

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ”
Стоматологічний факультет
кафедра медико-біологічних дисциплін

МЕДИЧНА БІОХІМІЯ

для студентів
2 курсу
222 — стоматологія

Укладач:
к.б.н. Олександра ПАЛЛАГ

Ужгород — 2023

Методичний посібник укладено співробітниками кафедри медико-біологічних дисциплін УжНУ у відповідності до типових навчальних програм та навчального плану для вищих медичних закладів освіти України III-IV рівнів акредитації для спеціальності «Стоматологія» 7. 12010005 .

Обговорено та ухвалено на засіданні кафедри медико-біологічних дисциплін, протокол № від

Рецензенти

1. к.х.н., доцент кафедри органічної хімії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» Наталія КОРОЛЬ

2. к.б.н. науковий співробітник кафедри вірусології, ННЦ "Інститут біології та медицини" Київського національного університету ім. Т.Г. Шевченка Галина СНИГУР

ВСТУП

Медична біохімія вивчає закономірності обміну речовин та їх порушення в умовах як нормального функціонування людського організму, так і виникнення патологічних процесів. Біохімічні підходи все ширше використовують для розкриття сутності різних видів патології.

Медична біохімія як теоретична дисципліна пояснює механізми різних метаболічних процесів, їх регулювання, механізми патологічних процесів і можливі шляхи їх корекції.

Освітлення матеріалу принципово викладено для пояснення основних фізіологічних основ організму людини, закономірностей у медицині.

У навчальному посібнику викладено стислий теоретичний курс медичної хімії, а саме: описано загальні відомості про властивості нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), викладено основи молекулярної біології, норми споживання, процеси метаболізму найважливіших речовин організму в нормі, та деяких патологічних станів. Розкрито біохімічні механізми збудження, скорочення та енергозабезпечення скелетних м'язів, а також метаболічні зміни під час виконання різних фізичних навантажень та можливості використання метаболічних показників для оцінки функціонального стану організму людини.

ЗМІСТ

стор.

Нуклеїнові кислоти: визначення, класифікація, будова, характеристика, біологічне значення.	6
Молекулярна біологія. Генетичний код. Реплікація. Транскрипція. Процесінг. Інгібітори транскрипції	20
Трансляція. Інгібітори трансляції. Посттрансляційна модифікація білків	30
Молекулярна біологія. Регуляція експресії генів у прокариот та еукаріот.	35
Проміжний обмін амінокислот. Трансамінування та декарбоксілювання амінокислот. Біогенні аміни.	43
Гормони: визначення, класифікація, загальна характеристика гормонів та гормоноподібних речовин. Молекулярні механізми трансдукції гормонального сигналу. Апоптоз	50
Вітаміни: визначення, історія відкриття, основні поняття вітамінології. Номенклатура та класифікація вітамінів. Вітаміноподібні речовини. Характеристика вітамінів С та Р.	58
Характеристика водорозчинних вітамінів групи В: назви, коферментні та не коферментні функції, харчові джерела, добова потреба, ознаки авітамінозу, біомедичне застосування.	69
Жиророзчинні вітаміни: коферментні, не коферментні та гормональні функції. Ознаки та причини авітамінозів та гіпервітамінозів.	74
Кров як біологічна рідина: функції, фізико-хімічні константи. Хімічний склад крові в нормі і при патології. Небілковіазотвмісні та безазотисті компоненти крові. Залишковий азот. Азотемія. Білки плазми крові. Білки гострої фази запалення. Ферменти крові, індикаторні ферменти.	82
Особливості обміну речовин в еритроцитах. Гемоглобін: будова, види, сполуки, біосинтез, патологія. Гемоглобінози (гемоглобінопатії, талассемії), порфірії.	95
Біохімічні функції печінки. Роль печінки у вуглеводному, ліпідному	99

та білковому обмінах. Пігментний обмін. Катаболізм гемоглобіну в тканинах. Жовтяниці.	
Детоксикаційна функція печінки. Загальні шляхи метаболізму ксенобіотиків. I фаза біотрансформації: реакції гідроксилювання і деалкілювання. Метаболізм ксенобіотиків: II та III фази біотрансформації. Реакції кон'югації	106
М'язова тканина: енергопостачаючі процеси м'язового скорочення. Біохімія сполучної тканини: особливості будови колагену та еластину, ферментидеградації. .	111
Рекомендована література	125

НУКЛЕОПРОТЕЇНИ: ВИЗНАЧЕННЯ, БУДОВА. НУКЛЕЇНОВІ КИСЛОТИ.

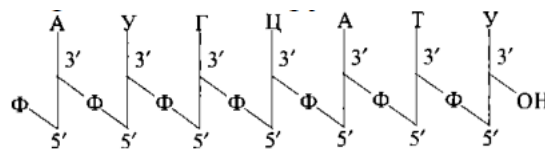
ПАТОЛОГІЇ ОБМІНУ.

1.1 Нуклеїнові кислоти: визначення, види, біологічне значення. Рівні структурної організації ДНК, правила Чаргаффа, модель Уотсона та Кріка.

Нуклеїнові кислоти - дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК) та рибонуклеїнові кислоти (РНК) - це полінуклеотиди, що складаються з мономерних ланок - нуклеотидів.

Нуклеотиди - трикомпонентні сполуки, побудовані з азотистої основи пуринового чи піримідинового ряду, залишків пентоз (рибози або дезоксирибози) та фосфату. Нуклеїнові кислоти забезпечують збереження та передачу генетичної інформації майбутнім поколінням, беруть безпосередню участь у механізмах її реалізації шляхом програмування синтезу субстратів для всіх білків єдиного організму.

Нуклеїнові кислоти. Окремі нуклеотиди сполучаються між собою в полінуклеотидний ланцюг за рахунок фосфодіефірних зв'язків, що утворюються між У-та 5'-гідроксильними групами пентоз сусідніх нуклеотидів.



Відмінності в первинній структурі ДНК та РНК.

1. До складу нуклеотидів ДНК входить 2'-дезоксирибоза, замість рибози у складі нуклеотидів РНК. 2. Нуклеотиди ДНК та РНК відрізняються за складом піримідинових основ: – у ДНК міститься піримідин тимін (5-метилурацил); – у РНК міститься піримідин урацил (замість тиміну).

Певні класи ДНК та РНК мають специфічні для них послідовності нуклеотидів, що визначають їх біологічні функції. У полінуклеотидному ланцюгу ДНК або РНК виділяють два кінці: 5'-кінець, тобто той, що містить вільний (не зв'язаний із черговим нуклеотидом) 5'-гідроксил пентози, та 3'-кінець - той, що містить вільний (не зв'язаний із нуклеотидом) 3'-гідроксил пентози. У природних нуклеїнових кислотах 5'-кінець (5'-гідроксил кінцевої рибози або дезоксирибози) звичайно фосфорильований, 3'-кінець містить вільну ОН-групу. Прийнято вважати, що така нуклеїнова кислота полярна і має напрямок ланцюга 5'→3'.

ДНК.

Біологічні функції ДНК:

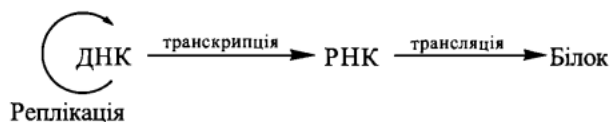
1. Збереження спадкової інформації. Кількість ДНК у соматичних та статевих

клітинах організму людини є сталою величиною, яку ці клітини отримують у процесах запліднення батьківських гамет та подальшого поділу зиготи.

2. Передавання генетичної інформації нащадкам. Подвоєння молекул ДНК у процесі реплікації та передавання нащадкам копій материнських молекул є основою консерватизму спадковості, збереження протягом багатьох поколінь основних біологічних ознак виду.

3. Реалізація генетичної інформації. Здійснюється за рахунок передачі закодованої в ДНК інформації молекулам інформаційних (матричних) РНК (транскрипції) та подальшої розшифровки цієї інформації при синтезі білків (трансляції).

Сукупність зазначених біологічних функцій ДНК та механізмів їх реалізації отримала назву центральної догми молекулярної біології (Ф. Крік):



Молекулярна маса ДНК суттєво варіює в різних біологічних об'єктах: вірусах, прокаріотичних та еукаріотичних клітинах. Точному визначенню молекулярної маси різних зразків ДНК перешкоджає гідродинамічна ламкість гігантських молекул нуклеїнових кислот, особливо у вищих організмів, які при спробі виділити їх в інтактному стані розриваються на коротші фрагменти. Крім того, ДНК багатьох об'єктів має складну молекулярну організацію і становить широкий спектр різних полінуклеотидних конформацій: лінійні одноланцюгові та дволанцюгові молекули, кільцеві одноланцюгові та дволанцюгові молекули, суперспіралізовані структури. Молекулярна маса ДНК (при розрахунку на один полінуклеотидний ланцюг) знаходиться в діапазоні від 10^6 до 10^{11} .

Фізико-хімічні властивості ДНК

Усі полінуклеотиди, ДНК зокрема, є сильними багатоосновними кислотами з низьким значенням рК. Кислотність ДНК обумовлена вторинними фосфатними групами, що при рН > 4 повністю іонізовані. Завдяки кислотним властивостям і наявності на своїй поверхні негативних зарядів молекули ДНК при фізіологічних значеннях рН активно реагують і утворюють комплекси з катіонами:

- поліамінами (спермідином, сперміном);
- основними білками гістонами та протамінами;
- катіонами металів (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}).

Висока молекулярна маса і велика довжина молекул ДНК зумовлюють високу в'язкість навіть дуже розбавлених їх розчинів. В'язкість молекул ДНК у розчині залежить від їх конформації і суттєво змінюється за умов денатурації, що дозволяє використовувати віскозиметричні методи для дослідження кінетики

цих процесів. Завдяки впорядкованій вторинній структурі молекули ДНК є оптично активними, тобто вони здатні обертати площину поляризованого світла. Азотисті сполуки (та відповідні нуклеотиди), що входять до складу нуклеїнових кислот ДНК і РНК, мають властивість поглинати ультрафіолетове світло при 260 нм. Поглинання при 260 нм нативної молекули ДНК дещо нижче (в середньому на 40 %) від відповідного поглинання суми азотистих основ, що входять до складу полінуклеотиду - гіпохромний ефект. При порушенні високовпорядкованої двоспіральної конформації ДНК та структурних взаємовідносин між азотистими основами спостерігається гіперхромний ефект - зростання поглинання розчинів молекул ДНК при 260 нм.

Правила Чаргаффа. Згідно з правилами Чаргаффа, у складі ДНК:

- 1) сума пуринових основ дорівнює сумі піримідинових основ
- 2) вміст аденіну дорівнює вмісту тиміну, а вміст гуаніну дорівнює вмісту цитозину

Модель Уотсона та Кріка.

Згідно з моделлю Уотсона - Кріка, молекула ДНК складається з двох ланцюгів, що утворюють правообертальну спіраль, в якій обидва полінуклеотидні ланцюги закручені навколо центральної осі; при цьому два полінуклеотидні ланцюги в молекулі ДНК антипаралельні. Стабілізація подвійного ланцюга здійснюється за рахунок водневих зв'язків, що утворюються між протилежно розташованими (комплементарними) азотистими основами (аденіном і тиміном та гуаніном і цитозином, відповідно). Структурні особливості подвійної спіралі: діаметр спіралі - 2,0 нм; відстань між азотистими основами впродовж осі спіралі - 0,34 нм; спіральна структура повторюється з інтервалом у 3,4 нм, тобто через 10 нуклеотидних пар. У живій клітині подвійна спіраль, що становить вторинну структуру ДНК, не має вигляду розгорнутої молекули, а додатково згорнута в просторі, утворюючи певні третинні структури - суперспіралі. У суперспіралізованому стані молекули ДНК у комплексі з певними клітинними білками входить до складу нуклеоїду прокариотів та ядерного хроматину еукаріотів. Завдяки суперспіралізації довгі молекули ДНК формують компактні утворення, зокрема хромосоми ядра. Так, у результаті компактизації ядерна молекула ДНК клітин організму людини, довжина якої складає приблизно 8 см, вміщається у хромосомі довжиною 5 нм.

1.2. Особливості будови та функцій різних видів РНК

Рибонуклеїнові кислоти - полірибонуклеотиди, які в клітинах еукаріотів та прокариотів за характером своєї структури та біологічних функцій поділяються на такі основні класи: інформаційні (матричні) РНК (мРНК), транспортні РНК (тРНК), рибосомні РНК (рРНК).

Молекули РНК вищих організмів є одноланцюговими полінуклеотидами. Вторинна структура одноланцюгових полірибонуклеотидів еукаріотів характеризується наявністю ділянок, що мають двоспіральну структуру. Ці ділянки молекул РНК (так звані "шпильки") утворюються за рахунок згинів полірибонуклеотидного ланцюга та взаємодії між собою комплементарних азотистих основ (А-У та Г-Ц) у межах одного ланцюга. Такі спіралізовані ділянки містять 20-30 нуклеотидних пар і чергуються з неспіралізованими фрагментами РНК.

Як і ДНК, полінуклеотида РНК характеризуються максимумом поглинання при 260 нм, зумовленим азотистими основами, мають гіпохромний ефект, оптичну активність та підлягають денатурації при дії жорстких фізикохімічних факторів.

Інформаційні (матричні) РНК складають 2-5 % загальної кількості клітинної РНК. мРНК виконують функцію переносників генетичної інформації від геному (ядерної ДНК) до білоксинтезуючої системи клітини. Вони є інформаційними матрицями, які визначають амінокислотні послідовності в молекулах поліпептидів, що синтезуються в рибосомах. За своїм нуклеотидним складом мРНК відповідає нуклеотидній послідовності фрагмента одного з ланцюгів ядерної ДНК, транскриптом якого вона (мРНК) є. мРНК властиві метаболічна нестабільність і найбільша гетерогенність молекулярної маси та розмірів молекул (від $25 \cdot 10^3$ до $1 \cdot 2 \cdot 10^6$) з константами седиментації від 6 до 25 s. Широкий спектр окремих молекул мРНК відповідає кількості білків організму, носіями генетичної інформації для синтезу яких є РНК цього класу.

Особливістю первинної структури мРНК є також наявність на 5'- та 3'-кінцях молекули характерних для цього класу РНК нуклеотидних послідовностей. 5'-кінець усіх молекул мРНК еукаріотів та деяких вірусів в якості першого нуклеотиду містить 7-метилгуанозин (перший нуклеотид).

Модифікований 7-метилгуанозином 5'-кінець мРНК має назву "кепа". До його складу можуть входити 1-3 залишки 7-метилгуанозину. 3'-кінець багатьох 41 мРНК еукаріотів містить відносно довгі поліаденілатні послідовності. До складу таких "хвостів" мРНК входять 20-250 нуклеотидів.

Вважають, що 5'-кепування та 3'-поліаденілування стабілізують молекули мРНК, запобігаючи дії нуклеаз, та мають велике значення для зв'язування мРНК із рибосомами в процесі трансляції.

Вторинна структура мРНК характеризується численними внутрішньоланцюговими двоспіральними ділянками ("шпильками"), до складу яких входить до 40-50% нуклеотидного складу полірибонуклеотиду.

На долю транспортних РНК (тРНК) припадає 10-20 % клітинної РНК. Їх молекули - це полірибонуклеотидні ланцюги, довжина яких - 70-90

нуклеотидів. Молекулярна маса тРНК - 23-28 кД, константа седиментації - 4s. Усього в клітинах знаходиться не менше 20 типів тРНК, що відповідає кількості природних амінокислот, з якими тРНК взаємодіють у ході трансляції.

Вторинна структура молекул тРНК у двомірному просторі має конформацію "листка конюшини", що утворюється за рахунок специфічної взаємодії комплементарних азотистих основ упродовж полірибонуклеотидного ланцюга. Неспарені нуклеотидні послідовності формують специфічні для будови тРНК структурні елементи (рис. 1):

- акцепторну гілку (стебло) - 3'-кінець молекули, який містить термінальну послідовність нуклеотидів ЦЦА. Кінцевий аденозин через 3'-гідроксильну групу рибози акцептує амінокислоту в процесі трансляції;
- дигідроуридилову петлю (I), яка складається з 8-12 нуклеотидів, містить у собі 1-4 дигідроуридилові залишки;
- антикодонову петлю (II), яка містить групу з трьох нуклеотидів (антикодон), комплементарних триплету нуклеотидів (кодону) в складі мРНК. Ця петля відповідає за взаємодію тРНК із певними нуклеотидами мРНК при утворенні в рибосомі транслуючого комплексу;
- додаткову гілку (III) - структуру, за кількістю нуклеотидних залишків у якій тРНК поділяються на два класи: тРНК класу I - містить 3-5 нуклеотидів; тРНК класу II - з додатковою гілкою, яка має довжину від 13 до 21 нуклеотида;
- псевдоуридилову петлю (IV) - ділянку тРНК, яка в усіх молекулах містить обов'язкову нуклеотидну послідовність - 5'-ТС-3'. Вважають, що ця петля необхідна для взаємодії тРНК із рибосомою.

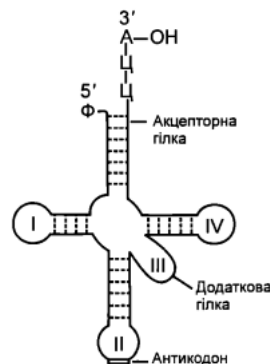


Рис. 1 Будова тРНК

Тип внутрішньої структури тРНК типу «листя конюшини» забезпечує більш компакту просторову конформацію — подібно до третинної структури великої латинської літери L.

Рибосомні РНК входять до складу рибосом прокариотичних та еукаріотичних клітин. На рРНК припадає до 90 % загальної кількості клітинних РНК.

Разом зі специфічними білками рибосомна РНК утворює основу структури та функції рибосоми, де відбувається трансляція та біосинтез поліпептидних ланцюгів на основі коду, який забезпечує мРНК. РНК цього типу є метаболічно стабільними молекулами, вони взаємодіють з рибосомальними білками і функціонують для організації структурної основи системи синтезу білка в клітині.

У рРНК значно менше модифікованих (мінорних) основ, ніж у тРНК. Однак рибосомна РНК також сильно метильована полірибонуклеотидами, в яких метильна група приєднана до азотистої основи або до 2'-гідроксильними групами рибози.

Вторинна структура рРНК представлена значною кількістю коротких дво спіральних ділянок, що мають вигляд “шпильок” або паличок.

Ядра клітин ссавців також містять рибонуклеїнові кислоти різної молекулярної маси, так звані гетерогенні ядерні РНК (гяРНК). Його молекулярна маса може перевищувати 10^7 . гяРНК є продуктом транскрипції генів, який не піддавалися процесингу (посттранскрипційній модифікації).

1.3. Нуклеотиди і нуклеозиди: визначення, структура, номенклатура, біологічне значення

Нуклеотиди — це мономери нуклеїнових кислот. В нуклеїнових кислотах представлені два види нуклеотидів, в залежності від цукрового компоненту: рибо- та дезоксирибонуклеотиди.

Нуклеотиди є трьохкомпонентними сполуками, тобто, складаються з:

- 1) Азотистої основи,
- 2) Вуглеводу (пентози) - рибози або дезоксирибози,
- 3) Залишку ортофосфорної кислоти (PO_4^{3-}).

У складі ДНК міститься чотири основи, дві з яких є похідними двохкільцевого пурину - **аденін (A)** та **гуанін (G)**, інші дві походять від моно-кільця піримідину - **тимін (T)** та **цитозин (C)**. У складі РНК похідні пуринів є ідентичними (**аденін (A)** та **гуанін (G)**), а от в наборі піримідинових основ замість тиміну знаходиться **урацил (U)** та **цитозин (C)**.

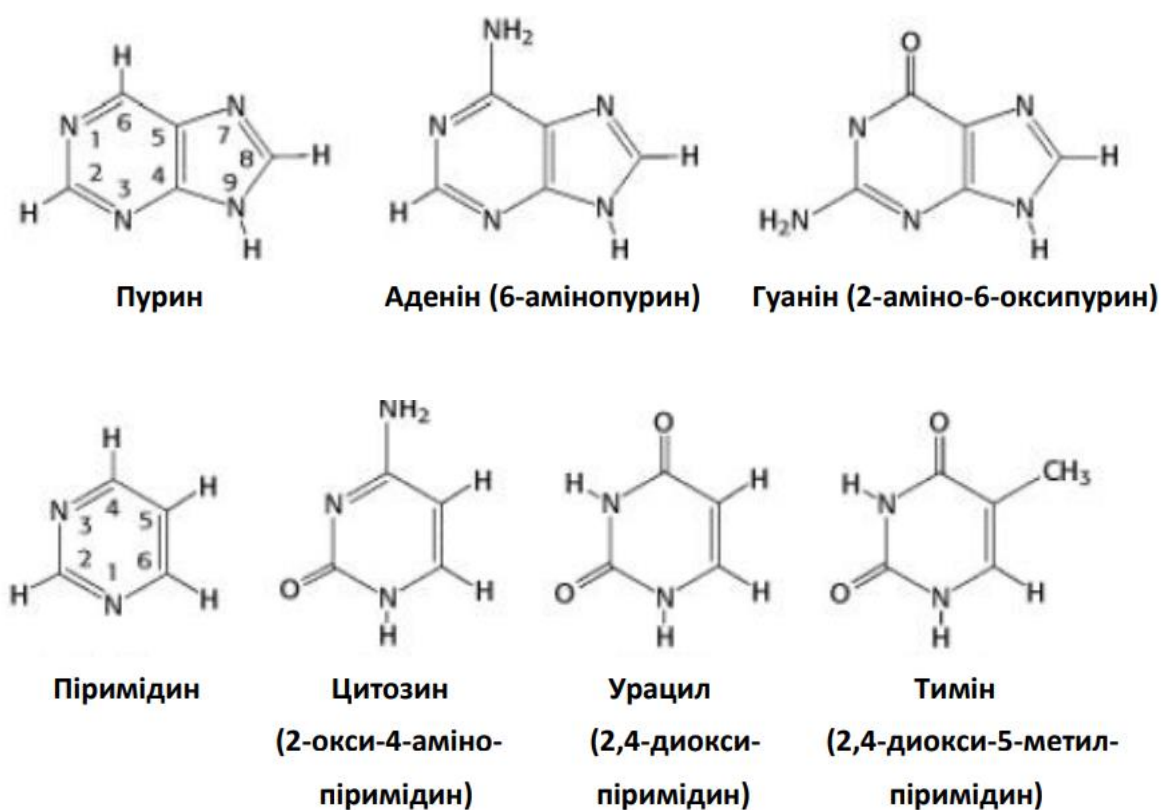


Рис.2 . Структурні формули азотистих основ у складі нуклеотидів

Цукровий компонент нуклеотидів, як уже було сказано, представлений альдопентозами - D-рибозою або D-дезоксирибозою. Дезоксирибоза відрізняється від рибози відсутністю кисню у другому положенні цукру, тобто, по суті, є відновленою формою рибози (рис.).

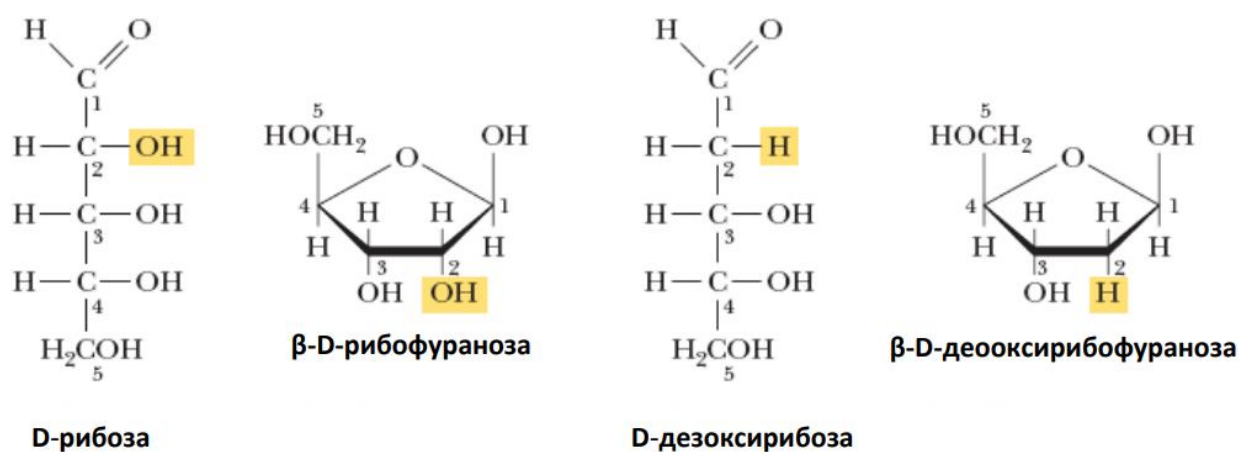


Рис. . Структурні формули вуглеводів у складі нуклеотидів.

Азотиста основа та пентоза поєднуються за допомогою N-β-глікозидного зв'язку між першим атомом вуглецю цукру та першим атомом азоту у піримідиновій або дев'ятим – у пуриновій основі. Така сполука називається нуклеозидом – мономером первинної структури нуклеїнових кислот. Відповідно, існують рибо- (рис. 6) та дезоксирибонуклеозиди. Назви нуклеозидів походять від відповідних

основ :

- Аденін – аденозин/дезоксаденозин,
- Гуанін – гуанозин/дезоксигуанозин,
- Цитозин – цитидин/дезоксцитидин,
- Тимін – тимідин/дезокситимідин,
- Урацил – уридин/дезоксиуридин.

Номенклатура.

Важливе значення має спосіб нумерації атомів у молекулі нуклеозиду. Атоми в основах позначаються лише арабськими цифрами, а атоми цукру позначаються цифрами зі штрихом (1', 3', 5' і т.д.).

Таблиця 1. Номенклатура типових компонентів нуклеїнових кислот.

Основа	Нуклеозид	Нуклеотид	Нуклеїнова кислота
ПУРИНИ			
Аденін	Аденозин	Аденілат	РНК
	Дезоксиаденозин	Дезоксиаденілат	ДНК
Гуанін	Гуанозин	Гуанілат	РНК
	Дезоксигуанозин	Дезоксигуанілат	ДНК
ПРИМІДИНИ			
Цитозин	Цитидин	Цитидилат	РНК
	Дезоксицитидин	Дезоксицитидилат	ДНК
Тимін	Тимітидин або дезокситимідин	Тимідилат або дезокситимідилат	ДНК
Урацил	Уридин	Уридилат	РНК

Нуклеотиди – це фосфорильовані похідні нуклеозидів, через кислу природу їх часто називають нуклеотидними кислотами - у такому разі до назви додається суфікс –ат: аденілат, дезоксицитидилат, тощо (табл. 1). Фосфорна кислота приєднується до цукру складноефірним зв'язком (кислота - спирт), а у випадку декількох фосфорних залишків на одному положенні зв'язки між фосфатами є високоенергетичними фосфоангідридними (кислота - кислота). Причому фосфорні залишки можуть бути у п'ятому, третьому (первинна структура НК) та другому (у випадку лише РНК) положенні.

1.4. Біосинтез пуринових нуклеотидів: джерела атомів пуринового ядра,

механізм, ферменти, ключові проміжні метаболіти, регуляція.

Пуринове ядро нуклеотидів **синтезується із атомів амінокислот гліцину, глутаміну, аспартату, CO₂ і одновуглецевих груп**, які також утворюються із амінокислот і переносяться тетрагідрофолієвою кислотою.

Другий компонент нуклеотидів — **рибозофосфат** — утворюється в пентозо-фосфатному циклі із глюкози. Пуринове кільце синтезується на рибозо-5-фосфаті шляхом поступового нарощування атомів нітрогену і карбону і замикання кілець. Біосинтез пуринових нуклеотидів у загальному однаковий як для ссавців, так і для птахів, дріжджів і бактерій. **Весь шлях біосинтезу включає 11 послідовних реакцій**, у ході яких здійснюється поступове включення попередників нуклеотидів і нарощування циклічної структури, що завершується утворенням інозинової кислоти. З останньої в наступних реакціях утворюються аденілова і гуанілова кислоти.

1. Реакція - утворення 5-фосфорибозил-1-пірофосфату (ФРПФ). Субстратами цієї реакції є АТФ і рибозо-5-фосфат

2. Реакція - утворений фосфорибозилпірофосфат взаємодіє із глутаміном

3. Реакція — взаємодія рибозофосфатаміну з гліцином. Вона каталізується рибозофосфатгліцинамідсинтетазою. Наслідком цієї реакції є гліцинамідрибонуклеотид. На утворення амідного зв'язку використовується одна молекула АТФ.

4. Реакція - нарощування ланцюга відбувається в трансформілазній реакції, яка проходить між альфа-аміногрупою залишку гліцину та N-метилентетрагідрофолієвою кислотою. Реакція супроводжується утворенням формілгліцинамідрибонуклеотиду.

5. Реакція - утворений амідний зв'язок рибонуклеотиду при наявності АТФ перетворюється в амідинову групу. Продуктом цієї реакції є N-формілгліцинамідрибонуклеотид.

6. Реакція - перетворення одержаного N-формілгліцинамідрибонуклеотиду, що призводить до формування циклічного імідазольного кільця 5-аміноімідазолрибонуклеотиду.

7. Реакція - утворення пуринового скелета формуванням 6-членного піримідинового кільця, з'єднаного з імідазольним . Спочатку в результаті карбоксилювання 5-аміноімідазолрибонуклеотиду утворюється 5-аміноімідазол-4-карбоксинуклеотид.

8. Реакція - карбоксильна група -аміноімідазол-4-карбоксинуклеотиду реагує із NH₂-групою аспарагінової кислоти з утворенням 5-аміноімідазол-4-ГЧ-сукциніл-арбоксиамідрибонуклеотиду. Ця реакція вимагає енергії АТФ і здійснюється під впливом специфічної синтетази.

9. Реакція - вуглецевий скелет аспарагінової кислоти відокремлюється у вигляді

фумарової кислоти й утворюється 5-аміноімідазол-4-карбоксамідрибонуклеотид, тобто із аспарагінової кислоти в пуринове кільце входить тільки атом азоту.

10. Реакція - останній атом вуглецю пуринового кільця буде у вигляді формілу, що походить із N10-формілтетрагідрофолієвої кислоти.

11. Реакція - утворений 5-формілімідоімідазол-4-карбоксамідрибонуклеотид зазнає дегідратації, циклізується і перетворюється в пуриновий нуклеотид — інозинову кислоту.

Донором аміногрупи при синтезі АМФ служить аспартат, а для ГМФ — глутамін. Реакції амінування вимагають затрати енергії; при синтезі АМФ використовується ГТФ, при утворенні ГМФ — АТФ.

Розглянутий шлях утворення пуринових нуклеотидів із простих ациклічних попередників називається синтезом de novo. На іншому шляху, названому запасним, використовуються вільні пуринові основи, які утворюються при розпаді нуклеїнових кислот чи нуклеотидів.

Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів

Біосинтез пуринових нуклеотидів регулюється за принципом зворотного зв'язку. Регуляторною є рання реакція взаємодії 5-фосфорибозил-1-дифосфату з глутаміном. Активність ферменту алостерично гальмується кінцевими продуктами ланцюга реакцій — ІМФ, АМФ і ГМФ. Другий регуляторний механізм діє на пізніших стадіях. АМФ гальмує реакцію синтезу із ІМФ аденіло-сукцинату, а ГМФ — ксантилової кислоти.

Таким чином, за цим механізмом надлишок АМФ чи ГМФ пригнічує власний синтез із ІМФ, але не впливає на синтез іншого нуклеотиду.

1.5. Біосинтез піримідинових нуклеотидів: джерела атомів піримідинового ядра механізм, ферменти, ключові проміжні метаболіти, регуляція, патологія (оротатацидурия)

Піримідинові нуклеотиди, як і пуринові, синтезуються із простих сполук, а саме з CO₂, глутаміну, аспартату і рибозо-5-фосфату. Але у цьому випадку спочатку утворюється шестичленне піримідинове кільце, а потім до нього приєднується рибозофосфат.

У першій реакції шляху під дією карбамоїлфосфатсинтетази II із амідної групи глутаміну, CO₂ і АТФ утворюється карбамоїлфосфат.

Фермент знаходиться в цитоплазмі клітин різних тканин. Карбамоїлфосфатсинтаза II є регуляторним ферментом метаболічного шляху

синтезу піримідинових нуклеотидів, активність якого регулюється кінцевим продуктом-

Уридинмонофосфат (УМФ).

Утворення УМФ

1. Цитоплазматичний карбамоїлфосфат взаємодіє з аспартатом під дією аспартаткарбамоїлтрансферази. Активність цього ферменту регулюється ЦТФ за механізмом зворотного зв'язку в прокаріотів, але не у тварин.
2. Утворення дигідрооротової кислоти в результаті дегідратації уреїдосукцинатау (фермент — *дигідрооротаза*).
3. Утворення оротової кислоти в результаті дегідрування дигідрооротату (фермент – НАД-залежна *дигідрооротатдегідрогеназа*).
4. Сполучення оротової кислоти з 5-фосфорибозил-1-пірофосфатом з утворенням оротидилової кислоти (оротидин-5'-монофосфату, ОМФ); фермент, що каталізує реакцію, — *оротатфосфорибозилтрансфераза*.
5. Декарбоксілювання оротидилової кислоти до уридилової кислоти (уридин-5'-монофосфату, УМФ) — фермент *ОМФ-декарбоксілаза*

Утворення УДФ, УТФ та ЦТФ

Із УМФ шляхом фосфорилування утворюються УДФ і УТФ.

УМФ, що синтезувався, використовується для утворення інших піримідиннуклеотидів, зокрема піримідинових нуклеозидтрифосфатів (УТФ, ЦТФ) та дезоксирибонуклеозидтрифосфатів (дЦТФ, ТТФ), що використовуються в синтезі РНК і ДНК:

1. Утворення УДФ та УТФ відбувається в результаті послідовного фосфорилування УМФ *нуклеозидмонофосфокіназами* та *нуклеозиддифосфокіназами*.

2. Утворення ЦТФ відбувається в результаті амінування УТФ — реакції, в якій беруть участь глютамін (донор аміногрупи) та АТФ.

Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів

Контроль швидкості біосинтезу піримідинових нуклеотидів забезпечується на рівні двох регуляторних ферментів:

1) *карбамоїлфосфатсинтетази*, яка забезпечує постачання біосинтетичного шляху одним із перших субстратів — карбамоїлфосфатом (цей пункт регуляції є основним у вищих тварин (ссавців), включаючи організм людини); алостеричним інгібітором ферменту є УТФ — кінцевий продукт біосинтетичного шляху; разом з тим, ФРПФ — інтермедіат пуринового синтезу

— збільшує активність ферменту, що є одним з механізмів забезпечення координованого синтезу пуринів та піримідинів;

2) *аспартаткарбамоїлтрансферази*, яка каталізує синтез уреїдоантарної кислоти; алостеричним інгібітором ферменту є ЦТФ, активатором — АТФ.

УТФ приєднує аміногрупу від глутаміну, перетворюючись у цитидинтрифосфат. Цю реакцію стимулює ГТФ (гуанозинтрифосфат). Крім вказаного ланцюга реакцій, може мати місце пряме включення вільних піримідинових основ у склад нуклеотидів за аналогічним механізмом, як для пуринових нуклеотидів.

Оротатацидурия

Спадкове порушення синтезу піримідинів, відоме як оротатацидурия, характеризується утворенням надлишку оротової кислоти і виведенням її з сечею. Причиною є низька активність ферментів оротатфосфорибозилтрансферази і декарбоксилази, які каталізують дві останні реакції синтезу УМФ.

Нестача піримідинових нуклеотидів буде сприяти підвищеному утворенню оротової кислоти, оскільки не відбуватиметься гальмування синтезу піримідинів кінцевим продуктом. Спостерігаються затримка росту і розумового розвитку дітей у ранньому віці, мегалобластична анемія. Вказані порушення розвиваються внаслідок нестачі піримідинових нуклеотидів, необхідних для синтезу нуклеїнових кислот.

Прийом уридину чи цитидину призводить до зниження утворення й екскреції оротової кислоти, відновлює нормальний ріст і розвиток. Таке лікування повинно продовжуватись протягом усього життя людей із цим спадковим дефектом.

1.6. Біосинтез дезоксирибонуклеотидів

Біосинтез РНК різних класів вимагає наявності пуринових (АТФ, ГТФ) та піримідинових (ЦТФ, УТФ) рибонуклеотидів, тоді як для біосинтезу генетичних ДНК необхідні дезоксирибонуклеотиди пуринового — дАТФ, дГТФ — та піримідинового — дЦТФ, дТТФ (ТТФ) ряду. Попередниками дезоксирибонуклеотидів у клітинах є рибонуклеотиди у формі нуклеозиддифосфатів (НДФ) (переважно) та нуклеозидтрифосфатів (НТФ). Багато-структурні аналоги пуринів і піримідинів, а також фолієва кислота є інгібіторами синтезу дезоксирибонуклеотидів. Вони блокують реплікацію ДНК і поділ клітин. На сьогоднішній день синтезовано багато протипухлинних

препаратів зі специфічними властивостями. цитозинарабінозид (цитарабін) являє собою сполуку, у котрій залишок рибози заміщений на стереоізомер – арабінозу. Цей препарат використовують у хіміотерапії раку, зокрема, при гострій мієлоцитарній лейкемії. В організмі препарат може перетворюватися на дНТФ, інгібувати ДНК полімерази та знижувати швидкість реплікації. Структурні аналоги фолієвої кислоти - аміноптерин та метотрексат, будучи конкурентними інгібіторами *дигідрофолатредуктази*, порушують синтез пуринових нуклеотидів і перетворення дУМФ на дТМФ, знижуючи тим самим внутрішньоклітинну концентрацію субстратів синтезу ДНК і РНК. Їх широко застосовують у хіміотерапії пухлин.

Катаболізм пуринових нуклеотидів

Розпад пуринових нуклеотидів включає реакції відщеплення фосфатного залишку, рибози й аміногрупи у вигляді аміаку, що призводить до утворення із АМФ гіпоксантину, а із ГМФ — ксантину.

Фермент ксантинооксидаза каталізує окиснення гіпоксантину в ксантин і ксантину в сечову кислоту. Сечова кислота є кінцевим продуктом розпаду пуринів у людей (а також приматів, птахів, змій, ящірок) і виводиться з організму. В організмі людини щоденно утворюється 0,5-1 г сечової кислоти, яка виводиться головним чином через нирки. У нормі в людини з сечею виділяється 1,6 – 3,54 ммоль/добу (270-600 мг/добу) сечової кислоти. Підвищення концентрації сечової кислоти в крові називається гіперурикемією.

ГІПЕРУРИКЕМІЯ

Гіперурикемія — це підвищений рівень сечової кислоти у крові людини, наслідком чого є розвиток спадкового захворювання - подагри.

Аліментарні фактори, що зумовлюють розвиток гіперурикемії та подагри:

- ожиріння (підвищення рівня в крові лептину, пов'язане зі зростанням концентрації СК);
- дефіцит магнію;
- метаболічний синдром (МС), інсулінорезистентність (ІР) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (дія лептину, системного запалення, зловживання продуктами, багатими на пурини, алкоголь, порушення функції нирок);
- тривале голодування (катаболізм клітин внутрішніх органів);
- алкоголь;
- дефіцит рідини

Фактором, який відіграє важливу роль у розвитку подагри, є фруктоза, яка має багато спільного з етанолом. Зокрема, фруктоза є джерелом ендогенного етанолу, який утворюється в кишечнику при бродінні фруктів, багатих фруктозою. Крім того, відомо, що екзогенний етанол утворюється в процесі

бродіння продуктів, які містять фруктозу (цукор, ягоди). Єдиною відмінністю між ними є те, що фруктоза не проходить гематоенцефалічний бар'єр, на відміну від етанолу.

ПОДАГРА

Подагра – це спадкова хвороба. У хворих на подагру виявлено підвищення активності фосфорибозил-пірофосфат-синтетази, недостатність глюкозо-6-фосфатази, гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (ГГФТ).

Захворювання супроводжується гострим запаленням суглобів, як правило фасеткових. Надлишок уратів може призвести до утворення каменів у нирках. Місцеве зниження рН і пошкодження сприяють утворенню кристалів сечової кислоти та їх відкладенню в тканинах.

Гіперурикемія може бути спадковою, проявляючись подагрою чи хворобою Леша-Ніхана (так звана первинна гіперурикемія), або набутою (вторинною). Надмірне вживання продуктів, що містять велику кількість пуринів (кава, чай, дріжджі), може призвести до шлунково-кишкової гіперурикемії.



Урати можуть відкладатися під шкірою, утворюючи подагричні вузлики - тофуси, які нешкідливі, але спотворюють пацієнта. Тофуси можуть з'являтися на вушних раковинах, ліктях і над міжфаланговими суглобами через відкладення кристалів моноурату натрію. Вузлова подагра при важких процесах може призводити до розвитку ерозії суглоба і деструкції.

Алопуринол є основним інгібітором сечової кислоти, який використовується для зниження рівня сечової кислоти у пацієнтів із хронічною гіперурикемією. Препарат є структурним аналогом гіпоксантину і є конкурентним інгібітором ксантиноксидази. Прийом алопуринолу знижує рівень сечової кислоти в крові та сечі. Алопуринол інгібує ксантиноксидазу, пригнічуючи утворення сечової кислоти. У цих умовах посилюється утворення ксантинів і гіпоксантинів, які мають кращу розчинність і виводяться із сечею. Солі літію і препарат антуран сприяють розчинності уратів. При подагрі слід виключити з раціону продукти, що містять багато нуклеотидів, наприклад, печінку, а також чай і каву, що містять пуринобром і кофеїн. Молоко, сир і яйця майже не містять пуринів.

СИНДРОМ ЛЕШ-НІХАНА

Синдром Леш–Ніхана обумовлений порушенням метаболізму пуринових основ в результаті генетично обумовленого дефіциту ферменту гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази (ГФРТ). ГФРТ здійснює перетворення пуринових основ – гуаніну і гіпоксантину в відповідні мононуклеотиди- ІМФ і ГМФ при участі 5-фосфорибозил-1-пірофосфату. Ці реакції вважаються альтернативними шляхами метаболізму для гіпоксантину і гуаніну, що приводить до утворення сечової кислоти, кінцевого продукту пуринового обміну, яка надалі виділяється незміненою з сечею.



Повну втрату активності гена ГФРТ зазвичай знаходять у хлопчиків з виразним синдромом Леш-Ніхана, хоча неврологічна симптоматика присутня приблизно в 20 % пацієнтів з частковим дефіцитом гена ГФРТ.

Внаслідок блокування запасного шляху синтезу ГМФ і ІМФ зменшується їх вміст, а значить, сповільнюється гальмування біосинтезу пуринових нуклеотидів *de novo*. Таким чином, при відсутності ГФРТ у хворих підвищуються біосинтез і безперервний потік пуринів через ксантин до сечової кислоти. Для дітей з таким генетичним дефектом характерні не тільки подагричні симптоми, але й розумова відсталість, агресивність, часто спрямована на самого себе. Причини нейрофізіологічних порушень у дітей з хворобою Леш-Ніхана невідомі.

«Молекулярна біологія. Генетичний код. Реплікація. Транскрипція. Процесінг. Інгібітори транскрипції»

2.1. Генетичний код: визначення, властивості, біологічне значення. Напрямки та основні етапи передачі генетичної інформації

Генетичний код - система запису генетичної інформації про будову білків у ДНК у вигляді певної послідовності нуклеотидів.

Основні властивості генетичного коду:

1. Триpletність.

Три послідовно розміщені нуклеотиди кодують одну з 20 амінокислот, які разом утворюють триплет, або кодон.

2. Виродженість (надмірність).

Одна і та ж амінокислота може кодуватися декількома різними кодонами.

3. Специфічність.

Кожний кодон може кодувати лише одну амінокислоту. Завдяки цьому генетичний код не перекривається.

4. Неперекриваємість.

Останній нуклеотид попереднього кодону не належить наступному триплету.

5. Односпрямованість.

Зчитування інформації в процесі транскрипції і трансляції відбувається лише в напрямку 5' - 3' кінець.

6. Наявність ініціюючого кодону (АУГ) і нонсенс-кодонів(УАА, УАГ, УГА).

Наявність беззмистовних, або стоп-кодонів, які не здатні кодувати амінокислоти. Вони виконують функцію роздільника між двома ланцюгами кодонів та переривають синтез поліпептиду.

7. Колінеарність.

Послідовність кодонів нуклеотидів точно відповідає послідовності амінокислотних залишків у поліпептиді

8. Універсальність.

Єдиний генетичний код є, практично, однаковим в організмах різного рівня складності — від вірусів до людини (хоча існують кілька інших, менш поширених варіантів генетичного коду).

Схема переносу генетичної інформації в клітині - центральна догма молекулярної біології:

- 1) Від ДНК до ДНК - редуплікація ДНК.
- 2) Від ДНК до РНК — транскрипція.
- 3) Можлива передача інформації від РНК на ДНК - зворотна транскрипція (в життєвому циклі вірусів і еукаріот).
- 4) З РНК на білок – трансляція.

2.2. Реплікація ДНК: визначення, загальні закономірності, біологічне значення. Фактори та етапи реплікації.

Реплікація – процес самоподвоєння ДНК, який забезпечує відтворення спадкової інформації та передачу її до дочірніх клітин при мітозі й мейозі.

Реплікація, як і процеси транскрипції та трансляції, включає в себе **три основні стадії**:

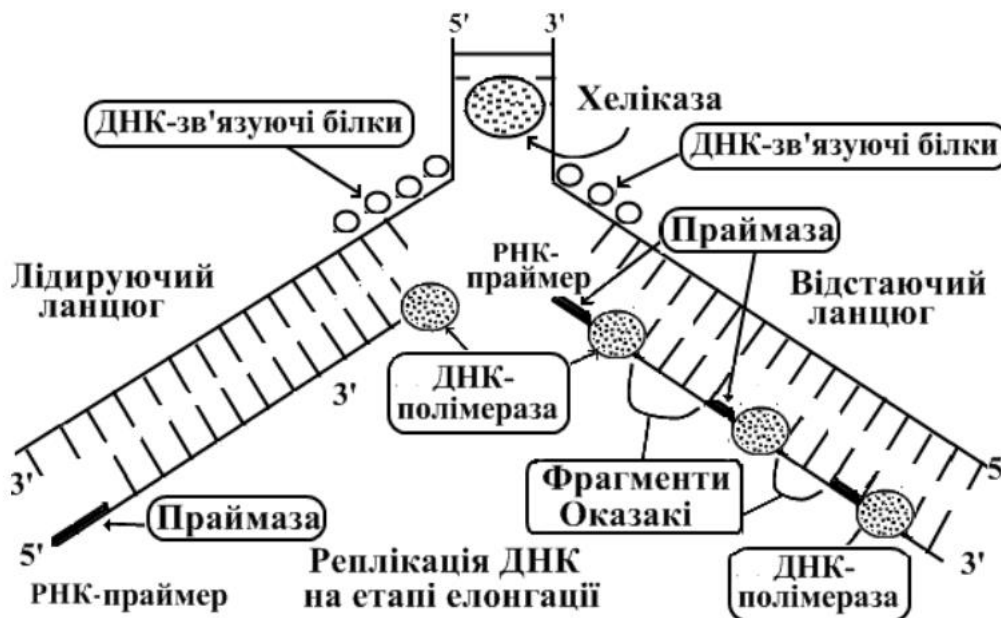
- 1) Ініціація реплікації,
- 2) Елонгація ланцюгів ДНК,
- 3) Термінація синтезу.

Реплікація має кілька основних характеристик. По-перше, синтез ДНК відбувається за так званим напівконсервативним механізмом з використанням двох полінуклеотидних ланцюгів як матриць. Після завершення дві дочірні молекули-копії ДНК містять батьківський ланцюг, який служить шаблоном, і один ланцюг синтезується *de novo*. По-друге, згідно з принципом

комплементарності, включення нуклеотидів у синтезований ланцюг ДНК визначається матрицею. По-третє, ріст нитки відбувається виключно в напрямку від 5'- до 3'-кінця, протилежного ферментативному «зчитування» субстрату, тобто антипаралельно. По-четверте, субстратом реакції полімеризації реплікації є 3'-кінцевий гідроксил дезоксирибози, що росте, і група з чотирьох дезоксирибонуклеозидтрифосфат. Нарешті, фермент, який каталізує цю реакцію ДНК-залежна ДНК-полімераза ДНКП (ДНК-полімераза, КФ 2.7.7.7).

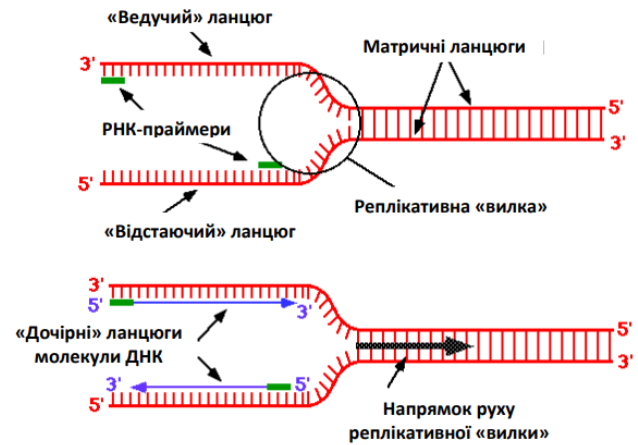
Механізм реплікації ДНК. Реплікація ДНК – складний, багатоступеневий процес, що вимагає залучення великої кількості спеціальних білків і ферментів. Наприклад, ініціаторні білки утворюють реплікаційну вилку, ДНК-топоізомерази розкручують ланцюги, ДНК-геліказа і дестабілізуючий білок розщеплюють ДНК на два окремих ланцюги, ДНК-полімераза і ДНК-праймаза каталізують полімеризацію нуклеотидтрифосфатів і утворення нового ланцюга, ДНК-лігази руйнують РНК-затравки на відстаючих ланцюгах ДНК та ін. Процес відбувається аналогічно як у прокаріотів, так і в еукаріотів, хоча дещо відрізняється за швидкістю, спрямованістю, кількістю точок реплікації тощо. Швидкість реплікації в еукаріотів дуже велика і складає 50 нуклеотидів за секунду, а в прокаріотів ще вища - до 2000 нуклеотидів за секунду.

Точність реплікації забезпечується комплементарною взаємодією азотистих основ матричного ланцюга і ланцюга, що будується. Крім цього, весь процес контролюється ДНК-полімеразою, що самокорегує та усуває помилки синтезу.



2.3. Утворення реплікативної вилки, «точки *ori*», механізм синтезу антипаралельних ланцюгів ДНК, фрагменти Оказакі. Інгібітори реплікації.

Невеличка ділянка геному, з якої починається реплікація ДНК, називається **оріджином (origin, ori)**. На ній «збирається» реплісома, з неї ж починається розходження ланцюгів, тобто ця ділянка є сайтом подій першої фази, тобто, ініціації реплікації. Відомо також, що, внаслідок розходження ланцюгів ДНК під час реплікації за допомогою реплісоми утворюється так званий реплікативний «міхур», оточений з обох боків реплікативними «вилками» (рис.).



Реплісомою називають комплекс полімеразного та допоміжних ферментів, що обслуговують його. Відповідно, репліконом називають ділянку ДНК, яка зазнає реплікації з однієї точки ініціації реплікації. У бактерій, як правило, існує один або декілька репліконів, еукаріоти ж мають полірепліконну будову геному.

Синтез ДНК відбувається лише у напрямку від 5'- до 3'-кінця, тому один з ланцюгів, «ведучий», починаючи від *ori*, синтезується безперервно, синтез іншого періодично переривається у процесі поступового руху реплікативної вилки – це «відстаючий» ланцюг. Через періодичне поновлення ініціації реплікації з використанням нових праймерів «відстаючий» ланцюг існує у вигляді так званих **фрагментів Оказакі**, які у бактерій мають довжину 1-2 тис пар основ. Згодом такі фрагменти поєднуються за допомогою ДНК-полімерази та ДНК-лігази. Підраховано, що швидкість реплікації з використанням однієї реплікативної «вилки» для прокариот становить **750 пар нуклеотидів за секунду**. У еукаріот через присутність нуклеосом такий показник знижено до 60-90 парн нуклеотидів за секунду.

Два полінуклеотидні ланцюги ДНК антипаралельні. Тобто, 5'-кінець одного ланцюга з'єднаний із 3'-кінцем іншого, і навпаки. Генетична інформація записана послідовністю нуклеотидів у напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця. Така нитка називається "змістовною", саме тут розташовані гени (**матричний ланцюг**). Другий ланцюг у напрямку 3'-5' вважається "антизмістовним". Він необхідний як "еталон" збереження генетичної інформації і набуває значення у процесах реплікації та репарації. Два довгі антипаралельні полімерні ланцюги, що складаються з дезоксирибонуклеотидів, міцно з'єднані між собою водневими зв'язками. В результаті цього утворюється подвійна спіраль, закручена навколо центральної осі.

Інгібітори реплікації.

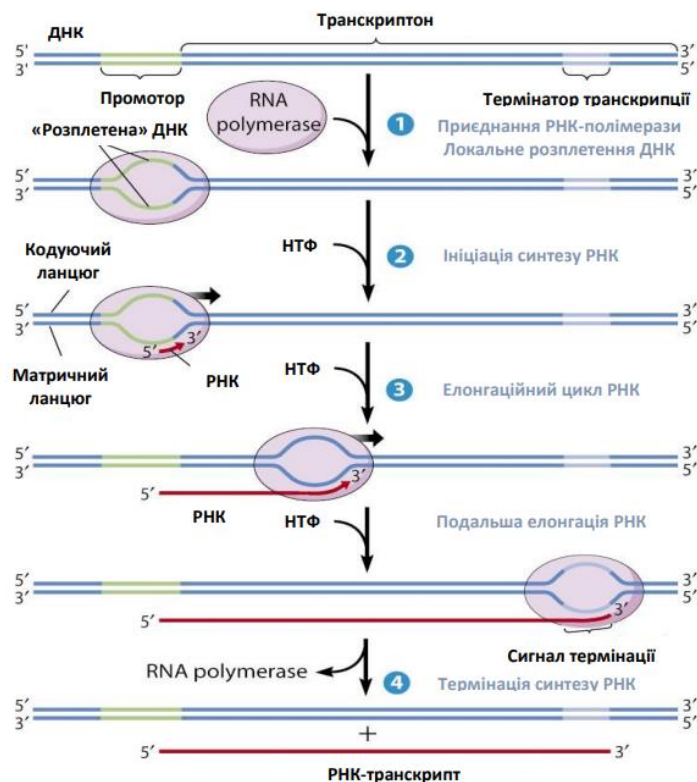
1. Антибіотики.

- Афідіколін – інгібітор ДНКполімераз α , δ , ϵ
- Доксорубіцин, мітоміцини, актиноміцин D – інтеркалятори

2. Фторхінолони – інгібітори ДНК-гірази прокариот

2.4. Фактори та ферменти транскрипції. Характеристика РНК-полімерази прокариот та еукариот. Сигнали транскрипції - промотори та паліндроми.

Транскрипція — це процес синтезу РНК з використанням одного ланцюга ДНК як матриці, тобто «копіювання» послідовності нуклеотидів ДНК у послідовність рибонуклеотидів. Основні особливості транскрипції такі. По-перше, лише один ланцюг використовується як матриця, яка називається матрицею, а інша називається кодовою, оскільки вона ідентична послідовності синтетичної РНК. По-друге, ріст ланцюга РНК відбувається виключно в напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця, тоді як «зчитування» субстрату ДНК відбувається навпаки, тобто антипаралельно. По-третє, реакційним субстратом є 3'-кінцевий гідроксил рибози зростаючого ланцюга і набір із чотирьох основних рибонуклеозидтрифосфатів. По-четверте, вбудовування рибонуклеотидів у синтетичні нитки РНК визначається матрицею ДНК за принципом комплементарності. Нарешті, ферментом, який каталізує полімеризацію рибонуклеотидів, є ДНК-залежна РНК-полімераза. Місце ініціації транскрипції, яке також є місцем збирання Кінець транскрипційного комплексу називається промотором, а точка термінації – термінатором. Ділянка між промотором і термінатором називається транскриптом. Тому синтезовані молекули РНК називаються транскриптами.



Прокаріотична РНК-полімераза — це великий мультисубодиничний фермент масою понад 400 кДа. Його основний фермент складається з наступних частин:

Дві субодиниці α - відіграють структурну роль, взаємодіючи та утримуючи разом інші субодиниці ферменту.

Субодиниці β і β' утворюють характерну «щелепу», в якій ДНК взаємодіє з ферментом. «Щелепи» — це рухомі елементи, які можна «закривати» або «розмикати» в каталітичному циклі РНК-полімерази. Глибоко в щілині між «щелепами» знаходиться активний центр ферменту, що складається з трьох залишків аспарагінової кислоти. Ці залишки містять ключові іони Mg^{2+} для каталізу.

Субодиниця ω — її роль поки що невідома.

У клітинах еукаріот існує три типи ДНК-залежних РНК-полімераз:

РНК-полімераза I — здійснює транскрипцію генів рибосомальної РНК з утворенням 18S, 28S та 5,8S рРНК.

РНК-полімераза II — синтезує мРНК, а також маленькі ядерні РНК та інші види нетрансльованих РНК.

РНК-полімераза III — відповідає за синтез тРНК, 5S рРНК і інших низькомолекулярних форм РНК.

Еукаріотична РНК-полімераза II

Основна РНК-полімераза еукаріот складається з 14 субодиниць. У найбільшому їх ряді - гомологах β '-субодиниці прокаріотичних полімераз - розташований активний центр ферменту. Добре відомо, що під час подовження, якщо 3'-кінцева ділянка гібрида РНК-ДНК є нестабільною або через помилки транскрипції, як у випадку прокаріотичних РНК-полімераз, зворотний рух полімерази може слідувати за 3' -кінець транскрипту.' термінал у вторинний канал. Індукція нуклеазної активності для редагування синтетичних послідовностей РНК відбувається за рахунок взаємодії з фактором транскрипції TFIIIS, аналогом прокаріотичних факторів GreA і GreB.

У складі найбільшої субодиниці РНК-полімерази присутній С-термінальний домен CTD (C Terminal Domain). Цей домен існує у вигляді довгого поліпептидного ланцюга неупорядкованої будови. Амінокислотна послідовність CTD являє собою гептапептид Tyr-Ser-Pro-Thr-Ser-Pro-Ser, що повторюється 52 рази. Три залишки Ser у складі гептапептиду є субстратами фосфорилування та дефосфорилування для специфічних кіназ і фосфатаз відповідно. Відомо, що CTD має численні сайти зв'язування регуляторних білків, спорідненість до яких залежить від типу фосфорилування домену. CTD відіграє ключову роль у перемиканні між ініціацією та елонгацією транскрипції та у «збиранні» елементів системи процесингу мРНК під час елонгації.

Промотор – ділянка початку транскрипції, спрямована на полегшення ініціації останньої. Промотор прокаріот має простішу будову і складається з:

1) Послідовності «-35» - є консенсусною (узагальненою для багатьох різнотипових промоторів) послідовністю, яка знаходиться за 35 нуклеотидів від стартової точки транскрипції у бік 3'-кінця.

2) Послідовності «-10» також консенсусна, розміщується за 10 нуклеотидних пар від точки старту транскрипції.

Промотор РНК-полімерази II еукаріот є складнішим за будовою і містить дві групи регуляторних елементів послідовності: проксимальні, які знаходяться в зоні від -200 до +50 пар основ відносно старту транскрипції, та дистальні – можуть бути розташовані у будь-якому місці відносно старту, є спорідненими до специфічних факторів транскрипції. Взаємодія з цими факторами модулює інтенсивність процесу асоціації компонентів преініціаторного комплексу. Якщо дистальний елемент підсилює ефективність ініціації, його називають ехансером, якщо послаблює або блокує - сайленсером.

У безпосередньо наближеній до старту транскрипції зоні знаходиться так званий базальний промотор РНК-полімерази II, на якому, власне, і відбуваються всі процеси «збирання» преініціаторного комплексу.

У прокаріотів існує тільки одна РНК-полімераза, яка каталізує синтез усіх трьох головних типів РНК.

1.5. Механізм та етапи транскрипції.

У широкому значенні транскрипція це процес, у якому інформація переписується. Транскрипція — це те, що ми робимо в нашому повсякденному житті, і це також те, що наші клітини повинні робити більш спеціалізованим і вузько визначеним способом. У біології **транскрипція** — це процес копіювання послідовності ДНК гена в аналогічному алфавіті РНК.

Транскрипція — це перший крок у експресії генів, на якому інформація з гена використовується для конструювання функціонального продукту, такого як білок. Метою транскрипції є створення РНК-копії послідовності ДНК гена. Для гена, що кодує білок, копія РНК, або **транскрипт**, несе інформацію, необхідну для побудови поліпептиду (білка або білкової субодиниці). Еукаріотичні транскрипти повинні пройти через деякі етапи обробки перед трансляцією в білки.

Основним ферментом, що бере участь у транскрипції, є **РНК-полімераза**, яка використовує матрицю одноланцюгової ДНК для синтезу комплементарної нитки РНК. Зокрема, РНК-полімераза будує ланцюг РНК у напрямку від 5' до 3', додаючи кожен новий нуклеотид до 3'-кінця ланцюга.

Транскрипція гена відбувається в три стадії: ініціація, елонгація і термінація.

Ініціація. РНК-полімераза зв'язується з послідовністю ДНК, що називається **промотором**, розташованим біля початку гена. Кожен ген (або група котранскрибованих генів у бактерій) має власний промотор. Після зв'язування РНК-полімераза розділяє ланцюги ДНК, забезпечуючи одноланцюгову матрицю, необхідну для транскрипції.

Подовження (елонгація). Один ланцюг ДНК, **матричний ланцюг**, діє як матриця для РНК-полімерази. Коли вона «зчитує» цю матрицю одну основу за раз, полімераза будує молекулу РНК із комплементарних нуклеотидів, утворюючи ланцюг, який росте від 5' до 3'. Транскрипт РНК містить ту саму інформацію, що й нематричний (**кодуєчий**) ланцюг ДНК, але він містить основу урацил (U) замість тиміну (T).

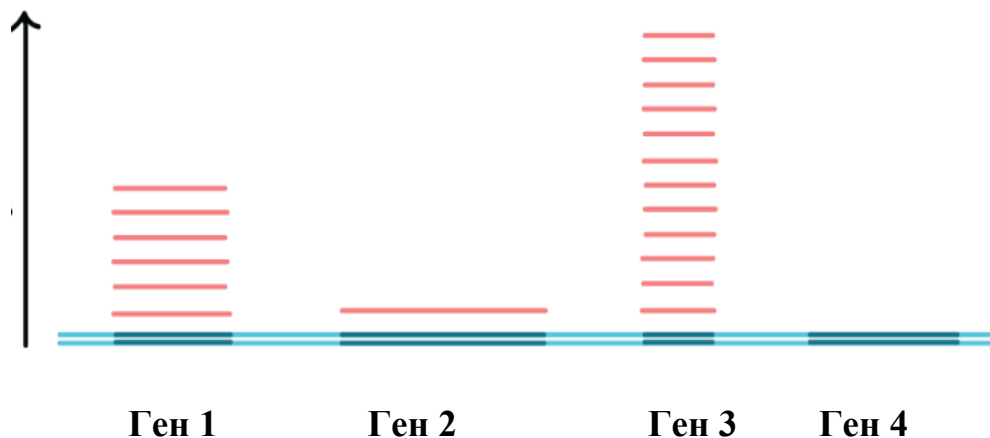
Припинення (термінація). Послідовності, які називаються **термінаторами**, сигналізують, що транскрипт РНК завершений. Коли вони транскрибуються, вони викликають вивільнення транскрипту з РНК-полімерази. Нижче наведено приклад механізму термінації, що включає утворення шпильки в РНК.

Транскрипція відбувається для окремих генів.

Не всі гени транскрибуються весь час. Натомість транскрипція контролюється індивідуально для кожного гена (або, у бактерій, для невеликих груп генів, які транскрибуються разом). Клітини ретельно регулюють

транскрипцію, транскрибуючи лише ті гени, продукти яких необхідні в певний момент.

Наприклад, діаграма нижче показує «миттєвий знімок» уявної клітинної РНК у певний момент часу. У цій клітині гени 1, 2 і 3 транскрибуються, а ген 4 – ні. Крім того, гени 1, 2 і 3 транскрибуються на різних рівнях, що означає, що для кожного утворюється різна кількість молекул РНК.



1.6. Посттранскрипційна модифікація РНК (процесинг). Особливості транскрипції у еукаріот.

Процесинг або посттранскрипційна модифікація РНК — це процес перетворення пре-мРНК (первинний транскрипт) у зрілу матричну РНК. У людей та інших еукаріотів щойно створений транскрипт РНК (гарячий від «пресів» РНК-полімерази) ще не зовсім готовий до використання та має назву **пре-мРНК** і має пройти певні етапи обробки, щоб стати зрілою **інформаційною РНК (мРНК)**, яку можна транслювати в білок.

До них належать:

1. Додавання кепових і хвостових молекул до двох кінців транскрипту. Вони відіграють захисну роль.
2. Видалення «сміттєвих» послідовностей, які називаються **інтронами**. Інтрони — це щось на кшталт порожніх або зіпсованих сторінок, зроблених під час друку книги, які потрібно видалити, щоб книгу можна було читати.

Щоб детально зрозуміти механізм процесингу перш за все потрібно запам'ятати, що експресія генів або “зчитування” гена для створення білка, у бактерій та еукаріотів сильно відрізняється.

У бактерій транскрипти РНК готові діяти як месенджерні РНК і одразу перетворюються на білки. В еукаріотів все трохи складніше, хоча й у досить цікавий спосіб. Молекула, яка безпосередньо утворюється шляхом транскрипції в одній із ваших (еукаріотичних) клітин, називається **пре-мРНК**, вказуючи на те,

що їй потрібно пройти ще кілька кроків, щоб стати справжньою інформаційною РНК (мРНК). Це:

- Додавання **5' кепу** до початку РНК
- Додавання **хвоста полі-А** (хвіст А-нуклеотидів) до кінця РНК
- Вирізання **інтронів** або «сміттєвих» послідовностей і склеювання решти хороших послідовностей (**екзонів**)

Після завершення цих кроків РНК стає зрілою мРНК. Він може виходити з ядра і використовуватися для побудови білка.

5' кеп та хвіст полі-А

Обидва кінці пре-мРНК модифікуються додаванням хімічних груп. Група на початку (кінець 5') називається кепом (кеп), а група в кінці (кінець 3') називається хвостом. І кеп, і хвіст захищають транскрипт і допомагають йому експортуватися з ядра та транслюватися на рибосомах («машинах»), що утворюють білок, які знаходяться в цитозолі.

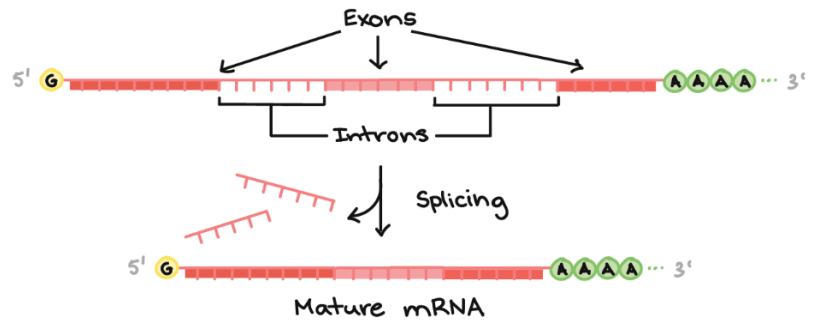
5'-кеп додається до першого нуклеотиду під час транскрипції. Кеп - це модифікований нуклеотид гуаніну (G), який захищає транскрипт від руйнування. Це також допомагає рибосомі приєднатися до мРНК і почати зчитувати її для створення білка.

Слід відмітити, що формування хвоста полі-А 3'-кінець РНК відбувається цікавим чином. Коли під час транскрипції в молекулі РНК з'являється послідовність, яка називається **сигналом поліаденілування**, фермент розрізає РНК на дві частини в цьому місці. Інший фермент додає 100-200 аденінових (A) нуклеотидів до відрізаного кінця, утворюючи **полі-А хвіст**. Хвіст робить транскрипт більш стабільним і допомагає йому експортуватися з ядра в цитозоль.

Сплайсинг РНК

Третя велика подія обробки РНК, яка відбувається у ваших клітинах, — це **сплайсинг РНК**. Під час сплайсингу РНК специфічні частини пре-мРНК, які називаються **інтронами**, розпізнаються та видаляються комплексом білків і РНК, який називається **сплайсосоною**. Інтрони можна розглядати як «сміттєві» послідовності, які необхідно вирізати, щоб можна було зібрати «хорошу версію частин» молекули РНК.

Що таке «хороші частини»? Частини РНК, які не вирізані, називаються **екзонами**. Екзони склеюються разом сплайсосоною, щоб утворити остаточну зрілу мРНК, яка виводиться з ядра.



Ключовим моментом тут є те, що

лише екзони гена кодують білок. Інтрони не тільки не несуть інформації для побудови білка, їх фактично *потрібно* видалити, щоб мРНК могла кодувати білок із правильною послідовністю. Якщо сплайсосоми не вдається видалити інтрон, утворюється мРНК із зайвим «сміттям», і під час трансляції вироблятиметься неправильний білок.

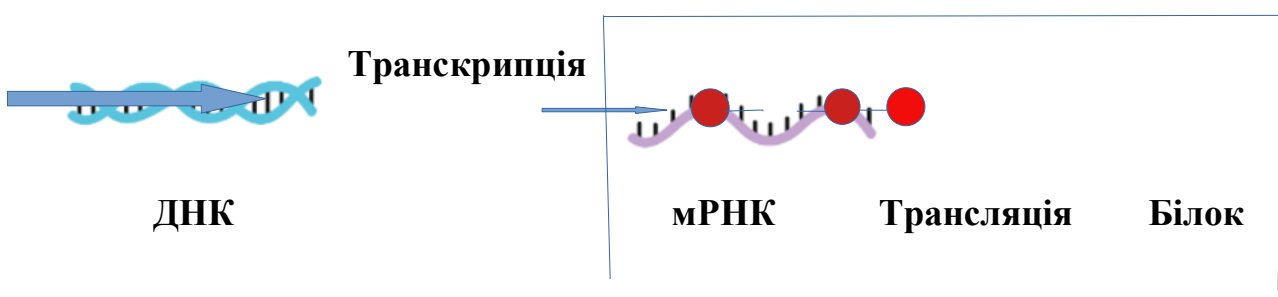
Трансляція. Інгібітори трансляції. Посттрансляційна модифікація білків

4.1. Трансляція: визначення, фактори, біологічне значення. Особливості будови рибосом

Всім відомо, що наші кістки, м'язи, шкіри складаються з клітин, і кожна з цих клітин містить багато мільйонів білків. Тобто по суті, білок — це головний будівельний матеріал для кожного організму на Землі. На цьому етапі ми вже розуміємо, як ці білки утворюються. Вся генетична інформація про створення білків “записана” в ДНК клітинах у формі генів.

Для створення білка ген має пройти двоетапний процес:

1. Транскрипція - Тут послідовність ДНК гена «перепишується» у формі РНК. У таких еукаріотів, РНК обробляється (і часто з неї вирізається кілька бітів), щоб отримати кінцевий продукт, який називається інформаційною РНК або мРНК.
2. Трансляція - На цій стадії мРНК «декодується» для створення білка (або фрагмента/субодиниці білка), який містить певний ряд амінокислот.



Рибосоми

Це структури, де будуються поліпептиди (білки). Вони складаються з білка та РНК (**рибосомної РНК**, або **рРНК**). Кожна рибосома має дві субодиниці, велику та малу, які об'єднуються навколо мРНК (ніби сендвіч). Рибосома забезпечує набір зручних слотів, де тРНК можуть знаходити свої відповідні

кодони на шаблоні мРНК і доставляти свої амінокислоти. Ці слоти називаються сайтами А, Р і Е. Крім того, рибосома також діє як фермент, каталізуючи хімічну реакцію, яка зв'язує амінокислоти разом, щоб створити ланцюг. Загалом рибосома приблизно на одну третину складається з білка та на дві третини **рибосомної РНК (рРНК)**. Схоже, що рРНК відповідають за більшу частину структури та функції рибосом, тоді як білки допомагають рРНК змінювати форму, оскільки вони каталізують хімічні реакції

Переносна РНК (**тРНК**) — це особливий вид молекули РНК. Її робота полягає в тому, щоб зіставити кодон мРНК з амінокислотою, яку він кодує. Кожна тРНК містить набір із трьох нуклеотидів, який називається **антикодоном**. Антикодон даної тРНК може зв'язуватися з одним або кількома специфічними кодонами мРНК. Молекула тРНК також містить амінокислоту: зокрема ту, що кодується кодонами, які зв'язує тРНК.

Існує різниця у будові еукаріотичної та прокаріотичної рибосоми.

Прокаріотична рибосома 70S складається з двох субодиниць:

- Малої 30S – має 20 різних білків та єдину молекулу 16S рРНК довжиною до 1500 нуклеотидів
- Великої 50S – складається з 30 різних білків та двох молекул рРНК – 23S з 3000 нуклеотидів та 5S, що містить всього лише 120 нуклеотидів.

Еукаріотична рибосома 80S також складається з двох субодиниць:

- 1) Малу 40S – формується з 30 білків та 18S рРНК довжиною 1900 нуклеотидів,
- 2) Велику 60S – складається з 50 білків та трьох молекул рРНК – 5S, яка містить 120 нуклеотидів, 5,8S, що складається з 160 нуклеотидів, та 28S, яка нараховує 4800 нуклеотидів.

Але, слід відмітити, що її молекулярна маса є в 2 рази більшою за прокаріотичну рибосому.

Головними функціями субодиниць є:

- 1) Малої - контроль взаємодії тРНК з мРНК,
- 2) Великої - регуляція пептидилтрансферазної реакції та участь у каталізі утворення пептидного зв'язку.

4.2. Активація амінокислот: локалізація, реакції, роль аміноацил-тРНК-синтетази

Активація правильних амінокислот для зв'язування з правильною тРНК є надзвичайно важливим етапом. За правильне виконання цієї “роботи” відповідають ферменти, які мають назву *аміноацил-тРНК-синтетази*. Для кожної амінокислоти існує окремий фермент синтетази, який розпізнає лише цю амінокислоту та її тРНК (і жодних інших). Після того, як і амінокислота, і її тРНК приєднуються до ферменту, фермент з'єднує їх разом у реакції, що

підживлюється молекулою «енергетичної валюти» аденозинтрифосфату (АТФ). Але, іноді аміноацил-тРНК-синтетази можуть помилково зв'язуватися з неправильною амінокислотою (такою, яка «схожа» на свою правильну мішень). Наприклад, треонінсинтетаза іноді випадково захоплює серин і приєднує його до треонінової тРНК. На щастя, треонінсинтетаза має **коректурний сайт**, який видаляє амінокислоту з тРНК, якщо вона неправильна.

Кожна аміноацил-тРНК-синтетаза каталізує дві хімічні реакції:

- активування амінокислоти (за участю АТФ з утворенням аміноациладенілату)
- приєднання активованої амінокислоти до молекули транспортної РНК (взаємодія аміноациладенілату з 3'-ОН-групою кінцевого аденозильного залишку на акцепторній гілці тРНК; утворення в результаті реакції аміноацил-тРНК).

Важливою структурною особливістю тРНК є наявність специфічного триплету нуклеотидів — **антикодону**, який є комплементарним **кодону мРНК** і забезпечує сполучення між тРНК та мРНК (кодон-антикодонову взаємодію) під час утворення ініціюючого комплексу

При активуванні амінокислоти фермент приєднує її до аденозинмонофосфату. Для цього від молекули АТФ відщеплюється два фосфатних залишки, які заміщуються на амінокислоту. Таким чином утворюється сполука аміноациладенілат. Розщеплення цієї сполуки є енергетично вигідним, відбувається з виділенням енергії. Аміноациладенілат утворює проміжний комплекс з активним центром ферменту *аміноацил-тРНК-синтетази*. Цей тимчасовий комплекс атакує ОН-групу в структурі рибози останнього аденозину акцепторного кінця транспортної РНК. Це може бути група в положенні 2' чи 3', залежно від класу аміноацил-тРНК-синтази. Після утворення зв'язку фермент від'єднується від утвореної аміноацил-тРНК. Руйнування зв'язку між амінокислотою та тРНК в рибосомі є також енергетично вигідним. Таким чином, єдиним джерелом енергії для приєднання амінокислоти до пептиду в рибосомі є одна молекула АТФ, задіяна для активації амінокислоти *аміноацил-тРНК-синтетазою*.

4.3. Етапи трансляції та їх механізм. Поняття про ініціюючі та термінуючі кодони

Перед тим, як розглядати етапи трансляції та механізми їх дії, слід зауважити, що у прокариотів та еукаріотів вони є подібними і складаються з наступних етапів:

- ініціації (початок)
- елонгації (середина)

-термінації (закінчення)

Щоб краще зрозуміти механізм здійснення трансляції, можна провести аналогію з ключем, дверима, які необхідно відкрити і замком, який відмикає дані двері.

I. Ініціація трансляції.

Для початку етапу ініціації обов'язковою умовою є наявність так званих “ключів” (конкретний ключ до конкретного замка). Цими “ключами” є:

1. Рибосома (яка складається з двох одиниць: великої і малої)
2. мРНК, яка несе в собі інформацію про білок який буде побудовано
3. “Ініціатор” тРНК, яка несе в собі першу амінокислоту (в більшості випадків це метіонін)

*У прокариотів першою, ініціюючою, амінокислотою є модифікований метіонін — формілметіонін, що надходить у рибосому у вигляді формілметіоніл-тРНК. В процесі ініціації ці три ключові компоненти наближаються один до одного в правильному порядку і утворюють **ініціюючий комплекс**.*

В еукаріотичних клітинах процес ініціації проходить таким шляхом: першою починає свою роботу тРНК, яка переносить амінокислоту метіонін до малої субодиниці рибосоми. Разом вони зв'язуються з 5'-кінцем мРНК, розпізнаючи 5'-кеп ГТФ (який доданий під час обробки його в ядрі). Далі вони разом “проходять” по мРНК в напрямку 3'-кінця і зупиняються, коли знаходять стартовий кодон.

У прокариотичних клітинах процес ініціації проходить трохи інакше. У прокариотів не відбувається переносу 5'-кінця мРНК до малої субодиниці рибосоми і не здійснюється їх перехід до 3'-кінця. На противагу цьому процесу у даних клітинах відбувається безпосереднє приєднання до відповідних послідовностей в мРНК. Ці послідовності **Шайна-Далгарно** знаходяться безпосередньо перед стартовими кодонами і «вказують» на рибосому. Бактеріальні гени часто транскрибуються групами (так звані оперони), тому одна бактеріальна мРНК може містити кодуючі послідовності кількох генів. Послідовність Шайна-Далгарно позначає початок кожної кодуючої послідовності, дозволяючи рибосомі знайти правильний початковий кодон для кожного гена.

II. Елонгація трансляції.

Основна мета етапу елонгації — це з'єднання поліпептидного ланцюга. Суто елонгація полягає в утворенні пептидних зв'язків між амінокислотними залишками, що зв'язані через відповідні тРНК з ділянками (А- та П-сайтами) транслуючої рибосоми.

Етап елонгації розпочинається за допомогою пептидотрансферазної реакції між першою (*ініціюючою*) амінокислотою (метіонін) та 2-ою АК, які зв'язані через свої тРНК з двома ділянками транлюючої рибосоми та каталізується ферментом *пептидилтрансферазою*. Після того, як відповідна тРНК зупинилася на ділянці А, настав час для дії: тобто утворення **пептидного зв'язку**, який з'єднує одну амінокислоту з іншою. Цей етап переносить метіонін з першої тРНК на амінокислоту другої тРНК в А-сайті, і на цьому етапі утворився перший пептидний ланцюг. Метіонін утворює **Н-кінець** поліпептиду, а інша амінокислота є **С-кінцем**. Після цього цей процес починає повторюватися. Як тільки пептидний зв'язок утворюється, мРНК тягнеться вперед через рибосому рівно за один кодон. Цей зсув дозволяє першій, порожній тРНК дрейфувати через сайт Е («вихід»). Він також відкриває новий кодон у ділянці А, тому весь цикл знову може повторюватися.

III. Термінація трансляції.

Термінація відбувається, коли стоп-кодон мРНК (UAA, UAG або UGA) потрапляє в А-сайт. Стоп-кодони розпізнаються білками, які називаються **факторами вивільнення**, які чітко вписуються в сайт Р (хоча вони не є тРНК). Фактори вивільнення впливають на фермент, який зазвичай утворює пептидні зв'язки: вони змушують його додавати молекулу води до останньої амінокислоти ланцюга. Ця реакція відокремлює ланцюг від тРНК, і новоутворений білок вивільняється. Після того, як мала і велика рибосомальні субодиниці відокремляться від мРНК і одна від одної, кожен елемент може (і зазвичай це відбувається швидко) взяти участь в іншому раунді трансляції.

4.4. Посттрансляційна модифікація поліпептидів: хімічна модифікація, обмежений протеоліз, фолдинг білків.

Поліпептидний ланцюг, що є продуктом рибосомальної трансляції, набуває своїх біологічних властивостей після утворення притаманної йому унікальної просторової конформації білкової молекули, чому в багатьох випадках передують його посттрансляційна модифікація (процесинг).

Реакції посттрансляційної модифікації пептидів:

- а) модифікація N-та С-кінців — видалення N-кінцевих формілметіоніну (у прокариотів) та метіоніну (у еукаріотів); ацетилювання N- та С-кінців;
- б) модифікація гідроксильних, амінних та карбоксильних груп у бічних радикалах пептидів шляхом їх фосфорилювання, карбоксилювання, метилювання, ацетилювання тощо;
- в) приєднання до пептидів простетичних груп — вуглеводів (глікозилювання), гему, коферментів (флавінових нуклеотидів, біотину, порфіринів тощо);

г) хімічна модифікація ковалентної основи амінокислотних залишків; прикладом може бути перетворення у складі фактора ініціації еукаріотів eEF-2 залишку гістидину в залишок незвичайної амінокислоти дифталаміду.

Регуляція експресії генів у прокариот та еукаріот. Молекулярні механізми мутацій. Генна інженерія

5.1. Регуляція експресії генів у прокариот.

Існують різні форми **регуляції генів**, тобто механізми контролю того, які гени експресуються та на яких рівнях. Однак значна частина регуляції генів відбувається на рівні транскрипції. Бактерії мають специфічні регуляторні молекули, які контролюють, чи буде певний ген транскрибуватися в мРНК. Часто ці молекули діють шляхом зв'язування з ДНК поблизу гена та сприяння або блокування ферменту транскрипції РНК-полімерази.

У бактерій споріднені гени часто знаходяться в кластері на хромосомі, де вони транскрибуються з одного **промотора** (сайту зв'язування РНК-полімерази) як одна одиниця. Такий кластер генів під контролем одного промотора відомий як **оперон**. Оперони поширені в бактеріях, але вони рідко зустрічаються в еукаріотах. Загалом, оперон міститиме гени, які функціонують у тому самому процесі. Наприклад, добре вивчений оперон під назвою *Lac-оперон* містить гени, які кодують білки, що беруть участь у поглинанні та метаболізмі певного цукру, лактози. Оперони дозволяють клітині ефективно експресувати набори генів, продукти яких потрібні одночасно.

Оперони складаються не лише з кодуючих послідовностей генів. Вони також містять **регуляторні послідовності ДНК**, які контролюють транскрипцію оперона. Як правило, ці послідовності є сайтами зв'язування **регуляторних білків**, які контролюють, скільки транскрибується оперон. Промотор або сайт, де зв'язується РНК-полімераза, є одним із прикладів регуляторної послідовності ДНК. Більшість оперонів мають інші регуляторні послідовності ДНК на додаток до промотору. Ці послідовності є сайтами зв'язування регуляторних білків, які повертають експресію оперона «вгору» або «вниз».

Lac- оперон — це **оперон** або група генів з одним промотором (транскрибується як одна мРНК). Гени в опероні кодують білки, які дозволяють бактеріям використовувати лактозу як джерело енергії.

Бактерії E. coli можуть розщеплювати лактозу, але це не їх улюблене паливо. Якщо поруч є глюкоза, вони краще її використовують. Для розщеплення глюкози потрібно менше кроків і менше енергії, ніж для розщеплення лактози. Однак, якщо лактоза є єдиним доступним цукром, *кишкова паличка* піде вперед і використає її як джерело енергії.

Щоб використовувати лактозу, бактерії повинні експресувати гени *lac*-оперонів, які кодують ключові ферменти для поглинання та метаболізму лактози. Щоб бути максимально ефективним, *кишкова паличка* повинна експресувати *lac*-оперон лише за двох умов:

- Лактоза доступна, **i**
- Глюкоза недоступна

На транскрипцію *lac*- оперону впливають два регуляторних білка:

1. *lac*- репресор, діє як сенсор лактози
2. білок-активатор катаболіту (CAP), діє як сенсор глюкози

Ці білки зв'язуються з ДНК *lac* - оперону та регулюють його транскрипцію на основі рівнів лактози та глюкози.

Оперон *lac* містить три гени: *lacZ*, *lacY* і *lacA*. Ці гени транскрибуються як одна мРНК під контролем одного промотора. Гени в *lac*- опероні визначають білки, які допомагають клітині використовувати лактозу. *LacZ* кодує фермент, який розщеплює лактозу на моносахариди (одиначні цукри), які можуть використовуватися для гліколізу. Подібним чином *lacY* кодує вбудований в мембрану транспортер, який допомагає переносити лактозу в клітину. Окрім трьох генів, *lac*- оперон також містить низку регуляторних послідовностей ДНК. Це ділянки ДНК, з якими можуть зв'язуватися певні регуляторні білки, контролюючи транскрипцію оперона.

Lac- репресор — це білок, який пригнічує (гальмує) транскрипцію *lac*-оперона. Він робить це шляхом зв'язування з оператором, який частково перекривається з промотором. При зв'язуванні *lac*- репресор стає на шляху РНК-полімерази та не дає їй транскрибувати оперон. Коли лактоза недоступна, *lac*-репресор міцно зв'язується з оператором, запобігаючи транскрипції РНК-полімеразою. Однак, коли лактоза присутня, *lac* - репресор втрачає здатність зв'язувати ДНК. Він відходить від оператора, звільняючи шлях для РНК-полімерази для транскрипції оперону.

Ця зміна в *lac*- репресорі викликана малою молекулою **алолактози**, ізомером (перегрупованою версією) лактози. Коли лактоза доступна, деякі молекули перетворюються на алолактозу всередині клітини. Алолактоза зв'язується з *lac* - репресором і змушує його змінювати форму, тому він більше не може зв'язувати ДНК.

Алолактоза є прикладом **індуктора**, невеликої молекули, яка запускає експресію гена або оперону. *Lac*-оперон вважається **індуцибельним опероном**, оскільки він зазвичай вимкнений (репресований), але може бути включений у присутності індуктора алолактози.

РНК-полімераза сама по собі не дуже добре зв'язується з промотором оперону *lac*. Він може створити кілька розшифровок, але нічого більше не

зробить, якщо не отримає додаткової допомоги від **білка-активатора катаболіту (CAP)**. CAP зв'язується з ділянкою ДНК безпосередньо перед промотором оперону *lac* і допомагає РНК-полімеразі приєднатися до промотора, забезпечуючи високий рівень транскрипції.

CAP не завжди активний (здатний зв'язувати ДНК). Замість цього він регулюється невеликою молекулою під назвою **циклічний АМФ (цАМФ)**. цАМФ – це «сигнал голоду», який *подає E. coli*, коли рівень глюкози низький. цАМФ зв'язується з CAP, змінюючи його форму та роблячи його здатним зв'язувати ДНК і сприяти транскрипції. Без цАМФ CAP не може зв'язувати ДНК і є неактивним.

CAP активний лише тоді, коли рівень глюкози низький (рівень цАМФ високий). Таким чином, *lac* - оперон може бути транскрибований лише на високих рівнях, коли глюкоза відсутня. Ця стратегія гарантує, що бактерії вмикають *lac*- оперон і починають використовувати лактозу лише після того, як вони використають усе бажане джерело енергії (глюкозу).

Lac-оперон буде експресуватися на високих рівнях, якщо виконуються дві умови:

- *Глюкоза має бути недоступною*: коли глюкоза недоступна, цАМФ зв'язується з CAP, завдяки чому CAP може зв'язувати ДНК. Зв'язаний CAP допомагає РНК-полімеразі приєднатися до промотора оперону *lac*.
- *Лактоза має бути доступною*: якщо лактоза доступна, *lac*- репресор буде вивільнений оператором (шляхом зв'язування алолактози). Це дозволяє РНК-полімеразі рухатися вперед по ДНК і транскрибувати оперон.

Ці дві події в поєднанні – зв'язування активатора та вивільнення репресора – дозволяють РНК-полімеразі міцно зв'язуватися з промотором і створювати йому чіткий шлях для транскрипції. Вони призводять до сильної транскрипції *lac*-оперону та виробництва ферментів, необхідних для утилізації лактози.

5.2 Регуляція експресії генів у еукаріот

Регуляція експресії генів — це те, як клітина контролює, які гени з багатьох генів у її геномі «вмикаються» (експресуються). Завдяки регуляції генів кожен тип клітин у вашому тілі має різний набір активних генів, незважаючи на те, що майже всі клітини вашого тіла містять однакову ДНК. Ці різні моделі експресії генів викликають у різних типів клітин різні набори білків, завдяки чому кожен тип клітини унікально спеціалізується на виконанні своєї роботи.

Наприклад, одним із завдань печінки є видалення з крові токсичних речовин, таких як алкоголь. Для цього клітини печінки експресують гени, що кодують субодиниці (частинки) ферменту алкогольдегідрогенази. Цей фермент

розщеплює алкоголь на нетоксичну молекулу. Нейрони в мозку людини не виводять токсини з організму, тому вони залишають ці гени невивраженими або «вимкненими». Подібним чином клітини печінки не надсилають сигнали за допомогою нейромедіаторів, тому вони виключають гени нейромедіаторів.

Модель експресії генів у клітині визначається інформацією як зсередини, так і ззовні клітини.

- Приклади інформації зсередини клітини: білки, які вона успадкувала від материнської клітини, чи пошкоджена її ДНК і скільки в ній АТФ.
- Приклади інформації ззовні клітини: хімічні сигнали від інших клітин, механічні сигнали від позаклітинного матриксу та рівні поживних речовин.

Експресія еукаріотичних генів включає багато етапів, і майже всі з них можна регулювати. Різні гени регулюються в різних точках, і нерідко ген (особливо важливий чи потужний) регулюється на кількох етапах.

Доступність хроматину. Структуру хроматину (ДНК та її організуючих білків) можна регулювати. Більш відкритий або «розслаблений» хроматин робить ген більш доступним для транскрипції.

Транскрипція. Транскрипція є ключовим регуляторним моментом для багатьох генів. Набори білків **факторів транскрипції** зв'язуються зі специфічними послідовностями ДНК у гені або поблизу нього та сприяють або пригнічують його транскрипцію в РНК.

Процесинг РНК. Сплайсинг, блокування та додавання полі-А-хвоста до молекули РНК можна регулювати, і тому він може виходити з ядра. Різні мРНК можуть бути виготовлені з однієї пре-мРНК шляхом **альтернативного сплайсингу**.

Стабільність РНК. Тривалість життя молекули мРНК у цитозолі впливає на те, скільки білків можна виробити з неї. Малі регуляторні РНК, звані **мікроРНК**, можуть зв'язуватися з цільовими мРНК і викликати їх подрібнення.

Трансляція. Трансляція мРНК може посилюватися або пригнічуватися регуляторами. Наприклад, мікроРНК іноді блокують трансляцію своїх цільових мРНК (замість того, щоб спричинити їх подрібнення).

Активність білка. Білки можуть зазнавати різноманітних модифікацій, наприклад, бути подрібненими або позначеними хімічними групами. Ці модифікації можна регулювати і можуть впливати на активність або поведінку білка.

Транскрипційні фактори — це білки, які регулюють транскрипцію генів, тобто їхнє копіювання в РНК на шляху утворення білка. Транскрипційні фактори допомагають забезпечити експресію правильних генів у потрібних клітинах організму в потрібний час.

Щоб запустити процес транскрипції гена необхідна наявність ферменту

РНК-полімераза, який створює нову молекулу РНК з матриці ДНК, який повинен приєднатися до ДНК гена. Він прикріплюється до місця, яке називається **промотором**. РНК-полімераза може приєднуватися до промотору лише за допомогою білків, які називаються **базальними (загальними) факторами транскрипції**. Вони є частиною основного інструментарію транскрипції клітини, необхідного для транскрипції будь-якого гена.

Існують також регуляторні механізми, які діють на білки, які вже були створені. У цих випадках «редагування» білка, наприклад видалення амінокислот або додавання хімічної модифікації, може призвести до зміни його активності чи поведінки. Ці етапи обробки та модифікації можуть бути цілями для регулювання.

Наприклад, деякі білки повинні бути протеолітично розщеплені (подрібнені), щоб стати активними. Одним із прикладів є інсулін, який використовують діабетики. До інших білків можуть бути додані хімічні групи, включаючи метильні, фосфатні, ацетильні та убіквітинові групи. Часто ці групи можна додавати та видаляти динамічно, щоб контролювати діяльність.

Додавання або видалення хімічних груп може регулювати активність білка або тривалість часу, протягом якого білок залишається в клітині, перш ніж піддається «переробці». Іноді хімічні модифікації можуть також визначити, де в клітині знаходиться білок — наприклад, у ядрі чи цитоплазмі чи прикріплений до плазматичної мембрани.

Фосфорилування

Однією з найпоширеніших посттрансляційних модифікацій є **фосфорилування**, при якому фосфатна група приєднується до білка. Ефект фосфорилування варіюється від білка до білка: деякі активуються шляхом фосфорилування, тоді як інші дезактивуються, а інші просто змінюють свою поведінку (взаємодіючи з іншим партнером або переходячи в іншу частину клітини).

Убіквітування

Білки можна позначити для розкладання шляхом додавання хімічного маркера під назвою **убіквітин**. Білки, мічені убіквітином, надходять до протеасом, або «центру переробки» клітини, і розщеплюються на складові частини. Убіквітування є важливим способом контролю персистенції білка в клітині.

5.3. Мутагени. Мутації та їх роль у виникненні ензимопатій та спадкових хвороб

Мутації — це зміни генетичних ознак внаслідок кількісних і якісних змін генотипу організму. Під час реплікації ДНК мутації передаються від клітини до клітини та з покоління в покоління. Мутації можуть бути спричиненими певними

природними — спонтанні мутації або штучними факторами — індуковані мутації.

За характером змін у структурі генетичного апарату організму мутації поділяють на:

- (1) **геномні мутації** — такі, що полягають у змінах кількості повного набору хромосом або окремих хромосом у диплоїдному наборі; такі мутації спричиняють найбільш поширені та важкі форми хромосомних хвороб людини;
- (2) **хромосомні мутації** — мутації, що пов'язані із структурними змінами певних хромосом (хромосомні аберації) внаслідок переміщення, втрати або дуплікації окремих фрагментів хромосомної ДНК.

Розрізняють такі типи хромосомних мутацій:

транспозиції — перенесення фрагмента ДНК в іншу ділянку тієї ж хромосоми;

транслокації — перенесення ділянки однієї хромосоми на іншу, негомологічну їй, хромосому;

інверсії — зміна в певній ділянці хромосоми послідовності генів (азотистих основ) на іншу, зворотну послідовність;

делеції — випадіння певних ділянок хромосоми (фрагментів ДНК);

дуплікації — подвоєння певних ділянок хромосом.

- (3) **генні (точкові) мутації** — зміни в структурі геному, що полягають в порушеннях послідовності азотистих основ (нуклеотидів), які складають первинну структуру ДНК. Генні мутації поділяють на такі типи:

а) заміни нуклеотидів — найбільш поширені генні мутації, до яких належать такі субтипи, як: транзиції — заміна однієї пуринової основи на пуринову або піримідинової на піримідинову; трансверзії — заміна одного типу азотистих основ на інший, тобто пурину на піримідин або навпаки;

б) випадіння (делеції) в ланцюгу ДНК однієї або декількох азотистих основ (і відповідних нуклеотидів);

в) вставки (вбудовування) в ланцюг ДНК додаткових азотистих основ (однієї або більшої кількості).

Генні мутації, якщо вони не репаровані спеціальними ферментними системами клітини, призводять до припинення синтезу білка, що кодується відповідним геном, або до утворення білка із зміненою, “неправильною” первинною структурою.

Мутації (найчастіше генні мутації) виникають внаслідок пошкоджень, спричинених несприятливою дією на геном хімічних, фізичних та біологічних факторів навколишнього середовища, або похибок у функціонуванні ДНК-полімераз на етапі реплікації ДНК.

Найбільш поширеними мутагенами є:

(1) аналоги азотистих основ— сполуки, що заміщують нормальні азотисті основи в полідезоксирибонуклеотидному ланцюгу. Найбільш поширеними речовинами цього класу є 5-бромурацил та 2-амінопурин;

(2) хімічні мутагени — сполуки, що призводять до змін ковалентної структури нормальних азотистих основ; до найпоширеніших хімічних мутагенів належать:

а) дезамінуючі агенти — азотиста кислота (HNO_2) та речовини, що в процесі метаболізму можуть перетворюватися на нітрити, зокрема органічні сполуки — нітрозаміни.

б) алкілюючі агенти — сполуки, що призводять до метилування (в загальному випадку — алкілювання) звичайних азотистих основ. До алкілюючих агентів належать: алкілсульфонати (диметилсульфонат, етилметансульфонат тощо), азотисті та сірчанисті біс-(β -хлоретил)аміни (іприти), алкілнітрозаміни тощо; багато з цих сполук мають протипухлинну (антибластомну) активність і застосовуються в клінічній та експериментальній онкології;

(3) ультрафіолетове (УФ-) та іонізуюче опромінення— фізичні фактори, висока мутагенна активність яких пояснюється вільно-радикальною деструкцією азотистих основ ДНК з утворенням їх аналогів із зміненою хімічною будовою.

5.4. Репарація ДНК: визначення, етапи, біологічне значення, патологія репарації (пігментна ксеродерма)

РЕПАРАЦІЯ ДНК — процес виправлення ушкоджень ДНК, зумовлених дією різних хімічних і фізичних факторів. Якщо ДНК пошкоджується, її можна відновити різними механізмами, включаючи **хімічну реверсію, ексцизійну репарацію** та репарацію **дволанцюгового розриву**.

Існує три типи механізмів відновлення: пряма реверсія пошкодження, ексцизійна репарація та постреплікаційна репарація. Прямий реверсивний ремонт є специфічним для пошкодження. Наприклад, у процесі, який називається фотореактивацією, піримідинові основи, злиті УФ-світлом, розділяють ДНК-фотоліазою (фермент, що керується світлом).

Для прямого звернення подій алкілювання ДНК-метилтрансфераза або ДНК-глікозилаза виявляє та видаляє алкільну групу. Постреплікаційна репарація відбувається нижче за течією ураження, оскільки реплікація блокується у фактичному місці пошкодження. Для того, щоб відбулася реплікація, синтезуються короткі сегменти ДНК, які називаються фрагментами Оказаки. Проміжок, що залишився на пошкодженій ділянці, заповнюється за допомогою рекомбінаційної репарації, яка використовує послідовність із неушкодженої сестринської хромосоми для відновлення пошкодженої, або через схильну до помилок репарацію, яка використовує пошкоджений ланцюг як шаблон

послідовності. Схильний до помилок ремонт, як правило, неточний і піддається мутаціям.

Часто, коли ДНК пошкоджена, клітина вирішує реплікувати поверх ураження замість того, щоб чекати відновлення (транслезійний синтез). Хоча це може призвести до мутацій, краще, ніж повна зупинка реплікації ДНК, що призводить до загибелі клітини. З іншого боку, важливість правильного відновлення ДНК підкреслюється, коли відновлення не вдається. Окислення гуаніну вільними радикалами призводить до трансверсії GT, однієї з найпоширеніших мутацій раку людини.

ПІГМЕНТНА КСЕРОДЕРМА

Рідкісна генетична хвороба шкірного покриву, для якої характерна підвищена чутливість шкіри до ультрафіолетових променів. У медичній літературі також може бути описана під назвою іхтіоз плода, вроджений кератоз, внутрішньоутробний іхтіоз, вроджений універсальний гіперкератоз, плід Арлекіна.



Патологія проявляється складними запальними процесами, наявністю рогового панцира, покритого тріщинами, ектропіон, деформацією вушних раковин, роговими нашаруваннями в формі пробок в ніздрях і слухових проходах.

Причини - Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним механізмом з повною панентрантністю гена (кількісний показник фенотипової мінливості прояву гена). Дослідники виявляють дефект гена, що відповідає за транспорт ліпідів ABCA12. Кодування даного гена відбувається в хромосомі 2q34.

Симптоми - Патологія дебютує відразу після народження. Шкіра дитини покрита роговим панциром, в якому виникають глибокі тріщини. У куточках рота і в зоні суглобів відзначаються складки рогового панцира. Хвороба супроводжується утворенням ектропіону і еклабіона. Як правило, відзначається деформація вушних раковин. В слухових проходах і ніздрях формуються пробки з рогових нашарувань. У дитини можуть повністю бути відсутнім волосся на голові. Також спостерігаються рідкісні і короткі волосся. На обличчі наголошуються великі рогові пластини, які його деформують. Сильна інфільтрація м'яких тканин проявляється широко відкритим ротом.

Лікування — обробка шкірних покривів ретиноїдами, паантелоном в поєднанні з використанням глюкокортикостероїдних препаратів.

Проміжний обмін амінокислот. Трансамінування та декарбоксілювання амінокислот. Біогенні аміни. Шляхи знешкодження амінокислот.

6.1. Пул амінокислот: визначення, шляхи поповнення та використання. Роль убіквітинової системи деградації клітинних білків. Поняття про проміжний обмін амінокислот

Білки є найважливішими і найпоширенішими біомолекулами в організмі людини – загальна кількість білка відповідає 14 кг (для людини вагою 70 кг). Сума всіх амінокислот в організмі називається пулом амінокислот. Доросла людина розщеплює приблизно 300-500 г білків до амінокислот на добу, цей процес називається протеолізом. Приблизно така ж кількість амінокислот включається в білки в процесі, який називається протеосинтезом. Ще одне джерело амінокислот, білки, що містяться в їжі, становлять приблизно 70-100 г на добу. Остаточним джерелом амінокислот є пул біосинтезу незамінних амінокислот, утворюючи амінокислоти 30-40 г на добу. За день розщеплюється близько 120 г амінокислот. У цьому процесі амінокислотний скелет можна розділити на аміногрупу ($-\text{NH}_2$ та інші атоми азоту) і вуглецевий ланцюг.

Амінокислоти також можуть служити попередниками багатьох важливих речовин для організму, наприклад, біогенних амінів, гему або пуринів і піримідинів.

Період напіврозпаду білків помітно відрізняється від білка до білка, тому неможливо дати його середнє значення. Як правило, **структурні білки є більш постійними** (і тому мають довший період напіврозпаду), тоді як **молекули багатьох ферментів існують дуже коротко** – лише кілька десятків хвилин або годин.

Протеоліз - це повний розпад білка до вільних амінокислот. **Протеази і пептидази** (протеолітичні ферменти) знаходяться не тільки в шлунково-кишковому тракті, але і в кожній клітині – **лізосомах**. Протеолітичні ферменти поділяють на:

1) Екзопептидази – аміно- та карбоксипептидази – це ферменти, що відщеплюють білки/пептиди від кінців ланцюга

2) Ендопептидази – трипсин, хімотрипсин або пепсин – це ферменти, що розщеплюють пептидні зв'язки всередині білкових/пептидних ланцюгів.

Деякі білки розщеплюються убіквітин-протеасомним комплексом. Убіквітин, невеликий білок, зустрічається у всіх еукаріотичних клітинах. Білок, призначений для деградації в протеасомах, маркується убіквітином. Цей процес

називається убіквітинуванням (необов'язково поліубіквітуванням – якщо присутні кілька молекул убіквітину).

Важливі реакції в обміні амінокислот

- 1) Декарбоксілювання означає відщеплення карбоксильної групи – утворюються біогенні аміни
- 2) Трансамінування означає обмін аміногрупи на 2-оксокислоту – утворюються 2-оксокислоти
- 3) Окисне дезамінування означає окисне видалення аміногрупи – утворюються 2-оксокислоти
- 4) Утворення пептидного зв'язку – утворення пептидів і білків.

У людини існує багато різних генетичних дефектів метаболізму амінокислот. Деякі їх проміжні речовини накопичуються в організмі, викликаючи дефекти розвитку нервової системи, що часто призводить до розумової відсталості.

Є 20 основних протейногенних амінокислот, які можуть бути вставлені в білкові молекули під час процесу трансляції. Катаболізм їх вуглецевих скелетів покриває близько 10-15% енергетичних потреб організму. Амінокислоти також можуть служити субстратами (попередниками) для біосинтезу інших поживних речовин – вуглеводів (глюконеогенез) і ліпідів.

Проміжний обмін амінокислот

Дезамінування. Цей процес полягає в відщепленні від амінокислоти аміногрупи при участі ферментів дезаміназ або оксидаз. В результаті утворюється безазотистий залишок, а аміногрупа виділяється у вигляді аміаку. Дезамінування може проходити різними шляхами: відновним, гідролітичним, внутрішньомолекулярним і окисним.

Найбільш активно окисному дезамінуванню підлягає глютамінова кислота, що пов'язано з високою активністю глютаміндегідрогенази, що є у всіх тканинах. В якості безазотистого залишку утворюється α -кетоглутарова кислота. Глютаміндегідрогеназа каталізує як пряму, так і зворотну реакцію, тобто має зворотність дії. Зворотна реакція синтезу глютамінової кислоти з аміаку і α -кетоглутарової кислоти носить назву відновлювального амінування.

Декарбоксілювання. Це процес відщеплення вуглекислого газу від карбоксильної групи амінокислот з утворенням відповідних амінів. аким шляхом утворюється триптамін з триптофану, γ -аміномасляна кислота з глютамінової, тирамін з тирозину. Ці сполуки мають сильну біологічну дію на організм і тому називаються біогенними амінами. Так, гістамін викликає розширення капілярів і підвищення їх проникливості, звуження крупних судин, скорочення гладкої

мускулатури внутрішніх органів, підсилює секрецію соляної кислоти у шлунку. Серотонін (похідний триптофану) сприяє підвищенню кров'яного тиску і звуженню бронхів, є медіатором ЦНС. Його дія на ЦНС неоднозначна: малі дози подавляють, а високі стимулюють її діяльність, γ -аміномасляна кислота є тормозним медіатором в ЦНС. В організмі значна кількість біогенних амінів знаходиться в неактивній формі, з якої звільнюється в разі необхідності. Свою біологічну дію вони проявляють у вільній формі, а потім руйнуються в печінці моноамінооксидазами.

6.2. Декарбоксілювання амінокислот: види, біологічне значення. Механізм, ферменти, коферменти α -декарбоксілювання амінокислот.

Декарбоксілювання амінокислоти призводить до утворення аміну шляхом видалення карбоксильної групи (-COOH) з амінокислоти. Завдяки видаленню групи органічних кислот побічний продукт піднімається за шкалою рН, оскільки має лужну природу. Ферменти декарбоксілази полегшують механізм декарбоксілювання, тобто видалення кислотних груп. Дезамінази, з іншого боку, видаляють аміногрупи, виробляючи хімічні речовини кислотної природи.

Ферменти, які допомагають у процесі декарбоксілювання деяких органічних кислот, називаються декарбоксілазами або карбоксиліазами, коферментом яких є піридоксальфосфат. Вони функціонують як для додавання, так і для видалення карбоксильної групи з органічної сполуки. Їх зазвичай називають відповідно до субстрату, який вони каталізують. Деякими прикладами цих ферментів є орнітиндекарбоксілаза, піруватдекарбоксілаза, гістидиндекарбоксілаза тощо.

Біологічне значення

1. Утворення фізіологічно активних сполук — гормонів, медіаторів. Прикладами утворення фізіологічно активних сполук в результаті декарбоксілювання амінокислот є такі реакції:

- утворення γ -(гамма)-аміномасляної кислоти (ГАМК, γ -амінобутирату) з L-глутамату:

L-глутамінова кислота \longrightarrow γ -аміномасляна кислота (ГАМК)

- утворення гістаміну з L-гістидину: L-гістидин \longrightarrow гістамін

2. Катаболізм амінокислот у процесі гниття білків у кишечнику.

Процеси декарбоксілювання амінокислот активно перебігають у порожнині товстої кишки під дією ферментів мікроорганізмів, що є компонентами нормальної мікрофлори травного тракту людини (“бактеріальне гниття білків у кишечнику”). Прикладами реакцій декарбоксілювання

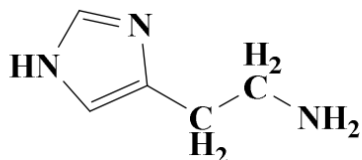
амінокислот у кишечнику є утворення з діаміномонокарбонових кислот птомаїнів (“трупних отрут”).

3. Окислення біогенних амінів. Накопичення біогенних амінів в організмі спричиняє несприятливі патофізіологічні зміни з боку серцево-судинної системи, кишечника, інших гладеньком’язових органів. Знешкодження (детоксикація) фізіологічно активних амінів відбувається в клітинах печінки при участі моноамінооксидази мітохондрій — ФАД-залежного ферменту, що спричиняє окислювальне дезамінування амінів до альдегідів.

Альдегіди — продукти дезамінування біогенних амінів окислюються до відповідних кислот і підлягають подальшій окислювальній деградації або екскретуються з організму із сечею. Аміак надходить у систему синтезу сечовини.

6.3. Утворення та біологічне значення біогенних амінів (гістаміну, серотоніну, катехоламінів, ГАМК) та ендогенних токсинів (путресцину, кадаверину). Знешкодження біогенних амінів: роль моно- та діамінооксидаз, інгібітори моноамінооксидаз.

Гістамін – біогенний амін, який утворюється при декарбоксілюванні гістидину.



Він:

1) стимулює секрецію шлункового соку і слини;

2) чинить судинорозширювальну дію. Велика його кількість утворюється в місці запалення. Викликаючи розширення судин в місці запалення, гістамін прискорює надходження лейкоцитів, сприяючи активації захисних сил організму;

3) скорочує гладенькі м’язи легень, що може призвести до нападу задухи і викликати “гістаміновий” шок;

4) знижує тиск;

5) підвищує проникність судин;

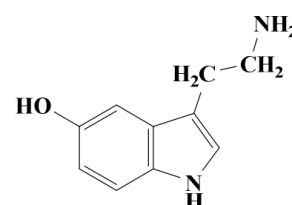
6) є медіатором болю;

7) бере участь у патогенезі алергії.

Серотонін — біогенний амін, який утворюється при декарбоксілюванні та подальшому окисненні триптофану.

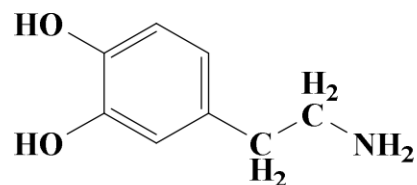
Серотонін: 1) є потужним засобом для звуження судин;

2) підвищує кров’яний тиск; 3) бере участь у



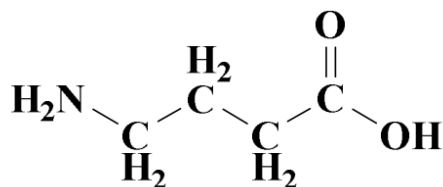
патогенезі гіпертонічної хвороби; 4) відіграє роль у регуляції температури тіла. 5) є медіатором центральної нервової системи (ЦНС).

Дофамін є катехоламіном, який утворюється при декарбоксілюванні диоксифенілаланіну (ДОФА). При подальшому окисненні і метилуванні утворюються інші катехоламіни – норадреналін і адреналін.



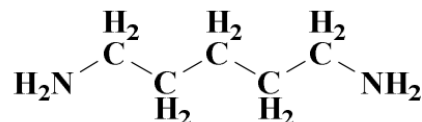
Катехоламіни: 1) є гормонами мозкового шару надниркових залоз (норадреналін і адреналін); 2) регулюють діяльність серцево-судинної системи (дофамін, норадреналін і адреналін); 3) стимулюють мобілізацію депонованих вуглеводів і жирів (адреналін); 4) є нейромедіаторами ЦНС (дофамін і норадреналін).

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) утворюється при декарбоксілюванні глутамінової кислоти.



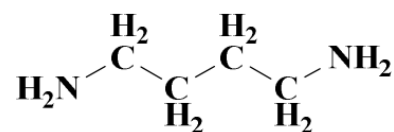
Її роль: 1) головний гальмівний нейромедіатор ЦНС (чинить гальмівну дію на процеси збудження у сірій речовині кори мозку); 2) використовується у психіатрії як заспокійливий засіб.

Кадаверин утворюється при декарбоксілюванні лізину.



При деяких захворюваннях, що супроводжуються посиленням процесів гниття білків у кишечнику, процеси декарбоксілювання лізину під впливом мікробіоти інтенсифікуються, що може призвести до отруєння організму цим біогенним діаміном, який належить до трупних отрут.

Путресцин — біогенний амін, який утворюється внаслідок декарбоксілювання орнітину.



Подібно до кадаверину, путресцин утворюється при гнитті білків у кишечнику і може бути причиною отруєння організму.

Знешкодження біогенних амінів відбувається в печінці під дією ферментів двох видів: моноамінооксидаз у мітохондріях і діамінооксидаз у цитозолі.

6.4. Трансамінування амінокислот: визначення, механізм, ферменти, коферменти, біологічна роль.

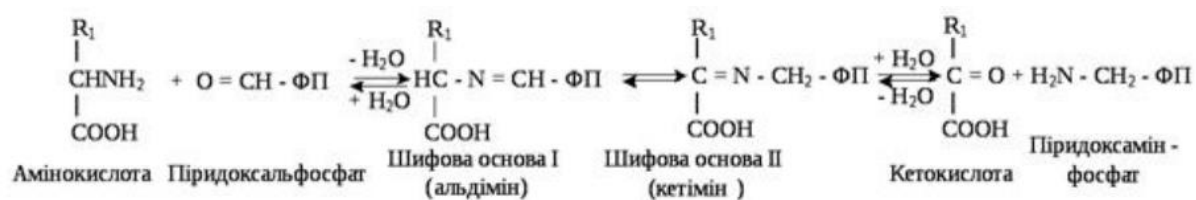
Трансамінування – це процес перенесення аміногрупи з амінокислоти

на α -кетокислоту без проміжного утворення аміаку, в результаті чого утворюється нова кетокислота і нова амінокислота. У реакції трансамінування можуть вступати всі амінокислоти, за винятком лізину, треоніну та проліну.

У реакції переамінування донором аміногруп є амінокислота, а акцептором — кетокислота. Останнім часом встановлено, що всі природні амінокислоти зазнають ферментативного переамінування, але з різною швидкістю. З найбільшою інтенсивністю реакція відбувається між глютаміною кислотою й оксалоацетатом або аспарагіною кислотами.

Ферменти, які каталізують реакції трансамінування називають амінотрансферазами, або трансаміназами. Специфічність трансаміназ забезпечується білковою частиною фермента (апоферментом). Коферментом для них виступає піридоксальфосфат (віт. В6), який у процесі реакції зворотно перетворюється на піридоксамінфосфат.

Процес переамінування за участю піридоксальфосфату (ПАЛФ, $O=CH-ФП$) з утворенням проміжного продукту фосфопіридоксаміну (ПАМФ, $H_2N-CH_2-ФП$) можна подати за такими рівняннями:



Аміногрупа амінокислот на першій стадії взаємодіє з альдегідною групою фосфопіридоксаль $O=CH-ФП$ з утворенням проміжної шифової основи I типу альдіміну, а потім його таутомерної форми кетіміну (шифова основа II). Далі кетімін гідролізує з утворенням кетоаналога вихідної амінокислоти і ПАМФ.

Таким чином, коферменти амінотрансфераз виконують функцію перенесення аміногруп шляхом переходу з альдегідної форми в аміновану і навпаки. При уточненні механізму трансамінування було підтверджено, що у вихідному стані альдегідна група піридоксальфосфату утворює шифову основу (альдімін) з ϵ -аміногрупою лізинового залишку апофермента з утворенням комплексу ПАЛФ-амінокислота.

Біологічне значення трансамінування. Трансамінування відіграє надзвичайно важливу роль при синтезі в тканинах одних амінокислот з інших, що дає можливість організму створювати потрібний для нього набір амінокислот. Особливе значення це має для рослинних організмів, де саме так відбувається синтез майже всіх амінокислот. Оскільки цей процес зворотній, то ферменти амінотрансферази функціонують як у процесах катаболізму, так і в

біосинтезі амінокислот.

Трансамінування – заключний етап синтезу замінних амінокислот з відповідних кетокислот, якщо вони потрібні клітині у даний момент. У результаті цього відбувається перерозподіл амінного азоту в організмі. Утворені при трансамінуванні кетокислоти окиснюються в циклі трикарбонових кислот або використовуються для синтезу глюкози і кетонових тіл.

У печінці роль трансамінування полягає в його колекторній функції, тобто збиранні аміногруп від різних амінокислот у вигляді глутамінової кислоти, оскільки глутамат є основним субстратом реакцій дезамінування, тобто постачальником аміногруп для синтезу сечовини – кінцевого продукту азотистого катаболізму.

У м'язах трансамінування призводить до утворення значної кількості аланіну (переамінування амінокислот з піруватом), що виділяється у кров'яне русло і поглинається гепатоцитами, де знову перетворюється на піруват, який використовується в глюконеогенезі (глюкозо-аланіновий цикл).

У клітинах людини виявлено понад 10 амінотрансфераз, які відрізняються за субстратною специфічністю. Вони локалізуються як в цитозолі, так і в мітохондріях клітин еукаріот.

Найпоширенішим ферментом у більшості тканин організму є аланінамінотрансфераза (АлАТ), за зворотною реакцією глутамат-піруватамінотрансфераза (ГПТ) і аспартатамінотрансфераза (АсАТ).

АлАТ каталізує реакцію реакцію трансамінування між аланіном та α -кетоглутаратом. Локалізований цей фермент у цитозолі клітин багатьох органів, але найбільше його виявлено у клітинах печінки і серця. АсАт каталізує реакцію трансамінування між аспартатом і α -кетоглутаратом, знаходиться як в цитоплазмі, так і мітохондріях. Найвища активність цього ферменту в серці та печінці.

Клініко-діагностичне значення визначення трансаміназ. У нормі активність трансаміназ у крові низька. При пошкодженні клітин відповідних органів ферменти виходять у кров, де їх активність різко зростає. Оскільки активність АсАТ і АлАТ найвища у клітинах печінки, серця та скелетних м'язів, то визначення їх активності використовують для діагностики захворювань цих органів. У клітинах серцевого м'язу активність АсАТ значно перевищує АлАт, а в печінці – навпаки. Тому інформативним є визначення співвідношення активностей цих ферментів АсАт/АлАт - *коефіцієнт де Рітиса*. У нормі він становить $1,33 \pm 0,42$.

Вже через 3 – 5 годин після виникнення інфаркту міокарда рівень АсАТ в крові різко зростає (у 20 – 30 разів), АлАТ – у 1,5-2,0 рази. Максимум активності обох трансаміназ крові припадає на кінець першої доби, а вже через

2 - 3 дні при сприятливому перебігу процесу вона повертається до норми. При інфаркті міокарда значення коефіцієнта де Рітиса різко зростає.

При гепатитах активність АлАт у сироватці крові збільшується у 8-10 разів порівняно з нормою, а АсАТ – в 2-4 рази. Коефіцієнт де Рітиса знижується до 0,6. Однак при цирозі печінки цей коефіцієнт збільшується, що свідчить про некроз клітин, при якому в кров виходять обидві форми АсАТ.

Підвищення рівня трансаміназ сироватки крові спостерігають також при деяких захворюваннях м'язів, зокрема при обширних травмах, гангрені кінцівок та прогресуючій м'язовій дистрофії.

ГОРМОНИ: ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНІВ ТА ГОРМОНОПОДІБНИХ РЕЧОВИН. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ТРАНСДУКЦІЇ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛУ. АПОПТОЗ

Структурні компоненти ендокринної системи. Класифікація біорегуляторів за місцем синтезу, хімічною природою та характером біологічної дії.

В організмі людини налічується приблизно 100 трильйонів клітин різної будови і призначення, які складають кілька вузькоспеціалізованих тканин, органів і систем. Той факт, що всі процеси, що відбуваються в клітинах, тканинах, органах і системах органів, взаємопов'язані і взаємозалежні, забезпечує єдність і цілісність функцій і реакцій організму. Такий взаємозв'язок зумовлений наявністю в організмі двох систем, що регулюють і координують функції: нервової та гормональної (ендокринної). Нервова система нагадує складну телефонну мережу, яка за допомогою проводів з'єднує джерело інформації з місцем її отримання та дії. Ендокринна система використовує кров для доставки повідомлень у формі вузькоспеціалізованих хімічних речовин, які називаються гормонами; ця система є «бездротовою».

Гормони – це біологічно активні речовини різноманітної хімічної природи, які виробляються в спеціалізованих клітинах залоз внутрішньої секреції, надходять безпосередньо в кров і здійснюють гуморальну регуляцію обміну речовин і функцій організму.

Залоги внутрішньої секреції або ендокринні залози — це ті, які не мають вивідних проток, і виділяють свою «продукцію» — гормони, безпосередньо в кров, яка омиває ці залози. Саме через це їх називають залозами внутрішньої секреції (ендокринні залози). У людини до ендокринних залоз відносять: *епіфіз, гіпофіз, щитоподібну, загрудинну, паращитоподібні, наднирники, острівці Лангерганса підшлункової залози та ендокринну частину*

статевих залоз.

Більшість гормональних процесів регулюється гіпофізом, який виділяє тропні гормони, що регулюють діяльність інших залоз. В свою чергу, секреторну діяльність гіпофіза регулює гіпоталамус, нейрони якого продукують нейроендокринні трансмітери, що стимулюють або пригнічують роботу гіпофіза. Ці два органи утворюють єдину гіпоталамо-гіпофізарну систему, в якій перший виконує регулюючу роль, а інший — ефекторну.

Гіпоталамус - є зоною головного мозку, яка регулює активність гіпофіза і периферійних ендокринних залоз шляхом продукції в нейросекреторних клітинах специфічних гіпоталамічних, гіпофізотропних гормонів та дії нейротрансмітерів, що контролюють функції підпорядкованих залоз внутрішньої секреції через симпатичну та парасимпатичну нервову систему.

Гіпофіз — залоза внутрішньої секреції, розташована при основі головного мозку.

Вона виробляє гормони, які мобілізують захисні сили організму, стимулюють функцію статевих залоз, регулюють ріст людини (горм-он росту), сприяє синтезу меланіну і зумовлює забарвлення шкіри, виконує функцію «депо» гормонів, які синтезуються в гіпоталамусі: вазопресин, або антидіуретичний гормон, і окситоцин.

Щитоподібна залоза виробляє йодовмісні гормони тироксин і трийодтиронін та гормон кальцитонін. Тироксин і трийодтиронін стимулюють розвиток органів і тканин, особливо кісткової та нервової, крім того, вони прискорюють обмін речовин, а отже, й виділення енергії. Кальцитонін регулює вміст кальцію в крові і сприяє його збереженню в кістках. Порушення функції щитоподібної залози призводить до захворювань: кретинізму, мікседеми базедової хвороби тощо.

Паращитоподібні залози виробляють лише один гормон — паратгормон, який є антагоністом кальцитоніну. Якщо кальцитонін щитоподібної залози знижує рівень кальцію у плазмі крові, то паратгормон підвищує його.

Вилочкова залоза або тимус - відіграє основну роль у розвитку клітинного імунітету. Вона впливає на дозрівання клітин крові Т-лімфоцитів.

Надниркові залози — це парні залози, що складаються з двох шарів: зовнішнього (кіркового) та внутрішнього (мозкового), які функціонують незалежно один від одного. Так, кірковий шар виробляє гормони, які регулюють водно-сольовий обмін, впливають на обмін натрію, калію, а також білків, жирів і вуглеводів.

Мозковий шар виділяє гормони адреналін і норадреналін, які забезпечують термінову мобілізацію всіх ресурсів організму, активізацію

функцій органів та їхніх систем, спрямовану на підвищення м'язової працездатності й виживання організму в стресових ситуаціях. Норадреналін має ознаки гормону і медіатора, оскільки здатен передавати збудження в синапсах.

Еніфіз синтезує гормон мелатонін, секреція якого залежить від подразнення фоторецепторів сітківки ока світлом. У темноті мелатоніну синтезується більше: світло гальмує його секрецію. Мелатонін впливає й на пігменти клітин шкіри (шкіра при цьому світлішає). *Вчені вважають, що еніфіз функціонує як внутрішній годинник, який синхронізує внутрішні зміни організму з сезонними змінами світла і темряви.*

Біологічне значення гормонів

1. Зміна мембранної проникності. Змінюючи стан мембран, гормони можуть посилювати чи гальмувати швидкість переходу ферментів, коферментів чи субстратів в клітину і з клітини. В результаті може змінюватись швидкість і напрямок ферментативних процесів.

2. Зміна активності окремих ферментів. Ферменти мають алостеричні центри, а гормони можуть бути алостеричними ефекторами. Діючи на алостеричні центри, вони можуть змінити конформацію фермента, в тому числі активного центру, тим самим пригнічуючи або активуючи дію ферменту. Зрозуміло, що так діяти можуть лише гормони, які проникають в клітину.

3. Зміна інтенсивності синтезу фермента, тобто, гормони можуть впливати на генетичний апарат клітини. Так діють кортикостероїди, андрогени, естрогени. Вони взаємодіють із специфічними рецепторами в цитоплазмі клітини. Комплекс гормон-рецептор переходить в ядро, де зв'язується з негістоновими білками хроматину. Ці білки можуть набувати значного негативного заряду і витіснити з хроматину пістони. Ділянка ДНК звільняється (оперон), в цих місцях починається транскрипція і синтез певного ферменту.

Класифікація гормонів за хімічною природою

Класи гормонів	Хімічна природа гормонів	Гормони ендокринних залоз, що належать до цього класу
Білково-пептидні гормони	Прості білки, глікопротеїди, пептиди	Гіпоталамо-гіпофізарні гормони; гормони парацитовидної залози; гормони острівкової частини підшлункової залози; гастроінтестинальні гормони; нейропептиди; численні тканинні біорегулятори пептидної природи;

Гормони—похідні амінокислот		Гормони щитовидної залози; гормони мозкової частини наднирникових залоз (катехоламіни); інші нейромедіатори з властивостями гістогормонів (серотонін, дофамін, гістамін); гормон епіфіза — мелатонін;
Гормони стероїдної природи	Похідні холестеролу	Глюкокортикоїди та мінералокортикоїди кори наднирникових залоз; чоловічі та жіночі статеві гормони; похідні вітаміну D;
Біорегулятори — похідні арахідонової кислоти	Ейкозаноїди	Простагландини, простацикліни, тромбоксани, лейкотрієни

За біологічними функціями гормони ділять на такі групи:

1. Гормони, що регулюють обмін вуглеводів, жирів, амінокислот: інсулін, глюкагон, глюкокортикоїди, адреналін.
2. Гормони, що регулюють водно-сольовий обмін: альдостерон, вазопресин, ангіотензин, натрійуретичний фактор передсердя.
3. Гормони, що регулюють обмін кальцію і фосфатів: паратгормон, кальцитонін, активні форми вітаміну D.
4. Гормони, що відповідають за репродуктивну функцію організму: андрогени, естрогени, прогестерон, гонадотропні гормони, пролактин.
5. Гормони, що регулюють функції периферичних ендокринних залоз: гормони гіпоталамуса, тропні гормони гіпофіза.

Також, слід пам'ятати, про поліфункціональність гормонів. Наприклад, адреналін регулює не тільки обмін речовин, але й частоту серцевих скорочень, кров'яний тиск, зменшує спазм бронхів. Деякі гормони не включені в класифікацію за функціями, оскільки викликають різні зміни, серед яких не виділено первинних (тироксин, соматотропін).

Взаємозв'язок гормонів в нейроендокринній системі за принципом “прямого-зворотного» зв'язку. Каскадне посилення гормонального сигналу.

Гормон — це крихітний хімічний месенджер, який переміщується

разом із кровотоком. Він існує для підтримки внутрішнього балансу або, іншими словами, підтримує організм людини в стані гомеостазу

Гормони, які взаємодіють із мембранними рецепторами, як правило, не потрапляють у клітини-мішені, а створюють вторинні месенджери, які продовжують регулювати клітинний метаболізм.

Залози ендокринної системи виділяють гормони безпосередньо в позаклітинне середовище. Потім гормони дифундують у кровотік через капіляри та транспортуються до клітин-мішеней через систему кровообігу. Це дозволяє гормонам впливати на тканини й органи, розташовані далеко від місця вироблення, або надавати системний вплив на весь організм.

Клітини, що виробляють гормони, як правило, спеціалізовані та знаходяться в конкретній ендокринній залозі, наприклад, тріоцити в щитовидній залозі. Гормони виходять з клітини свого походження через процес екзоцитозу або за допомогою інших засобів мембранного транспорту. Клітинні реципієнти певного гормонального сигналу можуть бути одним із кількох типів клітин, які знаходяться в ряді різних тканин. Це стосується інсуліну, який викликає різноманітні системні фізіологічні ефекти. Різні типи тканин також можуть по-різному реагувати на той самий гормональний сигнал. Як наслідок, гормональна сигналізація складна і її важко розібрати.

Гормони активують клітини-мішені шляхом дифузії через плазматичну мембрану клітин-мішеней (ліпідорозчинні гормони) для зв'язування рецепторного білка в цитоплазмі клітини або шляхом зв'язування специфічного рецепторного білка в клітинній мембрані клітини-мішені (водорозчинні білки). В обох випадках гормональний комплекс активує ланцюг молекулярних подій у клітині, що призведе до активації експресії генів у ядрі. Потім реакція клітин-мішеней може бути розпізнана початковими клітинами, що виробляють гормони, що призводить до зниження регуляції вироблення гормонів. Це приклад гомеостатичної петлі негативного зворотного зв'язку.

Етапи гормональної сигналізації

- Біосинтез певного гормону в певній тканині.
- Зберігання і секреція гормону.
- Транспортування гормону до цільових клітин, тканин або органів.
- Розпізнавання гормону асоційованою клітинною мембраною або внутрішньоклітинним рецепторним білком.
- Передача та посилення отриманого гормонального сигналу за допомо

При переході з одного рівня на інший відбувається посилення гормонального сигналу (каскадна система посилення): 1 молекула релізінг-фактора гіпоталамуса стимулює синтез 10 молекул тропного гормону гіпофіза,

останній - 100 молекул виконавчого гормону, який сприймається рецепторами клітини-мішені і багато разів посилюючись, викликає утворення мільонів молекул метаболіту.

Рецептори «клітин-мішеней» та їх будова. Характеристика іонотропного механізму дії нейромедіаторів

Мембранний механізм – характерний для гормонів білково-пептидної природи та катехоламінів, реалізується через рецептори на плазматичній мембрані клітини-мішені.

Рецептор – це білок (глікопротеїн), який специфічно розпізнає свій ліганд. Складається з декількох ділянок (доменів):

- а) позаклітинного (впізнаючого) на плазматичній мембані;
- б) трансмембранного, що забезпечує орієнтацію рецептора в мембрані;
- в) внутришньоклітинного, що відповідає за зв'язок рецептора з системою внутришньоклітинної передачі сигналу.

Типи рецепторів:

1.Рецептори **іонотропного** типу – поєднують функції рецептора і іонного каналу – приєднання ліганду зумовлює відкриття іонного каналу і виникнення іонних струмів.

2.Рецептори **метаботропного** типу – приєднання ліганду активує трансдукторний G- білок, через нього мембранні ферменти. Це сприяє утворенню вторинних месенджерів, які, активуючи протеїнкінази чи гальмуючи протеїнофосфатази, фосфорилують виконавчі білки.

3.Рецептори типу **тирозинкіназ**, які представлені одним білком, що поєднує функції

рецептора, трансдуктора і ферменту (інсуліновий рецептор).

Білки-трансдуктори. Приклад - G-білки чотирьох типів:

- 1.Стимулюють аденілатциклазу і синтез ц-АМФ (для адреналіну, глюкагону).
2. Інгібують аденілатциклазу та активують фосфодіестеразу і знижують рівень ц-АМФ (соматостатин, простагландини).
- 3.Активують фосфоліпазу С (вазопресин).
4. Активують ГТФ-азу (родини онкобілків).

Циклічний аденозинмонофосфат (ц-АМФ) утворюється з АТФ при дії аденілатциклази, активує протеїнкінази родини А, які переносять залишки фосфату з АТФ на оксигрупи серину і треоніну в білках. Протеїнкінази А активують виконавчі ферменти.

Циклічний гуанозинмонофосфат (ц-ГМФ) синтезується з ГТФ гуанілатциклазою, активує протеїнкінази родини G, фосфорилуються білки, які транспортують іони хлору, води, розслабляються гладенькі м'язи судин і серця.

Кальцій-кальмодуліновий месенджер. Багато ферментів є кальційзалежними (фосфодіестераза, фосфорилаза, протеїнкінази тощо). Механізм дії багатьох нейромедіаторів і гормонів включає вивільнення іонів кальцію, що відбувається внаслідок відкриття кальцієвих каналів плазматичної мембрани і входження позаклітинного кальцію, або виходу його з внутрішніх депо. Кальцій зв'язується з білком кальмодуліном – універсальним посередником ефектів Ca^{2+} . Цей комплекс активує відповідні протеїнкінази і фосфорилує виконавчі білки із зміною їх функцій.

Фосфоінозитидний та диацилгліцериновий месенджери. Через них реалізують свою дію вазопресин, окситоцин, кініногени. Рецептор складається з 2 доменів (контактного і каталітичного) і залежить від G-білка. Каталітична ділянка активує фосфоліпазу C, яка гідролізує фосфоліпіди мембран (фосфатидилінозитол) до інозитол-1,4,5-трифосфату (ІТФ) та диацилгліцеролу (ДАГ). ІТФ, відкриваючи кальцієві канали, стимулює вихід кальцію в цитозоль та активацію фосфоліпідзалежних протеїнкіназ. ДАГ проявляє активність через протеїнкіназу C, що фосфорилує більше 10 ферментів.

Активні форми кисню як месенджери: супероксидний радикал, пероксид водню, гідроксильний радикал, гіпохлорит. Наявність в білках цистеїну і метіоніну робить їх чутливими до дії оксидантів, особливо це стосується регуляторних білків (протеїнкіназ, протеїнфосфатаз, факторів транскрипції). Оксид азоту (NO) синтезується з аргініну, утворює нітрозильні комплекси з металами. Одні білки (гуанілатциклаза) активує, інші (каталаза, цитохромоксидаза) гальмує. З гемоглобіном утворює метгемоглобін. Діє як фактор релаксації судин. Нітрогліцерин, віагра проявляють свою дію через NO, який, через ц-ГМФ, розслаблює гладенькі м'язи судин. Потужний медіатор запалення.

Пероксинітрит активує білки через їх нітрування.

Монооксид вуглецю утворюється з гему при дії на нього гемоксидази, розслаблює судини, жовчні каналці, гальмує моторику кишечника, активує тромбоцити.

2. Цитозольні механізми передачі гормонального сигналу гормонами ліпідної природи (статеві, кортикостероїди, ейкозаноїди, гормональні форми вітамінів А і D3, тиреоїдні гормони).

Механізм дії:

1. Проникнення гормону в клітину.
2. Зв'язування з цитозольним рецептором, який має спорідненість до гормону і до специфічної ділянки ДНК.
3. Проникнення гормон-рецепторного комплексу в ядро.
4. Взаємодія зі специфічною ділянкою ДНК.

5. Активація транскрипції специфічних генів.
6. Синтез білків, що реалізують біологічну дію гормонів.

Ейкозаноїди – похідні арахідонової кислоти: простагландини, простацикліни, тромбоксани, лейкотрієни, ізопростани.

Біоефекти простагландинів: регулюють тонус гладеньких м'язів судин (знижують або підвищують артеріальний тиск), бронхів (розслаблення або спазм), стимулюють мускулатуру матки, гальмують секрецію соляної кислоти тощо. Простациклін має вазодилатуючу та антиагрегатну дію. Тромбоксани стимулюють агрегацію тромбоцитів. Простагландини, лейкотрієни і тромбоксани – медіатори запалення. Ізопростани – вазоконстриктори.

Гормональна регуляція метаболізму та фізіологічних функцій Гормони центральних утворень ендокринної системи.

1. Гормони гіпоталамуса: ліберини (рілізінг-гормони) і статини (release – звільняти). Синтезуються нейросекреторними клітинами ядер гіпоталамуса, надходять до гіпофіза. Олігопептиди. Регуляція секреція нервова та метаболічна. Механізм дії мембранний. Регулюють функції гіпофіза.

Ліберини:

1. Соматоліберин – стимулює синтезу соматотропіну.
2. Кортиколіберин – кортикотропіну.
3. Тироліберин – тиреотропіну.
4. Гонадоліберин. Раніше вважали, що є фоліберин і люліберин – регулятори фолітропіну та лютропіну. Виявилось, що це один і той же гормон.
5. Пролактоліберин – пролактину.
6. Меланоліберин – меланотропіну.

Статини: 1. Соматостатин гальмує синтез і секрецію соматотропіну. 2. Пролактостатин – пролактину. 3. Меланостатин – меланотропіну.

2. Гомони гіпофіза:

А. Гормони аденогіпофіза – білки або пептиди. Поділяються на 3 групи:

1. Група гормонів росту: соматотропін, пролактин, хоріонічний соматомаотропін.

2. Група тропних гормонів: ТТГ, ГТГ(ФСГ,ЛГ), хоріонічний гонадотропін.

3. Група похідних ПОМК: АКТГ, ЛТГ, МСГ, ендорфіни.

Всі ці гормони синтезуються ендокриноцитами аденогіпофіза і плаценти. Регуляція секреції нервова, метаболічна, за принципом “прямогозворотнього” зв’язку.

Група гормонів росту Гормон росту (соматотропін, СТГ – соматотропний гормон) – білок. Регулює постнатальний ріст тіла, стимулює біосинтез білків, викликає гіперглікемію, стимулюючи глікогеногенез, активує ліполіз, має лактогенні властивості. Біологічна дія СТГ реалізується через посередники – соматомедіни (інсуліноподібні фактори росту). Стимулюють секрецію СТГ соматоліберин, гальмує соматостатин. Виділення СТГ йде в пульсуючому режимі, особливо активно на початку сну (“діти ростуть під час сну”).

Гіпофункція СТГ з дитинства веде до гіпофізарного нанізму (карликовості). Причина – блокада рецепторів до СТГ на клітинах-мішенях. Гіперфункція з дитинства веде до гігантизму, у дорослих до акромегалії (непропорційний розвиток кісток скелету) внаслідок пухлини гіпофіза.

Пролактин (лактотропін, мамотропін, лютеотропний гормон) – поліпептид, що впливає на розвиток грудних залоз, дозрівання лактоцитів, лактацію. Стимулює його секрецію пролактоліберин, гальмує пролактостатин. Надмірний синтез пролактину викликає аменорею та галакторею у жінок.

ВІТАМІНИ: ВИЗНАЧЕННЯ, ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ, ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ВІТАМІНОЛОГІЇ. НОМЕНКЛАТУРА ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ВІТАМІНІВ. ВІТАМІНОПОДІБНІ РЕЧОВИНИ. ХАРАКТЕРИСТИКА ВІТАМІНІВ С ТА Р

Вітаміни: визначення, біологічне значення. Історія відкриття вітамінів. Класифікація та номенклатура вітамінів.

Вітаміни — високомолекулярні біологічно активні речовини, які необхідні для повноцінного функціонування живих організмів та виконання певних біологічних функцій. Відомий факт, що нам потрібна енергія для виконання різних видів діяльності. Ми отримуємо цю енергію з їжі, яку їмо. Окрім звичайної їжі, яку ми приймаємо, наш організм потребує певної кількості сполук у невеликих кількостях для належного функціонування, а дефіцит цих сполук може спричинити захворювання. Ці сполуки відомі як вітаміни. Вони є свого роду каталізаторами, прискорювачами хімічних реакцій в організмі, сприяють нормального, повноцінного обміну речовин, щоб всі окислювально-відновні реакції в організмі відбувалися правильно і в строк. Якщо спостерігається нестача якого вітаміну, це обов'язково позначається на стані людини.

Вітаміни поділяють на дві основні групи:

- водорозчинні
- жиророзчинні

1. Жиророзчинні вітаміни

Вітаміни А, D, Е і К є жиророзчинними. Вони зберігаються в жировій тканині і тому називаються жиророзчинними вітамінами.

2. Водорозчинні вітаміни

Вітаміни групи В і вітамін С є водорозчинними і не можуть зберігатися в нашому організмі, оскільки вони виділяються з водою з сечею. Ці вітаміни необхідно отримувати в наш організм з регулярними дієтами.

Функції вітамінів

Виходячи з їх ролі в біологічних процесах і ефекту, різні вітаміни мають різні функції, їх функцію можна найкраще зрозуміти, знаючи про захворювання, пов'язані з їх дефіцитом. Нижче наведено перелік вітамінів і захворювань, пов'язаних з їх нестачею:

1. **Вітамін А** – затвердіння рогівки ока, куряча сліпота.
2. **Вітамін В1** – дефіцит може спричинити авітаміноз і карликовість.
3. **Вітамін В2** – дефіцит може викликати розлади травної системи, печіння шкіри, хейлоз.
4. **Вітамін В6**. Дефіцит В6 викликає судоми, кон'юнктивіт, а іноді і неврологічні розлади.
5. **Вітамін В12** – його дефіцит може спричинити перніціозну анемію та зниження кількості еритроцитів у гемоглобіні.
6. **Вітамін С** – це водорозчинний вітамін, його дефіцит викликає кровоточивість ясен і цингу.
7. **Вітамін D** – він отримується нашим організмом під впливом сонячного світла. Його дефіцит викликає неправильний ріст кісток, м'які кістки у дітей, рахіт.
8. **Вітамін Е**. Дефіцит вітаміну Е призводить до слабкості м'язів і підвищує крихкість еритроцитів.
9. **Вітамін К** – відіграє важливу роль у згортанні крові. Дефіцит вітаміну К збільшує час, необхідний крові для згортання. Важкий дефіцит може спричинити смерть через надмірну крововтрату в разі порізу або травми.

Авітамінози, гіповітамінози, гіпервітамінози: визначення, приклади. Екзо- і ендогенні причини виникнення вітамінної недостатності.

Авітаміноз — це відсутність якого-небудь вітаміну в організмі. Варто зазначити, що подібний стан трапляється вкрай рідко, тому що в основному це настає з-за постійного голодування або у любителів монодієт, які часто сидять на вуглеводній або ж на білковій дієті. В основному такий стан зустрічається вкрай рідко. Найчастіше може виникати дефіцит, ніж відсутність.

Ознаки авітамінозу:

- часті застуди з ускладненнями, з тривалим періодом відновлення організму;
- кровоточивість ясен під час чищення зубів;
- сухість шкіри, ламкість волосся, розшарування нігтів;
- загострення хронічних захворювань;
- занепад сил супроводжується депресивними станами, перетворюючись на норму життя;
- дратівливість і відчуття втоми протягом усього дня;
- неухильність і забудькуватість.

Авітамінози бувають: екзо- та ендогенні

Причиною екзогенних є неповноцінне харчування (недостатнє вживання овочів і фруктів, незбалансованість основних харчових компонентів, одноманітність їжі), а також зміна нормальної мікрофлори кишок (дисбактеріоз) внаслідок зловживання алкоголем та антибіотиками. Причиною ендогенних авітамінозів є обмежене використання вітамінів організмом унаслідок порушення всмоктування, транспорту, утворення коферментних форм, посилення розщеплення чи фізіологічно підвищена потреба у вітамінах (молодий організм, період вагітності, особливості професії тощо).

Спочатку вітамінна недостатність проявляється в загальному нездужанні (гіповітамінозний стан) і лише з часом набуває рис певного авітамінозу — рахіту, цинги, курячої сліпоті, берібері, пелагри тощо. Щоб запобігти вітамінній недостатності, яка звичайно найбільше проявляється навесні, слід протягом зимово – весняного періоду систематично споживати страви, приготовлені з сирих овочів (капусти, моркви, цибулі), і страви з продуктів, багатих на вітаміни (печінки, яєчних жовтків), приготовлені з дотриманням відповідних правил (готування безпосередньо перед їжею, швидка кулінарна обробка)

Гіповітаміноз — це найбільш часто зустрічається стан, що характеризується недовідком конкретного вітаміну. У більшості випадків це як раз водорозчинні компоненти, які швидко вимиваються з організму, виходять разом з сечею. При нестачі спостерігається стомлюваність, головні болі,

зниження працездатності, а також можливе загострення хронічних захворювань. Не виключається виникнення нових станів, які характерні для гіповітамінозу.

При гіпервітамінозі спостерігається підвищена кількість певних вітамінів у крові. Вони можуть бути як водо-, так і жиророзчинними. Найцікавіше, що цей стан є не менш небезпечним, ніж авітаміноз і гіповітаміноз. Але зустрічається не так часто. Рідко спровокована прийомом великої кількості свіжих овочів і фруктів. В основному стан з'являється тоді, коли людина п'є і вітамінні комплекси перевищує дозування. Особливо небезпечно в тому випадку, коли накопичуються жиророзчинні компоненти, вони не виводяться разом із сечею і взагалі дуже важко залишають організм. При постійному надлишку можуть виникати дуже серйозні наслідки.

Антивітаміни; визначення, механізми дії, приклади, клінічне застосування

Антивітаміни - речовини різноманітної хімічної природи, які обмежують використання вітамінів в організмі і виявляють протилежну їм дію. Механізм дії антивітамінів у більш вузькому значенні трактується як антикоферментний. Це означає, що антивітаміни, як аналоги вітамінів, заміщують коферменти (похідні вітамінів) у ферментних системах, але не здатні виконувати їхньої функції. У цьому випадку антивітаміни є антиметаболітами.

Крім подібних за структурою, є ще речовини, головним чином біологічного походження, які, впливаючи на вітаміни, частково або повністю позбавляють їх біологічної активності. Це, наприклад, фермент тіаміназа (руйнує молекулу тіаміну), аскорбіназа (руйнує аскорбінову кислоту), білок авідин (зв'язує та інактивує біотин) та ін.

Антивітаміни використовують у медицині для лікування різних захворювань, у тому числі пухлинних, у разі бактеріальних інфекцій, а також для створення експериментальних авітамінозів

Антивітаміни

Вітаміни	Антивітаміни	Механізм дії антивітамінів	Практичне застосування антивітамінів
Нафтохінони (вітамін К)	Кумарини (дикумарол, тромексан та ін.)	Антивітаміни заміщують нафтохінони в біохімічних процесах і блокують утворення протромбіну, проконвертину та інших	Застосовуються для профілактики та лікування тромбозів при різних захворюваннях

		факторів згортання крові в печінці	
Ніацин (B5, PP)	Ізоніазид (гідрозид ізонікотинової кислоти) та його похідні	Антивітаміни включаються замість нікотинаміду в структуру НАД та НАДФ з утворенням несправжніх коферментів, не здатних брати участь в окислювально-відновних реакціях та інших процесах (реплікації та репарації). Ця дія виявляється в тих клітинах, куди здатний проникати антивітамін, наприклад, у туберкульозну паличку	Застосовують для лікування туберкульозу, оскільки виявляє туберкулостатичний ефект
Фолацин (фолієва кислота)	Птеридини (аміноптерин, аметоптерин або метотрексат)	Антивітаміни витісняють фолієву кислоту з фолатзалежних ферментів, блокуючи цим синтез нуклеотидів і нуклеїнових кислот, що виявляється в гальмуванні ділення клітин. Найбільш виразна дія спостерігається на клітинах, які діляться	Застосовують для лікування лейкозів (гальмують інтенсивне утворення при цих захворюваннях лейкоцитів у кістковому мозку) і пухлинних захворювань (гальмують ділення пухлинних клітин)
Парааміно-бензойна кислота (ПАБК)	Сульфаніламідні та їх похідні (норсульфазол, стрептоцид, фталазол, сульфадіазин та ін.)	Антивітаміни включаються замість ПАБК у структуру фолієвої кислоти, що синтезується в мікроорганізмах, блокують функції коферментів фолієвої кислоти і, як наслідок, розмноження чутливих до сульфаніламідів мікроорганізмів	Застосовують для лікування інфекційних захворювань

Тіамін (В1)	Гідрокситіамін, піритіамін	Антивітаміни заміщують коферменти тіаміну у ферментативних реакціях та, можливо, в нейромедіаторних процесах	Застосовують в експериментах для створення тіамінової недостатності
Рибофлавін (В2)	Дихлоррибофлавін	Антивітамін заміщує ко-ферменти рибофлавіну у ферментативних реакціях, що призводить до розвитку рибофлавінової недостатності	Застосовують в експериментах для створення гіпо- або арибофлавінозів
Піридоксин (В6)	Дезоксипіридоксин	Антивітамін заміщує піридоксалеві коферменти у ферментативних реакціях та спричиняє піридо-ксинову недостатність	Застосовується в експериментах для створення піридоксинової недостатності
Пантотенова кислота (В3)	Гомопантотенова кислота, сометилпантотенова кислота	Антивітаміни заміщують пантотенові коферменти у ферментативних реакціях та спричиняють дефіцит пантотенової кислоти в організмі	Застосовують в експериментах для створення пантотенової недостатності

Структура та біологічне значення вітаміноподібних речовин

Вітаміноподібні речовини

Вітаміноподібні речовини — група органічних речовин різної хімічної будови, при нестачі яких у харчових продуктах або при недостатньому надходженні яких в організм не відбувається різко виражених змін в обмінних процесах організму.

Буквинне позначення	Хімічна назва	Лікувальний ефект	Добова потреба, мг
B4	Холін	Ліпотропний фактор	0,5
B8	Інозит	Ліпотропний фактор	1-1,5
B13	Оротова кислота	Фактор росту	
B15	Пангамова кислота	Антианоксичний	
BT	Карнітин		0,5
N	Ліпоева кислота	Ліпотропний фактор	
P	Рутин	Капіляррозміцнювальний	
U	S-метилметіоні	Противиразковий	
ПАБК	Параамінобензойна кислота	Вітамін лоя мікроорганізмів	
F	Лінолева кислота		

Інозитол (інозит, вітамін B8) - необхідний для нормального розвитку і життєдіяльності ссавців. В організмі інозит використовується для синтезу фосфогліцеридів, а саме - фосфатидилінозиту. Інозит та його похідні беруть участь в обміні вуглеводів, в метаболізмі пуринів, в біосинтезі фосфоліпідів, впливають на холестериновий обмін, призводячи до зниженню рівня холестерину в сировотці крові. Він присутній в усіх тканинах організму людини та має здатність накопичуватися в деяких органах у великих кількостях. Цей вітамін необхідний також для відтворення сперматозоїдів. У 100 грамах сперми міститься 53 міліграми інозиту. Дефіцит цієї речовини може привести до безпліддя.

У медицині він використовується як ліпотропний фактор для лікування м'язової дистрофії. Також входить до складу лікувальних препаратів для підтримки росту волосся. Бере участь в регуляції рухової функції шлунку і кишок, підтримує нормальний функціональний стан нервової системи, стимулює ріст деяких бактерій в кишках, бере участь в профілактиці ожиріння та цукрового діабету.

Ліпоєва кислота (вітамін N) раніше як один із коферментів мультиензимних комплексів, що здійснюють окислювальне декарбоксілювання кетокислот. Це єдина (відома сьогодні) специфічна біохімічна функція ліпоєвої кислоти в обміні речовин. Крім специфічної коферментної дії ліпоєва кислота спричиняє безліч неспецифічних метаболічних ефектів завдяки високій реакційної активності обох атомів сірки, що входять до її молекули. Окислювально-відновлювальні реакції, в яких бере участь ліпоєва кислота як неспецифічний агент, зокрема, як антиоксидант, стосуються переважно тіолдисульфідних перетворень активних груп найрізноманітніших білків, в тому числі й ферментних. Саме цим можна пояснити численні її терапевтичні ефекти. Є сильним відновником, запобігає швидкому окисленню вітамін Е, тобто підтримує його високий рівень. Для застосування в медичній практиці її отримують синтетичним шляхом, найбільш розповсюдженою лікарською формою є ліпоамід. Ліпоєва кислота малотоксична. Через виявлену антиоксидантну активність вона широко використовується в медицині з метою профілактики і лікування в комплексній терапії коронарного атеросклерозу, захворювань печінки (хвороба Боткіна, хронічний гепатит, цироз печінки), діабетичних поліневритів, при променевої хворобі, інтоксикації різноманітного походження.

Холін. Попередні назви - нейрін, нейдрін, фагін, аматін) - широко розповсюджена сполука в тканинах живих істот. Як один із компонентів він входить до складу молекули фосфоліпідів (лецитинів та сфінгомієлінів), які, в свою чергу, є структурними складовими клітинних мембран. Крім участі у синтезі фосфоліпідів, холін є, як вже згадувалось, багатим донором металічних груп, а також попередником у синтезі нейромедіатору ацетилхоліну. Холін - важливий фактор у харчуванні людей і тварин. Він синтезується в організмі та міститься в тканинах у досить великих концентраціях (35-100 мг на 1 кг ваги). Теоретично у здоровому організмі при збалансованому (за основними компонентами) харчуванні і наявності достатньої кількості фолієвої кислоти і вітаміну В12, які є кофакторами реакцій трансметильовання, організм не потребує обов'язкового надходження холіну з їжею. Але, у зв'язку з обмеженою здатністю нашого організму до синтезу метильних груп, в багатьох випадках така потреба виникає. Активації синтезу холіну в організмі сприяє введення з їжею інших донорів метильних груп, наприклад, метіоніну, якого багато в білках м'ясних та молочних продуктів. Потреба дорослої людини у холіні складає 0,5 - 1,5 г на добу. Звичайний харчовий раціон забезпечує надходження щоденно від 1,5 до 4 г холіну. Основна частина холіну надходить в організм людини з їжею, але частина його ще синтезується в організмі із етаноламіну і метіоніну. Холін широко розповсюджений в тваринних і рослинних продуктах, особливо його

багато в яєчному жовтку, мозку, печінці, м'ясі великої рогатої худоби, нирках та серцевому м'язі, сирі та помідорах, зародках злаків, капусті, шпинаті. У фармакології холін є одним із основних представників так званих ліпотропних речовин, які попереджають або зменшують жирову інфільтрацію печінки. Препарати холіну використовуються при лікуванні захворювань печінки та інтоксикаціях: хворобі Боткіна, гепатитах, цирозі печінки (головним чином, на ранніх стадіях), гіпотиреозі, цистинурії, атеросклерозі, хронічному алкоголізмі. У медицині використовується холін хлорид, який одержують синтетичним шляхом. При не достатку холіну у тварин уражаються нирки, порушується лактація, у деяких випадках розвивається параліч (схоже, що це пов'язано з участю ацетилхоліну у передачі нервових імпульсів). Хронічна недостатність холіну веде до анемії та гіпопротенемії.

Параамінобензойна кислота. Параамінобензойна кислота являється складовою фолієвої кислоти (Вс), разом з якою утворює коферменти необхідні для синтезу нуклеїнових кислот, метіоніна, інших біологічно активних речовин. Тому в організмі людини параамінобензойна кислота (як компонент фолієвої кислоти) бере участь у всіх тих реакціях метаболізму, в яких необхідна фолієва кислота. Антимікробна дія сульфаніламідних препаратів заснована на їхній властивості включатися замість ПАБК (через подібність) у структуру фолієвої кислоти. Доведено, що параамінобензойна кислота необхідна для нормального процесу пігментації волосся, шерсті, пір'я і шкіри. У організмі людини цю речовину підтримує баланс кишкової мікрофлори і бере участь у виробництві червоних кров'яних тілець. Виявлений антигістамінний ефект ПАБК, стимулююча дія на ЦНС. Показаний також активуючий вплив цього вітаміну на дію тирозинази - ключового Параамінобензойная кислота міститься практично у всіх продуктах харчування. Найбільш багаті нею: печінка, нирки, м'ясо, молоко, яйця, дріжджі, гриби, шпинат. ПАБК також бере участь в процесах пігментації волосся і шкіри. Недостатність ПАБК викликає раннє посивіння волосся. Під впливом ультрафіолетових променів ПАБК піддається фотохімічним перетворенням, які приводять до синтезу речовин, стимулюючих утворення пігменту (меланіну), що забарвлює шкіру в темний колір «загару».

Пангамова кислота. Вітамін В15 широко розповсюджена у тваринному і рослинному світі, за що їй дали назву "пангамова" (пан-всюди, гам-насіння). Ніякої специфічної біохімічної функції для неї не знайдено. Завдяки наявності двох рухливих метильних груп пангамова кислота є активним їхнім донором у тканинах. Фармакопейні препарати пангамової кислоти позитивно впливають на обмін речовин: поліпшується ліпідний обмін, підвищується засвоєння кисню тканинами, збільшується вміст креатинфосфату в м'язах і глікогену в м'язах і печінці, усуваються явища гіпоксії. Завдяки здатності віддавати метильні групи

пангамова кислота поліпшує ліпідний обмін, запобігаючи жировій інфільтрації печінки, активує детоксикацію під час отруєння хлорорганічними сполуками, антибіотиками тетрациклінового ряду, алкоголем, наркотичними речовинами.

Убіхінон ("Коензим Q"). Організм людини в нормальному стані здатний шляхом біосинтезу de novo забезпечити потребу в Q. Але при різних патологічних змінах організму нерідко спостерігається дефіцит убіхінону, що приводить до зниження біоенергетичного обміну і, у свою чергу, до розвитку широкого спектра патологій. В останні 10-15 років убіхінон і його похідні знайшли широке застосування в медичній практиці і ветеринарії для попередження та ефективного лікування захворювань різної.

Вітамін U. S-метилметіонін, антивиразковий фактор отримав назву від латинського слова "ilcis" - виразка, у зв'язку з тим, що ця сполука виявилася ефективною в лікуванні виразки шлунка. У фармації використовуються солі метилметіоніну, насамперед, метил метіонінсульфоній хлорид. Метилметіонін поліпшує функції шлунка, кишечника, печінки і жовчного міхура, корисний при ушкодженні шлунково-кишкового тракту. Його антивиразкова активність пояснюється антигістамінними властивостями. Метилуючи гістамін, вітамін U перетворює його в неактивну форму, сприяючи таким чином зменшенню секреції шлунка та прискоренню загоєння ран. Недостатність вітаміну U у людей не описана, добова потреба не визначена.

Структура, біологічне значення, добова потреба, ознаки недостатності, медичне застосування вітамінів С і Р.

Вітамін С (L-аскорбінова кислота) відомий більшості людей як антиоксидант. Однак його фізіологічна роль набагато більша і охоплює дуже різні процеси, починаючи від сприяння всмоктуванню заліза до участі в гормонах і синтезі карнітину для важливої ролі в епігенетичних процесах. І навпаки, високі дози діють як прооксидант, ніж як антиоксидант. Це також може бути причиною того, чому рівні в плазмі ретельно регулюються на рівні всмоктування та виведення в нирках. Цікаво, що більшість клітин містять вітамін С у мілімолярних концентраціях, що значно перевищує його концентрацію в плазмі та в порівнянні з іншими вітамінами. Роль вітаміну С добре демонструють різноманітні симптоми його відсутності — цинга. Єдиним клінічно добре задокументованим показанням до вітаміну С є цинга. Вплив прийому вітаміну С на рак, серцево-судинні захворювання та інфекції досить незначний або навіть дискусійний для населення в цілому. Вітамін С є відносно безпечним, але слід з обережністю застосовувати високі дози, які можуть викликати явні побічні ефекти у деяких чутливих пацієнтів (наприклад, оксалатні ниркові камені).

Водні розчини вітаміну С нестійкі, оскільки кисень та інші окислювачі, високий рН, висока температура та іони металів викликають його розкладання. Тривале варіння і, зокрема, кип'ятіння у великій кількості води призводить до вимивання вітаміну С у воду і, отже, помітно знижує вміст вітаміну С у їжі. Навіть бланшування призводить до відносно великих втрат вітаміну С. Цікавим є той факт, що при смаженні можна зберегти достатню кількість вітаміну.

Вітамін С пройшов численні дослідження, і відомо багато процесів, у яких він бере участь. Його функція, здається, переважно пов'язана з його електронодонорною властивістю. Вітамін С бере участь у кількох процесах, пов'язаних із синтезом колагену, синтезом гормонів (норадреналіну/адреналіну та пептидних гормонів), синтезом карнітину, транскрипцією генів та регуляцією трансляції за допомогою різних механізмів (гідроксилювання факторів транскрипції, тРНК та рибосомальних білків, деметилювання ДНК і гістонів), елімінацію тирозину, захист від активних форм кисню (АФК) і зменшення вмісту заліза в шлунково-кишковому тракті.

Дефіцит вітаміну С відомий як цинга. Типовими симптомами цинги є м'язова слабкість, набряк і кровоточивість ясен, втрата зубів, петехіальні крововиливи, спонтанні екхімози, анемія, утруднене загоєння, гіперкератоз, слабкість, міалгія, артралгія та втрата ваги (також можливе парадоксальне збільшення ваги через до набряку), тоді як ранні прояви охоплюють млявість, млявість і дратівливість. Також може спостерігатися задишка. Цинга потенційно смертельна, а раптова смерть настала внаслідок церебрального/міокардіального крововиливу або пневмонії. Біохімічно вважається, що рівень вітаміну С у плазмі нижче 11 мкМ збігається з клінічними симптомами цинги. Аналогічно, симптоми не спостерігаються, якщо загальний вміст вітаміну С в організмі не падає нижче 300-400 мг.

Вітамін Р (друга назва - біофлавоноїди) - компонент, який об'єднує в собі ряд біологічно активних речовин, а саме гесперидин, рутин і кверцетин. Вітамін Р міститься тільки в продуктах рослинного походження. До натуральних джерел відноситься біла шкірка цитрусових, абрикос, ожина, черешня, шипшина, чорна смородина, горобина. Корисно їсти листовий салат, виноград, малину, томати. Отримати норму вітаміну можна з гречки та зеленого чаю. Він надійно захищає організм від окислених речовин, забезпечує молодість, зміцнює імунну систему, запобігає появі різних захворювань. Головна функція вітаміну Р в організмі - підтримувати рівень проникності капілярів, їх структуру та еластичність, запобігає склеротичним ураженням.

Характеристика водорозчинних вітамінів групи В: назви, коферментні та некоферментні функції, харчові джерела, добова потреба, ознаки авітамінозу, біомедичне застосування

Вітаміни групи В: тіамін (В1), рибофлавін (В2), ніацин (В3), піридоксин (В6), фолієва кислота (В9), ціанкобаламін (В12).

Вітамін В1 або тіамін — чомусь не "популярний" на наших теренах, хоча це важливий кофактор ферментів обміну глюкози та жирів. Він стає на заваді шкідливому впливу глюкози та інсуліну на стан судин. Він потрібен для адекватної роботи центральної і периферійної нервової систем. Нейрони використовують глюкозу як джерело енергії, і брак вітаміну В1 може призвести до їх загибелі. Як наслідок, порушується короткотривала пам'ять і координація рухів. Сувора нестача вітаміну В1 проявляється як хвороба бері-бері (слабкість, тремтіння, втрата апетиту, ризик раптової смерті і паралічу) чи енцефалопатія Верніке-Косакова, але така клінічна картина (з чіткими симптомами) — рідкість. Випадки сильної нестачі вітаміну В1 описані серед біженців в Східній Азії, що вимушено їли виключно рис. Значно частіше трапляється субклінічна картина (без чітких симптомів) браку вітаміну В1. Її досить важко розпізнати. Це може бути збільшення серця і тахікардія, або ж фіброміалгія (хронічний біль та підвищена чутливість шкіри, порушення сну та безсилля), чи хронічна втома і "туман в голові", поступова втрата м'язової ваги чи відсутність апетиту. Потреба у вітаміні В1 залежить від віку, маси тіла та інтенсивності навантажень. В середньому людині достатньо 1 мг. на добу.

Підвищену потребу у вітаміні В1 мають:

- люди, що тренуються;
- матері, що годують грудьми: їм необхідно 1.2-16 мг/добу. В молодій матері може і не бути симптомів нестачі, а у дитини будуть прояви бері-бері: нудота, поганий психомоторний розвиток, ацидоз крові.

Рибофлавін, також Вітамін В2, або Лактофлавін—вітамін, що бере участь в процесах росту, пластичному обміні; регуляторно впливає на стан центральної нервової системи, процеси вродівці, кришталику ока, забезпечує світловий і кольоровий зір.; входить до складу ферментів, які регулюють важливі етапи обміну речовин, позитивно впливає на стан шкіри та слизових оболонок, функцію печінки та кровотворення. Входить до складу жовтих пігментів флавінів, які слугують коферментами. Важливий для підтримки нормальної функції ока. Рибофлавін входить до складу зорового пурпуру, захищаючи сітківку ока від шкідливої дії ультрафіолетових променів. Вітамін В2 інтенсифікує процеси обміну речовин в організмі, беручи участь у метаболізмі білків, жирів і вуглеводів. Рибофлавін необхідний для утворення чрвоних

кров'яних тілець та антитіл, для дихання і росту клітин. Він полегшує поглинання кисню клітинами шкіри, нігтів і волосся. Він поліпшує стан органа зору, беручи участь, поряд з вітамінов А, у процесах адаптації до сутінок, знижує втому очей і відіграє велику роль у запобіганні катаракти. Вітамін В2 впливає на слизові оболонки та травного тракту. Рибофлавін зводить до мінімуму негативний вплив різних токсинів на дихальні шляхи. Рибофлавін необхідний для метаболізму триптофану, що перетворюється в організмі на ніацин. Однією з найцінніших якостей рибофлавіну є його здатність прискорювати в організмі перетворення піридоксину— вітаміну В6— на його активну форму.

Рекомендоване добове споживання вітаміну В2:

- немовлятам 0,3-0,4
- дітям 0,5-0,9
- Дорослим:
- Чоловіки 1,3
- Жінки 1,0-1,1
- Під час вагітності 1,4
- Під час лактації 1,6

У разі зниженого вмісту або відсутності рибофлавіну в їжі розвивається гіпорибофлавіноз, а потім арибофлавіноз.

При гіповітамінозі В2 відбувається:

- зниження апетиту, зменшення маси тіла
- слабкість
- головний біль, почуття печіння шкіри
- різь в очах, порушення сутінкового зору
- болючість у кутах рота й на нижній губі

При розвитку авітамінозу:

- тріщини й скоринки в кутах рота (кутовий стоматит)
- запалення слизової ротової порожнини
- себорейний дерматит носа, губних складок
- виразки шкіри, дерматити, випадання волосся
- розлад травлення
- зміна рогівки, підвищення чутливості до світла, кон'юнктивіт, блефарит
- запаморочення, безсоння, уповільнена розумова реакція
- затримка росту

Дефіцит рибофлавіну позначається, насамперед, на тканинах, багатих капілярами й дрібними судинами (тканина мозку). У разі дефіциту частим

проявом може бути церебральна недостатність різного ступеня виразності, що виявляється відчуттям загальної слабості, запамороченням, зниженням тактильної й болючої чутливості, підвищенням сухожильних рефлексів тощо. Нестача рибофлавіну може також призводити до порушення засвоєння заліза й послабляти щитоподібну залозу.

Нікотинова кислота, також ніацин, вітамін В3, вітамін РР. В організмі людини нікотинова кислота перетворюється в нікотинамід, який зв'язується з коензимами кодегідрогенази I і II (НАД⁺ і НАДФ⁺), які переносять водень, бере участь в метаболізмі жирів, протеїнів, амінокислот, пуринів, тканинному диханні, глікогенолізі, синтетичних процесах. Нестача цього вітаміну призводить до дерматизму, деменції, діареї а також спричинює таке захворювання як пелагра (авітамінозне захворювання з переважним ураженням шкіри). За структурою нікотинова кислота є похідним гетероциклічної сполуки піридину. Вітамін В3 у значних кількостях знаходиться у житньому хлібі, гречці, квасолі, м'ясі, печінці, нирках. Добова норма для дорослої людини приблизно 25 мг. Всмоктується вітамін В3 у тонкій кишці простою дифузією. З ентероцитів він потрапляє в кров, якою переноситься в печінку та інші органи. У клітинах нікотинова кислота перетворюється в НАД⁺ і НАДФ⁺. Біосинтез НАД⁺ із нікотинамїду здійснюється таким методом:

1.нікотинамід + фосфорибозилпірофосфат → нікотинамід-мононуклеотид + Н4Р2О7;

2.нікотинамід-мононуклеотид + АТФ → НАД⁺+пірофосфат.

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

Пантотенова кислота — антидерматитний фактор, вітамін В5, пантотенат. Лікарська форма - D-(+)-кальцієва сіль пантотенової кислоти. Біологічна функція пантотенової кислоти: вона входить до складу коферменту А (кофермент ацилювання). Кофермент А утворюється в результаті приєднання до СООН-групи бета-аланіну пантотенової кислоти залишку тіоетиламіну та залишку АДФ до гамма-ОН-групи масляної кислоти. Функціонально активною групою коензиму А (КоА) є кінцева сульфгідрильна група, яка може зазнавати ацилювання з утворенням ацил-КоА або знаходитися в деацильованому стані КоА-SH. Крім того, вітамін В5 входить до складу фосфопантотеїну, що є коферментом ацилпереносного білка синтетази жирних кислот. Добова потреба людини у пантотеновій кислоті становить 5-10 мг. Щоб задовольнити цю потребу, достатньо збалансованого харчування. Пантотенова кислота міститься у значних кількостях у дріжджах, печінці великої рогатої худоби, яйцях, зелених

частинах рослин, молоці, моркві, капусті тощо. При недостатньому забезпеченні організму вітаміном В5 спостерігається порушення обміну речовин, розвивається дерматит, депігментація та втрата волосяного покриву, шерсті чи пір'я; припиняється ріст, спостерігаються зміни у роботі нервової системи, розлади у координації рухів, порушення функціонування серця, нирок, шлунку, кишечника. Також дефіцит в організмі пантотенової кислоти призводить до утворення в шлунку надлишку соляної кислоти.

Вітамін В6 (одна з його хімічних форм - піридоксин) - вітамін групи В. Необхідний для засвоєння білків та жирів, сприяє утворенню червоних кров'яних тілець. Регулює стан нервової системи, запобігає подразненням шкіри, підтримує здоров'я зубів та ясен. Важливий у метаболізмі білків та амінокислот. Бере участь в утворенні арахідонової кислоти з лінолевої, ніацину з триптофану, в обміні холестерину, і утворенні гемоглобіну, регулює жировий обмін в печінці. Грає важливу роль в обміні речовин; необхідний для нормального функціонування центральної і периферичної нервової системи. У фосфорильованій формі піридоксин є коферментом великої кількості ферментів, що діють на неокислювальний обмін амінокислот (процеси декарбоксілювання, переамінування і ін.). Піридоксин бере участь в обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутаміноюю і других амінокислот. Грає важливу роль в обміні гістаміну. Піридоксин сприяє нормалізації ліпідного обміну. Найбільше піридоксину у м'ясі тварин, птахів, оселедцях, рибі палтус, гречаній крупі, пшоні, хлібі з борошна грубого помелу, перловій і ячмінній крупах та ін. При атеросклерозі, токсикозах вагітних, анацидному гастриті, ентериті, анемії, хворобах печінки, тривалому застосуванні антибіотиків і протитуберкульозних засобів потреба у піридоксині значно зростає.

Біотин (вітамін Н) — водорозчинний вітамін групи В. Біотин є кофактором в метаболізмі жирних кислот, лейцину і в процесі глюконеогенезу. Входить до складу ферментів, що регулюють білковий і жировий обмін, має високу активність. Бере участь в синтезі глюкочінази — ферменту, що регулює обмін цукрів. Є коферментом різних ферментів, у тому числі і транскарбоксілаз. Бере участь в синтезі пуринових нуклеотидів. Є джерелом сірки, яка бере участь у синтезі колагену. За участю біотину протікають реакції активації і перенесення CO₂. Фізіологічна потреба для дорослих — 50 мкг / добу. Для дітей — від 10 до 50 мкг / добу залежно від віку. Верхній допустимий рівень споживання не встановлений.

При нестачі біотину спостерігаються:

- ураження шкіри рук і ніг
- сухість і нездоровий відтінок шкіри
- блідий гладкий язик

- сонливість, депресія
- болючість і слабкість м'язів
- гіпотонія
- високий рівень холестерину і цукру в крові
- анемія
- втрата апетиту і нудота
- погіршення стану волосся

Фолієва кислота (лат. *acidum folicum*) — вітамін В9 або Вс, що впливає на кровотворення, стимулює утворення еритроцитів та лейкоцитів, знижує вміст холестерину у крові. При авітамінозі розвивається недокрів'я. Вітамін В9 включає декілька біоактивних речовин: параамінобензойну кислоту, глютамінову кислоту, які входять в хімічну будову вітаміну. Похідні фолієвої кислоти, саму фолієву кислоту та споріднені сполуки називають фолатами. Фолієва кислота необхідна для створення і підтримки в здоровому стані нових клітин, тому її наявність особливо важлива в періоди швидкого розвитку організму — на стадії раннього внутрішньоутробного розвитку і в ранньому дитинстві. Процес реплікації ДНК вимагає участі фолієвої кислоти, і порушення цього процесу збільшує небезпеку розвитку ракових пухлин. У першу чергу, від нестачі фолієвої кислоти страждає кістковий мозок, в якому відбувається активний поділ клітин. Клітини-попередники червоних кров'яних тілець (еритроцитів), що утворюються в кістковому мозку, при дефіциті фолієвої кислоти збільшуються в розмірі, утворюючи так звані мегалобласти (див. макроцитоз) і приводять до мегалобластної анемії. Ступінь всмоктування та перетворення фолієвої кислоти залежить від характеру їжі і способу її приготування. Біодоступність синтетичної фолієвої кислоти вища, ніж у фолієвої кислоти, одержуваної з їжею. Щоб знівелювати вплив цих факторів, рекомендована добова норма вимірюється в мікрограмах «харчового фолатного еквіваленту». В середньому потреба людини у фолієвій кислоті становить 200–300 мкг. При нагріванні руйнується до 50-90% вітаміну В9. Фолієва кислота є одним з ферментів синтезу амінокислот і бере участь в обміні холіну. Потреба в цьому вітаміні росте зі збільшенням вмісту вітаміну В12.

Ціанокобаламін — найчастіша синтетична форма, що містить молекули вітаміну В12. Антианемічний вітамін, необхідний для нормального кровотворення. Відіграє важливу роль у використанні організмом амінокислот та фолацину, в утворенні холіну та нуклеїнових кислот, нормалізації жирового обміну в печінці. Добова потреба в ньому організму людини становить 3 мкг; вагітних і жінок, які годують немовлят груддю, — до 4 мкг. Синтез кобаламінів у природі здійснюється виключно мікроорганізмами. Тваринні і рослинні клітини такої властивості не мають. Ціанкобаламін відсутній в рослинній їжі.

Основні харчові джерела вітаміну — печінка, м'ясо (у ньому кобаламіну в 20 разів менше, ніж у печінці), морепродукти (краби, лососеві, сардини), молоко, яйця. Ціанкобаламін всмоктується в кишечнику після сполучення в шлунку з так званим «внутрішнім фактором» і накопичується в печінці. Нестача ціанкобаламіну в організмі спостерігається при вживанні переважно рослинної їжі, а також у разі анацидного гастриту, резекції шлунка та кишечника, при тяжких формах ентероколіту та ін. У педантичних вегетаріанців, які виключають з їжі не лише м'ясні, але і молочні продукти, урешті-решт розвивається В12-дефіцитна анемія.

ЖИРОРОЗЧИННІ ВІТАМІНИ: КОФЕРМЕНТНІ, НЕКОФЕРМЕНТНІ ТА ГОРМОНАЛЬНІ ФУНКЦІЇ. ОЗНАКИ ТА ПРИЧИНИ АВІТАМІНОЗІВ ТА ГІПЕРВІТАМІНОЗІВ. БІОМЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ЖИРОРОЗЧИННИХ ВІТАМІНІВ

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

Вони також впливають на процеси тканинного дихання (прямо чи опосередковано), стабілізують клітинні мембрани та регулюють їх вибірково проникність для речовин. Для деяких жиророзчинних вітамінів у клітинному ядрі виявлено специфічні рецептори, за допомогою яких вони активують експресію генів, що призводить до диференціації клітин. За цим принципом діють вітаміни А, D і Е. Останній активізує біосинтез біохімічних ферментів.

Вітамін А (антиксерофтальмічний фактор)

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

Вітаміни А1 і А2 мають однакову біологічну дію і фізико-хімічні властивості, але активність вітаміну А2 менша. Вітамін А термостабільний, але на повітрі він швидко окиснюється в місцях подвійних зв'язків, при цьому втрачається біологічна активність. У натуральних харчових продуктах окиснення не відбувається завдяки дії антиоксидантів,

зокрема токоферолу. В анаеробних умовах, будучи стійким до окиснення, він проявляє властивості антиоксиданта.

Вітамін А міститься тільки в тваринних продуктах. В рослинах містяться його попередники – провітаміни. Провітамінами вітаміну А є рослинні пігменти каротини (від лат. *carota* – морква).

Розрізняють 3 різновиди каротинів: альфа, бета і гама. Для людини найціннішим є бета-каротин, у складі якого є два бета-іононові кільця. У слизовій кишечника під впливом ферменту каротиноксигенази він окиснюється у місці центрального подвійного зв'язку, при цьому утворюються 2 молекули активного ретинолу.

Каротини альфа- і гама містять тільки по одному бета-іононовому кільцю, тому при розщепленні в кишечнику утворюють по одній молекулі вітаміну А.

Обмін вітаміну А

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

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

Найбільше вітаміну А міститься в печінці морських риб, в печінці рогатої худоби, нирках і дещо менше у яєчному жовтку, вершковому маслі. Відповідно каротину багато є в червоному перці, моркві, цибулі, салаті, шпинаті, капусті, помідорах, ягодах обліпихи, горобини, абрикосах. Для всмоктування вітаміну А, як і інших жиророзчинних вітамінів, необхідні жовчні кислоти та жири. Каротини в слизовій кишечника і печінці частково перетворюються у вітамін А. У слизовій кишечника ретинол утворює складні ефіри з жирними кислотами, що мають довгий вуглецевий ланцюг. Ці ефіри транспортуються в складі хіломікронів через лімфатичну систему в кров. У плазмі крові ретинол зв'язується з ретинолтранспортним білком (фракція альфа1-глобулінів) і доставляється до тканин. У сітківці ретинол перетворюється в ретиналь, що входить до складу родопсину і бере участь у зоровому процесі. Відкладається ретинол у печінці, частина його тут окиснюється в ретиналь, далі в ретиноєву кислоту, яка виділяється із жовтю у вигляді глюкуронідів. Усі форми вітаміну А (ретинол, ретиналь, ретиноєва кислота та ефірні форми) беруть участь у біохімічних процесах організму. За рахунок подвійних зв'язків вітамін А має відношення до регуляції окисно-відновних процесів, легко окиснюючись у складі мембран, змінює їх проникність та біосинтез компонентів мембран. Він стимулює бар'єрну функцію та проліферацію шкіри і всіх слизових, загальмовує перетворення циліндричного епітелію в плоский зроговілий; регулює нормальний ріст та диференціацію клітин ембріона і молодого організму, сприяє нормальному розвитку сперматозоїдів та плаценти під час вагітності. Реалізація цих функцій здійснюється за допомогою всіх форм вітаміну А, крім ретиноєвої кислоти. Ретиноєва кислота стимулює ріст кісток та м'яких тканин, що реалізується через активацію експресії генів. В ядрі клітин

ретиноєва кислота зв'язується із внутрішньоядерним рецептором. Утворений комплекс взаємодіє з хроматином, активує транскрипцію відповідних генів, що призводить до синтезу відповідних білків.

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

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

Відновлення родопсину здійснюється в темряві. Тут під впливом алкогольдегідрогенази за участю коферменту НАД транс-ретиналь відновлюється в транс-ретинол. Останній за допомогою ізомерази перетворюється в цис-ретинол, який через посередництво вже згаданої алкогольдегідрогенази окиснюється в цис-ретиналь. Цис-ретиналь, взаємодіючи з опсином, регенерує родопсин, який може далі брати участь у сприйнятті світлового сигналу. Існує думка, що транс-ретиналь може перетворюватися на світлі в цис-ретиналь під впливом ізомерази. Але значення цього процесу другорядне.

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

Одночасно спостерігається ороговіння та злущення епітелію дихальних шляхів, травного та сечовидільного трактів, що нерідко супроводжується закупорюванням видільних проток.

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

Вітамін D (кальциферол, антирахітний)

Вітамін D – спільна назва групи речовин рослинного і тваринного походження, що відносяться до стероїдів і проявляють антирахітну дію. Серед них найактивнішим є вітамін D2 (ергокальциферол) і D3 (холекальциферол).

Перший утворюється із рослинного попередника (провітаміну D2) – ергостерину, а вітамін D3 – із 7-дегідрохолестерину, що міститься в шкірі людини і тварин. Під впливом ультрафіолетового випромінювання ергостерин перетворюється в ергокальциферол (вітамін D2), а 7-дегідрохолестерин – в холекальциферол (вітамін D3). В основі їх будови лежить циклічний вуглеводень стеран, який є стереоізомером циклопентанпергідрофенантрени. Треба мати на увазі, що у здорової людини, яка постійно піддається сонячному опроміненню, вітамін D у шкірі утворюється в достатній кількості. Щодо цього вітамін D не є типовим вітаміном.

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

Встановлено, що вітамін D не є біологічно активним. Біологічно активні форми його утворюються в печінці і нирках. Кальцифероли, що надходять з їжею, всмоктуються в тонкій кишці за допомогою жовчних кислот.

На обмін речовин вітамін D діє як синергіст паратгормону та антагоніст гормону щитовидної залози – тиреокальцитоніну. Є навіть думка, що активна форма вітаміну D є складовим ліпідним компонентом, який зв'язується з білковою частиною паратгормону. На рис. показана роль вітаміну D3 в обміні кальцію і фосфору.

Активна форма вітаміну D підтримує постійний рівень кальцію і фосфору в крові. У крові здорових людей вміст Са в середньому складає 2,2-2,7

ммоль/л, фосфору – 1,2-2,2 ммоль/л. Вітамін D стимулює всмоктування кальцію і фосфору в кишечнику за допомогою кишкової Ca^{2+} -АТФази та кальційзв'язувального білка.

Є припущення, що вплив вітаміну D на активний транспорт кальцію і фосфору реалізується опосередковано шляхом біосинтезу Ca -АТФази та кальційзв'язувального білка в кишечнику та ниркових каналцях. Вітамін D сприяє посиленню тканинного дихання і окисного фосфорилування, а також окисненню вуглеводів до лимонної кислоти. Крім цього, вітамін D стимулює мобілізацію кальцію з кісткової тканини. Таким чином, в загальному дія вітаміну D спрямована на підвищення вмісту іонів кальцію і фосфору в крові.

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

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

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

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

При вживанні надмірних кількостей вітаміну D у дітей і дорослих розвивається гіпервітаміноз D. Він проявляється демінералізацією кісток і їх переломами, збільшенням вмісту кальцію і фосфатів у крові. Вони мобілізуються із кісток, всмоктуються із кишечника, реабсорбуються в нирках. Підвищення

рівня кальцію і фосфору в крові призводить до кальцифікації внутрішніх органів – легень, нирок, судин тощо.

Вітамін Е

Вітамін Е — це жиророзчинна речовина рослинного походження, молекулярна структура якої складається з хроманольного кільця з бічним ланцюгом, розташованим у положенні С2. Вітамін Е відноситься до групи з восьми різних сполук: α -, β -, γ - і δ -токоферолів і відповідних чотирьох токотрієнолів. Численні продукти містять вітамін Е. Насіння та фрукти є одними з найкращих джерел вітаміну Е. Зелені листові овочі також є важливими джерелами. Тільки рослини та фотосинтезуючі організми здатні синтезувати вітамін Е. Синтезу сприяють ферменти для виробництва стереоспецифічних токоферолів: RRR-токоферолі. Токоферолі та токотрієноли можна екстрагувати, очищати або концентрувати з рослинних олій та інших вищих рослинних матеріалів. Дієтичні добавки є ще одним джерелом вітаміну Е. Більшість добавок вітаміну Е містять значно більшу кількість вітаміну Е, ніж харчові продукти. Вітамін Е в дієтичних добавках і збагачених харчових продуктах часто етерифікують, щоб подовжити термін його зберігання, одночасно захищаючи його антиоксидантні властивості.

Вміст і склад токоферолів і токотрієнолів у натуральних оліях помітно різняться між видами рослин і навіть у межах одного виду. Токоферолі широко поширені у вищих рослинах, тоді як токотрієноли зустрічаються лише в деяких нефотосинтезуючих тканинах. Деякі приклади вмісту в натуральних харчових оліях, взяті з кількох звітів, наведені в. α -Токоферол є основним токоферолом у пальмовій, оливковій та соняшниковій олії, тоді як вміст γ -токоферолу в деяких харчових оліях, таких як кукурудзяна, рапсова та соєва олії, перевищує вміст α -токоферолу.

Вітамін Е є фізіологічно важливим мікроелементом, який використовується в різних сферах, включаючи медицину, фармацевтику, косметику та харчові продукти. Вважається, що вітамін Е відіграє важливу роль у зміцненні здоров'я та профілактиці та/або лікуванні деяких захворювань і розладів. Рекомендована щоденна доза становить 15 мг (22,4 МО, міжнародна одиниця) для дорослих.

Функції вітаміну Е:

- (1) антиоксидантна - шляхом поглинання вільних радикалів, особливо пероксильних радикалів, і синглетного кисню,
- (2) стабілізація мембран - шляхом утворення комплексів з дестабілізуючими молекулами, щоб запобігти порушенню амфіпатичного балансу всередині структура,

(3) фізіологічний регулятор активності ферментів, клітинної сигналізації, клітинної проліферації та експресії генів, яка безпосередньо не пов'язана з антиоксидантною дією,

(4) інгібування коагуляції тромбоцитів,

(5) профілактика захворювань, включаючи неврологічні розлади, серцево-судинні хвороби, вікові пошкодження очей і шкіри, безпліддя,

(6) біосумісний модифікатор біоматеріалів і медичних пристроїв, наприклад, поліетилен з високою молекулярною масою, який використовується в імплантатах стегна і коліна. Було стверджено, що токотрієноли мають додатковий позитивний вплив на здоров'я, окрім впливу токоферолів, включаючи, наприклад, індукцію імунних відповідей і зниження рівня холестерину в сироватці крові.

Дефіцит вітаміну Е є рідкісним явищем, оскільки типові дієти, здається, забезпечують достатню кількість, хоча недоїдання та генетичні розлади можуть призвести до дефіциту вітаміну Е. Останні дослідження показали ефективність затосування вітаміну Е при пародонтозі.

Вітамін К

Вітамін К — це жиророзчинний вітамін, який у природі зустрічається у двох формах: вітамін К1 (філохінон) міститься в рослинах; Вітамін К2 — це термін для групи сполук під назвою «менахінони», які можна знайти в основному в молочних продуктах.

Вітамін К найбільш відомий своєю роллю у згортанні («коагуляції») крові. «К» походить від німецької назви «Koagulationsvitamin».

Функції

Достатнє споживання вітаміну К є важливим, оскільки він допомагає організму

- забезпечує згортання крові («згортання»),
- підтримувати здоров'я кісток,
- підтримувати правильне функціонування кровоносних судин.

Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA), яке надає наукові консультації для допомоги політикам, підтвердило, що споживання вітаміну К з їжею має явну користь для здоров'я, сприяючи:

- підтриманню нормального стану кісток;
- нормальна згортаність крові.

Остеопороз

Вітамін К необхідний для правильного використання кальцію в кістках. Високе споживання вітаміну К було пов'язане з більшою щільністю кісток, тоді як

низьке споживання вітаміну К було виявлено у людей похилого віку з остеопорозом.

З'являється все більше доказів того, що вітамін К покращує здоров'я кісток і знижує ризик переломів кісток, особливо у жінок у постменопаузі, які мають ризик розвитку остеопорозу. Крім того, дослідження інших груп (наприклад, чоловіків і жінок-спортсменів) також показали переваги зміцнення кісток від добавок вітаміну К.

Атеросклероз

Накопичення жирового матеріалу («бляшок») усередині стінок кровоносних судин призводить до атеросклерозу. У міру прогресування захворювання відбувається включення кальцію («кальцифікація») в атеросклеротичні бляшки, що призводить до зниження еластичності уражених судин і підвищення ризику утворення тромбів, звичайної причини інфаркту або інсульту. Популяційне дослідження показало, що жінки в постменопаузі з кальцифікацією кровоносних судин споживають менше вітаміну К, ніж жінки без кальцифікації.

Дефіцит

Дефіцит вітаміну К серед населення в цілому зустрічається відносно рідко і не є серйозною проблемою для здоров'я. Обставини, які можуть призвести до дефіциту вітаміну К, включають проблеми зі здоров'ям, які можуть перешкоджати засвоєнню вітаміну К (наприклад, шлунково-кишкові розлади, такі як порушення всмоктування жиру, захворювання печінки, захворювання жовчного міхура або жовчних шляхів або хвороба Крона). Крім того, використання пероральних препаратів для розрідження крові та деяких антибіотиків може впливати на вітамін К. Дефіцит вітаміну К може призвести до надмірної кровотечі («крововилив»), яка може початися, коли кров сочиться з ясен або носа.

Зокрема, вразлива популяційна група новонароджених немовлят має добре встановлений ризик дефіциту вітаміну К, що може призвести до кровотечі всередині черепа в перші тижні життя. Особливо немовлята, яких годують грудьми, мають низький рівень вітаміну К, оскільки передача вітаміну К через плаценту погана, а жіноче молоко містить низький рівень вітаміну К.

Джерела

Найкращими дієтичними джерелами вітаміну К1 є зелені листові овочі, такі як: шпинат, брокколі, брюссельська капуста, капуста та салат. Іншими багатими джерелами є деякі рослинні олії. Хорошими джерелами є овес, картопля,

помідори, спаржа та масло. Важливими джерелами вітаміну К₂ є молочні продукти, такі як сир.

КРОВ ЯК БІОЛОГІЧНА РІДИНА: ФУНКЦІЇ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ КОНСТАНТИ. ХІМІЧНИЙ СКЛАД КРОВІ В НОРМІ І ПРИ ПАТОЛОГІЇ. НЕБІЛКОВІ АЗОТВІСНІ ТА БЕЗ АЗОТИСТІ КОМПОНЕНТИ КРОВІ. ЗАЛИШКОВИЙ АЗОТ. АЗОТЕМІЇ. БІЛКИ ПЛАЗМИ КРОВІ. БІЛКИ ГОСТРОЇ ФАЗИ ЗАПАЛЕННЯ. ФЕРМЕНТИ КРОВІ, ІНДИКАТОРНІ ФЕРМЕНТИ.

Кров як біологічна рідина, функції крові.

Кров є спеціалізованою рідиною організму. Він складається з чотирьох основних компонентів: плазми, еритроцитів (червоних кров'яних тілець), лейкоцитів (білих кров'яних тілець) і тромбоцитів.

Функції крові:

1. Транспортна:

кров переносить

- Гази, такі як кисень (O₂) і вуглекислий газ (CO₂), між легеньми та рештою тіла
- Поживні речовини з травного тракту та місць зберігання до решти тіла
- Продукти життєдіяльності, які підлягають детоксикації або видаленню печінкою та нирками
- Гормони від залоз, у яких вони виробляються, до клітин-мішеней.

Захисна:

- Лейкоцити, або білі кров'яні клітини, знищують проникаючі мікроорганізми та ракові клітини
- Антитіла та інші білки знищують хвороботворні речовини
- Тромбоцитарні фактори ініціюють згортання крові та допомагають мінімізувати крововтрату

Регуляторна (гомеостатична):

- підтримка сталого значення рН шляхом взаємодії з кислотами та основами
- підтримка водного балансу шляхом перенесення води до тканин і з них.

Креаторна:

Макромолекули, які переносяться кров'ю, здійснюють міжклітинну передачу інформації, що забезпечує регуляцію внутрішньоклітинних процесів синтезу білків, збереження ступеня диференційованості клітин, відновлення і підтримку структури тканин.

Фізико-хімічні константи крові.

До фізико-хімічних констант крові належать:

1. Густина

2. В'язкість
3. Поверхневий натяг
4. Кислотно-лужна рівновага (рН)
5. Колоїдно-осмотичний тиск

Густина і в'язкість крові. Цільна кров має густину 1,045...1,055. Концентрація речовини в крові виражається в грамах в міліграмах, що містяться в 1 літрі або 100 мілілітрах крові. Густина крові залежить від кількості еритроцитів, гемоглобіну, білків і солей у плазмі. Велика кількість ліпідів у плазмі знижує її щільність. В'язкість крові - це внутрішнє тертя або адгезія частинок рідини. Чим більше в крові еритроцитів, тим більше в'язкість крові. Глобуліни підвищують цей показник, особливо фібриноген, меншою мірою на цей показник впливає альбумін. Зміна зв'язкості крові суттєво впливає на артеріальний тиск.

Поверхневий натяг крові. Поверхневий натяг крові - це сила зчеплення, спрямована всередину від поверхні, або взаємодія молекул у поверхневому шарі рідини. Поверхневий натяг крові нижчий, ніж у води, завдяки наявності в крові поверхнево-активних речовин (ПАР): низькомолекулярних жирних кислот, жовчних кислот, різних ароматичних речовин. Підтримка постійного поверхневого натягу в крові важлива для нормального транспорту речовин між кров'ю і тканинами і руху крові по кровоносних судинах.

Кислотно-лужний баланс (КЛР) крові. У крові є кислотні і основні іони. Сумарний заряд лужних іонів більший, ніж кислих, і їх співвідношення називають кислотно-лужним балансом крові. Тому реакція крові слаболужна, рН 7,35. Показник концентрації іонів водню (рН) є однією з найсуворіших констант для організму людини. Це пов'язано з тим, що будь-яка хімічна реакція буде відбуватися на рівні рН, який для неї найбільше підходить. Будь-яка зміна рН крові може призвести до порушення серцевої діяльності, дихання, роботи мозку, печінки та інших органів. Коливання рН крові на кілька десятих, особливо в кислу сторону, несумісні з життям.

У кров постійно потрапляють різні речовини, які можуть порушити рН крові. Серед метаболітів переважають кислоти - вугільна і молочна, кислі фосфати і сульфати, жовчні кислоти та ін. Однак, незважаючи на зміну складу крові, її рН залишається на постійному рівні. Регуляція кислотно-лужної рівноваги відбувається за допомогою хімічних і фізіологічних механізмів.

Колоїдно-осмотичний тиск крові. Осмотичний тиск - це сила, яка викликає переміщення води через напівпрониклі мембрани із розчину з меншою в розчин з більшою концентрацією. У організмі всі мембрани — судинні стінки, оболонки клітин або поверхні внутріклітинних утворень - напівпрониклі. Вони добре пропускають воду, але вибірково - розчинені речовини. Переміщення

речовин між клітинами, тканинною рідиною і кров'ю залежить від їх концентрації. Чим більше концентрація розчинених речовин, тим вищий осмотичний тиск даної рідини.

Оскільки плазма містить колоїди (білки), кров також має колоїдний тиск. Колоїдний тиск також називають осмотичним. Це менше 1% осмолярності. Однак осмотичний тиск має велике значення: це сила, яка утримує воду всередині кровоносних судин і сприяє її перетворенню з міжтканинної рідини в кров. Це пояснюється гідрофільністю білків плазми. Такий тиск називається осмотичним, тому що при його зниженні (наприклад, при голодуванні, коли вміст білка в крові нижчий) вода не залишається в кровоносних судинах і не потрапляє в тканини, і виникають «голодні» набряки. Колоїдно-осмотичний тиск складається з осмотичного і онкотичного. При необхідності введення в кров великої кількості рідини або для перфузії органів і штучного кровообігу, а також для вирощування культури тканин слід враховувати не тільки осмотичний і онкотичний тиск, але і оптимальний набір мінеральних речовин. Тому фізіологічні розчини можуть містити окрім хлориду натрію й інші речовини. Так, в розчині Рінгера містяться хлориди натрію, калію, кальцію і бікарбонат натрію. У розчин Локка окрім перерахованих компонентів входить глюкоза, а в розчин Тірде - хлорид магнію і однозаміщений фосфат натрію. Складніші розчини у своєму складі мають білки (альбуміни) і тому називаються плазмозамінними розчинами. Такі розчини більшою мірою відповідають плазмі крові, оскільки мають оптимальний колоїдно-осмотичний тиск, а також рН, відповідну крові, і співвідношення різних компонентів.

Буферні системи крові, лужний резерв крові. Порушення кислотно-лужної рівноваги (ацидоз, алкалоз).

Буферні системи крові - це речовини, які можуть взаємодіяти з кислотними, або з лужними іонами, що надходять в кров, і нейтралізують їх. В результаті хімічних реакцій рН крові не змінюється, а зменшується буферна місткість крові. При цьому самі компоненти буферних систем не впливають на активну реакцію крові. Три буферні системи - карбонатна, фосфатна і білкова — знаходяться в плазмі крові і одна - гемоглобінова - в еритроцитах.

Бікарбонатная буферна система складається з вугільної кислоти (H_2CO_3) і бікарбонатів натрію і калія ($NaHCO_3$ і $KHCO_3$). При попаданні в кров якої-небудь кислоти, сильнішої, ніж вугільна, вона взаємодіє з бікарбонатами. В результаті утворюються нейтральна сіль і вугільна кислота. Вугільна кислота нестійка, вона розщеплюється на воду і діоксид вуглецю; останній виводиться через легені. При появі в крові надлишку лужних іонів вони взаємодіють з вугільною кислотою і реакція крові не змінюється.

Фосфатна буферна система утворена первинним (NaH_2PO_4) і вторинним (Na_2HPO_4) фосфатом натрію. Первинний фосфат має властивості слабкої кислоти, вторинний - слабкого лугу. Місткість цієї системи невелика, але вона має важливе значення в регуляції виділення фосфорних солей нирками.

Білкова буферна система плазми крові виконує свою функцію завдяки тому, що білки є амфотерними сполуками і можуть нейтралізувати як кислоти, так і луги.

Гемоглобінова буферна система знаходиться в еритроцитах. Якщо буферні властивості крові прийняти за 100 %, то 75 % припадає на гемоглобінову. Вона складається з оксигемоглобіну і відновленого гемоглобіну.

Механізм дії гемоглобінової буферної системи полягає в наступному. У тканинних капілярах оксигемоглобін, віддаючи кисень, перетворюється на відновлений гемоглобін. Ця речовина є дуже слабкою кислотою і істотно не впливає на рН крові. У легневих капілярах діоксид вуглецю виводиться з крові, і реакція крові могла б змінитися в лужну сторону. Проте цього не відбувається, оскільки оксигемоглобін, що утворюється, володіє кислотними властивостями і запобігає залужнюванню крові.

Лужний резерв крові - це сума всіх лужних речовин крові, головним чином бікарбонатів натрію і калію. Величину лужного резерву крові визначають по кількості діоксиду вуглецю, яка може виділитися з бікарбонатів при взаємодії з кислотою. В середньому лужний резерв крові складає 55...60 см³. Чим більший лужний резерв крові, тим краще вона захищена від кислих метаболітів. Тому у високопродуктивних молочних корів, у спортивних коней з інтенсивним обміном речовин лужний резерв крові знаходиться на верхній межі норми.

Разом з лужним резервом в крові є і *кислотний резерв*, або кислотна місткість крові. Кислотна місткість крові має менше фізіологічне значення, але вона необхідна для нейтралізації надлишку лужних іонів.

Таким чином, при збільшенні вмісту в крові кислотних або лужних компонентів перш за все КЛР крові відновлюється на молекулярному рівні за рахунок буферних систем або лужного резерву, що не вимагає активної участі нейрогуморальних механізмів.

Якщо ж молекулярні механізми не здатні зберегти КЛР, то настають активні зміни в роботі систем виділень організму - нирок, потових залоз, легень і травного тракту.

Отже, рН крові має постійну величину, що досягається як молекулярними, так і фізіологічними регуляторними механізмами. Проте кислотно-лужний баланс може змінюватися. При деяких фізіологічних і патологічних реакціях можливе збільшення в крові кислих або лужних

продуктів. Зрушення КЛР в кислу сторону називається *ацидозом*, а в лужну - *алкалозом*.

За рівнем зрушення КЛР ацидозу і алкалозу бувають компенсованими і некомпенсованими. Компенсовані ацидозу і алкалозу часто спостерігаються у здорових тварин і відрізняються короткочасністю. Коли буферна місткість крові виявиться вичерпаною, тоді реакція крові, природно, змінюється. Такий ацидоз або алкалоз називається *некомпенсованим*.

Хімічний склад крові, характеристика низькомолекулярних органічних компонентів (азотвмісних та безазотистих).

Біохімічний склад крові здорової людини відносно постійний, що можна пояснити наявністю в організмі сильних гомеостатичних систем (центральної нервової системи, ендокринної системи), які забезпечують сталість внутрішнього середовища за допомогою регуляторних механізмів, які протидіють серйозним змінам в організмі. основні метаболіти Концентрації та зміни фізико-хімічних параметрів плазми та інших біологічних рідин. У той же час склад біохімічного складу плазми в певний момент відображає будь-які зміни в клітинному метаболізмі різних органів і надходження в навколишнє середовище органічних сполук, особливо постпрандіальних поживних речовин, які негайно призводять до включення специфічних регуляторних механізмів.

Хімічні компоненти, що входять до складу плазми крові, можна поділити на такі групи: білки плазми; небілкові органічні компоненти плазми (проміжні та кінцеві продукти метаболізму); неорганічні компоненти плазми.

Азотвмісні сполуки. Органічний азот біохімічних сполук, який можна визначити в надосадовій рідині після осадження білків плазми або сироватки крові, отримав у клінічній біохімії назву *залишкового* або *рест-азоту*. Цей небілковий азот складається з азоту таких кінцевих продуктів білкового і нуклеїнового катаболізмів як сечовина (50 % усього небілкового азоту крові), сечова кислота (4 %), креатин (5 %), креатинін (2,5), амінокислоти (25 %), вільні нуклеотиди, аміак, індикан та деякі інші сполуки. Вміст небілкового азоту в крові становить 15-25 ммоль/л.

Сечовина – діамід карбонатної кислоти, який утворюється в печінці в результаті знешкодження аміаку й екскретується з організму нирками. Сечовина – основний кінцевий продукт обміну білків, за умов норми її концентрація в плазмі крові становить 3,3 – 6,6 ммоль/л (при гострій нирковій недостатності досягає 50 – 83 ммоль/л). Клініко-діагностичне значення має коефіцієнт або відношення азоту сечовини до залишкового азоту (сечовина \square 100 % / залишковий азот), у нормі коефіцієнт становить приблизно 48 %. При нирковій недостатності це значення підвищується і може досягти 90,4 %, а при порушенні сечовиноутворювальної функції печінки коефіцієнт знижується до

45 % і нижче. Підвищення вмісту сечовини в крові супроводжується проникненням цього метаболіту разом з водою через клітинні мембрани, що призводить до набряку тканин паренхіматозних органів, міокарда, центральної нервової системи. Виведення сечовини з організму зменшує в'язкість шкіри, набряк підшкірної жирової клітковини, покращує роботу серцевого м'яза. Патоморфологічно рівень сечовини в сироватці крові змінюється в залежності від співвідношення процесів її утворення і виділення.

Сечова кислота є кінцевим продуктом катаболізму пуринових основ в організмі людини. При нестачі в їжі пуринів утворення і виведення сечової кислоти в організмі людини відбуваються з однаковою швидкістю. Нормальний вміст сечової кислоти в крові становить 0,24-0,46 ммоль/л у чоловіків і 0,16-0,38 ммоль/л у жінок. Гіперурикемія - підвищення рівня сечової кислоти в крові - виникає при вроджених порушеннях пуринового обміну, порушення секреції сечової кислоти в організмі (захворювання нирок, пов'язані з ураженням клубочків (гострий і хронічний нефрит, уремія), ацидоз, отруєння вагітними, серцева декомпенсація, діабетична кома), порушення нуклеопротеїдного обміну на тлі первинної та вторинної подагри, гематологічні (таласемія, перніціозна анемія, лейкемія), серцево-судинні (інфаркт міокарда, атеросклероз, артеріальна гіпертензія), ендокринні захворювання (акромегалія, гіпопаратиреоз, цукровий діабет).

Креатин є важливим компонентом залишкового азоту. Екзогенний креатин надходить з їжею (м'ясо, печінка), а ендогенний креатин в основному утворюється в печінці та нирках з трьох амінокислот — аргініну, гліцину та метіоніну. Разом із кровотоком креатин переноситься до м'язової тканини, де фосфорилується креатинкіназою з утворенням фосфокреатину. У нормі вміст креатину в крові становить 15,25-45,75 мкмоль/л у чоловіків і 45,75-76,25 мкмоль/л у жінок. У сироватці крові спостерігається підвищення цього показника: некроз і атрофія скелетних м'язів (поліомієліт, травми, м'язова дистрофія, м'язова слабкість, голодування); ендокринні захворювання (цукровий діабет, гіпертиреоз, акромегалія); лейкемія, інфекції, опіки, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак.

Креатинін. Креатинфосфат, що утворюється в мітохондріях м'язових клітин, розщеплюється в міофібрилах з утворенням креатиніну, залишків неорганічного фосфату, молекул води та вивільнення енергії. Креатинін не реабсорбується в ниркових каналцях. Як правило, концентрація креатиніну в крові становить 53-106 мкмоль/л у чоловіків і 44-97 мкмоль/л у жінок. Креатинінемія характерна для затримки азоту, що спостерігається при гострій і хронічній нирковій недостатності, зменшеному виділенні сечі внаслідок обструкції сечовивідних шляхів; опіках, м'язовій дистрофії, кишковій

непрохідності, печінки, тяжкому цукровому діабеті, гіпертиреозі, наднирковій недостатності, акромегалії тощо. Зниження вмісту креатиніну спостерігається при зменшенні м'язової маси під час вагітності (перший і другий триместр).

У крові постійно міститься деяка кількість *амінокислот* (3,5 – 6,5 г/л). Частина з них екзогенного походження, тобто поступає в кров при всмоктуванні з травного тракту, друга частина утворюється внаслідок розпаду білків тканин. Зміни вмісту загального амінного азоту в сироватці та сечі можуть служити показником переважання катаболічних чи анаболічних процесів в організмі. Кількість амінокислот у крові збільшується при захворюваннях печінки, діабезі, спазмофілії, фенілкетонурії, інфекційних захворюваннях, пухлинах, при деяких оперативних втручаннях тощо.

Білки плазми крові.

Загальна концентрація білків плазми крові людини складає 65-85 г/л, ця величина може змінюватися в бік зменшення (гіпопротеїнемія) у людей старечого віку та за умов патологічних станів, що супроводжуються пригніченням білкового синтезу та активацією розпаду тканинних білків (голодування; виснажливі інфекційні хвороби; стан після тяжких травм, оперативних втручань; кахексія при злоякісних новоутвореннях).

Кількість окремих фракцій білків, що виявляються в плазмі крові, залежить від методу їх поділу (паперовий, гелевий електрофорез, зокрема електрофорез у поліакриламідному гелі, імуноелектрофорез тощо). За умов поширеного в клінічній практиці паперового електрофорезу білки плазми поділяються на п'ять фракцій: альбуміни (сироваткові альбуміни), $\alpha 1$ -глобуліни, $\alpha 2$ -глобуліни, β -глобуліни та γ -глобуліни.

Основні фракції білків плазми крові людини

Білки	Концентрація, г/л
Сироваткові альбуміни	40-50
Глобуліни (загальна кількість)	20-40
$\alpha 1$ -глобуліни	3-6
$\alpha 2$ -глобуліни	4-9
β -глобуліни	6-11
γ -глобуліни	7-15
Фібриноген	1,5-3,5
Протромбін	0,1

Альбуміни (сироваткові альбуміни) — багатодисперсна фракція білків плазми, які характеризуються високою електрофоретичною рухомістю та легкою

розчинністю у воді та сольових розчинах. Завдяки високій гідрофільності альбуміни зв'язують значну кількість води, і об'єм їх молекули за умов гідратації збільшується вдвічі. Гідратаційний шар, який утворюється навкруги молекул сироваткових альбумінів, забезпечує до 70-80 % онкотичного тиску білків плазми крові, що може застосовуватися в клінічній практиці при переливанні хворим із тканинними набряками розчинів альбуміну. В свою чергу, зменшення концентрації альбумінів сироватки, наприклад за умов порушення їх синтезу в гепатоцитах при печінковій недостатності, може спричинити перехід води із судинного русла до тканин і розвиток онкотичних набряків.

Значний клінічний інтерес викликають окремі білки плазми крові глікопротеїнової природи, зокрема компоненти системи неспецифічної резистентності організму — С-реактивний протеїн, кріоглобулін, сироваткові інгібітори протеїназ, фібронектин, білки системи комплементу, а також транспортні білки — гаптоглобін, трансферин, церулоплазмін.

С-реактивний білок (С-реактивний протеїн — СРП) — білок, що отримав свою назву внаслідок здатності реагувати з С-полісахаридом пневмокока, утворюючи при цьому преципітати. За хімічною природою є глікопротеїном.

У сироватці крові здорової людини С-реактивний білок відсутній, та з'являється при патологічних станах, що супроводжуються запаленням та некрозом тканин, зокрема він був вперше виявлений при крупозній пневмонії. Наявність СРП характерна для гострого періоду захворювань — «білок гострої фази». Визначення СРП має діагностичне значення в гострій фазі ревматизму, при інфаркті міокарда, пневмококових, стрептококових, стафілококових інфекціях.

Кріоглобулін — білок γ -глобулінової фракції, що, подібно до С-реактивного протеїну, відсутній у плазмі крові здорових людей і з'являється в ній при лейкозах, лімфосаркомі, мієломі, ревматизмі, цирозі печінки, нефрозах. Характерною фізико-хімічною ознакою кріоглобуліну є його розчинність при нормальній температурі тіла (37 °С) та здатність утворювати желеподібні осадки при охолодженні плазми крові до 4 °С.

α 2-Макроглобулін — білок α 2-глобулінової фракції, універсальний сироватковий інгібітор протеїназ, вміст якого в крові найвищий, порівняно з іншими протеїназними інгібіторами, складаючи в середньому 2,5 г/л. α 2-Макроглобулін є глікопротеїном з молекулярною масою 725 кД.

Інгібіторна активність α 2-макроглобуліну виявляється відносно більшості природних протеїназ усіх чотирьох каталітичних класів: серинових, тіолових, карбокси- та металопротеїназ. У комплексі з цим інгібітором протеїнази втрачають каталітичну активність щодо високомолекулярних білків,

але зберігають здатність гідролізувати низькомолекулярні пептиди. Біологічна роль α_2 -макроглобуліну полягає в регуляції систем тканинного протеолізу, які мають важливе значення в таких фізіологічних та патологічних процесах, як згортання крові, фібриноліз, процеси імунітету, функціонування системи комплементу, реакції запалення, регуляція судинного тону (кінінова та ренін-ангіотензинова системи).

α_1 -Антитрипсин (*α_1 -протеїназний інгібітор*) — глікопротеїн з молекулярною масою 55 кД, концентрація якого в плазмі крові складає 2-3 г/л. Основною біологічною властивістю цього інгібітора є його здатність утворювати комплекси з протеїназами, пригнічуючи при цьому протеолітичну активність таких ферментів, як трипсин, хімотрипсин, плазмін, тромбін та протеаз, що вивільняються при руйнуванні лейкоцитів або чужорідних клітин у вогнищах запалення.

В умовах запального процесу вміст (α_1 -антитрипсину в крові значно збільшується за рахунок стимуляції його синтезу в гепатоцитах. Велике значення має інгібіторна активність α_1 -антитрипсину також за умов некрозу підшлункової залози при гострих панкреатитах, що супроводжуються надходженням у тканини та біологічні рідини активних панкреатичних протеїназ. Уроджена недостатність α_1 -антитрипсину проявляється розвитком уже в молодому віці емфіземи легень внаслідок розщеплення тканинним трипсином міжальвеолярних перетинок.

Фібронектин — глікопротеїн плазми крові, який синтезується та секретується в міжклітинний простір багатьма клітинами. Фібронектин присутній на поверхні клітин, на базальних мембранах, у сполучній тканині та в крові. Фібронектин має властивості «липкого» білка, що зв'язується з вуглеводними угрупованнями сіалогліколіпідів (гангліозидів) на поверхні плазматичних мембран, виконуючи інтегруючу функцію у міжклітинній взаємодії. Крім того, за рахунок утворення комплексів з колагеновими фібрилами, фібронектин відіграє значну роль в організації перичелюлярного матриксу.

Гаптоглобін — білок α_2 -глобулінової фракції плазми крові. Гаптоглобін має здатність зв'язувати вільний гемоглобін, утворюючи комплекс, що входить до електрофоретичної фракції β -глобулінів. Нормальна концентрація в плазмі крові — 0,10-0,35 г/л.

У складі гаптоглобін-гемоглобінового комплексу гемоглобін поглинається клітинами ретикуло-ендотеліальної системи, зокрема в печінці, та підлягає окисленню до жовчних пігментів. Така функція гаптоглобіну сприяє збереженню в організмі за умов фізіологічного та патологічного розпаду еритроцитів іонів заліза, що входять до складу гемоглобіну. Надходження

гемоглобіну до сечі (гематурія) спостерігається лише при значних кровотечах.

Трансферин (сидерофілін) — глікопротеїн β -глобулінової фракції, його молекулярна маса — 80 кД. Трансферин зв'язує в плазмі крові іони заліза (Fe^{3+}). Білок має на своїй поверхні два центри зв'язування заліза, яке вступає в комплекс із трансферином разом з аніоном гідрокарбонату. Трансферин — це транспортна форма заліза, що доставляє його до місць депонування та використання. Зокрема, трансферин акцептує іони Fe^{3+} , що надходять у кров після їх всмоктування в кишечнику, та передає залізо на тканинний *феритин*, у складі якого залізо депонується в печінці, селезінці, кістковому мозку та інших органах. Концентрація трансферину в плазмі крові — близько 4 г/л.

Церулоплазмін — глікопротеїн α_2 -глобулінової фракції, що зв'язує в плазмі крові іони міді. Молекула церулоплазміну містить 8 іонів Cu^+ та 8 іонів Cu^{2+} , його молекулярна маса — близько 150 кД.

До складу церулоплазміну входить до 3 % усього вмісту міді в організмі та більше 90 % міді плазми. Церулоплазмін має властивості купрумвмісної *фероксидази*, окислюючи залізо з ферро- (Fe^{2+}) до ферри- (Fe^{3+}) форми. Ця реакція є необхідною для перетворення заліза в іонну форму, яка може зв'язуватися феритином і таким чином використовуватися для синтезу залізовмісних білків (гемоглобіну, цитохромів). Зниження вмісту церулоплазміну в плазмі крові (*хвороба Вільсона*) призводить до виходу іонів міді з судинного русла і його накопичення протеогліканами сполучної тканини, що проявляється патологічними змінами в печінці, головному мозку (гепатоцеребральна дегенерація), рогівці тощо.

Ферменти плазми крові

У крові присутня значна кількість ферментних білків, які поділяють на власні ферменти крові та ферменти, що потрапляють до плазми крові з клітин інших органів, тканин або біологічних секретів.

До власних ферментів плазми крові належать різні протеази, фосфатази, естерази, зокрема компоненти згортальної та антизгортальної систем крові, ферменти, що беруть участь в імунних процесах, активації системи комплементу та інших реакціях неспецифічної резистентності організму тощо. До другої групи належать ферменти, що надходять у кров в результаті всмоктування соку підшлункової залози, слини (трипсин, амілаза, ліпаза) та ферменти, які проникають у кров за рахунок підвищення проникності плазматичних мембран різних органів — печінки, міокарда, нирок, хребцевої мускулатури тощо. Ця група ферментів, що отримала назву *індикаторних*, має

суттєве клініко-діагностичне значення, засвідчуючи про патологічні ушкодження мембран гепатоцитів (аланін-амінотрансфераза), міокарда (аспартат-амінотрансфераза, креатинфосфокіназа) тощо.

Калікреїн-кінінова система

Кініни — низькомолекулярні пептиди, що містяться в крові та інших біологічних рідинах та тканинах, беручи участь у регуляції судинного тонуусу (розширення судин), процесів мікроциркуляції, запаленні, алергічних реакціях.

Основними кінінами крові є нонапепти *брадикінін* та декапептид *калідін*:

Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

Брадикінін

Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

Калідін (лізилбрадикінін)

Кініни синтезуються з білків *кініногенів* за участю протеїназ *калікреїнів*, що вирізають у молекулах кініногенів специфічні нона- або декапептидні фрагменти. В свою чергу, калікреїн плазми крові знаходиться в неактивному стані у форм *прекалікреїну*, який перетворюється в активний фермент за участю серинової Прекалікреїн протеїнази — фактора XII згортальної системи крові. Період напівжиття кінінів плазми крові незначний (20-30 с). Руйнування кінінів здійснюється за рахунок дії ферментів *кініназ*, що розщеплюють пептидні зв'язки у молекулах кінінів, спричиняючи втрату їх біологічної активності.

Кінінова система плазми крові.

Кініни розслаблюють гладенькі м'язи кровоносних судин, спричиняючи зниження кров'яного тиску, а також розширення судин мікроциркуляторного русла в ділянках запалення. Брадикінін є найбільш потужною судиноділятуючою речовиною в організмі. Крім того, внутрішньотканинне утворення кінінів у зоні запалення спричиняє підвищення проникності судинних стінок, почуття болю. У зв'язку із значною роллю кінінів у патогенезі запальних процесів, у клінічній практиці широко застосовуються лікарські засоби, що є інгібіторами кініноутворення (*Контрикал, Гордокс* тощо).

Небілкові азотовмісні компоненти плазми крові

Компонент	Концентрація, г/л
-----------	-------------------

Сечовина	0,2-0,3
Амінокислоти	3,5-6,5
Сечова кислота	2-6
Креатинін	1-2

Загальна концентрація залишкового (рест-азоту) в плазмі крові здорових людей складає 20-40 мг % (0,2-0,4 г/л). Різке збільшення цього показника — *гіперазотемія*, зокрема за рахунок зростання азоту сечовини, спостерігається найбільш часто за умов порушення азотовидільної функції нирок, що має місце при гострій або хронічній нирковій недостатності.

Безазотисті сполуки

До безазотистих хімічних компонентів плазми крові належать вуглеводи, ліпіди, органічні кислоти, що є метаболітами обміну речовин (молочна, пірвіноградна, ацетооцтова кислоти, метаболіти трикарбонового циклу).

Вуглеводи плазми крові. У плазмі крові містяться, переважно, моносахариди, головним чином глюкоза (в концентрації натщесерце — 65-119 мг %, або 3,58-6,05 ммоль/л) та фруктоза, галактоза і деякі пентози (рибоза, дезоксирибоза). Основні продукти гліколізу містяться в плазмі крові у концентраціях: молочна кислота — 8-17 мг %, пірвіноградна кислота — 0,4-2,5 мг %.

Ліпіди плазми крові. Загальна концентрація ліпідів у плазмі крові людини коливається залежно від режиму і якості харчування та конституційних особливостей організму (віку, статі), складаючи в середньому 5-7 г/л. У фізіологічних умовах загальна кількість ліпідів крові може збільшуватися до 10-15 г/л після вживання їжі, багатой на жири (*аліментарна гіперліпемія*).

Найбільшу кількість серед ліпідів плазми крові становлять сполуки таких класів:

- тригліцериди — 0,5-1,9 г/л;
- фосфоліпіди — 1,1-2,75 г/л;
- холестерин загальний — 1,5-2,6 г/л;
- холестерин етерифікований — 1,0-2,1 г/л;
- жирні кислоти (неетерифіковані) — 0,08-0,2 г/л.

Ліпіди як гідрофобні сполуки не здатні знаходитися у вільному

(розчинному) стані в плазмі крові, яка з фізико-хімічної точки зору є водно-сольовим розчином. Стабілізаторами ліпідів плазми є спеціальні білки (*апопротеїни*, або *аполіпопротеїни*), що сприяють утворенню ліпопротеїнових міцел, у складі яких різні класи ліпідів можуть транспортуватися кров'ю. Існує п'ять класів апопротеїнів (А,В,С,Д,Е), що в певних кількісних співвідношеннях входять до складу різних ліпопротеїнів.

Розрізняють такі транспортні форми ліпопротеїнів плазми:

- *хіломікрони* (1-2,5 г/л) — основна транспортна форма триацилгліцеролів;
- *ліпопротеїни дуже низької щільності* (ЛПДНЩ), або пре- β -ліпопротеїни (1,3-2,0 г/л) — містять значну кількість триацилгліцеролів, а також фосфоліпіди та холестерин;
- *ліпопротеїни низької щільності* (ЛПНЩ), або β -ліпопротеїни (2,1-4,0 г/л) — основна транспортна форма холестерину; зростання концентрації в крові ЛПНЩ сприяє проникненню холестерину в ендотелій і утворенню атеросклеротичної бляшки, що є фактором ризику розвитку атеросклерозу;
- *ліпопротеїни високої щільності* (ЛПВЩ), або α -ліпопротеїни (0,2-0,25 г/л) — містять значну кількість фосфоліпідів, а також холестерин та триацилгліцероли; ЛПВЩ розглядаються як «антиатерогенні» ліпопротеїни, що сприяють виходу холестерину із судинної стінки.

Підвищення концентрації в плазмі крові різних класів ліпопротеїнів (*гіперліпопротеїнемія*) свідчить про серйозні зміни ліпідного обміну, найчастіше пов'язані з певними генетичними порушеннями. Відомо п'ять основних типів гіперліпопротеїнемій, що залежать від дефектів у ферментних системах розщеплення або перетворення певних ліпопротеїнів (типи I, II, III, IV, V) та можуть проявлятися раннім розвитком атеросклерозу, ожирінням, ксантоматозом, захворюваннями печінки, нирок, зниженням толерантності до глюкози.

Неорганічні компоненти плазми

Основними неорганічними компонентами плазми крові є катіони електролітів — кальцію (2,5 ммоль/л), натрію (140 ммоль/л), калію (5 ммоль/л), інших мінеральних елементів (переважно заліза, міді), мікроелементів — та аніони бікарбонатів, хлоридів, фосфатів, сульфатів, йодидів.

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ РЕЧОВИН В ЕРИТРОЦИТАХ.

ГЕМОГЛОБІН: БУДОВА, ВИДИ, СПОЛУКИ, БІОСИНТЕЗ, ПАТОЛОГІЯ. ГЕМОГЛОБІНОЗИ (ГЕМОГЛОБІНОПАТІЇ, ТАЛАССЕМІЇ), ПОРФІРІЇ

Гемоглобін - сполука гему з білком глобіном, який має чотири субодиниці. У гемоглобіні дорослої людини (HbA) вони називаються α і β . Кожна молекула HbA містить по два α - і два β -ланцюги. Всередині кожного ланцюга є гідрофобна "кишеня", в якій розміщений гем. Останній міцно утримується в цій "кишені" за рахунок вандерваальсових зв'язків між неполярними ділянками гему і гідрофобними радикалами амінокислот (цих зв'язків біля 60). Залишки пропіонової кислоти гему утворюють один-два додаткові зв'язки з білком. Однак глобін зв'язаний не тільки з порфіриновим кільцем гему, але й з атомом заліза.

Види:

- гемоглобін дорослої людини (HbA)
- ембріональний гемоглобін (HbP)
- фетальний гемоглобін (HbF)

Біосинтез:

Синтезований в мітохондріях гем індукує синтез ланцюгів глобіну на полірибосомах. Ланцюги глобіну формують глобули и з'єднуються з гемом. 4 глобули нековалентно з'єднуються в гемоглобін. Гемоглобін починає синтезуватися на стадії базофільного еритробласта, а закінчує на стадії ретикулоцита.

Патологічні форми, гемоглобінопатії:

HbS — в шостому положенні двох β -ланцюгів місце глутамінової кислоти займає валін. Повільніше зазнає оксигенації і гірше (майже в 25 разів) розчиняється, ніж HbA. Це породжує осмотичну нестійкість еритроцитів, зміну їх форми з двоввігнутої в серпоподібну. Серпоподібні еритроцити легко гемолізуються вже в судинному руслі. Клінічні прояви цієї хвороби змінюються від ледь помітних (гетерозиготна форма серпоподібноклітинної анемії) до тих, що спричиняють летальний кінець в ранньому віці (гомозиготні форми).

HbC — заміна залишку глутамінової кислоти в 6-му положенні β -ланцюга на лізин. Еритроцити, що містять такий аномальний гемоглобін, здатні до гемолізу, що також супроводжується розвитком анемії. Наявність гена C в гомозиготному стані призводить до розвитку вираженої спленомегалії, помірної мікроцитарної анемії. За наявності комбінації гемоглобінів C і S анемія виявляється в тяжчій формі.

HbM — залишок гістидину, який бере участь у зв'язуванні гему з залізом, заміщений на іншу амінокислоту.

У гемоглобінах, які містять такий молекулярний дефект, залізо (Fe^{3+}) не може відновлюватися метгемоглобінредуктазою до Fe^{2+} , у зв'язку з цим в еритроцитах накопичується метгемоглобін, який не здатний до нормального транспорту кисню.

HbA1C — глікозильований гемоглобін, який з'являється в еритроцитах за умов некомпенсованого цукрового діабету.

HbD — спричинює мікроцитоз, слабкий анізо- та пойкилоцитоз і зміну еритроцитів.

HbE — зумовлює мікроцитоз, який компенсується розвитком еритроцитозу.

Таласемії - спадкові захворювання, спричинені порушенням синтезу одного з ланцюгів гемоглобіну (α -таласемія, β -таласемія).

Вроджена еритропоеична порфірія (хвороба Гюнтера)

Вроджена

еритропоеична порфірія (ВЕРП) або хвороба Гюнтера — генетично детермінований (аутосомно-рецесивний тип спадкування) розлад метаболізму порфірину, спричинений дефектом ензиму уропорфіриноген III ко-синтази (уро-синтази); належить до групи еритропоеичних порфірій.



Ключовою ланкою патогенезу ВЕРП є значне зниження (зазвичай $\leq 1\%$ від нормального рівня) активності ферменту уро-синтази. Такий дефект обміну порфіринів призводить до накопичення гідроксиметилбілану, який переважно метаболізується до уропорфіриногену I. В подальшому уропорфіриноген I декарбоксілюється за допомогою уропорфіриноген декарбоксилази з утворенням гепта-, гекса- та пентакарбоксил-порфіриногену I та, в решті, копропорфіриногену I. Подальший метаболізм цієї речовини за допомогою ферментів обміну порфірину є неможливим в результаті стереоспецифічності ферменту копропорфіриноген оксидази до III ізомеру. Копропорфіриноген I як нефізіологічний метаболіт акумулюється переважно у червоному кістковому мозку (у нормобластах та ретикулоцитах), еритроцитах і проходить аутооксидацію до відповідного порфірину. В свою чергу, ця речовина спричиняє патологічну дію на шкіру (фоточутливість), еритроцити (гемоліз), кістки та м'які

тканини, в яких накопичується, спостерігається масивна екскреція з сечею та фекаліями.

Фенотип

Серед факторів, що впливають на фенотипічні прояви: вираженість дефекту активності уро-синтази, ступінь гемолізу та реактивної активації гемопоезу, доза ультрафіолетового випромінювання. Виділяють 3 ступені тяжкості фенотипічних проявів ВЕП.

Клінічні прояви

Вік, в якому спостерігається маніфестація клінічних проявів ВЕП, а також ступінь їх тяжкості варіює від неімунної водянки плоду в зв'язку з важкою гемолітичною анемією *in utero* до більш м'яких форм з відносно відстроченим початком (навіть у дорослому віці) та проявами ушкоджень виключно шкірного покриву. У більшості випадків клінічні прояви спостерігаються відразу після народження.

Ураження зубів

Депозити порфірину, зв'язаного з фосфатом кальцію емалі зубів спричинюють червоно-коричневе забарвлення (еритродонтія).

Ушкодження очей

Серед захворювань органу зору часто спостерігається блефарит, кон'юнктивіт, склерит, склеромаліяція, зниження чутливості рогівки, атрофія зорового нерва, крововиливи в сітківку, втрата вій та брів, що в результаті хронічного перебігу призводять до сліпоти.

Ураження скелетної системи

Спостерігається резорбція термінальних фаланг (акроостеоліз), кортикальна реакція кістки, атрофія м'яких тканин пальців, остеопенія, зниження об'єму трабекулярного простору кістки, дефекти мінералізації (вторинний гіперальдостеронізм).

Лікування

На сьогодні не розроблено патогенетичної терапії для хворих ВЕП. Основні напрями лікування зосередженні на усуненні симптомів та спробах попередити прогресування уражень, однак вони досі мають дуже низьку ефективність.

- 1) Уникнення сонячного опромінення.
- 2) Дезінтоксикаційна терапія
- 3) Препарати крові
- 4) Спленектомія

5) Глюкокортикостероїди

6) Трансплантація червоного кісткового мозку

Печінкові порфірії

Піролопорфірія, або гостра переміжна порфірія (дефіцит уропорфіриноген-І-синтази, підвищена активність синтетази δ-амінолевулінової кислоти). Виявляється в юнацькому віці. Провокується лікарськими препаратами (барбітурати, сульфаміди, анальгін, валокордин), вакцинацією, вагітністю, інсектицидами. Характерні ураження периферичної і ЦНС (судоми, необоротні деформації кистей і стоп, марення, галюцинації), гострі болі в животі (симулюють виразку, панкреатит, кольки), порушення зору. Перебіг хронічний з ремісіями. З сечею виділяється значна кількість порфобіліногену, а також δ-амінолевулінової кислоти.

Спадкова копропорфірія(дефіцит копропорфіриноген-оксидази). У сечі й калі значно збільшується кількість копропорфірину. Захворювання характеризується неврологічною симптоматикою, як і при гострій переміжній порфірії. Одночасно спостерігається підвищена чутливість до сонячного опромінення.

Природжена пізня шкірна порфірія (дефіцит уропорфіриногендекарбоксилази). Захворювання виявляється після 40 років. Характерна підвищена чутливість до сонячного опромінення. Легкі механічні травми викликають садна, подряпини. Спостерігають гіпертрихоз, пігментацію, псевдосклеродермію. Порушена функція печінки (клініка гепатиту) , перебіг хронічний. Сеча червоного кольору, вміст у сечі уропорфіриногену III значно збільшений, а копропорфіриногену III – незначно підвищений.

Змішана природжена порфірія (дефіцит ферохелатази й уропорфіриногендекарбоксилази). Періодично відмічається підвищена чутливість до сонячного опромінення. Шкірна симптоматика (у чоловіків). У жінок проходить за типом гострої переміжної порфірії, але клінічні прояви слабші.

БІОХІМІЧНІ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ. РОЛЬ ПЕЧІНКИ У ВУГЛЕВОДНОМУ, ЛІПІДНОМУ ТА БІЛКОВОМУ ОБМІНАХ. ПІГМЕНТНИЙ ОБМІН. КАТАБОЛІЗМ ГЕМОГЛОБІНУ В ТКАНИНАХ. ЖОВТЯНИЦІ

Печінка займає центральне місце в обміні речовин завдяки анатомічному розміщенню і багатому набору ферментів.

Поживні речовини, які всмоктувались у кишковому тракті, з кров'ю ворітної вени надходять, за винятком ліпідів, у печінку. Частина ліпідів через лімфу і загальне коло кровообігу також надходить у печінку. Тут поживні речовини піддаються певним перетворенням і постачаються через кров до всіх інших органів і тканин. Таким чином, печінка є основним органом розподілу поживних речовин в організмі, зокрема глюкози, триацилгліцеринів і кетонівих тіл.

ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ	ОБМІН ЛІПІДІВ	ОБМІН БІЛКІВ
гліколіз	окислення жирних кислот	синтез білків, в т.ч. білків плазми крові
вступ фруктози і галактози в гліколіз	синтез триацилгліцеролів	розпад білків; утворення сечовини
ПВК перетворюється в ацетил СоА	утворення кетонівих тіл	перетворення у вуглеводи і ліпіди
вихід глюкози в кров (підтримує стабільну концентрацію глюкози в крові)	синтез жирних кислот, подовження ланцюга жирних кислот, десатурація	перетворення у низькомолекулярні азотвмісні речовини
цикл трикарбонівих кислот синтез ліпопротеїнів	синтез фосфоліпідів	взаємоперетворення амінокислот
глікогеногенез	синтез фосфоліпідів	
пентозофосфатний цикл	ліполіз	
глюконеогенез	синтез холестеролу	

У печінці синтезуються жовчні кислоти, утворюється і виділяється у кишечник жовч, що має значення для травлення ліпідів, виведення надлишку холестерину і деяких продуктів метаболізму в кишечник.

Печінка запасє залізо у вигляді феритину. У порівнянні з кількістю заліза, що є складовою частиною гемоглобіну, істотно більша його кількість депонується в печінці у вигляді феритину. Клітини печінки містять велику кількість білка апоферитину, який може з'єднуватися з залізом, утворюючи феритин.

Обмін вуглеводів у печінці

Всмоктуючись у кишечнику, глюкоза надходить з кров'ю ворітної вени у печінку, де більша частина її фосфорилується з утворенням глюкозо-6-

фосфату. У паренхіматозних клітинах печінки є обидва ферменти, які каталізують цю реакцію – гексокіназа і глюкокіназа, що відрізняються своїми каталітичними властивостями. При нормальній концентрації глюкози в крові ворітної вени і у клітинах печінки глюкокіназа малоактивна, а після споживання вуглеводної їжі зростають концентрація глюкози і, відповідно, активність ферменту. Швидке фосфорилування глюкози і затримка її в печінці попереджують значне підвищення вмісту глюкози у загальному колі кровообігу (фосфорильована глюкоза не виходить із клітин у кров).

Фруктоза і галактоза також після всмоктування перетворюються у печінці в глюкозо-6-фосфат. Спадковий дефіцит ферментів перетворення фруктози і галактози у печінці зумовлює розвиток захворювань – непереносимості фруктози, фруктоземії, галактоземії. Глюкозо-6-фосфат – ключовий проміжний продукт обміну вуглеводів – може перетворюватись у печінці різними шляхами, і вибір якогось одного із них залежить від потреб як самої печінки, так і всього організму.

У нормі вміст глікогену в печінці складає 70-100 г, при споживанні їжі, багатой вуглеводами, зростає до 150 г. Через декілька годин після прийому їжі глікоген печінки поступово розпадається до вільної глюкози для забезпечення потреби організму у вуглеводах (але стільки ж синтезується із глюкози їжі). Приблизно через 24 год голодування вміст глікогену в печінці падає майже до нуля і для забезпечення організму глюкозою буде перебігати з максимальною інтенсивністю процес глюконеогенезу.

Спадкові хвороби, пов'язані з порушенням обміну глікогену, називаються глікогенними хворобами.

Роль печінки в обміні білків.

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 і проконвертин.

У клітинах печінки, на відміну від інших органів, присутній повний спектр ферментів амінокислотного обміну, тому синтез білків у печінці відбувається з вільних амінокислот, які надходять у складі крові ворітної вени з тонкої кишки. Тут також синтезуються складні білки та білкові комплекси (глікопротеїни, ліпопротеїни), транспортні білки (церулоплазмін, трансферин та інші білки, що беруть участь у транспорті гормонів, вітамінів).

У печінці відбувається дезамінування та трансамінування амінокислот, утворюються замінні амінокислоти, зазнають специфічних шляхів обміну

фенілаланін (з утворенням тирозину), триптофан (з утворенням серотоніну), гістидин (з утворенням гістаміну), серин (з утворенням етанол аміну – складового компонента фосфоліпідів) тощо.

Із амінокислот у печінці активно відбувається синтез небілкових азотистих сполук – холіну, креатину, глутатіону, нікотинової кислоти, пуринів і піримідинів, порфіринів, дипептидів, коферментів тощо, окиснення амінокислот із утворенням аміаку. У печінці здійснюється синтез численних ферментів.

Під час голодування печінка витрачає власні білки (приблизно 20 %) на глюконеогенез для забезпечення потреб організму глюкозою. У печінці вивільнений при окиснювальному дезамінуванні амінокислот аміак зв'язується з утворенням сечовини (орнітиновий цикл), тут відбувається і синтез глутаміну – транспортної форми аміаку та аргініну. За умов інтенсивного катаболізму білків і небілкових азотистих сполук (амінокислот, пуринів, піримідинів, біогенних амінів) утворення сечовини в печінці зростає. Ураження печінки знижують її детоксикаційні можливості, що призводять до підвищення вмісту в крові та тканинах аміаку та амінокислот (першою чергою, глутаміну та аланіну). Більша частина сечової кислоти у людини теж утворюється в печінці, оскільки в цьому органі висока активність ферменту ксантиноксидази, за участі якого оксипурини (ксантин і гіпоксантин) перетворюються на сечову кислоту.

Катаболізм гемоглобіну: основні етапи, роль ретикуло-ендотеліальної системи та печінки.

Процес катаболізму гемоглобіну складається з таких етапів:

- 1) розрив тетрапірольного кільця гему (у складі гемоглобіну) з утворенням вердоглобіну (зелений колір, що і спричиняє послідовну зміну забарвлення в ділянках гематом, які утворюють “синці”);
- 2) відщеплення заліза з утворенням білівердоглобіну;
- 3) відщеплення глобіну з утворенням білівердину та відновлення үметинової групи з утворенням білірубіну.

Залізо, що вивільнилося, поступає в кістковий мозок і використовується повторно на синтез гемоглобіну. Білірубін током крові переноситься в печінку в складі комплексу з альбумінами, а частково в комплексах з металами, амінокислотами, пептидами і підлягає подальшому перетворенню. Білірубін є ліпідорозчинною (гідрофобною) речовиною і у високих концентраціях проявляє мембранотоксичність, особливо для клітин головного мозку. Детоксикація білірубіну, яка полягає у перетворенні білірубіну у водорозчинну (гідрофільну) і менш токсичну форму, полягає у взаємодії його з УДФ-глюкуроновою кислотою і утворенні моно- та диглюкуронідів білірубіну і каталізується ферментом УДФ-глюкуронілтрансферазою.

Вільний білірубін (некон'югований), який утворюється в селезінці з гемоглобіну називається непрямим (НБ) (складає близько 75% від загального білірубіну крові – 1,7-17 мкмоль/л), є гідрофобним і тому не виділяється ні з жовчу, ні з сечею (не проходить через нирковий бар'єр), а також є токсичним, тому повинен знешкодитися в печінці, куди переноситься альбумінами. Зв'язаний білірубін (кон'югований) називається прямим (ПБ) (25% від загального білірубіну), секретується в нормі гепатоцитами в жовч і лише в незначній кількості надходить у кров. В клітинах печінки накопичується зв'язаний білірубін (ПБ), який поступає в жовчний міхур і входить до складу жовчних пігментів, що зафарбовують жовч. З жовчю зв'язаний білірубін поступає в кишечник, де розпадається до білірубіну і глюкуронової кислоти. Білірубін піддається дії ферментів мікроорганізмів з утворенням мезобіліногену (уробіліноїдів), а потім стеркобіліногену. Невелика частина мезобіліногену всмоктується в кров і по ворітній вені доставляється в печінку, де розщеплюється до дипіролів і трипіролів. Більша ж частина мезобіліногену, перетворюючись в стеркобіліноген, в нижніх відділах товстої кишки всмоктується в кров і через систему гемороїдальних вен попадає у велике коло кровообігу і потім виводиться із сечею (в клінічній практиці це називається уробіліногеном). Уробіліноген сечі на повітрі окислюється в уробілін та надає сечі солом'яно-жовтого кольору. Частина стеркобіліногену виводиться з організму з калом і окислюється на повітрі в стеркобілін та надає йому характерного забарвлення. Таким чином, колір сечі і калу залежить від вмісту в них уробіліну та стеркобіліну і їх називають пігментами калу і сечі.

ПАТОЛОГІЯ ПІГМЕНТНОГО ОБМІНУ. ДІАГНОСТИКА ЖОВТЯНИЦІ

Порушення обміну жовчних пігментів проявляється жовтяницями. Жовтушна пігментація шкіряних покривів, слизових оболонок і склер, як симптом клінічного прояву жовтяниці, проявляється при збільшенні вмісту білірубіну в сироватці крові вище 34,2 мкмоль/л. До основних факторів, що викликають порушення обміну жовчних пігментів відносять наступні:

- 1) Порушений гемоліз еритроцитів;
- 2) Порушення синтезу білірубіну;
- 3) Порушення виділення зв'язаного білірубіну з гепатоцитів в жовчні капіляри;
- 4) Порушення жовчовиділення внаслідок обтурації позапечінкових жовчовивідних шляхів.

Залежно від первинної локалізації патологічного процесу і механізму виникнення виділяють такі види жовтяниці:

- 1) надпечінкова (гемолітична) жовтяниця;
- 2) печінкова (паренхіматозна, гепато-целюлярна) жовтяниця;

3) підпечінкова (механічна, холестатична) жовтяниця.

Причини: посилений гемоліз еритроцитів при отруєнні деякими хімічними речовинами, зокрема сульфаніламидами, променевому ураженні, переливанні несумісної крові, резус-конфлікті тощо. При цьому в селезінці утворюється велика кількість НБ і печінка не в змозі його знешкодити, тому в крові підвищується рівень НБ, звідти він іде в тканини, так як є гідрофобним і не може виділятися з сечею, і виникає жовтяниця. При підвищенні рівня вільного білірубину в крові здатність гепатоцитів перетворювати вільний білірубін в зв'язаний може зрости в 3 рази, чому сприяють такі причини, як надлишкове утворення його з вільного білірубину за рахунок посилення функції гепатоцитів до процесів кон'югації. Оскільки в цьому випадку зростає утворення в печінці білірубін-диглюкуроніду (ПБ), який в більшій кількості надходить у кишечник, то значно підвищується виділення з організму стеркобіліну й уробіліну, що зумовлює більш інтенсивне забарвлення калу та сечі. Білірубін у сечі не виявляється. Отже, кількість загального білірубину при гемолітичній жовтяниці збільшена за рахунок вільного білірубину (НБ). Кал та сеча – норма, або інтенсивніше забарвлені.

Паренхіматозна жовтяниця. Причини: ураження клітин печінки (гепатоцитів) факторами токсичного, інфекційного характеру – вірусні гепатити А, В, С, D, Е, F, G, лептоспіроз, цироз печінки, отруєння деякими гепатотропними отрутами (чотирихлористий вуглець, тетрахлоретан, сполуки миш'яку, фосфору тощо), в тому числі й деякими ліками. У результаті ушкодження гепатоцитів порушується синтетична (кон'югаційна) функція печінки, здатність печінки утворювати білірубіндиглюкуронід (ПБ) внаслідок зменшення активності УДФглюкуронілтрансферази та секретувати його в жовч, тому в крові зростає рівень вільного білірубину (НБ), оскільки він не в змозі знешкодитися в печінці, іде в тканини і виникає жовтяниця. У результаті пошкодження паренхіми печінки у жовч, в якій знаходиться ПБ, він надходить не тільки в жовчні капіляри, а й у кров, де збільшується концентрація також і прямого білірубину (ПБ), який виділяється з сечею і надає їй темного кольору. Виведення стеркобіліну й уробіліну знижується, так як у кишечник потрапляє менше ПБ, тому кал буде світлий. Сеча темна за рахунок виділення з нею прямого білірубину. Отже, при печінковій жовтяниці в крові спостерігається значна гіпербілірубінемія в основному за рахунок НБ, хоча підвищений також рівень ПБ. Сеча темна, кал світлий. Іноді в сечі хворих на гепатит при невеликій жовтяниці (чи повній її відсутності) знаходять надзвичайно високу кількість уробіліногену (мезобіліногену), що є наслідком порушення розщеплення його в гепатоцитах до три- і дипіролів. Уробіліноген потрапляє у велике коло кровообігу і виділяється із сечею.

При паренхіматозній жовтяниці підвищуються всі показники печінкових 24 проб: активність ферментів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, γ -глутаматтрансферази. Порушується білково-синтетична функція печінки, знижується вміст альбумінів та активність холінестерази, знижується вміст вліпопротеїнів. З'являється диспротеїнемія з підвищенням α_2 -, β -, γ -глобулінів. Підвищуються проби на колоїдостійкість білків (тимолова проба), яка зростає у дожовтяничний період. Знижується рівень сечовини, але рівень залишкового азоту може зрости за рахунок азоту амінокислот. Порушуються процеси етерифікації і співвідношення вільного і естерифікованого холестерину. Рівень заліза сироватки крові підвищується, так як воно поступає в кров із зруйнованих клітин і не засвоюється ушкодженими клітинами печінки. Падає активність факторів протромбінового комплексу (фібриноген, протромбін), але зростає фібринолітична активність крові. При хронічних гепатитах, особливо в період загострення також може спостерігатися порушення обміну жовчних пігментів.

Механічна жовтяниця Причини: механічні перешкоди відтоку жовчі – здавлення жовчних шляхів ззовні (пухлиною головки підшлункової залози, запаленою тканиною, рубцем) або закупорка її (каменем, гельмінтами), порушення іннервації жовчних шляхів – гіпер- або гіпокінетична дискінезія (наприклад, зменшення жовчовиділення при спазмі сфінктера шийки жовчного міхура). При цьому клітини печінки не ушкоджені. Вони продовжують перетворювати вільний білірубін у зв'язаний. Але внаслідок obturaції жовчовивідних шляхів розвивається холестаза і зв'язаний білірубін накопичується з жовчю у жовчних капілярах, протоках і жовчному міхурі. По мірі розвитку жовтяниці і накопичення жовчі, печінкові клітини починають здавлюватись, жовчовивідні капіляри розтягуються. Виникає можливість попадання зв'язаного білірубіну в кров і звідти в сечу. Кількість загального білірубіну в крові підвищується за рахунок зв'язаного (ПБ), в меншій мірі збільшується концентрація непрямого білірубіну (НБ).

Зв'язаний білірубін, як водорозчинна речовина попадає в сечу і її реакція на жовчні пігменти стає позитивною. У тонкий кишечник білірубін та його похідні не поступають. Уробілін і стеркобілін не утворюються. Реакція на уробілін, а вірніше, на стеркобілін буде негативною, а у великій кількості екскретується із сечею прямий білірубін і вона набуває кольору темного пива з яскраво-жовтою піною за рахунок жовчних кислот. Кал, у якому відсутні жовчні пігменти, стає сірувато-білим (ахолічним), а також жирним (стеаторея). Отже, при механічній жовтяниці в крові гіпербілірубінемія в значній мірі за рахунок ПБ, хоча підвищений і НБ. Кал ахолічний у поєднанні зі стеатореєю, сеча темна і піниста. Крім порушень в обміні жовчних пігментів виявляється підвищення активності таких ферментів, як лужна фосфатаза, лактадегідрогеназа,

підвищується вміст холестерину, церулоплазміну.

Ферментативні (спадкові) жовтяниці Причини: генетичні ензимопатії, спричинені порушенням експресії генів, які відповідають за синтез у гепатоцитах ферментів кон'югації білірубину (УДФ-глюкуронілтрансферази та/або УДФ-дегідрогенази, що утворює УДФГК з УДФ-глюкози). При цьому вільний (НБ) білірубін накопичується в сироватці крові в надмірній кількості, може проникати через гематоенцефалічний бар'єр і відкладатися в базальних гангліях та ядрах стовбура мозку, спричиняючи важкі неврологічні порушення ("ядерна жовтяниця"). Відомі спадкові порушення надходження некон'югованого білірубину з плазми в клітини печінки та процесу кон'югації білірубину внаслідок дефекту глюкуронілтрансферази (синдроми Жільбера-Мейленграфта, Кріглера-Найяра). У крові хворих підвищується вміст непрямого білірубину. Зустрічаються також спадкові гіпербілірубінемії, зумовлені переважним підвищенням у крові кон'югованого (прямого) білірубину (синдроми Дабіна-Джонсона, Ротора). Молекулярний механізм цих захворювань невідомий. Синдром Криглера-Найяра – жовтяниця, що спричинена недостатністю синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази ("кон'югаційна жовтяниця"). Хвороба Жільбера – патологічний стан, який є гетерогенною групою порушень, спричинених як блоком синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази, так і порушенням здатності гепатоцитів до поглинання білірубину з крові ("абсорбційна жовтяниця") Синдром Дабіна-Джонсона – жовтяниця, пов'язана з порушенням транспорту білірубін-глюкуроніду з гепатоцитів у жовч ("екскреторна жовтяниця"). 26 Фізіологічна жовтяниця новонароджених Причина: запізніле включення генів, що кодують синтез УДФглюкуронілтрансферази. У новонароджених дітей обмежена здатність утворювати білірубіндіглюкуронід і в крові може різко зростати концентрація непрямого білірубину. Здатність печінки кон'югувати білірубін швидко зростає протягом перших декількох днів життя і тому жовтяниця новонароджених дітей у більшості випадків самовільно зникає. У тяжких випадках жовтяниці новонароджених, особливо недоношених дітей, білірубін проявляє токсичну дію на мозок, що може призвести до незворотних розладів нервової системи і розумової відсталості.

Для лікування дітей із тяжкими гіпербілірубінеміями виконують масивне переливання крові, застосовують лікарські препарати (барбітурати, фенобарбітал), які індукують синтез у печінці УДФ-глюкуронілтрансферази, опромінюють УФ-світлом, яке сприяє розпаду білірубину до водорозчинних продуктів.

ДЕТОКСИКАЦІЙНА ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ. ЗАГАЛЬНІ ШЛЯХИ МЕТАБОЛІЗМУ КСЕНОБІОТИКІВ. I ФАЗА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ: РЕАКЦІЇ ГІДРОКСИЛУВАННЯ І ДЕАЛКІЛУВАННЯ. МЕТАБОЛІЗМ КСЕНОБІОТИКІВ: II ТА III ФАЗИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ. РЕАКЦІЇ КОН'ЮГАЦІЇ

Поняття про ксенобіотики та загальні закономірності їх метаболізму.

Термін "ксенобіотик" означає "чужі для життя" (від грец. *ksevos* – чужий; *bios* – життя). Сучасні масштаби дії ксенобіотиків на живі організми досить великі, що зумовило необхідність їхньої класифікації, яка ґрунтується на різних принципах та враховує агрегатний стан речовин, патофізіологічну дію на організм, міру токсичної небезпеки. Стійкість живих систем до дії ксенобіотиків визначається інтенсивністю впливу хімічного реагенту, здатністю його до біотрансформації, швидкістю руйнування в навколишньому середовищі. Негативна дія багатьох ксенобіотиків полягає в підвищенні їхньої концентрації в організмах за рахунок руху ланцюгами живлення. Деякі ксенобіотики належать до сильнодіючих отрут і токсинів, які викликають структурні та функціональні зміни, що призводить до розвитку патологічних станів. Тому всі харчові продукти, лікарські речовини, біоактивні харчові добавки, парфумерні та косметичні засоби проходять тест на токсичність.

Біологічна активність ксенобіотиків, зокрема їх токсична дія, визначаються не лише структурою та функціональними групами, а й їхньою здатністю до взаємодії з центрами-мішенями та можливими хімічними реакціями, які проходять після взаємодії. Одним із суттєвих механізмів дії ксенобіотиків на біологічні об'єкти є мембранотропний ефект. Найвищим мембранотропним ефектом володіють амфіфільні ксенобіотики, оскільки навіть інертні в хімічному відношенні органічні речовини, добре розчинні в ліпідах, володіють біологічною активністю. За фізико-хімічними властивостями та механізмом токсичної дії ксенобіотики поділяють на: газоподібні речовини, важкі метали, органічні та радіоактивні речовини. Ці групи речовин, змінюючи напрямок біохімічних процесів, можуть сприяти порушенню функціонування органів та систем органів.

*I фаза біотрансформації ксенобіотиків: приклади реакцій окиснення
(гідроксилювання, деалкілування), роль системи цитохромів P450.*

*Знешкодження токсичних речовин у гепатоцитах — це перетворення
їх у молекулярну форму із зміненими біологічними властивостями (як правило,
менш токсичну), що може бути виведеною з організму з сечею або жовчю.*

Зазначені процеси біотрансформації ксенобіотиків та ендогенних токсичних сполук складаються із двох фаз.

1-ша фаза — окислювально-відновлювальні та гідролітичні реакції, що каталізуються мембранозв'язаними ферментами ендоплазматичного ретикулула гепатоцитів («мікросомальними ферментами»). У результаті реакцій першої фази у складі субстратів біотрансформації утворюються функціональні групи -ОН, -СООН, -SH, -NH₂; таким чином, ці реакції (функціоналізації, або прекоњугації) призводять до збільшення полярності молекули ксенобіотика або ендогенного субстрату (стероїду).

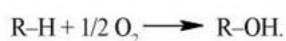
2-га фаза — реакції синтезу, або кон'югації, що ґрунтуються на приєднанні до молекулярних продуктів 1-ї фази (або вихідних субстратів, що вже мали в своєму складі полярні функціональні групи) залишків глюкуронової, сірчаної кислот, гліцину, глутаміну, глутатіону, метильного або ацетильного радикалів.

У деяких випадках детоксикація хімічних речовин включає тільки одну із зазначених фаз біотрансформації — першу або другу.

Реакції мікросомального окислення

Головна роль серед реакцій першої фази біотрансформації ксенобіотиків та ендогенних сполук належить ферментним системам мембран ендоплазматичного ретикулула, що функціонують за участю цитохрому Р-450. У зв'язку з тим, що біохімічним еквівалентом мембран ендоплазматичного ретикулула клітин печінки є отримувана методом диференційного центрифугування мікросомальна фракція, тип реакцій, який розглядається, отримав у науковій літературі назву «реакцій мікросомального окислення», а відповідні ферменти — «мікросомальних оксигеназ»

Реакції, що каталізуються цими ферментами, належать до типу монооксигеназних, тобто таких, що каталізують включення атома одного кисню безпосередньо в молекулу субстрату, який окислюється .



Така реакція (окислювальне гідроксилювання) є основною в метаболізмі гідрофобних сполук у мембранах ендоплазматичного ретикулула гепатоцитів і вимагає участі в ролі донора електронів НАДФН:

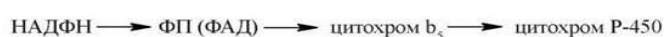


Оскільки в розглянутому процесі один із атомів молекули кисню включається в молекулу води, а другий—в молекулу субстрату, що гідроксилюється, ферментні

системи, які каталізують ці реакції, отримали також назву «мікросомальних оксигеназ мішаної функції».

Цитохром Р-450

Ферментні системи, що каталізують реакції мікросомального окислення гідрофобних субстратів, є електронотранспортними ланцюгами, локалізованими в мембранах ендоплазматичного ретикулула гепатоцитів (та клітин деяких інших органів, що також беруть участь у реакціях детоксикації). Компонентами цих ферментних ланцюгів є ФАД-вмісний флавопротеїн, цитохром b₅ та кінцева монооксигеназа — цитохром Р-450:



Подібний цитохром Р-450-залежний електронотранспортний ланцюг каталізує реакції окислювального гідроксилювання стероїдів (синтезу та біотрансформації), що наявні в мітохондріях кори наднирникових та статевих залоз.

Індукція мікросомальних монооксигеназ

Біологічно важливою особливістю цитохрому Р-450 є його здатність до активованого синтезу (ферментної індукції) в умовах надходження в тваринний організм низькомолекулярних гідрофобних сполук — субстратів мікросомального окислення. На даний час відомо декілька сотен хімічних речовин, що є індукторами цитохрому Р-450; введення цих сполук в організм спричиняє активацію окремих генів, які відповідають за синтез певних ізоформ гемопroteїну, специфічних для даного субстрату або групи хімічно близьких субстратів.

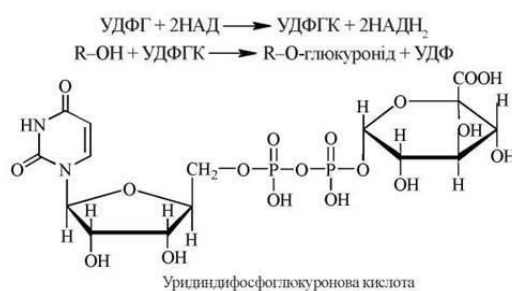
Фізіологічне значення феномена індукції цитохрому Р-450 полягає у збільшенні здатності клітин печінки до біотрансформації чужорідних хімічних сполук, тобто значному підвищенні її детоксикаційної функції; цей же механізм є відповідальним за зменшення або втрату специфічних фармакологічних ефектів багатьох лікарських засобів при їх тривалому застосуванні (розвиток «толерантності» до фізіологічно активних сполук). Широко відомим і таким, що застосовується в медичній практиці індуктором мікросомального окислення, є засіб седативної та протисудомної дії — *Фенобарбітал* (5-феніл-5-етилбарбітурова кислота).

Реакції кон'югації в гепатоцитах:

Реакції кон'югації з утворенням «парних» сполук — шлях детоксикації більшості ксенобіотиків, що мають функціональні групи -ОН, -СООН, -NH₂, -SH (або утворюють їх у реакціях 1-ї фази біотрансформації). Цей же механізм використовується для утворення молекулярних форм, що підлягають екскреції з організму, з таких ендогенних субстратів, як жовчний пігмент білірубін, продукти бактеріального розщеплення в кишечнику циклічних амінокислот (фенолу, крезолу, індоксили), стероїдні гормони та продукти їх гідроксилування, продукти моноаміноксидазного розщеплення катехоламінів, серотоніну та інших біогенних амінів.

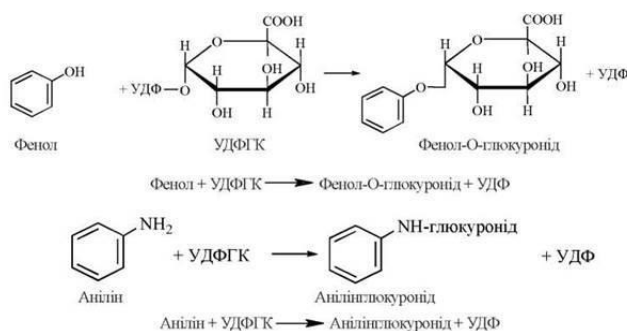
Найбільш поширеними реакціями кон'югації є:

1. Реакції глюкуронування (основний тип кон'югації в організмі людини та тварин як ксенобіотиків, так і ендогенних субстратів), у яких бере участь активна форма глюкуронату — УДФ-глюкуронова кислота (УДФГК), яка утворюється шляхом окислення УДФ-глюкози (УДФГ) НАД-залежною УДФГ-дегідрогеназою:

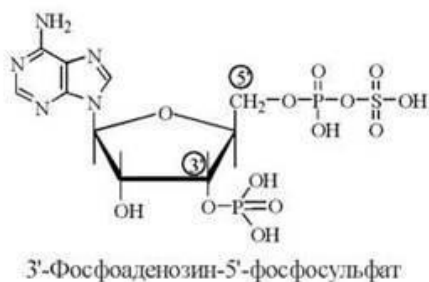


Фермент, що каталізує реакції глюкуронування — УДФ-глюкуронілтрансфераза, локалізований в мембранах ендоплазматичного ретикулума гепатоцитів та деяких інших органів і тканин, що також беруть участь в реакціях детоксикації (шлунково-кишкового тракту, нирок, шкіри).

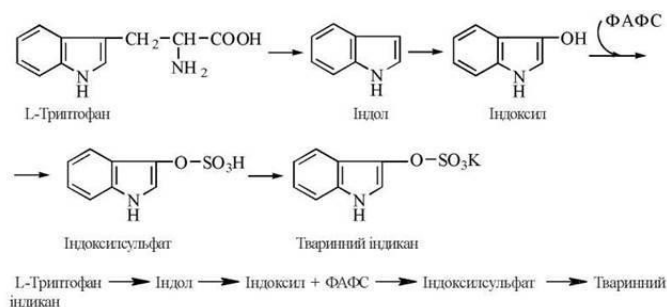
Залежно від хімічної природи субстрату, розрізняють реакції О-, N- та S-глюкуронування, наприклад:



2. Реакції сульфування, донором сульфатних радикалів у яких є біологічно активна форма сірчаної кислоти — 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС).

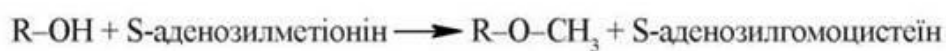


Прикладом реакції сульфування є утворення в печінці кон'югату на основі індоксилу — продукту мікробного розщеплення в товстій кишці амінокислоти L-триптофану. Вільний індол утворюється в результаті дії ферментів мікроорганізмів на L-триптофан (одна з реакцій «гниття білків у кишечнику»); подальше окислення індолу до індоксилу постачає субстрат для взаємодії з ФАФС. Індоксилсульфат, що утворився, виводиться із сечею у вигляді калієвої солі, яка отримала назву «тваринного індикану»:



Величина екскреції тваринного індикану розглядається в клінічній практиці як індикатор активності гниття білків у кишечнику та функціонального стану печінки.

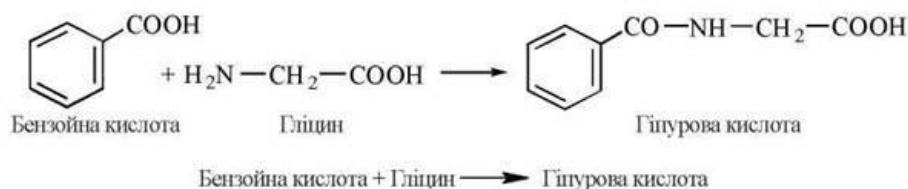
Реакції метилювання та ацетилювання — поширений тип кон'югації, в яких беруть участь як ксенобіотики, так і ендогенні субстрати; в цих реакціях беруть участь S-аденозилметіонін (O-метилювання) та ацетил-КоА (N-ацетилювання):



Важливим прикладом N-ацетилювання є ацетилювання сульфаніламідів — поширених хіміотерапевтичних препаратів; інтенсивність цієї реакції виступає показником активності біотрансформації лікарських засобів в організмі людини.

Реакції кон'югації з гліцином:

клінічно важливим прикладом реакції є утворення гіпурової кислоти при взаємодії ендogenous гліцину з введеною в організм бензойною кислотою:



Визначення інтенсивності реакції (кількості екскретованої з сечею гіпурової кислоти після введення per os стандартної дози бензоату) лежить в основі дослідження антитоксичної функції печінки (проба Квіка).

БІОХІМІЯ ТКАНИН. М'ЯЗОВА ТКАНИНА: ЕНЕРГОПОСТАЧАЮЧІ ПРОЦЕСИ М'ЯЗОВОГО СКОРОЧЕННЯ. БІОХІМІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ КОЛАГЕНУ ТА ЕЛАСТИНУ, ФЕРМЕНТИ ДЕГРАДАЦІЇ

На м'язи припадає 40-45 % маси тіла. Для медицини вичення біохімії м'язів відкриває можливості для пояснення молекулярних механізмів хвороб, що уражають м'язи (м'язові дистрофії, зміни при гіподинаміях), а також допомагає розробляти ефективні методи лікування та тренування спортсменів.

За своїми властивостями м'язи характеризуються великою еластичністю, пластичністю та скоротливістю. Це єдина унікальна природна система, наділена здатністю перетворювати безпосередньо хімічну енергію в механічну з високим коефіцієнтом корисної дії. Морфологічно м'язи у хребетних тварин поділяють на поперечносмугасті, або скелетні, та гладенькі. Перші під мікроскопом мають вигляд довгих волокон, в яких регулярно чергуються світлі й темні смуги. Другі складаються з коротких волокон, що не містять смуг.

Структурною одиницею м'язової тканини є м'язове волокно (міоцит), яке утворилося в результаті злиття багатьох ембріональних м'язових клітин. Саме тому кожне м'язове волокно містить багато ядер, що розташовані по краях по всій довжині.

Поперечносмугасті м'язи скорочуються лише на 1/3 від вихідної величини, тоді як гладенькі м'язи, скорочуючись, можуть зменшувати свій поздовжній розмір навіть у декілька разів, наприклад, м'яз матки під час пологів. Відповідно гладенькі м'язи

скорочуються повільніше – через декілька секунд, поперечносмугасті – через кілька мілісекунд. Під час скорочення скелетні м'язи можуть виконувати роботу, вкорочуючись при цьому на певну відстань. Таке скорочення називають ізотонічним. М'язи, які не можуть укорочуватись під час скорочення (не можуть виконувати фізичної роботи), розвивають тільки напруженість. Про такі м'язи говорять, що вони скорочуються за ізометричним принципом. Прикладом такого скорочення може бути зміна напруженості коротких міжхребцевих м'язів при піднятті вантажів. Для всіх видів скорочення м'язів характерним є виділення певної кількості теплової енергії, спричиненої структурними перебудовами в міоцитах. Функції і властивості м'язів зумовлені їх хімічною структурою.

М'язова тканина тварин і людини містить від 73 до 78 % води. Приблизно 22-27 % від маси м'яза припадає на частку сухого залишку, переважно білків. Крім білків, у м'язах знаходяться глікоген та інші вуглеводи, різні ліпіди, екстрактивні речовини та мінеральні солі.

В м'язах розрізняють 3 види білків: білки саркоплазми, білки міофібрил і білки строми.

Білки міофібрил. До складу міофібрил входять такі білки: міозин (56-60 %), актин (20-25 %), тропоміозин (10-15 %) і тропоніновий комплекс (4-6 %).

Білки строми в поперечносмугастих м'язах представлені переважно колагеном, нейрокератином, еластином тощо. Ці білки входять до складу сполучнотканинних елементів стінок судин, нервів та сарколеми.

Ліпіди. У м'язах знаходяться нейтральні жири, стериди, фосфоліпіди. Нейтральні жири входять у простір між структурами м'язових волокон і відіграють роль резервного жиру. Їх вміст дуже непостійний.

Холестерин і фосфоліпіди є обов'язковими складовими компонентами всіх м'язів і входять до складу клітинних мембран. Вміст фосфоліпідів і холестерину в м'язах збільшується під час тренування.

Екстрактивні речовини м'язів. Скелетні м'язи містять ряд важливих екстрактивних речовин: нуклеотиди (АТФ, АДФ, АМФ, ТТФ, УТФ, ЦТФ, інозинмонофосфат), креатинфосфат, креатинін, карнозин, ансерин, карнітин тощо.

Серед них креатин та креатинфосфат мають пряме відношення до скорочення м'язів. В їх синтезі беруть участь 3 амінокислоти: аргінін, гліцин, метіонін. Утворення їх починається в нирках, а завершується в печінці і м'язах. Карнозин і ансерин – це імідазольні дипептиди, які підвищують ефективність роботи іонних насосів м'язової тканини, сприяють збільшенню амплітуди м'язового скорочення, проявляють виражену антиоксидну дію.

З амінокислот у м'язах найбільше глутамінової кислоти та глутаміну.

Безазотні екстрактивні речовини м'язів представлені переважно вуглеводами та продуктами їх обміну. Найбільше в м'язах глікогену. У людини вміст глікогену в м'язах знаходиться в межах 0,4-0,8 %, але під впливом тренування він може збільшуватися до 1,5-3 %. Втомлені м'язи містять незначну кількість глікогену.

Під час роботи глікоген м'язів розпадається на глюкозу, тріозофосфорні ефіри та інші проміжні продукти гліколізу, в тому числі молочну кислоту.

Мінеральні речовини. Загальний вміст мінеральних речовин в м'язах на сиру масу становить 1,0-1,5 %. Із катіонів у м'язах переважають K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , є також мідь, марганець, цинк; з аніонів – найбільше фосфатів та сульфатів. За рахунок іонів у м'язах підтримуються сталість рН і осмотична рівновага та здійснюється специфічний вплив на їх збудливість та скоротливість. Зниження концентрації солей у м'язах призводить до зменшення їх збудливості.

Будова філаментів і міофібрил

Саркоплазма поперечносмугастих м'язових волокон містить поздовжньо орієнтовані міофібрили, побудовані з білкових філаментів (ниток) 2-х типів – товстих і тонких. Скорочення м'язових волокон здійснюється саме за рахунок ковзання товстих і тонких ниток назустріч одні одному. Їх довжина при цьому залишається незмінною. Хімічну енергію для такого ковзання ниток постачає процес гідролізу АТФ до АДФ і фосфату.

Скорочення і розслаблення м'язових волокон регулюються концентрацією іонів Ca^{2+} у саркоплазмі. Таким чином, скоротлива система м'язів забезпечує перетворення хімічної енергії в механічну.

Товсті філаменти складаються з довгих паличкоподібних молекул білка міозину.

Кожна молекула побудована з 2-х важких (молекулярна маса – 200 000 Da) і 4-х легких (молекулярна маса – 16000-25000 Da) поліпептидних ланцюгів. Важкі ланцюги на більшій частині довжини мають спіральну структуру і закручені один навколо одного, утворюючи довгий стержень ("хвіст" молекули).

Кінець важкого ланцюга утворює разом із 2-ма легкими ланцюгами глобулярну голівку молекули. Таким чином, кожна молекула міозину має довгий хвіст і подвійну голівку. Довжина молекули – 150 нм, товщина – приблизно 2 нм. Молекула міозину може згинатись на певній ділянці так, що голівка і частина хвоста повертаються, як на шарнірі. Міозин має властивість ферменту АТФази. Активний каталітичний центр локалізований у голівках молекули і містить у зв'язаному стані молекулу АТФ.

Приблизно 400 паличкоподібних молекул міозину об'єднуються в товстий філамент.

Молекули розміщені паралельно, причому половина з них звернена голівками до одного кінця філамента, а друга половина – до іншого. По довжині філамента молекули дещо зсунуті одна відносно одної, їхні голівки розташовані по спіралі й утворюють виступи на поверхні ниток. Голівки відсутні в серединній частині філамента. Довжина товстих міозинових філаментів – приблизно 1,5 мкм, діаметр – 10-14 нм.

До складу тонких філаментів входять білки актин, тропоміозин і тропонін.

Відомі дві форми актину: глобулярний G-актин і фібрилярний F-актин. Молекули глобулярного актину (молекулярна маса – 42000 Da, діаметр – приблизно 5 нм)

нековалентно з'єднуються, утворюючи F-актин. Два ланцюги F-актину закручені один навколо одного в спіраль.

Кожна молекула G-актину має центр зв'язування, який у стані спокою заблокований. У поздовжньому жолобку спіралі F-актину розміщена паличкоподібна молекула білка тропоміозину. З однією молекулою тропоміозину завдовжки приблизно 41 нм контактують 7 пар глобулярного актину. Крім того, така структура включає 1 молекулу глобулярного білка тропоніну, який складається із 3-х субодиниць (С, І, Т). Ці структури об'єднуються кінець до кінця в тонкі філаменти завдовжки 1 мкм. Тропонін і тропоміозин – регуляторні білки, за допомогою яких запускається і виключається утворення поперечних містків між актином і міозином.

Міофібрили містять приблизно 2500 філаментів. Товсті й тонкі філаменти розміщені в міофібрилах упорядкованим чином. На 1 товсту міозинову нитку припадає 2 тонких (при поздовжньому розрізі). На поперечному розрізі тонкі філаменти утворюють шестикутник, у центрі якого розташований товстий філамент. У саркомері, структурній одиниці міофібрили, товсті міозинові нитки розміщені в смузі А, їх обидва кінці вільні, а тонкі нитки – у І-смузі й одним кінцем прикріплені до Z-пластинок.

Молекулярні механізми скорочення м'язового волокна

Скорочення м'яза ініціюється потенціалом дії, який поширюється від нейром'язового синапсу в обох напрямках вздовж м'язового волокна. Через систему Т-трубочок нервовий сигнал передається на цистерни саркоплазматичної сітки і спричиняє зміни проникності мембран для іонів Ca^{2+} і вихід їх у саркоплазму. У стані спокою концентрація Ca^{2+} у саркоплазмі становить менше як 10^{-7} моль/л. Внаслідок виходу іонів Ca^{2+} із цистерн концентрація їх у саркоплазмі швидко досягає 10^{-5} моль/л, тобто зростає в сотні раз. Іони Ca^{2+} приєднуються до кальційзв'язувальної субодиниці тропоніну тонких філаментів, що зумовлює зміну конформації білка. Це, у свою чергу, спричиняє переміщення молекули тропоміозину по жолобку тонкого філамента, в результаті чого на молекулах глобулярного актину в складі F-актину відкриваються центри зв'язування з голівками міозину товстих ниток.

Міозинові голівки із зв'язаними в АТФазному центрі молекулами АТФ приєднуються до найближчих молекул G-актину тонких ниток. Утворюються поперечні містки. Внаслідок взаємодії актину і міозину АТФазний центр міозинових голівок активується, гідролізує АТФ до АДФ і Фн, які вивільняються з каталітичного центру. Це супроводжується зміною конформації міозину, згинанням голівки молекули в ділянці шарніру. Оскільки міозинова голівка зв'язана з молекулою актину, її рух протягує тонкий філамент вздовж міозинового. Зв'язування в АТФазному центрі голівки міозину нової

молекули АТФ викликає розрив поперечних містків і відновлення вихідної конформації молекули міозину. Зв'язування голівки з наступною молекулою актину тонких ниток починає новий цикл. Амплітуда кожного такого переміщення становить близько 11 нм, а частота – приблизно 50 разів на секунду. Одночасна, але не синхронна робота великої кількості міозинових голівок зумовлює за рахунок енергії гідролізу АТФ ковзання тонких і товстих ниток назустріч одні одним і як результат цього – скорочення м'язового волокна.

Коли на волокно перестають надходити нервові імпульси, вихід Ca^{2+} із цистерн припиняється, а АТФаза мембран саркоплазматичної сітки, що функціонує як кальцієва помпа, переносить іони Ca^{2+} за рахунок енергії АТФ (проти градієнта концентрації) із саркоплазми назад у цистерни.

Вміст цієї Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази в мембрані ретикулума становить 95 % усіх білків мембрани. При зниженні концентрації Ca^{2+} у саркоплазмі до 10^{-7} моль/л комплекс Ca^{2+} -тропонін дисоціює, тропоміозин зсувається по жолобку тонкого філамента на вихідне місце, блокуючи центри зв'язування на молекулах актину голівок міозину. Всі поперечні містки розриваються, і волокно розслаблюється. Таким чином, АТФ необхідний і для скорочення м'язів, і для їх розслаблення. При недостатці АТФ містки між актином і міозином не розриваються і філаменти фіксуються в з'єднаному положенні (контрактура м'яза). Цим пояснюється трупне окоченіння після смерті.

Скорочення гладеньких м'язів

Клітини гладеньких м'язів (міоцити) містять тонкі актинові й товсті міозинові філаменти, але вони не утворюють упорядкованих міофібрил, як у поперечносмугастій м'язовій тканині. Тонкі філаменти містять тропоміозин, але в них немає тропоніну. Для скорочення гладеньких м'язів необхідним є підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у цитоплазмі міоцитів. Це досягається надходженням позаклітинного Ca^{2+} через потенціалзалежні Ca^{2+} -канали. При концентрації 10^{-5} моль/л іони Ca^{2+} зв'язуються з білком кальмодуліном і їх комплекс активує фермент кіназу міозину. Остання каталізує реакцію фосфорилування легких ланцюгів міозину, після чого відбувається взаємодія голівок міозину з актиновими нитками, в результаті скорочуються міоцити. Швидкість скорочення гладенької м'язової тканини в 100-1000 разів менша, ніж у поперечносмугастих м'язах, що зумовлено повільним включенням механізму взаємодії міозину з актином. При зниженні концентрації Ca^{2+} в міоцитах комплекс Ca^{2+} -кальмодулінкіназа дисоціює, а від міозину відщеплюються фосфорні залишки під дією фосфатази. Активність кінази міозину зменшується при включенні аденілатциклазної системи.

Джерела енергії м'язової роботи

Джерелом енергії для скорочення і розслаблення м'язів усіх типів є АТФ. У стані спокою м'язи містять близько 5 мкмоль АТФ на 1 г тканини й у 3-8 разів більше іншої високоенергетичної сполуки – креатинфосфату. Останній утворюється з АТФ і креатину за реакцією, яку каталізує креатинкіназа:

Реакція зворотна: коли наявний у м'язах АТФ використовують для роботи, креатинфосфат під дією креатинкінази швидко передає фосфатну групу на АДФ, завдяки чому відновлюється вихідний рівень АТФ. Утворення АТФ із креатинфосфату і АДФ – це найшвидший шлях генерації АТФ в умовах скорочення м'язів. Крім м'язової тканини, креатинфосфат синтезується тільки в нервовій, але в значно меншій кількості.

Таким чином, м'язи, порівняно з іншими тканинами, запасують більший рівень макроергічних сполук, що має значення для дуже швидкого переходу скелетних м'язів від стану спокою до максимальної активності, коли потреба в АТФ зростає у 20-200 разів. Але запасу АТФ і креатинфосфату вистачає тільки на 6-10 с інтенсивної роботи скелетних м'язів. Ресинтез АТФ у м'язах, які працюють, забезпечується, залежно від умов, окисним або субстратним фосфорилуванням.

М'язові волокна поділяють на червоні, білі та проміжні. М'язи людини здебільшого містять усі 3 типи волокон, але в різних співвідношеннях.

Саркоплазма червоних волокон містить багато міоглобіну та численні мітохондрії. Саме міоглобін забарвлює м'язові волокна в червоний колір. Цей гемовмісний білок має значно вищу спорідненість із киснем, ніж гемоглобін, а крива насичення киснем міоглобіну – гіперболічної форми. Тому міоглобін приймає кисень від оксигемоглобіну і зберігає у зв'язаному вигляді. У процесі скорочення м'яза, коли потреба в кисні зростає і внутрішньоклітинний парціальний тиск кисню падає, O₂ дисоціює з комплексу з міоглобіном і використовується для тканинного дихання в мітохондріях. Білі волокна містять менше міоглобіну та мітохондрій, але більше глікогену і гліколітичних ферментів. Тому для червоних волокон характерне аеробне окиснення субстратів, а для білих – анаеробний розпад глікогену і глюкози. Крім того, в білих волокнах більша АТФазна активність міозину. М'язи, в яких переважають червоні волокна, скорочуються повільніше, але довго і без ознак втоми. М'язи, що складаються здебільшого з білих волокон, швидко переходять від стану спокою до максимальної активності, скорочуються значно швидше, але раніше втомлюються, оскільки вичерпуються запаси глікогену, а глюкоза з крові надходить повільно.

Енергетичний обмін у серцевому м'язі

Скоротливі клітини серцевого м'яза (міокарда) містять усі структури, характерні для волокон поперечносмугастого скелетного м'яза: ядра, міофібрили, побудовані з актинових і міозинових філаментів, мітохондрії, саркоплазматичну сітку. Але, порівняно зі скелетними

м'язовими волокнами, міофібрил менше, а мітохондрій значно більше. Останні становлять близько 40 % сухої маси серця. Для роботи серцевого м'яза характерне постійне ритмічне чергування процесів скорочення і розслаблення. Необхідний АТФ утворюється майже повністю за рахунок окисного фосфорилування, тобто аеробним шляхом. У стані спокою серце споживає за 1 хв 8-10 мл O₂ на 100 г тканини, що приблизно в 15 разів більше від споживання кисню іншими тканинами.

Субстратами окиснення в міокарді є широке коло сполук: вищі жирні кислоти, глюкоза, кетонів тіла, молочна і піровиноградна кислоти, які постачаються кров'ю. Але головним субстратом є жирні кислоти, особливо в стані спокою. На окиснення жирних кислот використовується 60-70% спожитого міокардом кисню. При фізичному навантаженні відносний внесок жирних кислот в енергетичний обмін міокарда знижується, але абсолютне їх споживання навіть зростає. Під час навантаження збільшується утилізація глюкози і молочної кислоти, яка надходить у венозну кров із скелетних м'язів. Так, при інтенсивній фізичній роботі частка лактату в енергетичному обміні міокарда може досягати 65-90 %. Відповідний напрямок лактатдегідрогеназної реакції, тобто перехід молочної кислоти в піровиноградну, забезпечується наявним у серцевому м'язі ізоферментом ЛДГ 1, який використовує як субстрат лактат. Потім піруват зазнає окиснювального декарбоксілювання в мітохондріях. Утилізуючи молочну кислоту, серце не тільки отримує енергію, а й сприяє підтриманню постійної величини рН крові. Серцевий і скелетні м'язи містять ферменти окиснення ацетоацетату і бета-гідроксибутирату (кетонів тіл), частка яких у продукції енергії становить до 5 %.

Креатинфосфат у серцевому м'язі відіграє подвійну роль: енергетичного резерву і переносить енергію з мітохондрій до міофібрил. Синтезований шляхом окисного фосфорилування в мітохондріях АТФ переноситься транслоказаю через внутрішню мембрану мітохондрій і під дією креатинкінази, яка зв'язана з внутрішньою стороною зовнішньої мембрани, передає макроергічний фосфатний залишок креатину з утворенням креатинфосфату. Останній дифундує в цитоплазму до міофібрил, де розчинна форма креатинкінази каталізує взаємодію креатинфосфату з АДФ, утвореним при скороченні.

Біохімічні зміни при інфаркті міокарда

Зменшене постачання міокарда кров'ю (ішемія) зумовлює порушення в ньому обміну речовин. Оскільки запаси кисню в міокарді вкрай низькі (міоглобін зв'язує приблизно 0,5 мл O₂ на 100 г м'язової тканини), при ішемії дуже швидко розвивається гіпоксія і припиняється продукування АТФ шляхом окисного фосфорилування. Вміст креатинфосфату і АТФ в ураженій ділянці міокарда швидко зменшується. У початковій стадії ішемії внаслідок дії адреналіну і норадреналіну стимулюється через систему "аденілатциклаза-цАМФ" утворення активної форми фосфорилази. Зниження концентрації АТФ і підвищення АМФ активують ключовий фермент гліколізу – фосфофруктокіназу. У результаті глікоген

інтенсивно розщеплюється до молочної кислоти. Таким чином, при гіпоксії в міокарді замість використання лактату відбувається його утворення. Деякий час потреба міокарда в АТФ частково покривається за рахунок гліколізу, але збільшення вмісту лактату стимулює розвиток ацидозу, що гальмує активність фосфофруктокінази. У результаті розпад глікогену і гліколітичне утворення АТФ поступово припиняються.

Нестача АТФ і закислення середовища зумовлюють порушення перенесення іонів через мембрани: в клітини надходять іони Na^+ , Cl^- , виходять іони K^+ . У ранній фазі ішемії зменшується кількість іонів Ca^{2+} , які надходять у клітини через потенціалзалежні кальцієві канали. Внаслідок ацидозу іони Ca^{2+} звільняються з комплексів з тропоніном, гальмується АТФазна активність міозину, актоміозин дисоціює. Усе це зумовлює зниження скоротливості міокарда. При тривалій ішемії пошкодження мембрани саркоплазматичного ретикулула і плазматичної мембрани викликає надходження Ca^{2+} в цитоплазму за градієнтом концентрації. Зростання вмісту в клітині Na^+ і Ca^{2+} (іонів з високою гідрофільністю), а також лактату, пірувату, продуктів розпаду АТФ і креатинфосфату зумовлює надходження в клітини міокарда рідини, набухання клітин і клітинних органел. Зростає інтенсивність перекисного окиснення ліпідів мембран, їх проникність, ферменти виходять із клітин у кров. Тривала ішемія призводить до незворотних ушкоджень міокарда.

Для діагностики інфаркту міокарда використовують визначення у плазмі крові креатинкінази, аспартатамінотрансферази, ізоферментів лактатдегідрогенази (ЛДГ1 і ЛДГ2), які виділяються в кров із міокардіоцитів. Специфічним критерієм є визначення МВ-ізоферменту креатинкінази, рівень якого досягає максимального через 6 год після інфаркту.

Але підвищений рівень МВ-креатинкінази зберігається недовго (приблизно 12 год). Пізніше і в значно більшій кількості звільняється ізофермент ММ-креатинкіназа, спільний для скелетних і серцевого м'язів. Сумарна креатинкіназна активність плазми крові досягає максимального рівня через 24-48 год і утримується 3-5 днів. У 10-100 разів, порівняно з нормою, зростає при інфаркті міокарда активність АсАТ, причому максимальний рівень досягається через 1-2 дні й утримується 4-6 днів. Вміст ЛДГ1 досягає максимального через 2-3 дні після інфаркту і зберігається підвищеним 7-12 днів.

ЛДГ1 каталізує також реакцію, в якій як субстрат бере участь не тільки молочна, але і бета-оксимасляна кислота. Тому в деяких лабораторіях вимірюють активність оксibuтиратдегідрогенази (ОБДГ) як показника ЛДГ1.

Біохімічні зміни при м'язових дистрофіях

Характерною ознакою м'язових дистрофій є порушення метаболізму креатину, що проявляється утворенням меншої кількості креатинфосфату і виділенням із сечею великої кількості креатину. В організмі людини щоденно синтезується 1-2 г креатину, з яких тільки

незначна кількість (до 150 мг) виводиться із сечею в незмінному вигляді, а більшість – у формі креатиніну. Останній утворюється неферментативним дефосфорилуванням креатинфосфату.

Добова кількість креатиніну в сечі здорових людей залежить від маси м'язів і становить для чоловіків 18-32 мг на 1 кг маси тіла, для жінок – 10-25 мг. У кожного індивідуума ця величина досить постійна. Креатинін не абсорбується в ниркових каналцях, тому вміст креатиніну в сечі віддзеркалює фільтраційну здатність нирок. При порушенні цієї функції нирок (хронічний нефрит) збільшується вміст креатиніну в крові, що вказує на ниркову недостатність. При м'язових дистрофіях утворення і виведення креатиніну знижуються, а зростає кількість у сечі креатину. При зменшенні маси м'язів внаслідок голодування, діабету, гіповітамінозу Е, променевої хвороби, гіпертиреозу також зростає кількість креатину, що виводиться із сечею, і зменшується – креатиніну. Зазначимо, що креатин виділяється із сечею в дітей раннього віку та в жінок під час вагітності і після пологів.

Діагностичною ознакою м'язових дистрофій є також зростання активності в плазмі крові характерних для м'язів ферментів – креатинкінази й амінотрансфераз. Активність креатинкінази в ранній стадії хвороби може перевищувати норму в 10 разів і більше. Пізніше, коли значна частина м'язової тканини зазнає патологічних змін, рівень креатинкінази знижується, іноді до норми.

КОЛАГЕН, ЕЛАСТИН І ПРОТЕОГЛІКАНИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Загальна характеристика

Сполучна тканина надзвичайно поширена в організмі. Вона є у всіх органах і служить основою для їх утворення та виправлення пошкоджень. До сполучнотканинних утворень відносять шкіру, підшкірну жирову тканину, кістки, зуби, фасції, строму паренхіматозних внутрішніх органів, нейроглию, стінки великих кровоносних судин тощо.

Усі різновиди сполучної тканини містять клітини, волокнисті структури і основну міжклітинну речовину.

Волокна побудовані із фібрилярних білків колагену і еластину, а вуглеводно-білкові комплекси, протеоглікани, утворюють основну міжклітинну речовину. Вуглеводними компонентами протеогліканів є гетерополісахариди глікозаміноглікани (стара назва мукополісахариди). Основні низькомолекулярні компоненти сполучної тканини – вода й іони натрію. Вміст волокнистих структур, основної речовини й води неоднаковий у різних видах сполучної тканини. В середньому частка основної міжклітинної речовини в організмі складає 20 % маси тіла, а вся сполучна тканина – близько 50 % маси тіла. З віком у сполучній тканині зменшується вміст води і глікозаміногліканів, а зростає вміст колагену; одночасно змінюються фізико-хімічні властивості волокон.

Макромолекули, із яких побудовані волокнисті структури, і основна речовина сполучної тканини, синтезуються в клітинах (фібробластах, хондробластах тощо). Після виходу із клітин в міжклітинний простір окремі макромолекули внаслідок міжмолекулярної

взаємодії утворюють складніші структури (комплекси протеогліканів, волокна, агрегати протеогліканів, глікопротеїнів і волокнистих елементів). Розпад макромолекул відбувається під дією ферментів лізосом (протеїназ, глікозидаз, сульфатаз). Швидкість оновлення для глікозаміногліканів складає декілька днів чи тижнів, а для колагену – декілька місяців.

В основі ряду спадкових захворювань (мукополісахаридозів) лежить відсутність чи недостатня активність різних ферментів, які розщеплюють окремі глікозаміноглікани; останні накопичуються в сполучній тканині. Інші спадкові хвороби, досить рідкісні, зумовлені порушеннями утворення колагенових волокон, дефектами в їх структурі (синдром Марфана, Елерса-Данлоса, незавершений остеогенез). При недостатності в організмі вітаміну С також порушується формування колагенових волокон, проявляються клінічні симптоми цинги. Та значно поширенішими є системні хвороби сполучної тканини (колагенози), які розвиваються внаслідок аутоімунних порушень і характеризуються пошкодженнями як волокнистих структур, так і основної міжклітинної речовини, клітин і мікроциркуляторного русла.

Структура колагену

Фібрилярний білок колаген – найпоширеніший білок в організмі людини. Молекула колагену (іноді її називають тропоколагеном) має довжину близько 300 нм, товщину – 1,5 нм, молекулярну масу приблизно 300 000 дальтон, вона побудована з трьох поліпептидних ланцюгів, що мають форму лівозакрученої спіралі з трьома амінокислотними залишками на один виток, тобто відрізняється від альфа-спіралі глобулярних білків. Кожний ланцюг містить приблизно 1000 амінокислотних залишків, з яких 33 % становить гліцин, близько 21 % – пролін і оксипролін, 11 % – аланін і тільки приблизно 35 % – усі інші амінокислоти. Послідовність амінокислот у ланцюзі досить регулярно повторюється: майже у кожному 3-му положенні знаходиться залишок гліцину, часто зустрічаються трипептидні фрагменти – гліцин-Х-пролін, гліцин-Х-оксипролін, гліцин-пролін-оксипролін, де Х – інші амінокислоти. Оксипролін, за винятком колагену і еластину, дуже рідко зустрічається в інших білках. Колаген містить ще одну рідкісну амінокислоту – оксилізін.

Колаген – складний білок, глікопротеїн, в якому до частини залишків оксилізіну поліпептидного ланцюга 0-глікозидним зв'язком приєднуються вуглеводи – моносахарид галактоза або дисахарид галактозилглюкоза.

Надзвичайно високий вміст у колагені гліцину – амінокислоти, в якій відсутня R-група, й імінокислот (проліну та оксипроліну), які утворюють вигини в поліпептидних ланцюгах, що зумовлює унікальну структуру молекули колагену – триланцюгову спіраль. Між ланцюгами за рахунок СО- і NH-груп пептидних зв'язків, а також ОН-групи оксипроліну, виникають водневі зв'язки, які стабілізують спіраль. Молекули колагену (тропоколагену) розташовуються регулярним чином у поздовжньому і поперечному напрямках і

утворюють фібрили, з яких послідовно формуються пучки фібрил, волокна і пучки волокон. Молекули в паралельних ланцюжках фібрили зміщені одна відносно одної приблизно на 1/4 довжини (64 нм). Цим зумовлюється характерна для колагенових фібрил поперечна посмугованість з періодом повторюваності 64 нм.

У колагенових фібрилах утворюються поперечні ковалентні зшиви. Спосіб їх виникнення такий. Спочатку мідьвмісний фермент лізілоксидаза каталізує реакцію окиснювального дезамінування залишків лізину й оксилізину з утворенням альдегідних форм – аллізину і оксиаллізину. Останні взаємодіють між собою або з іншими залишками лізину чи оксиаллізину, утворюючи поперечні зшиви декількох типів (рис.). Поперечні зв'язки зшивають як поліпептидні ланцюги у молекулі тропоколагену, так і розміщені поряд у фібрилах молекули.

При рідкісній спадковій хворобі (синдром Елерса-Данлоса, тип V) внаслідок відсутності чи зниженої активності лізілоксидази в колагенових фібрилах зменшене число поперечних зв'язків і механічні властивості волокон погіршені.

Колагенові фібрили різними способами організовані у волокнах сполучної тканини, залежно від їх біологічної функції.

Біосинтез колагену

Поліпептидні ланцюги молекул колагену синтезуються на рибосомах, зв'язаних із мембранами ендоплазматичного ретикулума, в клітинах фібробластичного ряду сполучної тканини. Спочатку синтезуються високомолекулярні попередники (проколагени), які мають додаткові пептидні послідовності з обох кінців ланцюга. Амінокислотний склад цих ділянок (пропептидів) відрізняється від складу основного ланцюга. Зокрема, вони містять залишки цистеїну. Одночасно з ростом поліпептидного ланцюга відбувається реакція гідроксилування деяких залишків проліну і лізину, яку каталізують, відповідно, пролін- і лізингідроксилаза. Для дії ферментів необхідні як субстрати молекулярний кисень і альфа-кетоглутарова кислота, а як кофактори – іон Fe^{2+} і аскорбінова кислота. При недостатності в організмі вітаміну С гальмуються гідроксилування і утворення поперечних зв'язків, а в результаті погіршуються механічні властивості колагенових волокон. Аналогічні зміни спостерігаються при спадковому дефіциті лізингідроксилази (синдром Елерса-Данлоса, тип VI).

Після гідроксилування до частини залишків оксилізину і оксипроліну приєднуються галактоза і глюкоза. Реакцію глікозилування каталізують відповідні глікозилтрансферази в каналцях гранулярної ендоплазматичної сітки, куди потрапляють поліпептидні ланцюги проколагену. Після гідроксилування і глікозилування поліпептидні ланцюги формують триланцюгову спіраль, чому сприяє утворення дисульфідних зв'язків між ланцюгами на С-кінцях. Проколаген секретується в складі міхурців із клітини в міжклітинний простір, де під

дією протеолітичних ферментів (проколагенпептидаз) відщеплюються кінцеві пропептиди. Утворені молекули тропоколагену формують фібрили, які прошиваються поперечними ковалентними зв'язками. В структурну організацію колагенових волокон вносять вклад зв'язані з колагеном протеоглікани. Із кожним колагеновим мономером зв'язується за рахунок електростатичної взаємодії від 2 до 5 полісахаридних ланцюгів. Протеоглікани, вірогідно, захищають колаген від дії колагеназ і протеаз.

Еластин

Білок еластин – основний складник еластичних волокон, яких багато у зв'язках, стінках великих артерій, легенях. Його молекули містять приблизно 800 амінокислотних залишків, мають глобулярну форму, діаметр – 2,8 нм. Вони об'єднуються у волокнисті тяжі за допомогою жорстких поперечних зшивок. У склад волокон входять глікопротеїни, які впливають на просторову організацію молекул еластину у волокнах.

Як і колаген, еластин містить багато гліцину і аланіну, трохи менше проліну, більше валіну; відсутні оксилізін, цистеїн. Поліпептидний ланцюг складається із багатьох залишками гліцину спіральних ділянок, розділених коротшими, які містять залишки лізину й аланіну. Саме залишки лізину беруть участь в утворенні поперечних ковалентних зв'язків. Для цього 3 залишки лізину окиснюються ферментативним шляхом до альдегідів (аллізинів), а потім конденсуються з четвертим залишком лізину: утворюються гетероциклічні сполуки, які називаються десмозином чи ізодесмозином.

Ці нестандартні амінокислоти відкриваються у гідролізаті еластину. В утворенні десмозину і ізодесмозину беруть участь залишки лізінів з 2, 3 чи 4 різних поліпептидних ланцюгів (молекул еластину), зшиваючи їх у сіткову структуру, здатну зворотно розтягуватись у всіх напрямках у два і більше раз. Розтягнення забезпечується збільшенням довжини спіральних ділянок поліпептидних ланцюгів, яка при знятті навантаження повертається до вихідної величини. Еластинові волокна, хоч набагато слабші за колагенові, досить міцні на розрив завдяки ковалентному характеру зв'язків. З віком еластичність їх знижується.

Структура і функції протеогліканів

Основну міжклітинну речовину сполучної тканини утворюють протеоглікани, що складаються з невеликої білкової частини, до якої ковалентними зв'язками приєднані полісахаридні ланцюги (декілька десятків, а інколи більше 100). Молекулярна маса протеогліканів може досягати десятків мільйонів. На відміну від глікопротеїнів, у протеогліканах основна частина маси припадає на вуглеводну частину (до 93-97 %).

Глікозаміноглікани (або кислі мукополісахариди) – це полісахариди, які побудовані з великої кількості однакових дисахаридних одиниць. Оскільки до складу дисахаридних

одиниць входять два різні мономери, глікозаміноглікани відносяться до гетерополісахаридів. Звичайно дисахаридна одиниця складається з аміноцукру (N-ацетилглюкозаміну чи N-ацетилгалактозаміну) й уронової кислоти (глюкуронової чи ідурунової). До аміноцукрів в 4-чи 6-му положенні часто приєднаний залишок сульфату.

Відомі 7 типів глікозаміногліканів, які відрізняються за мономерами, типом глікозидних зв'язків, а також за кількістю і місцем приєднання сульфатних груп.

До складу кератансульфату замість уронової кислоти входить галактоза. Із усіх типів тільки гіалурунова кислота не містить залишків сульфатів. У гепарині частина глюкозамінних залишків містить N-сульфатні групи, а не N-ацетильні. Гепарансульфат має менше, ніж гепарин, N- і O-сульфатних груп. Крім того, в гепарансульфаті переважає глюкуронова кислота, а в гепарині – ідурунова.

Глікозаміноглікани добре розчинні у воді з утворенням в'язких розчинів. Величина в'язкості залежить від форми і розмірів молекул. Найбільша в'язкість характерна для розчинів гіалурунової кислоти, довгі ланцюги якої укладаються неупорядкованим чином і займають великий простір, заповнений, в основному, молекулами води. Високий вміст гіалурунової кислоти знайдено в склоподібному тілі ока, слизовій тканині пупкового канатика зародка, синовіальній рідині. Желеподібна структура розчину гіалурунової кислоти забезпечує функцію синовіальної рідини у суглобах як мастила, що зменшує тертя суглобових поверхонь.

Гепарин відрізняється від інших глікозаміногліканів за локалізацією в тканинах та функціями.

Синтезується він тканинними базофілами (інакше огрядними клітинами) і знаходиться в гранулах. Ці клітини часто локалізуються за ходом кровоносних судин мікроциркуляторного русла. Під час дегрануляції тканинні базофіли викидають гепарин у міжклітинний простір. Гепарин бере участь в регулюванні коагуляції крові. Він підвищує звільнення в плазму ферменту ліпопротеїніпази, зв'язаної з стінками капілярів, і, таким чином, сприяє гідролізу тригліцеридів хіломікронів і ЛПДНГ. Антикоагуляційний ефект гепарину полягає в посиленні дії інгібітора факторів коагуляції антитромбіну III. Гепарин використовується в клінічній практиці як антикоагулянт.

Основну міжклітинну речовину складають протеогліканові агрегати з гіалурунової кислоти, низькомолекулярних білків і великої кількості мономерних субодиниць протеогліканів. На частку останніх припадає до 99 % маси агрегатів. Мономерні протеогліканів побудовані з білка (так званого "корового") і ковалентно зв'язаних із ним полісахаридних ланцюгів сульфатованих глікозаміногліканів. Молекули хондроїтинсульфатів приєднані O-глікозидним зв'язком між ксилозою і серином поліпептидного ланцюга. Ксилоза не входить до дисахаридних одиниць, а виконує функцію додаткового складника, який зв'язує полісахарид із білком. Інші глікозаміноглікани можуть приєднуватись глікозидними зв'язками між N-ацетилглюкозаміном чи N-ацетилгалактозаміном і серином чи аспарагіном поліпептиду. В

типовому протеоглікані хрящової тканини до білка приєднано приблизно 150 молекул хондроїтинсульфатів і кератансульфатів.

Протеоглікани різних тканин (шкіри, хрящів, сухожиль, зв'язок, кісток, стінок судин, внутрішніх органів) розрізняються молекулярною масою, розмірами, набором глікозаміногліканів, відносним вмістом білка.

Обмін протеогліканів

Синтез протеогліканів подібний до синтезу глікопротеїнів. Спочатку "коровий" білок синтезується на рибосомах, зв'язаних з ендоплазматичним ретикулом (ЕР). До поліпептидного ланцюга в ЕР послідовно під дією специфічних глікозилтрансфераз приєднуються моносахаридні залишки. Процес продовжується в апараті Гольджі. Після утворення полісахаридного ланцюга певної довжини відбувається приєднання залишків сірчаної кислоти до моносахаридів. Реакція каталізується сульфотрансферазами, а донором служить 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат (ФАФС). Молекули протеогліканів потрапляють у гранули і секретуються з клітин. У міжклітинному просторі відбувається об'єднання складників протеогліканових агрегатів, а також взаємодія їх із колагеновими волокнами.

На обмін протеогліканів і колагену в сполучній тканині впливають ряд гормонів. Так, гормон росту стимулює синтез протеогліканів і колагену. Дія його опосередковується соматомединами. Синтез глікозаміногліканів знижується при недостатності інсуліну. Глюкокортикоїди пригнічують синтез протеогліканів і колагену у сполучній тканині, кістках, шкірі, а також підвищують катаболізм білків у цих тканинах. Тому при гіперфункції кори надниркових залоз спостерігаються потовщення шкіри та кровоносних судин, остеопороз. На клітинному рівні гормон росту стимулює проліферацію фібробластів, а глюकोкортикоїди гальмують.

У тканинах організму протеоглікани постійно оновлюються. Розпад відбувається в лізосомах, куди протеоглікани потрапляють шляхом ендоцитозу. Білкова частина розщеплюється катепсинами, а вуглеводна – специфічними глікозидазами. Гіалуронідаза ссавців гідролізує альфа-1,4-глікозидні зв'язки між дисахаридними одиницями в гіалуронової кислоті, а також у хондроїтинсульфатах, з утворенням тетрасахаридів, які під дією інших глікозидаз розпадаються до моносахаридів. Від сульфатованих моносахаридів спочатку усувається під дією сульфатаз сульфат. Генетично зумовлена недостатність навіть однієї лізосомальної глікозидази викликає аномальне накопичення в клітинах субстратів і виникнення багатьох клінічних ознак. Продукти неповного розщеплення глікозаміногліканів у підвищеній кількості виводяться з сечею. Ці спадкові хвороби називаються мукополісахаридозами.

Відомо понад 8 типів мукополісахаридозів із різними клінічними ознаками: малорухомі суглоби, деформації скелета, мутна рогівка ока, низький ріст, затримка розумового розвитку.

Діагностика окремих типів ґрунтується на ідентифікації метаболітів у сечі та виявленні дефектів ферментів у культурі фібробластів. Мукополісахаридози можна діагностувати і під час вагітності шляхом визначення активності відповідних ферментів у клітинах амніотичної рідини. Розробляють методи заміної терапії мукополісахаридозів ферментами.

Рекомендована література

Базова

1. Губський Ю. І. Біологічна хімія. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
2. Biochemistry. R.K.Murray, D.K.Granner, P.A.Mayes, V.W.Rodwell. – Prentice-Hall International Inc., 2003
3. Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2014). *Medical Biochemistry E-Book*. Elsevier Health Sciences.- 636 с
4. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини. Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 744 с.
5. Біохімічні показники у нормі і при патології. Навчальний довідник / За ред. СклярOVA О.Я. – К.: Медицина, 2007. – 320 с.
6. Lehninger A. Principles of Biochemistry. – New York. – W.H.Freeman and Company. – 2005. – 1010 p.
7. О.Я. СклярOV, Н.В. Фартушок, Л.Д. Сойка, І.С. Смачило. Біологічна хімія біохімічними методами дослідження. – К.: Медицина, 2009. – 352 с.
8. Delvin T. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. Willey-Liss, Inc. - 1992.
9. Textbook of Biochemistry with Clinical correlations ed. T.M. Devlin, 3rd edition, a. USA, 2005, - 1185p

