

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. М.І. ПИРОГОВА

КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ТА ЗАГАЛЬНОЇ ХІМІЇ

# НАВЧАЛЬНО – МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК З БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

*ЧАСТИНА ПЕРША*



Вінниця 2019

Навчально-методичний посібник складено співробітниками кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ у відповідності до типових навчальних програм та навчального плану для вищих медичних закладів освіти України III-IV рівнів акредитації для спеціальностей лікувальна справа, педіатрія, стоматологія, медична та психологічна реабілітація, фармація.

Обговорено та ухвалено на засіданні кафедри біологічної та загальної хімії, протокол №1 від 28.08.2019 року

Автори:

Д.мед.н., професор Заїчко Н.В., д.мед.н, професор Мельник А.В.

Рецензенти:

Завідувач кафедри патологічної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н., професор Рикало Н.А.

Завідувач кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н., професор Волощук Н.І.

Редакційно-видавнича група ВНМУ:

Відповідальний редактор: Мельник А.В.

## ЗМІСТ

№	РОЗДІЛИ	Стор.
1	Вступ в біохімію	4
2	Біомолекули та клітинні структури	8
3	Ферменти	14
4	Коферменти	27
5	Основні закономірності обміну речовин. Цикл трикарбонових кислот	35
6	Біологічне окиснення. Тканинне дихання та окисне фосфорилювання	40
7	Хімія вуглеводів. Метаболізм вуглеводів та його регуляція	48
8	Хімія ліпідів. Метаболізм ліпідів та його регуляція	75
9	Метаболізм простих білків і амінокислот та його регуляція	104

### Нормативи біохімічних показників, знання яких є обов'язковим

№	Показник	Вміст в плазмі крові в нормі
1	Глюкоза	3,3-5,5 ммоль/л
2	Загальний холестерол	менше 5,0 ммоль/л
3	Альфа-холестерол (холестерол ЛПВЩ)	вище 1,1 ммоль/л
4	Тригліцериди	менше 1,7 ммоль/л
5	Сечовина	3,3-8,3 ммоль/л
6	Амоніак	25-40 мкмоль/л
7	Сечова кислота	0,2-0,3 ммоль/л
8	Гомоцистеїн	менше 15 мкмоль/л
<b>Показник</b>		<b>Активність у нормі</b>
1	Амілаза в сечі за Вольгемуттом	16-64 од.
2	Аланінамінотрансфераза (АЛТ) в сироватці крові за методом Райтмана-Френкеля	0,1- 0,68 ммоль/(год·л)
3	Аспаратамінотрансфераза (АСТ) в сироватці крові за методом Райтмана-Френкеля	0,1-0,45 ммоль/(год·л)

## ВСТУП В БІОХІМІЮ

**1. Біохімія як наука. Об'єкти, завдання та розділи біохімії.** *Біохімія* – це наука, яка вивчає хімічний склад, обмін речовин та енергії, а також молекулярні основи функціонування живих організмів. *Об'єктами вивчення біохімії* є живі організми на різних етапах еволюційного розвитку: віруси, бактерії, рослини, тварини, людина. Основними *завданнями біохімії* є: 1) вивчення хімічного складу живих організмів в нормі та при патології; 2) дослідження обміну речовин та енергії в живих організмах; 3) встановлення біохімічних основ фізіологічних процесів; 4) дослідження структури геному та вивчення молекулярних основ патологічних процесів. Відповідно до завдань виділяють такі *розділи біохімії*: 1) *статична біохімія* – вивчає хімічний склад живих організмів та структуру основних біомолекул; 2) *динамічна біохімія* – досліджує обмін речовин та енергії в тканинах і органах; 3) *функціональна біохімія* – вивчає зв'язок метаболічних процесів в органах і тканинах з їх фізіологічними функціями. Окремо виділяють *біохімію людини (медична біохімія)* – підрозділ біохімії, який вивчає хімічний склад, обмін речовин та енергії, а також молекулярні основи фізіологічних функцій в здоровому і хворому організмі людини. Одним із підрозділів медичної біохімії є *клінічна біохімія*, яка вивчає біохімічні механізми виникнення захворювань, діагностику, прогнозування та біохімічні основи лікування різних патологій.

**2. Методи дослідження в біохімії.** З метою вирішення основних завдань в біохімії користуються хімічними, фізичними, біохімічними, біологічними, імуоферментними та іншими методами.

**Хімічні методи.** Серед хімічних методів виділяють різні види екстракції, перегонки, перекристалізації, які дозволяють проводити виділення та очистку речовин. Також використовують методи якісного та кількісного (титриметричні методи) аналізу речовин.

**Фізичні методи.** В біохімії широко використовують наступні фізичні методи:

- ✓ **Хроматографія:** базується на різній здатності речовин розподілятися між рухомою і нерухомою фазами. Використовується для виділення та очистки речовин, визначення молекулярної маси речовин, кількісного визначення метаболітів в біологічному матеріалі.
- ✓ **Електрофорез:** оснований на здатності заряджених речовин з різною швидкістю рухатись до полюсів (катода чи анода) в електричному полі. Використовується для виділення та очистки речовин, визначення їх молекулярної маси.
- ✓ **Ультрацентрифугування.** В основі цього методу лежить різна швидкість осадження речовин під впливом відцентрового прискорення. Використовується для виділення та очистки речовин, визначення їх молекулярної маси.
- ✓ **Оптичні методи** базуються на здатності розчинів поглинати чи випромінювати світло в певному спектрі. Вони використовуються для кількісного визначення речовин в біологічному матеріалі, оскільки інтенсивність поглинання чи випромінювання світла прямо пропорційна концентрації речовин в розчинах. Серед оптичних методів виділяють абсорбційну та емісійну фотометрію. *Емісійна фотометрія* оснований на вимірюванні світлового потоку, що випромінюється досліджуваною речовиною в енергетично збудженому стані. В основі *абсорбційної фотометрії* лежить вимірювання ступеня ослаблення світлового потоку внаслідок поглинання світла розчином досліджуваної речовини. *Абсорбційна фотометрія* поділяється на такі види: *фотоколориметрія* (вимірювання поглинання забарвленими розчинами світла у видимій частині спектра) та *спектрофотометрія* – це вимірювання поглинання розчинами світла в ультрафіолетовій, видимій та інфрачервоній ділянках спектра (220 – 1100 нм). Спектрофотометрія має ряд переваг перед фотоколориметрією: дає змогу проводити вимірювання в широкому діапазоні довжин хвиль (від 220 до 1100 нм),

досліджувати забарвлені та безбарвні розчини у вузькій частині спектра (в зоні максимального поглинання монохроматичного потоку світла).

- ✓ Електронний парамагнітний резонанс та ядерний магнітний резонанс: оснований на здатності речовин та ядер атомів, що мають неспарені електрони, поглинати електромагнітне випромінювання у зовнішньому магнітному полі. Використовуються для визначення структури речовин.

**Біологічні методи.** Дозволяють на лабораторних тваринах вивчити особливості хімічного складу, обміну речовин та енергії в різних тканинах та органах в нормі та за умов патології.

**Біохімічний метод.** Основним в біохімії є **метод ферментативного аналізу**, в основі якого лежить використання ферментів для кількісного визначення різних речовин в біологічному матеріалі.

**Імуноферментний метод.** В основі цього методу лежить реакція між антигеном та антитілом, тобто специфічне зв'язування антитіл (мічених спеціальними ферментами) з певними речовинами. Використовують для виявлення білків, гормонів, онкомаркерів та інших речовин, що містяться в біологічному матеріалі в дуже малих кількостях.

**3. Біохімічні дослідження в лабораторії.** Біохімічні дослідження складають більше 1/3 всіх лабораторних клінічних досліджень. Вони використовуються для діагностики та прогнозування перебігу різних захворювань, а також для моніторингу ефективності лікувальних заходів.

Матеріалом для біохімічних досліджень є кров, сироватка, плазма, лімфа, сеча, кал, жовч, слина, шлунковий і кишковий сік, піт, жіноче молоко, сім'яна рідина, спинномозкова рідина, внутрішньосуглобова рідина, випіт із серозних оболонок, біоптати (шматочки тканин, взяті прижиттєво під час хірургічних операцій або за допомогою спеціальних пристосувань). Найчастіше матеріалом для клініко-біохімічних досліджень є кров і сеча.

*Принцип забору крові для біохімічних досліджень*

- ✓ Кров рекомендовано брати в умовах основного обміну, тобто вранці ( $8^{00}$  -  $10^{00}$ ) до виконання фізичних навантажень, в спокійному психологічному стані, натще.
- ✓ Інструментарій для забору має бути дезінфікованим та сухим, щоб уникнути гемолізу.
- ✓ Положення тіла при заборі крові – сидяче, оскільки у вертикальному положенні – зростає, а в горизонтальному – знижується вміст загального білка, холестеролу і активність ряду ферментів (лужної фосфатази, аспартатамінотрансферази).
- ✓ Час стискання судин при венопункції має бути мінімальним (оскільки гіпоксія спричиняє зміни окремих біохімічних показників).

**4. Історія розвитку біохімії.** В своєму історичному розвитку біохімія пройшла 4 основні етапи:

- I етап (з давніх часів до 15 ст.): це період практичного використання біохімічних процесів для виготовлення їжі, одягу, предметів домашнього вжитку.
- II етап (з 15 ст. до 2 половини 19 ст.) - період накопичення біохімічних знань. Так, в 16 ст. Парацельс заклав основи ятрохімії (медичної хімії). Він перший почав лікувати венеричні захворювання препаратами ртуті і сірки. В 17 ст. Ван-Гельмонтом було запропоновано поняття ферменти. В 18-19 ст. починає розвиватись статична біохімія.
- III етап (2 половина IX століття - 1 половина XX століття) - це період становлення біохімії як науки. В цей період продовжується нагромадження знань по статичній біохімії. На рубежі IX - XX ст. поряд зі статичною починає розвиватись динамічна біохімія. В 1903 р. вперше Кнейбергом було висунуто поняття «біохімія», хоча ще у 1886 р. Данилевський (вітчизняний біохімік) запропонував цю назву.
- IV етап (сучасний період) характеризується бурхливим розвитком функціональної біохімії, молекулярної біології та генної інженерії.

### ***Всесвітньовідомі нобелівські лауреати по біохімії***

1. Джеймс Самнер – американський біохімік, довів білкову природу ферментів – вперше виділив фермент уреазу в кристалічній формі.
2. Отто Варбург – німецький біохімік, з'ясував біохімічні механізми тканинного дихання.
3. Пітер Мітчел – англійський біохімік, автор хеміосмотичної теорії окисного фосфорилування.
4. Ганс Кребс – німецький біохімік, відкрив цикл трикарбонових кислот, а також цикл синтезу сечовини.
5. Густав Ембден та Отто Мейергоф – німецькі біохіміки, відкрили гліколіз.
6. Джеймс Уотсон та Френсіс Крік – американський біохімік та англійський фізик – фундатори молекулярної біології, розкрили вторинну структуру ДНК.
7. Маршал Ніренберг – американський біохімік, зробив значний внесок в розшифровку генетичного коду.
8. Фредерік Сенгер – англійський біохімік, запропонував метод визначення первинної структури білків, розшифрував первинну структуру інсуліну. Двічі лауреат Нобелівської премії.

### ***Українські вчені біохіміки. Біохімічні школи в Україні***

1. Данилевський – сформулював положення про структуру білків.
2. Горбачевський (із Тернопільщини) – вперше виділив амінокислоти з білків.
3. Палладін – пояснив значення процесів дегідрування субстратів в тканинному диханні.
4. Грабар – у Франції заснував біохімічний інститут, відкрив метод імуноелектрофорезу.
5. Бах (із Золотоноші Черкаської області) – в Москві заснував Інститут біохімії та біохімічний журнал, розробив пероксидну теорію біологічного окислення.
6. Енгельгардт – показав, що процес тканинного дихання супроводжується синтезом АТФ.
7. Беліцер та Цибакова – відкрили коефіцієнт Р/О, який є показником спряження тканинного дихання і окисного фосфорилування.
8. Парнас (львівський біохімік) – відкрив механізм гліколізу.
9. Чаргафф (із Чернівців) виявив, що в молекулі ДНК сума пуринових і піримідинових основ однакова.

Біохімічні школи та товариства розвиваються при кафедрах біохімії медичних, педагогічних та сільськогосподарських університетів, у біохімічних лабораторіях та спеціалізованих закладах. В місті Києві знаходиться інститут біохімії ім. О.В. Палладіна, на базі якого випускається «Український біохімічний журнал», що входить до низки світових видань і цитується в електронній мережі PubMed. На базі кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова функціонує Вінницьке обласне біохімічне товариство. Основними напрямками роботи Вінницької біохімічної школи є наступні: розробка препаратів на основі високодисперсного кремнезему («Силікс»); дослідження процесів біотрансформації ксенобіотиків в нормі та при різних патологічних станах; вивчення метаболічних шляхів обміну сірковмісних амінокислот та гідроген сульфід у нормі та за різних патологій.

### **5. Місце біохімії серед інших дисциплін**

Базовими дисциплінами для розвитку біохімії є фізико-колоїдна хімія, органічна хімія, біофізика, біологія, методи яких широко використовуються для вирішення основних задач біологічної хімії. Біохімія тісно пов'язана з іншими медико-біологічними дисциплінами: для фізіології вона є основою для пояснень фізіологічних функцій на молекулярному рівні; для фармакології – методологічним підґрунтям вивчення механізму дії лікарських засобів. Тісно зв'язана з біохімією і гістологія, про що свідчить наявність гістохімічних методів дослідження структурних компонентів клітин. Біохімія розкриває молекулярні механізми розвитку патологічних станів, дає можливість патогенетично

обґрунтувати вибір методів діагностики та лікування захворювань, тому є теоретичною базою для патологічної фізіології та клінічних дисциплін.

**6. Значення біохімії.** Сучасна біологія і медицина неможлива без знань молекулярної біології і генетики. На їх основі виникла генна інженерія та біотехнологія, які вивчають можливості спрямованих змін генетичного апарату. Створюються різні рекомбінантні ДНК, які використовують для синтезу фізіологічно активних сполук і лікарських речовин - антибіотиків, гормонів, ферментів та інших.

Біохімія є важливою теоретичною дисципліною для майбутніх лікарів, адже допомагає зрозуміти молекулярні основи і механізми фізіологічних і патологічних процесів, сприяє виробленню клінічного мислення. Біохімічні методи дослідження широко використовуються для діагностики захворювань, контролю ефективності лікування.

## **7. Досягнення та перспективи розвитку біохімії**

### *Досягнення біохімії*

1. Розкрито структуру основних біомолекул та їх функції.
2. Досліджено особливості хімічного складу, обміну речовин та енергії в різних органах та тканинах.
3. Розшифровано генетичний код, розкриті етапи передачі генетичної інформації, описаний геном людини.
4. Здійснений хімічний та біологічний (ферментативний) синтез гену *in vitro*. Проведено перенесення генів із одного організму в інший (генетична модифікація), в тому числі і в організм людини.
5. На основі принципів генної інженерії створені лікарські препарати (вакцина проти гепатиту В, інтерферон, інсулін, тканинний активатор плазміногену, еритропоетин та ін.)
6. Використання ДНК-технологій дозволило створити новий напрям лікування спадкових та інфекційних хвороб – генотерапію.
7. Завдяки використанню моноклональних антитіл та ланцюгової полімеразної реакції був здійснений науковий прорив у діагностиці багатьох захворювань: СНІД, туберкульоз, вірусні гепатити, спадкових хвороб тощо.
8. Поява імуноферментних методів дослідження зробила доступним та швидким визначення антигенів збудників інфекційних хвороб, гормонів, антитіл, маркерів пухлинного росту.

### *Перспективи розвитку біохімії:*

- розкриття молекулярно-генетичних механізмів фізіологічних та патологічних процесів;
- удосконалення діагностики хвороб на ранніх стадіях та моніторингу ефективності лікування;
- застосування сучасних біотехнологій для створення нових лікарських речовин;
- використання методів генної інженерії для боротьби зі світовими «епідеміями» - серцево-судинними, злоякісними, алергічними та імунними хворобами (СНІД), цукровим діабетом та для лікування спадкових захворювань;
- вивчення умов приживлення пересаджених тканин та органів з метою розвитку трансплантології.

## **8. Принципи організації та функціонування живої матерії.**

### *Принципи організації живої матерії*

1. Принцип молекулярної економії - комбінація невеликого числа молекул дає безліч макромолекул. Наприклад, мільйони білків складені з 20 амінокислот, а до складу ДНК входять чотири азотистих основи.

2. Принцип простої складності - всі біомолекули складаються з кількох елементів - органогенів (C, H, O, N, S, P).

3. Принцип комплементарності – для утворення та взаємодії біомолекул необхідна просторова відповідність між їх окремими частинами. Приклади: розміщення азотистих основ в ДНК за правилами Чаргаффа; взаємодія макромолекул як «ключ та замок» при утворенні комплексів антиген-антитіло, фермент-субстрат тощо.

#### ***Принципи функціонування живої матерії***

1. Всі реакції в живих організмах підпорядковуються II закону термодинаміки і відбуваються за законом діючих мас.

2. Більшість реакцій в живих організмах є ферментативними, тобто відбуваються за участю ферментів - біокатализаторів переважно білкової природи.

3. Реакції в живих організмах проходять у водному середовищі при відносно невисоких температурах.

4. Енергія в живих організмах виділяється при окисненні поживних речовин (вуглеводів, білків, жирів) і значна її частина акумулюється у вигляді АТФ.

## **БІОМОЛЕКУЛИ ТА КЛІТИННІ СТРУКТУРИ**

### **1. Особливості хімічного складу живих організмів. Поняття про біомолекули та їх роль в живих організмах.**

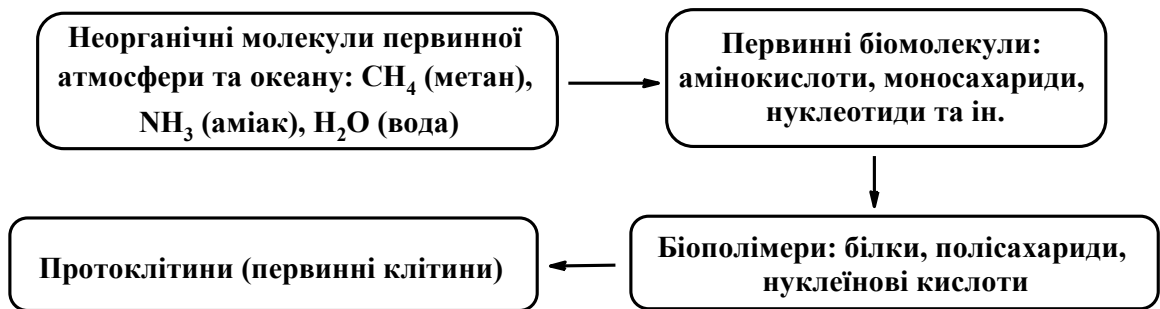
Хімічний склад живої та неживої природи суттєво відрізняється:

- В живій та неживій природі існують відмінності у співвідношенні окремих хімічних елементів. Так, у неживій природі найбільш розповсюджені елементи - кисень, кремній, залізо, магній, алюміній. В той же час у живих організмах 99% хімічного складу припадає на такі елементи, як карбон (C), кисень (O), водень (H), азот (N), фосфор (P) і сульфур (S). З цих хімічних елементів (біоелементів або органогенів) утворюється весь спектр біоорганічних сполук.
- У неживій природі значна кількість хімічних елементів знаходяться у вільному стані, тоді як у живих організмах більша частина елементів перебуває у зв'язаному стані (у вигляді біомолекул).
- Органічні сполуки, що зустрічаються в неживій природі, є продуктами життєдіяльності живих організмів. Біоорганічні молекули, що входять до складу живих організмів, мають свої характерні особливості і виконують певні функції.

Біомолекули - органічні сполуки, які входять до складу організмів, утворюють клітинні структури і беруть участь у біохімічних реакціях обміну речовин. Основними біомолекулами живих організмів є амінокислоти, жирні кислоти, нуклеотиди, моносахариди, білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, полісахариди. В живих організмах біомолекули беруть участь в: а) реакціях обміну речовин в ролі проміжних продуктів (метаболітів); б) утворенні складних молекул (білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, полісахаридів) або біологічних структур (мембран, рибосом, ядерного хроматину та ін.); в) регуляції біохімічних процесів і функцій окремих клітин і організму в цілому (вітаміни, гормони, циклічні нуклеотиди цАМФ, цГМФ та ін.).

**2. Походження біомолекул.** Фундаментальною проблемою біохімії є виникнення життя на Землі. Згідно існуючим уявленням, утворення біомолекул і перших примітивних живих клітин відбувалося на Землі під дією фізичних факторів атмосфери приблизно 3 млрд. років тому за схемою:

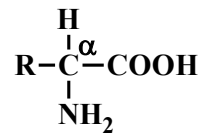




Встановлено, що при дії електричних розрядів на суміш метану, аміаку, водню і водяної пари відбувається утворення ціаністого водню - HCN ( $\text{CH}_4 + \text{NH}_3 \rightarrow \text{HCN} + 3\text{H}_2$ ) та формальдегіду ( $\text{CH}_4 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + 2\text{H}_2$ ). Ціаністий водень використовується для синтезу амінокислот, нуклеотидів, а формальдегід - для утворення вуглеводів. Ці первинні біомолекули є джерелом для синтезу біополімерів – білків, полісахаридів та нуклеїнових кислот. Взаємодія біополімерів між собою дає початок протоклітинам (первинним клітинам).

### 3. Характеристика основних біомолекул живих організмів

**3.1. Хімія амінокислот та білків.** Амінокислоти – це похідні карбонових кислот, у яких один або кілька атомів гідрогену у вуглеводневому радикалі заміщені на аміногрупу. Залежно від розташування аміногрупи виділяють  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  та інші амінокислоти. До складу білків входять лише  $\alpha$ -амінокислоти, у яких аміногрупа приєднується до  $\alpha$ -вуглецевого атома.



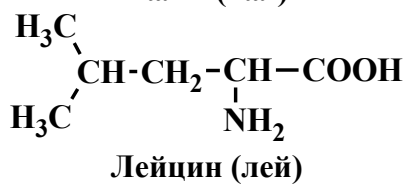
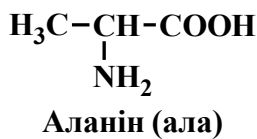
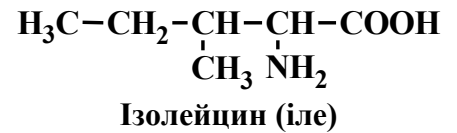
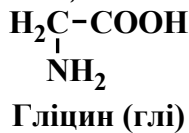
#### Будова та класифікація $\alpha$ -амінокислот

1. Структурна класифікація (основана на будові радикалу).

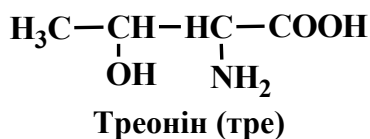
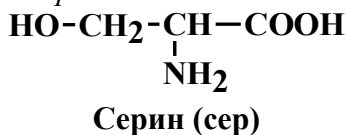
##### I. Ациклічні амінокислоти

##### 1. Моноаміномонокарбонові кислоти

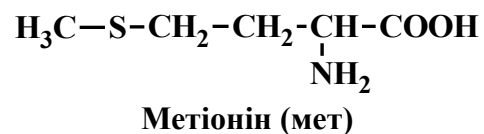
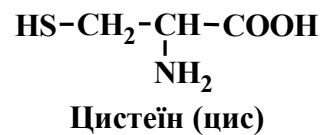
##### A) Незаміщені



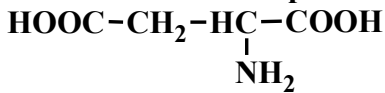
##### B) Гідроксиамінокислоти



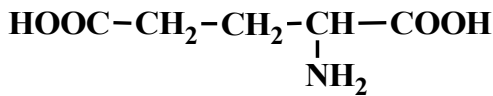
##### B) Тіоамінокислоти



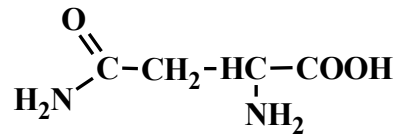
## 2. Моноамінодикарбонові кислоти



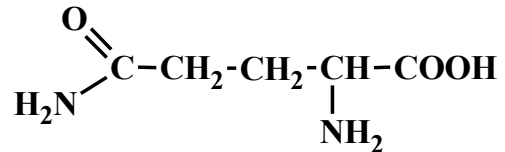
Аспарагінова кислота (асп)



Глутамінова кислота (глу)

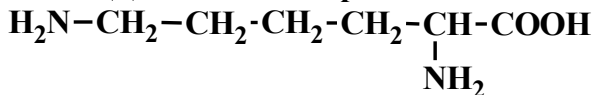


Аспаргін (амід аспарагінової кислоти, аспн)

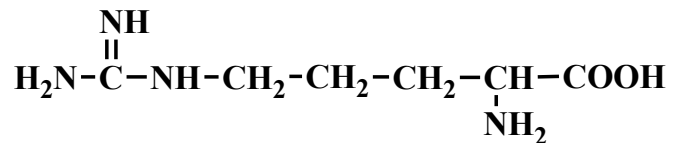


Глутамін (амід глутамінової кислоти, глн)

## 3. Діаміномонокарбонові кислоти



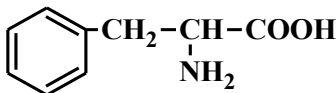
Лізин (ліз)



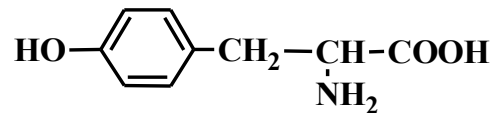
Аргінін (арг)

## II. Циклічні амінокислоти

### 1. Ароматичні амінокислоти

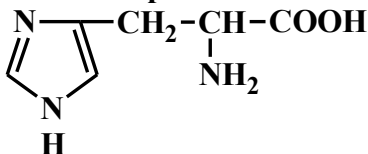


Фенілаланін (фен)

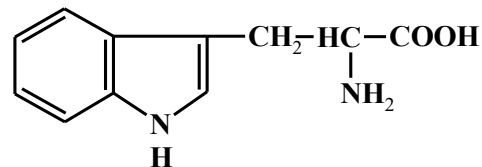


Тирозин (тир)

### 2. Гетероциклічні амінокислоти

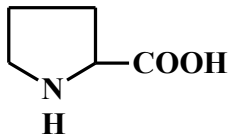


Гістидин (гіс)



Триптофан (трп)

### 3. Імінокислота



Пролін (про)

## 2. Біологічна класифікація (основана на заміненості амінокислот для організму людини)

- Незамінні – не синтезуються в організмі (лей, ліз, іле, фен, тре, трп, мет, вал).
- Умовно незамінні – синтезуються в недостатній кількості (арг, гіс).
- Замінні – синтезуються в достатніх кількостях (решта амінокислот).

## 3. Фізико-хімічна класифікація (основана на полярності амінокислот та їх заряді)

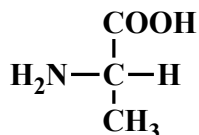
- Неполлярні (гідрофобні) – ала, вал, лей, іле, мет, фен, трп, про.
- Полярні незаряджені – глі, сер, тре, цис, тир, асп, глн.
- Полярні негативно заряджені – асп, глу.
- Полярні позитивно заряджені – ліз, арг, гіс.

## 4. За кислотно-основними властивостями

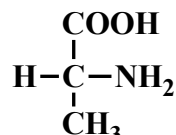
- Кислі – асп, глу.
- Основні – ліз, арг.
- Нейтральні – решта амінокислоти.

## Оптична ізомерія амінокислот

Енантіомери – оптичні ізомери, які відносяться один до одного як предмет та його дзеркальне відображення. Їх поява обумовлена наявністю у амінокислот хіральних центрів – атомів карбону, що перебувають в  $sp^3$  гібридизації та мають чотири різні замісники. Якщо в проекції Фішера аміногрупа розміщена зліва, то амінокислота відноситься до L-ряду, а якщо справа – D-ряду. До складу білків організму людини входять лише L-амінокислоти.



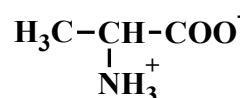
L-аланін



D-аланін

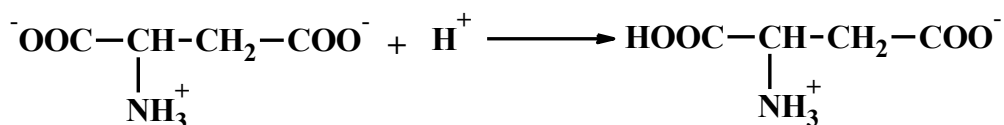
### Кислотно-основні властивості $\alpha$ -амінокислот.

Амінокислоти відносяться до амфотерних сполук (амфолітів), що обумовлено наявністю в їх структурі карбоксильної групи, яка проявляє кислотні властивості, та аміногрупи, яка виявляє основні властивості. В кристалічному вигляді амінокислоти перебувають у формі біполярного (цвіттер) іону – внутрішня сіль. У водному розчині амінокислоти перебувають у вигляді суміші біполярного іону, катіонної та аніонної форм, співвідношення яких залежить від рН.



цвіттер-іон аланіну

**Ізоелектрична точка (ІЕТ, рІ)** – це таке значення рН при якому сумарний заряд молекули амінокислоти дорівнює нулю. В ізоелектричній точці амінокислоти не рухаються під час електрофорезу. Для кислих амінокислот ізоелектрична точка знаходиться в сильно кислому середовищі (рН 1-4), для основних амінокислот – в лужному середовищі (рН 8-10), для нейтральних амінокислот – в слабо кислому середовищі через велику здатність до дисоціації карбоксильної групи (рН 5,5-6,5). Так, для молекули аспарагінової кислоти ізоелектрична точка знаходиться в сильно кислому середовищі, оскільки для нейтралізації її негативного заряду необхідний надлишок протонів.



### Якісні реакції на амінокислоти

*Нінгідринова реакція* – вільні  $\alpha$ -амінокислоти дають синьо-фіолетове забарвлення з нінгідрином (реакція на  $\alpha$ -аміногрупу).

*Реакція Фоля* – сірковмісні амінокислоти при взаємодії з плюмбум ацетатом дають чорний осад плюмбум сульфід (реакція на SH-групу).

*Діазореакція* - тирозин, триптофан, гістидин при взаємодії з діазореактивом (сульфанілова кислота, розчинена в концентрованій хлоридній кислоті) дають оранжево-червоне забарвлення.

*Ксантопротеїнова реакція* - при додаванні до розчину ароматичних амінокислот (фенілаланіну, тирозину, триптофану) концентрованої нітратної кислоти виникає жовте забарвлення.

*Реакція Мілона* – розчин тирозину з реактивом Мілона (розчин ртуті в нітратній кислоті, що містить нітритну кислоту) при нагріванні набуває червоно-коричневого забарвлення.

**Білки** – це біополімери, мономерами яких є  $\alpha$ -L-амінокислоти, зв'язані між собою пептидними зв'язками.

### Біологічна роль білків

1. Структурна (пластична) функція. Білки складають основу тканин і органів.
2. Каталітична, або ферментативна функція – одна з головних функцій білкових сполук. Вона полягає у прискоренні хімічних перетворень речовин.

3. Рухова (механічна) функція. Білки беруть участь у забезпеченні різних форм механічного руху – у скороченні і розслабленні м'язів, у роботі внутрішніх органів (серця, легенів, шлунка та ін.). Ці процеси відбуваються за участю таких білків, як актин, міозин, тропоміозин і ряду інших.
4. Транспортна функція. Окремі групи білків транспортують в організмі нерозчинні у воді речовини (кисень, диоксид вуглецю, іони металів, ліпіди та ін.) і токсичні продукти.
5. Захисна функція. Процес зсідання крові, який захищає організм від крововтрат, проходить за участю багатьох білкових факторів. Внутрішні стінки органів травлення вкриті захисним шаром слизових білків-муцинів. Важливу роль в захисті організму від інфекції відіграють імуноглобуліни.
6. Регуляторна функція. Ряд гормонів за своєю будовою належать до білків або продуктів їх перетворення; вони беруть участь у регуляції різноманітних процесів.
7. Рецепторна функція. Багато білкових сполук виконують важливу функцію вибіркового розпізнавання і приєднання окремих речовин.
8. Трофічна або резервна функція. Білки плазми крові та окремих органів можуть слугувати джерелом амінокислот.
9. Знешкоджувальна функція. Білки можуть зв'язувати різні токсичні сполуки (важкі метали, алкалоїди, токсини та ін.) і знешкоджувати їх.
10. Енергетична функція. При повному розпаді 1 г білка виділяється 17,1 кДж (4,0 ккал). Використання білків як джерела енергії відбувається у випадку нестачі вуглеводів і ліпідів.
11. Когенетична функція. Ця функція виконується нуклеопротейнами, які допомагають нуклеїновим кислотам реалізувати здатність до перенесення генетичної інформації.

#### **Класифікація білків.**

1. За будовою білки поділяються на прості та складні.  
Прості білки складаються лише з амінокислот, тоді як складні білки містять також небілковий компонент. До простих білків відносяться альбуміни та глобуліни; протаміни та гістони (ядерні білки); склеропротейни (білки сполучної тканини); проламіни і глютеліни (рослинні білки). До складних білків відносяться нуклеопротейни, ліпопротейни, глікопротейни, металопротейни, фосфопротейни, хромопротейни (забарвлені білки) і т. п.
2. За формою поділяються на:
  - фібрилярні білки утворюють фібрили (наприклад, склеропротейн колаген);
  - глобулярні білки мають кулясту структуру (наприклад, альбуміни та глобуліни).

#### **Фізико-хімічні властивості білків**

- **Молекулярна маса** пептидів - до 6000 дальтон, а білків - від 6000 до багатьох мільйонів дальтон. Молекулярну масу білків визначають методами ультрацентрифугування, гельфільтрації, електрофорезу та іншими.
- **Амфотерність** білків. На поверхні білків багато карбоксильних груп (-COOH), які проявляють кислотні властивості та аміногруп (-NH<sub>2</sub>), які виявляють основні властивості.
- **Заряд білкових молекул** залежить від співвідношення в молекулі білка кислих та основних амінокислот. Більшість білків організму людини заряджені негативно, оскільки в них переважають кислі амінокислоти (глутамінова та аспарагінова). Позитивно заряджені білки - це переважно білки клітинного ядра (гістони), в яких переважають основні амінокислоти (лізин та аргінін).
- **Ізоелектричний стан білка** - стан, при якому заряд білка дорівнює нулю. **Ізоелектрична точка** – це значення рН, при якому білок є електронейтральним. Для кислих білків ізоелектрична точка лежить у кислому середовищі (рН<7), для основних – в лужному середовищі (рН>7).
- **Розчинність білків у воді.** Більшість білків організму здатні утворювати колоїдні розчини (альбуміни, глобуліни), окремі білки є нерозчинними (колаген, фібрин).

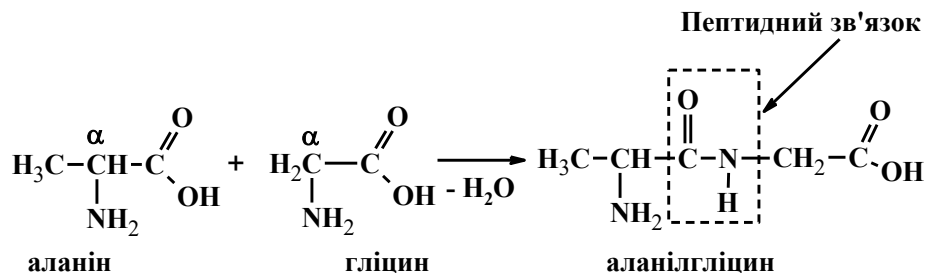
- **Універсальною реакцією на пептидний зв'язок** в білках є **біуретова реакція** – поява синьо-фіолетового забарвлення при додаванні до білка лужного розчину купрум сульфату (за рахунок утворення комплексних сполук міді).

### Структурна організація білкової молекули

**1. Первинна структура** – це послідовність амінокислот в поліпептидному ланцюгу. Ця структура білка стабілізується пептидними зв'язками, кодується на генетичному рівні, є основною, оскільки визначає всі інші структури білка.

#### Утворення пептидного (амідного) зв'язку

Пептидний зв'язок утворюється в реакції конденсації - при взаємодії α-карбоксихильної групи однієї амінокислоти та α-аміногрупи іншої. Наведемо реакцію утворення пептидного зв'язку між амінокислотами аланіном та гліцином.



При взаємодії двох амінокислот утворюється дипептид, трьох – трипептид і т.п. Назва пептидів складається з назв амінокислот, які входять до його складу, при цьому закінчення усіх амінокислот крім останньої змінюється на -іл. Наприклад, дипептид аланіну та гліцину називається аланілгліцин.

З одного кінця пептиду завжди знаходиться амінокислота з вільною аміногрупою (в дипептиді аланілгліцині – аланін), вона називається N-кінцевою, а з протилежного кінця пептиду розташовується амінокислота з вільною карбоксихильною групою (в дипептиді аланілгліцині – гліцин), вона називається C-кінцевою.

**2. Вторинна структура** – розміщення в просторі окремих ділянок поліпептидного ланцюга. Стабілізується вторинна структура переважно водневими та дисульфідними зв'язками. Розрізняють α-спіраль та β-структуру.

**α-спіраль** являє собою правозакручену спіраль, яка утримується в просторі завдяки утворенню великої кількості водневих зв'язків між –C=O та NH– групами поліпептидного ланцюга. Така конформація поліпептидного ланцюга енергетично вигідна, бо сприяє щільній упаковці в просторі молекули та зменшенню її вільної енергії. Фактори, що перешкоджають утворенню α-спіралей: розміщення поряд однойменно заряджених амінокислот (взаємне відштовхування) або амінокислот з великими радикалами (просторова невідповідність). Порушує спіралізацію також амінокислота пролін, яка є фактично імінокислотою і різко змінює напрямок поліпептидного ланцюга.

**β-структура** представлена складчастим листком, в якому поліпептидні ланцюги з'єднані між собою за допомогою водневих зв'язків.

**3. Третинна структура** – це спосіб розміщення в просторі всього поліпептидного ланцюга. Стабілізується водневими, дисульфідними, іонними та гідрофобними зв'язками. Глобулярні білки мають кулеподібну, а фібрилярні – витягнуту форму.

**4. Четвертинна структура.** Виникає при об'єднанні третинних структур, тобто двох або більше поліпептидних ланцюгів. Кожен ланцюг має назву "субодиниця". Наприклад, молекула гемоглобіну складається з 4 субодиниць: 2α- та 2β- ланцюги.

**5. Доменна структура.** Деякі поліпептидні ланцюги мають ділянки, які схожі між собою за амінокислотною послідовністю, але виконують різні функції, вони називаються доменами. Домени виникли в процесі еволюції внаслідок подвоєння генів та зміни їх будови.

## Поняття про денатурацію білків

**Денатурація білків** – це втрата білками їх біологічних (нативних) властивостей внаслідок порушення вторинної, третинної та, при наявності, четвертинної структур. Денатурацію викликають фізичні фактори (температура вище 56°C, іонізуюче випромінювання та ін.) та хімічні чинники (сильні кислоти, луги, солі важких металів, алкалоїди, барвники тощо). Денатурація буває зворотною та незворотною. Якщо в результаті дії денатуруючого фактору відбувся розрив поліпептидного ланцюга, то така денатурація вважається незворотною (деструкція білка), якщо ж первинна структура збережена, то можна досягти ренатурації білкової молекули.

## ФЕРМЕНТИ

**1. Загальні поняття ензимології. Ферменти (ензими)** – це біокаталізатори переважно білкової природи, які беруть участь в хімічних реакціях в організмі. Назва «фермент» походить від латинського слова «*fermentatio*» - *бродиння*, а «ензим» – від грецького «*enzyme*» - *у дріжджах, у заквасці*. До біокаталізаторів також належать **рибозими** - молекули РНК або їх фрагменти, які каталізують реакції розщеплення та зшивання власних молекул та молекул інших РНК.

Наука, яка вивчає ферменти, називається *ензимологією* або *ферментологією*. В ензимології користуються наступними позначеннями:

E – фермент, ензим (“enzyme”).

S – субстрат – речовина, на яку діє фермент.

P – продукт реакції – речовина, яка утворюється в результаті ферментативної реакції.

Дія ферменту (E) полягає в перетворенні субстрату (S) на продукт (P).

**Значення ферментів:** 1) Ферменти беруть участь в більшості процесів, які відбуваються в організмі - а) реакціях синтезу, розпаду, взаємоперетворення речовин; б) процесах травлення та всмоктування, в) процесах вивільнення енергії, г) забезпечують координацію біохімічних реакцій. 2) Порушення синтезу або активності ферментів спричиняє розвиток захворювань. 3) За зміною активності ферментів в крові та сечі можна діагностувати ураження певних органів. 4) Ферменти, їх активатори та інгібітори використовують для лікування захворювань

## 2. Історія ензимології.

Термін «фермент» запропонований в 17 ст. хіміком Ван Гельмонтом. В 1814 р. Кірхгоф відкрив, що солод ячменю викликає бродиння крохмалю. Подальший розвиток ферментології пов'язаний з іменами Лібіха, Пастера, Манасеїної, які вивчали природу спиртового бродиння. В 1894 р. Фішер запропонував гіпотезу «ключа та замка», яка пояснювала специфічність дії ферментів. В 1913 р. Ментен та Міхаеліс створили теорію механізму дії ферментів та пояснили кінетику ферментативних реакцій. **У 1926 р.** (рік народження ферментології як науки) Самнер вперше отримав фермент (уреазу) в кристалічній формі і довів його білкову природу. У 1969 р. Мерріфільд (Нью-Йорк) вперше синтезував фермент - рибонуклеазу. У 80-х роках 20 ст. Томас Чек відкрив каталітичні РНК, які отримали назву рибозими.

**3. Номенклатура ферментів.** Кожний фермент має 2 назви – коротку робочу (зручну для використання) та більш повну систематичну (для однозначної ідентифікації ферменту).

1. **Робоча номенклатура** створюється за такими принципами:

- назва ферменту складається з хімічної назви субстрату і з додаванням суфікса «-аза».

Наприклад: мальтаза - фермент, що каталізує перетворення мальтози.

- назва ферменту складається з хімічної назви субстрату, типу хімічної реакції та суфіксу «-аза». Наприклад: лактат + дегідрогенізація + аза = лактатдегідрогеназа.
- історично усталена (тривіальна) назва, яка не дає уяву про субстрат та тип хімічної реакції. Наприклад: пепсин, тромбін, трипсин, ренін.

2. **Систематична номенклатура.** Створена Міжнародним союзом біохімії та молекулярної біології в 1961 році і базується на класифікації ферментів, побудованої за типом хімічної реакції. Систематична назва присвоюється лише добре вивченим ферментам.

**Систематична назва фермента** складається із назви субстрату хімічної реакції, на які діє фермент, назви кофактору чи кофактору, типу хімічного перетворення (за міжнародною класифікацією ферментів) та суфіксу «-аза». Наприклад, лактатдегідрогеназа за систематичною номенклатурою називається **L-Лактат: НАД<sup>+</sup> - оксидоредуктаза**.

Відповідно до систематичної номенклатури кожному ферменту присвоєний спеціальний шифр, який складається з 4-х кодових цифр, розділених точками. Перша цифра – це клас ферменту (*вказує на тип хімічної реакції*), друга – підклас (*вказує на тип хімічної групи в субстраті, на яку діє фермент*), третя – підпідклас (*вказує на тип зв'язку в субстраті, на який діє фермент, або природу акцептора*), четверта - порядковий номер ферменту в підпідкласі.

Наприклад, шифр лактатдегідрогенази 1.1.1.27. Це означає, що фермент відноситься до 1 класу (*оксидоредуктази*), 1 підкласу (*дегідрогенази*), 1 підпідкласу (*НАД<sup>+</sup>-залежні дегідрогенази*), в якому має номер 27.

**4. Класифікація ферментів.** Міжнародним союзом біохімії та молекулярної біології всі ферменти поділені за типом хімічних реакцій на 6 класів з чітко визначеним номером.

**Класи ферментів (КФ):**

**КФ 1. Оксидоредуктази:** каталізують окисно-відновні реакції (міжмолекулярний переніс протонів, електронів та атомів водню). До них належать **дегідрогенази** (каталізують реакції дегідрування – переніс протонів та атомів водню з одного субстрату на інший), **оксидази** (переносять електрони на кисень), **оксигенази або гідроксилази** (окиснюють субстрат шляхом приєднання кисню), **цитохроми** (переносники електронів).

**КФ 2. Трансферази:** каталізують реакції міжмолекулярного переносу хімічних груп. За видом групи, що переноситься, поділяються на **метилтрансферази**, **сульфотрансферази**, **амінотрансферази**, **фосфотрансферази**, **ацилтрансферази**, **глікозилтрансферази**.

До трансфераз також належать **кінази** – ферменти, що переносять фосфатний залишок з АТФ на субстрат (реакції фосфорилування). Наприклад, протейнкінази фосфорилують білки.

**КФ 3. Гідролази:** каталізують реакції гідролізу - розщеплення субстрату за участі води. До них належать **пептидази** (гідроліз пептидних зв'язків), **естерази** (гідроліз складно-ефірних зв'язків), **фосфатази** (відщеплення фосфатного залишку), **глікозидази** (гідроліз глікозидних зв'язків).

**КФ 4. Ліази:** каталізують реакції розщеплення ковалентних зв'язків між атомами С, О, N, S негідролітичним шляхом. До них належать **декарбоксилази** (відщеплюють карбоксильну групу від органічних кислот у вигляді CO<sub>2</sub>), **альдолази** (розщеплюють вуглець-вуглецеві зв'язки з утворенням альдегідів), **дегідратази** (відщеплюють від субстратів молекулу H<sub>2</sub>O з утворенням подвійного зв'язку).

**КФ 5. Ізомерази:** каталізують реакції ізомерізації (перетворення в межах однієї молекули - внутрішньомолекулярні перебудови). За типом реакції ізомерізації поділяються на **мутази**, **таутомерази**, **рацемази**, **епімерази** та інші.

**КФ 6. Лігази (синтезази):** каталізують реакції з'єднання двох молекул з утворенням ковалентних зв'язків за рахунок енергії АТФ або інших макроергічних сполук. Якщо в

реакції синтезу джерелом енергії слугує АТФ фермент називають **синтетазою**, а якщо будь-який інший макроерг – то **синтазою**.

## 5. Хімічна природа та структурно-функціональна організація ферментів

За хімічною природою ферменти є білками (за винятком каталітичних РНК - рибозимів). Доказами білкової природи ферментів є: а) виділення ферментів в кристалічному вигляді; б) висока молекулярна маса, нездатність до діалізу через напівпроникні мембрани; в) гідроліз до амінокислот; г) амфотерні властивості, здатність до електрофорезу; д) втрата активності в результаті денатурації під дією високих температур, УФ та рентгенівського опромінення, ультразвука, кислот, лугів, важких металів; е) осадження під дією солей лужних та лужно-земельних металів (висолювання) без втрати каталітичних властивостей; з) можливість штучного синтезу з амінокислот (вперше так була синтезована рибонуклеаза).

**Структура ферментів.** Ферменти поділяються на прості та складні. **Прості ферменти** є білками і складаються лише з амінокислот (наприклад, ферменти 3 класу – гідролази). Більшість ферментів є білками з доменною та четвертинною структурою.

**Складні ферменти** складаються з білкового компоненту (**апоферменту**) та небілкового (**кофактора**). Апофермент відповідає за зв'язування з субстратом (забезпечує високу специфічність дії ферменту), а кофактор бере участь в акті каталізу.

Кофактори поділяються за хімічною природою на неорганічні (метали) та органічні. Органічні кофактори за міцністю зв'язку з апоферментом поділяються на **простетичні групи** (міцно, ковалентно зв'язані з апоферментом) та **коферменти** (слабо, нековалентно зв'язані з апоферментом). В цілому складний фермент (апофермент + кофактор) називається **холоферментом**.

**6. Центри ферментів.** Молекула ферменту взаємодіє з субстратом не всією своєю поверхнею, а певними ділянками. На поверхні ферменту є активний та алостеричний центри.

**Активний центр** – це ділянка молекули ферменту, у якій відбувається зв'язування і перетворення субстрату. Він локалізується у заглибленні - «просторовій ніші», яка формується з просторово зближених ділянок поліпептидного ланцюга (за рахунок унікальної тривимірної конформації ферментного білка). Структура активного центру повинна відповідати просторовій будові субстрату. За теорією Фішера субстрат і фермент є повністю комплементарними як «ключ і замок» (**модель жорсткої матриці**). За теорією Кошленда відповідність між ферментом і субстратом досягається безпосередньо під час їхньої взаємодії за рахунок конформаційних змін - **«теорія індукованої відповідності ферменту і субстрату» («рука-рукавичка»)**. Активних центрів може бути 2, 4, 6, 8, в кожний входять 7-15 амінокислот.

В структурі активного центру виділяють:

- контактну (якірну) ділянку, яка зв'язує субстрат;
- каталітичну ділянку, яка безпосередньо забезпечує перетворення субстрату.

Найбільш часто до складу активних центрів ферментів входять функціональні групи таких амінокислот:

- OH – групи серину, треоніну, тирозину;
- SH – групи цистеїну;
- NH – група гістидину;
- COOH – групи глутамату та аспартату;
- NH<sub>2</sub> – групи аргініну та лізину.

У складних ферментів в активний центр (а саме в його каталітичну ділянку) входять ще й кофактори: простетичні групи, коферменти, іони металів.

Крім активного центра, деякі ферменти мають додатковий, регуляторний, **алостеричний центр** (allos – інший, steros – просторовий), з яким взаємодіють



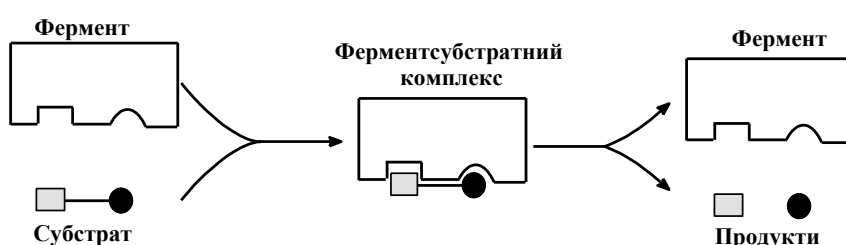
алостеричні регулятори (ефектори, модулятори). Алостеричні ефектори поділяються на позитивні (активатори), які підвищують каталітичну активність ферменту, та негативні (інгібітори), які її знижують.

Алостеричний та активний центри локалізуються на різних субодинацях ферменту (регуляторній та каталітичній). При взаємодії ефекторів з алостеричним центром відбуваються конформаційні зміни активного центру, які зумовлюють збільшення або зниження активності ферменту - алостеричний ефект. Ферменти, які мають алостеричний центр, називають **регуляторними** (за хімічною природою вони є білками з четвертинною структурою). Фермент може мати декілька алостеричних центрів.

Як правило, алостеричні ферменти каталізують біохімічні реакції, що знаходяться на початку та в місцях розгалужень метаболічних шляхів. Алостеричними ефекторами є різні метаболіти, кофактори, гормони, іони металів тощо. Позитивними регуляторами алостеричних ферментів можуть виступати їх власні субстрати, а негативними - кінцеві продукти багатоступеневого біохімічного процесу (ретроінгібування).

**7. Механізм дії ферментів.** Механізм дії ферментів ґрунтується на утворенні фермент-субстратного комплексу,

який далі розпадається з вивільненням продуктів реакції. В процесі взаємодії ферменту та субстрату виділяють 3 основних етапи:



1) приєднання субстрату до ферменту та утворення

первинного фермент-субстратного комплексу ( $E+S \leftrightarrow ES$ ) за принципами «ключ-замок» або «індукованої відповідності»;

2) перетворення первинного фермент-субстратного комплексу в проміжні активовані фермент-субстратні комплекси ( $ES \rightarrow ES^*, ES^{**}$ ) та формування продукту реакції ( $ES^*, ES^{**} \rightarrow EP$ ). На цьому етапі відбуваються квантово-механічні зрушення, які призводять до ослаблення та розриву старих зв'язків і утворення нових зв'язків. Цей етап є найбільш важливим в каталітичному процесі і лімітує швидкість протікання ферментативної реакції.

3) відокремлення від ферменту сформованого продукту реакції ( $EP \rightarrow E + P$ ), який не має комплементарності до активного центру.

## 8. Типи каталітичних процесів:

- 1) кислотний каталіз – приєднання протону до субстрату;
- 2) лужний каталіз – відрив протону від субстрату;
- 3) електрофільний каталіз – приєднання електрону до субстрату;
- 4) нуклеофільний каталіз – відрив електрону від субстрату.

Ці процеси ведуть до ослаблення зв'язків, що полегшує проходження хімічної реакції.

**9. Властивості ферментів як біокаталізаторів.** Ферменти, аналогічно небіологічним каталізаторам, діють за загальними законами каталізу:

- каталізують лише ті реакції, які підкоряються II закону термодинаміки, і є енергетично можливими;
- не впливають на константу рівноваги реакції, а лише прискорюють швидкість її настання;
- не змінюють напрямку реакції;
- не входять до складу кінцевих продуктів реакції.

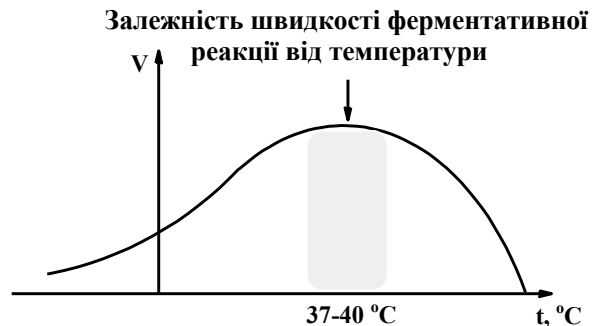
**Ферменти як біокаталізатори проявляють такі властивості:**

- 1) **Специфічність** (висока вибірковість) дії. Виділяють наступні види:

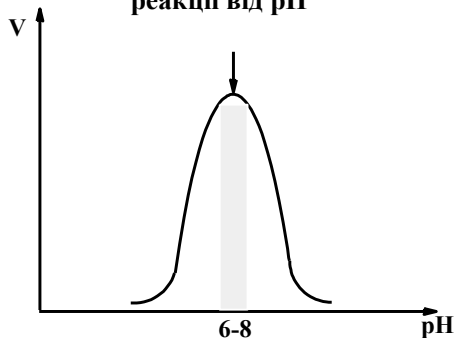
- а) **абсолютна** специфічність – фермент каталізує перетворення тільки одного субстрату (один фермент – один субстрат). Наприклад, уреаза, аргіназа, сахараза, лактаза.
- б) **стереоструктурна** – фермент каталізує перетворення тільки певного стереоізомера. Наприклад, лактатдегідрогеназа перетворює лише L-лактат.
- в) **відносна** – фермент каталізує перетворення групи речовин з одним типом хімічного зв'язку (один фермент – один зв'язок). Наприклад, пептидази діють на пептидний зв'язок, естерази – на складноестерний зв'язок, глікозидази – на глікозидний зв'язок.

2) **Залежність швидкості ферментативної реакції від температури.**

Ферментативні реакції, як і всі хімічні реакції, прискорюються при підвищенні температури (в 2-4 рази на кожні 10°C за правилом Вант-Гоффа). Однак, швидкість ферментативної реакції має свій **температурний оптимум**, перевищення якого веде до зниження активності ферментів в наслідок теплової денатурації їхніх молекул. Для більшості ферментативних реакцій температурний оптимум становить 37-40°C, а при 55-60°C та вище швидкість ферментативних реакцій сильно зменшується внаслідок денатурації (руйнування) молекул ферменту (виключенням є міокіназа, яка не інактивується навіть при 100 °C). Залежність активності ферментів від температури називається **термолабільністю**. Ферменти краще зберігаються при низьких температурах – їх активність знижується, але денатурації не відбувається. Ця властивість використовується в медицині: 1) для виробництва препаратів ферментів; 2) для зменшення швидкості обміну речовин в певних органах застосовують їх охолодження, що необхідно при деяких операціях (трансплантація нирок, серця та інших органів), опіках, травмах.



Залежність швидкості ферментативної реакції від рН

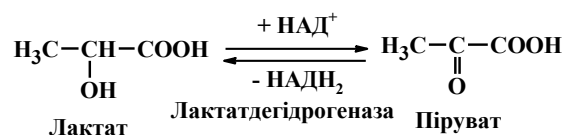


3) **Залежність ферментативної активності від рН середовища.**

Кожний фермент має свій **рН-оптимум** – значення рН, при якому його активність максимальна. Фермент, як будь-який інший білок, має у своїй структурі іоногенні групи (наприклад, карбоксильні групи або аміногрупи у бічних радикалах), дисоціація яких залежить від концентрації іонів водню в середовищі. В свою чергу, співвідношення між цими групами визначає просторову будову молекули ферменту (його конформацію) і, відповідно, його активність. Більшість ферментів

найбільш активні при рН=6-8. Виключеннями є пепсин (рН<sub>опт</sub>=1,5-2), аргіназа (рН<sub>опт</sub>=10-11), папаїн (його активність не залежить від рН).

4) Ферменти прискорюють як пряму, так і зворотну реакцію (наприклад, лактатдегідрогеназа)

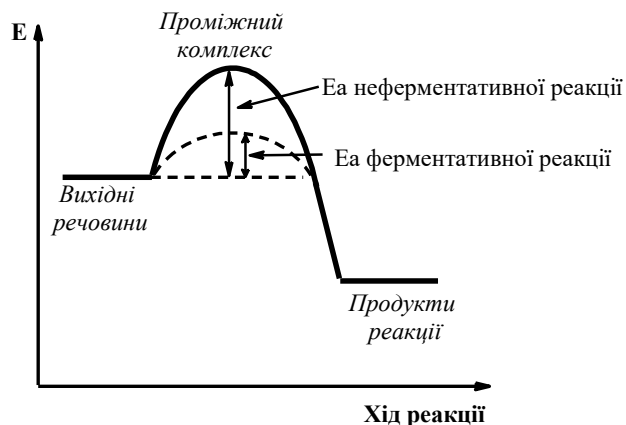


5) **Регульованість дії ферментів:** активність ферментів може змінюватись під впливом певних хімічних речовин, що збільшують (активатори) або зменшують (інгібітори) швидкість ферментативної реакції.

б) Ферменти проявляють значно більшу каталітичну активність, ніж небілкові каталізатори, і здатні прискорювати реакції в надзвичайно малих концентраціях (наприклад, одна молекула карбангідрази може розщепити 36 млн молекул  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ).

### 10. Поняття про “енергію активації” та “енергетичний бар’єр”

Всі речовини володіють певним запасом вільної енергії (сумою кінетичної енергії руху структурних частинок та потенційної енергії їхньої взаємодії), якого недостатньо для проходження хімічних реакцій. Додаткова кількість кінетичної енергії, що необхідна для переведення молекул і моля речовини в активний стан, називається **енергією активації** ( $E_a$ , кДж/моль). **Енергетичний бар’єр** – це така кількість енергії, яку необхідно подолати молекулам, щоб вступити в хімічну взаємодію. Величина енергії активації дорівнює величині енергетичного бар’єру.



З точки зору термодинаміки ферменти прискорюють перебіг хімічної реакції за рахунок зниження енергії активації. Завдяки взаємодії субстрату з ферментом (утворення фермент-субстратного комплексу) хімічна реакція, яка має високий енергетичний бар’єр, розділяється на дві та більше стадій, кожна з яких має нижчий енергетичний бар’єр. Тому їхнє проходження потребує менших витрат енергії.

**11. Кінетика ферментативних реакцій.** Цей розділ ензимології вивчає швидкість ферментативних реакцій та її залежність від дії хімічних та фізичних чинників. Швидкість ферментативної реакції ( $V$ ) визначається зміною концентрації молекул реагуючих речовин за одиницю часу. Вона залежить: від концентрації ферменту, концентрації субстратів, температури, рН середовища та інших факторів. Теорія ферментативної кінетики була створена в 1913 р. Міхаелісом і Ментен.

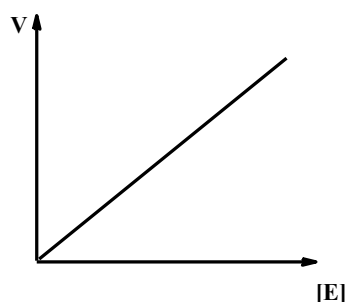
Ферментативна реакція полягає у взаємодії ферменту ( $E$ ) з субстратом ( $S$ ) з утворенням проміжного фермент-субстратного комплексу ( $ES$ ), який далі розпадається на фермент та продукт реакції ( $P$ ) за наступним рівнянням:



Кожний етап взаємодії субстрату з ферментом характеризується своєю швидкістю і своєю константою рівноваги. Швидкість-лімітуючою реакцією є реакція утворення фермент-субстратного комплексу ( $E + S \rightarrow ES$ ). За законом діючих мас швидкість хімічної реакції прямо пропорційна концентрації реагуючих речовин, тобто  $V = k \cdot [E] \cdot [S]$  ( $k$  - константа швидкості). Ферментативні реакції підкоряються цьому закону з певними обмеженнями.

**1. Залежність швидкості ферментативної реакції від кількості ферменту.** Якщо концентрація субстрату є величиною сталою, то швидкість ферментативної реакції буде прямо пропорційна концентрації ферменту за рівнянням  $V = k \cdot [E]$ . Тобто, чим вища концентрація ферменту в клітині, тим більша швидкість ферментативної реакції (за умов достатньої кількості субстрату для його роботи).

Залежність швидкості ферментативної реакції від концентрації ферменту



## 2. Залежність швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату.

Якщо концентрація ферменту є величиною сталою, то залежність швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату описується гіперболою (виключення становлять алостеричні ферменти, у яких залежність активності від концентрації субстрату має S-подібну форму). Швидкість ферментативної реакції є прямо пропорційною концентрації субстрату в діапазоні низьких концентрацій (ділянка 1 на графіку), коли розпочинається зв'язування субстрату з активними центрами молекул ферменту. Зі збільшенням концентрації субстрату швидкість реакції продовжує зростати до певного моменту – поки всі активні центри молекул ферменту не будуть насичені субстратом. На цьому етапі спочатку зникає прямо пропорційна залежність між швидкістю реакції та концентрацією субстрату (ділянка 2 на графіку), а потім крива виходить на плато (ділянка 3). Тобто, при високих «насичуючих» концентраціях субстрату подальшого приросту швидкості ферментативної реакції не відбувається (ефект насичення ферменту субстратом).



Цю закономірність ферментативної кінетики пояснили Міхаеліс і Ментен, які створили поняття «константа Міхаеліса» і вивели рівняння залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату.

### Рівняння залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату

$$V = \frac{V_{\max}}{1 + K_m/S}$$

V - швидкість реакції;  
V<sub>max</sub> - максимальна швидкість;  
K<sub>m</sub> - константа Міхаеліса  
S - концентрація субстрату

**Константа Міхаеліса (K<sub>m</sub>)** – це та концентрація субстрату, при якій швидкість ферментативної реакції дорівнює половині від максимальної. **Константа Міхаеліса визначає спорідненість ферменту до субстрату:** чим менша K<sub>m</sub>, тим вища спорідненість ферменту до субстрату і тим вища швидкість каталізованої ним реакції. За величиною K<sub>m</sub> каталітичні реакції умовно діляться на швидкі (K<sub>m</sub> 10<sup>-6</sup> моль/л та менше) і повільні (K<sub>m</sub> 10<sup>-2</sup>- до 10<sup>-6</sup> моль/л). При вивченні активності ферментів слід користуватись тим діапазоном концентрацій субстрату, який не перевищує величину константи Міхаеліса.

Проілюструвати залежність швидкості ферментативних реакцій від концентрації субстрату на основі K<sub>m</sub> можна на трьох прикладах:

1) **K<sub>m</sub> значно більша концентрації субстрату (K<sub>m</sub> >> [S]).** За цих умов числом 1 в знаменнику рівняння Міхаеліса-Ментен можна знехтувати. Отже, рівняння набуває такого вигляду:  $V = V_{\max} \cdot [S] / K_m$ , а значить швидкість ферментативної реакції є прямо пропорційною концентрації субстрату (за низьких концентрацій).

2) **K<sub>m</sub> дорівнює концентрації субстрату (K<sub>m</sub> = [S]).** За цих умов відношення K<sub>m</sub> / [S] = 1, а значить швидкість ферментативної реакції дорівнює 1/2 від максимальної ( $V = V_{\max} / 2$ ). Таким чином, K<sub>m</sub> відповідає тій концентрації субстрату, при якій швидкість ферментативної реакції становить 1/2 V<sub>max</sub>.

3) **K<sub>m</sub> значно менша концентрації субстрату (K<sub>m</sub> << [S]).** За цих умов знаменником можна знехтувати, тоді  $V = V_{\max}$ , а значить швидкість ферментативної реакції не залежить від концентрації субстрату (за високих концентрацій).

**Біологічне значення константи Міхаеліса:** для ефективного перебігу ферментативних реакцій в організмі необхідно, щоб концентрації їх субстратів в клітинах були максимально наближені до величини  $K_m$ .

**12. Принципи визначення активності ферментів.** Визначити абсолютну кількість ферменту в біологічному об'єкті у більшості випадків неможливо, тому на практиці для характеристики біохімічних процесів в організмі оцінюють активність ферментів. **Активність ферменту** – це умовна величина, що відповідає швидкості біохімічної реакції, яку каталізує фермент. Активність ферменту визначають за двома принципами:

- за швидкістю зникнення субстрату;
- за швидкістю накопичення продуктів реакції.

**Одиниці активності ферментів.** 1) За одиницю активності ферменту (U - unit, англ.) приймають таку кількість ферменту, яка каталізує перетворення 1 мкмоль S (субстрату) за 1 хвилину в оптимальних умовах (тобто при оптимальній температурі та рН для даного ферменту) ( $1 U = 1 \text{ мкмоль/хв}$ )

2) В СІ (SI) активність виражають у каталах: 1 катал – така кількість ферменту, яка каталізує перетворення 1 моля S за 1 секунду в оптимальних умовах ( $1 \text{ кат} = 1 \text{ моль/с}$ ,  $1 \text{ кат} = 6 \cdot 10^7 U$ ).

3) Питома активність ферменту – це кількість одиниць ферментативної активності, що припадає на 1 мг білка в біологічному об'єкті (**U/мг білка**).

В медичній ензимології активність ферменту виражають в одиницях (U) на 1 л біологічної рідини (сироватки крові, сечі): **U/л**.

### 13. Активатори та інгібітори ферментів

**Активатори** – речовини, які збільшують активність ферментів та прискорюють ферментативні реакції. Активатори можуть впливати на активний центр ферменту; виступати в ролі позитивних алостеричних ефекторів; спричиняти модифікацію молекул ферменту (наприклад, відщеплювати від ферменту частину пептидного ланцюга). За хімічною природою вони поділяються на органічні та неорганічні:

- **активатори органічної природи:** жовчні кислоти (активують підшлункову ліпазу), ентерокіназа (активує трипсиноген), глутатіон, цистеїн, вітамін С (підвищують активність оксидоредуктаз).

- **активатори неорганічної природи:** HCl (активує пепсиноген), іони металів (Na, K, Mg, Mn, Zn) активують багато ферментів. Іони металів: а) сприяють утворенню фермент-субстратного комплексу; б) слугують донорами та акцепторами електронів; в) беруть участь в утворенні активного центра ферментів (Zn - у складі карбангідрози, Fe – у складі цитохромів, каталази, пероксидази); г) виступають в ролі алостеричних регуляторів.

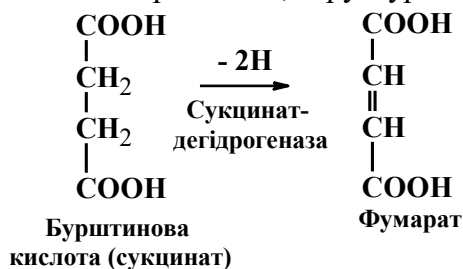
**Інгібітори** – речовини, які зменшують активність ферментів та сповільнюють хімічні реакції. Розрізняють **оборотне** та **необоротне** інгібування:

- **оборотне інгібування:** інгібітор (I) зв'язується з молекулою ферменту слабкими зв'язками ( $E+I \leftrightarrow EI$ ), тому він легко видаляється і активність ферменту відновлюється;
- **необоротне інгібування:** інгібітор зв'язується з молекулою ферменту міцними ковалентними зв'язками ( $E+I \rightarrow EI$ ), що призводить до необоротного падіння активності ферменту.

**Необоротне інгібування** відбувається при денатурації ферментних білків під дією концентрованих кислот та лугів, солей важких металів, ультрафіолетового опромінення тощо. Деякі інгібітори утворюють міцні ковалентні зв'язки з функціональними групами в активних центрах ферментів. Наприклад, ціаніди зв'язуються з залізом в ферментах-гемопротейнах. Фосфорорганічні отрути (табун, зарин, VІ-гази) утворюють міцні зв'язки з НО-групами серину та треоніну, які входять до складу багатьох ферментів.

Інгібування ферментів за механізмом поділяється на конкурентне і неконкурентне.

**Конкурентне інгібування** викликають речовини, структурно подібні до субстрату і тому здатні взаємодіяти з активним центром ферменту. Конкурентні інгібітори, зв'язуючись з контактною ділянкою активного центру, заважають приєднанню до нього молекул субстрату та



утворенню фермент-субстратного комплексу, і таким чином зменшують швидкість ферментативної реакції (*конкурентні інгібітори зменшують спорідненість ферменту до субстрату, тобто збільшують  $K_m$* ). Інгібування активності ферменту настає тоді, коли концентрація інгібітору перевищує концентрацію субстрату. Зі збільшенням концентрації субстрату інгібітор легко витісняється з активного центру, тому активність ферменту відновлюється (*оборотне інгібування*). Прикладом конкурентного інгібування є дія малонової кислоти на фермент сукцинатдегідрогеназу, який перетворює сукцинат (бурштинову кислоту) на фумарат шляхом дегідратування. Малонова кислота за будовою подібна до сукцинату, але коротша на 1 атом карбону. Вона зв'язується з активним центром ферменту, заважає приєднанню до нього субстрату і тим самим викликає інгібування сукцинатдегідрогеназної реакції.

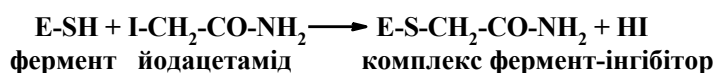
Конкурентні інгібітори широко використовують в медицині:

- антимикробні препарати сульфаніаміди є структурними аналогами пара-амінобензойної кислоти, з якої мікроорганізми синтезують необхідний їм для розмноження вітамін В<sub>9</sub> (фолієву кислоту);
- протипухлинний препарат метотрексат є антагоністом вітаміну В<sub>9</sub>, який необхідний клітинам для синтезу нуклеотидів, ДНК та білків під час проліферації. З блокуванням цих процесів пов'язана протипухлинна дія метотрексату;
- непрямі антикоагулянти (кумарини – антагоністи вітаміну К) блокують утворення факторів зсідання крові і застосовуються при тромбозах;
- прозерин (структурний аналог ацетилхоліну) є інгібітором ацетилхолінестерази і використовується при атонії кишечника, міастенії.

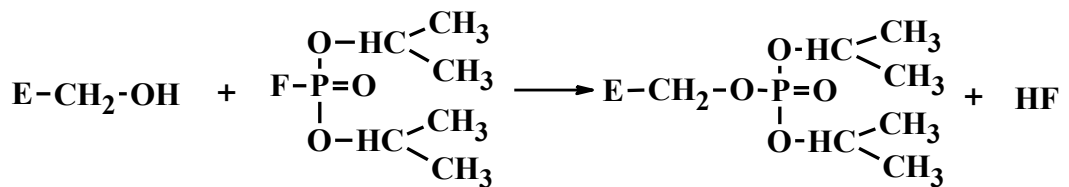
**Неконкурентне інгібування** викликають речовини, які не мають структурної подібності до субстрату. Неконкурентні інгібітори спричиняють хімічну модифікацію функціональних груп, які знаходяться в каталітичній ділянці активного центру або в інших ділянках молекули ферменту. Приєднуючись до ферменту, неконкурентні інгібітори можуть не заважати утворенню фермент-субстратного комплексу, але унеможливають процес каталізу (*неконкурентні інгібітори не впливають на  $K_m$ , але зменшують  $V_{max}$* ). Інгібування активності ферменту настає навіть при невисоких концентраціях інгібітору і не зникає при збільшенні концентрації субстрату. Явище неконкурентного інгібування можна зменшити за допомогою специфічних реактиваторів ферментів.

Приклади:

- а) алкілюючі агенти (йодацетамід) необоротно реагують з SH-групами ферментів



- б) препарати ФОС (фосфорорганічні сполуки) – це високотоксичні отрути для комах та тварин. Вони взаємодіють з HO-групою серину в активному центрі ферменту ацетилхолінестерази:



Ацетилхолінестераза      Діізопропілфторфосфат      Комплекс фермент-інгібітор

в) тетурам – інгібітор ацетальдегіддегідрогенази (використовують при лікуванні алкоголізму).

г) аспірин (ацетилсаліцилова кислота) – неконкурентний інгібітор циклооксигенази, який відноситься до нестероїдних протизапальних засобів.

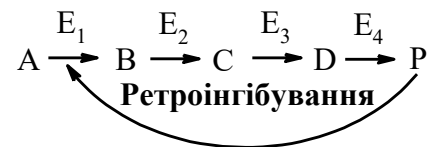
**14. Регуляція швидкості ферментативних реакцій.** Існують 2 основних шляхи регуляції швидкості ферментативних реакцій: 1) через зміну каталітичної активності ферменту; 2) через зміну кількості молекул ферменту.

**Перший шлях регуляції швидкості ферментативних реакцій** (через зміну каталітичної активності ферменту) є дуже швидким - активність ферменту змінюється за секунди чи хвилини. Існують наступні варіанти регуляції активності ферментів:

1. **За законом діючих мас:** при підвищенні концентрації субстрату автоматично зростає швидкість ферментативної реакції.

2. **Алостерична регуляція:** зміни активності алостеричних (регуляторних) ферментів відбуваються при взаємодії алостеричних регуляторів (ефекторів, модуляторів) з алостеричним центром. Модуляторами алостеричних ферментів можуть бути власні субстрати (*гомotropні регуляторні ферменти*), продукти інших метаболічних шляхів (*гетеротропні регуляторні ферменти*), коферменти, гормони, іони металів. Алостерична регуляція може здійснюватись:

а) за **принципом зворотного зв'язку** (ретроінгібування): кінцевий продукт якогось метаболічного шляху інгібує активність регуляторного ферменту, який стоїть на початку цього шляху. Наприклад, холестерин (кінцевий продукт) інгібує одну з перших реакцій його утворення – реакцію синтезу мевалонової кислоти.



б) за **принципом випереджаючої регуляції або активації попередником**. Наприклад: глюкозо-6-фосфат активує фермент глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу, який забезпечує подальші перетворення цього метаболіту в пентозофосфатному шляху.

**3. Ковалентна модифікація ферментів:** приєднання певних речовин до функціональних груп або інша хімічна модифікація ферментного білка спричиняє підвищення або зниження активності ферменту. Виділяють наступні варіанти ковалентної модифікації ферментів:

а) **фосфорилювання – дефосфорилювання:** спеціальні ферменти протеїнкінази приєднують залишок фосфатної кислоти від АТФ до НО-груп серину, треоніну, тирозину в ферментних білках, що викликає підвищення активності одних ферментів та зниження активності інших. Видалення фосфатного залишку з молекули ферменту забезпечують протеїнофосфатази. В клітині постійно відбувається цикл фосфорилювання - дефосфорилювання білків, який не лише забезпечує зміну швидкості певних ферментативних реакцій, а й регулює спрямованість метаболічних процесів. Наприклад, ферменти розпаду глікогену (глікогенфосфорилаза) активні у фосфорилюваному стані, а ферменти синтезу глікогену (глікогенсинтетаза) – в дефосфорилюваному.

б) **аденілування та АДФ-рибозилування:** деякі ферменти активуються або інгібуються шляхом приєднання до них аденілового залишку (від АМФ) або АДФ-рибозильного залишку (від коферменту НАД). За таким принципом активується фермент аденілатциклаза, ферменти апоптозу тощо.

в) **ізопренілування та пальмітування:** приєднання ізопренових залишків (геранілу та фарнезилу) та залишків пальмітинової кислоти до залишків цистеїну в ферментних білках викликає зміну їхньої активності. Так регулюється активність ферментів, що беруть участь в диференціації та запрограмованій смерті клітин.

г) **окисна модифікація:** активні форми кисню здатні окиснювати SH-групи залишків цистеїну в ферментах з утворенням дисульфідних груп. Одні ферменти є активними, коли залишки цистеїну мають сульфгідрильну форму, а інші, навпаки, активні, коли залишки цистеїну знаходяться в дисульфідній формі. Таким шляхом регулюються протеїнкінази, протеїнфосфатази та багато інших ферментів.

4. **Активація ферментів шляхом обмеженого протеолізу:** багато ферментів утворюються у вигляді неактивних попередників - проферментів (*зимогенів*), які активуються лише при відщепленні від їх молекули інгібіторного пептиду. Так активуються протеолітичні ферменти шлунково-кишкового тракту (пепсин, трипсин та ін.), більшість ферментів системи зсідання крові. Наприклад: неактивний профермент шлункового соку пепсиноген під дією HCl перетворюється в активний пепсин; неактивний трипсиноген перетворюється в активний трипсин під дією ферменту ентерокінази.

5. **Дія регуляторних білків:** активність певних ферментів можуть регулювати спеціальні білки. Наприклад, білок кальмодулін після зв'язування іонів кальцію набуває властивостей ферменту, який активує ферменти фосфодіестеразу, кіназу легких ланцюгів міозина. Білки альфа-1-антитрипсин та бета-2-макроглобулін є інгібіторами багатьох протеолітичних ферментів, білок антитромбін III є специфічним інгібітором ферменту тромбіну.

6. **Компартменталізація:** регуляція хімічних реакцій за рахунок просторового розділення внутрішньоклітинними мембранами різних біохімічних процесів. Наприклад: мембрани лізосом обмежують проникнення лізосомальних гідролаз в інші відділи клітин.

**Другий шлях регуляції швидкості ферментативних реакцій** (через зміну кількості молекул ферменту) є повільним і потребує часів та днів для включення генетичного апарату та здійснення синтезу нових молекул ферментів. Цим шляхом здійснюється тривала адаптація метаболічних процесів в організмі. Розрізняють:

- **конститутивні ферменти**, які синтезуються в організмі з постійною швидкістю і забезпечують перебіг основних обмінних процесів;
- **адаптивні (індуцибельні) ферменти**, синтез яких починається «за потребою» - при надходженні в організм їх субстратів та/або спеціальних регуляторів, що спричиняють розблокування відповідних генів. До індукцибельних ферментів належать ферменти метаболізму чужорідних речовин (їх синтез активується при надходженні в організм токсичних сполук), ферменти глюконеогенезу (їх синтез посилюється при збільшенні потреби організму в глюкозі).

## 15. Клітинна організація ферментативної активності

Ферменти розташовані в субклітинних структурах (органелах) відповідно їх функціям. Наприклад: а) в ядрі містяться ферменти синтезу та перетворення нуклеїнових кислот; б) у внутрішній мембрані мітохондрій – ферменти дихального ланцюга; в) у матриксі мітохондрій – ферменти циклу трикарбонових кислот, окисного декарбокислування  $\alpha$ -кетокислот,  $\beta$ -окиснення жирних кислот; г) в лізосомах – гідролази; д) в цитоплазмі – ферменти гліколізу, синтезу жирних кислот; е) у плазматичній мембрані - ферменти транслокази, які переносять через мембрану іони  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , глюкозу, амінокислоти та інші речовини. Ферменти, які структурно-функціонально пов'язані з клітинними та субклітинними мембранами, називають **мембранозв'язаними** (*мембранозалежними*). Зміни фізико-хімічного стану мембран призводять до порушення каталітичної активності таких ферментів. Приклад – ферменти дихального ланцюга, ферменти мікросомального окиснення та ін.



**16. Ізоферменти (ізоензими)** – це множинні молекулярні форми ферменту, які каталізують одну й ту саму реакцію, але відрізняються за 1) будовою; 2) фізико-хімічними властивостями (молекулярною масою, швидкістю руху в електричному полі, оптимумом рН, спорідненістю до субстрату, каталітичною активністю, чутливістю до дії інгібіторів); 3) локалізацією в субклітинних структурах та тканинах. Ізоферменти є білками з четвертинною структурою, що мають генетично запрограмовані відмінності у первинній структурі їхніх субодиниць (*всі негенетичні модифікації одного й того ж ферменту називають просто «множинні форми ферменту»*).

**Приклади ізоферментів:** 1) фермент лактатдегідрогеназа (ЛДГ) складається з 4 субодиниць 2-х типів: Н (від англ. heart – серце) та М (від англ. musculus – м'яз). Синтез цих субодиниць кодується різними генами.

Відомо 5 ізоферментів ЛДГ, які відрізняються за набором субодиниць:

ЛДГ<sub>1</sub>: ЛДГ<sub>2</sub>: ЛДГ<sub>3</sub>: ЛДГ<sub>4</sub>: ЛДГ<sub>5</sub>:  
(Н<sub>4</sub>) (Н<sub>3</sub>М) (Н<sub>2</sub>М<sub>2</sub>) (НМ<sub>3</sub>) (М<sub>4</sub>)

Ізоферменти ЛДГ<sub>1,2</sub> ефективно працюють в аеробних умовах, а ЛДГ<sub>4,5</sub> – в анаеробних. Ізоферменти ЛДГ мають різну локалізацію в тканинах: у серці, мозку, нирках переважає ЛДГ<sub>1</sub>, у печінці та скелетних м'язах - ЛДГ<sub>5</sub>. Підвищення активності ЛДГ<sub>1</sub> в крові спостерігається при ураженні серцевого м'яза (інфаркт міокарду), а ЛДГ<sub>5</sub> - при гепатитах та ураженні скелетних м'язів.

2) фермент креатинфосфокіназа (КФК) складається з 2 субодиниць 2-х типів: М (musculus – м'яз) та В (brain – мозок). Відомо 3 ізоферменти КФК: ММ (скелетні м'язи), МВ (серцевий м'яз), ВВ (мозок). Підвищення в крові активності ізоферменту КФК-МВ є найбільш чутливим тестом на інфаркт міокарду.

**Біологічне значення:** 1) варіації у співвідношенні ізоферментів в клітинах забезпечують різницю у перебігу обмінних процесів в тканинах (один із механізмів регуляції метаболізму); 2) за зміною активності ізоферментів в крові можна діагностувати пошкодження певних органів.

**17. Поліферментні (мультиензимні) системи та комплекси.** У клітинах робота кожного ферменту, як правило, не індивідуальна, а тісно пов'язана з іншими ферментами, які доповнюють дію один одного, забезпечують спряження біохімічних реакцій. Розрізняють:

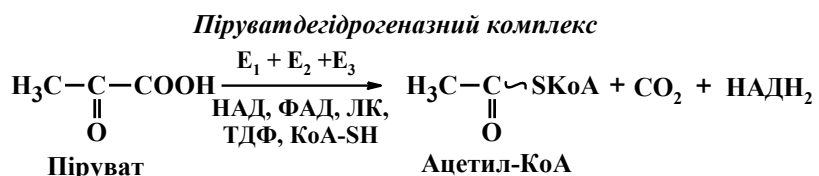
1) **поліферментні системи** – це декілька ферментів, функціонально пов'язаних між собою за допомогою метаболітів (субстратів та продуктів реакції), які послідовно дифундують від одного ферменту до іншого. У поліферментних системах продукт реакції першого ферменту в ланцюгу слугує субстратом для наступного. Приклади: гліколіз (розпад глюкози), бета-окиснення жирних кислот;

2) **мультиферментні комплекси** – це декілька ферментів та коферментів, структурно-функціонально об'єднаних (*біомембранами та білок-білковими взаємодіями*) в надмолекулярні комплекси, які каталізують послідовні етапи перетворення одного субстрату. При роз'єднанні ферментів дія мультиферментних комплексів припиняється.

Приклади: **піруватдегідрогеназний та альфа-кетоглутаратдегідрогеназний комплекси**, які

каталізують реакції окисного декарбосилування α-кетокислот (пірувату та α-кетоглутарату), синтаза жирних кислот, дихальний ланцюг мітохондрій.

До складу піруватдегідрогенази



**Ферменти:**

E<sub>1</sub> - піруватдегідрогеназа;  
E<sub>2</sub> - дигідроліпоілацетилтрансфераза;  
E<sub>3</sub> - дигідроліпоілдегідрогеназа.

**Коферменти:**

НАД - нікотинамідаденідинуклеотид;  
ФАД - флавінаденідинуклеотид;  
ЛК - ліпосва кислота;  
ТДФ - тіаміндифосфат;  
КоА-SH - коензим А.

ого комплексу входить 3 ферменти ( $E_1$  – піруватдегідрогеназа,  $E_2$  – дигідроліпоїлацетилтрансфераза,  $E_3$  – дигідроліпоїлдегідрогеназа) та 5 коферментів (НАД, ФАД, амід ліпоевої кислоти, ТДФ, коензим А), які забезпечують перетворення пірувату до ацетил-коензиму А.

3) **змішані поліферментні системи** – це комбінація функціонально спряжених ферментних систем з мультиферментними комплексами. Приклад: цикл трикарбонових кислот - частина його ферментів пов'язана за допомогою метаболітів, а частина об'єднана в альфа-кетоглутаратдегідрогеназний комплекс.

**Біологічне значення:** в поліферментних системах та комплексах полегшується переніс реагуючих речовин між окремими ферментами та коферментами, що прискорює перебіг метаболічних процесів.

**18. Медична ензимологія** – розділ біохімії, що вивчає роль ферментів у розвитку захворювань, їх діагностиці та лікуванні. Розрізняють 3 основних напрямки: ензимопатологію, ензимодіагностику та ензимотерапію.

**Ензимопатологія** – це захворювання, які зумовлені відсутністю або зниженням активності ферментів. Розрізняють первинні (спадкові) та вторинні (набуті) ензимопатії. Первинні ензимопатії – це молекулярні хвороби, які пов'язані із порушенням біосинтезу білків-ферментів внаслідок генетичних аномалій. Приклади:

- фенілпіровиноградна олігофренія - при зниженні активності ферменту обміну фенілаланіну фенілаланінгідроксилази;
- алкаптонурия – при дефіциті оксидази гомогентизинової кислоти (фермент обміну тирозину);
- галактоземія - при дефекті галактозо-1-фосфатуридилтрансферази;
- глікогенози - при дефектах ферментів обміну глікогену;
- ліпідози – при дефектах ферментів обміну ліпідів.

Вторинні ензимопатії виникають при недостатності кофакторів (аліментарні ензимопатії), дії токсичних речовин, які гальмують активність ферментів (токсичні ензимопатії), прийомі лікарських засобів (інгібіторів ферментів) тощо.

**Ензимодіагностика** - це використання ферментів для діагностики захворювань. Має два напрямки:

- використання ферментів в якості специфічних та високочутливих реагентів для визначення вмісту метаболітів, хімічних речовин в крові, сечі та інших біологічних об'єктах (наприклад, фермент глюкозооксидазу використовують для визначення вмісту глюкози в крові);
- дослідження активності ферментів в крові, сечі та інших біологічних об'єктах для діагностики захворювань та встановлення локалізації патологічного процесу. Найбільш інформативним є оцінка змін активності ізоферментів, які містяться в різних тканинах. Приклади: при інфаркті міокарду вже через 2 години в плазмі крові зростає активність креатинфосфокінази (КФК-МВ); при ураженні печінки зростає активність сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ); при гострому панкреатиті зростає активність амілази в сечі.

**Ензимотерапія** - це використання ферментів, їх активаторів та інгібіторів для лікування захворювань. Приклади:

- при лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту в якості замісної терапії призначають пепсин, ферменти підшлункової залози (препарати – фестал, панзинорм, мезим);
- для розчинення тромбів - фібринолізин, стрептокіназу;
- для розрідження мокроти – інгаляції з трипсином;
- для розсмоктування рубців – гіалуронідаза;
- при панкреатитах для пригнічення активності протеолітичних ферментів вводять їх інгібітори (антипротеази – гордокс, контрикал).

## КОФЕРМЕНТИ

**Коферменти** – це небілкові органічні компоненти складних ферментів, які проявляють високу хімічну активність і входять до складу активних центрів (а саме до їх каталітичних ділянок).

### Класифікація коферментів.

1. **За хімічною природою:** 1) вітамінні; 2) вітаміноподібні; 3) невітамінні.
2. **За механізмом дії:** 1) переносники атомів водню, електронів та протонів;  
2) переносники окремих хімічних груп.

### Коферменти I групи - переносники атомів водню, електронів та протонів:

А. **Невітамінні:** гем, глутатіон.

Б. **Вітаміноподібні:** убіхінон (коензим Q), ліпоєва кислота, тетрагідробіоптерин (ТГБП), піролохінолінохінон (PQQ).

В. **Вітамінні:** аскорбінова кислота, НАД та НАДФ, ФАД та ФМН, 5-дезоксиаденозил-кобаламін, вітамін Е.

### Коферменти II групи (переносники різних хімічних груп):

А. **Невітамінні:** фосфати нуклеозидів, фосфати вуглеводів.

Б. **Вітаміноподібні:** карнітин.

В. **Вітамінні:** тіаміндифосфат (ТДФ), коензим А (КоА), піридоксальфосфат (ПАЛФ), карбоксибіотин, тетрагідрофолієва кислота (ТГФК), метилкобаламін, вітаміни К та А.

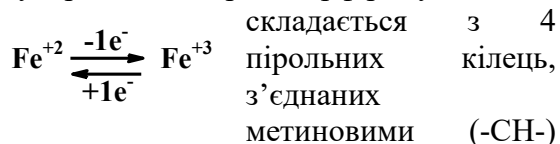
Коферменти I групи є коферментами оксидоредуктаз (КФ 1). Коферменти II групи є коферментами трансфераз, ліаз, ізомераз, лігаз (КФ 2, 4, 5, 6). Окремі коферменти I групи (ліпоєва кислота, глутатіон) також беруть участь в трансферазних реакціях, а 5'-дезоксиаденозилкобаламін є коферментом ізомераз.

**Н.В.!** Гідролази (КФ 3) є простими ферментами, у них коферментів не має.

### Невітамінні коферменти I групи

1. **Гем** - транспортує електрони.

Структура гема представлена суперкілцем протопорфірину IX, які складається з 4

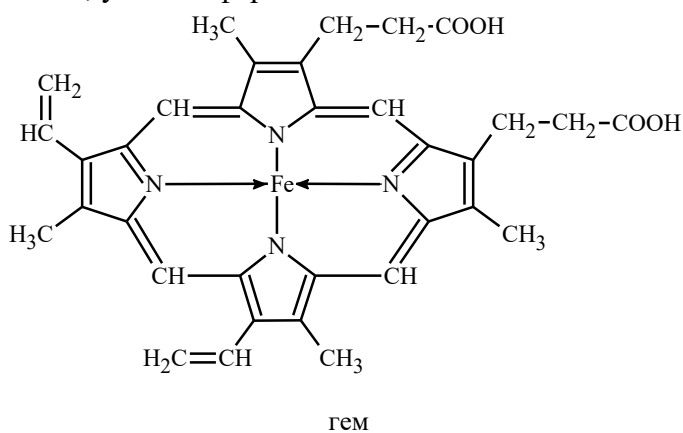


**Механізм дії:** Завдяки наявності у складі гема Fe<sup>2+</sup>, гемвмісні ферменти здатні транспортувати електрони. При цьому залізо переходить з двохвалентної в трьохвалентну форму і навпаки.

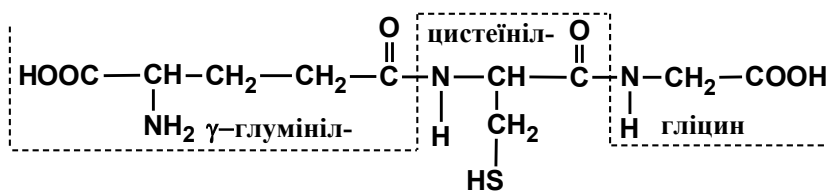
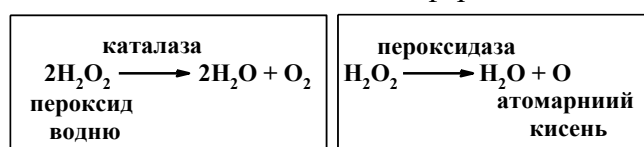
**Біологічна роль:** гем входить до складу гемвмісних ферментів: цитохромів (ферменти тканинного дихання та мітосомального окиснення), каталази та пероксидази – ферментів, що розкладають перекис водню.

2. **Глутатіон (GSH)** – транспортує атоми водню.

Глутатіон є трипептидом, що складається із залишків глутамату, цистеїну та гліцину (γ-глутамініл-цистеїніл-гліцин). Вільна SH-група цистеїну надає глутатіону здатності переносити атоми водню



у складі гема Fe<sup>2+</sup>, гемвмісні ферменти здатні

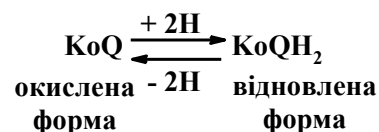


або приєднувати субстрати:  $2\text{GSH} \leftrightarrow \text{GS-SG}$  ( $\text{GSH}$  – глутатіон відновлений,  $\text{GS-SG}$  – глутатіондисульфід).

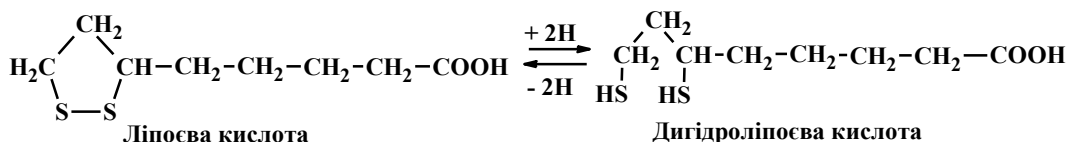
Біологічна роль:  $\text{GSH}$  є коферментом глутатіонпероксидази (антиоксидантний ензим); глутатіон-S-трансферази (знешкоджуює токсичні ксенобіотики).

### Вітаміноподібні коферменти I групи:

**1. Убіхінон** (коензим Q) – ліпідорозчинний хінон із залишком ізопрену в бічному ланцюзі. Транспортує атоми водню (протони та електрони). Входить до складу дихального ланцюга. Для убіхінону до цього часу не знайдено апоферменту.

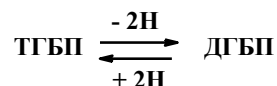


**2. Ліпоєва кислота** (6,8-дитіооктанова кислота) бере участь в реакції окисного декарбоксілування  $\alpha$ -кетокислот у складі піруватдегі



дрогеназного та  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназного комплексів, дегідрогенази розгалужених  $\alpha$ -кетокислот і забезпечує перенесення атомів водню та ацильних (ацетильного та сукцинільного) залишків (тому цей кофермент можна віднести і до II групи). Ліпоєва кислота проявляє відновні властивості завдяки наявності сульфгідрильних груп і як антиоксидант захищає організм від пошкоджуючої дії радіації та токсинів.

**3. Тетрагідробіоптерин (ТГБП)** – в його основі лежить птеридинове кільце. Переносить атоми водню (протони та електрони). Входить до складу ферментів гідроксилювання: фенілаланінгідроксилази; триптофангідроксилази, NO-синтази.

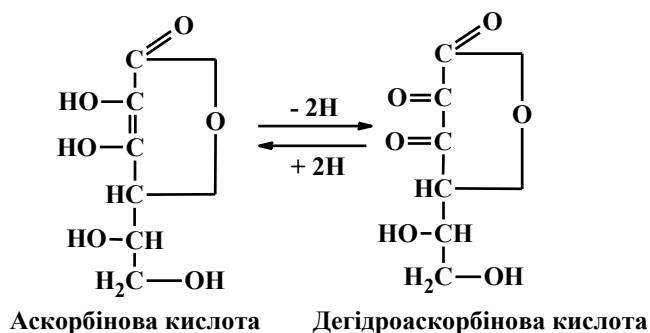


**4. Піролохінолінохінон (PQQ)** – похідне хінону, переносить атоми водню. Входить до складу дегідрогеназ та оксидаз (моноамінооксидаз (MAO), діамінооксидаз, монооксигеназ, диоксигеназ).

### Вітамінні коферменти I групи:

**1. 5'-дезоксаденозилкобаламін** утворюється з вітаміна  $\text{B}_{12}$  (кобаламіну) в мітохондріях. Біологічна роль – внутрішньомолекулярний переніс атомів водню. Входить до складу ферменту метилмалоніл-КоА-мутази, який перетворює метилмалоніл-КоА в сукциніл-КоА. Забезпечує утилізацію метилмалоніл-КоА, що утворюється при окисненні жирних кислот з непарним числом атомів вуглецю, розгалужених амінокислот (валіну, лейцину, ізолейцину), бічного ланцюга холестерину.

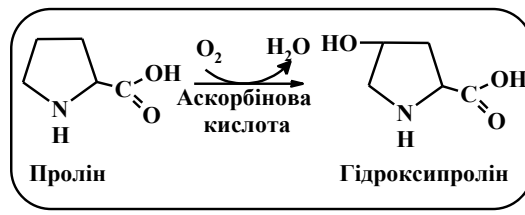
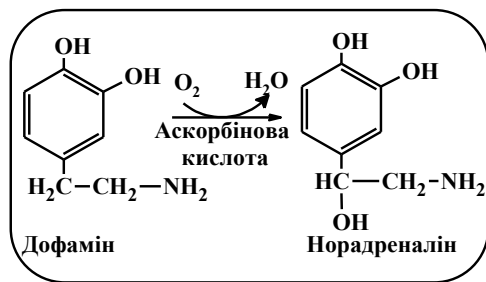
**2. Аскорбінова кислота** (вітамін С,  $\gamma$ -лактон 2,3-дигідро-L-гулонової кислоти) має здатність легко окислюватись та відновлюватись, бере участь в переносі атомів водню. При окисненні (дегідруванні) аскорбінова кислота спочатку перетворюється у вільний радикал, потім в дегідроаскорбінову кислоту, ці реакції є зворотними. Регенерація дегідроаскорбінової кислоти в аскорбінову кислоту відбувається за рахунок відновленого



глутатіону,  $\text{НАДН}_2$  та інших коферментів – переносників атомів водню. В організмі аскорбінова кислота та її окиснена форма – дегідроаскорбінова кислота утворюють редокс-систему (з редокс-потенціалом + 0,139 V).

Біологічна роль: аскорбінова кислота є **кофактором в реакціях гідроксилювання**: а) дофаміну в норадреналін; б) пара-гідроксифенілпірувату в гомогентизинову кислоту; в) триптаміну в 5-окситриптамін; г) проліну в гідроксипролін та лізіну в гідроксилізин у

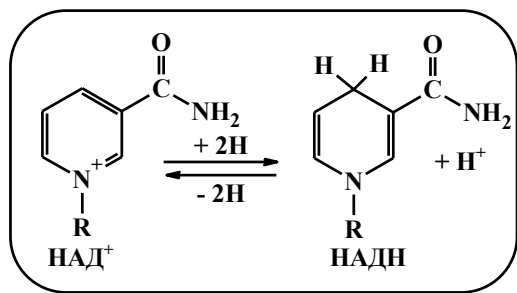
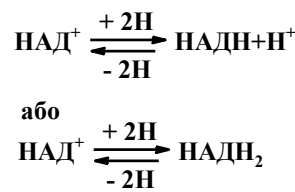
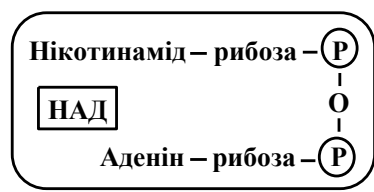
колагенових білках (кофактор проліл- та лізилгідроксилаз); д)  $\gamma$ -бутиробетайн у в карнітин; е) вітаміну Д<sub>3</sub>



у кальцидіол та кальцитріол; ж) гідроксилювання кортикостероїдів (найбільша концентрація аскорбінової кислоти виявляється в наднирниках).

**3. Нікотинамідні коферменти** - це похідні вітаміну РР (нікотинаміду), які використовуються

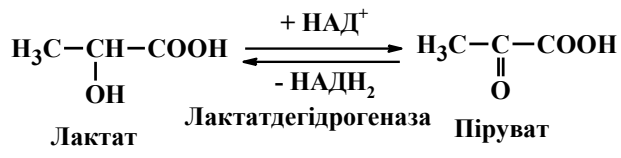
оксидоредуктазами (дегідрогеназами, редуктазами). До них належать НАД (нікотинамідаденіндинуклеотид) та НАДФ (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат). НАД складається з двох рибонуклеотидів - нікотинамідного та аденінового, які зв'язані між собою фосфодієфірним зв'язком. В НАДФ є додатковий залишок



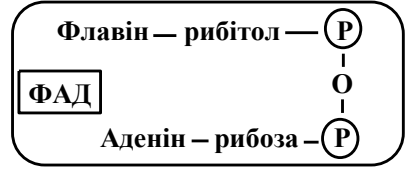
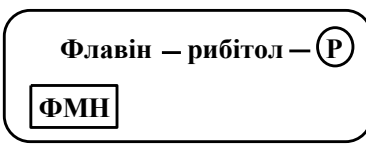
фосфатної кислоти, який з'єднаний з гідроксилом рибози. Функція НАД та НАДФ полягає у перенесенні атомів водню та електронів, що забезпечує нікотинамідна частина молекули. НАД та НАДФ-залежні ферменти каталізують реакції дегідрування з відщепленням двох атомів водню від субстрату. Один атом водню приєднується до С-4 піридинового кільця, електрон другого атома водню - до четвертинного азоту того ж кільця, а вільний протон переходить в середовище (по суті, ці коферменти переносять гідрид-аніон  $\text{H}^-$ ). Окиснені форми коферментів позначають як  $\text{НАД}^+$  та  $\text{НАДФ}^+$ , а відновлені -  $\text{НАД}\cdot\text{H} + \text{H}^+$  та  $\text{НАДФ}\cdot\text{H} + \text{H}^+$  (або спрощено -  $\text{НАДН}_2$  та  $\text{НАДФН}_2$ ).

В якості прикладу можна навести оборотну реакцію перетворення лактату в піруват за участі НАД-залежного ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ):

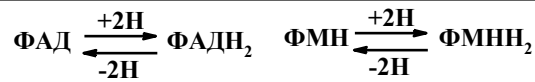
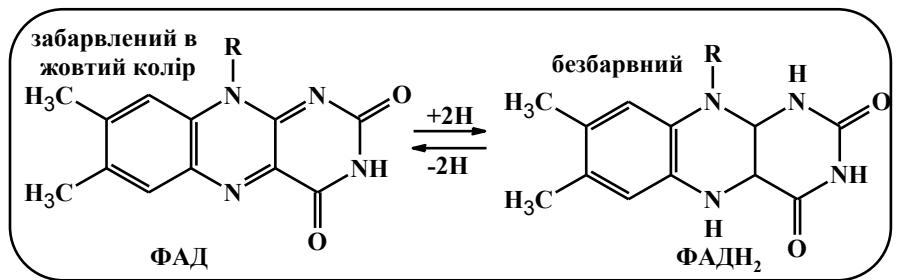
Біологічна роль: НАД та НАДФ є коферментами численних дегідрогеназ, які беруть участь у всіх етапах метаболізму. За участі НАД-та НАДФ-залежних дегідрогеназ відбувається: 1) гліколіз (анаеробний, аеробний,); 2) декарбоксилювання  $\alpha$ -кетокислот; 3) пентозофосфатний шлях (в ньому утворюється  $\text{НАДФН}_2$ ); 4) цикл трикарбонових кислот; 5)  $\beta$ -окиснення та синтез жирних кислот; 6) синтез холестерину та стероїдів; 7) гідроксилювання ксенобіотиків (реакції мікросомального окиснення).



**4. Флавінові коферменти** - це похідні вітаміну В<sub>2</sub> (рибофлавіну), які використовуються



оксидоредуктазами (дегідрогеназами та оксидазами). До них належать ФМН (флавінмононуклеотид) та ФАД (флавінаденіндинуклеотид). Особливості структури: 1) до складу флавінового нуклеотиду

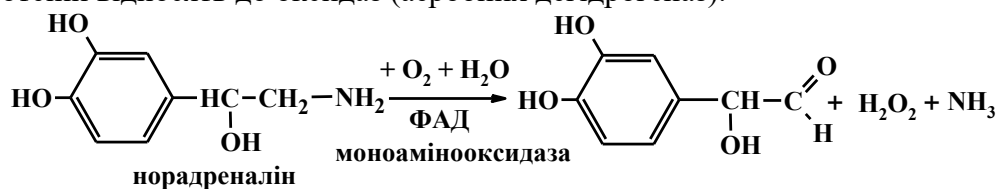


входить похідне рибози – спирт рибітол; 2) діючою частиною коферменту є флавін, в основі якого лежить ізоалоксазинове кільце, за рахунок якого ФАД та ФМН здатні переносити атоми водню (їх відновлені форми позначаються ФМНН<sub>2</sub> та ФАДН<sub>2</sub>); 3) флавін надає ферментам (флавопротеїнами) жовтого забарвлення (flavus - жовтий). В результаті відновлення флавін знебарвлюється, тобто переходить в лейкоформу; 4) флавінові коферменти міцно зв'язані з апоферментами і по суті є простетичними групами.



Виділяють 2 типи окисно-відновних реакцій, які каталізують флавінові коферменти:

- перенесення атомів водню (електронів і протонів) від відновлених піридинових коферментів (НАДН<sub>2</sub>, НАДФН<sub>2</sub>) або окремих субстратів окиснення (сукцинату, пірувату, α-кетоглутарату, α-гліцерофосфату, жирних кислот) в дихальному ланцюгу мітохондрій (в процесі тканинного дихання).
- реакції прямого окиснення (дегідрування) - ФМН та ФАД переносять електрони і протони з окиснювального субстрата на кисень з утворенням пероксиду водню. Такі флавопротеїни відносять до оксидаз (аеробних дегідрогеназ).



**Біологічна роль:** ФМН та ФАД входять до складу дихального ланцюга мітохондрій, оксидаз D- і L-амінокислот. ФАД бере участь в роботі мультиферментних комплексів дегідрогеназ α-кетокислот, сукцинатдегідрогенази, альдегідоксидази, ксантинооксидази, моноамінооксидази, ацил-КоА-дегідрогенази, гліцерол-3-фосфат-дегідрогенази. Флавінові ферменти беруть участь в β-окисненні жирних кислот, в окисненні спиртів, альдегідів, глюкози, амінів, гліцерину, пуринів (ксантину, гіпоксантину), похідних нікотину, хіноліну, амідів ліпоевої кислоти, окисненні ксенобіотиків. Наприклад, ФАД-залежна моноамінооксидаза окиснює біогенні аміни – гормони та нейромедіатори до відповідних альдегідів:

**5. Вітамін Е** (токоферол, похідне гетероциклу токолу) є коферментом десатурази жирних кислот – ферменту ендоплазматичного ретикулуму, який забезпечує утворення ненасичених (моноєнових) жирних кислот (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- → -CH=CH-): пальмітоолеїнової з пальмітинової, олеїнової з стеаринової кислот.

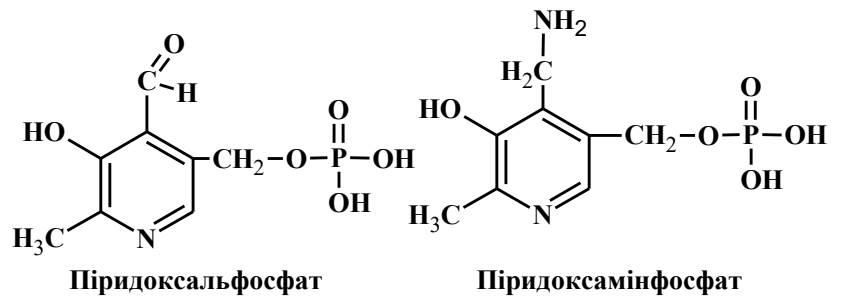
### Характеристика коферментів II групи

#### Невітамінні коферменти

**1. Фосфати нуклеозидів.** До них відносяться: АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ, ТТФ. **Механізм дії:** транспортують фосфатні залишки. **Біологічна роль:** входять до складу ферментів, які необхідні для включення речовин в подальший метаболізм або для утворення активних форм речовин, які використовуються у трансферазних реакціях:



- **декарбоксилаз амінокислот** - відщеплюють від амінокислот карбоксильну групу з утворенням біогенних амінів;
- **ізомераз амінокислот** - перетворюють D-амінокислоти на L-амінокислоти;
- **синтази δ-амінолевулінової кислоти** - приймають участь в синтезі гему;
- **цистатіонін-β-синтази та цистатіонін-γ-ліази** – каталізують реакції транс- та десульфування сірковмісних амінокислот, в яких відбувається утворення цистеїну та гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S);
- **серин-оксиметилтрансферази** – беруть участь у взаємоперетворенні серину та гліцину.

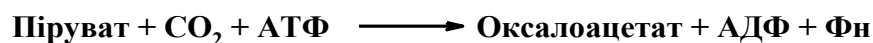


Біологічна роль: піридоксинові коферменти забезпечують утворення замісних амінокислот (аланіну, глутамату, аспартату, цистеїну, серину), синтез біогенних амінів (гістаміну, серотоніну, γ-аміномасляної кислоти та ін.), гем, сфінголіпідів, біологічно-активної молекули H<sub>2</sub>S (потужний вазодилататор, нейромодулятор) тощо.

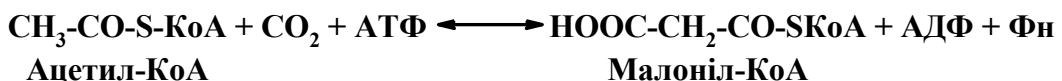
**4. Карбоксибіотин (N-карбоксибіотин)** – коферментна форма біотину (вітаміну H), що складається з гетероциклів імідазолу та тіофену і містить валеріанову кислоту в бічному ланцюзі. Біотин сполучений з ε-аміногрупою лізину в активному центрі біотинзалежних ферментів - **карбоксилаз**. Приєднуючи діоксид вуглецю (CO<sub>2</sub>) по атому N<sub>1</sub> імідазольного кільця біотин перетворюється на N-карбоксибіотин, який бере участь в реакціях **карбоксилування** (приєднання CO<sub>2</sub> до субстрату за участі АТФ) та **транскарбоксилування** (перенесення карбоксильної групи з субстрату на субстрат без участі АТФ). Карбоксибіотин забезпечує:

1. реакції карбоксилування:

- у складі **піруваткарбоксилази** каталізує синтез оксалоацетату з пірувату (процес глюконеогенезу, поповнення пулу оксалоацетату в циклі трикарбонових кислот):



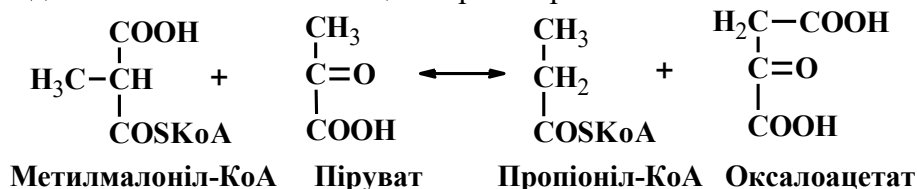
- у складі **ацетил-КоА-карбоксилази** каталізує утворення малоніл-КоА (процес синтезу жирних кислот):



- карбоксилування в процесів біосинтезу ядра пуринових нуклеотидів.

2. реакції транскарбоксилування:

- у складі метилмалоніл-оксалоацетаттранскарбоксилази:

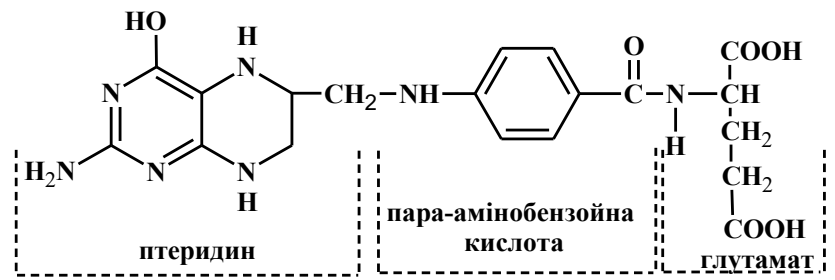


Біологічна роль: біотинові ферменти беруть участь в синтезі вуглеводів, ліпідів, білків та нуклеїнових кислот.

**5. Тетрагідрофолієва кислота (ТГФК)** – коферментна форма фолієвої кислоти (вітаміну В<sub>9</sub>). ТГФК складається з трьох компонентів: птеридину, пара-амінобензойної і глутамінової кислот; вона синтезується шляхом послідовного відновлення фолієвої кислоти за участі фолатредуктази, дигідрофолатредуктази та НАДФН<sub>2</sub>. Функції ТГФК полягають у міжмолекулярному переносі одновуглецевих фрагментів:

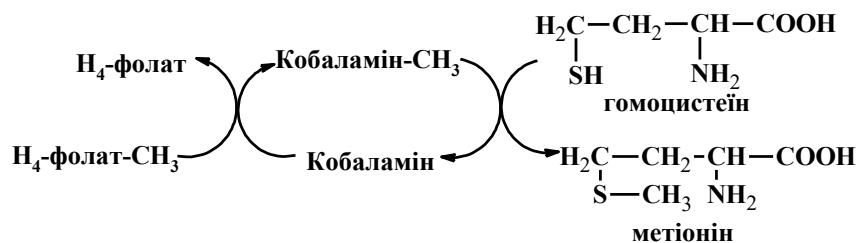


- метильного ( $-\text{CH}_3$ );
- метиленового ( $-\text{CH}_2-$ );
- метенільного ( $-\text{CH}=\text{}$ );
- оксиметильного ( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ );
- формільного ( $-\text{COH}$ );
- формімінного ( $-\text{CH}=\text{NH}$ ).



**Біологічна роль:** похідні ТГФК, які утворюються при приєднанні до неї вказаних радикалів по атомам азоту ( $\text{N}^5$ ,  $\text{N}^{10}$ ), беруть участь в багатьох реакціях обміну амінокислот (гліцину, серину, метіоніну), синтезі нуклеотидів (тимідилату, пуринових нуклеотидів) та фізіологічно активних сполук (холіну, креатину, адреналіну). ТГФК (у вигляді  $\text{N}^5$ -тетрагідрофолату) разом із метилкобаламіном (коферментна форма вітаміну  $\text{B}_{12}$ ) бере участь у реакції синтезу метіоніну з гомоцистеїну. *Конкурентний інгібітор дигідрофолатредуктази метотрексат проявляє протипухлинну дію завдяки блокуванню синтезу ТГФК, що веде до порушення реплікації ДНК в клітинах.*

**6. Метилкобаламін** – коферментна форма вітаміну  $\text{B}_{12}$  (кобаламіну). Його молекула складається з нуклеотидної частини та коринового ядра, в центрі якого розташований атом кобальту, з'єднаний з 4 пірольними кільцями 2 ковалентними та 2

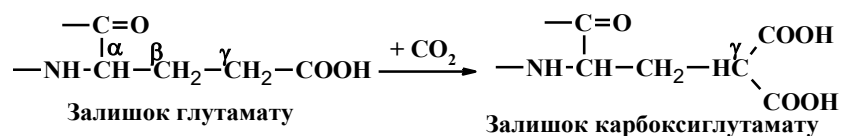


нековалентними зв'язками (*хромофорна частина*). До неї приєднаний ліганд - метильний радикал. Метилкобаламін бере участь в реакціях трансметилування, головною з яких є реакція синтезу метіоніну з гомоцистеїну за участі метіонінсинтетази. У цій реакції метилкобаламін діє як синергіст ТГФК: каталізує перенесення метильної групи з  $\text{N}^5$ -метил-ТГФК на гомоцистеїн.

**Біологічна роль:** метилкобаламін забезпечує ресинтез метіоніну з гомоцистеїну, синтез метильованих сполук - креатину, адреналіну, ацетилхоліну, карнітину, а також коферментних форм фолієвої кислоти, потрібний для процесу реплікації ДНК.

**7. Вітамін А** (ретинол) є кофактором глікозилтрансфераз – ферментів, які глікозилують білки (забезпечують синтез глікопротеїнів). Ретинол переносить олігосахаридні залишки через ліпідний бішар мембран і таким чином бере участь в синтезі муцинів - основи слизу, що вкриває епітелій травного тракту, дихальних, сечовивідних та статевих шляхів тощо.

**8. Вітамін К** (похідне нафтохінону) є коферментом  $\gamma$ -глутамілкарбоксилази – ферменту, який карбоксилює залишки глутамінової кислоти в  $\gamma$ -положенні з утворенням карбоксиглутамату у складі білкової молекули



(*посттрансляційна модифікація білків*). Поява двох поряд розташованих карбоксильних груп дає можливість білкам зв'язувати двошвалентний іон кальцію. За участю вітаміну К відбувається синтез білків згортання крові - факторів II (протромбіну), VII (проконвертину), IX (Кристімас-фактору), X (фактору Стюарта-Прауера), а також білків кісткової тканини, що приймають участь в обміні кальцію (остеокальцину, матричного протеїну). Білки, які не зазнали карбоксилювання, не можуть виконувати властивих їм біологічних функцій (зокрема, брати участь в зсіданні крові). *Антагоністи вітаміну К (кумарини) є конкурентними інгібіторами  $\gamma$ -глутамілкарбоксилази і використовуються для лікування тромбозів.*

### Коферменти: хімічна природа, механізм дії

№	Кофермент	Хімічна природа	Механізм дії
<b>I група. Коферменти оксидоредуктаз (КФ 1): переносники H<sup>+</sup>, e<sup>-</sup>, атомів водню</b>			
1	Гем	протопорфірин IX, з'єднаний з Fe <sup>2+</sup>	транспорт електронів (Fe <sup>2+</sup> ↔ Fe <sup>3+</sup> )
2	Глутатіон (GSH)	трипептид γ-глутамініл-цистеїніл-гліцин	транспорт атомів водню (2GSH ↔ GS-SG)
3	Убіхінон (коензим Q)	хінон із залишком ізопрену в бічному ланцюзі	транспорт атомів водню (CoQ ↔ CoQH <sub>2</sub> )
4	Ліпоєва кислота	6,8-дитіооктанова кислота	перенесення атомів водню та ацильних залишків
5	Тетрагідробіоптерин (ТГБП)	похідне птеридину	переносить атоми водню (ТГБП ↔ ТГБПН <sub>2</sub> )
6	Піролохінолінохінон (PQQ)	похідне хінону	переносить атоми водню
7	5-дезоксаденозил-кобаламін	похідне вітаміну B <sub>12</sub> (кобаламіну)	внутрішньомолекулярний переніс атомів водню (метилмалоніл-КоА → сукциніл-КоА)
8	Аскорбінова кислота (вітамін С)	γ-лактон 2,3-дигідро-L-гулонової кислоти	перенесення атомів водню (АК ↔ ДегідроАК)
9	НАД, НАДФ	похідні нікотинаміду (вітамін РР) нуклеотидної природи	перенесення гідрид-аніону Н <sup>-</sup> (НАД ↔ НАДН <sub>2</sub> ; НАДФ ↔ НАДФН <sub>2</sub> )
10	ФАД, ФМН	похідні рибофлавіну (вітаміну В <sub>2</sub> ) нуклеотидної природи	перенесення атомів водню (ФАД ↔ ФАДН <sub>2</sub> )
11	Вітамін Е (токоферол)	похідне гетероциклу токолу	утворення моноенових жирних кислот (-СН <sub>2</sub> -СН <sub>2</sub> - → -СН=СН-)
<b>II група. Коферменти трансфераз, ліаз, ізомераз, лігаз (КФ 2, 4, 5, 6): переносники хімічних груп</b>			
1	Фосфати нуклеозидів	АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ, ТТФ	транспорт фосфатних залишків
2	Фосфати вуглеводів	глюкозо-6-фосфат, 2,3-дифосфогліцерат та ін.	транспорт фосфатних залишків
3	Карнітин	похідне лізину та метіоніну	транспорт ацильних залишків з цитоплазми в мітохондрії
4	Тіаміндифосфат (ТДФ, тіамінпірофосфат)	фосфорильоване похідне тіаміну (вітаміну В <sub>1</sub> )	окисне декарбоксілювання α-кетокислот; транспорт глікоальдегідних груп
5	Коензим А (КоА-SH)	нуклеотидне похідне пантотенової кислоти	активація та перенесення ацильних радикалів
6	ПАЛФ, ПАМФ	фосфорильовані похідні піридоксину (вітаміну В <sub>6</sub> )	перенесення аміногрупи, карбоксильної та SH-групи
7	Карбоксибіотин	похідне біотину (вітаміну Н)	реакції карбоксилювання та транскарбоксилювання
8	ТГФК	похідне фолієвої кислоти (вітаміну В <sub>9</sub> )	транспорт одновуглецевих фрагментів
9	Метилкобаламін	похідне вітаміну B <sub>12</sub> (кобаламіну)	переніс метильної групи, метилювання гомоцистеїну в метіонін
10	Вітамін А (ретинол)	циклічний одноатомний ненасичений спирт, похідне β-іону	переніс олігосахаридних залишків через мембрани
11	Вітамін К	похідне нафтохінону	γ-карбоксилювання залишків глутамінової кислоти в білках

# ОСНОВНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ОБМІНУ РЕЧОВИН. ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

1. **Обмін речовин, його етапи та біологічне значення.** В залежності від типу обміну речовин та енергії живі організми поділяються на аутотрофи та гетеротрофи.

## *Характеристика аутотрофних та гетеротрофних організмів*

Характеристики	Аутотрофи	Гетеротрофи
Представники	рослини, синьо-зелені водорості, зелені та пурпурні бактерії	тварини та людина
Джерело енергії	використовують енергію сонця в процесі фотосинтезу	окиснення біомолекул
Джерело атомів карбону	вуглекислий газ атмосфери	білки, жири, вуглеводи продуктів харчування

**Обмін речовин** у гетеротрофів – це сукупність процесів споживання, перетворення, використання речовин і виділення з організму продуктів розпаду.

### **Основні етапи обміну речовин:**

- ✓ Надходження біополімерів (білків, ліпідів, вуглеводів), вітамінів, мінеральних елементів, води в організм у складі продуктів харчування.
- ✓ Перетворення біополімерів у травному тракті в більш прості сполуки (мономери: амінокислоти, моносахариди, жирні кислоти, гліцерин), які всмоктуються епітелієм слизової оболонки шлунка і кишечника.
- ✓ Транспорт мономерів кров'ю і лімфою та їх надходження через мембрани в клітини.
- ✓ Внутрішньоклітинний метаболізм мономерів (проміжний обмін).
- ✓ Виділення (екскреція) з організму кінцевих продуктів обміну речовин ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ , сечовини, води, продуктів кон'югації).

### **Біологічна роль обміну речовин:**

- ✓ постачання клітин хімічною енергією та акумуляція її у вигляді макроергічних сполук, які використовуються для виконання різних видів роботи;
- ✓ перетворення молекул харчових речовин в низькомолекулярні метаболіти, з яких в клітинах утворюються власні макромолекули, необхідні для постійного оновлення структурних компонентів клітин;
- ✓ утворення та розпад біологічно активних речовин, які регулюють біохімічні та фізіологічні процеси;
- ✓ знешкодження токсичних речовин та виділення кінцевих продуктів обміну з організму.

2. **Поняття про метаболізм та метаболічні шляхи.** В широкому значенні термін «**метаболізм**» рівнозначний обміну речовин, а в більш вузькому значенні «**метаболізм**» означає сукупність реакцій перетворення одних речовин в інші (сукупність метаболічних шляхів), які проходять в середині клітини.

### **Класифікація метаболічних шляхів**

1. **За функціональним призначенням** метаболічні шляхи поділяються на: а) катаболічні (реакції розпаду складних речовин на більш прості, які супроводжуються виділенням енергії); б) анаболічні (реакції синтезу складних речовин із більш простих, які супроводжуються затратою енергії); в) амфіболічні (процес розпаду одних речовин спряжений з синтезом нових молекул. Наприклад, цикл трикарбонних кислот Кребса).

2. **За структурою** усі метаболічні шляхи поділяються на лінійні, циклічні, розгалужені та спіральні

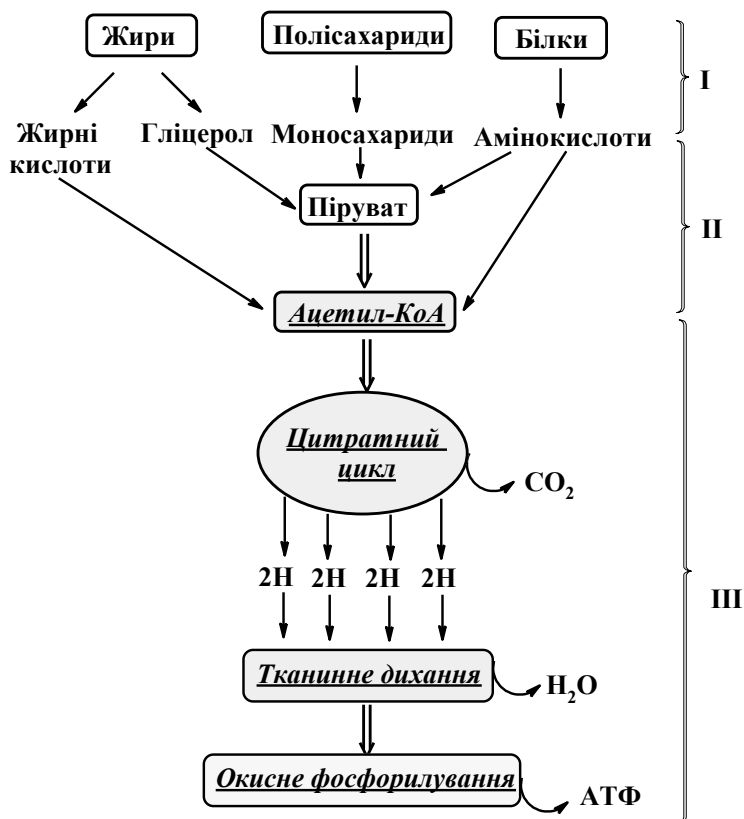
### Структура метаболічних шляхів

Структура метаболічного шляху	Назва метаболічного шляху	Приклад
$A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E$	Лінійний	Гліколіз
$A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ $D \rightarrow E \rightarrow F$ $D \rightarrow G \rightarrow K$	Розгалужений	Синтез нуклеотидів
$A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ $D \rightarrow E$ $D \rightarrow G$ $G \rightarrow A$	Спіральний	$\beta$ -окиснення жирних кислот
$A \rightarrow B$ $B \rightarrow C$ $C \rightarrow D$ $D \rightarrow E$ $E \rightarrow A$	Циклічний	Цикл трикарбонових кислот

### 3. Основні етапи катаболізму біомолекул.

**Перша стадія:** високомолекулярні біополімери, які надходять з їжею або знаходяться всередині клітин, перетворюються у мономери. Здійснюється цей етап у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) або всередині клітин організму за допомогою ферментів гідролаз. Так, вуглеводи (полісахариди, олігосахариди) розпадаються до моносахаридів, триацилгліцерини (жири) – до гліцерину і вищих жирних кислот, білки – до амінокислот. На цьому етапі вивільняється незначна кількість енергії (приблизно 1% енергії субстратів), але й вона розсіюється у формі тепла.

**Друга стадія:** мономери, за виключенням жирних кислот та деяких амінокислот, через ряд проміжних стадій перетворюються на пірват, який вступає в реакцію окисного декарбоксілювання і утворюється ацетил-КоА (разом з пірватом з центральними метаболітами обміну речовин). В той же час жирні кислоти та деякі амінокислоти, минаючи стадію утворення пірвату, зразу перетворюються на ацетил-КоА. На другій стадії вивільняється близько 25–30% енергії вихідних речовин: частина її акумулюється у фосфоангідридних зв'язках АТФ в процесі субстратного фосфорилування, а частина



розсіюється у вигляді тепла. Перетворення мономерів на цій стадії відбувається у цитоплазмі клітин, за виключенням кінцевих реакцій, які проходять в мітохондріях.

**Третя стадія:** ацетил-КоА «згорає» в циклі Кребса з утворенням вуглекислого газу та відновних еквівалентів (НАДН<sub>2</sub> та ФАДН<sub>2</sub>). Далі електрони та протони від відновних еквівалентів транспортуються по дихальному ланцюгу на кисень і утворюється молекула води. Енергія яка вивільняється при цьому, використовується для синтезу АТФ в процесі окисного фосфоритування. На цій стадії вивільняється приблизно 70–80% енергії вихідних речовин, яка акумулюється переважно у фосфоангідридних зв'язках АТФ. Всі реакції цієї стадії відбуваються в мітохондріях.

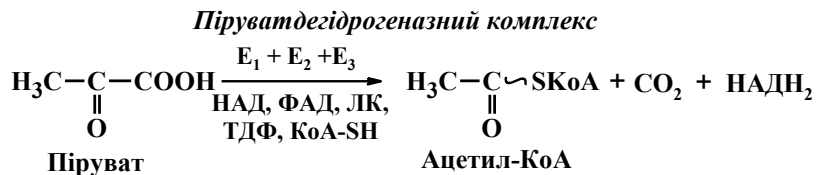
Процес окисного декарбоксилування пірувату, цикл трикарбонових кислот Кребса, тканинне дихання та окисне фосфорилування відносяться до загального шляху катаболізму, який завершує специфічні етапи розпаду вуглеводів, ліпідів та білків.

**4. Окисне декарбоксилування пірувату** - це процес, який забезпечує перетворення пірвіноградної кислоти в активну форму оцтової кислоти - ацетил-КоА.

*Внутрішньоклітинна локалізація:* матрикс мітохондрій.

*Топічна локалізація:* проходить в усіх тканинах та органах, за винятком зрілих еритроцитів, які позбавлені мітохондрій.

*Механізм.* Окисне декарбоксилування пірувату включає реакції його декарбоксилування та дегідрування, які супроводжуються утворенням ацетильного залишку (який переноситься на КоА з утворенням ацетил-КоА), вуглекислого газу та НАДН<sub>2</sub>. Реакції окисного декарбоксилування



пірувату

здійснюються за

участі

мультиферментного

**піруватдегідрогеназ**

**ого комплексу**, який зв'язаний з внутрішньою мембраною мітохондрій зі сторони матриксу. До його складу входять 3 ферменти (E<sub>1</sub> – піруватдегідрогеназа, E<sub>2</sub> – дигідроліпоїлацетилтрансфераза, E<sub>3</sub> – дигідроліпоїлдегідрогеназа) та 5 коферментів (НАД<sup>+</sup>, ФАД, амід ліпоєвої кислоти, ТДФ, коензим А).

*Біологічне значення.* Процес окисного декарбоксилування пірувату забезпечує утворення ацетил-КоА - центрального метаболіту обміну речовин, а також НАДН<sub>2</sub>, окиснення якого в дихальному ланцюгу супроводжується утворенням 3 АТФ.

*Регуляція.* Активність піруватдегідрогеназного комплексу регулюється двома способами: а) алостеричним шляхом (активатором є піруват та НАД<sup>+</sup>, а інгібітором ацетил-КоА та НАДН<sub>2</sub>); б) шляхом фосфорилування-дефосфорилування (піруватдегідрогеназа активна у дефосфорильованій формі, тому її активаторами є АДФ та інсулін, а інгібітором АТФ).

*Патологія.* Зменшення активності окисного декарбоксилування пірувату спостерігається при таких станах: а) нестачі ліпоєвої кислоти та вітамінів - тіаміну (вітаміну В<sub>1</sub>), рибофлавіну (вітаміну В<sub>2</sub>), пантотенової кислоти, нікотинаміду (вітаміну РР), коферментні форми яких входять до складу піруватдегідрогеназного комплексу; б) спадковому дефіциті піруватдегідрогенази; в) отруєнні арсенатом та іонами ртуті, які утворюють комплекс з тіоловими групами ліпоєвої кислоти, що зменшує активність піруватдегідрогенази. Зниження активності окисного декарбоксилування пірувату веде до: а) розвитку ацидозу (внаслідок накопичення пірувату); б) енергетичного голодування клітин (внаслідок зменшення утворення ацетил-КоА).

**Ферменти:**

- E<sub>1</sub> - піруватдегідрогеназа;
- E<sub>2</sub> - дигідроліпоїлацетилтрансфераза;
- E<sub>3</sub> - дигідроліпоїлдегідрогеназа.

**Коферменти:**

- НАД - нікотинамідаденідинуклеотид;
- ФАД - флавінаденідинуклеотид;
- ЛК - ліпоєва кислота;
- ТДФ - тіаминдифосфат;
- КоА-SH - коензим А.

**5. Цикл трикарбонowych кислот (ЦТК)** – це циклічний процес в якому відбувається окиснення (згорання) ацетил-КоА до двох молекул вуглекислого газу та вивільнення атомів водню (у вигляді відновних еквівалентів). Цикл трикарбонowych кислот називають також циклом Кребса (на честь Г. Кребса, який відкрив його у 1937 р.), циклом лимонної кислоти або цитратним циклом (основним метаболітом є трикарбонова лимонна кислота). *Внутрішньоклітинна локалізація:* матрикс мітохондрій.

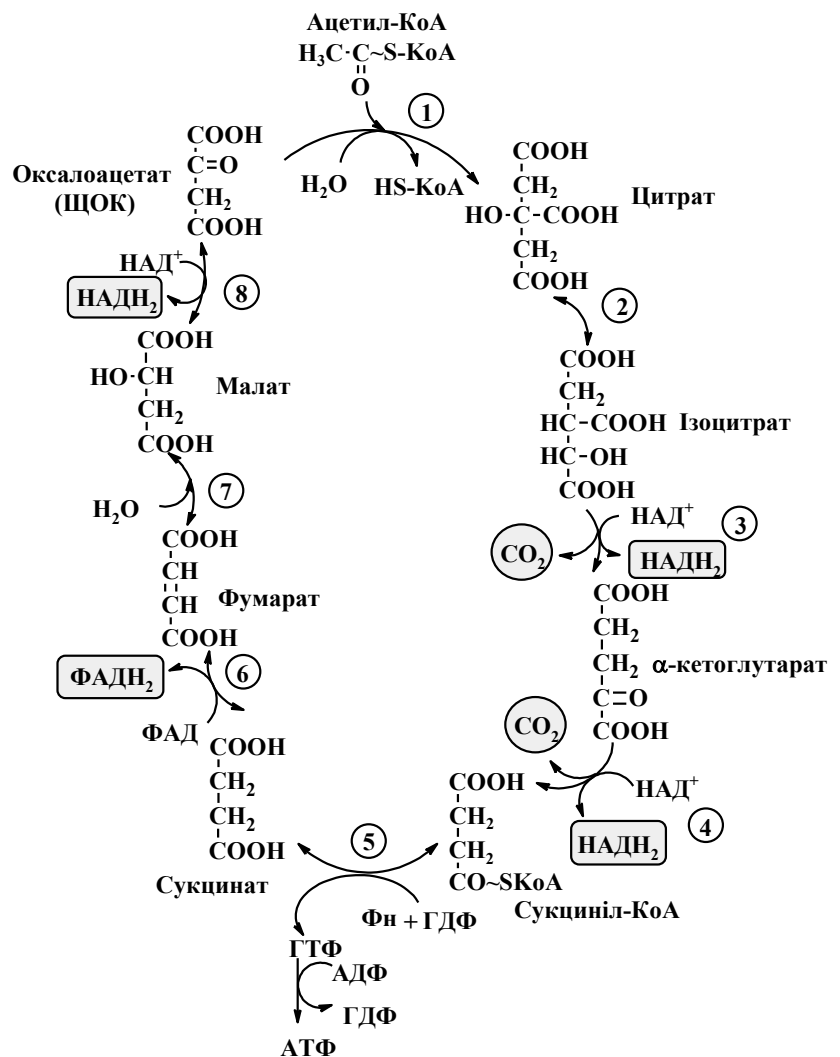
*Топічна локалізація:* проходить в усіх тканинах та органах, за винятком зрілих еритроцитів, які позбавлені мітохондрій.

*Механізм.* Молекула ацетил-КоА, незважаючи на малий розмір і відносно просту будову, має досить стійку до хімічного окиснення метильну групу. Для її прямого окиснення необхідні дуже жорсткі умови, які відсутні у клітинах. В процесі еволюції в живих організмах сформувався обхідний шлях окиснення ацетил-КоА (цикл Кребса), який не вимагає такої високої енергії активації. Клітини набули здатності приєднувати ацетил-КоА до іншої сполуки – щавлевооцтової кислоти (оксалоацетату) і одержувати таким чином лимонну кислоту (цитрат), яка окислюється легше, ніж ацетил-КоА. Окиснення цитрату відбувається за рахунок:

- двох реакцій окисного декарбоксілювання (ізоцитратдегідрогеназна та  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназна реакції), в яких молекула цитрату вкорочується на два атоми карбону (вивільняються у вигляді 2  $\text{CO}_2$ ) і утворюється 2  $\text{НАДН}_2$ ;
- двох реакцій дегідрування (сукцинатдегідрогеназна та малатдегідрогеназна реакції), в яких утворюються 1  $\text{ФАДН}_2$  та 1  $\text{НАДН}_2$ ;
- реакції гідратації (фумаратгідратазна реакція) в якій молекула води приєднується до одного із метаболітів цитрату (фумарату).

Таким чином, в ЦТК відбувається перетворення цитрату (6-вуглецевої сполуки) в оксалоацетат (4-вуглецевої сполуки) з виділенням 2  $\text{CO}_2$  та утворенням відновних еквівалентів (1  $\text{ФАДН}_2$ , 3  $\text{НАДН}_2$ ). Утворений оксалоацетат використовується для зв'язування нових молекул ацетил-КоА. Відновні еквіваленти окиснюються до молекул води у дихальному ланцюгу з виділенням енергії, яка використовується для синтезу АТФ (в процесі окисного фосфорилування).

Енергетичний баланс ЦТК: 1) в самому циклі Кребса



Енергетичний баланс ЦТК: 1) в самому циклі Кребса

проходить одна реакція **субстратного фосфорилювання** (синтез АТФ із АДФ, неорганічного фосфату та енергії, яка виділяється при розриві макроергічного зв'язку субстрату) при перетворенні сукциніл-КоА в сукцинат. Вона забезпечує утворення **1 АТФ**.

2) окиснення відновних еквівалентів у дихальному ланцюгу дає **11 АТФ**: за рахунок 1 ФАДН<sub>2</sub> утворюється 2 АТФ, 3 НАДН<sub>2</sub> - 9 АТФ (1 молекула НАДН<sub>2</sub> дає 3 АТФ).

Отже, **енергетичний баланс** повного окиснення однієї молекули ацетил-КоА до Н<sub>2</sub>О та СО<sub>2</sub> становить **12 АТФ**.

*Реакції.* 1) Цикл починається з конденсації оксалоацетату і ацетил-КоА за участю Н<sub>2</sub>О та ферменту **цитратсинтази** з утворенням лимонної кислоти (цитрату) і КоА. 2) Цитрат під впливом **аконітази** ізомеризується в ізоцитрат. 3) Ізоцитрат вступає в реакцію окисного декарбоксилування за участі НАД-залежного ферменту **ізоцитратдегідрогенази** і утворюється α-кетоглутарат, СО<sub>2</sub> та НАДН<sub>2</sub>. 4) α-Кетоглутарат піддається окисному декарбоксилуванню під впливом мультиферментного комплексу **α-кетоглутаратдегідрогенази** (її склад подібний до піруватдегідрогеназного комплексу). При цьому виділяється друга молекула СО<sub>2</sub> і утворюється сукциніл-КоА (макроерг) та НАДН<sub>2</sub>. 5) Сукциніл-КоА перетворюється на сукцинат за участі **сукцинат-тіокінази**, яка розщеплює макроергічний тіоефірний зв'язок. При цьому виділяється енергія, яка йде на синтез ГТФ з ГДФ та неорганічного фосфату (**субстратне фосфорилювання**). Далі макроерг ГТФ перетворюється в АТФ (**нуклеозидфосфокіназна реакція**). 6) Сукцинат (бурштинова кислота) під впливом **сукцинатдегідрогенази** окиснюється у фумарову кислоту з утворенням ФАДН<sub>2</sub>. 7) Фумарова кислота під впливом **фумаратгідратази** приєднує Н<sub>2</sub>О і перетворюється на яблучну кислоту (малат). 8) Малат за участі **малатдегідрогенази** окиснюється до оксалоацетату з утворенням НАДН<sub>2</sub>.

*Біологічне значення.*

1. **Інтегративне:** ЦТК є своєрідним метаболічним «колектором», який об'єднує шляхи катаболізму вуглеводів, ліпідів і білків.

2. **Амфіболічне:** ЦТК виконує подвійну функцію – **катаболічну** (розпад ацетил-КоА) і **анаболічну** – постачає субстрати для синтезу інших речовин: оксалоацетат використовується на синтез аспартату і глюкози, α-кетоглутарат – на синтез глутамату, сукцинат - на синтез гему.

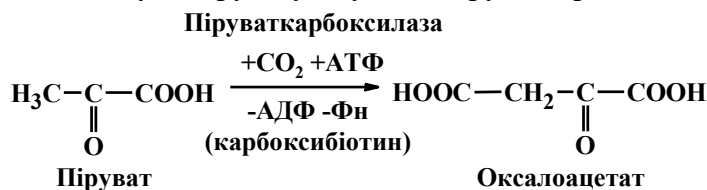
3. **Енергетичне** – в самому ЦТК у реакції субстратного фосфорилювання утворюється 1 АТФ, а ще 11 АТФ утворюється в процесі окисного фосфорилювання (всього - 12 АТФ).

4. **Гідрогендонорне** – цикл Кребса забезпечує передачу чотирьох пар атомів водню на дихальний ланцюг, окиснення яких веде до утворення 11 АТФ.

*Регуляція.* Регуляторними ферментами ЦТК Кребса є цитратсинтетаза, ізоцитратдегідрогеназа та α-кетоглутаратдегідрогеназа. Активність ферментів регулюється алостеричним шляхом: їх активаторами є АДФ та НАД<sup>+</sup>, а інгібіторами АТФ та НАДН<sub>2</sub>.

*Анаплеротичні реакції* – це реакції, які підвищують вміст метаболітів ЦТК Кребса. До них відносяться:

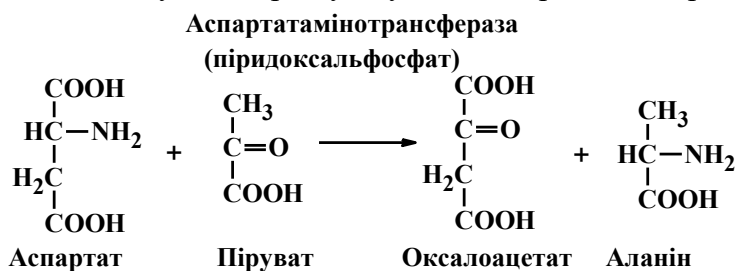
1. Утворення оксалоацетату із пірувату за участі піруваткарбоксілази.



2. Синтез α-кетоглутарату із глутамату за участі аланінамінотрансферази



3. Утворення оксалоацетату із аспартату за участі аспартатамінотрансферази



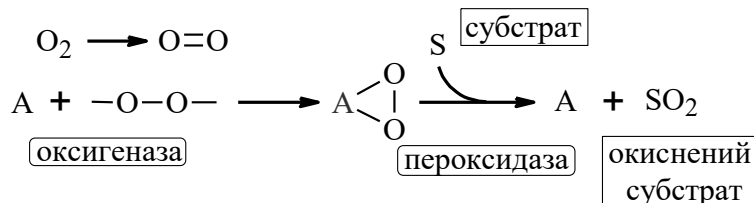
4. Синтез сукциніл-КоА при окисненні валіну, ізолейцину та жирних кислот з непарним числом атомів карбону.

## БІОЛОГІЧНЕ ОКИСНЕННЯ. ТКАНИННЕ ДИХАННЯ ТА ОКИСНЕ ФОСФОРИЛУВАННЯ

**Біологічне окиснення** – це процес окиснення біологічних речовин, що супроводжується виділенням енергії. Окиснення субстратів може проходити шляхом відщеплення від них водню, віддачі електронів чи приєднання кисню. Реакції окиснення проходять не ізольовано, вони завжди спряжені з реакціями відновлення (приєднанням до субстрату водню чи електронів) і разом складають окисно-відновний процес. Різновидом біологічного окиснення є **тканинне дихання** – це процес окиснення біологічних речовин, що супроводжується поглинанням тканинами кисню та виділенням вуглекислого газу та води.

### 1. Історія розвитку вчення про біологічне окиснення

**1. Перекисна теорія активації кисню (О.М. Бах).** Відповідно до цієї теорії безпосереднім агентом, який окиснює субстрат є активований кисень. Активація молекулярного кисню здійснюється шляхом розриву одного із його зв'язків і утворення пероксиду за участі активаторів А (речовин, які містять подвійні зв'язки, наприклад, ненасичені жирні кислоти) та ферментів оксигеназ. Далі пероксиди за участі ферментів пероксидаз викликають окиснення субстратів.

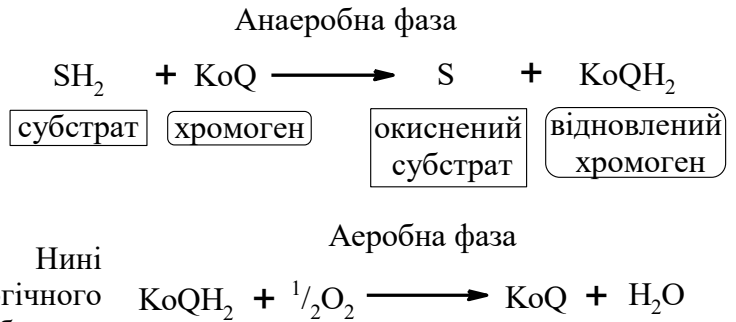


Пізніше було показано, що цей шлях окиснення не бере участь в тканинному диханні, а має місце лише під час окиснення ксенобіотиків в ендоплазматичному ретикулумі.

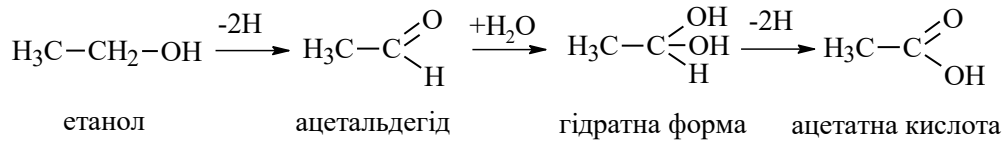
**2. Теорія дегідрування (Палладін).** За цією теорією біологічне окиснення проходить в кілька етапів. На першій стадії (анаеробна фаза) відбувається окиснення субстрату



шляхом дегідрування за участі проміжних переносників водню – хромогенів (за структурою схожі на убихіон, КоQ). На другій стадії (аеробна фаза) атоми водню від відновленого хромогену переносяться на атомарний кисень і утворюється молекула води. Нині встановлено, що в процесі біологічного окиснення атоми водню від субстрату відщеплюються за участі коферментів – НАД, НАДФ, ФАД та ФМН.



**3. Віланд** показав, що в процесі окиснення речовин відбувається чергування двох типів реакцій - дегідрування та приєднання води (гідратації).

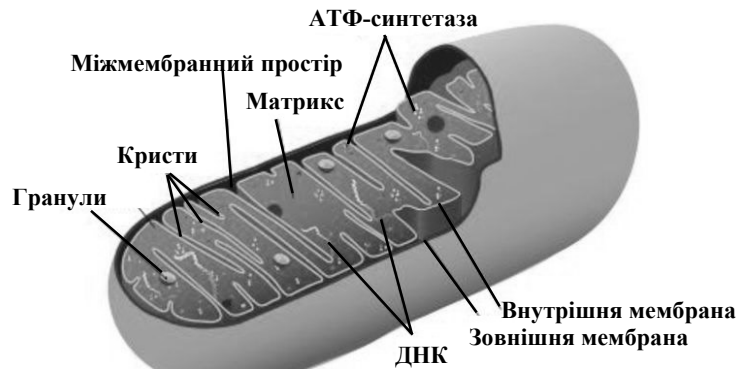


**4. Німецький біохімік Варбург** показав, що біологічне окиснення відбувається за участі гемвісних ферментів (цитохромів) та ферментів, які містять флавінові коферменти.

**5. В 30-х роках Енгельгардт** спостерігав, що в процесі тканинного дихання відбувається синтез АТФ, а **Беліцер и Цибакова (Україна)** ввели коефіцієнт P/O, який показує число молекул АТФ, яке утворюється при поглинанні тканинами одного атому кисню.

**6. В 1961–1966 р. англійський біохімік Мітчел** створив хеміосмотичну теорію окисного фосфорилювання, в якій пояснив механізм спряження синтезу АТФ та тканинного дихання (Нобелівська премія, 1978 рік).

**2. Будова мітохондрій.** Мітохондрії складаються з двох мембран (зовнішньої та внутрішньої), які відмежовані міжмембранним простором. Внутрішня мембрана мітохондрій утворює вирости (кристи), простір між якими заповнений желеподібною субстанцією – матриксом.



Структури мітохондрій суттєво відрізняються за хімічним складом та функціями. Зовнішня мембрана мітохондрій (ЗММ) містить ферменти елонгації насичених жирних кислот, моноамінооксидазу (маркерний фермент) та ін. Міжмембранний простір (ММП) містить аденілатциклазу та нуклеозиддифосфаткіназу. У внутрішній мембрані (ВММ) розташовуються ферменти дихального ланцюга, серед яких маркерним є цитохромоксидаза. В матриксі (М) локалізовані ферменти ЦТК Кребса, β-окиснення жирних кислот, окисного декарбоксілювання α-кетокислот.

**3. Організація дихального ланцюга.** Дихальний ланцюг - це система ферментів та коферментів, які забезпечують транспорт електронів та протонів від субстрату, що окиснюється, на кисень. Дихальний ланцюг включає: 1) **ферменти**: які поділяються на: а) **пiридинзалежні дегідрогенази** (в якості коферментів містять НАД<sup>+</sup> та НАДФ<sup>+</sup>, які слабо зв'язані з апоферментом) локалізуються в матриксі мітохондрій та цитоплазмі, і

переносять електрони та протони від більшості субстратів (ізоцитрату,  $\alpha$ -кетоглутарату, малату, пірувату, глутамату,  $\beta$ -гідроксиацил-КоА та ін.) на проміжні акцептори; б) **флавінзалежні дегідрогенази** (в якості коферментів містять ФАД та ФМН, які міцно зв'язані з апоферментом) локалізуються в матриксі мітохондрій (за винятком сукцинатдегідрогенази та НАДН-дегідрогенази, які знаходяться у внутрішній мембрані мітохондрій). Ці ферменти переносять протони та електрони від деяких субстратів (сукцинату, гліцерол-3-фосфату, ацил-КоА та ін.) на проміжні акцептори; в) **цитохроми** – гемвмісні ферменти, у яких атом заліза може змінювати свій ступень окиснення, приєднуючи чи віддаючи електрони. Тому цитохроми забезпечують транспорт електронів. В тканинному диханні беруть участь цитохроми b, c<sub>1</sub>, c, a, a<sub>3</sub>, які локалізовані у внутрішній мембрані мітохондрій. 2) **коферменти**: НАД<sup>+</sup>, ФМН, ФАД, коензим Q (КоQ, убіхінон), гем; 3) **електронотранспортні білки** (залізосірчані кластери, які містять іони негемового заліза у вигляді FeS).

Основні компоненти дихального ланцюга розташовуються у внутрішній мембрані. Вони умовно згруповані в чотири окисно-відновні системи (**комплекси**), які зв'язані між собою убіхіноном (КоQ) і цитохромом c. Процес тканинного дихання розпочинається з переносу протонів та електронів від субстрату на коферменти НАД чи ФАД, залежно від того, яка дегідрогеназа (НАД- чи ФАД-залежна) бере участь в окисненні. При цьому утворюється відповідно НАДН<sub>2</sub> чи ФАДН<sub>2</sub>. Електрони і протони від НАДН<sub>2</sub> поступово переходять на ФМН та КоQ, а від ФАДН<sub>2</sub> зразу ж на КоQ. Після цього шлях руху електронів та протонів розходиться: електрони транспортуються по ланцюгу цитохромів, а протони переносяться в ММП. Далі електрони переходять на кисень, відновлюють його, після чого він взаємодіє з протонами і утворюється молекула води.

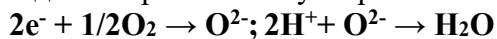
#### Структура комплексів дихального ланцюга:

**I комплекс – НАДН-КоQ-оксидоредуктаза.** До його складу входять фермент НАДН-дегідрогеназа та FeS-білки, які транспортують електрони та H<sup>+</sup> від НАДН на КоQ.

**II комплекс (сукцинат-КоQ – оксидоредуктаза або сукцинатдегідрогеназа).** До його складу входять ФАД-залежна сукцинатдегідрогеназа, FeS-білки, які забезпечують перенесення електронів та протонів від сукцинату на коензим Q. Отже, **КоQ** є колектором електронів та протонів від I та II комплексів.

**III комплекс (КоQH<sub>2</sub>-цитохром C - оксидоредуктаза).** Містить цитохроми b і c та FeS-білок. Комплекс забезпечує перенесення електронів від КоQH<sub>2</sub> на цитохром c.

**IV комплекс (цитохромоксидаза).** До складу комплексу входять два цитохроми (a і a<sub>3</sub>), (позначаються як цитохромоксидаза), які поряд з залізом містять 2 атоми міді Cu<sub>d</sub> та Cu<sub>v</sub> (мідь, як і залізо, здатна переносити електрони Cu<sup>1+</sup> → Cu<sup>2+</sup>). Цитохромоксидаза каталізує кінцеву стадію біологічного окиснення – відновлення електронами кисню. Далі відновлений кисень взаємодіє з двома протонами і утворюється молекула води.



Розрізняють **повний** (включає I, III та IV комплекси) та **укорочений дихальний ланцюг** (включає II, III та IV комплекси).

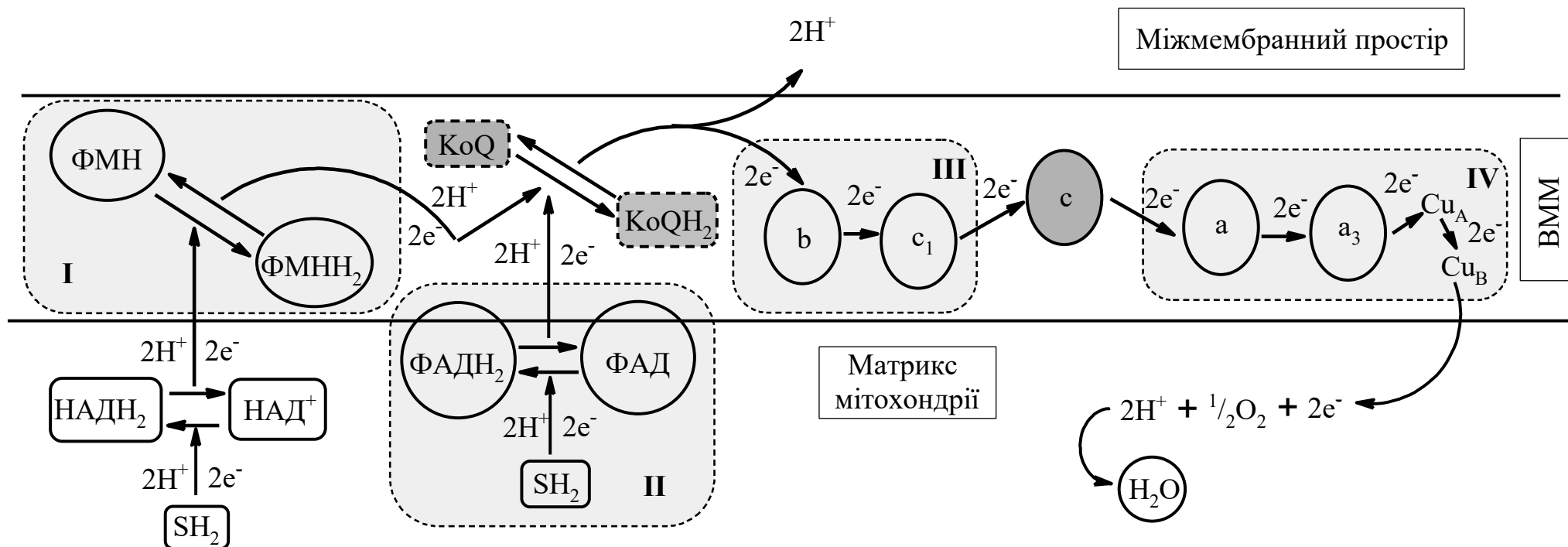
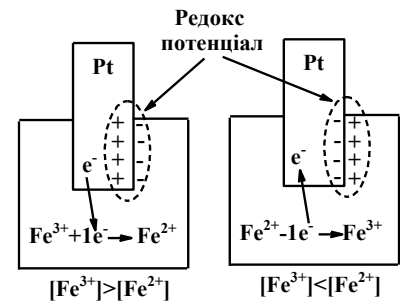
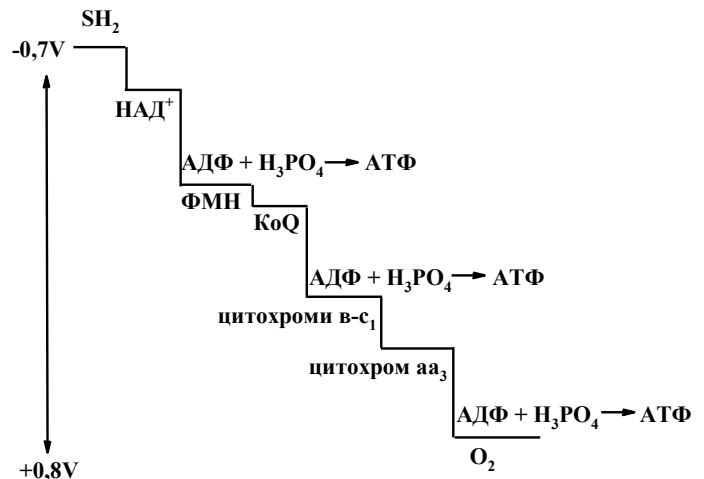


Схема дихального ланцюга

**4. Редокс-потенціал (РП, V)** – це заряд, який виникає на інертній (платиновій) пластинці при зануренні її в розчин окисненої та відновленої форми однієї речовини. Величина РП залежить від співвідношення концентрацій окисненої та відновленої форм речовини: якщо в розчині переважає кількість окисненої форми речовини, то платинова пластинка буде заряджатись негативно, а якщо відновленої форми – позитивно. Ця величина кількісно характеризує здатність окисно-відновної пари зворотно віддавати електрони. **Біологічне значення РП:** 1) визначає



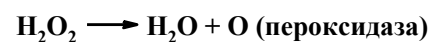
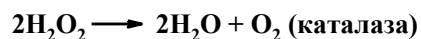
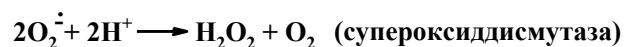
послідовність розташування компонентів у дихальному ланцюгу, які розміщуються в порядку збільшення їх РП. Так, на початку дихального ланцюга розтшовується субстрат (РП становить -0,7V), а в кінці – кисень (його РП дорівнює 0,8V). 2) визначає напрямок руху електронів по дихальному ланцюгу. Транспорт електронів відбувається від сполук з меншим РП до сполук, які мають більший РП. Оскільки в дихальному ланцюгу є багато проміжних компонентів, тому рух



електронів супроводжується поступовим виділенням енергії, яка може бути використана для синтезу АТФ; 3) в ділянках дихального ланцюга, де перепади РП становлять 0,22V та більше, рух електронів супроводжується виділенням енергії, достатньої для синтезу молекули АТФ. Такими ділянками дихального ланцюга є: 1) НАДН<sub>2</sub> – КоQ (комплекс I, зміна РП складає 0,27V); 2) цитохром b – цитохром c (комплекс III, зміна РП складає 0,22V); 3) цитохром а<sub>3</sub> – O<sub>2</sub> (комплекс IV, зміна РП складає 0,53V). Зазначені ділянки електротранспортного ланцюга називаються пунктами спряження дихання з окисним фосфорилуванням.

## 5. Утворення H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> і CO<sub>2</sub>. Допоміжні ферменти тканинного дихання

Нагадаємо, що **тканинне дихання** це процес окиснення органічних речовин, що супроводжується поглинанням тканинами кисню та виділення вуглекислого газу та води. Раніше було показано, що із атомів водню в дихальному ланцюгу відбувається

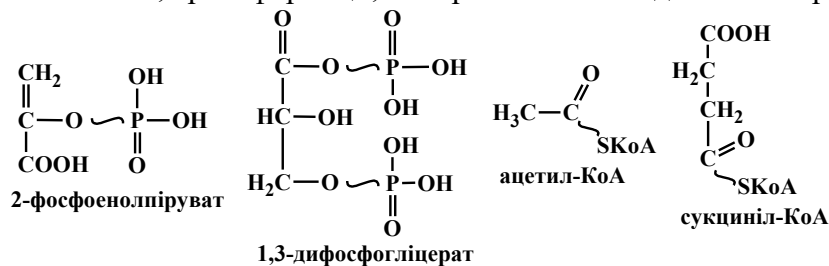


утворення молекул води. Поряд з цим під час тканинного дихання відбуваються реакції декарбоксилування, які супроводжуються відщепленням карбоксильної групи у вигляді CO<sub>2</sub>. Основними джерелами CO<sub>2</sub> є реакції декарбоксилування пірувату, α-кетоглутарату та α-амінокислот. В дихальному ланцюгу, крім води та вуглекислого газу, можуть також утворюватись активні форми кисню. Так, в мітохондріях приблизно 8% кисню перетворюється в активні форми, оскільки ФМН<sub>2</sub> може віддавати електрони не лише на убіхінон та систему цитохромів, а безпосередньо на кисень, перетворюючи його в супероксидний аніон-радикал. Останній під дією ферменту супероксиддисмутази перетворюється в пероксид водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), який руйнується за участі допоміжних ферментів дихального ланцюга (каталази та пероксидази).

**6. Патологія тканинного дихання.** Зменшення активності тканинного дихання може спостерігатись при таких станах: а) недостатності вітамінів В<sub>2</sub> та РР (активні форми цих вітамінів є проміжними переносниками електронів та протонів в дихальному ланцюгу); б) дефіциті заліза та міді (ці мікроелементи входять до складу активного центру цитохромів); в) використанні інгібіторів дегідрогеназ. Так, протитуберкульозні засоби (ізоніазид, фтивазид) викликають конкурентне гальмування НАД-залежних дегідрогеназ, а маленова кислота є конкурентним інгібітором ФАД-залежної дегідрогенази (сукцинатдегідрогенази).

Окремо виділяють **інгібітори тканинного дихання на етапах фосфорилювання** – це речовини, які взаємодіють з компонентами дихального ланцюга і порушують транспорт електронів. Вони є клітинними токсинами, викликають тканинну гіпоксію. До них відносяться: 1) препарати, які гальмують транспорт електронів через НАДН-КоQ-оксидоредуктазу - **ротенон** (інсектицид), **амітал** (снодійний), **прогестерон** (жіночий статевий гормон). За цих умов тканине дихання проходить, адже можливе окиснення субстратів ФАД-залежними дегідрогеназами; 2) препарати, які блокують перенесення електронів між цитохромами b та c<sub>1</sub> - **антиміцин А**. Дихання можливе лише в разі надходження електронів і протонів на ділянку ланцюга після блоку. Наприклад, аскорбінова кислота може слугувати донором електронів для цитохрому с. Тому за присутності цього вітаміну дихання в мітохондріях продовжується; 3) Речовини, які блокують цитохромоксидазу - **ціаніди** (KCN, NaCN), **азиди** (NaN<sub>3</sub>), **монооксид вуглецю** (CO), **гідроген сульфід** (H<sub>2</sub>S). За умов дії цих інгібіторів дихання в мітохондріях не проходить.

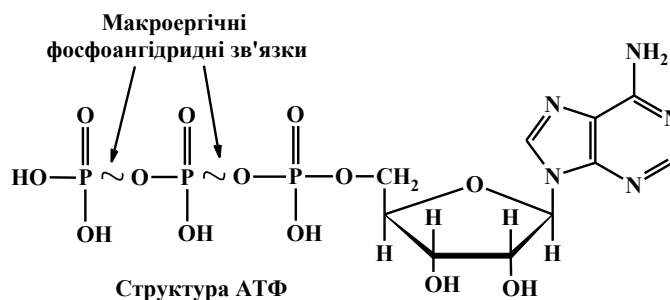
**7. Біоенергетика** – розділ біохімії, який вивчає шляхи накопичення, трансформації, використання та виділення енергії. **Макроергічні сполуки** – це речовини, що містять багаті енергією макроергічні зв'язки, при гідролізі яких виділяється більше 21 кДж/моль енергії. Макроергічний зв'язок позначаються знаком тільда «~». Він



це речовини, що містять багаті енергією макроергічні зв'язки, при гідролізі яких виділяється більше 21 кДж/моль енергії. Макроергічний зв'язок позначаються знаком тільда «~». Він

утворюється переважно атомами фосфору та сірки (саме в цих елементах зовнішній енергетичний рівень знаходиться відносно далеко від ядра, валентні електрони порівняно слабо зв'язані з ядром і можуть легко відриватись).

Макроергічні сполуки поділяються на декілька типів: 1) **ангідриди фосфатної кислоти**: АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ, ТТФ, 2-фосфоенолпіруват, 1,3-



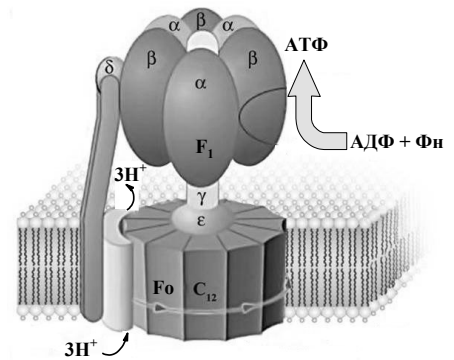
дифосфогліцерат, креатинфосфат. 2) **тіоефірні похідні**: ацетил-КоА, сукциніл-КоА та ін. Серед наведених макроергів основним є аденозинтрифосфат (АТФ). У молекулі АТФ наявні два макроергічних зв'язки, гідроліз кожного з яких супроводжується виділенням приблизно 50 кДж/моль енергії.

**Біологічна роль АТФ.** Забезпечує енергією практично всі процеси життєдіяльності в організмі: а) хімічну роботу – процеси синтезу вуглеводів, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот; б) механічну роботу – скорочення м'язів, рух хромосом при мітозі; в) електричну роботу – створення мембранного потенціалу спокою та потенціалу дії, проведення

нервового імпульсу; г) активний транспорт речовин через мембрани; д) передачу генетичної інформації.

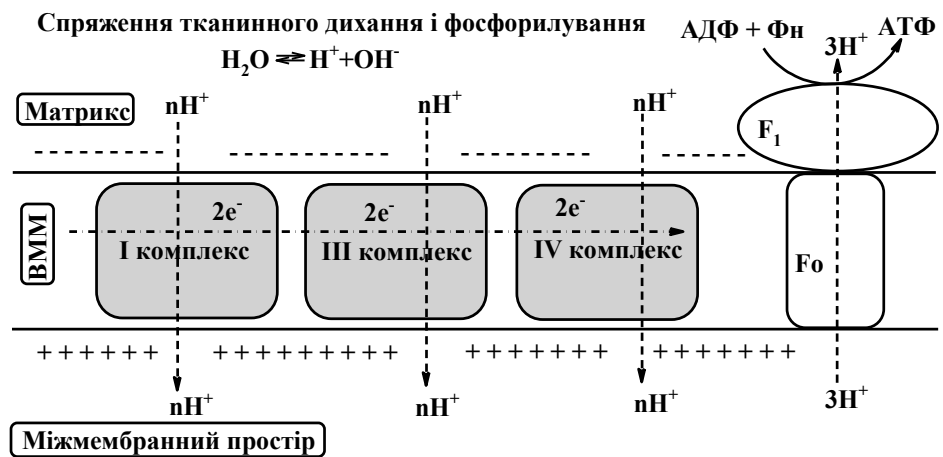
**8. Окисне фосфорилювання** – це процес синтезу АТФ із АДФ та неорганічного фосфату (Фн) з використанням енергії, що виділяється при проходженні електронів по дихальному ланцюгу. Отже, процес окисного фосфорилювання спряжений з тканинним диханням. Існує три пункти спряження: 1) НАДН<sub>2</sub>–КоQ (комплекс I); 2) цитохром b – цитохром c (комплекс III); 3) цитохром аз – O<sub>2</sub> (комплекс IV). Тому, при русі двох електронів по дихальному ланцюгу максимально може утворитись 3 АТФ.

Основною гіпотезою, яка пояснює механізм спряження цих процесів є **хеміосмотична теорія Мітчелла**. Відповідно до цієї теорії транспорт електронів по дихальному ланцюгу супроводжується перенесенням протонів з матриксу (їх джерелом є дисоціація ендогенної води:  $H_2O \rightarrow H^+ + OH^-$ ) в міжмембранний простір, що веде до накопичення гідроксид-аніонів (OH<sup>-</sup>) в матриксі та іонів H<sup>+</sup> в міжмембранному просторі. При цьому внутрішня мембрана мітохондрій заряджається: виникає градієнт концентрації H<sup>+</sup> ( $\Delta pH$ ) з більш кислим значенням ззовні і одночасно різниця електричних потенціалів ( $\Delta\phi$ ) із знаком «плюс» на зовнішній поверхні. Сума  $\Delta pH$  та  $\Delta\phi$  називається протонним або електрохімічним потенціалом ( $\Delta\mu H^+ = \Delta pH + \Delta\phi$ ). Утворений електрохімічний потенціал змушує протони рухатися по градієнту концентрацій у зворотному напрямку (з міжмембранного простору в матрикс). Проте, внутрішня мембрана мітохондрій непроникна для протонів, за винятком спеціальних ділянок – протонних каналів H<sup>+</sup>-АТФ-синтетази (розглядають як V комплекс дихального ланцюга).



**H<sup>+</sup>-АТФ-синтетаза** має грибоподібну форму і складається з двох частин: а) F<sub>0</sub>-фрагменту («ніжка гриба») – бере участь в транспорті протонів у мітохондріальний матрикс; б) F<sub>1</sub>-фрагменту («шляпка гриба») – це каталітична ділянка ферменту, яка забезпечує синтез АТФ з АДФ та Фн. Зворотня дифузія протонів в матрикс проходить через F<sub>0</sub>-фрагмент H<sup>+</sup>-АТФ-синтетази і супроводжується вирівнюванням концентрацій іонів водню по обидві сторони від внутрішньої мембрани (зникає електрохімічний потенціал і мембрана розряджається). Енергія, яка виділяється при цьому, витрачається на синтез АТФ з АДФ та Фн в F<sub>1</sub>-фрагменті H<sup>+</sup>-АТФ-синтетази.

Слід зауважити, що на синтез 1 молекули АТФ використовується енергія руху не менше 3 протонів. Підсумовуючи вищенаведене можна сформулювати **основні**



**положення хеміосмотичної теорії Мітчелла:** 1) функціонування дихального ланцюга (транспорт електронів) супроводжується перенесенням протонів із матриксу мітохондрій у міжмембранний простір, що веде до виникнення електрохімічного потенціалу; 2) електрохімічний потенціал є рушійною силою для синтезу АТФ. Він змушує протони рухатись у зворотному напрямку через F<sub>0</sub>-фрагмент H<sup>+</sup>-АТФ-синтетази, а енергія, яка при

цьому виділяється використовується каталітичною ділянкою ( $F_1$ -фрагментом) цього ферменту для синтезу АТФ з АДФ та Фн; 3) основною умовою ефективного спряження тканинного дихання та окисного фосфорилування є цілісність внутрішньої мембрани мітохондрії. Тому чинники, які порушують цілісність мембран зменшують синтез АТФ і виступають як роз'єднувачі транспорту електронів та окисного фосфорилування.

**Коефіцієнт окисного фосфорилування (P/O або  $P/2e^-$ )** – це число молекул неорганічного фосфату (Фн), які перетворились в органічну форму (АТФ), при поглинанні тканинами одного атому кисню (або при перенесенні двох електронів по дихальному ланцюгу). Цей показник був введений в 1939 р. українськими вченими Беліцером і Цибаковою. Величина P/O залежить від точки входження відновних еквівалентів в ланцюг транспорту електронів: а) якщо субстрати окиснюються НАД-залежними дегідрогеназами, то електрони та протони проходять через **I, III та IV** комплекси (три пункти спряження) і утворюється 3 АТФ (P/O=3); б) якщо субстрати окиснюються ФАД-залежною дегідрогеназою, то електрони та протони проходять через **II, III та IV** комплекси (лише два пункти спряження) і утворюється 2 АТФ (P/O=2). Слід зазначити, що насправді коефіцієнт фосфорилування завжди менше теоретичної величини, оскільки частина енергії, що вивільняється при транспорті електронів, витрачається не на синтез АТФ, а для перенесення речовин через мітохондріальну мембрану.

**9. Патологія окисного фосфорилування.** Окремо виділяють інгібітори фосфорилування та роз'єднувачі тканинного дихання та окисного фосфорилування.

**а) інгібітори окисного фосфорилування.** **Олігоміцин** (антибіотик) зв'язується з  $F_0$ -фрагментом  $H^+$ -АТФ-синтетази, припиняє рух протонів до  $F_1$ -фрагменту і синтез АТФ.

**б) роз'єднувачі тканинного дихання та окисного фосфорилування** – це речовини, які порушують утворення електрохімічного потенціалу, що супроводжується пригніченням синтезу АТФ. Енергія, яка виділяється при дифузії протонів, повністю переходить в теплову, тобто мітохондрії починають виконувати роль «нагрівального приладу». Роз'єднувачі поділяються на дві групи: **а) протонофори (переносники протонів)** – це ліпофільні речовини, які мають рухомий атом водню. Вони вбудовуються у внутрішню мембрану мітохондрій, функціонують як переносники іонів  $H^+$  і тому зменшують обидва компоненти електрохімічного потенціалу ( $\Delta pH$  та  $\Delta\phi$ ). До протонофорів відносяться ендogenousні метаболіти (вільні жирні кислоти, білірубін, тиреоїдні гормони, прогестерон, білки термогеніни), лікарські препарати (дикумарин, фенілін, саліцилати) та інші речовини (2,4-динітрофенол, похідні бензімідазолу). **б) іонофори (переносники іонів  $K^+$ ,  $Na^+$  тощо)** – відрізняються від протонофорів тим, що переносять в матрикс не протони, а будь-які інші катіони, тому зменшують електрохімічний потенціал лише за рахунок зниження  $\Delta\phi$  ( $\Delta pH$  не змінюється). Серед них виділяють антибіотики валіноміцин (переносить іони  $K^+$ ) та граміцидин (переносить іони  $K^+$  та  $Na^+$ ). Роз'єднання тканинного дихання та окисного фосфорилування зустрічається при багатьох фізіологічних та патологічних станах. У новонароджених температура тіла дещо вища ніж у дорослих, що пояснюється високим вмістом у них бурого жиру. Відомо, що бурий жир має велику кількість мітохондрій, в яких міститься роз'єднуючий білок термогенін (переносить аніони жирних кислот), а кількість ферментів тканинного дихання значно більше ніж ферментів фосфорилування. Особливо багато бурого жиру у сплячих взимку тварин, які чутливо реагують на температуру навколишнього середовища. При перебуванні в холодній воді зростає продукція тироксину в організмі, що сприяє зігріванню тіла. За умов тиреотоксикозу (гіперфункція щитовидної залози) на тлі підвищеної продукції тиреоїдних гормонів відмічається зростання температури тіла.

# ХІМІЯ ВУГЛЕВОДІВ. МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

**I. Хімія вуглеводів.** Вуглеводи – це біоорганічні сполуки, які за своєю хімічною будовою є альдегідо- та кетопохідними багатоатомних спиртів (загальна формула:  $C_n(H_2O)_m$ ).

## **Біологічна роль вуглеводів:**

- основний енергетичний матеріал для життя; при окисненні 1 г вуглеводів виділяється 17,5 кДж (4,1 ккал) енергії;
- структурна функція – вуглеводи входять до складу полісахаридів, глікопротеїнів, нуклеїнових кислот, гліколіпідів, є компонентами клітинних мембран;
- резервна функція: глікоген – запасний вуглевод організму;
- імунологічні властивості і функція розпізнавання: вуглеводи входять до складу антитіл, деяких антигенів і рецепторних білків, забезпечують здатність розпізнавати мікроорганізми, регулятори і інші речовини;
- інші функції: гепарин є антикоагулянтом, глікозаміноглікани зв'язують воду і іони, хондроїтинсульфати виконують опорну функцію.

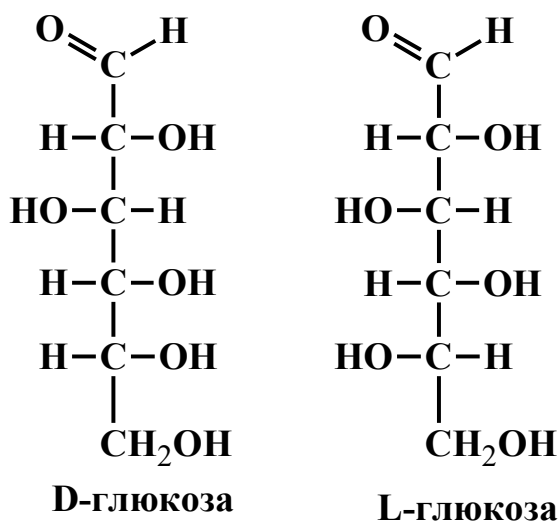
**Класифікація вуглеводів.** Розрізняють прості вуглеводи (моносахариди) і складні вуглеводи - олігосахариди і полісахариди.

**Моносахариди** – це вуглеводи, які не гідролізуються на більш прості сполуки. За хімічними властивостями це багатоатомні альдегідо- або кетонспирти. Вони поділяються:

1. **За кількістю атомів вуглецю** на: а) тріози (C3); б) тетрози (C4) - наприклад, еритроза; в) пентози (C5) - наприклад, рибоза, дезоксирибоза, ксилоза, арабіноза; г) гексози (C6) - наприклад, глюкоза, фруктоза, галактоза, маноза; д) гептози (C7) - наприклад, седогептулоза.
2. За наявністю **альдегідної чи кетонної групи** моносахариди ділять на альдози і кетози. Існують альдопентози (рибоза, дезоксирибоза, ксилоза), кетопентози (рибулоза, ксилулоза), альдогексози (глюкоза, галактоза, маноза), кетогексози (фруктоза).

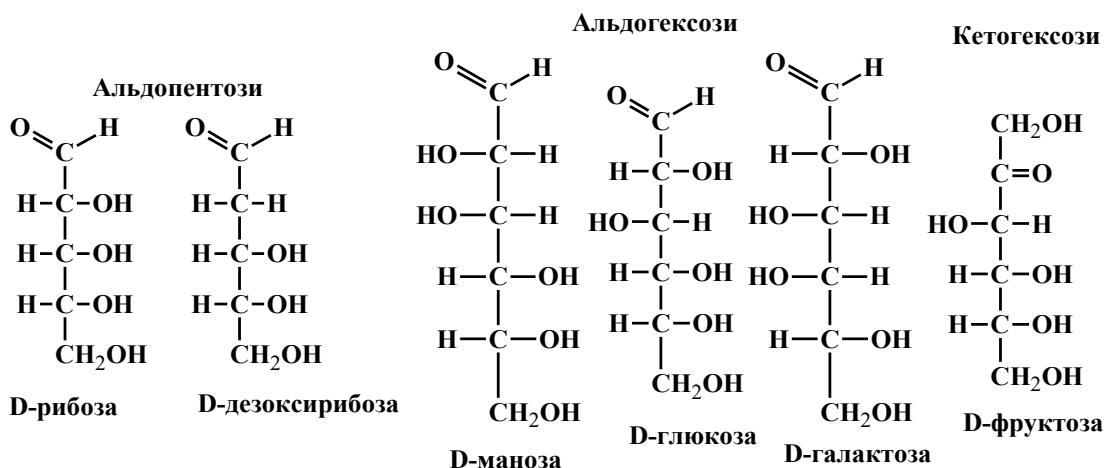
**Стереοізомерія.** Молекули моносахаридів містять декілька центрів хіральності, що є причиною існування великого числа стереοізомерів. В альдогексозах є чотири хіральних атома карбону, і тому вони мають 16 стереοізомерів ( $2^4=16$ ). Натомість, кетогексози мають на один хіральний атом карбону менше, тому число стереοізомерів зменшується до 8 ( $2^3=8$ ).

Серед оптичних ізомерів виділяють **енантиомери** D- та L-ряду, залежно від розташування OH-групи біля останнього хірального атому: якщо ця група міститься зправа, то моносахариди відносяться до D-ряду, а якщо зліва - то L-ряду. Всі природні моносахариди відносяться до D-ряду. Також до оптичних ізомерів відносяться **діастеріомери**, які не відносяться один до одного як предмет і його дзеркальне відображення. Наприклад, маноза та галактоза. Окремим випадком діастеріомерів є епімери, які відрізняються один від одного конфігурацією лише одного асиметричного атому карбону (маноза та глюкоза; галактоза та глюкоза). В циклічній формі у моносахаридів виникають додаткові ізомери (аномери): якщо гідроксильна група у першого атому вуглецю моносахариду знаходиться під площиною кільця – то це  $\alpha$ -ізомер ( $\alpha$ -аномер), а якщо над площиною –  $\beta$ -аномер (наприклад,  $\alpha$ - і  $\beta$ -глюкоза).

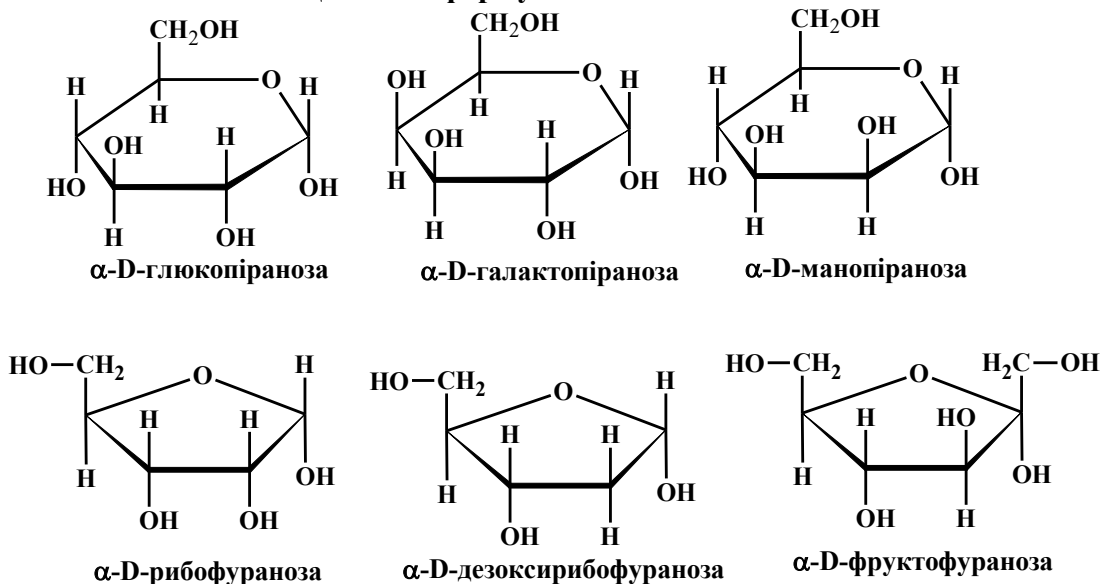




## Лінійні формули пентоз та гексоз



## Циклічні формули пентоз та гексоз

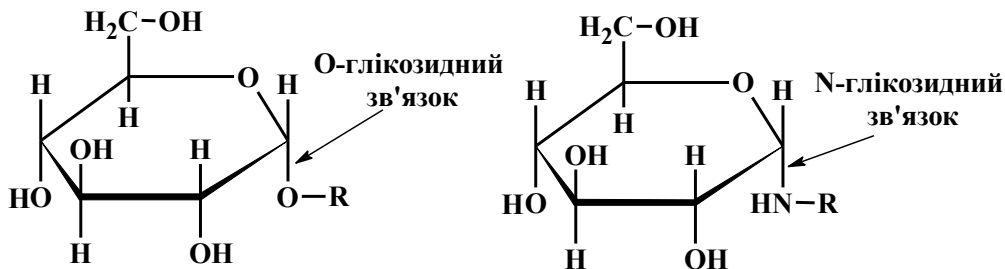


## Похідні моносахаридів

**1. O- та N-глікозиди.** Молекула глікозиду складається з двох частин: вуглеводної і агліконової. Глікозиди, утворені OH-вмісними агліконами (наприклад, спиртами, іншими моносахаридами)

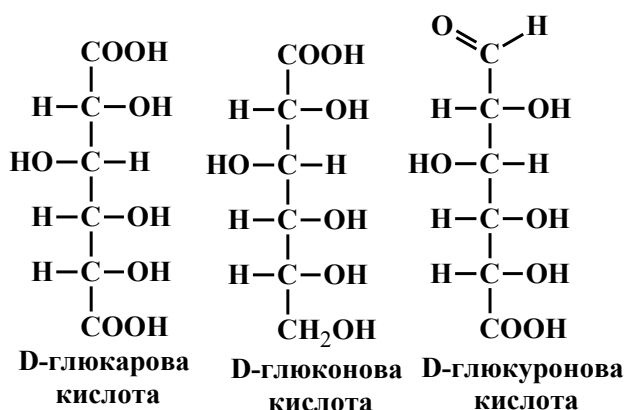
, називають O-глікозидами. В організмі людей і тварин O-глікозиди представлені дисахаридами та полісахаридами.

У свою чергу, глікозиди, утворені NH-вмісними агліконами (наприклад, амінами, азотистими основами), називають N-глікозидами. До них належать нуклеотиди, які входять до складу нуклеїнових кислот, макроергів (АТФ) та ін. Також, до N-глікозидів відносять лікарські препарати - серцеві глікозиди.



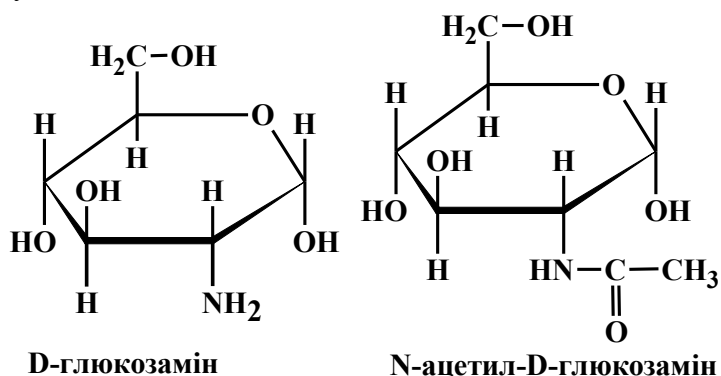
## 2. Карбонові кислоти. До них відносяться альдарові, альдонові та уронові кислоти.

Альдарові кислоти (цукрові кислоти) – продукти окиснення альдегідної і первинно



яка входить до складу гетерополісахаридів тканини.

3. Дезоксицукри – це похідні моносахаридів, у яких одна або дві OH-групи заміщені на атомом гідрогену. Наприклад, 2-дезоксид-Д-рибоза – структурний компонент нуклеїнових кислот.



похідні, які входять до складу гетерополісахаридів.

5. Фосфати моносахаридів – це складні ефіри моносахаридів та фосфатної кислоти. Важливим представником є глюкоза-6-фосфат, яка є активною формою глюкози. В такій формі глюкоза «зачинається» в клітині.

### Якісні реакції на альдози та кетози.

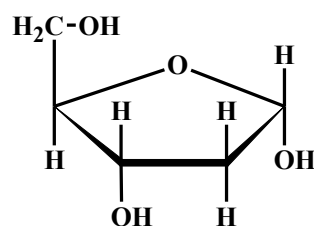
1. **Проба Толенса** (реакція срібного дзеркала) базується на здатності вуглеводів відновлювати  $\text{Ag}^+$  з утворенням срібного осаду.

2. **Проба Тромера** (реакція мідного дзеркала) - моносахариди відновлюють  $\text{Cu}^{2+}$  з утворенням червоно-цегляного осаду купрум (I) оксиду.

3. **Проба Фелінга** ґрунтується на тому ж принципі, що і проба Тромера, але в ній використовується ще й стабілізатор - сегнетова сіль (Na, K-тарtrat), що полегшує відкриття вуглеводів.

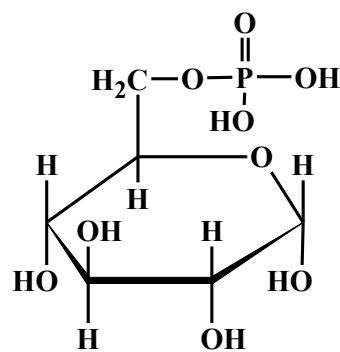
4. **Реакція Селіванова** (дозволяє відрізнити альдози від кетоз). Фруктоза та інші кетогексози дають вишнево-червоне забарвлення при нагріванні з реактивом Селіванова (хлоридна кислота та резорцин).

спиртової груп моносахаридів. Наприклад, D-глюкоарова кислота. Альдонові кислоти утворюються при окисненні лише альдегідної групи. Так з D-глюкози утворюється D-глюконова кислота (у медицині використовується її кальцієва сіль – кальцій глюконат). Окиснення первинно спиртової групи веде до утворення уронових кислот. Так з D-глюкози утворюється D-глюкуронова кислота, сполучної



2-дезоксид-Д-рибофураноза

4. Аміноцукри - це похідні моносахаридів, які містять замість гідроксильної групи аміногрупу (найчастіше біля  $\text{C}_2$ ). Найважливішими представниками аміноцукрів є D-глюкозамін і D-галактозамін. Аміногрупи в цих сполуках можуть сполучатись з оцтовою чи сульфатною кислотами і при цьому утворюються N-ацетильовані та сульфатовані



Глюкоза-6-фосфат

**5. Реакція Біаля** (дозволяє відрізнити пентози від гексоз). Пентози при кип'ятінні з хлоридною кислотою відщеплюють воду з утворенням фурфуролу, який взаємодіє з орцином і дає сполуку синьо-зеленого кольору.

### Оліго- та полісахариди

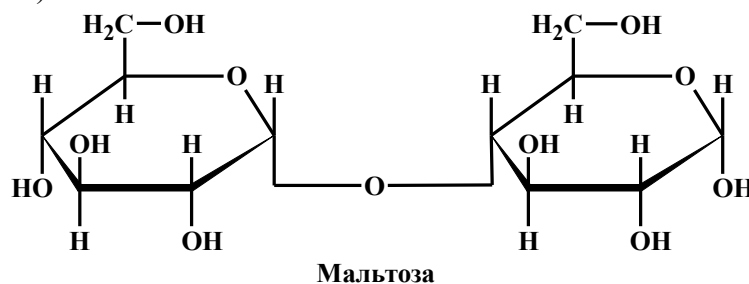
**Олігосахариди** – це складні вуглеводи, які гідролізуються до моносахаридів (складаються з 2-10 залишків моносахаридів). Серед олігосахаридів найбільш поширені дисахариди, які є продуктами конденсації двох моносахаридів.

Дисахариди поділяються на відновлюючі, які містять напівацетальний гідроксил (мальтоза, целобіоза, лактоза) та невідновлюючі, до складу яких не входить напівацетальний гідроксил (сахароза).

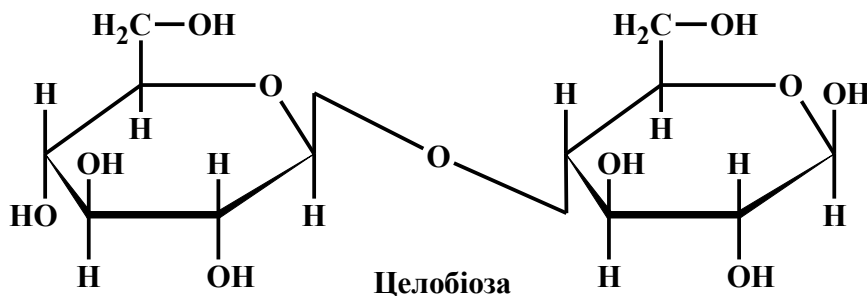
#### Характеристика дисахаридів

##### 1. Мальтоза (солодовий цукор)

- продукт часткового гідролізу крохмалю. Складається з 2 залишків  $\alpha$ -D-глюкози, сполучених між собою  $\alpha$ -1,4-глікозидним зв'язком. В мальтозі  $\alpha$ -1,4-глікозидний зв'язок розміщений

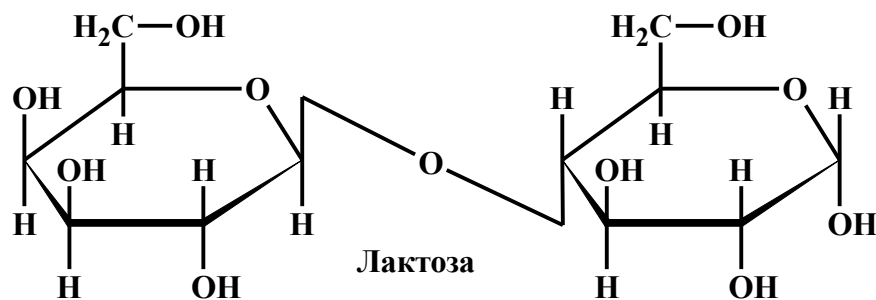


аксіально, тому молекула цього дисахариду має кутову будову. Така конформація мальтози обумовлює спіралевидну форму амілози.



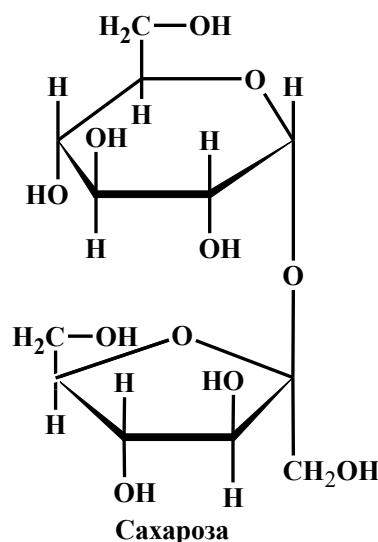
##### 2. Целобіоза - продукт гідролізу клітковини.

Складається з 2 залишків  $\beta$ -D-глюкози, сполучених між собою  $\beta$ -1,4-глікозидним зв'язком. В мальтозі  $\beta$ -1,4-глікозидний зв'язок розміщений екваторіально, тому молекула цього дисахариду має лінійну будову. Така конформація целобіози обумовлює лінійну будову целюлози.



##### 3. Лактоза (молочний цукор) знаходиться в жіночому молоці (4-5%), складається з $\beta$ -D-галактози і $\alpha$ -D-глюкози, зв'язаних $\beta$ -1,4-глікозидним зв'язком.

##### 4. Сахароза (буряковий або тростниковий цукор) – поширений харчовий вуглевод, складається з $\alpha$ -D-глюкози і $\beta$ -D-фруктози, зв'язаних $\alpha$ -1,2-глікозидним зв'язком.



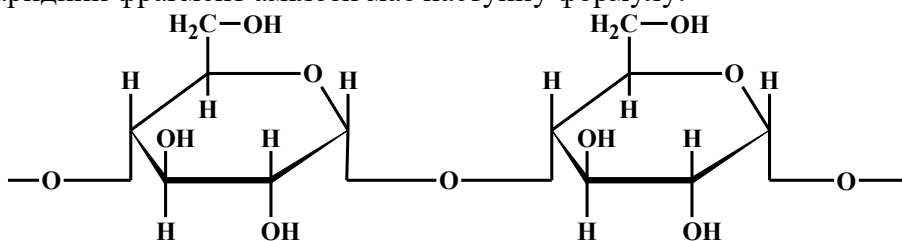
**Полісахариди** (глікани, поліглікозиди) – це полімери, які складаються з великого числа (більше 10) залишків моносахаридів. Розрізняють гомополісахариди і гетерополісахариди.

**Гомополісахариди** – це полімери, що складаються з моносахаридних залишків одного типу. До них відносять крохмаль, глікоген, целюлозу, декстрини, пектин, інулін.

**Крохмаль** ( $C_6H_{10}O_5$ )<sub>n</sub> - полісахарид рослин, складається на

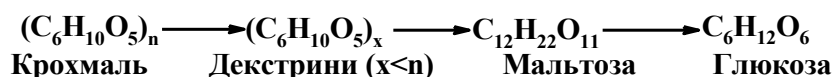
20% з **амілози** і на 80% - з **амілопектину**. Амілоза – лінійний полімер, складається з 200-1000 залишків  $\alpha$ -D-глюкози, зв'язаних  $\alpha$ -1,4-глікозидними зв'язками. Вторинна структура амілози має форму спіралі. У внутрішній канал спіралі може входити молекула йоду і утворювати комплекс, який має синє забарвлення.

Дисахаридний фрагмент амілози має наступну формулу:



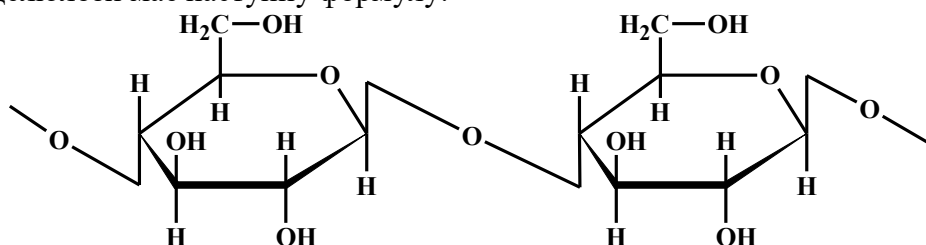
Амілопектин – розгалужений полімер, який складається з десятків тисяч залишків  $\alpha$ -D-глюкози, зв'язаних між собою  $\alpha$ -1,4-глікозидними в основному ланцюгу та  $\alpha$ -1,6-глікозидними зв'язками в місцях розгалужень. Між точками розгалуження розміщується 20-25 залишків глюкоз.

Гідроліз крохмалю відбувається за наступною схемою:



**Глікоген**  $(C_6H_{10}O_5)_n$  – тваринний полісахарид, резервний вуглевод тканин людини (найбільше в печінці та м'язах). Має велику масу - близько 100 млн. дальтон і складається із залишків  $\alpha$ -D-глюкози, зв'язаних  $\alpha$ -1,4-, а в місцях розгалужень  $\alpha$ -1,6-глікозидними зв'язками. Він більш розгалужений ніж амілопектин (між точками розгалуження розміщується 10-12 залишків глюкози).

**Целюлоза (клітковина)** – лінійний нерозгалужений полімер, який складається із залишків  $\beta$ -D-глюкози ( $\beta$ -1,4-глікозидний зв'язок). У кишечнику не перетравлюється. Тільки жуйні тварини за рахунок мікроорганізмів здатні її засвоювати. Дисахаридний фрагмент целюлози має наступну формулу:



Велике практичне значення мають ефірні похідні целюлози: ацетати (штучний шовк), ксантогенати (віскозне волокно), нітрати (вибухові речовини).

**Інулін** – рослинний полісахарид лінійної будови, складається із залишків  $\beta$ -D-фруктози, використовувався для визначення швидкості клубочкової фільтрації нирок.

**Декстран** - бактеріальний полісахарид (залишки глюкози зв'язані переважно  $\alpha$ -1,6-глікозидними зв'язками, а розгалуження утворюються за рахунок  $\alpha$ -1,2- і  $\alpha$ -1,4-глікозидних зв'язків). Використовується як кровозамінник (препарат поліглюкін).

**Пектин** (пектинові речовини) - полімер, основу якого складає полігалактуронова кислота. Є в плодах рослин і деяких водоростях.

Пектини, клітковина, геміцелюлоза, які містяться в хлібі, фруктах і овочах об'єднуються під назвою **харчові волокна**. Вони стимулюють моторику кишечника, сприяють затримці води в товстому кишечнику і формуванню калових мас, адсорбують надлишок холестерину та жовчних кислот, виводять токсичні речовини, підтримують нормальний склад мікрофлори кишечника.

**Гетерополісахариди** (гетероглікани, мукополісахариди) – це біополімери, що складаються з фрагментів, які багато разів повторюються, кожен фрагмент включає 2-6 залишків різних моносахаридів. Гетерополісахариди є частиною протеогліканів – білково-

вуглеводних комплексів. Протеоглікани містять ланцюжок **глікозаміногліканів**, зв'язаних з білками (білки складають 5-10% маси молекули).

**Глікозаміноглікани** - гетерополісахариди, побудовані з повторюючихся **дисахаридних фрагментів**, що містять карбоксильні або сульфатні групи, які надають молекулам **кислий характер** (поліаніони).

**Гіалуронова кислота** – це лінійний полімер, дисахаридний фрагмент якого складається з  $\beta$ ,D-глюкуронової кислоти і N-ацетилглюкозаміну, зв'язаних  **$\beta$ -1,3-глікозидним** зв'язком.

Виконує функції:

1. біологічного цементу, що заповнює міжклітинний простір. Багато гіалуронової кислоти знаходиться в шкірі, склоподібному тілі ока, пуповині, хрящах і синовіальній рідині суглобів.

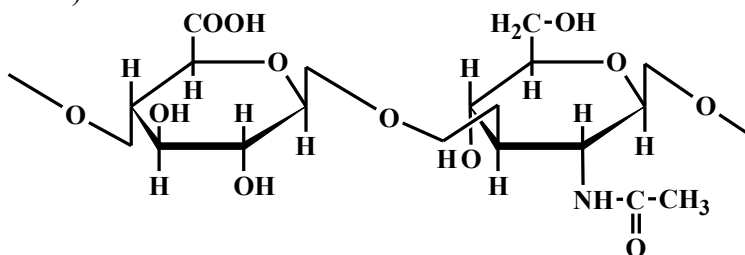
2. у складі протеогліканів виконує функцію механічного захисту клітин. Висока в'язкість і слизоподібна консистенція протеогліканів дозволяє їм виконувати функцію біологічних мастил: вкривають поверхню судин, слизової оболонки носа, трахеї, бронхів, що запобігає їх пошкодженню. Порушення синтезу глікозаміногліканів веде до порушення стану хрящів (наприклад, при артрозах).

3. утримання і зв'язування води і катіонів, завдяки чому регулюється міжклітинний осмотичний тиск.

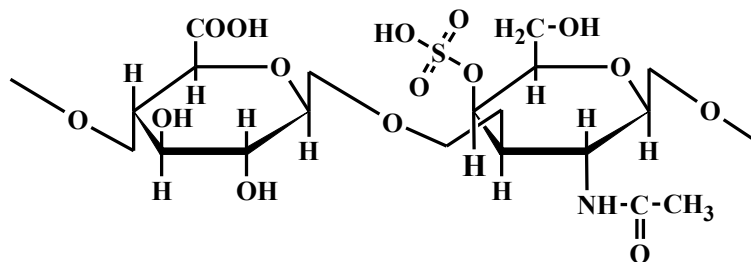
**Хондроїтинсульфати** (хондроїтин-4- і хондроїтин-6-сульфати) складаються з  $\beta$ ,D-глюкуронової кислоти і N-ацетилгалактозаміну, що сульфатується в 4 або 6 положенні.

**Гепарин** на відміну від інших глікозаміногліканів не входить до складу міжклітинної речовини, а циркулює в крові у вільному стані. Гепарин синтезується опасистими клітинами і виконує функцію антикоагулянта - в комплексі з антитромбіном III блокує дію тромбіну. Гепарин складається з дисахаридних фрагментів 3-х типів. Фрагмент А – побудований з сульфатованої ідурунової кислоти, і сульфатованого глюкозаміну; фрагмент В – з глюкуронової кислоти і сульфатованого глюкозаміну; фрагмент С – з сульфатованої ідурунової кислоти і N-ацетилглюкозаміну.

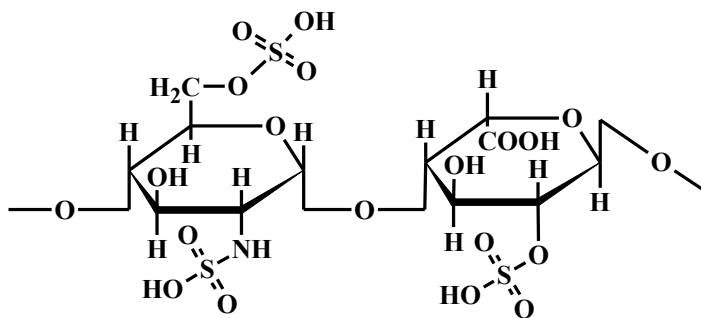
**Мурамін** – гетерополісахарид клітинної стінки бактерій, який складається з дисахаридних фрагментів, що містять N-ацетилглюкозамін і N-ацетилмурамову кислоту. Мурамін входить до складу протеогліканового комплексу – **муреїну**, який захищає бактерію від зовнішніх пошкоджень. Руйнується муреїнова оболонка під дією **лізоциму (мурамінідази)** - ферменту, який міститься в слині, крові, сечі, і є неспецифічним фактором імунного захисту організму людини.



Дисахаридний фрагмент гіалуронової кислоти



Дисахаридний фрагмент хондроїтин-4-сульфату



Дисахаридний фрагмент (А) гепарину

## II. Перетравлення вуглеводів

**Ротова порожнина.** Переробка їжі починається уже в порожнині рота, де відбувається її подрібнення, змочування слиною та формування харчової грудочки. У дорослої людини секретується за добу в середньому 1-2 літра слини. Слина складається з води (99,5%), органічних і неорганічних речовин. Слина містить різні білки, у тому числі й муцин. Муцин надає слині в'язкості, формує харчову грудочку, яка стає слизькою та легко проходить стравоходом. У слині є гідролітичні ферменти, які розщеплюють вуглеводи. А-амілаза слини гідролізує  $\alpha$ -1,4-глікозидні зв'язки в крохмалі й глікогені до олігосахаридів (декстринів), частково до мальтози і глюкози.

**Шлунок.** Ферментів травлення вуглеводів в шлунку немає, але може продовжуватись дія  $\alpha$ -амілази слини (близько 20-40 хв, поки хімус не стане кислим під впливом соляної кислоти).

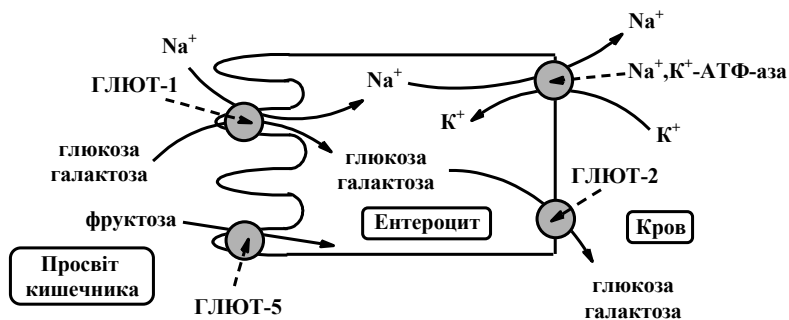
**Дванадцятипала кишка.** Панкреатична  $\alpha$ -амілаза гідролізує  $\alpha$ -1,4-глікозидні зв'язки в декстринах до мальтози й ізомальтози. В тонкій кишці під час пристінкового травлення *дисахаридази* гідролізують дисахариди (мальтозу, ізомальтозу, сахарозу, лактозу) до моносахаридів. При цьому *мальтаза* гідролізує мальтозу до двох молекул  $\alpha$ -глюкози, *лактаза* гідролізує лактозу на  $\beta$ -галактозу та  $\alpha$ -глюкозу. *Ізомальтаза/сахараза* — фермент подвійної дії. Має два активних центри, розташовані у різних доменах. Фермент гідролізує сахарозу до  $\beta$ -фруктози та  $\alpha$ -глюкози, за допомогою другого активного центра фермент гідролізує ізомальтозу до двох молекул  $\alpha$ -глюкози.  *$\alpha$ -Декстриназа* (термінальна декстриназа) локалізована в апікальній мембрані ентероцитів. Фермент гідролізує  $\alpha$ -1,6-глікозидні зв'язки в  $\alpha$ -декстринах.

**Товста кишка.** Клітковина та харчові волокна в товстій кишці розщеплюються під впливом ферментів мікроорганізмів ( *$\beta$ -глікозидаз*) до органічних кислот (оцтової, масляної, молочної), що всмоктуються в кров та деяких летких продуктів ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{CH}_4$ ), що виводяться назовні.

## III. Всмокткування продуктів гідролізу вуглеводів це складний біологічний процес.

Глюкоза, галактоза, фруктоза та інші цукри всмоктуються з різною швидкістю (за зменшенням швидкості всмокткування): галактоза > глюкоза > фруктоза > маноза > ксилоза.

Всмокткування моносахаридів йде у два етапи. На **першому етапі** моносахариди потрапляють з порожнини тонкої кишки в ентероцити за участю натрій-незалежного транспортера



ГЛЮТ5, чи натрій-залежного транспортера. На **другому етапі** глюкоза з ентероцитів потрапляє в капіляри портальної венозної системи за участю натрій-незалежного транспортера ГЛЮТ2. Процес транспорту моносахаридів потребує енергії. Припускають, що гідролітичні ферменти та транспортери моносахаридів об'єднані в єдину систему.

Патологія травлення вуглеводів та всмокткування продуктів гідролізу. Порушення травлення речовин називається синдромом мальдигестії, а порушення всмокткування продуктів гідролізу в кишечнику - синдромом мальабсорбції. Причиною цих розладів можуть бути:

- дефекти ферментів, що беруть участь у гідролізі вуглеводів (найчастіше дефект лактази);
- порушення всмокткування продуктів перетравлення вуглеводів в ентероцитах.

Накопичення нерозщеплених дисахаридів чи моносахаридів, що не всмоктались, викликає підвищення осмотичного тиску вмісту кишечника, що викликає перехід води в кишечник і, відповідно, діарею. Крім того, вуглеводи, що залишилися в просвіті

кишечника, частково піддаються ферментативному розщеплюванню мікроорганізмами з утворенням органічних кислот і газів, що призводить до здуття живота.

**IV. Проміжний обмін вуглеводів** – це сукупність процесів, які забезпечують внутрішньоклітинні перетворення вуглеводів. Він включає 1) гліколіз та аеробне окиснення глюкози; 2) розпад глюкози пентозофосфатним шляхом; 3) катаболізм глікогену (глікогеноліз); 4) синтезу глюкози із речовин неуглеводної природи (глюконеогенез); 5) синтез глікогену (глікогенез); 6) обмін інших моносахаридів (галактози, фруктози); 7) обмін глікокон'югатів.

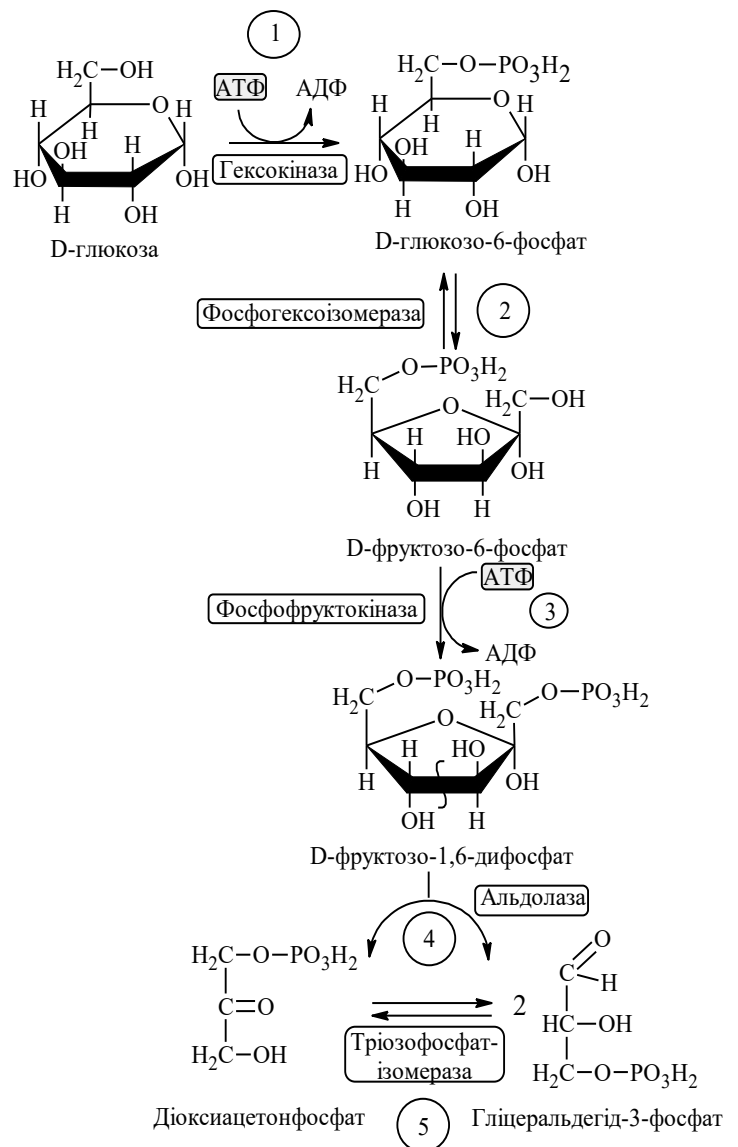
**1. Гліколіз** (анаеробний гліколіз) – це анаеробний розпад глюкози до двох молекул молочної кислоти (лактату). Гліколіз називають також шляхом Ембдена-Мейергофа-Парнаса (на честь авторів, які його відкрили), дихотомічним шляхом розпаду глюкози (під час гліколізу молекула глюкози розпадається на дві молекули фосфотріоз «C<sub>6</sub>→2C<sub>3</sub>»), а також непрямим окисненням глюкози (під час гліколізу безпосередньо окиснюються продукти розпаду глюкози).

**Внутрішньоклітинна локалізація:** цитопlasма.

**Топічна локалізація:** гліколіз інтенсивно проходить в тканинах із низьким кровопостачанням (епідерміс, рогівка ока, мозковий шар нирок, пухлини), в клітинах, у яких відсутні мітохондрії (зрілі еритроцити), а також за умов обмеженого надходження кисню (в скелетних м'язах під час інтенсивної фізичної роботи).

**Механізм:** анаеробне окиснення глюкози відбувається у два етапи.

На 1 етапі (підготовчий) одна молекула глюкози розпадається до двох молекул фосфотріоз (гліцеральдегід-3-фосфату та діоксиацетонфосфату). На цьому етапі молекула глюкози проходить такі реакції: а) **фосфорилування**, на які затрачається 2 молекули АТФ; б) **ізомеризації**; в) **альдольного розщеплення** з утворенням двох фосфотріоз. На 2 етапі (основний) дві молекули фосфотріоз окиснюються до двох молекул молочної кислоти. Основними процесами, які проходять на цьому етапі є: а) реакції **гліколітичної оксидоредукції** (окисно-відновні реакції гліколізу) - *реакція окиснення* гліцеральдегід-3-фосфату шляхом дегідрування з утворенням НАДН<sub>2</sub>, який далі використовується на *реакцію відновлення* пірувату до лактату; б) реакції **субстратного фосфорилування** (синтез АТФ із АДФ, неорганічного фосфату та енергії, яка виділяється при розриві макроергічного зв'язку субстрату). Під час другого



етапу проходять дві реакції субстратного фосфорилювання (при перетворенні 1,3-дифосфогліцерату в 3-фосфогліцерат та фосфоенолпірувату в піруват), в яких утворюється 4 молекули АТФ. Таким чином **енергетичний баланс окиснення глюкози в анаеробних умовах** до молочної кислоти становить **2 АТФ** (4 АТФ утворюються на 2 етапі та 2 АТФ затрачаються на фосфорилювання гексоз під час 1 етапу).

### Реакції гліколізу

1. **Активация глюкози шляхом фосфорилювання з утворенням глюкозо-6-фосфату** йде за участі АТФ і ферментів гексокінази (є у всіх органах) або глюкокінази (є лише в печінці). Гексокіназа фосфорилує глюкозу і інші моносахариди, глюкокіназа - лише глюкозу. Гексокіназа має високу спорідненість до глюкози і включає її в метаболізм навіть при невисоких концентраціях, а глюкокіназа має низьку спорідненість до глюкози і працює, коли концентрація глюкози в крові та гепатоцитах збільшується (що буває після їжі). Завдяки наявності глюкокінази печінка затримує більшу частину глюкози, яка надходить по ворітній вені з кишечника, попереджаючи післяхарчову гіперглікемію.

2. **Ізомеризация глюкозо-6-фосфату до фруктозо-6-фосфату** йде за участі ферменту фосфогексоізомерази (реакція зворотна).

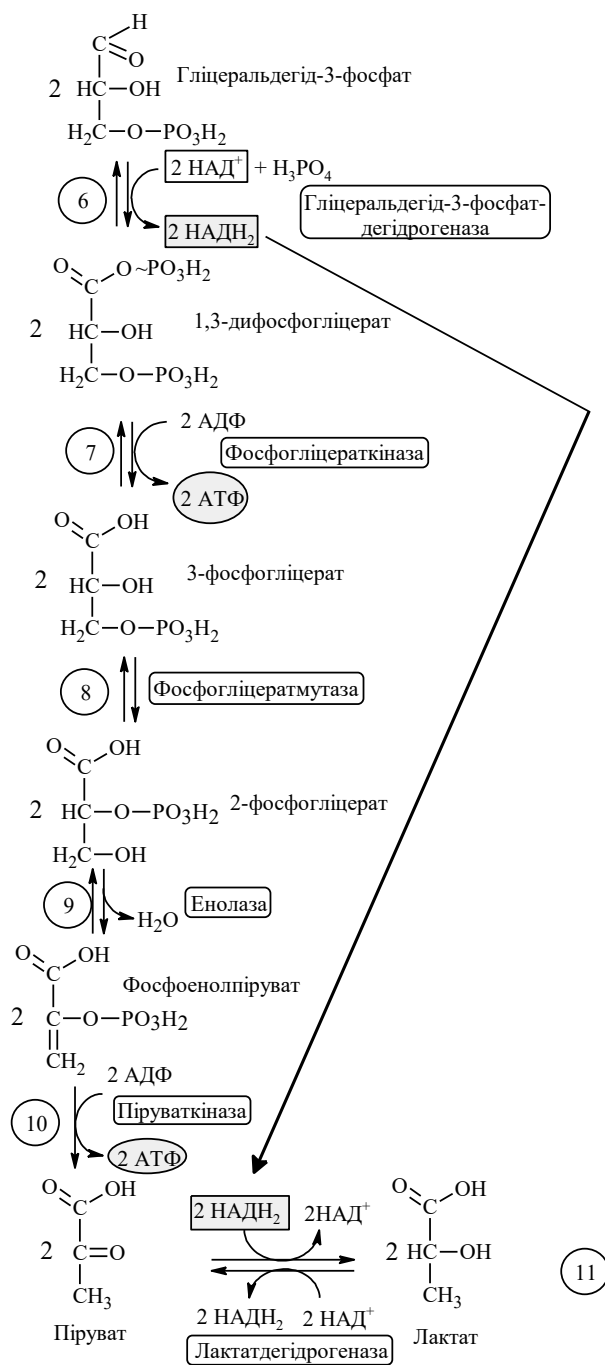
3. **Фосфорилювання фруктозо-6-фосфату до фруктозо-1,6-дифосфату** за участі АТФ і фосфогексокінази (фермент є регуляторним)

4. **Розщеплення фруктозо-1,6-дифосфату до двох фосфотріоз** - диоксиацетонфосфату і гліцеральдегід-3-фосфату. Реакція каталізується альдолазою і є зворотною.

5. **Взаємоперетворення фосфотріоз.** Реакція каталізується тріозофосфатізомеразою і веде до перетворення диоксиацетонфосфату в гліцеральдегід-3-фосфат. Реакція зворотна, але рівновага зміщена у бік утворення гліцеральдегід-3-фосфату.

6. **Окиснення гліцеральдегід-3-фосфату** йде за участю гліцеральдегідфосфат-дегідрогенази, НАД і неорганічного фосфату і веде до утворення 1,3-дифосфогліцеринової кислоти і НАДН<sub>2</sub>. 1,3-дифосфогліцерат є ацилфосфатом і містить макроергічний фосфатний зв'язок. Швидкість реакції лімітується доступністю коферменту НАД.

7. **Перетворення 1,3-дифосфогліцерату в 3-фосфогліцерат (перше субстратне фосфорилювання).** Каталізується фосфогліцераткіназою і веде до перенесення фосфатної групи від 1,3-дифосфогліцерату на АДФ з утворенням АТФ.





8. **Перетворення 3-фосфогліцерату в 2-фосфогліцерат** каталізується фосфогліцерат-мутазою.

9. **Дегідратація 2-фосфогліцерату** каталізується ферментом енолазою і веде до утворення фосфоенолпірувату, який містить макроергічний фосфатний зв'язок.

10. **Перетворення фосфоенолпірувату на піруват (друге субстратне фосфорилування)**. Каталізується піруваткіназою і супроводжується перенесенням фосфатної групи з фосфоенолпірувату на АДФ з утворенням АТФ.

11. **Перетворення пірувату на лактат**. Реакція йде в **анаеробних умовах** і каталізується лактатдегідрогеназою. Вона потрібна для перетворення НАДН<sub>2</sub> в окиснену форму - НАД, без якої не може відбутись гліцеральдегідфосфатдегідрогеназна реакція гліколізу. У скелетних м'язах є форма ЛДГ<sub>5</sub>, яка не інгібується піруватом, що сприяє перетворенню пірувату на лактат і накопиченню останнього в м'язах. Серцева форма ферменту (ЛДГ<sub>1</sub>) інгібується надлишком пірувату, а це гальмує перетворення пірувату на лактат і сприяє аеробному окисненню пірувату в циклі Кребса.

**Біологічне значення гліколізу.**

1. **Енергетичне** (енергетичний баланс гліколізу становить 2 АТФ). Гліколіз повністю забезпечує енергією короткотривалу інтенсивну фізичну роботу, а також є основним джерелом енергії для еритроцитів.
2. **Катаболічне**: гліколіз – основний шлях розпаду глюкози.
3. **Анаболічне**: проміжні продукти гліколізу можуть бути субстратами для синтезу нових метаболітів (із діоксиацетонфосфату утворюються різні класи ліпідів; із 3-фосфогліцерату – серин; із пірувату – оксалоацетат, глюкоза, аланін; із фосфоенолпірувату – аспартат та ін.).

**Регуляція гліколізу.** Виділяють три регуляторні ферменти гліколізу: гексокіназа, фосфофруктокіназа, піруваткіназа. Регуляція активності вказаних ферментів проходить двома шляхами: 1) алостерична: АТФ – зменшує активність, тоді як АДФ та АМФ – підвищують активність регуляторних ферментів гліколізу; 2) гормональна: інсулін – індукує, а глюкагон – пригнічує синтез регуляторних ферментів гліколізу. Гліколіз найбільш активний в абсорбтивний період (період харчування та дві години після прийому їжі), оскільки за цих умов зростає співвідношення інсулін/ глюкагон.

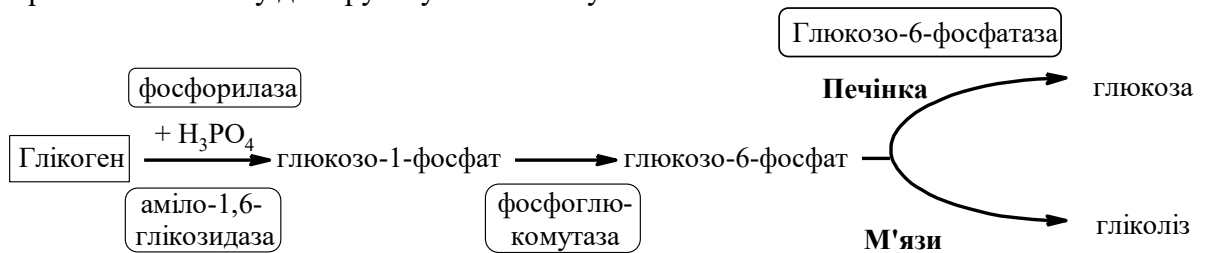
**Патологія гліколізу.** 1) Під час гіпоксії відмічається посилення гліколізу, що обумовлено пригніченням процесів окисного фосфорилування, накопиченням АДФ та збільшенням активності регуляторних ферментів гліколізу; 2) При дефіциті в еритроцитах ферменту гліколізу **піруваткінази** розвивається гемолітична анемія. Механізм розвитку анемії пов'язаний зі зменшенням синтезу АТФ в еритроцитах, порушенням роботи Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФази, накопиченням натрію та води в еритроцитах та розвитком осмотичного гемолізу; 3) Німецький біохімік О.Варбург показав, що в **ракових клітинах** на тлі високої активності аеробного окиснення глюкози реєструється значне (в 10-15 разів) зростання інтенсивності анаеробного гліколізу. Тобто, в ракових клітинах активні два шляхи окиснення глюкози (анаеробний та аеробний), тоді як у здорових клітинах співвідношення між анаеробним гліколізом та аеробним окисненням глюкози становить приблизно 5%:95%. Зростання активності анаеробного гліколізу, ймовірно, є наслідком низького кровопостачання пухлин, тоді як висока активність аеробного розщеплення глюкози обумовлена швидким ростом пухлин та їх високою потребою в енергії. Інтенсивне споживання глюкози перетворює пухлину на насос, який безперервно викачує глюкозу з організму і є одною із причин ракової кахексії (виснаження організму). Висока активність гліколізу призводить до підвищення концентрації молочної кислоти в клітинах пухлини, розвитку ацидозу, що веде до порушення життєдіяльності самої клітини (зона некрозу розташована зазвичай в центрі пухлини), посилення процесу метастазування (ось чому однією із ознак запущеного раку шлунку є поява молочної кислоти в шлунковому соці).

**2. Глікогеноліз** - це процес розпаду глікогену.

**Внутрішньоклітинна локалізація:** усі реакції глікогенолізу проходять в цитоплазмі, за винятком однієї, яка проходить в ендоплазматичному ретикулумі

**Топічна локалізація:** глікогеноліз інтенсивно проходить у м'язах, печінці та нирках.

**Механізм.** Під впливом глікогенфосфорилази та фосфатної кислоти від молекули глікогену відщеплюється глюкоза у вигляді глюкозо-1-фосфату, який далі ізомеризується за участі фосфоглюкомутази в глюкозо-6-фосфат, подальша доля якого може різнитись. В печінці глюкозо-6-фосфат під впливом глюкозо-6-фосфатази (в ендоплазматичному ретикулумі) перетворюється на вільну глюкозу, яка поступає в кров і доставляється в інші органи; в м'язах відсутній фермент глюкозо-6-фосфатаза, тому глюкозо-6-фосфат використовується для отримання енергії і розпадається шляхом аеробного або анаеробного гліколізу до пірувату або лактату.



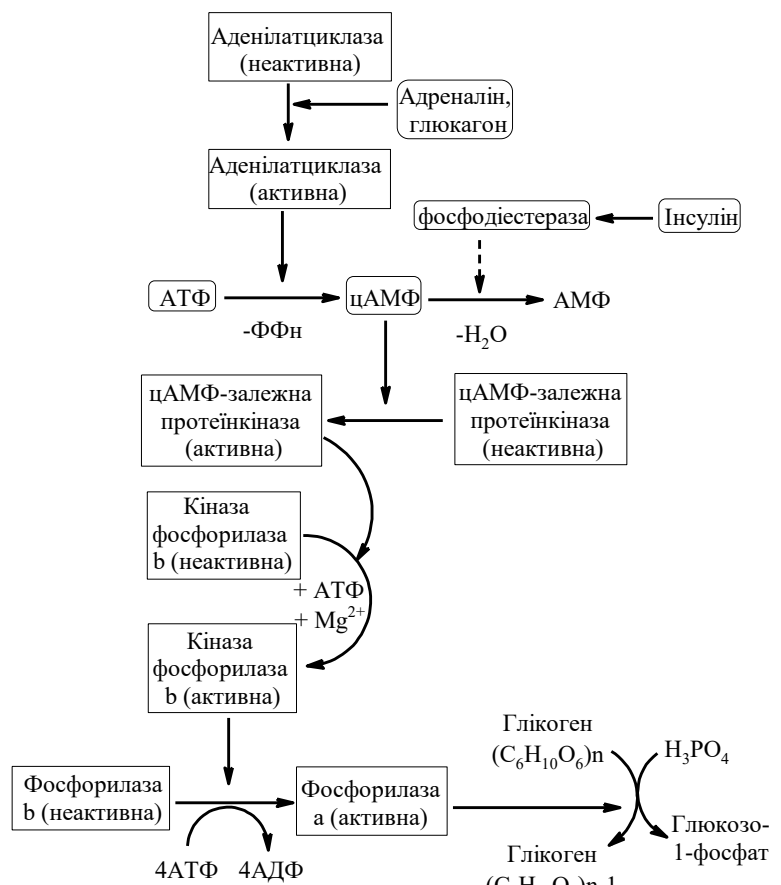
**Біологічне значення глікогенолізу.** **1) Енергетичне:** енергетичний баланс анаеробного окиснення глікогену до молочної кислоти в скелетних м'язах становить **3 АТФ** (під час розпаду глікогену в гліколіз вступає не вільна глюкоза, а глюкозо-6-фосфат, тому при глікогенолізі не проходить глюкокіназна реакція і витрачається на 1 АТФ менше). **2) Глікогеноліз в печінці** забезпечує підтримання рівня глюкози в крові у проміжках між прийомами їжі (постабсорбтивний період) та під час інтенсивної фізичної роботи.

**Регуляція глікогенолізу.**

Регуляторним ферментом глікогенолізу є глікогенфосфорилаза (коферментом є піридоксальфосфат – активна форма вітаміну B<sub>6</sub>), активність якої знижує інсулін, а підвищують гормони адреналін та глюкагон (місцем дії глюкагона є печінка, а до адреналіну чутливі більшість клітин організму, в тому числі печінка та скелетні м'язи). Глікогеноліз є найбільш активним в постабсорбтивному періоді у печінці (зменшується співвідношення інсулін/глюкагон), а також за інтенсивних фізичних навантажень в скелетних м'язах (зростає вміст адреналіну).

Активація глікогенолізу гормонами адреналіном і

Аденілатцикласний механізм впливу гормонів на глікогеноліз



глюкагоном здійснюється за допомогою багаступінчастої системи по аденілатциклазному механізму. Посилення гормонального сигналу відбувається лавиноподібно (каскадний механізм) і на кожному етапі посилюється приблизно в 10 разів. Зниження концентрації глюкози в крові є сигналом для виділення адреналіну і глюкагону. Ці гормони присдуються до специфічних рецепторів на плазматичній мембрані клітин-мішеней і активують їх. Активний гормон-рецепторний комплекс, через посередництво **G-білка** (білок-трансдуктор) активує фермент аденілатциклазу, яка знаходиться з внутрішньої сторони плазматичної мембрани, а цей фермент каталізує утворення з АТФ вторинного посередника гормонального сигналу (месенджера) – **цАМФ (циклічного аденозинмонофосфату)**. цАМФ активує протеїнкінази (ферменти, які переносять залишок фосфорної кислоти від АТФ на білок-мішень), які перетворюють неактивну кіназу фосфорилазу **b** на активну кіназу фосфорилазу **b**, а вона у свою чергу активує наступний фермент – фосфорилазу глікогену, перетворюючи її з неактивної форми «**b**» в активну форму «**a**». Активна форма фосфорилази каталізує розщеплення ланцюга глікогену із відривом від нього глюкозо-1-фосфату. Таким чином, глікогенфосфорилаза активна у фосфорильованій формі і неактивна – у дефосфорильованій формі.

В аденілатциклазній системі існують і **обмежувальні механізми**, призначені для зупинки поширення сигналу. Дія аденілатциклази врівноважується **фосфодіестеразою**, яка руйнує цАМФ. Тобто, після припинення секреції адреналіну або глюкагону система регуляції глікогенолізу приходить в неактивний стан і вивільнення глюкозо-1-фосфату із глікогену гальмується. Розпад глікогену також гальмується інсуліном, який активує фосфодіестеразу, що руйнує цАМФ і тим самим запобігає активації глікогенфосфорилази.

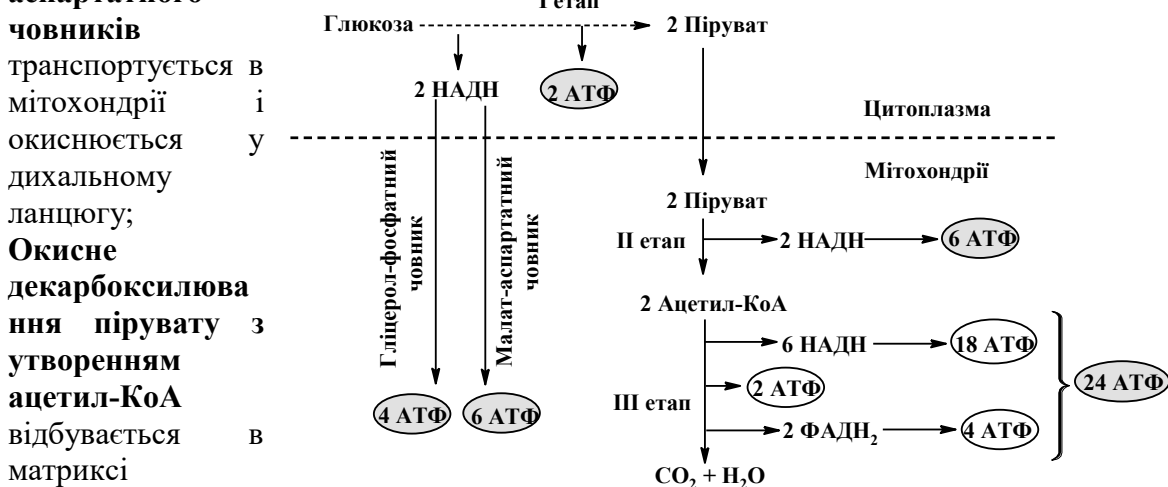
**3. Аеробне окиснення глюкози** – це процес повного окиснення глюкози до  $\text{CO}_2$  та води.

**Внутрішньоклітинна локалізація:** частина реакцій проходить в цитоплазмі, а частина в матриксі мітохондрій

**Топічна локалізація:** проходить в більшості тканин та органах за винятком тих, у яких переважає анаеробний гліколіз (див. вище).

**Механізм.** Аеробне окиснення глюкози включає три основні етапи:

- ✓ **Розщеплення глюкози до пірувату (аеробний гліколіз)** відбувається в цитоплазмі при достатніх кількостях кисню в клітині. За цих умов гліколітичний НАДН (утворений в реакції окиснення гліцеральдегід-3-фосфату) не витрачається на відновлення пірувату до лактату, а за допомогою **гліцерофосфатного чи малатно-аспартатного**



**Енергетичний баланс повного аеробного окиснення**  
1 молекули глюкози становить **36-38 АТФ**

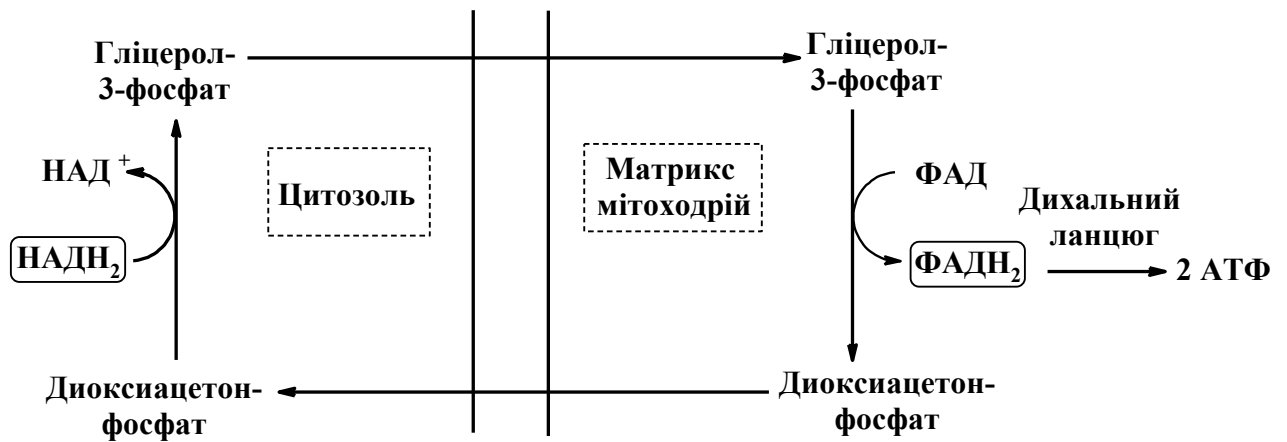
- ✓ **Окисне декарбоксилювання пірувату з утворенням ацетил-КоА** відбувається в матриксі мітохондрій за участі мультиферментного піруватдегідрогеназного комплексу;
- ✓ **Гліцерофосфатний човник** транспортується в мітохондрії і окиснюється у дихальному ланцюгу;
- ✓ **Малат-аспартатний човник** транспортується в мітохондрії і окиснюється у дихальному ланцюгу;

- ✓ Окиснення ацетил-КоА до кінцевих продуктів обміну  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  відбувається у мітохондріях в ЦТК Кребса та дихальному ланцюгу.

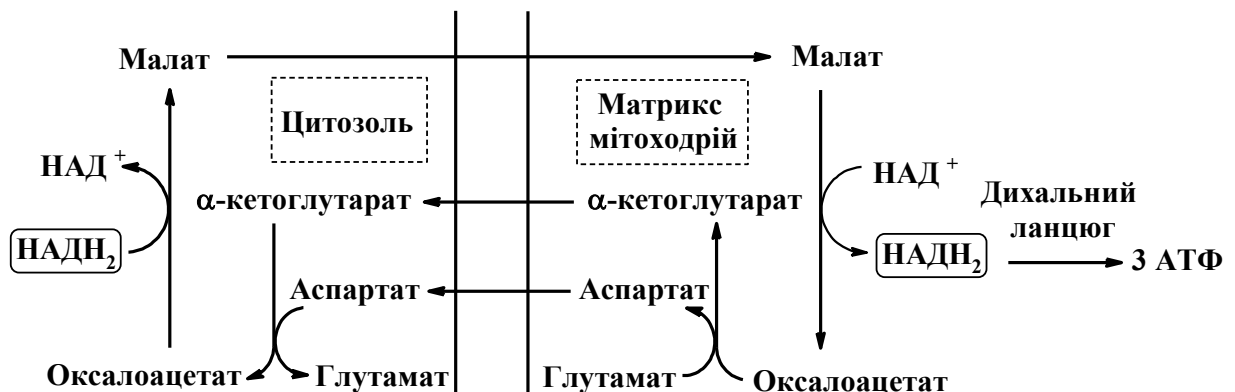
### Човниковий механізм транспорту протонів із цитоплазми в мітохондрії

Процеси дегідрування в найбільших масштабах проходять в мітохондріях, де зосереджені дегідрогенази ЦТК,  $\beta$ -окиснення жирних кислот та ін. Проте великі кількості водню (і відповідно  $\text{НАДН}_2$ ) утворюються також у цитоплазмі в процесі гліколізу. Мембрана мітохондрій непроникна для  $\text{НАДН}_2$ , тому перенесення атомів водню із цитоплазми в мітохондрії забезпечують спеціальні човникові системи.

**Гліцеролфосфатна човникова система** представлена в клітинах білих м'язів та гепатоцитах, проте відсутня в кардіоміоцитах. Утворений в цитоплазмі  $\text{НАДН}_2$  віддає два атоми водню на діоксиацетонфосфат і утворюється гліцерол-3-фосфат, який проникає через мембрану в мітохондрію. В матриксі мітохондрії від гліцерол-3-фосфат за участі ФАД відщеплюється два атоми водню і утворюється діоксиацетонфосфат, який повертається в цитоплазму за новою порцією атомів водню, а також синтезується  $\text{ФАДН}_2$ , окиснення якого в дихальному ланцюгу дає 2 АТФ.



**Малат-аспартатна човникова система** є більш універсальною, локалізується в багатьох тканинах та органах, в тому числі серці. Утворений в цитоплазмі  $\text{НАДН}_2$  віддає два атоми водню на оксалоацетат і утворюється малат, який далі транспортується в мітохондрію. В матриксі мітохондрії від малату за участі  $\text{НАД}^+$  відщеплюється два атоми водню і утворюється оксалоацетат. Зворотній транспорт оксалоацетату із мітохондрій в цитоплазму можливий лише після його перетворення в аспартат. Далі аспартат в цитоплазмі переходить в оксалоацетат, який може приєднувати нову порцію атомів водню. Ця човникова система енергетично більш ефективна, так як передає водень на мітохондріальний  $\text{НАД}^+$  з утворенням  $\text{НАДН}_2$ , окиснення якого в дихальному ланцюгу дає 3 АТФ.



**Енергетичний баланс аеробного окиснення глюкози.** Загальна кількість молекул АТФ, що генерується за умов повного окислення глюкози до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$ , складається з:

- енергетичного балансу **аеробного гліколізу (2 молекули АТФ)**;
- кількості молекул **АТФ**, які утворились за рахунок окиснення в мітохондріях **двох молекул гліколітичного НАДН (4-6 молекул АТФ)**. Гліколітичний НАДН утворюється в цитоплазмі і за допомогою гліцеролфосфатної чи малат-аспартатної човникових систем транспортується в мітохондрії для окиснення. Якщо 2НАДН транспортуються **гліцеролфосфатним** човником, то їх окиснення в мітохондріях дає  **$2 \times 2 = 4$  АТФ**, а якщо **малатаспартатним** човником -  **$2 \times 3 = 6$  АТФ**;
- кількості молекул **АТФ**, які утворились **на етапі окисного декарбоксілювання двох молекул пірувату** за рахунок окиснення в мітохондріях НАДН, утвореного в піруватдегідрогеназній реакції ( **$2 \times 3 = 6$  молекул АТФ**);
- кількості молекул **АТФ**, які утворились за рахунок окиснення двох молекул ацетил-КоА до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$  в ЦТК Кребса та дихальному ланцюгу ( **$2 \times 12 = 24$  молекули АТФ**).

Таким чином, енергетичний баланс повного окислення глюкози до вуглекислого газу та води становить **36-38 АТФ**.

**Біологічне значення аеробного окиснення глюкози.**

1. **Енергетичне** (енергетичний баланс становить 36-38 АТФ). Аеробне окиснення глюкози повністю забезпечує енергією тривалу фізичну роботу, а також є основним джерелом для більшості тканин та органів.
2. **Катаболічне:** аеробне окиснення – основний шлях розпаду глюкози.
3. **Анаболічне:** проміжні продукти аеробного окиснення можуть бути субстратами для синтезу нових метаболітів (із діоксиацетонфосфату утворюються різні класи ліпідів; із 3-фосфогліцерату – серин; із пірувату – оксалоацетат, глюкоза, аланін; із фосфоенолпірувату – аспартат та ін.).

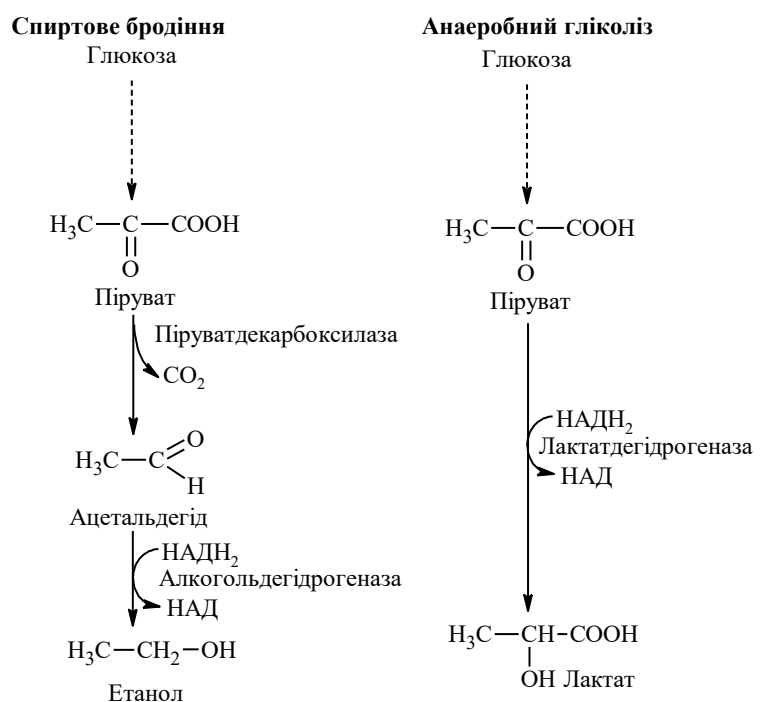
**4. Ефект Пастера** – в присутності кисню у клітинах відбувається гальмування анаеробного гліколізу і активується тканинне дихання.

**Механізм:** його пояснюють наявністю конкуренції між анаеробним гліколізом та тканинним диханням за неорганічний фосфат і АДФ. Тканинне дихання викликає: а) зниження неорганічного фосфату та АДФ – необхідних субстратів та активаторів ферментів анаеробного гліколізу; б) підвищення кількості АТФ - алостеричного інгібітору регуляторних ферментів гліколізу.

**Біологічне значення:** забезпечує переключення клітин на більш економний та ефективний шлях отримання енергії.

**Ефект Пастера не справджується** для ракових клітин (у них одночасно активний анаеробний гліколіз та аеробне окиснення глюкози) та тих клітин, у яких відсутні мітохондрії (еритроцити).

**5. Спиртове бродіння** - це процес розпаду глюкози до двох молекул етилового спирту. **Локалізація:** цей процес проходить у цитоплазмі клітин дріжджів та деяких мікроорганізмах. В тканинах людини спиртове



бродиння не проходить, оскільки відсутній фермент піруватдекарбоксилаза. Однак, в організмі людини етанол утворюється в товстому кишківнику під впливом мікрофлори, а далі надходить через систему гемороїдальних вен в кров.

**Механізм:** спиртове бродиння дуже схоже на анаеробний гліколіз до моменту утворення пірувату. Далі під час спиртового бродиння піруват піддається простому декарбоксилюванню за участі піруватдекарбоксилази (в тканинах людини ця реакція не проходить) до ацетальдегіду, який в свою чергу за допомогою алкогольдегідрогенази та НАДН<sub>2</sub> відновлюється в етиловий спирт. В той час, як при анаеробному гліколізі піруват відновлюється до лактату.

**Біологічне значення:** ендogenousний етанол – це один із метаболічних чинників, які визначають певний характер, настрій, поведінку. Люди, у яких недостатньо синтезується ендogenousного етанолу частіше страждають депресивними розладами та хворіють на алкоголізм.

**6. Глюконеогенез** - синтез глюкози із речовин неуглеводної природи (амінокислот, ацетона, гліцерина, лактату, пірувату та ін.). У організмі дорослої людини за добу в процесі глюконеогенезу може синтезуватися 80-100 г глюкози.

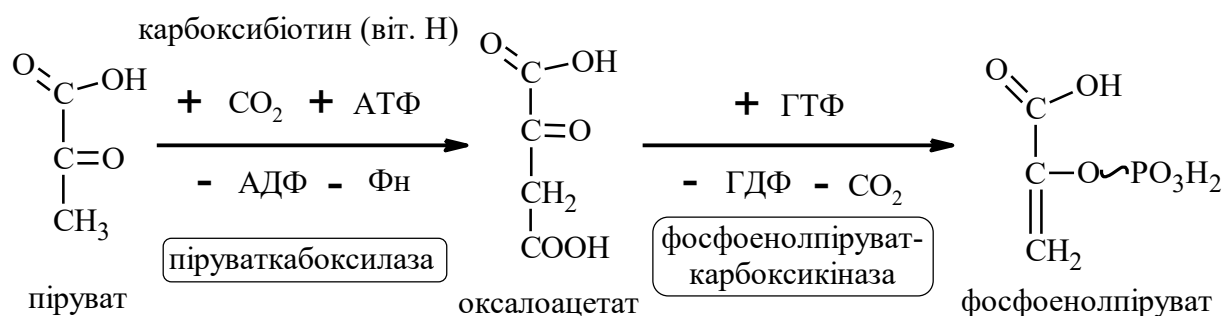
**Внутрішньоклітинна локалізація:** проходить в цитоплазмі, за виключенням однієї реакції, яка проходить в матриксі мітохондрій.

**Топічна локалізація:** проходить в печінці (синтезується до 90% всієї глюкози), кірковому шарі нирок, тонкому кишечнику.

**Механізм.** Більшість реакцій глюконеогенезу проходить за рахунок оборотних реакцій гліколізу і каталізується тими ж ферментами. Проте, три реакції гліколізу термодинамічно незворотні (піруваткіназа, фосфоглюкокіназа, глюкострокіназа). На цих стадіях реакції глюконеогенезу проходять обхідними шляхами.

#### Обхідні (шунтові) реакції глюконеогенезу

1. Необоротна реакція гліколізу **фосфоенолпіруват** → **піруват** долається за рахунок двох реакцій: а) перетворення пірувату у оксалоацетат шляхом карбоксилювання за участі піруваткарбоксилази (відбувається в мітохондріях, коферментом є карбоксибіотин. Ця реакція є водночас анаплеротичною для ЦТК Кребса); б) ГТФ-залежного декарбоксилювання оксалоацетату до фосфоенолпірувату за участі фосфоенолпіруваткарбоксикінази (відбувається в цитозолі).

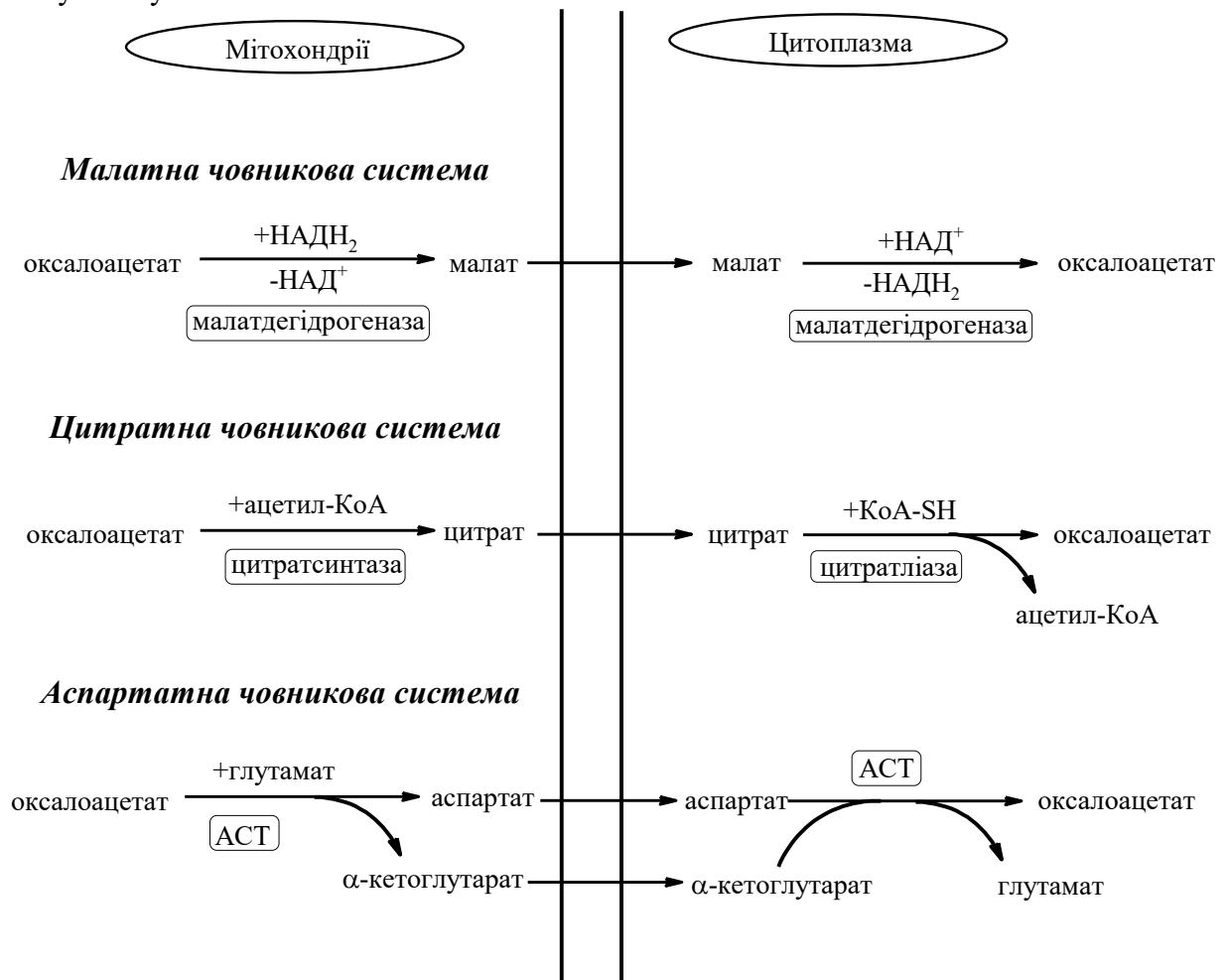


Слід зауважити, що транспорт оксалоацетату із мітохондрій в цитоплазму забезпечується трьома човниковими системами: малатною, аспартатною та цитратною.

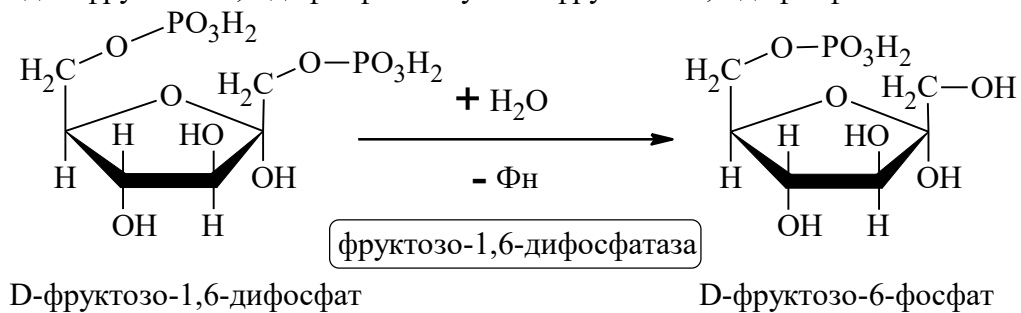
**Малатна човникова система:** в мітохондріях за участі малатдегідрогенази відбувається НАДН-залежне відновлення оксалоацетату з утворенням малату. Останній транспортується в цитоплазму і окиснюється малатдегідрогеназою з утворенням оксалоацетату.

**Цитратна човникова система:** в мітохондріях за участі цитратсинтази відбувається конденсація оксалоацетату та ацетил-КоА з утворенням цитрату. Останній транспортується в цитоплазму і за участі цитратліази розпадається до оксалоацетату та ацетил-КоА.

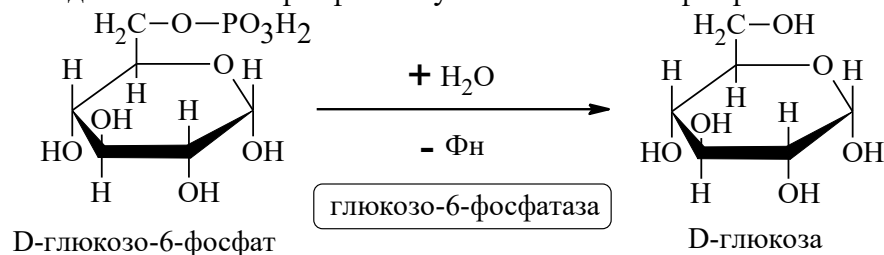
**Аспартатна човникова система:** в мітохондріях за участі аспартатамінотрансферази (АСТ) відбувається трансамінування оксалоацетату з глутаматом і утворюється аспартат та  $\alpha$ -кетоглутарат. Останні транспортуються в цитоплазму, де знову вступають в реакцію трансамінування з утворенням оксалоацетату та глутамату.



2. Необоротна **фосфофруктокіназна реакція** долається шляхом відщеплення фосфорної кислоти від D-фруктозо-1,6-дифосфата за участі фруктозо-1,6-дифосфатази.

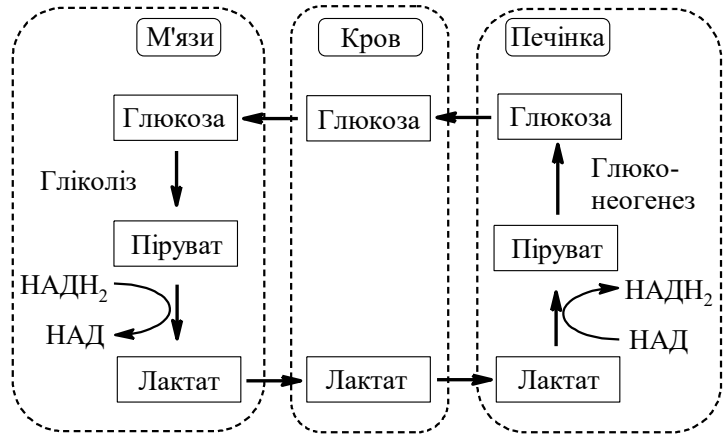


3. Необоротна **гексокіназна реакція** гліколізу долається шляхом відщеплення залишка фосфорної кислоти від D-глюкозо-6-фосфата за участі глюкозо-6-фосфатази.



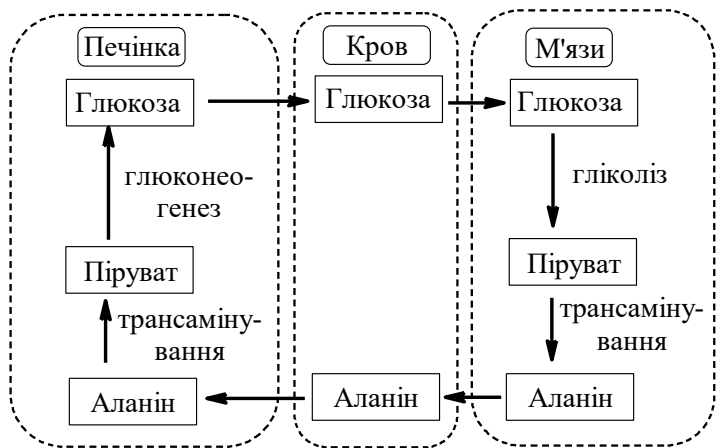
**Субстрати глікогеногенезу.** Основними субстратами глікогеногенезу є піруват, гліцеральдегід-3-фосфат та оксалоацетат. Всі речовини неуглеводної природи, що можуть утворювати ці метаболіти, також є субстратами глікогеногенезу: до них відносяться **лактат** (перетворюється в піруват), **глюкогенні амінокислоти** (перетворюються на піруват та оксалоацетат), **гліцерин** (перетворюється в гліцеральдегід-3-фосфат), **жирні кислоти з непарною кількістю атомів карбону та метаболіти ЦТК Кребса** (перетворюються в оксалоацетат), **ацетон** (перетворюється в піруват).

**Механізм функціонування глюкозо-лактатного циклу Корі.** В працюючих скелетних м'язах у процесі анаеробного гліколізу утворюється лактат, який транспортується в печінку і перетворюється на піруват (в лактатдегідрогеназній реакції). Піруват в гепатоцитах використовується на синтез глюкози (в процесі глікогеногенезу), яка далі виходить у кров і захоплюється скелетними м'язами. Таким чином, між м'язами і печінкою функціонує глюкозо-лактатний цикл (Корі), тобто печінка перетворює утворений у м'язах лактат в глюкозу і повертає її назад в м'язи.



Глюкозо-лактатний цикл Корі

**Механізм функціонування глюкозо-аланінового циклу.** Важливими субстратами глікогеногенезу є амінокислоти (особливо аланін), що утворюються в результаті розпаду м'язових білків і включаються в глікогеногенез при тривалому голодуванні чи тривалій м'язовій роботі. До глюкогенних амінокислот відносяться всі протеїногенні амінокислоти, окрім лейцину і лізину. В працюючих м'язах при розпаді глюкози утворюється піруват, який вступає в



Глюкозо-аланіновий цикл

реакцію трансамінування з глутаматом і утворюється  $\alpha$ -кетоглутарат та аланін. Останній покидає м'язи і потрапляє в печінку, де знову перетворюється в піруват (шляхом трансамінування з  $\alpha$ -кетоглутаратом). Піруват витрачається на синтез глюкози (в процесі глікогеногенезу), яка із гепатоцитів транспортується в скелетні м'язи.

**Регуляція глікогеногенезу.** Регуляторними ферментами глікогеногенезу є **фруктозо-1,6-дифосфатаза і піруваткарбоксілаза** активність яких регулюється метаболітами та гормонами. **Метаболітна регуляція:** ацетил-КоА є активатором піруваткарбоксілази, а АТФ – активатором фруктозо-1,6-дифосфатази (її інгібітором є АМФ). **Гормональна регуляція:** глюкокортикоїди, глюкагон та адреналін підвищують синтез фруктозо-1,6-дифосфатази і піруваткарбоксілази і посилюють глікогеногенез, а інсулін, навпаки, зменшує синтез регуляторних ферментів глікогеногенезу. Слід зауважити, що активність глікогеногенезу зростає в проміжках між прийомами їжі, при тривалій фізичній роботі та, особливо, під час тривалого голодування. Відомо, що при голодуванні, яке триває більше доби, глікогеногенез являється єдиним процесом, що постачає глюкозу в кров.



### **Біологічне значення глікогеногенезу.**

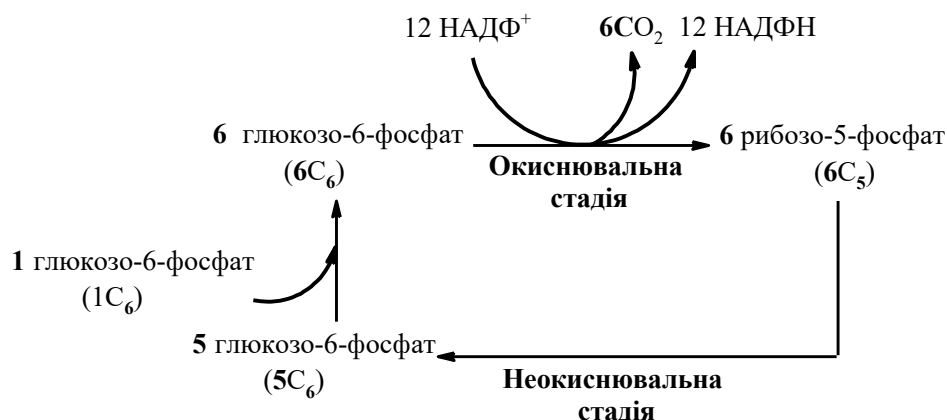
1. Забезпечує підтримання сталого рівня глюкози в крові в проміжках між прийомами їжі, під час тривалого голодування та при тривалій фізичній роботі (це особливо важливо для мозку, який використовує глюкозу як основне джерело енергії).
2. Бере участь в утилізації метаболічного «шлаку» організму - молочної кислоти. Тобто, глікогеногенез запобігає розвитку лактоацидозу, адже в ході глікогеногенезу лактат крові перетворюється на глюкозу.

**7. Пентозофосфатний цикл** (пентозофосфатний шлях окиснення глюкози) – це альтернативний шлях окиснення глюкози, який супроводжується утворенням фосфопентоз та НАДФН. Пентозофосфатний цикл називають також циклом Варбурга-Дікенса-Ліпмана-Енгельгардта (на честь вчених, які відкрили його), апотомічним шляхом розпаду глюкози (від кожної молекули глюкози, яка вступає в цикл, відщеплюється «верхівка» у вигляді  $\text{CO}_2$ ), прямим окисненням глюкози (в циклі відбувається безпосереднє окиснення глюкози), гексозомонофосфатним шунтом (в пентозному циклі утворюються гліцеральдегід-3-фосфат та фруктозо-6-фосфат, які можуть окиснюватись гліколітичним шляхом).

**Внутрішньоклітинна локалізація:** цитоплазма.

**Топічна локалізація.** 1. Висока активність реєструється в клітинах, які швидко діляться (пентозний цикл є донором рибозо-5-фосфату), а також в тканинах, у яких інтенсивно проходить синтез ліпідів (пентозний цикл є джерелом НАДФН, який використовується в реакціях утворення ліпідів): печінка, жирова тканина, молочна залоза, кора наднирників, статеві залози, лімфоїдна тканина; 2. Середня активність відмічається в еритроцитах (пентозофосфатний цикл протидіє гемолізу еритроцитів); 3. Низька активність виявляється в кардіоміоцитах.

**Механізм.** Пентозофосфатний цикл складається з двох стадій. **На першій стадії** (окиснювальна, аеробна) 6 молекул глюкозо-6-фосфату окиснюються в незворотних реакціях декарбоксилування та НАДФ-залежного дегідрування з утворенням 6 молекул рибулозо-5-фосфату, 12 НАДФН<sub>2</sub> та 6 $\text{CO}_2$ . **На другій стадії** (неокиснювальна, анаеробна, фаза ізомерних перетворень) в ході зворотніх реакцій ізомеризації, трансальдозазних (перенесення тривуглецевих фрагментів) та транскетолазних реакцій (перенесення двовуглецевих фрагментів за участі тіаміндифосфату) відбувається перетворення 6 молекул рибулозо-5-фосфат в 5 молекул глюкозо-6-фосфат. Важливими проміжними метаболітами цієї стадії є фруктозо-6-фосфат і гліцеральдегід-3-фосфат, які можуть вступати в гліколіз і окиснюватись гліколітичним шляхом.



Таким чином, в пентозофосфатний цикл вступає 6 молекул глюкозо-6-фосфату, а утворюється 5 молекул глюкозо-6-фосфату. Можна помилково припустити, що в циклі окиснюється лише одна молекула глюкози. Проте це припущення невірне, адже в циклі

окисненню підлягають перші атоми карбону («верхівки») кожної із 6 молекул глюкозо-6-фосфату.

Функціонування пентозофосфатного циклу в різних тканинах визначається метаболічною необхідністю: якщо у клітинах високі потреби у НАДФН<sub>2</sub>, то пентозофосфатний цикл може закінчитись уже на першій стадії; якщо клітини не потребують великої кількості НАДФН<sub>2</sub>, але існують високі потреби в пентозах, тоді проходить друга стадія пентозофосфатного циклу.

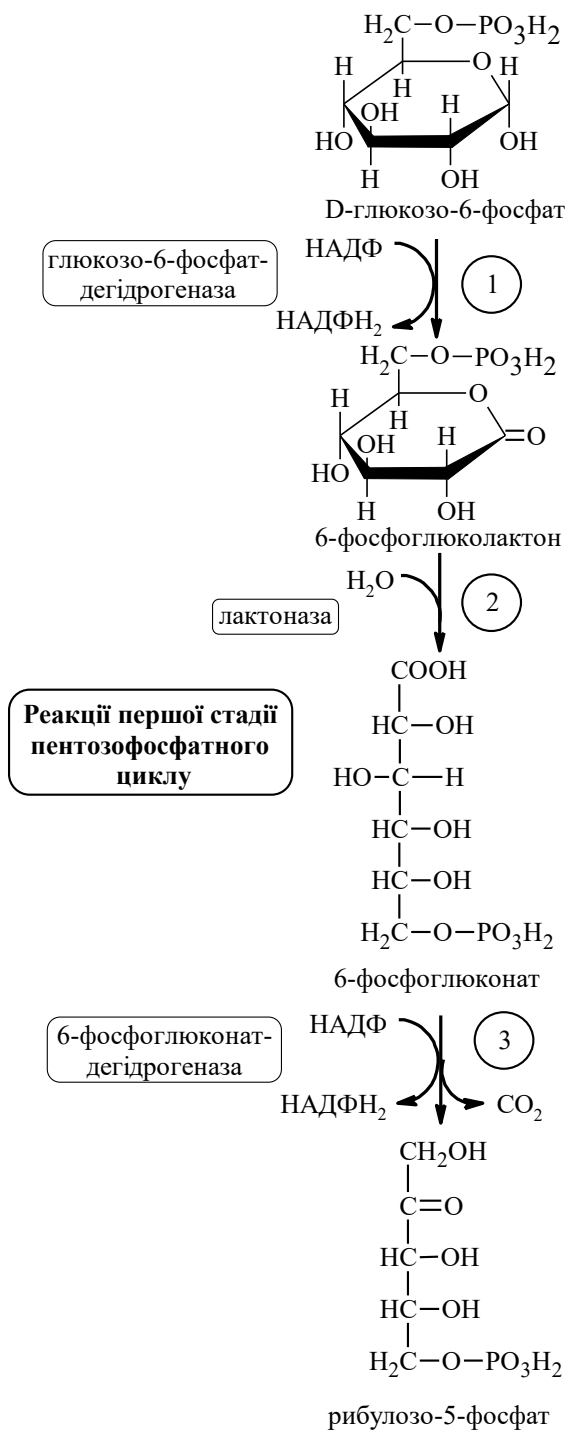
### Реакції пентозофосфатного циклу

**Окиснювальна стадія:** 1) НАДФ-залежне дегідрування глюкозо-6-фосфату за участі глюкозо-6-фосфатдегідрогенази з утворенням 6-фосфоглюконолактону і НАДФН<sub>2</sub>; 2) гідроліз 6-фосфоглюконолактону за участі лактонази до 6-фосфоглюконату; 3) НАДФ-залежне дегідрування та декарбоксілювання 6-фосфоглюконату за участі 6-фосфоглюконатдегідрогенази з утворенням рибулозо-5-фосфату, СО<sub>2</sub> та НАДФН<sub>2</sub>.

**Неокиснювальна стадія:** 1) **ізомеризація** 6 молекул рибулозо-5-фосфату (С<sub>5</sub>) в 4 молекули ксилулозо-5-фосфату (С<sub>5</sub>) і 2 молекули рибозо-5-фосфату (С<sub>5</sub>) під впливом епімерази; 2) **перша транскетолазна реакція** – при взаємодії 2 молекул ксилулозо-5-фосфату (С<sub>5</sub>) з 2 молекулами рибозо-5-фосфату (С<sub>5</sub>) утворюються 2 молекули гліцеральдегід-3-фосфату (С<sub>3</sub>) і 2 молекули седогептулозо-7-фосфату (С<sub>7</sub>); 3) **трансальдолазна реакція** – при взаємодії 2 молекул седогептулозо-7-фосфату (С<sub>7</sub>) з 2 молекулами гліцеральдегід-3-фосфату (С<sub>3</sub>) утворюються по дві молекули еритрозо-4-фосфату (С<sub>4</sub>) і фруктозо-6-фосфату (С<sub>6</sub>); 4) **друга транскетолазна реакція** – при взаємодії 2 молекул ксилулозо-5-фосфату (С<sub>5</sub>) з 2 молекулами еритрозо-4-фосфату (С<sub>4</sub>) утворюються 2 молекули гліцеральдегід-3-фосфату (С<sub>3</sub>) і 2 молекули фруктозо-6-фосфату (С<sub>6</sub>); 5) 2 молекули гліцеральдегід-3-фосфату (С<sub>3</sub>) через стадію ізомеризації в диоксиацетонфосфат (С<sub>3</sub>) можуть конденсуватися в молекулу фруктозо-6-фосфату; 6) **ізомеризація** 5 молекул фруктозо-6-фосфату (С<sub>6</sub>) в 5 молекул глюкозо-6-фосфату (С<sub>6</sub>) під впливом фосфогексоізомерази.

### Регуляція пентозофосфатного циклу.

Регуляторними ферментами є глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа та 6-фосфоглюконатдегідрогеназа, активність яких регулюється гормонами та метаболітами. Інсулін та НАДФ підвищують активність вказаних ферментів, а глюкагон та НАДФН<sub>2</sub>,



навпаки зменшують. Тому пентозофосфатний цикл проходить під час харчування в абсорбтивний період.

### Біологічне значення пентозофосфатного циклу.

- Є джерелом фосфорильованих пентоз (для синтезу нуклеїнових кислот, кофакторів, нуклеотидів), тріоз ( $C_3$ ), тетроз ( $C_4$ ) і інших моносахаридів.
- Цикл постачає до 50% НАДФН<sub>2</sub>, який використовується на різноманітні цілі клітини:
  - ✓ використовується для синтезу жирних кислот, холестерину, жовчних кислот, стероїдних гормонів та інших речовин;
  - ✓ бере участь у знешкодженні ксенобіотиків;
  - ✓ забезпечує відновлення глутатіону і тому запобігає перекисному гемолізу еритроцитів;
  - ✓ бере участь у фагоцитозі, адже використовується для генерування супероксид-аніону (активної форми кисню).
- Є джерелом енергії для серця, печінки, тимусу.

### Патологія пентозофосфатного циклу.

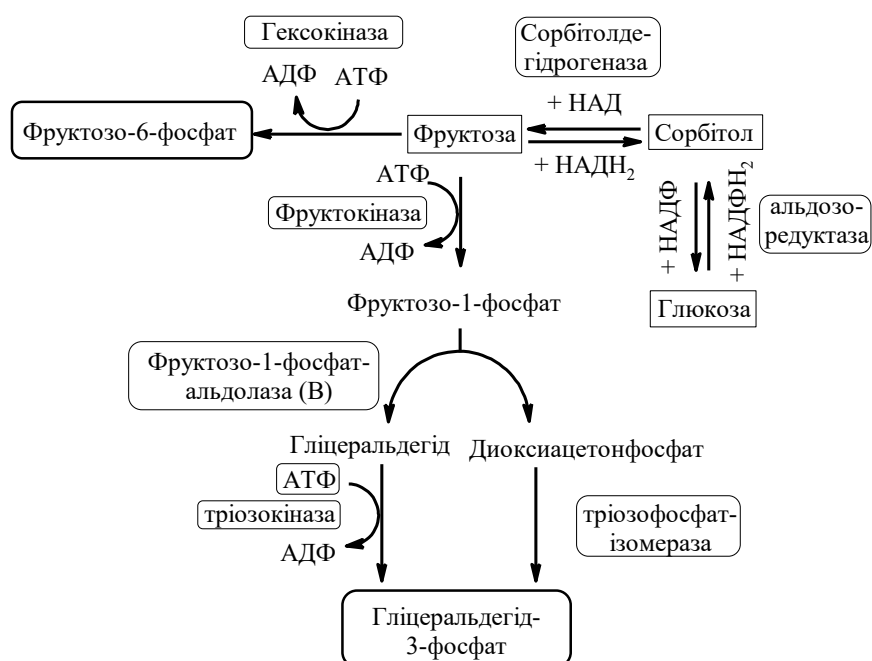
- При недостатності вітаміну В<sub>1</sub> зменшується активність неокиснювальної стадії пентозофосфатного циклу (адже кофермент тіаміндифосфат необхідний для транскетолази).
- При спадковій недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах відбувається перекисний гемоліз плазматичної мембрани еритроцитів та виникає гемолітична анемія (інколи її розвиток ініціюється прийомом протималарійних, сульфаніламідних препаратів або аспірину). Також її прояви провокує вживання певного виду харчових бобів (хвороба «фавізм»). Механізм розвитку анемії при вказаній ензимопатії полягає в наступному: дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах веде до зменшення продукції НАДФН<sub>2</sub>, який забезпечує відновлення глутатіону, необхідного для знешкодження перекису водню. Внаслідок цього в еритроцитах зменшується вміст відновленого глутатіону та накопичується перекис водню, що веде до перекисного гемолізу еритроцитів.

**8. Обмін фруктози.** В організм фруктоза поступає із фруктами і у складі бурякового цукру – сахарози, яка гідролізується сахарозою кишечника до фруктози і глюкози.

**Синтез фруктози:** в тканинах організму та, особливо, в кристалику ока, шванівських клітинах ЦНС, ендотелію судин, сім'яних везикулах утворення фруктози відбувається із глюкози по сорбітоловому шляху.

Спочатку глюкоза відновлюється під впливом НАДФН-залежної альдозоредуктази до сорбітолу (сорбіту), а останній під впливом сорбітомдегідрогенази перетворюється на фруктозу.

**Посилення сорбітолового шляху обміну глюкози** має місце при цукровому діабеті. За цих умов відмічається накопичення сорбітолу в кристалику ока (є однією із причин діабетичної катаракти), у шванівських



клітинах (веде до розвитку нейропатій), а також в ендотелії судин (один із чинників формування ангіопатій).

**Катаболізм фруктози (фруктоліз).** В цитоплазмі та мітохондріях клітин фруктоза окиснюється трьома шляхами:

- ✓ **сорбітоловим шляхом:** фруктоза відновлюється за участі сорбітолдегідрогенази до сорбітолу, який під впливом альдозоредуктази перетворюється у глюкозу.
- ✓ **гліколітичним та пентозофосфатним шляхом:** включення фруктози у вказані метаболічні шляхи відбувається на рівні таких метаболітів: 1) фруктозо-6-фосфату (утворюється внаслідок фосфорилювання фруктози за участі гексокінази); 2) гліцеральдегід-3-фосфату (спершу за участі фруктокінази фруктоза фосфорилується до фруктозо-1-фосфату, який під впливом фруктозо-1-фосфатальдолази розщеплюється на диоксиацетонфосфат і гліцеральдегід. Останній фосфорилується до гліцеральдегід-3-фосфату).

**Біологічне значення фруктолізу.** 1. Енергетичне: окиснення фруктози гліколітичним шляхом є джерелом енергії для багатьох тканин, особливо, для сперматозоїдів; 2. Анаболічне: із проміжних продуктів фруктолізу можуть синтезуватися глюкоза, глікоген, ліпіди, амінокислоти, нуклеотиди та нуклеїнові кислоти.

**Патологія катаболізму фруктози.** 1) **непереносимість фруктози** (обумовлена дефіцитом фруктозо-1-фосфатальдолази (альдолази В), що веде до накопичення фруктозо-1-фосфату, який блокує розпад глікогену і викликає **гіпоглікемію натше**); 2) **фруктоземія** (реєструється дефіцит фруктозокінази, внаслідок чого порушується фосфорилювання фруктози і накопичення останньої в крові).

**9. Обмін галактози.** Утворюється у кишечнику із молочного цукру (лактози) під впливом ферменту лактази.

**Синтез галактози:** проходить в лактуючій молочній залозі із глюкози.

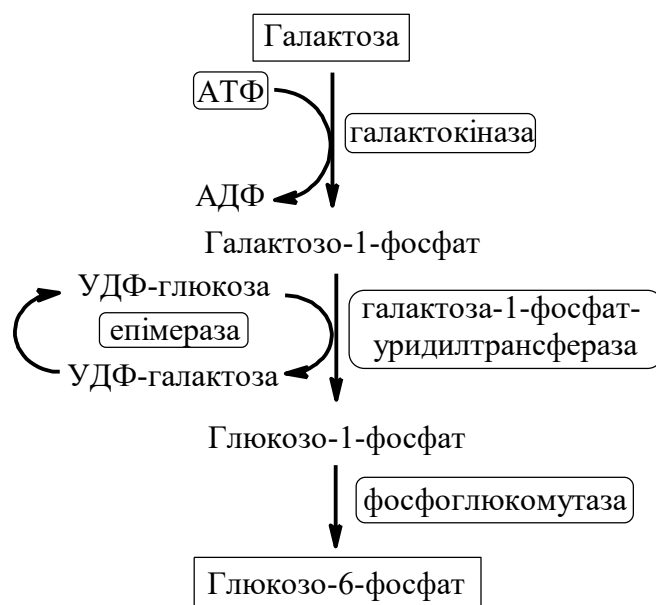
**Катаболізм галактози (галактоліз).** В цитоплазмі та мітохондріях клітин галактоза окиснюється **гліколітичним та пентозофосфатним шляхом:** включення галактози у вказані метаболічні шляхи відбувається на рівні глюкозо-6-фосфату: спершу галактоза фосфорилується галактокіназою до галактозо-1-фосфату, який перетворюється на глюкозо-1-фосфат за участю галактозо-1-фосфатуридилтрансферази. Далі глюкозо-1-фосфат перетворюється у глюкозо-6-фосфат.

**Біологічне значення галактолізу.** 1. Енергетичне: окиснення галактози гліколітичним шляхом є джерелом енергії для багатьох тканин і, особливо, для лактуючої молочної залози; 2. Анаболічне: із проміжних продуктів галактолізу можуть синтезуватися лактоза, глюкоза, глікоген, ліпіди, амінокислоти, нуклеотиди та нуклеїнові кислоти.

**Патологія обміну галактози.**

**Галактоземія** – спадкове захворювання при якому реєструється дефіцит галактозо-1-фосфатуридилтрансферази.

У таких дітей зростає в крові рівень галактози, розвиваються важкі проноси, катаракта (помутніння кришталіка), розумова відсталість, вражаються внутрішні органи.



**10. Глікогеногенез (глікогенез)** – це процес синтезу глікогену.

**Внутрішньоклітинна локалізація:** цитоплазма.

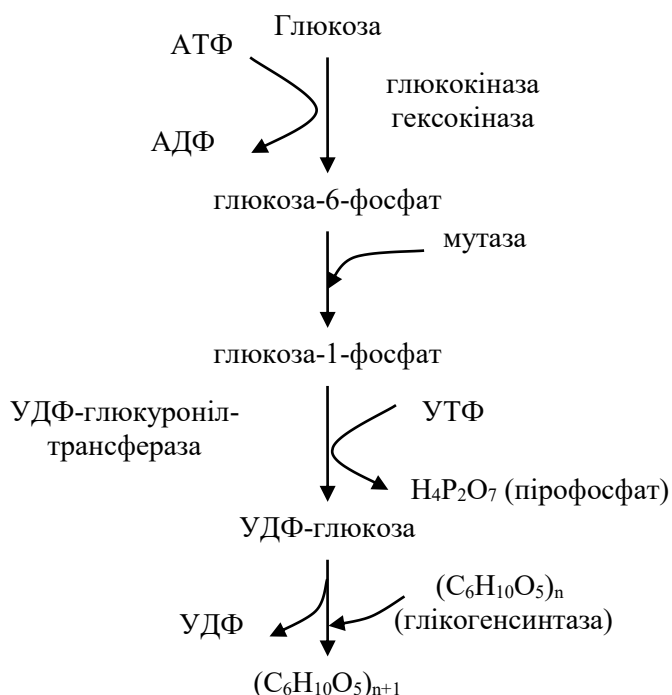
**Топічна локалізація:** проходить в багатьох тканинах, але найбільш інтенсивно в печінці і скелетних м'язах. В організмі міститься до 450 г глікогену, причому найбільше в скелетних м'язах та печінці. Глікоген зберігається в цитоплазмі клітин у формі гранул діаметром 10-40 нм. До складу молекул цього полісахариду входить  $\approx 50$  тисяч залишків глюкози, які утворюють розгалуження з частотою  $\approx 1$  на 10 залишків глюкози. Висока розгалуженість глікогену має важливе біологічне значення, оскільки одночасно від глікогену може відщепитись велика кількість молекул глюкози. Глікоген є найбільш ефективною та раціональною формою запасання глюкози в тваринних клітинах. Відомо, що глюкоза є осмотично-активною речовиною, тому її накопичення в клітині сприяло б входу води та розбуханню клітин. Натомість глікоген – малорозчинний у воді та не має осмотичної активності, ось чому саме у цій формі глюкоза запасується в клітині.

**Механізм глікогенезу.** Глікоген синтезується із глюкози в абсорбтивний період. Для синтезу глікогену необхідним є наявність вільної глюкози та затравки - олігосахариду, що складається приблизно з 8 залишків глюкози. Спочатку вільна глюкоза фосфорилюється до глюкозо-6-фосфату, який за участі мутази перетворюється у глюкозо-1-фосфат. Останній взаємодіє з УДФ і утворюється УДФ-глюкоза (транспортна форма глюкози), яка передає 1 молекулу глюкози на молекулу затравки. При цьому відбувається подовження затравки на 1 залишок глюкози за участі ферменту глікогенсинтази. Потім цикл повторюється, поки не утвориться молекула глікогену. Розгалуження в молекулі глікогену утворюються за участю розгалужуючого ферменту - аміло-1,4 $\rightarrow$ 1,6-глікозилтрансферази. Цей фермент починає діяти, коли молекула подовжена до 11 залишків глюкози: він забезпечує перенесення фрагменту із 6-7 залишків глюкози з кінців лінійної ділянки глікогену на внутрішні залишки глюкози.

**Регуляція глікогенезу.** Регуляторним ферментом глікогенезу є *глікогенсинтетаза*, яка активна у нефосфорильованій формі. Інсулін збільшує активність цього ферменту, тоді як глюкагон і адреналін – її знижують. Тобто синтез глікогену активується в абсорбтивний період, в той час як розпад глікогену - в постабсорбтивний період.

**Порушення синтезу і розпаду глікогену.** **1. Аглікогенози** – спадкові захворювання для яких характерно порушення синтезу глікогену через генетичний дефект глікогенсинтетази. Вони проявляються гіпоглікемією натще, можуть виникати судоми, особливо вранці. **2. Глікогенози** – спадкові захворювання, при яких порушується розпад глікогену. За цих патологій відмічається гіпоглікемія натще, а також реєструється накопичення глікогену в печінці, м'язах, нирках, легенях, що веде до збільшення в розмірах та порушення функцій цих органів. Серед глікогенозів виділяють наступні: **хвороба Гірке** (дефект глюкозо-6-фосфатази, що супроводжується гіпоглікемією та накопиченням глікогену в печінці); **хвороба Мак-Ардія** (дефект глікогенфосфорилази

#### Схема синтезу глікогену



м'язів, що веде до накопичення глікогену в м'язах; при цьому гіпоглікемія не виникає, адже глікогенфосфорилаза печінки активна); **хвороба Херса** (дефект глікогенфосфорилази печінки, що веде до накопичення глікогену в печінці; при цьому виникає гіпоглікемія натще).

### 11. Метаболізм глікокон'югатів.

**Глікон'югати** – це органічні сполуки, що є похідними вуглеводів та білків (глікопептиди), або вуглеводів і ліпідів (гліколіпіди). **Гліколіпіди** – це складні речовини, які складаються з олігосахариду, зв'язаного з ліпідною основою - **церамідом** (похідне спирту сфінгозину і вищої жирної кислоти). **Глікопептиди** – складні речовини, які складаються з олігосахариду, ковалентно зв'язаного з білком через ОН-групу серину, треоніну (О-глікопротеїни) або NH<sub>2</sub>-групу аспаргіну, глутаміну, лізину (N-глікопротеїни). До складу олігосахаридів глікокон'югатів частіше входять такі моносахариди: фукоза (Fuc), маноза (Man), глюкоза (Glu), галактоза (Gal), N-ацетилгалактозамін (Gal-NAc), N-ацетилглюкозамін (Glu-NAc). Глікопептиди поділяються на наступні класи: **а) протеоглікани** – складні білки, які на 5% складаються з білкової частини, решта (95%) представлена гетерополісахаридами (глікозамінгліканами – гіалуроновою кислотою, хондроїтинсульфатами, кератансульфатами, дерматансульфатами, гепарином та ін.); **б) глікопротеїни** - складні білки, які приблизно на 60% складаються з білкової частини, решта (40%) представлена глікозамінгліканами.

**Біологічна роль глікокон'югатів.** Вуглеводні компоненти глікокон'югатів забезпечують:

- ✓ утворення міжклітинних контактів;
- ✓ приналежність до певної групи крові;
- ✓ формування антигенів та рецепторів.
- ✓ утворення імуноглобулінів;
- ✓ захист слизових оболонок від пошкодження (муцини).
- ✓ транспорт вітамінів (глікопротеїн – внутрішній фактор Кастла забезпечує транспорт вітаміна В<sub>12</sub>), мікроелементів (церулоплазмін – транспортує Cu).

**Синтез глікокон'югатів.** Розпочинається в ендоплазматичному ретикулумі і завершується в комплексі Гольджі. Утворення глікокон'югатів відбувається шляхом приєднання моносахаридів один до одного, а також до ліпідної чи білкової основи за участі ферментів глікозилтрансфераз. Джерелом моносахаридів є відповідні нуклеотидцукри (наприклад, джерелом глюкози є УДФ-Glu).

#### **Етапи синтезу гліколіпідів**

1. До цераміду (ліпідної основи) приєднується перший моносахарид (частіше галактоза, її донором є УДФ-Gal) і утворюється комплекс: Cer-Gal.
2. Потім послідовно приєднуються інші моносахариди, при цьому другим частіше є N-ацетилгалактозамін (її донором є УДФ-Gal NAc).

#### **Етапи синтезу N-глікопротеїнів.**

1. До спирту доліхолфосфату послідовно приєднуються моносахариди з утворенням олігосахаридного ланцюга: частіше першим та другим приєднується N-ацетилглюкозамін, її донором є УДФ-GluNAc. (*Особливістю структури всіх N-глікопротеїнів є наявність пентасахаридного ядра, що складається з двох залишків N-ацетилглюкозаміну та трьох залишків манози*).
2. Утворений олігосахарид відщеплюється від доліхофосфату і зв'язується з протеїном.

#### **Етапи синтезу O-глікопротеїнів**

1. До білкової основи спочатку приєднується перший моносахариди, частіше це N-ацетилгалактозамін (донором є УДФ-Gal NAc).
2. Потім послідовно приєднуються інші моносахариди, другим частіше є Gal (її донором є УДФ-Gal).

**Розпад глікокон'югатів.** Відбувається в лізосомах за участю глікозидаз. Розрізняють ендоглікозидази, що руйнують зв'язки між моносахаридами в олігосахаридах, а також

екзоглікозидази, які руйнують зв'язки між олігосахаридами та білковою чи ліпідною основою.

**Порушення розпаду глікокон'югатів. Глікозидози (лізосомальні хвороби)** – спадкові хвороби недостатності ферментів розщеплення глікопротеїнів (мукополісахаридози) чи гліколіпідів (гліколіпідози). Причиною глікозидозів є дефект ферментів глікозидаз лізосом, що призводить до накопичення в цих органелах гліколіпідів чи глікопротеїнів. Гліколіпіди і глікопротеїни відкладаються найчастіше в головному мозку, кістках, суглобах, кристалику, печінці та селезінці, що веде до збільшення органів в розмірах, порушення їх функції та збільшенням екскреції з сечею глікозаміногліканів.

**12. Біохімія груп крові.** Групи крові визначаються специфічними олігосахаридами (антигенами), що входять до складу гліколіпідів мембран еритроцитів, або глікопептидів молока, слизу шлунково-кишкового тракту, дихального та сечостатевого тракту. Антиген групи крові 0 містить базовий олігосахарид, який закінчується фукозою. В той час як в антигені групи крові А до базового олігосахариди приєднаний додатковий залишок N-ацетилгалактозаміну, а в антигені групи крові В - залишок галактози. Причиною групових відмінностей крові є мутації в глікозилтрансферазах, які приєднують до базового олігосахариду N-ацетилгалактозамін або галактозу.

#### Антиген групи крові 0

Фукоза-Галактоза-N-Ацетилглюкозамін-Галактоза....

#### Антиген групи крові А

Фукоза-Галактоза-N-Ацетилглюкозамін-Галактоза....

↓  
N-Ацетилгалактозамін

#### Антиген групи крові В

Фукоза-Галактоза-N-Ацетилглюкозамін-Галактоза....

↓  
Галактоза

**13. Регуляція і патологія вуглеводного обміну.** Нормальний вміст глюкози в цільній крові людини натщесерце складає 3,33-5,55 ммоль/л. Це одна із самих важливих констант організму, оскільки глюкоза є головним енергетичним субстратом для мозку, еритроцитів, нирок і інших органів. Рівень глюкози в крові визначається співвідношенням між процесами, які постачають глюкозу в кров і процесами, які зменшують її рівень в крові.

**Поповнення глюкози в крові забезпечують наступні процеси:**

1. Всмоктування глюкози в кишечнику;
2. Глікогеноліз в печінці;
3. Глюконеогенез.

**Використання глюкози відбувається в наступних процесах:**

1. Окиснення глюкози в мозку, м'язах і інших органах;
2. Синтез глікогену в печінці і м'язах;
3. Перетворення глюкози на жири в жировій тканині і печінці (ліпогенез).

#### **Методи визначення концентрації глюкози в крові**

**1. Редуктометричний (метод Хагедорна-Іенсена):** базується на здатності глюкози відновлювати червону кров'яну сіль. Цей метод неточний, дає завищені показники глюкози крові, адже крім глюкози здатність відновлювати червону кров'яну сіль мають інші цукри, креатинін, сечова кислота, глутатіон.

**2. Колориметричні методи:** основані на здатності деяких реагентів утворювати з глюкозою забарвлені розчини. Серед них виділяють:

- ✓ неферментативний (орто-толуїдиновий) метод: при взаємодії орто-толуїдину з глюкозою утворюється розчин синьо-зеленого кольору, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційно вмісту глюкози.
- ✓ ферментативний (глюкозооксидазний) метод: фермент глюкозооксидаза окиснює глюкозу з утворенням перексиду водню, а пероксидаза за допомогою перексиду водню окиснює субстрати (о-діанізидин, о-толідин, фенолфталеїн і ін.), які змінюють своє забарвлення пропорційно концентрації глюкози.

#### **Роль печінки у вуглеводному обміні**

1. У печінці здійснюється синтез і розпад глікогену, за рахунок якого підтримується постійний рівень глюкози в крові.
2. Печінка є важливим органом глюконеогенезу.
3. У печінці здійснюється перетворення фруктози, галактози і інших моносахаридів в глюкозу і навпаки перетворення глюкози в інші моносахариди.
4. У печінці відбувається перетворення вуглеводів на жири та амінокислоти.

#### **Регуляція рівня глюкози в крові**

**Нервова регуляція.** У 1849 р. Клод Бернар вперше продемонстрував, що укол в дно ІV шлуночку довгастого мозку кролика викликає підвищення рівня глюкози в крові («цукровий укол»). Було висловлено припущення про існування в довгастому мозку центру, що регулює рівень глюкози (*наявність цукрового центру в мозку поки не доведена*). Вважається, що причиною підвищення рівня глюкози в крові є збудження симпатичної нервової системи і викид наднирниками адреналіну, який активує розпад глікогену в печінці. Про важливу роль нервової системи в регуляції рівня глюкози свідчить наявність стресової гіперглікемії і той факт, що підвищення рівня глюкози в крові можна викликати рефлексорно. Слід відмітити, що симпатична нервова система викликає збільшення концентрації глюкози в крові, тоді як парасимпатична нервова система – зменшення вмісту глюкози в крові.

**Гормональна регуляція.** За впливом на рівень глюкози в крові гормони ділять на дві групи: гормони, що **знижують рівень** глюкози, до яких належить лише **інсулін** і гормони, що **підвищують рівень** глюкози (контрінсулярні).

#### **До гормонів, що підвищують вміст глюкози в крові належать:**

1. адреналін (гормон мозкового шару наднирників) – підвищує рівень глюкози за рахунок посилення розпаду глікогену в печінці і інших органах (аденілатциклазний механізм), а також стимуляції глюконеогенезу;
2. глюкагон (гормон підшлункової залози) – посилює розпад глікогену лише в печінці (аденілатциклазний механізм) і підсилює процеси глюконеогенезу;
3. глюкокортикоїди (гормони кори наднирників) підвищують рівень глюкози за рахунок активації глюконеогенезу. При тривалому їх вживанні може розвинути «стероїдний діабет»;
4. гормон гіпофіза АКТГ (адренотропний гормон) може підвищувати рівень глюкози через посилення синтезу глюкокортикоїдів в наднирниках;
5. соматотропний гормон (гормон росту) гіпофіза викликає підвищення рівня глюкози в крові (можливо через посилення синтезу ферментів глюконеогенезу)
6. тироксин і трийодтиронін (гормони щитовидної залози) підсилюють катаболізм вуглеводів, зокрема підсилюють розпад глікогену (механізм невідомий).

**До гормонів, що знижують рівень глюкози в крові** відносять лише **інсулін** – гормон β-клітин острівців Лангенгарса підшлункової залози. Він стимулює всі три процеси засвоєння організмом глюкози.

#### **Вплив інсуліну на метаболізм глюкози**

1. Посилює транспорт глюкози в клітини **інсуліночутливих тканин (скелетні м'язи, жирова тканина і печінка)** шляхом підвищення проникності їх плазматичних мембран (активація транспортера глюкози-4).



2. Збільшує утилізацію глюкози в клітинах до CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O шляхом активації ферментів гліколізу.
3. Активує синтез глікогену і жирів із глюкози.
4. Гальмує глюконеогенез і мобілізацію глікогену печінки.

#### **Порушення вуглеводного обміну**

1. **Гіперглікемія** (підвищення рівня глюкози в крові вище 5,5 ммоль/л);

##### **Види гіперглікемій**

###### **А. Фізіологічна:**

- ✓ **Аліментарна** (харчова) виникає через надмірне вживання вуглеводів з їжею і посилену реабсорбцію глюкози з кишечника в кров;
- ✓ **Емоційна** – виникає внаслідок стресу, який призводить до збудження симпатичної нервової системи і викиду в кров стрес-гормону – адреналіну;

###### **Б. Патологічна (ендокринна):** виникає при:

- ✓ дефіциті інсуліну (цукровий діабет),
- ✓ надлишку контрінсулярних гормонів - глюкокортикоїдів («стероїдний діабет»), тироксина (Базедова хвороба), адреналіну, глюкагону, соматотропного гормону;

2. **Глюкозурія** – поява глюкози в сечі. В нормі глюкози в сечі не має, оскільки вона повністю реабсорбується в кров.

##### **Види глюкозурій**

- ✓ **Гіперглікемічна:** якщо рівень глюкози в крові перевищує 9-10 ммоль/л (нирковий поріг), то вона з'являється в сечі (глюкозурія може бути аліментарна і діабетична);
- ✓ **Ниркова:** виникає внаслідок втрати нирками здатності реабсорбувати глюкозу, що відмічається при синдромі Фанконі, різноманітних отруєннях, а також при вагітності (фізіологічна).

3. **Гіпоглікемія** (зниження рівня глюкози в крові нижче 3,3 ммоль/л).

##### **Види гіпоглікемій**

###### **А. Фізіологічна:**

- ✓ **Аліментарна** – при голодуванні і посиленому фізичному навантаженні;
- ✓ **У дітей** вміст глюкози в крові нижчий, ніж у дорослих

###### **Б. Патологічна:**

- ✓ **Ендокринна** – при гіперпродукції інсуліну (пухлини β-клітин острівців Лангерганса - інсуліноми), передозуванні інсуліну, дефіциті контрінсулярних гормонів (глюкокортикоїдів - «Аддісонова хвороба», тироксина – «мікседема» та ін.);
- ✓ **При ензимопатіях:** глікогенози, аглікогенози, непереносимість фруктози.

**Цукровий діабет** – це стан хронічної гіперглікемії, обумовлений абсолютною або відносною нестачею інсуліну.

#### **Види цукрового діабету**

1. **Інсулінозалежний цукровий діабет I типу:** виникає у молодих людей до 40 років, є генетично-обумовленим. Провокуючими чинниками є віруси чи аутоантитіла, які викликають ушкодження β-клітин підшлункової залози та порушення секреції інсуліну.
2. **Інсулінонезалежний цукровий діабет II типу:** виникає у людей після 40 років. Причиною розвитку є зниження чутливості рецепторів до інсуліну, що часто виникає у людей з ожирінням. При цьому типі діабету вміст інсуліну в крові спочатку нормальний, потім дещо зростає (адже чутливість рецепторів до інсуліну низька),

після чого зменшується нижче норми (внаслідок виснаження  $\beta$ -клітин підшлункової залози).

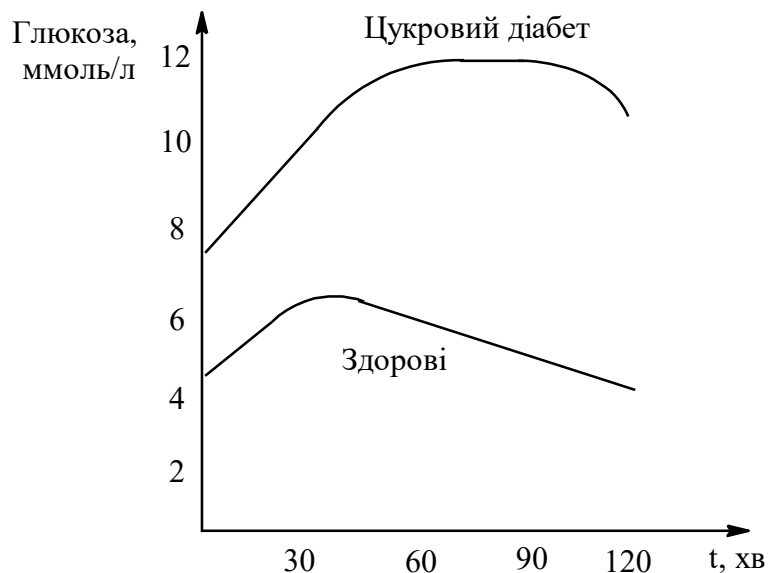
### Клініко-біохімічні симптоми цукрового діабету

1. **Гіперглікемія:** виникає внаслідок дефіциту інсуліну (зменшується транспорт глюкози в клітини інсулінозалежних тканин, знижується утилізація глюкози, синтез глікогену і жирів та активується гліюконеогенез).
2. **Глюкозурія:** виникає, коли гіперглікемія перевищує нирковий поріг.
3. **Поліурія** (зростання добового об'єму сечі більше 2 л): обумовлена екскрецією глюкози з сечею (з 1 г глюкози виводиться 40 мл сечі).
4. **Полідипсія (спрага):** обумовлена зростанням осмотичного тиску в крові (за рахунок гіперглікемії), що викликає подразнення осморцепторів гіпоталамусу, а також зменшенням об'єму циркулюючої крові (за рахунок поліурії), що веде до подразнення барорецепторів гіпоталамусу.
5. **Втрата ваги:** пов'язана з посиленням катаболічних процесів (адже інсулін - анаболічний гормон).
6. **Кетонемія та кетонурія** (зростання вмісту кетонових тіл в крові та сечі): обумовлені зростанням вмісту ацетил-КоА (за рахунок посиленого розпаду жирів) та зниженням рівня оксалоацетату (витрачається на гліюконеогенез), який необхідний для повного окиснення ацетил-КоА (зменшується входження ацетил-КоА в ЦТК). Надлишок ацетил-КоА утилізується шляхом його перетворення на кетонові тіла.

### Діагностика цукрового діабету

1. **Глюкозотолерантний тест:** у людини після нічного голодування визначають рівень глюкози натще, потім вона отримує перорально 75 г глюкози (у вигляді розчину) і через кожні 30 хв протягом двох годин визначають вміст глюкози в крові. За отриманими даними будують цукрові криві. У здорових людей цукрова крива швидко наростає та швидко спадає, і через 2 години рівень глюкози менший за вихідні показники. В той же час, у хворих на цукровий діабет цукрова крива повільно наростає, потім настає плато, а далі повільно спадає, при чому через 2 години рівень глюкози буде перевищувати вихідний рівень.

За сучасними вимогами толерантність до глюкози оцінюють за визначенням рівня глюкози натще та через 2 години після глюкозного сніданку. Діагноз цукрового діабету встановлюється якщо вміст глюкози натще  $> 6,1$  ммоль/л, а через 2 години після глюкозного навантаження  $> 11,1$  ммоль/л. Про порушення толерантності до глюкози свідчить вміст глюкози натще  $< 6,1$  ммоль/л, а через 2 години після глюкозного навантаження -  $7,8-11,1$  ммоль/л.



2. **Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (показника тривалої гіперглікемії).** Глюкоза має реакційноздатну альдегідну групу, за рахунок якої вона неферментативно приєднується до білків, в тому числі до гемоглобіну. В нормі рівень глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) не перевищує 5%. Зростання вмісту  $HbA_{1c}$  свідчить, що підвищення рівня глюкози в крові триває не менше 90 днів. Цей показник найчастіше використовують для моніторингу ефективності лікування цукрового діабету.

# ХІМІЯ ЛІПІДІВ. МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

**I. Хімія ліпідів.** Ліпіди (Lipos - жир, грецьк.) - це біоорганічні речовини, які нерозчинні у воді і розчинні у неполярних розчинниках (ефіри, хлороформі, ацетоні, бензолі тощо).

## Біологічне значення ліпідів

1. Харчове – ліпіди є незамінними факторами харчування, оскільки містять незамінні (есенціальні) жирні кислоти. Жири сприяють засвоєнню жиророзчинних вітамінів (А, Е, Д, К). Ліпіди надають їжі смакових якостей і забезпечують відчуття насичення.
2. Енергетичне - окислення 1 г жиру дає 39,1 кДж (9,3 ккал) енергії. Потреба дорослої людини в жирах складає 60-90 г на добу, що забезпечує 25-35% калорійності раціону.
3. Пластичне - ліпіди входять до складу мембран та ліпопротеїнів.
4. Механічний захист - жирові капсули деяких внутрішніх органів захищають їх від пошкоджень.
5. Термоізоляція – підшкірний жир сприяє підтриманню температури тіла.
6. Електроізоляція – ізоляторами є мієлінові оболонки нервових клітин.
7. Джерело ендогенної води - окиснення 100 г жиру дає 106-108 г води.
8. Емульгуюча - амфифільні ліпіди є емульгаторами. Розміщуючись на поверхні фаз жир-вода, стабілізують емульсії і перешкоджають їх розшаруванню.
9. Регуляторна роль – деякі ліпіди є гормонами (статеві гормони, кортикостероїди, простагландини) та вітамінами (жиророзчинні вітаміни А, Д, Е, К).

## Класифікація ліпідів

**Фізико-хімічна класифікація ліпідів.** Ліпіди поділяють на нейтральні, або неполярні, що не мають заряду, і полярні, які мають полярні групи, як фосфоліпіди, жирні кислоти.

**Структурна класифікація ліпідів** - ґрунтується на хімічній будові ліпідів. Згідно з нею ліпіди поділяються на прості, складні, попередники та похідні ліпідів.

- а. Прості ліпіди: 1. Нейтральні жири; 2. Стерини та стериди; 3. Воски.
- б. Складні ліпіди: 1. Фосфоліпіди: а) гліцерофосфоліпіди; б) сфінгофосфоліпіди.  
2. Гліколіпіди: а) глікозилгліцерини; б) глікосфінголіпіди.
- в. Попередники і похідні ліпідів: жирні кислоти, гліцерол, стероїди, кетонові тіла, жиророзчинні вітаміни і гормони.

## Характеристика окремих класів ліпідів

**1. Жирні кислоти** - це карбонові кислоти, що мають більш ніж 4 атоми вуглецю в радикалі (4-12 - нижчі, більше 12 - вищі жирні кислоти). За наявності чи відсутності подвійних зв'язків жирні кислоти поділяють на насичені і ненасичені (моноєнові і полієнові).

**1 Насичені** -  $C_{15}H_{31}COOH$  - пальмітинова,  $C_{17}H_{35}COOH$  - стеаринова

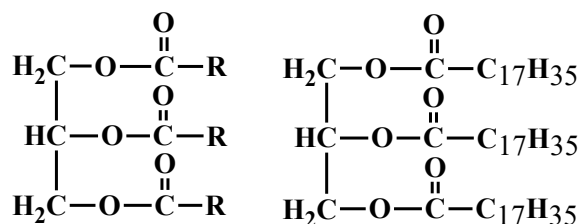
**2. Моноєнові** -  $C_{17}H_{33}COOH$  – олеїнова (має 1 подвійний зв'язок)

**3. Полієнові** (містять від 2 до 6 подвійних зв'язків):  $C_{17}H_{31}COOH$  – лінолева (2 подвійних зв'язки);  $C_{17}H_{29}COOH$  – ліноленова (3 подвійних зв'язки);  $C_{19}H_{31}COOH$  – арахідонова (4 подвійних зв'язки).

Полієнові жирні кислоти не синтезуються в організмі або синтезуються в недостатній кількості, є есенціальними (незамінними, називають вітаміном F), повинні надходити з їжею (рослинні олії). Вони є попередниками простагландинів та лейкотрієнів.

**2. Прості ліпіди** - це складні ефіри різних спиртів та вищих жирних кислот. До них відносяться жири, воски, стерини та стериди.

**Нейтральні жири (гліцериди, тригліцериди, ацилгліцероли)** - складні ефіри гліцеролу та вищих жирних кислот. Якщо до складу жирів входять переважно ненасичені жирні кислоти, то жири є



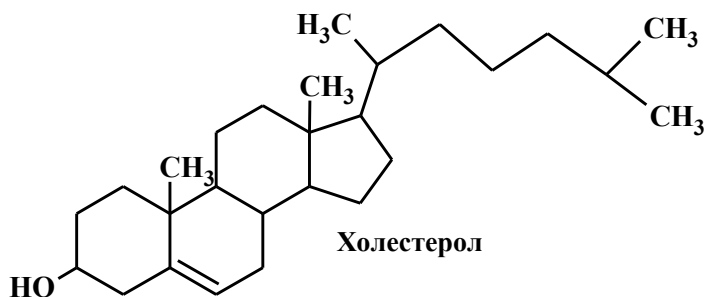
Загальна формула  
нейтральних жирів

Тристеаратгліцерину

рідкими (олії), якщо насичені жирні кислоти – то твердими. В складі підшкірних жирів – 50-60% олеїнової кислоти і плавляться вони при кімнатній температурі.

**Стерини (стероли) і стериди.** Стероли - циклічні спирти - 3-гідроксипохідні стерану (циклопентанпергідрофенатрену).

Стериди - складні ефіри стеринів і жирних кислот. Велике значення має холестерол - циклічний ненасичений одноатомний спирт. Холестерол з жирними кислотами утворює складні ефіри - холестериди. Холестерол - компонент мембран і попередник стероїдних гормонів, жовчних кислот, вітаміну D.

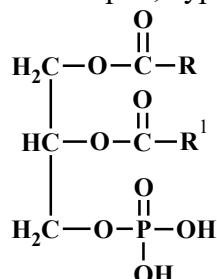


**Воски** - складні ефіри вищих одноатомних спиртів (цетилового чи мірицилового) і жирних кислот. До них відносять спермацет (цетилпальмітат), бджолиний віск (мірицилпальмітат). Воски слугують основою кремів і мазей.

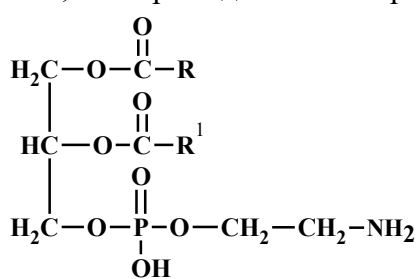
**3. Складні ліпіди** - це складні ефіри вищих жирних кислот, спиртів, залишків вуглеводів, фосфатної кислоти, аміносполук. Вони поділяються на фосфоліпіди та гліколіпіди.

**А. Фосфоліпіди** - це складні ефіри вищих жирних кислот, спиртів, фосфатної кислоти та аміносполук. Вони поділяються на гліцерофосфоліпіди та сфінгофосфоліпіди.

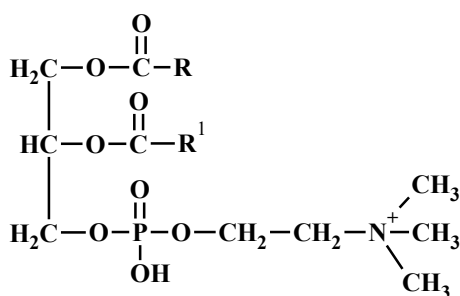
**Гліцерофосфоліпіди (фосфогліцериди)** - складні ефіри трьохатомного спирту гліцеролу, вищих жирних кислот, фосфатної кислоти та аміносполук (холіну, серину, етаноламіну). Гліцерофосфоліпіди є похідними фосфатидної кислоти. Серед них виділяють фосфатидилсерин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилінозитол. Гліцерофосфоліпіди відіграють важливу біологічну роль: входять до складу клітинних мембран, сурфактанту, жовчі, ліпопротеїдів плазми крові.



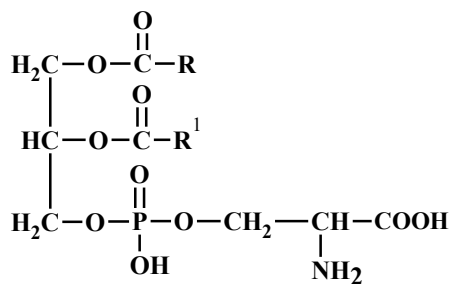
Фосфатидна кислота



Фосфатидилетаноламін

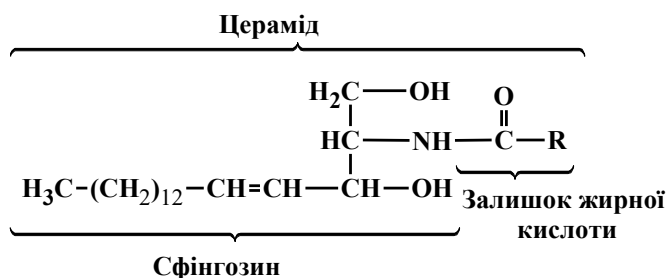


Фосфатидилхолін (лецитин)



Фосфатидилсерин

**Сфінгофосфоліпіди** – це складні ефіри спирту сфінгозину, вищих жирних кислот, фосфатної кислоти та аміносполук (холіну, серину, етаноламіну). N-ацильні похідні сфінгозину та жирних кислот мають назву церамідів. В мозку в значних кількостях присутній сфінгомієлін.

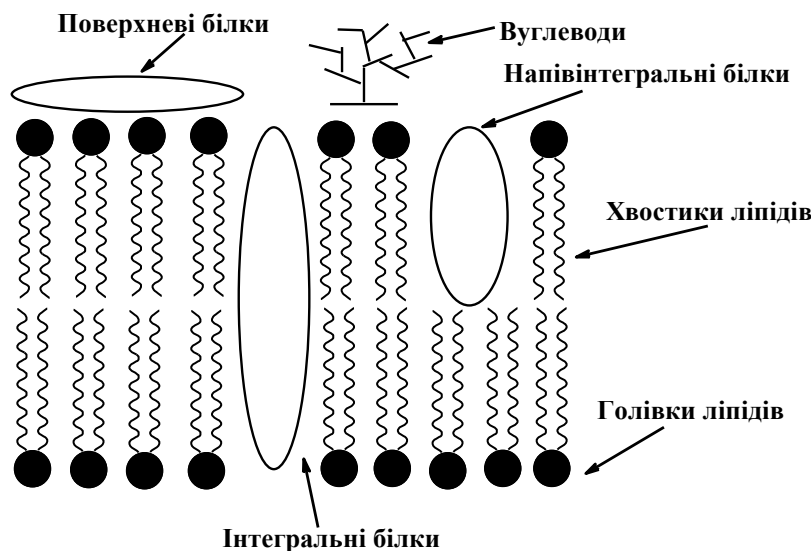


**Б. Гліколіпіди** - складні ефіри вищих жирних кислот та гліцеролу (глікозилгліцероли) або сфінгозину (глікосфінголіпіди), що містять вуглеводний компонент (глюкозу, галактозу, їх похідні або олігосахаридну групу).

**Глікосфінголіпіди** - ефіри N-ацилсфінгозину (цераміду). Вони входять до складу мембран, широко представлені в нервовій тканині. Поділяються на:

- а) цереброзиди - моногексозиди церамідів; поширеними є галакто- та глюкоцереброзиди.
- б) сульфатиди - сульфатовані похідні цереброзидів, найбільш поширеним представником є 3-сульфогалактоцереброзид;
- в) глобозиди - олігосахаридні похідні (олігогексозиди) церамідів, що містять у своєму складі галактозу, глюкозу або N-ацетилгалактозамін;
- г) гангліозиди – подібні за будовою до глобозидів, але до їх складу входять також залишки нейрамінової та сілової кислот. Найбільше гангліозидів в мембранах нейронів.

**II. Мембрани: визначення, види та структура.** Мембрани – це молекулярні структури, що відділяють клітину від зовнішнього середовища і розділяють її внутрішній простір на компартменти. В клітині виділяють плазматичну мембрану, а також мембрани внутрішньоклітинних органел (за виключенням рибосом, які не мають мембран). Ендоплазматичний ретикулум, комплекс Гольджі, лізосоми та пероксисоми мають одинарну мембрану, а ядро та мітохондрії – подвійну (зовнішню та внутрішню) мембрану. Відповідно до рідинно-мозаїчної моделі Сінгера-Ніколсона, основа мембрани - полярний ліпідний бішар, в який занурені білкові молекули. Нагадує «ліпідне озеро», в якому



плавають, подібно до айсбергів, білки. До складу мембран входять: білки (50-60%), ліпіди (30-40%), вуглеводи (2-10%). Співвідношення ліпідів і білків в біомембранах варіює: у мієліновій мембрані ліпіди складають 75%, білки - 25%, а у внутрішній мембрані мітохондрій на частку ліпідів припадає 25% і 75% складають білки. Мембранні білки за своєю локалізацією і

міцністю зв'язку поділяються на: а) *поверхневі* (периферичні) білки; б) білки, що частково занурені у бішар (*напівінтегральні*); в) білки, які повністю занурені у бішар (*інтегральні*). За функціональним призначенням білки мембран діляться на 5 класів: 1) структурні білки - беруть участь у підтримці структури всієї мембрани; 2) транспортні білки - здійснюють трансмембранний перенос речовин; 3) білки-ферменти - каталізують реакції, які відбуваються на мембранах; 4) рецепторні білки - специфічно зв'язують певні сполуки (гормони, нейромедіатори, токсини) на зовнішньому боці мембрани; 5) контрактильні білки – забезпечують рухливість окремих клітин та компонентів мембран.

**Ліпіди** мембран - це *фосфоліпіди, гліколіпіди, стерини*. Серед усіх мембранних ліпідів 80% складають фосфоліпіди, переважно *гліцерофосфоліпіди*. Головною рисою гліцерофосфоліпідів є їх амфифільність: вони складаються з полярної «голівки» (фосфатний залишок, аміносполуки, вуглеводи) та гідрофобного «хвоста» (радикали жирних кислот). Завдяки амфифільності фосфоліпіди здатні утворювати ліпідний бішар, орієнтуючись в мембрані певними чином (у водному середовищі – «голівками» назовні, «хвостиками» всередину).

**Вуглеводи** входять до складу мембран в комплексі з білками та ліпідами у вигляді глікопротеїнів та гліколіпідів. Вони розташовані переважно на зовнішній поверхні мембран, беруть участь в утворенні міжклітинних контактів, виконують рецепторну та антигенну функцію, а також утворюють глікокалікс клітини.

**Штучні мембрани.** Ліпосоми (бішарові везикули від 20 до 200 нм) одержують з фосfolіпідів ультразвуковою обробкою їх водних розчинів. Ліпосоми використовують для доставки в клітину лікарських засобів, оскільки вони захищають речовини від дії ферментів. За їх допомогою в клітину можна ввести речовини, які самі в клітину не проникають.

**2. Біофізичні властивості мембран.** А) **Плинність та в'язкість** ліпідної фази визначаються: а) співвідношенням між ненасиченими та насиченими жирними кислотами ліпідів мембран (чим більше насичених жирних кислот, тим в'язкість вища); б) рухливістю вуглеводневих хвостів жирних кислот та сфінгозину (холестерин зменшує рухливість хвостів жирних кислот та ущільнює ліпідний бішар). За в'язкістю ліпідна фаза мембрани нагадує оливкову олію. Зміна в'язкості мембрани зустрічається при різних патологіях і супроводжується порушенням їх функціонування. Так, в клітинах пухлин відмічається зменшення в'язкості мембрани, а при деяких патологіях (атеросклероз), в'язкість мембран зростає, що веде до зменшення їх проникності.

**Б) Латеральна дифузія** – переміщення ліпідів вздовж ліпідного шару, паралельно до поверхні мембран. Ліпіди також можуть рухатись від одного моношару в інший, але з меншою швидкістю (“фліп-флоп”-перескок). Латеральна дифузія та “фліп-флоп”-перескоки мають певне фізіологічне значення, адже забезпечують оновлення ліпідів в мембрані. Для білків також характерні переміщення, але в межах одного бішару, що сприяє утворенню внутрішньомембранних білок-білкових ансамблів (кластерів).

**В) Асиметрія** мембран полягає в неоднорідності зовнішньої та внутрішньої поверхні мембрани, що обумовлено їх різною функціональною спеціалізацією. Так, на зовнішній поверхні розташовані рецептори для гормонів, на внутрішній – цитозольні ферменти та компоненти цитоскелету. Мембрана відрізняється за складом фосfolіпідів: фосфатидилхолін переважає в зовнішній частині бішару, фосфатидилсерин і фосфатидилетаноламін – у внутрішній. Вуглеводні компоненти розташовуються на зовнішній стороні мембрани і іноді утворюють суцільне покриття – глікокалікс.

### 3. Функції мембран.

#### Загальні функції мембран

- **Бар'єрна:** мембрана відмежовує клітину від навколишнього середовища та розділяє клітину на окремі компартменти.
- **Вибіркова проникність і транспорт:** мембрана регулює потік іонів і субстратів в клітину та із клітини.
- **Рецепторна:** мембрана сприймає зовнішні сигнали завдяки наявності на її поверхні спеціальних білків-рецепторів.
- **Антигенна:** деякі білки (глікопротеїни) на поверхні мембрани виконують роль антигенів. Так, на еритроцитах відкрито близько 250 антигенів, які забезпечують приналежність до певної групи крові, трансплантаційний імунітет тощо.
- **Ферментативна:** з мембранами зв'язана велика кількість ферментів, які забезпечують тканинне дихання, окисне декарбоксілювання  $\alpha$ -кетокислот та ін.
- **Функція міжклітинних контактів** (забезпечується білком фібронектином).

#### Спеціалізовані функції мембран

- **Фоторецепція** характерна для мембран паличок та колбочок сітківки ока;
- **Виникнення та проведення електричного імпульсу** характерно для мембран збудливих клітин (нервових, м'язових, секреторних);
- **Супряження тканинного дихання та окисного фосфорилювання** притаманно

- для внутрішньої мембрани мітохондрії;
- **Синаптична передача** характерна для нервових клітин;
- **Функція рухливості** характерна для певних клітин.

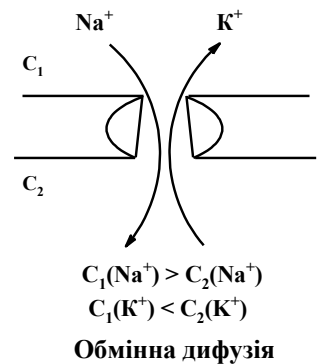
**4. Трансмембранний переніс речовин.** Розрізняють такі види транспорту речовин через мембрану: пасивний транспорт (проста, полегшена та обмінна дифузія), активний транспорт (первинний та вторинний), ендоцитоз та екзоцитоз.

**1. Пасивний транспорт** – це рух речовин за градієнтом концентрації без витрат енергії. Він відбувається до моменту вирівнювання концентрацій речовин по обидві сторони від мембрани. Пасивний транспорт може проходити за механізмом простої, полегшеної чи обмінної дифузії.

**Проста дифузія** – транспорт речовин за градієнтом концентрації без використання переносників. За таким механізмом проникають в клітини невеликі неполярні молекули (вода, кисень, вуглекислий газ), незаряджені полярні молекули (сечовина), а також низькомолекулярні гідрофобні речовини.

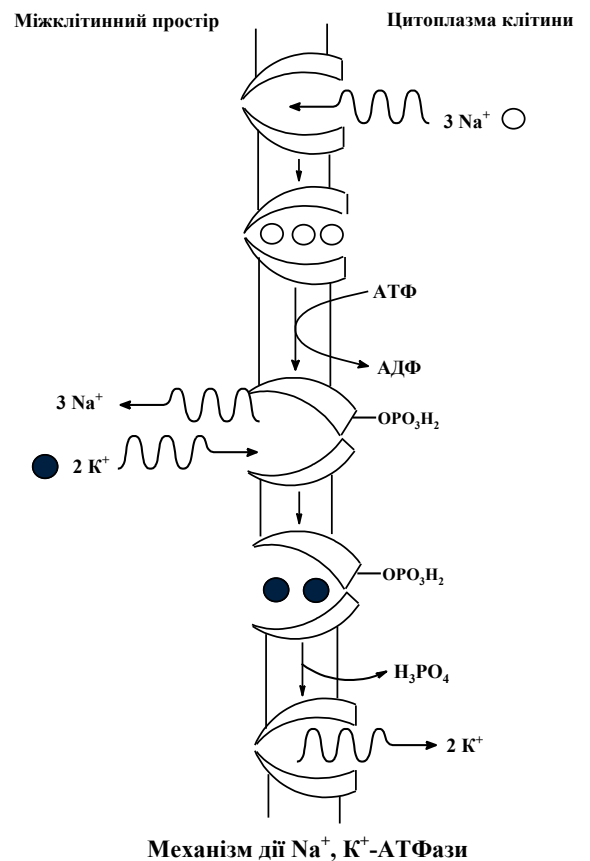
**Полегшена дифузія** – транспорт речовин за градієнтом концентрації за допомогою спеціальних переносників: а) **білків** – транслоказ, пермеаз; б) **іонних каналів** (пори, що сформовані білками) - іонні канали мембран нервових і м'язових клітин для  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ; в) **іонофорів** – антибіотиків валіномицину (переносить  $K^+$  через мембрани мітохондрій) та граміцидину (переносить  $K^+$  та  $Na^+$  через мембрани мітохондрій).

**Обмінна дифузія** – транспорт речовин за антипортним механізмом, коли відбувається обмін однієї речовини на іншу. При цьому обидві речовини рухаються за градієнтом концентрації. Наприклад, рух  $Na^+$  в середину клітини супроводжується виходом  $K^+$  назовні.



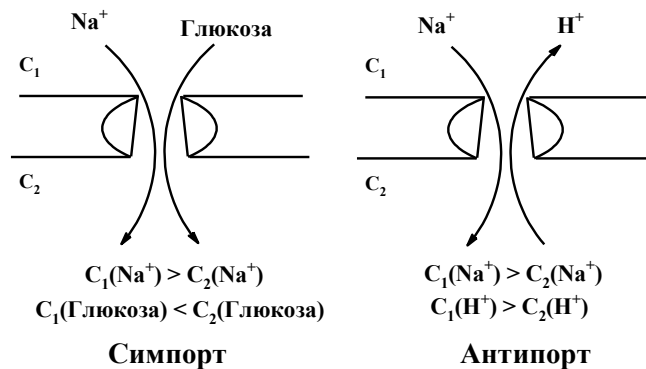
**2. Активний транспорт** – перенос речовин проти градієнта концентрації, що потребує затрати енергії (джерелом енергії найчастіше є АТФ та електрохімічний потенціал іонів  $Na^+$ ,  $H^+$ ). Активний транспорт має велике біологічне значення, адже забезпечує створення градієнтів концентрацій по обидві сторони від мембрани і тому сприяє підтримки життя клітини. В залежності від джерела енергії розрізняють первинний та вторинний активний транспорт.

Під час **первинного активного транспорту** безпосереднім джерелом енергії є реакція гідролізу АТФ. Так функціонують АТФ-ази (іонні насоси):  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФ-аза,  $Ca^{2+}$ -АТФ-аза. Розглянемо механізм функціонування  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФ-ази. Цей фермент пронизує мембрану наскрізь і містить на внутрішньому боці ділянку для зв'язування АТФ і  $Na^+$ , а на зовнішньому боці – для  $K^+$ . Внаслідок приєднання 3 іонів  $Na^+$  відбувається активація АТФ-ази (гідроліз АТФ та фосфорилювання ферменту, зміна конформації ферменту), відкриття іонного каналу назовні та вивільнення  $3Na^+$  в міжклітинний простір. Далі



до зовнішньої поверхні ферменту приєднуються 2 іони  $K^+$ , що викликає дефосфорилювання ферменту, зміну його конформації, закриття іонного каналу назовні та відкриття всередину і вивільнення  $2K^+$  в цитоплазму. За один цикл із клітини виводиться  $3Na^+$ , а в клітину надходять  $2K^+$ , що призводить до появи трансмембранного електрхімічного потенціалу.

При **вторинному активному транспорті** певних речовин використовується енергія, яка виділяється при одночасному перенесенні іншої речовини за градієнтом концентрації. Цей вид транспорту в залежності від напрямку руху обох речовин буває *симпортним* і *антипортним*. Прикладом **симпортного** вторинного транспорту є рух глюкози й амінокислот в епітеліальні клітини кишечника і нирок. При цьому молекули глюкози чи амінокислоти зв'язуються з  $Na^+$  та білком-переносником, утворюючи потрійний комплекс (наприклад:  $Na^+$ -переносник-глюкоза,  $Na^+$ -переносник-амінокислота).



Комплекс переходить на інший бік мембрани, де вивільнюється  $Na^+$ , глюкоза чи амінокислота. Для  $Na^+$  цей переніс відбувається за концентраційним градієнтом, а для глюкози або амінокислот – проти градієнта концентрації. За механізмом **антипортного** вторинного активного транспорту в клітинних мембранах переноситься багато катіонів. Прикладом є  $Na^+$ ,  $H^+$ -обмінник, який входить до складу плазматичних мембран майже всіх клітин. Цей переносник виносить іони  $H^+$  із клітин проти градієнту концентрації та транспортує іони  $Na^+$  в середину клітину (за градієнтом концентрації), тобто забезпечує видалення надлишку іонів  $H^+$  із клітин.

**3. Ендоцитоз та екзоцитоз** - перенос макромолекул через мембрани разом з частиною плазматичної мембрани (при ендоцитозі - в середину клітини, при екзоцитозі – назовні). Є два типи ендоцитозу: **фагоцитоз** – захоплення і поглинання великих нерозчинних частинок (мікроорганізми, уламки клітин) та **піноцитоз** – поглинання крапель рідин та розчинених речовин.

### III. Активні форми кисню. Антиоксиданти. Перекисне окиснення ліпідів

До 5% кисню в клітині метаболізується до вільнорадикальних форм (вільні радикали це частинки, що мають неспарені електрони).

**Супероксидний радикал**  $O_2^-$  утворюється в ксантиноксидазній, NADPH-редуктазній реакціях; при взаємодії  $O_2$  з іонами металів ( $Fe^{2+}$ ) і в дихальному ланцюгу мітохондрій.



Супероксидний радикал неферментативно і за участю супероксиддисмутази (СОД) перетворюється на **пероксид водню**:



**Пероксид водню** взаємодіє з супероксидом з утворенням **гідроксильного радикалу**:



**Гідроксильний радикал** може утворюватись в реакції Фентона з пероксиду водню:

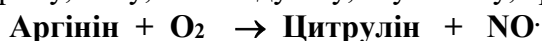


**Синглетний кисень**  $^1O_2$  (обидва електрони на зовнішній орбіталі мають різноспрямовані спіни) утворюється при опроміненні молекулярного кисню та в реакції між супероксидним та гідроксильним радикалами:

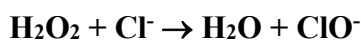




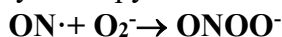
**Оксид азоту NO** утворюється з аргініну під впливом синтетази оксиду азоту в багатостадійному процесі, що включає перенос 5 електронів і потребує ФМН, ФАД, NADPH тетрагідробіоптерину, гему, кальмодуліну, глутатіону, аргініну, кисню.



**Гіпохлорит** синтезується мієлопероксидазою фагоцитів в реакції  $\text{H}_2\text{O}_2$  з хлорид-аніоном:

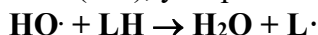


**Пероксинітрит** утворюється при взаємодії NO з супероксидом, має окислюючі властивості гідроксильного радикалу та нітруючі властивості  $\text{NO}_2$ .



Активні форми кисню мають високу хімічну активність і здатні пошкоджувати клітини. Вони викликають розриви ДНК, інактивують ферменти та білки. Найкраще досліджене вільнорадикальне окислення ненасичених жирних кислот, так зване перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) або ліпопероксидація.

Розрізняють **неферментативні і ферментативні процеси ПОЛ**. Реакції ПОЛ протікають за ланцюговим механізмом. Реакція ініціюється гідроксильним радикалом, який взаємодіючи з жирною кислотою (**LH**), утворює ліпідний радикал:



Радикал (**L** $\cdot$ ) в реакції з киснем дає радикал ліпопероксиду (**LOO** $\cdot$ ), який атакуючи молекулу жирної кислоти, утворює гідропероксид і новий ліпідний радикал:



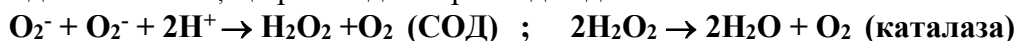
Останні дві реакції повторюються, що і складає ланцюг ПОЛ. Іони  $\text{Fe}^{2+}$  прискорюють ПОЛ за рахунок розгалуження ланцюга, взаємодіючи з гідропероксидами ліпідів:



Ланцюг може обриватись при взаємодії радикалів між собою, при взаємодії з антиоксидантами, глутатіоном, іонами металів з перемінною валентністю:

Реакції пероксидації необхідні для оновлення ліпідів мембран. Продукти ПОЛ краще розчинні у воді, вимиваються з мембран, що сприяє їх оновленню. Однак посилення ПОЛ може привести до утворення ковалентних зшивок між молекулами ліпідів і білків, порушення функції мембран, руйнування мітохондрій і роз'єднання процесів тканинного дихання і синтезу АТФ, гальмування синтезу білків і нуклеїнових кислот. Активація ПОЛ лежить в основі променевої хвороби, канцерогенезу, хвороб Альцгеймера і Паркінсона, процесу старіння. Однак вільні радикали мають і корисні властивості. Фагоцити за допомогою активних форм кисню вбивають мікроорганізми, в клітинах ініціюються процеси апоптозу, синтезуються важливі регулятори.

**Антиоксиданти та антиоксидантні ферменти.** В нормі утворення вільних радикалів контролюється. Розрізняють **прооксиданти та антиоксиданти**, які, відповідно, підсилюють, або гальмують утворення радикалів. Прооксидантну дію мають високі рівні кисню, зростання вмісту іонів заліза, міді (гемохроматоз, хвороба Вільсона). **Антиоксидантами водної фази** є такі ферменти: **супероксиддисмутаза**, що руйнує супероксид та **каталаза**, що розкладає пероксид водню:



**Селензалежна глутатіонпероксидаза** руйнує  $\text{H}_2\text{O}_2$ , гідропероксиди ліпідів (**ROOH**) та пероксинітрит:



В глутатіонпероксидазній реакції витрачається відновлений глутатіон. Регенерація окисленого глутатіону відбувається за участю **глутатіонредуктази**.



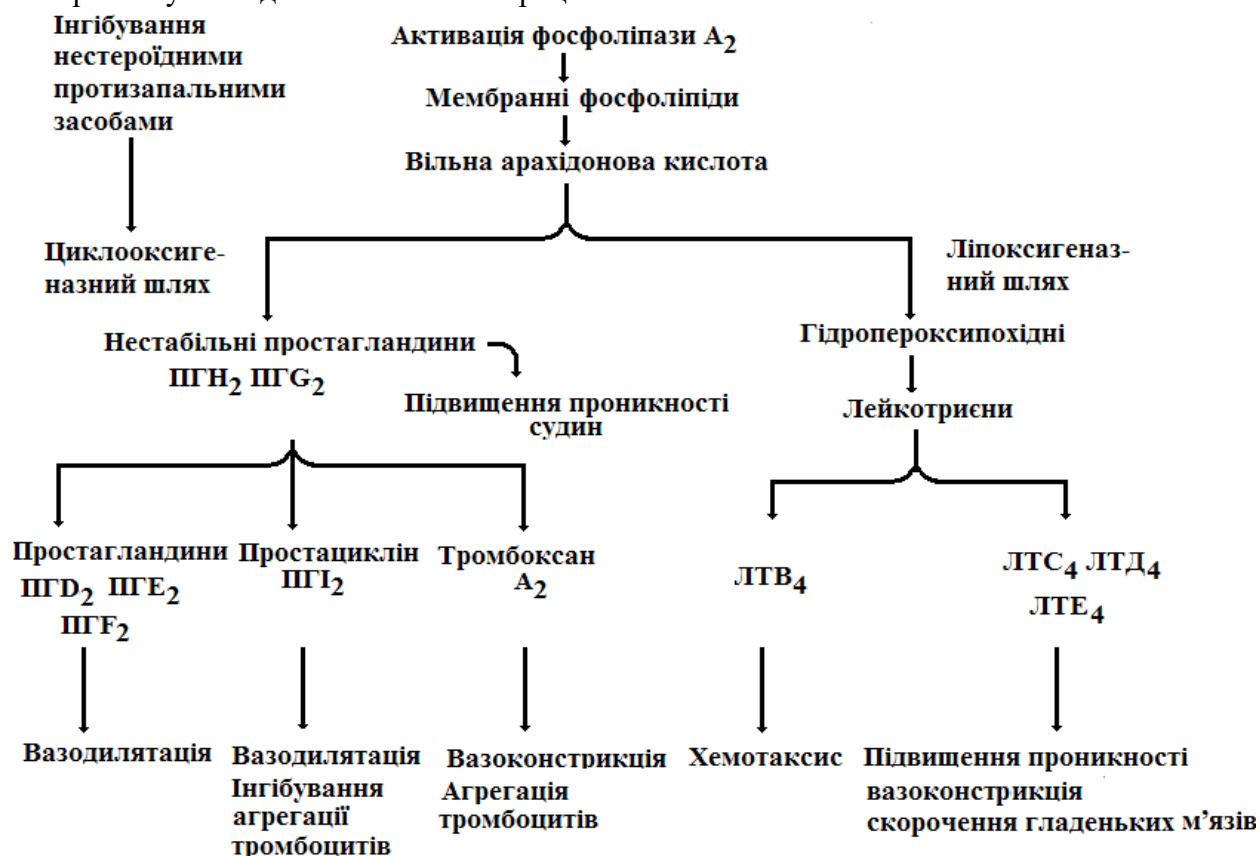
**Аскорбінова кислота** в високих концентраціях є антиоксидантом і інактивує радикали кисню. В низьких концентраціях вона проявляє прооксидантні властивості, підтримуючи іони металів у відновленому стані.

**Антиоксиданти ліпідної фази.** Основні реакції в ліпідній фазі мембран і ліпопротеїнів крові здійснюються за участю вільних радикалів ліпідів, тому найкраще мембрани захищають ліпідорозчинні антиоксиданти. Зокрема: **альфа-токоферол (вітамін Е), убіхінон** (коензим Q), **тироксин** і синтетичні сполуки, наприклад, **іонол (бутильований гідрокситолуол)**, флавоноїдні сполуки. Молекули з кон'югованими подвійними зв'язками (**каротиноїди та ретиноїди**) перехоплюють синглетний кисень. Антиоксиданти застосовуються в практиці лікаря, у тому числі і для лікування променевої хвороби.

#### Каскад арахідонової кислоти.

Арахідонова кислота та жирні кислоти з 5 та 6 подвійними зв'язками є попередниками великої групи регуляторів. Лімітуючою стадією синтезу цих регуляторів є реакція відщеплення від мембранних фосфоліпідів арахідонової кислоти, яка каталізується **фосфоліпазою А<sub>2</sub>**. Арахідонова кислота під впливом простагландинсинтетази, ліпооксигенази та інших ферментів перетворюється в **ейкозаноїди** – простагландини, простациклін, тромбосани, лейкотрієни, ізопростани. Ейкозаноїди відіграють важливу роль в регуляції запалення. Їх утворення гальмується багатьма лікарськими засобами – аспірином, диклофенаком, парацетамолом.

**Простагландини** – гідроксипохідні арахідонової і ліноленової кислот, мають в своїй структурі 5-членний цикл. Скорочена назва - PG з додаванням літер A, B, D, E, F, G, H, I та цифрового індексу, що вказує на кількість подвійних зв'язків. Простагландини родин A і E знижують артеріальний тиск, розслаблюють м'язи бронхів та трахеї. PGE<sub>2</sub> і PGF<sub>2</sub> скорочують м'язи матки і використовуються для стимуляції пологів. PGE<sub>1</sub> використовується для зменшення секреції HCl.



**Простациклін** – це PGI<sub>2</sub>, має циклічну структуру, розслаблює коронарні артерії. Потужний інгібітор тромбоутворення і коагуляції крові.

**Тромбосани** – в своїй структурі мають 6-членний кисневмісний цикл, утворюються в інтимі судин, скорочують судини, посилюють агрегацію тромбоцитів.

**Лейкотрієни та ліпоксини** – ациклічні гідроксипохідні арахідонової кислоти. Утворюються під впливом ліпооксигенази переважно в лейкоцитах, тромбоцитах,

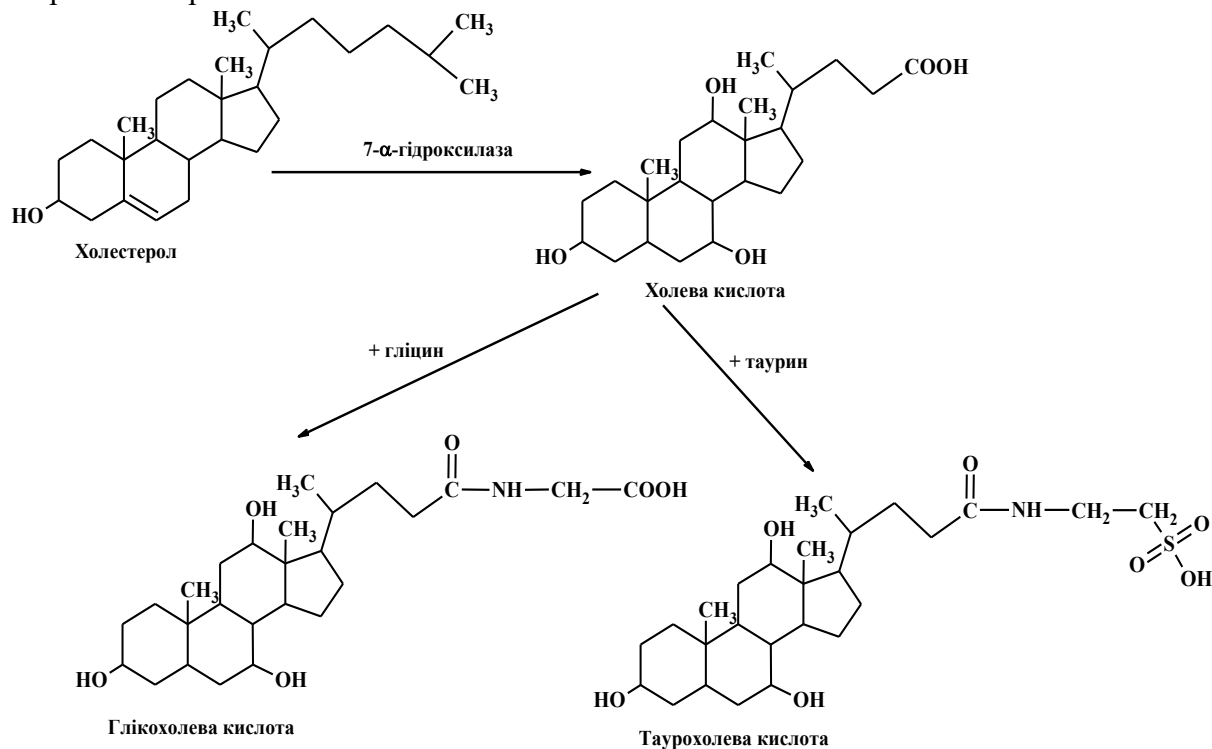
макрофагах. Біологічні ефекти реалізуються в реакціях запалення, згортанні крові, алергічних і імунних процесах.

**Ізопростани** - аналоги простагландинів, утворюються неферментативним шляхом з арахідонової кислоти під впливом активних форм кисню. Мають потужну вазоконстрикторну дію.

**IV. Перетравлення ліпідів.** Серед жирів їжі переважають триацилгліцероли (ТАГ) - до 90%. ТАГ піддаються ферментативному гідролізу до вільних жирних кислот (ВЖК) і моноацилгліцеролів (МАГ). Частково гідроліз ТАГ розпочинається в шлунку під дією *шлункової ліпази*. Оптимум рН ферменту близький до нейтрального. Тому у дорослої людини шлункова ліпаза практично неактивна через сильно кисле середовище. У дітей рН шлункового соку наближається до 5, тому шлункова ліпаза у них активна і здатна гідролізувати жири молока.

Основним місцем травлення ліпідів є тонка кишка. У дванадцятипалій кишці під дією жовчі відбувається емульгування жиру (подрібнення крупних ліпідних крапель на дрібніші). Цей процес іде завдяки: 1) перистальтиці кишечника, яка сприяє перемішуванню і подрібненні жирових крапель; 2) вуглекислому газу (він утворюється в результаті реакції нейтралізації гідрокарбонатів кишкового соку кислим вмістом шлунку, що надходить з їжею); 3) жовчними кислотами.

Головним емульгатором жирів є **жовчні кислоти**, які утворюються в печінці з холестеролу під дією цитохром Р450-залежних гідроксилаз. Ключовими ферментами є цитохром Р450 7А (7-альфа-гідроксилаза), який започатковує утворення холевої кислоти, та цитохром Р45027, який започатковує утворення хенодезоксихолевої кислоти. Ці дві кислоти вважаються первинними і слугують джерелом для вторинних жовчних кислот (в першу чергу дезоксихолевої кислоти), утворення яких відбувається за участі ферментів та мікрофлори кишечника. Частина жовчних кислот кон'югується з гліцином або таурином з утворенням парних жовчних кислот.

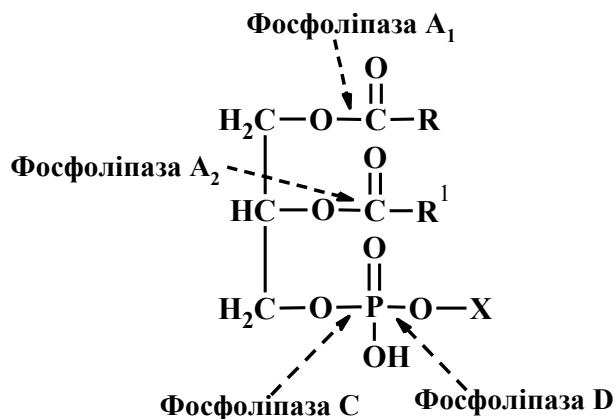


Роль жовчних кислот: 1. емульгують жири шляхом зменшення поверхневого натягу краплин жиру. Вони взаємодіють своєю гідрофобною частиною з молекулою жиру, а гідрофільною полярною частиною – з водним вмістом кишечника, емульгують жир; 2 активують ліпазу завдяки зв'язуванню жирних кислот і усуненню їх з місця дії ліпази; 3.

сприяють всмоктуванню вільних жирних кислот завдяки утворенню міцел - “холеїнових комплексів”; 4. виконують функцію поверхнево-активних речовин в клітинах організму.

Основним ферментом, який каталізує розщеплювання жирів їжі, є *панкреатична ліпаза*. Фермент секретується у вигляді неактивного попередника проліпази, яка активується завдяки приєднанню білка коліпази та дії жовчних кислот. Ця ліпаза діє лише на емульговані жири, а їх емульгація здійснюється за участю жовчних кислот, вільних жирних кислот, моноацилгліцеролів, білків. Гідроліз триацилгліцеролів під дією панкреатичної ліпази веде до відщеплення від ТАГ залишків жирних кислот з утворенням дигліцеридів та моногліцеридів. Утворені моногліцериди далі розщеплюються на гліцерол та жирну кислоту кишковою моногліцеридліпазою.

Сік підшлункової залози містить *холестеролестеразу*, яка каталізує гідроліз ефірів холестерину з утворенням вільних жирних кислот і холестеролу. У підшлунковій залозі синтезується *профосфоліпаза A<sub>2</sub>*, яка перетворюється в активну форму фосфоліпази A<sub>2</sub>, завдяки відщепленню під дією трипсину, гептапептиду. Існують інші фосфоліпази. Фосфоліпаза A<sub>1</sub> - відщеплює жирну кислоту в 1-ому положенні, фосфоліпаза A<sub>2</sub> відщеплює жирну кислоту від фосфатидилхоліну в 2-му положенні, фосфоліпаза D - відщеплює холін, а фосфоліпаза C - залишок фосфорної кислоти.



## V. Всмоктування продуктів гідролізу ліпідів

Продукти гідролізу ліпідів: жирні кислоти з довгими ланцюгами, моноацилгліцероли, холестерол за участю солей жовчних кислот утворюють змішані міцели. Вони побудовані таким чином, що гідрофобні частини молекул жирних кислот обернені всередину міцели, а гідрофільні - назовні. Через це міцели добре розчиняються у воді. При контакті міцел зі слизовою тонкою кишкою ліпідні компоненти з міцел дифундують через мембрани в середину клітин. Жирні кислоти, гліцерол та моноацилгліцероли, що потрапили в стінку кишечника далі піддаються **ресинтезу**, тобто з них повторно синтезуються триацилгліцероли чи інші ліпіди. Процес ресинтезу продовжується в печінці, жировій тканині, інших органах. Вивільнені жовчні кислоти переходять в кров і потрапляють в печінку, звідки разом з жовчю знов виділяються в кишечник. Це так звана **кишково-печінкова рециркуляція** жовчних кислот. За добу таких циклів буває біля десятка.

### Патологія травлення ліпідів та всмоктування продуктів гідролізу

Патологія травлення жирів може бути наслідком кількох причин:

1. Порушення секреції жовчі та її виділення з жовчного міхура при механічній перешкоді відтоку жовчі (жовчнокам'яна хвороба, пухлини). Зменшення секреції жовчі приводить до порушення емульгування жирів і, отже, до зниження здатності панкреатичної ліпази гідролізувати жири.

2. Порушення секреції панкреатичної ліпази теж знижує швидкість гідролізу жирів.

В обох випадках це приводить до накопичення неперетравлених жирів у фекаліях (*стеаторея* або жирні випорожнення). Стеаторея веде до порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (A, D, E, K) і незамінних жирних кислот.

**VI. Проміжний обмін ліпідів** – це сукупність процесів внутрішньоклітинного перетворення ліпідів. Серед основних шляхів метаболізму ліпідів виділяють наступні:

ліполіз (гідроліз нейтральних жирів до жирних кислот та гліцеролу), окиснення та синтез жирних кислот, синтез жирів та складних ліпідів, кетогенез (утворення кетонових тіл) та кетоліз (окиснення кетонових тіл), а також синтез холестеролу і його перетворення в біологічно активні сполуки.

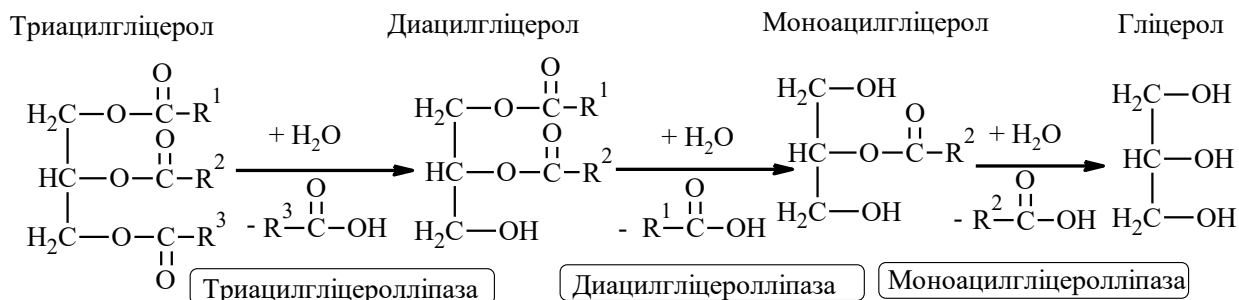
**1. Внутрішньоклітинний ліполіз триацилгліцеролів (мобілізація жирних кислот)** - це гідроліз триацилгліцеролів (тригліцеридів, жирів) до гліцеролу та вільних жирних кислот. Головна частина жирів організму депонується в жировій тканині, печінці, в меншій мірі в інших органах і є запасним джерелом енергії для організму.

*Внутрішньоклітинна локалізація:* ліполіз може проходити в цитоплазмі, ендоплазматичному ретикулумі чи лізосомах.

*Топічна локалізація:* переважно в жировій тканині та в меншій мірі у печінці.

*Механізм:* ліполіз триацилгліцеролів йде постадійно. Спершу за участі триацилгліцеролліпази від триацилгліцеролу відщеплюється залишок жирної кислоти і утворюється диацилгліцерол, який під впливом диацилгліцеролліпази перетворюється на моноацилгліцерол та вивільняється молекула жирної кислоти. Далі від моноацилгліцеролу відщеплюється ще одна молекула жирної кислоти за участі моноацилгліцеролліпази і утворюється гліцерол. Таким чином, продуктами ліполізу триацилгліцеролу є гліцерол та три молекули жирних кислот.

#### Реакції ліполізу



**Біологічна роль:** ліполіз є основним джерелом гліцерину та жирних кислот, окиснення яких супроводжується виділенням значної кількості енергії (39 кДж/г, 9,3 ккал/г).

**Регуляція ліполізу.** Регуляторним ферментом ліполізу є триацилгліцеролліпаза (гормончутлива), яка активна у фосфорильованій формі, і неактивна - у дефосфорильованій формі. Активна триацилгліцеролліпаза викликає зростання активності диацилгліцеролліпази, яка в свою чергу активує моноацилгліцеролліпазу.

Гормони, які впливають на мобілізацію жиру, можна поділити на гормони прямої дії (адреналін, глюкагон, соматотропін, інсулін) і гормони опосередкованої дії (тиреοїдні гормони, глюкокортикоїди, статеві гормони, лептин).

Адреналін, глюкагон, соматотропін, статеві гормони, глюкокортикоїди, тироксин та трийодтиронін, лептин стимулюють ліполіз в адипоцитах, а інсулін – навпаки його пригнічує. Стимулюючі ефекти **адреналіну та глюкагону** реалізуються через аденілатциклазну систему. Утворений цією системою внутрішньоклітинний месенджер цАМФ активує протейніназу, яка шляхом фосфорилювання активує триацилгліцеролліпазу.

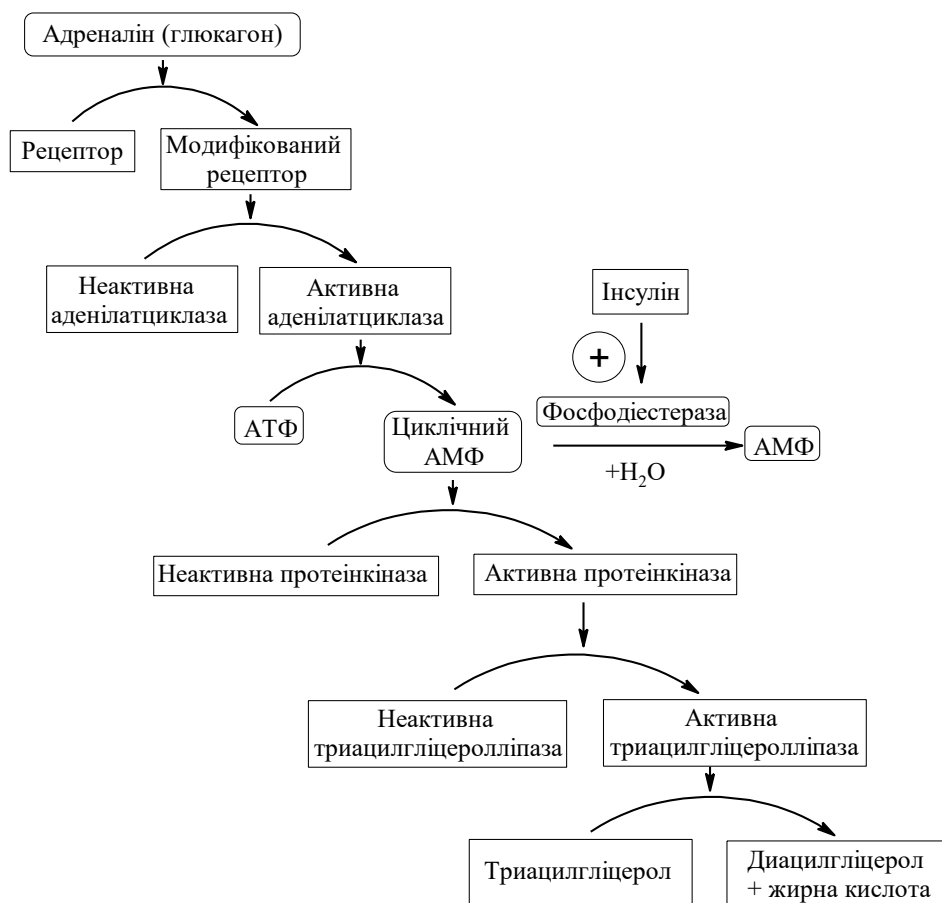
**Соматотропін** посилює синтез аденілатциклази. Гальмуюча дія **інсуліну**, навпаки, реалізується через зменшення рівня цАМФ, завдяки активації фосфодіестерази (ферменту, що руйнує цАМФ).

**Статеві гормони, глюкокортикоїди та тиреοїдні гормони** діють через відповідні цитоплазматичні рецептори в адипоцитах та стимулюють синтез триацилгліцеролліпази.

Гормон **лептин** (від лат. leptos - тонкий, худий) – пептид адипоцитів, який викликає зниження апетиту і посилення ліполізу, оскільки гальмує продукцію стимулятора апетиту

нейропептиду Y в гіпоталамусі. Зростання вмісту лептину сигналізує про заповнення адипоцитів жиром і відсутність потреби в прийомі їжі.

Таким чином, ліполіз посилюється в проміжках між прийомами їжі (постабсорбтивний період), під час голодування, при стресах, переохолодженні, під час інтенсивної фізичної роботи.



**2. Окиснення гліцеролу** – це процес розпаду гліцеролу до вуглекислого газу та води в аеробних умовах.

**Внутрішньоклітинна локалізація:** цитоплазма та мітохондрії.

**Топічна локалізація:** найбільш інтенсивно проходить в гепатоцитах, стінці тонкого кишечника та нирках.

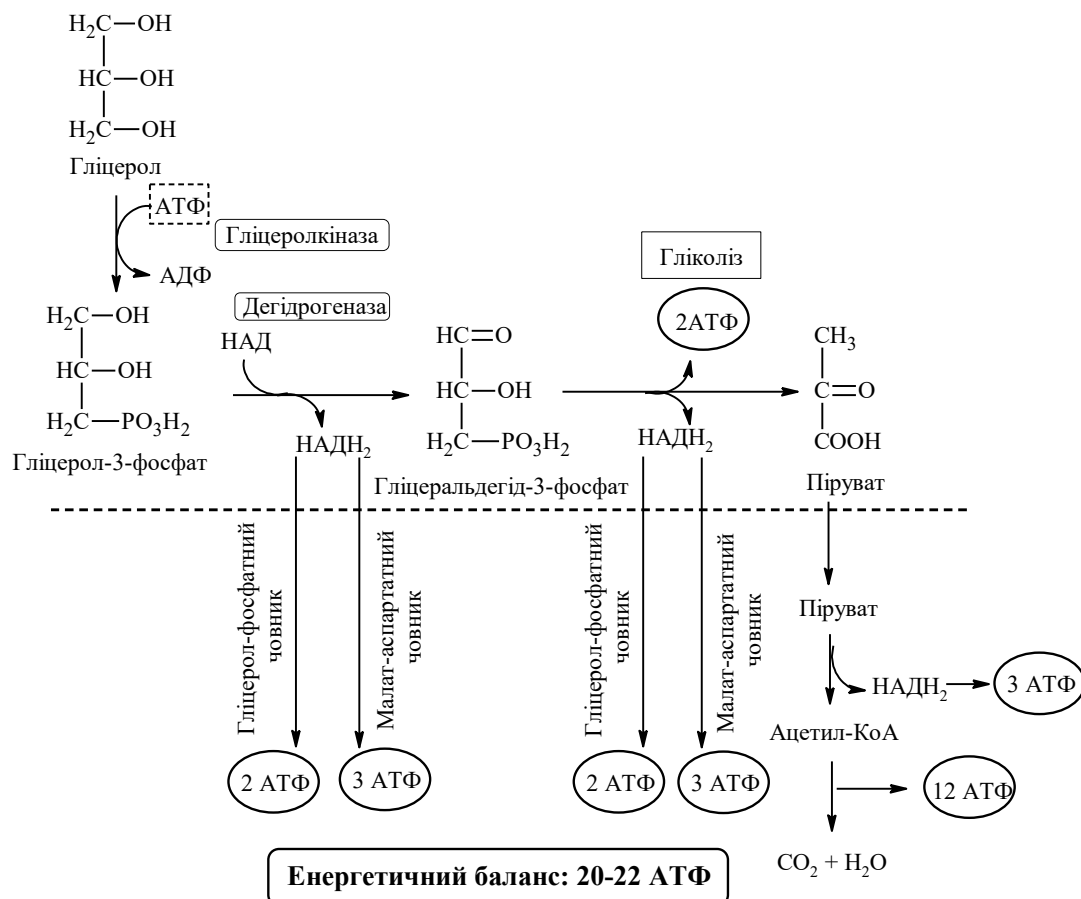
**Механізм:** гліцерол утилізується в клітинах гліколітичним шляхом. Включення гліцеролу у вказаний шлях здійснюється на рівні гліцеральдегід-3-фосфату: спершу гліцерол активується до гліцерол-3-фосфату за участю АТФ і гліцеролфосфокінази, а потім окиснюється під впливом гліцеролфосфатдегідрогенази з утворенням гліцеральдегід-3-фосфату, який вступає в гліколіз і перетворюється до пірувату. Піруват підлягає окисному декарбоксілюванню до ацетил-КоА, який окиснюється до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$ .

**Енергетичний баланс повного аеробного окиснення гліцеролу** складається з кількості молекул АТФ, які утворюються:

- при окисненні в мітохондріях 1 молекули НАДН, утвореної в гліцерол-3-фосфатдегідрогеназній реакції. НАДН утворюється в цитоплазмі, за допомогою гліцеролфосфатної чи малат-аспартатної човникових систем транспортується в мітохондрії, де при окисненні дає **2 або 3 АТФ** (залежно від човника);
- при окисненні в мітохондріях 1 молекули **гліколітичного НАДН**, яка з цитоплазми доставляється в мітохондрії (за допомогою гліцеролфосфатного чи малат-аспартатного човників) і при окисненні дає **2-3 АТФ**;

- в двох реакціях субстратного фосфорилування гліколізу (**2 АТФ**);
  - при **окисному декарбоксілюванні пірувату в мітохондріях** за рахунок окиснення 1 молекули НАДН (**3 АТФ**);
  - при повному окисненні 1 молекули ацетил-КоА до CO<sub>2</sub> та H<sub>2</sub>O (**12 АТФ**).
- за виключенням **1 молекули АТФ**, яка затрачається на фосфорилування гліцеролу.

**Розрахунок сумарного енергетичного балансу повного аеробного окиснення гліцеролу:** («2 або 3» + «2 або 3»+2+3+12) -1 = **20-22 АТФ**



**Біологічне значення окиснення гліцеролу.** 1. **Енергетичне:** енергетичний баланс окиснення гліцеролу в аеробних умовах становить 20-22 АТФ. 2. **Катаболічне:** відбувається розпад гліцеролу. 3. **Анаболічне:** із проміжних продуктів окиснення гліцеролу можуть утворюватись глюкоза, різні класи ліпідів, деякі замінні амінокислоти та інші.

**3. β-окиснення жирних кислот** - це циклічний процес, у якому відбувається окиснення β-атома карбону жирних кислот та послідовне відщеплення від їх молекул двовуглецевих фрагментів (у вигляді ацетил-КоА). Цей метаболічний шлях названий також циклом Кноопа-Лінена, адже в 1904 році Кнооп встановив механізм β-окиснення жирних кислот, а в 1954 році Лінен розкрив ферментативні реакції цього процесу.

**Внутрішньоклітинна локалізація:** усі реакції β-окиснення проходять в матриці мітохондрій, за винятком реакції активації жирних кислот, яка відбувається в цитоплазмі.

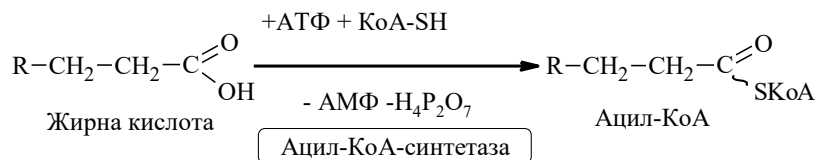
**Топічна локалізація:** найбільш інтенсивно проходить в серці, корковому шарі нирок, печінці, жировій тканині та скелетних м'язах при тривалій роботі.

**Механізм:** спершу в цитоплазмі відбувається активація жирних кислот за участі КоА та енергії АТФ (**1 етап**). Активні форми жирних кислот (ацил-КоА) за допомогою карнітину транспортуються в мітохондрії (**2 етап**), де проходить окиснення їх β-атомів карбону в реакціях дегідрування та гідратації (**3 етап**). При цьому утворюється β-кетокислота, яка

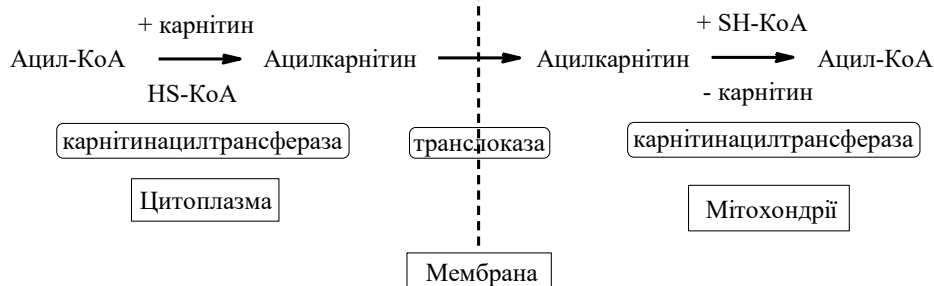
далі зазнає розщеплення з утворенням двовуглецевого фрагменту (у вигляді ацетил-КоА) і жирної кислоти, вкороченої на два атоми карбону. Далі цикли окиснення повторюються до тих пір, поки не відбудеться повний розпад вуглецевого скелету жирної кислоти до 2 молекул ацетил-КоА.

### Основні етапи та реакції β-окиснення жирних кислот

#### 1 етап: активація жирних кислот в цитоплазмі



#### 2 етап: транспорт ацил-КоА в мітохондрії



#### 3 етап: цикл β-окиснення жирних кислот в мітохондріях. Включає 4 реакції:

1. Дегідрування кислоти в β-положенні ФАД-залежною ацил-КоА-дегідрогеназою до Δ<sup>2,3</sup>-трансеноїл-КоА (подвійний зв'язок має транс-конфігурацію).

2. Гідратація подвійного зв'язку еноїл-КоА-гідратазою з утворенням β-гідроксиацил-КоА.

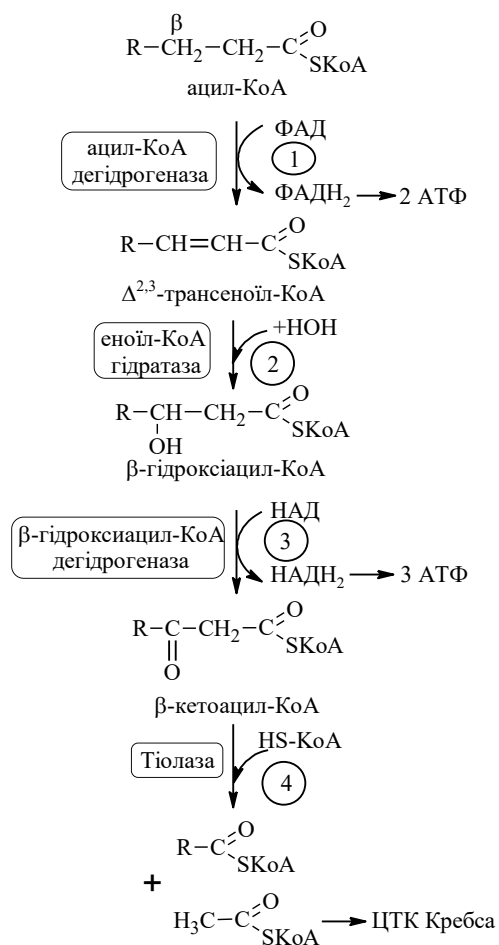
3. Друге дегідрування за участі НАД-залежної β-гідроксиацил-КоА-дегідрогенази з утворенням β-кетоацил-КоА.

4. Тіолазна реакція, яка веде до вкорочення ланцюга жирної кислоти на 2 атоми карбону (вивільняються у вигляді ацетил-КоА). Каталізується ацетил-КоА-ацилтрансферазою. Вкорочений ацил-КоА знову вступає в нові цикли β-окиснення. Слід відмітити, що для повного розщеплення молекули жирної кислоти з парним числом атомів карбону до ацетил-КоА потрібно  $(\frac{n}{2} - 1)$  циклів β-окиснення. Утворений ацетил-КоА утилізується в ЦТК Кребса, чи підлягає іншим перетворенням.

#### Енергетичний баланс β-окиснення жирних кислот.

Для розрахунку енергетичного балансу необхідно вирахувати:

1. Кількість циклів β-окиснення, необхідних для повного розпаду вуглецевого скелету жирної кислоти





до ацетил-КоА (1 цикл дає 1 молекулу ФАДН<sub>2</sub> та 1 молекулу НАДН<sub>2</sub>, при окисненні яких у дихальному ланцюгу утворюється 2 та 3 молекули АТФ = 5 АТФ). Насичена жирна кислота з C<sub>n</sub> проходить  $\frac{n}{2} - 1$  циклів і утворюється відповідно  $5 \cdot \left(\frac{n}{2} - 1\right)$  АТФ.

2. Кількість молекул ацетил-КоА, які утворюються при повному окисненні молекули жирної кислоти (згорання 1 ацетил-КоА до CO<sub>2</sub> та H<sub>2</sub>O дає **12 АТФ**). При повному окисненні насиченої жирної кислоти з C<sub>n</sub> утворюється  $\frac{n}{2}$  молекул ацетил-КоА, при згоранні яких утворюється  $\frac{n}{2} \cdot 12$  АТФ.

3. На активацію жирної кислоти витрачається 1 АТФ, яку необхідно відняти від кількості АТФ, утворених при повному окисненні жирної кислоти до CO<sub>2</sub> та H<sub>2</sub>O.

Таким чином, енергетичний баланс окиснення молекули насиченої жирної кислоти з C<sub>n</sub> (де n – парна кількість атомів карбону) до CO<sub>2</sub> та H<sub>2</sub>O можна розрахувати за наступною формулою:  $\left(\frac{n}{2} - 1\right) \cdot 5 + \left(\frac{n}{2}\right) \cdot 12 - 1$

### **Приклад розрахунку енергетичного балансу повного окиснення пальмітинової кислоти (C<sub>16</sub>, n=16) до CO<sub>2</sub> та H<sub>2</sub>O**

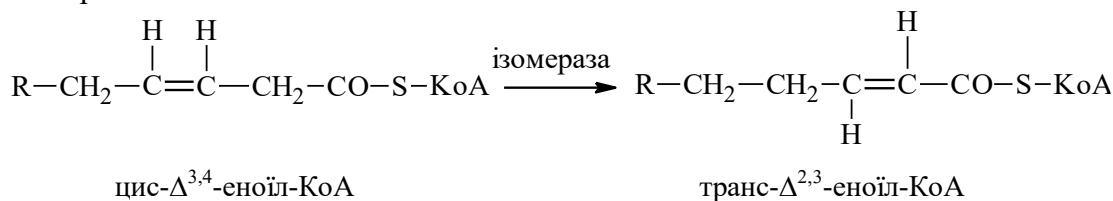
1. Для повного розпаду пальмітинової кислоти необхідно 7 циклів β-окиснення, відновні еквіваленти яких при окисненні дають **7·5=35 АТФ**.

2. При повному окисненні пальмітинової кислоти утворюється 8 молекул ацетил-КоА, повне згорання яких супроводжується утворенням **8·12=96 АТФ**.

3. На активацію пальмітинової кислоти затрачається **1 АТФ**.

Таким чином, енергетичний баланс повного окиснення 1 молекули пальмітинової кислоти становить **35+96-1=130 АТФ**

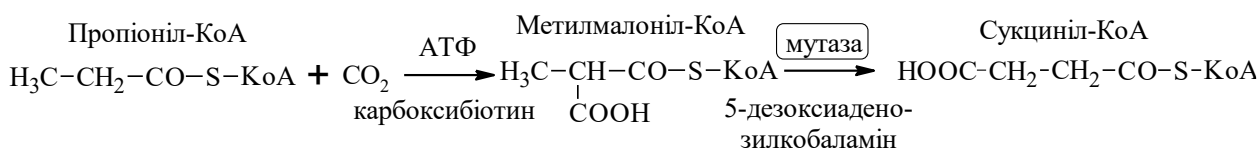
**Окиснення ненасичених жирних кислот** відбувається за тією ж схемою, що й насичених кислот, але з попередньою зміною положення подвійного зв'язку (з положення 3-4 у 2-3) та його просторової конфігурації (з цис- у транс-конфігурацію) за участі ферменту еноіл-КоА-ізомерази.



Енергетичний баланс окиснення ненасичених жирних кислот менший за такий у насичених з тією ж кількістю атомів карбону у вуглецевому скелеті, адже зменшується кількість реакцій ФАД-залежного дегідрування (на величину, яка дорівнює кількості подвійних зв'язків в молекулі ненасиченої жирної кислоти). Оскільки 1 ФАДН<sub>2</sub> дає 2 АТФ, тому, енергетичний баланс окиснення ненасичених жирних кислот менший за такий у насичених на величину 2·x (x – кількість подвійних зв'язків в молекулі ненасиченої жирної кислоти). Отже, енергетичний баланс окиснення ненасичених жирних кислот з парною кількістю атомів карбону C<sub>n</sub> можна визначити за формулою:  $\left(\frac{n}{2} - 1\right) \cdot 5 + \left(\frac{n}{2}\right) \cdot 12 - 1 - 2x$

**Окиснення жирних кислот з непарним числом атомів карбону** відбувається за механізмом β-окиснення до утворення пропіоніл-КоА, який утилізується особливим шляхом. Спочатку він карбоксилується до метилмалоніл-КоА (за участі карбоксибіотину).

Останній за участі мутази (кофермент 5-дезоксиаденозинкобаламін) ізомеризується в сукциніл-КоА, який вступає в ЦТК Кребса.



### Енергетичний баланс повного окиснення молекули жиру – триацилгліцеролу

Енергетичний баланс окиснення 1 молекули триацилгліцеролу (тригліцериду) є сумою енергетичних балансів окиснення його складових – трьох жирних кислот та 1 молекули гліцеролу. Наприклад, енергетичний баланс повного окиснення тристеаратгліцеролу складається з енергетичного балансу окиснення гліцеролу та трьох молекул стеаринової кислоти (C<sub>18</sub>).

1. При окисненні однієї молекули гліцеролу в середньому утворюється **21 АТФ**.
2. При повному окисненні 1 молекули стеаринової кислоти (C<sub>18</sub>) проходить 8 циклів (за рахунок відновних еквівалентів цих циклів синтезується 8·5=40 АТФ), утворюється 9 молекул ацетил-КоА (їх окиснення дає 9·12=108 АТФ) та затрачається 1 АТФ (на активацію стеаринової кислоти). Отже, енергетичний баланс повного окиснення 1 молекули стеаринової кислоти складає 40+108-1=147 АТФ, а трьох молекул - 147·3=441 АТФ

Баланс окиснення 1 молекули тристеаратгліцеролу до CO<sub>2</sub> та H<sub>2</sub>O дає **21+441=462 АТФ**.

**Регуляція окиснення жирних кислот.** Активність β-окиснення жирних кислот залежить від співвідношення НАДН/НАД та АТФ/АДФ. Так, АДФ та НАД підвищують активність цього процесу, тоді як АТФ та НАДН, навпаки, зменшують. Висока інтенсивність процесу β-окиснення жирних кислот реєструється в проміжках між прийомами їжі, під час голодування та при тривалій фізичній роботі.

**Біологічне значення β-окиснення жирних кислот.** 1. **Енергетичне:** окиснення жирних кислот є джерелом енергії для серцевого м'язу, коркового шару нирок, скелетних м'язів під час тривалої фізичної роботи. Слід зауважити, що жирні кислоти мають значно вищу енергетичну ємність ніж глюкоза, що пов'язано з високим ступенем відновлення атомів карбону у вуглецевому скелеті жирних кислот (в молекулі глюкози атоми карбону частково окиснені); 2. **Катаболічне:** β-окиснення є основним шляхом розпаду жирних кислот в організмі. Для повного окиснення жирних кислот необхідною умовою є достатня кількість оксалоацетату, основним постачальником якого є піруват, утворений в процесі розпаду глюкози. Саме через ці причини можна вважати цілком виправданим вислів «жири згорають у полум'ї вуглеводів». 3. **Анаболічне:** ацетил-КоА, який утворюється в процесі розпаду жирних кислот може використовуватись для синтезу кетонових тіл, холестерину і ін.

**4. Ліпогенез** – це синтез жирних кислот, триацилгліцеролів та інших ліпідів в клітинах.

**4.1. Синтез жирних кислот.** Цей метаболічний шлях названий також циклом Лінена (механізм синтезу жирних кислот розкритий Ліненем) і ґрунтується на послідовному подовженні радикалу жирних кислот на два атоми карбону в кожному циклі.

**Внутрішньоклітинна локалізація:** цитоплазма.

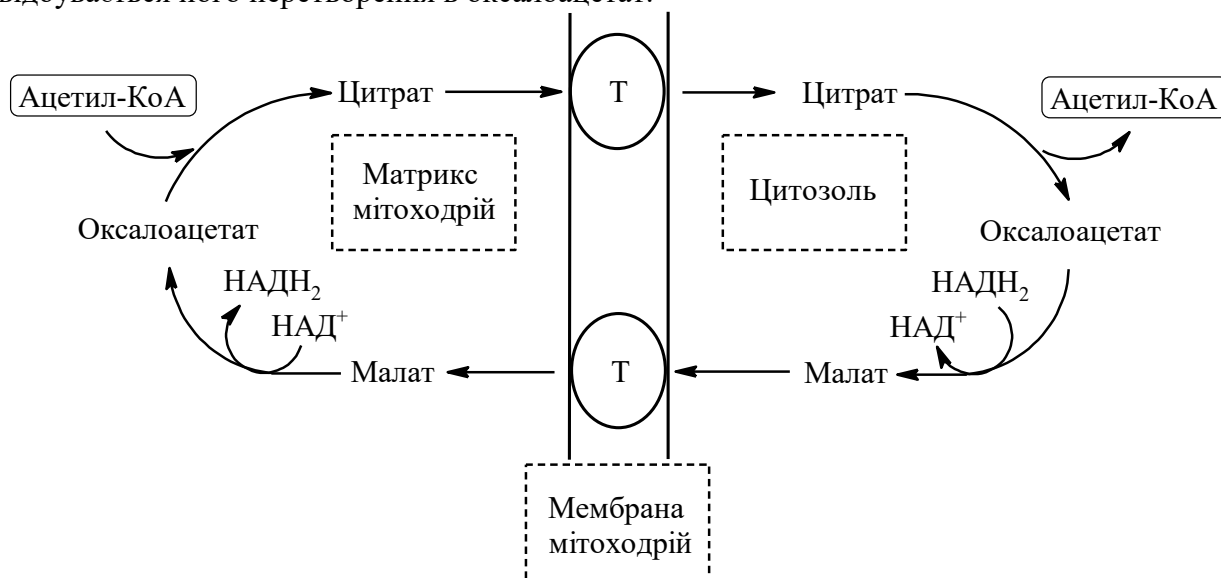
**Топічна локалізація:** найбільш інтенсивно проходить в жировій тканині, печінці, молочній залозі, слизовій оболонці тонкого кишечника.

**Механізм:** синтез жирних кислот проходить в абсорбтивний період (під час харчування та 2 години після прийому їжі) із ацетил-КоА, який утворюється в мітохондріях у реакції окисного декарбоксилювання пірувату (його синтез проходить в процесі розпаду глюкози гліколітичним шляхом). При накопиченні в клітині достатньої кількості АТФ автоматично гальмується окиснення ацетил-КоА в ЦТК Кребса, а надлишок ацетил-КоА переноситься в цитоплазму. Мембрана мітохондрій непроникна для ацетил-КоА, тому його доставляє в цитоплазму **цитратна човникова система (1 етап)**. Ацетил-КоА в цитоплазмі

використовується для синтезу жирних кислот, але безпосереднім субстратом для цього процесу є продукт його карбоксилювання – малоніл-КоА. Попередньо молекула ацетил-КоА під дією ферменту карбоксилази (кофермент – карбоксибіотин) перетворюється у малоніл-КоА (**2 етап**). Після утворення останнього синтез жирних кислот продовжується на синтазі жирних кислот (**3 етап**). Синтазу жирних кислот також називають пальмітоїлсинтазою, адже на ній синтезується вуглецевий скелет пальмітинової кислоти. Цей мультиферментний комплекс складається із двох ідентичних протомерів, кожний із яких складається із 7 структурнопов'язаних ферментів та ацилтранспортуючого білку (АСР – Acyl Carrier Protein). АСР має 2 вільні SH-групи, одна із них належить цистеїну і слугує для приєднання ацетил-КоА, а друга група - фосфопантотеїну для приєднання малоніл-КоА. Він забезпечує утворення жирних кислот шляхом послідовного подовження радикалу на два атоми карбону за рахунок малоніл-КоА. В першому циклі двовуглецевий фрагмент ацетил-КоА конденсується з двовуглецевим фрагментом малоніл-КоА і утворюється чотирьохвуглецевий радикал бутирилу. Утворений бутирил вступає в новий цикл і подовжується ще на два атоми карбону за рахунок малоніл-КоА. Далі цикли повторюються, поки не синтезується радикал пальмітинової кислоти (при його синтезі проходить 7 циклів), який під впливом тіоестерази відщеплюється від мультиферментного комплексу і перетворюється у вільну пальмітинову кислоту (*отже донором двох атомів карбону при синтезі пальмітинової кислоти є ацетил-КоА, а всіх інших – малоніл-КоА*). На пальмітоїлсинтазі одночасно може синтезуватись дві молекули пальмітату, адже цей ферментний комплекс складається з двох ідентичних протомерів.

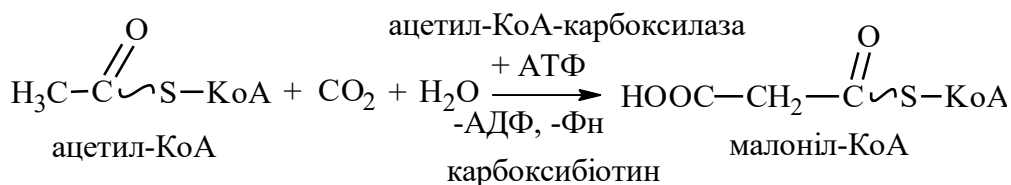
#### Етапи синтезу жирних кислот

**1 етап: транспорт ацетил-КоА із матриксу мітохондрій в цитоплазму.** Спочатку ацетил-КоА конденсується з оксалоацетатом з утворенням цитрату, який переходить з мітохондрій в цитоплазму, де цитратліаза розщеплює його до оксалоацетату і ацетил-КоА. Оксалоацетат відновлюється до малату, який переноситься з цитоплазми в мітохондрії, де відбувається його перетворення в оксалоацетат.



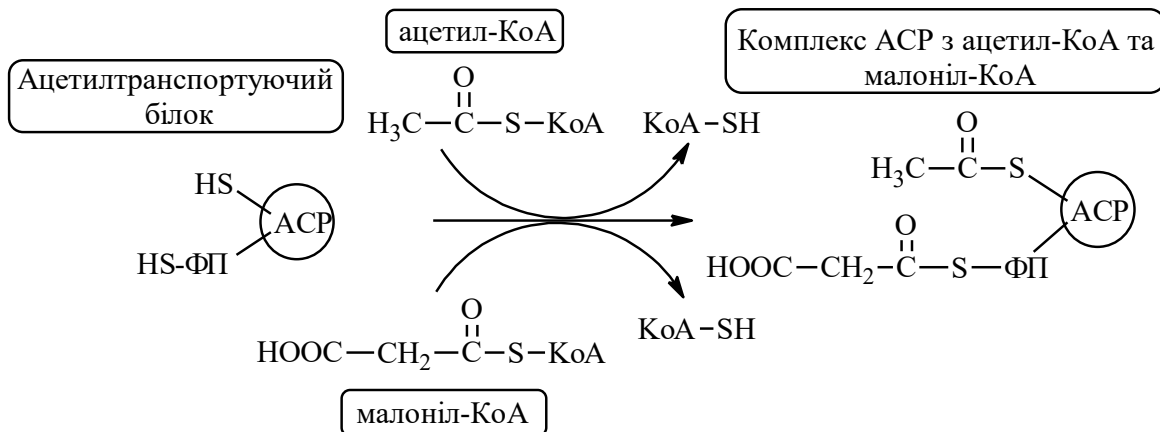
Човниковий механізм транспорту ацетил-КоА в цитоплазму

**2 етап: синтез малоніл-КоА із ацетил-КоА в цитоплазмі.** Безпосереднім субстратом для синтезу жирних кислот є не ацетил-КоА, а **малоніл-КоА**, який утворюється в реакції карбоксилювання ацетил-КоА за участі **ацетил-КоА-карбоксилази**, коферментом якої є карбоксибіотин.

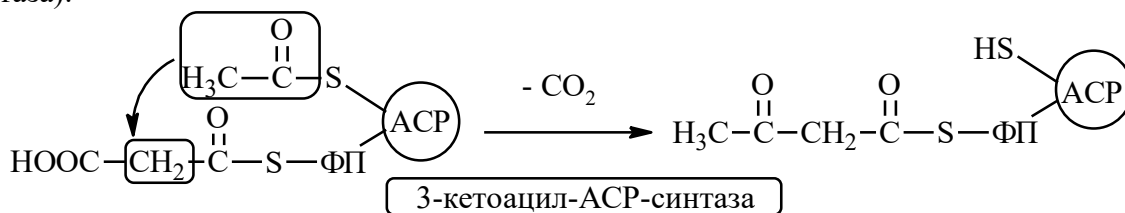


**3 етап: реакції синтезу жирних кислот, які проходять на синтазі жирних кислот.**

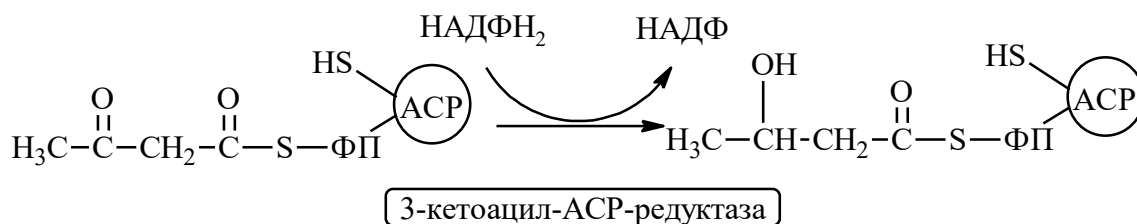
1. Послідовна взаємодія ацетил-КоА та малоніл-КоА з АСР.



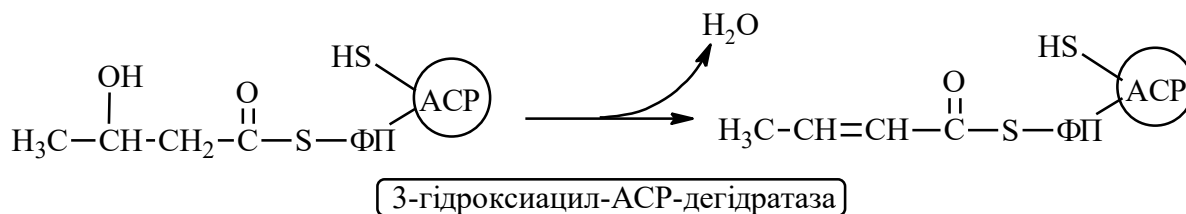
2. Декарбоксилювання малонільної групи та перенесення ацетильної групи з утворенням ацетоацетильного похідного зв'язаного з фосфопантотеїном (фермент 3-кетоацил-АСР-синтаза):



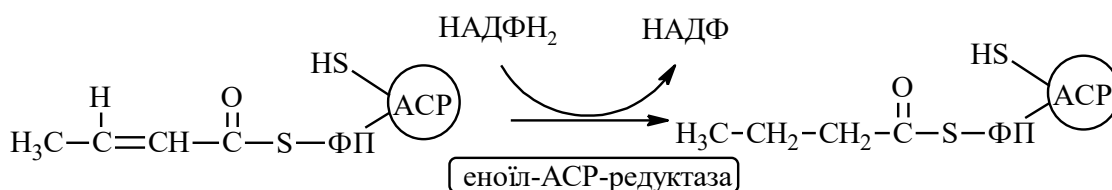
3. Відновлення кетогрупи до 3-гідроксибутирил-АСР НАДФН<sub>2</sub>-залежною 3-кетоацил-АСР-редуктазою:



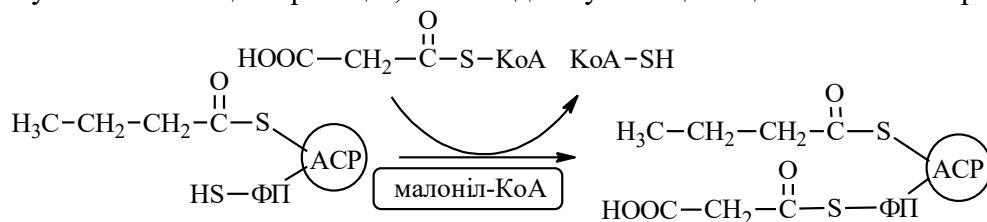
4. Дегідратація 3-гідроксиацил-АСР-дегідратазою до транс-бутеноїл-АСР.



5. Відновлення транс-бутеноїлу еноїл-АСР-редуктазою до бутирил-АСР



Для подальшої елонгації бутирильна група переноситься на SH-групу цистеїну АСР, а до звільненого HS-фосфопантотеїну приєднується нова молекула малоніл-КоА. Так започатковується новий цикл реакцій, який подовжує ланцюг ще на 2 атоми карбону:



Внаслідок 7 синтетичних циклів утворюється пальмітинова кислота (C<sub>16</sub>), яка відщеплюється від АСР:

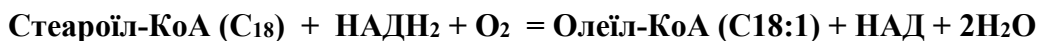


Таким чином, для реакцій синтезу жирних кислот потрібні ацетил-КоА, відновник НАДФН<sub>2</sub> та АТФ. Джерелами НАДФН<sub>2</sub> є такі реакції:

1. НАДФ-залежне декарбоксилювання малату до пірувату за участі малік-ферменту;
2. глюкозо-6-фосфат- і 6-фосфоглюконатдегідрогеназні реакції пентозного циклу;
3. НАДФ-залежна ізоцитратдегідрогеназна реакція в цитозолі.

**Елонгація насичених жирних кислот.** З пальмітату можуть синтезуватись жирні кислоти з довшим ланцюгом. В печінці таким чином утворюється стеарат (C<sub>18</sub>), а в мозку - C<sub>22</sub> і C<sub>24</sub> жирні кислоти, які входять до сфінголіпідів. В ендоплазматичному ретикулумі подовження ланцюга жирних кислот на два атоми карбону відбувається за рахунок малоніл-КоА, тоді як в мітохондріях – за рахунок ацетил-КоА.

**Утворення ненасичених жирних кислот.** Утворення подвійних зв'язків в радикалах жирних кислот (десатурація) проходить в мікросомах за участі ферментів десатураз жирних кислот, молекулярного кисню, НАДФН, вітаміну Е та цитохрому b<sub>5</sub>. Вказані ферменти можуть утворювати подвійні зв'язки лише до 9 атому карбону. **Тому в організмі людини можуть синтезуватись лише моноєнові кислоти - пальмітоолеїнова і олеїнова.**



**Есенціальні (незамінні) ненасичені жирні кислоти** - лінолева (C<sub>18</sub>:2), γ- і α-ліноленові (C<sub>18</sub>:3) кислоти мають один подвійних зв'язків, який розташований дистальніше 9 атому карбону, тому ці кислоти в організмі не синтезуються і повинні надходити з їжею (їх основне джерело – рослинні олії та риб'ячий жир). В організмі із лінолевої та γ-ліноленової кислоти в обмеженій кількості може синтезуватись арахідонова кислота (C<sub>20</sub>:4): ланцюг цих кислот подовжується за рахунок малоніл-КоА, а додаткові подвійні зв'язки утворюються десатуразами. Лінолева, ліноленова та арахідонова кислоти об'єднані під поняттям вітамін F.

**Регуляція біосинтезу жирних кислот.** Регуляторним ферментом синтезу жирних кислот є **ацетил-КоА-карбоксилаза**. Активність цього ферменту регулюється двома шляхами: а) *алостерична регуляція* – активатор **цитрат**, інгібітори – **пальмітоїл-КоА і стеароїл-КоА**. Накопичення цитрату свідчить, що ЦТК перевантажений енергетичним паливом і доцільно депонувати енергію у вигляді жирних кислот. Пальмітоїл-КоА і стеароїл-КоА інгібують утворення жирних кислот за принципом зворотного зв'язку; б) *ковалентна модифікація* - фосфорилювання і дефосфорилювання. Активує ацетил-КоА-карбоксилазу шляхом дефосфорилювання - **інсулін**, а інгібують шляхом фосфорилювання – **адреналін та глюкагон**. Синтез жирних кислот активний в абсорбтивний період.

в) *регуляція експресії ацетил-КоА-карбоксилази*: посилення синтезу цього ферменту має місце при зростанні частки вуглеводів та зменшенні частки жирів в харчовому раціоні.

**Біологічне значення жирних кислот:** 1) **енергетичне:** окиснення жирних кислот супроводжується вивільненням значної кількості енергії; 2) **пластичне:** входять до складу фосфоліпідів біомембран; 3) **регуляторне:** поліненасичені жирні кислоти

(лінолева, ліноленова, арахідонова та ін.). є попередниками фізіологічно-активних речовин (ейкозаноїдів): простагландинів, простациклінів, лейкотрієнів, тромбоксанів, які регулюють тонус судин, скоротливість гладеньких м'язів, агрегацію тромбоцитів, є модуляторами запалення та алергії.

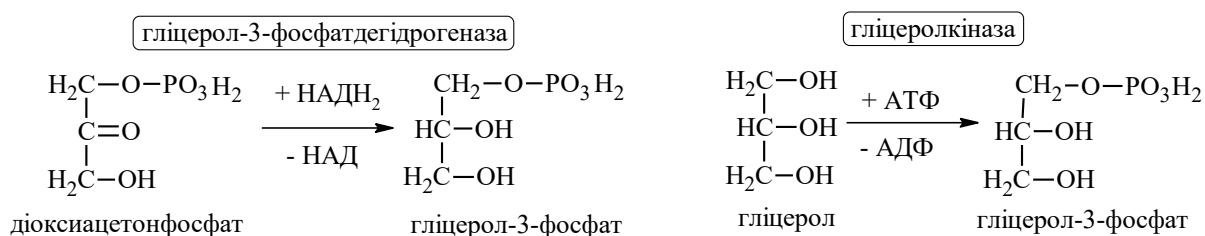
#### 4.2. Синтез нейтральних жирів (триацилгліцеролів).

**Внутрішньоклітинна локалізація:** цитоплазма.

**Топічна локалізація:** найбільш інтенсивно проходить в жировій тканині, молочній залозі під час лактації, менше в печінці, нирках, кишечнику, м'язах та інших тканинах.

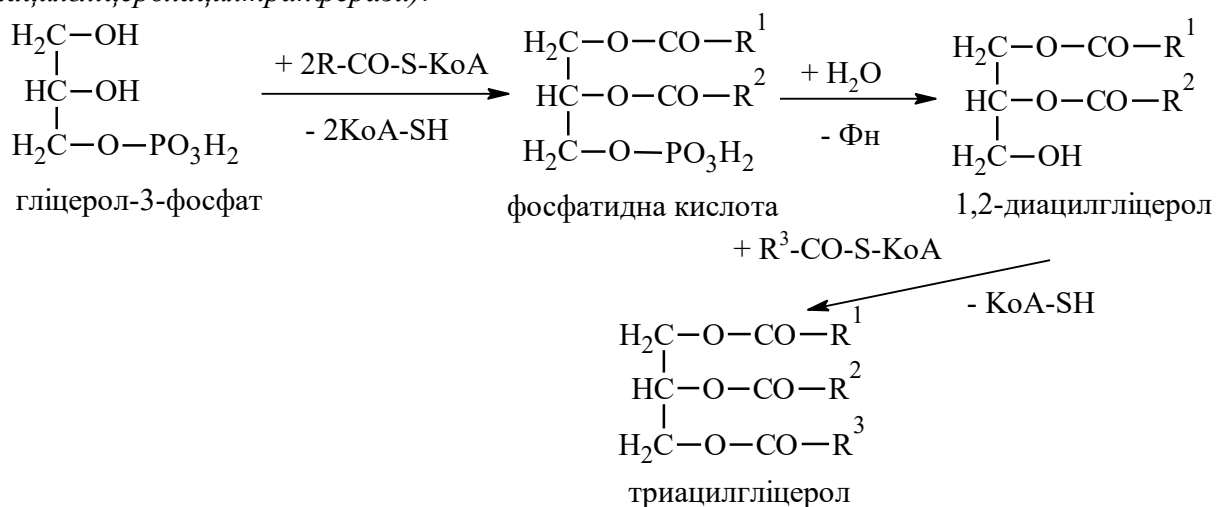
**Механізм:** Субстратами для синтезу молекули жиру є гліцерол-3-фосфат та жирні кислоти (у вигляді ацил-КоА). Спочатку утворюється молекула гліцерол-3-фосфату (**1 етап**), до якої далі приєднуються дві молекули ацил-КоА з утворенням фосфатидної кислоти (**2 етап**), далі від фосфатидної кислоти відщеплюється залишок фосфорної кислоти і приєднується третя молекула ацил-КоА (**3 етап**).

**1 етап. Утворення гліцерол-3-фосфату** відбувається 2 шляхами: 1) відновленням діоксиацетонфосфату (метаболіту гліколізу) за участі гліцерол-3-фосфатдегідрогенази та НАДН (відбувається в жировій тканині, м'язах, печінці); 2) фосфорилуванням вільного гліцеролу (його джерелом є харчові ліпіди) за участі АТФ та гліцеролкінази (відбувається в печінці, молочній залозі, нирках).



**2 етап. Утворення фосфатидної кислоти:** до гліцерол-3-фосфату послідовно приєднуються в 1-му та 2-му положенні 2 молекули активованих жирних кислот (ацил-КоА) за участі ацилтрансферази і утворюється спочатку лізофосфатидна кислота (1-ацилгліцерол-3-фосфат), а потім основний посередник тригліцеридів - фосфатидна кислота (1,2-діацилгліцерол-3-фосфат).

**3 етап. Утворення триацилгліцеролу:** від фосфатидної кислоти відщеплюється фосфатний залишок (за участі *фосфатидатфосфогідролази*) і до утвореного 1,2-діацилгліцеролу приєднується третя жирна кислота (за участі *діацилгліцерилацилтрансферази*).



**Регуляція синтезу жирів.** Жири головним чином синтезуються з вуглеводів, адже процеси окиснення глюкози постачають необхідні речовини для синтезу жирних кислот та гліцерол-3-фосфату: діоксиацетонфосфат, ацетил-КоА, НАДН<sub>2</sub> та НАДФН<sub>2</sub>, АТФ. Крім того жири можуть утворюватись з продуктів перетравлення харчових ліпідів (гліцеролу і

жирних кислот). Утворення жирів в печінці та жировій тканині має деякі відмінності. У жировій тканині синтез триацилгліцеролів відбувається тільки в абсорбтивний період, при надходженні великої кількості глюкози в адипоцити. Натомість, у печінці утворення жирів відбувається з вуглеводів та продуктів перетравлення харчових ліпідів у абсорбтивний та постабсорбтивний періоди.

Стимулює синтез жирів в адипоцитах **інсулін** за рахунок активації надходження глюкози в клітини, збільшення активності ферментів гліколізу, пентозофосфатного шляху та синтезу жирних кислот. Глюкагон та адреналін, навпаки, активують мобілізацію жирів з жирової тканини (ліполіз). Швидкість синтезу жирів в печінці переважно залежить від складу харчового раціону.

**Біологічне значення.** Молекули жирів в адипоцитах об'єднуються в жирові краплі, які не містять води, і є найбільш компактною формою депонування енергетичного палива в організмі.

#### 4.3. Біосинтез гліцерофосфоліпідів (фосфогліцеридів).

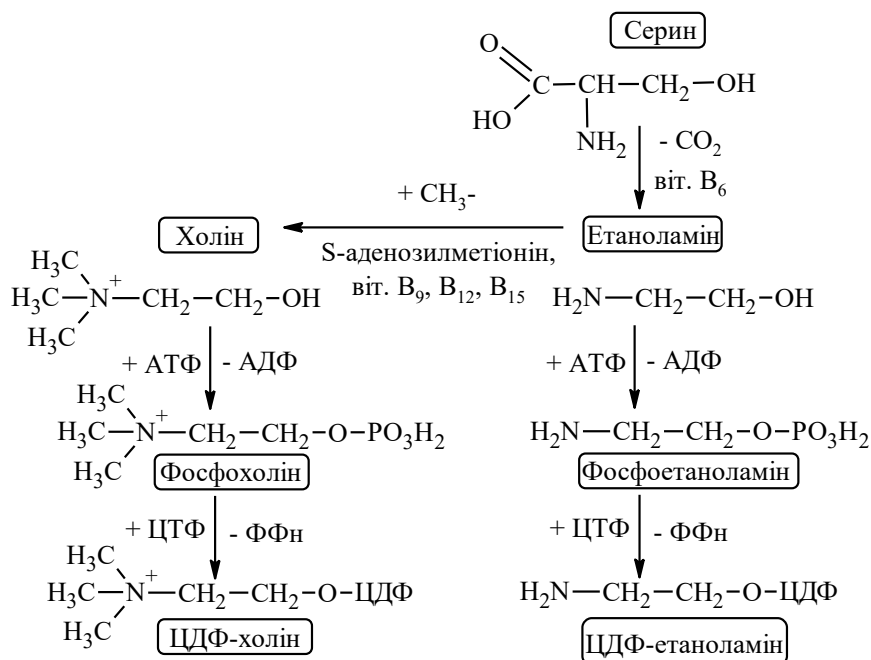
**Внутрішньоклітинна локалізація:** цитоплазма.

**Топічна локалізація:** найбільш інтенсивно проходить в печінці, альвеолах легень та інших тканинах.

**Механізм:** попередником гліцерофосфоліпідів є фосфатидна кислота, тому до моменту її утворення шляхи синтезу структурних ліпідів та нейтральних жирів співпадають. Далі фосфатидна кислота гідролізується фосфатазою до 1,2-діацилгліцеролу. Останній приєднує аміносполуку – холін, етаноламін або серин (їх донорами є відповідне ЦДФ-похідне) і утворюється гліцерофосфоліпід.

#### Утворення ЦДФ-похідних аміносполук

Спершу відбувається фосфорилювання аміносполук і утворюються їх активні форми фосфохолін та фосфоетаноламін відповідно. Останні взаємодіють з ЦТФ і утворюються транспортні форми - ЦДФ-холін та ЦДФ-етаноламін. Слід зауважити, що аміносполука етаноламін може утворюватись при декарбоксилуванні амінокислоти серину (за участі вітаміну В<sub>6</sub>), а холін – при метилуванні етаноламіну (за участі S-аденозилметіоніну, вітамінів В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>15</sub>)



#### Утворення гліцерофосфоліпідів

**1. Фосфатидилхолін утворюється** двома шляхами: 1) спочатку холін активується за участі АТФ і перетворюється на фосфохолін, який взаємодіє з ЦТФ з утворенням ЦДФ-холіну. ЦДФ-холін переносить фосфохолінову групу на молекулу 1,2-діацилгліцеролу; 2)







## Катаболізм сфінголіпідів

**Внутрішньоклітинна локалізація:** лізосоми.

**Топічна локалізація:** проходить у більшості тканинах, особливо в головному мозку.

**Механізм. Розпад сфінгом'єлінів** здійснюється за участі сфінгом'єлінази (відщеплює від сфінгом'єліну фосфохолін і утворюється керамід) та керамідази (викликає розщеплення кераміду до сфінгозину та жирної кислоти). **Розпад глікофінголіпідів** проходить за участі екзоглікозидаз (відщеплюють дистальні олігосахаридні залишки від глікофінголіпідів), ендоглікозидаз (відщеплюють керамід від олігосахаридного залишку) та керамідази.

**Патологія обміну сфінголіпідів. Сфінголіпідози (лізосомальні хвороби)** – це захворювання, які характеризуються генетичним дефектом ферментів розпаду сфінголіпідів. За цих умов відмічається накопичення сфінголіпідів в лізосомах, що веде до «набухання» останніх. Сфінголіпідиди найчастіше накопичуються в печінці, селезінці, головному мозку, що веде до збільшення цих органів в розмірах та порушення їх функцій. Найбільш поширеними є такі сфінголіпідози:

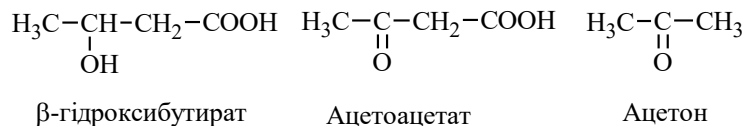
**Хвороба Німана-Піка** – сфінголіпідоз, спричинений порушенням синтезу сфінгом'єлінази, що супроводжується накопиченням у головному мозку, селезінці та печінці сфінгом'єліну. Хвороба призводить до затримки психічного розвитку та смерті в ранньому дитячому віці.

**Хвороба Тея-Сакса (гангліозидоз GM<sub>2</sub>)** – генетична хвороба, спричинена дефектом у синтезі N-ацетилгексозамінідази (або гексозамінідази), що веде до накопичення гангліозиду GM<sub>2</sub> (гангліозид «G», що містить один «M-топо» залишок сілової кислоти; цифра в нижньому індексі визначає специфічну послідовність вуглеводів у гангліозиді) в головному мозку. Хвороба проявляється затримкою розумового розвитку, сліпотою, неврологічними розладами, макроцефалією; смерть хворих дітей звичайно настає у віці 3-4 років. Цей сфінголіпідоз найбільш поширений серед етнічних євреїв – вихідців із Центральної та Східної Європи, де частота хвороби, зокрема в популяції єврейського населення США, досягає 1 випадку на 3600 новонароджених.

**Гангліозидоз GM<sub>1</sub>** – сфінголіпідоз, спричинений порушенням синтезу β-галактозидази, що веде до накопичення гангліозиду GM<sub>1</sub> у нервовій системі. За клінічною картиною цей гангліозидоз близький до хвороби Тея - Сакса.

**Хвороба Гоше (глюкоцереброзидний ліпідоз)** – сфінголіпідоз, обумовлений дефіцитом глюкоцереброзидази. При цьому відбувається накопичення глюкоцереброзидів в ретикуло-ендотеліальній системі. Патологія має поліморфну клінічну картину і проявляється збільшенням печінки, селезінки, ураженням кісткової тканини, нейропатіями.

**5. Обмін кетонових тіл. Кетонові тіла** – це недоокиснені продукти розпаду жирних кислот та кетогенних амінокислот. До них відносяться β-гідроксибутират, ацетоацетат та ацетон.



Нормальний вміст кетонових тіл в сироватці крові становить 0,034-0,43 ммоль/л, а їх екскреція з сечею – до 40 мг/добу.

**Біологічне значення кетонових тіл.**

1. Енергетичне: кетонові тіла – джерело альтернативного палива в організмі для серця, нирок, скелетних м'язів та головного мозку.
2. Анаболічне: ацетон використовується в глюконеогенезі; із ацетоацетату можуть синтезуватись жирні кислоти, жири, холестерин, стероїдні гормони.

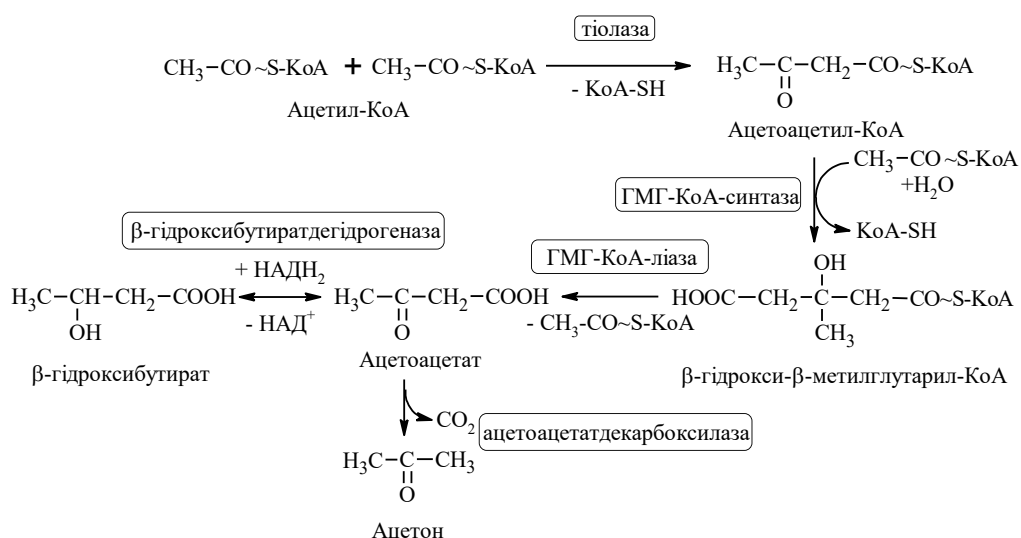
## 5.1. Кетогенез – синтез кетонових тіл.

**Внутрішньоклітинна локалізація:** в мітохондріях

**Топічна локалізація:** лише в гепатоцитах

**Механізм кетогенезу:** кетонові тіла утворюються із ацетил-КоА. Спершу відбувається конденсація двох молекул ацетил-КоА за участі тіолази з утворенням ацетоацетил-КоА. До останнього приєднується третя молекула ацетил-КоА і синтезується гідроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) за участі ензиму ГМГ-КоА-синтази. Від ГМГ-КоА за участі ліази відщеплюється одна молекула ацетил-КоА і утворюється перше кетонове тіло – ацетоацетат, яке є попередником ацетону (утворюється в реакції декарбоксилювання ацетоацетату) та β-гідроксибутирату (утворюється в реакції НАДН-залежного відновлення ацетоацетату).

### Реакції кетогенезу



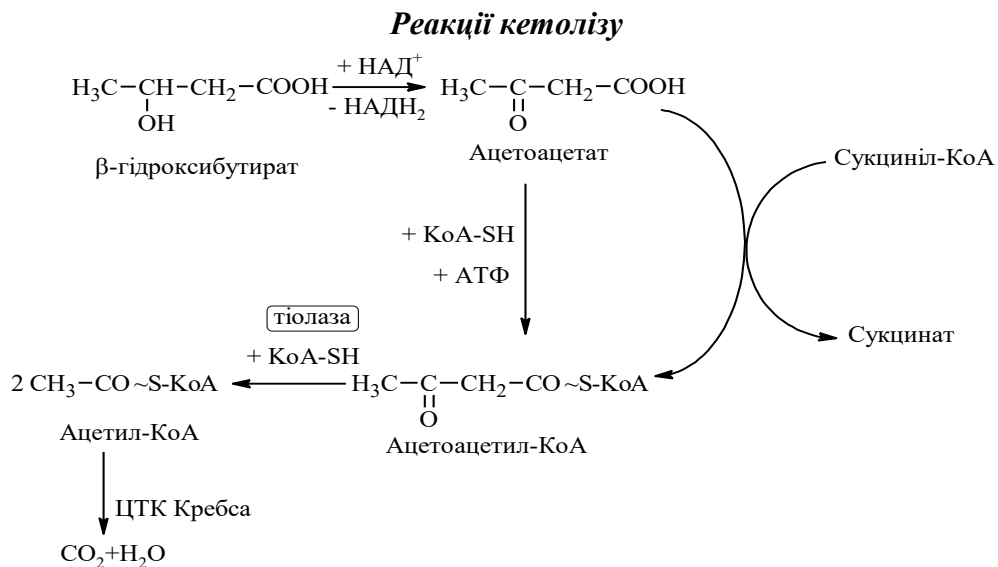
**Регуляція кетогенезу.** Регуляторним ферментом є ГМГ-КоА-синтаза, активність якої зростає під впливом адреналіну, глюкагону та високих концентрацій жирних кислот, а зменшується – під впливом інсуліну та високих концентрацій вільного КоА. **Кетогенні фактори:** посилюють синтез кетонових тіл та активують ліполіз. Це високожирова дієта, харчовий дефіцит вуглеводів, голодування, важка фізична праця, підвищена температура тіла, інтоксикації, цукровий діабет (дефіцит інсуліну), надлишок контрінсулярних гормонів, (адреналіну, глюкагону, глюкокортикоїдів), застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статици - інгібітори синтезу холестерину), кетогенні амінокислоти. **Антикетогенні фактори:** гальмують кетогенез та посилюють утилізацію кетонових тіл. Це збалансоване харчування, глюкоза, інсулін, глюкогенні амінокислоти.

## 5.2. Кетоліз – це процес розпаду кетонових тіл до $\text{CO}_2$ та $\text{H}_2\text{O}$ з виділенням енергії.

**Внутрішньоклітинна локалізація:** мітохондрії.

**Топічна локалізація:** кетоліз проходить в багатьох органах (серце, нирки, скелетні м'язи та головний мозок), **крім печінки**.

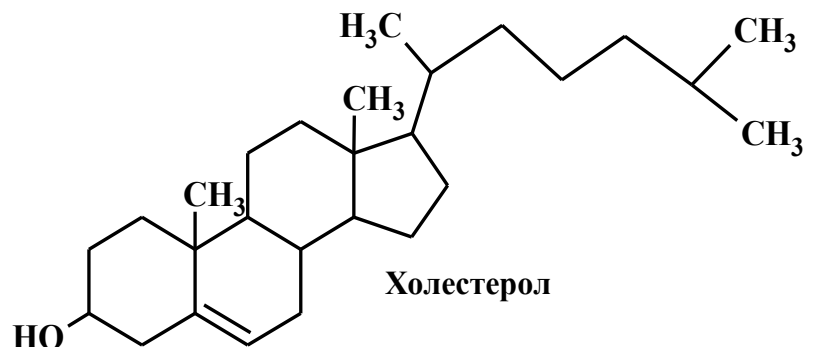
**Механізм.** Спершу β-гідроксибутират окиснюється до ацетоацетату, який активується до ацетоацетил-КоА (шляхом його взаємодії з сукциніл-КоА чи в реакції з  $\text{CoA-SH}$  та АТФ). Останній під впливом тіолази руйнується до двох молекул ацетил-КоА, які повністю окиснюються в ЦТК Кребса до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$ .



**Метаболізм кетонів в умовах патології.** При голодуванні і цукровому діабеті рівень кетонів різко підвищується в крові (кетонемія) та сечі (кетонурія). Причинами кетонемії є наступні: 1) **посилення ліполізу** (голодування, дефіцит інсуліну та ін.). За цих умов зростає вміст жирних кислот, окиснення яких супроводжується утворенням високих кількостей ацетил-КоА. Останній не встигає повністю окиснитись до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$ , тому частина його перетворюється на кетонів тіла. 2) **зменшення вмісту в клітині оксалоацетату** викликає пригнічення окиснення ацетил-КоА в ЦТК Кребса (адже ацетил-КоА входить в ЦТК тільки після конденсації з оксалоацетатом). Зменшення вмісту оксалоацетату відмічається при гіперамоніемії (оксалоацетат використовується на взаємодію з аміаком), дефіциті інсуліну (зменшується інтенсивність гліколізу, що веде до зниження вмісту пірувату – основного субстрату для синтезу оксалоацетату). Зростання вмісту кетонів тіл в крові супроводжується кетоацидозом (зміщенням рН в кислу сторону), що небезпечно для життя.

## 6. Метаболізм холестеролу.

Холестерол - циклічний мононенасичений одноатомний спирт, похідне циклопентанпергідрофенантр ену. Всього в організмі міститься приблизно 140 г холестеролу: із них 90% - в середині клітин, а 10% - в крові. Нормальний вміст загального холестеролу в сироватці крові становить 3,5-5,0 ммоль/л.



**Біологічне значення холестеролу.** **Позитивне:** 1.

Холестерол - компонент і стабілізатор біологічних мембран. 2. Попередник в синтезі: а) жовчних кислот; б) стероїдних гормонів (кортикостероїдних і статевих), в) вітаміну  $\text{D}_3$ .

**Негативне:** 1. Похідне холестеролу - метилхолантрен є канцерогеном; 2. Високі концентрації холестеролу в крові є фактором ризику розвитку атеросклерозу.

**6.1. Біосинтез холестеролу.** За добу людина синтезує 0,5 - 1,0 г холестеролу, з їжею надходить до 1 г.

**Внутрішньоклітинна локалізація:** цитоплазма та ендоплазматичний ретикулум.



### Хімічний склад основних класів ліпопротеїнів сироватки крові людини

Клас ліпопротеїнів	Щільність, г/мл	Діаметр частинки, нм	Білок, %	Ліпіди всього %	Частка окремих ліпідів, %			
					Жири	Холестерол		Фосфоліпіди
						Всього	Ефіри холестеролу	
Хіломікрони	<0,95	100-1000	1-2	98-99	88	4	3	8
ЛПДНЩ	0,95-1,006	25-75	7-10	90-93	57	23	15	20
ЛПНЩ	1,019-1,063	20-28	≈21	≈79	14	58	48	28
ЛПВЩ	1,063-1,210	5-13	≈45	≈55	18	38	30	44

#### Характеристика основних класів ліпопротеїнів

**1. Хіломікрони (ХМ)** утворюються в слизовій тонкого кишечника при ресинтезі ліпідів і транспортують екзогенні (харчові) триацилгліцероли через лімфу у кров, потім у жирову тканину й печінку, серце, легені і інші органи.

**2. Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ)** утворюються в печінці і частково в кишечнику, дозрівають в крові і транспортують в органи ендogenous триацилгліцероли (синтезовані печінкою на “експорт”). ХМ та ЛПДНЩ разом переносять за добу 70-150 г жирів. В ендотелії судин є ліпопротеїніліпаза, яка гідролізує ці ліпопротеїни. Внаслідок цього утворюються ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ) та вивільняються вільні жирні кислоти і гліцерол, які проникають в клітини.

**3. Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)** утворюються з ЛППЩ під дією печінкової ліпази, яка вилучає з них триацилгліцероли. В печінці вони збагачуються на холестерол. ЛПНЩ транспортують в різні органи холестерол, синтезований печінкою на «експорт». Клітини позапечінкових органів містять рецептори для ЛПНЩ, які забезпечують проникнення холестеролу з ЛПНЩ в середину клітини. Високі рівні ЛПНЩ є важливим фактором ризику атеросклеротичного ураження судин, оскільки вони збільшують вміст холестеролу в стінках судин.

**4. Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)** утворюються в печінці, частково в кишечнику і містять багато білка, фосфоліпідів, ефірів холестеролу. Останні утворюються за участю лецитин:холестеролацилтрансферази (ЛХАТ), яка переносить жирну кислоту з фосфатидилхоліну на гідроксигрупу холестеролу. ЛПВЩ забирають надлишок холестеролу з судин і транспортують його в печінку, тому вважаються антиатерогенними. Крім того вони транспортують фосфоліпіди. Зниження їх рівня є фактором ризику ураження судин, а люди з високим рівнем, навпаки, живуть довше.

**8. Регуляція ліпідного обміну.** Обмін ліпідів регулюється центральною нервовою системою. Симпатична нервова система посилює розпад ліпідів, адже стимулює виділення катехоламінів (**адреналіну і норадреналіну**), які стимулюють ліполіз через активацію аденілатциклази (аналогічно діє **глюкагон**). **Статеві гормони, глюкокортикоїди та тиреоїдні гормони** діють через відповідні цитоплазматичні рецептори в адипоцитах та стимулюють синтез триацилгліцеролліпази, **соматотропін та АКТГ** стимулюють утворення аденілатциклази.

**Інсулін** гальмує ліполіз та вивільнення жирних кислот за рахунок двох механізмів: а) зменшення рівня цАМФ через активацію фосфодіестерази; б) збільшення проникності мембран адипоцитів для глюкози: надходження глюкози в жирову тканину запускає

процеси синтезу жирів з глюкози і переключає метаболізм жирних кислот на їх використання в реакціях синтезу тригліцеридів.

**9. Ліпотропні фактори** – це фактори, які запобігають жировому переродженню печінки за рахунок: а) посилення утилізації тригліцеридів, наприклад, карнітин стимулює окиснення жирних кислот; б) переключення обміну ліпідів в печінці з синтезу тригліцеридів на синтез фосфоліпідів; так діють холін, метіонін, вітаміни В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>15</sub>; в) збалансованого харчування по білкам (сприяє утворенню ЛПДНЩ та попереджує накопичення жирів у печінці), вуглеводам (попереджує надмірний синтез жирів в гепатоцитах) та жирам.

**Ліпогенні фактори** – це фактори, які викликають накопичення тригліцеридів в печінці. До них відносять: а) печінкові отрути: ССl<sub>4</sub>, органічні розчинники, етанол (викликають пошкодження білків і тому порушується формування ЛПДНЩ, що веде до накопичення жирів в печінці); б) дефіцит холіну, метіоніну, вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>15</sub> викликає пригнічення синтезу фосфоліпідів та посилення утворення жирів; в) нестача в харчуванні білків (порушує формування ЛПДНЩ, що веде до накопичення жирів в печінці), надлишок вуглеводів (посилює синтез жирів у гепатоцитах) та жирів; г) дефіцит карнітину (пригнічується окиснення жирних кислот та посилюється їх використання на синтез жирів); д) цукровий діабет (за умов дефіциту інсуліну в жировій тканині посилюється ліполіз, утворюється надлишок жирних кислот, які виходять в кров, захоплюються печінкою і перетворюються в гепатоцитах на жири).

## 10. Патологія ліпідного обміну.

**Атеросклероз** – хронічне захворювання, яке характеризується відкладанням холестеролу в інтимі судин з утворенням атеросклеротичних бляшок, що веде до звуження судин та порушення кровопостачання органів. Проявом атеросклерозу є ішемічна хвороба серця, ішемія головного мозку та ін. Причинами розвитку атеросклерозу є наступні: 1) збільшення вмісту холестерину в сироватці крові більше 5,0 ммоль/л – гіперхолестеринемія; 2) збільшення вмісту атерогенних ліпопротеїнів низької щільності та зменшення рівня антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (альфа-холестерин менше 1,1 ммоль/л); 3) порушення структури ліпопротеїнів низької щільності під впливом активних форм кисню; 4) пошкодження ендотелію судин. Перераховані чинники сприяють відкладанню холестерину в інтимі судин з утворенням атеросклеротичної бляшки. З метою профілактики та лікування атеросклерозу використовують **антиатеросклеротичні препарати**, серед яких важливе місце належать статинам (симвастатин, ловастатин, розувастатин), які пригнічують активність ГМГ-КоА-редуктази і тому зменшують утворення холестерину.

**Жовчнокам'яна хвороба** – це хронічне захворювання, яке характеризується утворенням каменів у жовчному міхурі внаслідок осадження компонентів жовчі (холестеролу, білірубіну). Холестерол в жовчі знаходиться в солюбілізованому стані завдяки утворенню міцел з жовчними кислотами, фосфоліпідами та білками. Зростання вмісту холестеролу та зменшення кількості жовчних кислот, фосфоліпідів та білків порушує колоїдну стабільність жовчі і спричиняє випадіння кристалів холестеролу. Слід зауважити, що жовчнокам'яна хвороба частіше зустрічається у жінок, адже естрогени пригнічують синтез жовчних кислот. На ранніх стадіях жовчнокам'яної хвороби, при невеликих каменях, для лікування використовують препарати жовчних кислот (хено- та урсодезоксихолеву кислоти). Лікувальна дія цих препаратів ґрунтується на їх здатності стабілізувати холестерол у формі міцели, пригнічувати синтез холестеролу та розчиняти жовчні камінці.

**Ожиріння** – це захворювання, яке характеризується збільшенням маси тіла більш, ніж на 20% від ідеальної маси для даного віку - індекс маси тіла (ІМТ) вище 30 ( $ІМТ = \frac{\text{маса тіла}}{\text{ріст}^2} \text{ кг/м}^2$ , норма 18-25). При ожирінні збільшується кількість жирових клітин

(адипоцитів) або їх розмір. Загальна маса нейтральних жирів в організмі людини за умов ожиріння може досягати значних кількостей. Ожиріння розвивається внаслідок надмірного надходження та посиленого біосинтезу нейтральних жирів (та інших біомолекул, які можуть перетворюватися в жири), що значно перевищує реальні енергетичні потреби організму в цих видах метаболічного палива. Особливо несприятливе значення для розвитку ожиріння має постійне надмірне надходження з продуктами харчування вуглеводів (особливо глюкози та фруктози) у кількостях, більших за ті, що безпосередньо окиснюються в клітинах і можуть депонуватися у вигляді резервів глікогену. Розрізняють первинне (спадкове) та вторинне (набуте, ендокринне) ожиріння. Однією з причин **первинного ожиріння** є абсолютна або відносна недостатність лептину (гормону, який знижує потяг до їжі та посилює ліполіз). Абсолютна недостатність лептину виникає при дефекті гену, який забезпечує його продукцію, а відносна недостатність - при дефектах рецепторів до лептину. **Вторинне ожиріння** часто виникає на тлі ендокринної патології, при надлишку глюкокортикоїдів, інсуліну, дефіциті тиреоїдних гормонів, статевих гормонів, соматотропного гормону та ін.

## МЕТАБОЛІЗМ ПРОСТИХ БІЛКІВ І АМІНОКИСЛОТ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

**I. Харчове значення білків.** Добова потреба в білках – 80-100 г. Енергетична цінність 1 г білка складає 4,2 ккал (17,6 кДж). Розрізняють повноцінні та неповноцінні білки.

**Повноцінними є білки**, які містять усі незамінні амінокислоти в достатній кількості. Такі білки легко засвоюються, а за амінокислотним складом вони подібні до складу ендогенних білків. Еталоном повноцінного білка є білок курячого яйця. Повноцінними вважаються білки тваринного походження, деяких бобових культур та картоплі. Решта білків рослинного походження відносяться до неповноцінних. При раціональному поєднанні кількох неповноцінних білків можна повністю забезпечити організм незамінними амінокислотами.

**"Закон мінімуму"** - синтез білка обмежується тією незамінною амінокислотою, яка надходить в організм у мінімальній кількості. До **незамінних амінокислот**, тобто тих які не синтезуються в організмі, відносять лей, ліз, іле, фен, тре, три, мет, вал; до умовно незамінних (незамінних для дітей) - арг та гіс - синтезуються в недостатніх кількостях. Решта амінокислот є замінними. У дітей, що харчуються переважно рослинною їжею, часто виникає захворювання, пов'язане з білковою недостатністю - квашіоркор (проявляється затримкою росту, недокрів'ям, ураженням печінки та нирок, порушенням секреції травних соків та травлення білків).

**Динамічний стан білків** - це сукупність процесів розпаду і синтезу білків. За добу у дорослої людини руйнується і утворюється біля 400 г білків і ці процеси врівноважені.

**Показники динамічного стану білків:**

**Період напіврозпаду** - час, за який проходить розпад половини будь-якого білка. Так, період напіврозпаду IgG складає 15-20 діб; альбуміну - 7 діб. Гемоглобін існує (як й еритроцит) 90-120 діб. Білки сполучної тканини руйнуються повільно – за кілька років.

**Білковий коефіцієнт (БК)** - це кількість грамів білка, що містить 1,0 азоту. Білок містить 16% азоту. Тому  $БК = 100:16 = 6,25$ . Отже, 1 г азоту міститься в 6,25 г білка.

Для визначення кількості білка, що надходить в організм, знаходять кількість азоту в їжі і множать на білковий коефіцієнт - 6,25. При цьому слід враховувати, що азот, який виводиться з каловими масами не бере участі в обміні речовин і він враховується при підрахунку.



2. **Коефіцієнт зношування Рубнера** – це кількість білка, яка при безбілковій дієті розпадається за добу. Він складає 25-28 г/добу. На основі цього коефіцієнту були прийняті:

- **Білковий мінімум** - це найменша кількість білка в добовому раціоні, яка забезпечує азотисту рівновагу. Він дорівнює приблизно 35 г/добу, або 0,5 г/кг маси тіла. Це більше ніж коефіцієнт зношування. Ця поправка обумовлена тим, що екзогенні білки засвоюються не повністю, а їх амінокислотний склад не повністю відповідає потребам організму.

- **Білковий оптимум** (згідно сучасної термінології – безпечний рівень потреби в білках) – кількість білка в раціоні, яка забезпечує не тільки азотисту рівновагу, але й добре самопочуття, максимальну працездатність і стійкість до несприятливих факторів. Він складає 80-100 г/добу.

**Азотистий баланс** - це різниця між кількістю азоту, що надходить в організм з їжею та кількістю азоту, що виділяється з організму в складі продуктів розпаду. Розрізняють:

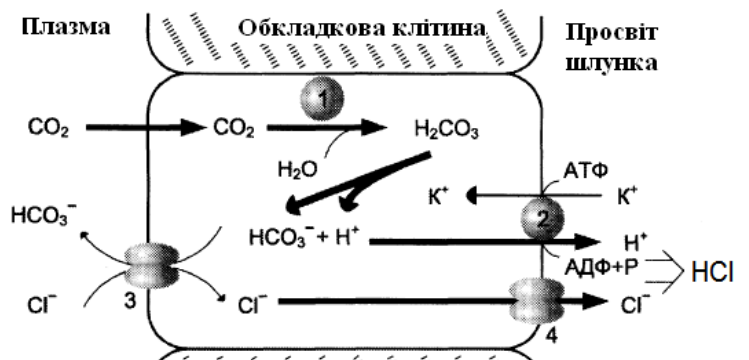
- **Позитивний азотистий баланс** (кількість азоту, що надходить в організм перевищує кількість виведеного з організму) – може бути у дітей, що ростуть, вагітних жінок, після припинення голодування, у період одужання тощо.

- **Негативний азотистий баланс** (кількість азоту, що надходить в організм, нижча кількості азоту виведеного з організму) – відмічається у людей похилого віку, після пологів, під час загального або білкового голодування, при важких захворюваннях тощо.

- **Азотиста рівновага** (кількість азоту, що надходить в організм дорівнює кількості виведеного) – характерна для дорослих здорових людей.

**II. Перетравлення білків.** Біологічна роль травлення білків полягає в їх розщепленні до амінокислот, завдяки чому білки втрачають свою видову, тканинну та антигенну специфічність.

У ротовій порожнині білки не розщеплюються. У шлунку розщепленню білків сприяє наявність кислого середовища та протеолітичних ферментів. Кисле середовище (рН=1,5-2,5) створюється соляною кислотою, яка є продуктом взаємодії іонів водню та хлору, що секретуються обкладковими клітинами слизової оболонки.



Донором протонів для утворення HCl є вугільна кислота. Вона утворюється з CO<sub>2</sub>, який дифундує з крові та H<sub>2</sub>O за участю карбоангідрази. Дисоціація H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> приводить до утворення: а) **бікарбонат-аніону**, який за участю спеціальних переносників переходить у плазму в обмін на Cl<sup>-</sup>. Останній з плазми переходить в обкладкову клітину, а потім по хлорному каналу потрапляє в просвіт шлунку; б) **іону водню**, який потрапляє в просвіт шлунку шляхом активного транспорту за участі H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-ази. Захист слизової оболонки від кислого вмісту здійснюється завдяки шару слизу (мукопротеїнів) та секретії гідрокарбонат-іонів мукоцитами.

### Значення HCl.

- Сприяє перетворенню пепсиногену в пепсин шляхом відщеплення N-кінцевого пептиду.
- Створює оптимальний рН для дії ферментів.
- Обумовлює набухання та частковий гідроліз білкових молекул.
- Володіє бактерицидною дією.
- Забезпечує всмоктування заліза в кров.
- Регулює перехід хімусу в дванадцятипалу кишку.
- Регулює активність секретину, який сприяє секретії соку підшлункової залози.

Основним протеолітичним ферментом шлунку є **пепсин**, оптимум рН якого 1,5-2,5. Пепсин виділяється основними клітинами шлунка у вигляді пепсиногену, який перетворюється в активний фермент пепсин під дією HCl. Активувати пепсиноген можуть і вже активні молекули пепсину (аутокаталіз). Різні білки розщеплюються пепсином з неоднаковою швидкістю. Зовсім не гідролізуються пепсином кератин і колаген (білки сполучної тканини). Легко розщеплюються м'язові білки (міоген, міозин), альбуміни і глобуліни. Пепсин гідролізує пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами ароматичних кислот (фенілаланін, тирозин), а також лейцину та глютамінової кислоти. Білки пепсином розщеплюються до поліпептидів і коротких пептидів.

Шлунок продукує ще один протеолітичний фермент – **гастриксин** (рН<sub>опт</sub> 3,0-5,0). Співвідношення між вмістом гастриксина і пепсина складає 1:5,5. Найбільш активний гастриксин при вживанні молочної та рослинної їжі, яка дещо нейтралізує кислий вміст шлунку.

У дітей грудного віку слизова шлунка продукує фермент **хімозин** (ренін, сичужний фермент). Синтезується він у вигляді прохімозину, який при рН 5,0 перетворюється в активну форму. Хімозин шляхом відщеплення пептиду перетворює казеїноген молока в казеїн. Останній при взаємодії з солями кальцію перетворюється в казеїнат кальцію, який довше затримується у шлунку, що сприяє його кращому перетравленню пепсином.

**У тонкій кишці** містяться протеолітичні ферменти підшлункової залози і власне кишечника. Підшлункова залоза секритує проферменти: *трипсиноген, хімотрипсиноген, проеластазу та прокарбоксіпептидазу*. Сік підшлункової залози має слабколужну реакцію (рН 7,2 -7,8) завдяки наявності гідрокарбонату натрію.

Трипсиноген під впливом кишкової **ентерокінази** та аутокаталітично перетворюється в трипсин. Усі інші проферменти переходять в активні форми під впливом трипсину.

Трипсин, хімотрипсин, еластаза, а також пепсин, відносяться до **ендопептидаз**, тобто ферментів, які гідролізують внутрішні пептидні зв'язки. Дія **трипсину** спрямована на пептидні зв'язки, утворені карбоксигрупами основних АК (аргінін, лізин) та аміногрупами інших АК. **Хімотрипсин** переважно гідролізує пептидні зв'язки, які утворені карбоксильними групами ароматичних АК (тирозин, фенілаланін, триптофан) та аміногрупами інших АК. Фермент **еластаза** має широку субстратну специфічність, але найкраще гідролізує пептидні зв'язки, що утворені гліцином, серином, аланіном та проліном, забезпечує гідроліз білка еластину.

У травленні в тонкій кишці активна роль належить й екзопептидазам, які відщеплюють від пептидів кінцеві АК: **Карбоксіпептидази А і В** (синтезуються підшлунковою залозою), відщеплюють від пептидів С-кінцеві АК. Карбоксіпептидаза А відщеплює ароматичні АК, а карбоксіпептидаза В – основні АК. **Амінопептидази** відщеплюють N-кінцеві АК. Завершують гідроліз білків **дипептидази**, які розщеплюють окремі дипептиди. Травлення за участю екзо- та дипептидаз відбувається на поверхні ворсинок тому і називається **мембранним** (прістінковим).

**III. Всмоктування продуктів гідролізу білків у ШКТ.** Основним шляхом всмоктування амінокислот є трансмембранний транспорт за допомогою білків переносників. Транспорт є вторинно активним і потребує градієнту концентрації іонів Na<sup>+</sup>, а цей градієнт створюється Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазою мембран епітелію кишечника. Відомо п'ять транспортних систем, кожна з яких переносить певні амінокислоти. Розрізняють транспортери:

- нейтральних амінокислот, з коротким бічним ланцюгом (аланін, серин, треонін);
- нейтральних амінокислот з довгим чи розгалуженим бічним ланцюгом: валін, лейцин, ізолейцин;
- амінокислот з катіонними радикалами (лізин, аргінін);
- амінокислот з аніонними радикалами (глютамінова і аспарагінова кислоти);
- імінокислот (пролін, оксипролін).

Амінокислоти конкурують між собою за специфічні ділянки зв'язування з переносником. Наприклад, всмоктування лейцину (якщо концентрація його достатньо висока) зменшує всмоктування ізолейцину і валіну, оскільки у них спільні переносники. Невеликі кількості олігопептидів і негідролізованих білків всмоктується шляхом піноцитозу. В середині клітин вони гідролізуються лізосомальними протеазами. Проникність слизової кишки у новонароджених вища, ніж у дорослих, що сприяє переходу антитіл з материнського молока в кров дитини.

### Порушення перетравлення білків та всмоктування продуктів їх гідролізу

Порушення травлення в шлунку може бути пов'язане з нестачею соляної кислоти (*гіпоацидний стан*) або повною відсутністю її (*антацидний стан*). Стан, при якому слизова оболонка шлунка не виробляє ні HCl, ні пепсину називається *ахілією*. Нестача соляної кислоти і пепсину істотно не впливає на травлення білків, оскільки в кишечнику є достатньо протеолітичних ферментів. Однак дефіцит HCl приводить до розвитку мікробної флори та гниття білків у шлунку.

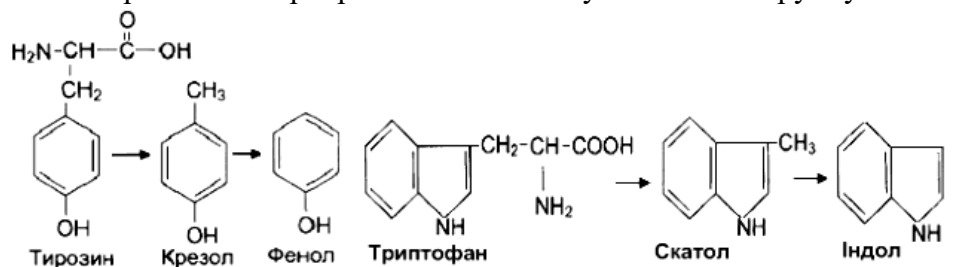
При нестачі ферментів підшлункової залози спостерігаються недостатнє перетравлення білків, виділення їх з калом (*креаторея*) та відносно білкове голодування.

Порушення всмоктування білків зустрічається при запальних процесах у кишечнику та за умов дефіциту ферментів, які беруть участь у всмоктуванні. Основним проявом недостатнього всмоктування продуктів гідролізу білків є розвиток білкової недостатності.

### III. Перетворення амінокислот під дією мікрофлори в товстій кишці (гниття білків)

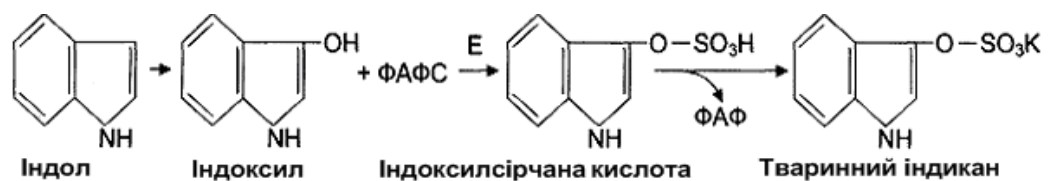
Неперетравлені білки та АК, в товстій кишці під впливом мікроорганізмів метаболізуються з утворенням продуктів, що не характерні для обміну АК у тканинах організму людини. При гнитті всіх амінокислот утворюються аміак та вуглекислий газ. Продуктами гниття сірковмісних АК (метіоніну, цистеїну, цистину) є **гідроген сульфід та меркаптани** (метилмеркаптан - CH<sub>3</sub>SH). Розпад діамінокислот (лізину та орнітину) веде до утворення діамінів (трупних отрут) – **кадаверину та путресцину** (реакції - див. розділ декарбоксілювання амінокислот). У слизовій кишечника аміни підлягають окисному дезамінуванню за участю моно- і діамінооксидаз з вивільненням аміаку і утворенням альдегідів і далі кислот. Ферменти мікроорганізмів каталізують також руйнування бокових ланцюгів

тирозину - з утворенням **крезолу та фенолу**;  
триптофану - з утворенням **скатолу та індолу**;  
фенілаланіну - з

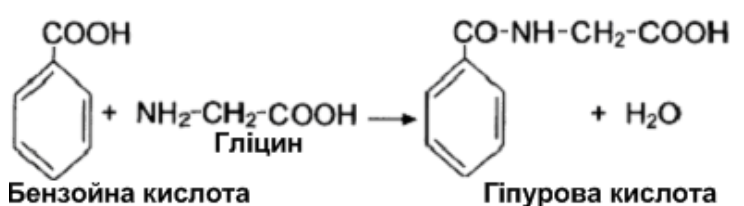


утворенням **толуолу та бензойної кислоти**. Кінцеві продукти гниття є токсичними і потрапляють

через систему ворітної вени в печінку, де



знешкоджуються шляхом кон'югації з активними формами сірчаної (фосфоаденозин-5-фосфосульфатом – ФАФС) чи глюкоуронової кислот (УДФ-глюкуронатом). Так, індол спочатку окислюється до індоксилу, який



далі кон'югується з ФАФС з утворенням

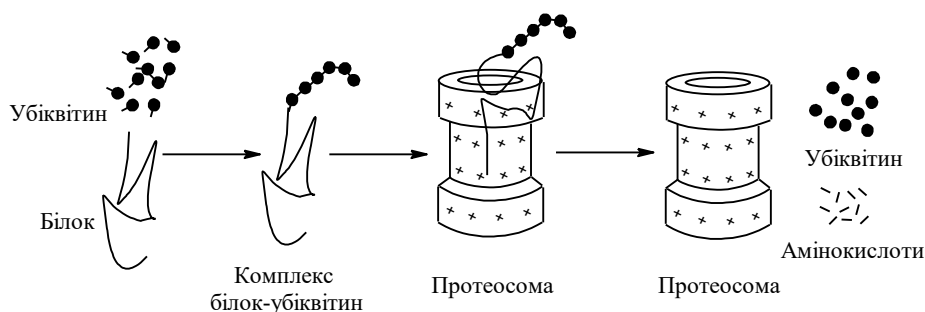
індоксилсірчаної кислоти, калієва сіль якої має назву тваринний **індикан**. Рівень індикану в сечі розглядається як показник інтенсивності процесів гниття в кишечнику і детоксикаційної функції печінки.

Бензойна кислота здатна кон'югуватись з гліцином з утворенням **гіпурової кислоти**. Оцінка кількості виведеної з сечею гіпурової кислоти після введення людині стандартної дози натрію бензоату слугує діагностичним тестом для оцінки антитоксичної функції печінки (проба Квіка-Пителя).

**IV. Проміжний обмін амінокислот. Пул амінокислот** - це загальна кількість вільних амінокислот (АК) організму. Він становить 300-500 г і на 1/3 складається з екзогенних амінокислот та на 2/3 – з ендогенних амінокислот.

Екзогенні амінокислоти утворюються в травному тракті при гідролізі харчових білків. Ендогенні амінокислоти утворюються при розпаді власних білків організму під впливом тканинних протеаз.

Головна роль в цьому процесі належить убіквітиновій системі. **Убіквітин** та допоміжні білки розпізнають «старі» (ушкоджені) білки, зв'язують їх



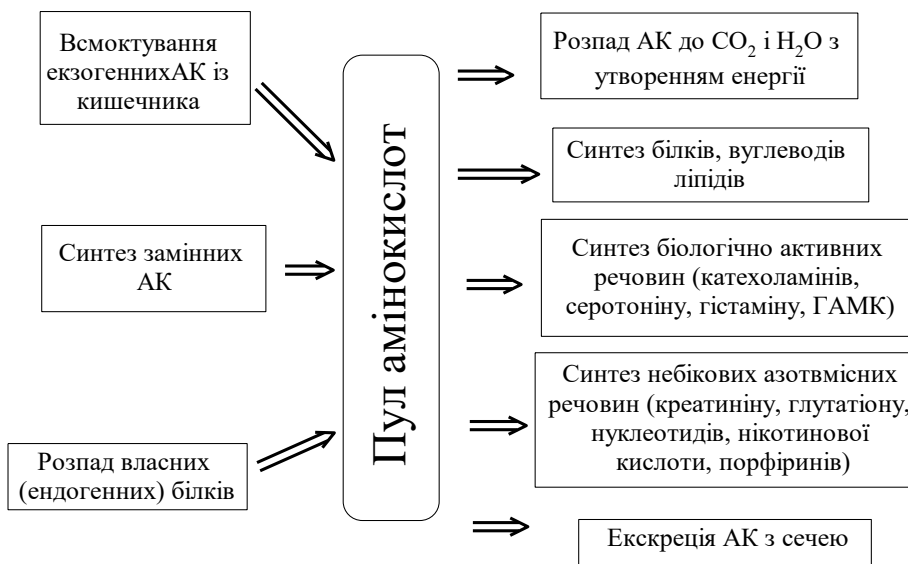
(«поцілунок смерті») і транспортують до трубчатих утворень - **протеосом**, які виконують роль «м'ясорубки». Поліпептидний ланцюг входить в центральну порожнину протеосоми, а протеолітичні ферменти протеосом гідролізують білок до амінокислот.

**Загальні шляхи використання амінокислот в органах і тканинах**

1. Більша частина амінокислот використовується на синтез білків.
2. Амінокислоти витрачаються на утворення небілкових речовин: а) біологічно активних речовин (адреналін, гістамін та ін.); б) гему, пуринових і піримідинових нуклеотидів, холіну, таурину, нікотинової кислоти (вітаміну РР) та ін.; в) ліпідів та вуглеводів.
3. Амінокислоти можуть використовуватись як джерело енергії (частина ендогенних амінокислот не включається в синтез білків і руйнується з вивільненням енергії, в тому числі і через процеси глюконеогенезу).
4. 1-2% амінокислот в незмінному вигляді виводиться з сечею.

**Шляхи поповнення пулу АК**

**Шляхи використання пулу АК**



## Роль печінки в білковому обміні

У печінці відбуваються наступні процеси:

1. Розпад АК до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  з вивільненням енергії;
2. Синтез із АК:
  - інших замісних АК
  - білків плазми крові (крім  $\gamma$ -глобулінів, які синтезуються в ретикуло-ендотеліальній системі), вуглеводів, ліпідів.
  - небілкових азотвмісних речовин (креатиніну, глутатіону, нуклеотидів вітаміну РР, порфіринів);
3. Остаточне знешкодження  $\text{NH}_3$  з утворенням сечовини;
4. Знешкодження продуктів гниття АК, утворених в кишечнику.

### Загальні шляхи проміжного обміну амінокислот

**Проміжний обмін амінокислот** – це внутрішньоклітинні перетворення амінокислот. Серед загальних шляхів проміжного обміну АК виділяють наступні:

1. декарбоксілування;
2. трансамінування;
3. дезамінування;
4. трансдезамінування;
5. трансреамінування.

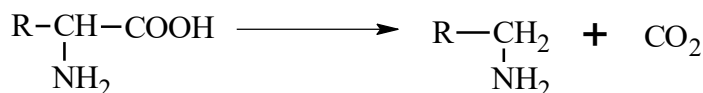
1. **Декарбоксілування АК** – це відщеплення карбоксильної групи АК у вигляді  $\text{CO}_2$ .

*Особливості реакцій декарбоксілування АК*

- Реакції незворотні.
- Каталізуються ферментами декарбоксилазами.
- Коферментом декарбоксилаз є піридокальфосфат (активна форма вітаміну В<sub>6</sub>).

*Види декарбоксілування*

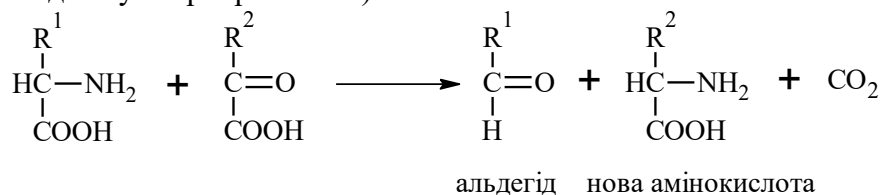
1.  $\alpha$ -декарбоксілування (найбільш розповсюджене):



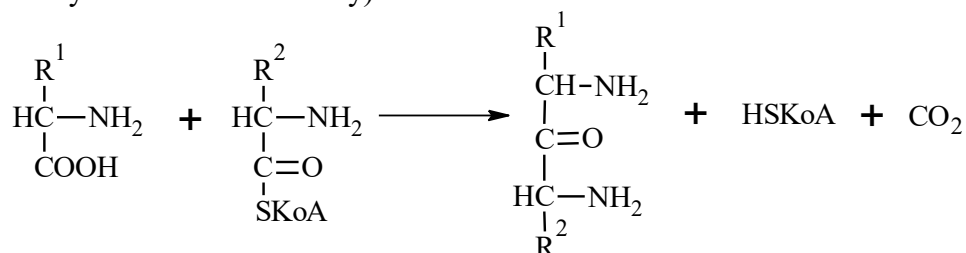
2.  $\omega$ -декарбоксілування (проходить у мікроорганізмів):



3. Декарбоксілування, пов'язане з трансамінуванням, тобто обміном аміногрупи на кето групу (проходить у мікроорганізмів):



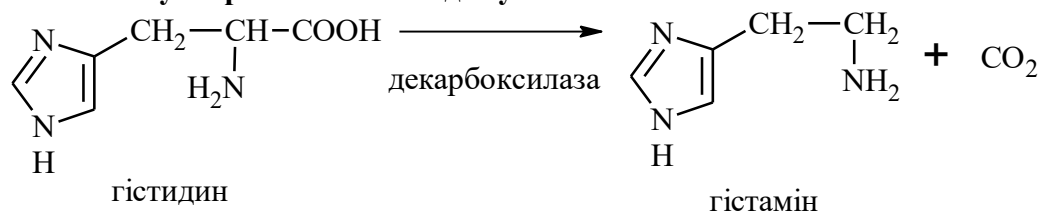
4. Декарбоксілування, пов'язане з конденсацією двох молекул реагуючих речовин (лежить в основі синтезу сфінголіпідів, а також  $\delta$ -амінолевуленової кислоти, яка використовується на синтез гемму):



## Біологічна роль реакцій $\alpha$ -декарбоксилування

### I. Утворення біологічно-активних речовин

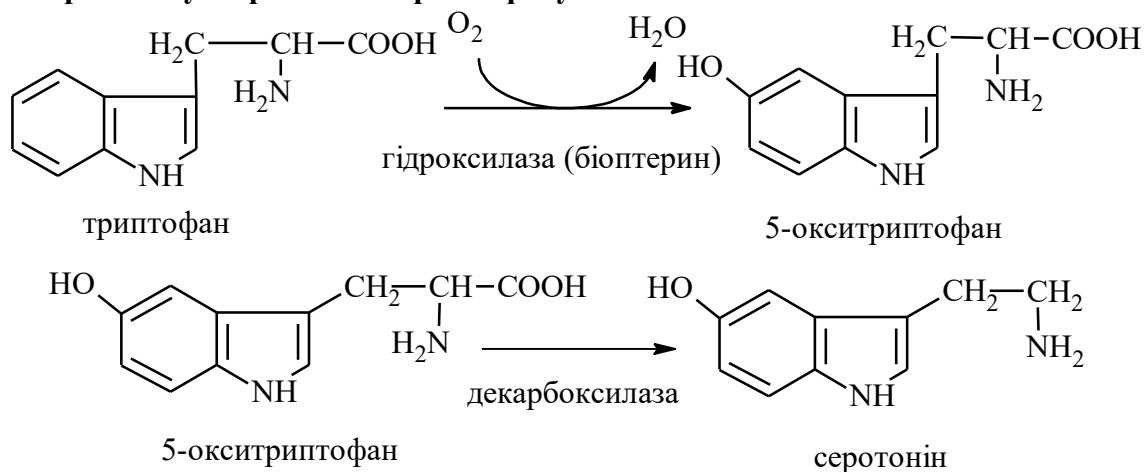
#### 1. Гістамін утворюється з гістидину:



#### Біологічна роль гістаміну

- звужує бронхи;
- розширює периферичні судини та знижує артеріальний тиск;
- медіатор запалення;
- збуджуючий медіатор ЦНС;
- медіатор алергії;
- медіатор болю;
- посилює шлункову секрецію, виділення слини.

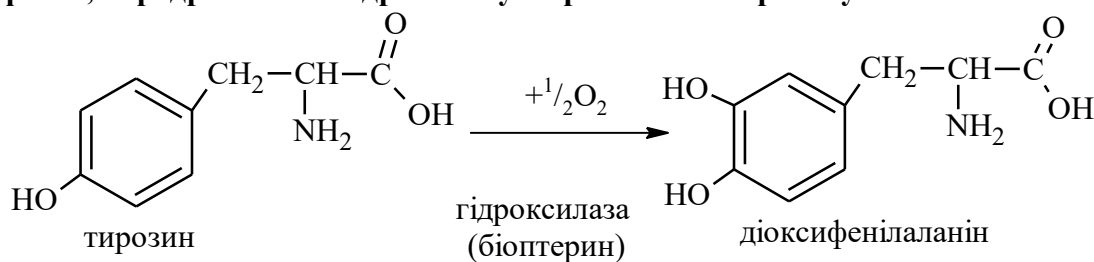
#### 2. Серотонін утворюється з триптофану:



#### Біологічна роль серотоніну

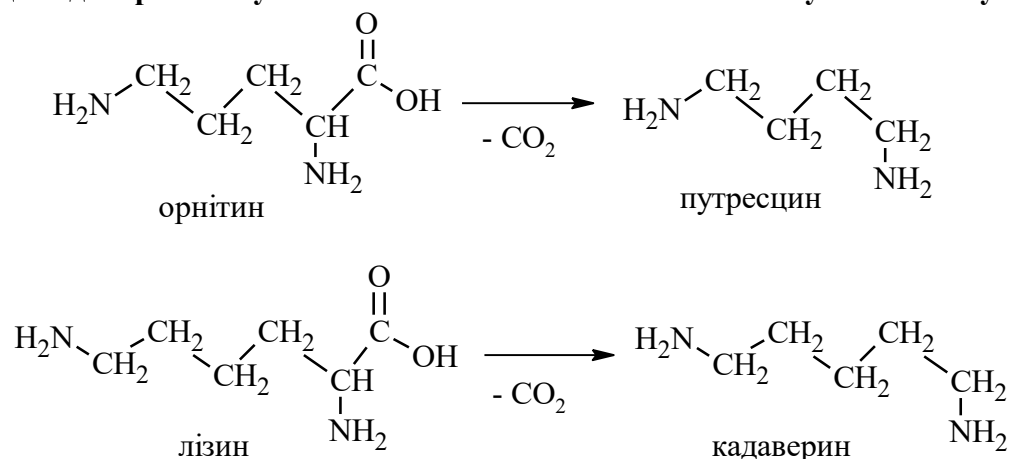
- звужує бронхи;
- звужує периферичні судини та знижує артеріальний тиск;
- збуджуючий нейромедіатор ЦНС;
- медіатор запалення та алергії;
- ацетилювання і метилювання серотоніну веде до утворення мелатоніну, який регулює добові і сезонні зміни метаболізму, репродуктивну функцію, має снодійний ефект.

#### 3. Дофамін, норадреналін та адреналін утворюються з тирозину:



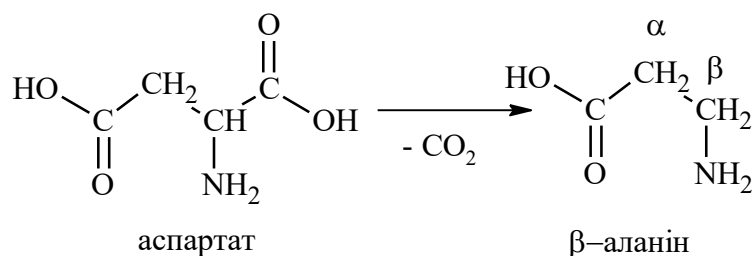


## II. Реакції $\alpha$ -декарбоксилування лежать в основі гниття білків у кишечнику.



Путресцин і кавердин – це токсичні сполуки (*трупні отрути*), які знешкоджуються в печінці. Однак, з путресцину можуть синтезуватись поліаміни - спермідин і спермін. Останні за рахунок високого позитивного заряду спермідин та спермін можуть зв'язуватись з негативно зарядженими нуклеїновими кислотами і регулювати процеси реплікації і транскрипції.

## III. Реакції $\alpha$ -декарбоксилування лежать в основі утворення $\beta$ -аланіну:



*Біологічна роль  $\beta$ -аланіну:*

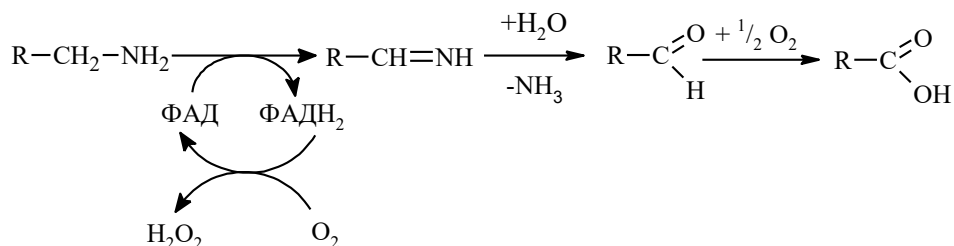
- використовується для синтезу КоА;
- затрачається на утворення гістидинових дипептидів карнозину та ансерину.

*Біологічна роль карнозину та ансерину:*

- стимулюють синтез АТФ, активують роботу йонних насосів в міоцитах, збільшують амплітуду м'язових скорочень;
- зменшують активність гуанілатциклази, через яку NO забезпечує розширення судин;
- пригнічують процеси старіння;
- володіють антиоксидантною активністю.

### Шляхи знешкодження біогенних амінів

1. Метилування за участі S-аденозилметіоніну. Таким чином знешкоджується адреналін, гістамін.
2. Окиснення моноамінооксидазами (MAO), коферментом яких є ФАД. Так в мітохондріях знешкоджуються дофамін, норадреналін, серотонін, ГАМК.





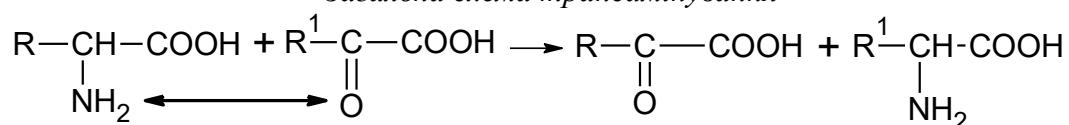
*Значення в медицині:* використовують інгібітори моноамінооксидаз (іпроніазид та піразидил), які гальмують інактивацію серотоніну, норадреналіну, дофаміну та інших біогенних амінів, покращують настрій і тому використовуються при депресивних станах.

3. Окиснення діамінооксидазами (коферментом є піридоксальфосфат). Так в цитоплазмі клітин знешкоджуються гістамін, путресцин, кадавердин.

**2. Трансамінування (переамінування)** – це процес міжмолекулярного переносу аміногрупи з  $\alpha$ -амінокислоти на  $\alpha$ -кетокислоту з утворенням нової амінокислоти і кетокислоти. При цьому аміак не виділяється. Відкритий у 1937 р. Браунштейном і Кріцманом.

Реакції трансамінування зворотні, каталізуються ферментами трансаміназами, коферментом яких є піридоксальфосфат (активна форма віт. В<sub>6</sub>). При трансамінуванні кількість амінокислот не змінюється. В якості акцепторів аміногрупи виступають оксалоацетат,  $\alpha$ -кетоглутарат та піруват.

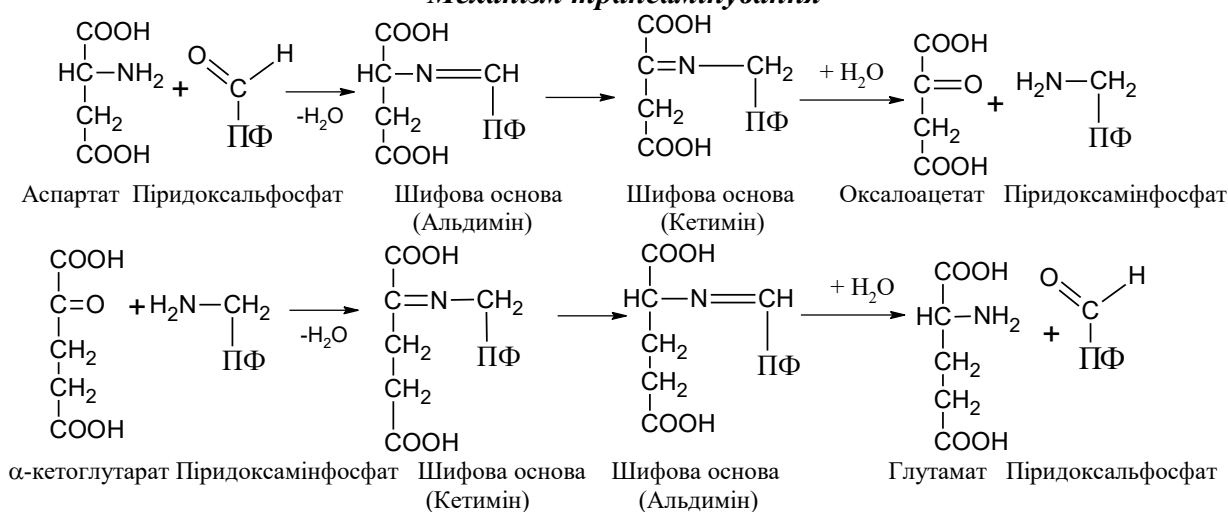
*Загальна схема трансамінування*



$\alpha$ -Амінокислота     $\alpha$ -Кетокислота    Нова  $\alpha$ -кетокислота    Нова  $\alpha$ -амінокислота

Трансамінуванню не підлягають такі амінокислоти як лізин, треонін, пролін, тому що не існує відповідних  $\alpha$ -кетокислот.

**Механізм трансамінування**



На 1 етапі піридоксальфосфат взаємодіє з  $\alpha$ -амінокислотою з утворенням  $\alpha$ -кетокислоти і піридоксамінофосфату. Останній на 2 етапі взаємодіє з іншою  $\alpha$ -кетокислотою, яка перетворюється на іншу  $\alpha$ -амінокислоту і вивільняється піридоксальфосфат. Розглянемо механізм трансамінування на прикладі взаємодії аспартату та  $\alpha$ -кетоглутарату.

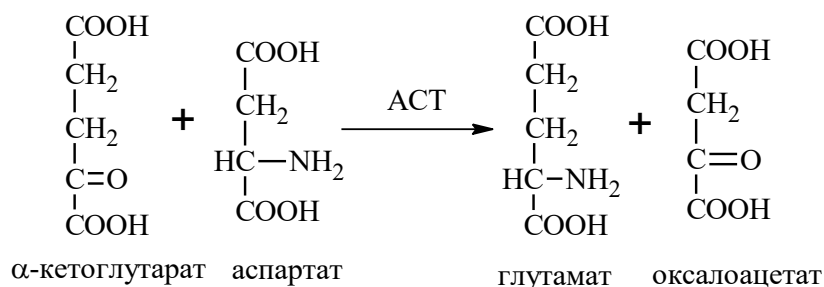
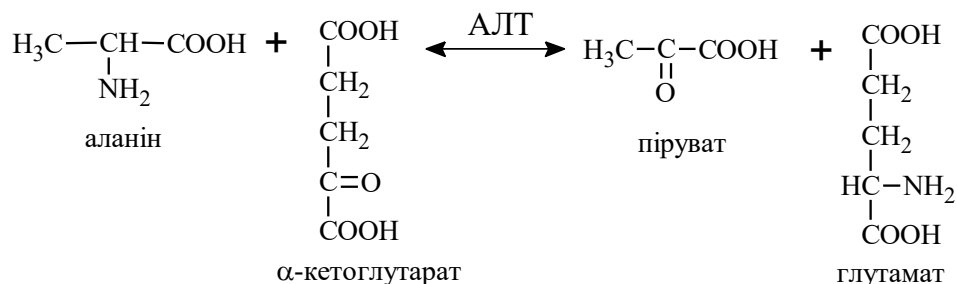
*Біологічне значення трансамінування*

1. синтез транспортних форм аміаку;
2. утворення замінних амінокислот;
3. утворення  $\alpha$ -кетокислот;
4. взаємозв'язок обміну білків, вуглеводів, ліпідів.

*Клініко-діагностичне значення оцінки активності амінотрансфераз в сироватці крові*

З клінічної точки зору найбільше діагностичне значення має визначення активності в сироватці крові **аланінамінотрансферази** (аланінтрансфераза «АЛТ», синонім -

глутаматпіруваттрансaminaза (GPT), активність в сироватці крові у нормі – **0,1- 0,68 ммоль/(год\*л)**), яка каталізує реакцію між аланіном і  $\alpha$ -кетоглутаратом, а також **аспартатамінотрансферази** (аспартаттрансaminaзи «АСТ», синонім глутаматоксалоацетаттрансaminaза (GOT) - **0,1-0,45 ммоль/(год\*л)**), яка каталізує реакцію між аспартатом і  $\alpha$ -кетоглутаратом:



Слід відмітити, що АЛТ переважно знаходиться в цитоплазмі гепатоцитів, тоді як АСТ - в цитоплазмі кардіоміоцитів та мітохондріях клітин серця і печінки. Зростання активності цих ензимів в сироватці крові свідчить про наявність синдрому цитолізу – пошкодження клітинних мембран, що супроводжується виходом ензимів у кров. Значне підвищення активності АЛТ вказує на ураження печінки, тоді як АСТ – пошкодження серця.

З діагностичною метою користуються коефіцієнтом де Рітиса – це відношення активності АСТ до активності АЛТ в сироватці крові: у нормі АСТ/АЛТ = 0,9-1,5. При ураженні серця (інфаркт міокарда) значно зростає активність АСТ, що веде до збільшення коефіцієнта де Рітиса. При гепатитах (за умов цілісності мембран мітохондрій) зростає активність АЛТ, що супроводжується зменшенням коефіцієнта де Рітиса. При цирозі печінки, коли вражаються мітохондрії, в сироватці крові зростає активність обох ензимів АЛТ та АСТ (останній виходить в кров через пошкоджену мембрану мітохондрій) тому і коефіцієнт де Рітиса збільшується.

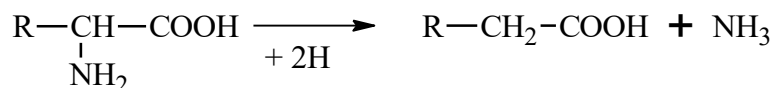
#### Доля $\alpha$ -кетокислот утворених в реакціях трансамінування

1. Можуть підлягати декарбоксилюванню (за участю піруват- та  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназ й інших ферментів) з утворенням ацетил-КоА, який метаболізується в циклі трикарбонних кислот.
2. Використовуються на синтез глюкози, кетонних тіл, жирних кислот.
3. Можуть приєднувати  $\text{NH}_3$  з утворенням відповідних амінокислот.

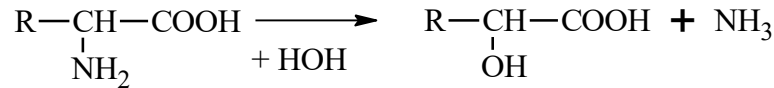
**3. Дезамінування амінокислот** – це процес відщеплення аміногрупи від АК у вигляді аміаку ( $\text{NH}_3$ ).

#### Види дезамінування

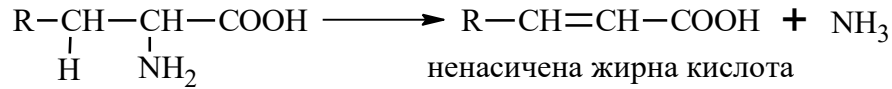
1. Відновлювальне: забезпечує утворення насичених жирних кислот



2. Гідролітичне: забезпечує утворення окси(гідрокси)кислот

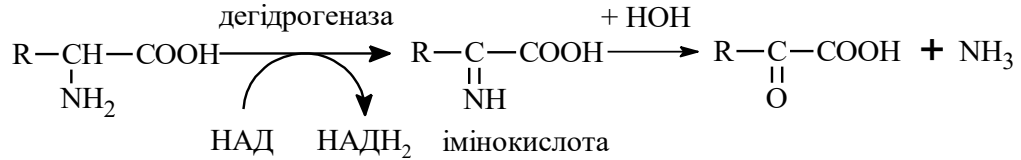


3. Внутрішньомолекулярне: забезпечує утворення ненасичених жирних кислот



4. Окиснювальне: може проходити за участі:

а) ензимів дегідрогеназ (більш розповсюджене)

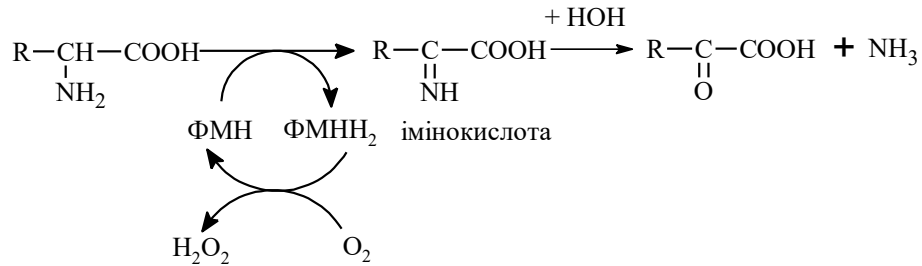


Такий тип дезамінування характерний для глутамату.

б) ензимів оксидаз (існують оксидази L-амінокислот, кофактором яких є ФМН і оксидази D-амінокислот, кофактором яких є ФАД).

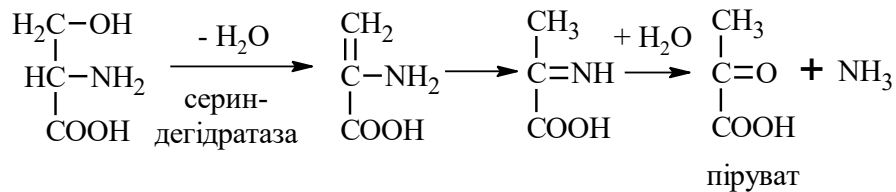
*Біологічне значення:* поповнює запаси α-кетокислот

Слід зауважити, що рН-оптимум оксидази L-амінокислот, вміст яких в організмі значно вищий ніж D-амінокислот, дорівнює приблизно 10, а рН клітин =7-8, тому за фізіологічних умов активність цих ферментів в клітинах низька.

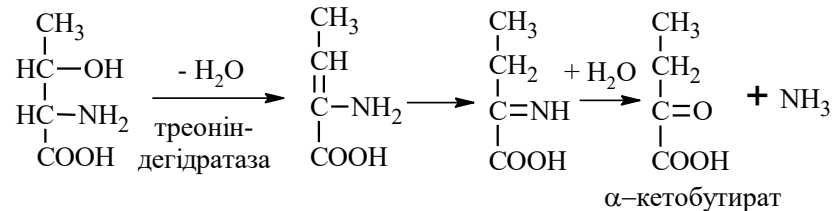


5. Неокиснювальне

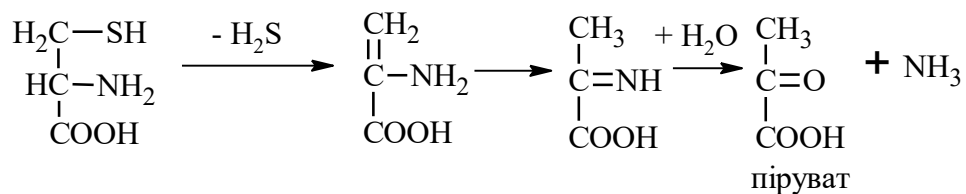
а) серину:



б) треоніну



в) цистеїну

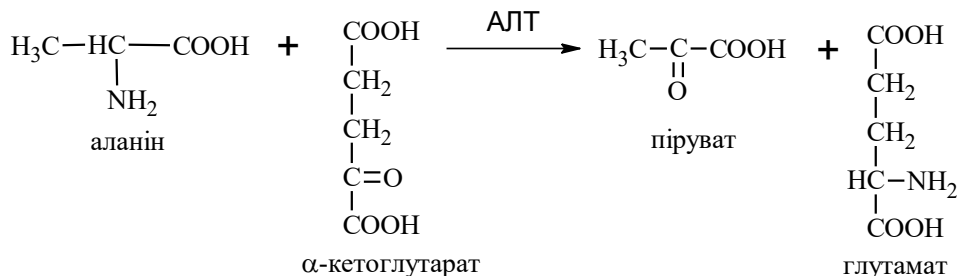


**Трансдезамінування (непряме дезамінування)** - це процес трансамінування, який супроводжується окиснювальним дезамінуванням.

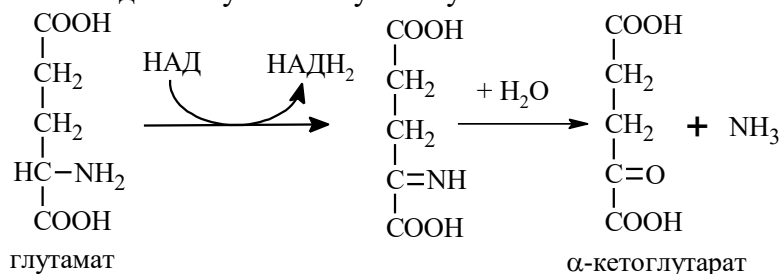
*Особливості реакцій трансдезамінування*

- Каталізуються двома ферментами:
  - амінотрансферазами (кофермент піридоксальфосфат);
  - глутаматдегідрогеназою (кофермент НАД<sup>+</sup>).
- Процес зворотній і складається з двох етапів.

1 етап. Трансамінування амінокислот.



2 етап. Окиснювальне дезамінування глутамату.

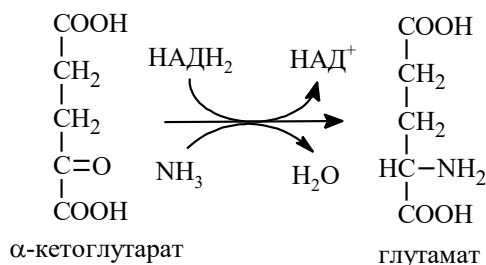


*Біологічне значення трансдезамінування*

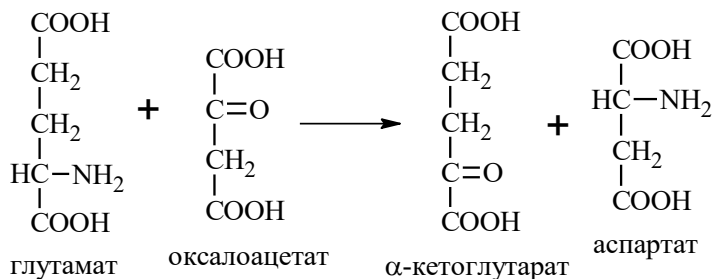
- основний шлях дезамінування;
- забезпечує синтез  $\alpha$ -кетокислот.

**Трансреамінування** – це процес відновного амінування, що супроводжується трансамінуванням. *Біологічне значення:* забезпечує синтез замічних амінокислот.

1 етап: відновне амінування



2 етап: трансамінування



### Аміак: джерела, вміст в крові. Поняття про гіперамоніємію

Аміак ( $\text{NH}_3$ ) – це неорганічна високотоксична речовина, яка в організмі утворюється при дезамінуванні амінокислот, біогенних амінів, азотовмісних вітамінів, аміноцукрів, пуринових і піримідинових основ, а також в процесі гниття білків у кишечнику.

В нормі концентрація аміаку в сироватці крові становить 25-40 мкмоль/л. Аміак в крові та цитозолі клітин знаходиться переважно у вигляді іону амонія ( $\text{NH}_4^+$ ). Зростання вмісту аміаку в сироватці крові (гіперамоніємія) має токсичний вплив на різні тканини і органи, особливо на ЦНС. Серед симптомів гіперамоніємії виділяють наступні: тремор, нудота, блювота, головні болі, судоми, запаморочення. У важких випадках може наступити кома та смерть.

### Механізми токсичної дії аміаку

Збільшення вмісту аміаку в сироватці крові викликає наступні зміни:

1. **Зменшення вмісту  $\alpha$ -кетоглутарату та оксалоацетату** (використовуються на реакцію з аміаком), що викликає:
  - порушення трансамінування АК і синтезу незамінних амінокислот;
  - зменшення активності ЦТК Кребса та зниження синтезу АТФ.
2. **Алкалоз** (зміщення рН в лужну сторону), який супроводжується зростанням спорідненості гемоглобіну до кисню та порушенням оксигенації тканин (тканинна гіпоксія).
3. **Зниження рівня глутамату** (використовується на реакцію з аміаком) **та зростання вмісту глутаміну** (утворюється в реакції між аміаком та глутаматом). Зменшення вмісту амінокислоти глутамату посилює процеси гальмування в ЦНС, а збільшення рівня глутаміну (осмотично-активної речовини) веде до розвитку набряку клітин головного мозку.

### Знешкодження аміаку

Залежно від молекулярної форми, у вигляді якої екскретуються кінцеві продукти азотистого обміну існує три типи організмів:

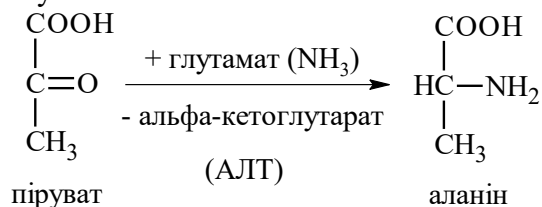
1. **Амоніотелічні** (більшість водних безхребетних, багато прісноводних і частина костистих риб) – виводять амінний азот у вигляді розчинного йона амонія.
2. **Урикотелічні** (комахи, плазуни, птахи) - виводять амінний азот у вигляді сечової кислоти.
3. **Уреотелічні** (хрящові риби, земноводні, савці) - основним продуктом знешкодження аміаку є сечовина.

### Шляхи знешкодження аміаку

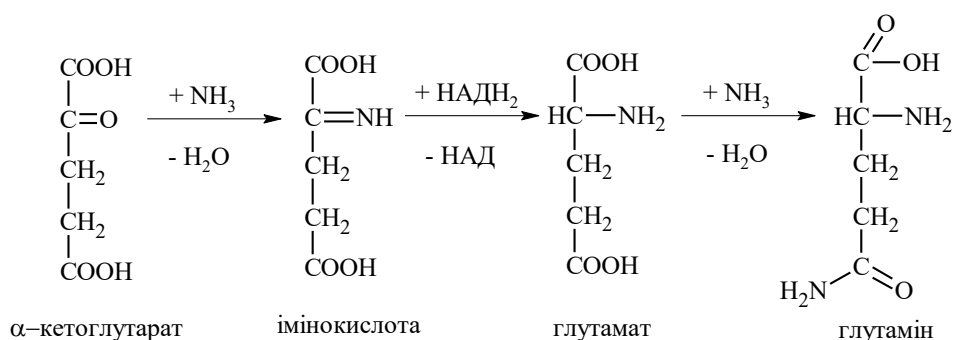
1. **Попереднє (тимчасове) знешкодження** - утворення транспортних форм аміаку.
2. **Остаточне знешкодження:**
  - в печінці - синтез сечовини;
  - в нирках - синтез солей амонію ( $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$ )

### Шляхи попереднього знешкодження аміаку

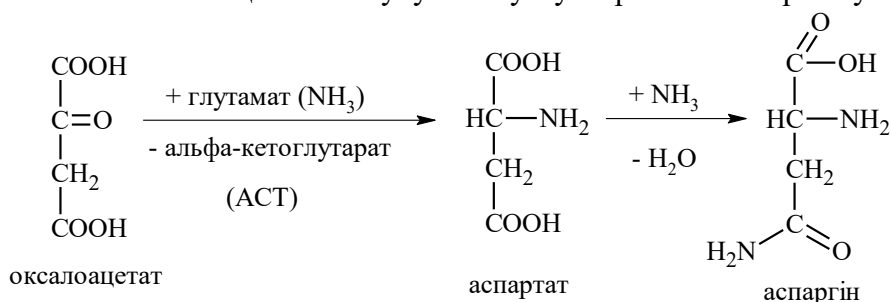
1. В м'язах та кишківнику попереднє знешкодження здійснюється за участю пірувату в реакції трансамінування з глутаматом.



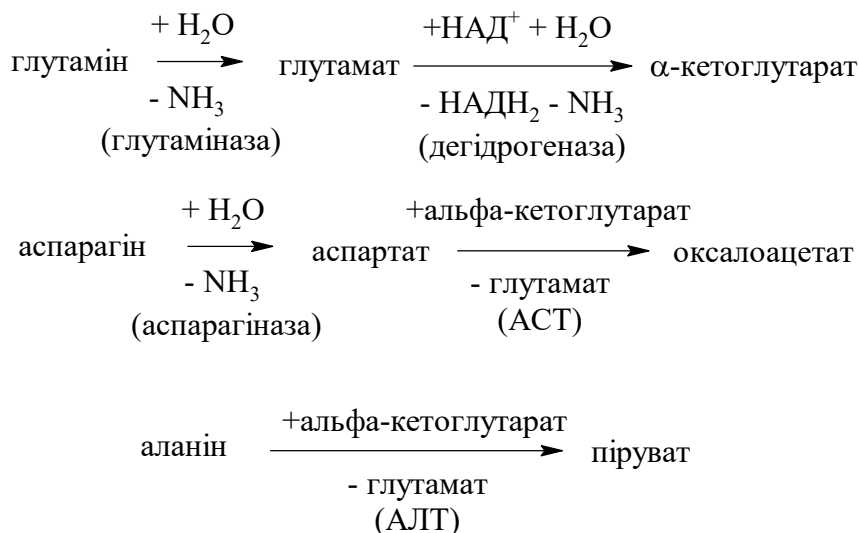
2. В мозку значну роль в знешкодженні аміаку має  $\alpha$ -кетоглутарат та глутамат. При взаємодії  $\alpha$ -кетоглутарату з 1 молекулою аміаку утворюється глутамат. Останній може зв'язати ще 1 молекулу аміаку і утворюється глутамін.



3. Існує також ще один шлях знешкодження аміаку за участі оксалоацетату та аспартату. В реакції трансамінування оксалоацетату з глутаматом утворюється альфа-кетоглутарат та аспартат, який може зв'язати ще 1 молекулу аміаку з утворенням аспаргину.



Таким чином із аміаку утворюються різні транспортні форми - аланін, глутамат, глутамін, аспартат, аспаргін, які переносять  $\text{NH}_3$  від різних органів і тканин у печінку і нирки, де відбувається вивільнення аміаку та його остаточне знешкодження. Також, слід відмітити частина вільного амоніаку (особливо з кишківника) транспортується до печінки та нирок у незв'язаному вигляді.



У нирках аміак зв'язується з аніонами неорганічних і органічних кислот з утворенням солей амонію ( $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$ ), їх екскреція з сечею становить 0,3-1,2 г/добу. У печінці  $\text{NH}_3$  остаточоно знешкоджується шляхом утворення сечовини.

### Орнітиновий цикл синтезу сечовини

Цикл сечовиноутворення названий також циклом Кребса (на честь Г. Кребса, який відкрив його у 1932 р.).

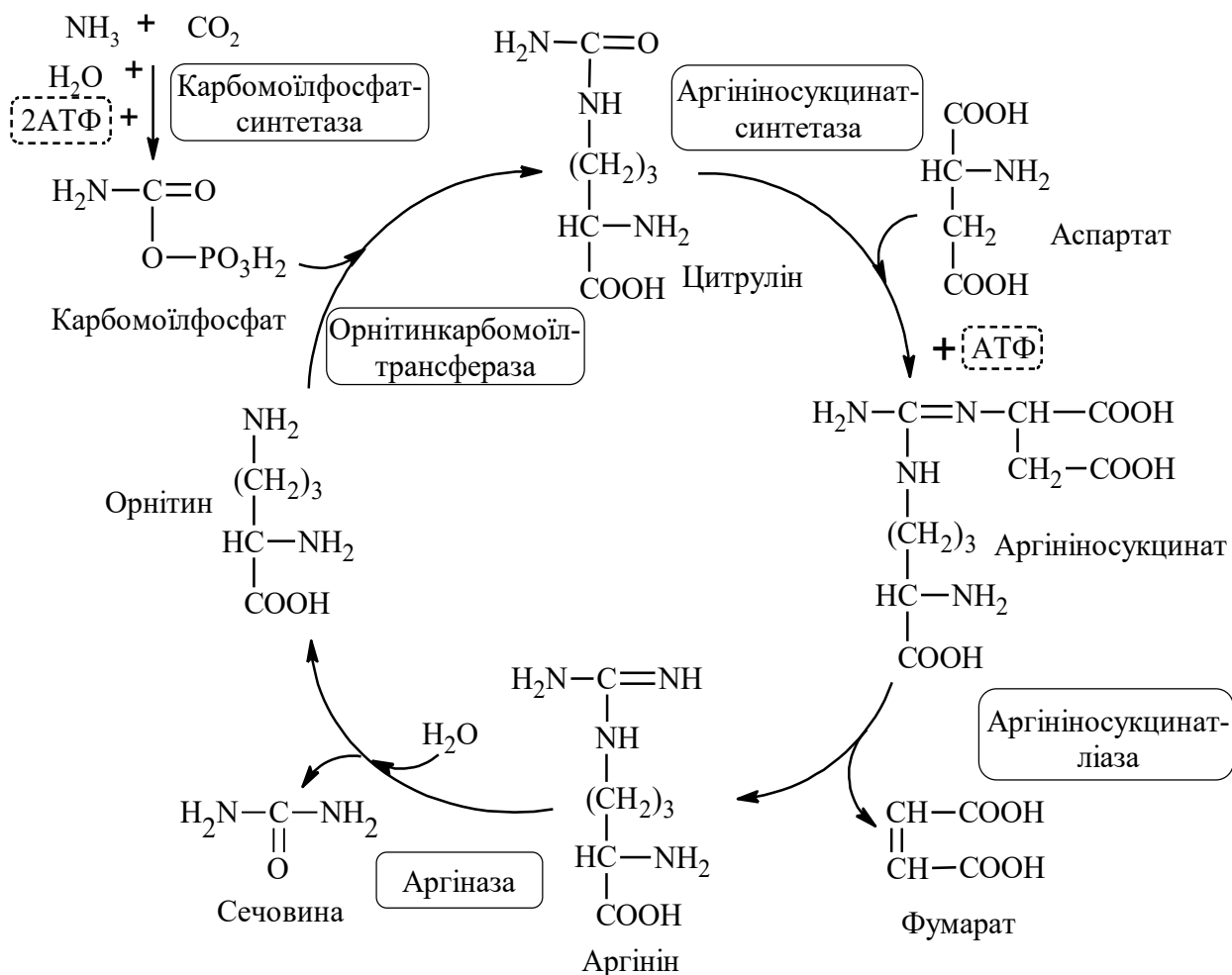
**Внутрішньоклітинна локалізація:** перші дві реакції проходять в мітохондріях, всі інші – в цитоплазмі.

**Топічна локалізація:** гепатоцити

**Механізм:** в циклі сечовиноутворення значну роль відіграє орнітин, який є переносником атомів нітрогену та карбону для синтезу сечовини. Він взаємодіє з CO<sub>2</sub> (донор атому карбону в молекулі сечовини), а також аміаком та аспаратом (донори атомів нітрогену в молекулі сечовини) і утворюється аргінін, який в подальшому гідролізується до орнітину та сечовини.

### Реакції циклу сечовиноутворення

Спочатку молекула аміаку взаємодіє з CO<sub>2</sub> та АТФ з утворенням карбамоїлфосфату, який далі реагує з орнітином і утворюється цитрулін за участі орнітинкарбамоїлтрансферази. Останній взаємодіє з аспарагіною кислотою за участю аргініносукцинатсинтази з утворенням аргініносукцинату (аргінінбурштинової кислоти), який розпадається на аргінін та фумарову кислоту (реакцію каталізує аргініносукцинатліаза). Потім аргінін під впливом аргінази гідролізується з утворенням сечовини та орнітину. Сечовина (діаміноетаналь, карбамід) – нетоксична водорозчинна речовина, кінцевий продукт обміну білків та деяких азотвмісних речовин. Вміст сечовини в плазмі крові – 3,3-8,3 ммоль/л. Екскреція сечовини з сечею – 330-580 ммоль (25-35 г/добу).



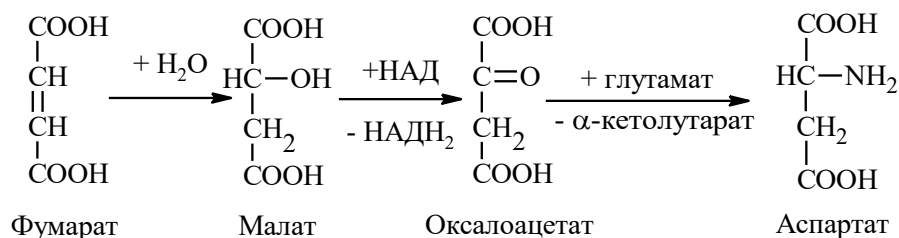
**Аналізуючи процеси синтезу сечовини можна зробити такі висновки:**

- включення азоту в сечовину відбуваються в двох точках. Один з атомів азоту надходить в формі NH<sub>3</sub> на етапі утворення карбамоїлфосфату і є продуктом дезамінування амінокислот, а другий включається з аспартату на етапі утворення аргініносукцинату. Цей другий атом азоту може включатись в аспартат з будь якої амінокислоти шляхом трансамінування з оксалоацетатом;
- орнітиновий цикл пов'язаний з цитратним циклом («двоколісний велосипед» Кребса), оскільки оксалоацетат, необхідний для трансамінування, утворюється з фумарату в реакціях цього циклу;
- процес синтезу сечовини є ендергонічним і вимагає витрат 3 молекул АТФ.

**Біологічне значення циклу сечовиноутворення.** В циклі відбувається: 1) перетворення токсичного аміаку на нетоксичну водорозчинну сполуку сечовину, яка виводиться з організму із сечею; 2) утворення амінокислоти аргініну.

**Порушення циклу утворення сечовини** носять вроджений характер і є наслідком зниження активності ферментів циклу. Найбільш часто зустрічаються генетичні дефекти по **карбамоїлфосфатсинтезасі** та **орнітинкарбамоїлфосфаттрансферазі**. Ці захворювання проявляються зростанням концентрації аміаку в крові, симптомами отруєння аміаком і зниженням рівня сечовини. Дефекти по іншим ферментам супроводжуються не тільки накопиченням аміаку в крові, але й проміжних продуктів циклу утворення сечовини. Так, при зниженні активності **аргінінсукцинатсинтезасі** зростає рівень цитруліну (**цитрулінемія**), а при зниженні активності **аргінінсукцинатліази** має місце **аргінінсукцинатурія**.

**Цикл фумарової кислоти** – забезпечує поповнення вмісту аспартату для циклу сечовиноутворення. Перетворення фумарової кислоти на аспарагінову відбувається в циклі трикарбонових кислот. Спочатку фумарова кислота гідратується до яблучної кислоти (малату), яка далі окиснюється до щавлевооцтової кислоти, а остання перетворюється на аспарагінову кислоту, отримуючи аміногрупу при переамінуванні з глутаматом.



#### Загальне значення амінокислот

Всі амінокислоти можуть використовуватися: а) для синтезу білків; б) як джерело енергії; в) вуглецевий скелет амінокислот може слугувати джерелом для синтезу глюкози (глюкопластичні або глюкогенні амінокислоти) або синтезу кетонових тіл і жирних кислот (кетопластичні або кетогенні амінокислоти); г) кожна з амінокислот може використовуватися для синтезу біологічно активних речовин, наприклад біогенних амінів, глутатіону і т.д.

#### Класифікація амінокислот за біологічною значимістю

Незамінні амінокислоти	Частково замінні	Замінні амінокислоти
Лейцин	Аргінін	Аланін
Лізін		Аспарагін
Ізолейцин		Аспартат
Фенілаланін		Гліцин
Треонін		Глутамін
Триптофан	Гістидин	Глутамат
Метіонін		Пролін
Валін		Серин
		Тирозин
		Цистеїн

За біологічною значимістю протеїногенні амінокислоти поділяються на :

- 1) незамінні (essential)** – амінокислоти, що не синтезуються в організмі і надходять лише у складі продуктів харчування (8).
- 2) замінні (nonessential)** – амінокислоти, які синтезуються в організмі в процесі обміну незамінних амінокислот та інших сполук в потрібній кількості (10).



3) **частково замінні** – амінокислоти, які синтезуються в організмі в недостатній кількості і необхідно їх надходження з їжею (2).

### Загальні принципи катаболізму амінокислот

Всі природні амінокислоти мають дві функціональні групи –  $\alpha$ -карбоксильну ( $-\text{COOH}$ ) та  $\alpha$ -аміногрупу ( $-\text{NH}_2$ ). Окремі амінокислоти у бічному радикалі містять додаткові функціональні групи:  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SH}$  (тіо-),  $-\text{OH}$  (окси-) та інші. В процесі катаболізму амінокислоти втрачають аміногрупу шляхом прямого або непрямого дезамінування і перетворюються у кетокислоти, які в подальшому піддаються деградації чи використовуються в анаболічних процесах.

Для кожної з 20 амінокислот існує свій специфічний шлях розщеплення вуглецевого скелету, однак у кінцевому підсумку всі вони ведуть до утворення 7 метаболітів - **ацетил-КоА, ацетоацетил-КоА, пірувату, альфа-кетоглутарату, сукциніл-КоА, оксалоацетату, фумарату**, які окиснюються в мітохондріях до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  з виділенням енергії. Вказані метаболіти також використовують для **синтезу глюкози** (піруват, ацетил-КоА, альфа-кетоглутарат, сукциніл-КоА, фумарат) та **кетонних тіл** (ацетил-КоА, ацетоацетил-КоА), залежно від чого всі амінокислоти поділяються на **глюкогенні, кетогенні, глюко- та кетогенні**.

### Шляхи входження амінокислот у ЦТК (цикл трикарбонних кислот)

Амінокислоти вступають у цитратний цикл у вигляді 5 метаболітів: ацетил-КоА,  $\alpha$ -кетоглутарату, сукциніл-КоА, фумарату, оксалоацетату, які окиснюються до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  з виділенням енергії.

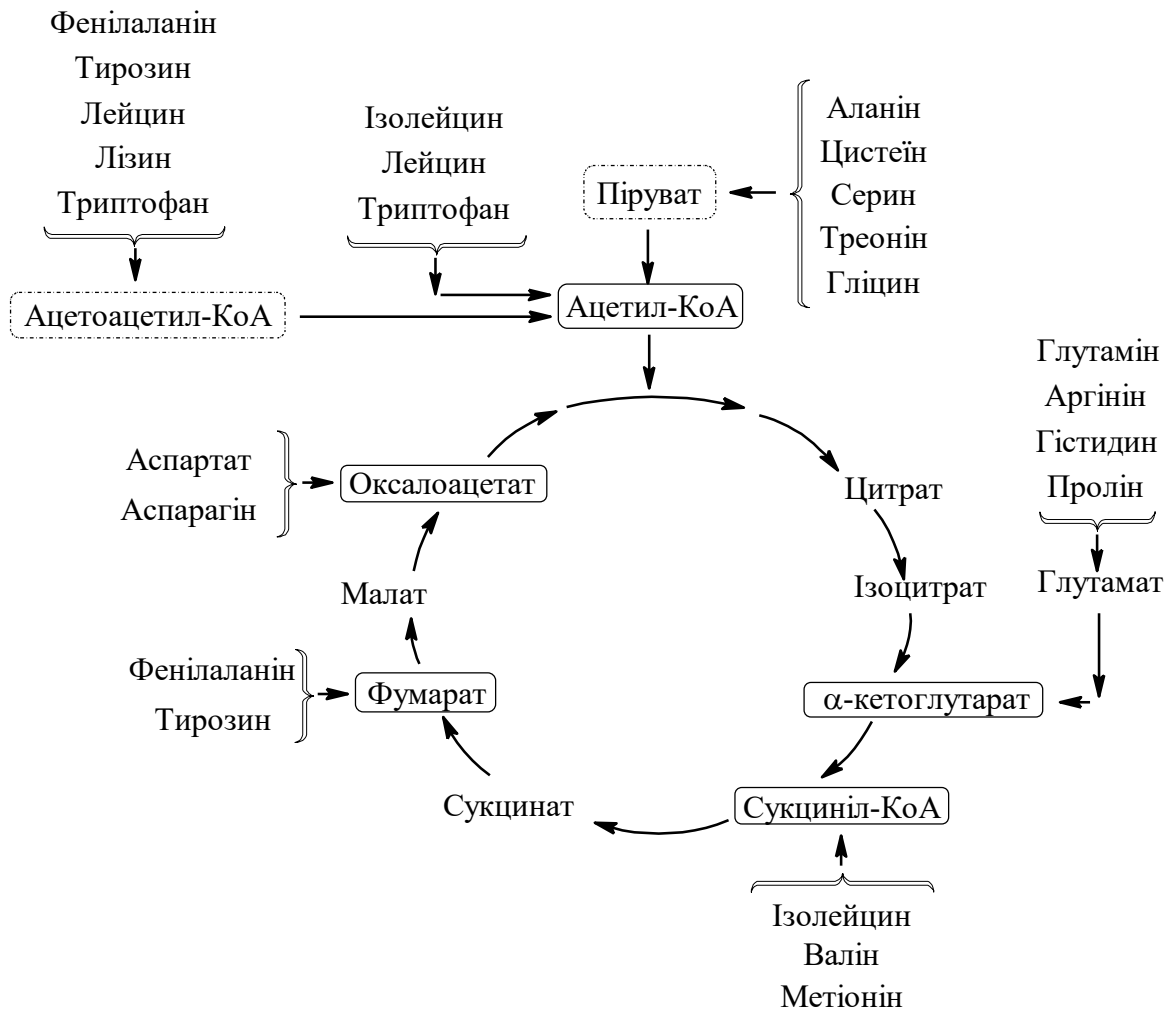


Схема включення вуглецевих скелетів природніх амінокислот у ЦТК

1. **Ацетил-КоА** утворюється при катаболізмі 10 амінокислот, з яких:
  - 5 амінокислот - **аланін, цистеїн, серин, треонін, гліцин** - спочатку розщеплюються до пірувату, з якого утворюється ацетил-КоА (в реакції окисного декарбоксилування);
  - 5 амінокислот - **фенілаланін, тирозин, лейцин, лізин, триптофан** - деградують до ацетоацетил-КоА, який перетворюється на ацетил-КоА;
  - частина скелету 3 амінокислот (**лейцину, триптофану, ізолейцину**) безпосередньо перетворюються до ацетил-КоА.
2.  **$\alpha$ -Кетоглутарат** утворюється при катаболізмі 5 амінокислот - **глутамату, глутаміну, аргініну, гістидину, проліну** (4 останні амінокислоти спочатку перетворюються у глутамат, з якого далі утворюється  $\alpha$ -кетоглутарат).
3. **Сукциніл-КоА** – утворюється при катаболізмі 3 амінокислот - **валіну, метіоніну** і частини молекули **ізолейцину** (ця амінокислота входить у ЦТК і через ацетил-КоА).
4. **Фумарат** – утворюється при катаболізмі 2 амінокислот - **фенілаланіну та тирозину**. Ці амінокислоти входять в ЦТК також через ацетил-КоА (див. вище).
5. **Оксалоацетат** – утворюється при катаболізмі 2 амінокислот - **аспартату та аспарагіну** (аспартат перетворюється в оксалоацетат через реакцію трансамінування).

### Глюкогенні та кетогенні амінокислоти

**Глюкогенні (глюкопластичні) амінокислоти** – це амінокислоти, які можуть віддавати свої вуглецеві скелети для синтезу глюкози *de novo* (для глюконеогенезу). До них належать амінокислоти, вхід яких у ЦТК забезпечує піруват (через ацетил-КоА),  $\alpha$ -кетоглутарат, сукциніл-КоА та фумарат. Виключно глюкогенними є 14 амінокислот.

**Кетогенні (кетопластичні) амінокислоти** – це амінокислоти, з вуглецевих скелетів яких в клітинах печінки можуть утворюватись кетонові тіла – ацетоацетат,  $\beta$ -гідроксибутират, ацетон. Це амінокислоти, які деградують до ацетоацетил-КоА або безпосередньо до ацетил-КоА, і входять у ЦТК лише через останній метаболіт. Виключно кетогенними є 2 амінокислоти - **лейцин та лізин**, які включаються в катаболізм тільки через ацетоацетил-КоА.

4 амінокислоти – **ізолейцин, тирозин, триптофан, фенілаланін** – відносяться до **глюко- та кетогенних амінокислот**, оскільки можуть йти як на синтез глюкози, так і кетонових тіл.

При посиленні кетогенезу, що найчастіше має місце при некомпенсованому цукровому діабеті, рекомендується обмежувати надходження кетогенних амінокислот з продуктами харчування (особливо за виразної кетонемії та кетонурії).

### Глюкогенні та кетогенні амінокислоти

Глюкогенні		Кетогенні	Глюко- та кетогенні
Аланін	Гліцин	Лейцин	Ізолейцин
Аргінін	Гістидин		
Аспарагін	Метіонін		Тирозин
Аспартат	Пролін		
Валін	Серин	Лізин	Триптофан
Глутамат	Треонін		
Глутамін	Цистеїн		Фенілаланін

### Амінокислоти як попередники інших біомолекул

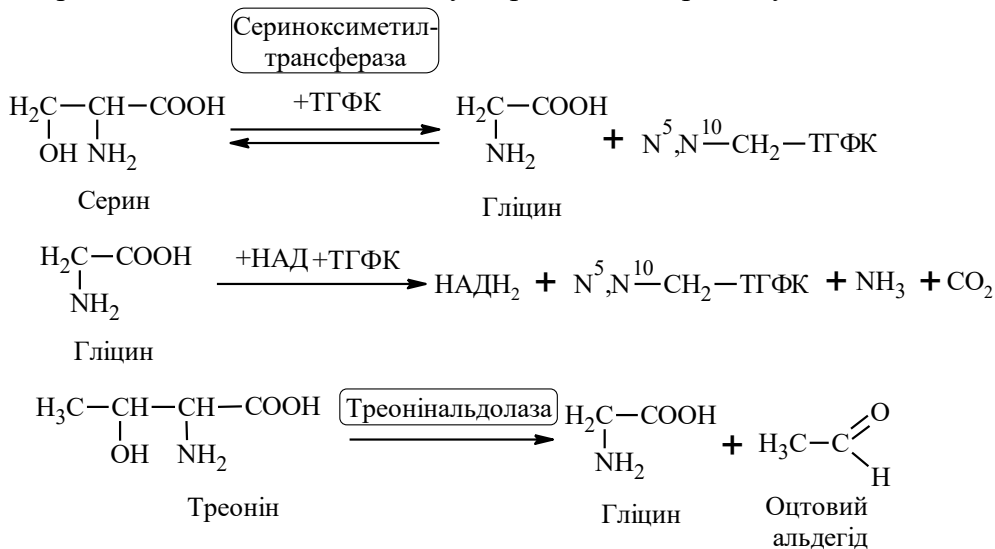
Біологічне значення амінокислот не вичерпується їх участю в синтезі білків організму. Вільні амінокислоти виступають попередниками в утворенні багатьох сполук, що виконують спеціалізовані функції: нуклеотидів, коферментів, порфіринів, вітамінів, гормонів, нейромедіаторів та інших структурних і регуляторних біомолекул.

Особливості метаболізму та участь в синтезі фізіологічно активних сполук протеїногенних амінокислот, які мають найбільше біомедичне значення, будуть розглянуті далі.

### I. Спеціальні шляхи обміну ациклічних амінокислот

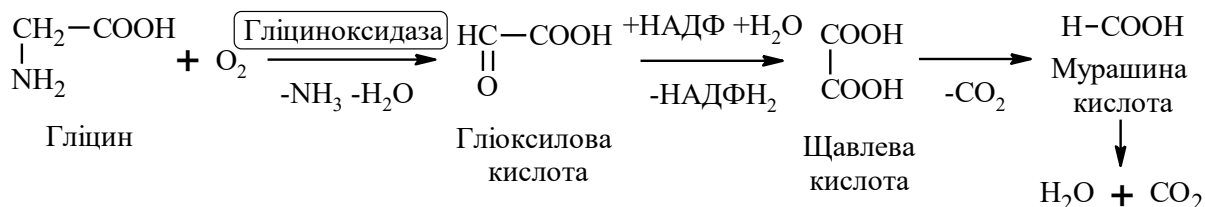
**Гліцин** (*α-амінооцтова кислота*) – замінна глікогенна амінокислота, важливий учасник багатьох біохімічних процесів. Це єдина протеїногенна амінокислота, що є оптично неактивною.

**Синтез.** Гліцин утворюється з **серину** за участі серин-оксиметилтрансферази та коферменту ТГФК (тетрагідрофолієвої кислоти - *коферментної форми вітаміну В9*). При цьому один атом карбону з молекули серину переноситься на ТГФК з утворенням **метилен-ТГФК** ( $N^5, N^{10}$ - метилен-Н4-фолат). Реакція перетворення серину в гліцин є оборотною. Гліцин також може утворюватись з треоніну.



**Катаболізм.** Гліцин може безпосередньо розщеплюватись до  $\text{CO}_2$  та  $\text{NH}_3$  за участі НАД-залежного ферменту гліцинсинтетази. При цьому один атом карбону переноситься на ТГФК з утворенням метилен-ТГФК. Також гліцин піддається окиснювальному дезамінуванню за участі **гліциноксидази** (*флавопротеїн*) з утворенням **гліюксилової кислоти** (*альдегідокислота*), яка далі окиснюється до **оксалату** (щавлевої кислоти). Спадкові порушення утилізації гліюксилової кислоти ведуть до **гіпероксалурії**, що супроводжується відкладанням кристалів оксалату кальцію в нирках та розвитком ниркової недостатності в ранньому віці.

Оксалат піддається декарбоксилюванню з утворенням мурашиної кислоти – попередника формільного фрагменту для **ТГФК**.



Гліцин також може перетворюватись в піруват через серин і таким чином включатись в енергетичний обмін.



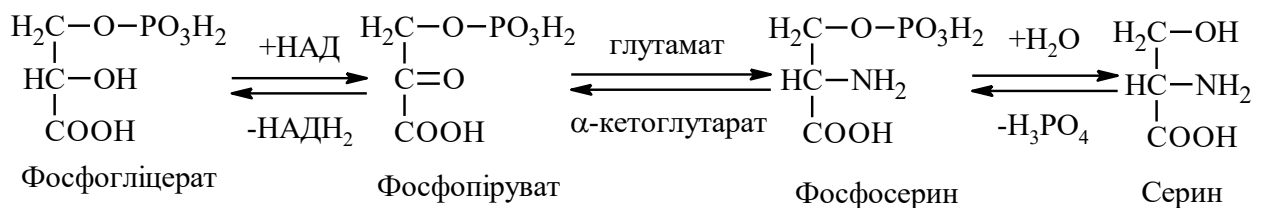
**Біологічна роль:** гліцин використовується для синтезу

- глутатіону ( $\gamma$ -глутамініл-цистеїніл-гліцин);

- парних жовчних кислот (глікохолевої, глікодезоксихолевої і ін.);
- гема (конденсація гліцину із сукциніл-КоА);
- креатину (при взаємодії гліцину з аргініном утворюється гуанідинацетат – попередник креатину);
- пуринових нуклеотидів (гліцин постачає 2 атоми вуглецю і атом азоту);
- холіну (гліцин → серин → етаноламін → холін);
- гіпурових кислот (детоксикація бензойної кислоти шляхом кон'югації з гліцином);
- склеропротейнів – колаген містить біля 30% гліцину, а також інших білків.

**Серин** – заміна глюкогенна амінокислота.

**Синтез.** Серин утворюється з метаболіту гліколізу 3-фосфогліцерату, який спочатку дегідується до 3-фосфопірувату. В результаті трансамінування 3-фосфопірувату (з  $\alpha$ -кетоглутаратом) утворюється 3-фосфосерин, з якого при гідролізі вивільняється серин. Цей шлях оборотним і використовується для катаболізму серину.

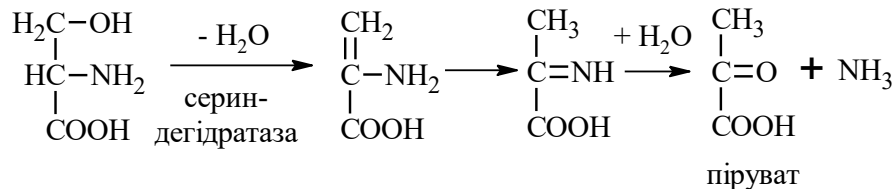


Серин частково синтезується з гліцину за оборотною реакцією:



**Катаболізм** серину відбувається наступними шляхами:

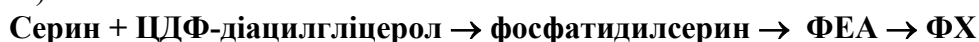
1. неокиснювальне дезамінування до альфа-аміноакрилової кислоти, яка перетворюється на піруват;



2. перетворення серину на фосфосерин і далі на 3-фосфопіруват й піруват;

**Біологічна роль:**

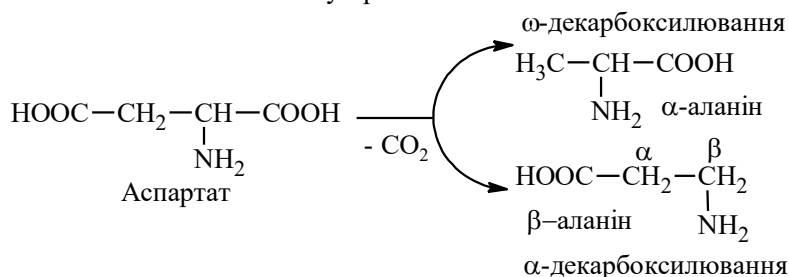
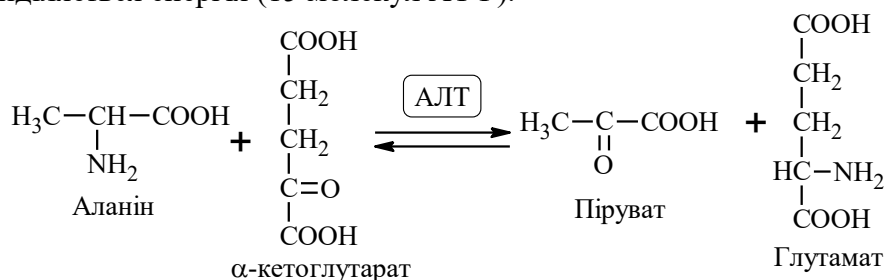
- серин входить до складу багатьох білків та активних центрів ферментів – трипсину, хімотрипсину, ацетилхолінестерази, тромбіну та ін.;
- фосфорилювання залишків серину в білках (за участі протеїнкіназ) є важливим шляхом регуляції активності багатьох ферментів. Високотоксичні фосфорорганічні отрути ковалентно зв'язуються із залишками серину в білках і виключають їхню функцію;
- серин є джерелом одновуглецевих фрагментів для ТГФК (метилен-ТГФК);
- з серину може утворюватись цистеїн (див. обмін цистеїну);
- серин є глюкогенною амінокислотою, оскільки може перетворюватись на піруват – субстрат глюконеогенезу;
- серин потрібний для синтезу гліцерофосфоліпідів: в реакції з ЦДФ-діацилгліцеролом утворюється фосфатидилсерин, декарбоксілування якого веде до утворення фосфатидилетаноламіну (ФЕА), а метилування останнього – до фосфатидилхоліну (ФХ).



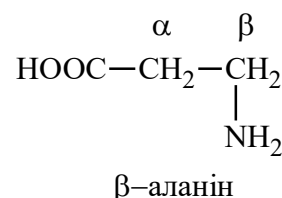
**Аланін** – заміна глікогена амінокислота, обмін якої пов'язаний з обміном пірувату. Синтез відбувається в реакції переамінування пірувату з альфа-кетоглутаратом за участі аланінамінотрансферази (АЛТ). Зворотня реакція (перенесення аміногрупи з аланіну на  $\alpha$ -кетоглутарат) веде до **катаболізму** аланіну. Аланін також може утворюватись в реакції декарбоксілювання аспартату. В залежності від типу декарбоксілювання може утворюватись  $\alpha$ -аланін або  $\beta$ -аланін.

**Біологічна роль:**

- синтез білків;
- $\alpha$ -аланін - глікогена амінокислота, оскільки легко перетворюється на піруват – субстрат глікогонеогенезу;
- аланін є **транспортною формою аміаку** в циклі «глюкоза-аланін»;
- піруват, який утворюється з аланіну, використовується не лише в глікогонеогенезі, а й для синтезу жирних кислот та холестерину. При окисненні молекули пірувату до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$  виділяється енергія (15 молекул АТФ).

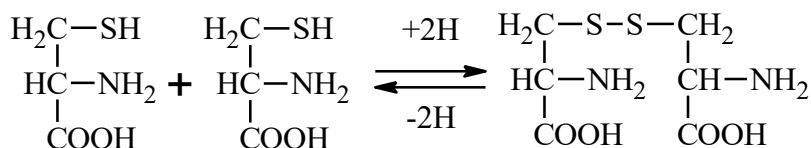


**$\beta$ -аланін** – небілкова амінокислота. Утворюється при розпаді піримідинових азотистих основ. Входить до складу карнозину (дипептид  $\beta$ -аланіл-гістидин), ансерину ( $\beta$ -аланіл-N-метил-гістидин), пантотенової кислоти: знешкоджують лактат в м'язах, підвищують ефективність роботи м'язів, мають антиоксидантну дію; знижують активність гуанілатциклази, через яку NO забезпечує розширення судин; пригнічують процеси старіння.

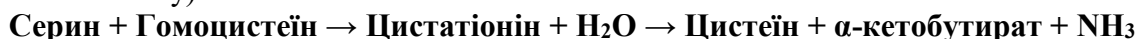


**Цистеїн** – заміна глікогена сірковмісна амінокислота. Містить сульфгідрильну (тіольну) групу – «-SH». При окисненні двох молекул цистеїну утворюється його дисульфід – цистин. У складі білків цистеїн може знаходитись в сульфгідрильній формі та у вигляді дисульфїду.

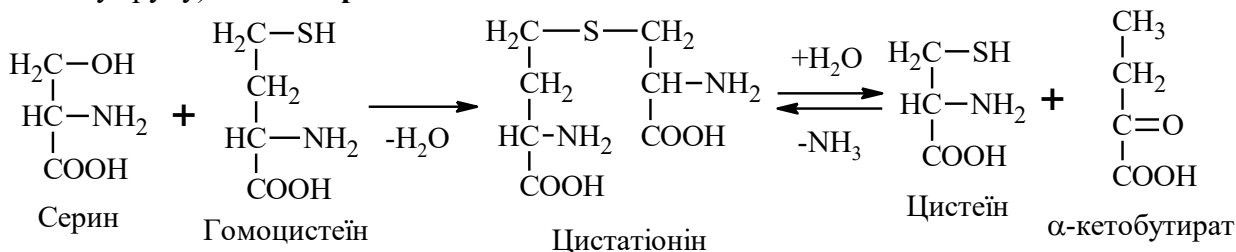
**2 Цистеїн-SH  $\leftrightarrow$  Цистеїн-S-S-Цистеїн**



**Синтез.** Цистеїн утворюється при розщепленні цистатіоніну - продукту конденсації двох амінокислот - серину та гомоцистеїну (сульфгідрильна небілкова амінокислота, метаболіт метіоніну).



Цистеїн може утворюватись з серину й іншим шляхом (при заміні гідроксигрупи на тіольну групу):  $\text{H}_2\text{S} + \text{серин} \rightarrow \text{цистеїн} + \text{H}_2\text{O}$



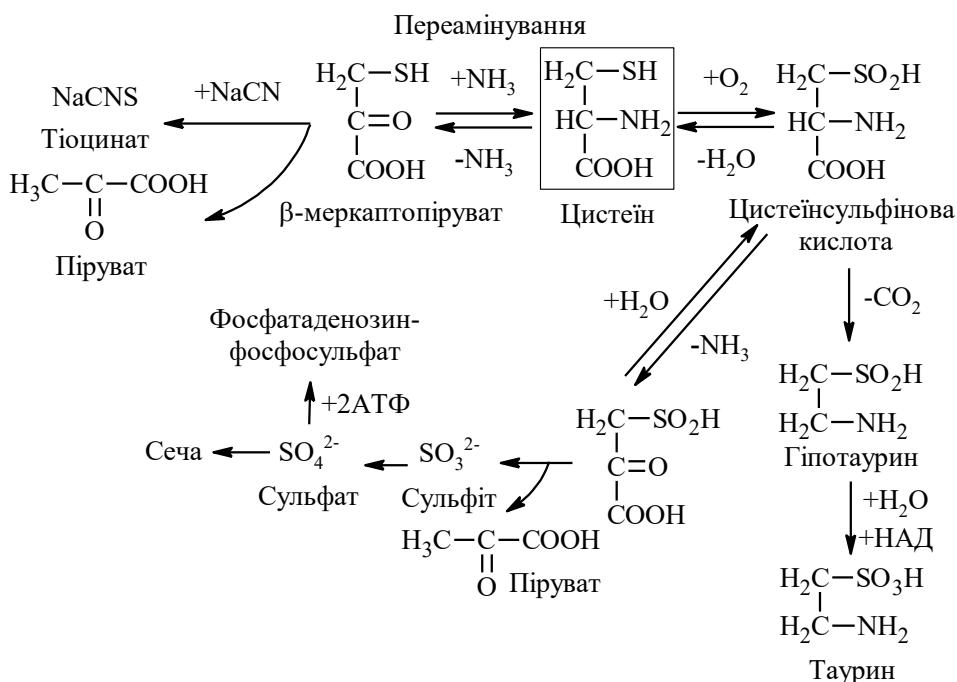
**Катаболізм цистеїну** відбувається таким шляхами:

1) **Цистеїнсульфінатний шлях** – головний. В ньому відбувається пряме окиснення SH-групи цистеїну з утворенням цистеїнсульфінатної кислоти. Цистеїнсульфінатна кислота далі може піддаватись:

- **трансамінуванню** з утворенням β-сульфінілпірувату, що розпадається на сульфід-аніон ( $\text{SO}_3^{2-}$ ) і піруват. Сульфід-аніон окиснюється до сульфат-аніона ( $\text{SO}_4^{2-}$ ), частина якого йде на утворення активної форми сірчаної кислоти – фосфаденозилфосфосульфату (ФАФС) і частина екскретується з сечею. ФАФС використовується для синтезу сульфатованих глікозаміногліканів (гепарину, хондроїтинсульфату та ін.), для детоксикації ксенобіотиків (реакції кон'югації).
- **декарбоксилюванню** – з утворенням гіпотаурину, а потім таурину (біологічно-активна сполука).

2) Цистеїн вступає в реакцію трансамінування з утворенням β-меркаптопірувату - речовини, яка використовується для детоксикації ціанідів (атом сірки переноситься на ціанід і утворюється нетоксичний тіоціанат).

3) Цистеїн може піддаватись десульфуруванню з утворенням серину та сірководню ( $\text{H}_2\text{S}$ ), що є біологічно-активною молекулою (потужним вазодилітатором):  $\text{цистеїн} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{серин} + \text{H}_2\text{S}$



### **Біологічне значення цистеїну:**

1. у складі білків стабілізує вторинну та третинну структуру білкової молекули, утворюючи дисульфідні містки між її віддаленими ділянками;
2. входить до складу активних центрів ферментів (карбоксіпептидаз, протеаз апоптозу та ін.);
3. у великих кількостях міститься у складі кератинів шкіри і волосся;
4. важливе джерело сульфату (ФАФС) для синтезу глікозаміногліканів і кон'югації ксенобіотиків;
5. глюкогенна амінокислота (розпадається до пірувату);
6. джерело таурину - речовини, необхідної для синтезу парних жовчних кислот (таурохолевої, тауродезоксихолевої), для функціонування мозку, сітківки ока, серця;
7. попередник глутатіону;
8. джерело регуляторної молекули – сірководню.

**Патологія обміну цистеїну.** **Цистиноз** – порушення реабсорбції цистеїну та інших аліфатичних амінокислот, що супроводжується зростанням їх вмісту в крові. Цистин відкладається в ретикулярних клітинах кісткового мозку, печінці, селезінці та рогівці ока, рідко утворюються цистинові камені. **Цистинурія** – повне блокування реабсорбції цистина і частково – лізіна, аргініна та орнітина, що супроводжується підвищеним виділенням цих амінокислот з сечею та утворенням цистинових камінців в нирках.

**Метіонін** – незамінна глюкогенна сірковмісна амінокислота, бере участь в біосинтезі білків, є головним джерелом метильних груп в організмі. В реакціях метилування бере участь активна форма метіоніну - **S-аденозилметіонін**, який синтезується за участі АТФ та ферменту метіонінаденозилтрансферази:

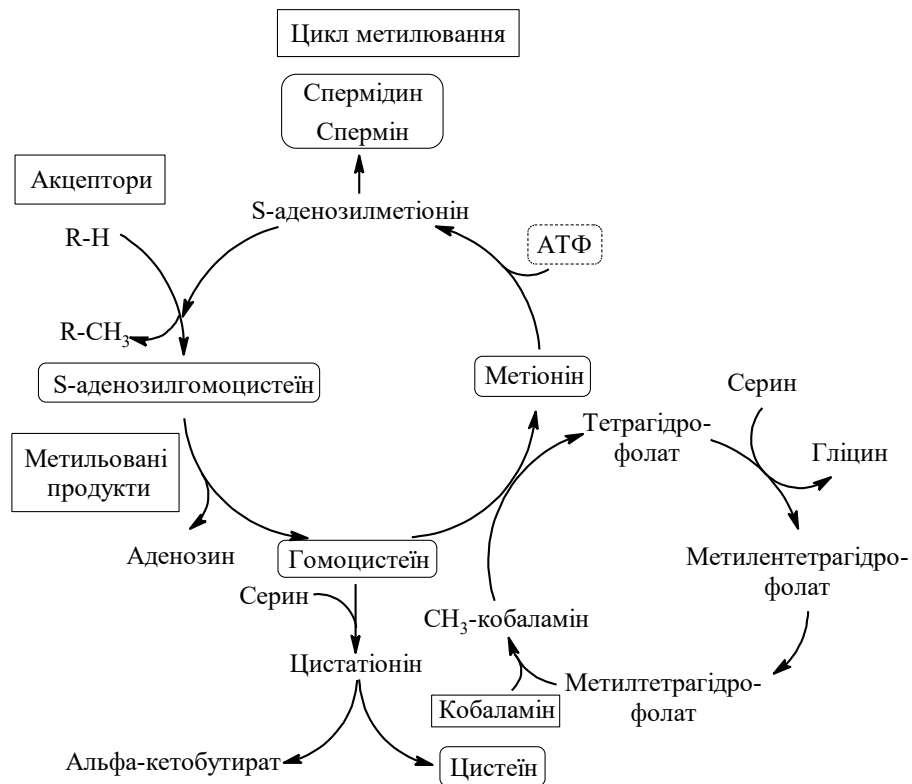


Сульфонієва структура з тризаміщеним атомом сірки ( $=\text{S}^+-\text{CH}_3$ ) у S-аденозилметіоніні зумовлює високу активність метильної групи, яка під дією специфічних метилтрансфераз переноситься на субстрати. S-аденозилметіонін, крім метильної групи, може переносити **амінопропанову частину** молекули, що має місце при синтезі поліамінів (сперміну і спермідину).

S-аденозилметіонін, що віддав свою метильну групу на акцептор, перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн, який гідролізується на аденозин і гомоцистеїн. **Регенерація метіоніну** (і відповідно його активної форми) здійснюється в **циклі метилування**: метилкобаламін (коферментна форма вітаміну B<sub>12</sub>) отримує метильну групу від метил-ТГФК (похідне вітаміну B<sub>9</sub>) і переносить її на гомоцистеїн за участі метіонінсинтетази, в результаті цього утворюється метіонін. Оскільки гомоцистеїн є виключно метаболітом метіоніну, останній вважається незамінною амінокислотою. (Метил-ТГФК є відновленим похідним метилен-ТГФК, яка утворюється при переносі атома карбону з серину на ТГФК). В подальшому метіонін знов перетворюється у S-аденозилметіонін.

**Катаболізм** метіоніну розпочинається з перетворення у гомоцистеїн, деградація якого відбувається у **шляху транссульфування**. За участі піридоксальфосфатзалежних ензимів (*цистатіонін-бета-синтази та цистатіонін-гама-ліази*) гомоцистеїн конденсується з серином з утворенням цистатіоніну, який далі руйнується до цистеїну α-кетобутирату. Також в шляху транссульфування з гомоцистеїну та цистеїну утворюється сірководень. Цей шлях забезпечує видалення надлишку метіоніну, і відповідно, гомоцистеїну з організму.

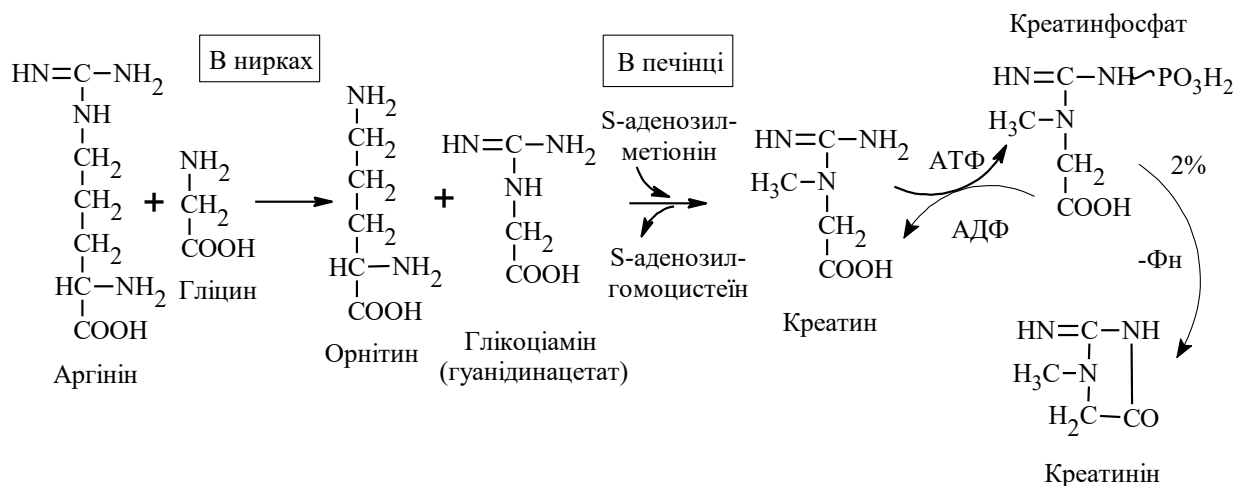
**Інший шлях катаболізму** метіоніну полягає у його переамінуванні до 4-метилтіо-2-кетобутирату, який далі розпадається на метилмеркаптан і α-кетобутират. В свою чергу, α-кетобутират декарбоксілюється до пропіоніл-КоА, а останній перетворюється в сукциніл-КоА і глюкозу.



### Біологічна роль:

1) Забезпечує реакції метилювання: норадреналіну - до адреналіну; гуанідинацетату - до креатину; карнозину - до ансерину; етаноламіну - до холіну. Метилювання необхідно для перетворення фосфатидилетаноламіну у фосфатидилхолін. Зі здатністю підсилювати синтез фосфатидилхоліну і запобігати нагромадженню тригліцеридів у печінці пов'язані **ліпотропні властивості** метіоніну. Метилювання необхідно для регуляції синтезу та функцій білків і нуклеїнових кислот. Зниження метилювання ДНК веде до нестабільності геному і виникненню раку.

**Прикладом реакцій метилювання** є синтез креатину - попередника креатинфосфату макроергічної сполуки в м'язах. Його синтез починається в нирках з утворення гуанідинацетату з аргініну і гліцину. Гуанідинацетат в печінці метилюється до креатину, а в м'язах він перетворюється в креатинфосфат. В крові і сечі виявляється не тільки креатин, але і продукт його циклізації - креатинін. Виділення креатиніну з сечею постійна величина і відображає масу м'язів. При порушенні фільтраційної функції нирок рівень креатиніну в крові підвищується (показник ниркової недостатності).



- 2) забезпечує синтез поліамінів (сперміну та спермідину);
- 3) в процесі деградації метіоніну утворюється цистеїн та сірководень;



4) з метіоніну утворюється сукциніл-КоА, може синтезуватись глюкоза;  
5) в циклі метилування утворюється **гомоцистеїн**. Ця амінокислота не включається до складу білка, однак необхідна для його синтезу. У клітинах існує особлива т-РНК для гомоцистеїну, а синтезу білка передує утворення гомоцистеїл-тРНК. В наступному гомоцистеїл-тРНК метилується до метіоніл-тРНК, яка власне і започатковує синтез білкової молекули.

Порушення обміну метіоніну та гомоцистеїну виникають при спадкових дефектах ферментів циклу метилування та транссульфування, а також при недостатності вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>15</sub>. Збільшення рівня гомоцистеїну в плазмі крові вище 15 мкмоль/л називається гіпергомоцистеїнемією, а збільшення його екскреції з сечею – гомоцистинурією. Гіпергомоцистеїнемія істотно підвищує ризик смерті людей від інфарктів, інсультів, оскільки гомоцистеїн токсично діє на ендотелій судин та активує процеси зсідання крові. Люди зі спадковим дефектом цистатіонін-бета-синтетази вже до 30 років помирають від тромбозів. Біля 10% популяції мають дефіцит метилентетрагідрофолатредуктази – ферменту, що забезпечує синтез метил-ТГФК, яка бере участь у перетворенні гомоцистеїну в метіонін.

### **Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (валін, лейцин і ізолейцин).**

**Валін, лейцин і ізолейцин** – незамінні неполярні амінокислоти, що надають білкам гідрофобних властивостей; в організмі людини не синтезуються.

**Катаболізм.** Перші 2 етапи обміну цих амінокислот є спільними. Валін, лейцин і ізолейцин трансамінуються з утворенням відповідних кетокислот, які далі декарбоксілюються під дією **дегідрогенази розгалужених  $\alpha$ -кетокислот**. Подальші шляхи обміну цих амінокислот розходяться.

**Валін** перетворюється на пропіоніл-КоА, який далі карбоксилюється в метилмалоніл-КоА, останній ізомеризується за участю вітаміну В<sub>12</sub> в сукциніл-КоА. Сукциніл-КоА є субстратом для синтезу глюкози, тому валін є глюкогенною амінокислотою.

**Ізолейцин** розпадається з утворенням пропіоніл-КоА і ацетил-КоА і може використовуватись як для синтезу глюкози, так і кетонових тіл – тобто ізолейцин є кето- і глюкогенною амінокислотою.

**Лейцин** – кетогенна амінокислота, оскільки при катаболізмі утворює лише попередник кетонових тіл ацетоацетил-КоА.

#### **Біологічна роль:**

- використовуються для синтезу білків;
- стабілізують третинну структуру білкової молекули (гідрофобні взаємодії);
- йдуть на синтез глюкози (валін, ізолейцин) та кетонових тіл (лейцин, ізолейцин).
- **вроджені порушення катаболізму** валіну, лейцину і ізолейцину виникають при дефіциті **дегідрогенази розгалужених  $\alpha$ -кетокислот**. Розгалужені  $\alpha$ -кетокислоти, що утворюються в результаті трансамінування валіну, лейцину, ізолейцину, не можуть піддаватись окисному декарбоксілюванню і подальшому катаболізму, тому у великій кількості виділяються з сечею (**хвороба кленового сиропу**).

**Треонін** – незамінна глюкогенна амінокислота, в організмі не синтезується.

#### **Катаболізм:**

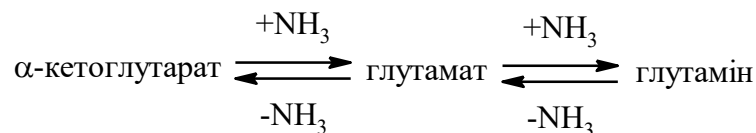
- треонін під впливом треонінальдолази розпадається на гліцин і оцтовий альдегід (останній перетворюється в ацетил-КоА і ацетоацетил-КоА, з яких синтезуються кетонові тіла).
- треонін може окиснюватись до  $\alpha$ -кетобутирату, який перетворюється до пропіоніл-КоА, а останні - до сукциніл-КоА (субстрат для синтезу глюкози).

**Біологічна роль:**

- використовується для синтезу білків;
- залишки треоніну є місцем фосфорилування білків протеїнкіназами під час регуляції активності білків;
- входить до складу активних центрів ферментів.

**Глутамінова кислота (глутамат) та глутамін.** Замінні глюкогенні амінокислоти.

**Синтез.** Глутамат утворюється при трансамінуванні  $\alpha$ -кетоглутарату, а глутамін - при амідуванні глутамату. Глутамат утворюється і при розпаді проліну, гістидину, аргініну, орнітину. Катаболізм глутамату і глутаміну пов'язаний з їх перетворенням на  $\alpha$ -кетоглутарат, який окиснюється в циклі трикарбонових кислот або використовується для глюконеогенезу.

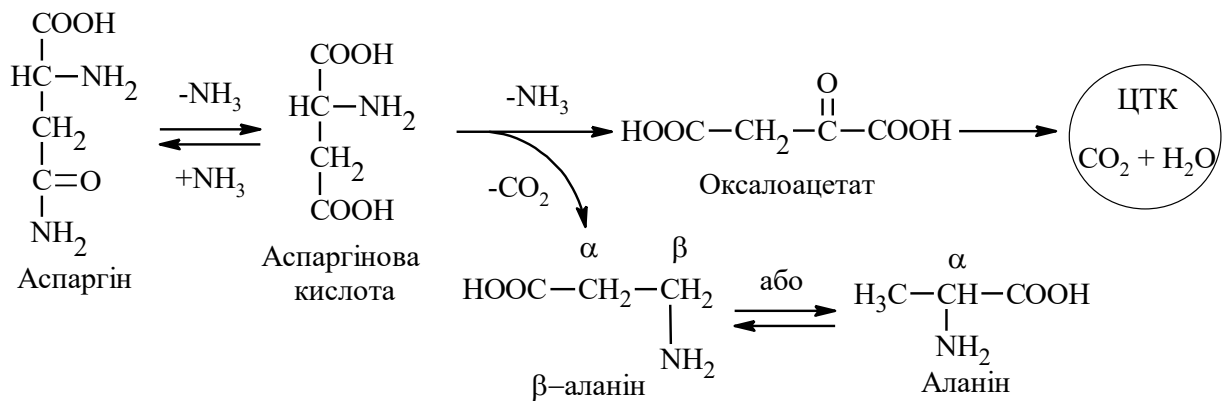
**Біологічна роль:**

- глутамін використовується для синтезу білка і є джерелом негативних зарядів у білковій молекулі;
- залишки глутамату в білках згортання крові і кісток піддаються вітамін К-залежному карбоксилюванню з утворенням карбоксиглутамінової кислоти, що має додаткову карбоксильну групу і надає білкам здатність зв'язувати іони  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- входить до складу активного центру багатьох ферментів;
- глутамат і глутамін є транспортними формами аміаку (колектори аміногруп від інших амінокислот);
- при декарбоксилюванні глутамату утворюється ГАМК ( $\gamma$ -аміномасляна кислота) – гальмівний медіатор ЦНС;
- глутамат - головний збудливий медіатор. При високих концентраціях глутамат діє токсично, викликаючи нагромадження кальцію і загибель нейронів (ексайтотоксичність). У мозку є багато типів глутаматних рецепторів, з порушенням функції яких зв'язують такі захворювання як епілепсія, шизофренія;
- глутамін бере участь у синтезі пуринових і піримідинових нуклеотидів;
- з глутамату утворюється гістидин, пролін, орнітин, аргінін;
- глутамат необхідний для синтезу глутатіону і обміну фолієвої кислоти (у тканинах утворюються поліглутамати фолієвої кислоти);

**Аспарагінова кислота (аспартат) та аспарагін** – замінні глюкогенні амінокислоти.

**Синтез.** Аспартат утворюється шляхом трансамінування оксалооцетату, а аспарагін - шляхом амідування аспарагінової кислоти. Всі ці реакції оборотні.

**Катаболізм** аспартату і аспарагіну іде через трансамінування з утворенням оксалооцетату, який далі окиснюється в циклі трикарбонових кислот або використовується для глюконеогенезу. Можливо також декарбоксилювання аспартату по одній з карбоксильних груп з утворенням  $\alpha$ -аланіну або  $\beta$ -аланіну.

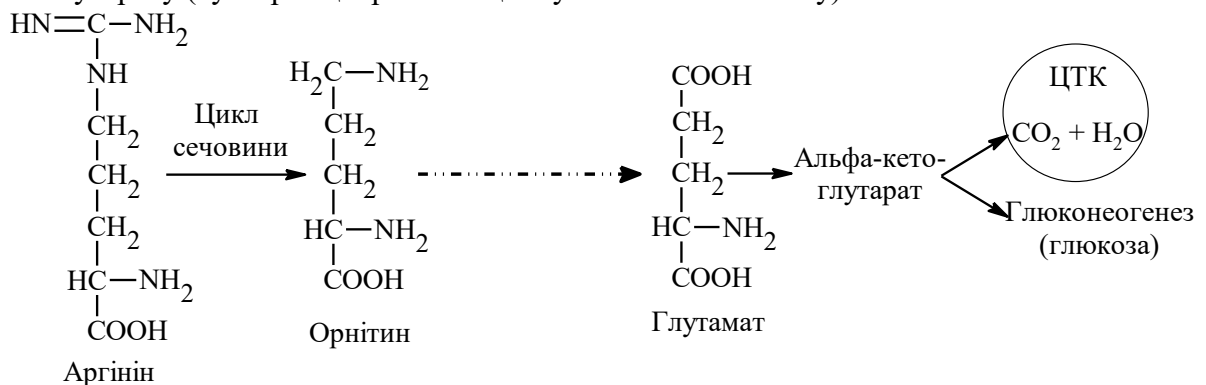


### Біологічна роль:

- використовується для синтезу білка, джерело негативних зарядів в молекулі білку;
- аспарат і аспарагін – транспортні форми аміаку;
- при декарбоксілюванні аспартату по першій карбоксильній групі утворюється β-аланін, по другій – α-аланін;
- входить до складу активного центру багатьох ферментів;
- аспарат - джерело атомів нітрогену та карбону для синтезу пуринових і піримідинових нуклеотидів;
- аспарат - учасник циклу синтезу сечовини;
- N-ацетиласпарат та аспарат - збуджуючі нейромедіатори в мозку;
- пухлини мають підвищену потребу в аспарагіні, але самі слабо його синтезують з аспартату. Для лікування пухлин використовують фермент аспарагіназу, яка руйнує аспарагін.

**Аргінін** – глюкогенна амінокислота, є замінною для дорослих, але для дітей частково незамінна.

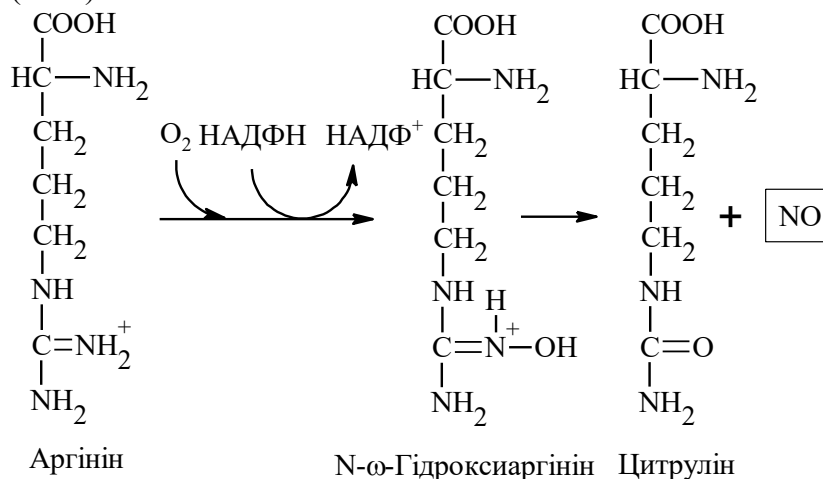
**Синтез і катаболізм** аргініну йде через утворення орнітину в циклі сечовини, а обмін орнітину пов'язаний з утворенням глутамату. При синтезі орнітину одна з карбоксильних груп глутамату перетворюється в аміногрупу (реакції переамінування і відновлення), а при розпаді орнітину він втрачає аміногрупу і перетворюється на глутамат (реакції переамінування і окислення). Метаболізм глутамату завершується утворенням α-кетоглутарату (субстрат цитратного циклу та глюконеогенезу).



### Біологічна роль:

- використовується для синтезу білка, джерело позитивних зарядів у його молекулі (за рахунок гуанідинової групи). Ядерні білки – гістони і протаміни містять багато аргініну;
- бере участь в циклі утворення сечовини;
- разом із гліцином утворює гуанідинацетат - попередник креатинфосфату;

- орнітин (продукт обміну аргініну) при декарбоксілюванні дає путресцин – попередник сперміну і спермідину - регуляторів клітинної проліферації;
- при декарбоксілюванні аргініну утворюється агматин – нейромедіатор з анальгетичною дією;
- в останні роки значну увагу привернула метаболічна роль аргініну як попередника в генерації нітроген монооксиду (NO) – короткоживучої молекули, яка виконує функцію внутрішньоклітинного месенджера сигналів фізіологічно активних сполук. Утворення NO з аргініну відбувається в реакції, що каталізується NO-синтазою (NOS):



Ідентифіковано три ізоформи NO-синтази, які названі за типом клітин, де вони були вперше виявлені: NOS-1 – нейрональна, або мозкова, NOS-2 – макрофагальна, NOS-3 – ендотеліальна ізоформа. NOS-1 та 3 – конститутивні ферменти, а NOS-2 – індукційна (його синтез зростає при запаленні).

Біологічна роль NO в організмі реалізується шляхом його участі в модуляції таких фізіологічних функцій, як регуляція тонуусу гладеньких м'язів, зокрема вазодилатація, імунні процеси, нейротрансмісія тощо.

**Лізин** – незамінна кетогенна амінокислота.

**Катаболізм** включає багато стадій, на яких відбувається втрата двох аміногруп лізину. Відщиплення першої аміногрупи протікає в результаті конденсації α-кетоглутарату і лізину з наступним розпадом утвореного продукту на глутамат і α-аміноадипінову кислоту. Ця амінокислота втрачає при трансамінуванні другу аміногрупу і перетворюється на α-кетoadипінову кислоту. Остання декарбоксілюється до глутарової кислоти, а вона перетворюється в ацетоацетил-КоА – попередник кетонів тіл. Тому лізин виключно **кетогенна** амінокислота.

**Біологічна роль:**

- використовується для синтезу білка, джерело позитивно заряджених груп у білковій молекулі. Велика кількість лізину міститься в гістонах і протамінах, фібриногені.
- залишки лізину в колагені піддаються гідроксилюванню з утворенням оксилізину, що важливо для дозрівання колагену.

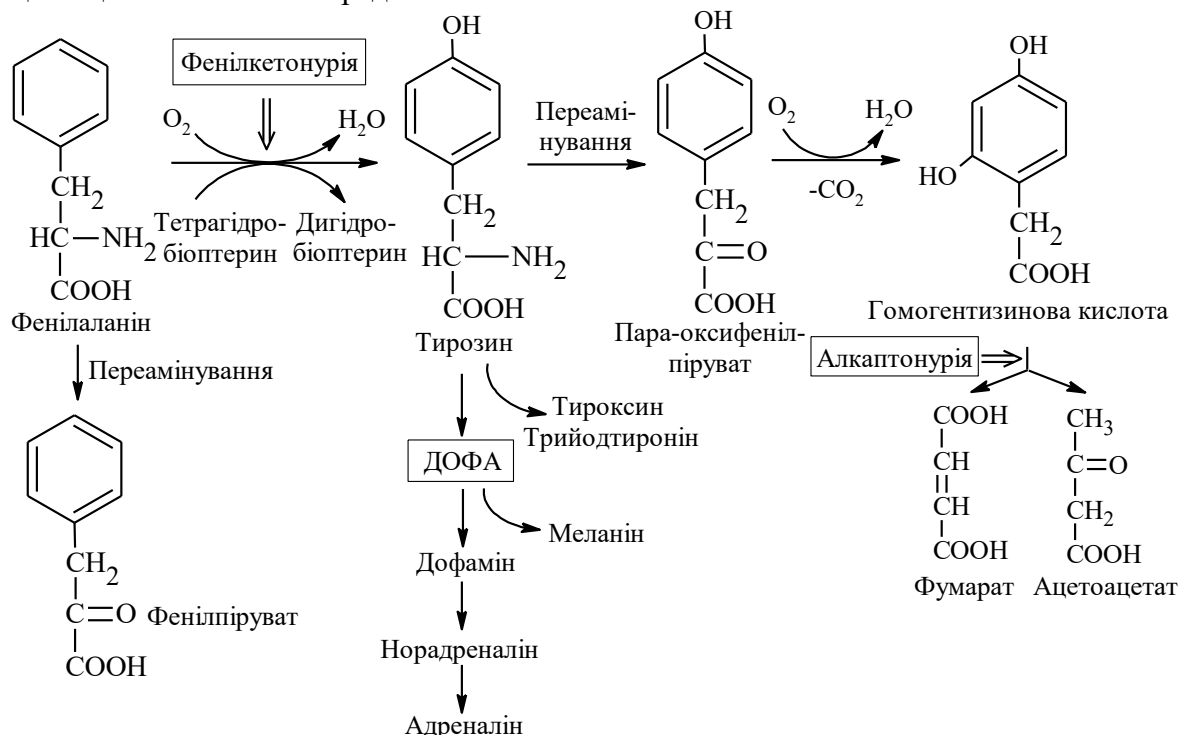
## II. Спеціальні шляхи обміну циклічних амінокислот

**Фенілаланін і тирозин.** Фенілаланін - незамінна амінокислота, а тирозин синтезується з фенілаланіну. Відносяться до глюко- та кетогенних амінокислот.

**Катаболізм.** Головний шлях катаболізму фенілаланіну полягає в його перетворенні в тирозин: бензольне кільце фенілаланіну гідроксилюється в пара-положенні за участі фенілаланінгідроксилази та коферменту тетрагідробіоптерину, в результаті цього утворюється тирозин.

Другорядний шлях катаболізму фенілаланіну полягає у трансамінуванні з утворенням фенілпіривіноградної кислоти.

Розпад тирозину відбувається через трансамінування з утворенням пара-оксифенілпіривату, який далі гідроксильється до гомогентизинової кислоти. Остання розпадається на фумарат (субстрат циклу трикарбонових кислот і гліюконеогенезу) і ацетоацетил-КоА – попередник кетонів тіл.



### Біологічна роль:

- фенілаланін і тирозин беруть участь в утворенні білкової молекули і за рахунок своїх ароматичних циклів надають їй гідрофобних властивостей;
- з фенілаланіну і тирозину можуть синтезуватись глюкоза та кетонів тіла;
- з тирозину утворюються катехоламіни – дофамін, норадреналін і адреналін;
- тирозин є попередником пігменту шкіри – меланіну;
- тирозин після йодування перетворюється в тиреоїдні гормони - трийодтиронін і тироксин;
- спадкові порушення обміну фенілаланіну і тирозину призводять до появи патологічних станів.

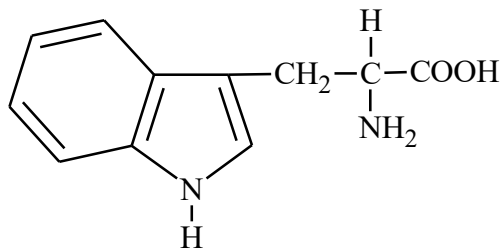
1. **Фенілкетонурія** – ензимопатія, спричинена генетичним дефектом синтезу фенілаланінгідроксилази. При цьому блокується утворення тирозину з фенілаланіну, тому останній перетворюється у фенілпіриват та фенілацетат, які в надмірних концентраціях накопичуються в організмі хворих. Концентрація фенілаланіну в крові хворих зростає в десятки разів, досягаючи 100-800 мг/л (норма –10-40 мг/л), а з сечею екскретується велика кількість фенілпіривату. Крім того, внаслідок нестачі тирозину порушується утворення нейромедіаторів (дофаміну і норадреналіну). Патологія проявляє себе ранніми порушеннями психічного розвитку дитини – **фенілпіривіноградна олігофренія** (oligophrenia phenylpyruvica). Тому у пологових будинках новонародженим проводиться скринінгове дослідження сечі на наявність фенілпіривату (реакція з FeCl<sub>3</sub> – сине забарвлення). Лікування полягає у використанні дієти з обмеженим вмістом фенілаланіну.

Фенілкетонурія також може бути зумовлена генетичним дефектом ферменту дигідробіоптеринредуктази, який постачає для фенілаланінгідроксилази кофактор тетрагідробіоптерин. Лікування такої форми фенілкетонурії вимагає призначення препарату тетрагідробіоптерину.

2. **Алкаптону́рія** (хвороба «чорних пелюшок») – ензимопатія, викликана недостатністю ферменту оксидази гомогентизинової кислоти. При цьому гомогентизинова кислота у великих кількостях екскретується з сечею і на повітрі окиснюється, забарвлюючи сечу в чорний колір. Гомогентизинова кислота акумулюється в тканинах суглобів, що призводить до розвитку артритів, хрящах носа та вушних раковин (охроноз).

3. **Альбінізм** – ензимопатія, зумовлена спадковою недостатністю ферменту тирозинази, що бере участь в утворенні чорних пігментів меланінів. Відсутність меланінів у меланоцитах шкіри проявляється недостатньою (чи взагалі відсутньою) пігментацією шкіри, волосся, райдужки, що зумовлює підвищення чутливості шкіри до сонячного світла та порушення зору.

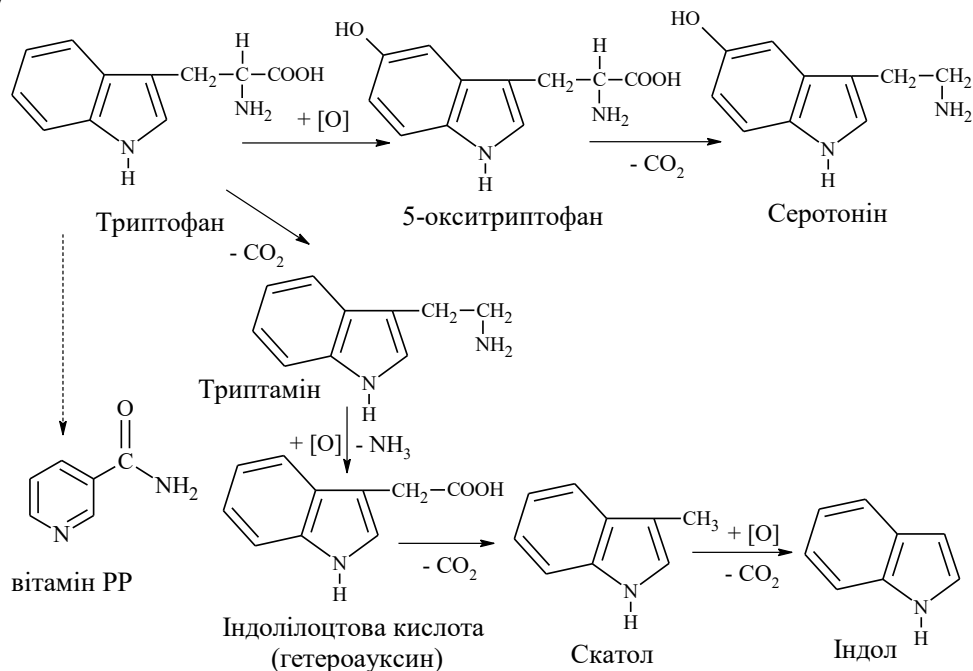
**Триптофан** – незамінна глюко- та кетогенна амінокислота.



Триптофан

**Катаболізм.** Головним шляхом розпаду триптофану є кінуреніновий, який включає 13 стадій і забезпечує розпад більш 95% триптофану. В цьому шляху з триптофану утворюється аланін (який може йти на синтез глюкози), антранілова кислота (з якої синтезується вітамін PP) та ацетоацетил-КоА (попередник кетонових тіл).

Катаболізм триптофану також відбувається шляхом декарбоксилування (5%) з утворенням біогенного аміну серотоніну. Серотонін піддається окисному дезамінуванню до 5-оксиіндолілоцтової кислоти, за екскрецією якої з сечею можна оцінити обмін серотоніну в організмі. Пухлина кишечника карциноїд продукує величезні кількості серотоніну.

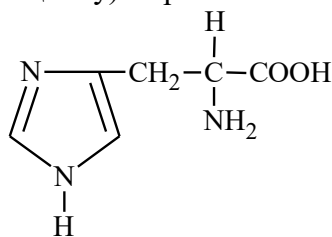


**Біологічна роль:**

- триптофан бере участь в утворенні білкової молекули і надає їй гідрофобні властивості;
- з триптофану утворюється нейромедіатор **серотонін** і гормон епіфізу **мелатонін**;

- триптофан в обмежених кількостях здатний перетворюватися у вітамін РР (з 60 мг триптофану утвориться близько 1 мг нікотинової кислоти). Білки кукурудзи містять мало триптофану, тому при одноманітному харчуванні кукурудзою і відсутності інших джерел ніацину може виникнути пелагра - важкий дефіцит вітаміну РР;
- при гнитті білків в кишечнику з триптофану утворюється індол, який в печінці знешкоджується до тваринного індикану (калієва сіль індоксилірчаної кислоти). При високій активності гниття білків в організмі значно зростає екскреція з сечею тваринного індикану.

**Гістидин** – частково замінна глюкогенна амінокислота. Гістидин **синтезується** з АТФ (джерело частини імідазольного циклу) та рибози.



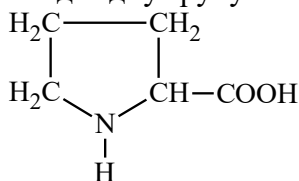
Гістидин

**Катаболізм** гістидину йде через дезамінування до уроканінової кислоти, що перетворюється у формілглютамат, а після переносу формільної групи на ТГФК – в глютамат. Останній після перетворення в  $\alpha$ -кетоглутарат окиснюється в ЦТК або перетворюється в глюкозу.

**Біологічна роль:**

- гістидин бере участь в утворенні білкової молекули;
- входить до складу активних центрів багатьох ферментів і забезпечує кислотно-основний каталіз (хімотрипсин, тромбін, інші протеази, холінестераза, рибонуклеаза, фосфоліпаза);
- забезпечує зв'язування гема з білковою частиною гемоглобіну;
- при декарбоксілюванні гістидину утворюється гістамін (медіатор запалення й алергії);
- може йти на синтез глюкози;
- джерело формільного фрагмента для ТГФК.

**Пролін** – замінна глюкогенна імінокислота. **Синтезується** з глутамату після перетворення однієї карбоксигрупи в альдегідну групу і подальшої циклізації.



Пролін

**Катаболізм** проліну включає реакції, які є зворотними до його синтезу, і завершується утворенням глутамату. Пролін входить у ЦТК через  $\alpha$ -кетоглутарат (субстрат глюконеогенезу).

**Біологічна роль:**

- пролін входить до складу білків, особливо його багато в колагені. У складі колагену пролін гідроксилується до гідроксипроліну за участі пролілгідроксилази та вітаміну С (цей процес необхідний для дозрівання колагену);
- може використовуватись на синтез глюкози.