін, амоніак, продукти гниття амінокислот тощо), або потрапляють в організм ззовні (чужорідні сполуки, у тому числі лікарські препарати).

У печінці відбувається також інактивація гормонів: пептидні гормони зазнають дії протеїнази, тироксин у гепатоцитах — трансамінування, катехоламіни — окисного дезамінування за участю моноамінооксидази, стероїдні гормони гідроксилуються в мікросомальній фракції за участю гідроксилаз.

Отже, гепатоцити виконують метаболічну, білоксинтетичну, детоксикаційну та екскреторну функції; кожний шлях обміну речовин (білків, амінокислот, ліпідів, вуглеводів, біологічно активних речовин — гормонів, біогенних амінів, вітамінів, мікроелементів і води) прямо чи опосередковано контролюється печінкою.

Роль гепатоцитів у обміні вуглеводів. Моноцукри (глюкоза, фруктоза та галактоза), що утворюються і всмоктуються в тонкій кишці, надходять у печінку, основна роль якої у вуглеводному обміні полягає в підтриманні на сталому рівні концентрації глюкози в крові. Це досягається регулюванням співвідношення між синтезом і розпадом глікогену, який депонується в цьому органі. Синтез глікогену в печінці забезпечує в нормальних умовах тимчасовий резерв вуглеводів, необхідний для підтри-

мання концентрації глюкози в крові тоді, коли її вміст значно знижується (у разі недостатнього надходження вуглеводів з їжею або коли проміжок між споживаннями їжі значно зростає).

Після споживання їжі вміст глюкози у ворітній вені та печінці зростає до 20 ммоль/л, що зумовлює активацію глюкокінази (меншою мірою гексокінази), яка каталізує фосфорилювання глюкози з утворенням глюкозо-6-фосфату. Останній або витрачається на синтез глікогену, або використовується на утворення інших сполук, тобто напрям його використання залежить від активності ферментних систем клітини (рис. 16.1).

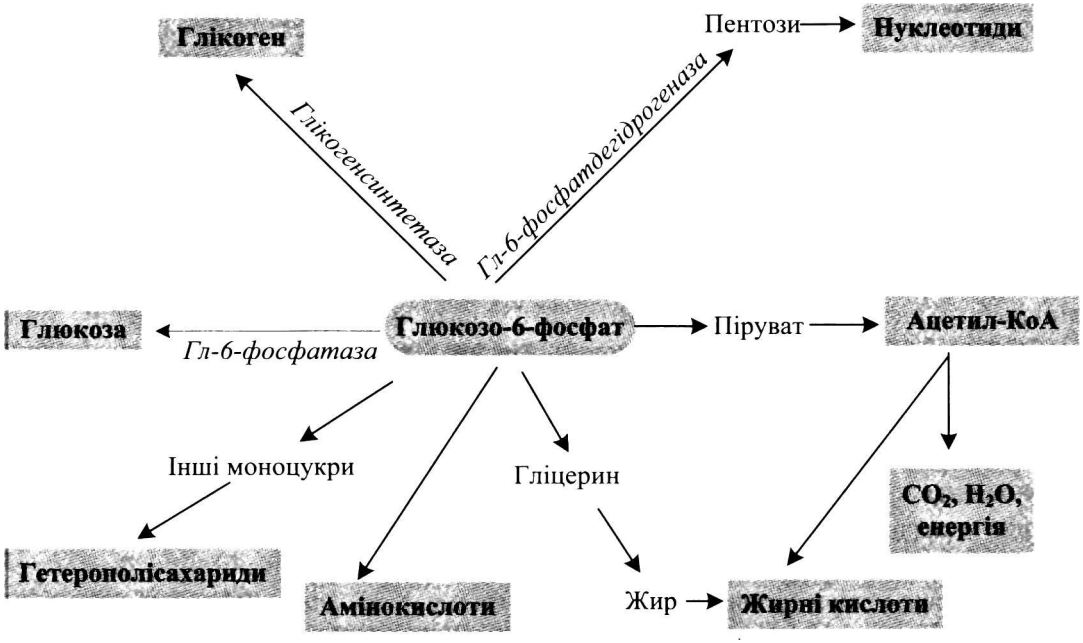


Рис. 16.1. **Схема використання глюкозо-6-фосфату в печінці**

Швидке фосфорилювання глюкози та затримання її в печінці запобігають значному підвищенню вмісту глюкози в загальному колі кровообігу, оскільки фосфорильована глюкоза не виходить із клітин у кров.

Одночасно з утилізацією глюкози в печінці відбувається її утворення. Безпосереднім джерелом глюкози в печінці є глікоген, вміст якого в цьому органі в умовах норми становить 70—100 г, а під час споживання їжі, збагаченої вуглеводами, зростає до 150 г. Зниження рівня глюкози в крові активує фосфоролітичний шлях розщеплення глікогену, якщо ж запаси глікогену вичерпуються (вміст глікогену в печінці знижується майже до нуля приблизно через 24 год голодування), глюкоза утворюється в процесі глюконеогенезу, основними субстратами якого є лактат, піруват, гліцерин і амінокислоти.

У печінці відбувається також метаболізм фруктози й галактози, який включає шляхи їх використання для синтезу інших сполук (гетерополісахаридів, лактози тощо) та в енергозабезпеченні організму. У цьому разі фруктоза й галактоза перетворюються в печінці на глюкозу чи на проміжні продукти її метаболізму, або використовуються на синтез глікогену чи тріацилгліцеролів.

У реакціях пентозофосфатного шляху в печінці утворюється кофермент НАДФН, необхідний для відновних реакцій у процесах синтезу жирних кислот, холестеролу, стероїдних гормонів, а також пентозофосфати, необхідні для синтезу пуринових і піримідинових нуклеотидів.

Роль гепатоцитів у обміні ліпідів. До недавнього часу вважалося, що метаболізм ліпідів відбувається виключно в печінці. Коли ж виявилося, що більшість тканин здатні повністю окиснювати жирні кислоти, і з'явилися дані про те, що в жировій тканині відбувається активний метаболізм ліпідів, погляди на роль печінки в обміні ліпідів дещо змінилися. І все-таки концепція ключової та унікальної ролі печінки в обміні ліпідів досі є провідною.

У печінці зосереджені майже всі шляхи метаболізму ліпідів — синтез і окиснення вищих жирних кислот, ліпогенез і ліполіз, синтез жовчних кислот, фосфоліпідів, гліколіпідів, холестеролу та його ефірів, утворення кетонових тіл, транспортних форм ліпідів (здебільшого ЛПДНЩ і ЛПВЩ), 25-гідроксилування вітаміну D_3 тощо.

Швидкість синтезу печінкою жирних кислот і жирів залежить від складу їжі: якщо вона містить понад 10 % жирів, то швидкість синтезу жиру в печінці різко знижується. Оскільки в печінці може зберігатися тільки обмежена кількість жирів (менш як 1 % маси органа), то їх надлишок виводиться у кров у складі ЛПДНЩ і ЛПВЩ. За добу печінка виділяє в кров близько 20—50 г жиру. Порушення виведення жирів із печінки у складі ліпопротеїнів є однією з причин її жирового переродження.

Для енергозабезпечення організму велике значення має здатність печінки перетворювати жирні кислоти на кетонові тіла (кетогенез), які можуть використовуватися нервовою тканиною, а також м'язами (за умов тривалого голодування чи тривалого фізичного навантаження) як джерела енергії.

У печінці відбувається метаболізм фосфоліпідів. Для їх синтезу необхідний холін або сполуки, які можуть бути донорами метильних груп (ліпотропні сполуки), наприклад метіонін та неорганічні фосфати, що містяться в печінці у достатній кількості. У разі нестачі донорів метильних груп відбувається відщеплення цих радикалів від фосфоліпідів і перетворення їх на нейтральні жири з подальшим розвитком жирової інфільтрації печінки.

80 % усієї кількості холестирину (невелика частина надходить у складі їжі) синтезується в печінці з ацетил-КоА і згодом у складі ЛПДНЩ транспортується кров'ю до тканин або у складі жовчі виводиться в тонку кишку. Частина холестеролу використовується в інших органах на синтез стероїдних гормонів та інших сполук. Під час взаємодії холестеролу з жирними кислотами утворюються його ефіри.

Печінка виконує інтегральну функцію в метаболізмі ліпопротеїнів плазми крові.

Роль гепатоцитів у обміні білків. У клітинах печінки, на відміну від інших органів, міститься повний спектр ферментів амінокислотного обміну, тому синтез білків у печінці відбувається з вільних амінокислот, які надходять у складі крові воротної вени з тонкої кишки. Синтез більшості білків плазми крові відбувається в печінці. Так, увесь альбумін плазми, 75—90 % α-глобулінів і 50 % β-глобулінів синтезуються гепатоцитами; лише в цитоплазмі гепатоцитів утворюються білки, що беруть участь у гемостазі, — фібриноген, протромбін, плазмін, проакселерин та проконвертин. Тут також синтезуються складні білки та білкові комплекси (глікопротеїни, ліпопротеїни), транспортні білки (церулоплазмін, трансферин та інші, що беруть участь у транспортуванні гормонів, вітамінів), численні ферменти.

У печінці відбувається дезамінування і трансамінування амінокислот, утворюються замінні амінокислоти, зазнають специфічних шляхів обміну фенілаланін (з утворенням тирозину), триптофан (з утворенням серотоніну), гістидин (з утворенням гістаміну), серин (з утворенням етаноламіну — складового компонента фосфоліпідів) тощо.

З амінокислот у печінці активно синтезуються небілкові азотисті сполуки — холін, креатин, глутатіон, нікотинова кислота, пурини й піримідини, порфірини, дипептиди, коферменти та ін., відбувається окиснення амінокислот з утворенням амоніаку.

У печінці вивільнений у процесі окисного дезамінування амінокислот амоніак зв'язується з утворенням сечовини (орнітиновий цикл), тут відбувається і синтез глутаміну — транспортної форми амоніаку та аргініну. Ураження печінки знижують її детоксикаційні можливості, що призводять до підвищення вмісту в крові й тканинах амоніаку та амінокислот (передусім глутаміну й аланіну).

Під час голодування печінка витрачає власні білки (приблизно 20 %) на глюконеогенез для забезпечення потреб організму глюкозою.

Роль печінки в обміні нуклеотидів. Більша частина сечової кислоти у людини утворюється в печінці, оскільки в цьому органі висока активність ферменту ксантиноксидази, за участю якого оксипурини (ксантин і гіпоксантин) перетворюються на сечову кислоту.

16.1. ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ

Жовчоутворення і жовчовиділення — одна з інтегративних функцій печінки, що об'єднує участь цього органа в пігментному, ліпідному, білковому, мінеральному обміні, кліренсі крові від зайвих метаболітів, процесах травлення.

Механізм утворення жовчі. Жовчоутворення — це складний безперервний процес, який відбувається в гепатоцитах шляхом пасивного й активного транспортування в них води, електролітів, жовчних кислот, холестеролу, білірубіну, глюкози, креатину, вітамінів, гормонів тощо. Він охоплює синтез і секрецію жовчі гепатоцитами, секрецію води та її реабсорбцію епітеліальними клітинами жовчних проток, екскрецію гепатоцитами органічних і неорганічних компонентів.

Утворення жовчі розпочинається в міжклітинних жовчних канальцях, внутрішня поверхня яких слугує плазматичною мембраною гепатоцита. Останній захоплює воду та розчинні частини жовчі з крові і транспортує їх після низки біохімічних перетворень у жовчні канальці. Надходження жовчних кислот у печінку через систему ворітної вени відбувається здебільшого за допомогою натрійзалежної транспортної системи, оскільки передумовою для надходження жовчних кислот у печінку є градієнт концентрації йонів натрію між внутрішньою поверхнею мембрани гепатоцита та його синусоїдальною мембраною (синусоїдом). Синтез холестеролу визначає наявний у гепатоциті фермент β-гідрокси-β-метилглутарил-КоА-редуктаза, надмірна активність якого перенасичує жовч холестеролом, кількість жовчних кислот у ній зменшується, що може бути передумовою утворення каменів. Секреція білірубіну в жовч відбувається проти градієнта концентрації шляхом активного транспорту, який лімітує швидкість метаболічної трансформації білірубіну в печінці.

Виділена з гепатоцитів жовч накопичується у жовчному міхурі, де з неї реабсорбується вода, а вміст основних органічних компонентів і муцину зростає у 5—10 разів. Міхурова жовч темніша, густіша, її в'язкість вища порівняно з печінковою. Вона може накопичуватися у жовчному міхурі впродовж 12 год.

Під час травлення жовч надходить у дванадцятипалу кишку, де виконує низку функцій:

— бере участь в емульгуванні жирів;

— активує ферменти, особливо ліпази;

— інактивує пепсини і нейтралізує кислий хімус, що надходить зі шлунка;

— сприяє всмоктуванню жирних кислот із довгим ланцюгом і жиророзчинних вітамінів через мембрану ентероцитів;

— сприяє ресинтезу триацилгліцеролів у цих клітинах, їх проліферації та злущуванню;

— стимулює секрецію підшлункового та кишкового соків;

— посилює моторику кишок;

— чинить бактерицидну дію на мікроорганізми кишок і в такий спосіб запобігає розвитку там гнильних процесів.

Крім того, жовч видаляє з організму низку лікарських речовин, токсинів, жовчних пігментів і неорганічних речовин, таких як мідь, цинк і ртуть.

Потужним стимулятором жовчоутворення в гепатоцитах є жовчні кислоти, які всмоктуються у кров з кишок, активують процес жовчовиділення секретин і холецистокінін, серед харчових продуктів — олії та яєчний жовток.

Біохімічний склад жовчі. Жовч є одночасно екскреторним і секреторним продуктом і становить рідкий секрет жовто-коричневого кольору. За добу в організмі дорослої людини утворюється 500—700 мл жовчі, її pH = 7,4—8,6, вона на 98 % складається з води і 2 % сухого залишку, в якому містяться мінеральні речовини (катіони

натрію, калію, кальцію, гідрогенкарбонат, фосфат-аніони, аніони хлору), жовчні кислоти (таурохолева та глікохолева), жовчні пігменти (білірубін та його окиснена форма біліверди н), холестерол і жирні кислоти, фосфоліпіди, сечовина, сечова кислота, креатинін і муцин, неактивні продукти обміну гормонів і вітамінів, чужорідні речовини, що потрапили в організм (табл. 16.1).

Таблиця 16.1. **Вміст основних сполук у печінковій та міхуровій жовчі** (*за О.П. Тимошенко, Л.М. Вороніною, 2005*)

Компоненти жовчі	Концентрація у жовчі, г/л	
	печінковій	міхуровій
Білки	1,5—2,5	4,5—5,0
Жовчні кислоти	7—14	90—120
Фосфоліпіди	1,0—5,8	30—40
Жирні кислоти	1,6—3,4	20—25
Холестерол	1—2	3—10
Жовчні пігменти (білірубін, біліверди н)	0,3—0,6	1,2—1,5

Основні інгредієнти жовчі (холестерол, фосфоліпіди, жовчні кислоти) гідрофобні, вони набувають гідрофільності лише у вигляді специфічного для жовчі складного макромолекулярного комплексу жовчних міцел, які мають властивості рідких кристалів.

16.2. РОЛЬ ПЕЧІНКИ В ОБМІНІ ЖОВЧНИХ ПІГМЕНТІВ

Жовчні пігменти — це продукти розпаду гемоглобіну та інших хромопротеїнів (міоглобіну, цитохромів і гемовмісних ферментів), до яких належать білірубін та уробіліноїди.

В умовах норми близько 80 % білірубіну утворюється під час розпаду еритроцитів. Упродовж доби у людини масою 70 кг оновлюється близько 6 г гемоглобіну. Тривалість життя еритроцитів становить 110—120 днів, а їх руйнування відбувається в ретикулоендотеліальних клітинах лімфатичних вузлів, кісткового мозку, селезінки та печінки (рис. 16.2, с. 442).

Розпочинається цей процес із розпаду гемоглобіну на гем і глобін з подальшим гідролізом останнього лізосомальними ферментами до амінокислот. Кінцевими продуктами катаболізму гему є біліверди н і білірубін, метаболіти яких виводяться з організму, тоді як йони феруму, що при цьому вивільняються, реутилізуються для синтезу ферумовмісних білків або відкладаються про запас.

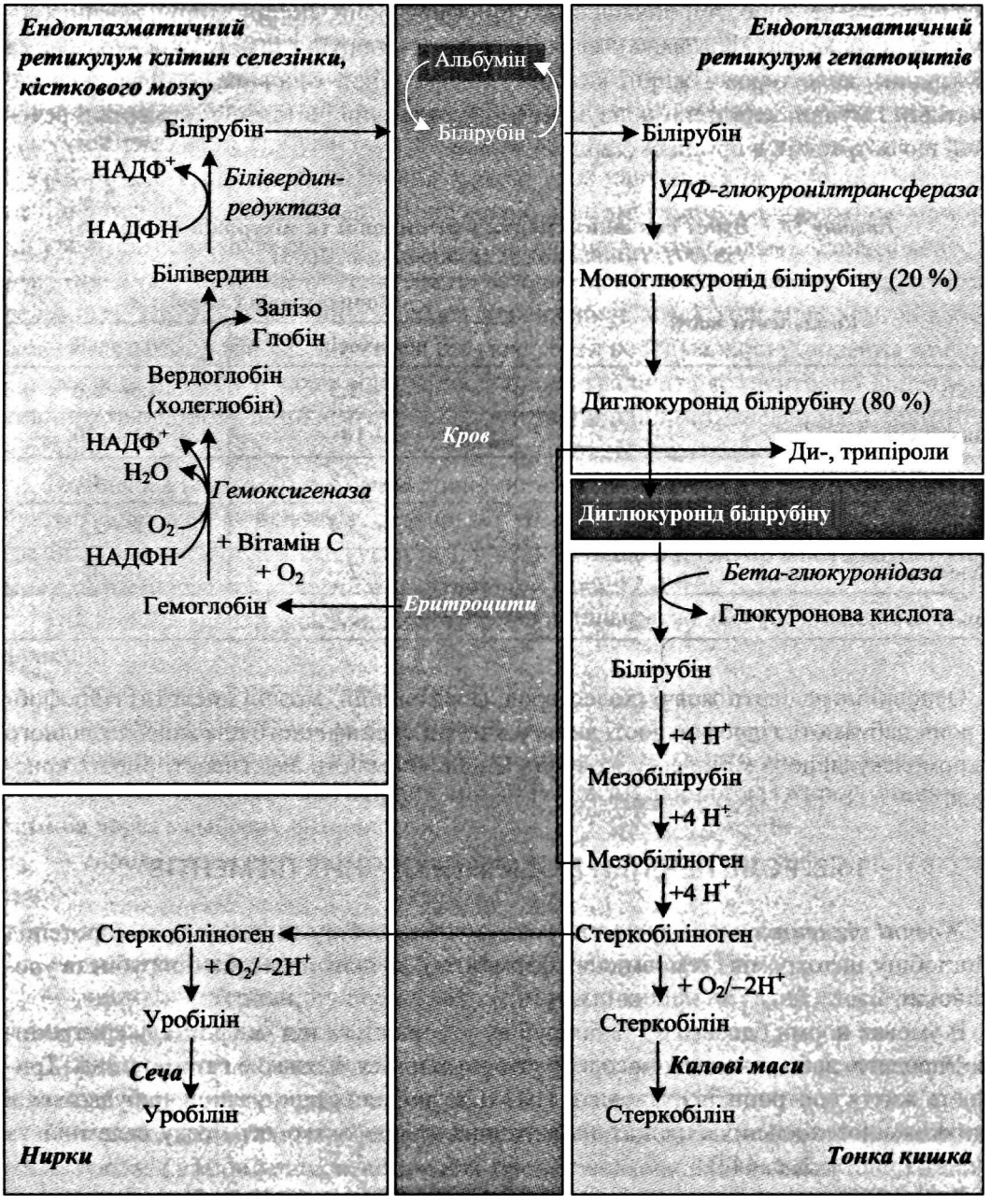
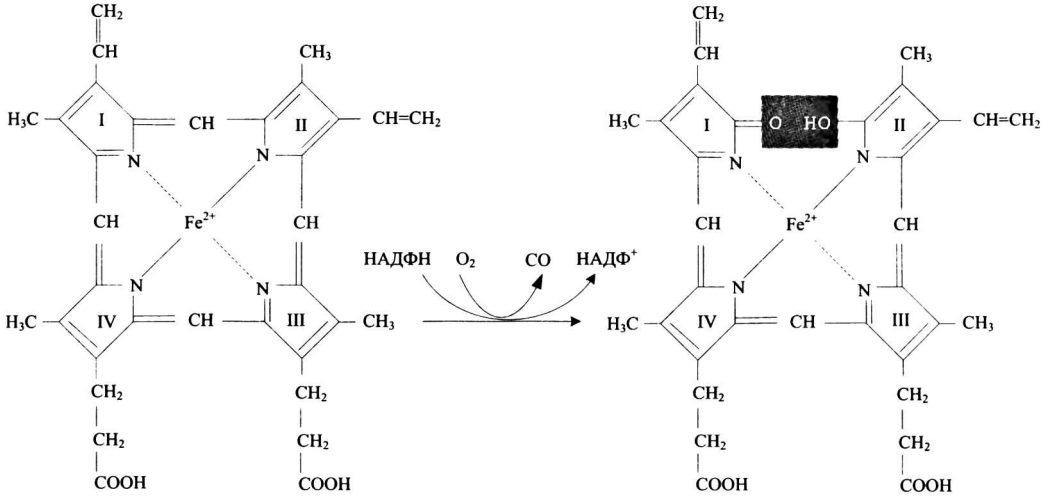


Рис. 16.2. **Схема розпаду гемоглобіну до кінцевих продуктів**

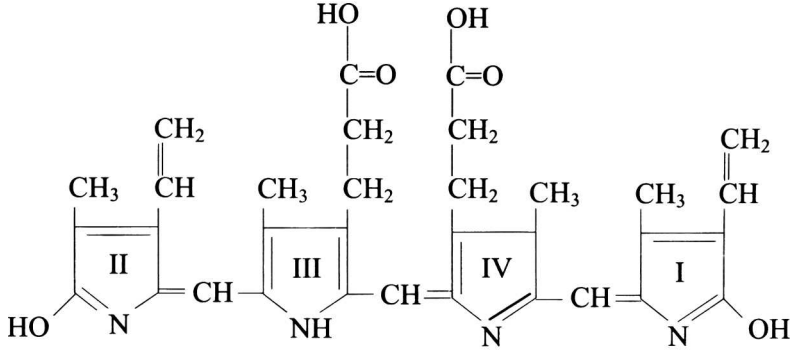
Процес катаболізму гему відбувається в кілька етапів.

1. За участю *НАДФН-залежного ферменту гемоксигенази* (ізоформа цитохрому Р-450) у мембрані ендоплазматичного ретикулуму відбувається розкриття структури протопорфіринового циклу через розрив зв'язку між I і II пірольними кільцями, які містять вінільні групи. У результаті реакції утворюється пігмент зеленого кольору — *вердоглобін (холеглобін)*:



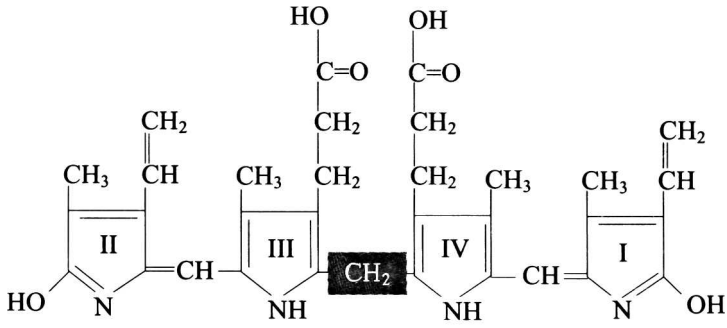
Гем Вердоглобін

2. Розпад вердоглобіну супроводжується вивільненням йона феруму та утворенням лінійної тетрапірольної молекули *білівердину* — пігменту жовтого кольору:



Білівердин

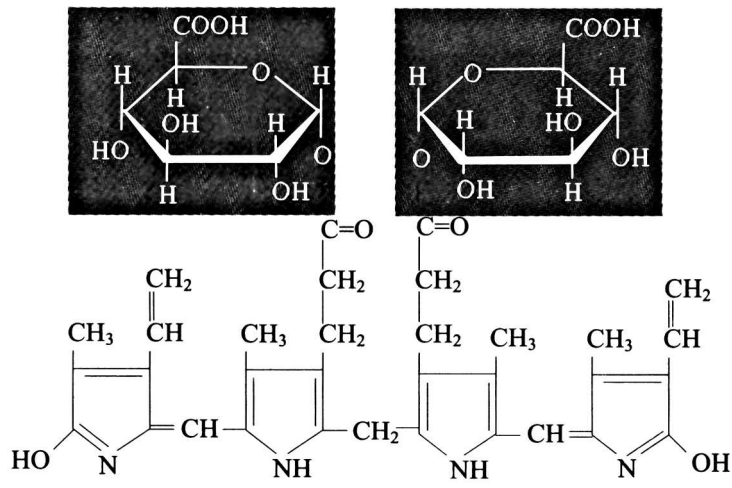
3. Перетворення білівердину на *білірубін* відбувається шляхом відновлення метинового зв'язку між III і IV пірольними кільцями за участю ферменту *НАДФН-залежної білівердинредуктази:*



Білірубін

З 1 г гемоглобіну утворюється 35 мг білірубіну (впродовж доби приблизно 250—350 мг). Утворений білірубін надходить у кров, де зв'язується з альбуміном сироватки крові (1 молекула альбуміну може зв'язати 2—3 молекули білірубіну). Комплекс альбумін—білірубін (некон'югований, непрямий білірубін) транспортується в печінку, дисоціює на плазматичній мембрані гепатоцита з утворенням нового тимчасового комплексу з ліпідами плазматичної мембрани і зазнає подальших перетворень.

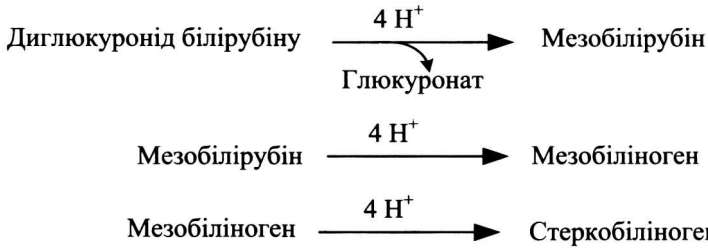
4. У гладкому ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів відбувається послідовне приєднання до карбоксильних груп білірубіну двох молекул глюкуронової кислоти (реакція кон'югації) з утворенням водорозчинних сполук — моно- та диглюкуроніду білірубіну (кон'югований, прямий білірубін):



Диглюкуронід білірубіну

Донором глюкуронової кислоти є УДФ-глюкуронова кислота (УДФГК). Реакцію каталізує УДФГК-трансфераза. Диглюкуронід білірубіну — основна форма екскреції білірубіну в жовч в умовах норми.

5. Глюкуроніди білірубіну екскретуються гепатоцитами в жовч і в її складі надходять у дванадцятипалу кишку, де гідролізуються β-*глюкуронідазами* мікроорганізмів з вивільненням білірубіну. Останній відновлюється під впливом кишкової мікрофлори з послідовним утворенням мезобілірубіну та мезобіліногену (уробіліногену). Одна частина мезобіліногену з тонкої кишки через ворітну вену потрапляє в печінку, де розщеплюється повністю до ди- і трипіролів, а інша надходить у товсту кишку, де за участю мікрофлори перетворюється на стеркобіліноген:



Утворений стеркобіліноген у прямій кишці майже повністю окиснюється до стеркобіліну (пігмент коричневого кольору) і виводиться з калом. Незначна його частина всмоктується в систему нижньої порожнистої вени, потрапляє в нирки і виводиться у складі сечі у вигляді пігменту уробіліну (див. рис. 16.2). За добу із сечею з організму виводиться майже 4 мг уробіліну.

У сироватці крові здорової людини концентрація білірубіну незначна — 1,7—20,5 мкмоль/л. Цей білірубін (загальний білірубін) складається з двох фракцій — *вільного, некон'югованого білірубіну* (75 % загальної кількості, 1,7—17,1 мкмоль/л), який перебуває в комплексі з альбуміном сироватки, та *зв'язаного, кон'югованого білірубіну* (25 % загального білірубіну, 0,86—4,30 мкмоль/л) — у комплексі з глюкуроновою кислотою.

Гіпербілірубінемія — надмірна кількість білірубіну в крові — може бути пов'язана з низкою причин:

— порушенням надходження вільного білірубіну з кровоносних капілярів у гепатоцити;

— порушенням кон'югації вільного білірубіну внаслідок зниження активності глюкуронілтрансферази;

— порушенням екскреції глюкуронідів білірубіну з гепатоцитів у жовчні капіляри.

У всіх перерахованих випадках при досягненні певної концентрації (35—50 мкмоль/л) білірубін дифундує в тканини, забарвлюючи їх у жовтий колір. Такий стан називають жовтяницею. Отже, ***жовтяниця*** — це не окрема хвороба, а синдром різних патологічних станів, здебільшого печінки.

16.3. ПАТОБІОХІМІЯ ЖОВТЯНИЦЬ

Залежно від причини виникнення жовтяниця може бути надпечінковою (передпечінковою, гемолітичною), печінковою (паренхіматозною) і підпечінковою (післяпечінковою, обтураційною) (табл. 16.2).

Таблиця 16.2. **Види жовтяниць** (*за Т.Т. Березовим, Б.Ф. Коровкіним, 1998*)

Жовтяниця	Сеча		Кал	Кров		
	Білірубін	Уробілін	Стеркобілін	Прямий білірубін	Непрямий білірубін	Відношення прямого до загального білірубіну
Гемолітична	0	↑	↑	N або ↑	↑	0,20
Паренхіматозна	↑	↑	↓	↑	↑	0,20—0,70
Обтураційна	↑	↓ або 0	↓ або 0	↑	N або ↑	0,50

Примітка. ↓ — зниження; ↑ — підвищення; N — норма; 0 — не визначається.

При ***гемолітичній жовтяниці*** печінка не здатна зв'язувати велику кількість вільного білірубіну, який утворюється внаслідок посиленого гемолізу еритроцитів. Причинами такого стану можуть бути резус-конфлікт у новонароджених, переливання несумісної крові, природжені та набуті анемії, зумовлені сепсисом, радіаційним ураженням, дією гемотоксичних отрут тощо. У результаті у плазмі крові спостерігається гіпербілірубінемія (до 90—100 мкмоль/л) за рахунок некон'югованого (непрямого) білірубіну. Надходження при цьому великої кількості білірубіну в кишку призводить до посиленого утворення стеркобіліногену, який у великій кількості виділяється у вигляді стеркобіліну з калом (темний, майже чорний гіперхолічний кал) та після всмоктування у товстій кишці — у вигляді уробіліну із сечею (інтенсивне забарвлення сечі) (рис. 16.3).

Некон'югований білірубін дуже токсичний: легко розчиняючись у ліпідах мембран, він проникає в мітохондрії і роз'єднує там процеси дихання та окисного фосфорилювання, порушує синтез білків, транспортування йонів калію через мембрани органел і клітин. Це, у свою чергу, може спричинити розвиток печінкової коми, некроз паренхіматозних органів, пригнічення клітинного імунітету тощо.

При ***паренхіматозній жовтяниці*** внаслідок вірусного, бактеріального чи хімічного ушкодження гепатоцитів і жовчних капілярів (гепатози, гепатити, цироз) знижується здатність печінки переносити кон'югований білірубін із гепатоцитів у жовч проти градієнта концентрації. Утворений кон'югований білірубін частково потрап-

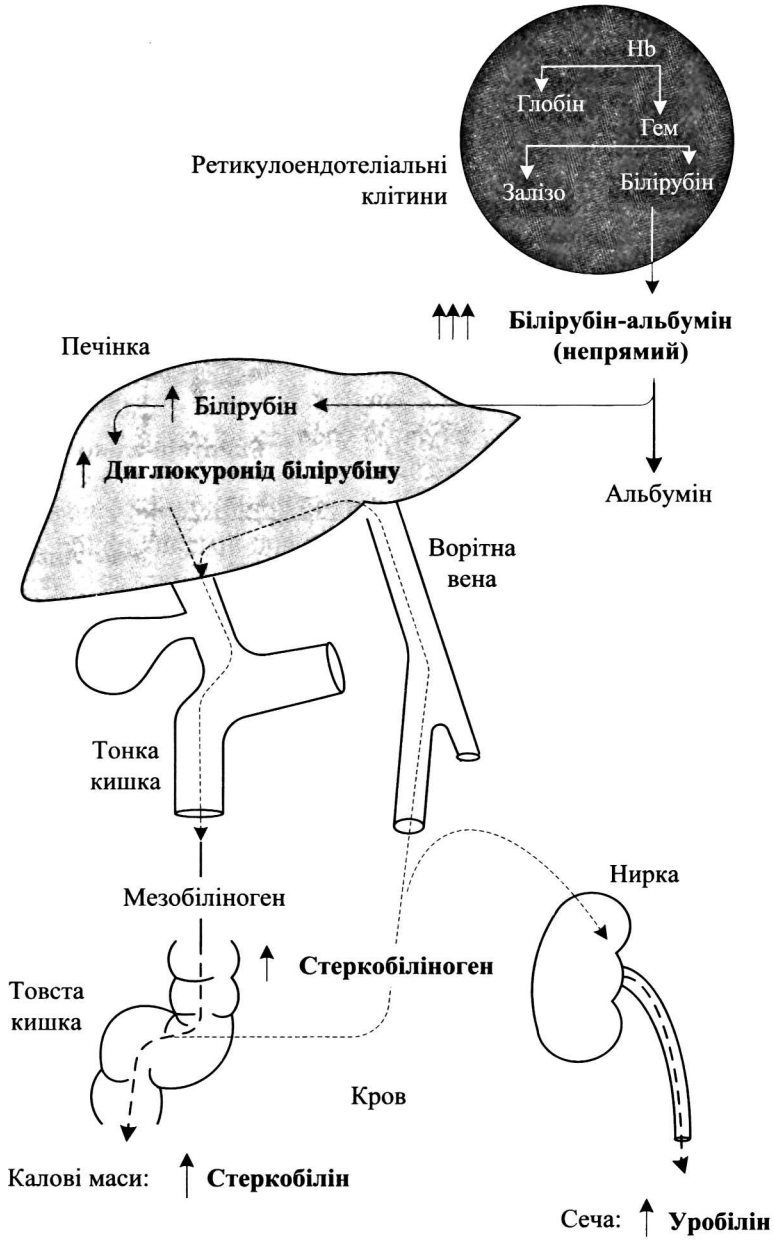


Рис. 16.3. **Білірубін-уробіліногеновий цикл при гемолітичній жовтяниці** (*за Є.С. Северином, 2004*)

ляє у велике коло кровообігу, тоді як у кишки його надходить значно менше. Кількість мезобіліногену знижується, тому кал при паренхіматозній жовтяниці гіпохолічний (майже незабарвлений), тоді як сеча, навпаки, інтенсивно забарвлюється внаслі-

док наявності в ній не лише мезобіліногену, а й кон'югованого білірубіну, який добре розчиняється у воді та екскретується із сечею (рис. 16.4).

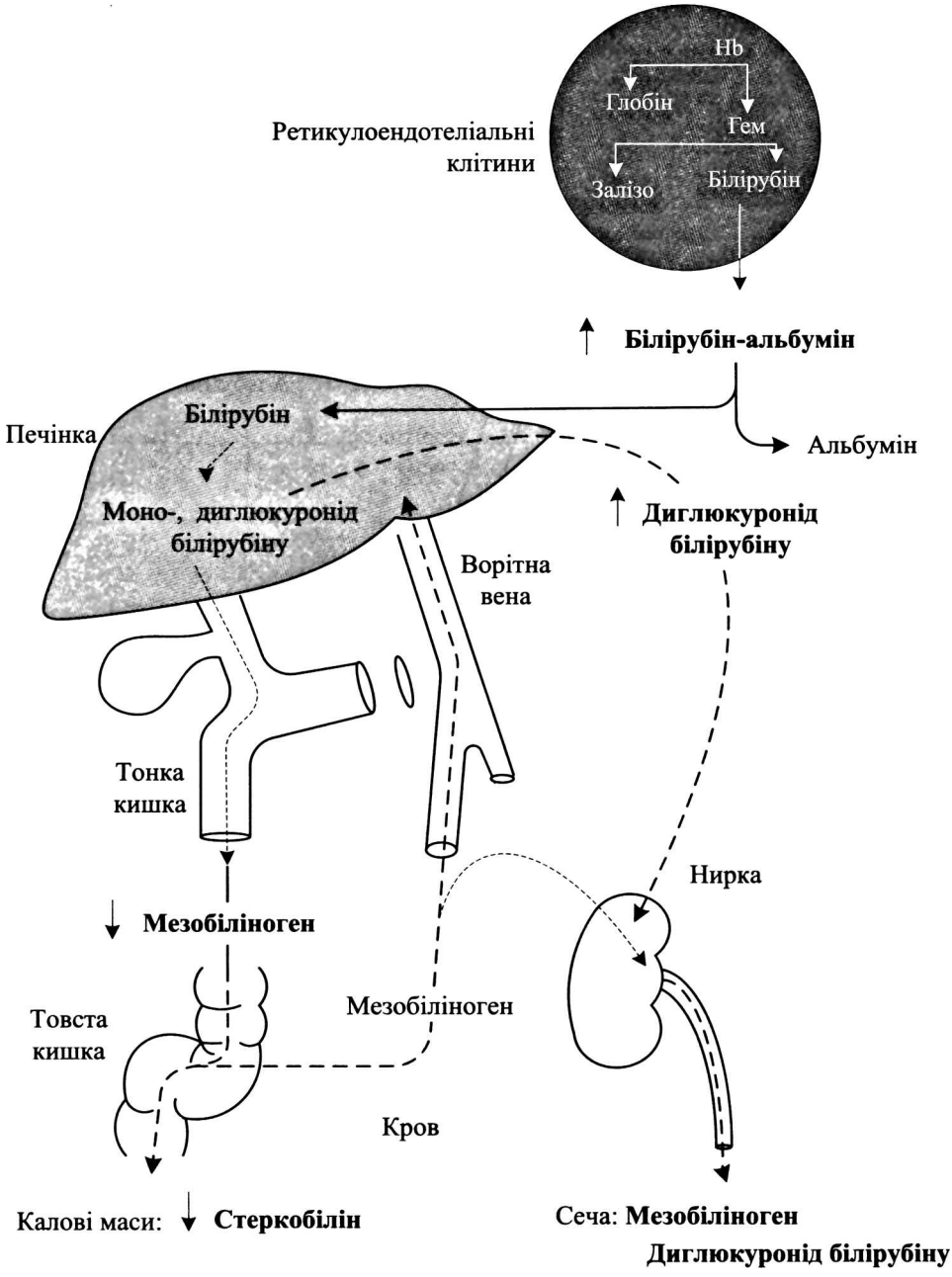


Рис. 16.4. **Білірубін-уробіліногеновий цикл при паренхіматозній жовтяниці** *(за Є.С. Северином, 2004)*

При ***обтураційній жовтяниці*** внаслідок закупорювання жовчних проток каменем, пухлиною, рубцем порушується транспортування жовчі у дванадцятипалу кишку, відтак вона переповнює їх і потрапляє у кров. Утворений у печінці кон'югований білірубін не може потрапити у складі жовчі в кишку, тому в калі та сечі немає уробіліногенів. Кал знебарвлюється, у крові підвищується концентрація кон'югованого білірубіну. Він екскретується із сечею, надає їй насиченого золотисто-коричневого забарвлення ("сеча кольору пива") (рис. 16.5, с. 450).

У новонароджених дітей у перші дні життя інколи виникає ***фізіологічна жовтяниця (жовтяниця новонароджених)***, яка характеризується надмірною концентрацією в крові некон'югованого білірубіну. Причиною цього можуть бути посилений гемоліз, недостатня функція білків і ферментів печінки (УДФ-глюкуронілтрансферази), які забезпечують захоплення, кон'югацію та секрецію прямого білірубіну. Якщо концентрація некон'югованого білірубіну в крові перевищить 340 мкмоль/л, він проходить через гематоенцефалічний бар'єр і спричинює токсичне ураження нейронів головного мозку (білірубінова енцефалопатія).

Низка гіпербілірубінемій пов'язані зі спадковими порушеннями обміну білірубіну, які виявляються хронічною жовтяницею без виражених змін структури та функцій печінки. До них належать:

— ***синдром Жильбера*** — гетерогенна група порушень, в основі яких лежить дефіцит: УДФГК-трансферази (забезпечує перенесення глюкуронової кислоти на білірубін), транслокази (відповідає за захоплення білірубіну з крові та його транспортування в гепатоцити) та глутатіон-S-трансферази (забезпечує перенесення білірубіну в мікросоми). Ця патологія характеризується періодичністю виникнення жовтяниці: вона посилюється після інфекційних захворювань, емоційного та фізичного навантаження, голодування тощо. У крові спостерігають легку гіпербілірубінемію (за рахунок некон'югованого білірубіну);

— ***синдром Криглера — Найяра*** спричинений повною відсутністю (I тип) або недостатнім синтезом (II тип) УДФГК-трансферази. Для I типу характерна гіпербілірубінемія (за рахунок некон'югованого білірубіну), при цьому білірубін накопичується в ядрах нейронів сірої речовини головного мозку, що спричинює виникнення судом, ністагму, опістотонусу, атетозу тощо. Такі пацієнти помирають у ранньому віці від білірубінової енцефалопатії. Перебіг захворювання II типу значно легший, але, оскільки активність ферменту знижена, також розвивається гіпербілірубінемія;

— ***синдром Дабіна — Джонсона*** пов'язаний із неспроможністю АТФ-залежної транспортної системи гепатоцитів траспортувати диглюкуронід білірубіну з печінки в жовч, що призводить до появи жовтяниці. Діагностика ґрунтується на виявленні гіпербілірубінемії (за рахунок кон'югованого білірубіну) та білірубінурії. Ця патологія супроводжується відкладанням коричневого пігменту (меланіну) в паренхімі печінки.

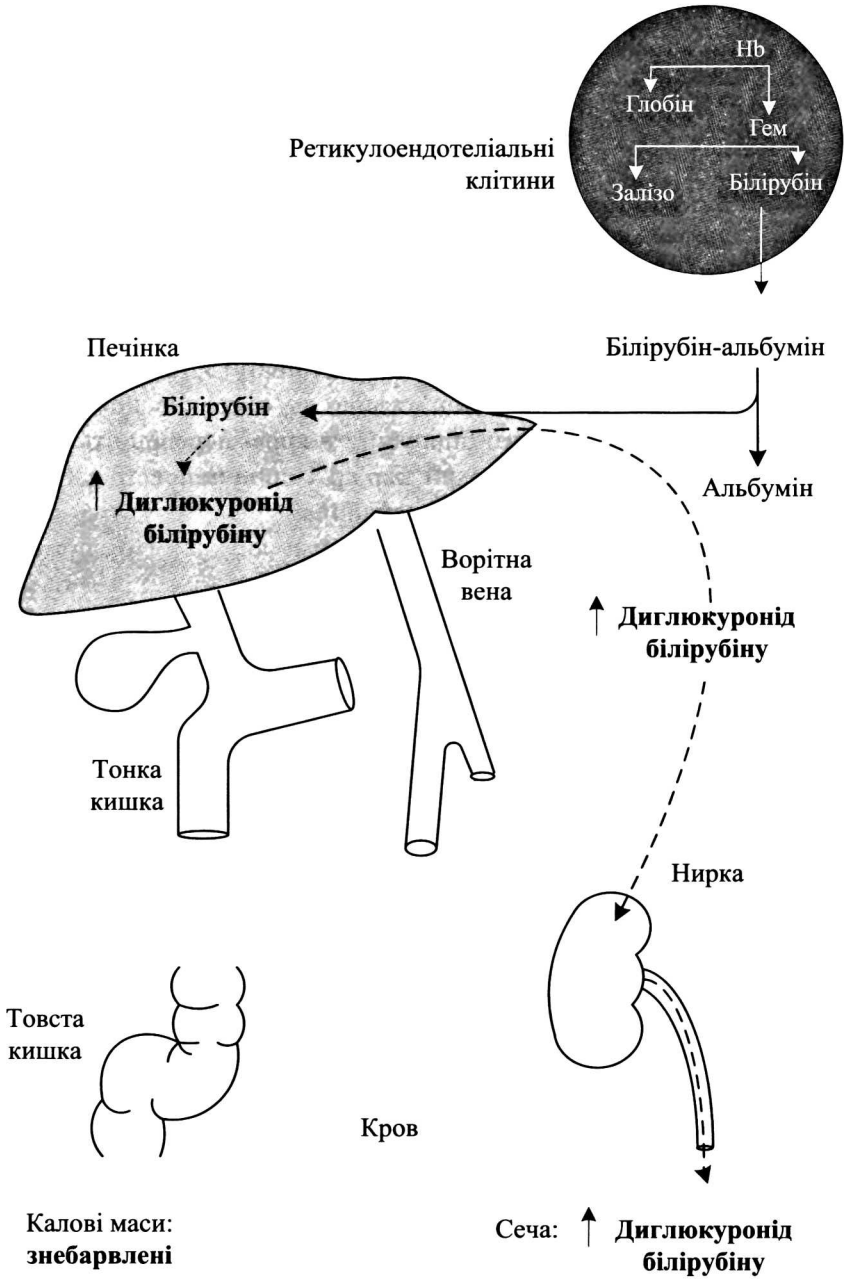


Рис. 16.5. **Білірубін-уробіліногеновий цикл при обтураційній жовтяниці** (*за Є.С. Северином, 2004*)

16.4. ПОРУШЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПЕЧІНЦІ ПРИ ОКРЕМИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Печінкова енцефалопатія — симптомокомплекс порушень діяльності ЦНС, що виникає при печінковій недостатності. Причинами появи цієї патології можуть бути гострі (вірусні та медикаментозні гепатити, алкогольна інтоксикація, ураження печінки промисловими й виробничими токсинами тощо) і хронічні (гепатити, цирози, природжені порушення обміну жовчних кислот тощо) захворювання та злоякісні новоутвори печінки.

Ключова роль у розвитку печінкової енцефалопатії належить порушенню знешкоджувальної функції печінки та впливу на мозок токсичних речовин, найбільшою мірою — амоніаку і меркаптанів. Механізм токсичного впливу амоніаку на головний мозок полягає у зменшенні утворення та використання клітинами мозку АТФ, зниженні вмісту нейромедіатора γ-аміномасляної кислоти, збільшенні концентрації аміногутирату, який має властивості нейроінгібітора. У розвитку печінкової енцефалопатії велике значення має накопичення в крові інших церебротоксичних речовин: сульфуровмісних амінокислот (тауринова кислота, метіонін, цистеїн), продуктів окиснення метіоніну (метіонінсульфон, метіонінсульфоксид), продуктів метаболізму триптофану (індол, скатол), коротколанцюгових жирних кислот (масляна, валеріанова, капронова), похідних піровиноградної кислоти. У зв'язку з тим, що печінкова недостатність супроводжується посиленим катаболізмом білка та використанням як енергетичного джерела амінокислот із розгалуженим ланцюгом (валіну, лейцину, ізолейцину), у кров'яне русло надходить значна кількість ароматичних амінокислот (фенілаланіну, тирозину, триптофану), метаболізм яких в умовах норми відбувається в печінці. Ароматичні амінокислоти є попередниками "неправдивих" нейромедіаторів — октоплазміну, β-фенілетиламіну, тираміну, які конкурують з нормальними медіаторами (норадреналіном, дофаміном, адреналіном) і спричинюють пригнічення діяльності нервової системи та розвиток енцефалопатії. Найтяжчою стадією цієї патології є печінкова кома.

Гострий гепатит — велика група ушкоджень печінки запального характеру. Найчастіші причини цього захворювання: віруси (вірусний гепатит А, В, С, Е та ін.), дія лікарських препаратів (похідні ізонікотинової кислоти, інгібітори моноамінооксидази), промислових отрут (фосфор, фосфорорганічні інсектициди), отруйні гриби (бліда поганка), великі дози алкоголю. Гострий гепатит може виникнути і як наслідок радіаційного ураження, тяжких інфекційних захворювань, гестозу вагітних.

Ключову роль в ушкодженні гепатоцитів при ***вірусному гепатиті*** відіграє взаємодія між імунною системою хазяїна (клітинна й гуморальна відповіді), вірусними антигенами та зміненою антигенами (внаслідок інфекції) плазматичною мембраною гепатоцитів. Порушення структурної цілісності клітин печінки супроводжується зростанням у крові активності низки ферментів (АсАТ, АлАТ, ізоформ $ЛДГ_4$ та $ЛДГ_5$, фруктозо-1-фосфатальдолази, сорбітдегідрогенази тощо), підвищенням концентрації

ціанокобаламіну та феруму, появою гіпербілірубінемії (за рахунок прямого білірубіну). Про деструкцію субклітинних структур гепатоцитів свідчить висока активність у сироватці крові глутаматдегідрогенази і аспартатамінотрансферази, які в умовах норми локалізуються у матриксі мітохондрій.

Тривале систематичне вживання алкогольних напоїв спричинює розвиток ***алкогольної хвороби печінки***, що характеризується порушеннями її структури та функцій. Спожитий алкоголь (90—98 %) окиснюється в печінці з утворенням ацетальдегіду і подальшим його послідовним перетворенням на ацетатну кислоту та ацетил-КоА. Перетворення етанолу на ацетальдегід відбувається завдяки наявності в гепатоцитах трьох ферментних систем:

— алкогольдегідрогеназної, яка міститься в цитозолі і для функціонування якої необхідний $НАД^+$;

— цитохром-Р-450-залежної мікросомальної системи, що локалізується в агранулярному ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів;

— каталазної системи, яка розміщена в пероксисомах цитоплазми та мітохондріях.

Перетворення ацетальдегіду на ацетил-КоА відбувається за участю мітохондріальної ацетальдегіддегідрогенази. Згодом ацетил-КоА включається в цикл Кребса і окиснюється до CO_2 і H_2O.

Окиснення невеликої кількості алкоголю відбувається здебільшого за допомогою алкогольдегідрогеназної системи, гіперфункціонування якої призводить до зростання співвідношення НАДН/$НАД^+$, що зумовлює гіперлактатемію, посилення синтезу жирних кислот і зниження їх β-окиснення в печінці, кетонемію та кетонурію, гіпопротеїнемію.

В окисненні великої кількості алкоголю беруть участь переважно мікросомальна й каталазна системи, гіперфункціонування яких супроводжується проліферацією ендоплазматичного ретикулуму, збільшенням секреції ліпопротеїнів, гіперліпідемією, гепатомегалією, ожирінням печінки.

Хронічне вживання алкоголю призводить до неспроможності мітохондрій окиснювати ацетальдегід, зростає дисбаланс між його утворенням і деградацією. Ацетальдегід у 30 разів токсичніший за етанол, він стимулює пероксидне окиснення ліпідів і порушує відновлення глутатіону, що сприяє утворенню та накопиченню вільних радикалів, які ушкоджують гепатоцити та їх структури; порушує функціонування ферментів, зв'язаних із мембранами гепатоцитів; пригнічує печінкову секрецію; сприяє утворенню алкогольного гіаліну, який, у свою чергу, зумовлює аутоімунні реакції.

Хронічний гепатит — поширене поліетіологічне ураження печінки запального та дистрофічного характеру з помірно вираженим фіброзом без порушення архітектоніки печінки. Найчастіше причиною хронічного гепатиту є перенесений гострий вірусний гепатит, а також неповноцінне харчування, хронічний алкоголізм, патологія жовчовидільної системи, вплив токсичних сполук (хлороформ, сполуки плюмбуму

тощо) та лікарських препаратів (метилдофа, ізоніазид, аміназин і т. ін.). Токсичні сполуки безпосередньо впливають на мітохондрії та ендоплазматичний ретикулум гепатоцитів з подальшим розвитком їх некрозу. Біохімічні зміни варіюють залежно від причин виникнення захворювання. Так, *синдром недостатності гепатоцитів* супроводжується зниженням вмісту в крові тих сполук, які в них синтезуються: альбуміну, протромбіну, фібриногену, холестеролу; *синдром ушкодження гепатоцитів* — підвищеною активністю в крові амінотрансфераз, ЛДГ; *синдром запалення* проявляється зростанням у крові різних фракцій глобулінів (переважно α- та γ-глобулінів); для *синдрому холестазу* характерна підвищена активність у крові лужної фосфатази, вмісту жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, купруму. Часті рецидиви захворювання призводять до виникнення цирозу.

Цироз печінки — хронічне прогресуюче захворювання, що характеризується ураженням паренхіми та строми органа зі значним зменшенням кількості функціонуючих гепатоцитів, наростаючим фіброзом, перебудовою нормальної структури паренхіми та судинної системи печінки з подальшим розвитком печінкової недостатності. Причиною виникнення цієї патології можуть бути перенесений вірусний і токсичний гепатити, хронічний алкоголізм, холестаз, нераціональне харчування (дефіцит у харчовому раціоні білків і вітамінів, особливо B_1, B_6 та фолієвої кислоти) тощо.

Біохімічні зміни залежать від тривалості процесу та ступеня ураження печінки. Так, порушення функції гепатоцитів виявляється, зокрема, гіпоальбумінемією та гіперглобулінемією (γ-фракція), сповільнюється інактивація кортикостероїдів, яка здійснюється переважно гепатоцитами, що при цирозі проявляється відносним гіпоальдостеронізмом. Зростання активності трансаміназ і підвищення вмісту амоніаку в крові вказує на появу декомпенсації функцій печінки. При тяжких випадках цирозу спостерігають порушення згортання крові внаслідок зниження вмісту факторів згортання II, V, VII. Розвиток портальної гіпертензії призводить до виникнення важливих клінічних проявів цирозу — портокавальних анастомозів, асциту та спленомегалії, а в тяжких випадках — до розвитку портокавальної коми.

Жовчнокам'яна хвороба — захворювання гепатобіліарної системи, що виникає внаслідок порушення обміну речовин і характеризується утворенням жовчних каменів у жовчному міхурі (*холецистолітіаз*), загальній жовчній протоці (*холедохолітіаз*) та в печінкових жовчних протоках (*внутрішньопечінковий холелітіаз*). Утворення каменів можливе також у разі порушення відтоку жовчі (*холестаз*) та інфікування жовчного міхура.

Зазвичай жовчні камені містять кальцію білірубінат, холестеролу моногідрат, аморфний або кристалічний кальцій карбонат. Внутрішнє ядро каменя складається з білка і містить жовчні пігменти, пошарово оточене холестеролом (до 90 % загальної маси каменя) і білірубінатом кальцію (приблизно 10 %). Жовчні камені бувають двох основних видів: пігментні та холестеролові. *Пігментні камені*, у свою чергу, поділяють на два підтипи: чорні та коричневі. *Чорні камені* нагадують ягоди шовковиці (смокви), складаються переважно з кальцій білірубінату і зазвичай містяться у жовч-

ному міхурі. *Камені коричневого або землистого кольору* локалізується переважно у жовчній протоці і містять, крім кальцій білірубінату, жирні кислоти, які утворюються під дією бактеріальних фосфоліпаз із лецитинів жовчі. Порушення складу жовчі, утворення агрегатів холестеролу, дисфункція жовчного міхура є факторами, що сприяють формуванню *холестеролових каменів.* Нерозчинний у воді холестерол секретується у просвіт канальців у вигляді фосфоліпідних мікровезикул, які під дією жовчних кислот перетворюються на змішані ліпідні міцели. У жовчі, насиченій холестеролом, або за умов зниження в ній концентрації жовчних кислот відбувається агрегація холестеролу з утворенням великих багатошарових структур, у яких моногідрати холестеролу кристалізуються з утворенням ядра. Незважаючи на те, що високий вміст холестеролу в жовчі передбачає утворення каменів, фактори інгібування агрегації та нуклеації холестеролу протидіють процесу каменеутворення. Прикладом можуть бути хворі з високим вмістом холестеролу в крові, але без холестеролових каменів у жовчі. Ризик утворення холестеролових каменів зростає в разі медикаментозного використання естрогенів і гормональних контрацептивів.

Під час проходження каменя через жовчну протоку утруднюється відтік жовчі, виникає сильний біль, а після цього розвивається жовтяниця, яка має ознаки обтураційної. У разі тривалого перебування у жовчному міхурі камені можуть спричинити атрофію і склероз стінки жовчного міхура, у рідкісних випадках — його пролежні та перфорацію.

Дискінезії жовчних шляхів — функціональні порушення тонусу й моторики жовчного міхура та жовчних шляхів унаслідок порушення нейрогуморальної регуляції, які поділяють на гіпертонічно-гіперкінетичні та гіпотонічно-гіпокінетичні. Вони можуть бути проявами неврозів, гіпо- та гіпертиреозу, недостатності яєчників та надниркових залоз, а також виникають рефлекторно при виразковій хворобі, коліті, апендициті тощо. Під час біохімічних досліджень крові суттєвих змін не відмічають. *Гіперкінетична форма дискінезії* супроводжується зростанням у жовчі вмісту жовчних кислот і фосфоліпідів, а *гіпокінетична* — їх зниженням. Концентрація інших компонентів жовчі практично не змінюється.

Холецистит — це запалення жовчного міхура вірусного, бактеріального, токсичного або алергійного походження, яке може бути гострим і хронічним. Хронічний холецистит часто виникає у хворих на гастрит і хронічний панкреатит, ожиріння. У фазі загострення спостерігають зростання гострофазних показників у крові: С-реактивного білка, α_2-глобулінів, сіалових кислот, фібриногену, вмісту холестеролу, фосфоліпідів, триацилгліцеролів, а також гіперферментемію (підвищення активності трансфераз). Істотною діагностичною ознакою є зміна міцелярних властивостей жовчі з прогресуючим зниженням концентрації холевої та інших жовчних кислот, білірубіну, фосфоліпідів, зростанням кількості холестеролу та загальних ліпідів. Часто запальний процес у жовчному міхурі слугує поштовхом для утворення там каменів або розвитку гепатиту.

Патологічні процеси в печінці та жовчовивідних шляхах нерідко призводять до появи ***ахолічного синдрому***, що виникає внаслідок порушення утворення та відтоку жовчі й характеризується повним або частковим припиненням її надходження у дванадцятипалу кишку. Для цього синдрому характерні розлади перетравлювання та всмоктування ліпідів унаслідок порушення процесів емульгування жирів, зниження активності панкреатичної ліпази, яка активується жовчю, порушення утворення міцел, які в нормі всмоктуються в тонкій кишці. Унаслідок цього виникає стеаторея; порушується всмоктування жиророзчинних вітамінів з подальшим розвитком гіповітамінозів А, Е, К; зменшується надходження в організм ненасичених жирних кислот, необхідних для утворення фосфоліпідів клітинних мембран. При цьому знижуються бактерицидні властивості жовчі, посилюються гнильні та бродильні процеси в кишках, що призводить до збільшення навантаження на детоксикаційну систему печінки.

16.5. БІОТРАНСФОРМАЦІЯ КСЕНОБІОТИКІВ І ЕНДОГЕННИХ ТОКСИНІВ

Речовини, які потрапляють в організм із навколишнього середовища (з продуктами харчування, вдихуваним повітрям, через шкіру) і не використовуються ним для побудови тканин організму або як джерела енергії, називають чужорідними речовинами, або ***ксенобіотиками***. Вони є об'єктом детального дослідження ***ксенобіохімії*** — напряму досліджень, що вивчає закономірності перетворення ксенобіотиків, до яких належать важкі метали, нафтопродукти, фреони, пластмаси, пестициди, мийні засоби, парфумерні вироби, лікарські препарати, харчові добавки тощо. Гідрофільні ксенобіотики виводяться з організму в незміненому вигляді у складі сечі, тоді як гідрофобні, зв'язуючись з білками або утворюючи комплекси з ліпідами клітинних мембран, затримуються в тканинах і спричинюють виникнення алергічних реакцій, зниження імунітету, порушення обміну речовин, розвиток специфічних захворювань (у тому числі професійних хвороб, новоутворень).

Біотрансформація ксенобіотиків — це перетворення токсичних речовин екзо- чи ендогенного походження на полярні водорозчинні метаболіти, які легко виводяться з організму. У метаболізмі ксенобіотиків беруть участь понад 30 ферментів. Цей складний процес має дві фази: мікросомальне окиснення та реакції кон'югації, послідовне функціонування яких забезпечує знешкодження десятків тисяч чужорідних речовин усіх хімічних класів. Метаболізм ксенобіотиків відбувається у найвіддаленіших від ядра та мітохондрій ділянках клітини — ендоплазматичному ретикулумі та гіалоплазмі, а їх виведення з клітини забезпечується *Р-глікопротеїном*, що становить транспортну АТФазу. Більш гідрофільні ксенобіотики далі надходять у плазму, а звідти виводяться через нирки у складі сечі; більш гідрофобні, а також ті, що мають велику молекулярну масу, потрапляють у кишку в складі жовчі і виділяються з каловими масами.

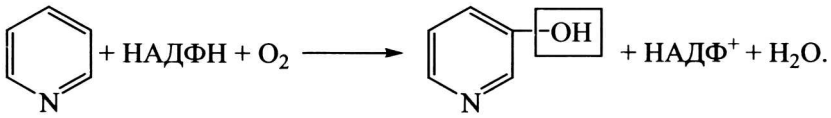
Реакції мікросомального окиснення. Перша фаза біотрансформації ксенобіотиків відбувається в мембранах ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів за

допомогою мікросомальних ферментів (мікросоми — уламки мембран ендоплазматичного ретикулуму), які каталізують реакції окиснення, відновлення, окисного дезамінування, сульфоокиснення, епоксидування, С-гідроксилування, О-, N-, S-дезалкілування тощо з утворенням або вивільненням груп —ОН, —СООН, —SH, $—NH_2$ (табл. 16.3).

Таблиця 16.3. **Типи реакцій мікросомального окиснення** (*за Є.С. Северином, 2004*)

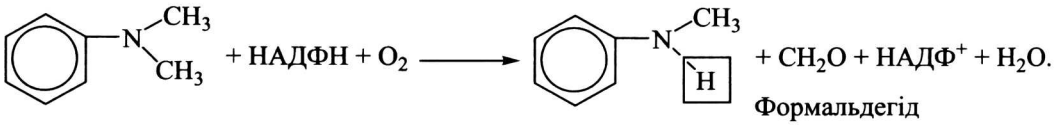
Тип реакції	Схема реакції
Гідроксилування	$RH \rightarrow ROH$
Окиснення за атомом сульфуру (сульфоокиснення)	$RSR' \rightarrow \underset{\underset{O}{\|}}{RSR'}$
Окисне дезамінування	$RNH_2 \rightarrow R = O + NH_3$
Дезалкілування за: нітрогеном	$RNHCH_3 \rightarrow RNH + H_2C = O$
— оксигеном	$ROCH_3 \rightarrow ROH + H_2C = O$
— сульфуром	$RSCH_3 \rightarrow RSH + H_2C = O$
Епоксидування	$R—CH = CH—R' \rightarrow R—\underset{\diagdown\ \diagup}{\underset{O}{CH—CH}}—R'$

Найпоширенішим є *окисне гідроксилування*. Наприклад, гідроксилування карбоциклічних і гетероциклічних сполук відбувається за такою схемою:



Піридин Гідроксипіридин

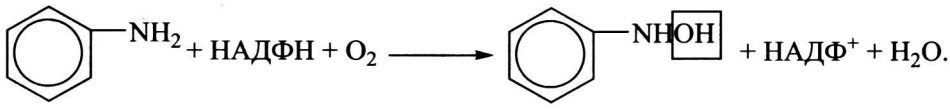
Окиснення диметиланіліну:



Диметиланілін Монометиланілін

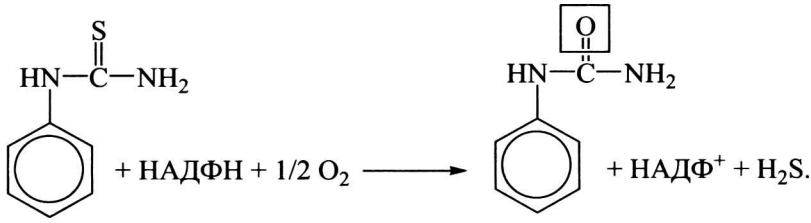
Формальдегід

N-окиснення з утворенням N-оксидів і N-гідроксиламінів:



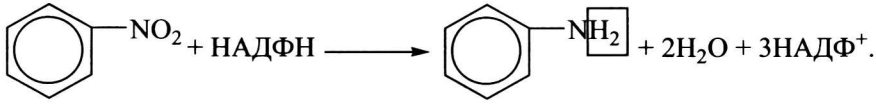
Анілін Фенілгідроксиламін

Сульфоокиснення:



Фенілтіосечовина Фенілсечовина

Відновлення нітросполук:



Нітробензол Анілін

Ферменти, які локалізуються в мембранах ендоплазматичного ретикулуму і формують мікросомальну систему, називаються *мікросомальними оксидазами*. Ті з них, що каталізують відновлення одного атома молекули O_2 з утворенням води і включенням другого атома оксигену в окиснювальну сполуку, дістали назву ***мікросомальних монооксигеназ*:**

$$RH + O_2 + НАДФН + H^+ \rightarrow ROH + H_2O + НАДФ^+.$$

На відміну від мітохондріального окиснення, в якому важливу роль відіграють реакції дегідрування (молекулярний кисень є кінцевим акцептором електронів і протонів лише для утворення води, а виділена енергія акумулюється у вигляді АТФ), у реакціях мікросомального окиснення активний кисень використовується як пластична речовина. Молекули АТФ у цьому процесі не утворюються, енергія використовується для окиснення субстратів, тому роль мікросомального окиснення полягає в гідроксилуванні субстрату, а не в окисному фосфорилюванні.

Генетичний поліморфізм та індуцибельність синтезу цитохрому Р-450. Цитохром Р-450 — головний компонент мікросомальної системи — належить до гемопротеїнів (молекулярна маса коливається в межах 44—60 кДа), як простетична група містить гем і має ділянки зв'язування для кисню та субстрату (ксенобіотики, стероїди, жирні кислоти тощо). Описано велику кількість генів цитохрому Р-450, які кодують різні ізоформи цього ферменту. Ізоформи поділяють на сімейства (1, 2, 3 і т. д.) та підсімейства A, B, C, D, E, у межах яких ізоформи позначають порядковими номерами. Залежно від виконуваних функцій усі ізоформи поділяють на три основних класи: до 1-го належать цитохроми, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів і ксенобіотиків (Р-450 1A1, Р-450 1A2, Р-450 1B1 та ін.), до 2-го — ті, що беруть участь у синтезі стероїдів (Р-450 19A1, Р-450 21A2 тощо), до 3-го — ті, що бе-

руть участь в інших важливих ендогенних процесах організму (Р-450 27А1, Р-450 1В1 тощо).

Незалежно від структури та хромосомної локалізації цитохроми Р-450 поділяють на *конститутивні* та *індуцибельні*. Конститутивні ізоформи постійно продукуються клітинами, тоді як експресія індуцибельних може контролюватися різними хімічними сполуками. Індукція цитохрому Р-450 нерідко стає наслідком різних звичок (вживання алкоголю, паління), професійного та екологічного контакту з речовинами (органічні розчинники, діоксини, інсектициди тощо), тривалого приймання лікарських препаратів (барбітурати, антибіотики тощо). Так, деякі цитохроми Р-450 є високо індуцибельними, наприклад експресія Р-450 1А1 зростає в печінці більш як у 100 разів під впливом поліциклічних ароматичних вуглеводнів, Р-450 2Е1 — під дією етанолу, ацетону, ізоніазиду, імідазолу, Р-450 3А — під дією синтетичних стероїдів і фенобарбіталу. Слід також зазначити, що в організмі людини абсолютна більшість канцерогенів утворюється з проканцерогенів за участю переважно цитохрому Р-450 1-го сімейства, а розвиток псоріазу пов'язують із поліморфізмом цитохрому Р-450 2С19. Система цитохрому Р-450 перетворює хлороформ (засіб для загального наркозу) на бойову отруйну речовину фосген, знеболювальний і жарознижувальний препарат парацетамол — на метаболіт N-ацетилімідохінон, який у великих дозах ушкоджує клітини печінки та нирок, тому цей препарат з обережністю призначають людям з патологією цих органів.

Характерною особливістю цитохрому Р-450 є його поліфункціональність. Механізм його дії такий: за допомогою цитохрому Р-450 відбувається перетворення молекулярного кисню (інертного в триплетному стані) на синглетний, реакційноздатний кисень. Зв'язування в активному центрі цитохрому Р-450 ліпофільної сполуки *R*H і молекули кисню посилює окисну активність ферменту. Приєднання кисню відбувається з великою швидкістю. Потрійний комплекс фермент—субстрат—кисень відновлюється іншим електроном, який надходить із НАДФН-специфічного ланцюга перенесення електронів, що має у складі НАДФН-цитохром b_5-редуктазу (рис. 16.6). Наступна стадія характеризується утворенням пероксикомплексу. Згодом за участю двох протонів відбувається гетеролітичний розрив зв'язку О—О з вивільненням води та утворенням комплексу $RH(Fe—O)^{3+}$, в якому міститься електрондефіцитний оксеноїдний атом оксигену. Оксеноїдний комплекс вважають найважливішим окисником у циклі цитохрому Р-450. Його взаємодія з молекулою субстрату спричинює вивільнення атома гідрогену й утворення радикала субстрату та координованого з ферумом гідроксильного радикала. У подальшому відбувається їх рекомбінація, при цьому гідроксильна група включається в молекулу субстрату, після чого окиснений субстрат відокремлюється від ферменту.

Спектр реакцій, які каталізуються цитохромом Р450, включає: ароматичне гідроксилювання і гідроксилювання бічних ланцюгів, N-, O- і S-деалкілування, N-оксидування, сульфоксидування, N-гідроксилювання, окисного дезамінування, дегалогенізування, десульфування і ряд інших реакцій.

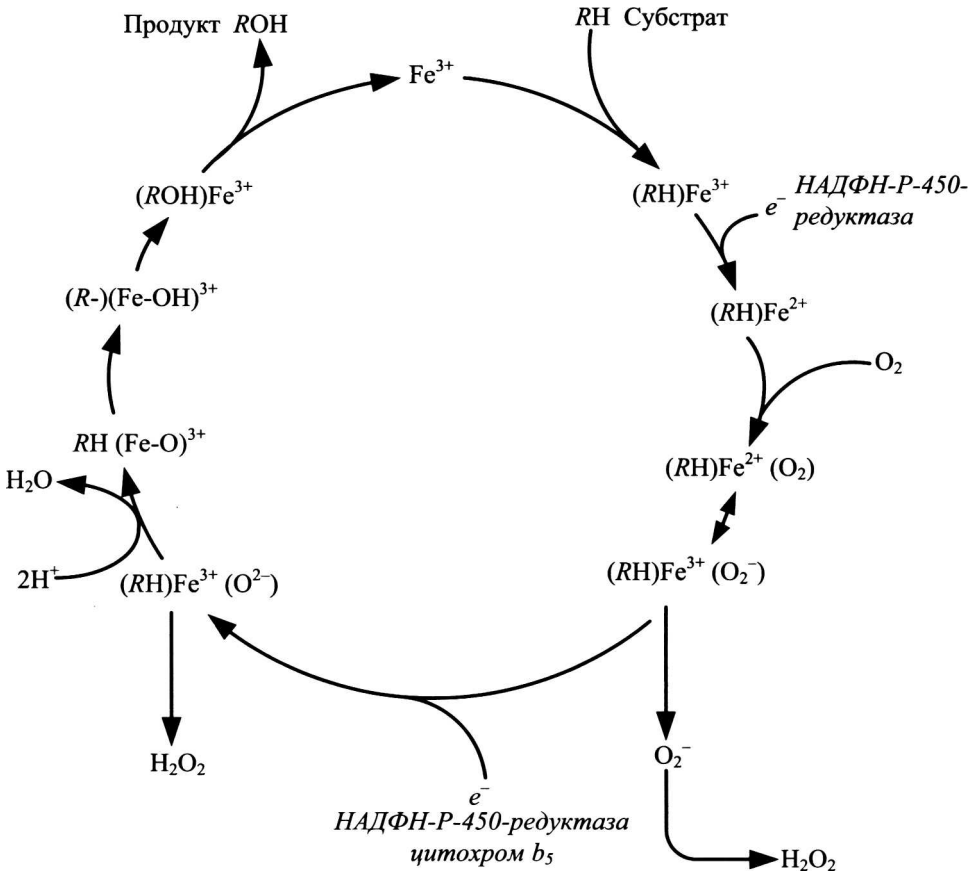


Рис. 16.6. **Каталітичний цикл функціонування цитохрому Р-450**

Важливо зазначити, що функціонування мікросомальних монооксигеназ супроводжується утворенням хімічнореакційних проміжних продуктів, а їх накопичення створює умови для взаємодії зі структурними компонентами клітини. Водночас у реакції утворюються продукти неповного відновлення кисню (одна з основних прооксидантних систем клітини). Активні форми кисню здатні ініціювати реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), наслідком чого є утворення різних перекисів жирних кислот (ROOH) і порушення проникності біологічних мембран.

Компенсація названих ефектів здійснюється системою антирадікального і антиперекисного захисту. В умовах неспроможності названої системи можлива активація ПОЛ, що може призвести до порушення проникності мембран, інактивації ліпідзалежних ферментів, руйнуванню мембран. У свою чергу руйнування мембран здатне викликати інактивацію цитохрому Р450 як найбільш чутливого елемента монооксигеназної системи.

16.5.1. Електронтранспортні ланцюги ендоплазматичного ретикулуму

У процесі мікросомального окиснення беруть участь два електронтранспортні ланцюги: перший складається з НАДФН-Р-450-редуктази та цитохрому Р-450, а другий містить фермент НАДН-цитохром-b_5-редуктазу, цитохром b_5 і стеароїл-КоА-десатуразу.

Донором електронів для першого ланцюга слугує НАДФН, який окиснюється *НАДФН-Р-450-редуктазою*. Цей фермент як простетична група містить 2 кофактори — ФАД і ФМН, які у свою чергу окиснюються цитохромом Р-450 (рис. 16.7).

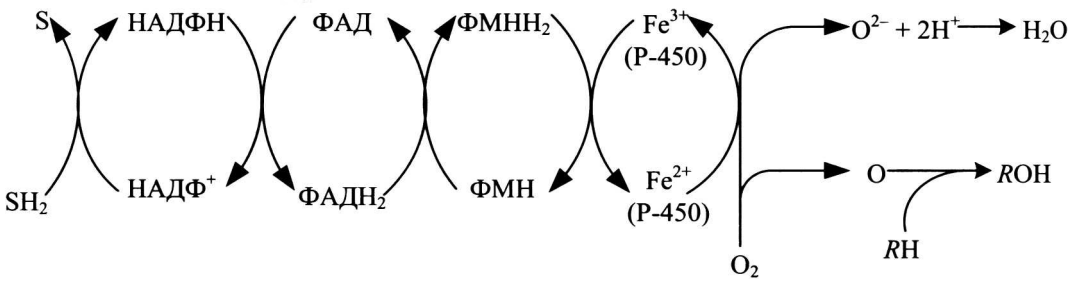


Рис. 16.7. **Схема електронтранспортного ланцюга ендоплазматичного ретикулуму, донором електронів у якому є НАДФН**

Донором електронів для другого ланцюга є НАДН. Коферментом *НАДН-цитохром b_5-редуктази* є ФАД, який передає електрони на цитохром b_5, що містить у складі ферум. Від нього електрони можуть передаватися на цитохром Р-450 або на стеароїл-КоА-десатуразу, яка, переносячи електрони на кисень з утворенням води, каталізує утворення подвійних зв'язків у жирних кислотах (рис. 16.8).

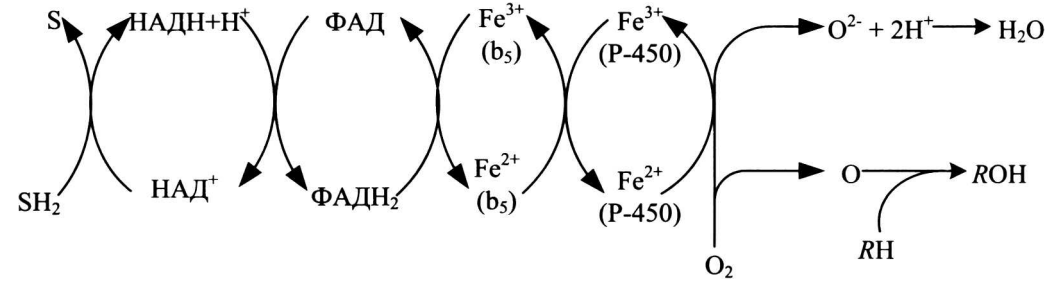


Рис. 16.8. **Схема електронтранспортного ланцюга ендоплазматичного ретикулуму, донором електронів у якому є НАДН**

НАДН-цитохром b_5-редуктаза і цитохром b_5 не фіксуються на чітко визначених ділянках мембрани ендоплазматичного ретикулуму і можуть змінювати свою локалізацію.

Індуктори та інгібітори мікросомальних монооксигеназ. Регуляція активності мікросомальної системи в цілому здійснюється на рівні транскрипції. За допомогою індукції можна збільшити кількість ферментів у відповідь на надходження чи утворення в організмі речовин, виведення яких не може відбуватися без участі мікросомального окиснення. Численні індуктори мікросомальних монооксигеназ можна поділити на два класи: до першого належать лікарські препарати (у тому числі фенобарбітал та інші барбітурати), гормони (кортизол, тироніни, статеві гормони) та інсектициди, а до другого — переважно поліциклічні вуглеводні бензпірен, метилхолантрен, найпотужнішим серед яких є 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*п*-діоксин (ТХДД). Його ефективна доза становить 1 мкг/кг маси, тоді як інші індуктори діють у значно вищих концентраціях (понад 10 мг/кг). Фенобарбітал спричинює виражену проліферацію гладкого ендоплазматичного ретикулуму в гепатоцитах і зростання активності цитохрому Р-450, у результаті чого підвищується активність таких процесів, як деметилування, гідроксилування та епоксидування ксенобіотиків. Індукція, зумовлена поліциклічними вуглеводнями, не супроводжується проліферацією гладкого ендоплазматичного ретикулуму, але при цьому суттєво зростає активність цитохрому Р-450, трансфераз і гідроксилаз. Інгібітори синтезу білка (пуроміцин, метіонін, циклогексимід) та інгібітори синтезу РНК (актиноміцин D) блокують індукцію мікросомальних ферментів.

Інгібувати дію ферментів мікросомального окиснення за конкурентним механізмом, виступаючи в ролі альтернативних субстратів, можуть етиловий спирт і нікотинамід, а також реакційноздатні проміжні метаболіти, які одночасно пригнічують активність ферментів кількох типів у місці їх утворення (чотирихлористий карбон, дихлоретан), недоокиснені продукти обміну, кініни, катехоламіни, альдегіди, кетони, біогенні аміни, низькомолекулярні пептиди, сечовина, сечова кислота, креатинін, левоміцетин і бутадіон, антихолінестеразні засоби. Мікроелемент кобальт пригнічує дію цитохром Р-450-залежних оксидаз через інгібування синтезу гему, який є їх простетичною групою. Поєднання з терапевтичною метою кількох лікарських препаратів, що метаболізуються одним мікросомальним ферментом, може призвести до модифікації, посилення чи зниження фармакологічного ефекту одного з них чи обох одночасно.

16.5.2. Реакції кон'югації

Реакції кон'югації в гепатоцитах належать до другої фази біотрансформації і відбуваються за участю відповідних трансфераз (табл. 16.4, с. 462). При цьому токсичні сполуки стають полярнішими, менш ліпідорозчинними, втрачають свої властивості і швидше виводяться з організму.

Розрізняють такі види реакцій кон'югації.

1. ***Реакції глюкуронування*** — основний тип кон'югації в організмі людини і тварин як ксенобіотиків, так і ендогенних субстратів, у яких бере участь активна форма

Таблиця 16.4. **Основні ензими і метаболіти, які беруть участь у реакціях кон'югації**

Ензим	Характер реакції	Активна форма метаболіту
УДФ-глюкуроніл-трансфераза	Приєднує залишок глюкуронової кислоти до молекули сполуки, утвореної під час мікросомального окиснення	Уридиндифосфат-глюкуронат (УДФГК)
Сульфотрансфераза	Приєднує залишок сульфатної кислоти до фенолів, спиртів і амінокислот	3′-Фосфоаденозин-5′-фосфосульфат (ФАФС)
Ацетилтрансфераза	Переносить ацетильний залишок від ацетил-КоА на нітроген групи —SO_2NH_2	Ацетил-КоА
Метилтрансфераза	Метилує групи —P=O, —NH_2, —SH ксенобіотиків	S-Аденозилметіонін (SAM)
Глутатіонтрансфераза	Модифікує ксенобіотики шляхом кон'югації з глутатіоном, нуклеофільного заміщення або відновлення органічних пероксидів до спиртів	Глутатіон

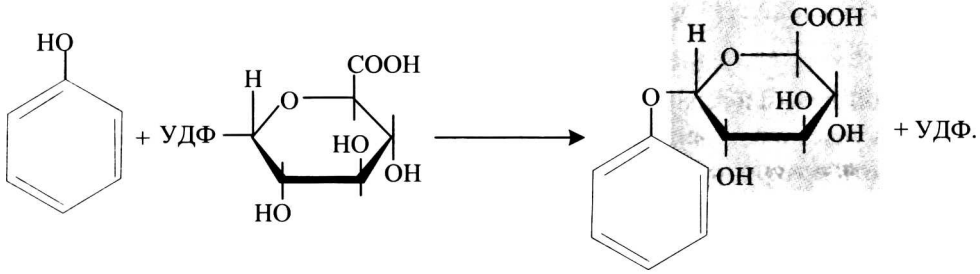
глюкуронату — *УДФ-глюкуронова кислота (УДФГК).* Вона утворюється шляхом окиснення УДФ-глюкози (УДФГ) *НАД-залежною УДФГ-дегідрогеназою*:

$$\text{УДФГ} + 2\text{НАД}^+ \rightarrow \text{УДФГК} + 2\text{НАДН};$$

$$R\text{—ОН} + \text{УДФГК} \rightarrow R\text{—О—глюкуронід} + \text{УДФ}.$$

Фермент, що каталізує реакції глюкуронування, — *УДФ-глюкуронілтрансфераза* локалізується в мембранах ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів та деяких інших органів (нирок, травного каналу, шкіри), що також беруть участь у реакціях детоксикації. У результаті утворюються глюкуроніди білірубіну, стероїдних гормонів, продуктів гниття білків (фенолу, крезолу), вітаміну D тощо.

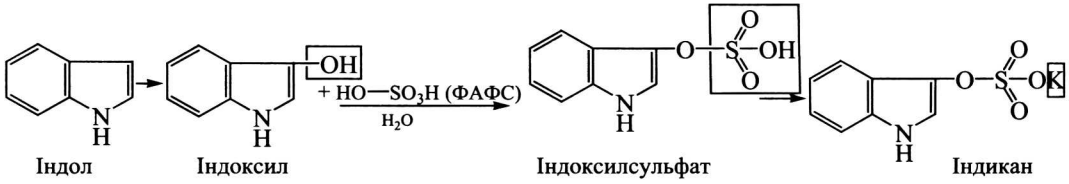
Залежно від хімічної природи субстрату розрізняють реакції O-, N- та S-глюкуронування. Наприклад, під впливом ферментів бактерій у товстій кишці з тирозину через руйнування бічних ланцюгів можуть утворюватися токсичні сполуки фенол і крезол, які з течією крові надходять у печінку, де знешкоджуються, вступаючи в реакцію кон'югації з глюкуроновою кислотою:



Фенол УДФГК Фенолглюкуронова кислота

Утворені продукти реакції добре розчиняються у воді і виводяться в складі сечі.

2. У ***реакціях сульфування*** донором сульфатних радикалів є біологічно активна форма сульфатної кислоти — *3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС)*. Так, вільний індол, що утворюється у товстій кишці в результаті дії ферментів мікроорганізмів на *L*-триптофан, далі шляхом мікросомального окиснення (I фаза біотрансформації) у печінці перетворюється на індоксил і вступає в реакцію кон'югації з ФАФС (II фаза біотрансформації). Утворений у ході реакції індоксилсульфат виводиться у складі сечі у вигляді калієвої солі, яка дістала назву *тваринного індикану*:



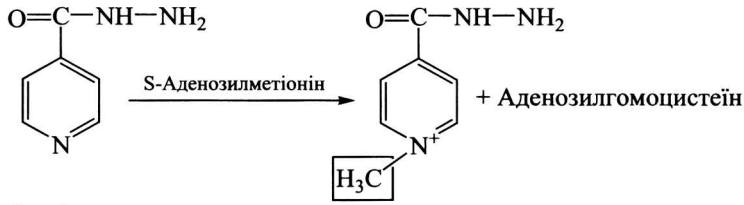
Індол Індоксил Індоксилсульфат Індикан

Індиканурію спостерігають під час інтенсивного гниття білкових речовин у кишці (коліт, закрепи, непрохідність кишок, рак, абсцес, перитоніт).

3. ***Реакції метилування і ацетилування*** — поширений тип кон'югації, у цих реакціях беруть участь S-аденозилметіонін та ацетил-КоА:

$$R\text{—OH} + \text{S-Аденозилметіонін} \rightarrow R\text{—O—CH}_3 + \text{S-Аденозилгомоцистеїн}.$$

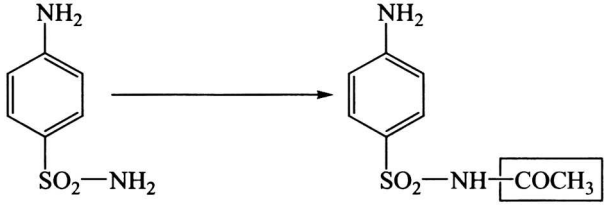
Метилуванням відбувається біотрансформація ізоніазиду (похідної ізонікотинової кислоти), який широко застосовують для лікування туберкульозу:



Ізоніазид 1-N-Метилізоніазид

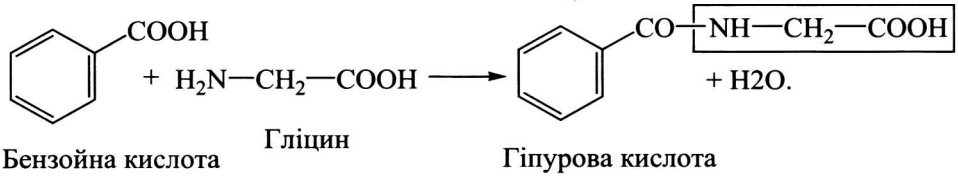
Ацетилування — основний шлях метаболізму сульфаніламідів, поширених хіміотерапевтичних препаратів та ароматичних амінів:

$$R\text{—NH}_2 + \text{CH}_3\text{—CO—SKoA} \rightarrow R\text{—NH—CO—CH}_3 + \text{HS—KoA};$$



Сульфаніламід (стрептоцид) Ацетилсульфаніламід

4. У ***реакціях кон'югації з гліцином*** утворюється гіпурова кислота:



Бензойна кислота Гліцин Гіпурова кислота

Швидкість цієї реакції відображає функціональний стан печінки. У клінічній практиці з метою дослідження детоксикаційної функції печінки проводять пробу Квіка: кількість гіпурової кислоти, яка екскретується у складі сечі, через 4 год після введення *per os* стандартної дози натрію бензоату в нормі має становити 2,0—2,5 г.

5. Система ***знешкодження за участю глутатіону*** відіграє унікальну роль у формуванні резистентності організму людини до найрізноманітніших впливів і є одним із найважливіших захисних механізмів клітини (див. п. 8.3).

У процесі біотрансформації деяких ксенобіотиків із глутатіоном під впливом *глутатіонтрансферази* у результаті низки послідовних перетворень утворюються токсичні сполуки — меркаптани, проте більшість кон'югованих із глутатіоном ксенобіотиків менш реакційноздатні, більш гідрофільні порівняно з вихідними речовинами і тому легко виводяться з організму.

16.5.3. Виникнення і природа розвитку толерантності до лікарських засобів

Звикання (толерантність, від лат. *tolerantis* — терпіння) — це зниження чутливості до лікарського препарату після його повторного введення, що потребує збільшення дози або заміни препарату для досягнення терапевтичного ефекту. Розвиток толерантності характерний для барбітуратів, наркотичних анальгетиків, спирту етилового, проносних засобів рослинного походження.

Найчастішою причиною виникнення толерантності є індукція лікарським препаратом мікросомальних ферментів печінки та прискорення його власного метаболізму. Цей механізм переважає у розвитку толерантності до барбітуратів: попереднє введення фенобарбіталу призводить, як зазначалося вище, до проліферації гладкого ендоплазматичного ретикулуму, збільшення вмісту в них білка (у тому числі ферментів), РНК і фосфоліпідів. В основі індукування синтезу білка лежить дерепресія гена-оператора генетичних систем, відповідальних за синтез мікросомальних ферментів. Толерантність до фосфорорганічних сполук зумовлена зниженням чутливості холінорецепторів до ацетилхоліну. Причиною звикання може бути також феномен інгібування, аналогічний відомому інгібуванню ферменту субстратом: суть цього явища полягає в тому, що у разі надлишкової кількості лікарського препарату в організмі з рецептором зв'язується не одна, а кілька його молекул; рецептор перевантажується і фармакологічний ефект знижується.

Толерантність не слід ототожнювати із ***залежністю***, оскільки остання — це психічний (іноді фізичний) стан з характерними поведінковими реакціями, коли бажання вживати препарат (етанол, опіати тощо) для досягнення стану ейфорії є постійним. У деяких людей може розвиватися ***ідіосинкразія*** — спотворена чутливість організму до лікарських препаратів. В основі цього негативного явища лежать генетичні порушення, пов'язані з недостатністю ферментів, які прискорюють біотрансформацію лікарських препаратів.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. У плазмі хворого віком 35 років, госпіталізованого зі скаргами на швидке пожовтіння шкіри і слизових, підвищення температури та брадикардію, лабораторно виявлено збільшення вмісту кон'югованого (прямого) білірубіну при одночасному підвищенні некон'югованого (непрямого) і різкому зменшенні в калі й сечі вмісту стеркобіліногену. У сечі виявлено жовчні кислоти та прямий білірубін. Який вид жовтяниці можна запідозрити?

A. Підпечінкову
B. Печінкову
C. Надпечінкову
D. Жовтяницю новонароджених
E. Хворобу Жильбера

2. У огрядної жінки віком 52 роки діагностовано цироз печінки. Лабораторно виявлено гіпоальбумінемію, гіперглобулінемію, візуально — набряки рук, повік, ніг. Найімовірнішою причиною набряків є порушення:

A. Синтезу альбумінів у печінці
B. Знешкоджувальної функції печінки
C. Синтезу глікогену в печінці
D. Кислотно-основної рівноваги
E. Синтезу ліпопротеїнів у печінці

3. У пацієнта порушена детоксикаційна функція печінки. Які клініко-біохімічні показники використовують для виявлення її порушення?

A. Активність ензимів мікросомального окиснення
B. Вміст у крові альбумінів, протромбіну, проконвертину
C. Концентрацію антигемофільного глобуліну А (фактора VIII)
D. Вміст у сироватці крові α- і β-глобулінів
E. Активність секреторного ензиму — сироваткової холінестерази

4. При біотрансформації лікарських засобів із класу барбітуратів (гексобарбіталу, фенобарбіталу, пентобарбіталу) реакції відбуваються за типом:

A. Окисного гідроксилування алкільних бічних ланцюгів циклічних сполук
B. Окисного гідроксилування на зразок гідроксилування бензолу
C. Окисного дезалкілування, зокрема N-дезалкілування
D. Реакції відновлення, зокрема відновлювального дегалогенування
E. Реакції відновлення, зокрема відновлення нітро- та азосполук

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Поясніть зниження рівня альбумінів у крові при захворюваннях печінки, що супроводжуються ураженням печінкової паренхіми.
2. Чому хронічне вживання снодійного (барбітуратів) супроводжується зниженням ефективності їх фармакологічної дії?
3. Що таке глутатіон? Як він пов'язаний із процесами детоксикації?
4. Який тест використовують для оцінки антитоксичної функції печінки?

Розділ 17
БІОХІМІЧНІ ФУНКЦІЇ НИРОК

Нирка — парний орган, призначений для підтримання сталості внутрішнього середовища організму. За одну хвилину в нирках фільтрується 1000—1300 мл крові. Завдяки гарному кровопостачанню нирки перебувають у постійній взаємодії з іншими тканинами та органами і здатні впливати на стан внутрішнього середовища всього організму. Основною функцією нирок є виведення з організму води і водорозчинних речовин. Нирки виводять з організму:

— кінцеві продукти катаболізму (наприклад, такі продукти азотистого обміну, як сечовина, сечова кислота, креатинін, а також продукти знешкодження токсичних речовин);

— надлишок речовин, що всмокталися у кишку або утворилися в процесі катаболізму (вода, органічні кислоти, вітаміни, гормони та ін.);

— ксенобіотики — чужорідні речовини (лікарські препарати, нікотин).

З екскреторною функцією нирок тісно пов'язана функція регуляції водно-мінерального та кислотно-основного гомеостазу. Нирки беруть участь у підтриманні сталої кількості води, впливаючи на йонний склад внутрішньоклітинних і позаклітинних рідин.

У нирках інтенсивно відбувається обмін вуглеводів, білків і жирів, синтезуються деякі біологічно активні речовини: ренін, активна форма вітаміну D_3, еритропоетин, простагландини, кініни. Ці речовини впливають на процеси регуляції артеріального тиску, згортання крові, на фосфорно-кальцієвий обмін, дозрівання еритроцитів та інші процеси.

17.1. ЕТАПИ СЕЧОУТВОРЕННЯ

Основною структурною одиницею нирок є *нефрон*. У нирці ссавців розрізняють два типи нефронів: кіркові нефрони (85 %), ниркове тільце яких локалізується в кірковій речовині, і юкстамедулярні нефрони (15 %), клубочки яких розташовані на межі кіркової й мозкової речовин, а петля зі спадною і вхідною частинами — у мозковій речовині (рис. 17.1, с. 468).

З компонентів плазми крові нирки утворюють сечу й ефективно можуть регулювати її склад. Процес сечоутворення у нефронах складається з трьох етапів.

1. ***Ультрафільтрація.*** У результаті процесу ультрафільтрації утворюється первинна сеча. За добу через нирки людини проходить приблизно 1500 л крові, при цьому утворюється близько 180 л первинної сечі (125 мл за 1 хв). Кров, рухаючись по судинах нирки, фільтрується в порожнину клубочка через пори сполучнотканинної капсули — особливого фільтра, який складається з трьох шарів. 1-й шар — ендотелій кровоносних капілярів, який має пори великого розміру. Через ці великі пори прохо-

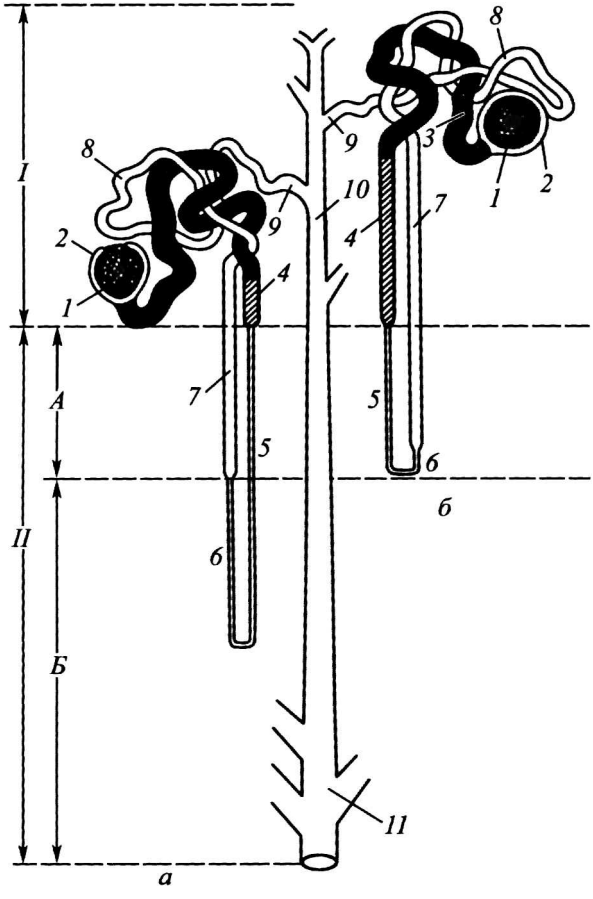


Рис. 17.1. **Будова юкстамедулярного (*а*) і кіркового (*б*) нефронів** (*за Є.С. Северином, 2004*): *I* — кіркова речовина; *II* — мозкова речовина; *А* — зовнішня зона мозкової речовини; *Б* — внутрішня зона мозкової речовини; *1* — судинний клубочок; *2* — капсула ниркового клубочка; *3* — проксимальний каналець (звивиста частина); *4* — проксимальний каналець (пряма частина); *5* — спадне тонке коліно петлі нефрону; *6* — висхідне тонке коліно петлі нефрону; *7* — висхідне товсте коліно петлі нефрону; *8* — дистальний звивистий каналець; *9* — сполучний каналець; *10* — збірна трубка; *11* — збірна ниркова трубочка

дять усі компоненти крові, крім формених елементів і високомолекулярних білків. 2-й шар — базальна мембрана, побудована з колагенових ниток (фібрил), що утворюють молекулярне "сито". Діаметр пор — 4 нм. Базальна мембрана не пропускає білки з молекулярною масою понад 50 кДа. 3-й шар — епітеліальні клітини капсули, мембрани яких заряджені негативно, що не дає можливості негативно зарядженим альбумінам плазми крові проникати в первинну сечу. Форма тришарових пор складна і не відповідає формі білкових молекул плазми крові. Ця невідповідність запобігає проникненню нормальних білкових молекул у первинну сечу. Якщо ж структура, форма, заряд молекули білка змінені порівняно з нормальною білковою молекулою, то такий аномальний білок може пройти крізь фільтр і потрапити в сечу. Це один із механізмів очищення плазми крові від дефектних білків та відновлення її нормального складу. Отже, ультрафільтрат (первинна сеча) у нормі майже не містить білків і пептидів (усього 3—4 г/л). Зате склад низькомолекулярних небілкових компонентів, вміст різних йонів у первинній сечі такі, як і в плазмі крові. Тому первинну сечу іноді називають *безбілковим фільтратом плазми крові*.

Кількість утвореного ультрафільтрату залежить від величини *рушійної сили ультрафільтрації* — гідростатичного тиску крові в судинах клубочка (у нормі вона становить приблизно 70 мм рт. ст.). Рушійній силі ультрафільтрації протидіє онкотичний тиск білків плазми крові (близько 25 мм рт. ст.) і гідростатичний тиск ультрафільтрату в порожнині капсули (близько 15 мм рт. ст.). Отже, рушійна сила ультрафільтрації становить

$$70 - (25 + 15) = 30 \text{ (мм рт. ст.)}$$

і називається *ефективним фільтраційним тиском*.

Енергія АТФ у процесі ультрафільтрації не витрачається.

Зрозуміло, що зниження артеріального тиску й/або збільшення гідростатичного тиску в порожнині капсули може призводити до уповільнення, а в разі значних змін і до повного припинення утворення первинної сечі (*анурія*).

Первинна сеча, що містить усі низькомолекулярні компоненти крові й невелику кількість низькомолекулярних білків, зазнає реабсорбції в проксимальному канальці.

2. *Реабсорбція* — це рух речовин із просвіту канальця в кров. Реабсорбції зазнають майже всі білки, що потрапили в ультрафільтрат, та інші необхідні організму речовини. Тому добові втрати білково-пептидного компонента сечі не перевищують 100—150 мг за добу, хоча в первинну сечу може фільтруватися до 8—10 г білка за добу. 85 % ультрафільтрату реабсорбується в проксимальному відділі канальця. Тут реабсорбуються близько 99 % води, необхідні організму поживні речовини (глюкоза, амінокислоти), багато мінеральних компонентів і частково — кінцеві продукти азотистого обміну (сечовина, сечова кислота).

Є два механізми реабсорбції:

1) проста дифузія (за градієнтом концентрацій);

2) активний транспорт — відбувається проти градієнта концентрацій і потребує витрат енергії (АТФ).

Йони натрію реабсорбуються за участю натрієвого насоса — мембранного ферменту Na^+, K^+-*залежної АТФази*. Цей фермент має два центри зв'язування: для йонів натрію і йонів калію. Після зв'язування з Na^+ і K^+ АТФаза змінює свою конформацію, у результаті відбувається перенесення обох йонів через мембрану епітелію ниркових канальців. При цьому використовується енергія гідролізу АТФ. Багато речовин, наприклад глюкоза й амінокислоти, реабсорбуються в комплексі з йонами натрію, тобто енергія для перенесення цих сполук виділяється в результаті дії АТФази. Аналогічно відбувається реабсорбція йонів Ca^{2+} і Mg^{2+} — у цьому процесі бере участь Ca^{2+}, Mg^{2+}-*залежна АТФаза*. Крім АТФаз, у процесах активного транспорту беруть участь особливі транспортні білки-переносники, які називають *транслоказами,* подібні за своїми властивостями до ферментів:

— мають здатність до вибіркового зв'язування з речовиною, яка реабсорбується (абсолютна й відносна вибірковість);

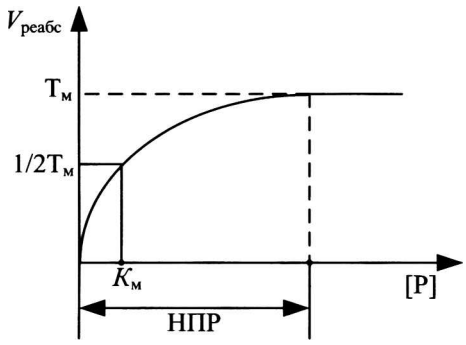


Рис. 17.2. **Крива процесу реабсорбції:** $V_{реабс}$ — швидкість реабсорбції; [P] — концентрація реабсорбованої речовини; НПР — нирковий поріг реабсорбції; $T_м$ — транспортний максимум; $K_м$ — константа Михаеліса

— мають межу роботоздатності — рівень насичуваності білка (подібно до V_{max} у ферментів), який визначається не швидкістю реабсорбції, а граничною концентрацією реабсорбованої з первинної сечі речовини. Цю величину називають *нирковим порогом реабсорбції (НПР)*. Крива, що відображає процес реабсорбції, нагадує криву залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату (рис. 17.2).

Нирковий поріг реабсорбції дорівнює найменшій концентрації реабсорбованої речовини, за якої досягається транспортний максимум реабсорбції ($T_м$). *Транспортний максимум* характеризує стан ниркових канальців і дорівнює швидкості транспортування речовини білком-переносником в умовах насичення його речовиною-переносником.

Для глюкози, наприклад, нирковий поріг реабсорбції дорівнює 10—12 ммоль/л. За нормальної концентрації глюкози в крові транспортні системи ще не повністю насичені глюкозою, тому глюкоза в сечі не з'являється, тобто вона повністю реабсорбується.

Існують *ізотранслокази,* які так само, як ізоферменти, відрізняються один від одного величиною константи Михаеліса. Наприклад, на початку проксимального відділу канальця, де концентрація глюкози у фільтраті ще велика, містяться транслокази з $K_м$ = 6 ммоль/л. У кінці проксимального відділу, де більша частина глюкози вже реабсорбована, $K_м$ транслоказ дорівнює 0,35 ммоль/л. Завдяки цим транслоказам, які мають різну спорідненість до глюкози, практично вся глюкоза реабсорбується з первинної сечі.

За добу реабсорбується близько 179 л води, 1 кг натрій хлориду, 340 г натрій гідрогенкарбонату, 170 г глюкози тощо.

3. ***Секреція***. Канальцева вибіркова секреція подібна до реабсорбції, але відбувається в протилежному напрямку — із крові у просвіт канальців. Секреція відбувається переважно в дистальній частині канальця.

Процес секреції, як і процес реабсорбції, здійснюється з витратою АТФ (активний транспорт) і характеризується величиною транспортного максимуму. Ця величина може слугувати характеристикою білків-переносників, що забезпечують транспортування речовин.

Часто реабсорбція і секреція відбуваються одночасно — наприклад, секреція йонів калію зумовлена дією Na^+,K^+-залежної АТФази. Тільки K^+ секретується, а Na^+ реабсорбується. Секретуються також йони H^+, NH_4^+.

У результаті у вторинній сечі протягом доби залишається від 1000 до 2000 мл рідини, у якій розчинені від 12 до 36 г сечовини, близько 1 г креатиніну, приблизно 1 г амонійних солей, 0,5—1 г інших продуктів азотистого обміну (зокрема, у нормі в сечі можуть міститися креатин, гіпурова кислота, індикан і пігменти), 5—7 г мінеральних солей, продукти знешкодження токсичних сполук (у незначних кількостях).

Об'єм сечі і вміст йонів у ній регулюються завдяки поєднаній дії гормонів та особливостям будови нирки. На об'єм добової сечі впливають гормони альдостерон, вазопресин, паратгормон, естрадіол, натрійуретичний фактор.

Швидкість секреції можна визначити за виділенням з організму із сечею різних барвників, які виводяться нирками тільки шляхом секреції. Для цього барвники мають бути попередньо введені у кров.

17.2. ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ СЕЧІ

Об'єм сечі за добу (*діурез*) у нормі в дорослої людини коливається від 1000 до 2000 мл і становить у середньому 50—80 % об'єму вжитої рідини. Добова кількість сечі, нижча за 500 мл і вища за 2000 мл, у дорослих вважається патологічною.

Збільшення об'єму сечі (***поліурія***) спостерігається у разі вживання великої кількості рідини, харчових продуктів, що підвищують діурез (кавун, гарбуз та ін.). При патології поліурія відзначається при захворюваннях нирок (хронічні нефрити й пієлонефрити), цукровому діабеті та інших патологічних станах. Значна кількість сечі виділяється при нецукровому діабеті — 15 л і більше за добу.

Зменшення добової кількості сечі ***(олігурія)*** спостерігається при недостатньому вживанні рідини, гарячкових станах (значна кількість води виділяється з організму через шкіру), блюванні, діареї, токсикозах, гострому нефриті тощо. У разі тяжких уражень ниркової паренхіми (при гострих дифузійних нефритах), при сечокам'яній хворобі (закупорювання сечоводів), отруєннях свинцем, ртуттю, арсеном, при сильних нервових потрясіннях можливе майже повне припинення виділення сечі (***анурія***). Тривала анурія призводить до ***уремії***.

У нормі вдень виділяється більше сечі, ніж уночі. При деяких патологічних станах (початкові форми серцевої декомпенсації, цистопієліти тощо) сеча у більшій кількості виділяється вночі, ніж удень. Цей стан називається ***ніктурією.***

Колір сечі в нормі коливається від солом'яно-жовтого до насиченого жовтого й залежить від вмісту в ній пігментів — урохрому, уробіліну, уроеритрину, урозеїну та ін.

Сеча насиченого жовтого кольору зазвичай концентрована, має високу густину і виділяється у відносно невеликій кількості. Бліда (солом'яного кольору) сеча частіше має низьку відносну густину і виділяється у великій кількості.

При патології колір сечі може бути червоним, зеленим, коричневим та ін. залежно від наявності в ній барвників, що не зустрічаються в нормі. Наприклад, червоний або рожево-червоний колір сечі спостерігається при гематурії й гемоглобінурії, а також

після приймання антипірину, амідопірину, сантоніну та інших лікарських засобів. Коричневий або червоно-бурий колір зумовлений високою концентрацією в сечі уробіліну й білірубіну.

Відносна густина сечі у дорослої людини впродовж доби коливається в досить широких межах (від 1,002 до 1,035), що пов'язане з періодичним споживанням їжі, води і втратою рідини організмом (потовиділення тощо). Частіше вона дорівнює 1,012—1,020. Густина сечі дає певне уявлення про кількість розчинених у ній речовин. За добу із сечею виділяється від 50 до 75 г твердих речовин. Приблизний розрахунок вмісту твердого залишку в сечі (у грамах на 1 л) можна зробити, помноживши дві останні цифри відносної густини на коефіцієнт 2,6.

При тяжкій недостатності нирок постійно виділяється сеча з однаковою відносною густиною, яка дорівнює густині первинної сечі, або ультрафільтрату (~1,010). Цей стан називають ***ізостенурією***. Постійно низьке значення густини сечі свідчить про порушення концентраційної функції нирок при хронічному нефриті, первинно або вторинно зморщеній нирці. При нецукровому діабеті також виділяється сеча низької густини (1,001—1,004), що пов'язано з порушенням зворотної реабсорбції води в канальцях. При олігурії, наприклад при гострому нефриті, сеча має високу густину. Висока густина характерна для цукрового діабету при поліурії, у цьому разі вона зумовлена вмістом у сечі великої кількості глюкози.

Реакція сечі (pH) у нормі за умови споживання змішаної їжі кисла або слабокисла (pH = 5,3—6,5). Зазвичай за добу із сечею виводиться від 40 до 75 мекв кислот. На величину pH сечі впливає характер їжі. При споживанні переважно м'ясних продуктів сеча має більш кислу реакцію, при овочевій дієті реакція сечі лужна. *Кисла реакція сечі* в людини залежить від наявності в ній переважно однозаміщених фосфатів (наприклад, KH_2PO_4 або NaH_2PO_4). У лужній сечі переважають двозаміщені фосфати або гідрогенкарбонати калію чи натрію. Різко кисла реакція сечі спостерігається при гарячкових станах, цукровому діабеті (особливо за наявності кетонових тіл у сечі), голодуванні тощо. *Лужна реакція сечі* спостерігається при циститах і пієлітах (мікроорганізми здатні розкладати сечовину з утворенням аміаку вже в порожнині сечового міхура), після сильного блювання, приймання деяких лікарських засобів (наприклад, натрій гідрогенкарбонату), вживання лужних мінеральних вод тощо.

17.3. ХІМІЧНИЙ СКЛАД СЕЧІ

Тверді речовини сечі (близько 60 г у добовій кількості) представлені як органічними, так і неорганічними речовинами (табл. 17.1). Усього в сечі на сьогодні виявлено понад 150 хімічних інгредієнтів.

Сечовина становить більшу частину органічних речовин, що входять до складу сечі. У середньому за добу із сечею дорослої людини виводиться близько 30 г сечовини (від 12 до 36 г). Загальна кількість нітрогену, що виділяється із сечею за добу,

Таблиця 17.1. **Вміст йонів деяких неорганічних речовин і основних органічних речовин у сечі дорослої людини** (*за Т.Т. Березовим, Б.Ф. Коровкіним, 1998*)

Компонент	Вміст у розрахунку на добову к-сть сечі		Молярне відношення щодо вмісту в плазмі крові
	г/доба	Ммоль/доба	
Na^+	3—6	130—260	0,8—1,10
K^+	1,5—3,2	38—82	7—12
Mg^{+2}	0,1—0,2	4,2—8,4	4—5
Са (загальний)	0,1—0,25	2,5—6,2	0,8—1,5
Азот амоніаку	0,5—1,0	36—71	2000—3500
Хлорид (Cl^-)	3,6—9,0	100—250	0,8—2,0
Фосфор неорганічний	0,9—1,3	29—45	22—29
Сечова кислота	0,2—1,2	1,2—7,1	4—16
Сечовина	20—35	333—583	50—80
Креатинін: — у чоловіків — у жінок	 1—2 0,8—1,8	 8,8—17,7 7,1—15,9	 70—98 66—80
Індикан	0,01—0,012	0,047—0,056	10—30

коливається від 10 до 18 г, причому при змішаній їжі на частку нітрогену сечовини припадає 80—90 %. Кількість сечовини в сечі зазвичай підвищується при споживанні їжі, багатої на білки, при всіх захворюваннях, що супроводжуються посиленим розпадом білків тканин (гарячкові стани, пухлини, гіпертиреоз, діабет тощо), а також при прийманні деяких лікарських засобів (наприклад, деяких гормонів). Вміст сечовини в сечі зменшується при важких ураженнях печінки (печінка є основним місцем синтезу сечовини в організмі), захворюваннях нирок (особливо в разі порушеної фільтраційної здатності нирок), а також при прийманні інсуліну та ін.

Креатинін також є кінцевим продуктом азотистого обміну. Він утворюється в м'язовій тканині із креатинфосфату. Добове виділення креатиніну для кожної людини — величина досить стала і відображає в основному її м'язову масу. У чоловіків на кожний 1 кг маси тіла за добу із сечею виділяється від 18 до 32 мг креатиніну, у жінок — від 10 до 25 мг. Ці цифри мало залежать від білкового харчування. У зв'язку з цим визначення добової екскреції креатиніну із сечею здебільшого можна використати для контролю повноти збирання добової сечі.

Креатину у сечі дорослих людей у нормі практично немає. Він з'являється або при вживанні значної кількості креатину з їжею, або при патологічних станах. Як тільки рівень креатину в сироватці крові досягне 0,12 ммоль/л, він з'являється в сечі. У перші роки життя дитини можлива *фізіологічна креатинурія*. Очевидно, поява креатину в сечі дітей раннього віку зумовлена посиленим синтезом креатину, що випереджає розвиток мускулатури. Деякі дослідники до фізіологічних явищ зарахову-

ють і креатинурію старих людей, яка виникає як наслідок атрофії м'язів і неповного використання утвореного в печінці креатину.

Найбільший вміст креатину в сечі спостерігається при патологічних станах м'язової системи, насамперед при міопатії, або прогресуючій м'язовій дистрофії. Прийнято вважати, що креатин у сечі (*креатинурія*) хворих на міопатію може з'являтися в результаті порушення в скелетній мускулатурі процесів його фіксації (утримання) і фосфорилювання. Якщо порушений процес синтезу креатинфосфату, то не утворюється й креатинін, вміст якого в сечі різко знижується. У результаті креатинурії й порушення синтезу креатиніну різко підвищується креатиновий показник сечі: (кількість креатину + кількість креатиніну)/(кількість креатиніну). У нормі цей показник близький до 1,1. Відомо також, що креатинурію можна спостерігати при ураженнях печінки, цукровому діабеті, ендокринних розладах (гіпертиреоз, аддісонова хвороба, акромегалія та ін.), інфекційних захворюваннях.

Амінокислот у добовій кількості сечі міститься близько 1,1 г. Співвідношення між вмістом окремих амінокислот у крові й сечі неоднакове. Концентрація тієї чи іншої амінокислоти, що екскретується із сечею, залежить від її вмісту у плазмі крові та ступеня її реабсорбції в канальцях, тобто від її кліренсу. У сечі найвища концентрація гліцину й гістидину, потім глутаміну, аланіну, серину.

Висока концентрація амінокислот у сечі *(гіпераміноацидурія)* спостерігається при захворюваннях паренхіми печінки, що зумовлено порушенням у печінці процесів дезамінування й трансамінування, а також при тяжких інфекційних захворюваннях, злоякісних новоутвореннях, великих травмах, міопатії, коматозних станах, гіпертиреозі, лікуванні кортизоном і АКТГ та інших станах.

Вроджені порушення обміну окремих амінокислот супроводжуються різким підвищенням їх концентрації в сечі. Прикладом можуть бути *фенілкетонурія, алкаптонурія* (*гомогентизинурія*) (див. п. 8.3), полінурія, що виникає в результаті нестачі ферменту проліноксидази, *гіпервалінемія* — вроджене порушення обміну валіну, *цитрулінемія* — вроджене порушення циклу утворення сечовини, зумовлене недостатністю ферменту аргінінсукцинат-синтетази.

Сечова кислота є кінцевим продуктом обміну пуринових основ. За добу із сечею виділяється близько 0,7 г сечової кислоти. Значне споживання їжі, що містить нуклеопротеїни, через певний час спричинює збільшене виділення із сечею сечової кислоти екзогенного походження. І навпаки, при харчуванні, бідному на пурини, виділення сечової кислоти знижується до 0,2 г за добу.

Підвищене виділення сечової кислоти спостерігається при лейкемії, поліцитемії, гепатитах і подагрі. Вміст сечової кислоти в сечі підвищується також у разі приймання ацетилсаліцилової кислоти та ряду стероїдних гормонів.

Поряд із сечовою кислотою в сечі завжди міститься невелика кількість пуринів як ендо-, так і екзогенного походження.

Гіпурова кислота у невеликій кількості завжди виявляється в сечі людини (близько 0,7 г у добовому об'ємі). Це сполука гліцину і бензойної кислоти. Підвищене ви-

ділення гіпурової кислоти спостерігається при споживанні переважно рослинної їжі, багатої на ароматичні сполуки, з яких утворюється бензойна кислота.

Безазотисті органічні компоненти сечі — це щавлева, молочна, лимонна, масляна, валеріанова, бурштинова, β-оксимасляна, ацетооцтова та інші кислоти. Загальний вміст органічних кислот у добовій кількості сечі зазвичай не перевищує 1 г. У нормі вміст кожної з цих кислот у добовому об'ємі сечі обчислюється міліграмами, тому кількісно визначати їх дуже складно. При певних станах виведення багатьох із них збільшується, і їх простіше виявити в сечі. Наприклад, під час посиленої м'язової роботи підвищується рівень лактату, кількість цитрату й суцинату збільшується при алкалозі.

Вітаміни. Із сечею виділяються майже всі вітаміни. Найбільше в сечу потрапляє водорозчинних вітамінів.

Гормони. У сечу потрапляють гормони та продукти їх обміну. Вміст їх змінюється залежно від функціонального стану організму, зокрема печінки та ендокринних залоз. У клініці використовують визначення 17-кетостероїдів — продуктів перетворень кортикостероїдів і статевих гормонів. При гіперфункції кори надниркових залоз їх кількість зростає.

Неорганічні (мінеральні) компоненти сечі. Сеча містить практично всі мінеральні речовини, що входять до складу крові та інших тканин організму. З 50—65 г сухого залишку, що утворюється при випарюванні добової кількості сечі, на частку неорганічних компонентів припадає 15—25 г.

Йони натрію і хлору. У нормі близько 90 % вжитих з їжею хлоридів виділяється із сечею (8—15 г NaCl за добу). При деяких патологічних станах (хронічний нефрит, діарея, гострий суглобовий ревматизм та ін.) виведення хлоридів із сечею може бути знижене. Максимальна концентрація йонів Na^+ і Cl^- (у сечі по 340 ммоль/л) може спостерігатися після введення в організм більших кількостей гіпертонічного розчину.

Йони калію, кальцію і магнію. На думку багатьох дослідників, практично вся кількість йонів калію, яка є в клубочковому фільтраті, всмоктується назад з первинної сечі в проксимальному сегменті нефрону. У дистальному сегменті відбувається секреція йонів калію, яка в основному пов'язана з обміном між йонами калію й гідрогену. Отже, збіднення організму калієм супроводжується виділенням кислої сечі.

Йони Ca^{2+} і Mg^{2+} виводяться через нирки в невеликій кількості. Прийнято вважати, що із сечею виділяється лише близько 30 % усієї кількості йонів Ca^{2+} і Mg^{2+}, яка підлягає видаленню з організму. Основна маса лужноземельних металів виводиться з калом.

Гідрогенкарбонати, фосфати й сульфати. Кількість гідрогенкарбонатів у сечі значною мірою корелює з величиною pH сечі. При pH = 5,6 із сечею виділяється 0,5 ммоль/л, при pH = 6,6 — 6 ммоль/л, при pH = 7,8 — 9,3 ммоль/л гідрогенкарбонатів. Рівень їх підвищується при алкалозі й знижується при ацидозі.

Зазвичай із сечею виводиться менш як 50 % усієї кількості фосфатів, які виділяються організмом. При ацидозі виведення фосфатів із сечею зростає. Підвищується

вміст фосфатів у сечі при гіперфункції паращитоподібних залоз. Уведення в організм вітаміну D знижує виділення фосфатів із сечею.

Сульфуровмісні амінокислоти — цистеїн, цистин і метіонін — є джерелами сульфатів сечі. Ці амінокислоти окиснюються у тканинах організму з утворенням йонів сульфатної кислоти. Загальний вміст сульфатів у добовій кількості сечі, як правило, не перевищує 1,8 г (у розрахунку на сульфур).

Амоніак утворюється з глутаміну за участю ферменту глутамінази, що у великій кількості міститься в нирках. Амоніак виводиться із сечею у вигляді амонійних солей. Вміст останніх у сечі людини деякою мірою відображає стан кислотно-основної рівноваги. При ацидозі їх кількість у сечі збільшується, при алкалозі — знижується. Вміст амонійних солей у сечі може бути знижений у разі порушень у нирках процесів утворення амоніаку з глутаміну.

17.3.1. Патологічні компоненти сечі

Широко використовуване поняття *патологічні компоненти сечі* певною мірою умовне, оскільки більшість сполук, розглянутих як патологічні компоненти сечі, хоча й у невеликій кількості, але завжди містяться в нормальній сечі. Інакше кажучи, йдеться про речовини, які в нормальній сечі не трапляються в аналітично обумовлених кількостях. Це насамперед білки, глюкоза, ацетонові (кетонові) тіла, жовчні та кров'яні пігменти.

Білок. У нормальній сечі людини міститься мінімальна кількість білка, наявність якого не може бути доведена звичайними якісними пробами. При деяких захворюваннях, особливо при хворобах нирок, вміст білка в сечі може різко зрости (***протеїнурія***). Джерелом білка сечі є білки сироватки крові, а також певною мірою білки ниркової тканини.

Протеїнурії поділяють на дві великі групи: ниркові і позаниркові. При *ниркових протеїнуріях* білки (в основному білки плазми крові) потрапляють у сечу внаслідок органічного ушкодження нефрону, збільшення розмірів пор ниркового фільтра, а також у результаті уповільнення течії крові в клубочках. *Позаниркові протеїнурії* зумовлені ураженням сечових шляхів або передміхурової залози.

Часто вживана в клінічній практиці назва *альбумінурія* (при виявленні в сечі білка) неправильна, тому що із сечею виділяються не тільки альбуміни, а й глобуліни. Наприклад, при нефрозах загальний вміст білка в сечі може досягати 26 г/л, при цьому концентрація альбумінів — 12 г/л, а глобулінів — 14 г/л.

У сечі людини можна виявити активність ряду ферментів: ліпази, рибонуклеази, ЛДГ, амінотрансфераз, урокінази, фосфатаз, α-амілази, лейцинамінопептидази та ін. Основні труднощі при визначенні активності ферментів сечі, крім α-амілази та деяких інших, полягають у необхідності згущення (концентрування) сечі й запобіганні інгібуванню ферментів у процесі цього згущення.

Кров. У сечі кров може бути виявлена або у формі червоних кров'яних клітин (***гематурія***), або у вигляді розчиненого кров'яного пігменту (***гемоглобінурія***). Гема-

турії бувають ниркові й позаниркові. *Ниркова гематурія* — основний симптом гострого нефриту. *Позаниркова гематурія* спостерігається при запальних процесах або травмах сечових шляхів. Гемоглобінурії зазвичай пов'язані з гемолізом і *гемоглобінемією*. Прийнято вважати, що гемоглобін з'являється в сечі після того, як вміст його в плазмі перевищить 1 г на 1 л. Гематурію діагностують, як правило, за допомогою цитологічного дослідження (дослідження осаду сечі під мікроскопом), а гемоглобінурію — хімічним способом.

Глюкоза. Нормальна сеча людини містить мінімальну кількість глюкози, яка не виявляється звичайними якісними пробами. При патологічних станах вміст глюкози в сечі збільшується (***глюкозурія***). Наприклад, при цукровому діабеті кількість глюкози, що виділяється із сечею, може досягати кількох десятків грамів за добу.

Іноді в сечі виявляють й інші вуглеводи, зокрема фруктозу, галактозу, пентозу. ***Фруктозурія*** спостерігається при вродженій нестачі ферментів, що перетворюють фруктозу на глюкозу; трапляються також вроджені ***пентозурія*** і ***галактозурія***.

Кетонові (ацетонові) тіла. У нормальній сечі ці сполуки містяться лише в незначній кількості (не більш як 0,01 г на добу). Виділення більшої кількості кетонових тіл є патологічним процесом і має назву ***кетонурії***. Наприклад, при цукровому діабеті щодня може виділятися до 150 г кетонових тіл. Із сечею ніколи не виділяється ацетон без ацетооцтової кислоти і навпаки. β-Оксимасляна кислота з'являється в сечі лише в разі значного збільшення кількості кетонових тіл (цукровий діабет та ін.).

Кетонові тіла виділяються із сечею не тільки при цукровому діабеті, а й при голодуванні (виключенні вуглеводів з їжі). Кетонурія спостерігається при захворюваннях, пов'язаних з посиленою витратою вуглеводів, наприклад при тиреотоксикозі, крововиливах у підпавутинні простори, черепно-мозкових травмах. У ранньому дитячому віці тривалі захворювання травного каналу (дизентерія, токсикози) можуть зумовити *кетонемію* й кетонурію в результаті голодування та виснаження. Кетонурія нерідко спостерігається при інфекційних захворюваннях: скарлатині, грипі, туберкульозі, менінгіті. У цих випадках кетонурія не має діагностичного значення і є вторинною.

Білірубін. У нормі сеча містить мінімальну кількість білірубіну, яку не можна виявити звичайними якісними пробами. Підвищене виділення білірубіну із сечею називають ***білірубінурією***. Виділення білірубіну в сечу особливо яскраво виражене при обтураційних жовтяницях. У разі застою жовчі переповнені жовчю канальці травмуються і пропускають білірубін у кров'яні капіляри. Якщо уражена паренхіма печінки, прямий білірубін проникає в кров через зруйновані печінкові клітини. Білірубінурія виявляється, коли рівень прямого білірубіну в крові перевищить 3,4 мкмоль/л. Непрямий білірубін не може пройти через нирковий фільтр. Це стає можливим у разі значних уражень нирок.

Уробілін. У сечі уробілін, точніше стеркобілін, міститься завжди в незначній кількості. Концентрація його різко зростає при гемолітичній і печінковій жовтяницях. Це пов'язане із втратою печінкою здатності затримувати й руйнувати мезобілі-

ноген (уробіліноген), що всмоктався з кишок. Навпаки, відсутність у сечі уробіліногену за наявності жовчних пігментів (білірубіну) вказує на припинення надходження жовчі в кишку внаслідок закупорювання жовчної протоки.

Порфірини. У нормі сеча містить малу кількість порфіринів I типу (до 300 мкг у добовій кількості). Однак виділення порфіринів може різко зрости (в 10—12 разів) при захворюваннях печінки та перніціозній анемії. При вродженій порфірії спостерігається надпродукування порфіринів I типу (уропорфірину I і копропорфірину I). У такому разі в добовій кількості сечі виявляється до 10 мг суміші цих порфіринів. При гострій порфірії спостерігається екскреція із сечею збільшеної кількості уропорфірину III, копропорфірину III, а також порфобіліногену.

Сечові камені — це щільні утворення, що трапляються в сечовивідних шляхах. Сечові камені можуть розміщуватися в паренхімі нирок, у чашечках, мисках, сечоводах, сечовому міхурі та сечівнику. Розміри, форма і консистенція сечових каменів різноманітні. Дрібні сечові камені мають вигляд піщинок, велика кількість яких утворює так званий сечовий пісок. Більші сечові камені зазвичай мають округлу, овальну або, рідше, коралоподібну форму. Загальною у структурі сечових каменів є наявність так званого ядра, навколо якого розташована різної товщини оболонка, або тіло каменя. Приблизно третина або більше таких каменів складається із $Ca_3(PO_4)_2$, $MgNH_4PO_4$, CaC_2O_4 або їх сумішей, тобто це оксалатні, фосфатні або змішані сечові камені. Часте утворення каменів відбувається у результаті хронічного залуговування сечі в сечовому міхурі та ниркових мисках, яке є наслідком бактеріальної інфекції. Утворенню каменів сприяють надлишкове виділення йонів Ca^{2+}, наприклад при гіперпаратиреоїдозі, остеопорозі (зокрема, зумовленому нерухомістю), та надзвичайно високий вміст кальцію в їжі. Крім того, камені, що складаються з оксалату кальцію, патогномонічні для оксалурії (спадкове порушення метаболізму гліцину, за якого практично весь синтезований гліцин окиснюється через гліоксилову кислоту до щавлевої кислоти). У хворих на подагру, як правило, зустрічаються камені, що складаються в основному із сечової кислоти, рідше — з її амонієвої або натрієвої солі. Ці камені дістали назву уратних. Відкладання цистину (цистинові камені) майже постійно спостерігається у хворих на цистинурію. Слід зазначити, що вивчення етіологічних факторів, визначення хімічного складу сечових каменів мають велике значення для профілактики й лікування нирковокам'яної хвороби.

17.4. УЧАСТЬ НИРОК У РЕГУЛЯЦІЇ КИСЛОТНО-ОСНОВНОЇ РІВНОВАГИ

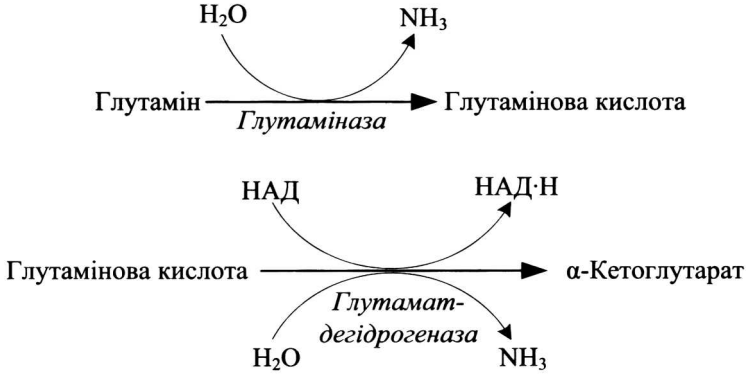
Підтримання сталого значення pH крові забезпечується завдяки участі в цьому процесі нирок і буферних систем крові. Буферні системи крові не усувають порушень кислотно-основної рівноваги в організмі, хоча й регулюють pH крові в значному діапазоні. Нирки здатні забезпечувати видалення кислотних або лужних компонентів і тим самим нормалізують співвідношення компонентів буферних систем.

Зміна pH крові й сечі може бути пов'язана з особливостями харчування людини. Їжа тваринного походження, багата на аніони сильних кислот (сульфати, фосфати), призводить до утворення кисло-реагуючих компонентів плазми крові. Це сприяє виділенню з організму більш кислої сечі. Їжа рослинного походження містить сильні катіони (Na^+, K^+) і може призводити до утворення сечі лужного характеру.

Оскільки для організму особливу небезпеку становить ацидоз, у нирках є спеціальні механізми боротьби з ним.

1. Секреція йонів H^+. Цей механізм полягає у процесі утворення CO_2 в метаболічних реакціях, що відбуваються у клітинах дистального канальця, синтезу H_2CO_3 під дією карбоангідрази, подальшої дисоціації її на H^+ і HCO_3^- і обмін йонів H^+ на йони Na^+. Натрій і гідрогенкарбонатні йони дифундують у кров, забезпечуючи її підлуговування.

2. Амоніогенез. Активність ферментів *амоніогенезу* в нирках особливо висока в умовах ацидозу. До ферментів амоніогенезу належать глутаміназа й глутаматдегідрогеназа:



3. Глюконеогенез. Ключовий фермент процесу — *ниркова піруваткарбоксилаза.* Цей фермент найактивніший у кислому середовищі (цим він відрізняється від такого самого ферменту печінки). Тому при ацидозі в нирках кислореагуючі речовини (лактат, піруват) починають інтенсивніше перетворюватися на глюкозу, яка не має кислих властивостей. Цей механізм важливий при ацидозі, пов'язаному з голодуванням (при нестачі вуглеводів або загальній нестачі харчування). Нагромадження кетонових тіл, які за властивостями є кислотами, стимулює глюконеогенез. А це сприяє поліпшенню кислотно-основного стану й одночасно постачає глюкозу. У разі повного голодування до 50 % глюкози крові утворюється в нирках.

При алкалозі пригнічується глюконеогенез (у результаті зміни pH інгібується піруваткарбоксилаза), знижується секреція протонів, але одночасно посилюється гліколіз і збільшується утворення пірувату й лактату.

17.5. ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ РЕЧОВИН У НИРКАХ

Утворення активної форми вітаміну D_3. У нирках у результаті реакції мікросомального окиснення відбувається заключний етап дозрівання активної форми вітаміну D_3 1,25-діоксихолекальциферолу. Беручи участь в утворенні активної форми вітаміну D_3, нирки впливають на фосфорно-кальцієвий обмін в організмі. Тому при хворобах нирок, коли порушуються процеси гідроксилування вітаміну D_3, може розвинутися *остеодистрофія.*

Регуляція еритропоезу. У нирках виробляється глікопротеїн, названий *нирковим еритропоетичним фактором (НЕФ*, або *еритропоетин).* Це гормон, здатний впливати на стовбурові клітини червоного кісткового мозку, які є його клітинами-мішенями. НЕФ спрямовує розвиток цих клітин по шляху еритропоезу, тобто стимулює утворення еритроцитів. Швидкість виділення НЕФ залежить від забезпечення нирок киснем. Якщо кількість кисню, що надходить, знижується, то збільшується вироблення НЕФ — це сприяє збільшенню кількості еритроцитів у крові й поліпшенню постачання киснем. Тому при захворюваннях нирок іноді спостерігається ниркова анемія.

Біосинтез білків. У нирках активно відбуваються процеси біосинтезу білків, які необхідні іншим тканинам. Тут синтезуються деякі компоненти згортання крові, системи комплементу, фібринолізу. У клітинах юкстагломерулярного апарату нирок синтезується ***ренін*** — протеолітичний фермент, який бере участь у регуляції судинного тонусу, перетворюючи ***ангіотензиноген*** на декапептид ангіотензин I шляхом обмеженого протеолізу. Із ***ангіотензину I*** під дією ферменту *карбоксикатепсину* утворюється (також шляхом обмеженого протеолізу) октапептид ***ангіотензин II*** (рис. 17.3). Він дає судинозвужувальний ефект, а також стимулює вироблення гормону кори надниркових залоз — альдостерону. Альдостерон посилює реабсорбцію натрію й води в ниркових канальцях, що призводить до збільшення об'єму циркулюючої в судинах крові. У результаті підвищується артеріальний тиск. Молекула ангіотензину II, що виконала свою функцію, зазнає тотального протеолізу під дією групи спеціальних протеїназ — *ангіотензиназ.*

Синтез реніну залежить від кровопостачання нирок. Тому у разі зниження артеріального тиску його утворення збільшується, в разі підвищення — знижується. При патології нирок іноді спостерігається підвищення синтезу реніну і може розвиватися стійка артеріальна гіпертензія (підвищення артеріального тиску).

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система тісно контактує з іншою системою регуляції судинного тонусу: *калікреїн-кініновою системою*, дія якої призводить до зниження артеріального тиску (див. рис. 17.3).

У нирках синтезується білок ***кініноген.*** Потрапляючи у кров, кініноген під дією серинових протеїназ *калікреїнів* перетворюється на вазоактивні пептиди — ***кініни***: ***брадикінін*** і ***калідин***. Брадикінін і калідин дають судинорозширювальний ефект, знижують артеріальний тиск. Інактивація кінінів відбувається за участю *карбоксикатепсину*. Цей фермент одночасно впливає на обидві системи регуляції судинного тонусу,

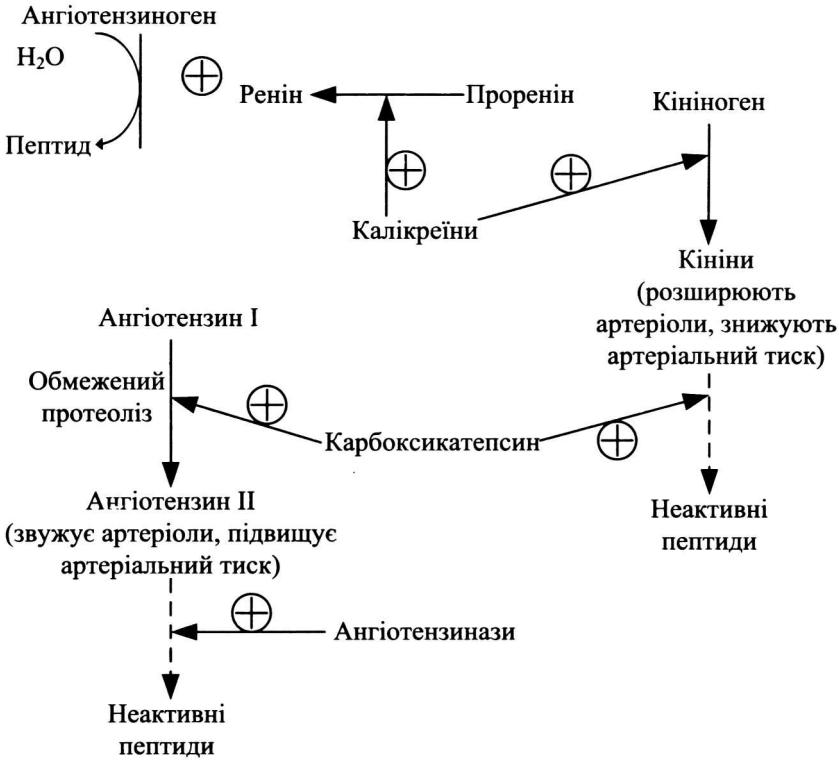


Рис. 17.3. **Схема регуляції тонусу судин**

що призводить до підвищення артеріального тиску. Інгібітори карбоксикатепсину застосовують у лікуванні деяких форм артеріальної гіпертензії (наприклад, препарат "клофелін").

Участь нирок у регуляції артеріального тиску пов'язана також із виробленням простагландинів, які дають гіпотензивний ефект.

Катаболізм білків. Нирки беруть участь у катаболізмі деяких білків, що мають низьку молекулярну масу (5—6 кДа), і пептидів, які фільтруються в первинну сечу. Серед них — гормони та деякі інші біологічно активні речовини. У клітинах канальців під дією лізосомальних протеолітичних ферментів ці білки й пептиди гідролізуються до амінокислот, які надходять у кров і реутилізуються клітинами інших тканин.

Енергетичний обмін. Основний шлях одержання АТФ — окисне фосфорилювання. Тому тканина нирки потребує значної кількості кисню. Маса нирок становить лише 0,5 % загальної маси тіла, а споживання кисню нирками становить 10 % усього кисню, що надходить в організм. Субстратами для реакцій біологічного окиснення в нирках є жирні кислоти, кетонові тіла, глюкоза тощо.

Основна витрата АТФ пов'язана з процесами активного транспорту при реабсорбції, секреції, а також з біосинтезом білків.

17.6. БІОХІМІЧНІ ТЕСТИ ФУНКЦІЇ НИРОК

Захворювання, які позначаються на стані нирок, можуть селективно ушкоджувати функцію клубочків або канальців, але ізольовані порушення канальцевої функції порівняно рідкісні.

При гострій і хронічній нирковій недостатності відбувається ослаблення функції нефрону в цілому, і оскільки процес фільтрації дуже важливий для утворення сечі, під час обстеження й лікування пацієнтів із захворюваннями нирок незмінно потрібне тестування гломерулярної функції. Тести клубочкової функції поділяють на ті, що визначають швидкість клубочкової фільтрації, і ті, які оцінюють проникність. Слід зазначити, що швидкість клубочкової фільтрації знижується з віком (більшою мірою в чоловіків, ніж у жінок), і це необхідно враховувати в інтерпретації результатів аналізів.

За величиною клубочкової фільтрації оцінюють *фільтраційну здатність нирок*, обчислюючи фільтраційний кліренс (коефіцієнт очищення). Для цього у кров уводять певні речовини, які тільки фільтруються, але не секретуються, не реабсорбуються й не метаболізуються в ниркових канальцях, наприклад полісахарид інулін, манітол, креатинін.

Фільтраційний кліренс (ФК) — об'єм плазми крові, який повністю очищується від нереабсорбованої речовини за 1 хв.

Фільтраційний кліренс розраховують за такою формулою:

$$ФК = \frac{[A]\,сечі}{[A]\,крові} \cdot V,$$

де [А] сечі — концентрація речовини в сечі; [А] крові — концентрація речовини у крові; V — швидкість утворення сечі, мл/хв.

Одиниці виміру кліренсу — мілілітри плазми крові за хвилину. У здорової людини ФК становить близько 125 мл/хв, або 180 літрів за добу, тобто це кількість первинної сечі, що утворюється впродовж доби.

Речовини, які не тільки фільтруються через клубочки, а й реабсорбуються або секретуються в канальцях, мають кліренс, який показує повну роботу нирок (змішаний кліренс). Залежно від того, чи комбінується фільтрація з реабсорбцією, чи із секрецією, розрізняють два види змішаного кліренсу: фільтраційно-реабсорбційний і фільтраційно-секреційний. Величина змішаного *фільтраційно-реабсорбційного* кліренсу менша за величину клубочкового кліренсу, оскільки частина речовини реабсорбується з первинної сечі в канальцях. Значення цього показника тим менше, чим ефективніша реабсорбція в канальцях. Так, для глюкози в нормі він дорівнює нулю. Максимальне всмоктування глюкози в канальцях становить 350 мг/хв. Максимальну здатність канальців до зворотного всмоктування прийнято позначати $Т_м$ (транспорт максимум). Іноді трапляються пацієнти із захворюванням нирок, які, незважаючи на високий вміст глюкози в плазмі крові, не виділяють глюкозу із сечею, оскільки філь-

трована кількість глюкози нижча за значення $T_м$. Навпаки, при вродженому захворюванні ниркова глюкозурія може ґрунтуватися на зниженні значення $T_м$.

Для сечовини величина змішаного фільтраційно-реабсорбційного кліренсу становить 70. Це означає, що з кожних 125 мл ультрафільтрату або плазми крові за хвилину від сечовини повністю звільняється 70 мл. Інакше кажучи, певна кількість сечовини, а саме та, що міститься в 55 мл ультрафільтрату або плазми, всмоктується назад.

Величина змішаного *фільтраційно-секреційного* кліренсу може бути більша за клубочковий кліренс, оскільки до первинної сечі додається кількість речовини, яка секретується в канальцях. Цей кліренс тим більший, чим сильніша секреція канальців. Кліренс деяких речовин, секретованих канальцями (наприклад, діодраст, *пара*-аміногіпурова кислота), настільки високий, що практично наближається до величини ниркового кровотоку (кількість крові, що проходить через нирки за хвилину). Отже, за кліренсом цих речовин можна визначити величину кровотоку.

Порушення цілісності клубочків призводить до фільтрації зазвичай затримуваних нирками великих молекул та до *протеїнурії*. Однак протеїнурія може мати й інші причини. У разі значних ушкоджень клубочків у сечі виявляють еритроцити (*гематурія*). Гематурія може бути результатом ушкодження будь-яких ділянок сечовивідних шляхів, але при гломерулярних порушеннях еритроцити нерідко мають аномальну форму. Якщо осад, що утворюється в сечі, містить еритроцитарні зліпки (клітини, вміщені в матрикс, що нагадує білок), можна з достатньою певністю вважати, що гломерулярна функція порушена.

Тестування функції ниркових канальців здійснюють рідше, ніж визначення величини клубочкової функції. Глюкозурія у пацієнта з нормальною концентрацією глюкози в крові свідчить про порушення функції проксимальних ниркових канальців, яке може бути або ізольованим (ниркова глюкозурія), або частиною генералізованого дефекту канальців (синдром Фанконі). Проявом деяких дефектів ниркових канальців може бути підвищена концентрація у сечі амінокислот. Для виявлення ацидозу проксимальних ниркових канальців проводять тести на реабсорбцію в них гідрогенкарбонатів.

Для оцінювання функції дистальних ниркових канальців широко використовують тест із водною депривацією, який застосовують для перевірки концентрувальної здатності нирок, і тести із закисленням сечі, що використовують для діагностики ацидозу дистальних ниркових канальців.

Концентрація β_2-мікроглобуліну в сироватці крові є надійним показником функції ниркових канальців. β_2-Мікроглобулін — невеликий пептид (молекулярна маса — 11 800 Да), входить до складу антигенів головного комплексу гістосумісності класу I, що міститься на поверхні більшості клітин і в низьких концентраціях у крові. Він вільно проходить через мембрану ниркових клубочків, 99,8 % його потім реабсорбується в проксимальному відділі ниркових канальців. Зменшення клубочкової фільтрації сприяє підвищенню рівня β_2-мікроглобуліну в сироватці крові, порушення

функції ниркових канальців спричинює екскрецію великих кількостей β_2-мікроглобуліну із сечею. Концентрація β_2-мікроглобуліну в крові підвищується при нирковій недостатності, гострих вірусних інфекціях, імунодефіцитах, у тому числі ВІЛ-інфекції, аутоімунних захворюваннях, гемобластозах (В-клітинних), мієломі, гострих лейкозах і лімфомах з ураженням ЦНС. Концентрація β_2-мікроглобуліну в сечі підвищується при діабетичній нефропатії, інтоксикації важкими металами (солі кадмію).

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Ацетонурія характерна для:
   A. Цукрового діабету
   B. Нецукрового діабету
   C. Пухлини гіпофіза
   D. Алкогольної хвороби печінки
   E. Стероїдного діабету

2. У хворого внаслідок безконтрольного вживання калієвмісних препаратів спостерігається нудота, блювання, порушення серцевого ритму. Який патологічний процес діагностують?
   A. Гіперкаліємію
   B. Гіпокаліємію
   C. Гіпернатріємію
   D. Гіпонатріємію
   E. Гіпохлоремію

3. Хворий, який проживає на півночі і вживає в надлишковій кількості печінку риб (містить вітамін D), звернувся в медичний центр зі скаргою на підвищений тиск. Рентгенологічне обстеження підтвердило відкладання каменів у сечових шляхах. У хворого виявлено:
   A. Гіпокаліємію
   B. Гіпокальціємію
   C. Гіпернатріємію
   D. Гіперкальціємію
   E. Гіперкаліємію

4. Хворому, в якого виявлено клінічні ознаки, пов'язані з гіпернатріємією (збільшений венозний тиск, набряк легень), необхідно здійснити корекцію введенням:
   A. Вітамінів
   B. Антибіотиків
   C. Сульфаніламідів
   D. Води
   E. Незамінних амінокислот

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які біологічно активні речовини синтезуються в нирках?
2. Які гормони регулюють сечоутворювальну функцію нирок ? Поясніть механізм їхньої дії.
3. Чому функціонування нирок потребує значних затрат енергії? Обґрунтуйте відповідь.
4. Опишіть механізм підвищення артеріального тиску під впливом ангіотензину II.

Розділ 18
БІОХІМІЯ М'ЯЗІВ

М'язова тканина становить 40—42 % маси тіла людини. Розрізняють три типи м'язової тканини: скелетні м'язи, серцевий м'яз і гладкі м'язи. М'язову тканину поділяють також на гладкі і посмуговані м'язи. До посмугованих м'язів належать скелетні м'язи, а також м'язи язика, верхньої третини стравоходу, зовнішні м'язи очного яблука та деякі інші. Морфологічно міокард належить до посмугованих м'язів, а за іншими ознаками займає проміжне положення між гладкими і посмугованими м'язами. Посмугований м'яз складається з м'язових клітин, або м'язових волокон. Діаметр функціонально зрілої м'язової клітини становить 10—100 мкм, а довжина часто відповідає довжині м'яза. Клітини м'язів складаються з клітинної оболонки — *сарколеми,* внутрішньоклітинної рідини — *саркоплазми*. Практично всю м'язову клітину займають паралельні пучки скоротливих елементів — *міофібрил*. Для посмугованої м'язової клітини характерна наявність *саркоплазматичного ретикулуму* — розгалуженої системи канальців і цистерн, що пронизують саркоплазму. Саркоплазматичний ретикулум акумулює практично весь запас кальцію в м'язах. Ретикулум здатний сприймати електричне подразнення сарколеми і викидати у відповідь на нього частину йонів Ca^{2+} в саркоплазму, що необхідно для м'язового скорочення. М'язи з вираженим саркоплазматичним ретикулумом більш стійкі до зменшення позаклітинної концентрації йонів кальцію або блокування надходження Ca^{2+} в клітину. М'язи, в яких саркоплазматичний ретикулум розвинений гірше, чутливіші до інгібування блокаторами кальцієвих каналів. По периферії м'язової клітини можуть бути розташовані кілька сотень ядер, тобто ця клітина багатоядерна. Крім того, у саркоплазмі є також мітохондрії (саркосоми), рибосоми та інші субклітинні утворення.

18.1. БУДОВА МІОФІБРИЛ

Міофібрила поперечно покреслена. Темні зони, які прийнято називати А-дисками (анізотропний диск, довжина його 1,5—1,6 мкм), змінюються світлими зонами, які мають назву І-дисків. Довжина І-диска приблизно 1 мкм. Кожен із І-дисків розділений на дві рівні половини Z-пластинкою (мембраною, лінією). Середню частину А-диска займає Н-зона, яка світліша, ніж решта частини А-диска. У центрі Н-зони розміщена М-лінія. Ділянку міофібрил між двома сусідніми Z-пластинками називають ***саркомером*** (рис. 18.1). Середня довжина його —

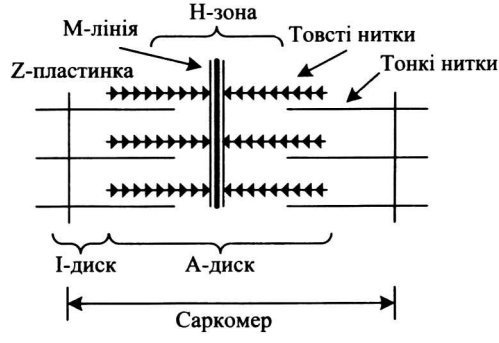


Рис. 18.1. **Схема будови міофібрил** *(за Т.Т. Березовим, Б.Ф. Коровкіним, 1998)*

2,5—3 мкм. Кожна міофібрила складається з кількох сотень саркомерів. Міофібрили побудовані з паралельних ліній (філаментів) двох типів — товстих і тонких ниток. Тонкі нитки (діаметром 6—8 нм), що складаються в основному з білка актину, починаються в межах кожного саркомера від Z-пластинки, тягнуться через диск I, проникають у диск A і досягають до зони H. Товсті нитки (діаметром 12—16 нм), що складаються переважно з білка міозину, займають усю довжину диска A. Кожна міозинова нитка оточена шістьма актиновими нитками. Отже, I-диск складається тільки з тонких ниток, H-зона — тільки з товстих ниток, а решта частини A-диска (окрім H-зони) складається з товстих і тонких ниток.

18.2. ХІМІЧНИЙ СКЛАД М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ

У м'язовій тканині дорослої людини міститься від 72 до 80 % води. Близько 20—28 % маси м'язів припадає на частку сухого залишку переважно білка. Вміст білка у м'язовій тканині становить 16—20 % маси м'язів у перерахунку на сиру масу. Крім білків, до складу сухого залишку м'язів входять різні ліпіди, екстрактивні нітрогеновмісні речовини (АТФ, АДФ, креатинфосфат, карнозин, ансерин, глутамінова кислота, глутамін та ін.), екстрактивні безазотисті речовини (глікоген, молочна кислота та інші продукти гліколізу), мінеральні речовини та інші хімічні сполуки.

Білки м'язової тканини поділяють на три основні групи: білки саркоплазми, білки міофібрил і білки строми. На частку перших припадає близько 35 %, других — 45 % і третіх — 20 % усього м'язового білка. Ці три групи білків відрізняються одна від одної за розчинністю у воді та сольових розчинах з різною йонною силою.

Білки саркоплазми належать до протеїнів, розчинних у сольових розчинах з низькою йонною силою. До них належать міоген, міоглобін, глобулін X і міоальбумін.

Міоген. До складу цього білка входить група білків, близьких за фізико-хімічними властивостями (тобто термін "міоген" є збірним поняттям), які виявляють ферментативну активність альдолази, гліцеральдегідфосфатдегідрогенази (тобто каталізують реакції гліколізу), а також мають каталітичні властивості ферментів тканинного дихання.

Міоглобін — складний білок, що належить до групи хромопротеїнів. Цей білок активно сполучається з киснем у м'язовій тканині, створюючи значний резерв кисню в цій тканині. Його спорідненість до кисню в 5 разів вища, ніж гемоглобіну. У людини міоглобін зв'язує 14 % кисню, що надходить в організм, а у тварин, які значний час перебувають у воді (наприклад, у тюленя), — близько 47 %. Міоглобін забезпечує інтенсивність забарвлення м'язів у червоний колір. Чим інтенсивніше м'язи працюють, тим більше в них міоглобіну.

Глобулін X є сумішшю різних білків саркоплазми з властивостями глобулінів.

Міоальбумін міститься в значних кількостях у гладких м'язах та м'язах ембріонів. За властивостями він подібний до альбумінів сироватки крові.

Білки міофібрил. До них належать міозин, актин, актоміозин, тропонін і тропоміозин.

Міозин — основний білок міофібрил. Він становить близько 30—40 % усіх білків м'язової тканини. Молекулярна маса міозину скелетних м'язів — майже 50 кДа. Молекула міозину завдовжки 150 нм має сильно видовжену форму і складається з двох великих ідентичних важких поліпептидних ланцюгів (субодиниць) з молекулярною масою 20 кДа та кількох легких поліпептидних ланцюгів з молекулярною масою по 20—25 кДа. Легкі ланцюги створюють глобулу (голівку молекули), здатну сполучатися з актином. Важкі ланцюги утворюють довгу закручену α-спіраль — "хвіст", або стрижень, молекули міозину. Під дією трипсину молекула міозину розщеплюється на два фрагменти, названі легким мероміозином (ЛММ) і тяжким мероміозином (ТММ). ЛММ не має АТФазної активності і не зв'язує актин, але утворює нитки (волокна). ТММ каталізує гідроліз АТФ на АДФ і H_3PO_4 і зв'язує актин, але не здатний до утворення волокон.

Міозин має три біологічно важливі властивості.

1. За фізіологічних значень йонної сили і pH молекули міозину в розчині спонтанно утворюють волокна. Товсті нитки в саркомері утворюються завдяки з'єднанню близько 10 молекул міозину, певним чином орієнтованих у просторі.

2. Міозин — це фермент. У 1939 р. В.О. Енгельгардт і М.М. Любимова виявили, що міозин має АТФазну активність:

$$АТФ + H_2O \rightarrow АДФ + H_3PO_4.$$

Ця реакція є безпосереднім джерелом вільної енергії, необхідної для м'язового скорочення.

3. Міозин зв'язує полімеризовану форму актину — основного компонента тонких ниток. Саме ця взаємодія виконує ключову роль у генеруванні сили, що забезпечує зміщення товстих і тонких ниток одна щодо одної.

Актин становить близько 14 % загального білка посмугованих м'язів. Це глобулярний білок (G-актин). Молекули G-актину можуть нековалентно сполучатися, утворюючи фібрилярний білок (F-актин). Молекула G-актину має молекулярну масу 42—47 кДа і складається з одного поліпептидного ланцюга. F-актин є продуктом полімеризації G-актину і має структуру дволанцюгової спіралі. На електронних мікрофотографіях волокна F-актину виглядають як дві нитки намиста, закручені одна навколо іншої. У м'язових клітинах весь актин перебуває у формі F-актину.

Актоміозин. Під час м'язового скорочення міозин сполучається з F-актином, утворюючи новий білковий комплекс — актоміозин, який має АТФазну активність. Проте АТФазна активність актоміозину відрізняється від такої активності міозину. Фермент актоміозин активується йонами Mg^{2+} й інгібується високою концентрацією АТФ, тоді як міозинова АТФаза інгібується Mg^{2+} і не інгібується високою концентрацією АТФ. Ці відомості дали підставу припустити, що м'язове скорочення виникає в результаті взаємодії міозину, актину та АТФ. Актоміозин, імовірно, є тимчасовим сполученням актину й міозину в момент скорочення м'яза.

Тропоміозин — фібрилярний білок, що складається з двох поліпептидних ланцюгів, має молекулярну масу 65—70 кДа. На його частку припадає 4—7 % усіх білків міофібрил. Тропоміозин розміщується поблизу жолобків стрічки F-актину, уздовж неї, причому кожна молекула тропоміозину сполучена із 7 молекулами G-актину. Тропоміозин, сполучаючись із тропоніном, утворює тропонін-тропоміозиновий комплекс, названий *нативним тропоміозином* (рис. 18.2). Цей комплекс зміщується з активних ділянок F-актину і надає йому властивості зв'язуватися з міозином.

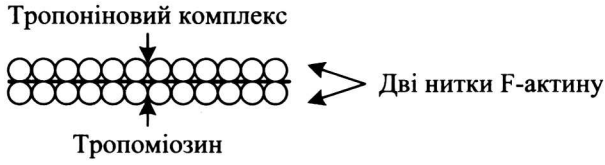


Рис. 18.2. **Тропонін-тропоміозиновий комплекс**

Тропонін — глобулярний білок, молекулярна маса якого — близько 80 кДа. Тропонін є комплексом, що складається з трьох поліпептидних ланцюгів (субодиниць). Тропонін I (TN-T) забезпечує зв'язок з тропоміозином. Тропонін II (TN-J) зв'язується з актином, інгібує взаємодію актину й міозину і блокує гідроліз АТФ. Тропонін III (TN-C) додає тропоніновому комплексу чутливості до кальцію, він приєднує 4 йони Ca^{2+}.

Білки строми. Білки строми у смугастих м'язах представлені в основному колагеном, еластином та деякими іншими білками сполучної тканини. Це білки стінок судин, нервів, а також сарколеми та інших структур. Загальна кількість білків строми становить близько 15—20 % усіх білків м'язів вищих тварин.

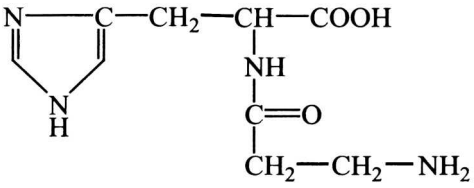
Екстрактивні речовини — це речовини, що розчиняються у воді та слабких кислотах і у зв'язку з цим екстрагуються з м'язів у вигляді розчинів. До екстрактивних речовин належать нітрогеновмісні та безазотисті речовини.

До *нітрогеновмісних екстрактивних речовин* належать різні нуклеотиди, серед яких велике значення для функції м'язів мають аденілові нуклеотиди, креатин, креатинфосфат, карнозин, ансерин, амінокислоти, глутамін та ін.

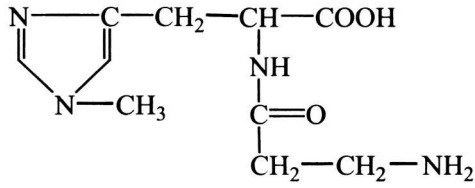
Креатинфосфат зазвичай міститься в цитозолі, однак є дані про те, що він зосереджений біля міозинової АТФази, де перебуває у зв'язаному з міозином стані (ММ-ізофермент креатинкінази). Креатинкіназний шлях ресинтезу АТФ є надзвичайно швидким і може відбуватися в анаеробних умовах. Однак ресинтез цей нетривалий, оскільки запаси креатинфосфату в м'язі невеликі, їх вистачає лише на забезпечення м'язової роботи протягом 20—30 с. Останнім часом з'явилися дані, що креатинфосфат у м'язовій тканині (зокрема, у міокарді) здатний виконувати роль не лише донатора швидкомобілізовуваних макроергічних фосфатних груп, а й транспортної форми макроергічних фосфатних груп, що утворюються в процесі окисного фосфорилювання, з мітохондрій у цитоплазму клітини. Отже, під час короткочасної інтен-

сивної м'язової роботи в анаеробних умовах креатинфосфат відіграє переважно роль донора макроергічного фосфату, тоді як при аеробній роботі м'язів він діє як переносник макроергічного фосфату між мітохондріями та міофібрилами.

Карнозин — дипептид, що складається з амінокислотних залишків гістидину і β-аланіну. *Ансерин* — це метильований карнозин (метилкарнозин):



Карнозин



Ансерин

Карнозин і ансерин сприяють м'язовому скороченню. Доведено, що вони фосфорилюються, перетворюючись на дифосфокарнозин і дифосфоансерин і, можливо, беруть участь у біоенергетиці м'язів, оскільки вміст цих дипептидів збільшується в результаті тренувань і зменшується при дистрофіях. Карнозин і ансерин збільшують амплітуду м'язового скорочення, попередньо знижену втомою. Ці дипептиди не впливають безпосередньо на скорочувальний апарат, але збільшують ефективність роботи йонних насосів м'язової клітини.

З вільних амінокислот у м'язах найвища концентрація глутамінової кислоти, а також її аміду — глутаміну, що є тимчасовою транспортною формою амоніаку.

Однією з основних безазотистих речовин м'язів є глікоген, його концентрація коливається від 0,3 до 2 % і вище.

З катіонів у м'язах найбільше Na^+, K^+, а також Ca^{2+} і Mg^{2+}. З аніонів переважають аніони фосфатної і хлоридної кислот.

18.3. БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІОКАРДА І ГЛАДКИХ М'ЯЗІВ

У *міокарді* порівняно зі скелетними м'язами дещо менше сумарного білка, у тому числі актоміозину. Проте швидкість оновлення білків у міокарді у 3—5 разів перевищує таку в скелетних м'язах.

За вмістом глікогену серцевий м'яз посідає проміжне положення між скелетною і гладкою мускулатурою. Скелетні м'язи синтезують глікоген переважно з молочної кислоти, а міокард — з глюкози. Обмін глікогену в міокарді відбувається значно активніше, ніж у скелетних м'язах. У міокарді інтенсивно відбувається пентозофосфатний шлях обміну вуглеводів.

Вміст ліпідів у міокарді більший, ніж у скелетних м'язах. Вищі жирні кислоти інтенсивно окиснюються в міокарді з виділенням енергії, тобто є важливим енергетичним матеріалом. З жирних кислот у міокарді особливо легко окиснюється олеїнова кислота. Окиснення невуглеводних речовин забезпечує близько 65—70 % потреби міокарда в енергії.

У міокарді значно інтенсивніше відбуваються аеробні окисні процеси. Серце поглинає у 60 разів більше кисню, ніж скелетний м'яз. Тільки 30—35 % кисню, поглиненого серцем у нормі, витрачається на окиснення вуглеводів. Це пов'язано з тим, що в міокарді в 4—5 разів більше мітохондрій, ніж у скелетних м'язах. Саме тому серцевий м'яз дуже чутливий до нестачі кисню.

У *гладких м'язах* вміст міофібрилярних білків ще нижчий, ніж у міокарді, й у 2—3 рази нижчий, ніж у скелетних м'язах. У них міститься значно менше креатинфосфату, АТФ, карнозину, ансерину та інших екстрактивних речовин, ніж у скелетних м'язах і міокарді. АТФазна активність міозину гладкої мускулатури в 10—20 разів нижча, ніж АТФазна активність міозину скелетних м'язів.

18.4. БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ СКОРОЧЕННЯ І РОЗСЛАБЛЕННЯ М'ЯЗІВ

У результаті нервового імпульсу в міоневральній пластинці виділяється ацетилхолін. Під дією ацетилхоліну підвищується проникність сарколеми, що зумовлює перерозподіл йонів Na^+, K^+. Йон Na^+ з позаклітинного середовища переміщується всередину м'язових клітин (його більше в позаклітинному середовищі), а K^+ за градієнтом концентрації виходить із клітин у позаклітинне середовище, що приводить до деполяризації сарколеми, яка передається на саркоплазматичний ретикулум і спричинює зміну проникності його мембрани та виходу йонів Ca^{2+} з ретикулуму в саркоплазму. Підвищення концентрації йонів кальцію в саркоплазмі до 10^{-6}—10^{-5} призводить до того, що Ca^{2+} зв'язується з тропоніном III (TN-C). Тропоніновий комплекс зазнає конформаційних змін і взаємодіє з тропоміозином з утворенням тропонін-тропоміозинового комплексу (нативного тропоміозину). Конформаційні зміни останього зумовлюють переміщення по F-актину всього тропонін-тропоміозинового комплексу і деблокування активних центрів F-актину, здатних взаємодіяти з головками міозину з утворенням актоміозинового комплексу.

В ділянці активних центрів міозину знаходиться І-білок, який також чутливий до збільшення концентрації йонів кальцію. І-білок, переміщуючись по міозиновому волокну, звільняє головки міозину для взаємодії з активними центрами актину, сприяючи утворенню актоміозинового комплексу.

Приєднання головки міозину до актину супроводжується розщепленням АТФ на АДФ і H_3PO_4 з виділенням енергії, тобто приєднання відбувається за рахунок енергії АТФ. Каталізує розщеплення *АТФ міозинова АТФаза*, що активується йонами кальцію. Потім настає спонтанний поворот головки міозину на 45° відносно нитки актину, що зумовлює просування ("ковзання") актинової нитки уздовж міозинової нитки. У підсумку в межах саркомера дві тонкі нитки ковзають назустріч одна одній при взаємодії з однією товстою ниткою, що приводить до зменшення відстані між Z-пластинками і м'язового скорочення. У разі максимального скорочення саркомер коротшає на 20—50 %.

У результаті приєднання нової порції АТФ до міозинових головок відбувається дисоціація актоміозину на актин і міозин. Це пов'язано з тим, що після приєднання АТФ до міозину знижується спорідненість міозину до актину. Якщо надходження нервового імпульсу припиняється, то припиняються й цикли приєднання-ковзання-роз'єднання, оскільки в результаті роботи кальцієвої помпи йони Ca^{2+} переходять із саркоплазми в саркоплазматичний ретикулум і вільний тропоміозин закриває активні центри актину, до яких приєднується міозин. Саме тому, незважаючи на високу концентрацію АТФ, м'яз перебуває в розслабленому стані.

Важливу роль у розслабленні м'язів відіграє кальцієва помпа — Mg^{2+}, Ca^{2+}-*залежна АТФаза* ретикулуму. Цей фермент має три фрагменти: перший розміщений на зовнішньому боці мембрани ретикулуму, зумовлює гідроліз АТФ із виділенням енергії для транспортування Ca^{2+}; другий утворює канал через мембрану ретикулуму для переміщення йонів Ca^{2+}; третій розміщений на внутрішньому боці мембрани ретикулуму, виконує роль "заглушки" каналу, що контролює вхід йонів Ca^{2+}. Кальцієва помпа знижує концентрацію Ca^{2+} у саркоплазмі спочиваючих м'язів до 10^{-6} нмоль і нижче, а в саркоплазматичному ретикулумі підвищує до 10^{-3} нмоль. Перенесення двох йонів кальцію в середину ретикулуму відбувається за рахунок гідролізу однієї молекули АТФ. Другий білок саркоплазматичного ретикулуму — *кальциквестин* зв'язує Ca^{2+} усередині ретикулуму, зменшуючи тим самим електрохімічний градієнт, що перешкоджає дії Ca^{2+}-АТФази саркоплазматичного ретикулуму.

Скорочення серцевого м'яза. У клітинах серцевого м'яза, на відміну від скелетного, підвищення концентрації йонів кальцію в цитоплазмі зумовлює швидке вивільнення додаткових Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму (індукований кальцієм вихід Ca^{2+}). Після закінчення збудження м'язового волокна йони кальцію активно відкачуються в саркоплазматичний ретикулум за допомогою Ca^{2+}-АТФази. У серцевому м'язі йони кальцію виходять із клітини за допомогою Na^+,Ca^{2+}-обмінного механізму вторинного активного транспорту.

Будь-які стимули, що можуть спричинювати тривале зростання концентрації йонів кальцію в цитоплазмі (завдяки підвищеному притоку Ca^{2+}, збільшене вивільнення Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму або зменшене витіснення Ca^{2+} з цитоплазми), можуть викликати збільшення скоротливості серцевого м'яза, або позитивний інотропний ефект. Наприклад, катехоламіни (адреналін, норадреналін) дають позитивний інотропний ефект у серці, зв'язуючись з β-адренорецептором, який активує аденілатциклазу за допомогою G-білка. У результаті цАМФ-залежного фосфорилювання Ca^{2+}-каналів L-типу збільшується приплив йонів кальцію в клітину.

Відмінності у сполученні збудження й скорочення в серцевому та скелетному м'язах такі:

1) кінцеві цистерни саркоплазматичного ретикулуму серцевого м'яза мають набагато менші розміри, ніж скелетного м'яза, отже, сполучення збудження і скорочення в серцевому м'язі більшою мірою залежить від притоку позаклітинних йонів Ca^{2+};

2) Т-трубочки в серцевому м'язі набагато більші, ніж у скелетних м'язах, що полегшує обмін йонами, поживними речовинами та продуктами метаболізму між кардіоміоцитами й позаклітинною рідиною;

3) Т-трубочки містять негативно заряджені глікозаміноглікани, які зв'язують йони Ca^{2+}, збільшуючи тим самим кількість Ca^{2+}, придатного для сполучення збудження і скорочення;

4) зміна кількості йонів Ca^{2+}, що вивільняються із саркоплазматичного ретикулуму, може набагато сильніше впливати на скорочення серцевого м'яза, ніж на скорочення скелетних м'язів.

Скорочення гладких м'язів. Одиничним (унітарним) називають гладкий м'яз, в якому збудження передається від клітини до клітини шляхами низького опору, даючи можливість м'язу реагувати як синцитій (як одна м'язова клітина). Множинним (мультиунітарним) називають гладкий м'яз, який потребує зовнішньої, нервової або гормональної активації для створення скоротливої сили, відповідь м'яза в цілому є наслідком реакції безлічі окремих клітин.

Як і скелетні або серцевий м'язи, гладкі м'язи скорочуються в результаті взаємодії товстих і тонких філаментів. Тонкі філаменти гладких м'язів містять тільки актин і тропоміозин і не містять тропонін. Скоротливі філаменти гладких м'язів не організовані в такі впорядковані структури, як у скелетних м'язах. Відношення актину до міозину в гладких м'язах (14...16 : 1) набагато більше, ніж у скелетних (2 : 1). Тонкі філаменти гладких м'язів прикріплені до щільних тілець (структури в цитоплазмі), а не до Z-ліній, та до щільних ділянок сарколеми. Щільні тільця зв'язані один з одним проміжними філаментами, що складаються з білка десміну, віментину. Скоротливі філаменти і щільні тільця утворюють сітчасту структуру, приєднану до цитоскелета. Взаємодія тонких і товстих філаментів забезпечує в такій сітчастій структурі вищий ступінь скорочення гладких м'язів порівняно зі скелетними.

Механізм дії йонів Ca^{2+} у гладких м'язах. Гладкі м'язи не містять тропоніну і регуляція скорочення відбувається на рівні товстих філаментів. Ініціація скорочення у відповідь на збільшення цитоплазматичної концентрації йонів Ca^{2+} в клітинах гладкого м'яза відбувається в результаті зв'язування Ca^{2+} з кальмодуліном, який має чотири центри зв'язування з Ca^{2+}. Комплекс Ca^{2+}—кальмодулін активує кіназу міозину, яка фосфорилює регуляторні легкі ланцюги на головках молекули міозину. Далі молекула міозину гідролізує АТФ, і утворюються поперечні містки. У гладких м'язах йони Ca^{2+} можуть регулювати скоротливість на рівні тонких філаментів за участю білків кальдесмон і кальпонін, які зв'язуються з тонким філаментом та інгібують АТФазну активність за відсутності підвищеного рівня Ca^{2+} в цитоплазмі.

Важливо відзначити відмінність між серцевим і гладкими м'язами, оскільки обидва типи м'язів утворюють серцево-судинну систему:

1) скорочення міокарда мають *фазовий характер* з чітким чергуванням скорочення і розслаблення. Скорочення гладких м'язів є *тонічними* завдяки утворенню поперечних містків;

2) підвищення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ збільшує силу скорочення серцевого м'яза, разом з тим на гладкі м'язи цАМФ чинить протилежний вплив — розслаблює їх, оскільки інгібує реакцію фосфорилювання кінази легких ланцюгів міозину;

3) гладком'язові клітини не містять Т-трубочок, клітина активується в результаті припливу позаклітинного кальцію.

18.5. ДЖЕРЕЛА ЕНЕРГІЇ ДЛЯ М'ЯЗОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Робота м'язів пов'язана з гідролізом АТФ на АДФ і H_3PO_4. Запаси АТФ у м'язах невеликі. Їх вистачило б усього на кілька секунд роботи. В організмі людини АТФ може утворюватися чотирма шляхами: гліколіз, тканинне дихання, креатинкіназна реакція та аденілаткіназна реакція. Інтенсивність ресинтезу АТФ у зазначених біохімічних процесах, тобто вибір палива і шлях його катаболізму, залежить від інтенсивності роботи м'язів.

У спочиваючих м'язах основним шляхом ресинтезу АТФ є тканинне дихання, а основними субстратами енергетичного обміну слугують вільні жирні кислоти й ацетонові тіла, що доставляються кров'ю з печінки. Ці субстрати зазнають розпаду до ацетил-КоА, який далі вступає в цикл Кребса й окиснюється до CO_2 і H_2O. Тканинне дихання і окисне фосфорилювання забезпечують ресинтез АТФ.

При помірному фізичному навантаженні основним шляхом ресинтезу АТФ також є тканинне дихання. Однак при цьому на додачу до жирних кислот і ацетонових тіл м'язи використовують ще й такий енергетичний матеріал, як глюкозу крові, тобто енергозабезпечення відбувається за рахунок не тільки тканинного дихання, а й гліколізу.

При короткочасному інтенсивному м'язовому навантаженні витрата АТФ настільки велика, що швидкість доставки субстратів і кисню кров'ю виявляється недостатньою. У цих умовах спочатку ресинтез АТФ забезпечується креатинкіназною реакцією, і лише приблизно через 20 с максимально інтенсивної роботи починається посилення анаеробного гліколізу, інтенсивність якого досягає максимуму через 40—60 с. В анаеробному гліколізі витрачається глікоген самих м'язів, який розщеплюється до лактату; при цьому на одну молекулу глюкози утворюється дві молекули АТФ. Кількість роботи, яку може забезпечити глікоген, залежить від його запасів, а швидкість енергопродукування — від активності гліколітичних ферментів.

Найбільшу роль у регуляції швидкості гліколізу відіграє фермент, що запускає весь цей процес, — м'язова глікогенфосфорилаза. Непряма активація фосфорилази відбувається під впливом ендокринних і нервових сигналів. Гормони, в основному адреналін, активують зв'язану з мембраною аденілатциклазу, що запускає регуляторний каскад. Нервовий механізм активації глікогенфосфорилази пов'язаний з деполяризацією мембрани й виходом Ca^{2+} із саркоплазматичного регикулуму. Йони Ca^{2+} зв'язуються кальмодуліном — однією із субодиниць неактивної кінази фосфорилази *b*. Зв'язування Ca^{2+} кальмодуліном спричинює значне (приблизно в 10 разів) підвищення

активності кінази фосфорилази *b* у результаті збільшення спорідненості до субстрату. Це сприяє АТФ-залежному фосфорилюванню неактивної кінази фосфорилази *b* та її активації. Активна (фосфорильована) кіназа фосфорилази зумовлює полімеризацію фосфорилази *b* з утворенням фосфорилази *a*. За даними деяких авторів, у разі максимально напруженого анаеробного гліколізу, коли він посилюється у 2000 разів, у скелетних м'язах людини швидкість анаеробного ресинтезу АТФ істотно перевищує його утворення в процесі окисного фосфорилювання. Тому навіть на рівні виснаження працездатності вміст АТФ не знижується більше ніж до 60—70 % норми, тоді як концентрація креатинфосфату може досягати близьких до нуля значень. Оскільки у скелетних м'язах немає глюкозо-6-фосфатази, м'язовий глікоген призначений тільки для гліколітичного шляху. Однак запаси глікогену в м'язах невеликі, тому існує верхня межа тієї кількості енергії, що виробляється під час гліколізу в умовах максимального (наприклад, при спринті) навантаження. Більше того, накопичення лактату і пов'язане з цим зниження pH, а також підвищення температури тіла, що відбувається за дуже високої м'язової активності, знижують активність обміну в м'язах. Описані вище процеси можуть підтримувати інтенсивну роботу людини протягом 2—5 хв.

У разі триваліших інтенсивних навантажень неминуче вмикаються процеси окисного метаболізму. Загальна кількість енергії залежить як від ендогенних запасів субстратів, так і від наявності субстратів у інших депо — жиру в жировій тканині та глікогену в печінці. Тому під час інтенсивної роботи, що триває 2—3 год і довше, використовуються і глікоген, і жир. При цьому близько 65 % спожитого кисню іде на окиснення глікогену, а інша частина — переважно на окиснення жирних кислот. У зв'язку з тим, що запаси глікогену менші, ніж запаси жирів, тривалість інтенсивної аеробної роботи зазвичай лімітується саме постачанням глікогену. Спостерігається кореляція між тривалістю роботи до повної знемоги і вмістом глікогену в м'язах на початку роботи. Коли запаси глікогену в м'язах вичерпуються, м'язи переходять на використання екзогенних вільних жирних кислот та ендогенних тригліцеридів. У цей час у крові підтримується досить високий рівень глюкози для забезпечення мозку та інших тканин (наприклад, мозкового шару нирок), нормальний метаболізм яких має забезпечуватися переважно глюкозою. Отже, під час переходу м'язів від стану спокою до тривалої інтенсивної роботи спочатку утилізуються обидва субстрати (глікоген і жири), а потім відбувається повний перехід м'язів на розщеплення жирів і одночасне заощадження глюкози для задоволення мінімальних потреб у ній організму. Ферментом, відповідальним за ініціацію окиснення жирів у м'язовій тканині, є м'язова тригліцеролліпаза, а ферментом, відповідальним за ініціацію окиснення екзогенних вільних жирних кислот у м'язі, — тригліцеролліпаза жирових клітин.

Деяка кількість АТФ може ресинтезуватися в аденілаткіназній реакції:

$$2\ \text{АДФ} \xrightarrow{\text{Кіназа}} \text{АТФ} + \text{АМФ}.$$

Це аварійний, невигідний для організму шлях ресинтезу АТФ і запускається він тільки в крайніх випадках, оскільки АМФ, що утворився, зазнає дезамінування й необоротно перетворюється на інозинову кислоту.

18.6. БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ В М'ЯЗАХ ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Загальним для більшості захворювань м'язів (*прогресуюча м'язова дистрофія, атрофія м'язів, тенотомія, поліміозит, деякі авітамінози*) є різке зниження в м'язах міофібрилярних білків, зростання концентрації білків строми та деяких саркоплазматичних білків, зокрема міоальбуміну. При ураженнях м'язів разом зі зміною фракційного складу м'язових білків спостерігається зниження рівня АТФ і креатинфосфату.

При захворюваннях, пов'язаних з розпадом м'язової тканини, відбуваються зрушення у фосфоліпідному складі м'язів: значно знижується рівень фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну і підвищується концентрація сфінгомієліну та лізофосфатидилхоліну.

Для багатьох форм патології м'язової тканини характерні порушення метаболізму креатину та його посилене виділення із сечею (*креатинурія*). Очевидно, що креатинурія у хворих на міопатію є результатом порушення в скелетній мускулатурі процесів фіксації (утримання) креатину та його фосфорилювання. Підвищується креатиновий показник (креатин/креатинін).

При патології м'язової тканини знижується активність ферментів, локалізованих у саркоплазмі, що пов'язані з мітохондріями, помітно зростає активність лізосомальних ферментів, особливо протеїназ. При багатьох захворюваннях м'язової системи настають зрушення в системі цАМФ: знижується вміст цАМФ у м'язовій тканині внаслідок активації фосфодіестераз, порушується здатність аденілатциклази активуватися під впливом адреналіну.

На *ранній стадії ішемії (перші хвилини після оклюзії судини)* швидко наростає активність глікогенолізу і гліколізу (реакція на викид катехоламінів), що веде до накопичення лактату. Підвищення концентрації катехоламінів і цАМФ стимулює активацію фосфофруктокінази — ключового ферменту гліколізу. Дуже скоро запаси глікогену виснажуються, гліколіз уповільнюється внаслідок внутрішньоклітинного ацидозу, який інгібує фосфофруктокіназу. Вміст АТФ і креатинфосфату різко знижується у результаті порушення окисного фосфорилювання в мітохондріях. Один із проявів цього стану — порушення мембранної проникності. Порушення цілісності мембран, дефіцит енергетичних ресурсів, порушення йонного складу спричинюють гальмування функціональної активності м'язових клітин та їх постійну загибель. У цей період виявляються зміни складу білків міокарда (різке зниження вмісту міофібрилярних білків і накопичення білків строми). Порушення обміну вуглеводів, білків і ліпідів (вільні жирні кислоти не окиснюються, а переважно включаються в триацилгліцероли) при інфаркті міокарда призводять до жирової інфільтрації серцевого м'яза. У діагностиці інфаркту міокарда визначення активності креатинкінази, аспартатамінотрансферази і лактатдегідрогенази в сироватці крові є найчутливішими тестами.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. У скелетних м'язах містяться небілкові нітрогеновмісні речовини: аденілові нуклеотиди, нуклеотиди неаденілового ряду та ін. Позначте речовини, які збільшують амплітуду м'язового скорочення, попередньо знижену втомою.
   A. АТФ, АДФ
   B. ГТФ, УТФ
   C. Креатинфосфат, креатинін
   D. Глутамін, глутамінова кислота
   E. Карнозин, ансерин.

2. Назвіть білок, який надає актоміозину скелетних м'язів ссавців чутливості до йонів кальцію:
   A. G-актин
   B. F-актин
   C. Тропонін
   D. Тропоміозин
   E. Міоглобін

3. У гострий період інфаркту міокарда підвищення аспартатамінотрансферази є достовірним діагностичним тестом. Разом з тим активність цього ферменту підвищена значно меншою мірою, ніж активність таких ферментів:
   A. Кисла фосфатаза, лужна фосфатаза
   B. Кетозо-1-фосфатальдолаза, фруктозо-1,6-дифосфатальдолаза
   C. α-Амілаза, аланінамінотрансфераза
   D. Креатинкіназа, лактатдегідрогеназа
   E. Алкогольдегідрогеназа, холінестерази

4. Спортсмен-легкоатлет пробіг 60 м дистанції за 6 с. Який шлях ресинтезу АТФ був використаний у м'язах спортсмена під час пробіжки?
   A. Шлях окисного фосфорилювання
   B. Креатинкіназний шлях
   C. Анаеробний шлях гліколізу
   D. Інозинмонофосфатний шлях
   E. Шлях субстратного фосфорилювання

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть білки м'язів. Які функції вони виконують?
2. Дайте характеристику біомеханічного механізму м'язового скорочення.
3. Які шляхи ресинтезу АТФ у скелетних м'язах Ви знаєте?
4. Яку фізичну роботу забезпечує гліколітичний шлях ресинтезу АТФ?

Розділ 19
БІОХІМІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Сполучна тканина є частиною всіх органів і тканин, бере участь у формуванні внутрішнього середовища організму і становить понад 50 % маси тіла. Паренхіматозні клітини перебувають в оточенні сполучнотканинних структур, які впливають на їх специфічні функції. Різні види сполучної тканини різняться за будовою та функціями. Виділяють пухку неоформлену та щільну оформлену сполучні тканини. До першого типу належать підшкірна жирова клітковина, лімфатичні протоки, фасціальні прошарки, строма паренхіматозних органів. До другого типу — дермальний шар шкіри, сухожилки, зв'язки, зовнішні капсули органів, кісткова та хрящова тканини. До спеціальних видів сполучної тканини відносять також синовіальні та серозні оболонки, дентин, пульпу зубів, рогівку, склеру, склисте тіло ока та систему нейроглії головного мозку.

До клітинних елементів сполучної тканини належать фібробласти та їх різновиди у спеціалізованих тканинах (остеобласти, хондробласти, одонтобласти та ін.), макрофаги (гістіоцити), лаброцити. Головна функція фібробластів — синтез колагену, еластину та білково-вуглеводних комплексів основної речовини, а також регуляція метаболізму і структурної стабільності цих елементів, тобто регуляція свого "мікрооточення". У комплексі з волокнистими компонентами фібробласти визначають також просторову будову (архітектоніку) сполучної тканини. Макрофагам сполучної тканини належить провідна роль у реалізації її захисної функції. Вони походять із кісткового мозку і після виходу з крові в тканини диференціюються й утворюють спеціалізовані макрофаги (альвеолярні, перитонеальні).

Важливою особливістю сполучної тканини є наявність великої кількості основної міжклітинної речовини порівняно з клітинними елементами. Міжклітинний матрикс побудований із колагену, еластину, глікопротеїнів та протеогліканів. Міжклітинний матрикс містить макромолекули, здатні шляхом збірки утворювати комплекси.

19.1. БУДОВА І ОБМІН КОЛАГЕНУ

Основу міжклітинної речовини становить сімейство колагенових білків. Колагени представлені 20 білками, у яких одна частина є власно колагенами, а друга містить тільки колагеноподібні домени. Усі типи колагенів залежно від структури поділяють на кілька груп: фібрилоутворювальні (колагени типів I, II, III, V, XI), асоційовані з фібрилами колагену (колагени типів IX, XII, XIV), сіткоподібні (колагени типів IV, VIII, X), мікрофібрили (колаген типу VI), заякорені фібрили та ін.

Колаген становить 30 % загальної кількості білка і близько 6 % маси тіла. Він є основною волокнистою структурою шкіри, кісток, зубів, сухожилків, хряща та великих кровоносних судин. Близько 40 % колагену міститься у шкірі, 50 % — у тканинах скелета і 10 % — у стромі внутрішніх органів.

Колаген — складний білок глікопротеїн, що містить моносахаридні (галактозильні) та дисахаридні (галактозилглюкозильні) залишки, сполучені з гідроксильними групами залишків оксилізину. Унікальність будови колагену зумовлена амінокислотним складом: вміст гліцину становить 33 %, проліну — 21 %, аланіну — 11 %. Головною структурною одиницею колагену є тропоколаген, який складається з трьох поліпептидних ланцюгів. Окремий ланцюг має вигляд щільної лівозакрученої спіралі, що містить три амінокислотні залишки на один виток. Три поліпептидні ланцюги утворюють структуру, подібну до джгута, дещо закручену в праву спіраль. Кожний ланцюг має 1000 амінокислотних залишків із молекулярною масою ~ 120 кДа, вся молекула, відповідно, ~ 360 кДа. Молекули колагену, з'єднуючись, утворюють мікрофібрили. З мікрофібрил формуються товщі фібрили, а з них — колагенові волокна. Колагенові волокна разом з іншими полімерними речовинами міжклітинного матриксу становлять основу сполучної тканини.

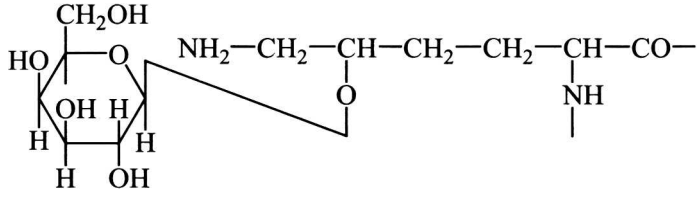
19.1.1. Особливості біосинтезу колагену

Колаген синтезується фібробластами у вигляді високомолекулярного попередника — проколагену. Синтез колагену відбувається у два етапи. На внутрішньоклітинному етапі здійснюються трансляція і посттрансляційна модифікація пептидних ланцюгів. На позаклітинному етапі відбувається модифікація, яка завершується утворенням колагенових волокон.

Пептидні ланцюги колагену утворюються на полірибосомах, що зв'язані з мембранами ендоплазматичного ретикулуму. Одночасно з трансляцією здійснюється гідроксилування пролінових і лізинових залишків у пептидних ланцюгах, яке каталізують ферменти *пролін-* і *лізингідроксилаза* за наявності O_2, Fe^{2+}, вітаміну С та α-кетоглутарату. Гідроксилування проліну і лізину необхідне для утворення на наступних етапах біосинтезу стабільної триспіральної структури колагену. Гідроксиловані залишки лізину беруть участь в утворенні ковалентних зв'язків між молекулами колагену під час збирання колагенових волокон.

Нестача вітаміну С гальмує синтез колагену на стадії гідроксилування пролінових та лізинових залишків, унаслідок чого утворюється неповноцінний колаген, що має меншу стабільність і міцність.

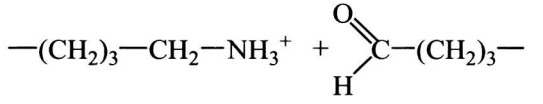
На другому етапі синтезу колагену відбувається також глікозилування в результаті приєднання галактозних або галактозилглюкозних залишків до 5-ОН-групи оксилізину з утворенням О-глікозидного зв'язку:

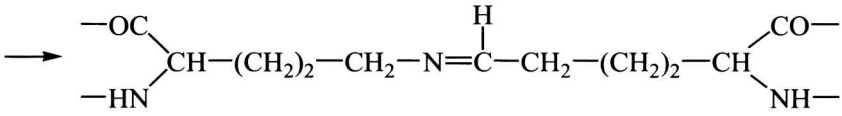


Ці реакції каталізують *галактозилтрансферази* або *глюкозилтрансферази*.

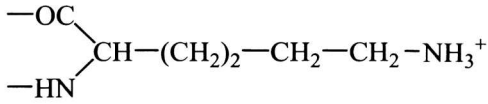
У позаклітинному середовищі відбувається модифікація колагену. Кінцеві пропептиди на N- і С-кінцях молекули послідовно відщеплюються *аміно-* та *карбокси-проколаген-пептидазами*. Таким чином проколаген перетворюється на тропоколаген, здатний до полімеризації. Однак невеликі кінцеві телопептиди залишаються і беруть участь у міжмолекулярних зв'язках. Пропептиди після відщеплення гальмують синтез колагену, тобто беруть участь у саморегуляції його синтезу за принципом зворотного зв'язку.

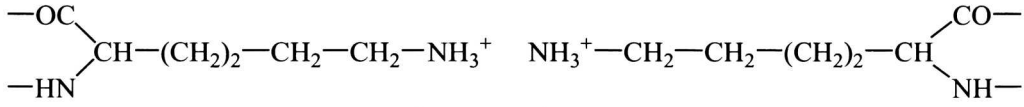
Після секреції в міжклітинний простір та відщеплення пропептидів молекули тропоколагену агрегують, утворюючи фібрили. При формуванні колагену після утворення молекул тропоколагену та їх об'єднання у фібрили поліпептидні ланцюги сполучаються за допомогою поперечних ковалентних зв'язків. Окремі залишки лізину та оксилізину в різних ланцюгах окиснюються купрумвмісною *лізилоксидазою*, яка перетворює NH_2-групи на альдегідні, внаслідок чого утворюються залишки алізину та оксіалізину. Саме вони можуть утворювати поперечні зв'язки, реагуючи із залишками лізину та оксилізину, а також один з одним, з утворенням шиффових основ або альдолазного поперечного зв'язку:



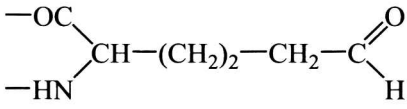


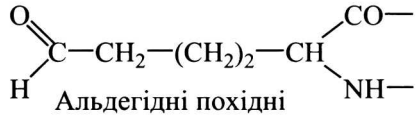
Шиффова основа



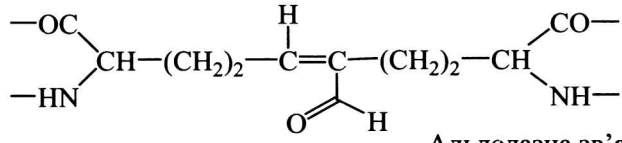


Залишки лізину





Альдегідні похідні



Альдолазна зв'язка

Колагенові волокна мають високу механічну міцність; розгалужені й переплетені волокна утворюють тривимірну сітку, заповнену іншими речовинами міжклітинного матриксу, яка і надає міцності тканинам.

Колаген належить до білків із повільним обміном: період його піврозпаду вимірюється тижнями або місяцями. Більшість протеолітичних ферментів тканин, а також травні ферменти не гідролізують нативний колаген. Ключову роль у катаболізмі колагену відіграє специфічний металофермент колагеназа. Він розщеплює одночасно всі три пептидні ланцюги молекули колагену в одному місці, на 1/4 відстані від С-кінця, між залишками гліцину та лейцину (або ізолейцину). Утворені фрагменти легкодоступні для наступної дії інших протеїназ.

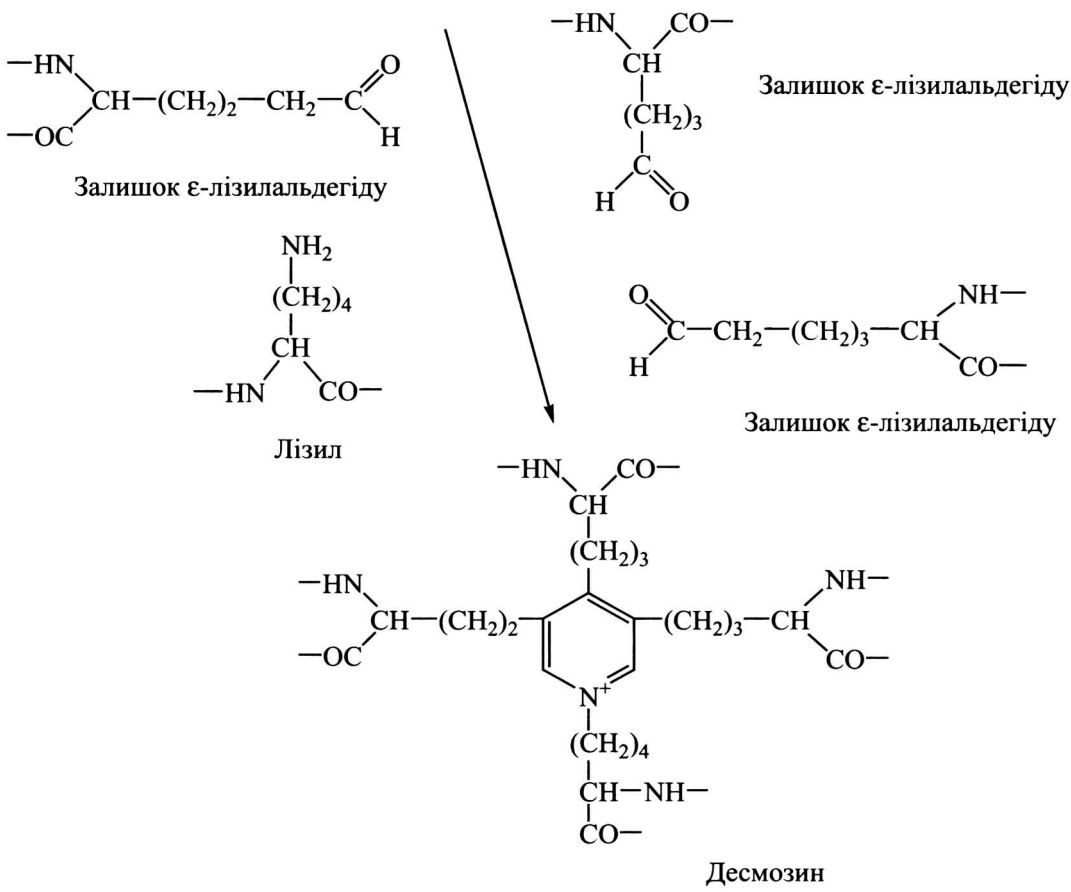
Колаген — єдиний білок, що містить оксипролін. Це маркерна амінокислота, яку визначають у біологічних субстратах для оцінювання обміну колагену. Екскреція оксипроліну із сечею відображає швидкість катаболізму колагенових структур сполучної тканини. У дорослої людини добова екскреція оксипроліну із сечею становить 15—50 мг. При захворюваннях, пов'язаних з ушкодженням сполучної тканини, екскреція оксипроліну збільшується внаслідок підвищеного розпаду колагену.

19.2. БУДОВА ЕЛАСТИНУ

Еластин — другий (після колагену) основний білок сполучної тканини. Нативні волокна еластину побудовані з відносно невеликих, майже сферичних молекул, сполучених у волокнисті тяжі за допомогою жорстких поперечних зшивок. До складу цих волокон входять глікопротеїди. Спільним для еластину й колагену є великий вміст гліцину і проліну, в еластині також більше валіну та аланіну. Однак, на відміну від колагену, в ньому мало гідроксипроліну, відсутній гідроксилізин, цистеїн. Амінокислотний склад еластину: гліцин — 30 %, лейцин — 30 %, пролін — 15 % і валін — 13 %.

Поліпептидний ланцюг еластину довжиною близько 450 амінокислотних залишків не має постійної просторової структури, але кожна молекула в ненапруженому стані хаотично закручена, утворюючи дуже пухку глобулу.

Під час ферментативного гідролізу еластину в гідролізаті виявляються десмозин та ізодесмозин. Ці сполуки характерні тільки для еластину. Десмозин утворюється з 4 лізинових залишків, які, сполучаючись своїми радикалами, утворюють заміщене піримідинове кільце:



При цьому три залишки лізину окиснюються купрумзалежною *лізилоксидазою*, а також відбувається їх взаємодія з 4-м залишком лізину. Завдяки своїй структурі десмозин може одночасно входити до складу чотирьох поліпептидних ланцюгів. Цим пояснюють властивість еластину, на відміну від інших фібрилярних білків, розтягуватися у двох напрямках.

Катаболізм еластину здійснюється лише під дією специфічного ферменту *еластази*.

19.3. БУДОВА І ОБМІН ПРОТЕОГЛІКАНІВ

Клітинні й волокнисті елементи сполучної тканини занурені в основну речовину, головними компонентами якої є протеоглікани та глікопротеїни.

Протеоглікани становлять до 30 % сухої маси сполучної тканини.

Це поліаніонні речовини з великою молекулярною масою. За хімічною природою вони є білково-вуглеводними комплексами, в яких на частку вуглеводів припадає до

90 % (рис. 19.1). Вуглеводну частину протеогліканів називають *глікозаміногліканами* — лінійними гетерополісахаридами, які побудовані з дисахаридних одиниць, що повторюються. Одним із мономерів кожної дисахаридної одиниці є глюкуронова або ідуронова кислота. Другий мономер дисахаридної одиниці представлений глюкозаміном або галактозаміном.

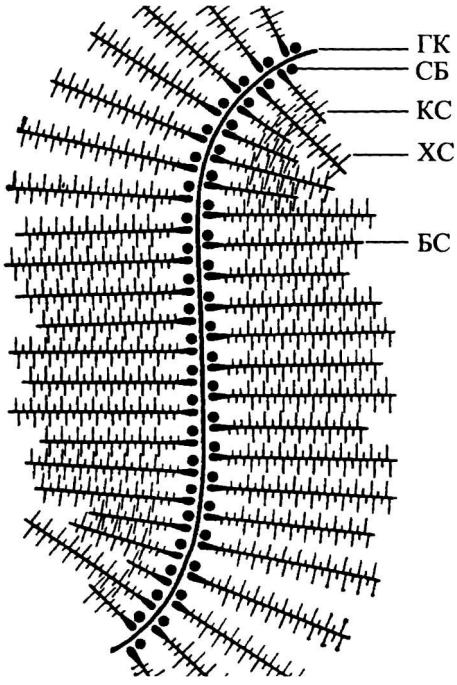
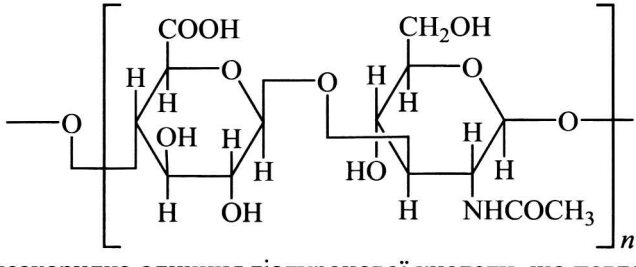


Рис. 19.1. **Структура протеоглікanового комплексу хряща** *(за W.J. Lennarz, 1980):* ГК — гіалуронова кислота; СБ — скріпний білок; БС — білковий стрижень протеоглікanової одиниці; ХС — ланцюги хондроїтинсульфату; КС — ланцюги кератансульфату

Глікозаміноглікани поділяють на шість основних класів

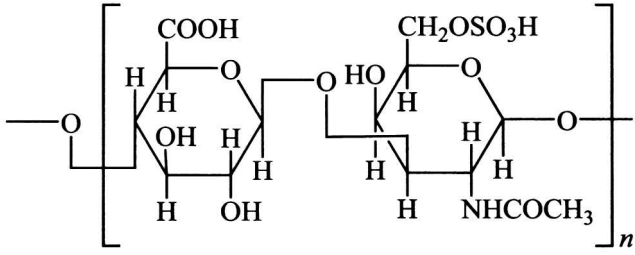
1. *Гіалуронова кислота*:



Дисахаридна одиниця гіалуронової кислоти, що повторюється (*D*-глюкуронова кислота, N-ацетил-*D*-глюкозамін)

Гіалуронова кислота завдяки наявності численних карбоксильних груп здатна зв'язувати велику кількість води та катіонів і підтримувати тургор тканин. Вона "цементує" окремі клітини та міжклітинні елементи і відіграє важливу роль у формуванні захисної функції сполучної тканини. Розщеплення гіалуронової кислоти здійснюється під впливом ферменту *гіалуронідази*. Деякі мікроорганізми завдяки наявності цього ферменту проникають у тканини і чинять патогенну дію.

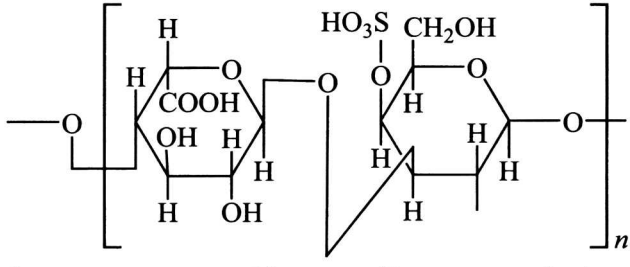
2. *Хондроїтин-4-сульфат* і *хондроїтин-6-сульфат* містять дисахаридну одиницю, до якої входять глюкуронова кислота і сульфатований N-ацетилгалактозамін:



D-Глюкуронова кислота, N-ацетил-*D*-галактозамін-6-сульфат

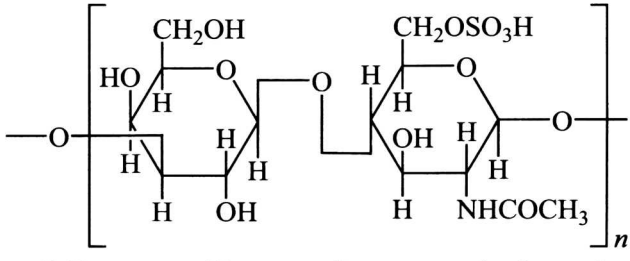
У молекулі хондроїтин-4-сульфату залишок сульфатної кислоти знаходиться в 4-му положенні піранозного кільця, а в молекулі хондроїтин-6-сульфату — в 6-му положенні. Хондроїтин-сульфати є первинними центрами ініціювання мінералізації кісткової тканини завдяки здатності зв'язувати йони кальцію.

3. *Дерматансульфати* містять *L*-ідуронову кислоту і мають таку дисахаридну одиницю:



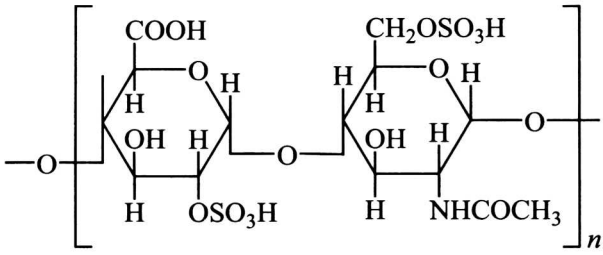
L-Ідуронова кислота, N-ацетил-*D*-галактозамін-4-сульфат

4. *Кератансульфати*:



D-Галактоза, N-ацетил-*D*-глюкозамін-6-сульфат

5. *Гепарин і гепарин сульфат:*



D-Глюкуроніл-2-сульфат, N-ацетил-*D*-глюкозамін-6-сульфат

Ці глікозаміноглікани характеризуються антикоагулянтною активністю. Гепарин сприяє також активації ліпопротеїнової ліпази.

Функціональне значення протеогліканів визначається властивостями глікозаміногліканів, що входять до їх складу, структурою молекули, взаємозв'язком їх із волокнистими компонентами і полягає передусім у забезпеченні трофічної функції, яка залежить від йонообмінної активності глікозаміногліканів. Вони здійснюють транспортування води, солей, амінокислот і ліпідів, особливо у безсудинних тканинах (хрящах, рогівці, клапанах серця тощо).

Протеоглікани, взаємодіючи з іншими позаклітинними макромолекулами, роблять суттєвий внесок у структурну організацію сполучної тканини. Процес фібрилогенезу — складний комплекс взаємодії колагену з глікозаміногліканами та глікопротеїнами. Вони не лише регулюють ріст і орієнтацію колагенових фібрил, а й стабілізують структуру волокон. Протеоглікани виконують репаративну функцію, беруть участь у рості клітин і захисті рецепторів клітинної поверхні.

Протеогліканам притаманна висока інтенсивність обміну. Білкова частина протеогліканів, як і інші білки, що секретуються, синтезується на полірибосомах, які зв'язані з цитоплазматичним ретикулумом фібробластів. Кожний з унікальних олігосахаридних фрагментів протеогліканів синтезується в результаті послідовної дії ряду *глікозилтрансфераз*, які каталізують перенесення моносахариду з нуклеотид-цукру на відповідний рецептор, яким може бути інший моносахарид чи залишок амінокислоти в поліпептиді. Олігосахаридна частина збільшується ступінчасто, щоразу на один залишок, причому наступний моносахарид приєднується до передукуючого кінця попереднього. Глікозилування відбувається в апараті Гольджі секреторних клітин. Сульфатування відбувається під час росту ланцюжка, донором виступає 3′-фосфоаденозин-5′-фосфосульфат (ФАФС). Ступінь сульфатування протеогліканів є сигналом до закінчення синтезу. Повністю синтезовані молекули протеогліканів надходять в апарат Гольджі і секретуються.

Катаболізм глікозаміногліканів відбувається в лізосомах за участю специфічних глікозидаз: *глюкуронідази, гіалуронідази, сульфоестерази, галактозидази*. Ключовою стадією деградації протеогліканів є видалення сульфату внаслідок послідовної

дії *сульфатази*, оскільки сульфатовані олігосахариди не гідролізуються лізосомальними глікозидазами.

Недостатність окремих лізосомальних ферментів при спадкових порушеннях обміну протеогліканів зумовлює розвиток мукополісахаридозів. Для них характерне накопичення протеогліканів у сполучній тканині. Мукополісахаридози порушують розвиток скелета, гальмують психічний розвиток дитини і скорочують тривалість життя. Діагностика окремих типів мукополісахаридозів ґрунтується на визначенні глікозаміногліканів у сечі. У нормі добова їх екскреція із сечею становить 3,37 мг ± 0,88 мг; при мукополісахаридозах екскреція із сечею може збільшуватися до 0,55 г.

19.4. БУДОВА ГЛІКОПРОТЕЇНІВ

Глікопротеїни основної речовини сполучної тканини, як і протеоглікани, є білково-вуглеводними комплексами, але частка вуглеводів у їх складі становить у середньому 30 %. Вуглеводна частина глікопротеїнів представлена олігосахаридами, що складаються з 2—15 моносахаридних одиниць: галактози, манози, глюкози, фруктози і сіалової (N-ацетилнейрамінової) кислоти. Джерелом синтезу цих моносахаридів є глюкоза. В олігосахаридних ланцюгах моносахариди сполучаються глікозидними зв'язками, в утворенні яких беруть участь напівацетальний (глікозидний) гідроксил одного моносахариду та будь-яка гідроксильна група іншого моносахариду. У глікопротеїнах вуглеводна частина може бути зв'язана з білком за допомогою гідроксильних груп серину чи треоніну (О-глікозидний зв'язок) або через амідну групу аспарагіну (N-глікозидний зв'язок).

Одним із важливих глікопротеїнів сполучної тканини є *фібронектин*. На поверхні фібробластів фібронектин розміщується у вигляді вічкової сітки. Біологічні функції фібронектину досить широкі. Він є адгезивним білком, який зв'язує клітини між собою та з компонентами міжклітинного матриксу. Фібронектин приєднується до вуглеводних груп гангліозидів або сіалоглікопротеїнів плазматичної мембрани клітин, а також до колагену, гіалуронової кислоти та сульфатованих глікозаміногліканів. Для кожної з цих сполук на молекулі фібронектину є специфічний центр зв'язування. Завдяки такій полівалентності фібронектин може виконувати інтегрувальну роль в організації міжклітинної речовини.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Який клас глікозаміногліканів, завдяки наявності значної кількості карбоксильних груп, зв'язує велику кількість води та катіонів і підтримує тургор тканин?

A. Хондроїтинсульфати
B. Дерматансульфати
C. Кератансульфати
D. Гепарин
E. Гіалуронова кислота

2. До фібрилярних білків сполучної тканини належать колаген, еластин. Вкажіть амінокислоту, яка входить тільки до складу колагену і визначення якої в біологічних рідинах використовують для діагностики захворювань сполучної тканини.
   A. Гідроксипролін
   B. Пролін
   C. Лізин
   D. Гліцин
   E. Аланін

3. Нерозчинність колагену сполучної тканини, його метаболічна інертність і стійкість до дії різних агентів зумовлені особливістю амінокислотного складу та просторовою будовою цього білка. Група яких амінокислот кількісно переважає в структурі колагену?
   A. Гліцин, пролін, аланін
   B. Метіонін, серин, треонін
   C. Фенілаланін, тирозин, триптофан
   D. Цистеїн, треонін, глутамін
   E. Аргінін, гістидин, фенілаланін

4. Для розсмоктування келоїдних рубців (післяопікових, післяопераційних) використовують гіалуронідазу. Який біохімічний процес зумовлює ефективність ензимотерапії?
   A. Синтез глікозаміногліканів
   B. Розщеплення гепарину
   C. Розщеплення хондроїтинсульфату
   D. Розщеплення гіалуронової кислоти
   E. Розщеплення колагену

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Опишіть посттрансляційні зміни у процесі формування колагену. Яку роль відіграє в цьому процесі вітамін С?
2. У чому полягає особливість амінокислотного складу структурної організації еластину?
3. Зобразіть структуру гіалуронової кислоти. Яку функцію вона виконує в організмі людини?
4. Яка біологічна роль фібронектину?

Розділ 20
БІОХІМІЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Нервова система сформувалася у процесі еволюції як механізм регуляції, координації та інтеграції складного організму. Характер діяльності нервової системи визначає особливості її хімічного складу, обміну речовин і функції. Функції нервової тканини такі:

— комунікація та інтеграція процесів, що відбуваються в організмі;

— психічна активність (сприйняття, зберігання та відтворення інформації, формування пам'яті, мислення, свідомості).

20.1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

Для нервової тканини характерними особливостями є висока сталість хімічного складу, велика кількість води, білків, фосфору, складних ліпідів, незначна кількість нейтральних жирів та вільних жирних кислот.

Білки становлять близько 40 % сухої маси мозку. У нервовій тканині визначаються прості і складні білки. Прості білки, як правило, поділяють на чотири класи: альбуміни, глобуліни, катіонні білки, опорні білки.

Альбуміни і глобуліни головного мозку за властивостями відрізняються від аналогічних білків сироватки крові, тому їх зазвичай називають нейроальбумінами і нейроглобулінами. Кількість *нейроальбумінів* у головному мозку порівняно невелика і становить у середньому близько 5 % відносно всіх розчинних білків. *Нейроглобуліни* становлять основну масу розчинних білків (89—90 %). У вільному стані нейроглобуліни містяться у нервовій тканині в незначній кількості, більша частина їх входить до складних білків.

До простих білків належать також *катіонні білки*. Основні білки легко реагують з нуклеїновими кислотами, ліпідами і вуглеводами, утворюючи складні гетерогенні комплекси, які беруть участь у різноманітних процесах: транспортуванні йонів і метаболітів через мембрани, гальмуванні та збудженні тощо.

Опорні білки *нейросклеропротеїни* за будовою належать до фібрилярних білків. Основними представниками їх є нейроколагени, нейроеластини, нейростроміни та ін. Вони становлять близько 8—10 % усіх простих білків нервової тканини і локалізовані в різних відділах нервової системи нерівномірно. Так, у білій речовині великих півкуль головного мозку вміст опорних білків досягає 20 % відносно інших простих білків, а в сірій речовині їх не більш як 5 %. Великий вміст опорних білків виявлено в периферичній нервовій системі.

Складні білки у нервовій тканині можна поділити на шість класів: ліпопротеїни, протеоліпіди (найпоширеніші), фосфопротеїни, глікопротеїни, нуклеопротеїни, хромопротеїни. Основна маса складних білків у головному мозку представлена у вигляді ліпопротеїнових комплексів. Значна кількість *протеоліпідів* зосереджена в мієліні. У

невеликій кількості вони входять до складу синаптичних мембран, синаптичних везикул, мембран мітохондрій, цитоплазми та інших субклітинних структур. Найбільше накопичення протеоліпідів спостерігається в постнатальний період мієлінізації нервової тканини.

Фосфопротеїни у головному мозку становлять близько 2 % відносно усіх складних білків. Їх вміст у нервовій тканині значно вищий порівняно з іншими органами і тканинами. Фосфопротеїни є обов'язковим компонентом мембранних структур нейронів.

Глікопротеїни — гетерогенна група білків. Вони виконують рецепторну функцію, беруть участь у синаптичній передачі, проведенні нервових імпульсів, формуванні та зберіганні пам'яті тощо. Глікопротеїни входять до складних надмолекулярних структур синаптичних мембран, субклітинних структур нейронів і нейроглії. Нейроспецифічний глікопротеїн В-50 бере участь у функціонуванні пептидергічних синапсів. Нейросекреторні гранули гіпоталамуса продукують ряд глікопротеїнів, які виконують специфічні регуляторні функції.

У нервовій тканині міститься велика група *нейроспецифічних білків,* що зумовлено особливою будовою і функціями нервової системи. На сьогодні ідентифіковано понад 200 нейроспецифічних білків. Нейроспецифічні Ca^{2+}-зв'язувальні білки мають високу спорідненість до йонів кальцію. Вони регулюють транспортування і концентрацію йонів кальцію завдяки здатності змінювати конформацію молекули при зв'язуванні Ca^{2+}, беруть участь у різноманітних специфічних процесах. Багато з білків цієї групи мають назву *калбіндинів*. За особливостями структури розрізняють *анексини* і білки, що мають так звані EF-руки (кількість таких EF-рук — від 2 до 6). До анексинів належить перший відкритий нейроспецифічний білок S-100 (названий білком Мура), зосереджений переважно в астроцитах. Білок S-100 бере участь у формуванні умовних рефлексів. Його вміст зростає під час навчань і тренувань, при формуванні та збереженні пам'яті.

У нервовій тканині міститься значна кількість кальмодуліну (60 мкМ) — одного з найважливіших регуляторів і посередників ефектів йонів кальцію. Функція кальмодуліну контролюється нейроспецифічним Ca^{2+}-зв'язувальним білком *кальцинейрином* і *фосфоміристином*.

Нейроспецифічний білок *фодрин* є структурним білком постсинаптичних мембран глутаматергічних синапсів. Функціональна роль фодрину пов'язана з тим, що він блокує рецептори глутамату.

Синаптичні білки — *синаптобревін, синаптофізин, синаптогамін, синаптопорин* — регулюють плавлення синаптичних везикул, формують канали, крізь які витікає вміст везикул, і забезпечують контакт медіаторів з пресинаптичною мембраною.

Білок-попередник β-амілоїдного пептиду містить 695 амінокислотних залишків і фіксований у мембранах нейронів так, що його N-кінцевий фрагмент із 625—630 залишків розташований на поверхні клітини. Він бере участь в організації міжнейрональних контактів, особливо в ділянці нервових терміналей. Частина білка, що ви-

ступає над поверхнею клітини, у нормі відщеплюється специфічними протеїназами і стимулює розвиток відростків, беручи участь у формуванні пам'яті. При хворобі Альцгеймера відщеплюється коротша ділянка амінокислотних залишків (600—610), що призводить до утворення на поверхні нейронів β-амілоїдного пептиду. Такі метаболічні порушення є основною причиною розвитку вторинних маніфестних ознак цієї хвороби.

Нейротубулін є основним білком, що входить до складу нейротубул. Нейротубули і нейрофіламенти є найважливішими структурними утвореннями нервових клітин, що мають як цитоскелетні, так і скорочувальні властивості. Вони беруть безпосередню участь у прямому і ретроградному транспортуванні клітинних органел, нуклеїнових кислот, білків, складних ліпідів, ліпо- і глікопротеїнів та їх попередників, а також низки інших метаболітів упродовж аксона від тіла нейрона до синаптичних терміналей. До складу нейротубуліну входить дві субодиниці (α і β). Він належить до кислих білків (20 % глутамінової і аспарагінової кислот). У мікротрубочках нейротубулін міститься у вигляді спіральних полімерів (10—14 молекул нейротубуліну). Формування полімерної трубчастої структури відбувається з використанням макроергів — ГТФ. Нейротубулін має ГТФазну, фосфофруктокіназну та протеїнкіназну активність. В утворенні нейрофіламентів беруть участь *F-актин* і *колаген*.

До актоміозиноподібних білків ЦНС належить *нейростенін*. Він має АТФазну активність і активується йонами Ca^{2+} і Mg^{2+}. Кількість цього білка становить 1—1,5 % загального білка мозку, але в синаптичних утвореннях його вміст сягає 8—10 %. Нейростенін складається з двох білків — *нейрину* та *стеніну*. Нейрин локалізований переважно в пресинаптичних мембранах, а стенін — на зовнішній поверхні мембран везикул. Є думка, що нейростенін бере участь у розкритті везикул та виході нейромедіатора в цитоплазму і синаптичну щілину.

Скоротливий білок нейронів *кінезин* забезпечує переміщення внутрішньоклітинних органел вздовж мікротрубочок.

До компонентів цитоскелета клітин нервової тканини належить білок *спектрин*. Його довга фібрилярна молекула утворює субмембранну мережу філаментів на внутрішній поверхні цитоплазматичної мембрани, яка за допомогою білка *анкірину* взаємодіє з іншими білками цитоскелета, що знижує рухливість білків у площині мембрани. У тканині головного мозку спектрин бере участь також у розподілі йонів K^+ і Na^+ на поверхні мембран збуджених клітин.

У забезпеченні деяких форм ендоцитозу і транспортування речовин бере участь білок *клатрин*, що належить до фібрилярних білків.

Серед транспортних нейроспецифічних білків найбільш вивчені *нейрофізини (НФ)*, локалізовані переважно в гіпоталамусі та задній частці гіпофіза. Вони є гетерогенною групою низькомолекулярних кислих білків. Виділено три фракції нейрофізинів — НФ I, НФ II, НФ III, а також чотири мінорні фракції.

Серед регуляторних білків нервової тканини особливе значення мають *нейротрофіни*. Вони є факторами, що стимулюють диференціацію нейронів, підтримують їх

виживання, а також індукують ріст дендритів та аксонів. Найбільш вивчено три типи нейротрофінів, близьких за структурою: фактор росту нервів (англ. *nerve growth factor*, NGF), нейротрофічний фактор мозку (нейротропний фактор мозку; англ. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) і нейротрофін-3 (англ. *neurotrophin-3*, NT-3). NGF впливає на нейрони периферичних симпатичних гангліїв і холінергічні нейрони переднього мозку, BDNF — на частину моторних і сенсорних нейронів, а NT-3 — на нейрони гіпокампа. Трофічна функція і стимуляція росту аксонів нейротрофінами має особливе значення в онтогенезі, при ушкодженнях ЦНС, а також при деяких критичних станах, наприклад епілептичних судомах.

У гіпоталамусі утворюються також відносно низькомолекулярні пептидні регулятори — так звані рилізинг-гормони, попередниками яких є білки.

Ліпіди нервової тканини є не лише структурними компонентами, а й важливими учасниками функціональної активності. Загальні ліпіди становлять близько 50 % сухої речовини: у сірій речовині — 38 %; у білій речовині — 64 %; у мієліні — 70 %. Серед них 50 % припадає на фосфоліпіди, 32 % — на гліколіпіди, 20 % — на холестерол. Холестерол у головному мозку перебуває у неетерифікованій формі.

Гангліозиди переважають у сірій речовині мозку і локалізовані в плазматичних мембранах нервових клітин та клітин глії.

Цереброзиди найпоширеніші у мембранах нервових клітин (у мієліновій оболонці). *Мієлінова оболонка* — домінантний елемент білої речовини (~50 %). Мієлін є електричним ізолятором, головною функцією якого є забезпечення швидкого проведення нервового імпульсу вздовж нервового волокна. Демієлінізація призводить до розвитку цереброспінального склерозу. Демієлінізація нервів спостерігається при генетичних порушеннях метаболізму вуглеводів, білків (фенілкетонурія), ліпідів (хвороба Тея — Сакса, Німанна — Піка). Олігодендроглія і мієлін найбільш збагачені цереброзидами, а нейрони і астроглія — фосфоліпідами. Серед цереброзидів у нервовій тканині переважають галактозилцераміди. Глюкозилцераміди характерні для інших тканин.

Жирні кислоти головного мозку досить різноманітні. Ідентифіковано близько 40 індивідуальних жирних кислот, у тому числі поліненасичених, довголанцюгових і гідроксикислот, на які особливо багаті цереброзиди і сульфатиди. У головному мозку практично не містяться триацилгліцероли і вільні жирні кислоти.

Ліпідний склад нервової тканини характеризується високою сталістю і залишається незмінним навіть під впливом зовнішніх факторів (дієта, гормони, фармакологічні сполуки, стреси), які змінюють ліпідний склад вісцеральних органів і плазми, що свідчить про захищеність ЦНС від різних зовнішніх впливів. Зміни ліпідного складу нервової тканини в зрілому віці свідчать про патологію.

20.2. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ В НЕРВОВІЙ ТКАНИНІ

Метаболізму в нервовій тканині притаманні автономність і висока специфічність, що зумовлено наявністю гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), який виконує регуляторну та захисну функції. Для нервової тканини характерна також висока інтенсивність метаболічних процесів.

Особливості метаболізму вуглеводів. Головним джерелом енергії для мозку є глюкоза. Загальна кількість глюкози в головному мозку становить близько 750 мг. Окиснення глюкози в головному мозку відбувається зі швидкістю 75 мг/хв, тому кількості глюкози, що є в мозку, вистачає тільки на 10 хв. Кількість глікогену в мозку дуже низька (0,1 %, тобто 2,5—4,5 мкМ/г у розрахунку на глюкозу). Зважаючи на ці особливості, функціонування мозку значною мірою залежить від надходження глюкози. Близько 85—90 % глюкози, яка використовується мозком дорослої людини, окиснюється до CO_2 і H_2O аеробним шляхом. Першим етапом на шляху включення вільної *D*-глюкози, що надходить у мозок із крові, у різні метаболічні перетворення є реакція фосфорилювання, яку каталізує фермент гексокіназа (ГК). Для регуляції енергетичного метаболізму в головному мозку гексокіназна реакція має особливе значення, оскільки є основним постачальником (90—95 %) глюкозо-6-фосфату, який у подальшому метаболізується. В інших тканинах (печінка, серце, скелетні м'язи, нирки) джерелом більшої частини глюкозо-6-фосфату є реакції глікогенолізу або глюконеогенезу. На відміну від інших тканин у мозку основна частина (до 80 %) гексокінази зосереджена не в цитоплазмі, а в мітохондріях. Із чотирьох відомих ізоферментів гексокінази — ГК (I), ГК (II), ГК (III), ГК (IV) (глюкокіназа) — у мозку трапляються лише перші два, причому на частку ГК (I) припадає понад 90 % сумарної активності. Ізоферменти ГК (I) і ГК (II) мають виражену здатність до зв'язування із зовнішньою мітохондріальною мембраною. Зв'язування гексокінази — оборотний процес. На співвідношення між зв'язаною і солюбілізованою формами ферменту впливає низка факторів: співвідношення АТФ/АДФ, концентрація неорганічного фосфату, глюкозо-6-фосфату. Накопичення в клітинах АТФ і зростання відношення АТФ/АДФ спричинюють посилення солюбілізації ГК, що зумовлює гальмування швидкості фосфорилювання глюкози й активності гліколізу. У разі зменшення рівня АТФ у клітинах зростають фосфорилювання і швидкість гліколізу. Цей механізм дає можливість стрімко змінювати швидкість фосфорилювання глюкози при зрушеннях в енергетичному балансі мозку без зміни швидкості синтезу ферменту. Переважне використання глюкозо-6-фосфату в реакціях гліколізу з наступним окисненням у ЦТК домінує над іншими шляхами перетворення цього субстрату в мозку і є характерною ознакою енергетичного метаболізму. Це зумовлено значним переважанням активності фосфогексоізомерази і фосфофруктокінази над активністю інших ферментів, що конкурують за спільний субстрат. Кінцевий продукт гліколізу — піруват надходить до мітохондрій, де зазнає окисного декарбоксилування. Утворений ацетил-КоА надходить до ЦТК. Власне

дегідрогеназні реакції ЦТК визначають, у кінцевому підсумку, інтенсивність окиснення енергетичних субстратів нервовою тканиною.

Пентозофосфатний шлях катаболізму глюкози є в усіх клітинах головного мозку. Він забезпечує НАДФН для синтезу жирних кислот і стероїдів.

Особливості метаболізму ліпідів. У головному мозку відбувається інтенсивний синтез жирних кислот. Мозок здатен синтезувати всі фракції фосфо- і гліколіпідів. У дитинстві в головному мозку відбувається синтез холестеролу, проте він істотно зменшується після досягнення зрілого віку. β-Окиснення жирних кислот у мозку практично не відбувається. Весь ацетил-КоА, потрібний для циклу Кребса, синтезу холестеролу, жирних кислот, ацетилхоліну, утворюється з глюкози. У разі тривалого голодування мозок здатен використовувати кетонові тіла як джерело енергії.

Особливості обміну білків та амінокислот. Метаболізм амінокислот та їх похідних у нервовій тканині дуже важливий для диференціювання нервових клітин у процесі росту організму та для підтримання структури і функцій зрілої нервової системи. Дефіцит білків у їжі в ранньому дитинстві особливо негативно позначається на розвитку мозку. При цьому відбуваються незворотні порушення в розумовій активності.

Концентрація амінокислот у мозку майже у 8 разів вища порівняно з плазмою крові і суттєво вища порівняно з печінкою. Особливо високим є рівень глутамату й аспартату. Глутамат, аспартат та їх похідні становлять близько 75 % амінокислот мозку. Глутамінова кислота утворюється в головному мозку шляхом трансамінування α-кетоглутарату з амінокислотами та шляхом відновного амінування α-кетоглутарату. Відновне амінування α-кетоглутарату каталізується глутаматдегідрогеназою. Цей фермент менш активний у мозку, ніж у печінці. Реакція оборотна, проте в мозку рівновага зміщена в бік синтезу глутамінової кислоти. Отже, у головному мозку глутаматдегідрогеназна реакція бере участь не стільки в окисненні глутамату, скільки у синтезі його з α-кетоглутарату, тим самим забезпечуючи безперервне перетворення вільного амоніаку на амінонітроген амінокислот.

У мітохондріях мозку близько 90 % глутамату зазнає переамінування з утворенням аспартату, що використовується для синтезу нуклеотидів, обмін яких, особливо аденілових, у головному мозку досить високий. Обмін аденілових нуклеотидів супроводжується утворенням амоніаку. Головним механізмом знешкодження амоніаку в головному мозку є реакція утворення глутаміну з глутамінової кислоти (див. п. 8.2).

Слід зазначити, що глутамат і аспартат є медіаторами збудження, тому утворення глутаміну й аспарагіну є не тільки механізмом детоксикації NH_3 в мозку, а й механізмом інактивації збуджувальних амінокислот. Основна частина глутамінсинтетази локалізована у гліальних клітинах і лише невелика її частина міститься у нервових закінченнях.

У мозку є фермент глутаміназа, що каталізує реакцію перетворення глутаміну до глутамінової кислоти. Глутамат поглинається гліальними клітинами і перетворюється на глутамін, який надходить у нейрони, утворюючи глутамінову кислоту. Отже, глутамін є гліально-нейрональним транспортером глутамату.

Важливою функцією глутамату є участь у синтезі білків і біологічно активних пептидів. Глутамат є попередником інгібіторного медіатора γ-аміномасляної кислоти (ГАМК). Синтез і катаболізм ГАМК утворюють додаткову петлю циклу Кребса, що дістала назву шунта ГАМК (рис. 20.1).

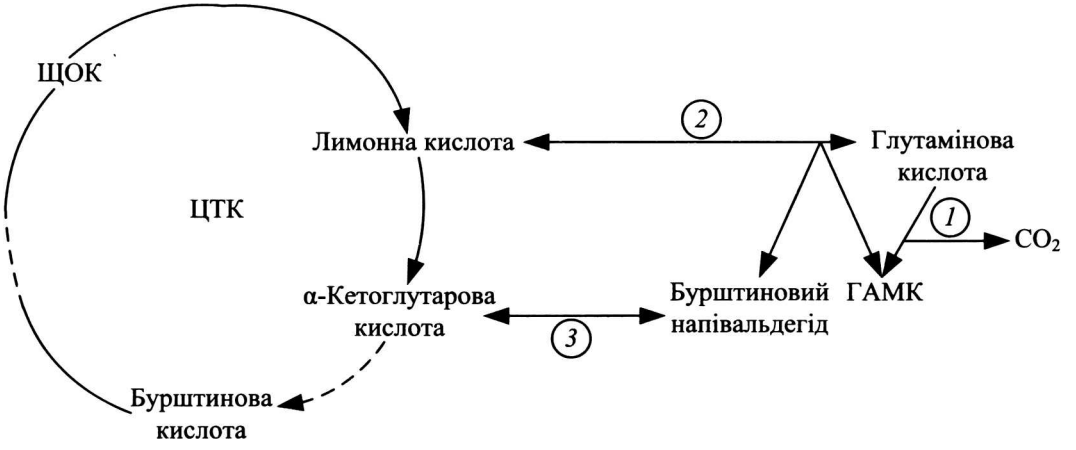


Рис. 20.1. **Схема ГАМК-шунта:**
1 — глутаматдекарбоксилаза; *2* — ГАМК-трансаміназа; *3* — дегідрогеназа бурштинового напівальдегіду

Глутамат — частина низки малих і середніх регуляторних пептидів мозку. Це передусім глутатіон і ряд α-глутамільних дипептидів. Деякі нейропептиди містять циклічні похідні глутамату піроглутамат (люліберин, тироліберин, нейротензин, бомбезин та ін.).

У мозку виявлено ферменти синтезу сечовини, починаючи з цитруліну, проте ферменту синтезу цитруліну практично немає.

Особливості енергетичного обміну. За нормальних умов лише глюкоза використовується мозком для отримання адекватної кількості АТФ.

Основні енергозалежні процеси, що лежать в основі специфічних функцій нервової тканини, узагальнено в табл. 20.1.

Таблиця 20.1. **Основні енергозалежні процеси нервової тканини**

№ пор.	Функції	Біохімічні реакції
1	Проведення нервових імпульсів з наступним відновленням йонної асиметрії	Na^+, K^+-АТФазна реакція
2	Підтримання певної просторової орієнтації і конформації структурних одиниць нейрона	Фосфорилювання специфічних білків, нейрофіламентів та інші реакції

Закінчення табл. 20.1

№ пор.	Функції	Біохімічні реакції
3	Утворення синаптичних структур; функціонування синапсів	Синтез специфічних білків, ліпо- і глікопротеїдних комплексів; синтез і метаболізм нейромедіаторів, транспортування, виділення, зворотне захоплення нейромедіаторів
4	Зберігання і перероблення інформації (пам'ять)	Синтез специфічних білків, нейропептидів, нуклеїнових кислот, ліпо- і глікопротеїдних комплексів
5	Трансмембранне транспортування субстратів, нейромедіаторів	Реакції, що каталізуються АТФазними системами, транслоказні реакції
6	Аксональний і ретроградний потік (глікопротеїнів, гліколіпідів, медіаторів, ферментів, специфічних білків, трофічних речовин, катаболітів тощо)	Фосфорилювання специфічних білків (тубулін, актин, білки нейрофіламентів, міозиноподібні білки тощо)

Біоенергетика головного мозку характеризується значною залежністю від надходження кисню. За інтенсивністю дихання головний мозок посідає провідне місце серед інших органів і тканин. Хоча головний мозок становить не більш як 2 % маси тіла, він поглинає до 20—25 % кисню, що надходить в організм. Висока швидкість використання головним мозком глюкози і кисню поєднана з інтенсивним утворенням макроергічних сполук. Серед багатих на енергію речовин у мозку основна частка належить компонентам аденіннуклеотидної системи і креатинфосфату. Вміст АТФ і креатинфосфату в головному мозку характеризується високою стабільністю.

У разі порушення надходження кисню мозок може проіснувати близько хвилини за рахунок резервів лабільних фосфатів. Порушення надходження кисню навіть на 10—15 с пригнічує енергетику нервових тканин, що в цілісному організмі виявляється втратою свідомості. Це свідчить про те, що при кисневому голодуванні мозок може дуже обмежено отримувати енергію в результаті процесів гліколізу. При інсуліновій комі в мозковій тканині порушуються процеси окисного фосфорилювання, знижується концентрація АТФ і порушуються функції мозку.

Зміни енергетичного обміну в умовах наркозу. Засоби для наркозу зумовлюють оборотне пригнічення спинномозкових рефлексів, втрату свідомості, всіх видів чутливості, зниження тонусу скелетної мускулатури зі збереженням діяльності дихального та судинорухових центрів. На другій стадії наркозу відбувається пригнічення нейронів кори, що супроводжується зняттям гальмівного впливу кори на нижні відділи ЦНС. Проте після 3 хв настає хірургічна стадія. При цьому гальмування поширюється на кору та нижні відділи ЦНС. Центри довгастого мозку стійкіші до дії препаратів, що викликають наркоз. Унаслідок цього дихання та кровообіг здійснюються на достатньому рівні. Смерть при передозуванні наркотичного засобу настає внаслідок паралічу дихального центру. Як відомо, понад 50 % енергії в головному мозку вико-

ристовується для проведення нервових імпульсів. Пригнічення процесів нейротрансмісії в умовах наркозу призводить до гальмування використання АТФ і креатинфосфату. Рівень цих сполук підвищений, а неорганічного фосфату — знижений.

Фізіологічний сон є яскравим прикладом процесів гальмування. Він є складним циклічним процесом, у якому поряд із періодами поширеного гальмування, зниження біоелектричної активності й послаблення м'язового тонусу спостерігається і так звана парадоксальна фаза сну, яка характеризується посиленням кровообігу в головному мозку і значною активацією електричної збудливості кори. В умовах гальмування функції нервової системи в ній також досить інтенсивно відбувається обмін речовин, у тому числі метаболізм вуглеводів. Відповідно, сон — активний процес, який потребує активації обміну речовин і підвищення постачання мозку енергією. У період сну збільшується зв'язування амоніаку і зростає вміст глутаміну в мозку. Важливою особливістю біохімії головного мозку в умовах сну є посилення пластичних процесів, передусім біосинтезу білка і нуклеїнових кислот, та активація окиснення для забезпечення цих процесів енергією.

20.3. МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ БІОЕЛЕКТРИЧНИХ ПРОЦЕСІВ НА МЕМБРАНАХ НЕЙРОНІВ

Основною структурно-функціональною одиницею нервової системи є нейрон (рис. 20.2, с. 516). Є кілька типів нейронів, які різняться розмірами, кількістю відростків, функціональними й біохімічними властивостями. Вони утворюють складні міжнейрональні комплекси, або ансамблі, за функціональною ознакою. Встановлено, що кожний нейрон у головному мозку контактує через синапси приблизно з 10 000 інших нейронів. Кількість нейронів у ЦНС людини становить 10^{12}—10^{15}.

Поряд з нейронами у нервовій тканині важливу роль відіграють різні нейроглі-альні клітини — астроцити, олігодендроцити, клітини епендими та мікроглії. Тісний морфо-функціональний і метаболічний взаємозв'язок нейрональних і гліальних клітин забезпечує функціональну діяльність нервової тканини. Особливе значення у функціонуванні нервової системи відіграє специфіка будови нейрональних мембран, здатних до генерації та розповсюдження електричного потенціалу. Нейрони отримують сигнал через дендрити, надсилають їх через аксони. Передання сигналу відбувається через специфічні утворення — синапси, які забезпечують передавання і модуляцію сигналу за допомогою хімічних і електричних механізмів. На одному нейроні може бути від кількох десятків до кількох тисяч синапсів. Завдяки синаптичним утворенням здійснюються формування тимчасових і стабільних функціональних ансамблів нейронів і міжнейрональні, нейром'язові та нейросекреторні контакти. Наявність мієлінових оболонок забезпечує надійну електричну ізоляцію аксонів, усуває можливість неадекватної взаємодії між нейронами при поширенні електричного потенціалу, забезпечує високу швидкість проведення нервового імпульсу.

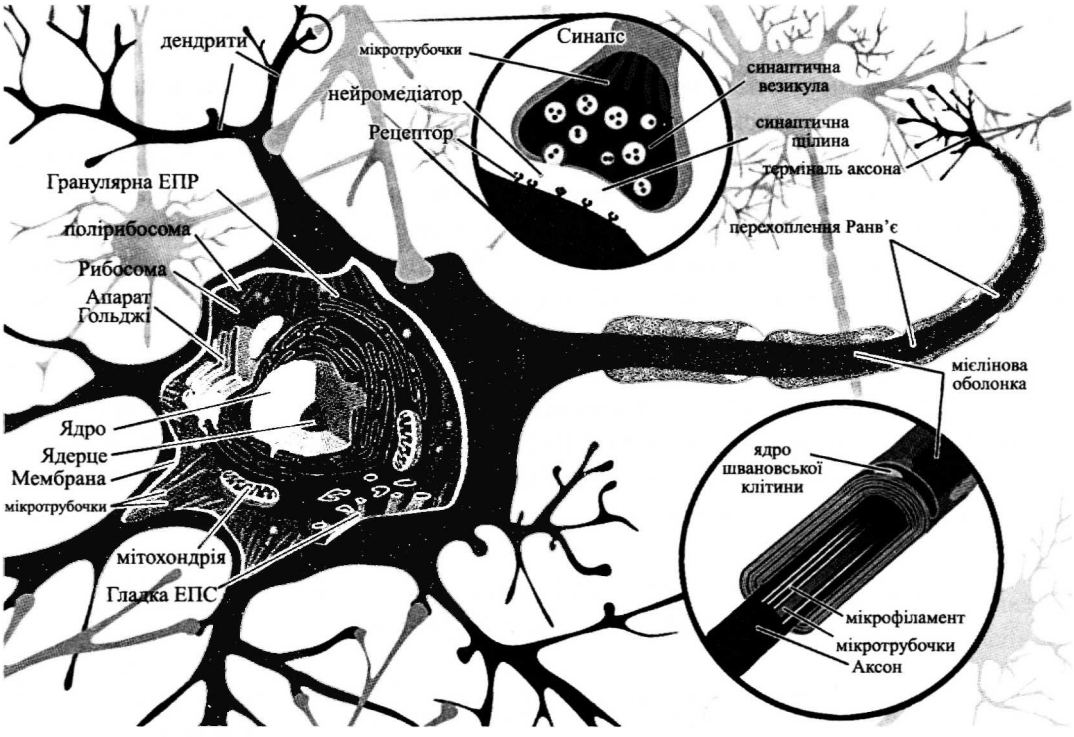


Рис. 20.2. **Структурна організація нейрона**

Нервові клітини містять йонні канали для Na^+, K^+, Cl^- та Ca^{2+}. Зазвичай ці канали закриті і відкриваються на короткий час, щоб забезпечити проходження крізь них йонів. Розрізняють канали, що регулюються потенціалом мембран, наприклад швидкі Na^+-канали, і канали, що регулюються лігандами, наприклад нікотинові ацетилхолінові рецептори.

Потенціал спокою. Характерною особливістю живої клітини є нерівномірний розподіл позитивно і негативно заряджених йонів на зовнішній та внутрішній поверхнях плазматичної мембрани. У стані спокою мембранний потенціал для більшості клітин становить від –60 до –90 мВ. Переважно він забезпечується активністю Na^+/K^+-АТФази. Вона видаляє з клітин 3 йони Na^+ в обмін на 2 йони K^+. Деяка кількість йонів K^+ виходить із клітини крізь калієві канали за градієнтом концентрації. Оскільки аніони білків, що переважають усередині клітини, не можуть виходити разом з йонами K^+, а надходження Cl^- ззовні в клітину неможливе, це призводить до надлишку позитивних зарядів на зовнішньому боці плазматичної мембрани, а також до надлишку негативних зарядів на внутрішньому боці мембрани.

Потенціали дії є спеціальними сигналами, що використовуються для передання інформації в нервовій тканині. Вони запускаються хімічними або (значно рідше) електричними стимулами. Зв'язування нейромедіатора з йонотропним рецептором

призводить до короткочасного локального підвищення мембранного потенціалу з 60 мВ до приблизно +30 мВ. Хоча в місці ініціації мембранний потенціал швидко (протягом кількох мілісекунд) повертається до вихідного рівня, відбувається поширення хвилі деполяризації. Цей процес починається з відкривання потенціалзалежних Na^+-каналів. Входження йонів Na^+ у клітину спричинює деполяризацію. Na^+-канали миттєво закриваються, тому надходження позитивно заряджених йонів відбувається впродовж дуже короткого часу. Зважаючи на підвищення мембранного потенціалу, відбувається відкриття потенціалзалежних калієвих каналів. Йони K^+ виходять на зовнішній бік плазматичної мембрани. Крім того, Na^+, K^+-АТФаза викачує йони Na^+ на зовнішній бік мембрани, що призводить до її реполяризації. Швидкий перебіг цих двох процесів спричинює навіть короткочасну гіперполяризацію мембрани. Калієві канали також швидко закриваються (через кілька мілісекунд). Нервова клітина знов готова до стимуляції. Проведення потенціалу дії по поверхні нервової клітини ґрунтується на тому, що локальне підвищення мембранного потенціалу зумовлює відкриття сусідніх потенціалзалежних каналів, хвиля деполяризації поширюється на всю клітину.

Усі хімічні синапси діють за приблизно однаковим принципом. У ділянці синапсу поверхня клітини, що надсилає сигнал (пресинаптична мембрана), відокремлена від поверхні клітини, що отримує сигнал (постсинаптична мембрана), тільки вузькою синаптичною щілиною (рис. 20.3, с. 518).

Коли потенціал дії досягає пресинаптичної мембрани, потенціал-залежні Ca^{2+}-канали, інтегровані в мембрану, відкриваються і запускають екзоцитоз нейротрансмітера, який зберігається в синаптичних везикулах пресинаптичної клітини. Нейромедіатори, що вивільнюються, дифундують через синаптичну щілину і зв'язуються з рецепторами на постсинаптичній мембрані. Рецептори є інтегральними білками мембран. Розрізняють дві групи рецепторів: йонотропні та метаботропні.

Кожне пресинаптичне закінчення здатне вивільнювати кілька медіаторів, комбінація яких може бути різною для різних синапсів одного нейрона. Поняття "ергічності" нейрона та синапсу можна сприймати лише як умовне. Терміни "холінергічний", "пуринергічний", "пептидергічний" доцільно використовувати лише у разі наявності в певному нейроні та вивільнення у синапси конкретного медіатора, не виключаючи при цьому наявності інших медіаторних речовин.

На ефективність синаптичної трансмісії можуть впливати нейромодулятори. Розрізняють два основних типи *нейромодуляції* — пресинаптичну і постсинаптичну.

Пресинаптична модуляція. Процес вивільнення багатьох нейромедіаторів модулюється завдяки ауторегуляції: нейромедіатор діє на власні пресинаптичні ауторецептори, зменшуючи наступне вивільнення (пресинаптичне гальмування) або підвищуючи вивільнення (пресинаптичне полегшення). У цій ситуації нейромедіатор одночасно здійснює і функцію нейромодулятора. Так, пресинаптичні α-адренорецептори симпатичних нервових закінчень опосередковують гальмування секреції норадреналіну. Відомі пресинаптичні ауторецептори глутамату, серотоніну, дофаміну, ГАМК, гістаміну, адренорецептори, мускаринові холінорецептори. Крім того, є пресинап-

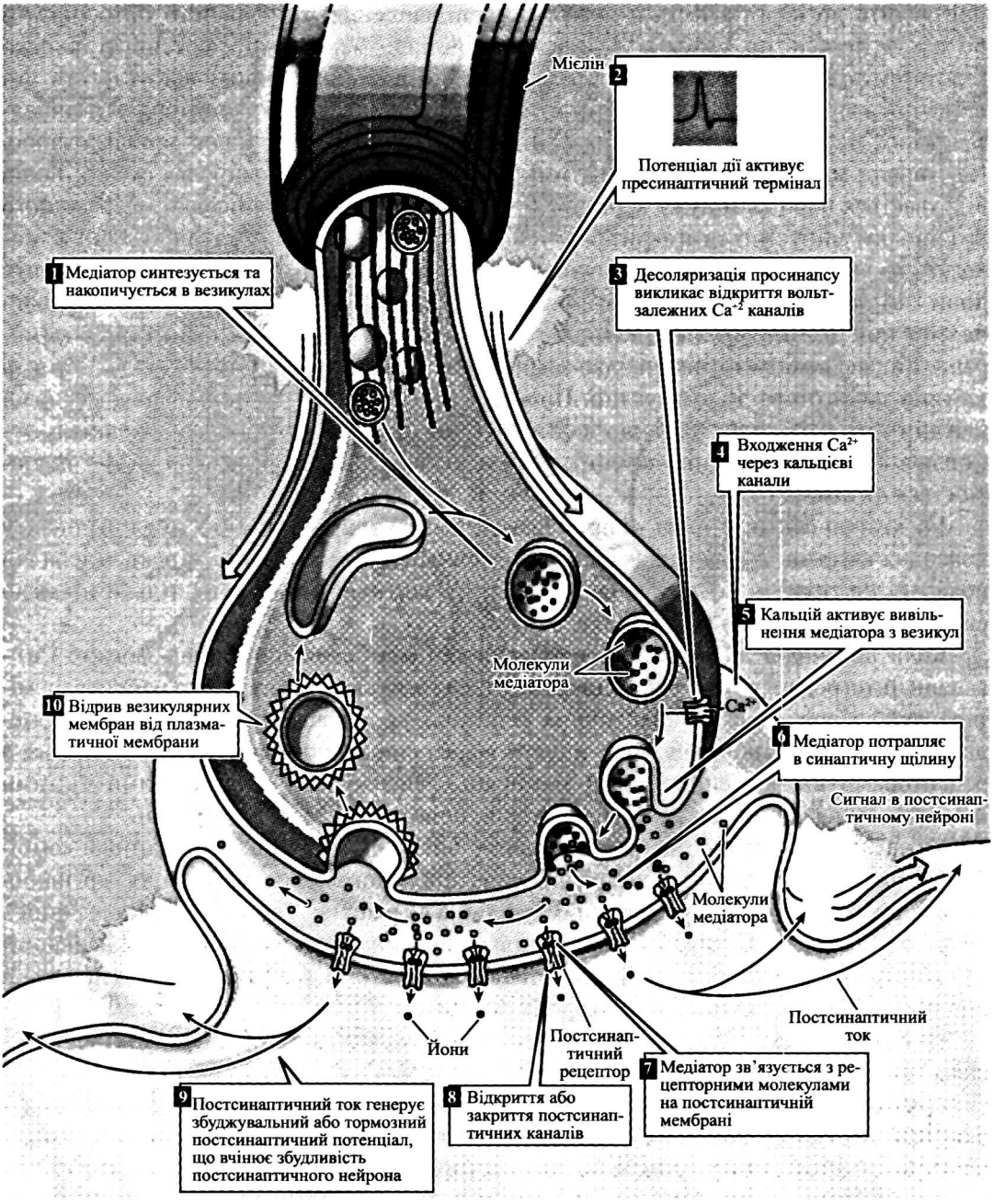


Рис. 20.3. **Структурно-метаболічна організація нервового закінчення**

тичні гетерорецептори, що чутливі до медіаторів, які вивільнюються з інших нейронів. Прикладом можуть бути пресинаптичні мускаринові холінорецептори норадренергічних закінчень симпатичних нервів, які взаємодіють з ацетилхоліном, що виділяється із парасимпатичних холінергічних аксонів.

Постсинаптична модуляція може мати характер ауторегуляції (позитивна або негативна), коли змінюється активність рецепторів унаслідок модифікації їх афінності чи кількості. Постсинаптичні рецептори зазнають також гетерорегуляції у результаті дії нейромодуляторних речовин.

20.4. НЕЙРОМЕДІАТОРИ

В окремому нейроні може синтезуватися більш як один медіатор. Основні критерії типових медіаторів такі:

— вони синтезуються у нейронах;

— накопичуються в синаптичних везикулах;

— вивільняються квантами у відповідь на нервовий імпульс за допомогою Ca^{2+}-залежного екзоцитозу;

— мають рецептори на постсинаптичній мембрані;

— швидко інактивуються.

Ацетилхолін є медіатором у нервово-м'язових синапсах, деяких відділах головного мозку та автономній нервовій системі. Холінергічні нейрони головного мозку беруть участь у таких функціях, як пам'ять, регуляція рухливості, рівня збудливості. Попередником ацетилхоліну є холін, який потрапляє в організм людини з їжею. Синтезується він у цитоплазмі пресинаптичного аксона за участю *холінацетилтрансферази (ХАТ):*

$$\text{Холін} + \text{Ацетил-КоА} \xrightarrow{ХАТ} \text{Ацетилхолін} + \text{HSKoA}.$$

Ацетилхолін зберігається в синаптичних везикулах, кожна з яких містить близько 1000—10 000 молекул. Після екзоцитозу до синаптичної щілини він шляхом дифузії досягає постсинаптичної мембрани, де зв'язується з двома типами рецепторів: нікотиновими та мускариновими. *Нікотинові рецептори* є йонотропними, *мускаринові* — метаботропними. Мускаринові рецептори спряжені з аденілатциклазною месенджерною системою. Холінергічні синапси мозку містять переважно мускаринові рецептори. У вегетативній нервовій системі ацетилхолін є нейромедіатором в усіх прегангліонарних нервових закінченнях симпатичної і парасимпатичної нервової системи (у тому числі в мозковій речовині надниркових залоз), який реагує через посередництво нікотинових холінорецепторів; в усіх постгангліонарних парасимпатичних нервах, постгангліонарних симпатичних нервах потових залоз — через посередництво мускаринових холінорецепторів. Ацетилхолін здійснює за допомогою нікотинових холінорецепторів функцію нейромедіатора у нервово-м'язових синапсах, утворених соматичними еферентними нервами в скелетних м'язах.

Інактивація ацетилхоліну відбувається безпосередньо в синаптичній щілині впродовж кількох мілісекунд шляхом гідролізу під дією *ацетилхолінестерази (АХЕ)* до ацетату та холіну, які захоплюються пресинаптичним нейроном і знов використовуються для синтезу ацетилхоліну. Ацетилхолін є переважно збуджувальним нейромедіатором, рідше — гальмівним (наприклад, у синапсах блукаючого нерва на волокнах міокарда).

Речовини, що блокують залишки серину в активному центрі ацетилхоліну (наприклад, фосфорорганічні сполуки), перешкоджають його деградації і тому пролонгують стимуляцію постсинаптичної клітини (отрути нервово-паралітичної дії). *Курарe* (отрута паралітичної дії, яку використовували індіанці Південної Америки) є конкурентним інгібітором ацетилхолінових рецепторів. *Прозерин, галантамін* (оборотні інгібітори АХЕ) використовують у клінічній практиці при міастенії, атонії кишок для підвищення активності холінергічної трансмісії.

Збуджувальні амінокислоти (глутамат і аспартат). Глутамат є головним збуджувальним трансмітером у ЦНС. Більше половини синапсів у головному мозку є глутаматергічними. Глутаматергічні та глутаматрецептивні нейрони досить поширені практично в усіх відділах мозку ссавців, що свідчить про значну роль цього типу медіації в діяльності мозку. Глутамат і аспартат та їхні рецептори беруть участь у формуванні таких фундаментальних процесів, як синаптична пластичність, довготривала потенціація, що лежать в основі нейрональної пам'яті, підтриманні судомного порога, регуляції м'язового тонусу.

Проте гіперфункція медіаторної системи збуджувальних амінокислот призводить до незворотної дегенерації нейронів головного мозку. Суперактивність глутаматних рецепторів є головною причиною надлишкового надходження йонів кальцію в клітини, що спричинює їх ушкодження та загибель. Система збуджувальних амінокислот залучається до патогенезу судомних станів, у тому числі епілепсії, до неврологічних порушень, таких як хвороби Альцгеймера та Хантінгтона.

Постсинаптичні глутаматні рецептори традиційно класифікують на йонотропні рецептори, які пов'язані з йонними каналами, та метаботропні рецептори, що реалізують ефект медіатора за участю G-білків та систем вторинних посередників. Йонотропні рецептори поділяють на три підтипи відповідно до їх переважних агоністів: N-метил-*D*-аспартатні рецептори (NMDA), α-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазолпропіонкислотні (AMPA) та каїнатні рецептори. Активація NMDA-рецепторів призводить до надходження екстрацелюлярного Ca^{2+} в клітини через Ca^{2+}-канали. Активація AMPA та каїнатних рецепторів супроводжується деполяризацією мембран через відкриття Na^{+}-каналів. Це, у свою чергу, призводить до відкриття потенціалзалежних Ca^{2+}-каналів і підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+}. Активація метаботропних рецепторів зумовлює утворення діацилгліцеролу (ДАГ) та інозитолтрифосфату (вторинних посередників, що сприяють мобілізації Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо).

Інгібіторні амінокислоти (гліцин, γ-аміномасляна кислота (ГАМК), таурин, β-аланін). Гліцин є гальмівним нейротрансмітером у спинному та головному мозку.

ГАМК — основний гальмівний медіатор ЦНС, який діє через йонотропні канали, спряжені з Cl^--каналами. У корі головного мозку приблизно у 5 % нервових закінчень виявляється ГАМК. Вона міститься у нейронах стріатума (що дають проекції на чорну субстанцію), гіпоталамусі, нейронах мозочка (клітини Пуркіньє, корзинчасті та зірчасті клітини). ГАМК бере участь у регуляції моторної активності, підтриманні судомного порога, формуванні емоційної поведінки, здійсненні умовних рефлексів, організації процесів навчання та пам'яті. При цьому вона тісно взаємодіє з іншими медіаторними системами мозку: дофамінергічною, холінергічною та глутаматергічною.

Таурин є похідним цистеїну. Він утворюється з цистеїнової кислоти шляхом декарбоксилування. У нервовій системі таурин виконує численні функції, центральною серед яких є функція нейротрансмітера. Крім того, він є трофічним фактором у розвитку ЦНС, регулятором транспортування йонів кальцію, нейромодулятором та нейропротектором. Рецептори до таурину метаботропні, спряжені з фосфоліпазою *C* через інгібіторні G-білки.

Моноаміни. Моноамінові нейромедіаторні шляхи пов'язані з проявом емоцій, регулюванням настрою тощо. До моноамінових медіаторів належать катехоламіни (норадреналін, адреналін, дофамін), а також серотонін і гістамін.

Попередником катехоламінів є *L*-тирозин, який надходить з їжею або утворюється в печінці з амінокислоти фенілаланіну. *L*-тирозин надходить шляхом активного транспорту до нервового закінчення, де відбувається синтез катехоламінів за такою схемою:

L-тирозин —(*Тирозингідроксилаза*)→ ДОФА —(*Декарбоксилаза*)→ Дофамін —(*Дофамін-β-гідроксилаза*)→ Норадреналін —(*Фенілетаноламін-N-метилтрансфераза*)→ Адреналін

Фізіологічні ефекти катехоламінів здійснюються через численні рецептори. Зокрема, є принаймні чотири типи адренорецепторів: α_1, α_2, β_1 та β_2. Вони мають різні біохімічні, фізіологічні та фармакологічні властивості. β-Адренорецептори (β_1 і β_2) спряжені з аденілатциклазою через G_s-білок; α_2-аденорецептори — через G_i-білок, α_1-адренорецептори спряжені з фосфатидилінозитольною месенджерною системою. Є також принаймні п'ять класів дофамінових рецепторів.

Дофамін слугує нейромедіатором амакринових клітин сітківки. Багато з дофамінергічних нейронів надсилають свої аксони в передній мозок, де беруть участь у розвитку емоційних реакцій. Важливу роль дофамінова медіаторна система відіграє в регуляції складних рухів. Порушення дофамінергічних шляхів спричинює скутість рухів, виникнення тремору та скутість м'язів, тобто характерні симптоми паркінсонізму. Гіперфункція дофамінергічної системи тісно пов'язана з механізмами розвитку шизофренії.

У мозку людини норадренергічні нейрони локалізуються переважно в locus coeruleus (голубій плямі), гіпокампі, значній частині кортексу. У вегетативній нерво-

вій системі норадреналін є нейромедіатором постгангліонарних синаптичних нервів. Функціональна роль норадреналіну асоціюється з підтриманням рівня нейропсихічної активності, з формуванням пізнавальних та адаптивних процесів.

Адреналін демонструє в основному гормональну активність, проте використовується також деякими нейронами як трансмітер.

Інактивація катехоламінів відбувається через зворотне поглинання за допомогою високоафінних носіїв, локалізованих у пресинаптичній мембрані. Частина катехоламінів інактивується шляхом деградації в межах синаптичної щілини та після поглинання в пресинаптичних закінченнях за допомогою моноамінооксидаз і катехол-О-метилтрансферази.

Серотонін (5-гідрокситриптамін). Попередником серотоніну є незамінна амінокислота *L*-триптофан:

L-триптофан —(*Триптофангідроксилаза*)→ 5-Гідрокситриптофан —(*Декарбоксидаза*)→ 5-Гідрокситриптамін.

Синтез 5-гідрокситриптаміну відбувається поза секреторними гранулами, які поглинають його за допомогою високоафінного носія.

Після екзоцитозу серотонін інактивується шляхом активного зворотного транспорту або зазнає окисного дезамінування з утворенням 5-гідроксііндолоцтової кислоти.

Серотонінергічні нейрони входять до складу ядра шва в ростральній частині моста мозку. Ці нейрони дають проекції до лімбічної системи, базальних гангліїв, кори великих півкуль. У довгастому мозку містяться серотонінергічні нейрони, аксони яких утворюють шляхи до стовбура мозку і спинного мозку. Крім того, серотонін виявлено в нейронах гіпоталамуса, чорній субстанції, спинному мозку. Усі рецептори серотоніну є метаботропними.

Серотонін відіграє важливу роль у регуляції психоемоційних реакцій, статевої поведінки, у контролі фізіологічних циклів сну, терморегуляції. Він є нейромедіатором "гарного настрою". Порушення обміну 5-гідрокситриптаміну пов'язані з патогенезом депресивного стану, шизофренії, алкоголізму, наркоманії.

В останнє десятиріччя виявлено, що нейромедіаторами є різноманітні ***пурини***. Є два основних типи пуринергічної трансмісії. У першому (Р1) основним нейромедіатором слугує *аденозин*, у другому (Р2) — *АТФ* і більш складний його дериват — *діаденозинтетрафосфат*.

Аденозинова трансмісія включає повільні, метаботропні рецептори, які модулюють синтез цАМФ. АТФ-трансмісія здійснюється частково через швидкі, канальні рецептори, які модулюють йонні потоки, особливо Ca^{2+}.

Фізіологічні ефекти аденозину (підтип рецепторів A_1) охоплюють седативну, протисудомну та гіпотензивну дію, а також модуляцію автономних регуляторних систем серця. Аденозин чинить гальмівну модулювальну дію на ряд збуджувальних синап-

сів. При цьому підвищується поріг генерації кальцієвих потенціалів дії і активуються K^+-канали, що зумовлює гіперполяризацію нейронів. Інгібітором ефектів аденозину є такий поширений психостимулятор, як кофеїн.

АТФ-трансмісія (Р2) поєднана зі стимуляцією скорочення серцевих м'язів та гіпотензивним ефектом.

Опіоїдні пептиди. Ендорфіни, динорфіни та енкефаліни діють як *ендогенні опіати*, зумовлюючи аналгетичні, седативні та ейфоричні ефекти в екстремальних ситуаціях. Такі препарати, як морфін і героїн, активують рецептори опіоїдних препаратів. Рецептори до опіоїдних препаратів поділяють на такі типи: μ, δ, κ, γ, ε. Найбільшу кількість опіатних рецепторів виявлено в лімбічній зоні мозку.

20.5. ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ МЕДІАТОРІВ І МОДУЛЯТОРІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДАХ

Патохімічні стани психічних розладів ЦНС численні, різноманітні і надзвичайно складні за механізмом виникнення та розвитку. Певні психічні захворювання та психоемоційні розлади значною мірою детерміновані порушеннями у функціонуванні окремих медіаторно-рецепторних систем головного мозку людини.

Шизофренія. Вважають, що найбільше значення в патогенезі шизофренії має генетично детермінована гіперактивність дофамінових систем мезокортикального і мезолімбічного трактів.

Хвороба Паркінсона пов'язана з дегенерацією дофамінергічних нейронів, тіла яких локалізовані в чорній речовині (*substantia nigra*), що призводить до дефіциту дофаміну в нігростріатальній системі. Нестача дофаміну підвищує співвідношення ацетилхоліну до дофаміну в клітинах нігростріатальної системи, хоча рівень ацетилхоліну не змінений. Цей дисбаланс має певне значення у розвитку різних порушень рухів, що спостерігається при хворобі Паркінсона.

Дофамін не може перетинати ГЕБ, тому не може використовуватися для лікування хвороби Паркінсона. Введення леводопи (L-ДОФА), що є попередником дофаміну, дає позитивний терапевтичний ефект, але більшість введеного L-ДОФА декарбоксилується на периферії і тільки 1 % досягає мозку. Тому леводопу вводять разом з карбідопою, що гальмує активність периферійної L-ДОФА-декарбоксилази, але не може перетнути ГЕБ, унаслідок чого не гальмує перетворення леводопи до дофаміну в головному мозку.

При *депресії* спостерігається пригнічення переважно норадренергічної і серотонінергічної трансмісії.

Хвороба Альцгеймера характеризується втратою пам'яті, прогресуючою втратою інтелектуальних функцій. Основною патологічною картиною є дегенеративний процес, що характеризується втратою клітин у деяких ділянках мозку (наприклад, корі та гіпокампі). Відбувається накопичення амілоїдного β-протеїну. Амілоїдні утворення та нейрофібрилярні клубочки є ключовими особливостями цієї хвороби. Гіпотеза

амілоїдного каскаду стверджує, що накопичення амілоїдного β-протеїну, який утворюється з білка-попередника, є вихідною причиною в розвитку цього захворювання і що амілоїдний β-протеїн або його фрагменти є нейротоксичними. Проте не виключається можливість, що здебільшого накопичення β-амілоїдного протеїну є вторинним щодо іншої причини.

Хвороба Хантінгтона характеризується хореєю та прогресуючою деменцією. Найбільш ураженими є нейрони *corpus striatum*. Вони частково заміщені гліальними клітинами. При дослідженні механізмів ураження та загибелі клітин при хворобі Хантінгтона було виявлено, що провідним фактором є надмірна активність NMDA-типу глутаматних рецепторів.

20.6. НЕЙРОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ ПСИХОТРОПНИХ ЗАСОБІВ

Психотропні засоби — фармакологічні препарати, які застосовують у разі порушень психічної діяльності людини. Дія більшості психотропних препаратів спрямована на регуляцію та корекцію таких ланок синаптичної передачі:

— швидкості синтезу або деградації медіаторів;

— процесів депонування нейромедіаторів у синаптичних везикулах; вивільнення медіатора до синаптичної щілини; зв'язування нейромедіаторів з постсинаптичними рецепторами;

— процесів зворотного поглинання медіатора.

Найпоширенішими є такі групи психотропних препаратів: нейролептики, антидепресанти, анксіолітики (транквілізатори).

Нейролептики (антипсихотичні препарати) — лікарські засоби, які використовують для лікування психозів, переважно шизофренії, а також інших екзогенних (психогенних) і ендогенних (органічних) психічних розладів. Як правило, вони є антагоністами дофамінових рецепторів (D_2; D_3; D_4), локалізованих переважно в лімбічній системі головного мозку. Ці препарати є похідними фенотіазину (аміназин) та бутирилфенолу (галоперидол).

Антидепресанти — психофармакологічні засоби, які застосовують для лікування депресій різного генезу. Антидепресанти стимулюють моноамінергічну нейротрансмісію в головному мозку, що досягається завдяки збільшенню синаптичної концентрації норадреналіну та/або серотоніну. Згідно з механізмом дії, антидепресанти поділяють на дві групи: інгібітори зворотного поглинання (іміпрамін, амітриптилін), інгібітори моноамінооксидази (іпроніазид — необоротний інгібітор, піразидол — оборотний інгібітор).

Анксіолітики (транквілізатори) — препарати, що мають седативну дію на нервову систему. Сьогодні найбільше застосування серед них мають похідні бензо-1,4-діазепіну (бензодіазепіни). Нейрохімічні механізми центральних фармакологічних ефектів бензодіазепінів пов'язані з їх взаємодією з ГАМК-рецепторами (субтипом $ГАМК_А$) постсинаптичних мембран ГАМК-ергічних нейронів головного мозку, що

потенціює гальмівні ефекти γ-аміномасляної кислоти. Найпоширенішими з них є лоразепам, діазепам, оксазепам.

Особливою групою психотропних засобів є *ноотропні препарати*. Основними нейрохімічними механізмами дії ноотропних засобів є вплив на метаболічні та біоенергетичні процеси в нервових клітинах та взаємодія їх з нейромедіаторними системами головного мозку.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Токсичність амоніаку, зокрема для головного мозку, зумовлена його здатністю порушувати перебіг циклу Кребса внаслідок виключення:
   A. Малату
   B. Цитрату
   C. α-Кетоглутарату
   D. Сукцинату
   E. Фумарату

2. Які з перерахованих речовин належать до так званих гальмівних амінокислот?
   A. Гістидин, тирозин
   B. Глутамат, глутатіон
   C. Аспартат, аспарагін
   D. Пролін, лізин
   E. ГАМК, гліцин

3. Табун, зарин, діізопропіл фосфат та інші фосфорорганічні сполуки є отрутами нервово-паралітичної дії. Який з перерахованих ферментів гальмується фосфорорганічними сполуками?
   A. Цитохром Р-450
   B. Фосфоліпаза A_2
   C. Ангіотензинперетворювальний фермент
   D. Тирозинамінотрансфераза
   E. Ацетилхолінестераза

4. Пацієнту призначено конкурентний інгібітор ацетилхолінестерази. Назвіть його:
   A. Прозерин
   B. Аспірин
   C. Алопуринол
   D. Індометацин
   E. Диклофенак натрію

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Що є основним субстратом окиснення у нервових клітинах?
2. Як пояснити високу залежність мозку від кисневого постачання?
3. Опишіть роль медіаторів у переданні нервових імпульсів.
4. Які лікарські препарати застосовують при захворюваннях нервової системи? У чому полягає механізм їхньої дії?

ВІДПОВІДІ НА ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

Розділ	Номер тесту			
	1	2	3	4
1	B	C	E	D
2	D	B	E	B
3	A	C	D	D
4	E	E	C	D
5	A	C	D	A
6	A	A	C	A
7	E	D	E	B
8	C	B	E	D
9	A	A	B	C
10	D	C	A	D
11	D	B	C	C
12	C	B	A	A
13	A	B	C	B
14	D	A	E	D
15	D	C	D	C
16	A	A	A	A
17	A	A	D	D
18	E	C	D	B
19	A	A	A	D
20	C	E	E	A

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

Авідин 375
Авітамінози 371
Аглікогенози 155
Аденілаткіназа 494
Аденілатциклаза 55, 119, 157, 163
Аденілова кислота — *див.* Аденозин-5′-монофосфат, АМФ
Аденілосукцинатліаза 234
Аденілосукцинатсинтетаза 234, 237
Аденін 249
Аденінфосфорибозилтрансфераза 235
S-Аденозилгомоцистеїнгідролаза (S-АГГ) 211
S-Аденозилметіонін (SAM) 179, 211, 213
Аденозин 242
Аденозиндезаміназа 198, 242
Аденозиндифосфат (АДФ) 56, 235
Аденозин-5′-монофосфат (АМФ) 56, 234
Аденозин-3′,5′-монофосфат циклічний (3′,5′-АМФ, цАМФ) 55, 157, 163
Аденозинтрифосфат (АТФ) 56, 235
Адипоцити 160
Адреналін 156, 163, 219, 522
Адренокортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін, адренокортикотропін, кортикотропний гормон) 309
Адренорецептори 156, 163, 521
АДФ — *див.* Аденозиндифосфат
АДФ-рибозилтрансфераза 284
АДФ-рибозилування 274
Азасерин 237
Азотемія 397
Азотиста рівновага 354
Азотистий баланс 353
Аконітаза 85
Акромегалія 312
АКТГ — *див.* Адренокортикотропний гормон
Активатори ферментів 47
Активний центр ферменту 28, 29
Активні форми кисню 114
Активність ферменту 46
Актин 487
Актиноміцин 281
Актиноміцин D 281
Актоміозин 487
α-Аланін 195, 204
β-Аланін 243, 520
Аланінамінотрансфераза (АЛТ) 57, 195, 199
Алкалоз 393
Алкаптонурія (гомогентизинурія) 221, 474
Алкілувальні агенти 292
Алкогольдегідрогеназа 139
Алопуринол 245
Алостеричний (регуляторний) центр ферменту 29
Алостеричні ферменти 52
Альбінізм 221
Альбумінемія 409
Альбуміни 400
Альбумінурія 476
Альдозоредуктаза 145
Альдолази — *див.* Фруктозо-1,6-дифосфат-альдолаза та Фруктозо-1-фосфатальдолаза
Альдостерон 337
Альдостеронізм 338
α-Аманітин 283
α-Амілаза 62, 363
Амілоїдний А білок сироватки крові (SAA) 404
β-Амілоїдний пептид 508
Аміло-1,6-глікозидаза 150
Аміло-1,4-1,6-трансглікозидаза 153
α-Аміноадипіксеміальдегідсинтаза 208
Аміноацил-тРНК 267
Аміноацил-тРНК-синтетази 267
β-Аміноізобутират 243
γ-Аміноізобутират 244
δ-Амінолевулінатсинтаза 226
δ-Амінолевулінова кислота 226
Амінокислоти
— глюкогенні 204
— дезамінування 192
— декарбоксилування 196
— замінні 192
— кетогенні 204
— незамінні 192
— непряме дезамінування 196
— трансамінування 193
γ-Аміномасляна кислота (ГАМК) 205
Амінопептидази 361
Амінопроколаген-пептидаза 499
Аміноптерин 240
Амінотрансферази — *див.* Аланінамінотрансфераза, Аспартатамінотрансфераза
Амоніак
— шляхи утворення 198, 476
Амоніогенез 479
Ампліфікація 297
АМФ — *див.* Аденозин-5′-монофосфат

3′,5′-АМФ — *див.* Аденозин-3′,5′-монофосфат циклічний, цАМФ
Амфіболічні реакції 90
Анаболізм 77
Ангіотензинази 480
Ангіотензиноген 338, 480
Ангіотензин I 338, 480
Ангіотензин II 338, 480
Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) 338
Андрогени 334
Анеуплоїдія 290
Анксіолітики (транквілізатори) 524
Ансерин 489
Антибіотики 280
Антивітаміни 371
Антигемофільний глобулін А 414
Антигемофільний глобулін В 414
Антигени 423
Антидепресанти 524
Антидіуретичний гормон (АДГ, вазопресин) 315
Антизгортальна система 419
Антикоагулянти 419
Антикодон 268
Антиферменти 50
Антиметаболіти 50
Антиоксиданти 381
Антитіла 424, 426
α_1-Антитрипсин (α_1-антипротеазний інгібітор, α_1-АПІ) 405, 420
Антитромбіни 419
α_1-Антихімотрипсин 404
Анурія 471
Аполіпопротеїни 183
Апопротеїни — *див.* Аполіпопротеїни
Апофермент 27
Арахідонова кислота 173, 344, 382
Аргіназа 201, 210
Аргінін 201, 209, 213
Аргінін-гліцинамідинотрансфераза 213
Аргінінемія 210
Аргініносукцинат 201
Аргініносукцинатліаза 201
Аргініносукцинатсинтетаза 201
Арилсульфатази 185
Аскорбінова кислота 377
Аспарагін 205
Аспарагіназа 205
Аспарагінова кислота (аспартат) 195, 201, 520
Аспарагінсинтетаза 205
Аспартатамінотрансфераза (АСТ) 57, 195
Аспартаттранскарбамоїлаза 237
Аспірин 349
Атенюатори 259
Атеросклероз 188
АТФ — *див.* Аденозинтрифосфат
АТФ-синтаза 108
H^+-АТФаза 109
Ca^{2+}-АТФаза 491
Ca^{2+},Mg^{2+}-залежна АТФаза 469, 491
Na^+,K^+-залежна АТФаза 469, 517
Аутофосфорилювання 122
Афінність 115
Ахілія 369
Ацетальдегід 139
Ацетил-КоА 166, 169, 176
Ацетил-КоА-ацетилтрансфераза 182
Ацетил-КоА-карбоксилаза 169
Ацетил-трансацилаза 170
Ацетилхолін 50, 519
Ацетилхолінестераза (АХЕ) 50, 520
Ацетилування 274
Ацетоацетат 176
Ацетоацетил-КоА 177
Ацетоацетил-КоА-синтетаза 178
Ацетон 176
Ацетонові тіла — *див.* Кетонові тіла
Ацидоз 392
Ацилкарнітин 165
Ацил-КоА-дегідрогеназа — *див.* ФАД-залежна ацил-КоА-дегідрогеназа
Ацил-КоА-синтетаза 161, 164
Ацилтранспортувальний білок (АТБ) 169
Ацилхолестеролацилтрансфераза (АХАТ) 368

Базедова хвороба 328
Барбітурати 110
Бензодіазепіни 524
Бетаїнгомоцистеїнметилтрансфераза (БГМТ) 212
Бері-бері 373
Білівердин 443
Білівердинредуктаза 443
Білірубін 443, 477
Білірубіндиглюкуронід 444
Білірубінурія 477
Білки
— біосинтез 264
— будова 16, 19, 273
— травлення 358
Білки гострої фази (БГФ) 403
Білки системи комплементу 430
Білки строми 488

G-Білки 119
Біогенні аміни 196
Біоелементи 15
Біоенергетика 95
Біологічна цінність білків 353
Біологічне окиснення 95
Біологічний код — *див.* Генетичний код
Біологічні мембрани 18
Біомолекули 15
Біонеорганічні сполуки 17
Біотин — *див.* Вітамін H
Біотрасформація 455
Брадикінін 480
Бром 355
Буферні системи крові 390

Вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП) 323
Вазопресин — *див.* Антидіуретичний гормон
Валін 216
Вердоглобін 443
Вільна енергія активації 38
Вільне окиснення — *див.* Нефосфирилювальне окиснення
Вільні радикали 98, 292
Віруси 283
Вітаміни 17, 370
— водорозчинні 372
— жиророзчинні 379
Вітамін A (ретинол) 379
Вітамін B_1 (тіамін) 67, 372
Вітамін B_2 (рибофлавін) 68, 373
Вітамін B_3 (пантотенова кислота) 69, 373
Вітамін B_5 (вітамін PP, нікотинамід, ніацин) 69, 374
Вітамін B_6 (піридоксин) 71, 193, 196, 212, 375
Вітамін B_7 — *див.* Вітамін H
Вітамін B_9 (фолієва кислота, фолацин) 71, 376
Вітамін B_{12} (ціанокобаламін, кобаламін) 72, 212, 376
Вітамін B_T (карнітин) 73, 164
Вітамін C (аскорбінова кислота) 377
Вітамін D (кальциферол) 381, 480
Вітамін E (токоферол) 381
Вітамін K (філохінон) 382, 418
Вітамін H (біотин) 72, 148, 375
Вітамін F 382
Вітамін P 378
Внутрішній шлях коагуляції 416
Вторинні месенджери (вторинні посередники) 118
Вуглеводи 16
— травлення 363
— функції 128

Галактоза 146
Галактозамін 502
Галактоземія 57, 147
Галактозидаза 186, 504
Галактозилтрансфераза 499
Галактозо-1-фосфат 146
Галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза 146
Галактозурія 477
Галактокіназа 146
Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) 513, 520
Гангліозиди 185, 510
Гаптоглобін 406
Гастрин 320
ГГФРТ — *див.* Гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансфераза
ГДФ — *див.* Гуанозиндифосфат
Гексозо-1-фосфат-уридилтрансфераза 56, 146
Гексозофосфатізомераза 130, 142, 144
Гексокіназа 130, 137, 511
Гем 75, 225
Гематурія 476
Гемоглобін 385
Гемоглобінози 291
Гемоглобінопатії 291
Гемоглобінурія 476
Гемоксигеназа 443
Гемолітична анемія 138
Гемопексин (Р-глобулін) 402
Гемопротеїни 385
Гемофілії 418
Ген 258, 276
Генералізований гангліозидоз 186
Генетичний код 264
Генетичні рекомбінації 293
Генна інженерія 298
Гентаміцин (неоміцин) 282
Гепарин 419, 504
Гепаринсульфат 504
Гепатити 451
Гіалуронідаза 503
Гіалуронова кислота 502
Гібридома 426
Гігантизм 312
Гідроген сульфід (H_2S) 215
Гідрокортизон — *див.* Кортизол
β-Гідрокси-β-метилглутарил-КоА-ліаза (ГМГ-КоА-ліаза) 176
β-Гідрокси-β-метилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) 182

β-Гідрокси-β-метилглутарил-КоА-синтаза (ГМГ-КоА-синтаза) 176, 182
D-β-Гідроксибутират 176
Гідроксилування 274, 456
Гідроксипролін 224
β-Гідроксіацил-КоА-дегідрогеназа 165
Гідролази 27
Гіперальбумінемія 409
Гіпераміноацидурія 474
Гіперамоніємія 202, 212
Гіпербілірубінемія 445
Гіпервалінемія 474
Гіпервітамінози 372
Гіпергаммаглобулінемія 410
Гіпергомоцистеїнемія 212
Гіперкаліємія 398
Гіперкальціємія 398
Гіперліпопротеїнемії 186
Гіпернатріємія 398
Гіпероксалурія 207
Гіперпаратиреоз 331
Гіперпротеїнемія 409
Гіпертиреоз 328
Гіперурикемія 244
Гіперхолестеринемія 186
Гіпоальбумінемія 409
Гіповітамінози 372
Гіпогаммаглобулінемія 410
Гіпокальціємія 398
Гіпоксантин 235, 242
Гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансфераза (ГГФРТ) 235
Гіпонатріємія 398
Гіпопротеїнемія 408
Гіпопаратиреоз 331
Гіпотиреоз 328
Гіпурова кислота 474
Гістамін 224
Гістидин 223
Гістогормони 114
Гістони 250
Глікоген 150
Глікогенез 152
Глікогенін 152
Глікогенози 153
Глікогеноліз 150
Глікогенсинтаза 152, 155
Глікогенфосфорилаза 150, 155
Глікозаміноглікани 502
Глікозидази 504
Глікозильований гемоглобін 389
Гліколіз 129
Гліколітична оксидоредукція 134
Глікопротеїнові гормони 313
Глікопротеїни 505
Глікохолева кислота 441
Глікозилування 274
Глікоціамін — *див.* Гуанідинацетат
Гліоксалат 207
Гліцеральдегід-3-фосфат 131, 141
Гліцеральдегід-3-фосфат-дегідрогеназа 132
Гліцерол 160, 174
Гліцерол-3-фосфат 161, 175
Гліцерол-3-фосфатацилтрансфераза 162
Гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа 31, 136, 161, 174
Гліцеролкіназа 161, 174
Гліцеролфосфатна човникова система 136
Гліцин 206, 213, 464, 521
Гліцинсинтаза 206
Глобін 280
Глобуліни 401, 486
Глутамінова кислота (глутамат) 193, 204, 512, 520
Глутаматдегідрогеназа 193
Глутаматдекарбоксилаза 205
γ-Глутамілтранспептидаза (ГГТ) 58
γ-Глутамілцистеїнлігаза 215
γ-Глутамільний цикл 362
Глутамін 204
Глутаміназа 199
Глутамінсинтетаза 198
Глутатіон (γ-глутаміл-цистеїніл-гліцин; GS) 75, 215, 240, 464
Глутатіонпероксидаза 216
Глутатіонредуктаза 216
Глутатіон-S-трансфераза 216
Глутатіонтрансфераза 464
Глюкагон 157, 183, 319
Глюкогенні амінокислоти 203
Глюкоза 130
Глюкозамін 502
Глюкозилтрасфераза 499
Глюкозо-аланіновий цикл 199
Глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГІП, або гастро-інгібівний поліпептид) 323
Глюкозо-лактатний цикл — *див.* Цикл Корі
Глюкозо-1,6-дифосфат 75
Глюкозо-1-фосфат 146
Глюкозо-6-фосфат 130, 139
Глюкозо-1-фосфатаза 146
Глюкозо-6-фосфатаза 146, 148, 150
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа 139
Глюкозо-1-фосфатуридилтрансфераза 152

Глюкозурія 477
Глюкокіназа 130, 148
Глюкокортикоїди 149, 163, 336
Глюконеогенез 147, 479
β-Глюкуронідаза 445, 504
Глюкуронова кислота 444, 461
ГМФ — *див.* Гуанозин-5′-монофосфат
3′,5′-ГМФ — *див.* Гуанозин-3′,5′-монофосфатциклічний
Гниття білків 362
Гомеостаз кальцію 329
Гомогентизатоксидаза 218
Гомогентизинова кислота 218
Гомогентизинурія — *див.* Алкаптонурія
Гомоцистеїнметилтрансфераза (метіонінсинтетаза; МС) 212
Гомоцистинурія 212
Гомоцистеїн 212
Гонадоліберин 306
Гонадотропні гормони 314
Гормон росту — *див.* Соматотропін
Гормони 17, 114
— класифікація 116
— механізм дії 119, 123
— рецептори 119, 124
Гормони гіпоталамічні 303
Гормони гіпофізарні 308
Гормони задньої частки гіпофіза 315
Гормони імунної системи 118
Гормони підшлункової залози 316
Гормони системи травлення 320
Гормони щитоподібної залози 323
Гормоноподібні речовини 117
ГТФ — *див.* Гуанозинтрифосфат
Гуанідинацетат 213
Гуанідинацетатметилтрансфераза 213
Гуанілатциклаза 122
Гуанілова кислота — *див.* Гуанозин-5′-фосфат
Гуанін 249
Гуаніндезаміназа 242
Гуанозин 242
Гуанозиндифосфат (ГДФ) 235
Гуанозинтрифосфат (ГТФ) 235
Гуанозин-5′-монофосфат (ГМФ) 234
Гуанозин-3′,5′-монофосфат циклічний (3′,5′-ГМФ, цГМФ) 122

Дауноміцин 281
Дегідроаскорбінова кислота 378
Дегідрогеназа розгалужених α-кетокислот 217
Дегідрогенази 26
7-Дегідрохолестерол 332
Дезамінування 193, 256
Дезоксіаденозилкобаламін 167
Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК)
— біосинтез (реплікація) 251
— будова, функції 249
— кДНК 299
— репарація 256
Дезоксирибонуклеотиди 239
Дезокситимідин-5′-монофосфат (дТМФ) 231, 240, 249
Дезокси-5-фторуридинмонофосфат (д-5-ФУМФ) 240
Дезоксихолева кислота 367
Дезоксицитидин-5′-монофосфат (дЦМФ) 239, 249
Дезоксіаденозин-5′-монофосфат (дАМФ) 240, 249
Дезоксигуанозин-5′-монофосфат (дГМФ) 240, 249
Декарбоксилази амінокислот 196
Делеція 290
Депресія 524
Депуринізація 256
Дерматансульфати 503
Десатурація 173
Десмозин 501
Дигідроліпоїлацетилтрансфераза 82
Дигідроліпоїлдегідрогеназа 83
Дигідрооротаза 237
Дигідрооротатдегідрогеназа 238
Дигідрооротова кислота 238
Дигідропіримідилдегідрогеназа 243
Дикумарол 418
2,4-Динітрофенол 111
Дипептидази 361
Дискінезії 454
Дисліпопротеїнемії 187
Диспротеїнемія 409
1,3-Дифосфогліцерат 133
2,3-Дифосфогліцерат 75
Дифтерійний токсин 284
Дифузна ендокринна система 113
Дихальний ланцюг 99
Діаміноксидази 197
Діацилгліцерол (ДАГ) 121, 181
Діацилгліцеролацилтрансфераза 162
Діацилгліцеролліпаза (ДАГ-ліпаза) 160
Діацилгліцерол-3-фосфат — *див.* Фосфатидна кислота
Діоксигенази 97
Діоксигеназні реакції 97
3,4-Діоксифенілаланін (ДОФА) 523

Діоксіацетонфосфат 131, 142, 144
Діурез 471
ДНК — *див.* Дезоксирибонуклеїнова кислота
ДНКаза 63
ДНК-гіраза — *див.* Топоізомераза
ДНК-залежні РНК-полімерази — *див.* РНК-полімерази
ДНК-лігаза 254
ДНК-полімерази 252, 254
Доксорубіцин 281
ДОФА — *див.* 3,4-Діоксифенілаланін
L-ДОФА-декарбоксилаза 523
Дофамін 521
Дуплікація 290
дЦМФ — *див.* Дезоксицитидин-5′-монофосфат

Ейкозаноїди 114, 342
Екзергонічні реакції 80
Екзони 263, 288
Екзопептидази 360
Експресія генів 275
Еластаза 361, 501
Еластин 500
Елонгація транскрипції 262
Елонгація трансляції 270
Ендергонічні реакції 80
β-Ендорфін 310
Ензими — *див.* Ферменти
Ензимодіагностика 57
Ензимологія — *див.* Ферментологія
Ензимопатії 56, 291
Ензимотерапія 63
Енкефаліни 311
Еноїл-АТБ-редуктаза 170
Еноїл-КоА-гідратаза 165
Енолаза 133
Ентерокіназа 359
Енхансери 259
Епідермальний фактор росту (ЕФР) 429
Еритрозо-4-фосфат 142
Еритроміцин 282
Еритропоетин — *див.* Нирковий еритропоетичний фактор
Есенціальні жирні кислоти 382
Естрадіол 339
Естріол 339
Естрогени 339
Естрон 339
Етаноламін 179
Еухроматин 251
Ефект Бора 387
Ефект Пастера 138

Жіночі статеві гормони 339
Жирні кислоти 160
— біосинтез 167
— окиснення 164
Жовтяниця 445
Жовч 440
Жовчні кислоти 367
Жовчні пігменти 441
Жовчокам'яна хвороба 453

Залежність 465
Залишковий азот 394
Збуджувальні амінокислоти 520
Звикання 464
Згортальна система 414
Зовнішній шлях коагуляції 417

Ідіосинкразія 465
Ізолейцин 216
Ізомерази 27
Ізоніазид 375
Ізостенурія 472
Ізотранслоказа 470
Ізоферменти (ізозими, ізоензими) 30, 60
Ізоцитрат 85
Ізоцитратдегідрогеназа 85, 169
Ізошизомери 300
Іммобілізовані ферменти 33
Імунна система 423
Імуноглобуліни 424
— біосинтез 427
Імунодефіцитні стани 433
ІМФ — *див.* Інозин-5′-монофосфат
ІМФ-дегідрогеназа 236
Інверсія 290
Інгібітори електронного транспорту 110
Інгібітори окисного фосфорилювання 111
Інгібітори ферментів 48
Інгібіторні амінокислоти 520
Індикан 396, 463
Індол 362, 463
Індукція мікросомальних монооксигеназ 461
Ініціація транскрипції 262
Ініціація трансляції 270
Ініціювальний кодон 269
Інозин-5′-монофосфат (ІМФ) 232
Інозинова кислота — *див.* Інозин-5′-монофосфат
Інозитол-1,4,5-трифосфат (ІТФ) 121
Інсерція 291
Інсулін 157, 183, 316
Інсуліноподібні фактори росту (ІФР) 429

Інтерлейкіни 428
Інтерферони 284, 428
Інтрони 263, 288
Інформаційні РНК — *див.* Матричні РНК, мРНК
Ішемія 495

Йод 354
Йодування 274

Кадаверин 197
КАД-фермент 237, 241
Калій 399, 475
Калікреїн 361
Калікреїн-кінінова система 480
Кальбіндин 508
Ca^{2+}-Кальмодулін 121, 492
Кальцинейрин 508
Кальцитонін 333
Кальцитріол 331
Кальцій (Ca^{2+}) 121, 157, 399, 475
Карбамоїлфосфат 200
Карбамоїлфосфатсинтетаза I 200
Карбамоїлфосфатсинтетази II 237
Карбгемоглобін 388
Карбоангідраза 386
Карбоксибіотин 72
Карбоксигемоглобін 387
γ-Карбоксиглутамінова кислота 382, 418
Карбоксикатепсин 480
Карбоксилування 274
Карбокси-проколаген-пептидаза 499
Карбоксипептидази 360
Карбон (II) оксид 110
Каріотип 287
Калідин 480
Карликовість (нанізм) 312
Карнітин — *див.* Вітамін B_T
Карнітинацилтрансфераза I 164
Карнітинацилтрансфераза II 164
Карнозин 489
Каротини 371
Касугаміцин 282
Катаболізм 77
Катал 46
Каталаза 96
Катехоламіни 219, 521
Кверцетин 378
Кеп 262
Кератансульфати 503
β-Кетоацил-АТБ-редуктаза 170
β-Кетоацилсинтаза 170
Кетогенні амінокислоти 204
α-Кетоглутаратдегідрогеназний комплекс 86
α-Кетоглутарова кислота (α-кетоглутарат) 86
Кетоз 179, 186
Кетонемія 178
Кетонові тіла 174
Кетонурія 178, 477
17-Кетостероїди 341
Кефаліни — *див.* Фосфатидилетаноламін
α_1-Кислий глікопротеїн 406
Кислотно-основний стан 390, 478
Кіназа легких ланцюгів міозину 492
Кіназа фосфорилази *b* 156
Кініни 480
Кініноген 480
Кінуренін 222
Кінуреніназа 221
Клатрин 183, 509
Клітина-мішень 115
Клітинне дихання — *див.* Тканинне дихання
Клітинний цикл 288
Кобаламін — *див.* Вітамін B_{12}
Кобальт 356
Кобамідні кофактори 72
Кодони (триплети) 264
Коензим ацилювання (КоА) 69
Коензими — *див.* Кофактори
Коензим Q (убіхінон) 73
Коефіцієнт окисного фосфорилювання 104
Кокарбоксилаза 64
Колаген 497
Колонієстимулювальні фактори (КСФ) 430
Коліцин 283
Компартменталізація 20
Комплемент (система комплементу) 430
Константа Міхаеліса 40
Кон'югація 296
Копропорфірини 227
Кортизол 335
Кортиколіберин 304
Кортикостероїди 336
Кортикостерон 335
Кортикотропін — *див.* Адренокортикотропний гормон
Косубстрат 28
Кофактор 27, 65
Кофактори 27, 66, 74
Кофермент А — *див.* Коензим ацилювання
Кофермент Q 73, 101
Креатин 213, 473
Креатинін 214, 473
Креатинурія 213, 473, 495

Креатинфосфат 213, 488
Креатинфосфатфосфокіназа (КФК) 60, 213
Кріоглобуліни 403
Кросинговер 296
Ксантин 242
Ксантиноксидаза 242
Ксантоми 188
Ксенобіотики 455
Ксенобіохімія 455
Ксилулозо-5-фосфат 141
Кумарини 420
Купрум 355

Лактаза (β-галактозидаза) 364
Лактат (молочна кислота) 129
Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) 30, 60, 134, 138
Лактоацитоз 138
Лактогенний гормон — *див.* Пролактин
Левоміцетин 282
Лейкотрієни 345
Лейцин 216
Лейциноз — *див.* Хвороба кленового сиропу
Лецитин — *див.* Фосфатидилхолін
Лецитин-холестерол-ацилтрансфераза (ЛХАТ) 184
Лимонна кислота — *див.* Цитрат
Ліази 27
Ліберини 303
Лігази 27
Лізилоксидаза 499, 501
Лізин 197, 208
Лізингідроксилаза 498
В-лімфоцити 423
Т-лімфоцити 423
0-лімфоцити (нульові клітини) 423
Ліноленова кислота 173, 382
Ліноленова кислота 173, 382
Ліпаза панкреатична 367
Ліпіди 16, 19
— травлення 365
— функції 159
Ліпогенез 161
Ліпоєва кислота 72
Ліпоксигеназа 343
Ліполіз 160
Ліпопротеїни 411
Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) 184, 398, 413
Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) 398
Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) 183, 398, 412
Ліпопротеїни плазми крові 411
Ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ) 398
Ліпопротеїнліпаза 163
Ліпотропін (ліпотропний гормон) 310
Літій 356
Лужна фосфатаза (ЛФ) 58
Лужний резерв крові 391
Лютеїнізуючий гормон (ЛГ, лютропін) 314

Магній 475
α_2-Макроглобулін (АМГ, α_2-серомукоїд) 407, 420
Макроелементи 15
Макроергічні сполуки (зв'язки) 267
Макрокомпоненти харчування 352
Малат 87
Малат-аспартатна човникова система 136
Малатдегідрогеназа 31, 87, 136, 168
Малатна човникова система 169
Малік-ензим 168
Малоніл-КоА 169
Малоніл-трансацилаза 170
Малонова кислота 49, 111
Мальтаза 363
Манган 355
Матричні (інформаційні) РНК (мРНК) 266
Мевалонова кислота 182
Медична ензимологія 56
Мезобіліноген 445
Мезобілірубін 445
Меланіни 221, 310
Меланоліберин 308
Меланостатин 308
Меланоцитстимулювальний гормон (меланотропін, мелатропін, МСГ) 310
Мелатонін 223
Менструальний цикл 339
6-Меркаптопурин 237
Метаболізм 77
Метаболіти 17
Метаболічні шляхи 79
Металотіонеїн 297
Металоферменти 65
Метахроматична лейкодистрофія 185
Метгемоглобін 387
Метгемоглобінредуктаза
Метилкобаламін 72
Метилмалоніл-КоА 167
Метилмалоніл-КоА-мутаза 167
Метилування 274
Метіонін 210

Метіонін-аденозилтрансфераза (МАТ) 211
Метотрексат 237, 376
β_2-Мікроглобулін (β_2-МГ) 402, 483
Мікроелементи 15, 354
Мікроелементози 357
Мікрокомпоненти харчування 352
Мікросомальні монооксигенази 457
Мікросомальне окиснення 455
Мікседема 328
Мінералокортикоїди 334
Міоальбумін 486
Міоген 486
Міоглобін 486
Міозин 487
Міозинова АТФаза 490
Міофібрила 485
Мітоген-активовані протеїнкінази (МАР-кінази) 122
Мітоз 288
Молібден 356
Молочна кислота — *див.* Лактат
Моноамінооксидаза (МАО) 197
Моногліцероли (2-моноацилгліцероли) 160
Моноацилгліцеролліпаза (МАГ-ліпаза) 160
Моноксигеназні реакції 97
Монооксигенази 97
Мукополісахаридози 505
Мутагени 292
Мутагенний гемоглобін М 390
Мутагенний гемоглобін С 389
М'язове скорочення 490
Мутації 290

НАД — *див.* Нікотинамідаденіндинуклеотид
НАД-залежна β-гідроксибутиратдегідрогеназа 177
НАД-залежна сорбітолдегідрогеназа 145
НАД-залежна УДФГ-дегідрогеназа 462
НАД-залежні дегідрогенази 82, 85, 134
НАДН-дегідрогеназа 100
НАДН-коензим Q-оксидоредуктаза 100
НАДН-цитохром-b_5-редуктаза 460
НАДФ — *див.* Нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
НАДФ-залежні дегідрогенази 139
НАДФН-Р-450-редуктаза 460
Нанізм — *див.* Карликовість
Натрій 398, 475
Незамінні амінокислоти 192
Нейроальбуміни 507
Нейроглобуліни 507
Нейролептики 524
Нейромедіатори 114
Нейрон 515
Нейросклеропротеїни 507
Нейроспецифічні білки 508
Нейротрофіни 509
Нейротубулін 509
Нейрофізин (НФ) 509
Ненасичені жирні кислоти 173
Нецукровий діабет 315
Нефосфирилювальне окиснення 109
Нефрон 467
Нирковий еритропоетичний фактор (НЕФ, або еритропоетин) 480
Нирковий поріг реабсорбції (НПР) 470
Ніацин — *див.* Вітамін B_5
Нікотинамід — *див.* Вітамін B_5
Нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД) 70
Нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ) 70, 141
Ніктурія 471
Нітроген (II) оксид (NO) 210
Норадреналін 219, 521
Нуклеїнові кислоти 15
— біосинтез ДНК 249
— біосинтез РНК 258
Нуклеозидаза 243
Нуклеозиддифосфокінази 235
Нуклеозиди 231
Нуклеозидмонофосфокінази 235
Нуклеосоми 251
Нуклеотиди 74
— біосинтез 231, 237
— будова 231
— катаболізм 242, 243
Нуклеотидфосфорилаза 242
Нутрієни 351

Обмежений протеоліз 274
Ожиріння 186
Окисне гідроксилування 456
Окисне дезамінування 192
Окисне декарбоксилування піровату 81
Окисне фосфорилування 104, 111
Окиснення жирних кислот (β-окиснення) 164
Окисно-відновний потенціал 103
Окисно-відновні системи (комплекси) 100
Оксалоацетат 84, 148
Оксалосукцинат 85
Оксигенази 97
Оксид азоту 210
Оксидази 96
Оксидази амінокислот 192

Оксидоредуктази 26, 100
Окситоцин 316
Олеїнова кислота 173
Олігоміцин 111
Оліготерапія 358
Олігурія 471
ОМФ — *див.* Оротидин-5′-монофосфат
ОМФ-декарбоксилаза 237
Оперон 275
Опіоїдні пептиди 523
Опсин 380
Оратоцидурія 246
Органогени 15
Орнітин 197, 200
Орнітин-карбамоїлтрансфераза 200, 203
Орнітиновий цикл Кребса — Хензелайта 200
Оротатфосфорибозилтрансфераза 238
Оротидилова кислота — *див.* Оротидин-5′-монофосфат
Оротидин-5′-монофосфат (ОМФ) 237
Оротова кислота (оротат) 238

ПАБК — *див.* Параамінобензойна кислота
Пальмітатсинтаза 169
Пальмітинова кислота (пальмітат)
— біосинтез 170
— окиснення 166
Панкреатит 369
Пантотенова кислота — *див.* Вітамін B_3
Параамінобензойна кислота (ПАБК) 237
Парапротеїнемія 410
Паратгормон — *див.* Паратиреоїдний гормон
Паратиреоїдний гормон (паратгормон, ПТГ, паратирин) 329
Пелагра 374
Пеніциліни 282
Пентозофосфатепімераза 141
Пентозофосфатізомераза 141
Пентозофосфатний шлях 139
Пентозурія 477
Пепсин 55, 359
Пепсиноген 55
Пептидилтрансфераза 266, 271
Пероксидазні реакції 96
Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) 98
Печінкова енцефалопатія 451
Пігментна ксеродерма 258
Піридоксальфосфат (ПАЛФ) 71
Піридоксамінфосфат (ПАМФ) 71
Піридоксин — *див.* Вітамін B_6
Піримідинциклогідролаза 243
Пировиноградна кислота — *див.* Піруват
Піруват 82, 139
Піруватдегідрогеназа 81
Піруватдегідрогеназний комплекс 81
Піруваткарбоксилаза 139, 148, 479
Піруваткіназа 134, 138
Плазміди 296
Плазмін — *див.* Фібринолізин
Плазміноген 421
Подагра 244
Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) 298
Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) 98, 173
Поліплоїдія 290
Поліурія 471
Поліферментні системи 31
Пориновий комплекс 275
Порфірини 478
Порфірії 228
Порфобіліноген 227
Посттрансляційна модифікація поліпептидних ланцюгів 272
Посттрансляційні зміни поліпептидних ланцюгів 273
Прегненолон 334
Природні кілери (NK-клітини) 423
Проакцелерин 414
Проба Квіка 464
Провітаміни 371
Прогестерон 341
Прозерин 50
Проконвертин 414
Пролактин (лактогенний гормон, мамотропін) 312
Пролактоліберин 307
Пролактостатин 307
Пролілгідроксилаза 498
Пролін 224
Промотори 259
Проопіомеланокортин (ПОМК) 115, 308
Пропіоніл-КоА 167
Пропіоніл-КоА-карбоксилаза 167
Простагландини 344
Простацикліни 343
Простетична група 28
Протеїнкіназа A 55, 120, 156, 163
Протеїнкіназа C 121
Протеїнкіназа G 122
Протеїнурія 476
Протеїнфосфатази 55
Протеоглікани 501
Протеоліпіди 507
Протонний потенціал 107
Протонна АТФаза — *див.* H^+-АТФаза

Протопорфірини 227
Протопорфірин IX (III) 227
Протромбін 414
Проферменти (зимогени) 48, 55
Процесинг РНК 262
Пурини 522
Пуроміцин 283
Путресцин 197

Рахіт 333
Раціональне харчування 351
Реабсорбція 469
Реактиватори 51
Реакції ацетилування 463
Реакції глюкуронування 461
Реакції кон'югації 461
Реакції метилування 463
Реакції сульфування 463
Реверсія 291
Регуляторні білки 267
Редокс-потенціал 103
Рекогніція 267
Рекомбінантні ДНК 300
Рекомбінації — *див.* Генетичні рекомбінації
Ренін 338, 480
Репарація — *див.* Дезоксирибонуклеїнова кислота
Реплікація — *див.* Дезоксирибонуклеїнова кислота
Репресор (білок-репресор) 276
Рестриктази 299
Ретиналь 380
Ретиноєва кислота 379
Ретинол — *див.* Вітамін А
Ретропозони 294
Ретротранспозони 294
Рецептори (гормонів та інших фізіологічно активних сполук)
— йонотропні рецептори 123
— метаботропні рецептори 119
— цитозольні рецептори 124
Рибозо-5-фосфат 140
Рибонуклеїнова кислота (РНК)
— біосинтез (транскрипція) 258
— будова, функції 258
— постранскрипційна модифікація 262
Рибонуклеотиди 239
Рибонуклеотидредуктазний комплекс 239
Рибосоми 266
Рибосомні РНК (рРНК) 264
Рибофлавін — *див.* Вітамін B_2
Рибулозо-5-фосфат 141
Рилізинг-гормони 126
Рифампіцин 282
Рицин 283
Рівняння Лайнуївера — Берка 41
Рівняння Міхаеліса — Ментен 39
РНКази 264
мРНК — *див.* Матричні РНК
рРНК — *див.* Рибосомні РНК
тРНК — *див.* Транспортні РНК
РНК-полімерази 252, 260
РНК-праймер 252
Родопсин 380
Роз'єднувачі окисного фосфорилювання 111
Розгалужуючий фермент — *див.* Аміло-1,4-1,6-трансглікозидаза
Ротенон 110
Рутин 378

Сайленсери 260
Сарколема 485
Саркоплазма 485
Саркомер 485
α-Сарцин 283
Сахараза 364
Седогептулозо-7-фосфат 141
Седогептулозо-1,7-дифосфат 143
Секретин 322
Секреція 470
Сексагени — *див.* Статеві гормони
Селен 356
Серин 207
Серингідроксиметилтрансфераза 207
Серотонін 222
Серпоподібно-клітинна анемія 389
Сечова кислота 243, 474
Сечовина 201
Сечові камені 478
Синаптичні білки 508
Синдром Дабіна — Джонсона 449
Синдром Жильбера 449
Синдром Криглера — Найяра 449
Синдром Леша — Найхана 245
Синдром набутого імунодефіциту (СНІД) 434
Синдром Рейє 246
NO-Синтаза (NOS) 210
Синтаза жирних кислот 169
Синтетази — *див.* Лігази
Сироваткові альбуміни (альбуміни) 400
Система комплементу 430
Сквален 182
Скорбут (цинга) 378
Соматоліберин 304

Соматомедини 311
Соматостатин 305
Соматотропін (гормон росту, соматотропний гормон (СТГ)) 311
Сорбітол 145
Сорбітолдегідрогеназа — *див.* НАД-залежна сорбітолдегідрогеназа
Спектрин 509
Спермін 209
Сплайсинг 263
Сплайсома 263
Спру 376
С-реактивний білок (СРБ) 404
Статеві гормони (секс-гормони, сексагени) 339
Статини 303
СТГ — *див.* Соматотропін
Стеаринова кислота 172
Стеароїл-КоА-десатураза 460
Стеаторея 186, 370
Стеркобілін 445
Стеркобіліноген 445
Стероїдні гормони 334
Стрептокіназа 64, 421
Стрептоміцин 282
Субстрат 28
Субстратне фосфорилювання 87
Сукцинат 87, 177
Сукцинатдегідрогеназа 49, 87, 101
Сукциніл-КоА 86, 167
Сукциніл-КоА-ацетоацетат-КоА-трансфераза 177
Сукцинілтіокіназа 86
Сульфаніламіди 376
Сульфгемоглобін 387
Сульфітоксидаза 215
Сульфоестераза 504
Сфінголіпідози 185

Таласемії 390
Таурин 215, 521
Таурохолева кислота
Теломера 255
Теломераза 255
Термінація транскрипції 262
Термінація трансляції 272
Термінуючі колони 265
Тестостерон 341
5,6,7,8-Тетрагідрофолієва кислота (ТГФК, H_4-фолат) 71, 206, 232, 237
3,5,3′,5′-Тетрайодтиронін — *див.* Тироксин
Тетрациклін 282
Тимін 249
Тимідилатсинтаза 240
Тимідилова кислота — *див.* Тимідин-5′-монофосфат
Тимідин-5′-монофосфат (ТМФ) 240
Тиреоглобулін 324
Тиреоїдні гормони 323
Тиреотропний гормон (ТТГ, або тиротропін (ТТ)) 314
Тирозин 363
Тирозиназа 221
Тирозинкінази 122
Тироксин 323
Тиролiберин 305
Тиротропін — *див.* Тиреотропний гормон
Тіамін — *див.* Вітамін B_1
Тіамінпірофосфат (ТПФ) 67
Тіолаза 166, 176
Тіоредоксин 239
Тіоредоксинредуктаза
Тканинне дихання 98
Тканинний тромбопластин 417
ТМФ — *див.* Тимідин-5-монофосфат
Токоферол — *див.* Вітамін Е
Токсини 283
Топоізомераза 253
Транзиція 291
Трансальдолаза 142
Трансамінази — *див.* Аланінамінотрансфераза, Аспартатамінотрансфераза
Трансамінування амінокислот 193
Трансверсія 292
Трансглутаміназа 417
Трансдукція 296
Транскетолаза 141, 143
Транскрипція — *див.* Рибонуклеїнова кислота
Транслоказа 168
Траслокація 271, 274, 290
Трансляція 264
— регуляція 275
Транспозони 294
Транспортний максимум (T_M) 470
Транспортні РНК (тРНК) 264, 267, 268
Трансферази 26
Трансферин 402
Трансформація 295
Трансформівні фактори росту (ТФР) 429
Треонін 208
Треоніндегідратаза 208
Триацилгліцероли (ТАГ)
— катаболізм 160
— біосинтез 161
Тригліцеролліпаза (ТАГ-ліпаза) 160, 163

Трийодтиронін 324
Триплети — *див.* Генетичний код
Трипсин 360
Трипсиноген 360
Триптофан 362
Триптофанпіролаза 221
Тріозофосфатізомераза 131
Тромбін 414
Тромбоксани 188, 343
Тромбоцитарні фактори росту (ТРФ) 429
Тропоколаген 498
Тропоміозин 488
Тропонін 488, 490

Убіквітин 278
Убіхінон — *див.* Кофермент Q
УДФ — *див.* Уридиндифосфат
УДФ-1-галактоза 146
УДФ-глікогентрансфераза — *див.* Глікогенсинтаза
УДФ-1-глюкоза 74, 152
УДФ-глюкозопірофосфорилаза
УДФ-глюкуронілтрансфераза 444, 462
УДФ-глюкуронова кислота 75, 444, 462
Ультрафільтрація 467
УМФ — *див.* Уридин-5′-монофосфат
Урати 243
Уремія 471
Уридилова кислота 231
Уридиндифосфат (УДФ) 238
Уридиндифосфатглюкоза (УФ-глюкоза) 74
Уридинкіназа 241
Уридин-5′-монофосфат (УМФ) 231, 237
Уридинтрифосфат (УТФ) 238
Уридинфосфорилаза 241, 243
Урикемія 244
Уробілін 477
Уробіліноген-III-косинтаза 227
Урокіназа 421
Уропорфіриногени 227
Уропорфіриногенсинтаза I 227
УТФ — *див.* Уридинтрифосфат

Фавізм 140
Фагоцити 424
ФАД — *див.* Флавінаденіндинуклеотид
Фактор Віллебранда (антигемофільний глобулін А) 418, 421
Фактори згортання крові 414
Фактор ініціації трансляції eIF-2 285
Фактор Касла 377
Фактор Кристмаса (антигемофільний глобулін В) 414
Фактори росту фібробластів 429
Фактор Стюарта — Провера 415
Фактор Хагемана 415
Фактори ініціації 267
Фактори некрозу пухлин (ФНП) 430
Фактори росту нервів (ФРН, нейротрофіни) 430
Фенілаланін 218
Фенілаланін-4-гідроксилаза (фенілаланін-4-монооксигеназа) 56
Фенілкетонурія 56
Фенілоцотова кислота 220
Фенілпіровиноградна кислота 220
Ферменти 23
— будова, властивості 23, 27, 28, 66
— екскреторні 407
— індикаторні 407
— кінетика 38
— механізм дії 34
— номенклатура, класифікація 24, 68
— регуляція 47, 53
— секреторні 407
— специфічність 36
Ферментологія 23
Ферохелатаза 227
Ферум 356
Фетальний гемоглобін 389
α-Фетопротеїн (АФП) 401
Фібрин 415
Фібриноген 405, 415
Фібриноліз 421
Фібринолізин 421
Фібронектин 505
Філохінон — *див.* Вітамін К
Фільтраційний кліренс (ФК) 482
ФАД-залежна ацил-КоА-дегідрогеназа 165
Флавінаденіндинуклеотид (ФАД) 69
Флавінзалежні дегідрогенази 82
Флавінмононуклеотид (ФМН) 69
Флавопротеїни 100
Флуор 355
Фолат — *див.* Фолієва кислота
H_4-Фолат — *див.* 5,6,7,8-Тетрагідрофолієва кислота
Фолацин — *див.* Вітамін B_9
Фолдинг 272
Фолієва кислота 72
Фолікулостимулювальний гормон (ФСГ, або фолітропін) 314
Фолітропін — *див.* Фолікулостимулювальний гормон

Формілметіонін-тРНК 269
Фосфатаза 143
Фосфатидатфосфотаза 162
Фосфатидилетаноламін 180
Фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат 121
Фосфатидилсерин 180
Фосфатидилхолін 180, 184
Фосфатидна кислота 162, 180
3′-Фосфоаденозин-5′-фосфосульфат (ФАФС) 215, 463
2-Фосфогліцерат 133
3-Фосфогліцерат 133
Фосфогліцераткіназа 133
Фосфогліцератмутаза 75
Фосфоглюкомутаза 146, 151
6-Фосфоглюконатдегідрогеназа 140
6-Фосфоглюконова кислота 140
6-Фосфоглюконолактон 139
Фосфодіестераза циклічних нуклеотидів 122
Фосфоенолпіруват 133, 148
Фосфоенолпіруваткарбоксикіназа 148
Фосфоінозитидна система
Фосфоліпази 181, 367
Фосфоліпіди 179
Фосфоміристин 508
Фосфопротеїни 508
Фосфорибозиламін 232
5-Фосфорибозил-1-пірофосфат (ФРПФ) 232
ФРПФ-глутамінамідотрансфераза 232
ФРПФ-синтетаза (рибозофосфатпірофосфокіназа) 232
Фосфорилаза *a* — *див.* Глікогенфосфорилаза
Фосфорилаза *b* — *див.* Глікогенфосфорилаза
Фосфорилування 274
Фосфорорганічні сполуки 50
Фосфофруктокіназа 130, 137, 144
Фосфохолін 180
Фрагменти Оказакі 254
Фруктоза 144
Фруктоземія 145
Фруктозо-1,6-дифосфат 130
Фруктозо-1,6-дифосфатаза 148
Фруктозо-1,6-дифосфатальдолаза (альдолаза А) 131, 145
Фруктозо-1-фосфат 144
Фруктозо-6-фосфат 130, 142
Фруктозо-1-фосфатальдолаза (альдолаза В) 145
Фруктозурія 477
ФСГ — *див.* Фолікулостимулювальний гормон
5-Фторурацил 240
Фумараза 87
Фумарат 87
Фумаратгідратаза — *див.* Фумараза

Хвороба Аддісона — Бірмера 377
Хвороба Альцгеймера 524
Хвороба Андерсена 154
Хвороба Віллебранда 418
Хвороба Гірке 153, 245
Хвороба Гоше 185
Хвороба Грейвса 328
Хвороба Жильбера 449
Хвороба Іценка — Кушинга 337
Хвороба кленового сиропу (лейциноз) 217
Хвороба Краббе 185
Хвороба Кристмаса 419
Хвороба Мак-Ардля 154
Хвороба Німанна — Піка 185
Хвороба Помпе 154
Хвороба Паркінсона 523
Хвороба Сандхоффа 185
Хвороба Таруї 154
Хвороба Тея — Сакса 185
Хвороба Томсона 154
Хвороба Фабрі 186
Хвороба Форбса (або хвороба Корі) 154
Хвороба Хага 154
Хвороба Хантінгтона 524
Хвороба Херса 154
Хеліказа 253
Хеміоосмотична теорія 104
Хіломікрони 183, 398, 412
Хімозин — *див.* Ренін
Хімотрипсин 360
Хімотрипсиноген 360
Хлор 399
Холерний токсин 284
Холестерол 181
— біосинтез 182
— біотрансформація 332, 339
Холецистит 454
Холецистокінін (панкреозимін) 321
Холін 180
Холофермент 27
Хондроїтинсульфати 503
Хоріонічний гонадотропний гормон (ХГ, хоріонічний гонадотропін) 315
Хоріонічний соматомамотропін (хоріонічний соматомамотропний гормон (ХС), плацентарний лактоген) 313
Хром 357
Хроматин 251, 279

Хромопротеїни 385
Хромосоми 251

цАМФ — *див.* Аденозин-3′,5′-монофосфат циклічний
цАМФ-залежні протеїнкінази — *див.* Протеїнкіназа А
цГМФ — *див.* Гуанозин-3′,5′-монофосфат циклічний
цГМФ-залежні протеїнкінази — *див.* Протеїнкіназа G
ЦДФ-етаноламін 180
Цереброзиди 510
Церулоплазмін 406
Цефалоспорини 282
Цитидиндезаміназа 241
Цитидинкіназа 241
Цитидинфосфатхолін (ЦДФ-холін) 76, 180
Цикл Корі 135
Цикл Кребса — *див.* Цикл трикарбонових кислот
Цикл лимонної кислоти — *див.* Цикл трикарбонових кислот
Цикл трикарбонових кислот (ЦТК) 78, 84
Циклінзалежні кінази (CDK) 289
Цикліни 289
Циклічні нуклеотиди 55
Циклогексимід 283
Циклооксигеназа 343
Цинга 378
Цинк 355
Цироз 453
Цис-аконітат 85
$\Delta^{3,4}$-цис → $\Delta^{2,3}$-транс-еноїл-КоА-ізомераза 167
Цистатіон 212
Цистатіонін-β-синтаза 212
Цистатіонін-γ-ліаза 212
Цистатіонінурія 212
Цистеїн 212, 214
Цистин 216
Цистинурія 216
Цитидилова кислота — *див.* Цитидин-5′-монофосфат
Цитидин-5′-монофосфат (ЦМФ) 241
Цитидинмонофосфатхолін 74
Цитозин 249
Цитидинтрифосфат (ЦТФ) 239
Цитокіни 118, 427
Цитохром b_5 460
Цитохром Р 450 457
Цитохроми 101
Цитохромоксидаза 51, 101
Цитрат 84
Цитратліаза 169
Цитратний цикл — *див.* Цикл трикарбонових кислот
Цитратсинтаза 84, 168
Цитомедини (інтермедини) 118
Цитрулін 201
Цитрулінемія 474
Ціаніди 51, 110
Ціанокобаламін 72
ЦМФ — *див.* Цитидин-5′-монофосфат
ЦТФ — *див.* Цитидинтрифосфат
ЦТФ-синтаза 239
Цукровий діабет 186

Човникові механізми 137
Човникові системи 136
Човникові шунти — *див.* Човникові механізми
Чоловічі статеві гормони 341

Шаперони 273
Шизофренія 523

Щавлевооцтова кислота — *див.* Оксалоацетат

Яблучна кислота — *див.* Малат
Янтарна кислота — *див.* Сукцинат

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Атаман О.В.* Загальна фізіологія: вступ до фізіології, фізіології збудливих структур : навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / О.В. Атаман, В.Ю. Гарбузова. — Суми : СумДУ, 2009. — 159 с.

2. Біологічна хімія : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / Л.М. Вороніна, В.Ф. Десенко, Н.М. Мадієвська та ін. ; за ред. проф. Л.М. Вороніної. — Х. : Основа : Видавництво НФАУ, 2000. — 608 с.

3. Біологічна хімія з біохімічними методами дослідження : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / О.Я. Скляров, Н.В. Фартушок, Л.Д. Сойка, І.С. Смачило. — К. : ВСВ «Медицина», 2009. — 352 с.

4. Біологічна і біоорганічна хімія : базовий підручник : у 2 кн. / кол. авт. ; за ред. чл.-кор. НАМН України, проф. Б.С. Зіменковського, проф. І.В. Ніженковської. — Кн. 1 : Біоорганічна хімія. — К. : ВСВ «Медицина», 2014. — 272 с.

5. Біологічна та біоорганічна хімія : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / О.О. Мардашко, Н.Є. Ясиненко. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. — 342 с.

6. Біохімія людини : підручник / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук. — Т. : Укрмедкнига, 2001. — 736 с.

7. Біохімія людини : підручник / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук, М.І. Калинський. — Т. : Укрмедкнига, 2002. — 744 с.

8. *Губський Ю.І.* Біоорганічна хімія : підручник / І.Ю. Губський. — Вінниця : Нова книга, 2004. — 464 с.

9. *Губський Ю.І.* Біоорганічна хімія : підручник / І.Ю. Губський. — К. ; Вінниця : Нова книга, 2009. — 663 с.

10. *Губський Ю.І.* Біоорганічна хімія : підручник / І.Ю. Губський. — К. ; Вінниця : Нова книга, 2011. — 656 с.

11. Клінічна біохімія : навч. посіб. / О.П. Тимошенко, Л.М. Вороніна, В.М. Кравченко та ін. ; за ред. О.П. Тимошенко. — К. : Професіонал, 2005. — 288 с.

12. Основні біохімічні поняття, визначення та терміни : навч. посіб. / Л.Ф. Боєчко, Л.О. Боєчко. — К. : Вищ. шк., 1993. — 528 с.

13. Функціональна біохімія нервової системи : навч.-метод. посіб. для студ. II курсу / В.І. Жуков, Н.М. Кононенко, М.Г. Щербань та ін. — Х. : ХНМУ, 2012. — 126 с.

14. Биологическая химия : учебник для студ. мед. вузов / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. — М. : Медицина, 1998. — 704 с.

15. Биологическая химия : учебник для студ. мед. вузов / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. — М.: Медицина, 2002. — 703 с.

16. Биологическая химия : учебник для студ. мед. вузов / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. — 3-е изд., стереотип. — М. : Медицина, 2008. — 704 с.

17. Биологическая химия / Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов, С.А. Силаева. — М. : Мед. информ. агентство, 2008. — 364 с.

18. Биохимия : учебник для вузов / под ред. чл.-корр. РАМН Е.С. Северина. — 2-е изд. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 779 с.

19. Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / под ред. чл.-корр. РАМН С.Е. Северина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 624 с.

20. Биохимия : учебник / под ред. чл.-корр. Е.С. Северина. — 5-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 768 с.

21. Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / под ред. С.Е. Северина. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 624 с.

22. Биологическая химия / Б.И. Збарский, И.И. Иванов, С.Р. Мардашев. — М. : Медицина, 1972. — 582 с.

23. Биохимия / Н.Е. Кучеренко, Ю.Д. Бабенюк, А.Н. Васильев и др. — К. : Вищ. шк. : Изд-во при КГУ, 1988. — 432 с.

24. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. — Екатеринбург : Уральский рабочий, 1994. — 384 с.

25. Биохимия и молекулярная биология / В. Эллиот, Д. Эллиот. — М. : Издат. НИИ Биомедхимия, РАМН, 1999. — 373 с.

26. Биохимия человека : в 2 т. : пер. с англ. / Р. Марри, Д. Греннер, Л. Мейес, В. Родуэлл. — М. : Мир, 1993. — Т. 1. — 381 с.; Т. 2. — 414 с.

27. *Ленинджер А.* Основы биохимии : в 3 т. / А. Ленинджер. — М. : Мир, 1985. — 1056 с.

28. *Маршалл В.Дж.* Клиническая биохимия / В.Дж. Маршалл. — М. : БИНОМ ; СПб : Невский Диалект, 2000. — 368 с.

29. *Мецлер Д.* Биохимия. Химические реакции в живой клетке : в 3 т. : пер. с англ. / Д. Мецлер. — М. : Мир, 1980. — Т. 1. — 407 с.; Т. 2. — 606 с.; Т. 3. — 487 с.

30. Молекулярная биология клетки : в 3 т. : пер. с англ. / Б. Альберт, Д. Брей, Д.Ж. Льюис и др. — М. : Мир, 1994. — 521 с.

31. Наглядная биохимия : пер. с англ. / Б. Гринстейн, А. Гринстейн. — М., 2000. — 119 с.

32. Наглядная биохимия : пер. с нем. / Я. Кольман, К.-Г. Рем. — М. : Мир, 2000. — 469 с.

33. *Николаев А.Я.* Биологическая химия / А.Я. Николаев. — М. : Мед. информ. агентство, 1998. — 496 с.

34. *Николаев А.Я.* Биологическая химия : учебник / А.Я. Николаев. — 3-е изд., испр. — М. : Мед. информ. агентство, 2004. — 566 с.: ил.

35. *Рапопорт С.М.* Медицинская биохимия / С.М. Рапопорт. — М. : Медицина, 1966. — 892 с.

36. *Теппермен Дж.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы : пер. с англ. / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. — М. : Мир, 1989. — 652 с.

37. Физиология человека : в 3 т. / Р. Шмидт, Г. Тевс. — М. : МИР, 2005. — 925 с.

38. Biochemistry. Texts of lectures / O.O. Mardashko, N.Y. Yasinenko ; ed. by prof. O.O. Mardashko. — Odessa : The Odessa State Medical University, 2003. — 418 p.

39. Biochemistry / Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer. — 5th ed. — New York : W.H. Freeman, 2008. — 1514 p.

40. Harper's illustrated Biochemistry / R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes, V.W. Rodwell. — 26th ed. — New York : McGraw-Hill, 2003. — 693 p.

41. Color Atlas of Biochemistry / Jan Koolman, K.H. Rohm. — Stuttgart ; New York: Thieme Verlag, 1996. — 435 p.

42. *Lehninger A.* Principles of Biochemistry / A. Lehninger. — New York : W.H. Freeman and Company, 2005. — 1010 p.

43. *Lennarz W.J.* The Biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycans / W.J. Lennarz. — New York : Plenum Press, 1980. — 381 p.

44. *Stryer L.* Biochemistry / L. Stryer. — New York : W.H. Freeman and Company, 1995. — 1064 p.

45. *Stoker H.S.* General, Organic, and Biological Chemistry / Stephen H. Stoker. — 5th ed. Cengage Learning, 2010. — 987 p.

НАВЧАЛЬНЕ ВИДАННЯ

Губський Юрій Іванович
Ніженковська Ірина Володимирівна
Корда Михайло Михайлович та ін.

БІОЛОГІЧНА І БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ

У 2 книгах

Національний підручник

Книга 2

Біологічна хімія

Друге видання, виправлене

За редакцією чл.-кор. НАМН України,
професора *Ю.І. Губського*, професора *І.В. Ніженковської*

Підписано до друку 01.03.2017.
Формат 70×100 1/16. Папір офсет.
Гарн. Times. Друк офсет.
Ум. друк. арк. 44,2.
Зам. № 17-134.

Всеукраїнське спеціалізоване видавництво "Медицина"
01030, м. Київ, вул. Стрілецька, 28.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів книжкової продукції
ДК № 3595 від 05.10.2009.
Тел.: (044) 581-15-67, 537-63-62.
E-mail: med@society.kiev.ua
http://www.medpublish.com.ua

Віддруковано на ПАТ "Білоцерківська книжкова фабрика",
09117, м. Біла Церква, вул. Леся Курбаса, 4.
Свідоцтво серія ДК № 4063 від 11.05.2011р.
Впроваджена система управління якістю
згідно з міжнародним стандартом DIN EN ISO 9001:2000