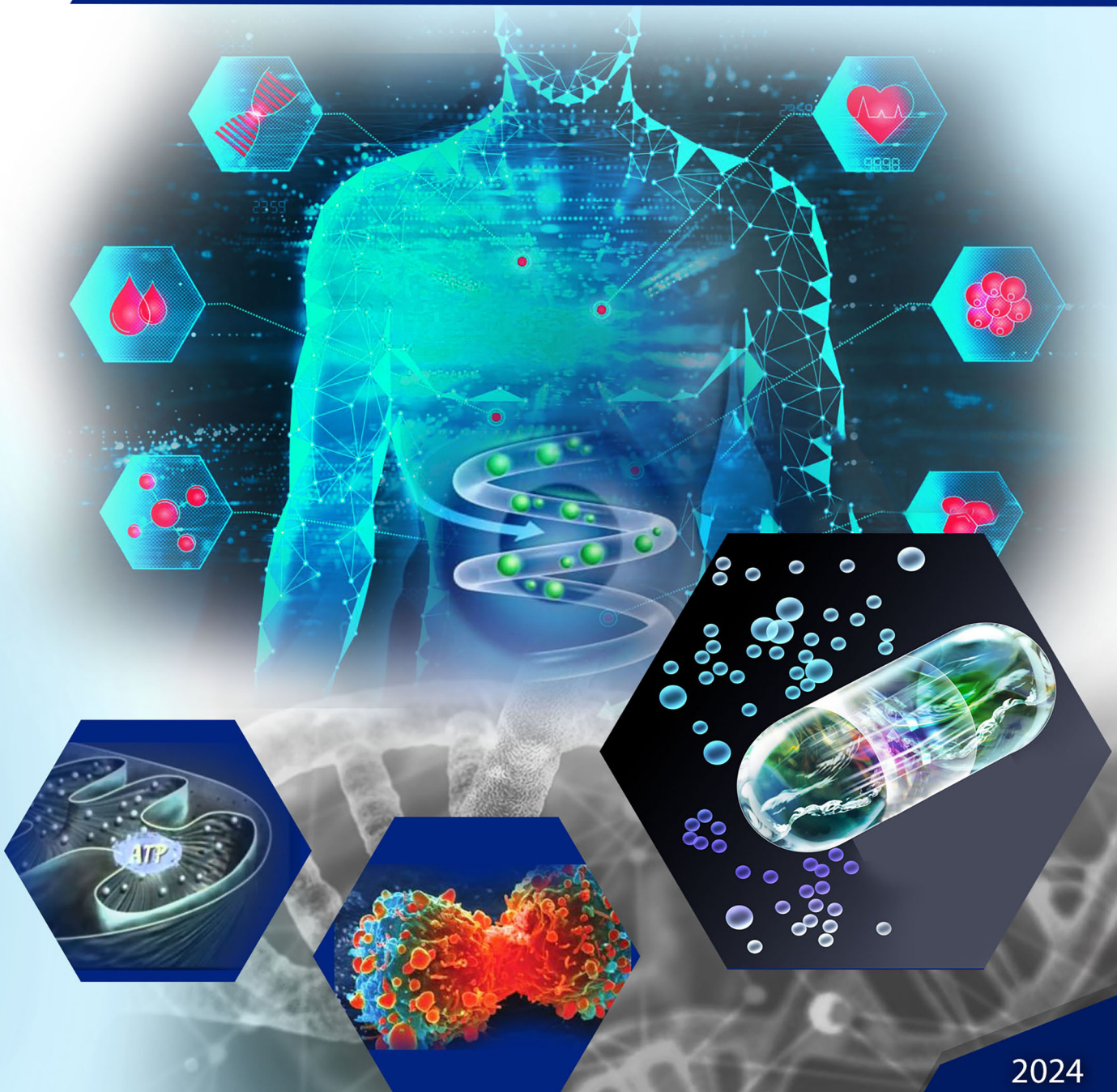


Kharkiv National
University by V.N.Karazin

Part 1
for 2nd year students of Medical Faculty

KNYAZYEVA MARYNA VLADYSLAVIVNA

LECTURE NOTES ON BIOCHEMISTRY



2024

Knyazyeva Maryna Vladyslavivna

**LECTURE NOTES ON
BIOCHEMISTRY**

Part 1
(for 2nd year students of Medical Faculty)

TEXTBOOK

Author:
Knyazyeva Maryna Vladaslavivna

Reviewers:
Timoshenko Olga Pavlivna, Doctor of Biological Sciences, professor, Kharkov
Veterinary Academy.
Selyukova Natalia Yurievna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Kharkov
National Pharmaceutical University

Knyazyeva Maryna Vladyslavivna

Lecture notes on biochemistry, Part 1 (for 2nd year students of Medical Faculty) :
textbook / M.V. Knyazyeva – Karlsruhe: ScientificWorld-NetAkhatAV, 2024. – 108 p.
ISBN 978-3-98924-016-2

This work includes, in brief form, modern information material for the course biological chemistry in three sections - metabolism of carbohydrates, lipids, proteins and amino acids. The work contains information about scientific discoveries that influenced the development of modern medicine, contains examples of the simplest clinical problems and is aimed at applying biochemical knowledge in the practical activities of the future doctor.

DOI: 10.30890/978-3-98924-016-2.2024

Published by:

ScientificWorld-NetAkhatAV
Lußstr. 13
76227 Karlsruhe, Germany

Copyright © Knyazyeva Maryna Vladyslavivna, 2024

ISBN 978-3-98924-016-2

CONTENT

Introduction	4
Lecture N1	5
1.1. Biochemistry as a science	5
1.2. Stages of Metabolism	9
1.3. Enzymes: structure, properties, mechanisms of action. Classification. Medical enzymology	10
1.4. Regulation of metabolic processes: regulatory enzymes. Cofactors and coenzymes.....	19
Lecture N2	28
2.1. Bioenergy: general Pathway of catabolism of carbohydrates, lipids, amino acids. Tricarboxylic acid cycle	28
Lecture N3	46
3.1. Metabolism of carbohydrates, lipids, amino acids and its regulation.....	46
3.2. Glycolysis.....	47
3.3. Pentose phosphate shunt	51
3.4. Metabolism of fructose and galactose.....	52
3.5. Glycogen metabolism.....	55
3.6. Gluconeogenesis.....	61
3.7. Pathology of carbohydrate metabolism. Diabetes.....	64
3.8. Metabolism of lipids-1: catabolism of triacylglycerols. Oxydation of fatty acids, Glycerol. Ketogenesis	70
3.9. Metabolism of lipids-2: lipogenesis. Metabolism of cholesterol. Pathology of lipid metabolism	77
3.10. Metabolism of aminoacids: total and special pathways of aminoacids transformation.....	88
3.11. Ammonia metabolism	94
3.12. Urea synthesis and its disruption.....	95
3.13. Specialized pathways of aminoacids metabolism.....	97
Literature	107

Викладання біохімії в медичних вищах відноситься до актуальних проблем загальної підготовки лікарів. Відсутність самостійного курсу клінічної біохімії, скорочення годин на предмет з 6,5 модулів до 5, зміна співвідношення лекційних годин та годин на самостійну роботу вбік другої- ускладнює викладання предмету. З одного боку, запропонований курс повинен зберігати характер фундаментальної дисципліни, сприяти формуванню “каркасу” знань головних закономірностей та методів біохімії, з другого- виконувати мотиваційну роль, вміщувати елементи патохімії та акцентувати увагу студентів на значенні біохімії для вивчення клінічних дисциплін і майбутньої практичної діяльності. Крім того, функція лектора в сучасному потужному потоці інформації- допомогти студенту вірно розставити акценти.

РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ

Тематический план розділу:

1. Біохімія як наука: біомолекули; метаболічні шляхи. Ферменти : будова, властивості, класифікація.
2. Регуляція метаболічних процесів: регуляторні ферменти. Кофактори і коферменти. Коферментні функції вітамінів.
3. Біоенергетика: загальні шляхи катаболізму вуглеводів, ліпідів, амінокислот. Цикл трикарбонових кислот.
4. Біоенергетика: біологічне окислення і окислювальне фосфорилування. Ланцюг транспорту електронів в мітохондріях.

РОЗДІЛ 2. МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ, ЛІПІДІВ, АМІНОКИСЛОТ І ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ.

Тематичний план розділу:

1. Метаболізм вуглеводів-1: Гліколіз, аеробне окислення глюкози, альтернативні шляхи обміну моносахаридів.
2. Метаболізм вуглеводів-2: Обмін глікогену; глюконеогенез. Регуляція і патологія вуглеводного обміну. Цукровий діабет.
3. Метаболізм ліпідів-1: Катаболізм тригліцеридів; окислення жирних кислот, гліцерину; кетогенез.
4. Метаболізм ліпідів-2: Ліпогенез. Обмін холестерину. Регуляція і патологія ліпідного обміну. Ожиріння. Атеросклероз.
5. Метаболізм амінокислот: Загальні шляхи перетворення амінокислот. Обмін аміаку: біосинтез сечовини та його порушення.
Метаболізм амінокислот-2: Спеціалізовані шляхи перетворення амінокислот; спадкові ензимопатії. Метаболізм порфіринів.

Lecture N1

БІОХІМІЯ - біологічна хімія- це наука, що вивчає біохімічний склад і перетворення біомолекул, що входять до складу живих організмів.

БІОМОЛЕКУЛИ - обов'язкові компоненти живих організмів, що надають їм характерні властивості, здатність до обміну речовин і енергії, самовідтворення.

Головні класи біомолекул- білки та амінокислоти, нуклеїнові кислоти та нуклеотиди, вуглеводи та їх похідні, ліпіди та їх похідні, вітаміни, гормони.

Функції біомолекул- участь у біохімічних реакціях обміну речовин, в утворенні більш складних молекул, в регуляції біохімічних процесів та фізіологічних функцій окремих клітин та організму.

ОБ'ЄКТИ ВИВЧЕННЯ БІОХІМІЇ- живі організми на різних рівнях еволюційного розвитку: віруси, бактерії, рослини, тварини, організм людини.

МЕДИЧНА БІОХІМІЯ- (біохімія людини)-розділ біохімії, що вивчає закономірності обміну речовин та їх порушення у нормі та при патологічних процесах.

БІОХІМІЯ- дуже важлива у системі теоретичної підготовки лікаря і в його практичній роботі.

ВПЛИВ СУЧАСНИХ ВІДКРИТТІВ на розвиток медицини (апоптоз, пріонові хвороби, убіквітин, нанотехнології, мікроРНК та інш.)

ВІДКРИТТЯ АПОПТОЗУ- запрограмованої загибелі клітин

Цей термін **вперше- 1972**, стаття в журналі «Science», перша реакція на це відкриття- « не може бути! ». Не визнавали до кінця 90-х років. У 2000 р. були сформульовані відмінності у 2 видах клітинної смерті, що існують у природі - апоптоз и некроз.

АПОПТОЗ

ПЕРЕДБАЧУВАНА ЗАГИБЕЛЬ

Записана в геномі

Позбавлення організму від клітин,

що не спроможні функціонувати

значна частина біологіч-

ного матеріалу викорис-

товується повторно

наприклад, лялечка пере-

творюється в метелика- це на 70%

НЕКРОЗ

ВИПАДКОВА ЗАГИБЕЛЬ

(поріз руки)

порушення цілісності

клітини, клітинної мембрани,

активація ферментів, розщеп-

люючих макромолекуло до

вуглекислого газу і води

новий організм, більша частина	Запальний процес,
макромолекул використовується	активація макрофагів,
для нового морфогенезу.	знищення клітинних
Апоптоз спрямований на	уламків- «сміття»
покращення виживання організму	

Приклади апоптозу:

- в клітинах слизової ШКТ легко стимулюється апоптоз, виникає відшарування цілих популяцій клітин і регенерація слизової, що знижує небезпеку впливу хвороботворних мікробів, що можуть поступати з їжею. Мешканці несприятливих в санітарному відношенні районів (густонаселені)- **Індії, Китаю, Японії- споживають прянощі-** це інтуїтивно знайдений шлях стимуляції апоптозу клітин ШКТ.

- при формуванні мозку у нервову тканину закладається в 2 рази більше нейронів, ніж необхідно, « на всякий випадок». Мозок можливо порівняти з павутинням Інтернету. Він може виконувати свої функції тільки аналізуючи навколишні явища, а для цього необхідно об'єднання нейронів в локальні асоціати, а них - в суперсистему. Надлишок нейронів у мозку, що розвивається, створюється для гарантії, що в процесі його формування найбільш зрілі нейрони вступають во взаємодію один з одним, створюючи продуктивні міжнейрональні зв'язки (синапси). Більш слабкі клітини не встигають вступити в міжнейрональну мережу. Вони помруть за шляхом апоптозу, не отримуючи факторів росту нервів та інших клітинних регуляторів.

Встановлено, що в патогенезі раку лікарська резистентність пухлин пов'язана з неспроможністю клітин піддаватися апоптозу. Причини цього – мутація або дефіцит гену p53, кодуємого синтез білка p53, що відповідає за активацію апоптозу або гіперекспресія гену bcl-2, кодуємого синтез декількох білків, що відповідають за інгібування апоптозу.

Виявилось, що **цитотоксична дія більшості протипухлинних препаратів відбувається шляхом індукції апоптозу.** Таким чином, необхідно детальне вивчення функціонування білків, що кодуються генами p53 і bcl-2, різноспрямовано впливаючих на розвиток апоптозу, з метою пошуку нових підходів до хіміотерапії (ХТ).

На молекулярному рівні апоптоз- це складний каскад реакцій з участю ферментів протеїнкіназ, протеаз і ендонуклеаз, кінцевим результатом якого є деструкція клітини з утворенням апоптичних тіл.

ВІДКРИТТЯ ПРИОНІВ- Stenley B. Prusiner (Prion Pioneer)

Нобелівська премія – 1997г.

Перша стаття про пріони з'явилася в 1982 і викликала хвилю скептицизма, оскільки оголошувала **існування інфекційних агентів**, що викликають дегенеративні зміни в ЦНС тварин і людини й **мають тільки білкову природу**.

Це ствердження виглядало еретичним, оскільки відкидало догму про те, що низка перетворень в ході хвороб, що передаються, потребує генетичного матеріалу (ДНК и РНК). Відкриття довгий час не визнавалося.

ПРІОНИ (в перекладі на укр.- «протеїноподібні інфекційні частинки»)- найдрібніші білкові молекули, причина низки фатальних, повільно перебігаючих хвороб тварин і людини.

У тварин- причина Scrapie- хвороби овець, бичачої форми енцефалопатії (**хвороба коров'ячого сказу**).

У людини пріони- причина хвороби куру у мешканців Гвінеї. До теперішнього часу **відомо 10 нозологічних форм** (визначених на підставі етіології, патогенезу і клінічної картини хвороби) **пріонної етіології**. З них 4 – це хвороби людини: хвороба Кретцвельда-Якоба, куру, синдром Гертсманна-Штреусслера-Шейнкера і фатальна сімейна інсомнія.

Пріони існують в двох ізоформах- нормальній і інфекційній. Нормальні пріони- звичайні компоненти лімфоцитів. Перетворення в інфекційну ізоформу відбувається під впливом зовнішніх факторів або є результатом дії мутагенів, що викликає морфологічні зміни у тканинах мозку.

ЯК ПРІОНИ ВИКЛИКАЮТЬ ХВОРОБУ?

Під впливом мутагенів пріон перетворюється в інфекційну форму з дуже міцною конформацією. Він викликає в нормальних білках ланцюжну реакцію, трансформує нормальні білки в «мертву форму».

ВІДКРИТТЯ БІЛКА УБІКВІТІНА - (от англ. Ubiquitous- всюдисущий) - невеликого консервативного (во всіх еукаріотичних організмах в одному і тому же вигляді) білка з 76 амінокислот відбулося у 1975р. В 1980р. було встановлено, що їм помічаються всі білки, які направляються на деградацію в спеціальні клітинні органели- **протеасоми**.

Убіквітін є «міткою смерті» для білків. Одна з форм убіквітіна є маркером деградації білків, що виконали свою функцію або «поламаних» білків. Пізніше було показано, що «убіквітілірування» білків низки сигнальних шляхів регулює їх активність, в результаті опосередковує передачу сигналу у ядро. Було встановлено роль убіквітіна в регуляції транскрипції генів шляхом модифікації РНК-полімеразного комплексу. Ізраїльські вчені Аарон Чехановер, Аврам Гершко і американець І. Роуз (Нобелівська премія з хімії, 2004) доказали, що саме приєднання убіквітіна до білків викликає їх руйнування. Раніше вважали, що білки, що виконали свою роль, розщеплюються самі по собі, потрапляючи в лізосому або розщеплюючись на амінокислоти іншим чином.

Знаючи роль убіквітіна в тому або іншому процесі в нормальній клітині, можна зрозуміти **молекулярні причини виникнення певних хвороб**. Впливом на цей

процес при хворобі, можна досягати її вилікування, а також проводити профілактику хвороби.

При врученні премії вченим було зазначено, що **розуміння ролі убіквітіна призведе до створення нових видів ліків**. Вчені будуть змінювати процес, запобігаючи виходу з ладу білків, або змушуюч клітину знищувати ті з них, які ведуть до хвороб. Це відкриття важливе, оскільки показало, що руйнування складних частин клітини піддається контролю. Кожний з елементів клітини повинен залишатися в ній певний відрізок часу, а потім- виведен з неї підконтрольно, інакше він може стати канцерогеном. Відкриття, що зробили ці вчені, призвело до створення засобу від раку в США **Velcade**, який б'є прицільно по хворим клітинам. До недавнього часу при лікуванні раку клітини знешкоджувалися невибірково, що частіше призводило до тяжких ускладнень і летального кінця.

РОЗВИТОК НАНОТЕХНОЛОГІЙ - НАНОТЕХНОЛОГІЇ- НАНО (грец.)- карликовий, нанометр- 1/міліардна метра- технології, що оперують об'єктами з дуже маленькими розмірами.

Розробка технології створення **одновуглецевих нанотрубок на основі фулерену** (Нобелівська премія з хімії творцям фулерену Kroto H.W., Smalley R.E., Curl R.F. и др., 1996 г.) значно підвищила можливості хіміотерапії раку, оскільки дозволила доставляти хіміопрепарати безпосередньо в пухлину. Молекула **фулерена C₆₀** нагадує за своєю будовою одну з конструкцій, запропанованих американським архітектором Бакмінстером Фулером. Іноді його називають **футболеном** у зв'язку зі схожістю його структури з формою шкіряної оболонки футбольного м'яча. Фулерени мало реакційноспроможні, вони можуть вступати тільки в реакції приєднання. В молекулі фулерена є порожнина, куди можуть поміститися деякі атоми, наприклад азоту, берилію, кальцію та інш. Атоми, включені в порожнину, виявляються надійно захованими, як речовина в запаяній ампулі, і виходять звідти лише при руйнуванні оболонки фулерену. Із самою оболонкою вони не реагують. **Хіміки навчилися перетворювати графіт у фулерен**, а й у вуглець з трубчастими молекулами (найпростіша модель трубчастого вуглецю- згорнутий у трубку лист графіту)- **нанотрубки**. Велика площа поверхні та наявність внутрішнього об'єму допускають «завантаження» ліків та інших дрібних молекул. Нанотрубки мають унікальні властивості. Вони здатні потрапляти одразу до цитоплазми різних типів клітин. Їх можна використовувати в ролі переносників різних молекул, необхідних для лікування та діагностики для запобігання росту пухлини при хіміотерапії та гіпертермії. При цьому до кінця не досліджена їх токсичність і можливі патології, що викликаються ними.

Група вчених запропонувала покривати поверхню нанотрубок полімерами, периферійний кінець яких зв'язується з молекулами, що входять до складу хіміопрепаратів.

Оскільки нанотрубки здатні перетворювати енергію електромагнітного поля на тепло, на основі нанотрубок може проводитися гіпертермія пухлин при радіохвильовій активації.

Фактором, що стримує застосування нанотрубок у підвищенні ефективності лікування раку, є відсутність технології їх виведення з організму після завершення терапії.

Один із способів вирішення проблеми - одновуглецеві нанотрубки (ОВНТ) покриваються поліетиленгліколем (ПЕГ) для покращення біосумісності наночастинок. ПЕГ-ОВНТ деградує під впливом гіпохлориту. При активації нейтрофілів у них активується фермент мієлопероксидаза (МПО) та синтезується НОСІ. Внутрішньочеревне введення мишам ПЕГ-ОВНТ призводило до збільшення частки нейтрофілів серед білих кров'яних клітин, а також викликало активацію нейтрофілів та макрофагів. Таким чином, **активовані мієлоїдні клітини здатні локально продукувати високі концентрації МПО, перекису водню, НОСІ, створюючи умови для біодеградації ОВНТ.**

Однією з основних категорій біохімії є категорія «обмін речовин».

ОБМІН РЕЧОВИН (метаболізм) - сукупність біохімічних реакцій перетворення хімічних сполук (метаболітів), сукупність реакцій синтезу та розщеплення біомолекул, що протікають із витратою або акумуляцією енергії.

Сукупність процесів розщеплення біомолекул зі звільненням енергії називається КАТАБОЛІЗМ, сукупність процесів синтезу біомолекул- АНАБОЛІЗМ.

Обмін речовин у людини можна уявити у кілька етапів:

- надходження в організм білків, ліпідів, вуглеводів (органічних речовин) у складі їжі;
- руйнування білків, ліпідів, вуглеводів їжі у шлунково-кишковому тракті (ЖКТ) до простих сполук;
- транспорт простих сполук- продуктів перетравлення харчових речовин- кров'ю та лімфою, до органів та тканин, надходження їх у клітини;
- внутрішньоклітинний метаболізм біомолекул в органах та тканинах;
- Виділення (екскреція) кінцевих продуктів обміну речовин (СО₂, аміаку, сечовини, Н₂О, продуктів кон'югації деяких органічних молекул і продуктів їх окислення) через нирки, легені, шкіру, кишечник.

ПРИНЦИПОВА СХЕМА ОБМІНУ РЕЧОВИН В ОРГАНІЗМІ

I Стадія – перетравлення харчових речовин у шлунково-кишковому тракті

Білки----- амінокислоти

Деполімеризація Ліпіди----- жирні кислоти

Вуглеводи----- моносахариди

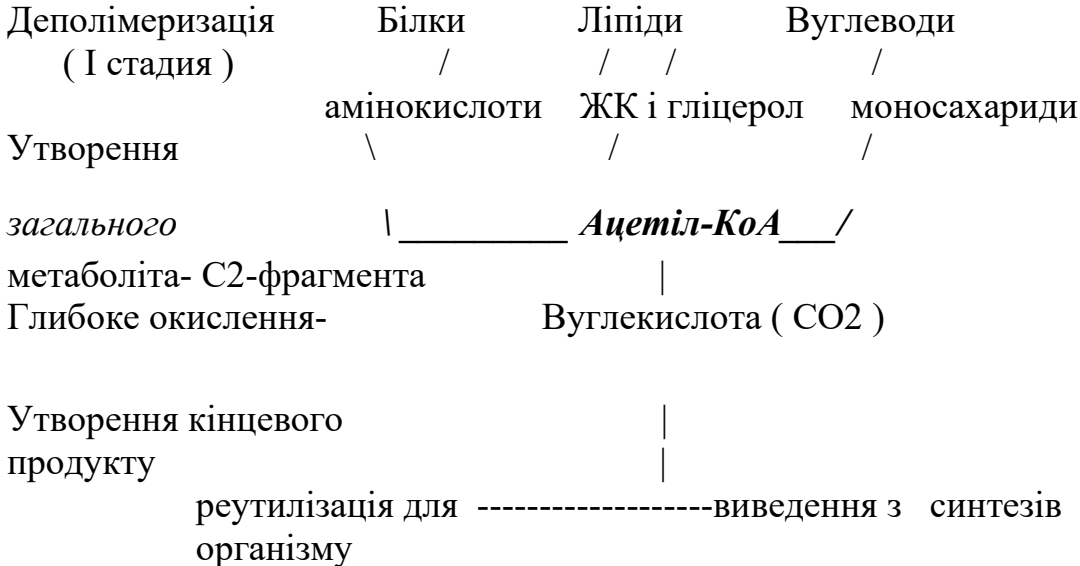
II Стадія – всмоктування амінокислот, жирних кислот, гліцеролу, моносахаридів, їх транспорт кров'ю та лімфою до органів та тканин, трансмембранне перенесення

Транспорт

III Стадія - метаболізм у тканинах

А. Споживання мономерів у процесах синтезу білків, ліпідів, вуглеводів та біологічно активних сполук

Б. Окислювально-відновлювальний розпад:

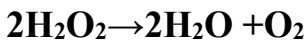


Важливу роль в обміні речовин відіграють ферменти

ТЕМА: ФЕРМЕНТИ- СТРУКТУРА, ВЛАСТИВОСТІ, МЕХАНІЗМИ ДІЇ, КЛАСИФІКАЦІЯ. МЕДИЧНА ЕНЗИМОЛОГІЯ

1. Поняття про ферменти та науку, що їх вивчає

Ферменти, або ензими- біокаталізатори, високоспеціалізовані білки, що здібні прискорювати хімічні реакції без скільки-небудь помітного споживання їх самих.



|
Платина
або
Каталаза

Каталаза прискорює реакцію в 1 млрд разів

Терміни – **ензим**- “en zyme” (греч.)- у дріжджах
фермент- “fermentatio”(лат.) - бродіння

Біологічна роль ферментів- ферменти значно знижують енергетичний бар'єр хімічних реакцій.

Наука о ферментах- **ензимологія** (ферментологія)- на стику хімічних, біологічних і медичних наук

Центральна роль ферментів в ензимології, біології і медицині

Ферменти використовуються в вирішенні проблем- вроджених порушень обміну речовин, фізіологічної регуляції, біохімічної еволюції, клітинного метаболізму, фармакології, харчування, ультраструктури мембран, біосинтезів, кінетики реакцій та інш.

2. Історія вивчення хімічної природи ферментів

1814 г. К.С. Кирхгоф

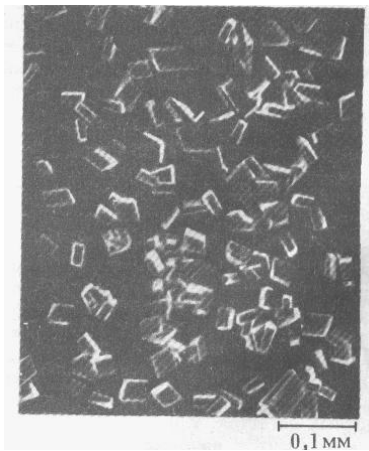
1871 г. **М.Манассеїна**

1897г. **Бухнер и Лебедев**

1926 г.- **Джеймс Самнер з співавт.**- вперше виділив білкові кристали уреазы.

Рихард Вильштетер

30-е г.г. Джон Нортроп поставив крапку в суперечці : ферменти- це білки!



Кристали хімотрипсину бика

3. Згідно з будовою ферменти діляться на:

а) прості

повністю білки

однокомпонентні

наприклад, рибонуклеаза

альдолаза, трипсин

б) складні

складаються з 2-х компонентів

1) білкового (**апофермента**)

2) небілкового

(**кофермента**, простетична група)

холофермент- весь активний комплекс, складений з 1) і 2)

трансамінази, ЛДГ

апофермент + кофермент ↔ холофермент

Кофактори і коферменти

Тетрапірольні / Метали \ Похідні
(цитохроми) (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺...) водорозчинних вітамінів
(С, В1, В2, В12 ...)

Вітаміни і їх похідні- коферменти

Вітамін	Коферментна форма	Реакція, що каталізується
В1 (Тіамін)	Тіаміндифосфат (ТДФ)	Декарбоксілювання
В2 (рибофлавін)	ФМН, ФАД	Дегідрирування
В3 (пантотенова кислота)	КоА (коензим А)	Перенесення ацильних груп
В5 (РР, нікотинова кислота)	НАД і НАДФ	Дегідрирування
В6 (піридоксин)	Піридоксальфосфат	Перенесення аміногруп, Декарбоксілювання амінокислот, ізомерізація
В ₁₂ (ціанкобаламін)	Кобаміди (метил В ₁₂ , Кофермент В ₁₂)	Перенесення СН ₃ -груп
Вс (фолієва к-та)	Тетрагідрофолієва кислота (ТГФК)	Перенесення формілу
Н (біотин)	Біотин	Перенесення карбоксильних груп
Н (ліпоева к-та)	Ліпоева кислота	Окисне декарбоксілювання

Мт ферментів, як у білків ~ 12000-1 млн Да

4. Властивості ферментів:

- 1) залишаються незмінними після реакції
- 2) **вийняткова активність**

В середньому 1 молекула фермента за 1 хвилину при 37 градусах за Цельсієм може перетворювати від 1000 до 1 млн молекул субстрату
Ферменти прискорюють реакції, діючи в дуже малих концентраціях

3) специфічність дії

- абсолютна специфічність- уреаза- діє на 1 субстрат
- відносна специфічність –естерази- на ефірний зв'язок, пепсин- на пептидний зв'язок
- стереоспецифічність- фермент вибирає в якості субстрату один з ізомерів, наприклад, гліцеролкіназа- фосфорилує гліцерин, завжди синтезує L- гліцеролфосфат

4) здібність каталізувати як пряму, так і зворотню реакції - **оборотність ферментативних реакцій** залежно від умов

5) **термолабільність**- чутливість до температури- передумова до управління ходом хімічних реакцій в організмі, використовується в кардіохірургії

б) чутливість до змін рН середовища

Кожний фермент- має оптимум рН. Для більшості ферментів це рН~6-7, а в кислому або лужному середовищі їх активність падає.

Вийнятки: пепсин- рН~1,5-2

Аргіназа -рН ~9,7-10

7) залежність швидкості реакції від часу

8) **залежність швидкості реакції від концентрації фермента**– виражається лінійним відрізком до певної межі концентрацій, потім-приріст швидкості уповільнюється.

9) **залежність швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату** Міхаеліс і Ментен- вивчали явище **насичення**, розробили загальну теорію **ферментативної кінетики**.

10) **здібність ферментів змінювати активність в присутності активаторів та інгібіторів**

5. Одиниці вимірювання активності ферменту

Швидкість реакції вимірюють кількістю продукту, що утворився під дією ферменту, або кількістю зникаючого субстрату (за одиницю часу)

МО- міжнародна одиниця- кількість ферменту, каталізуючого перетворення 1 мкмоль субстрату за хвилину (**мкмоль/хвил**);

Катал(кат)- кількість катализатора (фермента), що здібна перетворювати 1 моль субстрату в секунду)(моль/с).

Коли висловити кількість ферменту у вісочих величинах неможна-використовують ЕА-умовні одиниці активності.

Питома активність- мкмоль/хвил/мг білка враховує число ЕА, співвідношене до маси білка в тому ж матеріалі.

Молярна активність- кількість молекул субстрату, перетворене однією молекулою фермента за 1 хвилину (число оборотів).

6. Класифікація ферментів

1) Систематична номенклатура.- Кінець ХІХст.

Дюкло- запропонував додавати до назви субстрату суфікс «аза»

Уреаза- гідроліз сечовини (від англ. «urea»)

Аргиназа

2) Тривіальна номенклатура - назви, не пов'язані з назвою субстрата:

Пепсин, трипсин, тромбін.

3) Міжнародна номенклатура- згода 1961г.- 6 класів залежно від типу каталізуємої реакції.

1 клас. ОКСИДОРЕДУКТАЗИ- перенесення електронів і протонів

2 клас. ТРАНСФЕРАЗИ- перенесення груп атомів, відмінних від атомів водню

3 клас. ГІДРОЛАЗИ- гідроліз різних зв'язків з участю води

4 клас. ЛІАЗИ- утворення або видалення подвійних зв'язків

5 клас. ІЗОМЕРАЗИ – внутрішньо-молекулярний переніс груп з утворенням ізомерів

6 клас. ЛІГАЗИ (синтетази)- утворення зв'язків С-С, С-О, С-S, С-N.

7 клас. ТРАНСЛОКАЗИ. — ферменти, що каталізують переміщення та рух іонів або молекул через мембрани або їх розділення всередині мембран. Транслокази є найпоширенішою системою виділення у грамполозитивних бактерій. Цей клас ферментів сформувався з ферментів, які раніше належали іншим класам ферментів. У серпні 2018 року Міжнародний союз біохімії та молекулярної біології відніс ці ферменти до нового класу ферментів (ЕС) транслоказ (ЕС 7).

Кожному ферменту-надається 4- значний шифр, наприклад:

ЛДГ – 1.1.1.27

1.- номер класу- оксидоредуктази;

1.- підклас- основні види субстратів, що беруть участь в даному типі хімічних перетворень; ЛДГ діє

на СН-ОН-групу доноров;

1.- підпідклас-акцептором Н⁺ слугує НАД або

НАДФ (у гідролаз ця цифра уточнює тип гідролізуємого зв'язку);

27.- порядковий номер- L-лактат:НАД-оксидоредуктаза.

AcAT- 2.6.1.1

2.- клас трансферази

2.6. –переносять азотисті групи

2.6.1- амінотрансферази

2.6.1.1- L-аспартат:2-оксоглутарат-амінотрансфераза.

Міжнародна спілка біохімії і молекулярної біології (IUBMB) запропанувала в 2018 р. включити в класифікацію 7 клас ферментів- ТРАНСЛОКАЗИ, що каталізують перенесення іонів або молекул через мембрани, оскільки жоден з 6 класів не описує таку важливу групу ферментів.

Деякі з них залучені у гідроліз АТФ і класифікувалися як АТФ-ази, але ж реакція гідролізу не є їх прямою функцією.

АТФ-зи – ферменти класу гідролаз КФ 3.6.1.3 – каталізують відщеплення від АТФ одного або 2-х залишків фосфорної кислоти з вивільненням енергії, що використовується в процесах м'язового скорочення, транспорту речовин через мембрани, біосинтезу різних сполук.

K⁺Na⁺-АТФ-аза

Фермент-переносник, каталізує гідроліз АТФ з виділенням енергії, яка використовується для переносу K⁺ і Na⁺ через плазматичну мембрану, відповідає за підтримку в клітині низької концентрації Na⁺ та високої K⁺.

Ca²⁺- АТФ-аза

Трансмембранний фермент в мембранах еритроцитів, клітин скелетної та серцевої мускулатури. Енергія гідролізу АТФ використовується для виведення Ca²⁺ з клітин і підтримки всередині клітин його низької концентрації.

Серпень 2018р.- вчені університету Маккуорі (Австралія) запропанували 7 клас ферментів ТРАНСЛОКАЗИ (ЕС 7.X.X.X), функція яких –перенесення іонів. **Та- підкласи:**

7.1- транслокази, що каталізують перенесення протонів;

7.2- ферменти, що каталізують перенесення неорганічних катіонів та їх хелатів;

7.3- каталізують перенесення аніонів;

7.4- перенесення амінокислот і пептидів;

7.5- перенесення вуглеводів та їх похідних;

7.6- перенесення інш. сполук.

Підпідкласи- за реакціями, що забезпечують рушійну силу транслокації.

ЕС 7.X.1- транслокації, пов'язані з окислювально-відновлювальними реакціями;

ЕС 7.X.2- транслокації, пов'язані з гідролізом нуклеозидтрифосфатів;

ЕС 7.X.3- транслокації, пов'язані з гідролізом дифосфатів;

ЕС 7.X.4- транслокації, пов'язані з дикарбоксилазними реакціями.

Номенклатурні номери ферментів АТФ-аз зміняться з 3.6.1.3 на 7.2.2.X.

В 7 клас не входять транспортери іонів, що працюють за принципом обміну і не залежать від реакцій, що каталізують ферменти.

7. Поняття про ізоферменти

ІЗОФЕРМЕНТИ-різні молекулярні форми ферментів: обумовлені генетично або в результаті посттрансляційної модифікації.

«ІЗО»- значить «однаковий», «схожий»

Ізоферменти- можна порівняти з близнюками, але не однойцевими

Класичним прикладом ізоферментів є ізоферменти ЛДГ

М М ЛДГ5
М М

М М ЛДГ4
М Н

М М ЛДГ3
Н Н

М Н ЛДГ2
Н Н

Н Н ЛДГ1
Н Н

Переважають:

ЛДГ1, ЛДГ2- серце, нирки, еритроцити, головний мозок;

ЛДГ3 – яєчники, лейкоцити, селезінка, лімфовузли, епітелій, гладка мускулатура кишечника, сечоводи, матка, підшлункова залоза;

ЛДГ4,ЛДГ5- печінка, скелетні м'язи, шкіра.

Діють на один і той же субстрат, але відрізняються за:

- за хімічною природою субодиниць, що входять до структури
- електрофоретичною рухливістю
- адсорбційним властивостям
- оптимуму рН
- термостабільності
- чутливістю до інгібіторів
- спорідненості до субстрату та інш.

Біологічний сенс існування ізоферментів- тонка регуляція обміну речовин.

Клінічне значення- диференційна діагностика захворювань.

8. Поняття про активний центр фермента

АКТИВНИЙ ЦЕНТР фермента- унікальна комбінація амінокислотних залишків в молекулі фермента, що забезпечує безпосередню взаємодію її з молекулою субстрата (зона молекули фермента, яка специфічно взаємодіє з субстратом).

Е.Фішер: фермент і субстрат відповідають один одному як **ключ до замку**.

Д.Кошланд: як **рука і рукавичка**

В активному центрі виділяють

а) **каталітична ділянка**, безпосередньо вступаючий в хімічну взаємодію з субстратом

б) **зв'язуюча ділянка- якорна ділянка**, що забезпечує безпосередню спорідненість до субстрату й формування його комплексу з ферментом

Крім активного центру, в молекулі фермента

може бути присутній **алостеричний центр**

(від греч. Алос-інший, стереос-просторовий, структурний)

Алостеричні (регуляторні) ферменти.

Алостеричні ферменти- це різновид регуляторних ферментів, що, крім активного центру, мають алостеричний (інший) центр регуляції, з яким взаємодіють алостеричні регулятори (ефектори, модулятори) – активатори або інгібітори.

За молекулярною будовою ці ферменти складаються з кількох поліпептидних ланцюгів- **мають четвертинну структуру**.

До їх складу входять **каталітичний та регуляторний центри**, що знаходяться на різних білкових субодиницях.

Модифікація каталітичної активності такого ферменту відбувається шляхом передачі на каталітичні субодиниці конформаційних змін регуляторних субодиниць, де вони відбуваються під впливом ефекторів.

До складу активних центрів різних ферментів входять радикали певних амінокислотних залишків: ОН-групи серину, треоніну, тирозину; імідазольне кільце гістидину; SH-група цистеїну, СООН-групи дикарбонових амінокислот, NH₃⁺ групи аргініну та лізину. В утворенні активних центрів беруть участь кофактори даного ферменту: простетичні групи, іони металів.

Крива залежності швидкості реакції від концентрації субстрату для цих ферментів має форму не гіперболи, а S-образну, що пов'язано з кооперативними ефектами взаємодії між субодиницями ферменту.

9. Медична ензимологія

4 напрямки:

- Ензимопатологія
- Ензимодіагностика
- Ензимотерапія

- Використання ферментів в якості специфічних хімреактивів

10. Перспективи медичної ензимології

Практично значущими маркерами загибелі міоцитів є: ферменти КФК, ЛДГ, АсАТ, глікогенфосфорилаза, ізоферменти ЛДГ1 і КФК-МВ (в комплексі з визначенням концентрації міоглобіну, ланцюгів міозину, кардіотропонинів Т і І).

Під час діагностики ІМ (інфаркта міокарду) **треба враховувати час після ангінозного нападу** оскільки від моменту загибелі міоцитів до появи у крові маркерів минає тривалий час.

Цитозольні ферменти виходять швидше, **структуровані на мембрані-** повільніше, **мітохондріальні-** найповільніші.

Терміни найбільшою інформативності ферментних тестів при ІМ

Фермент	Початок підвищен. ак-сті	Мах ак-сть	Відновлен. до Norma	Ступінь Мах підвищення
КФК	2-4 год	12-14 год	1-4 дня	50 разів
ФГИ	3 год	12-14 год	14 днів	30 разів
АсАТ	6-12 год	24-36 год	3-5 днів	15-30 разів
АлАТ	12-24 год	24-48 год	7-14 днів	15-20 разів
ЛДГ	16-24 год	36-72 год	10-12 днів	20 разів

Багато спадкових вад обміну є результатом дефекту певного ферменту-ензимопатії (фенілкетонурія, муковісцидоз).

Один з напрямків медичної ензимології-ензимотерапія-**використання ферментів як лікарських засобів:**

Гіалуронідаза, еластаза, колагеназа – **при обробці ран.**

Фібринолітичні препарати-фібринолізин-**боротьба з тромбозами.**

Вибірчі інгібітори-трасилол (інгібітор трипсину, хімотрипсину та калекреїну **при лікуванні гострого панкреатиту).**

Препарати-інгібітори тирозинкінази С.

Фермент тирозинкіназа С є частиною білкового рецептора на мембрані клітин. Бере участь у передачі апоптичного сигналу. Через рецептор у клітині передається сигнал ззовні. Можна **загальмувати пухлинне зростання шляхом інгібування цього ферменту.**

Препарати-інгібітори тирозинкінази С- ZD1839;CP358, 777; SU 101, CGP57148.

Фермент ароматаза- активується при РМЗ (рак молочної залози), каталізує перетворення тестостерона в естрадіол- розроблені інгібітори ароматази-аромазин (екземестан) та інші.

Таг-ДНК-полімераза- ПЛР (полімеразна ланцюжна реакція).

Каспази- мають значення при апоптозі, каталізують фрагментацію ДНК пухлинних клітин.

Дослідженню ферментів велику увагу приділяють на конгресах FEBS (Федерації Європейських Біохімічних товариств).

В липні 2015р.- 40-й FEBS конгрес у Берліні (Німеччина). Тема конгресу «біохімічна основа життя».

Ферменти, що працюють у сполучній тканині металопротеїнази (ММР)

У зв'язку з проблемою вивчення пухлинного росту, інвазії пухлин

Металопротеїнази Колагенази I типа- ММР1, ММР-8, ММР-13

Колагенази IV типу-желатинази- ММР-2, ММР-9

Еластази- ММР-12 та інші.

Гепараназа

Гепариназа

Гіалуронідаза

ПРИКЛАД КЛІНІЧНОГО ЗАВДАННЯ.

У хворого виявлено підвищення активності ізоферментів лактатдегідрогенази (ЛДГ) – ЛДГ1, ЛДГ2, аспартатамінотрансферази (АсАТ), креатинфосфокінази (КФК). У якому органі (органах) можливий розвиток патологічного процесу?

- *в серцевому м'язі (початкова стадія інфаркта міокарду)
- в скелетних м'язах (дистрофія, атрофія)
- в нирках та надниркових залозах
- в сполучній тканині
- в печінці та нирках

РЕГУЛЯЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ: РЕГУЛЯТОРНІ ФЕРМЕНТИ. КОФАКТОРИ І КОФЕРМЕНТИ. КОФЕРМЕНТНІ ФУНКЦІЇ ВІТАМІНІВ.

Кінетика ферментативних реакцій - розділ ензимології, який вивчає залежність швидкості реакції від хімічної природи реагуючих речовин (ферменту, субстрату) та умов їх взаємодії.

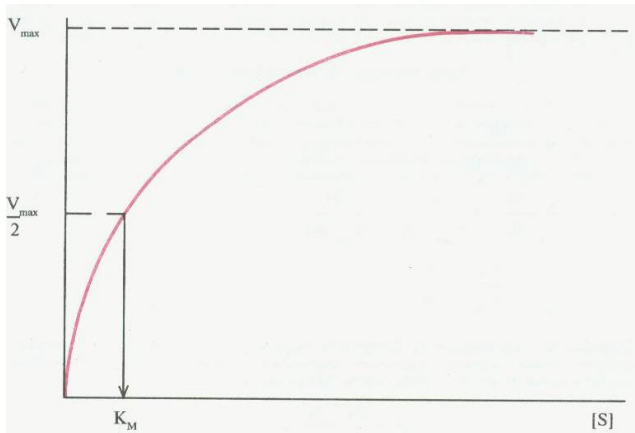
Залежність швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату - під час розгляду цієї властивості слід враховувати **ефект насичення ферменту субстратом**.

Міхаеліс та Ментен- вивчали явище насичення, розробили загальну теорію ферментативної кінетики, постулювали утворення проміжного фермент-субстратного комплексу ES.

Математична обробка – **рівняння та графік Міхаеліса-Ментен**.

Вчені **Бріггс та Холдейн** врахували вплив продукту реакції.

Лайнуівер і Берк перетворили рівняння Бріггса-Холдейна за методом подвійних обернених величин.



Залежність швидкості реакції від концентрації субстрату

Графік Міхаеліса-Ментен

Будь-яка хімічна реакція

$A+B \leftrightarrow C+D \rightarrow K_{eq} = [C][D] / [A][B]$ - константа

термодинамічної
рівноваги.

Закон діючих мас.

$E + S \leftrightarrow ES$, $K_s = [E][S] / [ES]$ - константа дисоціації ES

Утворення фермент-субстратного комплексу ES- головна умова ферментативної реакції

Міхаеліс і Ментен рівняння- врахували ефект насичення ферменту субстратом

$V = V_{max} [S] / (K_s + [S])$, де K_s константа дисоціації ES

Якщо врахувати вплив продукту реакції на V, то

$E + S \leftrightarrow ES \leftrightarrow E + P$

Рівняння Бріггса-Холдейна

$V = V_{max} [S] / (K_m + [S])$, де **K_m** – константа Міхаеліса

Якщо $V = \frac{1}{2} V_{max}$, то $V_{max}/2 = V_{max} [S] / (K_m + [S])$, з чого

$K_m + [S] = 2[S]$, **$K_m = [S]$** , тобто константа Міхаеліса- це концентрація субстрата, при якій швидкість ферментативної реакції дорівнює $\frac{1}{2} V_{max}$

Закон Лайнуівера-Берка- використали метод подвійних зворотніх величин, перетворили рівняння Бріггса-Холдейна

$1/v = K_m / V_{max} [S] + 1/V_{max}$ – це рівняння еквівалентно рівнянню прямої лінії $y = ax + b$

Регуляція активності ферментативних процесів: активація та інгібування.

Регуляція активності ферментів може здійснюватися за допомогою хімічних ефекторів, які прискорюють ферментативні реакції (активатори) або гальмують їх (інгібітори).

Механізми активації ферментів

- 1) шляхом часткового розщеплення
- 2) шляхом приєднання кофактора (кофермента);
- 3) шляхом впливу на субодиниці молекули ферменту
- 4) шляхом хімічної модифікації
- 5) регуляція активності ферментів за принципом зворотного зв'язку
- 6) інші механізми: конкуренція ферментів за загальний субстрат, виключення активності одного із ізоферментів, компартменталізація.

Механізм активації ферментів шляхом часткового розщеплення (обмеженого протеолізу):

Частина ферментів секретується як неактивні зимогени. НСІ шлункового соку – фактор, що перетворює неактивний пепсиноген в активний пепсин.

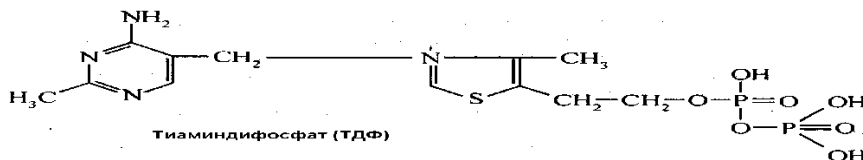
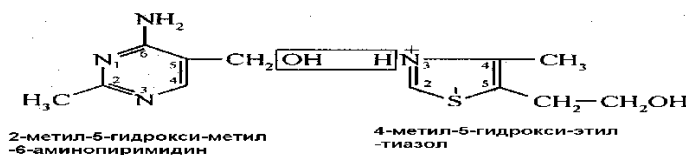
Під впливом ентерокинази тонкого кишечника - неактивний трипсиноген перетворюється на активний трипсин.

Механізм активації шляхом приєднання кофактора (коферменту):

Для багатьох ферментативних реакцій необхідний кофактор - простий метал: Fe^{++} , Fe^{+++} - активує цитохромоксидазу, каталазу, пероксидазу; Mn^{++} - аргіназу, ізоцитратдегідрогеназу; Zn^{++} – ЛДГ; Mg^{++} - лужну фосфатазу, Г-6-ФДГ-зу, гексокиназу;

Як кофактори (коферменти) можуть виступати похідні вітамінів. Наприклад, тіамініпрофосфат- похідне вітаміну В1 тіаміну (антиневричний)-кофактор ферментів вуглеводного обміну-ПВДГ, альфа-КГДГ, транскетолази. Відсутність вітаміну В1 (або недолік) викликає накопичення пірувату в мозку, крові та інших рідинах і призводить до розладу ЦНС та периферичної нервової системи.

Тіамін. Тіамініпрофосфат (тіаміндіфосфат)



Механізм активації ферменту шляхом впливу на субодиниці молекули фермента:

Молекула фермента складається з двох субодиниць Ац-Б, активний центр прихован. Після приєднання активатора а відбулася дисоціація субодиниць й активний центр відкрився – Ац + Б*а

Механізм активації ферменту шляхом хімічної (структурної) модифікації:

Низка білків при формуванні третинної структури піддається постсинтетичної модифікації (ключові ферменти енергетичного обміну - фосфорилаза, глікогенсинтазу та ін - контролюються шляхом фосфорилування та дефосфорилування).

Механізм регуляції активності ферменту за принципом зворотного зв'язку:

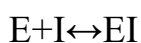
Припустимо, що у клітинах здійснюється багатоступінчастий біосинтетичний процес, кожна стадія якого каталізується власним ферментом : А... Е1, Е2, Е3, Е4 Р. Швидкість подібної сумарної послідовності реакцій може визначатися концентрацією попередника (А) - активація попередником, а може - концентрацією кінцевого продукту (Р) - інгібуюча дія на першу стадію процесу, фермент Е1.

6. Інгібування ферментів- залежно від механізму гальмування ферментативної активності ділиться на

<i>Зворотнє</i> зустрічається частіше /	<i>незворотнє</i> стійкі зміни \ модифікація груп
Конкурентне(ізостеричне)	Неконкурентне(алостеричне)
Інгібування сполуками, структура яких схожа зі структурою субстрату зв'язуються з активним центром	Інгібування сполуками, які зв'язуються з ферментом не в активному центрі
Малонова кислота –інгібітор СДГ	Важкі метали- SH-гр.
COOH -CH ₂ – COOH	цистеїнових ферментів.
Бурштинова кислота- субстрат	Ціаніди зв'язують ЦО-зу,
COOH -CH ₂ CH ₂ - COOH	немає структурної схожості з [S]
Сульфаніламиди- аналоги ПАБК, яка необхідна для синтезу фолієвої кислоти коків	міцне сполучення з Fe ³⁺ фермента, дихання загальмовано на 90%

СДГ-сукцинатдегідрогеназа, ПАБК- параамінобензойна кислота

Зворотнє інгібування можна висловити як:



Конкурентне інгібування $E+I \rightarrow EI$

Неконкурентне інгібування: $ES+I \leftrightarrow IES$

Незворотнє інгібування: $E+I \rightarrow EI$ – процес, що відбувається при руйнуванні чи незворотній хімічній модифікації функціональних груп ферменту.

За таким принципом діють клітинні отрути, наприклад, йодацетамід $\text{ICH}_2\text{-CO-NH}_2$ необоротно реагує з SH-групами активного центру; ФОС (фосфорорганічні сполуки) взаємодіють з ацетилхолінестеразою.

Інгібування надлишком субстрату-імовірно, молекули субстрату при його надлишку здатні займати невірне становище в активному центрі. У зв'язку з надлишком субстрату дві його молекули можуть зв'язатися з різними частинами активного центру та жодна з них не може брати участі в хімічному перетворенні.

Коферментні функції вітамінів

Коферменти (коензими)- біоорганічні сполуки небілкової природи, необхідних дії ферменту, тобто. для перетворення субстрату у каталітичному процесі.

КЛАСИФІКАЦІЯ КОФЕРМЕНТІВ

1) За хімічною природою

- Похідні вітамінів

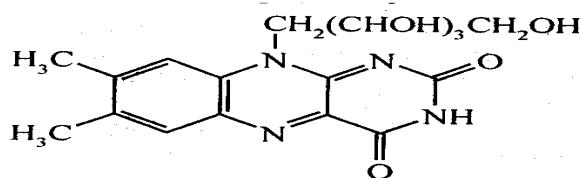
- динуклеотиди-похідні нікотинаміду-НАД⁺, НАДФ⁺, похідне віт В2-рибофлавіна-ФАД
- нуклеотиди- похідні пуринів і піримідинів (АТФ,АДФ,ЦТФ,ЦДФ,УТФ,УДФ)
- комплекси порфіринів з іонами металів

2) за типом реакції, яку вони каталізують

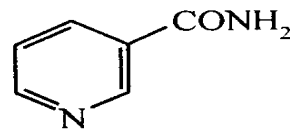
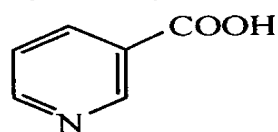
- коферменти- переносники атомів водню та електронів-НАД, НАДФ, ФАД, ФМН, КоQ, глутатіон, гемінові коферменти-металопорфірини
- коферменти- переносники різних хімічних груп-нуклеозидфосфати-АТФ, АДФ, УТФ, УДФ, ЦТФ, ЦДФ; ПАЛФ; ПАМФ; ТГФК; ліпоева кислота
- коферменти синтезу, ізомеризації та розщеплення вуглець-вуглецевих зв'язків - тіаміндіфосфат, метилкобаламін, дезоксіяденозилкобаламін,карбоксибіотин

Коферменти- **похідні В2-рибофлавіну**-входять до складу дегідрогеназ і оксидаз

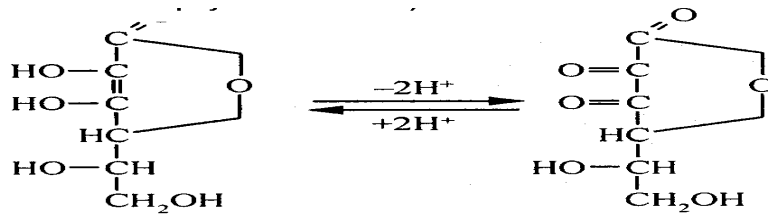
Вітамін В2
(рибофлавін)



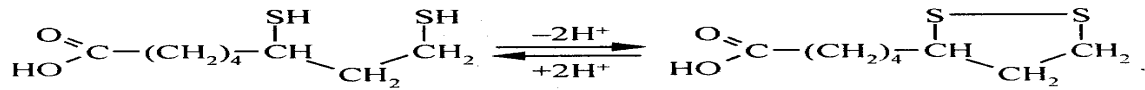
Коферменти- похідні віт РР (нікотинаміда)- входять до складу дегідрогеназ
Вітамін В5(нікотинамова кислота, ніацин, вітамін РР, антипелагрічний)



Піридоксалеві коферменти- **похідні вітаміну В6**-входять до складу амінотрансфераз, декарбоксилаз



Ліпоєва кислота (вітамін N)



Як відомо, існують 2 принципові шляхи регуляції швидкості біохімічних ферментативних реакцій:

1. Шляхом зміни каталітичної активності ферменту

- алостерична регуляція
- регуляція активності за рахунок ковалентної модифікації
- активація шляхом обмеженого протеолізу
- активація і гальмування за рахунок спеціальних регуляторних білків

2. Зміна кількості ферменту

Дія регуляторних білків.

Наприклад, кальмодулін (КМ)-Ca-чутливий протеїн-змінює цитозольний вміст кальцію. Після зв'язування ним 4Ca^{++} (утворення комплексу КМ- 4Ca^{++})-здатний до активації більшості ферментних білків. Протеїнази інгібітори-блокують активність тканинних протеїназ (α 1-антитрипсин, α -2-макроглобулін).

Участь циклічних нуклеотидів у регуляції ферментативних процесів.

цАМФ-3',5'-АМФ-циклічний аденозинмонофосфат, цГМФ-3',5'-ГМФ-циклічний гуанідинмонофосфат-їх виникнення відбувається під впливом аденілатциклази та гуанілатциклази з АТФ і ГТФ, відповідно: $\text{АТФ} \rightarrow 3',5' + \text{ФФн}$, $\text{ГТФ} \rightarrow 3',5' \text{-ГМФ} + \text{ФФн}$. Розщеплення їх відбувається під впливом ферменту-фосфодіестерази циклічних нуклеотидів. Фермент аденілатциклаза знаходиться в плазматичній мембрані і сигналом для його активації служить з'єднання пептидного гормону зі специфічним рецептором. цАМФ, що утворився, активує фермент протеїнкіназу, молекула якої складається з 4-х субодиниць (двох каталітичних, двох-регуляторних) - цАМФ пов'язує регуляторні субодиниці. Відкривається доступ до активного центру протеїнкінази, яка активує реакцію фосфорилування білків.

Ензимопатії- вроджені порушення обміну речовин, пов'язані з дефектом ферментів, викликаним мутаціями в складі генів, що відповідають за синтез ферментних білків.

Серед ензимопатій можна виділити вроджені порушення обміну амінокислот, вуглеводів, ліпідів, порфіринів, пуринів та піримідинів.

Фенілкетонурія- дефект ферменту фенілаланінгідроксилази-захворювання, яке пов'язане з надмірним накопиченням у крові та виведенням із сечею фенілаланіну, особливо токсичного для нервової системи. Тому захворювання проявляється відхиленнями з боку нервової системи, аж до розумової відсталості. Діти, хворі на фенілкетонурію- світловолосі, світлоокі (т.к. порушено утворення пігменту), сприйнятливі до стресу, т.к. порушено синтез катехоламінів.

Муковіцидоз (панкреофіброз) – порушення групи ензимів у клітинах слизових оболонок – порушення секреції мукополісахаридів, зниження співвідношення сіалова кислота/фукоза за рахунок збільшення фукози, що призводить до збільшення в'язкості секретів. Проявляється кістозним переродженням підшлункової залози, залоз кишечника та дихальних шляхів .

Застосування даного розділу біохімії до вирішення клінічних завдань

Раціональна хіміотерапія – усвідомлене застосування лікарських засобів у медицині, має спиратися на точне знання механізму їх дії.

Іноді метод лікування хвороб людини включає застосування виборчих інгібіторів. Так, інгібітор трипсину, хімотрипсину та калекреїну трасилол використовується при лікуванні гострого панкреатиту.

Типові завдання по темі: ферменти

Клінічне завдання 1.

У сечі хворого рівень піровиноградної кислоти у 5 разів перевищує норму. Йому призначено парентеральне введення кокарбоксілази. Укажіть структуру цього препарату.

- Дифосфат тіаміну
- похідне вітаміну В6
- похідне фолієвої кислоти
- складний білок, що містить тіаміндифосфат
- тіаміна бромід

Клінічне завдання 2.

Хворому призначено сульфаніламід (сульфадиметоксин, бісептол). Вкажіть фармакологічну дію препарату.

- конкурентний інгібітор ферментів утворення фолієвої кислоти з параамінобензойної у мікроорганізмів
- інгібітор трансляції білків у бактерій
- неконкурентний інгібітор цитохромоксидази вірусів
- блокатор ініціації транскрипції
- незворотній інгібітор ініціації транскрипції реплікації у вірусів

Клінічне завдання 3.

Після тривалого курсу сульфаніламідних препаратів у хворого розвинулася макроцитарна анемія. Утворення активних форм яких вітамінів порушується у хворого?

- фолієвої кислоти
- тіаміну
- рибофлавіну
- ретинолу
- піридоксину

Клінічне завдання 4.

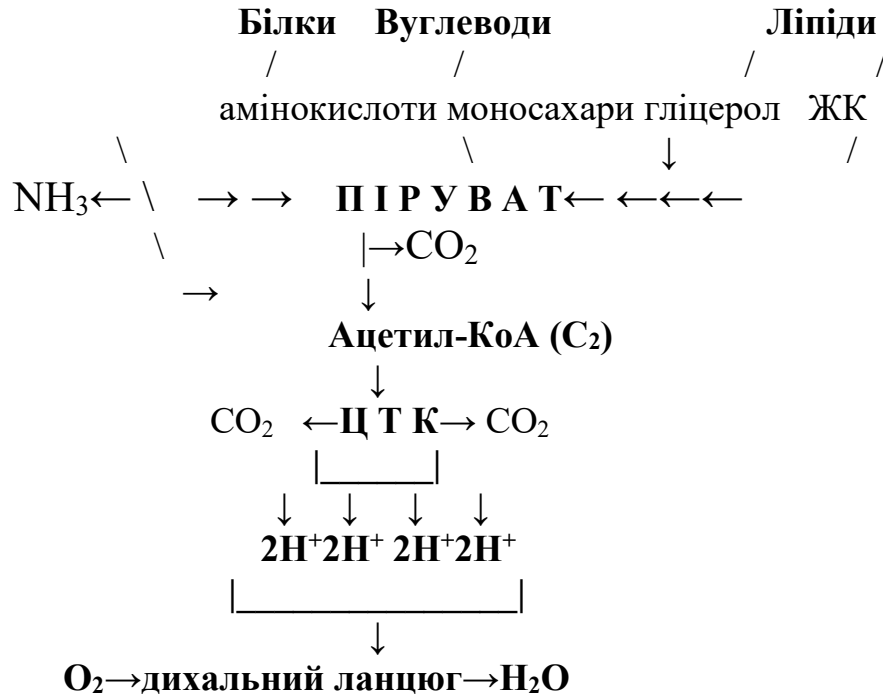
Після епілептоформного нападу педіатром було оглянуто немовля, яке одержує штучну їжу. При лабораторному обстеженні встановлено зниження АЛАТ та АсАТ активності еритроцитів. Недолік якого вітаміну можна припустити?

- піридоксину
- аскорбінової кислоти
- кобаламіну
- рибофлавіну
- кальциферолу

Lecture N2

БІОЕНЕРГЕТИКА: ЗАГАЛЬНІ ШЛЯХИ КАТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ, ЛІПІДІВ, АМІНОКИСЛОТ. ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

СХЕМА ЗАГАЛЬНИХ ШЛЯХІВ КАТАБОЛІЗМУ БІОМОЛЕКУЛ



Запасання й використання енергії в тваринному організмі

Вуглеводи- на першому місці у якості джерела енергії

Співвідношення Н і О таке саме, як у молекулі води.

Їхня емпірична формула може бути представлена у вигляді C_n (H₂O)_m, де n дорівнює або більше трьох.

Найбільш поширений вуглевод тварин-глюкоза. З глюкози можуть утворитися всі інші моносахариди, і навпаки – різні моносахариди можуть перетворюватися на глюкозу.

Джерелом вуглеводів організму служать вуглеводи їжі - переважно крохмаль, цукроза і лактоза. Крім того, глюкоза може утворитися в організмі з амінокислот, а також з гліцерину, що входить до складу жирів (тригліцеридів).

Загальна схема метаболізму глюкози:

Вуглеводи їжі / Амінокислоти, гліцерин /
 I / / глюконеогенез

ГЛІКОГЕН ↔ ГЛЮКОЗА (7) → CO₂+H₂O + енергія

2
 3 / 4 / 5 / 6/
 пентози інш.моно- АК ліпіди
 сахариди

/ /
 нуклеотиди гетерополісахариди

- запасання вуглеводів у вигляді глікогену (1)
- мобілізація глікогену (2)
- анаболічні перетворення глюкози (3-6)
- катаболізм глюкози (7)

Перетравлення вуглеводів у шлунково-кишковому тракті.

Порушення-непереносимість молока при недостатності ферменту лактази (при захворюваннях ШКТ, інфекціях, резекції шлунка) - діарея (пронос) після прийому молока-метеоризм (здуття).

З просвіту кишечника по воротній вені з кров'ю глюкоза надходить у печінку, де частина її затримується, а частина через загальний кровотік надходить до клітин інших органів і тканин.

Транспорт глюкози з крові у клітини залежить від гормону підшлункової залози-інсуліну у всіх органах, крім мозку та печінки: швидкість надходження глюкози до клітин цих органів визначається її концентрацією в крові. Інсулін збільшує проникність плазматичної мембрани клітин для глюкози

Головний шлях катаболізму глюкози

Основний шлях катаболізму глюкози у аеробних організмів-це **аеробний розпад, в якому виділяється 3 частини**

- специфічні для глюкози перетворення до пірувату (аеробний гліколіз)
- Загальний шлях катаболізму (окислювальне декарбоксілювання пірувату і цитратний цикл- цикл трикарбонових кислот)
- мітохондріальний ланцюг переносу електронів.

В результаті цих процесів глюкоза розпадається до CO_2 і H_2O , а енергія, що звільняється, використовується для синтезу АТФ.

Полісахариди- високомолекулярні сполуки, побудовані з великої кількості моносахаридів та їх похідних. Завжди моносахариди в ланцюзі пов'язані глікозидними бета-або альфа-зв'язками, утворюючи лінійну або розгалужену структуру .

Залежно від природи моносахаридів, що входять до структури полісахаридів, розрізняють **гомополісахариди** (глікоген, крохмаль, клітковина-целюлоза, що складаються із залишків глюкози; інулін побудований із залишків молекул фруктози) і **гетерополісахариди** (наприклад, глікозаміноглікани-гіалуронова кислота, хондроїтинсульфати, дерматансульфати, кератансульфати, гепарансульфати, гепарин, що містять залишки моносахаридів декількох типів).

Глікозаміноглікани (мукополісахариди)- побудовані з повторюваних дисахаридних одиниць, які найчастіше утворені з глюкуронової кислоти та

ацетилглюкозаміну (гіалуронова кислота) або з глюкуронової (ідуронової) кислоти та сульфованого ацетилгалактозаміну (ацетилглюкозаміну).

Гепарин

Гіалуронова кислота

Хондроїтинсульфати

Протеоглікани- утворені глікозаміногліканами структури, в яких кількісно переважає полісахаридна частина.

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ: СХЕМА ФУНКЦІОНУВАННЯ. БІОХІМІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

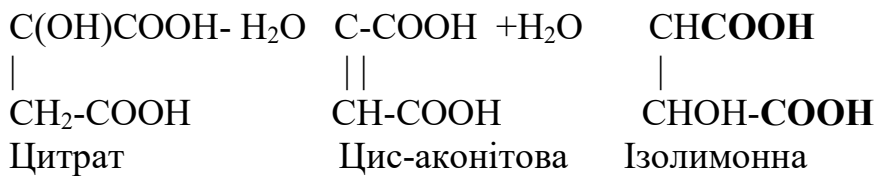
КРЕБС (Krebs) ХАНС (1900-1981). Нобелівська премія 1953г.



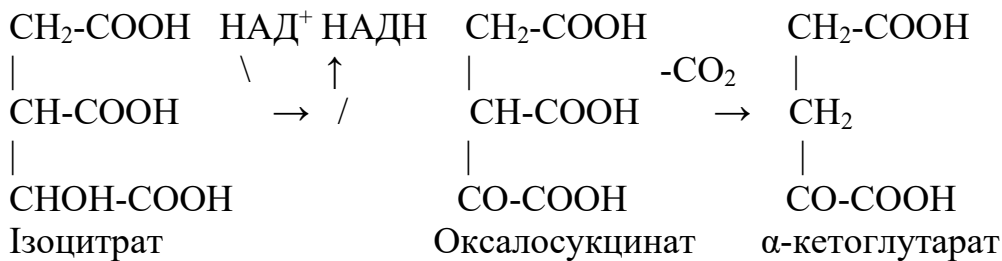
ЦТК (цикл Кребса, цикл лимонної кислоти) - це циклічна послідовність ферментативних реакцій, в результаті яких ацетил-КоА ($\text{CH}_3\text{-CO}\sim\text{S-CoA}$)-продукт катаболізму основних видів метаболічного палива (вуглеводів, жирів, амінокислот) окислюється до CO_2 з утворенням атомів водню, які використовуються для відновлення первинних акцепторів дихального ланцюга мітохондрій-нікотинамідних або флавінових коферментів.

ЦТК- це загальний кінцевий шлях окисного катаболізму клітини в аеробних умовах.

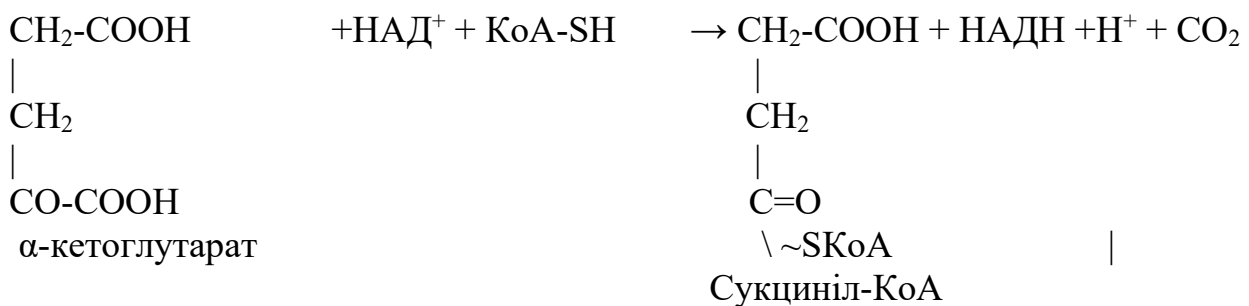
МЕТАБОЛІЧНА КАРТА ЦТК. ЗВ'ЯЗОК З ДИХАЛЬНИМ ЛАНЦЮГОМ



3. Дегідування та декарбоксілювання ізолимонної кислоти з утворенням α -кетоглутарату. Фермент ізоцитратдегідрогеназа, для чого необхідні Mg^{++} або Mn^{++} , НАДН_2

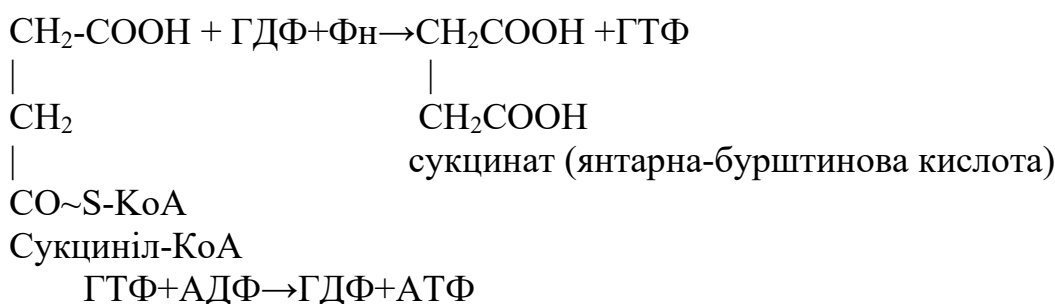


4. Окислювальне декарбоксілювання α -кетоглутарату. Реакцію каталізує α -кетоглутаратдегідрогеназний комплекс- вміщує ТПФ і ліпоєву кислоту, НАД, ФАД. Процес нагадує окислювальне декарбоксілювання пірувату.



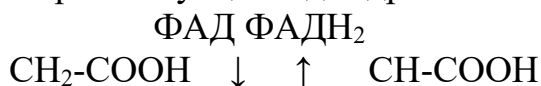
НАДН, який утворюється в цій реакції, окислюється в дихальному ланцюгу мітохондрій з утворенням ЗАТФ.

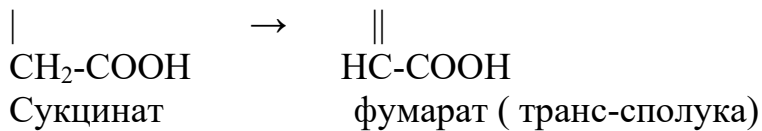
5. Деацильовання сукциніл-КоА-субстратне фосфорилування - з утворенням сукцинату. Фермент сукцинілтіокіназа



6. Дегідування янтарної (бурштинової) кислоти з утворенням фумарової кислоти

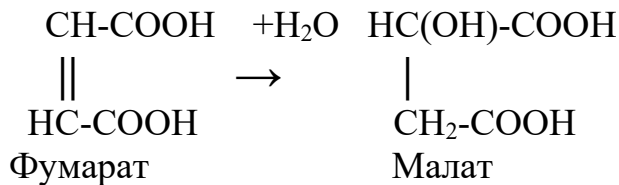
Фермент сукцинатдегідрогеназа





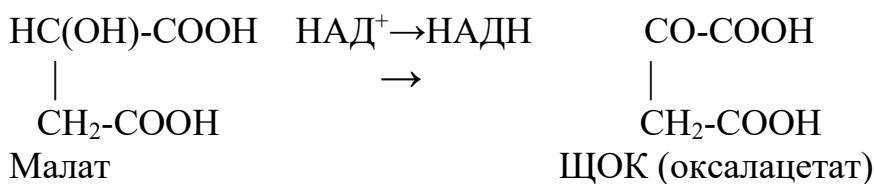
7. Приєднання молекули H₂O до фумарату з утворенням яблучної кислоти (малата).

Фермент фумараза



8. Дегідування малату (яблучної кислоти) з утворенням ЩОК-щавелево-оцтової кислоти (оксалоацетату).

Фермент малатдегідрогеназа, НАДН₂



Окислення НАДН у дихальному ланцюзі мітохондрій сприяє синтезу 3АТФ.

Енергетичний баланс ЦТК

Окислення 1 молекули ацетил-КоА до CO₂ і H₂O в ЦТК призводить до синтезу 12 молекул АТФ

Реакція	Кофермент	Кількість АТФ
Ізоцитрат-αКГ	НАД	3 моля
АКГ-сукциніл-КоА	НАД	3
сукциніл-КоА-сукцинат	ГДФ	1
Сукцинат-фумарат	ФАД	2
Малат-оксалоацетат	НАД	3
Разом		12 АТФ

БІОХІМІЧНИЙ БАЛАНС ЦТК

Після призначення ЦТК-синтезу деяких проміжних продуктів метаболізму.

Активатори та інгібітори регуляторних ферментів ЦТК

фермент	інгібітори	активатори
Цитратсинтаза	АТФ, НАДН, сукциніл-КоА	
Ізоцитратдегідрогеназа	АТФ, НАДН	АДФ, АМФ
α -кетоглутарат-дегідрогеназа	АТФ, НАДН, сукциніл-КоА	

КЛІНІЧНЕ ЗАВДАННЯ 1.

У дитини 6 років знижена активність, є ознаки порушення координації рухів. При обстеженні встановлено генетичний дефект одного з ферментів піруватдегідрогеназного (ПВКДГ) комплексу. Вкажіть, який із наведених нижче лабораторних показників був вирішальним в обґрунтуванні діагнозу?

- піруват вище норми*
- аланін нижче норми
- піруват нижче норми
- аланін вище норми
- лактат нижче норми

КЛІНІЧНЕ ЗАВДАННЯ 2.

Центральним проміжним продуктом обміну (білків, ліпідів, вуглеводів) є:

- Ацетил-КоА*
- Сукциніл-КоА
- Щавельно-оцтова кислота (ЩУК)
- Лактат
- Цитрат

КЛІНІЧНЕ ЗАВДАННЯ 3.

У хворого 57 років, який страждає на цукровий діабет, розвинувся кетоацидоз (нагромадження в крові кетонів тіл-ацетооцтової, бета-оксимаєляної кислот і ацетону). Біохімічною основою цього стану є зменшення ступеня утилізації ацетил-КоА, до чого призводить нестача:

- оксалоацетат (ЩУК)*
- 2-оксоглутарат
- глутамат
- аспартат
- сукцинат

БІОЕНЕРГЕТИКА: БІОЛОГІЧНЕ ОКИСЛЕННЯ І ОКИСНЕ ФОСФОРИЛЮВАННЯ. ЛАНЦЮГ ЕЛЕКТРОННОГО ТРАНСПОРТУ В МІТОХОНДРІЯХ

Освоєння цього розділу біохімії необхідне для розуміння механізмів патогенезу захворювань, оскільки механізм виникнення більшості захворювань реалізується через стан гіпоксії.

Гіпоксія- найчастіша причина гіпоенергетичних станів (голодування, гіповітамінозів, нестачі кисню у повітрі, що вдихається, порушень кровообігу, гіпоглобінемій, порушення функцій мітохондрій інгібіторами ферментів дихального ланцюга та ін.), а гіпоксія мозку-найчастіша причина смерті.

Клітина постійно потребує АТФ-макроергічному з'єднанні, запасів якого в ній практично немає (наприклад, запасів АТФ у серцевому м'язі вистачить лише на кілька секунд, якщо немає синтезу АТФ). Тому клітина весь час має отримувати харчові речовини (донори водню) та кисень для синтезу АТФ.

Приклади завдань на цю тему:

1. Дихальний ланцюг, розташований у мітохондріях виконує функцію:

- а) перенесення електронів на цитохроми
- б) окислення речовин до CO_2 и H_2O
- в) перетворення речовин і енергії
- г) забезпечення клітин НАД^+ и ФАД^+
- д) перенесення атомів водню з НАДН_2 на кисень з утворенням АТФ и H_2O

2. У процесі тканинного дихання субстратами є всі речовини, крім:

- а) сукцинат
- *б) лактат
- в) ізоцитрат
- г) малат
- д) α -кетоглутарат

3. Найбільш енергетичним субстратом дихального ланцюга є:

- а) CoQH_2
- *б) НАДН_2
- в) сукцинат
- г) аскорбат
- д) ФАДН_2

4. Послідовність компонентів дихального ланцюга визначається:

- а) вибірковою здатністю акцептувати та передавати електрон
- б) подібністю у структурі сусідніх переносників електронів
- в) розчинністю у воді
- *г) збільшенням значення окиснювально-відновного потенціалу між сусідніми компонентами ланцюга
- д) прагненням пар окислення-відновлення до поширення вільної енергії

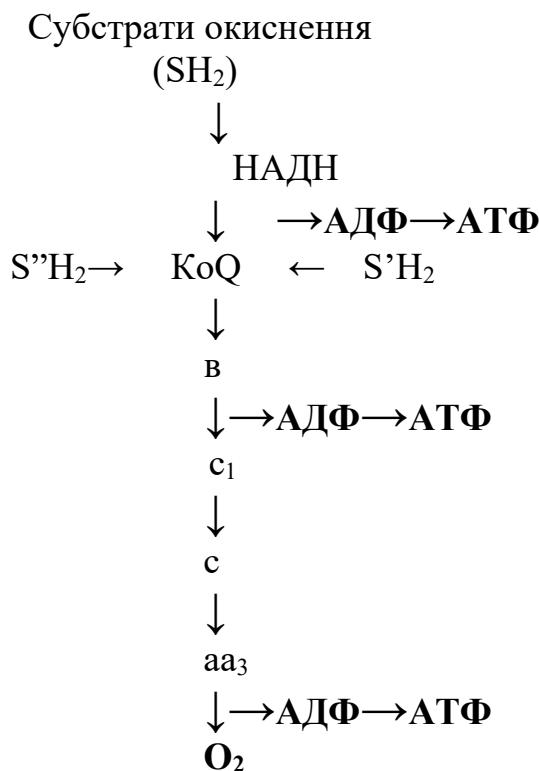
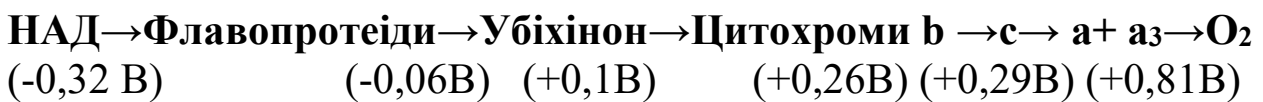
Тканинне дихання- процес, пов'язаний з поглинанням кисню та виділенням вуглекислого газу. Поглинання кисню відбувається в мітохондріальному ланцюгу перенесення електронів і протонів (звідси назва-дихальний ланцюг).

Електрони та атоми водню, які беруть участь в окиснювально-відновлювальних реакціях - **називаються «відновювальні еквіваленти»**.

ОКИСНЕ ФОСФОРИЛЮВАННЯ ТА АТФ-СИНТЕТАЗА МІТОХОНДРІЙ МІТОХОНДРІЇ- маленькі електростанції клітини.

Дихальний ланцюг мітохондрій - сукупність молекулярних компонентів (ферментів та коферментів), які вбудовані в ліпідний матрикс внутрішніх мітохондріальних мембран, виконують окислення біологічних субстратів та послідовний, ступінчастий транспорт відновлювальних еквівалентів на кисень з утворенням молекули води.

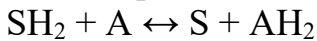
Дихальний ланцюг - ланцюг перенесення електронів і протонів від субстрату, що окислюється, на кисень, що можна уявити як:



ФЕРМЕНТИ БІОЛОГІЧНОГО ОКИСЛЕННЯ – відносяться до класу ОКСИДОРЕДУКТАЗ

В процесах біологічного окислення у живих організмах розрізняють такі типи реакцій

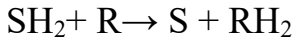
1. Передача субстратом, що окислюється (SH_2), певному акцептору (А) водню (тобто протонів та електронів)



Дегідрогенази- НАД-залежні і ФАД-залежні

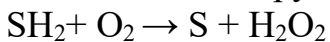
Залежно від хімічної природи акцептора:

1.1. Реакції дегідрування, акцептором в яких служить хімічна сполука, відмінна від кисню:



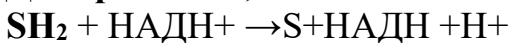
Анаеробні дегідрогенази

1.2. Реакції дегідрування, де акцептор - це кисень:



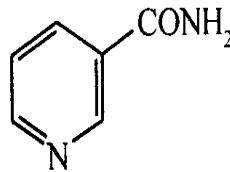
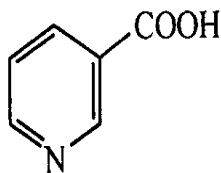
Аеробні дегідрогенази (оксидази)

Дегідрогенази, залежні від нікотинамідних коферментів.



Кофермент НАД або НАДФ

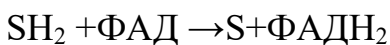
Вітамін В5 (нікотинамова кислота, ніацин, вітамін РР, протипелагрічний)



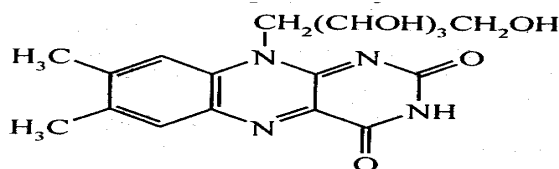
Гідрид-іон H^- (т.е. $\text{H}^+ + 2\text{e}^-$) приєднується до піридинового кільця, а протон H^+ перетворюється на реакційне середовище

Флавінзалежні дегідрогенази.

Коферменти- **ФАД** и **ФМН**



Вітамін В2 (рибофлавін)

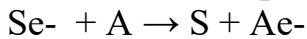


Ізоалоксазинове кільце акцептує 2 атоми водню від субстратів ($2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$).

Флавопротеїни-анаеробні дегідрогенази-сукцинатДГ-за та інш.

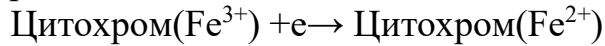
Флавопротеїни-аеробні дегідрогенази-оксидаза амінокислот та інш.

2. Реакції, що протікають із передачею 1 або декількох електронів акцептору



Цитохроми дихального ланцюга мітохондрій

Цитохроми- залізовмісні білки мітохондрій, залізо входить до складу металопорфіринового комплексу (гемінове залізо), в основі структури цитохромів.



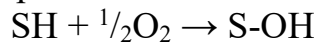
Існує 3 класи цитохромів-а, b, c- залежно від особливостей їх спектрів поглинання.

У мітохондріях еукаріотів розрізняють 5 різновидів цитохромів - b, c, c₁, a, a₃.

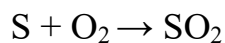
В ЕПР (ендоплазматичному ретикулумі) -цитохроми P-450, b₅, беруть участь в окисному гідроксилуванні.

3. Реакції, які полягають у безпосередньому приєднанні до субстрату атомів кисню- в ЕПР (мікросомальне окислення)

Цитохроми P450 и B5



Оксигенази



Диоксигенази (реакції ПОЛ)

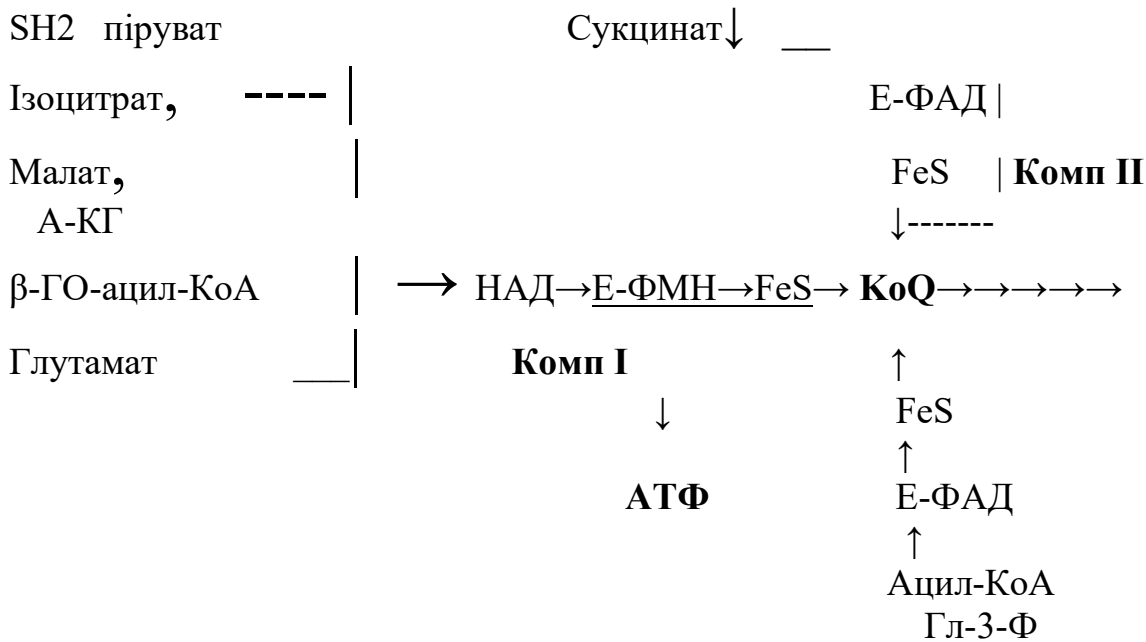
Окремі ферменти та коферменти, що входять до складу дихального ланцюга, структурно об'єднані між собою в надмолекулярні (мультиензимні) комплекси, розташовані в ліпідному матриксі мітохондрій, що створює умови для ефективного перебігу окисно-відновних реакцій:

Комплекс I -НАДН-КоQ-редуктаза-ферментний комплекс, до складу якого входить флавопротеїн, що містить ФМН, окислює НАДН, передає відновлювальні еквіваленти на КоQ. До складу цього комплексу входить дегідрогеназа, пов'язана з FeS.

Комплекс II- сукцинат-КоQ-редуктаза - ферментний комплекс, що містить ФАД-залежний протеїн, окислює сукцинат, відновлюючи КоQ. До складу комплексу входить сукцинатдегідрогеназа, пов'язана з FeS.

Комплекс III— КоQ-цитохром-c-редуктаза-ферментний комплекс, що складається з цитохрому b, FeS-білка, цитохрому c₁. Цей комплекс переносить електрони відновленого КоQ на цитохром c.

Комплекс IV- Цитохром-c-оксидаза-ферментний комплекс, що складається з цитохромів a і a₃ відповідає за останню стадію біологічного окислення-відновлення електронами молекулярного кисню, містить іони міді.



Транспорт протонів і електронів ланцюгом забезпечується різницею потенціалів між дихальними ферментами. Кожне збільшення потенціалу на 0,16В звільняє енергію у кількості, достатньому для синтезу однієї молекули АТФ з АДФ та фосфорної кислоти.

Перенесення пари електронів та протонів та утворення однієї молекули води супроводжується синтезом 3 молекул АТФ.

Синтез АТФ називають окислювальним фосфорилюванням (сполученим фосфорилюванням)

Синтез АТФ з АДФ і Фн отримав назву - сполучення дихання (електронного транспорту в мітохондріях) та окисного фосфорилювання.

Синтез 1АТФ потребує витрат 7,3 ккал.

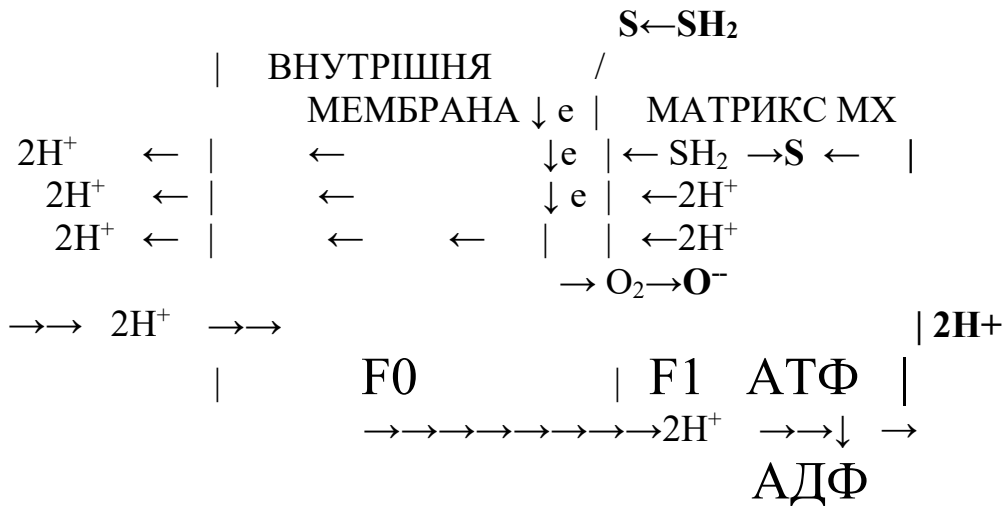
Коефіцієнт окисного фосфорилювання-відношення кількості пов'язаного неорганічного фосфату (моль) до кількості поглиненого мітохондріями кисню (моль) Фн/О- чисельно дорівнює кількості молекул АТФ, які утворюються при перенесенні двох відновлюваних еквівалентів на один атом кисню- АТФ/О.

1. Хеміосмотична теорія-за Мітчеллом (англійський біохімік, лауреат Нобелівської премії 1978р.)- пояснює молекулярні механізми утворення АТФ у мітохондріях у ході біологічного окислення.
2. Поєднання між перенесенням електронів у дихальному ланцюгу та синтезом АТФ відбувається за рахунок утворення при функціонуванні протонних pomp

градієнта концентрації H^+ між двома поверхнями мітохондріальної мембрани.

АТФ-синтетаза, транспортуючи протони у напрямку (по електрохімічному градієнту) призводить до звільнення хімічної енергії, за допомогою якої утворюються макроергічні зв'язки АТФ.

МІЖМЕМБРАННИЙ ПРОСТІР



Будь-які фізичні, хімічні та біологічні фактори, які ушкоджують цілісність спрягаючих мембран мітохондрій, виконують роль роз'єднувачів транспорту електронів та окисного фосфорилування.

ІНГІБІТОРИ ЕЛЕКТРОННОГО ТРАНСПОРТУ ТА ОКИСНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ В МІТОХОНДРІЯХ

Це певні хімічні сполуки, що порушують електронний транспорт та окисне фосфорилування.

Інгібітори електронного транспорту

РОТЕНОН- інсектецид інгібітор транспорту електронів через НАДН-коензим-Q-редуктазний комплекс

АМОБАРБИТАЛ-СЕКОБАРБИТАЛ

(**СЕКОНАЛ**)- снодійні засоби, барбітурати-механізм такий же, як у ротенону

ПІЄРИЦИДИН- антибіотик, механізм той же

АНТИМІЩИН А-блокує комплекс III- в-с₁

ЦИАНІДИ- інгібують на рівні цитохромоксидазного комплексу

СО-цитохромоксидаза-гем

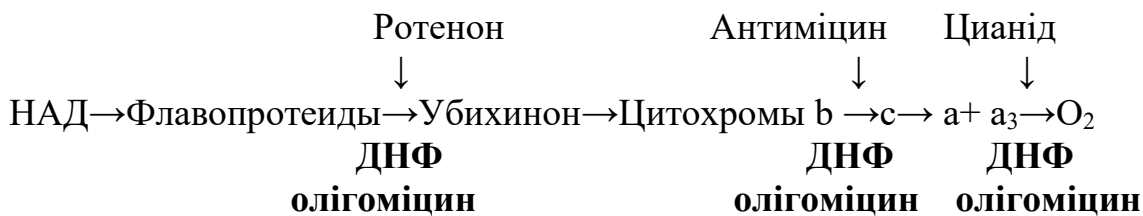
Інгібітори окисного фосфорилування

ОЛІГОМІЩИН- інгібування АТФ-ази

Роз'єднувачі окисного фосфорилування

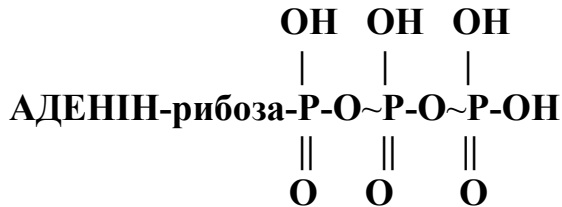
2-4-динітрофенол, динітрокрезол, пентахлорфенол

Тироксин, трийодтиронін



Макроергічний зв'язок-позначається знаком ~ (тильда) Система АТФ↔АДФ відіграє роль у поєднанні екзергонічних реакцій та енергетичних реакцій

У молекулі АТФ є два макроергічні зв'язки



У молекулі АДФ-тільки один високоенергетичний зв'язок. При синтезі АТФ із АДФ додається ще один такий зв'язок.

Головний шлях синтезу АТФ з АДФ - **окисне фосфорилування**. У цьому використовується неорганічний фосфат:

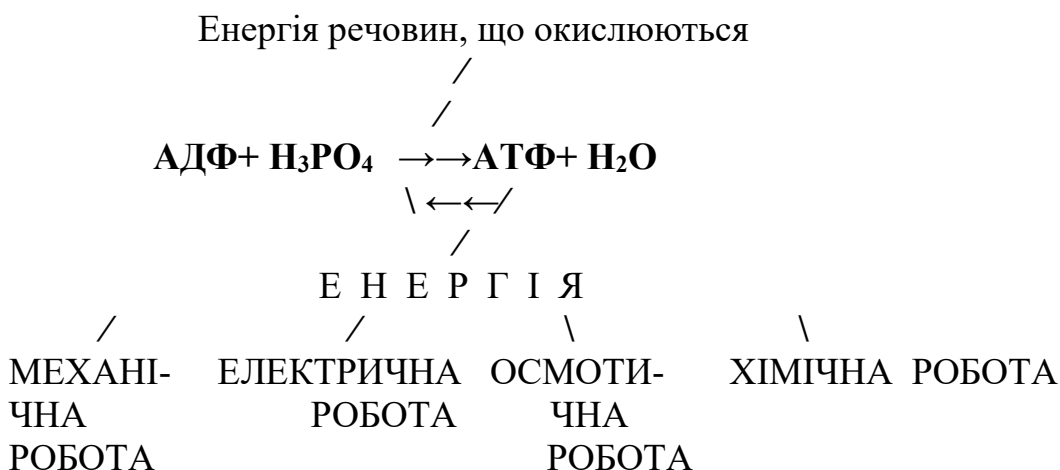


Реакція енергетично пов'язана з перенесенням водню з відновлених коферментів на кисень.

При цьому перенесенні звільняється основна частина енергії речовин, що окислюються. Енергія синтезу води з H₂ та O₂ дорівнює 230 кДж/моль; практично стільки ж виходить, якщо використовується водень, що входить до складу органічних сполук. Енергетичне сполучення реакцій перенесення водню та синтезу АТФ відбувається за участю мітохондріальної мембрани та H⁺-АТФ-синтетази.

Енергетичне сполучення реакцій перенесення водороду та синтезу АТФ відбувається за участю мітохондріальної мембрани та H⁺-АТФ-синтетази.

СХЕМА ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ



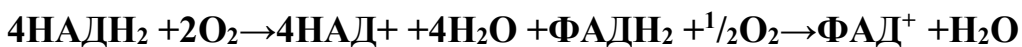
Енергія харчових речовин у клітині перетворюється на енергію АТФ, а потім АТФ служить джерелом енергії для здійснення різних видів роботи в біохімічних та фізіологічних процесах. Ці перетворення становлять суть енергетичного обміну.

Загальний шлях катаболізму речовин в енергетичному обміні- це перш за все шлях поставки водню органічних речовин у дихальний ланцюг.

Сумарний результат реакцій загального шляху катаболізму можна як:



Для безперервного перебігу процесу зліва направо коферменти, що перейшли у відновлений стан, повинні знову окислитися. Їхнє окислення відбувається шляхом перенесення водню з коферментів на атмосферний кисень у мітохондріальному дихальному ланцюгу.



Загальний шлях катаболізму і дихальний ланцюг є єдиним процесом, і ці дві його частини не можуть функціонувати окремо одна від одної.

Швидкість дихання та фосфорилування в мітохондріях залежить від концентрації АДФ та швидкості витрачання АТФ.

Зниження дихання мітохондрій призводить до меншої витрати НАДН₂ та уповільнення реакцій загального шляху катаболізму. Деякі реакції загального шляху катаболізму залежать від концентрації аденілових нуклеотидів: АТФ, АДФ, АМФ.

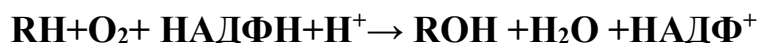
У багатьох клітинах їхнє співвідношення відповідає 100:10:1. Отже, невеликі зміни концентрації АТФ можуть спричинити значні зміни концентрації інших нуклеотидів.

Інші види біологічного окиснення. Мікросомальне окиснення.

Головна відмінність реакцій біологічного окиснення від тканинного дихання полягає в тому, що вони не супроводжуються синтезом високоенергетичних сполук, але мають пластичне та захисне значення.

У ряді реакцій окислення (приблизно 10%) атоми кисню включаються безпосередньо в молекулу субстрату з утворенням гідроксильної, карбоксильної або інших груп.

У мембранах ендоплазматичного ретикулуму печінки, в мітохондріях і мікросомах кори надниркових залоз, статевих залозах та ін. **локалізовані ферментні системи, які каталізують монооксигеназні реакції, коли** один атом з молекули кисню включається в субстрат, а інший - молекулу води.



Донором атомів водню в реакціях мікросомального окиснення є НАДФН, який не використовується у дихальному ланцюзі.

Шляхом утворення НАДФ є пентозофосфатний шлях.

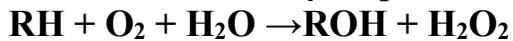
Головним компонентом монооксигеназ є гемопротейн -цитохром Р-450; його відновлена форма має максимум поглинання при довжині хвилі 450 нм. Літера Р походить від назви міста Philadelphia, де він був відкритий.

Мікросоми печінки містять монооксигенази, які складаються з ФАД-залежного протеїну- НАДФН-цитохром-Р450-редуктази, негемінового заліzosернистого білка та гем-тіолатного білка Р-450.

Активний центр монооксигеназ має ділянку зв'язування для субстрату та молекулярного кисню. Так синтезується тирозин, біогенні аміни, стероїдні гормони, жовчні кислоти, утворюється колаген.

Можливо також включення двох атомів молекулярного кисню в субстрат- диоксигеназні реакції з участю диоксигеназ (наприклад, окислення арахідонової кислоти ліпооксигеназой, окислення цистеїну і триптофану).

Можливо також відновлення молекули кисню до перекису водню с включенням кисню в субстрат.



Каталізують реакції ферменти **оксидази-ксантіноксидази, амінооксидази.** Продукт оксидазних реакцій-перекис водню, знищується каталазою та пероксидазами.

Активні форми кисню й механізми захисту від їх токсичної дії.

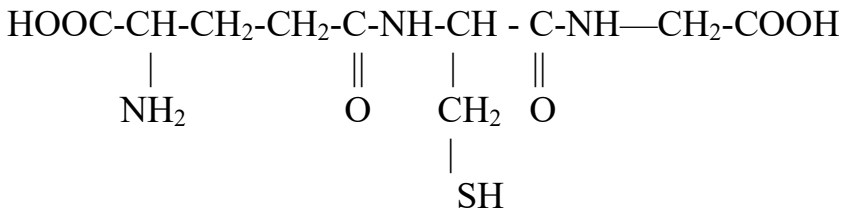
До активних форм кисню можна віднести: супероксидний радикал ($O_2^{\cdot-}$), перекис водню (H_2O_2), гідроксильний радикал ($\cdot OH$), молекули кисню в синглетному стані (1O_2).

Утворення активних форм кисню лежить в основі бактерицидності поліморфноядерних лейкоцитів, макрофагів та еозинофілів. У цих клітинах у процесі фагоцитозу посилюється поглинання кисню, що витрачається на утворення його активних форм. Нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди бактеріальних клітин ушкоджуються активними формами кисню, з яких основну роль відіграють перекис водню та гіпохлорит ($HOCl$).

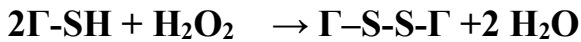
Для запобігання впливу надмірних концентрацій активних форм кисню на макромолекули організму в ньому існують **антиоксидантні системи.**

Висока активність та спорідненість до субстратів ферментів - супероксиддисмутази та каталази - запобігає накопиченню в клітині супероксиду та перекису водню.

Глутатіонпероксидаза каталізує відновлення H_2O_2 за рахунок окислення глутатіону-трипептиду, що складається з γ -глутамінової кислоти, цистеїну та гліцину:



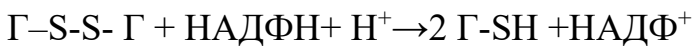
Відновлена форма глутатіону умовно позначається як Г-SH, **окислена форма** Г-S-S-Г - при цьому дві молекули глутатіону з'єднуються дисульфідним містком. Глутатіонпероксидаза **каталізує реакцію:**



Фермент відновлює також органічні пероксиди.

Цей фермент знайдений у кришталику ока, еритроцитах, печінці. Фермент із кришталика ока містить у пептидному ланцюгу селеноцистеїн, в якому атом сірки заміщений селеном.

Відновлений глутатіон регенерується при дії **глутатіонредуктази**.



Вітамін Е (токоферол) - група вітамінів, найпоширенішим з яких є α -токоферол, що виконують антиоксидантну функцію. Їх найважливіша властивість полягає у здатності віддавати електрон (окислятися) з утворенням вільного радикала. Акцепторами електрона можуть бути жирні кислоти, тому, відновлюючи їх, вітамін Е зупиняє ланцюгову реакцію окислення жирних кислот.

При нестачі вітаміну Е розвивається атрофія м'язів у зв'язку з посиленням інтенсивності перекисного окислення ліпідів і в результаті ушкодження перекисами лізосомальних мембран, які викидаючи в цитоплазму активні гідролази, руйнують клітину.

У медицині як фармпрепарати при лікуванні різних захворювань використовуються **антиоксиданти**, які можна розділити на:

антиоксиданти прямої дії

- **жиророзчинні** - токоферолу ацетат, убихінони, дибунол (іонол), аевіт, екстракт елеутерококу

- **водорозчинні** - аскорбінова кислота, рутин, кверцетин, флакумін

- **тіолові антиоксиданти** - відновлений глутатіон, ліпамід, цистеамін.

антиоксиданти непрямої дії: попередники глутатіону (глутамат, цистеїн, метіонін); попередники піридинових нуклеотидів-компламін (препарат нікотинової кислоти; індуктори пероксидаз- наприклад, селенат натрію.

В останні роки **антиоксидантна активність виявлена у деяких біогенних амінів**, наприклад, адреналіну, нейротропних препаратів- оксипохідних аміназину. Серед синтетичних антиоксидантів у клініці найбільшою популярністю користується дибунол (іонол), особливо при інфаркті міокарда.

Lecture N3

РОЗДІЛ 2. МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ, ЛІПІДІВ, АМІНОКИСЛОТ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ-1: ГЛІКОЛІЗ, АЕРОБНЕ ОКИСНЕННЯ ГЛЮКОЗИ. АЛЬТЕРНАТИВНІ ШЛЯХИ ОБМІНУ МОНОСАХАРИДІВ

Даний розділ біохімії є дуже важливим для сучасного лікаря.

Приклади завдань:

Внаслідок чого розвивається гіперглікемічна кома при діабеті?

- A. Гіперхолестеринемії
- B. Гіперглікемії
- C. *Кетонемії
- D. Гіперкальціемії
- E. Все перелічене

Назвіть нирковий поріг для глюкози:

- A. 5 ммоль/л
- B. 2 ммоль/л
- C. 15 ммоль/ло
- D. *10 ммоль/л (180 мг%)
- E. 20 ммоль/л

Перелічити всі показники, що необхідні для діагностики цукрового діабету:

- A. Рівень глюкози крові
- B. Глюкоза в сечі
- C. Кетонові тіла
- D. Глікозильований гемоглобін
- E. * Все перелічене

Хвора Л., 46 років, скаржиться на сухість у роті, спрагу, прискорене сечовипускання, загальну слабкість. При біохімічному дослідженні крові визначено гіперглікемію, гиперкетонемия. В сечі- глюкоза, кетонові тіла.

На електрокардіограмі- дифузні зміни в міокарді. У хворої, вирогідно:

- A. *Цукровий діабет
- B. Аліментарна гіперглікемія
- C. Острый панкреатит
- D. Несахарный діабет
- E. Ишемическая болезнь сердца

Назвіть патологічні складові частини сечі при цукровому діабеті:

- A. * Глюкоза, ацетон, ацетооцтова кислота, β -гідроксимасляна кислота
- B. Фенілпіруват, ацетон, глюкоза
- C. Глюкоза, кров, білірубін
- D. Білок, кров, жовчні пігменти
- E. Жовчні пігменти, индикан, гомогентизинова кислота

ВНУТРІШНЬОКЛІТИННЕ ЗАСВОЄННЯ ГЛЮКОЗИ

Основним джерелом глюкози в організмі людини є крохмаль рослинних продуктів харчування.

Інші прості вуглеводи, які надходять до організму з їжею (фруктоза, галактоза у складі дисахаридів) піддаються метаболічним перетворенням після їх трансформації у фосфорні ефіри глюкози.

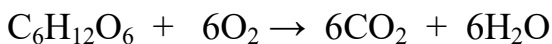
Якщо в кров надходить глюкози більше, ніж необхідно для енергетичних потреб організму, вона відкладається про запас у вигляді глікогену або використовується для синтезу тригліцеридів жирової тканини.

Частина глюкози надходить у велике коло кровообігу і струмом крові доставляється до клітин різних органів та тканин.

ВТОРИННІ ШЛЯХИ ПЕРЕТВОРЕННЯ ГЛЮКОЗИ

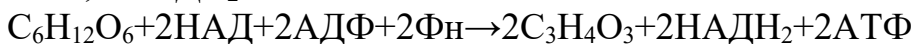
- пентозофосфатний шлях (ПФШ)
- перетворення в глюкуронову кислоту
- перетворення глюкози в аскорбінову кислоту (тільки у деяких тварин)

Сумарне рівняння аеробного окиснення глюкози:



Етапи аеробного окиснення глюкози:

- 1) **розщеплення глюкози до пірвіноградної кислоти (ПВК)**- гліколітичний етап. Продукти розщеплення:



окисне декарбоксілювання пірвату з утворенням ацетил-КоА - процес, який каталізується пірватдегідрогеназним (ПВДГ) комплексом, до складу якого входять 3 ферменти: пірватдегідрогеназа-ПВДГ (Е1), дигідроліпоїлацетил-трансфераза (Е2), дигідроліпоїлдегідрогеназа (Е3) та 5 коферментів: тіаміндіфосфат (ТДФ), КоА, ліпоєва кислота, НАД, ФАД

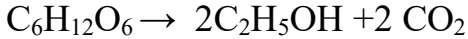
Сумарне рівняння декарбоксілювання:



- 2) **Окислення ацетил-КоА до CO₂ та H₂O в циклі Кребса**, який пов'язаний з ланцюгом електронного транспорту в мембранах мітохондрій, завершує аеробне окислення глюкози, генеруючи 12АТФ з 1 ацетил-КоА.

ГЛІКОЛІЗ (ШЛЯХ ЕМБДЕНА-МЕЙЕРГОФА)-ЦЕНТРАЛЬНИЙ ШЛЯХ КАТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ, СУКУПНІСТЬ ФЕРМЕНТАТИВНИЙ РЕАКЦІЙ, В РЕЗУЛЬТАТІ ЯКИХ МОЛЕКУЛА ГЛЮКОЗИ, ЩО СКЛАДАЄТЬСЯ З 6 АТОМІВ ВУГЛЕЦЮ (6С) РОЗЩЕПЛЮЄТЬСЯ ДО ДВУХ 3С-МОЛЕКУЛ ПІРОВОНОГРАДНОЇ КИСЛОТИ АБА ЛАКТАТА

У дріжджах відбувається бродіння:



що використовується для виробництва алкогольних напоїв.

МЕТАБОЛІЧНА КАРТА ГЛІКОЛІЗУ

ГЛЮКОЗА

| → АДФ *ГЕКСОКІНАЗА*

↓ ← АТФ (*ГЛЮКОКІНАЗА*)

ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ (Г-6-Ф)

↓ ↑ *ФОСФОГЕКСО-*

ІЗОМЕРАЗА

ФРУКТОЗО-6-ФОСФАТ (Ф-6-Ф)

↓ → АДФ *ФОСФОФРУКТО-*

↓ ← АТФ *КІНАЗА*

ФРУКТОЗО-1,6-ДИФОСФАТ (Ф-1,6-ДФ)

↓ ↑ *АЛЬДОЛАЗА*

Діоксіацетонфосфат ↔ Гліцероальдегід-3-фосфат

(*ДАФ ↔ ГАФ*) *ТРИОЗОІЗОМЕРАЗА*

↓ ↑ H_3PO_4 *ГАФ-ДЕГІДРОГЕНАЗА*

↓ ↑ ← *НАД* → *НАДН₂*

1,3 ДФГК ФОСФОГЛІЦЕРАТКІНАЗА

↓ ← АДФ АТФ →

3ФГК

↓ ↑ *ФОСФОГЛІЦЕРОМУТАЗА*

2ФГК

↓ *ЕНОЛАЗА*

ФОСФОЕНОЛПІРУВАТ (ФЕПВК)

↓ ← АДФ *ПІРУВАТКІНАЗА*

↓ → АТФ

ПІРУВАТ (ПВК)

↓ ← НАД⁺ *ЛДГ*

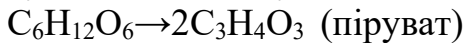
↓ → НАДН₂

МОЛОЧНА КИСЛОТА (ЛАКТАТ)

Розщеплення глюкози може протікати двома шляхами:

АЕРОБНИМ- У ПРИСУТНОСТІ КИСНЮ (ЗА УМОВИ ДОСТАТНЬОГО НАСИЧЕННЯ НИМ ТКАНИН) ДО CO₂ І H₂O

-аеробний гліколіз, коли 1 моль глюкози → 2 ПВК його можна розглядати як проміжний етап (гліколітичний етап) аеробного окислення глюкози до вуглекислого газу ті води.



АНАЕРОБНИМ- БЕЗ УЧАСТІ КИСНЮ, В РЕЗУЛЬТАТІ ЧОГО ГЛЮКОЗА УТВОРЮЄ ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ КАТАБОЛИЗМУ

- **анаеробний гліколіз** 1 моль глюкози → 2лактата

$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2C_3H_6O_3$ (лактат)- у м'язах при інтенсивній фізичній роботі, при відносній кисневій недостатності в деяких високоспеціалізованих клітинах (наприклад, в еритроцитах – немає мітохондрій), при патологічних станах (злоякісних пухлинах).

Реакції гліколізу відбуваються у цитозолі

Ферментативні реакції анаеробного гліколізу повністю збігаються з реакціями аеробного гліколізу та відрізняються тільки на етапі після утворення пірувату.

В аеробних умовах відбувається окисне декарбоксілювання пірувату до ацетил-КоА, який надходить у цикл трикарбонових кислот (ЦТК).

ЕНЕРГЕТИКА ГЛІКОЛІЗУ Й АЕРОБНОГО ОКИСЛЕННЯ ГЛЮКОЗИ

ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ВИХІД ГЛІКОЛІЗУ 2АТФ (при розщепленні 1 молекули глюкози)

- ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ВИХІД АЕРОБНОГО ОКИСЛЕННЯ 1 МОЛЕКУЛИ ГЛЮКОЗИ СКЛАДАЄ 38 АТФ
ДВІ МОЛЕКУЛИ ПІРОВІНОГРАДНОЇ КИСЛОТИ, ВХОДЯЧИ ДО ЦИКЛУ КРЕБСА, ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ СИНТЕЗ $2 \times 15 = 30$ АТФ.
ДВІ МОЛЕКУЛИ НАДН₂, ЗНОВ ОКИСЛЯЮЧИСЯ СИНТЕЗУЮТЬ $2 \times 3 = 6$ АТФ.

ТАКИМ ЧИНОМ, ДО 2АТФ, СИНТЕЗУЮТЬСЯ НА АНАЕРОБНІЙ СТАДІЇ, ДОДАЄТЬСЯ ЩЕ 36 АТФ

РАЗОМ, В РЕЗУЛЬТАТІ ОКИСЛЕННЯ 1 МОЛЕКУЛИ ГЛЮКОЗИ МОЖЕ УТВОРИТИСЯ 38АТФ

РЕГУЛЯЦІЯ ГЛІКОЛІЗУ- на рівні ферментів

- **ГЕКСОКІНАЗИ**- інгібітором є продукт реакції-Г-6-Ф

- **ФОСФОФРУКТОКІНАЗИ**- інгібіторами є цитрат і АТФ, активатори - Ф-6-Ф и АМФ

Це-швидкість лімітуюча реакція гліколізу.

-**ПІРУВАТКІНАЗИ**-інгібується АТФ і субстратами ЦТК-ацетил-КоА і жирними кислотами

У печінці (гепатоцити)-ковалентна модифікація цього ферменту регулюється за допомогою цАМФ шляхом фосфорилування-дефосфорилування (фосфорильована форма неактивна, дефосфорильована форма-активна).

Гальмування реакцій гліколізу за рахунок пригнічення активностей фосфофруктокінази та піруваткінази в умовах інтенсивного клітинного дихання (при інтенсивному надходженні кисню) називають **ЕФЕКТОМ ПАСТЕРА**.

ЧОВНИКОВІ МЕХАНІЗМИ ОКИСЛЕННЯ НАДН

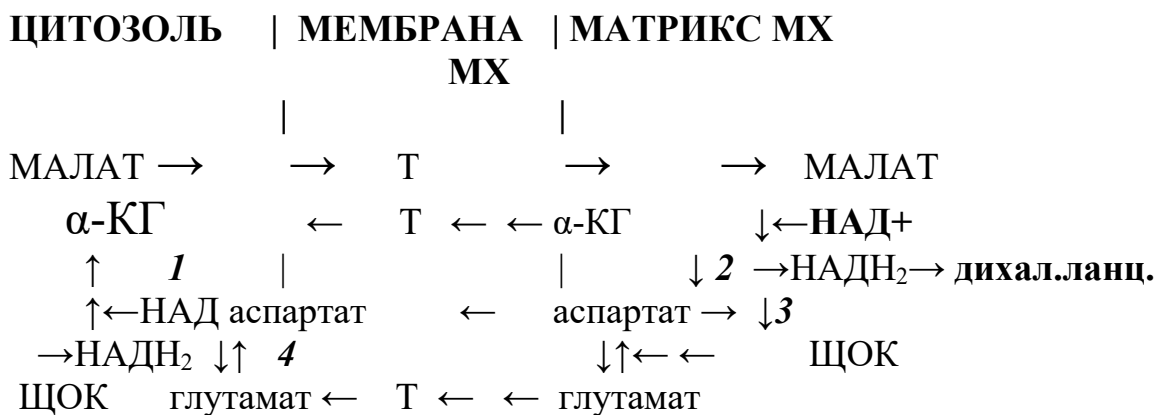
Мембрани мітохондрій непроникні для НАДН₂

Для окислення цитозольного НАДН₂ існують **човникові системи**

НАДН₂ відновлює певний метаболіт, який здатний проникати через внутрішню мембрану мітохондрій, де він окислюється, відновлюючи мітохондріальний НАД⁺ і знову переходить у цитозоль.

МАЛАТ-АСПАРТАТНА І ГЛІЦЕРОФОСФАТНА ЧОВНИКОВІ СИСТЕМИ

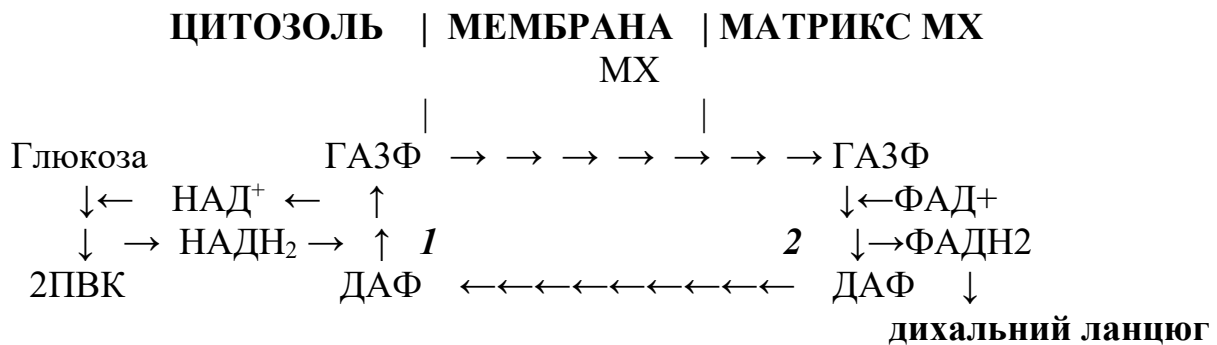
У цитоплазмі за рахунок НАДН₂ відбувається відновлення щавлевооцтової кислоти (ЩУК) до яблучної (малату), яка закидається в матрикс мітохондрій за допомогою транслокази (Т), де окислюється до ЩУК, що супроводжується утворенням НАДН₂ (відновленого) з внутрішньої сторони мембран мітохондрій. У зворотному напрямку ЩОК переноситься після перетворення її на аспарагінову кислоту шляхом трансамінування



1. Малатдегідрогеназна реакція у цитоплазмі
2. Малатдегідрогеназна реакція у мітохондріях
3. Аспартатамінотрансферазна реакція у мітохондріях
4. Аспартатамінотрансферазна реакція у цитоплазмі

Гліцерофосфатна човникова система функціонує шляхом відновлення (за рахунок гліколітичного НАДН) ДАФ до Гліцерол-3-Ф (цитозольний процес),

транспорту Гліцерол-3-Ф у мітохондрію та його окислення в дихальному ланцюгу до ДАФ, який знову повертається до мітохондрії.



- 1.- цитоплазматична НАД-залежна гліцерол-3-Ф-дегідрогеназа
- 2.- мітохондріальна ФАД- залежна гліцерол-3-Ф- дегідрогеназа

ПЕНТОЗОФОСФАТНИЙ ШЛЯХ (ПФШ)

ПФШ утворюється відновлений **НАДФН₂** (для синтезу ліпідів) і **пентози** (для синтезу нуклеїнових кислот), тобто інший тип метаболічної енергії

СУМАРНЕ РІВНЯННЯ ПФШ:

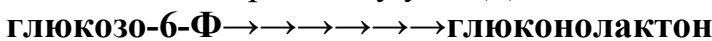


2 стадії

I СТАДІЯ ОКИСЛЮВАЛЬНА



а) **глюкозо-6-Ф-дегідрогеназа (Г-6-ФДГ)** з участю **кофермента НАДФ⁺**, який відновлюється при цьому у НАДФН₂.

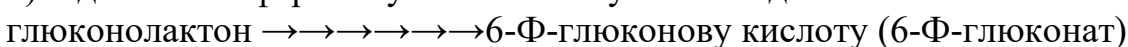


Вроджена мутація гену, кодуючого Г-6-ФДГ.

При прийомі сульфаніламідних препаратів та хініну спостерігається гемоліз еритроцитів.

Зниження активності ферменту призводить до зниження інтенсивності процесів відновлення глутатіону, що є основою антиоксидантної системи (АОС). Тоді процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в еритроцитах переважають над активністю АОС, у зв'язку з чим збільшується ламкість мембран цих клітин крові, що веде до гемолізу

б) під впливом ферменту лактонази з участю води



в) окисне декарбоксілювання 6-Ф-глюконату у два етапи:

Дегідрування під впливом ферменту 6-Ф-глюконат-дегідрогенази (за участю коферменту НАДФ⁺, який відновлюється при цьому в НАДФН₂)

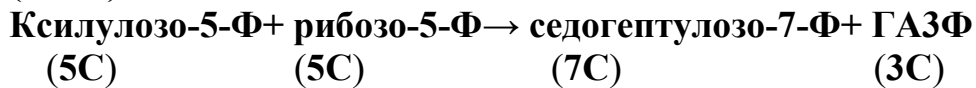
Декарбоксілювання з утворенням з утворенням 5С-молекула рибулозо-5-Ф.

г) епімеризація рибулозо-5-Ф під впливом ферменту фосфопентоепімерази з утворенням 5С-ізомеру, ксилулозо-5-Ф.

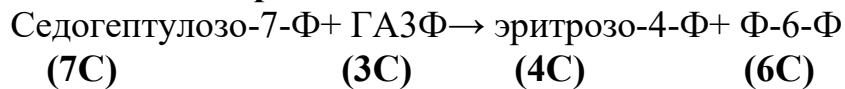
д) рибулозо-5-Ф перетворюється на 5С-ізомер, рибозо-5-Ф. ферменту фосфопентоізомерази

II СТАДІЯ ПФШ- не пов'язана з використанням кисню- має 3 ключові моменти:

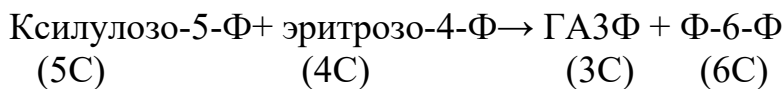
а) перша транскетолазна реакція за участю коферменту тіамінпірофосфату (ТПФ)



б) трансальдолазна реакція



в) друга транскетолазна реакція, за участю коферменту ТПФ від ксилулозо-5-Ф відщеплюється 2С-фрагмент і переноситься на еритрозо-4-Ф з утворенням Ф-6-Ф.



г) під впливом ферменту фосфогексоізомерази



Таким чином, 6-рибулозо-5-Ф + Н₂О → 5Г-6-Ф + Фн

ПФШ важливий для адипоцитів, печінки, молочної залози, кори надниркових залоз.

Біологічна роль ПФШ

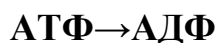
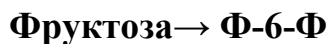
- Джерело НАДФН₂ для синтезу жирних кислот

- Джерело пентоз для синтезу нуклеїнових кислот

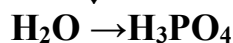
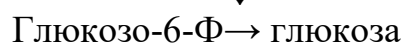
МЕТАБОЛІЗМ ФРУКТОЗИ І ГАЛАКТОЗИ)

МЕТАБОЛІЗМ ФРУКТОЗИ

Гексокіназа



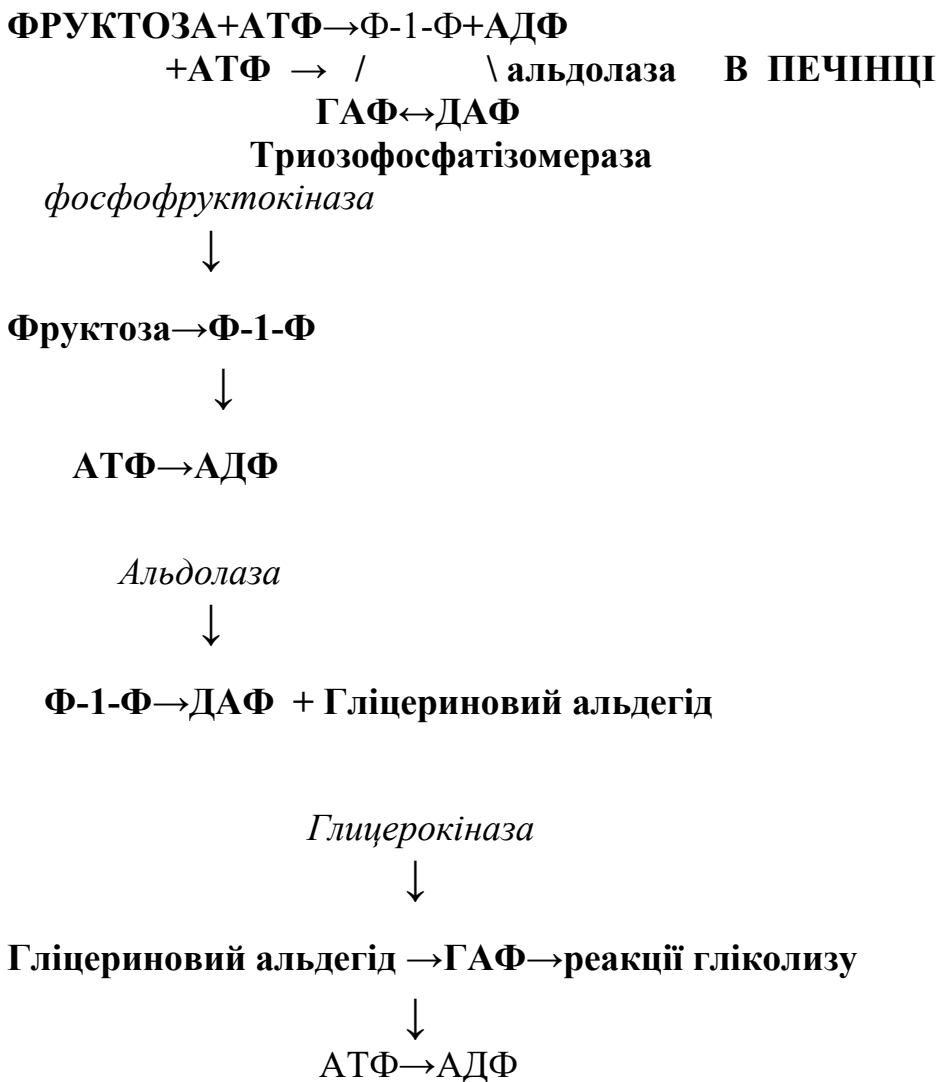
Глюкозо-6-фосфатаза



Утворений фруктозо-6-Ф може переходити у глюкозу через стадію утворення глюкозо-6-Ф.

Крім того, фруктозо-6-Ф може під впливом 6-фосфоглюкокінази перетворитися на фруктозо-1,6-ди-Ф та метаболізуватися у гліколізі.

У печінці існує інший шлях перетворення фруктози: відбувається фосфорилування фруктози за першим С-атом з утворенням фруктозо-1-Ф. Реакція каталізується ферментом фосфоглюкокіназою. Фруктокіназний шлях перетинається з гліколізом на рівні тріозу (ГАФ).



Частина фруктози (ендогенна фруктоза) синтезується в спеціалізованих тканинах-семенних залозах і кристалику ока.

У сперматозоїдах фруктоза є основним джерелом енергії

Синтезується з Д-глюкози через проміжну стадію утворення сорбітолу - шестиатомного спирту. Перетворення Д-глюкози в сорбітол каталізує НАДФН-містить фермент *альдозоредуктазу*, а перетворення Д-сорбітолу на Д-фруктозу-НАДФ-містить фермент *сорбітолдегідрогеназу*.

D-ГЛЮКОЗА ↔ D -СОРБИТОЛ ↔ D -ФРУКТОЗА

E1

E2

Альдозоредуктаза Сорбітолдегідрогеназа

Біохімічний механізм розвитку діабетичної катаракти пов'язаний із накопиченням у кришталіку, поряд з фруктозою, - сорбітолу, який погано проникає через клітинні мембрани.

Існує ряд спадкових патологій обміну фруктози-ензімопатії, пов'язані з генетичним дефектом одного з ферментів, що беруть участь в її обміні.

непереносимість фруктози-ензімопатія, пов'язана з **недоліком альдолази фруктозо-1-фосфату (Ф-1-Ф)**, що призводить до накопичення Ф-1-Ф, який гальмує альдолазну реакцію, а значить синтез і розпад глюкози (виявляється блювотою та судомами) їжі, багаті фруктозою. Для лікування з їжі виключається фруктоза. **Ензімопатія фруктоземія** пов'язана з **нестачею фосфофруктокінази**. При цьому захворюванні фруктоза, що надходить у вільному вигляді або у складі цукрози, не метаболізується: накопичується в крові, виводиться із сечею.

МЕТАБОЛІЗМ ГАЛАКТОЗИ

Галактоза входить до складу дисахариду лактози (розпадається на галактозу та глюкозу за допомогою ферменту лактази-β-галактозидази). Шлях перетворення галактози можна уявити так:

Галактокіназа



Галактоза → Галактозо-1-Ф



АТФ → АДФ

Галактозо-1-Ф-уридилтрансфераза



Галактозо-1-Ф + УДФ-глюкоза → УДФ-галактоза + Г-1-Ф

Фосфоглюкомутаза



Г-1-Ф → Г-6-Ф

Далі Г-6-Ф може згоріти в гліколізі УДФ-галактозу зазнає епімерного перетворення на УДФ-глюкозу під впливом ферменту УДФ-глюкозо-4-епіміразу. Реакція оборотна.

У людини зустрічається патологія (ензімопатія), пов'язана з **порушенням синтезу ферменту галактозо-1-Ф-уридилтрансферази**, - **галактоземія**, що

супроводжується накопиченням галактози в крові та внутрішніх органах та проявляється збільшенням печінки, помутнінням кришталика, затримкою розумового розвитку. Захворювання можна виявити у ранньому дитячому віці після вживання молока. При лікуванні дієта, що виключає молоко.

МЕТАБОЛІЗМ ГЛІКОГЕНУ

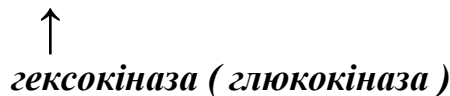
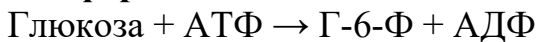
Види регуляції вмісту глюкози у крові:

1. Центральна нервова система (довгастий мозок).
2. Ендокринна система (інсулін, глюкокортикоїди: кортизол, кортизон, кортикостерон; катехоламіни-адреналін, норадреналін, дофамін; глюкагон, тироксин)
3. Органна (печінка-синтез та розпад глікогену, нирки-реабсорбція глюкози).

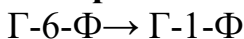
СИНТЕЗ ГЛІКОГЕНУ- ГЛІКОГЕНОГЕНЕЗ

складається з кількох етапів:

1. Фосфорилування глюкози

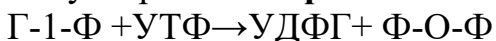


2. Утворення Г-1-Ф



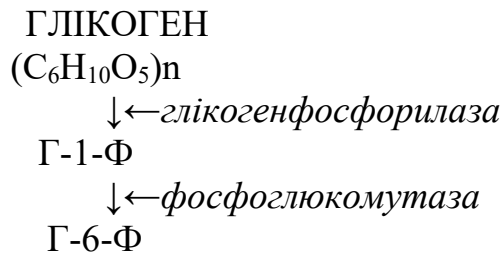
3. Біосинтез глікогену- має 2 особливості -

- здійснюється шляхом приєднання до вже наявного фрагменту
- утворюється **проміжний продукт-УДФ-глюкоза (УДФГ):**



УДФГ передає глюкозу на фрагмент глікогену під час реакції, що каталізується **глікогенсинтазой**.

ПОСЛІДОВНІСТЬ ПОДІЙ



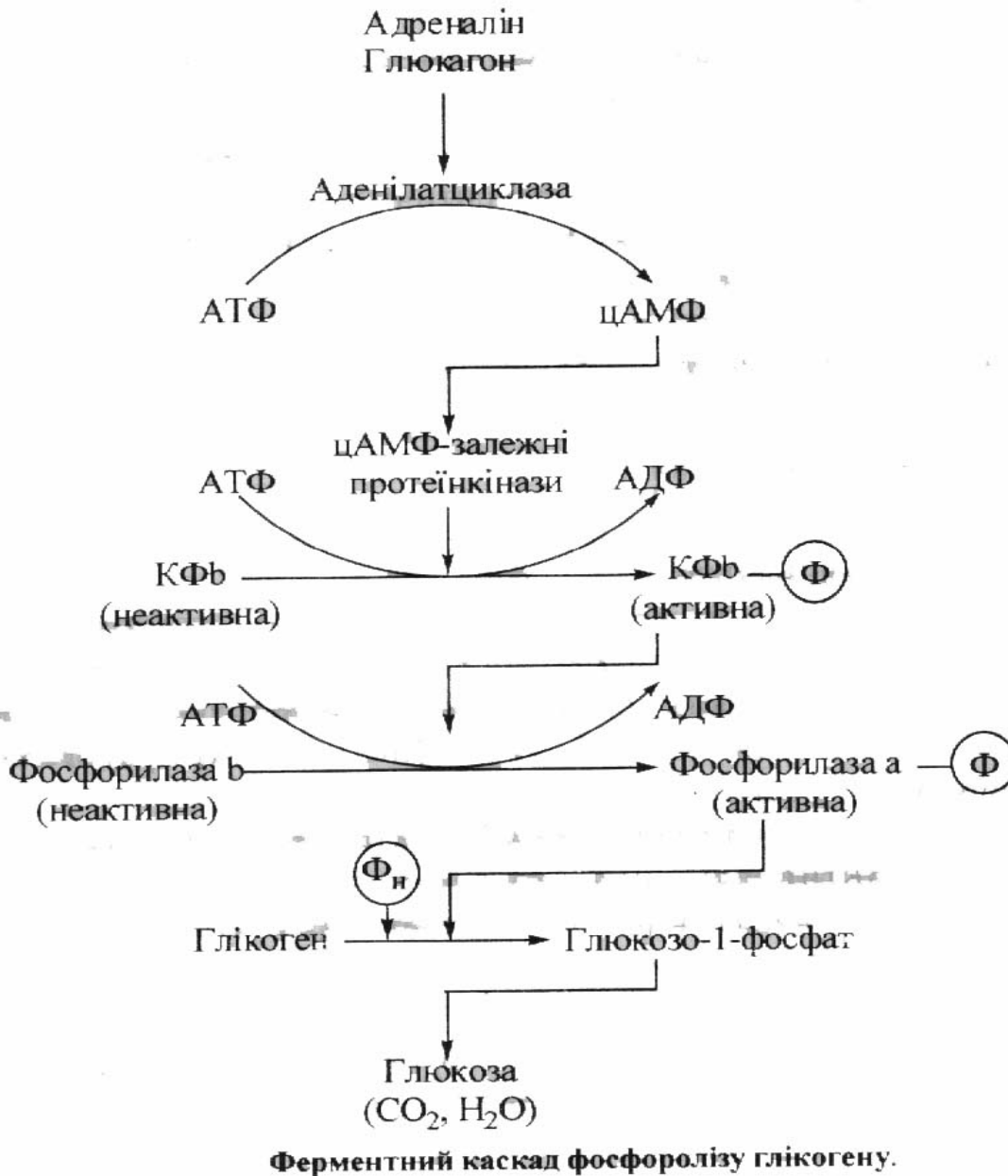
М'язи / \ Печінка Г-6-Ф-таза
↓ немає Г-6-Фтази ↓
ПВК(лактат) глюкоза → в кров

Глікогенфосфорилаза- ключовий фермент розпаду глікогену, що каталізує фосфороліз глікогену – розрив молекули глікогену між двома залишками глюкози..

Її активна форма- **фосфорильована** (фосфорилаза а)- тетрамер, **неактивна** форма **нефосфорильована** (фосфорилаза в)- димер.
фосфорилаза b + 4АТФ → фосфорилаза а + 4АДФ
(димер) (тетрамер)

Цей фермент «відрізає» Г-1-Ф від нерозгалужених ланцюгів глікогену.

Реципрокна (перехресна) регуляція активності глікогенсинтази та глікогенфосфорилази відбувається шляхом ферментативного фосфорилування та дефосфорилування.



У м'язах є механізм стимуляції глікогенолізу без фосфорилування- зв'язуючись з $4Ca^{++}$ кіназу фосфорилази в активується в активному центрі без фосфорилування (проявляє властивості типу кальмодуліну)- цей тип активації використовується при м'язовому скороченні при накопиченні АМФ- алостеричного активатора- в м'язах в умовах навантаження

ДІЯ ГОРМОНІВ НА ГЛІКОГЕН

Глікогеноліз		
	Глікоген (n)	
Адреналін(+)	↓/ Фн	<i>Глікоген-</i>
Глюкагон (+)	↓\ → Глюкозо-1-Ф	<i>фосфорилаза</i>
	Глікоген (n-1)	
Синтез глікогену		
	Глікоген (n)	
Інсулін(+)	↓/ УДФ-глюкоза	
	↓\ → УДФ	<i>Глікогенсинтаза</i>
	Глікоген (n+1)	

Симптоми хвороб накопичення глікогену (глікогенозів)

Тип	Основні тканини, залучені до процесу	Дефіцит ферменту	Симптоми
I (фон Гірке)	Печінка	Глюкозо-6-фосфатаза	Гіпоглікемія, лактоацидоз, гепатомегалія, гіперурікемія
II (Помпе)	Серце, печінка, м'язи	Лізосомальна (1,4)глікозидаза	М'язова слабкість, гіпертрофія серця, нормо-глікемія
III (Корі)	Печінка, м'язи	Дегілкуючий фермент	Гіпоглікемія, гепатомегалія
IV (Андерсена)	Печінка	Глікогенгілку-ючий фермент	Гіпоглікемія, гепатомегалія
V (Мак-Ардля)	М'язи	Фосфорилаза	Цироз, м'язова втома після навантаження
VI (Херса)	Печінка	Фосфорилаза	Гепатомегалія
VII (Таруї)	М'язи	Фосфофрукто-кіназа	м'язова втома після навантаження, міоглобінурія
VIII	Печінка, м'язи	Кіназа фосфорилази	Гепатомегалія

Аглікогенози (0 тип) - спадкові хвороби накопичення глікогену, молекулярною основою яких є генетичні дефекти, що призводять до порушення утворення глікогенсинтази

Завдання 1.

Хвора Л., 46 років, скаржиться на сухість у роті, спрагу, прискорене сечовипускання, загальну слабкість. При біохімічному дослідженні крові виявлено гіперглікемію, гіперкетонемію. У сечі-глюкоза, кетонові тіла. На електрокардіограмі-дифузні зміни у міокарді. У хворої, ймовірно:

- А. *Цукровий діабет
- В. Аліментарна гіперглікемія
- С. Гострий панкреатит
- Д. Нецукровий діабет
- Е. Ішемічна хвороба серця

Завдання 2.

Перерахуйте біохімічні методи, необхідні для діагностики цукрового діабету:

- А. Рівень глюкози у крові
- В. Глюкоза в сечі
- С. Кетонові тіла
- Д. Гликозильований гемоглобін
- Е. *Все перелічене

Завдання 3.

У дитини з точковою мутацією генів виявлено відсутність глюкозо-6-фосфатази, гіпоглікемію та гепатомегалію. Для якої патології характерні ці ознаки:

- А.*Хвороба Гірке
- В. Хвороба Корі
- С. Хвороба Аддісона
- Д. Хвороба Паркінсона
- Е. Хвороба Мак-Ардля

Завдання 4.

Характерною ознакою глікогенозу типу V (хвороба Мак-Ардля) є біль у м'язах під час фізичної роботи. Вроджена недостатність якого ферменту зумовлює цю патологію?

- А. *Глікогенфосфорилази
- В. Глюкозо-6-фосфатази
- С. Глікогенсинтетази
- Д. Аміло-1,6-глікозидази
- Е. Лізосомальної глікозидази

Завдання 5

Які реакції обміну активуються за дефіциту інсуліну?

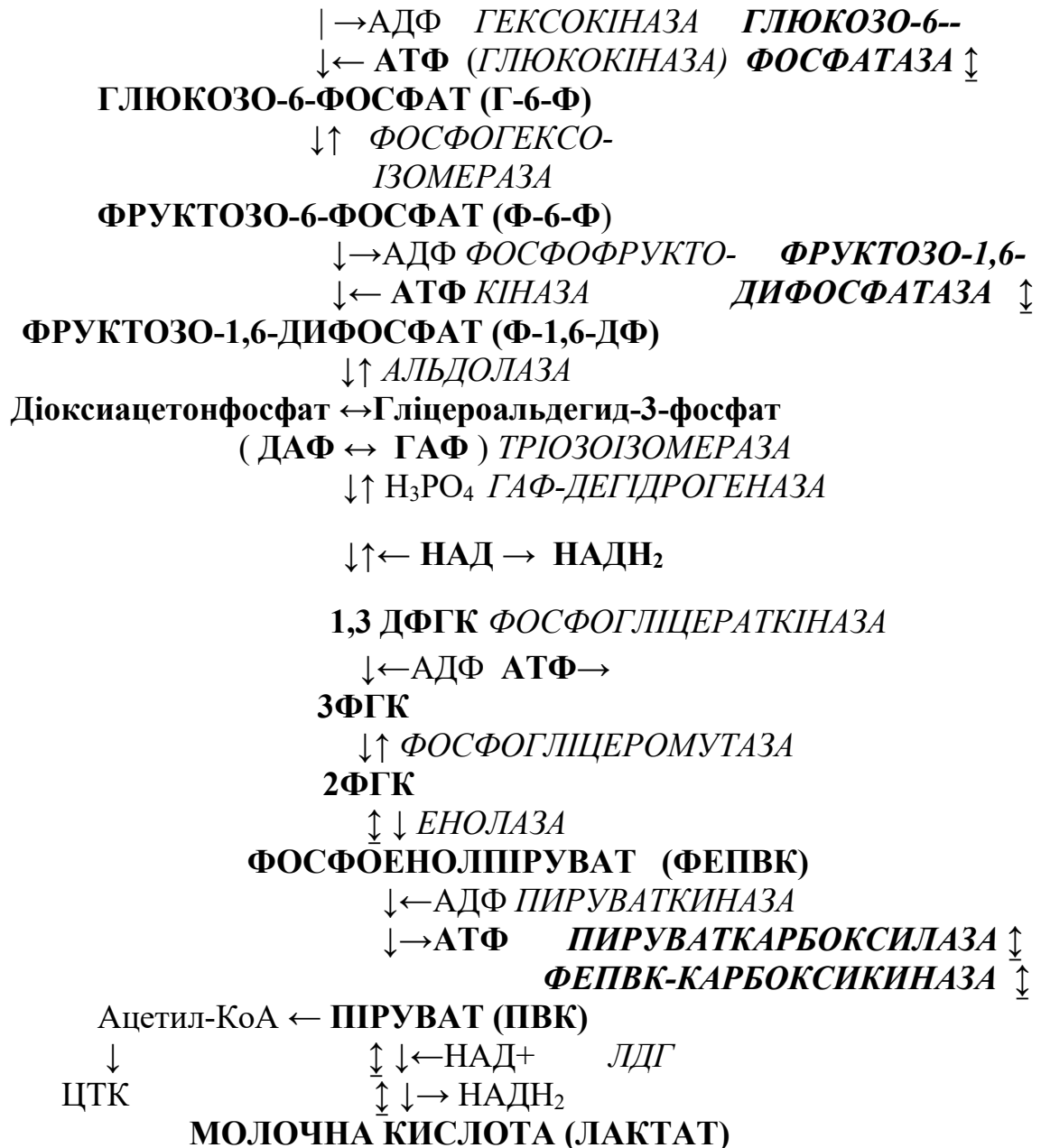
- А. Розпад білків
- В. Глюконеогенез
- С. Ліполіз
- Д. Кетогенез
- Е. *Всі відповіді вірні

МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ -2: ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ. РЕГУЛЯЦІЯ І ПАТОЛОГІЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

У разі необхідності синтезу глюкози з продуктів її розпаду та інших метаболітів відбувається процес, зворотний до гліколізу (гліколіз навпаки) ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ-відбувається в печінці, нирках

МЕТАБОЛІЧНА КАРТА ГЛІКОЛІЗУ

ГЛЮКОЗА

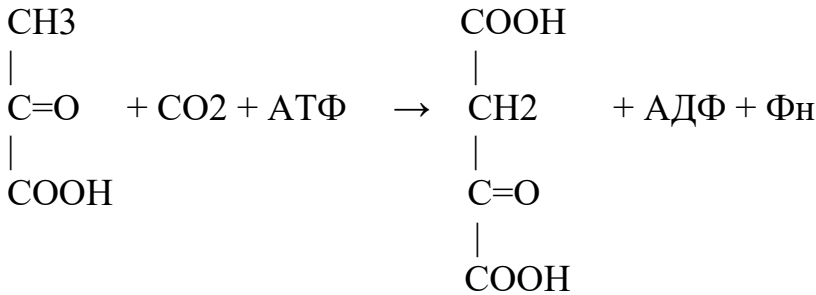


Глюкокіназна, фосфофруктокіназна, піруваткіназна реакції не йдуть у зворотному напрямку. Тому для каталізу зворотних реакцій потрібні інші ферменти. Обхідні шляхи.

1. Перетворення пірувату на фосфоенолпіруват відбувається у 2 етапи:

а) **Піруваткарбоксилаза**, кофермент- карбоксибіотин, каталізує реакцію (протікає в мітохондріях):

Піруват+CO₂+ АТФ→**оксалоацетат (ЩУК)**+АДФ+Фн



б) **Фосфоенолпіруваткарбоксикіназа (ФЕПККза)** каталізує реакцію (протікає в цитозолі):

Оксалоацетат (ЩУК)+ГТФ→**ФЕПВК** +CO₂+ ГДФ

Для перенесення оксалацетату з мх до цитозолу використовуються човникові системи малатна, аспартатна, цитратна.

Компартменталізація перетворення пірувату в ФЕПВК.

2. **Перетворення фруктозо-1,6-дифосфата в фруктозо-6-фосфат.** Фермент фруктозо-1,6-дифосфатаза.

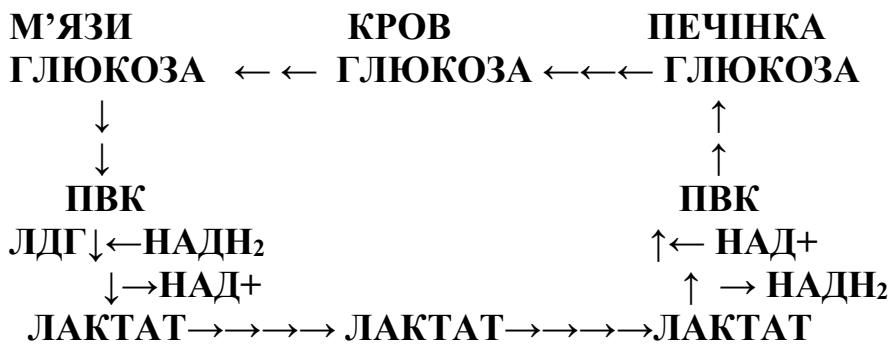
3. **Перетворення глюкозо-6-фосфата в глюкозу.** Фермент глюкозо-6-фосфатаза.

Субстрати гліюконеогенеза- піруват, лактат, гліюкогенні амінокислоти (наприклад, аланін, серин, цистеїн, гліцин, треонін), гліцерол та ін.

Транспорт оксалоацетату (ЩОК) у цитозоль забезпечується роботою човникових систем

Синтез 1 молекули гліюкози з 2 молекул пірувату вимагає витрати 6 макроергічних зв'язків (4 АТФ та 2 ГТФ).

ГЛЮКОЗО-ЛАКТАТАНИЙ ЦИКЛ (ЦИКЛ КОРІ)- пов'язує процеси утворення лактату в клітинах м'язової тканини в ході анаеробного гліюколізу, його вихід у кров через плазматичні мембрани м'язових клітин та використання лактату (після окислення у ПВК) у гепатоцитах для гліюконеогенезу. Частина ПВК під впливом ПВКДГ перетворюється на ацетил-КоА

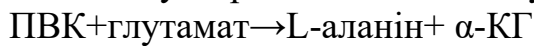


Амінокислоти, які в результаті дезамінування можуть перетворюватися на ЩОК, ПВК, ФЕПВК та глюкозу - **ГЛЮКОГЕННІ**

Амінокислоти, які перетворюються на ацетоацетат або ацетил-КоА - **КЕТОГЕННІ**

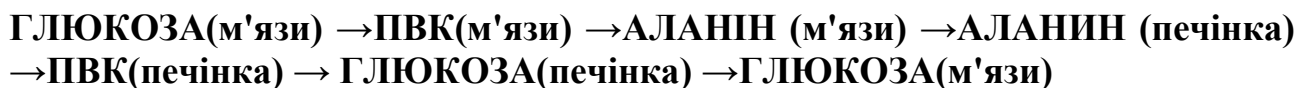
ГЛЮКОЗО-АЛАНІНОВИЙ ЦИКЛ

Аланін-субстрат глюконеогенезу в печінці, утворюється в м'язах



(Піруват + глутамат ← → аланін + α-кетоглутарат)

Відбувається реакція трансамінування



ОРГАННІ МЕХАНІЗМИ СТАБІЛІЗАЦІЇ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ

1. Процеси синтезу і розпаду глікогену в печінці.

При надмірному вмісті глюкози в організмі її надмірна кількість може накопичуватися в печінці у вигляді глікогену-резерву глюкози. У разі потреби глікоген розщеплюється до глюкози, збільшуючи її концентрацію у крові. Процеси синтезу та розпаду глікогену відбуваються ферментативним шляхом та регулюються ЦНС та ендокринною системою. Глюкагон – стимулює глікогеноліз та гальмує глікогеногенез за тим самим механізмом, що адреналін у м'язах.

Інсулін-підвищує активність ферментативних реакцій синтезу глікогену.

Таким чином, співвідношення глюкагон/інсулін-фізіологічний механізм контролю за рівнем глюкози в крові та глікогенної функції печінки.

Деяка кількість глікогену депонується в скелетній мускулатурі та серцевому м'язі. У м'язах адреналін – стимулює глікогеноліз та гальмує глікогеногенез шляхом активації глікогенфосфорилази за рахунок її цАМФ-залежного фосфорилування;

- інгібування глікогенсинтази за рахунок її цАМФ-залежного фосфорилування.

Інсулін- стимулює глікогеногенез і гальмує глікогеноліз шляхом:

- підвищення проникності мембран м'язових клітин для глюкози;

- зниження внутрішньоклітинного цАМФ за рахунок активації його розщеплення під дією фосфодіестерази.

2. Процеси синтезу і розпаду жирів. У цих процесах бере участь печінка та жирові депо. При надмірному надходженні вуглеводів з їжею та достатньою насиченістю організму енергією- посилюються процеси ліпогенезу. Необхідні для синтезу жирів гліцерин та жирні кислоти утворюються із продуктів розпаду вуглеводів. І навпаки, при дефіциті енергії в організмі та дефіциті вуглеводів у їжі посилюється розщеплення жиру. Продукти розпаду жирів використовуються для енергопродукції, а також для синтезу глікогену. Зниження внутрішньоклітинного цАМФ за рахунок активації його розщеплення під дією фосфодіестерази

3. Ниркова мембрана. При подальшій ресорбції первинної сечі у звивистих канальцях нефрону глюкоза всмоктується назад у кров. Це ферментзалежний та високоенергозалежний процес.

Патологія вуглеводного обміну

При надмірному вмісті глюкози в крові (гіперглікемії), нирки не можуть забезпечити повну реабсорбцію глюкози з первинної сечі; глюкоза потрапляє у вторинну сечу. Рівень глюкози, при якому починається глюкозурія; поява глюкози в сечі; називають **нирковим порогом глюкози (8,8-9,8 ммоль/л)**.

Процеси, які	Norma	Процеси, які
↑ рівень глюкози в крові	4,2-6,1 ммоль/л	↓ рівень глюкози в крові
Резорбція глюкози в кишечнику		Окислення глюкози в м'язах, мозку та інш.
Мобілізація глікогену в печінці		Синтез глікогену в печінці, м'язах
Глюконеогенез		Ліпогенез в жир.тканині

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ - це група метаболічних розладів поліетиологічної природи, що характеризується гіперглікемією внаслідок дефектів секреції та/або дії інсуліну.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ - це ендокринне захворювання, яке характеризується генетично детермінованим абсолютним чи відносним дефіцитом гормону підшлункової залози (ПШЗ) інсуліну. В основі розвитку-зниження продукції інсуліну β-клітинами острівкового апарату ПШЗ або нездатність клітинних рецепторів реагувати на інсулін. Внаслідок цього відбувається порушення регуляції інсуліном обміну речовин.

Хронічна діабетична гіперглікемія веде до тривалого ушкодження, дисфункції або відмови в роботі багатьох органів, особливо очей, нервової системи, серця та судин.

Факторами, що схиляють до цукрового діабету, є обтяжена спадковість, важкі психічні травми, надлишкове харчування та ожиріння, захворювання печінки та підшлункової залози, порушення обміну сечової кислоти, розвиток аутоімунних процесів з виробленням антитіл до інсуліну та ін. глюкозурії та кетозу.

У патогенезі цукрового діабету першому плані виходить порушення процесів внутрішньоклітинного засвоєння глюкози. Через дефіцит інсуліну або його функціональну неповноцінність страждає етап активації глюкози і процес її транспорту всередину клітини через клітинну мембрану. Глюкоза накопичується у крові, створюючи гіперглікемію. Якщо рівень глюкози перевищує нирковий поріг, розвивається глюкозурія. Накопичення глюкози в міжклітинній рідині викликає ефект дегідратації клітин, коли вода з клітин надходить у навколишнє середовище, що має більший осмотичний тиск. Ці процеси лежать в основі поліурії, що супроводжує цукровий діабет.

Оскільки на тлі гіперглікемії клітини тканин відчують нестачу глюкози та енергетичний голод, що у поєднанні з нестачею інсуліну призводить до активації процесів ліполізу та глюконеогенезу. Організм намагається поповнити свої енергоресурси за рахунок жирових депо та розпаду білків. В результаті, поряд з порушеннями вуглеводного обміну, розвиваються порушення ліпідного та білкового обмінів.

Повного розщеплення жирів до кінцевих продуктів немає, т.к. у цьому випадку організму не вистачає енергії. У зв'язку з цим накопичуються недоокислені продукти розпаду жирних кислот-кетонів тіла, що в поєднанні з втратою лужних іонів при поліурії (натрій, калій, амоній) призводить до ацидозу-зсуву рН крові в кислу сторону. Метаболічний дисбаланс може призвести до різних ускладнень, які супроводжують діабет-ангіопатії, склерозування судин, катаракту, неврити.

ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (ЦД) діабет I типу – проявляється в ранньому віці-до 30 років, часто у дітей та підлітків і супроводжується вираженим зниженням або повною відсутністю секреції власного інсуліну. Спостерігається деструкція β-клітин підшлункової залози (ПЗШ) – аутоімунний процес, зниження інсуліну – 10-15% випадків діабету. Це захворювання супроводжує гіперглікемія, схильність до кетонемії та кетоацидозу. Єдиний спосіб лікування ЦД I типу - довічні ін'єкції інсуліну, без цього лікування хворі помирають від кетоацидозу.

ДІАГНОСТИКА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Ранні прояви – поліурія, спрага, підвищений апетит, схуднення, слабкість, Спочатку надмірна маса знижується без видимої причини.

Пізнні ознаки – анорексія, блювання, пригніченість, млявість, сонливість пов'язані з розвитком кетоацидозу. При огляді часто виявляють гепатомегалію, жовтяницю, рідше катаракту та човгаючу ходу (наслідок діабетичної нейропатії).

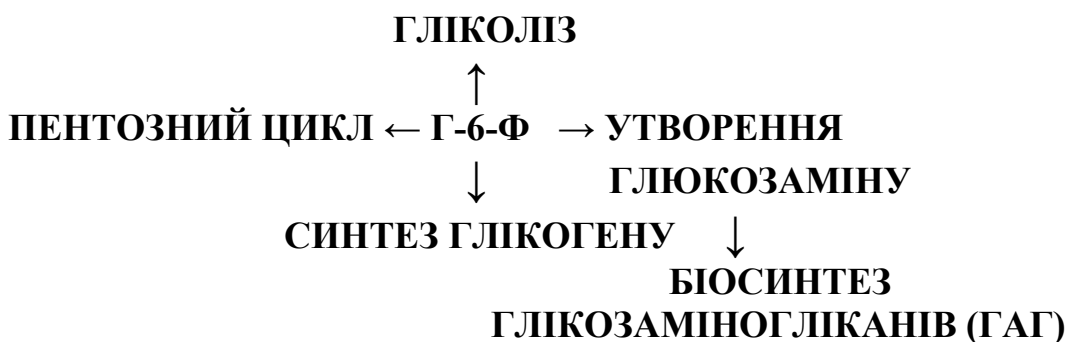
ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- підвищення рівня глюкози в крові, взятій натще

- під час аналізу сечі: глюкозурія, підвищення щільності сечі; кетонурія
- нерідко відзначається підвищення рівня амінотрансфераз, холестерину та сечовини.

ПАТОГЕНЕЗ ЦД

- У патогенезі ЦД першому плані виходить порушення процесів внутрішньоклітинного засвоєння глюкози.
 - При дефіциті інсуліну або його функціональній неповноцінності порушуються процеси транспортування глюкози всередину клітин через клітинну мембрану та активація глюкози.
 - Глюкоза накопичується в крові, створюючи гіперглікемію, що нерідко перевищує нирковий поріг, що супроводжується глюкозурією.
 - У клітині зменшується концентрація глюкозо-6-фосфату: глюкоза не може вступити в реакцію з гексокіназою, розташованою на внутрішній стороні клітинної мембрани.
 - Нагромаджуючись у міжклітинній рідині глюкоза викликає ефект дегідратації клітин, вода з клітин надходить у навколишнє середовище, що має великий осмотичний тиск.
 - Це явище є основою поліурії, яка супроводжує цукровий діабет.
 - У нормі інсулін сприяє транспорту глюкози у клітину через мембрану.
 - При ЦД на тлі значної гіперглікемії тканини відчувають дефіцит глюкози і як наслідок цього – енергетичний голод. Клітини змушені шукати інші джерела покриття своїх потреб в енергії.
- Зменшення клітин глюкозо-6-фосфату (Г-6-Ф) має великі наслідки для діабетика, т.к. цей метаболіт-вузловий пункт в обміні глюкози. Тому зменшення його концентрації обмежує розщеплення по всіх шляхах обміну, де він стоїть першому місці.



- Зменшення концентрації Г-6-Ф та нестача інсуліну викликає посилення процесів ліполізу та глюконеогенезу.
- Організм прагне поповнити свої енергетичні ресурси, мобілізуючи резерви, що знаходяться в жирових депо та за рахунок розпаду білків.
- Розвиваються порушення жирового та білкового обміну.

ПОРУШЕННЯ ЖИРОВОГО ОБМІНУ

- Через брак енергії в організмі повного розщеплення жирів до кінцевих продуктів не відбувається.
- Накопичуються недоокислені продукти розпаду жирних кислот-кетонів тіла (бета-оксимасляна, ацетооцтова кислоти та ацетон).
- Кількість кетонівих тіл збільшується і за рахунок пригнічення процесу синтезу жирів на стадії їх утворення (це процес високоенергозалежний).

КЕТОАЦИДОЗ

- Збільшення кількості кетонівих тіл та зниження рН крові, що пов'язане з виділенням лужних іонів (натрій, калій, амоній) з організму із сечею при поліурії, призводить до ацидозу.
- Ацидоз-зсув реакції внутрішнього середовища організму в кислий бік, що порушує нормальний перебіг усіх реакцій організму.

УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

- Метаболічний дисбаланс призводить до різних ускладнень, які супроводжують ЦД-гострим та хронічним.
- До гострих ускладнень належать коми. Вони виникають раптово і становлять загрозу життю.
- До хронічних ускладнень відносяться полінейропатія, ретинопатія.

ГІПЕРГЛІКЕМІЧНА КОМА

- Гіперглікемічна кома розвивається внаслідок тривалого збільшення рівня глюкози в крові та завжди супроводжується кетозом.
- Кетоніві тіла є токсичними для ЦНС, тому декомпенсація вуглеводного обміну призводить до втрати свідомості.
- У повітрі та від хворого на ЦД пахне ацетоном.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА :

Виражена гіперглікемія, кетонемія, глюкозурія, ацетонурія. Падіння резервної лужності крові.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ

- Відкриття імунологічних маркерів деструкції β -клітин (аутоантитіл до антигенів острівців Лангерганса).

Радіоімунологічні та імуноферментні методи визначення у сироватці крові титру трьох аутоантитіл: до інсуліну (IAA), до декарбоксилази глютамінової кислоти (GADA), до протеїну тирозинфосфатази-2(IA-2A).

- Визначення глікозильованого гемоглобіну-тест для ретроспективної оцінки глікемії.
- Визначення **фруктозаміну**-показник ступеня глікозилювання білків плазми
- Визначення **глюкозурії**

ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ - діабет II типу - виникає в середньому віці. захворювання, при якому β -клітини збережені та синтез інсуліну не порушений, але порушені специфічні реакції клітин на дію інсуліну (наприклад, структури та функції інсулінових рецепторів) або регуляція його секреції під впливом підвищеного рівня глюкози. Введення екзогенного інсуліну при ЦД II типу необов'язкове; частіше використовують пероральні цукрознижувальні препарати. Кетоацидоз розвивається рідко.

Обидва типи проявляються як недостатність інсуліну. М'язи та печінка при нестачі інсуліну не здатні використовувати глюкозу навіть за її високого вмісту в крові.

Супроводжується гіперглікемією, ожирінням. Легка форма захворювання - коли немає підвищення рівня глюкози в нормі, а є - при цукровому навантаженні. При підвищенні глюкози вище за нирковий поріг (8,8-9,8 ммоль/л) має місце глюкозурія.

Тяжка форма цукрового діабету – кетонемія, кетонурія, підвищений катаболізм білків-азотемія, азотурія.

ТЕСТИ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГЛЮКОЗИ (ТТГ)

Толерантність (стійкість) організму до глюкози вивчають, головним чином, виявлення патології підшлункової залози і порушень вуглеводного обміну. Використовують метод глюкозного (1 г глюкози на 1 кг ваги) або цукрового (2 г цукру на 1 кг ваги) навантаження. Необхідну кількість глюкози (цукру) розчиняють у 2-х склянках води і дають випити випробуваному натще. Натщесерце і після прийому навантаження через 30 хвилин, 1,2,3 години беруть у випробуваного кров визначення глюкози. За час проведення навантаження хворий збирає сечу, яку досліджують наявність глюкози. З проведеного дослідження будують глікемічну криву.

У здорової людини через 1 годину після навантаження рівень глюкози підвищується до значення, що не перевищує нирковий поріг, через 2 години досягає норми, а через 3 години повертається до вихідного значення, в сечі глюкоза не визначається. У хворого на цукровий діабет через 1 годину рівень глюкози перевищує нирковий поріг і вона з'являється в сечі, а до 2 і 3 годин до норми не повертається.

НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ- знижена секреція вазопресину (АДГ-антидіуретичного гормону), що супроводжується поліурією.

ІНШІ ФОРМИ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ГЛЮКОЗИ

Гіперглікемія може розвиватися при хворобі Іценка-Кушинга (гіперпродукція кортизолу), панкреатитах, гіпертиреозі, феохромоцитомі, передозуванні гормональних препаратів при лікуванні (наприклад, глюкокортикоїдів).

Гіпоглікемія розвивається при порушенні перетравлення та всмоктування вуглеводів; дефіцит панкреатичної ліпази при патології підшлункової залози, при ентероколітах, проносах, різних типах глікогенозів.

Діабет-як обрій. Здається, що ось-ось ти наблизився до нього, а він відходить від тебе і спонукає рухатися за ним далі. Це захворювання потребує подальшого вивчення. І не випадково виникла ціла наука-діабетологія.

A QUICKLOOK(ВУГЛЕВОДИ)

- Зміст глюкози у крові- одне з найважливіших біохімічних констант організму. Її норма в людини становить 4,22-6,11 ммоль/л
- У регуляції рівня глюкози у крові бере участь ЦНС, ендокринна система, органічні механізми.
- Глікогеногенез, глікогеноліз, глюконеогенез - найважливіші біохімічні процеси, що беруть участь у підтримці рівня глюкози в крові
- Синтез глікогену відбувається з утворенням проміжного метаболіту УДФ-глюкози, за участю регуляторного ферменту глікогенсинтази (глікозил-1,4-трансферази), що існує в неактивній (фосфорилованій) та активній (дефосфорильованій) формі
- Розпад глікогену відбувається при фосфорилюванні кінцевих молекул глюкози в глікогені до Г-1-Ф за участю регуляторного ферменту глікогенфосфорилази, яка існує в неактивній (дефосфорильованій) та активній (фосфорильованій) формі
- Глікогенсинтаза та глікогенфосфорилаза співіснують у реципрокних (перехресних) взаєминах- при активації глікогенфосфорилази гальмується активність глікогенсинтази та навпаки
- Глюконеогенез - це процес обігу гліколізу, синтез глюкози з лактату, пірувату, глюкогенних амінокислот (аланіну), гліцеролу та ін. Невуглеводних продуктів. Відбувається з витратою 6 макроергічних зв'язків (ендергонічно)
- У ході глюконеогенезу працюють обхідні шляхи глюкокіназної (гексокіназної), фосфофруктокіназної та піруваткіназної реакції. Для обігу останньої необхідно 2 ферменти піруваткарбоксилазу та піруваткарбоксикіназу, які працюють у різних компартментах клітини та вимагають наявності човникових механізмів (малатного, аспартатного, цитратного).
- Генетичні дефекти синтезу ферментів глікогеногенезу та глікогенолізу можуть призвести до глікогенозів - хвороб накопичення глікогену.
- Одним із найважчих проявів порушення вуглеводного обміну є цукровий діабет, що супроводжується глюкоземією, глюкозурією, кетозом, часто- ураженням нервової системи, ретинопатією, порушенням ССС, всіх видів обміну, глікемічною комою.

- Особливістю сучасних підходів до лабораторної діагностики ЦД є визначення, крім рівня глюкози в крові та сечі, глікозильованого гемоглобіну, фруктозаміну, антитіл до інсуліну (ІАА), до декарбоксилази глютамінової кислоти (GADA), до протеїну тирозинфосфатази-2.

МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ-1: КАТАБОЛІЗМ ТРИГЛІЦЕРИДІВ; ОКИСЛЕННЯ ЖИРНИХ КИСЛОТ, ГЛІЦЕРИНУ; КЕТОГЕНЕЗ.

Ліпіди-це неоднорідна за хімічною будовою група речовин, нерозчинних у воді і розчинних в органічних розчинниках (ефір, хлороформ, бензин, ацетон, спирти та інш.).

Основні підкласи ліпідів :

1. Нейтральні жири і масла.
2. Воска.
3. Фосфоліпіди.
4. Гліколіпіди.
5. Стероїди.

ЛІПІДИ

/ \

прості складні

склад тільки із спиртів і жирних кислот	вміщують у своєму складі крім спиртів і жирних кислот-
Нейтральні жири (тригліцерида),	залишки фосфорної кислоти або азотисті осно-
Воскі (Церіди)	ви або вуглеводи
Стероїди	Фосфоліпіди (гліцерофосфоліпіди, сфінгофосфоліпіди)

Гліколіпіди (глікозилгліцероли, глікосфінголіпіди)

Функції ліпідів:

- Структурні компоненти клітинних та субклітинних мембран у комплексі з білками, у зв'язку з чим вони беруть участь у транспорті речовин у клітини
- Енергетична
- Резервна
- Захисна
- Гліколіпіди беруть участь в імунологічному захисті

- Простагландини, лейкотрієни, тромбокساني виконують регуляторну функцію

Нейтральні жири (тригліцериди або триацилгліцероли) – це складні ефіри гліцерину і жирних кислот.



При етерифікації жирними кислотами тільки двох спиртових груп гліцерину утворюється **дигліцерид**, однієї групи – **моногліцерид**

Нейтральні жири організму людини

Тригліцериди, що циркулюють у крові діляться на **екзогенні** (надходять з їжі в результаті травлення) та **ендогенні** (синтезовані в самому організмі).

Нормальний вміст тригліцеридів у сироватці крові **0,66-2,20 ммоль/л.**

До основних шляхів метаболізму ліпідів відносяться:

- гідроліз нейтральних жирів до жирних кислот та гліцеролу (ліполіз)
- окислення та біосинтез жирних кислот
- біосинтез триацилгліцеролів та складних ліпідів
- біосинтез холестерину та його перетворення на біологічно активні стероїди

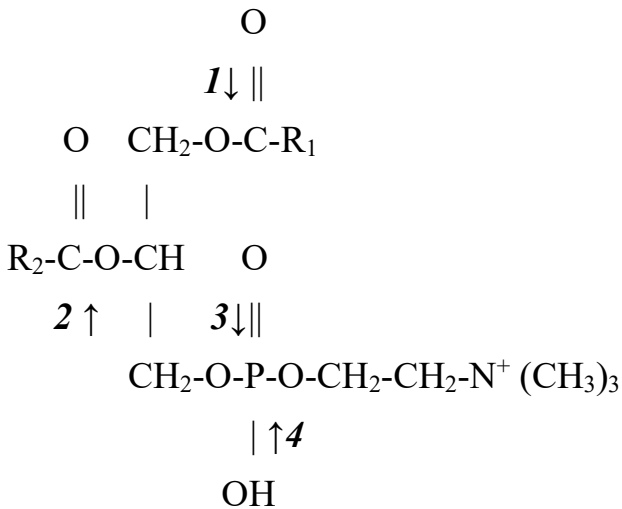
В ході ліполізу триацилгліцероли, що містяться в їжі, розщеплюються в шлунково-кишковому тракті до моногліцеридів, вільних жирних кислот (СЖК), гліцеролу, які після всмоктування перетворюються і депонуються в жировій тканині - в адипоцитах.

Приблизно 65% жирової тканини - це нейтральні жири (тригліцериди), які є найбільшою енергетичною цінністю.

Розщеплення нейтральних жирів здійснюють ферменти ліпази: шлункова, панкреатична, кишкова, клітинна, що розрізняються за своєю ферментативною активністю. Шлункова ліпаза має слабку ферментну активність через дуже кисле середовище шлунка та відсутність умов для емульгування жирів. Вона діє лише на добре емульговані жири молока та яєчного жовтка, має значення у немовлят.

Основне розщеплення тригліцеридів відбувається в тонкому кишечнику під дією ліпази, що виділяється підшлунковою залозою. Сік підшлункової залози містить бікарбонати, що створюють оптимальне для ліпази рН. Панкреатична

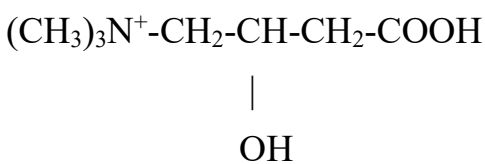
Гідроліз фосфоліпідів відбувається за участю ферментів фосфоліпаз А1(1), А2(2), С(3), Д(4)- залежно від місця дії їх на ефірні зв'язки у фосфоліпідах



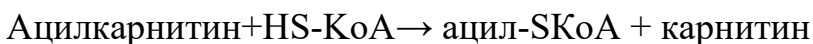
Фосфатиділхолін (лецитин)

ОКИСЛЕННЯ ЖИРНИХ КИСЛОТ

Бета (β)-окислення жирних кислот-це основний шлях перетворення жирних кислот в організмі людини. Назва процесу походить від назви атома вуглецю, яким проходить окислення в молекулі активованої жирної кислоти (ацил~S-КоА)- бета-атом вуглецю. Активація жирної кислоти відбувається в цитоплазмі клітини з витратою 1 молекули АТФ за участю ферменту ацил-КоА-синтетази. Оскільки мембрана мітохондрій, де здійснюється бета-окислення, непроникна для жирних кислот-необхідний **спеціальний переносник - карнітин**, що є за хімічною будовою аміноспирт:



Свою транспортну функцію карнітин виконує за човниковою системою. На зовнішній поверхні мітохондріальної мембрани ферментативно за допомогою **карнітінацилтрансферази I** відбувається утворення комплексу **ацилкарнітин**, який за допомогою вбудованого в мембрану мітохондрій ферменту **ацилкарнітин-транслокази** переноситься через мембрану мітохондрій. **На внутрішній поверхні** мембрани мітохондрій знаходиться фермент **ацилкарнітинтрансфераза II**, який каталізує реакцію розпаду ацилкарнітинового комплексу в реакції:

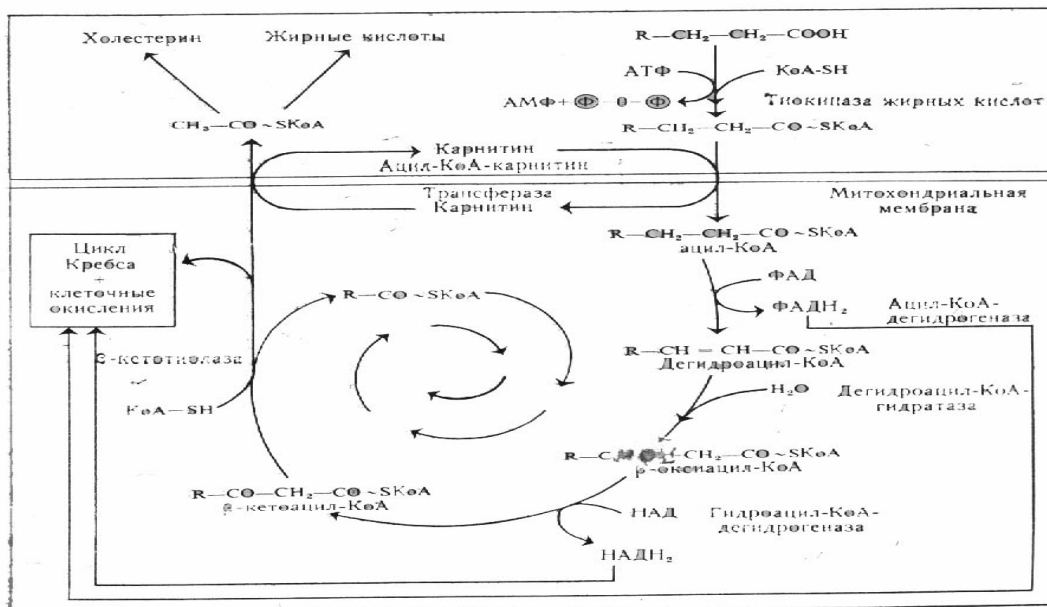


Ацил-SКоА піддається **окисненню**, а карнітин виходить із мітохондрії назад у цитоплазму за новою молекулою жирної кислоти. З внутрішньої сторони мембрани мітохондрії молекула ацил-SКоА проходить обробку на "конвеєрі", що

включає кілька етапів-реакцій. В результаті одного обороту проходження через цей конвеєр від довгого вуглецевого ланцюжка жирної кислоти відщеплюється 2С-фрагмент, який, взаємодіючи з однією молекулою КоА-SH в тіолозній реакції, перетворюється на ацетил-КоА, який надходить в цикл Кребса і окислюється з утворенням в дихальній ланцюги енергії як АТФ.

Щоб молекула довголанцюгової жирної кислоти розщепилася повністю, наприклад, пальмітинова кислота-16С, тобто. повністю роздроблена на 2С-фрагменти, вона повинна пройти обробку на конвеєрі 7 разів. Якщо в молекулі жирної кислоти-непарне число С-атомів, то останній фрагмент буде 3-вуглецевий (пропіоніл-КоА) і після перетворення в метилмалоніл-КоА і сукциніл-КоА він надійде в цикл Кребса на рівні сукциніл-КоА, а не ацетил-КоА.

Загальна схема β-окислення жирних кислот (цикл Кноопа-Ліннена)



Ферментативні реакції β-окислення насичених жирних кислот

1. Дегідування КоА-похідних жирних кислот за допомогою ФАД-залежної ацил-КоА-дегідрогенази
2. Гідратація ненасиченого КоА-ацилу за допомогою еноіл-КоА-гідратази
3. Дегідування оксипохідного ацил-КоА за допомогою НАД-залежної 3-оксиацилКоА-дегідрогенази з утворенням 3-кетоеноілКоА
4. Тіолітичне розщеплення 3-кетоеноілКоА за допомогою β-кетоеноілтіолази.

В результаті утворюється КоА-похідне жирної кислоти, укорочене на 2С та ацетил-КоА, що йде в цикл Кребса для окислення.

Окислення ненасичених жирних кислот (що мають у своїй структурі подвійні зв'язки) відбувається так само, як і насичених, але включає додаткові стадії: після відщеплення декількох молекул ацетил-КоА утворюється дельта-3,4-цис-ацил-КоА, а не дельта- 2,3-транс-ацил-КоА. Спеціальний фермент

(транс-еноіл-КоА-ізомераза) переміщає подвійні зв'язки з 3,4-положення в 2,3-положення і змінює цис-на транс-форму.

Енергетика β -окислення жирних кислот

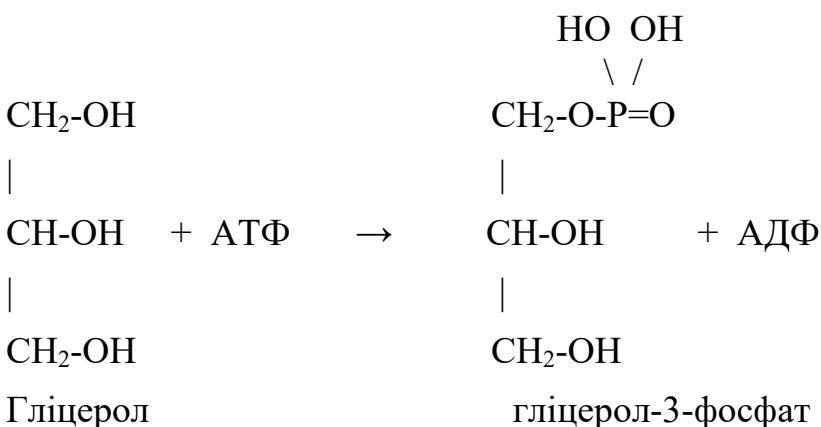
Розглянемо це питання з прикладу пальмітинової кислоти, що має 16 С-атомів. 7 оборотів проходження через конвеєр з внутрішньої сторони мембрани мітохондрій призводить до утворення 8 двовуглецевих фрагментів, кожен з яких, згоряючи в циклі Кребса, дає 12 АТФ в результаті окисного фосфорилування в дихальному ланцюгу мітохондрій, а 8 молекул ацетил-2А 96 молекул АТФ.

Оскільки в ході одного обороту через конвеєр в ході реакцій дегідрування, як видно на схемі, утворюється 1 молекула НАДН₂ і 1 молекула ФАДН₂, які, направляючи в дихальний ланцюг потоки частинок, сприяє поєднанню дихання та фосфорилування та синтезу 3АТФ і 2АТФ відповідно. Таким чином, 1 оборот роботи конвеєра з жирною кислотою дає 5АТФ, а 7 оборотів дає 35АТФ. Якщо врахувати, що запуск процесу починається з витрати 1АТФ, то енергетичний вихід згоряння молекули 1 пальмітинової кислоти буде: 96+35-1= 130 АТФ. Якщо врахувати, що АТФ під час запуску процесу розщеплюється до АМФ, а чи не до АДФ, то енергетичний вихід буде : 96+35-2= 129 АТФ.

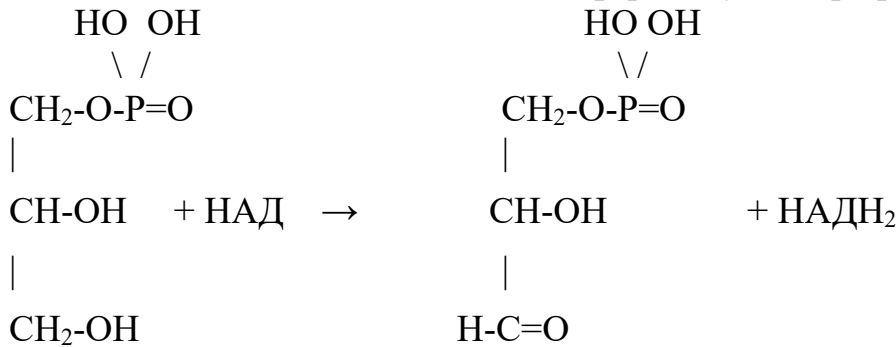
ОКИСЛЕННЯ ГЛІЦЕРОЛУ. БІОСИНТЕЗ І КАТАБОЛІЗМ КЕТОНОВИХ ТІЛ

Гліцерол через етап перетворення на фосфогліцеринувий альдегід може бути використаний для енергетичних потреб організму за рахунок окислення в гліколізі та циклі Кребса, або для синтезу різних класів гліцеридів.

1. Етап. Активація гліцеролу під впливом ферменту гліцеролфосфокінази



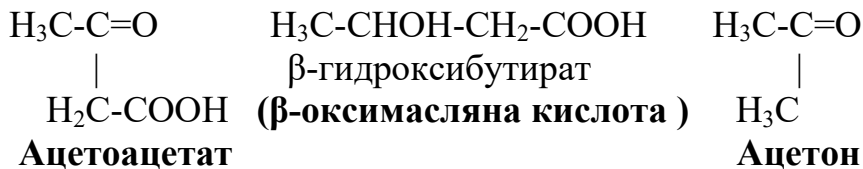
2. Етап. Окислення під впливом ферменту гліцерофосфатдегідрогенази



Гліцераальдегід-3-фосфат (ГАФ)

Далее: ГАФ → 1,3ДиФГК → 3-ФГК → 2-ФГК → ФЕП → ПВК

БІОСИНТЕЗ І КАТАБОЛІЗМ КЕТОНОВИХ ТІЛ



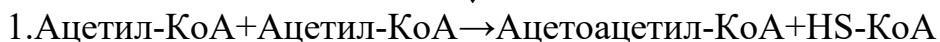
КЕТОНОВІ ТІЛА

У печінці існує фізіологічний шлях утворення альтернативного метаболічного палива - кетонів тїл - для міокарда, скелетних м'язів, кіркового шару нирок, а при голодуванні - мозку, який в нормальних умовах використовує в основному глюкозу.

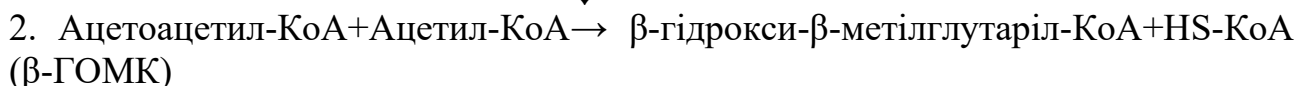
ФЕРМЕНТАТИВНІ РЕАКЦІЇ УТВОРЕННЯ КЕТОНОВИХ ТІЛ

У цитозолі (початкові етапи):

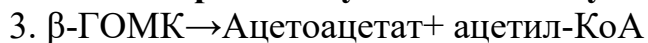
тіолаза



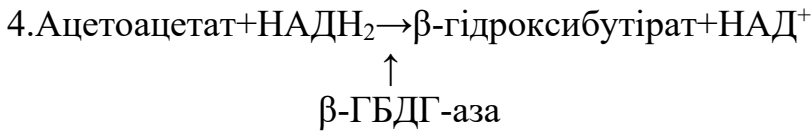
β-ГОМК- синтетаза



В мітохондріях відбуваються наступні реакції:



ліаза



При голодуванні, коли співвідношення НАДН₂/НАД⁺ ↑, реакція зрушена у бік утворення β-гiдроксибутирату

РЕАКЦІЇ УТИЛІЗАЦІЇ КЕТОНОВИХ ТІЛ

Після утворення в гепатоцитах кетонів тіла (переважно ацетоацетат) виходять у кров і переносяться в периферичні тканини, де вони виступають як субстрати біологічного окиснення.

2 механізми утворення ацетоацетил-КоА:

1. Ацетоацетат + сукциніл-КоА → Ацетоацетил-КоА + сукцинат
2. Ацетоацетат + SHCoA + АТФ → Ацетоацетил~SКоА + АМФ + ФФ_n

В ЦТК из ацетоацетил-КоА + SH-КоА під дією ферменту тіолази утворюється 2 ацетил-КоА

МЕТАБОЛІЗМ КЕТОНОВИХ ТІЛ В УМОВАХ ПАТОЛОГІЇ

У здорової людини Norma – 0,85-1,7 ммоль/л кетонів тіл. При цукровому діабеті, голодуванні, блювоті - ↑ (Кетонемія, кетонурія) - йде активація синтезу кетонів тіл.

При нестачі вуглеводів в організмі основне джерело енергії - тканинні резерви жирів.

При порушенні вуглеводного обміну порушується утилізація кетонів тіл і вони накопичуються у крові та сечі.

Порушується згоряння ацетил-КоА у ЦТК.

Входження ацетил-КоА в ЦТК залежить від концентрації ЩУК та ПВК.

При цукровому діабеті через дефіцит інсуліну глюкоза (незважаючи на гіперглікемію) не надходить всередину клітин і тому не може забезпечити поповнення енергоресурсів організму.

КЕТОНЕМІЯ може розглядатися як захисна реакція організму, яка підтримує енергетичний гомеостаз.

Кетонів тіла забезпечують енергією всі тканини організму, крім печінки, а головного мозку – головне джерело енергії без глюкози. Припускають, що утворення кетонів тіл діє як частина регуляторного механізму із зворотним зв'язком, запобігаючи мобілізації жирних кислот з депо. При короточасному накопиченні кетонів тіл спрацьовують компенсаторні механізми, які запобігають розвитку ацидозу. При тривалому підвищенні кетонів тіл у плазмі знижується вміст бікарбонатів, розвивається ацидоз.

МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ-2: ЛІПОГЕНЕЗ. ОБМІН ХОЛЕСТЕРИНУ. РЕГУЛЯЦІЯ І ПАТОЛОГІЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ. ОЖИРІННЯ. АТЕРОСКЛЕРОЗ

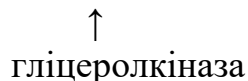
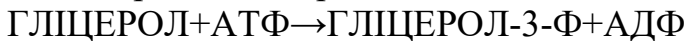
ЛІПОГЕНЕЗ

БІОСИНТЕЗ ЛІПІДІВ - різних класів забезпечує організм резервами метаболічного палива та є джерелом оновлення структурних компонентів біомембран (фосфоліпідів).

БІОСИНТЕЗ ТРИАЦИЛГЛІЦЕРОЛІВ

Нейтральні жири (тріацилгліцероли) - основна частина харчових ліпідів, найбільша їх кількість знаходиться в адипоцитах. Метаболічними попередниками ТГ є активовані жирні кислоти (ацил-КоА) та гліцерол-3-Ф
ЕТАПИ БІОСИНТЕЗУ ТРИАЦИЛГЛІЦЕРОЛОВ

1. Утворення гліцерол-3-Ф



У жировій тканині майже немає гліцеролкіназу, тому основним джерелом гліцерол-3-Ф є гліколітичний ДАФ.



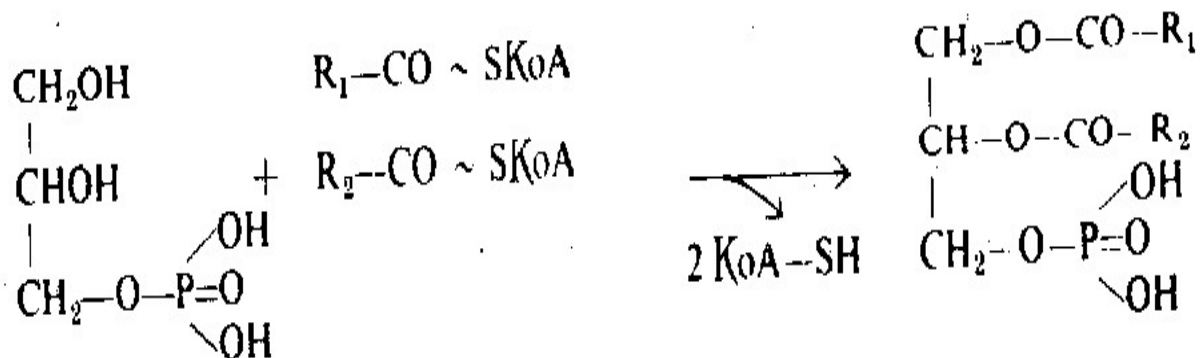
2. Ацилування гліцерол-3-Ф з утворенням фосфатидної кислоти



3. Гідроліз фосфатидної кислоти



4. Ацилювання 1,2-діацилгліцеролу R3-CO-S-CoA. Реакцію каталізує фермент діацилгліцерол-ацилтрансферазу

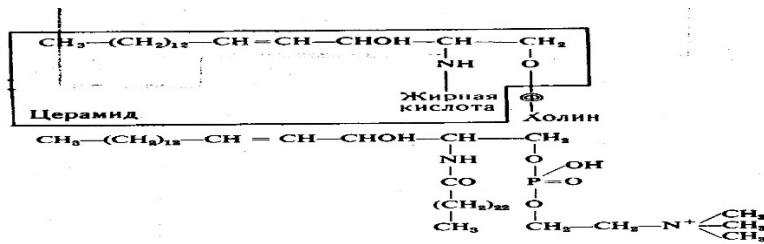


Біосинтез ТГ залежить від надходження глюкози до адипоцитів, що залежить від інсуліну.

БІОСИНТЕЗ ФОСФОГЛІЦЕРИДІВ

Фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидил-серин, кардіоліпін-структурні ліпіди, що входять в ліпідний матрикс біологічних мембран.

Це складні ліпіди на основі гліцеролу.



ЕТАПИ СИНТЕЗУ

1. Синтез сфінгозину з пальмітоїл-КоА та серину+НАДФН2 за участю флавопротеїну
2. Утворення N-ацилсфінгозинів (церамідів)Образование сфінгомієєлінів
3. Церамід+ЦДФ-холін→сфінгомієєлін+ЦМФ
4. Утворення глікосфінголіпідів шляхом нарощування залишків моносахаридів та їх похіднихЦерамід+УДФ-галактоза→галактозилцерамід(цереброзид)

ГЕНЕТИЧНІ АНОМАЛІЇ МЕТАБОЛІЗМУ СФІНГОЛІПІДІВ

В основі-генетичні дефекти ферментів катаболізму - сфінголіпідози

ХВОРОБА НІМАНА-ШКА- порушення синтезу ферменту сфінгомієєлінази- супроводжується накопиченням в головному мозку, селезінці та печінці- сфінгомієєліну. Виявляється затримкою в психічному розвитку дитини, що призводить до смерті

ХВОРОБА ТЕЯ-САКСА(гангліозидоз G_{M2})- дефект гексоз-, амінідази А, яка відщеплює N-ацетилгалактозамін від гангліозиду G_{M2}, що призводить до затримки психічного розвитку, сліпоті, неврологічним розладам, смерті у 3-4 роки.

ГАНГЛІОЗИДОЗ G_{M1}- дефект β-галактозидази-супроводжується накопиченням гангліозиду G_{M1}, кератансульфатів, прояв-як у Тея-Сакса.

ХВОРОБА ГОШЕ (глюкоцереброзидний ліпідоз) - дефект глюकोцереброзідази, яка відщеплює глюкозу від глюкоцереброзидів, які накопичуються в РЕМ. Проявляється нейропатіями, ураженням кісткової тканини, збільшенням печінки.

БІОСИНТЕЗ ЖИРНИХ КИСЛОТ (ліпогенез) з подальшим їх включенням до тригліцеридів (ТГ) - це метаболічний шлях акумуляції енергії.

ФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦЬОГО в тому, що здатність тварин клітин до утворення полісахаридів у вигляді глікогену обмежена. Глюкоза їжі, яка перевищує потреби організму в енергії, перетворюється на жирні кислоти.

МІСЦЕ СИНТЕЗУ - адипоцити жирової тканини, гепатоцити, епітеліальні клітини молочної залози при лактації

МЕТАБОЛІЧНІ ДЖЕРЕЛА СИНТЕЗУ ЖК

В організмі людини і тварин-синтез насичених ЖК з парною кількістю С-атомів (переважно пальмітинової та стеаринової). Метаболічний джерело-ацетил-КоА, який утворюється за рахунок аеробного окиснення глюкози.

СИНТЕЗ ЖК-в цитоплазм, окислення- в МХ.

Основний продукт синтезу- пальмітинова кислота $C_{15}H_{31}COOH$ (пальмітат).

Донором 2С-фрагментів для синтезу ЖК в цитоплазмі є ацетил-КоА, який утворюється в результаті окисного декарбоксилювання пірувату, що відбувається у матриксі МХ.

Однак внутрішня мембрана МХ непроникна для ацетил-КоА. Тому існує човникова система, яка мітохондріальний ацетил-КоА переводить у цитозоль.

1) **всередині МХ** ацетил-КоА реагує зі ЩУК з утворенням цитрату, який проходить через мембрану МХ у цитозоль

2) у **цитозолі цитрат** з КоА та АТФ під дією цитратліази розщеплюється до ЩУК+ **ацетилКоА цитозольний**.

ЩУК надходить у МХ за допомогою човникової системи, яка включає його в малат (НАДН₂/НАД⁺), який проходить через мембрану МХ. Ще в біосинтезі (крім КоА) бере участь біотин (вітН), який карбоксилює ацилпереносний білок (АПБ-86 ак)

ЕТАПИ СИНТЕЗУ ЖК

1. Карбоксилювання ацетил-КоА($CH_3-CO\sim SKoA$)

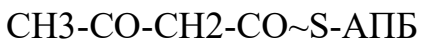


↑

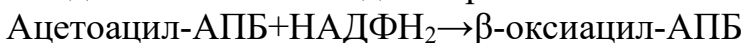
Ацетил-КоА- карбоксилаза, біотин, АТФ

2. Перенесення на АПБ ацетильної та малонільної груп з утворенням ацетил-АПБ та малоніл-АПБ (трансацилази)

3. Конденсація ацетил-АПБ та малоніл-АПБ (фермент конденсації



4.Відновлення кетона до спирта



↑

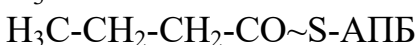


3-кето-ацил-АПБ-редуктаза

5. Відщеплення H_2O



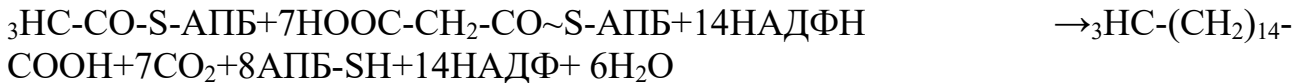
6. Насичення подвійного зв'язку



4С-бутирильний радикал

Бутириловий АПБ- знову вступає в аналогічний ланцюг реакцій, який починається конденсацією з малоніл-АПБ, внаслідок чого молекула

подовжується на 2С-атома. Цикл триває доти, доки ацильна група не збільшиться до 16С, тобто до утворення пальмітинової кислоти. Сумарна реакція



Для утворення жирної кислоти, що містить $2n(\text{C})$ -атомів, описана послідовність реакцій повинна повторитися $(n-1)$ разів. Для пальмітинової кислоти 7 разів.

Лінен – виявив у дріжджах та печінці частинки діаметром 20-25 нм, $M 2,3 \times 10^6$ Так, здатні синтезувати пальмітат. Це виявився комплекс **6 ферментів-синтетази жирних кислот**.

У центрі комплексу – АПБ. Його гілка, утворена **фосфопантотеїном**, після приєднання попередників проходить 6 положень здійснюючи повне коло. Сукупність ферментативних реакцій синтезу пальмітинової кислоти називається циклом Лінена. оложень.

Є 2 акцептора попередників жирних кислот:

- 1) периферичний- залишок **цистеїна**
- 2) центральний- **фосфопантотеїна** АПБ.

Периферичний тіол приєднує ацетильну групу, а центральний малонільну. Далі ацетоацетил перетворюється на бутирил. Цей радикал мігрує на периферичну SH-групу, звільняючи місце для приєднання нового залишку малонілу до фосфопантотеїну.

Кожен поворот подовжує молекулу на 2С-атома. Наприкінці звільняється пальмітинова кислота. **Інсулін** викликає **активацію** синтетази жирних кислот.

Адреналін, глюкагон, цАМФ- інгібує синтетазу жирних кислот.

РЕГУЛЯЦІЯ БІОСИНТЕЗУ НАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ

- 1) На рівні ацетил-КоА-карбоксилази-це лімітуюча стадія в контролі швидкості біосинтезу жирних кислот+ модулятор цитрат
- модулятор пальмітоїл-КоА, стеароїл-КоА
- 2) фосфорилування (неактивна форма)-дефосфорилування **ферменту** ацетил-КоА-карбоксилази
- 3) зміна активності синтезу ферменту: активація синтезу в умовах дієти, багатій вуглеводами та зниження активності синтезу в умовах дієти, багатій жирами
- 4) Регуляція на рівні комплексу синтетази жирних кислот

УТВОРЕННЯ НЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ

1. Мононенасичені – пальмітоолеїнова $\text{C}_{16:1}$, олеїнова $\text{C}_{18:1}$ – в організмі людини утворюються з насичених жирних кислот – пальмітинової та стеаринової під впливом ацил-КоА-оксигенази, що відноситься до мікросомальних оксигеназ. Вони працюють із коферментом НАДФН
2. Поліненасичені жирні кислоти
Рослинна їжа → лінолева кислота $\text{C}_{18:2}$ → линоленова $\text{C}_{18:3}$ → эйкозатриєнова $\text{C}_{20:3}$ → арахідонова $\text{C}_{20:4}$

БІОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНУ

Це стероїд, виконує структурні (у складі мембран) та регуляторні функції (як попередник біологічно активних сполук).

ДЖЕРЕЛА ХС

БІОСИНТЕЗ

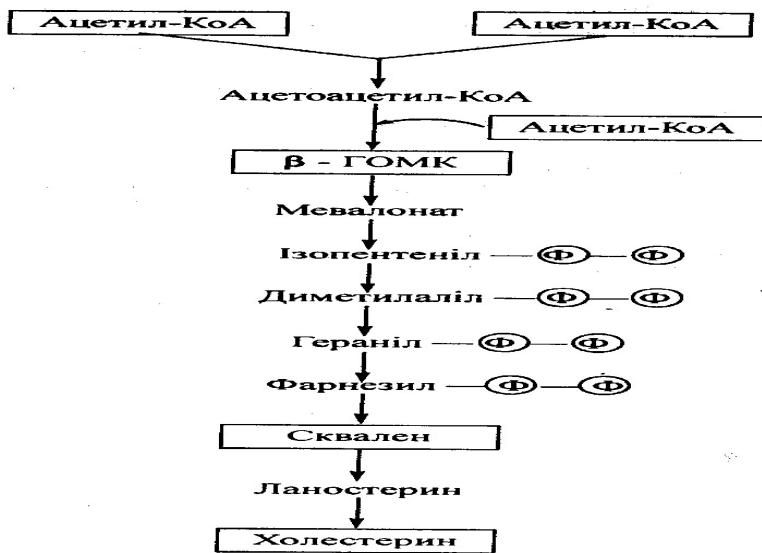
0,5-1,0 г/сут

ЇЖА

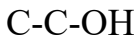
0,3-0,5г/сут

у всіх клітинах, крім
зрілих еритроцитів
50-80% в печінці
10-15% в кишечнику
5%- в шкірі

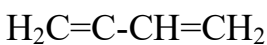
ПОПЕРЕДНИК ХОЛЕСТЕРИНУ (ХС)-АЦЕТИЛ-КоА



Метаболічна карта синтезу холестерину



Мевалонова кислота



Ізопрен

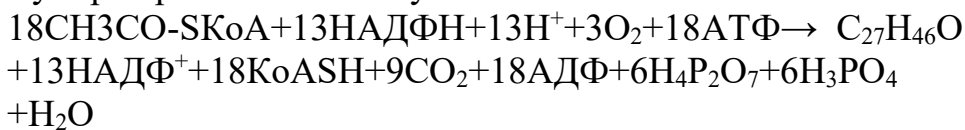
Біосинтез ХС відбувається у цитозолі клітин.

Його перші етапи полягають в освіті з 2 ацетил-КоА β-ГОМК (β-гідрокси-β-метилглутарил-КоА).

1. Відновлення β-ГОМК з утворенням мевалонової кислоти-каталізується редуктазою
2. Утворення з мевалонової кислоти ізопреноїдних одиниць.
3. Конденсація 5С пірофосфорильованих ізопренів з утворенням 30С - сквалена
ХОЛЕСТЕРИН C₂₇H₄₆O

Реакції циклізації включають процеси: епоксидзації, окисного гідроксилювання, деметилювання і каталізуються ферментами монооксигеназами (мікросомальні ферменти). Включають цитохром P₄₅₀, потребують НАДФН₂ и кисню.

Сумарне рівняння синтезу ХС:



РЕГУЛЯЦІЯ БІОСИНТЕЗУ ХОЛЕСТЕРИНУ

1. Лімітуючий етап-редуктазна реакція-освіта з ГОМК мевалонової кислоти за принципом зворотного зв'язку: ↑ХС→↓синтезу
2. Інгібітор ферменту-ЛПНЩ.
Безхолестеринова дієта→↑ синтезу ХС в гепатоцитах
3. Інсулін підвищують активність ТЗ,Т4
4. Глюкагон, глюкокортикоїди- ↓активність фермента

БІОТРАНСФОРМАЦІЯ ХОЛЕСТЕРИНУ – хімічні перетворення вільного холестерину

ЕТЕРИФІКАЦІЯ

/
ПОЗАКЛІТИННА
ЛХАТ- лецитинацил-
трансфераза

\
ВНУТРІШНЬОКЛІТИННА
АХАТ-ацил-КоА-ацилтрансфераза
в мембранах ЕПР
утворення внутриклітинних
резервів ХС для синтезу ста-
тевих гормонів, гормонів
кори надниркових залоз, вітДЗ,
жовчних кислот

БІОТРАНСФОРМАЦІЯ ХОЛЕСТЕРИНУ- за рахунок введення в молекулу стерола додаткових ОН-груп та реакцій модифікації в бічній ланцюг.

Реакції окисного гідроксилювання - монооксигенази за участю цитохрому Р450 - в мембранах ЕПР (мікросомальне окиснення) або в мітохондріях клітин статевого залоз, надниркових залоз

БІОСИНТЕЗ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ

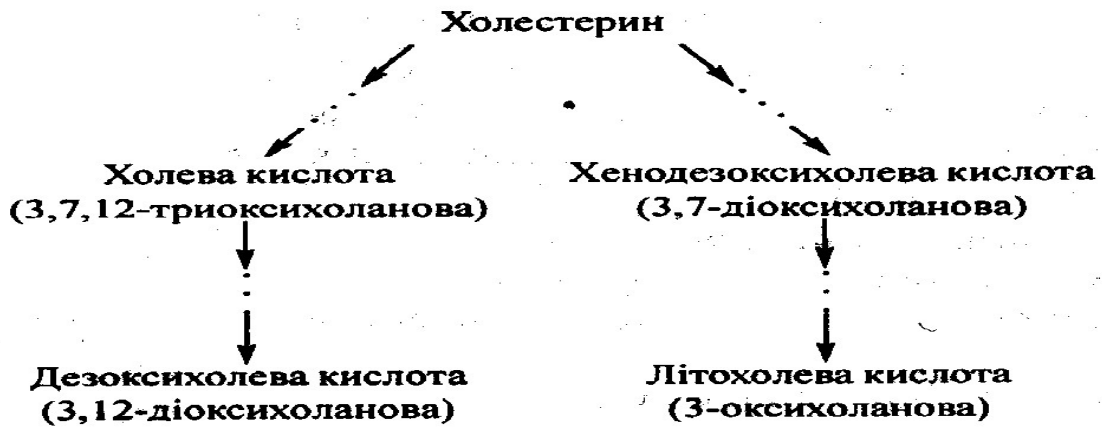
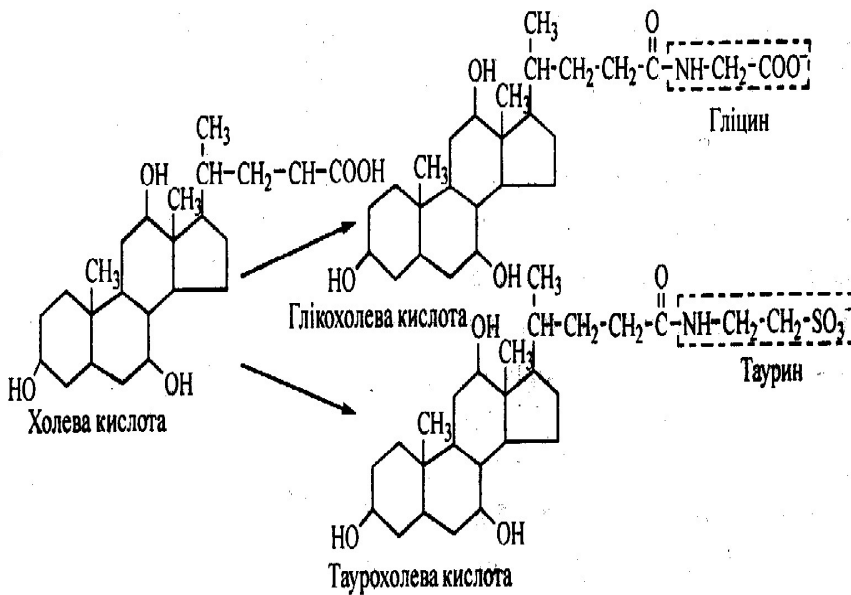


Схема утворення жовчних кислот з ХС





ЕКСКРЕЦІЯ З ОРГАНІЗМУ

1. Виведення з організму у формі жовчних кислот-близько 500 мг/добу
2. У формі копростанолу-виробляється в нижньому відділі кишечника під дією мікрофлори
3. У формі стероїдних гормонів

Порушення динамічної рівноваги між процесами, які постачають холестерину і виводять його, що супроводжується накопиченням його в клітинах та міжклітинному просторі, що викликає холестериноз, проявом чого є спадкові гіперхолестеринемії та атеросклероз

ПАТОЛОГІЯ ОБМІНУ ЛІПІДІВ

1. Порушення процесів перетравлення та всмоктування жирів-недолік панкреатичної ліпази в кишечнику; порушення виділення жовчі у кишечник; порушення всмоктування жирів-ентероколіти, ентерити, стеаторея
2. Жирова інфільтрація печінки-переповнення гепатоцитів жировими краплями. Інфекції, стреси, цукровий діабет; виснажують запаси глікогену в печінці.
3. Кетонемія, кетонурія
4. Ожиріння-відкладення жиру в усьому організмі-отримання їжі більше, ніж витрата енергії; гормональний дисбаланс-підвищення синтезу жиру
5. Атеросклероз - загальне захворювання організму, пов'язане не тільки з ураженням артерій, але і з порушеннями всього обміну речовин.

Привертають до розвитку АС-обтяжена спадковість, тривалі нервові напруження, цукровий діабет, куріння, адинамія.

ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ АС- остаточно не з'ясовано. Однак розроблено кілька гіпотез, відправними моментами яких є надлишок ліпідів, нестача антиоксидантів, аутоімунні процеси. Думки вчених сходяться на тому, що одним із головних факторів розвитку АС є тривала гіперхолестеринемія. Це може бути пов'язано з порушенням рівноваги надходження і виведення:

- 1) переважання в їжі продуктів з підвищеним вмістом ХС
- 2) порушення роботи жовчовивідних шляхів, утруднений відтік жовчі та ХС
- 3) переважання атерогенних класів ліпопротеїдів над неатерогенними, що знижує колоїдну стабільність атерогенних ЛП та випадання їх із плазми з проникненням у судинну стінку. Там вони накопичуються в інтимі судин у вигляді ліпідних бляшок, що призводить до проліферації клітинних елементів навколо себе, розвитку фіброзних бляшок, які звапнюються. Знижується еластичність, підвищується ламкість. Порушується харчування тканин по цих судинах - розвивається ішемія, некроз, інфаркти, гангрени.

Склад ліпопротеїнів плазми крові

Тип	Білок %	ТГ %	ФЛ %	ХС%
Хіломікрони	1,7	96	0,8	1,7
ЛПДНЩ (ліпопротеїни Дуже низької щільності)	10	60	18	15
ЛПНЩ (ліпопротеїни Низької щільності)	25	10	22	45
ЛПВЩ (ліпопротеїни Високої щільності)	50	3	30	18

Класифікація ліпопротеїнів (ЛП) заснована на їх щільності, яка залежить від вмісту ліпідів: чим вищий вміст ліпідів, тим нижча щільність ліпопротеїнів. **Існує 3 варіанти класифікації ЛП:** за групами апопротеїнів (у клінічній практиці застосування не має); за величиною електричного заряду апопротеїнів шляхом поділу ЛП за допомогою електрофорезу; за щільністю ЛП, що вимірюється методом ультрацентрифугування. У всіх трьох класифікаціях ЛП поділяються на 4 основні класи, які можна порівняти між собою в різних класифікаціях.

При поділі методом електрофорезу ЛП (у порядку просування від лінії старту) отримують такі класи: **хіломікрони, пре-бета-ЛП, бета-ЛП, альфа-ЛП.** Електрофоретична номенклатура набула найбільшого поширення у клінічній практиці, т.к. на ній базується **класифікація типів гіперпротеїдемій за Фредеріксоном**, прийнята ВООЗ.

При ультрацентрифугуванні ЛП поділяються в залежності від їх щільності на: **хіломікрони, ЛПДНЩ (або пре-бета-ЛП), ЛПНЩ (бета-ЛП),**

ЛПВЩ (або альфа-ЛП). Ця класифікація застосовується, поруч із електрофоретичною.

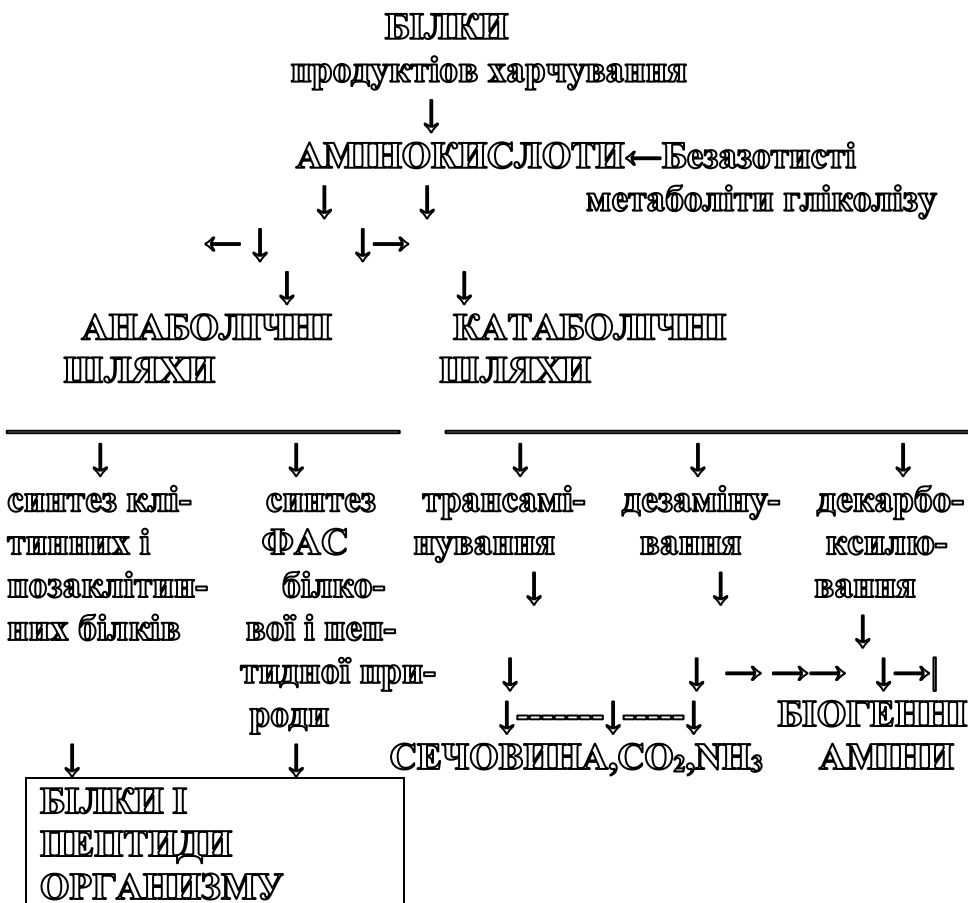
У крові, взятій натщесерце, в нормі відсутні хіломікрони. Вони з'являються лише за порушення ліпідного обміну. У ряді патологічних станів у крові може виявлятися п'ятий клас ЛППП- ліпопротеїди проміжної щільності- проміжні продукти перетворення ЛПДНЩ в ЛПНЩ.

Всі класи ЛП більшою чи меншою мірою містять ХС, але найбільш атерогенними є ЛПНЩ та ЛППШ. Єдиний неатерогенний клас це ЛПВЩ. Вони беруть активну участь у виведенні холестерину з клітин шляхом етерифікації його, що полегшує доставку холестерину в печінку, звідки він у складі жовчі виводиться в кишечник і видаляється з організму. Всі інші ЛП, навпаки, транспортують холестерин у клітини. Крім того, ЛПВЩ є транспортною формою ФЛ, які сприяють підтримці ХС у зваженому стані, перешкоджаючи його випаданню з кров'яного русла.

МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ (АК): ЗГАЛЬНІ Й СПЕЦІАЛІЗОВАНІ ШЛЯХИ ПЕРЕТВОРЕННЯ АМІНОКИСЛОТ. ОБМІН АМІАКУ: БІОСИНТЕЗ СЕЧОВИНИ ТА ЙОГО ПОРУШЕННЯ

Медичне значення теми. Експрес-діагностика гепатитів, діагностика та лікування ензимопатій (фенілкетонурія, алкаптонурія, альбінізм, хвороба кленового сиропу та ін.), діагностика захворювань печінки та нирок, ендогенна інтоксикація, гіпо- та гіперазотемії та ін.

СХЕМА ЗАГАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПЕРЕТВОРЕНЬ АМІНОКИСЛОТ



ФАС- фізіологічно активні сполуки
Екзогенне джерело амінокислот- білки їжі.

Для кожного живого організму характерна сувор специфічність його білків.

Захист від чужорідних білків- особливість організму, яка забезпечує його індивідуальність.

При повторних проникненнях в організм чужорідного білка можуть розвиватися тяжкі наслідки, пов'язані зі змінами і перебудовами в реакціях імунітету, прикладом чого служать алергічні реакції, аж до анафілактичного шоку та загибелі організму, при парентеральному введенні білкових препаратів без застережень, або вливанні несумісної (іногрупної) крові.

Нічого подібного не відбувається під час їжі. Повноцінна їжа містить багато білків. Тому **попередньою умовою використання їжі є розпад білків до уламків, які не викликають змін у реакціях імунітету.** Т.к. найменшими структурними одиницями білків, які мають видової специфічності, є амінокислоти, саме до окремих амінокислот і відбувається процес травного розщеплення білків. Тільки амінокислоти в нормальних умовах надходять через слизову оболонку тонкого кишківника в кров. Починається перетравлення білків у шлунку в дуже кислому середовищі (рН 1,5-2,0) у присутності HCl під дією пепсину.

Пепсиноген → пепсин.

При **гіпоацидних або анацидних станах**, коли порушено виділення HCl, пепсин не виявляє активність. Травні процеси у шлунку порушуються, що призводить до гастриту.

Гастрипсин- у порожнині шлунка, активний у менш кислому середовищі. Компенсує процес травлення за гіпоацидних станів.

Зі шлунка харчова грудка надходить у тонкий кишечник, де дія шлункових ферментів припиняється через лужне середовище, створюване бікарбонатами ПШЗ.

ПШЗ виділяє в кишечник фермент трипсиноген (переходить в **трипсин** під дією ентеропептидази сока ПШЗ) і хімотрипсиноген (переходить в **хімотрипсин** під дією трипсина). Ці ферменти розщеплюють окремі пептиди на уламки до 2-3 ак.

Остаточне розщеплення до ак відбувається під дією ферментів, що продукуються кишковою стінкою-екзопептидаз.

Вся група ферментів ШКТ, що впливає на білки їжі, називається протеази. Білки їжі переходять у доступну для перетравлення форму за допомогою протеолітичних ферментів.

Ці ферменти входять до складу шлунково-кишкових секретів (пептидгідролази, пептидази, протеази-назви синоніми).

Нерозщеплені білки їжі надходять у товстий кишечник, де **зазнають гниття-бактеріального розкладання з утворенням токсичних продуктів (путресцин, кадаверин, індол, скатол, фенол та ін), які частково**

видаляються з калом, частково надходять з кров'ю по ворітній вені в печінку у системі мікросомального окислення).

Протеолітичні ферменти

/ \

ЕНДОПЕПТИДАЗИ

Пепсин, трипсин,
Хімотрипсин
Розщеплюють пептидні зв'язки всередині поліпептида
(пепсин- тир-фен,
трипсин- арг-лиз,
хімотрипсин- тир-фен-три)
Синтезуються у вигляді
ПРОФЕРМЕНТІВ

ЕКЗОПЕПТИДАЗИ

Карбоксипептидази,
амінопептидази
Розщеплюють пептидні зв'язки з С- і N-кінця пептида

Амінокислотний склад характеризує харчову цінність білка. Що вміст незамінних амінокислот, то більше вписувалося харчова цінність білка. Норма білків у харчуванні приблизно 100 г/добу

Незамінні	Умовно замінні	Частково замінні	Замінні
Триптофан Фенілаланін Лізин Треонін Метіонін Лейцин Ізолейцин Валін	Тирозин Цистеїн	Гістидин Аргінін	Гліцин Аланін Серин Глутамат Глютамін Аспартат Аспарагін Пролін

Недолік протягом тривалого часу харчових білків, багатих на незамінні амінокислоти, призводить до захворювання: щоб заповнити відсутні амінокислоти, тканини починають гідролізувати свої власні білки за допомогою тканинних протеїназ. В результаті у дітей проявляється порушення розвитку та функцій організму. Білки тканин гідролізуються і в нормі з метою їхнього

оновлення, але процес гідролізу та синтезу білків тканин у цьому випадку врівноважені.

ЗАГАЛЬНІ ШЛЯХИ ПЕРЕТВОРЕННЯ АМІНОКИСЛОТ

Організм людини містить приблизно 12-15 кг білків. З них 6-7 кг - це колагенові білки та ін білки екстрацелюлярного (міжклітинного) матриксу.

Інші білки - це внутрішньоклітинні білки та білки крові з високою швидкістю обміну.

У людини існує загальний пул амінокислот (Ак). Він складається із двох потоків

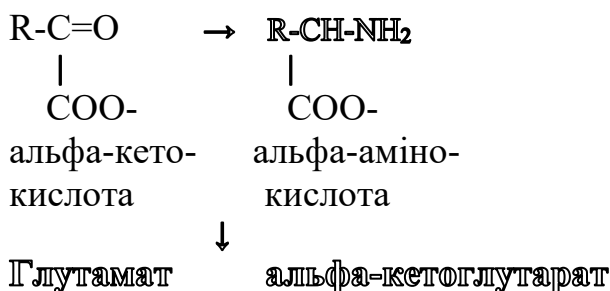
ПОТІК НАДХОДЖЕННЯ	ПОТІК ВИКОРИСТАННЯ
1. Ак з їжі	1. Ак для синтезу білків організму
2. Ак з власних Тканин оновлення	2. Ак для розщеплення до CO_2 и H_2O (через ЦТК) і у циклі сечовини
3. Ак, які синтезуються в організмі (замінні)	

Амінокислоти можна отримати з α -кетокислот шляхом трансамінування (перенесення NH_2 групи на кетокислоту).

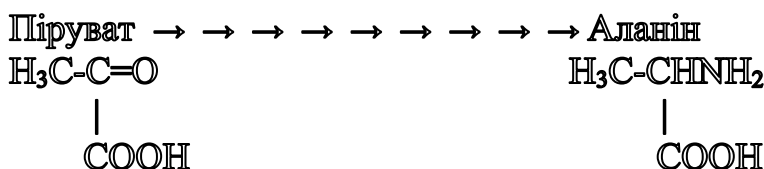
Під час реакції *трансамінування* аміногрупа переноситься від донорної амінокислоти до акцепторної α -кетокислоти. В результаті виходить α -кетокислота з донорної амінокислоти та нова амінокислота.

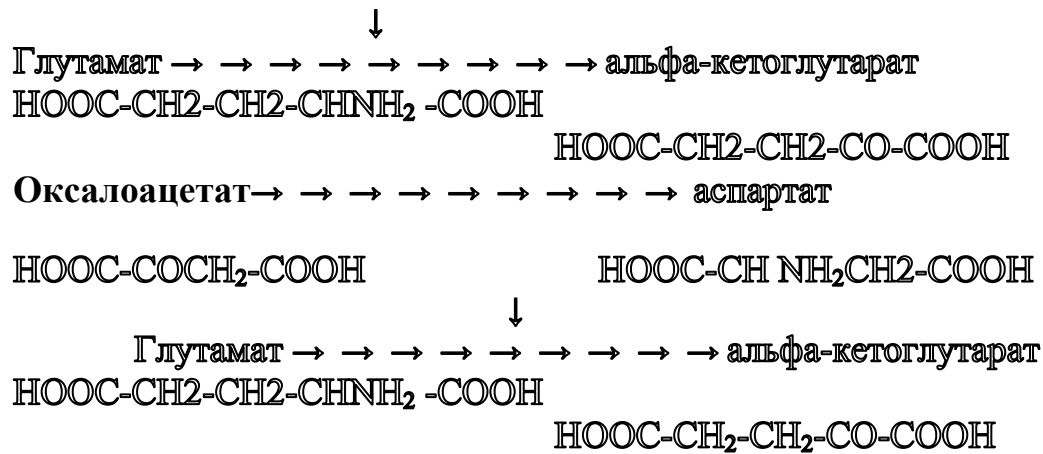
Реакцію каталізують ферменти *аміотрансферази (трансамінази)* за участю коферменту *піридоксальфосфату* (похідне вітаміну В6). Ця реакція легко оборотна. Будь-які амінокислоти, яких у їжі недостатньо, можна отримати за рахунок надлишку, за наявності відповідних α -кетокислот.

Відкрили в 1937 р. Браунштейн, Крицман, Шемякін.



ДЛЯ ПРИКЛАДУ:





Трансамінування відбувається практично у всіх органах. Більшість проміжних продуктів важливих метаболічних шляхів – кетокислоти, що включаються до цього процесу.

У процесі ферментативної реакції переамінування відбувається циклічне перетворення ПАЛФ (піридоксальфосфату) на ПАМФ (піридоксамінфосфат) у 2 етапи.

БІОХІМІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТРАНСАМІНУВАННЯ

а) у печінці – збирання аміногруп від різних амінокислот у формі L-глутамату, який піддається дезамінуванню

б) у м'язах-відбувається утворення аланіну, який вимивається кров'ю, надходить у печінку і там використовується в глюконеогенезі (глюкозо-аланіновий цикл).

Амінотрансферази (трансамінази) мають діагностичне значення. У КДЛ сприймаються як печінкові ферменти. Експрес-метод виявлення гепатитів.

АлАТ- аланіаміотрансфераза. АсАТ-аспартатаміотрансфераза

Якщо при підвищенні активності цих двох ферментів активність АлАТ підвищується переважно це печінкова патологія, якщо більшою мірою підвищена активність АсАТ-серцева патологія.

Клінічна задача 1.

У хворого виявлено підвищення активності АсАТ, ЛДГ1, 2, КФК. У якому органі (органах) можливий розвиток патологічного процесу? -* у серцевому м'язі - у скелетних м'язах - у нирках та надниркових залозах - у сполучній тканині - у печінці

Клінічна задача 2.

У хворого виявлено підвищення активності АсАТ, ЛДГ1, 2, КФК. У якому органі (органах) можливий розвиток патологічного процесу? -* у серцевому м'язі - у скелетних м'язах - у нирках та надниркових залозах - у сполучній тканині

- у печінці*
- в серцевому м'язі (можливо інфаркт)
- у скелетних м'язах
- у нирках
- у сполучній тканині

КАТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ

включає два етапи:

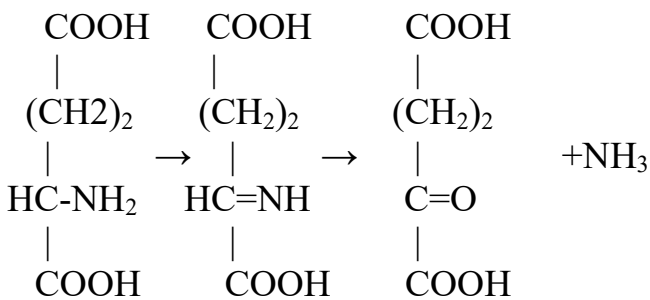
1. **дезамінування**, полягає в відщепленні аміногрупи з утворенням α -кетокислоти
2. **катаболізм вуглецевого скелета**, тобто кетокислоти

Катаболізм в нормальних умовах- коли в їжі надлишок білка, амінокислоти дезамінуються, а вуглецевий скелет використовується для перетворення на запасний жир, або для окислення і вилучення енергії.

При голодуванні-руйнуються білки тканин і кетокислоти, що виявилися при дезамінуванні, можуть служити для глюконеогенезу або окислення.

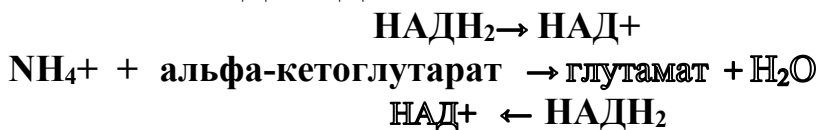
Дезамінування α -кетокислоти в результаті відщеплення аміногрупи з перетворенням її на аміак. це перетворення амінокислот у відповідні

Реакція супроводжується окисленням, тому називається **окислювальним дезамінуванням**. Найбільш поширеною реакцією є окисне дезамінування глутамінової кислоти, що каталізується NAD-залежною дегідрогеназою.

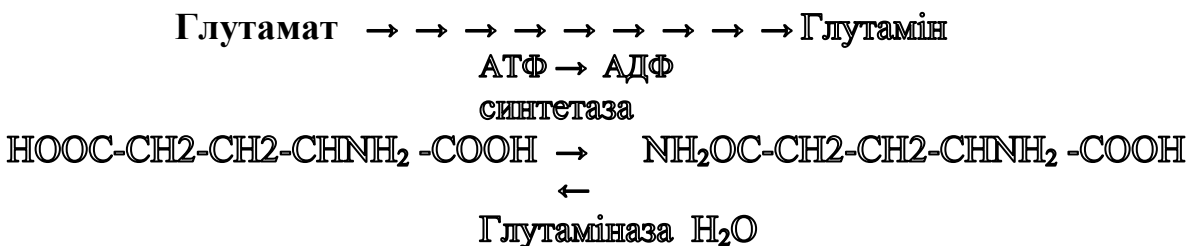


Глутамат α -Іміноглу- α -Кетоглутарат
 тарат

А. ГЛУТАМАТДЕГИДРОГЕНАЗА



Б. ГЛУТАМІНСИНТЕТАЗА / ГЛУТАМІНАЗА



У ході дезамінування глутамату аміногрупа відразу перетворюється на іон амонію - це **пряме окисне дезамінування**.

Інші амінокислоти дезамінуються **непрямим шляхом**, що включає 2 етапи:

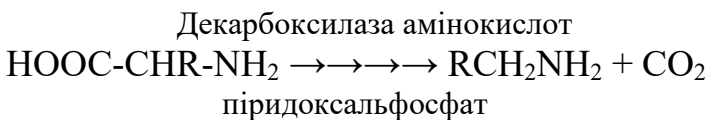
Дезамінування вільних L-амінокислот за механізмом спряження реакцій трансамінування з альфа-кетоглутаратом і окислювального дезамінування

Зворотний процес-**відновне амінування альфа-кетоглутарату може бути в цитоплазмі за участю цитоплазматичної НАДФ-залежної ГДГ-зи** і може бути допоміжним механізмом зв'язування NH₃.

У печінці активно протікає **непряме дезамінування**.

ДЕКАРБОКСИЛЮВАННЯ АМІНОКИСЛОТ

Перебуває у відщепленні CO₂ від молекули амінокислоти з утворенням амінів - біогенних амінів (біологічно активних речовин).



Гістидин → гістамін; Глутамінова кислота → ГАМК

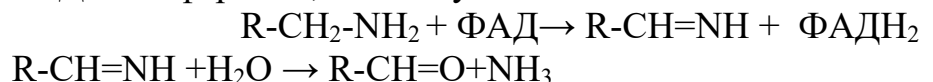
Фізіологічне значення декарбоксилювання

- 1) утворення фізіологічно активних сполук-гормонів, медіаторів;
- 2) Катаболізм амінокислот у процесі гниття білків у кишечнику

ОКИСЛЕННЯ БІОГЕННИХ АМІНІВ

Накопичення біогенних амінів в організмі призводить до серйозних патофізіологічних зрушень з боку ССС, кишечника, гладком'язових органів.

Тому необхідна **детоксикація біогенних амінів за допомогою MAO (моноамінооксидаз)** з ФАД як кофермент, що відбувається в печінці.



Продукти дезамінування біогенних амінів- **АЛЬДЕГІДИ-** окислюються до відповідних кислот та піддаються наступній окислювальній деградації або екскретуються із організму з сечею.

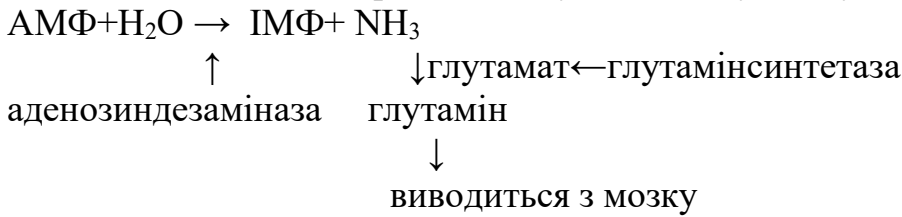
NH₃ поступає в систему синтезу сечовини.

ШЛЯХИ ВИНИКНЕННЯ NH₃ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

1. Основне джерело NH₃ в організмі людини – **окисне дезамінування амінокислот**. Азот сечовини становить приблизно 90% всього азоту, що екскретується з організму та 50% залишкового азоту. Додаткове джерело – дезамінування

біогенних амінів, азотистих основ, які утворюються при катаболізмі нуклеотидів

2. Утворення NH_3 у головному мозку :



ТОКСИЧНІСТЬ АМІАКУ - пов'язана з його здатністю порушувати функціонування ЦТК в мітохондріях нейронів мозку; він виводить з ЦТК альфа-кетоглутарат і знижує аеробне окислення глюкози.

Крім того, **шкідливий ефект на нейрони мозку має накопичення глутаміну**, який утворюється в надмірній кількості з глутамату та аміаку.

СПОСОБИ ЗНЕШКОДЖЕННЯ АМІАКУ

- амінування альфа-кетоглутарату з утворенням глутамату та участю ферменту ГДГ

- **утворення глутаміну** за участю глутамінсинтетази-компенсація ацидозу

- виведення з організму у вигляді **амонійних солей**

- у формі креатиніну, який утворюється з креатину та креатинфосфату

- Найбільше аміак знешкоджується в циклі сечовини (орнітиновий цикл).

Існує 3 типи організмів, що відрізняються за механізмом знищення аміаку

А) **амоніотелічні**-виводять аміак у вигляді іону амонію NH_4OH -хребетні, які живуть у воді

Б) **урикотелічні**- у вигляді сечової кислоти (птахи, наземні рептилії)

В) **уреотелічні**-основний продукт-сечовина (більшість наземних хребетних, людина)

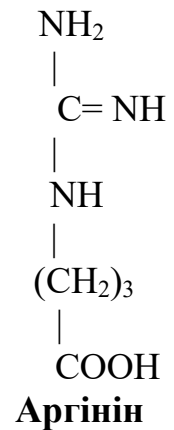
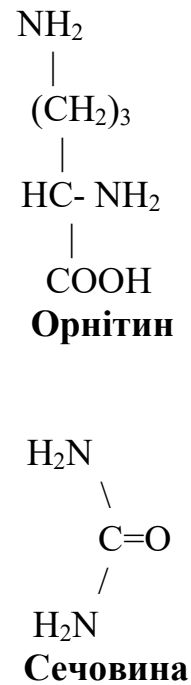
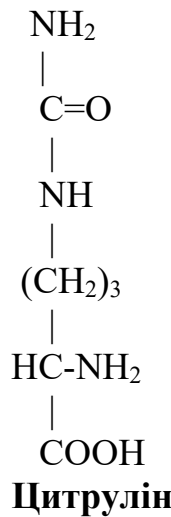
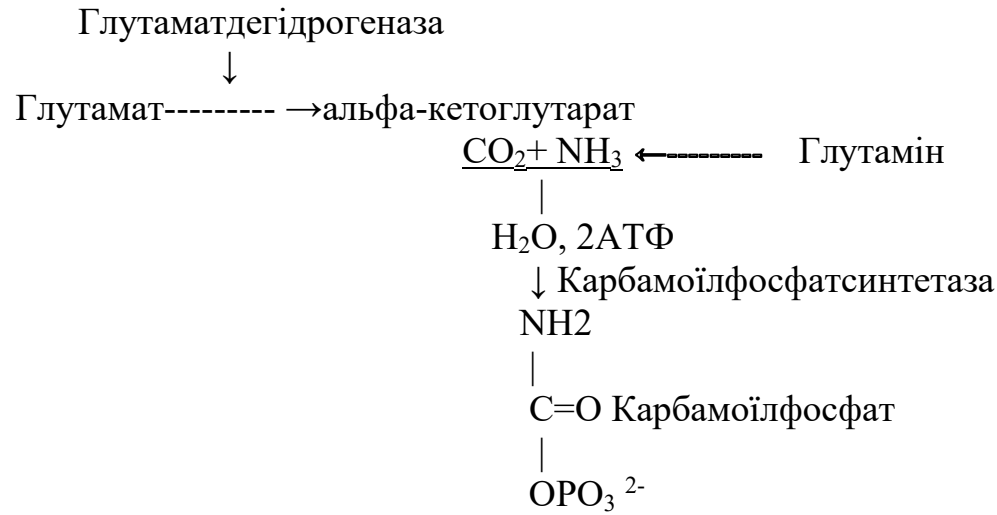
БІОСИНТЕЗ СЕЧОВИНИ - відбувається в печінці, Цикл сечовини відкритий Г.Кребсом, Д. Хензелайтом в 1932.

Глутамат \rightarrow NH_3



Ферменти:

1. Карбамоїлфосфатсинтетаза.
2. Орнітинкарбамоїлтрансфераза.
3. Аргініносукцинатсинтетаза.
4. Аргініносукцинатліаза.
5. Аргіназа.



Триптофан
 Аланін
 Цистеїн → ПРУВАТ
 Серин
 Треонін
 Гліцин

Фенілаланін
 Тирозин
 Триптофан → Ацетил-КоА
 Ізолейцин
 Лізін
 Лейцин

Глутамат
 Пролін → альфа-
 Гістидин кетоглутарат
 Аргінін

Ізолейцин
 Валін → Сукциніл-КоА
 Метіонін

Аспартат → оксалоацетат
 Фенілаланін, тирозин → фумарат → малат

КАТАБОЛІЗМ ВУГЛЕЦЕВИХ СКЕЛЕТІВ

отриманих в результаті дезамінування амінокислот, призводить або до утворення ацетил-КоА - синтезу жирів і кетонових тіл, або до утворення метаболітів, здатних включатися до глюконеогенезу та підтримувати рівень глюкози в крові при голодуванні

КАТАБОЛІЗМ ВУГЛЕЦЕВИХ СКЕЛЕТІВ

ГЛЮКОГЕННІ АМІНОКИСЛОТИ-амінокислоти, які можуть включати свої С-скелети в молекули глюкози після їх входження до ЦТК на рівні ацетил-КоА, α -КГ, сукциніл-КоА, фумарату.

КЕТОГЕННІ АМІНОКИСЛОТИ- ті, які можуть включатися в катаболізм тільки через ацетоацетил-КоА, який у печінці перетворюється на кетоніві тіла-ацетоацетат та β -гідроксибутират.

ГЛЮКОГЕННІ	КЕТОГЕННІ	ГЛЮКО- І КЕТО-ГЕННІ
Аланін, Гліцин аргінін гістидин аспарагін метіонін аспартат, пролін валін, серин глутамат, треонін глутамін цистеїн	Лейцин лізин	Ізолейцин Тирозин Триптофан Фенілаланін

Кетогенез з амінокислот має негативне значення при деяких патологіях, наприклад, некомпенсованому цукровому діабеті.

Таким хворим треба обмежувати у їжі вміст кетогенних амінокислот.

СПЕЦІАЛІЗОВАНІ ШЛЯХИ ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТ

ОБМІН ГЛІЦИНУ І СЕРИНУ

Серин і гліцин відносяться до замінних амінокислот. Серин синтезується в організмі людини з 3-фосфогліцерату - метаболіту гліколізу шляхом відновлення за участю НАДН.

Серин використовується у синтезі фосфоліпідів.

Катаболізм серину здійснюється 3 шляхами: 1) гліцинсинтазним; 2) через піруват; 3) гліоксилатним. Основний шлях катаболізму серину (і гліцину) - 1) гліцинсинтазний - відбувається за участю гліцинсинтазного комплексу з утворенням кінцевих продуктів та метилентетрагідрофолату.

Гліцин може перетворитися на піруват через серин, який за допомогою сериндегідратази перетворюється на кетокислоту. Недостатність ферменту гліцинтрансамінази та порушення окислення гліоксилату у форміат призводить до гіпероксалатурії- підвищеної екскреції оксалату з сечею, утворення оксалатного каміння в сечовивідних шляхах, розвитку нефрокальцинозу. У

Розпад цистеїну відбувається окислювальним шляхом з утворенням цистеїнсульфінової та цистеїнової кислот, які перетворюються на піруват або є джерелом утворення таурину $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$ є основним шляхом утворення активної форми сірчаної кислоти-фосфоаденозилфосфосульфату (ФАФС), який використовується для синтезу сульфоліпідів, знешкодження токсичних речовин.

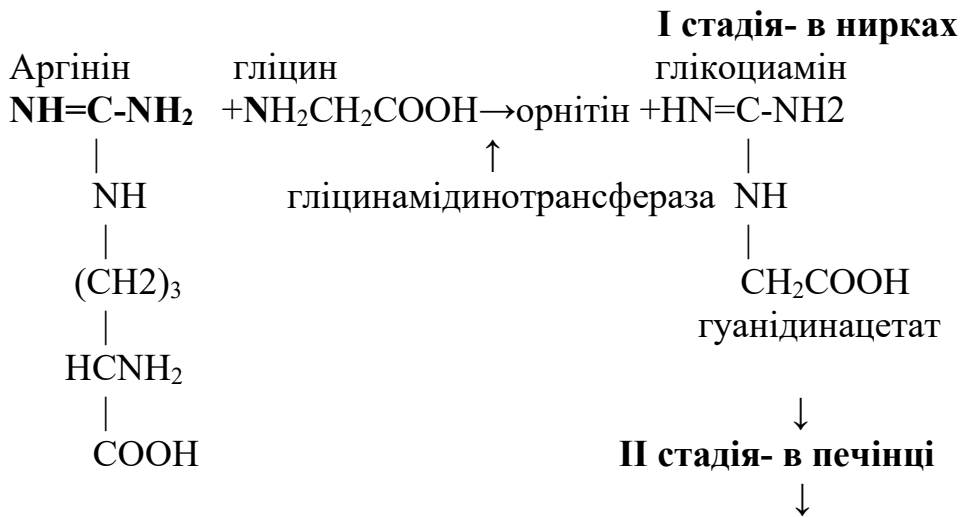
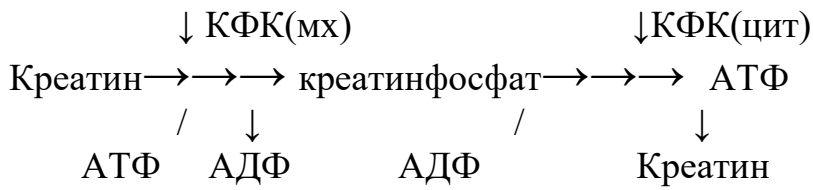


Реакція, в якій переноситься метильна група ($-\text{CH}_3$), називається **реакцією метилювання** і вона відбувається за участю метіоніну незамінної амінокислоти, активна форма якої **S-аденозилметіонін (SAM)**, слугує донором метильної групи в реакціях метилювання. Його утворення у реакції показано на малюнку.

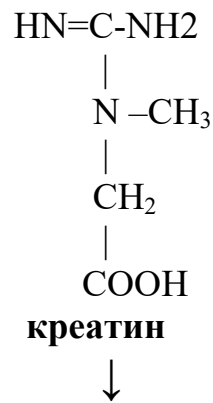
В ході реакції метилювання SAM перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн (SAG). Гомоцистеїн може знову перетворюватися на метіонін, але для цього потрібні донори і переносники одноуглецевого фрагмента.



СИНТЕЗ КРЕАТИНУ, з якого синтезується креатинфосфат -КФ, що відповідає за енергозабезпечення м'язів) - з ГЛІЦИНУ, АРГІНІНУ, МЕТІОНІНУ. Креатин заноситься кров'ю у м'язи, де виконує функцію переносника енергії з мітохондрій до цитоплазми. Основний шлях утворення АТФ у м'язах - окисне фосфорилування. Однак накопичення АТФ гальмує процеси його утворення. Тому в м'язах енергія запасється у вигляді креатинфосфату (КФ), утворення якого відбувається під дією ферменту креатинфосфокінази (КФК), локалізованого в мембрані мітохондрій. З мітохондрій КФ дифундує в міофібрили, де за участю цитоплазматичної КФК регенерує АТФ.

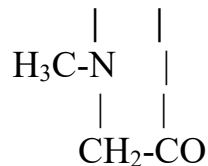


Гуанідинацетатметилтрансфераза



креатинін

Гуанідинацетат \rightarrow КФ \rightarrow креатинін HN=C-NH



Глікоциамін надходить у печінку зі струмом крові, метилюється за допомогою S-аденозилметіоніну, який перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн, а потім в→Аденозин

гуанідинацетатметилтрансфераза→↓



Необоротна неферментативна дегідратація та дефосфорилювання КФ призводить до утворення →креатиніну (ангідриду креатину) – важливого біохімічного показника при діагностиці захворювань нирок та печінки.

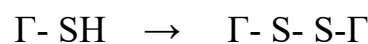
У плазмі крові креатин та креатинін містяться в концентрації 50-80 мкмоль/л. У нирках, печінці, підшлунковій залозі вміст креатину, 1-0,4 г/кг. Найбільше креатину в скелетних м'язах 25-55 г/кг, у серці 15-30 г/кг, у головному мозку 10-15 г/кг (цитовано за І.Ф. Мещишен та ін., 2005).

Екскреція креатиніну з сечею у здорової дорослої людини становить 4,4-17,6 ммоль/добу, а креатину в сечі немає, його поява в сечі свідчить про патологію. Креатин із сечею виділяється у дітей та людей похилого віку, що пов'язано зі станом мускулатури.

ГЛІЦИН, поряд з ЦИСТЕЇНОМ, входить до складу ГЛУТАТІОНУ, який є трипептидом - гаммаглутаміл-цистеїніл-гліцин.

CH₂-CH-COOH – цистеїн- амінокислота, функція якої складається у підтримці у відновлен-
| |
SH NH₂ ном стані і SH-груп в складі низки регуляторів і ферментів

Глутатіон міститься у клітинах тваринного походження у високій концентрації. Він оборотно перетворюється з відновленої форми на окислену, граючи роль буфера SH-груп



Відновлена форма Окислена форма

Каталізується ця реакція глутатіонпероксидазою, а зворотна реакція - глутатіонредуктазою.

БІОХІМІЧНА ФУНКЦІЯ ГЛУТАТІОНУ В ОРГАНІЗМІ ПОВ'ЯЗАНА З ВІДНОВЛЕННЯМ Й ДЕТОКСИКАЦІЄЮ ОРГАНІЧНИХ ПЕРЕКИСІВ

похідних перекису водню HO-OH, в молекулі якого один або два атоми водню заміщені алкільними радикалами



глутатіонпероксидаза

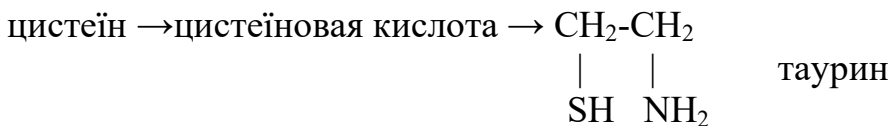
глутатіонредуктаза-НАДФ-залежна

Виникнення органічних перекисів пов'язані з активацією реакцій вільно-радикального окислення. Його субстратом є ненасичені жирні кислоти фосфоліпідів мембран, що призводить до перекисного окислення ліпідів-ПОЛ-біологічних мембран.

АКТИИВАЦІЯ ПОЛ – ОДИН ІЗ ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ БІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ПОШКОДЖЕННЯ БІОСТРУКТУР Й РОЗВИТКУ КЛІТИННОЇ ПАТОЛОГІЇ при дії факторів, що пошкоджують різного генезу.

ПРИКЛАД Пошкодження клітинних мембран еритроцитів пов'язане зі спадковою недостатністю ГбФДГ-зи-генератора НАДФН2, необхідного для глутатіонредуктази. З'єднання, які подібно до глутатіону знищують перекиси, називаються антиоксиданти. (α -токоферол, аскорбат, урати).

ТАУРИН- утворюється з цистеїну, використовується, як і гліцин, для утворення кон'югованих жовчних кислот.



ГЛІЦИН-використовується в синтезі гему

РЕАКЦІЇ СИНТЕЗУ ГЕМУ

Гліцин + Сукциніл-КоА



δ -амінолевулінова кислота



Порфобіліноген



Уропорфіриноген III



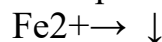
Копропорфіриноген III



Протопорфіриноген III



Протопорфірин III (IX)



Протогем IX (гем)

α - и β -ланцюги глобіна ↓

ГЕМОГЛОБІН

При порушенні процесу синтезу гема (його попередники-порфірини) розвиваються патології-порфірії

Порфірії- дефекти метаболізму (ензімопатії), при яких порфірини та їх попередники у надмірних кількостях накопичуються в тканинах людського організму, зокрема в шкірі та підшкірній клітковині, та екскретуються із сечею та фекаліями.

Існують кілька клініко-біохімічних типів порфірій, що відрізняються типом дефектного гена і характером прояву ензімопатії.

Основним клінічним проявом Порфірій є підвищена чутливість до світла та неврологічні порушення периферичної НС (порушення моторики

кишечника, нервово-м'язової провідності, параліч дихальних м'язів та ін.) та ЦНС.

Підвищена чутливість до світла (фотосенсибілізація), що супроводжується розвитком дерматитів під впливом сонячного світла (довжина хвилі 400 нм) – результат аномального відкладення у шкірі порфіринів різної молекулярної структури. Сонячні промені викликають у шкірі хворого утворення активних форм кисню типу сенглетного кисню O_2 і перекисних радикалів порфіринів типу RO_2 , які пошкоджують клітинні мембрани і призводять до загибелі клітини.

Класифікація порфірій

/ \	
Еритропоетичні	печінкові
(залежно від місця прояву ферментного дефекту)	
Хвороба Гюнтера- дефект уропорфіриноген III-косинтази замість уропорфіриногена III утворюється уропорфіриноген I	Неврологічні прояви у зв'язку з накопичен. серотонину внаслідок зниження гем-вміщуючого фермента триптофанпірролази
Кістки, зуби, сеча червоного кол.	Гостра змінлива порфірія-дефект уропорфіриноген-синтази (порфобіліногендезаміназы)
уропорфіриноген I перетворюється уропорфірин I	Спадкова копропорфірія- дефект копропорфіриногеноксидазы

ОБМІН АМІНОКИСЛОТ З РОЗГАЛУДЖЕНИМИ ЛАНЦЮГАМИ

Загальними реакціями перетворення амінокислот з розгалуженими ланцюгами (Лейцин, валін, ізолейцин):

↓ 1) трансамінування до α -кетокислот,
Каталізується амінотрансферазою

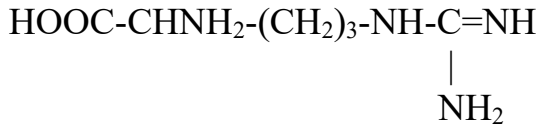
↓ 2) окислювальне декарбоксілювання з утворенням Ацил-КоА-тіоефірів, каталізується мультиферментним комплексом мітохондрій дегідрогеназой розгалужених α -кетокислот

↓ 3) дегідрування з утворенням α, β -еноіл-ацил-КоА-тіоефірів, каталізується ФАД-залежною ацил-КоА-дегідрогеназой

/	/	\
лейцин	валін	ізолейцин
/ \	\	/
ацето- ацетат	ацил-КоА	Сукциніл-КоА

ХВОРОБА КЛЕНОВОГО СИРОПУ (лейциноз)-дефект гену, який кодує синтез дегідрогенази розгалужених α -кетокислот-в результаті виникає кетоацидурия. Сеча має характерний запах кленового сиропу. Диета- їжа без розгалужених амінокислот.

ОБМІН АРГІНИНУ



Це частково замінна амінокислота, що утворюється в орнітиновому циклі сечовиноутворення. Використовується у біосинтезі білка, креатину. 1) використовується у синтезі сечовини 2) у тромбоцитах, клітинах ендотелію судин, ШКТ, нервової та імунної систем є попередником у генерації оксиду азоту NO- короткоживучої молекули, що виконує роль внутрішньоклітинного посередника сигналів біологічно активних сполук



Аргінін → гідроксиаргінін → цитрулін + NO

(NOS)-1- нейрональна

2-макрофагальна

3- ендотеліальна ізоформа

Мономер NO-синтази містить кілька кофакторів: ФАД, ФМН, тіолатзв'язаний гем, ТГФК, Са ++, кальмодулін. За наявності всіх компонентів фермент димеризується і перетворюється на активну форму.

СПЕЦІАЛІЗОВАНІ ШЛЯХИ ОБМІНУ ЦИКЛІЧНИХ АМІНОКИСЛОТ (ФЕНІЛАЛАНІН, ТИРОЗИН)

ШЛЯХИ МЕТАБОЛІЗМУ ФЕНІЛАЛАНИНА

- 1) катаболічний шлях- полягає у втраті NH₂-групи в реакції трансамінування з утворенням фенілпірувату та фенілоцтової кислоти, які екскретуються з організму
- 2) шлях синтезу фізіологічно активних сполук:
фенілаланін → тирозин → подальші перетворення тирозину

ФЕНІЛКЕТОНУРИЯ- генетичний дефект фенілаланінгідроксилази, яка каталізує перетворення фенілаланін → тирозин, що призводить до переамінування фенілаланіну та накопичення фенілпірувату та фенілацетату. Накопичується в крові фенілпіруват, фенілліктат, фенілаланін до 100-800 мг/л (норма 10-40), які посилено виділяються із сечею. Катаболізм амінокислот до кінцевих продуктів відбувається через ацетоацетат, тому фенілаланін та тирозин відносяться до кетогенних амінокислот.

Literature

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. / Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда, В.І. Жуков та ін.; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. – К.: ВСВ «Медицина», 2017. – 544 с.
2. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини: Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2013.-744 с.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія.-Київ-Вінниця.: Нова книга.- 2007- 656с.
4. Мецишен И.Ф., Пішак В.П., Григор'єва Н.П. Основи обміну речовин та енергії.-Чернівці. 2005.-187с.
5. Збірник завдань для підготовки до тестового екзамену з природничо-наукових дисциплін “Крок-1. Загальна лікарська підготовка” /Кол. Авторів; За ред. чл.-кор. АМН України , проф. В.Ф.Москаленка, проф. О.П.Волосовця, проф. І.Є Булах, проф. Яворського, проф. О.В.Романенка, доц. Л.І. Остапюк.-Київ: Медицина, 2004.-368 с.
6. Koolman J., Roehm K. H. Color Atlas Of Biochemistry, 2nd Edition, 2005.
7. Campbell, Farrell. Biochemistry, 7th Edition, 2012.
8. Vasudevan, Sreekumari. Textbook of Biochemistry for Medical Students. 6th Edition, 2011
9. Baynes John W., Dominzak Marek H. Medical Biochemistry E-Book, 2018.- Elsevier Health Science.
10. Князева М.В. Формування біохімічного базису у майбутнього лікаря- шлях до ефективної діагностики патологій // Збірник ЦНП «Велес» за матеріалами III Міжнар. конф.: «Наука в епоху дисбалансів».-Ч.1.-Київ: Центр наукових публікацій, 2017.- С.34-36.-88с.
11. Столяр О.Б. Біологічна хімія–Київ:Здоров'я.-2016.-370 с.
12. Knyazyeva M.V., Prokopyuk A.V. Parameters of free radical oxidation in the diagnostic complex for evaluating the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy in ovarian cancer // J. Science and Education a New Dimension, 2018, VI (17).- ISSUE 157.-P.84-87.
13. Meisenberg G., Simmons W.H. Principles of Medical Biochemistry. 2nd Edition.- Mosby Inc.-Elsevier.-Philadelphia.-2006.-678p.
14. Nelson D. L., Cox M. M. Lehninger . Principles Of Biochemistry, 5th Edition, 2008.
15. Bhagavan N.V., Chang –Eun Ha. Essentials of Medical Biochemistry with clinical cases. 1st edition.-Elsevier Inc., 2011.-581p.

SCIENTIFIC EDITION

TEXTBOOK

LECTURE NOTES ON BIOCHEMISTRY
Part 1
(for 2nd year students of Medical Faculty)

Author:
Knyazyeva Maryna Vladyslavivna

500 copies.
Signed: June 30, 2024

Published:
ScientificWorld -NetAktivatV
Lußstr 13,
Karlsruhe, Germany



Educational guide published in the author's edition

ISBN 978-3-989240-16-2



