**Міністерство охорони здоров’я України**

**Харківський національний медичний університет**

Кафедра біологічної хімії

Факультет I медичний

ЗАТВЕРДЖЕНО

на засіданні Вченої ради ХНМУ

«\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_р.

Протокол № \_\_

**МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ**

лекцій для викладачів

з дисципліни «Біологічна хімія»

для студентів спеціальності «Фізична терапія, ерготерапія»

Харків 2018

**ЛЕКЦІЯ 1**

**Введення в біохімію. Хімічний склад організму людини.**

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

Термін **«біохімія»** вперше запропонував у 1858 році австрійський лікар і хімік **Вінцент Клетцінскй**, який написав книгу «Компендіум по біохімії». Однак довгий час використовувався інший термін – фізіологічна хімія. Як самостійна наука біохімія сформувалася у другій половині XIX ст. Термін «біохімія» ввів у науковий обіг у 1903 році німецький хімік Карл Нойберг.

**Предмет та завдання біохімії.**

1. Пізнання молекулярних механізмів фізіологічних, генетичних та імунологічних процесів життєдіяльності в нормі і при патології та дії на організм різних факторів.

2. Удосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань.

3. Розробка нових лікарських засобів, що нормалізують обмінні процеси.

4. Розробка наукових основ, раціонального, збалансованого харчування, здорового способу життя.

Біохімія складається з кількох розділів.

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

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

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

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

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

В історії розвитку біохімії як науки виділяють чотири періоди.

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

II період – від початку епохи Відродження до другої половини XIX ст., коли біо хімія виокремилася як самостійна наука. Великий дослідник того часу, автор багатьох шедеврів мистецтва, архітектор, інженер, анатом Леонардо да Вінчі провів досліди і за їх результатами зробив важливий для тих років висновок, що живий організм може існувати тільки в такій атмосфері, в якій може горіти полум’я. Також потрібно відзначити роботи таких учених, як Т. Парацельс, М. В. Ломоносов, Ю. Лібіх, А. М. Бутлеров, А. Лавуазьє.

**ІІІ період** – з другої половини XIX століття до 50-х років XX століття. Ознаменований різким збільшенням інтенсивності та глибини біохімічних досліджень, обсягу одержуваної інформації, використанням досягнень біохімії в промисловості, медицині, сільському господарстві. До цього часу відносяться роботи одного з основоположників вітчизняної біохімії О. Я. Данилевського (1838–1923). На рубежі ХІХ і ХХ століть працював відомий німецький хімік-органік і біохімік Е. Фішер (1862–1919). Ним були сформульовані основні положення поліпептидного теорії білків, початок якої дали дослідження О. Я. Данилевського.

До цього часу відносяться роботи російського вченого К. А. Тімірязєва (1843–1920), засновника радянської біохімічної школи А. Н. Баха, німецького біохіміка О. Варбурга. У 1933 році Г. А. Кребс детально вивчив орнітиновий цикл утворення сечовини, а 1937 рік датується відкриттям ним же циклу трикарбонових кислот. У 1933 році Д. Кейлін (Англія) виділив цитохром *с* і відтворив процес перенесення електронів по дихальному ланцюгу в препаратах з серцевого м’яза. У 1938 році О. О. Браунштейн і М. Г. Кріцман вперше описали реакції трансамінування, які є ключовими в азотистому обміні.

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

Основними відкриттями у біохімії цього періоду були такі:

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

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

1961 р. – М. Ніренберг розшифрував генетичний код;

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

1967 р. – А. Корнберг синтезував ДНК вірусу іn vitro.

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

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

**Видатні вітчизняні вчені-біохіміки**

Іван Якович Горбачевський (185–1942) – український біохімік, гігієніст і епідеміолог, громадсько-політичний та освітній діяч. Уродженець с. Зарубинці (нині Тернопільська обл.). Закінчив лікарський факультет Віденського університету. Один з організаторів Українських університетських курсів, які у 1921 р. було реорганізовано в Український Вільний Університет у Відні, з 23 жовтня того ж року – у Празі. З 1923 р. неодноразово був обраний ректором цього університету, з 1937 р. – почесним професором. У 1922 – 1923 рр. був також професором Українського технічно-господарського інституту, Української господарської академії у м. Подебради (Чехія), у 1927 – 1928 рр. – головою номенклатурної хімічної комісії при цій Академії, яка розробляла принципи української хімічної термінології.

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

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

Олександр Володимирович Палладін (1885–1972) – один із засновників вітчизняної наукової біохімічної школи, академік ВУАН, академік АН УРСР, академік АН СРСР, дійсний член АМН СРСР, президент АН УРСР, заслужений діяч науки України, Герой Соціалістичної Праці, лауреат Премії ім. В.І. Леніна.

Син академіка Петербурзької Академії наук, [ботаніка](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%BE%D1%82%D0%B0%D0%BD%D1%96%D0%BA), біохіміка і [фізіолога](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D1%96%D0%B7%D1%96%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3) [рослин](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%BE%D1%81%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8) [В. І. Палладіна](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B0%D0%B4%D1%96%D0%BD_%D0%92%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%80_%D0%86%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%87), учень [М. Є. Введенського](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B2%D0%B5%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%B0_%D0%84%D0%B2%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%87) та [І. П. Павлова](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%BE%D0%B2_%D0%86%D0%B2%D0%B0%D0%BD_%D0%9F%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%87). Закінчив [Петербурзький університет](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B1%D1%83%D1%80%D0%B7%D1%8C%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%83%D0%BD%D1%96%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%82) ([1908](https://uk.wikipedia.org/wiki/1908) р.). В [1909](https://uk.wikipedia.org/wiki/1909) р. поліпшував освіту в [Гейдельберзькому університеті](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%B9%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%B7%D1%8C%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%83%D0%BD%D1%96%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%82_%D0%A0%D1%83%D0%BF%D1%80%D0%B5%D1%85%D1%82%D0%B0-%D0%9A%D0%B0%D1%80%D0%BB%D0%B0).

Працював у [Петербурзі](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B1%D1%83%D1%80%D0%B3) на кафедрі [фізіології](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D1%96%D0%B7%D1%96%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F) Жіночого педагогічного інституту (1909–1916 рр.), на Вищих жіночих сільськогосподарських курсах (1914–1916рр.), [професор](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D0%BE%D1%80) Новоолександрійського інституту сільського господарства і лісництва (1916–1923 рр., м. [Харків](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B0%D1%80%D0%BA%D1%96%D0%B2)), водночас у 1921–1931 рр. завідував кафедрою фізіологічної хімії [Харківського медичного інституту](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B0%D1%80%D0%BA%D1%96%D0%B2%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%B6%D0%B0%D0%B2%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%83%D1%82). З 1925 р. по 1970 очолював Український біохімічний інститут (з [1931](https://uk.wikipedia.org/wiki/1931) р. – [Інститут біохімії АН України](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%86%D0%BD%D1%81%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%83%D1%82_%D0%B1%D1%96%D0%BE%D1%85%D1%96%D0%BC%D1%96%D1%97_%D1%96%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%96_%D0%9E.%D0%92._%D0%9F%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B0%D0%B4%D1%96%D0%BD%D0%B0_%D0%9D%D0%90%D0%9D_%D0%A3%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%97%D0%BD%D0%B8) у [Києві](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%97%D0%B2)), водночас у 1934–1954 рр. завідував кафедрою [біохімії](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D1%96%D0%BE%D1%85%D1%96%D0%BC%D1%96%D1%8F) [Київського університету](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%97%D0%B2%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D0%9D%D0%B0%D1%86%D1%96%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D0%A3%D0%BD%D1%96%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%82_%D1%96%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%96_%D0%A2%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%B0_%D0%A8%D0%B5%D0%B2%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%B0).

У 1935–1938 роках – секретар Президії [Академії наук України](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%9D_%D0%A3%D0%A0%D0%A1%D0%A0), в 1939–1946 – віце-президент [Академії наук України](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%9D_%D0%A3%D0%A0%D0%A1%D0%A0), у 1946–1962 президент [Академії наук України](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%9D_%D0%A3%D0%A0%D0%A1%D0%A0). 10 вересня 1965 року указом президії Верховної Ради СРСР за заслуги в розвитку радянської науки і в зв’язку з 80-ти річчям академік О. В. Палладін нагороджений орденом Леніна.

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

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

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

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

Основні напрями його досліджень пов’язані з біохімією м’язів, експериментальних основ вітамінотерапії, біохімії вітаміновмісних ферментів, історії вітамінології.

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

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

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

Наукові роботи А. М. Утевського, присвячені вивченню метаболізму адреналіну та інших біогенних амінів, заклали фундамент для подальших досліджень шляхів перетворення гормоів на медіатори та каталізатори процесів внутрішньоклітинного метаболізму, вивчення ролі обміну гормонів у механізмі їх дії, розширення уявлень про біохімічні фактори нервово-трофічних процесів. Розроблені ним методи дослідження і теоретичні концепції функціонального значення спрямованості процесів метаболізму гор­монів було використано в багатьох клінічних дослідженнях при вивченні ендокрино- патій та неендокринних захворювань.

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

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

Володимир Петрович Вендт (1906–1993) – доктор біологічних наук, професор, лауреат державної премії України. Закінчив Одеський фізико-фармацевтичний інститут. З 1930 р. працював в Українському інституті патології та гігієни праці в Харкові, згодом – науковий співробітник Українського інституту експериментальної медицини. З 1946 р. – старший науковий співробітник Інституту біохімії АН УРСР У1963 р. В. П. Вендт очолив лабораторію, потім – відділ фотобіохімії та відділ біохімії стеринів (1976–1983). Він першим здійснив широкомасштабні дослідження біохімії стеролів, передусім вітамінів групи D (показав можливість утворення комплексів стеролів з білками і з'ясував природу хімічних зв’язків між ними). Це дало можливість розробити методи одержання штучних білково-вітамінних комплексів з високою активністю на основі казеїну (або інших білків) з препаратами вітамінів D2,D3, E та каротину. Ці розробки використано для промислового виробництва вітаміну (відеїну D3), який застосовували у птахівництві і медицині. Він запропонував метод ранньої діагностики D-гіповітамінозу і розробив та впровадив у медичну практику методи ранньої діагностики рахіту в дітей та визначення ступеня ризику захворювання за аналізом пуповинної крові. Уперше В. П. Вендт і Р. І. Яхимович одержали кристалічний вітамін D3 та його комплекс із холестеролом (відехол), який успішно застосовувався для профілактики й лікування рахіту.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Хімічний склад організму людини**

У організмі людини міститься більше 40 елементів періодичної системи Д. І. Менделєєва. У найбільшій кількості в тканинах знаходяться гідроген Н (63 % загального числа атомів), оксиген О (25,5 %), карбон (9,5%), нітроген N (1,4 %), в значній кількості містяться фосфор Р і сульфур S. Ці речовини називаються **органогенами**, оскільки вони входять до складу органічних компонентів клітин. Менше в клітинах натрію (Na), калію (K), кальцію (Ca), магнію (Mg), марганцю (Mn), кобальту (Co), заліза (Fe), міді (Cu), селену (Se). Усі перераховані елементи повинні потрапляти в організм із зовнішнього середовища. Органогены з’єднуються між собою і з іншими елементами, утворюючи білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди, вуглеводи та інші складні речовини.

Карбон є центром органічних сполук. Він утворює стабільні молекули різноманітної конфігурації з великим числом функціональних груп.

Нітроген часто помилково називають «не підтримуючий життя», тому що він не підтримує горіння, проте без цього елементу життя неможливе, оскільки він входить до складу білків, нуклеїнових кислот та багатьох інших сполук, які складають основу життєдіяльності організму.

Оксиген бере участь в утворенні кислотних, спиртовых та інших груп в органічних сполуках. Без нього неможливі біохімічні процеси. Завдяки реакції з оксигеном здійснюється дихання в клітинах, протікають енергетичні процеси, необхідні для життєдіяльності.

Гідроген – не лише пластичний компонент органічних сполук, але і «пальне» для рослинного та тваринного світу: при його з’єднанні з оксигеном виділяється велика кількість енергії.

Сульфур бере участь в утворенні тіолових груп, які легко окислюються, дисульфідних містків, які стабілізують структуру певних ділянок молекул білків. Сульфур – один з елементів, який бере участь у процесах знешкодженння токсичних речовин.

Фосфор широко представлений в організмі як у вільному стані, так і в поєднанні з різними речовинами (білками, жирами, вуглеводами). Він входить до складу фосфоліпідів, фосфопротеїнів, мононуклеотидів АТФ, ГТФ, є частиною буферної системи крові. Фосфор бере участь в активації різних сполук, в формуванні кісткової системи та зубів.

Жива матерія складається з речовин, що мають молекули дуже великих розмірів (макромолекули), завдяки чому вони мають одночасно і стабільність, і високу реакцыйну здатність. Такими сполуками є білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди, вуглеводи. З ними пов’язані усі життєво важливі процеси.

Не менш відповідальну роль в живій матерії грають вода і мінеральні речовини. Солі і вода складають біля 2/3 людського тіла. Велика частина мінеральних речовин приходиться на долю кісток, до складу яких входить не розчинна у воді сіль – фосфорнокислий кальцій. Рідини в організмі людини та тварин є розчинами електролітами. Вони забезпечують постійність осмотичного тиску у рідких фазах організму, кислотно-лужну рівновагу у тканинах. У цих процесах переважають катіони натрію і калію, аніони хлору, карбонати, фосфати.

Хімічні елементи, що входять до складу живих організмів, умовно ділять на три групи: *макро-, мікро- та ультрамікроелементи*. До *макроелементів* відносять ті хімічні елементи, вміст яких перевищує 0,001 % (О, С, Н, К, Са, N, Р, S, Мg, Na, Cl, Fе та ін.). Якщо вміст хімічного елементу в організмі складає від 0,001 до 0,000001 %, то його відносять до *мікроелементів* (Cu, Мn, Co та ін.). Елементи, що знаходяться в ще менших кількостях, називають *ультрамікроелементами* (Pb, V, Au, Hg та ін.).

*Вода.* За невеликим винятком (кістки, емаль зубів) вона є переважаючим компонентом в структурі клітини. Вода служить природним розчинником для багатьох речовин, а також дисперсійним середовищем, що відіграє важливу роль в колоїдній системі цитоплазми. Усі хімічні процеси в організмі протікають у водному середовищі, вода приймає безпосередню участь у багатьох біохімічних реакціях. Крім того вона виводить з організму різноманітні речовини. Про значення води для процесів життєдіяльності говорить той факт, що втрата даже п’ятої частини її неминуче призводить до загибелі.

**Біомолекули та їх функції**

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

**Нуклеїнові кислоти** (дезоксирибонуклеїнова (ДНК) і рибонуклеїнова (РНК)) – полімери, що складаються з нуклеотидів. До складу кожного нуклеотиду входять азотиста основа (похідні піримідину або пурину), пентоза (рибоза або дезксирибоза) та залишок фосфатної кислоти. У молекулі нуклеїнової кислоти нуклеотиди сполучені лінійно фосфодіефірними зв'язками. Нуклеїнові кислоти – це інформаційний банк, у якому містяться всі відомості про склад, розвиток і функціонування живих систем. Спадковий матеріал у них не тільки зберігається, а й активно реалізується під час процесів синтезу, розвитку організму, поділу клітин та розмноження.

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

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

Вуглеводи виконують різноманітні функції, основна серед яких – енергетична. За рахунок них забезпечується 50–60 % енергетичних потреб організму. Структурна роль в організмі людини характерна гетерополісахаридам (глікозаміногліканам) міжклітинної речовини. Олігосахаридні компоненти глікопротеїнів і гліколіпідів мембран утворюють центри розпізнавання біомолекул, забезпечують адгезію клітин при гістогенезі і морфогенезі, виконують роль антигенів. Пентози (рибоза і дезоксирибоза) входять до складу нуклеїнових кислот, коферментів-нуклеотидів. Із вуглеводів в організмі синтезуються інші сполуки, зокрема жири, замінні амінокислоти, стероїди.

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

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

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

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

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

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

**ЛЕКЦІЯ 2**

Тема: Ферменти

**1. Мета лекції**

а) навчальна

Сформувати поняття про ферменти як біологічні каталізатори. Пояснити будову і властивості ферментів, принципи класифікації та номенклатури ферментів. Розглянути особливості та механізми ферментативного каталізу, кінетику ферментативних реакцій. Ввести поняття активність ферменту, одиниці активності ферменту, роз'яснити принципи та методи визначення активності. Ввести поняття спеціфічність дії фермеентів, розглянути види специфічності, методи визначення специфічності дії. Ознайомити студенетів зі способами та механізмами регуляції активності ферментів, типами та механізмами інгібування. Навчити студентів аналізувати механізми регуляції ферментативних процессів як основи обміну речовин в організмі. Ознайомити студентів із основними напрямками розвитку медичної ензимології. Розглянути питання що до використовування ферментних тестів для діагностики органічних та функціональних пошкоджень органів та тканей, спадкових ензимопатій, а також що до застосування ферментів і модуляторів їх дії як лікарськіх препаратів.

Досягнення кінцевих цілей полягає у формуванні предметно-практичних знань, перелік яких визначено ОКХ.

**б) виховна**

Послідовне формування на основі конкретних даних професійно-орієнтованого світогляду і деонтологічних аспектів збереження індивідуального, сімейного та популяційного здоров'я на основі підвищення адаптаційних можливостей організму.

**2. Методологічна, загальноосвітня і професійна спрямованість лекції.**

Відповідно навчальній програмі та ОКХ, підкреслюється необхідність знання кожним бакалавром хімічного складу організму, основних метаболічних шляхів і принципів їх регуляції, будови ферментів і механізмів біологічного каталізу, кінетики ферментативних реакцій, принципів регуляції активності ферментів, основ клінічної ензимології з метою попередження захворювань, пов'язаних з порушенням регуляторних процесів. Також підкреслюється необхідность знання методів ензимодіагностики для своечасного виявлення патології та принципів ензимотерапії.

В аспекті професійної підготовки підкреслюється також оздоровчо - профілактичне значення організації раціонального харчування, контролю вмісту вітамінів і біогенних елементів в продуктах харчування.

3.**Граф логічної структури лекції**

4. **Характер зв´язку лектора з студентами.**

Під час викладання матеріалу лекції - активна участь студентів у засвоєнні знань у формі співробітництва викладача і студентів. Зворотній зв'язок - наприкінці лекції.

5. **Перелік питань, винесених на підсумковий контроль**.

1. Ферменти:визначення, властивості ферментів як біологічних каталізаторів.

2. Класифікація та номенклатура ферментів, характеристика окремих класів ферментів.

3. Будова та механізми дії ферментів. Активний та алостеричні (регуляторні) центри.

4. Кофактори та коферменти. Будова та властивості коферментів, вітаміни як попередники в біосинтезі коферментів.

5. Коферменти. Типи реакцій, які каталізують окреми класи ферментів.

6. Ізоферменти, особливості будови та функціонування, значення в діагностиці захворювань.

7. Механізм дії та кінетика ферментативних реакцій: залежність швидкості реакції від концентрації субстрату, рН та температури

8. Механізми регуляції активності ферментів. Алостеричні ферменти, ковалентна модіфікація ферментів. Активатори та інгібітори ферментів: приклади та механізм дії.

9. Типи інгибування ферментів. Приклади.

10. Загальне уявлення про ензимопатії та причини їх виникнення.

11. Ензимодіагностика патологічних прлцесів та захворювань.

12. Ензимотерапія – застосування ферментів, їх активаторів та інгібиторів в медицині.

13. Принципи та методи виявлення ферментів у біооб'єктах. Одиниці виміру активності ферментів.

**6. План і організаційна структура лекції.**

**6.1. Підготовчий етап (актуальність теми, мотивація її вивчення, мета).**

**Актуальність.** Живий організм характеризується вищим ступенем впорядкованості складових його інгредієнтів і унікальною структурною організацією, що забезпечує різноманіття біологічних функцій. В цій структурно-функціональній єдності організмів, що становить суть життя, білки відіграють найважливішу роль, незамінну іншими органічними сполуками. Специфічною групою білків є ферменти - біологічні каталізатори. Найважливішою властивістю живого організму є обмін речовин основою молекулярних механізмів якого є ферменти. Ключова роль ферментів в обміні речовин з'явилася причиною виділення специфічного напряму в біохімії - ензимологія.

Теоретичні та практичні досягнення ензимології послужили основою для виділення напрямку - клінічна ензимологія. В даний час ферменти широко застосовуються як медикаментозні препарати, визначення активності ферментів використовується для ранньої діагностики багатьох захворювань, для виявлення спадкової патології, для оцінки ефективності терапії. Тому кожен бакалавр повинен добре знати будову і властивості ферментів, механізми ферментативних реакцій, способи регуляції активності ферментів.

**Мета:**

Сформувати поняття про метаболічні шляхи, основи біокаталізу, будову і властивості ферментів, особливості будови та функціонування ізоферментів, мультіферментних комплексів, класифікацію ферментів, механізми та кінетику ферментативних реакцій, регуляцію активності ферментів, принципи та методи виявлення ферментів у біооб'єктах. Ознайомити студентів с сучасними уявленнями про ензимопатії та причини їх виникнення, методи ензимодіагностики патологічних процесів і захворювань, застосування ферментів, їх активаторів та інгібіторів в медицині.

**6.2. Основний етап (послідовність викладу лекційного матеріалу)**

- Формування понять про метаболічні шляхи, основи біологічного каталізу, роль каталізу у функціонуванні організму як єдиної системи.

- Ферменти-біологічні каталізатори. Будова і властивості ферментів. Механізм ферментативних реакцій. Кінетика ферментативних реакцій.

-Кофактори та коферменти. Будова та властивості коферментів, вітаміни як попередники в біосинтезі коферментів. Типи реакцій, які каиализують окремі класи коферментів.

-ізоферменти, особливості їх будови та функціонування.

- механізм регуляції активності ферментів, алостеричні ферменти, активатори та інгібітори ферментів, типи інгібування ферментів.

- основи і методи ензимодіагностики патологічних процесів та захворювань, ензимотерапія.

**6.3. Заключний етап (резюме, відповіді на запитання студентів. Завдання для самопідготовки.)**

**7. Оснащення лекції -**мультимедійне обладнання.

**8. Тези лекції.**

**8.1 .. Підготовчий етап.**

Викладаються основні положення, що розкривають актуальність теми, необхідність знання кожним бакалавром будови і властивостей ферментів, механізмів ферментативних реакцій, кінетики ферментативних реакцій, механізмів регуляції активності ферментів, основ клінічної ензімології.

**Зміст навчання.**

- Метаболічні шляхи.

- Поняття про біологічний каталіз.

- Ферменти-біологічні каталізатори. Будова ферментів.

- Ізоферменти. Мультиферментні комплекси.

-Загальні властивості ферментів.

- Механізм ферментативних реакцій.

-Кінетика ферментативних реакцій.

-Регуляція активності ферментів. Активатори, інгібитори, типи інгибування ферментів.

**8.2 Основний етап - виклад лекційного матеріалу.**

Основні положення регуляції обміну речовин.

**-Основи біологічного каталізу**. Роль каталізу в організмі. Ферменти - біологічні каталізатори. Коротка історія ензимології. Спільні та відмінні риси біологічного та хімічного каталізу.

- Загальна характеристика ферментів як біологічних каталізаторів.

Специфічність. Субстратна специфічність і її види. Каталітична ефективність. Лабільність ферментів. Здатність ферментів до ренуляціі. Класифікація та номенклатура ферментів (робоча назва, класи ферментів, систематична назва, міжнародна нумераційна класифікація).

Кофактори: роль металів у приєднанні субстрату в активному центрі ферменту, іони металів - стабілізатори молекули субстрату, іони металу - стабілізатори активного центру ферментів, роль металів в ферментативном каталізі (участь у електрофільному каталізі, участь в окисно-відновних реакціях, участь в ренуляціі активності ферментів ).

Коферменти. Роль у механізмі каталізу. Сполуки, що відносяться до коферментів.

Ізоферменти. Мультиферментний комплекси.

**Механізм дії ферментів.**

Енергетичні зміни при хімічних реакціях.

-Етапи ферментативного каталізу.

-Молекулярні механізми ферментативного каталізу (кислотно-основний каталіз, ковалентний каталіз). Мультісубстратні реакції (механізм пінг-понг, послідовний механізм).

**Основи кінетики ферментативних реакцій.**

- Активність ферментів, методи вимірювання, одинці вимірювання активності.

- Залежність швидкості ферментативної реакції від кількості ферментів.

-Залежність щвидкості ферментативних реакцій від температури середовища.

-Залежність швидкості ферментативних реакцій від кількості субстрату.

-Залежність швидкості ферментативних реакцій від рН середовища.

-константа Михаелиса – Ментена, ії значення.

**Інгибування ферментативної активності**.

- Поняття що до інгиибиторів.

- Зворотне інгибування.

- Конкурентне інгибування, кінетична залежність лікарскіх препаратів як конкурентних інгибиторів.

- Неконкурентне інгибування, кінетична залежність.

-Незворотне інгибування. Спеціфічні та неспецифічні інгибитори. Незворотні інгибитори як лікарські препарати.

**Регуляція метаболічних процесів**.

- Організація хімічних реакцій в метаболічні шляхи. Структура метаболічних шляхів. Органоспеціфичність. Компартменталізація.

- Принципи регуляції метаболичних шляхів. Регуляція кількості молекул фермента у клітині. Регуляція швидкісті ферментативних реакцій доступністью субстрата та кофермента. Регуляція каталитичної активності ферментів: аллостерична, за допомогою білок-білкової взаємодії, шляхом фосфорілювання/дефосфорілювання, частковим протеолізом. Особливості будови та функціонування аллостеричних ферментів.

**Клінична ензимологія**.

- Основні етапи розвитку науки. Предмет, методи, задачі кліничної езимології. Місце кліничної ензимології в системі вищої медичної освіти.

- Ензимопатії. Причини винекнення ензимопатій. Спадкові ензимопатії, методи їх визначення. Порушення утворення кінцевих продуктів (на прикладі альбінізму). Кліничні прояви накопичення субстратів – попередників (на прикладі алкаптонурії). Порушення створення кінцевих продуктів та накопичення субстратів – попередників (на прикладі хвороби Гірке).

- Ензимодіагностика. Використування фермепнтних тестів у діагностиці органічних та функціональних пошкоджень органів. Індикаторни та органоспеціфичні ферменти, приклади. Ізоферменти, визначення їх активності у діагностиці хвороб. Експресс-тести визначення активності ферментів у кліничної практиці.

- Застосування ферментів і модуляторів їх дії як лікарскіх препаратів. Застосування ферментів як лікарскіх препаратів у кардіології, гастроентерології, хірургії, стоматології.

**8.3 Заключний етап.**

Резюме лекції. На основі конкретних даних лекції підкреслюється необхідність вивчення курсу «біохімія» в системі професійної підготовки лікаря, необхідність знань структури ферментів механізмів їх дії, методів регуляції активності в професійній діяльності лікаря.

Відповіді на запитання студентів.

Завдання для самопідготовки.

**9. Література.**

1.Губський Ю.І. Біологічна хімія// Київ-Винниця.-Ізд-во: «Нова книга».-2009.-

663 с.

2.Солвей Дж.Г. Наглядная медицинская биохимия // Москва-Изд-во:Гэотар Медиа.-2014.-166 с.

3. Біохімія / за ред. проф. Загайка А.А., проф Александрової К.В..// Харків: вид Форд.-2014.-734 с.

4. Березов Т.Т. , Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.// Москва: Медицина.-1998.-704 с.

Методичну розробку лекції підготував

Горбач Тєтяна Вікторівна

Методична розробка переглянута і затверджена на засіданні кафедри:

З доповненням (змінами)--------------------------------------------------------------------------

Завідувач кафедри Наконечна О.А.

**.Граф логічної структури лекції**

Ферменти:

В.Клінічна ензімологія. Предмет, задачі, сучасні напрямки розвитку, місце в системі вищої медичної освіти.

Б. Механізм дії ферментів. Односубстратні реакції. Мультісубстратні реакції..

А. Основи біокаталізу.. Ферменти – біологічні каталізатори. Будова ферментів.. Класифікація ферментів

1. Визначення активності ферментів у діагностиці патологічних станів та хвороб. Ензімопатії, їх діагностика

1. Кінетика ферментативних реакцій. Константна Міхаеліса, ії значення

1. Загальні властивості ферментів. Активність ферментів, способи визначення активності, одиниці вимірювання активності.

2. Ензімотерапія. Застосування ферментів і модуляторів їхдії як лікарських препаратів..

2Способи регуляції активності ферментів. Інгібітори, типи інгибування. Активатори.

2.Ізоферменти. Мультіферментні комплекси. Принципи та методи виявлення ферментів у біооб'єктах..

**Лекція 3**

**Тема:**  ''Біохімія вітамінів ''

1**. Мета лекції:**

а) навчальна: дати сучасне уявлення про місце і роль вітамінів в метаболічних процесах людського організму; розглянути загальнобіологічні властивості вітамінів, а також біологічну роль окремих представників цього класу органічних речовин, з'ясувати метаболічні порушення при гіповітамінозах і гіпервітамінозах.

б) виховна: формувати і розвивати науково-професійне мислення студента, а також самостійну творчо-пошукову діяльність, формувати становлення професійної культури майбутнього спеціаліста.

2. **Методологічна, загальноосвітня і професійна спрямованість лекції.**

Формування спрямованої основи знань для подальшого засвоєння студентами-бакалаврами нового навчального матеріалу. Показати, що вміння інтерпретувати значення вітамінів в метаболічних процесах дозволить майбутньому спеціалісту застосувати ці знання для розуміння молекулярних основ різноманітних патологій.

3. **Графологічна структура лекції (дивись додаток 1).**

4. **Характер зв'язку лектора зі студентами (активну участь їх, з точки зору проблемності викладу навчального матеріалу).**

Під час викладу лекційного матеріалу активізація студентів може бути достігнута прі наступних умовах:

-лекція перетворюється в процес, який спрямований до кожного студента;

- бажання отримати відповіді на поставлені лектором питання посилює увагу студентів;

- питання, в основному, повинні мати проблемний характер і сприяти створенню проблемної ситуації, що забезпечить процес творчого мислення студентів.

5. **Перелік питань, винесених на підсумковий контроль**

1. Історія відкриття вітамінів, роль вчених у розвитку вітамінології.

2. Загальна характеристика вітамінів, їх роль в організмі людини.

3. Загальна характеристика авітамінозів, їх класифікація, причини виникнення.

4. Особливості всмоктування жиророзчинних вітамінів у шлунково-кишковому тракті.

5. Вітаміни групи А і β-каротини: структура, участь в обміні речовин; джерела, добова потреба для ретинолу і β-каротинів; гіпо- , та гіпервітамінози.

6. Вітаміни групи Е: структура, участь в обміні речовин; джерела, добова потреба, симптоми недостатності.

7. Вітаміни групи К: структура, участь у системі згортання крові; джерела, добова потреба. Аналоги і антагоністи вітаміну К як лікарські препарати.

8. Вітаміни групи Д: структура, механізм дії в обміні кальцію і фосфатів; джерела, добова потреба. Гіповітаміноз у дітей і дорослих.

9. Вітамін В1 (тіамін): будова, біологічні властивості, механізм дії, роль в обміні речовин, джерела, добова потреба, симптоми недостатності.

10. Вітамін В2 (рибофлавін): будова, біологічні властивості, механізм дії, роль в обміні речовин, джерела, добова потреба, симптоми недостатності. 11. Вітамін В3 (пантотенова кислота): будова, біологічні властивості, механізм дії, роль в обміні речовин, джерела, добова потреба, симптоми недостатності.

12. Вітамін РР (нікотинова кислота, нікотинамід, ніацин): будова, біологічні властивості, механізм дії, роль в обміні речовин, джерела, добова потреба, симптоми недостатності.

13. Вітамін В6 (піридоксин): будова, біологічні властивості, механізм дії, роль в обміні речовин, джерела, добова потреба, симптоми недостатності.

14. Вітамін Вс (фолієва кислота): будова, біологічні властивості, механізм дії, роль в обміні речовин, джерела, добова потреба, симптоми недостатності.

15. Вітамін В12: (кобаламін): будова, біологічні властивості, механізм дії, роль в обміні речовин, джерела, добова потреба, симптоми недостатності.

16. Вітамін С (аскорбінова кислота): будова, біологічні властивості, механізм дії, роль в обміні речовин, джерела, симптоми недостатності.

17. Вітамін Р (флавоноїди): будова, біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.

6. **План та організаційна структура лекції.**

6.1. Підготовчий етап (вступна частина):

- вітання лектора зі студентами;

- з'ясування зв'язку між пройденим навчальним матеріалом і новою інформацією, визначити її місце і роль в системі навчального курсу;

- повідомлення теми лекції, створення позитивного настрою на її вивчення;

- визначення основних питань лекції;

- виділення основних питань лекції в зв'язку з майбутньою спціальністю.

6.2. Основний етап (послідовність викладу лекційного матеріалу):

- введення;

- актуальність теми;

- визначення поняття '' вітаміни '', класифікація і номенклатура вітамінів;

- ввести поняття '' вітаміноподібні речовини '' і '' антивітаміни '';

- загальнобіологічні властивості вітамінів;

- причини виникнення і види вітамінної недостатності;

- розглянути індивідуально вітаміни жиророзчинного (А, Д, Е, К) і водорозчинного (В1, В2, В3, В5, В6, В9, В12, С, Р, Н) ряду;

- приділити особливу увагу коферментної функції вітамінів, як однієї з головних.

6.3. Заключний етап:

- резюме (акцентування логічних висновків про основні поняття і положення, які розглядалися);

- відповіді на запитання студентів;

- завдання для самопідготовки.

7. **Оснащення лекції**.

Лекція проводиться з використанням схем, таблиць, малюнків, але можна використовувати і мультимедійну техніку, тому що візуальна інформація позитивно впливає на процес сприйняття у зв'язку з наданням можливості об'єднати образ і слово. Наочний матеріал підвищує увагу і інтерес студентів.

8. **Повний виклад лекції.**

**Вступ**

Відкриття вітамінів було пов'язано з вивченням ролі харчових речовин у життєдіяльності організму. У 1880 році російський вчений Н.І. Лунін вперше довів, що крім відомих складових частин їжі: білків, жирів, вуглеводів, води і мінеральних речовин - потрібні якісь додаткові фактори, без яких організм не може нормально існувати. За пропозицією польського дослідника К. Функа, який проводив досліди по виділенню з рисових висівок активного початку (1911-1912), ці додаткові фактори їжі були названі вітамінами (у дослівному перекладі «аміни життя»), оскільки виділена їм з рисових висівок речовина містила аміногрупу. З тих пір термін вітаміни укорінився в науці, хоча в хімічній структурі багатьох з них відсутня аміногрупа і взагалі азот.

**Актуальність теми** (біомедичне значення).

Значення вітамінів для нормальної життєдіяльності організму не викликає сумнівів. Вітаміни є складовим компонентом складних ферментів, утворюючи небілкову частина ферменту - кофермент. Без коферменту складний фермент не може функціонувати, оскільки кофермент, як правило, безпосередньо контактує з субстратом і є переносником електронів, атомів або груп атомів (аміногруп, метильніх груп та ін.), тим самим беручи участь у каталізі певних типів метаболічних реакцій. Знання участі вітамінів в метаболічних процесах необхідно для подальшого вивчення метаболізму органів і тканин в курсі біохімії, а також при вивченні клінічних дисциплін. Вітаміни образно називають полум'ям життя, так як життя без вітамінів неможлива.

**Основна частина лекції**

1.**Загальна характеристика вітамінів**

Згідно з класичним визначенням, вітаміни - це необхідні для нормальної життєдіяльності низькомолекулярні органічні речовини, які не синтезуються організмом даного виду або синтезуються в кількості, недостатній для забезпечення життєдіяльності організму.

Вітаміни необхідні для нормального протікання практично всіх біохімічних процесів в нашому організмі. Вони забезпечують функції залоз внутрішньої секреції, тобто вироблення гормонів, підвищення розумової та фізичної працездатності, підтримують стійкість організму до впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища та ін.

Джерелом вітамінів у людини служать їжа і кишкові бактерії. Останні самі синтезують багато вітамінів і є важливим джерелом їх надходження в організм.

Окремі вітаміни (наприклад, вітаміни Д, К, Е) об'єднують групу речовин, близьких за хімічною будовою і надають однаковий за характером, але як правило різний за силою вплив на організм. Такі речовини називають вітамерами, наприклад, Д2, Д3, Д4 - це вітамери вітаміну Д.

Деякі вітаміни містяться в їжі у вигляді попередників - провітамінів, з яких наш організм синтезує біологічно активні форми вітамінів. Як приклад можна привести вітамін А, значна частина якого синтезується тканинами організму з каротину - провітаміну А, який ми отримуємо з продуктами рослинного походження.

Вживаючи повноцінну, збалансовану їжу, ми як правило отримуємо всі вітаміни в достатній кількості. Вживати ж вітамінні препарати буває необхідно у випадках, коли надходження вітамінів з їжею недостатньо (взимку та навесні, коли в нашому раціоні не вистачає свіжих овочів і фруктів; при знаходженні в крайніх кліматичних зонах; при дотриманні суворої дієти і т. п.), а також при деяких фізіологічних станах, при яких потреба у вітамінах підвищена (при важких фізичних навантаженнях, у період вагітності та годування груддю, при деяких захворюваннях та ін.).

2. Класифікація та номенклатура вітамінів.

Сучасна класифікація вітамінів не є досконалою. Вона заснована на фізико-хімічних властивостях (зокрема, розчинності) або на хімічній природі.

За фізико-хімічними властивостями вітаміни діляться на дві групи: жиророзчинні та водорозчинні. Для позначення кожного з цих двох груп вітамінів існує буквене позначення, хімічна і фізіологічна назва.

**Жиророзчинні вітаміни**

Вітамін А (ретинол; антиксерофтальмічний).

Вітамін Д (кальциферол; антирахітний вітамін).

Вітамін Е (токоферол; вітамін розмноження).

Вітамін К (філохінон; антигеморагічний).

**Водорозчинні вітаміни**

Вітамін В1 (тіамін; антиневритний вітамін).

Вітамін В2 (рибофлавін).

Вітамін В6 (піридоксин; антидерматитний).

Вітамін В12 (цианкобаламін; антианемічний вітамін).

Вітамін РР (ніацин; антипелагричний вітамін).

Вітамін Н (біотин; анти себорейний вітамін).

Вітамін С (аскорбінова кислота; антискорбутний).

**3.Загальнобіологічні властивості вітамінів**

1.В організмі вітаміни не утворюються, їх біосинтез здійснюється поза організмом людини (виняток - віт.РР і віт.Д).

2. Вітаміни не є пластичним матеріалом.

3. Вітаміни не служать джерелом енергії.

4.Вітаміни необхідні для всіх життєвих процесів і біологічно активні вже в малих кількостях.

5. При надходженні в організм вони впливають на біохімічні процеси, що протікають в будь-яких тканинах і органах, тобто вони не специфічні по органам.

**4. Порушення балансу вітамінів в організмі**

**Нестача вітамінів**

Недолік в організмі вітамінів (одного або декількох) спостерігається досить часто. Залежно від ступеня нестачі вітамінів виділяють два основних стану вітамінної недостатності: гіповітаміноз і авітаміноз.

**Авітаміноз** виникає при повній відсутності або дуже значної нестачі вітаміну (одного - моноавітаміноз або декількох - поліавітаміноз). **Гиповітамінозом** називають клінічно або біологічно виявляючу часткову нестачу вітаміну (одного - моногіповітаміноз або декількох - полігіповітаміноз).

Загальна для всіх гіповітамінозів і авітамінозів проява - затримка росту молодого організму. Крім того при недостатності кожного з вітамінів характерні свої симптоми порушень обміну речовин і функцій, за якими, власне, і визначають брак якого ж вітаміну виник.

Гіповітамінози можуть спостерігатися протягом тривалого часу, декількох місяців і навіть років. При гіповітамінозі у хворого спостерігаються порушення обміну речовин і регуляторних функцій, але стан протягом тривалого часу залишається стабільним. Авітамінози ж у більшості випадків досить швидко призводять до важких форм хвороб, характерних для недостатності даного вітаміну.

Виділяють **екзогенні** та **ендогенні** причини виникнення вітамінної недостатності. **До екзогенних відносять:**

1. Нестача вітамінів в їжі (так звана аліментарна недостатність), яка може виникати при недостатньому або нераціональному, одноманітному харчуванні, а також при вживанні продуктів, які неправильно зберігалися, або приготованих з грубими порушеннями правил кулінарної обробки, що призводить до руйнування вітамінів.

2. Порушення складу кишкової мікрофлори (дисбактеріоз), що виникає найчастіше при тривалому застосуванні сильнодіючих лікарських препаратів (антибіотиків, сульфаніламідів і подібних).

До ендогенних причин появи вітамінної недостатності відносяться різноманітні фактори, що призводять до порушень обміну або до підвищеної потреби організму у вітамінах. **Основні з них:**

- порушення всмоктування та транспорту вітамінів;

- порушення біохімічних процесів синтезу активних форм вітамінів і коферментів;

- прискорений розпад вітамінів;

- фізіологічні стани, що викликають підвищену потребу у вітамінах (важкі фізичні навантаження, зростаючий організм, вагітність, годування грудьми, деякі захворювання).

**Гіпервітаміноз**

Організм людини може страждати не тільки від нестачі вітамінів, але і від їхнього надлишку. Такий стан називається гіпервітаміноз, або вітамінна інтоксикація. Гіпервітаміноз характерний для жиророзчинних вітамінів. Неодноразово описані випадки виникнення гіпервітамінозів А і Д. Що стосується інших вітамінів, то для них можливість розвитку гіпервітамінозу точно не встановлена. Втім, надмірне споживання будь-яких вітамінів, навіть тих, які не викликають гіпервітаміноз, може призвести до неприємних наслідків. Таким як шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції та ін.

Основні причини виникнення гіпервітамінозу - надмірне споживання продуктів, багатих відповідним вітаміном (наприклад, печінки білого ведмедя, моржа або кита, містять вітамін А в дуже великих кількостях) або передозування вітаміновмісних препаратів.

Гіпервітамінози проявляються симптомами, характерними і для більшості інших інтоксикацій: втрата апетиту, розлад моторної функції шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, пронос або запор), сильні головні болі і болі в животі, підвищена збудливість нервової системи, випадання волосся, лущення шкіри обличчя і тіла.

Найчастіше гіпервітаміноз протікає гостро у важких випадках може закінчитися летальним результатом. Рідше спостерігається хронічний гіпервітаміноз, який може розвинутися при невеликій за кількістю, але тривалою за часом передозуванні вітаміну.

**5.Біологічна роль окремих жиророзчинних вітамінів**

**Вітамін А** (ретинол, антиксерофтальмічнй)

**Джерела**

З харчовими продуктами в організм надходять як вітамін А, так і каротиноїди - речовини схожі з ним за будовою.

Вітамін А містять: риб'ячий жир, печінка морських риб, печінка великої рогатої худоби, жирномолочні продукти, жовток яєць;

Каротиноїди є в моркві, червоному перці, томатах, обліпихи.

Добова потреба: 1,0 - 2,5 мг

Біохімічні функції:

- антиоксидантна;

- регуляція експресії генів;

- участь у фотохімічному акті зору.

**Причини гіповітамінозу**

Крім харчової недостатності, причиною гіповітамінозу А може бути:

а) брак вітамінів Е і С, що захищають ретинол від окислення;

б) гіпотиреоз;

в) залізодефіцит, тому що в кишечнику і печінці перетворення каротиноїдів в вітамін каталізують залізовмісні ферменти, що активуються тиреоїдними гормонами.

**Клінічна картина**

1. Порушення темнової адаптації - куряча сліпота.

2. Затримка росту, схуднення, виснаження.

3. Специфічні ураження очей, слизових оболонок, шкіри.

Шкіра : гіперкератоз (патологічне зроговіння шкіри, сухість та лущення).

Очі : зроговіння епітелію слізного каналу (ксерофтальмія) призводить до його закупорці, що породжує сухість рогової оболонки і її запалення,- виникає кератомаляція, - набряк і розм'якшення рогової оболонки.

Слизові оболонки : через зниження синтезу глікопротеїнів і порушення бар'єрної функції слизових оболонок відбувається ураження епітелію ШКТ, дихальних шляхів і сечостатевої системи (також порушення сперматогенезу).

**Гіпервітаміноз**

Надмірний прийом вітаміну А з вітамінними препаратами і, рідше, з їжею.

Клінічна картина

Гостре отруєння супроводжується головним болем, нудотою, слабкістю, може підвищитися температура.

Основна роль вітаміну **Д** в організмі людини - регуляція рівня іонів кальцію і фосфору в крові. Ця регуляція заснована на наступних процесах, що відбуваються за безпосередньої участі вітаміну **Д**:

- транспорт іонів кальцію і фосфатів через епітелій слизової оболонки тонкого кишечника (інакше кажучи, забезпечення їх всмоктування в тонкому кишечнику);

- мобілізація кальцію з кісткової тканини;

- реабсорбція кальцію і фосфору в ниркових канальцях.

Добова потреба у вітаміні для дітей - 12 -25 мкг, для дорослих - в десятки разів менше. При нестачі вітаміну **Д** розвивається таке захворювання, як рахіт. При рахіті загальмовані всі процеси, регульовані вітаміном **Д**, тобто кальцій і фосфор не засвоюються організмом, навіть коли людина отримує їх з їжею в більш ніж достатніх кількостях. Як наслідок, знижується рівень кальцію і фосфору в крові, порушується мінералізація кісток, тобто не відбувається відкладення мінералів, необхідних для нормального росту і міцності кісток. Тому у страждаючих на рахіт спостерігається деформація кісток скелета (кінцівок, черепа, грудної клітки).

Недостатність вітаміну **Д** може спостерігатися і при нормальной його кількості в їжі. Це відбувається при деяких захворюваннях печінки і нирок - тих органів, в яких утворюються активні форми вітаміну **Д**.

При прийомі надлишкових кількостей вітаміну **Д** розвивається гіпервітаміноз **Д**, який протікає гостро, з болями в животі, нудотою, блювотою, проносами або запорами, головним болем, болями в кістках і м'язах. Розвивається вітамінна інтоксикація, відбувається демінералізація кісток. Що призводить до їхніх переломів. Різко підвищується рівень кальцію і фосфору в крові, що призводить до кальцифікації внутрішніх органів (легень, нирок, судин та ін.).

Джерела вітаміну **Д** для людини: печінка риб, яловича печінка, молоко, вершкове масло, дріжджі.

**Вітамін К** (філохінон ; антигеморагічний).

До теперішнього часу у людини виявлено 14 **віт. К-**залежних білків, що грають ключові ролі в регулюванні фізіологічних процесів. Наприклад, **віт.К** є коферментом ферментів печінки, що здійснюють Y-карбоксилювання глутамінової кислоти у складі білкової ланцюга.

Завдяки своїй функції **віт.К** забезпечує:

1.Синтез факторів згортання крові в печінці - Крістмаса (фIX), Стюарта (ФГ), проконвертина (фVII), протромбіну (ФII).

2. Синтез протеїну С і протеїну S, що беруть участь в антизгортальної системі крові.

3. Синтез білків кісткової тканини, наприклад, остеокальцину.

**Гіповітаміноз**

Виникає при придушенні мікрофлори ліками, особливо антибіотиками. При захворюваннях печінки і жовчного міхура.

Клінічна картина

Спостерігається кровоточивість, зниження згортання крові, легке виникнення підшкірних гематом.

Джерела: капуста, кропива, горобина, шпинат, печінка.

**Вітамін Е** (токоферол; вітамін розмноження).

Джерела: рослинні олії, пророслі зерна пшениці, бобові, яйця.

Сут. Потреба: 20-50 мг

**Біохімічні функції**

Вітамін, вбудовуючись в фосфоліпідний бішар мембран, виконує антиоксидантну функцію, тобто перешкоджає розвитку перекисного окислення ліпідів. При цьому:

1.Лімітує вільно радикальні реакції в швидкорозмножуючихся клітинах - слизові оболонки, епітелій, клітини ембріона. Цей ефект лежить в основі позитивної дії вітаміну в регуляції репродуктивної функції у чоловіків і жінок.

2. Захищає вітамін А від окислення, що сприяє прояву рістстимулюючої активності вітаміну А.

3. Захищає жирно кислотні залишки мембранних фосфоліпідів і, отже, будь-які клітинні мембрани від перекисного окислення.

**Гіповітаміноз**

Крім харчової недостатності і порушення всмоктування жирів, причиною гіповітамінозу **Е** може бути недолік аскорбінової кислоти, що захищає токоферол від окислення.

**Клінічна картина**

Знижена стійкість і гемоліз еритроцитів in vivo, анемія, збільшення проникності мембран, м'язова дистрофія. Слабкість.

**Біологічна роль деяких водорозчинних вітамінів**

**Вітамін В1** (тіамін, антіневрітний).

Джерела: чорний хліб, злаки, горох, квасоля, м'ясо, дріжджі.

Сут. Потреба: 2,0-3,0 мг

**Метаболізм**

Всмоктується в тонкому кишечнику у вигляді вільного тіаміну. Вітамін фосфорилюється безпосередньо в клітці-мішені.

**Біохімічні функції**

1.Входить до складу тіаміндифосфату (ТДФ), який є коферментом:

а) ферменту транскетолази пентозофосфатного шляху в якому утворюється рибоза, необхідна для синтезу нуклеїнових кислот ДНК і РНК, і НАДФН, використовуваний в реакціях синтезу речовин;

б) ферментів піруватдегідрогенази і **α**-кетоглутаратдегидрогенази, які беруть участь в енергетичному обміні.

2. Входить в нервовій тканині в сотав тіамінтрифосфату (ТТФ), бере участь у передачі нервового імпульсу.

3. Інші похідні вітаміну є інгібіторами моноаміноксидази, що сприяє пролонгованої дії катехоламінів в ЦНС.

**Гіповітаміноз**

Причиною може служити нестача в їжі, а також надлишок алкоголь-вмісних напоїв або вуглеводних продуктів харчування, які підвищують потребу у вітаміні.

**Клінічна картина**

Хвороба «бери-бери» - порушення метаболізму травної, серцево-судинної та нервової систем через недостачу енергетичного та пластичного обміну.

З боку нервової тканини спостерігаються:

- поліневрити,

- енцефалопатія.

З боку серцево-судинної системи відзначається порушення серцевого ритму, болі в серці і підвищення його розмірів.

У ШКТ порушується секреторна і моторна функція, виникає атонія кишечника і запори, зникає апетит, зменшується кислотність шлункового соку.

**Вітамін В2** (рибофлавін).

Джерела: м'ясні продукти, печінка, нирки, дріжджі. Також вітамін утворюється кишковими бактеріями.

Сут .потреба: 2,0-2,5 мг

**Метаболізм**

У кишечнику рибофлавін звільняється з харчових ФМН і ФАД і дифундує в кров. У слизовій кишечника та інших тканин знову утворюється ФМН і ФАД.

**Біохімічні функції**

Кофермент оксидоредуктаз - забезпечує перенесення двох атомів водню в окисно-відновних реакціях.

Вітамін містять:

1. Дегідрогенази енергетичного обміну - піруватдегідрогеназа (окислення ПВК), **α**-кетоглутаратдегидрогенази і сукцинатдегідрогеназа (ЦТК), **ацил-КоА**-дегидрогеназа (окислення жирних кислот), мітохондріальна **α-**гліцеролфосфатдегідрогеназа (човникова система);

2. Оксидази, окислюють субстрати за участю молекулярного кисню (пряме окислювальне дезамінування амінокислот).

**Гіповітамінози**

Причина: харчова недостатність, зберігання харчових продуктів на світлі, алкоголізм і порушення ШКТ.

**Клінічна картина**

У першу чергу страждають високоаеробні тканини - епітелій шкіри і слизових. Проявляється як сухість ротової порожнини, губ і рогівки.

**Вітамін РР** (В5; ніацин; антіпелагричнй вітамін).

Джерела: печінка, м'ясо, риба, бобові, гречка, чорний хліб. Синтезується в організмі з триптофану.

Сут. Потреба: 15-25 мг

Існує у вигляді нікотинової кислоти або нікотинаміду. Його коферментними формами є НАД і НАДФ.

**Біохімічні функції**

Перенесення гідрид-іонів (атом водню і електрон) в окисно-відновних реакціях.

Завдяки перенесенню гідрид-іона вітамін забезпечує наступні завдання:

1. Метаболізм білків, жирів і вуглеводів. Оскільки НАД і НАДФ служать коферментами більшості дегідрогеназ, то вони беруть участь в реакціях:

- при синтезі і окисленні жирних кислот;

- при синтезі холестерину;

- обміну глутамінової кислоти та ін. амінокислот;

- обміну вуглеводів( ПФШ, гліколіз);

- окислювального декарбоксилювання ПВК;

- цикла Кребса.

2. НАД виконує регуляторну функцію, оскільки є інгібітором деяких реакцій окиснення, наприклад в ЦТК.

3. Захист від вільних радикалів - НАДФН є необхідним компонентом антиоксидантної системи клітини

**Гіповітаміноз**

Причина: харчова недостатність ніацину і триптофану. Синдром Хартнупа.

**Клінічна картина**

Дерматит, специфічний для цього гіповітамінозу, отримав назву «пелагри» (шершава шкіра). Проявляється як синдром 3-х **Д**: дерматит, діарея, деменція.

Лікарські форми: нікотинамід і нікотинова кислота.

**Вітамін В3** (пантотенова кислота).

Джерела: будь-які харчові продукти, особливо бобові, дріжджі, тваринні продукти.

Сут. Потреба: 10-15 мг

Коферментними формами вітаміну є КоА і 4-фосфопантетеін.

**Біохімічні функції**

Коферментна форма вітаміну КоА не пов'язана з яким-небудь ферментом міцно, він переміщається між різними ферментами, забезпечуючи перенесення ацильних (у тому числі і ацетилових) груп:

1. В реакціях енергетичного окислення глюкози і радикалів амінокислот, наприклад у роботі ферментів піруватдегідрогенази, **α**-кетоглутаратдегидрогенази, в ЦТК.

2. Як переносник ацильних груп при окисленні жирних кислот і в реакціях синтезу жирних кислот.

3. В реакціях синтезу ацетилхоліну і глікозаміногліканів, утворенні гіпурової кислоти і жовчних кислот.

**Гіповітаміноз**

Причина: харчова недостатність

**Клінічна картина**

Виявляється у вигляді педіолалгіі (ерітромелалгії) - поразка малих артерій дистальних відділів нижніх кінцівок, симптомом є печіння в стопах.

**Вітамін В6** (піридоксин; антидерматитний вітамін).

Джерела: злаки, бобові, дріжджі, печінка, нирки, м'ясо, також синтезується кишковими бактеріями.

Сут. потреба: 1,5 - 2,0 мг

Вітамін існує у вигляді піридоксину. Його коферментними формами є піридоксальфосфат і піридоксамінфосфат.

**Біохімічні функції**

1. Є коферментом фосфорілази глікогену, бере участь у синтезі гема.

2. Найбільш відома коферментна функція піридоксина - перенесення аміногруп і карбоксильних груп в реакціях метаболізму амінокислот.

Кофермент декарбоксилаз, бере участь у синтезі біогенних амінів з амінокислот - серотоніну, гістаміну, ГАМК.

Кофермент амінотрансфераз, що переносять аміногрупи між амінокислотами і кетокислотами.

**Гіповітаміноз**

Причина: харчова недостатність, зберігання продуктів на світлі, використання ряду ліків, алкоголізм.

**Клінічна картина**

Підвищена збудливість ЦНС, епілептиформні судоми, поліневрити, набряки, анемії.

**Вітамін В12** (кобаламін, антианемічний вітамін).

Джерела: печінка, риба, нирки, м'ясо, також синтезується кишковою мікрофлорою.

Сут. потреба: 2,5-5,0 мкг

Для всмоктування необхідний внутрішній фактор Касла - глікопротеїн, який синтезується обкладувальними клітинами шлунка.

**Біохімічні функції**

**Віт. В12** бере участь у двох видах реакцій - реакції ізомеризації і метилування.

1. Основою ізомеризуючої дії вітаміну В12 є можливість сприяти перенесенню атома водню на атом вуглецю в обміні на яку-небудь групу.

2. Участь у трансметилюванні амінокислоти гомоцистеїну при синтезі метіоніну. Метіонін надалі активується і використовується для синтезу адреналіну, креатину, холіну.

**Гіповітаміноз**

Найчастіша причина - погане всмоктування в результаті захворювань шлунка і кишечника.

**Клінічна картина**

1. Макроцитарна анемія.

2. Неврологічні порушення.

Уповільнення окислення жирних кислот з непарним числом атомів вуглецю і накопичення токсичного метилмалоната викликає жирову дистрофію нейронів і демієлінізацію нервових волокон. Це проявляється в онімінні кистей, стоп, погіршенні пам'яті, порушенні ходи, зниженні шкірної чутливості.

Недостача метіоніну опосередковує зниження активності реакцій метилювання, зокрема, зменшується синтез нейромедіатора ацетилхоліну.

**Уявлення про вітаміноподібні речовини**

Відомі речовини, що володіють вітаміноподібною дією. У цю групу включають оротову кислоту (вітамін В13), пангамову кислоту (вітамін В15), холін, карнітин, метилметіонін (вітамін U). У цю групу вони віднесені тому, що їх відсутність не дає характерною картини зовнішнього прояву авітамінозу. Крім того вони синтезуються в тканинах тварини і людини, але їх недостатнє утворення веде до порушення обміну речовин.

**Уявлення про антивітаміни**

Речовини, які заміщають вітамінні коферменти у біохімічних реакціях, або перешкоджають синтезу коферменту або ще якимось чином перешкоджають дії вітаміну, отримали назву антивітаміни, наприклад:

**Дикумарол** (антивітамін К) перешкоджає утворенню активної форми вітаміну К, що блокує синтез факторів згортання крові;

**Ізоніазид** (антивітамін РР) - утворює «неправильні» коферменти, аналогічні НАД і НАДФ, що блокує протікання окислювально - відновних реакцій;

**Птеридини** (антифолати) витісняють **віт.В9** з реакцій і перешкоджають синтезу пуринових і піримідинових основ і, як наслідок, нуклеїнових кислот.

**Авідин** (антивітамін Н) - пов'язується з вітаміном в кишечнику і не допускає його всмоктування в кров.

**8.1 Заключний етап.**

Резюме лекції

Знання загальних закономірностей участі вітамінів в метаболічних процесах в нормі необхідно майбутньому лікарю для розуміння причин багатьох захворювань.

Обгрунтування біологічної функції вітамінів, як структурних компонентів ферментів дозволить в майбутньому пояснювати порушення метаболізму і клінічних проявів при нестачи (надлишку) вітамінів в організмі, а також розуміти принципи застосування антивітамінів в лікувальній практиці.

Вміння інтерпретирувати структуру вітамінів і їх коферментні форми, аналізувати роль вітамінів в реакціях обміну, пояснювати метаболічні порушення при відсутності вітамінів,знання конкурентної дії антивітамінів, має велике значення для практичної підготовки лікаря, розуміння молекулярних основ патології.

**Відповіді на запитання студентів.**

**Завдання для самопідготовки студентів:**

* біохімічні закономірності функціонування вітамінів як компонентів харчування людини та регуляторів ферментативних реакцій і обмінних процесів;
* функції водорозчинних коферментних вітамінів В1, В2, РР, В6, В12, Н, С, Р;
* біорегуляторні (гормоноподібні) та антиоксидантні функції жиророзчинних вітамінів А, Д, Е, К;
* причини та молекулярно-біохімічні механізми виникнення патологій при гіпо-, та гіпервітамінозах.

**9. Література:**

1. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. : підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В Ніженковська, М.М. Корда та ін. ; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ні жен- ковської. — К. : ВСВ “Медицина”, 2016. — 544 с.

2. Николаев А.Я. Биологическая химия.-М:000 «Медицинское информационное агенство», 1998 -496с.

3. Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия.-М.:000 «Медицинское информационное агенство», 2008.-364с.

Методичну розробку лекції підготував доцент кафедри біологічної хімії ХНМУ Гопкалов Володимир Григорійович

**ЛЕКЦІЯ 4**

**Тема : БІОХІМІЯ ГОРМОНІВ.**

**1. Мета лекції**

а) навчальна

Ознайомити студентів із загальною картиною механізмів регуляції, ієрархією регуляторних систем, роллю ендокринної системи в механізмах регуляції, що забезпечують гомеостаз, принципами та механізмами гормональної системи регуляції. Сформувати поняття про гормони та інші сигнальні молекули як фізіологічно активні речовини. Вивчити загальну характеристику гормонів, їх властивості, класифікацію (за місцем синтезу, по хімічній природі, по забезпеченню і підтримці гомеостазу, по первинному контакту з клітиною). Ознайомити студентів із загальними рисами і властивостями сигнальних молекул. Вивчити загальні уявлення про рецептори, їх структури, локалізацію, взаємодію з гормонами. Ввести поняття про мішені гормональної дії, молекулярно-клітинні механізми дії пептидних гормонів, біогенних амінів, стероїдних гормонів, про белки- трансдуктори і вторинні месенджери. Сформувати поняття про протеїнкінази і ефекторні системи клітин, про універсальність цАМФ як вторинного посередника у передачі сигналів фізіологічно активних речовин на клітину, про регуляторну роль кальцію. Вивчити і вміти охарактеризувати гормони гіпоталамо -гіпофізарної системи регуляції. Вивчити гормони підшлункової залози і шлунково - кишкового тракту (молекулярні механізми їх дії, метаболічні ефекти, порушення в обміні речовин при зниженні секреції гормонів). Ознайомити зі структурою та біологічною функцією тиреоїдних гормонів, молекулярним механізмом їх дії, порушеннями обміну речовин при патології щитоподібної залози. Ознайомити зі структурою та біологічною функцією гормонів паращитоподібної залози, катехоламінів та інших біогенних амінів. Вивчити загальну характеристику стероїдних гормонів, структуру і біологічну роль гормонів кори надниркових залоз (глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів), статевих залоз. Ознайомити студентів з ейкозаноїдами, їх синтезом і роллю в організмі.

б) виховна

 Навчити майбутніх бакалаврів застосовувати при вивченні подальших дисциплін і в професійної діяльності знання про ієрархію регуляторних систем організму, принципи і механізми гормональної системи регуляції, про роль гормонів у механізмах адаптації, метаболічні порушення при патології ендокринних залоз.

**2. Методологічна, загальноосвітня і професійна спрямованість лекції.**

Відповідно навчальній програмі та освітно-кваліфакційній характеристики, підкреслюється необхідність знання кожним бакалавром ролі ендокринної системи в загальних механізмах регуляції, що забезпечують гомеостаз, загальних властивостях сигнальних молекул , механізмах дії гормонів , ролі гормонів в механізмах адаптації організму, особливостях обміну речовин при порушенні функції окремих ендокринних залоз з метою попередження захворювань, пов'язаних з порушенням регуляторних процесів.

**4. Характер зв´язку лектора зі студентами.**

Під час викладання матеріалу лекції лектор сприяє активній участі студентів у процесі засвоення знань, ставлячи, при необхідності, запитання до аудиторії, або відповідаючи на запитання слухачів.

**5. Перелік питань, винесених на підсумковий контроль.**

1. Гормони: загальна характеристика, роль у системі міжклітинної інтеграції функцій організму людини.

2. Класифікація гормонів.

3. Реакція клітин –мішеней на дію гормонів. Мембранні та цитозольні рецептори.

4. Біохімічні системи внутрішньоклітинної передачі гормональних сигналів.

5. Молекулярно- клітинні механізми дії стероїдних та тиреоїдних гормонів.

6. Гормони гіпоталамуса.

7. Гормони гіпофиза: соматотропін, пролактін. Патологічні процеси, пов'язані з порушенням функції цих гормонів.

8. Вазопресин та окситоцин: будова, біологічні функції.

9. Інсулін: будова, біологічні функції .

10. Глюкагон: будова, біохімічні ефекти.

11. Тиреоїдні гормони: структура, біохімічні ефекти. Порушення метаболічних процесів при гіпо- та гіпертиреозі.

12. Катехоламіни:будова, біосинтез, фізіологічні ефекти, біохімічні механізми дії..

13. Стероїдні гормони кори наднирників: будова, властивості, біологічні ефекти, порушення секреції.

14. Жіночі статеві гормони. Фізіологічні та біохімічні ефекти, зв´язок з фазами овуляційного циклу..

15. Чоловічі статеві гормони. Фізіологічні та біохімічні ефекти; регуляція синтезу та секреції.

16. Гормональна регуляція гомеостазу кальцію в організмі.

17 Ейкозаноїди: будова, біологічні та фармакологічні властивості. Аспирін та інші нестероїдні протизапальні засоби як інгібітори синтезу простагландинів.

**6. План і організаційна структура лекції.**

**6.1 Підготовчий етап (актуальність теми, мотивація ії вивчення, мета).**

**Актуальність.**

Живий організм характеризується високим ступенем впорядкованості складових його інгредієнтів і унікальною структурною організацією. Більшість характеристик організму зберігаються незмінними, особливо при постійних умовах середовища. Зокрема, це відноситься до концентрації ряду метаболітів у клітинах і позаклітинних рідинах. Така сталість багатьох властивостей організму називається гомеостазом. Гомеостаз підтримується дією спеціальних регуляторних механізмів. У результаті дії системи регуляції забезпечуються оптимальний режим функціонування організму і оптимальна реакція на зміну зовнішніх умов. Проте ще більш, ніж гомеостаз, характерні для організму зміни ряду параметрів, що відбуваються в певному напрямку і мають певну величину:

1) Онтогенез. У процесі онтогенезу відбувається вмикання і вимикання дії різних генів в певній послідовності, зміни метаболічних процесів, білкового складу, морфології і функціонального стану органів. Закономірний, однаковий для всіх особ виду напрям онтогенезу свідчить про наявність механізмів регуляції цього процесу.

2) Біоритми. Відомі циклічні коливання активності ферментів, концентрацій гормонів, ряду метаболітів. Сталість біоритмів, характерних для організму забезпечується регуляторними механізмами.

3) Зміна фізіологічної активності. Найбільш звичайні форми - зміни рухової активності, функціонального стану нервової системи, органів травлення. В їх основі лежать регуляторні зміни біохімічних процесів.

4) Адаптивні зміни організму, викликані зовнішніми факторами, наприклад, збільшення теплопродукції на холоді, збільшення концентрації гемоглобіну в крові при низькому вмісті кисню в повітрі.

5) Реакція на ушкоджуючи агенти зовнішнього середовища (утворення тромбів при пошкодженні кровоносних судин, запальна реакція, загоєння ран і т.д.).

У механізмах регуляції гомеостазу, а також часу, напрямку і величини змін, можна виділити три рівні: 1) внутрішньоклітинні механізми регуляції, здатні змінювати активність ферментів і швидкість трансмембранного переносу речовин; 2) залози (або клітини), які синтезують гормони. Гормони транспортуються з кров'ю і, коли досягають клітин - мішеней, модифікують в них обмін речовин через внутрішньоклітинні механізми;

3) нервова система з рецепторами сигналів як зовнішнього середовища, так і внутрішнього; сигнали трансформуються в хвилю деполяризації нервового волокна, що призводить до вивільнення в синапсі з клітиною ефектором медіаторів. Медіатор через внутрішньоклітинні механізми регуляції викликає зміну обміну речовин; клітинами-ефекторами можуть бути і деякі ендокринні клітини, що відповідають на нервовий імпульс синтезом і секрецією гормонів.

Всі три рівні регуляції найтісніше взаємопов'язані і функціонують як єдина система. Головним рівнем регуляції є центральна нервова система клітини якої отримують сигнали із зовнішнього і внутрішнього середовища, перетворюють їх у форму нервового імпульсу і передають через синапси, використовуючи хімічні сигнали - медіатори. Сполучною ланкою між нервовою системою і внутрішньоклітинними механізмами регуляції є гормони. Гормони реалізують регуляторну дію нервової системи на метаболічні процеси в клітинах органів, впливаючи на кількість і активність ферментів. Порушення синтезу і секреції гормонів - важлива ланка патогенезу багатьох захворювань. В даний час гормони широко використовуються як медикаментозні препарати. Тому кожен бакалавр повинен знати механізм роботи ендокринної системи, механізми дії гормонів, органи-мішені гормонів, клінічні ознаки порушення функцій всіх ендокринних залоз, біохімічні показники, які використовують в діагностиці ендокринної патології.

**Мета:**

Ознайомити студентів з загальною характеристикою механізмів регуляції, іерархією регуляторных систем, значенням эндокринної системи в механізмах регуляції, які забезпечують гомеостаз, принципами и механізмами гормональної системи регуляції. Сформувати поняття про гормони та інші сигнальні молекули як фізіологично активні сполуки. Надати загальну характеристику гормонів. Ознайомити студентів с загальними властивостями сигнальних молекул. Надати загальні уявлення щодо рецепторів, їх структури, локализації, взаємодії з гормонами. Надати поняття щодо мішеней гормональної дії. Ознайомити студентів з механізмами дії, структурой и біологічной функцієй гормонів гіипоталамо-гіпофізарної системи, підшлункової залози, щитовидної залози, наднирників, статевих залоз.

**6.2. Основний этап (послідовність викладу лекційного матеріалу).**

-Загальна характеристика механізмів регуляції. Роль ендокринної системи у механізмах регуляції, принцип функціонування ендокринної системи.

-Гормони та інші сигнальні молекули: визначення, класифікація, хімічна структура гормонів, мішені гормональної дії.

-Молекулярно-клітинні механізми дії гормонів.

- Біохімічні системи внутришньоклітинної трансдукції гормональних сигналів.

- Гіпоталамо- гіпоізарна система регуляції. Гормони гіпоталамуса, їх біологічна роль. Гормони гіпофіза, їх біологічна роль.

-Гормони підшлункової залози та шлунково-кишкового тракту, їх біологічна роль.

- Тиреоїдні гормони, їх синтез, секреція, біологічна роль, зміни обміну речовин при патології щитовидної залози.

-Катехоламіни та інші біогенні аміни, структура, біололгічна роль

-Загальна характеристика стероїдних гормонів.

- Стероїдні гормони кори надниркових залоз, біохімічні властивості, регуляція синтезу та секреції.

- Стероїдні гормони статевих залоз, їх біохімічни властивості.

- Гормони – регулятори гомеостазу кальцію.

- Фізіологічно активні ейкозаноїди. Схема утворення , номенклатура, фізіологічні та фармакологічні властивості ейкозаноїдів.

**6.3 Заключний етап (резюме, відповіді на запитання студентів. Завдання для самопідготовки)**

**7. Оснащення лекції** – мультимедійне обладнання.

**8**. **Тези лекції.**

**8.1. Підготовчій етап.**

Викладаються основні положення, що розкривають актуальність теми, необхідність знання кожнім лікарем будови і властивостей гормонів, механізмів дії гормонів, механізмів регуляції синтезу і секреції гормонів, біохімічних властивостей гормонів як регуляторів метаболізму, ролі гормонів у механізмах адаптації організму.

**Зміст навчання**

* Принцип функціонування ендокринної системи.
* Гормони: будова, властивості, біологічна роль, класифікація.
* Молекулярно-клітинні механізми дії гормонів.
* Біохімічні системи внутрішньоклітинної трансдукції гормональних сигналів.
* Гіпоталамо-гіпофізарна система регуляції. Гормони гіпоталамуса і гіпофіза.
* Гормони підшлункової залози та шлунково – кишкового тракту.
* Тиреоїдні гормони.
* Катехоламіни та інші біогенні аміни.
* Загальна характеристика стероїдних гормонів.
* Стероїдні гормони кори надниркових залоз.
* Стероїдні гормони статевих залоз.
* Гормони –регулятори гомеостазу кальцію
* Фізіологічно активні ейкозаноїди.

**8.2 Основний етап – виклад лекційного матеріалу.**

**Принцип функціонування ендокринної системи.**

Основні системи регуляції метаболізма та міжклітинної комунікації. Ієрархія регуляторних систем. Роль центральної нервової системи у механізмах регуляції обміну речовин та функцій організму. Гормони- інтегруючі регуляторти. Роль гормонів в регуляції обміну речовин і функцій організму. Внутрішньоклітинний рівень регуляції. Механізм негативного зворотного зв'язку.

**Гормони: будова, властивості, біологічна роль, класифікація.**

Гормони – фізіологічно активні сполуки. Загальні властивості гормонів. Хімічна структура гормонів. Мішені гормональної дії (гормонозалежні та гормоночутливі клітини). Сигнальні молекули – гуморальні регуляторні фактори не ендокринного походження (гістогормони). Класи сигнальних молекул: гормони ("справжні" гормони), нейромедіатори та опіоїдні пептиди, гормони та медіатори імунної системи, пептидні фактори росту, пептиди хінінової системи, натрійуретичні пептиди серця та мозку. Класифікація гормонів ( за первинним контактом із клітинами, за хімічною будовою, за біологічними функціями).

**Молекулярно – клітинні механізми дії гормонів.**

Рецептори гормонів: загальна характеристика рецепторів, рецептори білково-пептидних гормонів та нейромедіаторів (іонотропні та метаботропні рецептори, молекулярна організація метаботропних рецепторів), рецептори стероїдних та тиреоїдних гормонів, регуляція кількості та активності рецепторів, механізм переносу гормонального сигналу у клітини.

**Біохімічні системи внутришньоклітинної трансдукції гормональних сигналів.**

Білки – трансдуктори. Типи G-білків. Вторинні месенджери. Протеїнкінази та ефекторні системи клітин: протеїнкінази –основні тригерні системи, ефекторні механізми реалізації гормонального сигналу для гормонів, що не проникають всередину клітин, цАМФ та аденілатциклаза, універсальність цАМФ як вторинного посередника в передачі сигналів фізіологічно активних сполук на клітину, роль іонів кальцію як внутрішньоклітинних месенджерів, кальмодулін, фосфоінозитидна система та мобілізація кальцію, діацилгліцерол – активатор кальцій – фосфоліпідзалежної протеїнкінази, біохімічне значення діацилгліцеролу. Будова стероїдних та тиреоїдних рецепторів. Молекулярно – клітинні механізми дії стероїдних та тиреоїдних гормонів.

**Гіпоталамо –гіпофезарна система регуляції. Гормони гіпоталамуса і гіпофіза.**

Гіпофіз – центральна ендокринна залоза організму. Регуляція функціональної активності гіпофіза нейроендокринними клітинами спеціальних ядер гіпоталамуса.

Біохімія гормонів гіпоталамуса. Соматоліберин, соматостатин, пролактостатин, тироліберин, гонадоліберин, кортиколіберин, їх хімічна природа, біохімічна роль. Регуляція продукції гормонів гіпоталамуса.

*Гормони передньої частки гіпофіза*. Гормон росту (соматотропний гормон, СТГ): біологічни властивості СТГ, вплив на біосинтез білка, вплив на обмін вуглеводів та ліпідів, лактогенні властивості СТГ, соматомедини, стимуляція росту тканин під впливом соматомединів. Регуляція секреції СТГ, патологія, пов'язана з гормоном росту.

Біохімія пролактину, хоріоничного соматомамотропину.

Біохімія групи тропних гормонів гіпофиза. Структура та властивості тиреотропного гормону, регуляція його секреції, основна біологічна функція, патологія продукції.

Біохімія гонадотропних гормонів (фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон, хоріоничний гонадотропін). Біологічна роль гонадотропінів.Регуляція секреції гонадотропних гормонів.

Група проопіомеланокортину. Адренокортикотропний гормон. Вплив АКТГ на біосинтез надниркових гормонів. Позанаднирковозалозні ефекти АКТГ. Ліпотропний гормон. Ендорфіни. Меланоцитостимулюючий гормон (МСГ). Біохімічні механізми дії МСГ.

*Гормони задньої частки гіпофиза*. Загальна характеристика. Вазопресин: структура, біологічні функції вазопресину, молекулярні механізми дії, порушення синтезу або транспортування (нецукровий діабет). Окситоцин: структура, фізіологічна дія.

**Гормони підшлункової залози**.

Типи клітин, які забезпечують синтез та секрецію пептидних гормонів. Інсулін: біосинтез та секреція інсуліну, характеристика гормональної активності, вплив на обмін вуглеводів, вплив на обмін ліпідів, вплив на обмін амінокислот та білків, ростостимулюючі ефекти, обмін речовин при цукровому діабеті, молекулярні механізми дії інсуліну(рецептори тирозинкінази). Глюкагон: біосинтез та секреція гормону, біологічні функції, вплив на обмін вуглеводів та ліпідів.

**Гормони шлунково- кишкового тракту.** Дифузна ендокринна система шлунково – кишкового тракту. Гастроінтестинальні гормони (гастрин, холецистокінін, секретин, шлунковий інгібіторний пептид, вазоактивний інтестинальний пептид, мотилін, соматостатин, панкреатичний поліпептид, ентероглюкагон, енкефаліни, сполука Р, бомбезин). Гастрин, його біологічна роль. Холецистокінін, регуляція синтезу, фізіологічна активність. Секретин: регуляція секреції, біологічна роль.

**Тиреоїдні гормони.** Біосинтез тиреоїдних гормонів, біологічні функції (стимуляція біоенергетичних процесів у тканинах, процесів морфогенезу), молекулярні механізми дії, патологія щитовідної залози (гіпотиреоз, гіпертиреоз).

**Катехоламіни та інші біогенні аміни.**

Катехоламіни (адреналін та норадреналін): структура, властивості, фізіологічні прояви дії , біохімічні ефекти, метаболізм в організмі. Дофамін: синтез, нейромедіаторні та симпатоміметичні властивості, вплив на функцію серцево- судинної системи.

Серотонін**:** синтез, біологічно активні функції, катаболізм в організмі, використання як фармакологічного препарату.

Мелатонін: біосинтез, біологічні ефекти, використання як фармакологічного препарату.

Гістамін: структура, біосинтез, фізіологічні ефекти, молекулярні механізми дії гістаміну, фармакологічні препарати –антагоністи гістамінових рецепторів.

**Загальна характеристика стероїдних гормонів.**

Генезис стероїдних гормонів з холестеролу. Класи стероїдних гормонів (прегнану, естрану, андростану.

**Стероїдні гормони кори надниркових залоз.** Кортикостероїди: біосинтез (ключові етапи), біологічні властивості. Глюкокортикоїди (кортизол) : вплив на обмін речовин у різних тканинах (у печінці, м'язах, жировий тканині), вплив на резистентність організму, протизапальний ефект, імуносупресорний ефект. Регуляція синтезу та секреції кортизолу, хвороба Іценка – Кушинга. Мінералокортикоїди (альдостерон):біологічна роль, молекулярні механізми дії альдостерону Альдостеронізм. Система ренін – ангіотензин. Натрійуретична система.

**Стероїдні гормони статевих залоз.**

*Жіночі статеві гормони.* Естрогени: біосинтез естрадіолу, біологічні властивості естрогенів. Прогестагени: біологічні властивості прогестерону.

*Чоловічі статеві гормони:* синтез і секреція тестостерону, створення активної форми, біологічні властивості тестостерону.

**Гормони – регулятори гомеостазу кальцію.**

Розподіл кальцію в організмі. Гомеостаз кальцію: кістки скелета –резервуар кальцію, роль тонкої кішки та нирок у гомеостазі. Павратгормон – регулятор кальцію та фосфатів крові: вплив на обмін речовин в ефекторних системах (у кістковій тканині, в нирках, в кишечнику). Кальцитріол: біосинтез, біологічна функція, молекулярні механізми дії. Кальцитонин: будова, механізм дії, біологічна функція, регуляція секреції.

Порушення кальцієвого гомеостазу. Рахіт. Гіперпаротиреоз.

**Фізіологічно активні ейкозаноїди**.

Загальна характеристика ейкозаноїдів. Номенклатура ейкозаноїдів (простагландини та простацикліни, тромбоксани, лейкотрієни, ліпоксини).. Біосинтез простагландинів та тромбоксанів. Біосинтез лейкотрієнів та ліпоксинів. Фізіологічні та фармакологічні властивості ейкозаноїдів

**8.3 Заключний етап.**

Резюме лекції. На основі конкретних даних лекції підкреслюється необхідність вивчення курсу «біохімія» в системі професійної підготовки бакалаврів, необхідність знань структури гормонів, механізмів їх дії, біохімічних, фізіологічних та фармакологічних ефектів в професійній діяльності.

Відповіді на запитання студентів.

Завдання для самопідготовки.

**9. Література.**

1.Губський Ю.І. Біологічна хімія// Київ-Винниця.-Ізд-во: «Нова книга».-2009.-

663 с.

2.Солвей Дж.Г. Наглядная медицинская биохимия // Москва-Изд-во:Гэотар Медиа.-2014.-166 с.

3. Біохімія / за ред. проф. Загайка А.А., проф Александрової К.В..// Харків: вид Форд.-2014.-734 с.

4. Березов Т.Т. , Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.// Москва: Медицина.-1998.-704 с.

Методичну розробку лекції підготував

Горбач Тетяна Вікторівна

Методична розробка переглянута і затверджена на засіданні кафедри:

З доповненням (змінами

Завідувач кафедри Наконечна О.А.

# Лекція 5

**Тема: «Біоенергетичні процеси: біологічне окислення, окисне фосфорилювання, синтез АТФ. Основні закономірності обміну речовин. Загальні шляхи катаболізму»**

#### **1. Мета лекції**

**а) навчальна:**

Ознайомити студентів з біохімічними закономірностями протікання обміну речовин та енергії, загальними уявленнями про індивідуальні шляхи катаболізму моносахаридів (насамперед глюкози), амінокислот, гліцерину й жирних кислот, окисним декарбоксилюванням піровиноградної кислоти (ПВК), циклом трикарбонових кислот (ЦТК), біохімічними основами процесів біологічного окислення й окисного фосфорилювання, ланцюгами електронного транспорту в мітохондріях, генерацією АТФ і порушенням синтезу останнього за умов дії на організм людини патогенних факторів, інгібіторів і роз’єднувачів електронного транспорту й окисного фосфорилювання, а також знешкодженням токсинів;

**б) виховна:**

Виробити у студентів уяву про те, що незнання процесів, які лежать в основі енергетичного обміну, а також властивостей, особливостей дії й регуляції ферментів дихального ланцюга, не дозволять майбутнім лікарям своєчасно угледіти порушення даного обміну, а значить і конкретного захворювання, утруднить розуміння ними патологій, зумовлених порушенням біоенергетичних процесів при гіпоенергетичних станах, а тому й призначення належної корекції чи профілактики останніх.

**2. Методологічна, загальноосвітня й професійна спрямованість лекції**

Методологічна спрямованість лекції полягає у виявленні місця й значимості загальних шляхів катаболізму вуглеводів, ліпідів і білків, реакцій ЦТК у метаболізмі, що забезпечує життєдіяльність організму, а також біологічного окислення й окисного фосфорилювання.

Загальноосвітня спрямованість лекції полягає у виясненні закономірностей катаболізму моносахаридів, амінокислот, гліцерину й жирних кислот у клітинах організму, локалізації, послідовностей та механізмів перетворень пірувату й ацетил-КоА з підрахунком енергії, що при цьому утворюється, а також передачі електронів у мітохондріях з вивільненням при цьому різних форм енергії.

Професійна спрямованість лекції полягає в значенні її матеріалу для розуміння енергозабезпечення клітин, органів і тканин організму в нормі, а також його порушень при патології.

**3. Графлогічна структура лекції**

**Біоенергетичні процеси: біологічне окислення, окисне фосфорилювання, синтез АТФ. Основні закономірності обміну речовин. Загальні шляхи катаболізму**

Основні закономірності обміну речовин. Загальні шляхи катаболізму.

Біологічне окислення, окисне фосфорилювання, синтез АТФ.

Фундаментальні закономірності обміну речовин: катаболізм. анаболізм.

Молекулярні комплекси внутрішніх мембран мітохондрій.

Індивідуальні шляхи ката-болізму амі-нокислот, гліцеролу, вищих жир-них кислот і глюкози.

Оновлення білкових, ліпідних і вуглевод-них структур.

Коферменти біологічного окислення.

Ферменти біологічного окислення.

Субстрати біологічного окислення.

Окисне фосфори-лювання.

Умови спряження окислення та фосфо-рилювання в мітохон-дріях.

Загальні шляхи катаболізму білків, ліпідів і вуглеводів.

Інгібітори транспорту електронів біологічного окислення.

Роз’єднувачі біологічного окислення й окисного фосфорилю-вання.

Цикл трикарбонових кислот.

Окисне фосфорилювання

Окислювальне фосфорилювання.

Шляхи включення відновлювальних еквівалентів у дихальний ланцюг мітохондрій.

Відновлені еквіваленти.

**4. Характер зв’язку лектора зі студентами**

У процесі викладання навчального матеріалу лекції лектор повинен сприяти активній участі в цьому й студентів, ставлячи, при необхідності, запитання до аудиторії, або відповідаючи на запитання її слухачів.

**5. Перелік питань, винесених на підсумковий контроль:**

1. Обмін речовин (метаболізм) – загальні закономірності протікання катаболічних та анаболічних процесів.
2. Загальні уявлення про індивідуальні шляхи катаболізму продуктів розщеплення вуглеводів, ліпідів і білків.
3. Спільні стадії внутрішньоклітинного катаболізму біомолекул: вуглеводів, ліпідів і білків. Окисне декарбоксилювання ПВК. Локалізація, послідовність ферментативних реакцій, енергетичний баланс, значення в обміні речовин.
4. ЦТК. Локалізація, послідовність ферментативних реакцій, енергетичний баланс, значення в обміні речовин.
5. Реакції біологічного окислення; типи реакцій (дегідрогеназ­­­ні, оксидазні й оксигеназні) та їх біологічне значення.
6. Ферменти біологічного окислення в мітохондріях: піридин-, флавін-залежні дегідрогенази, цитохроми.
7. Послідовність компонентів дихального ланцюга мітохондрій. Молекулярні комплекси внутрішніх мембран мітохондрій.
8. Окисне фосфорилювання: пункти спряження транспорту електронів і фосфорилювання, коефіцієнт окисного фосфорилювання.
9. Хеміоосмотична теорія окисного фосфори­лювання, АТФ-синтетаза мітохондрій.
10. Інгібітори транспорту електронів і роз’єднувачі окисно­­­го фосфорилювання.
11. Мікросомальне окислення: цитохром Р-450; молекулярна організація ланцюга переносу електронів.

**6. План та організаційна структура лекції**

**6.1. Підготовчий етап**

**Актуальність.** Окисне декарбоксилювання ПВК і ЦТК є загальними метаболічними процесами, що завершують внутрішньоклітинний розпад вуглеводів, ліпідів і білків; вони локалізовані в мітохондріях, забезпечують безперебійне доставлення електронів і протонів у дихальний ланцюг. Цикл Кребса виконує інтегративну, воденьгенеруючу й амфіболічну функції. Обмін речовин у живій клітині тісно пов’язаний з обміном енергії. Порушення енергетичного обміну є в більшості випадків важливою ланкою патогенезу різних захворювань, а його корекція складає основу їх профілактики й лікування. Біологічне окислення є основним молекулярним механізмом, який забезпечує енергетичні потреби організму. Воно реалізується складними мультіферментними комплексами внутрішньої мембрани мітохондрій, результатом цих реакцій є генерація макроергічних зв’язків у молекулі АТФ. Біологічне окислення й сполучене з ним окисне фосфорилювання складають основу біоенергетичних процесів організму.

**Мотивація вивчення теми.** Необхідність вивчення матеріалу теми полягає в можливості в подальшому розуміти енергозабезпечення організму в нормі й наслідки його порушення, а також патології, зумовлені порушенням біоенергетичних процесів при гіпоенергетичних станах (гіпоксія тканин у результаті зниження концентрації кисню в повітрі, порушення роботи серцево-судинної й дихальної систем, анемії різного генезу, гіповітамінози, голодування, дія різних отрут та ін.).

**Мета.** Ознайомити студентів з загальними уявленнями про індивідуальні шляхи катаболізму продуктів розщеплення вуглеводів, ліпідів і білків, окисним декарбоксилюванням пірувату й ключовою роллю реакцій ЦТК в обміні речовин та енергії, а також з біохімічними основами процесів біологічного окислення й окисного фосфорилювання, з хеміоосмотичною теорією, з інгібіторами й роз’єднувачами фосфорилювання; акцентувати увагу на роль біологічного окислення й окисного фосфорилювання в генерації АТФ за аеробних умов; проаналізувати порушення синтезу АТФ за умов дії на організм людини патогенних факторів хімічного, фізичного й біологічного походження; уміти пояснювати біохімічні основи процесів знешкодження ендогенних токсинів за участю ферментів мікросомального окислення (цитохромів Р-450 і b5).

**6.2. Основний етап (послідовність викладу лекційного матеріалу)**

а) Фундаментальні закономірності обміну речовин: катаболічні, анаболічні й амфіболічні шляхи метаболізму;

б) Індивідуальні шляхи перетворень продуктів розщеплення вуглеводів, ліпідів і білків;

в) Окисне декарбоксилювання ПВК;

г) ЦТК. Загальна характеристика, схема функціонування, послідовність реакцій, характеристика ферментів, біохімічне значення. Особливості функціонування піруватдегідрогеназного й α-кетоглутаратдегідрогеназного мультіензимних комплексів. Реакція субстратного фосфорилювання;

д) Енергетичний вихід реакцій окисного декарбоксилювання пірувату й ЦТК, фізіологічне значення цих послідовностей процесів. Сумарний баланс молекул АТФ (енергетичний баланс), що утворюються при функціонуванні циклу. Анаплеротичні та амфіболічні реакції ЦТК;

е) Біоенергетичні процеси: біологічне окислення, окисне фосфорилювання, синтез АТФ.

ж) Хеміоосмотична теорія окисного фосфорилювання. Інгібітори й   
роз’єднувачі окисного фосфорилювання.

**6.3. Заключний етап**

а) Резюме;

б) Відповіді на запитання студентів;

в) Завдання для самопідготовки.

**7. Оснащення лекції**

Викладання лекційного матеріалу супроводжується демонстрацією слайдів і таблиць, які містять схеми загальних уявлень про метаболізм вуглеводів, ліпідів і білків, індивідуальні шляхи катаболізму продуктів їх розщеплення, механізму окисного декарбоксилювання ПВК і послідовності реакцій, що складають ЦТК, а також схеми шляхів біологічного окислення, реакцій синтезу АТФ, місця дії й перелік інгібіторів і роз’єднувачів окисного фосфорилювання.

**8. Повний виклад лекції або її тез**

**8.1. Підготовчий етап**

Життєдіяльність організму визначають особливості організації біологічних структур, обмін речовин та енергії, передача генетичної інформації й механізми регуляції. Пошкодження будь-якого з цих ланцюгів призводить до розвитку патологічних процесів і захворювань. Пізнання молекулярних механізмів життєдіяльності та їх порушень – основа для пошуку й використання в клініці лабораторно-адекватних засобів і методів лікування хворих і впровадження профілактичних підходів спрямованих на покращення громадського здоров’я людей. Метаболізм тісно пов’язаний з обміном речовин та енергією, де ведуча роль належить ферментативній системі в забезпеченні гомеостатичної функції організму. В обміні речовин організму виділяють зовнішній обмін, який включає зовнішнє перетворення речовин на шляхах їх надходження й відокремлення, та проміжний, який протікає в клітинах. Під проміжним обміном речовин або метаболізмом мають на увазі сукупність усіх хімічних реакцій живої клітини. Призначення метаболізму можна звести до наступних основних функцій:

- акумуляція енергії при розпаді хімічних речовин: вуглеводів, жирів і білків;

- використання енергії для синтезу необхідних молекулярних компонентів (мономерів, полімерів, макромолекул, надмолекулярних комплексів і т. п.);

- розпад оновлюваних структурних компонентів клітини;

- синтез і розпад біологічних молекул із спеціальним призначенням (гормони, медіатори, гормоноїди, кофактори, антитіла й т. ін.);

**8.2. Основний етап**

а) Фундаментальні закономірності обміну речовин: катаболічні, анаболічні й амфіболічні шляхи метаболізму

Ланцюги хімічних реакцій створюють метаболічні шляхи, або цикли, кожен із яких виконує окрему функцію. Прийнято виділяти центральні й спеціальні метаболічні шляхи. Центральні є загальними для розпаду й синтезу основних макромолекул: вуглеводів, жирів і білків. Вони дуже подібні в різних представників живого світу. Спеціальні цикли характерні для синтезу й розпаду індивідуальних мономерів, макромолекул, кофакторів, гормонів, нейромедіаторів, гістогормонів і т. п. В обміні речовин прийнято виділяти два протилежних процеси, або фази: катаболізм та анаболізм. Катаболізм представляє собою розпад великих молекул на малі й супроводжується генерацією енергії у вигляді АТФ. Анаболізм – це синтез складних молекул із простих і протікає з використанням енергії макроергічних речовин, тобто АТФ. Слід відмітити, що АТФ є спряженим ланцюгом цих двох фаз, тобто анаболізму й катаболізму. Однак, АТФ не одиничний зв’язуючий компонент обох шляхів. Крім нього, при катаболізмі макромолекул і мономерів утворюються простіші метаболіти, які можуть використовуватися як початковий матеріал для біосинтезу мономерів і макромолекул, тобто в процесах анаболізму. Цей зв’язуючий цикл об’єднує шлях розпаду й синтезу речовин і називається амфіболічним – подвійним. Катаболічні й анаболічні шляхи поєднані не тільки через енергетичну систему АТФ-АДФ, Н3РО4, але й через загальні метаболіти, що надає гнучкість та економічність обміну речовин. У випадку необхідності для біосинтезу використовуються простіші проміжні сполуки й відпадає необхідність їх надходження ззовні. Амфіболічні шляхи пов’язані з термінальною системою окислення речовин, де вони згорають до кінцевих продуктів (СО2, Н2О) з утворенням великої кількості енергії. Крім них, кінцевими продуктами метаболізму є сечовина й сечова кислота, які утворюються в специфічних реакціях обміну амінокислот і нуклеотидів. У русі катаболічних та анаболічних процесів проходить оновлення молекулярних компонентів клітин. Слід відмітити самостійність шляхів анаболізму й катаболізму. Якби ці шляхи співпадали й відрізнялися лише напрямком процесу, то в обміні речовин з’явилися б так звані безкорисні цикли. Такі цикли мають місце при патології, коли можливий безкорисний кругообіг метаболітів. Щоб цього не траплялося, у клітинах шляхи синтезу й розпаду речовин частіше всього територіально розділені. Наприклад, окислення жирних кислот протікає в мітохондріях, а їх синтез – поза мітохондрій – у мікросомах.

Важливе місце в регуляції метаболічних процесів в організмі відводиться ферментативній системі, яка забезпечує гомеостаз поряд із нервовою й гуморальною системами. Тому відхилення показників ферментативної активності від норми є надійним критерієм оцінки метаболічних процесів в організмі й стану здоров’я людини.

Існують три спільні стадії катаболізму біомолекул.

Стадія 1 – розщеплення складних макромолекул вуглеводів, ліпідів і білків до простих компонентів (моносахаридів, гліцерину й жирних кислот, амінокислот). Це відбувається в шлунково-кишковому тракті під дією відповідних ферментів.

**б) Загальні уявлення про індивідуальні шляхи катаболізму продуктів розщеплення вуглеводів, жирів і білків**

У результаті подальшого потрапляння в усі клітини органів і тканин організму моносахаридів (глюкози), гліцерину й жирних кислот, а також амінокислот, останні підлягають перетворенням, характерним тільки для них, у результаті чого катаболізм глюкози й інших моносахаридів, гліцерину й частини амінокислот завершується утворенням ПВК, а катаболізм жирних кислот і деяких амінокислот – утворенням ацетил-КоА, і, нарешті, є амінокислоти, що перетворюються в один з метаболітів ЦТК.

Це є 2-а стадія – ферментативні (метаболічні) шляхи розщеплення метаболітів з вивільненням хімічної енергії, яка акумулюється у високо енергетичних (макроергічних) зв’язках АТФ. Глюкозо-6-фосфат, піруват – спільні проміжні продукти, а ацетил-КоА – загальний кінцевий продукт другої стадії внутрішньоклітинного катаболізму вуглеводів, ліпідів та амінокислот.

**в) Спільні шляхи внутрішньоклітинного катаболізму вуглеводів, жирів і білків. Окисне декарбоксилювання ПВК. Локалізація, послідовність ферментативних реакцій, значення в обміні речовин.**

Більшість тваринних і рослинних клітин у нормі знаходиться в аеробних умовах і своє органічне ˮпаливоˮ окислює повністю до СО2 і Н2О. У цих умовах піруват, який утворюється при розщепленні глюкози, гліцерину й деяких амінокислот, поступово окислюється до вищезазначених кінцевих продуктів катаболізму. При цьому відбувається окисне декарбоксилювання пірувату з утворенням ацетил-КоА. Це здійснюється в мітохондріях клітин при участі низки ферментів і коферментів, які об’єднані структурно в мультіферментну систему, що отримала назву ˮпіруватдегідрогеназний комплексˮ. У результаті реакції утворюються ацетил-КоА (високоенергетична сполука), відновлена форма коферменту НАД (НАДН + Н+) і СО2.

Сумарну реакцію, що каталізується піруватдегідрогеназним комплексом, можна представити наступним чином:

ПВК + НАД+ + НS-КоА → Ацетил-КоА + НАДН + Н+ і СО2.

Стадія 3 – окислення ацетил-КоА до кінцевих метаболітів – діоксиду вуглецю й води. Третя стадія включає два метаболічні процеси: ЦТК і систему транспорту електронів у мембранах мітохондрій, в якій вивільнення енергії електронів спряжене з окисним фосфорилюванням.

**г) ЦТК. Локалізація, послідовність ферментативних реакцій, значення в обміні речовин.**

Повне окиснення ацетил-КоА відбувається в ЦТК. Цей процес відбувається в мітохондріях і складається з восьми послідовних реакцій. Починається він з приєднання ацетил-КоА до оксалоацетату за участю ферменту цитрат-синтази й води з утворенням лимонної кислоти (цитрату) й вивільненням КоА.

Далі цитрат під дією ферменту аконітат-гідратази втрачає елементи води й перетворюється в цис-аконітову кислоту, яка під дією того ж ферменту приєднує воду й перетворюється в ізоцитрат.

3-я реакція. Ізоцитрат дегідрується й декарбосилюється під дією НАД-залежної ізоцитратдегідрогенази (алостеричний фермент) з утворенням α-кетоглутарату й СО2.

Під час 4-ї реакції відбувається окисне декарбоксилювання α-кетоглутарату з утворенням високоенергетичної сполуки сукциніл-КоА, НАДН + Н+ і СО2.

5-а реакція каталізується ферментом сукциніл-КоА-синтазою. У ході цієї реакції сукциніл-КоА за участю ГТФ і неорганічного фосфату перетворюється в сукцинат. Одночасно відбувається утворення високоергічного фофатного зв’язку ГТФ за рахунок високоергічного тіоефірного зв’язку сукциніл-КоА (реакція субстратного фосфорилювання).

У результаті 6-ї реакції сукцинат під дією ФАД-залежної сукцинатдегідрогенази дегідрується у фумарат, а ФАД відновлюється.

7-а реакція відбувається під впливом ферменту фумаратгідратази й води з утворенням малату.

Нарешті, у ході 8-ї реакції під впливом НАД-залежної малатдегідрогенази відбувається окислення малату в оксалоацетат і утворюється відновлена форма коферменту.

**д) Енергетичний баланс окисного декарбоксилювання пірувату й ЦТК. Фізіологічне значення цих послідовностей реакцій.**

Для безперервної роботи ЦТК необхідне постійне надходження в систему ацетил-КоА, а відновлені форми коферменту повинні окислюватися, що відбувається в системі переносників електронів у дихальному ланцюзі.

З 4-х пар атомів водню 3 пари переносять НАДН на систему транспорту електронів; при цьому в перерахунку на кожну пару в системі біологічного окиснення утворюється 3 молекули АТФ (у процесі спряженого окисного фосфорилювання), а всього 9 молекул АТФ. Одна пара атомів від сукцинатдегідрогенази-ФАДН2 попадає в систему транспорту електронів через КоQ, у результаті утворюється тільки 2 молекули АТФ. Утворюється також 1 молекула ГТФ (субстратне фосфорилювання), що равносильно одній молекулі АТФ. Отже, при окисненні 1 молекули ацетил-КоА в ЦТК і системі окисного фосфорилювання утворюється 12 молекул АТФ.

Усього в загальних шляхах катаболізму утворюється 15 молекул АТФ.

**е) Біоенергетичні процеси: біологічне окиснення, окисне фосфорилювання, синтез АТФ.**

Енергетичні ресурси, які знаходяться в розпорядженні клітин, використовуються для забезпечення їх енергетичних потреб. До енергетичних ресурсів слід віднести: моносахариди, амінокислоти, гліцерин і жирні кислоти, які проникають через плазматичну мембрану клітин і можуть, або одразу використовуватися як джерело енергії, або включатися до складу біополімерів (полісахариди, ліпіди, білки) й утворювати як би внутрішньоклітинне депо енергетичних речовин. У цілому організмі роль окремих тканин та органів у накопиченні енергетичних резервів, особливо таких цінних, як жири й вуглеводи, нерівнозначна. Жирова тканина має найбільші можливості для накопичення енергетично важливих триацилгліцеролів у порівнянні з іншими клітинами й тканинами. У цьому закладений певний біологічний сенс для організму, тому що, якби всі тканини однаково накопичували жири для своїх енергетичних цілей, то обтяжені накопиченим жиром, вони не в змозі були б виконувати інші специфічні для них функції.

Жирова тканина постачає іншим тканинам енергетичні субстрати – гліцерин і жирні кислоти, які надходять у кров після розпаду триацилгліцеролу жирової тканини. Схожу роль, тільки в обмежених розмірах, виконує печінка, поставляючи іншим клітинам і тканинам глюкозу, яка утворюється при розпаді глікогену. Якщо при патології в печінці накопичуються надлишки глікогену, або того ж жиру, то це заважає виконанню спеціалізованих функцій клітинами печінки. У цілому енергетичні потреби організму задовольняються за рахунок вивільнення енергії при катаболізмі харчових речовин. У ході вивільнення енергії з різних субстратів можна умовно виділити три фази. Перша фаза – підготовча. Вона необхідна для перетворення біополімерів, що надходять з харчовими продуктами, або ті, що знаходяться внутрішньоклітинно у форму мономерів. Реалізується ця фаза за допомогою гідролаз у кишечнику або в середині клітини за участю ферментів цитоплазми й лізосом. Енергетична цінність цієї фази незначна й складає 1% від енергії субстратів. Ця енергія розсіюється в організмі у формі тепла. Друга фаза – частковий розпад мономерів до ключових проміжних продуктів, головним чином до ацетил-КоА, деяких кислот ЦТК – оксалоацетату, α-кетоглутарату. У другій фазі велика кількість початкових субстратів скорочується до трьох. Для цієї фази характерним є часткове вивільнення енергії (до 20%) від загальної її кількості й протікають ці процеси в аеробних умовах. Частина вивільненої енергії акумулюється у фосфатних зв’язках АТФ, а друга частина розсіюється у вигляді тепла. Перетворення мономерів протікає в гіалоплазмі, заключні реакції – у мітохондріях. Третя фаза – кінцевий розпад речовин до СО2 й Н2О за участю кисню. Ця фаза аеробного біологічного окиснення субстратів протікає з повним вивільненням енергії. Особливість перетворення речовин на цьому етапі полягає в тому, що з трьох метаболітів попередньої фази, після ЦТК, залишається тільки водень, пов’язаний з переносниками (НАД або ФАД). Водень – універсальне енергетичне паливо, яке використовується в дихальному ланцюзі для утворення АТФ і води. Близько 80% усієї енергії хімічних зв’язків речовин вивільняється в даній фазі. Ця енергія окислення субстратів зосереджується у фосфатних зв’язках АТФ, а частина виділяється у вигляді тепла. Усі реакції цієї фази локалізуються в мітохондріях. Вивільнення енергії в живій клітині протікає поступово, тому на різних етапах її утворення вона може накопичуватися у фосфатних зв’язках АТФ. Енергетичний апарат клітин побудований, немов би з трьох блоків, які мають різне функціональне призначення: перший блок – пов’язаний з процесами утворення субстратів окислення (SH2), другий блок – це процеси генерації коферментних форм водню (К·Н2) і третій блок – це структурно-метаболічні процеси, пов’язані з окисленням водню киснем і спряжені з синтезом АТФ й утворенням води.

Подальше викладання матеріалу даного розділу передбачає відповіді на питання, що представлені у вигляді наступних тез:

1. Взаємозв’язок процесів утворення й споживання енергії в живих системах. Енергія хімічних зв’язків як основний вид енергії, що використовується клітинами для забезпечення їх життєдіяльності.

2. Шляхи синтезу АТФ у клітинах: субстратне й окисне фосфорилювання. Утворення АТФ у клітинах за анаеробних та аеробних умов. Переваги аеробного окислення поживних сполук. Автотрофні й гетеротрофні організми.

3. Реакції біологічного окиснення: типи реакцій (дегідрогеназні, оксидазні й оксигеназні) та їх біологічне значення.

4. Ферменти біологічного окислення в мітохондріях: піридин-, флавін-залежні дегідрогенази, цитохроми. Молекулярна організація мітохондріального ланцюга біологічного окислення. Послідовність передавання електронів у дихальному ланцюзі. Компоненти дихального ланцюга як окисно-відновні пари кофакторів: НАД, флавопротеїни, коензим Q, цитохроми, їх редокс-потенціали.

5. Молекулярні комплекси внутрішніх мембран мітохондрій: НАДН-коензим Q-редуктаза; сукцинат-коензим Q-редуктаза; коензим Q-цитохром с-редуктаза; цитохром с-оксидаза. Шляхи включення відновлювальних еквівалентів у дихальний ланцюг мітохондрій.

6. Окисне фосфорилювання – це процес при якому хімічна енергія, що вивільняється під час транспорту електронів по дихальному ланцюзі мітохондрій, використовується для синтезу АТФ з АДФ і неорганічного фосфату.

7. Вивільнення енергії в дихальному ланцюзі й ділянки утворення АТФ. Енергія гідролізу й синтезу АТФ. Кількість вільної хімічної енергії, що утворюється в ланцюзі транспорту електронів. Коефіцієнт окисного фосфорилювання, пункти спряження.

8. АТФ-синтетаза мітохондрій, будова й принципи функціонування. F0  та F1 субодиниці АТФ-синтетази, їх функціональне значення.

**б) Хеміоосмотична теорія окисного фосфорилювання. Інгібітори й роз’єднувачі окисного фосфорилювання.**

Викладання матеріалу цього розділу передбачає відповіді на питання, що представлені у вигляді наступних тез:

1. Хеміоосмотична теорія окисного фосфорилювання – молекулярний механізм генерації АТФ у процесі біологічного окиснення.

2. Електрохімічний градієнт протонів (ΔμΗ+), що утворюється під час функціонування електронно-транспортного ланцюга й забезпечує спряження транспорту електронів у мітохондріях з синтезом АТФ. Фізико-хімічні складові електрохімічного градієнту протонів.

3. Умови ефективного спряження окиснення й фосфорилювання в мітохондріях: цілісність мітохондріальної мембрани, наявність усіх компонентів ланцюга транспорту, специфічна внутрішньомембранна топографія переносників, наявність достатньої кількості АДФ і неорганічного фосфату.

4. Інгібітори транспорту електронів (ротенон, амітал, антиміцин А, цианіди, моноокис вуглецю) й роз’єднувачі окисного фосфорилювання (2,4-динітрофенол, гормони щитовидної залози, вільні жирні кислоти) їх біомедичне значення.

Порушення синтезу АТФ в умовах дії на організм людини патогенних факторів хімічного, біологічного й фізичного походження.

**8.3. Заключний етап**

**Резюме лекції**

Знання основних закономірностей обміну речовин, стадій катаболізму й функціонування ЦТК дозволяють лікарю обґрунтовано

- трактувати біохімічні закономірності протікання обміну речовин (катаболічні, анаболічні й амфіболічні шляхи метаболізму);

- трактувати біохімічні закономірності функціонування ЦТК, його анаплеротичні реакції й амфіболічну сутність;

- пояснювати біохімічні механізми регуляції процесів анаболізму й катаболізму;

- пояснювати біохімічні механізми регуляції ЦТК та його ключову роль в обміні речовин та енергії, як при фізіологічних, умовах, так і при порушеннях метаболізму.

Розуміння біоенергетичних і структурно-метаболічних процесів, пов’язаних з енергетичними блоками клітин дають змогу вірно аналізувати й трактувати роль біологічного окислення й окисного фосфорилювання за аеробних умов, аналізувати порушення синтезу АТФ за умов дії на організм людини патогенних факторів хімічного, фізичного й біологічного походження, а також пояснювати біохімічні основи процесів знешкодження ендогенних токсинів за участю ферментів мікросомального окислення (цитохром Р-450).

**Відповіді на запитання студентів**

**Завдання для самопідготовки студентів:**

1. Обмін речовин (метаболізм) – загальні закономірності протікання катаболічних та анаболічних процесів.
2. Загальні уявлення про індивідуальні шляхи катаболізму продуктів розщеплення вуглеводів, ліпідів і білків.
3. Спільні стадії внутрішньоклітинного катаболізму біомолекул: вуглеводів, ліпідів і білків. Окисне декарбоксилювання ПВК. Локалізація, послідовність ферментативних реакцій, енергетичний баланс, значення в обміні речовин.
4. ЦТК. Локалізація, послідовність ферментативних реакцій, енергетичний баланс, значення в обміні речовин.
5. Реакції біологічного окислення; типи реакцій (дегідрогеназ­­­ні, оксидазні й оксигеназні) та їх біологічне значення.
6. Ферменти біологічного окислення в мітохондріях: піридин-, флавін-залежні дегідрогенази, цитохроми.
7. Послідовність компонентів дихального ланцюга мітохондрій. Молекулярні комплекси внутрішніх мембран мітохондрій.
8. Окисне фосфорилювання: пункти спряження транспорту електронів і фосфорилювання, коефіцієнт окисного фосфорилювання.
9. Хеміоосмотична теорія окисного фосфори­лювання, АТФ-синтетаза мітохондрій.
10. Інгібітори транспорту електронів і роз’єднувачі окисно­­­го фосфорилювання.
11. Мікросомальне окислення: цитохром Р-450; молекулярна організація ланцюга переносу електронів.

**9. Література:**

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін.; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської.- К.: ВСВ ˮМедицинаˮ, 2016.- С. 77–112.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія: підручник / Ю.І. Губський.- Київ-Вінниця: Нова книга, 2007.- С. 175–181.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Ю.І. Губський.- Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000.- С. 115–142.
4. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник.- 3е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина.- 1998.- С. 305–318, 343–349.
5. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина.- 2-е изд., испр.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- С. 262–296.
6. Гонський Я.І. Біохімія дюдини: Підручник / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук, М.І. Калинський.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- С. 244–255, 263–286, 312–319.
7. Біологічна хімія / Л.М. Вороніна та ін.- Харків: Основа, 2000.- С. 257–265.
8. Николаев А.Я. Биологическая химия.- М.: ООО Медицинское информационное агентство, 1998.- С 212–234.

Методичну розробку лекції підготував канд. мед. наук, доцент Андросов Євген Дмитрович.

**Лекція 6**

**Тема: ”**Обмін вуглеводів**”**

1**. Мета лекції:**

а) навчальна: дати сучасне уявлення про місце і роль вуглеводів в метаболічних процесах людського організму; розглянути механізми гідролітичного розщеплення олігосахаридів та полісахаридів у шлунково-кишковому тракті та їх можливі порушення; розглянути катаболізм глюкози в аеробних та анаеробних умовах, процес глюконеогенеза та альтернативні шляхи обміну моносахаридів;

б) виховна: формувати і розвивати науково-професійне мислення студента-бакалавра, а також самостійну творчо-пошукову діяльність, формувати становлення професійної культури майбутнього спеціаліста.

2. **Методологічна, загальноосвітня і професійна спрямованість лекції:**

формування спрямованої основи знань для подальшого засвоєння студентами нового навчального матеріалу; показати, що вміння інтерпретувати значення процесів перетравлення та всмоктування вуглеводів, катаболізму глюкози в аеробних та анаеробних умовах, глюконеогегезу та пентозофосфатного шляху в нормі та при можливих порушеннях, дозволить майбутньому спеціалісту застосувати ці знання для розуміння молекулярних основ різноманітних патологій.

3. **Графологічна структура лекції (дивись додаток 1).**

4. **Характер зв'язку лектора зі студентами (активну участь їх, з точки зору проблемності викладу навчального матеріалу).**

Під час викладу лекційного матеріалу активізація студентів може бути досягнута за таких умов:

- лекція перетворюється в процес, який спрямований до кожного студента;

- бажання отримати відповіді на поставлені лектором питання посилює увагу студентів;

- питання, в основному, повинні мати проблемний характер і сприяти створенню проблемної ситуації, що забезпечить процес творчого мислення студентів.

5. **Перелік питань, винесених на підсумковий контроль:**

1. Роль вуглеводів у життєдіяльності організму.

2. Найважливіші представники вуглеводів організму: хімічна будова, властивості, біологічне значення.

3. Енергетична цінність вуглеводів.

4. Добова потреба людини у вуглеводах.

5. Основні вуглеводи їжі. Їх структура.

6. Перетравлення й всмоктування вуглеводів у шлунково-кишковому тракті.

7. Біосинтез глікогену у печінці та м’язах: хімізм, ключові ферменти процесу, фізіологічне значення, регуляція.

8. Розпад глікогену в печінці та м’язах. Тканинні відмінності. Реакції гідролізу та фосфоролізу глікогену. Регуляція.

9. Роль адреналіну, глюкагону та інсуліну в регуляції метаболізму глікогену в м’язах та печінці. Механізми цАМФ-залежної регуляції активності глікогенфосфорилази та глікогенсинтази.

10. Механізми реципрокної регуляції глікогенолізу та глікогенезу.

11. Генетичні порушення ферментів метаболізму глікогену (глікогенози, аглікогенози).

12. Глюкоза крові. Регуляція рівня глюкози в крові.

13. Методи визначення вмісту глюкози в крові та сечі, їх значення.

14. Шляхи внутрішньоклітинного катаболізму моносахаридів.Аеробне та анаеробне окислення глюкози, загальна характеристика процесів.

15. Анаеробне окислення глюкози – гліколіз: послідовність ферментативних реакцій, біологічна роль, локалізація в організмі та клітині.

16. Гліколітична оксидоредукція, субстратне фосфорилювання в гліколізі. Енергетичний баланс анаеробного окислення глюкози.

17. Регуляція гліколізу. Ключові ферменти процесу.

18. Стадії аеробного окислення глюкози.

19. Окисне декарбоксилування піровиноградної кислоти: ферменти, коферменти, послідовність реакцій, регуляція функціонування пірувтдегідрогеназного комплексу.

20. Взаємовідношення анаеробного і аеробного шляхів окислення глюкози в клітині. Ефект Пастера – Мейергофа.

21. Порівняльна характеристика біоенергетики аеробного і анаеробного окислення глюкози.

22. Біосинтез глюкози – глюконеогенез: субстрати, ключові ферменти, реакції, фізіологічне значення процесу.

23. Взаємозв’язок та реципрокна регуляція гліколізу і глюконеогенезу в організмі.

24. Пентозофосфатний шлях та його значення.

6. **План та організаційна структура лекції.**

6.1. Підготовчий етап (вступна частина):

- привітання лектора зі студентами;

- з'ясування зв'язку між пройденим навчальним матеріалом і новою інформацією, визначення її місця і ролі в системі навчального курсу;

- повідомлення теми лекції;

- визначення основних питань лекції;

- привернення уваги студентів до розгляду основних питань лекції, виділення зв'язку цих питань з майбутньою спеціальністю.

6.2. Основний етап (послідовність викладу лекційного матеріалу):

- вступ;

- актуальність теми;

- біологічна роль вуглеводів;

- перетравлення й всмоктування вуглеводів в шлунково-кишковому тракті;

- проміжний обмін вуглеводів:

∙ обмін глікогену (глікогенез і глікогеноліз);

∙ анаеробне та аеробне окислення глюкози;

∙ біосинтез глюкози (глюконеогенез);

. пентозофосфатний цикл та його значення.

6.3. Заключний етап:

- резюме (акцентування логічних висновків про основні поняття і положення, які розглядалися;

- відповіді на запитання студентів;

- завдання для самопідготовки.

7. **Оснащення лекції**.

Лекція проводиться з використанням схем, таблиць, малюнків, але можна використовувати і мультимедійну техніку, тому що візуальна інформація позитивно впливає на процес сприйняття у зв'язку з наданням можливості об'єднати образ і слово. Наочний матеріал підвищує увагу і інтерес студентів.

8. **Повний виклад лекції**

**Вступ**

У даній лекції ми розглянемо біохімічні механізми перетравлення харчових вуглеводів у окремих відділах травного каналу, механізми всмоктування продуктів гідролізу в кишечнику, ознайомимося з ферментативними реакціями глікогенезу та глікогенолізу, шляхами окислення глюкози, глюконеогенезом та альтернативними шляхами обміну моносахаридів.

**Актуальність теми** (біомедичне значення).

Знання структури і властивостей фізіологічно важливих вуглеводів необхідно для зрозуміння їх фундаментальної ролі у матеріальном і енергетичном забезпеченні життя ссавців. Найбільш важливим вуглеводом є глюкоза. Вона використовується як головний вид палива, перетворюється в інші вуглеводи, які виконують різноманітні функції: глікоген є головною формою збереження енергії; рибозу, яка входе до складу нуклеїнових кислот; лактозу молока та інші. Знання особливостей метаболізму вуглеводів в організмі людини дозволяють зрозуміти його специфіку як за нормальних умов (фізіологічний стан), так і при патології (цукровий діабет, захворювання печінки та ін.). Розуміння шляхів окислення глюкози є дуже важливим для майбутніх лікарів у зв’язку з можливою їх корекцією, а також для розуміння їх ролі в енергообміні та пластичних процесах в клітині.

**Основна частина лекції**

1.**Загальна характеристика та біологічна роль вуглеводів**

**Вуглеводи** (глюциди, цукри) – біоорганічні сполуки, що за своєю хімічною будовою є альдегідо-, та кетопохідними багатоатомних спиртів, або поліоксиальдегідами та поліоксикетонами.

Вуглеводи, що не підлягають подальшому гідролізу на більш прості сполуки, є простими вуглеводами, або моносахаридами. Вуглеводи, що гідролізуються до моносахаридів, мають назву складних вуглеводів – олігосахаридів та полісахаридів.

У тваринних організмах вміст вуглеводів відносно невисокий, становлячи в середньому 1 – 2% сухої маси, в основному у вигляді резервного полісахариду глікогену. Втім, вуглеводи відіграють життєво важливі енергетичні (моносахариди глюкоза, фруктоза, гомополісахарид глікоген) та структурні (гетерополісахариди) функції.

**2. Перетравлення й всмоктування вуглеводів у шлунково-кишковому тракті.**

Як відомо, вуглеводи – головне джерело енергії для людини, найбільш дешева й доступна частина їжі, в основному рослинного походження.

Основними вуглеводами їжі є крохмаль, який міститься в зернових, картоплі, рису; буряковий цукор – сахароза, і лактоза – вуглевод молока.

Перетравлення крохмалю починається у ротовій порожнині під дією фермента залоз слини – **α-**амілази, яка розщеплює α-1,4-глікозідні зв’язки у середині молекули крохмалю. Оптимум Рн для дії амілази дорівнює 7,0-7,2. Результатом дії α-амілази слини є декстрини – полісахариди різної довжини з меншою молекулярною масою.

В шлунку перетравлення вуглеводів не відбувається, тому що там нема належних ферментів, а також кисле середовище (Рн=1,5-2,0).

У тонкому кишечнику відбувається основна фаза перетравлення крохмалю під дією фермента α-амілази панкреатичного соку, а також ферментів – аміло-1,6-глікозідази і оліго-1,6-глікозідази.

Під дією цих ферментів декстрини гідролізуються до мальтози – дісахарида, а мальтоза під дією фермента мальтази гідролізується на дви молекули α, D-глюкози. Таким чином, кінцевим продуктом перетравлення вуглеводів в ШКТ є моносахариди. Інщі вуглеводи їжі мають в ШКТ відповідні ферменти: сахаразу, лактазу, які також гідролізують дисахариди до моносахаридів.

Всмоктування моносахаридів відбувається у тонкому кишечнику. Це активний процес, який потрібує затрати енергії АТФ і наявність транспортних білків.

Приблизно 90% моносахаридів їжі, які утворюються в ШКТ, після всмоктування надходять до кров’яного русла і через ворітну вену надходять до печінки. Починається внутрішньоклітинний катаболізм моносахаридів.

**3. Проміжний обмін вуглеводів**

**А. Обмін глікогену** (глікогенез, глікогеноліз).

**Глікогенез** (синтез глікогену).

**Глікоген -** тваринний гомополісахарид, що міститься в цитозолі клітин у вигляді мікроскопічних гранул і являє собою депо лабільного метаболічного палива. Основними органами, в яких депонується найбільша кількість глікогену, є печінка та скелетні м’язи, які можуть забезпечувати власні енергетичні потреби та рівень глікемії (печінка) в перервах між споживанням їжі.

Реакції метаболізму молекул глікогену каталізуються ферментами, що структурно зв’язані з цитозольними гранулами полісахариду і забезпечують контроль швидкості його синтезу або мобілізації, залежно від рівня глікемії та стану регуляторних систем організму.

**Ферментативні реакції глікогенезу**

**1.**Утворення нуклеотидцукру-попередника.

Усі біохімічні реакції утворення складних вуглеводів потребують наявності метаболічно активних форм моносахаридів, у ролі яких виступають сполучені з цукрами нуклеотиди.

Метаболічно активною формою глюкози, що використовується у формуванні нерозгалужених гомополісахаридних ланцюгів глікогену, є УДФ-1-глюкоза, яка утворюється з глюкозо-1-фосфату і УТФ:

Глюкозо-1-фосфат + УТФ 🡨--🡪 УДФ-1-глюкоза + РРн (пірофосфат)

Реакція каталізується ферментом УДФ-глюкозопірофосфорилазою і є оберненою, але у фізіологічних умовах її рівновага зсунута праворуч у зв’язку з постійним гідролізом пірофосфату, що утворюється (ФФн), пірофосфотазою.

Глюкозо-1-фосфат, який є субстратом реакції, утворюється з глюкозо-6-фосфату за рахунок дії фосфоглюкомутази.

**2.**Формування нерозгалужених ланцюгів глікогену.

При синтезі альфа-1,4-глікозидних (амілозних) ланцюгів глікогену в ролі акцепторів активованих залишків глюкози виступають нерозгалужені полісахаридні ланцюги вже наявних у клітині молекул глікогену (“затравочний” глікоген). Фермент УДФ-глікогентрансфераза (глікогенсинтаза) переносить молекули моносахариди від УДФ-1- глюкози на С-4-гідроксильні групи термінальних (n-их) залишків глюкози:

УДФ-1- глюкоза + (C6 H10 О5)--🡪 УДФ + (C6 H10 O5) n+1

**3.**Формування розгалужень у молекулі глікогену.

Розгалуження в молекулі глікогену виникають за рахунок внутрішньо- молекулярного переносу олігосахаридного фрагмента з 6-7 мономерів із кінця лінійної ділянки на С-6-гідроксильну групу глюкози, що відстоїть від кінця молекули на кілька моносахаридних залишків. Реакція каталізується амило (1,4-1,6) трансглікозілазою (розгалужуючий фермент).

За механізмом, що розглянутий, синтезуються макромолекули глікогену, що містять від кількох тисяч до мільйона монозних залишків і формують гранули розміром 40 – 200 нм.

**Глікогеноліз** (розщеплення глікогену)

1. Процес глікогенолізу реалізується за механізмом фосфоролітичного розщеплення, яке полягає у фосфоролізі 1,4-глікозидного зв’язку на нередукуючому кінці молекули глікогену (такому, що містить вільну (С-4)-ОН-групу). В реакції вивільнюється глюкозо-1-фосфат, а нерозгалужений фрагмент молекули глікогену скорочується на один моносахаридний залишок:

(С6Н10О5)n + Н3РО4 → глюкозо-1-фосфат + (С6Н10О5)n-1

Фермент, що каталізує реакцію,- глікогенфосфорилаза.

2.Фосфорилаза відрізає моносахаридні залишки у вигляді глюкозо-1-фосфату від нерозгалужених амілозних ланцюгів глікогену. Розщеплення розгалужених фрагментів відбувається під дією аміло-1,6-глікозидази (дерозгалужуючий фермент).

Фермент каталізує глікозилтрансферазну та аміло-1,6-глюкозидазну реакції, а саме:

* переносить олігосахаридні залишки, що складаються із трьох моносахаридів, в кінець нерозгалужених ланцюгів, що експонує залишки глюкози, сполучені з основним ланцюгом α(1→6)-глікозидними зв’язками;
* розриває (1→6)-глікозидні зв’язки гідролітичним шляхом, вивільняючи молекули глюкози.

3. Глюкозо-1-фосфат, що утворюється при фосфоролізі глікогену, під дією фосфоглюкомутази перетворюється в глюкозо-6-фосфат.

4. Подальші метаболічні шляхи обміну глюкозо-6-фосфату відмінні в клітинах печінки і м’язів:

- в печінці глюкозо-6-фосфат при дії глюкозо-6-фосфатази перетворюється у вільну глюкозу, яка надходить у кров і використовується в інших органах і тканинах;

- у м’язах, які не містять глюкозо-6-фосфатази, глюкозо-6-фосфат використовується для власних енергетичних потреб, окислюючись аеробним або анаеробним шляхом.

**Регуляція глікогенолізу та глікогенезу**

Ключову роль у регуляції реакцій глікогенолізу та глікогенезу відіграють ключові ферменти розщеплення та синтезу глікогену глікогенфосфорилаза та глікогенсинтаза. Контроль активностей глікогенфосфорилази та глікогенсинтази здійснюється шляхом їх ковалентної модифікації (фосфорилювання – дефосфорилювання) та частково – за механізмом алостеричної регуляції.

**Б. Аеробне та анаеробне окислення глюкози**

Основним моносахаридом, що в результаті катаболічних реакцій окислення до кінцевих простих продуктів утворює найбільшу кількість АТФ, є D-глюкоза, основним джерелом якої в організмі людини є крохмаль рослинних продуктів харчування.

**Основні шляхи внутрішньоклітинного катаболізму глюкози:**

* аеробне окислення, в результаті якого глюкоза розщеплюється до двоокису вуглецю та води;
* гліколітичний шлях розщеплення (гліколіз), в результаті якого глюкоза утворює проміжні продукти катаболізму (піровиноградну або молочну кислоту).

**Аеробне окислення глюкози**

В умовах нормального клітинного дихання аеробне окислення є переважаючим для більшості тканин тваринних організмів і найбільш ефективним з точки зору енергетичної цінності шляхом метаболізму глюкози.

Аеробне окислення глюкози до двоокису вуглецю та води відповідає такому сумарному рівнянню:

С6Н12О6 + 6О2 → 6СО2 + 6 Н2О

Складний багатоступеневий процес аеробного окислення глюкози поділяється на такі етапи:

1. **Розщеплення глюкози до піровиноградної кислоти.**

Продуктом цього гліколітичного етапу розщеплення глюкози є піруват, а також дві молекули відновленого НАД+ і дві молекули АТФ:

С6Н12О6  **+** 2НАД+ +2 АДФ + 2Фн→2С3Н4О3+2НАДН+2Н++2АТФ

Зауважимо, що окислення в дихальному ланцюзі мітохондрій утворюваних на цьому етапі двох молекул НАДН супроводжується генерацією за рахунок окислювального фосфорилювання шести (2х3) молекул АТФ.

1. **Окислювальне декарбоксилування піровиноградної кислоти.**

У результаті цього процесу утворюється ацетилкоензим А – основний субстрат окислення в циклі трикарбонових кислот,- та відновлена форма НАД+.

Сумарне рівняння окислювального декарбоксилювання пірувату:

СН3-СО-СООН + НАД+ + КоА-SH→ СН3-СО-КоА + НАДН + Н++СО**2**

Окислюванне декарбоксилювання пірувату каталізується піруватдегідрогеназним комплексом – мультиферментною системою, яка в клітинах еукаріотів міститься в мембранах мітохондрій.

До складу цього комплексу входять три ферменти, що каталізують три послідовні стадії перетворення пірувату на ацетил-КоА: піруватдегідрогеназа, дигідроліпоїлацетилтрасфераза, дигідроліпоїлдегідрогеназа та п’ять коферментів і простетичних груп: тіаміндифосфат(ТДФ), коензим А (КоА), ліпоєва кислота (ЛК), НАД+, ФАД.

Відновлений НАДН, що утворюється в результаті окислювального декарбоксилування пірувату, в аеробних умовах окислюється в мітохондріальному електронотранспортному ланцюзі з генерацією шести (2х3) молекул АТФ.

1. **Окислення ацетил-КоА до двоокису водню та води в циклі три- карбонових кислот**

Цикл трикарбонових кислот, функціонально та біохімічно спряжений із ланцюгом електронного транспорту в мембранах мітохондрій , завершує аеробне окислення глюкози до СО2 та Н2О, генеруючи 12 молекул АТФ на кожну молекулу ацетил-КоА, що розщеплюється.

**ГЛІКОЛІЗ**

**Загальна характеристика**

Гліколіз – центральний шлях катаболізму глюкози, сукупність ферментативних реакцій в результаті яких шостивуглецева молекула глюкози С6Н12О6 розщеплюється до двох тривуглецевих молекул піровиноградної або молочної кислоти.

В організмі людини та тварин розрізняють:

* **аеробний гліколіз,** що супроводжується утворенням з однієї молекули глюкози двох молекул піровиноградної кислоти (пірувату):

С6Н12О6 → 2 С3Н4О3 (піруват);

Аеробний гліколіз можна також розглядати як проміжний (гліколітичний) етап аеробного окислення глюкози до кінцевих продуктів – двоокису вуглецю та води;

* **анаеробний гліколіз,** що супроводжується утворенням з однієї молекули глюкози двох молекул молочної кислоти (лактату):
* С6Н12О6 → 2 С3Н6 О3 (лактат)

Для більшості тканин людини та вищих тварин в умовах нормальної життєдіяльності характерний аеробний гліколіз, тобто утворення з глюкози пірувату, який у подальшому окислюється до вуглекислого газу й води. Анаеробний гліколіз має місце переважно в м’язах при інтенсивній фізичній діяльності, тобто при відносній кисневій недостатності, та в деяких високоспеціалізованих клітинах (зокрема, в еритроцитах, в яких відсутні мітохондрії) або за певних патологічних умов (клітини злоякісних пухлин).

Реакції гліколізу перебігають у цитозолі клітини і каталізуються ферментами, що локалізовані у цьому компартменті.

Виділяють дві стадії гліколізу:

1. Розщеплення молекули глюкози до двох молекул фосфотріоз (гліцеральдегід-3-фосфату та діоксіацетонфосфату). Ця стадія включає в себе послідовність реакцій, які потребують витрати двох молекул АТФ на кожну молекулу глюкози, що розщеплюється.
2. Перетворення двох молекул фосфотріоз на дві молекули пірувату (або лактату). Ця стадія включає в себе окислювально-відновлювальні реакції “гліколітична оксидоредукція’’), які супроводжуються генерацією чотирьох молекул АТФ.

Таким чином, у результаті розщеплення однієї молекули глюкози в реакціях аеробного або анаеробного гліколізу сумарний вихід АТФ складає дві молекули, що можна подати таким рівнянням:

D-глюкоза + 2 АДФ + 2 Фн → 2 піруват (лактат) + 2 АТФ

**Ферментативні реакції гліколізу**

Реакції аеробного та анаеробного гліколізу повністю співпадають на першій стадії розщеплення глюкози і розрізняються лише після утворення пірувату, який для аеробного гліколізу є кінцевим продуктом, а для анаеробного – метаболітом, який відновлюється до лактату. Крім того, анаеробний та аеробний типи гліколізу розрізняються за метаболічною часткою відновленого НАД+ (НАДН), що утворюється на етапі гліколітичної оксидоредукції.

**Фермнтативні реакції аеробного гліколізу:**

1. Активація молекули глюкози шляхом її фосфорилювання до фосфорного ефіру – глюкозо-6-фосфату. Джерелом фосфату в реакції є молекули АТФ:

α-D-глюкоза + АТФ → Глюкозо-6-фосфат + АДФ

Ця реакція каталізується ферментом гексокіназою, що найбільш активна в м’язовій тканині. У клітинах печінки в утворенні глюкозо-6-фосфату з вільної молекули глюкози значну роль відіграє також фермент глюкокіназа. Гексокіназа здатна фосфорилювати різні гексози. Глюкокіназа специфічна для глюкози, проте її активність проявляється лише при концентраціях глюкози в крові, що перевищують фізіологічний рівень глікемії (аліментарна гіперглікемія, цукровий діабет).

1. Перетворення (ізомеризація) глюкозо-6-фосфату у фруктозо-6-фосфат:

D-глюкозо-6-фосфат ↔ D-фруктозо-6-фосфат

Реакція каталізується ферментом фосфогексоізомеразою і є зворотною. У фізіологічних умовах рівновагу реакції зсунуто праворуч у зв’язку з використанням фруктозо-6-фосфату в подальших реакціях гліколізу.

* 1. Фосфорилювання фруктозо-6-фосфату з утворенням фруктозо-1,6-дифосфату. Джерелом фосфату, як и в 1-й реакції гліколізу, є молекула АТФ. D-фруктозо-6-фосфат + АТФ → D-фруктозо-1,6-дифосфат + АДФ

Ферментом, що каталізує цю реакцію, є фосфофруктокіназа, яка належить до регуляторних ферментів гліколізу з алостеричним механізмом регуляції.

1. Розщеплення фруктозо-1,6-дифосфату на дві молекули фосфотріоз шляхом розриву ковалентного - С- С- зв’язку між 3-м та 4-м атомами вуглецю в шестивуглецевому ланцюзі фруктозо-1,6-дифосфату.

Реакція каталізується ферментом фруктозо-1,6-дифосфатальдолазою (альдолазою). У результаті альдолазної реакції утворюються діоксіацетонфосфат (ДОАФ) та гліцеральдегід-3-фосфат (Г-3-Ф):

D-фруктозо-1,6-дифосфат →

→ діоксіацетонфосфат + гліцеральдегід-3-фосфат

1. Взаємоперетворення двох фосфотріоз (ДОАФ та Г-3-Ф), що каталізується ферментом тріозофосфатізомеразою:

Діоксіацетонфосфат ↔ гліцеральдегід-3-фосфат

Оскількі за фізіологічних умов рівновагу даної реакції зсунуто праворуч у зв’язку з використанням у подальших реакціях гліколізу саме гліцеральдегід-3-фосфату, сумарним результатом зазначених п’яти рекцій розщеплення глюкози є перетворення однієї молекули глюкози на дві молекули Г-3-Ф:

D-глюкоза → 2мол. Г-3-Ф

1. Окислення гліцеральдегід-3-фосфату до 3-фосфогліцеринової кислоти (3-ФГК).

Цей процес **(гліколітична оксидоредукція)** складається з двох етапів, що каталізуються окремими ферментами:

**Окислення гліцеральдегід-3-фосфату до 1,3-дифосфогліцерату.**

Реакція каталізується ферментом гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназою, коферментом якого є НАД+, що акцептує відновлювальні еквіваленти (електрони) від альдегідної групи Г-3-Ф. У реакції бере також участь неорганічний фосфат:

Гліцеральдегід-3-фосфат + НАД+ +Фн →

→1,3-діфосфогліцерат + НАДН + Н+

**Перетворення 1,3-дифосфогліцерату на 3-фосфогліцерат.**

Ця реакція супроводжується перенесенням макроергічної фосфатної групи від 1,3-дифосфогліцерату на АДФ з утворенням молекули АТФ і каталізується ферментом фосфогліцераткіназою:

1,3-дифосфогліцерат + АДФ → 3-фосфогліцерат + АТФ

1. Перетворення 3-фосфогліцерату на 2-фосфогліцерат.

Реакція каталізується ферментом фосфогліцеромутазою.

3-фосфогліцерат ↔ 2-фосфогліцерат

1. Дегідратація 2-фосфогліцерату з утворенням фосфоенолпірувату (ФЕП). Реакція каталізується ферментом енолазою:

2-фосфогліцерат → фосфоенолпіруват + Н2О

Ця реакція є другою в ході гліколізу, в результаті якої генерується макроергічний зв’язок (в молекулі ФЕП).

1. Утворення з фосфоенолпірувату пірувату.

Реакція каталізується ферментом піруваткіназою і супроводжується перенесенням макроергічної фосфатної групи від молекули ФЕП на АДФ:

Фосфоенолпіруват + АДФ → Піруват + АТФ

Піруваткіназна реакція є заключною для аеробного гліколізу. В її результаті утворюються дві молекули пірувату та дві молекули АТФ (на кожну молекулу глюкози, яка стає на шлях гліколітичного розщеплення). Піруваткіназа, як і фосфофруктокіназа, є регуляторним ферментом, на рівні якого здійснюється регуляція гліколізу.

**Ферментативні реакції анаеробного гліколізу**

Як свідчать зазначені вище реакції, в аеробних умовах кінцевим продуктом гліколізу в тваринних тканинах є піруват; при цьому НАДН, що утворився в результаті окислення гліцеральдегід-3-фосфату, реокислюється в мітохондріях за рахунок молекулярного кисню. За умов анаеробного гліколізу (наприклад, в інтенсивно працюючих скелетних м’язах) гліколітичний НАДН не віддає свої відновлювальні еквіваленти в дихальний ланцюг мітохондрій, а використовується для відновлення пірувату до L-лактату:

піруват + НАДН + Н+ → L-лактат + НАД+

Реакція каталізується ферментом лактатдегідрогеназою, яка існує у вигляді п’яти різних ізоферментних форм (ЛДГ1 – ЛДГ5), що відрізняються за своїми кінетичними властивостями (Км, Vmax, ступенем алостеричного інгібірування піруватом).

Таким чином, ферментативні реакції анаеробного гліколізу майже повністю співпадають із реакціями аеробного гліколізу, відрізняючись лише на етапі, що відбувається після утворення пірувату: при аеробному гліколізі піруват є субстратом перетворення на ацетилкоензим А та подальшого окислення, а при анаеробному гліколізі піруват відновлюється до лактату за рахунок НАДН, що утворився в реакціях гліколітичної оксидоредукції. Інакше кажучи, після утворення пірувату подальше його перетворення може відбуватися за одним из двох альтернативних шляхів, що залежать від стану окислювально-відновлювальних процесів у певній тканині:

**в аеробних умовах** відбувається окисне декарбоксилування пірувату до ацетил-КоА, який у подальшому окислюється до СО2 та Н2О в циклі Кребса; НАДН, що утворився при окисленні гліцеральдегід-3-фосфату, віддає свої відновлювальні еквіваленти на дихальний ланцюг мітохондрій через спеціальні човникові механізми;

* **в анаеробних умовах** (або в умовах гіпоксії) реокислення гліколітичного НАДН відбувається за рахунок дії лактатдегідрогенази, яка відновлює піруват до лактату; течія лактатдегідрогеназної реакції в даному напрямку генерує НАД+, що знову використовується для окислення гліцеральдегід-3-фосфату і подальшого накопичення лактату як продукту анаеробного гліколізу. Така послідовність реакцій найбільш характерна для інтенсивно працюючих скелетних м’язів та еритроцитів, клітини деяких інших органів та тканин (головного мозку, шлунково-кишкового тракту, мозкового шару нирок, сітківки та шкіри) частково задовольняють свої енергетичні потреби за рахунок анаеробного гліколізу, утворюючи молочну кислоту.

**Регуляція гліколізу**

Регуляція гліколізу здійснюється за рахунок впливу негативних та позитивних модуляторів (інгібіторів, активаторів) на каталітичну активність регуляторних ферментів, що каталізують незворотні реакції гліколізу:

* **гексокінази –** для ферменту м’язів алостеричним інгібітором є продукт реакції глюкозо-6-фосфат;
* **фосфофруктокінази -**  інгібіторами є метаболіт трикарбонового циклу цитрат та АТФ; активаторами – субстрат ферменту фруктозо-6-фосфат та АМФ; висока інтенсивність окислювальних процесів, що характеризується накопиченням у клітині субстратів ЦТК та АТФ, сприяє за рахунок даного механізму збереженню пулу глюкози; фосфофруктокіназа є швидкість-лімітуючою реакцією гліколізу;
* **піруваткінази –** фермент інгібується АТФ, а також субстратами циклу лимонної кислоти – ацетил-КоА та жирними кислотами, що забезпечує гальмування гліколізу в умовах високої інтенсивності окислювальних процесів; печінкова ізоформа піруваткінази регулюється за допомогою ковалентної модифікації – цАМФ-залежного фосфорилювання (дефосфорильована форма активна, фосфорильована – неактивна); крім того, піруваткіназа гепатоцитів є індукованим ферментом, синтез якого стимулюється в умовах підвищенного надходження з їжею вуглеводів та зростанню рівня інсуліну.

**Енергетика гліколізу й аеробного окислення глюкози**

**Енергетика гліколізу**

Враховуючи дві молекули АТФ, що використовуються на перщій стадії гліколізу (гексокіназна та фосфофруктокіназна реакції), та чотирі молекули АТФ, що утворюються на другій стадії (фосфогліцераткіназна та піруваткіназна реакції), сумарний процес аеробного та анаеробного гліколізу можна подати таким рівнянням:

С6Н12О6  + 2 АДФ + 2 Фн → 2 С3Н4О3 (С3Н6О3) + 2 АТФ

Утворення в реакціях гліколізу молекул АТФ за рахунок безпосереднього перенесення макроергічних фосфатних груп від 1,3-диФГК та ФЕП на АДФ отримало назву субстратного фосфорилювання (“фосфорилювання на рівні субстрату”).

**Енергетика аеробного окислення глюкози**

Для підрахунку загальної кількості молекул АТФ, що генеруються за умов повного окислення глюкози до двоокису вуглецю та води, враховують:

* кількість молекул АТФ, які утворились на етапі аеробного гліколізу ( 2 молекули АТФ);
* кількість молекул АТФ, які утворились за рахунок окислення в мітохондріях двох молекул гліколітичного НАДН (2х3=6 молекул АТФ);
* кількість молекул АТФ, які утворились на етапі окисного декарбоксилування двох молекул пірувату за рахунок окислення в мітохондріях НАДН, утвореного в піруватдегідрогеназній реакції (2х3=6 молекул АТФ);
* кількість молекул АТФ, які утворились за рахунок окислення в циклі трикарбонових кислот двох молекул ацетил-КоА (2х12=24 молекули АТФ).

Сумарне рівняння аеробного окислення глюкози, що враховує АТФ, генеровану при субстратному фосфорилюванні на гліколітичному етапі та за рахунок окисного фосфорилювання в мітохондріях, таке:

С6Н12О6 + 6 О2 + 38 АДФ + 38 Фн → 6СО2 + 6 Н2О + 38 АТФ

**Биосинтез глюкози та його регуляція**

Головним джерелом глюкози як метаболічного палива для організму людини є її надходження з харчовими продуктами у вигляді полісахариду крохмалю та сахарози. Втім, існують метаболічні шляхи, що забезпечують організм глюкозою за рахунок її синтезу з невуглеводних біомолекул.

**Глюконеогенез –** синтез глюкози з невуглеводних метаболічних попередників, до яких належать: піруват (та лактат); деякі амінокислоти (глюкогенні амінокислоти); певна кількість глюкози може утворюватися з гліцеролу.

**Фізіологічне значення глюконеогенезу**

Реакції глюконеогенезу відбуваються переважно в печінці та, в деякій мірі, в кірковому шарі нирок, оскільки в клітинах саме цих органів присутній повний набір необхідних ферментів.

За добу в організмі дорослої людини синтезується до 80 г глюкози. Біосинтез глюкози забезпечує її нормальну концентрацію в умовах зменшеного надходження моносахариду із зовнішнього середовища та вичерпання головного акумульованого джерела глюкози – глікогену печінки та м’язів. Така фізіологічна ситуація спостерігається через декілька годин після прийому їжі (постабсорбтивний стан, що відбувається зранку, натщесерце), в умовах тривалого голодування, після виснажливої фізичної роботи. Особливо чутливий до зменшення внутрішньоклітинної концентрації глюкози головний мозок людини, для якого глюкоза є основним субстратом енергетичного обміну, що споживається в кількості близько 120 г за добу.

**Метаболічний шлях глюконеогенезу**

Метаболічний шлях глюконеогенезу є значною мірою оберненням гліколізу (що утворює з глюкози піруват та лактат) за виключанням трьох гліколітичних “кіназних” реакцій, які є термодинамічно незворотними і потребують обхідних (шунтових) механізмів.

Незворотними реакціями гліколізу є:

1. **гексокіназна** (або **глюкокіназна**) реакція:

глюкоза + АТФ → глюкозо-6-фосфат + АДФ

1. **фосфофруктокіназна** реакція:

фруктозо-6-фосфат + АТФ → фруктозо-1,6-дифосфат + АДФ

1. **пируваткіназна** реакція:

фосфоенолпіруват + АДФ → піруват +АТФ

Виходячи з незворотності зазначених реакцій, для перетворення пірувату (або лактату) в глюкозу необхідні додаткові, **специфічні для глюконеогенезу** ферментативні реакції. Це реакції:

* перетворення глюкозо-6-фосфату в глюкозу;
* перетворення фруктозо-1,6-дифосфату в фруктозо-6-фосфат;
* перетворення пірувату в фосфоенолпіруват.

**Реакції та ферменти глюконеогенезу**

1. Перетворення пірувату в фосфоенолпіруват.

Реакція відбувається в дві послідовні стадії:

1). Перетворення пірувату в оксалоацетат за участю ферменту піруваткарбоксилази:

Піруват + СО2 + АТФ → оксалоацетат + АДФ + Фн

2). Перетворення оксалоацетату в фосфоенолпіруват (ФЕП) за участю ферменту фосфоенолпіруваткарбоксикінази (ФЕП-кінази):

Оксалоацетат + ГТФ → ФЕП + СО2  + ГДФ

У клітинах більшості тваринних організмів ФЕП-кіназа локалізована в цитозолі, у людини – в цитозолі, частково – в мітохондріях.

1. Перетворення фруктозо-1,6-дифосфату в фруктозо-6-фосфат:

Фруктозо-1,6-дифосфат + Н2О → фруктозо-6-фосфат + Фн

Реакція каталізується регуляторним ферментом фруктозо-1,6-дифосфатазою, що міститься в печінці (головним чином), а також у нирках і епітеліоцитах кишечника.

Фруктозо-1,6-дифосфатазна реакція забезпечує шунтування незворотної фосфофруктокіназної реакції гліколізу.

1. Перетворення глюкозо-6-фосфату в глюкозу:

Глюкозо-6-фосфат + Н2О → глюкоза + Фн

Реакція забезпечує шунтування незворотної гексокіназної (глюкокіназної) реакції гліколізу; каталізується ферментом глюкозо-6-фосфатазою (Г-6-Ф-азою), найбільш високий вміст якого – в мембранах ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів. Завдяки наявності в печінці високої концентрації глюкозо-6-фосфатази, саме цей орган забезпечує вихід у кров вільної глюкози за рахунок гідролізу глюкозо-6-фосфату, що утворюється при глюконеогенезі або фосфоролітичному розщепленні глікогену. Цей механізм є основним у підтриманні нормальної глюкоземії, особливо в умовах голодування.

**Сумарна реакція та енергетика глюконеогенезу**

Решта реакцій, що необхідні для перетворення невуглеводних субстратів у глюкозу, є реакціями гліколізу, які можуть перебігати у фізіологічних умовах як у прямому, так і в зворотному напрямках. Сумарна реакція гліколізу (враховуючи витрати 2 молекул АТФ та 2 молекул НАДН для зворотного перетворення 2 молекул 3-фосфогліцеринової кислоти на 2 молекули 3-фосфогліцеринового альдегіду) має вигляд:

2 піруват+ 4 АТФ + 2 ГТФ + 2 НАДН + 2 Н+ + 4 Н2О →

→ глюкоза + 2 НАД+ + 4 АДФ + 2 ГДФ + 6 Фн

Наведене рівняння доводить, що глюконеогенез є суттєво ендергонічним метаболічним шляхом: синтез однієї молекули глюкози з двох молекул пірувату потребує витрат шести макроергічних зв’язків; тому глюконеогенез, як і гліколіз, є незворотним біохімічним процесом.

**Регуляція глюконеогенезу**

Контроль швидкості процесів глюконеогенезу забезпечується за рахунок метаболічної (алостеричної) регуляції, гормональної регуляції активності та синтезу певних глюконеогенних ферментів.

1. **Метаболітна регуляція глюконеогенезу**  - реалізується на рівні таких регуляторних ферментів:

**Піруваткарбоксилази** – ферменту, позитивним модулятором якого є ацетил-КоА; за відсутності ацетил-КоА піруваткарбоксилаза є практично неактивною;

**Фруктозо-1-6-дифосфатази** – ферменту, активність якого залежить від співвідношення між концентраціями позитивного модулятора АТФ та негативного модулятора АМФ, який є інгібітором активності фруктозо-1,6-дифосфатази.

Таким чином, через регуляцію рівнів каталітичної активності зазначених алостеричних ферментів контролюється швидкість усього синтезу глюкози, залежно від загальної метаболічної ситуації в клітині:

* глюконеогенез активується в умовах зменшення внутрішньоклітинної концентрації глюкози, про що свідчить накопичення ацетил-КоА (продукту аеробного гліколізу), та за умов достатнього забезпечення джерелом хімічної енергії (у формі АТФ);
* глюконеогенез гальмується при зменшенні концентрації ацетил-КоА (що відображує зменшення швидкості розщеплення глюкози) та за умов недостатнього енергетичного забезпечення процесу (збільшення співвідношення АМФ/АТФ).

1. **Гормональна регуляція глюконеогенезу** – здійснюється за участю глюкагону, адреналіну (епінефріну), глюкокортикоїдних гормонів кори надниркових залоз та інсуліну.
   1. Глюкагон, адреналін та глюкокортикоїди підвищують швидкості синтезу в гепатоцитах шунтових ферментів глюконеогенезу – ФЕП-кінази, Фр-1,6-дифосфатази, Г-6-Ф-ази.
   2. Інсулін пригнічує синтез зазначених глюконеогенних ферментів, що гальмує активність процесу глюконеогенезу.

**Альтернативні шляхи обмінумоносахаридів**

1. **Пентозофосфатний шлях метаболізму глюкози**

Гліколітичний шлях окислення глюкози генерує НАДН та АТФ як джерела енергії для ендергонічних процесів у біологічних системах. Разом з тим, існує альтернативний механізм метаболізму глюкози – **пентозофосфатний** (фосфоглюконатний) шлях, в результаті функціонування якого утворюється інший тип метаболічної енергії, а саме – відновлений НАДФ+ (НАДФН), що в подальшому використовується у різних реакціях відновлювального біосинтезу, зокрема синтезу ліпідів. Крім генерації НАДФН, пентозофосфатний шлях є постачальником пентоз, необхідних для синтезу багатьох важливих біомолекул.

**Загальна характеристика пентозофосфатного шляху**

Реакції та ферменти пентозофосфатного шляху (ПФШ) окислення глюкози локалізовані в цитозолі клітин.

Сумарне рівняння процесу має вигляд:

6 глюкозо-6-фосфат + 12 НАДФ+ + 7 Н2О → 5 глюкозо-6-фосфат +

+ 12 НАДФН + 6 СО2 + Фн

Як випливає з рівняння реакції, в результаті реакцій ПФШ одна (з шести) молекула глюкозо-6-фосфату повністю окислюється з вивільненням діоксину вуглецю та акумуляцією відновлювальних еквівалентів (дванадцяти атомів водню) у вигляді НАДФН.

Загальний процес складається із двох стадій:

**I стадія** **–** окислювальна, в ході якої активована молекула глюкози (шість молекул глюкозо-6-фосфату) дегідрується та декарбоксилюється з утворенням фосфорильованої пентози – рибулозо- 5-фосфату (шість молекул); на відміну від гліколізу, акцептором водню в реакціях дегідрування є НАДФ+:

6 глюкозо-6-фосфат + 12 НАДФ+ + 6 Н2О → 6 рибулозо-5-фосфат +

+ 12 НАДФН + 6 СО2

**II стадія** **–** стадія ізомерних перетворень, в ході якої рибулозо-5-фосфат (шість молекул) знову перетворюється на глюкозо-6-фосфат (п’ять молекул):

6 рибулозо-5-фосфат + Н2О → 5 глюкозо-6-фосфат + Фн

Специфічними для цієї стадії є ферменти *транскетолаза* та *трансальдолаза*, що каталізують реакції міжмолекулярного переносу дво- та тривуглецевих карбонільних радикалів.

Завдяки дії транскетолази та трансальдолази утворюються численні проміжні метаболіти ПФШ, а саме: фосфорильовані похідні вуглеводів – **С5** (ізомери рибулозо-5-фосфату – рибозо-5-фосфат, ксилулозо-5-фосфат), **С3** (тріозофосфати), **С7** (седогептулозо-7-фосфат), **С4** (еритрозо-4-фосфат), **С6** (фруктозо-6-фосфат).

**Ферментативні реакції пентозофосфатного циклу**

**I стадія.**

Окислювальна стадія полягає в послідовному дегідруванні двох метаболітів ПФШ – вихідного субстрату глюкозо-6-фосфату та інтермедіату 6-фосфоглюконату НАДФ-залежними дегідрогеназами.

I.1. Окислення глюкозо-6-фосфату (шести молекул) до 6-фосфоглюконолактону (фермент – НАДФ-залежна *глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа*) з подальшим гідролізом лактону до 6-фосфоглюконату (фермент – *лактон аза*):

Глюкозо-6-фосфат НАДФ→НАДФН→ 6-фосфоглюконолактон Н2О ↓ →

→ 6-фосфоглюконат

I.2.Окислювальне декарбоксилування 6-фосфоглюконату до кетопентози – D-рибулозо-5-фосфату (фермент – НАДФ-залежна *6-фосфоглюконатдегідрогеназа*):

6-фосфоглюконат  НАДФ+ → НАДФН  → рибулозо-5-фосфат

Утворенням рибулозо-5-фосфату (який може легко перетворюватися в свій ізомер рибозо-5-фосфат), тобто *окислювальною стадією*, функціонування пентозофосфатного шляху може завершуватися. Така метаболічна ситуація відбувається в печінці, надниркових, статевих залозах, лактуючій молочній залози, тобто в тканинах з переважанням анаболічних процесів із збалансованою потребою в НАДФН (необхідному для синтезу жирних кислот, стероїдів) та рибозо-5-фосфаті (необхідному для синтезу нуклеотидів, нуклеїнових кислот).

**II стадія.**

Ця стадія починається з ізомеризації рибулозо-5-фосфату і полягає в ізомерних перетвореннях цукрофосфатів.

II.1. Ізомеризація шести молекул рибулозо-5-фосфату шляхом його перетворення в чотирі молекули ксилулозо-5-фосфату (фермент – *фосфопентоепімераза*) та в дві молекули рибозо-5-фосфату (фермент – *фосфопентоізомераза*):

Ксилулозо-5-фосфат ↔рибулозо-5-фосфат↔рибозо-5-фосфат

II.2. Перша *транскетолазна реакція* – взаємодія двох молекул ксилулозо-5-фосфату з двома молекулами рибозо-5-фосфатом з утворенням гліцеральдегід-3-фосфату та седогептулозо-7-фосфату (по дві молекули, відповідно):

2 ксилулозо-5-фосфат + 2 рибозо-5-фосфат ТРАНСКЕТОЛАЗА  ↔

↔ 2 гліцеральдегід-3-фосфат + 2 седогептулозо-7-фосфат

II.3. *Трансальдолазна реакція* – взаємодія двох молекул седогептулозо-7-фосфату з двома молекулами гліцеральдегід-3-фосфату з утворенням еритрозо-4-фосфату та фруктозо-6-фосфату (по дві молекули , відповідно):

2 седогептулозо-7-фосфат + 2 гліцеральдегід-3-фосфат ↔

↔ 2 ерітрозо-4-фосфат + 2 фруктозо-6-фосфат

Ці етапи є перетином ПФШ із гліколізом: гліцеральдегід-3-фосфат, що утворився на етапі II.2., може надходити до фонду метаболітів гліколізу, або продукти реакції II.3. вступають в другу *транскетолазну реакцію*, тобто перетворюються по шляху ПФЦ.

II.4. Друга *транскетолазна реакція* полягає у взаємодії двох молекул ксилулозо-5-фосфату (утворених в реакції II.1.) із двома молекулами еритрозо-4-фосфату (утвореним у попередній реакції – II.3.); продукти реакції – гліцеральдегід-3-фосфат та фруктозо-6-фосфат (по дві молекули):

2 ксилулозо-5-фосфат + 2 еритрозо-4-фосфат ↔ 2 гліцеральдегід-3-фосфат +

2 фруктозо-6-фосфат

II.5. Дві молекули гліцеральдегід-3-фосфату, утворені в реакції II.4., можуть (через стадію ізомеризації в діоксіацетонфосфат) конденсуватися в молекулу фруктозо-6-фосфату:

2 гліцеральдегід-3-фосфат ↔ гліцеральдегід-3-фосфат +діоксіацетонфосфат ↔ фруктозо-6-фосфат

II.6. Ізомеризація п’яти молекул фруктозо-6-фосфату (утворених у реакціях II.3., II.4. та II.5.) в п’ять молекул глюкозо-6-фосфату (фермент – *фосфогексоізомераза*) завершує пентозофосфатний цикл:

5 фруктозо-6-фосфат ↔ 5 фруктозо-6-фосфат

У результаті реакцій, що розглянуті, шість молекул глюкозо-6-фосфату перетворюються на п’ять молекул глюкозо-6-фосфату, тобто процес має вигляд метаболічного циклу.

**Фізіологічне значення пентозофосфатного шляху**

Пентозофосфатний шлях окислення глюкози має важливе фізіологічне значення для функціонування інших анаболічних механізмів, а саме:

1. за рахунок функціонування пентозофосфатного шляху метаболізму глюкози в організмі утворюється приблизно половина пулу НАДФН (решта – в результаті дії НАДФ-залежних ізоцитратдегідрогенази та малатдегідрогенази), що використовується у відновлювальних синтезах жирних кислот та стероїдів;
2. пентозофосфатний шлях є постачальником рибозо-5-фосфату, який використовується для утворення нуклеотидів нуклеїнових кислот ДНК та РНК, коферментних біомолекул НАД (НАДФ), ФАД, АТФ, КоА, циклічних нуклеотидів 3’,5’-АМФ та 3’,5’-ГМФ.

У з’вязку із зазначеними біохімічними функціями, реакції пентозофосфатного шляху найбільш активно перебігають у тканинах із вираженим анаболізмом, у клітинах в яких найбільш інтенсивно відбуваються синтези ліпідів, вільних нуклеотидів та нуклеїнових кислот – у жировій тканині, печінці, молочній залозі в період лактації, корі надниркових залоз, сім’яниках. У тканинах з переважанням окислювального метаболізму, зокрема в скелетних м’язах, реакції пентозофосфатного шляху перебігають на дуже низькому рівні.

Оскільки при циклічному функціонуванні пентозофосфатного шляху основним продуктом усього процесу є саме генераціяНАДФН, ПФШ має характер метаболічного *циклу* в адипоцитах жирової тканини, де головною його функцією є саме генерація відновлювальних еквівалентів для синтезу ліпідів (тобто існує переважання потреб в НАДФН над потребами в пентозофосфатах). У решті клітин із високим анаболічним потенціалом (де відбувається активний синтез як ліпідів, так і нуклеотидів) – тканини із збалансованими потребами в НАДФН та пентозофосфатах – пентозофосфатний шлях або закінчується на окислювальній стадії, або переходить в гліколітичний шлях окислення глюкози на етапі утворення тріозофосфатів;

1. пентозофосфатний шлях активно функціонує в еритроцитах людини. Біологічне значення функціонування ПФШ у цих клітинах полягає в генерації НАДФН, що необхідний для протидії *перекисному окисленню* ненасичених жирних кислот фосфоліпідів еритроцитарних мембран, тобто для попередження гемолізу еритроцитів.

Спадкова недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази проявляється підвищеною схильністю еритроцитів хворих до гемолізу, особливо в разі прийому деяких лікарських засобів (аспірину, сульфаніламідів, протималярійного препарату *Примахіну*). Такі ж порушення у пацієнтів із дефектом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази спричиняє споживання бобів Vicia faba (“фавізм”) – захворювання, яким страждають мільйони населення в країнах Африки та Азії.

8.1. **Заключний етап.**

Резюме лекції

Знання особливостей метаболізму вуглеводів в організмі людини дозволяють зрозуміти його специфіку як за нормальних умов (фізіологічний стан), так і при патології. Найбільш важливим вуглеводом з’являється глюкоза. Вона використовується як головний вид палива, перетворюється в інші вуглеводи, які виконують специфічні функції: глікоген – головна форма зберігання енергіі; в рибозу, яка міститься в нуклеїнових кислотах; лактозу молока та ін.. Функція м’язового глікогену полягає в тому, що він з’являється джерелом глюкози, яка використовується у процесі гліколіза самими м’язами. Глікоген печінки використовується для підтримання фізіологічних концентрацій глюкози в крові. Знання шляхів окислення глюкози є дуже важливим для майбутніх лікарів у зв’язку з можливою їх корекцією, а також для розуміння їх ролі в енергообміні та пластичних процесах в клітині. З порушенням обміну вуглеводів тісно пов’язаний ряд захворювань – цукровий діабет, фруктозурія, галактоземія, глікогенози, а також порушення толерантності до молока. Засвоєний матеріал має велике значення для практичної підготовки лікаря та розуміння причин багатьох захворювань.

**Відповіді на запитання студентів.**

**Завдання для самопідготовки студентів:**

* окислювальне декарбоксилювання пірувату, ферменти, коферменти та послідовність реакцій в мультиферментному комплексі;
* гліколітична оксидоредукція, човникові механізми окислення гліколітичного НАДН;
* порівняльна характеристика біоенергетики аеробного та анаеробного окислення глюкози, ефект Пастера;
* механізми реципрокної регуляції глікогенолізу та глікогенезу за рахунок каскадного цАМФ-залежного фосфорилювання ферментних білків;
* регуляція активності глікогенфосфорилази.

**9. Література:**

1. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. : підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В Ніженковська, М.М. Корда та ін. ; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ні жен- ковської. — К. : ВСВ “Медицина”, 2016. — 544 с.

2. Николаев А.Я. Биологическая химия.-М:000 «Медицинское информационное агенство», 1998 -496с.

3. Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия.-М.:000 «Медицинское информационное агенство», 2008.-364с.

Методичну розробку лекції підготував доцент кафедри біологічної хімії ХНМУ Гопкалов Володимир Григорійович

# Лекція 7

Тема: «Обмін ліпідів»

#### **1. Мета лекції:**

**а) навчальна:**

Ознайомити студентів з біохімічними закономірностями перетравлення ліпідів, а також всмоктування останніх і продуктів їх розщеплення у шлунково-кишковому тракті, з ресинтезом жиру в епітеліальних клітинах кишечника, транспортними формами ліпідів, обміном триацилгліцеролів, фосфоліпідів, вищих жирних кислот, кетонових тіл, гліцеролу й холестеролу, регуляцією й порушеннями обміну ліпідів;

**б) виховна:**

Сформувати у студентів уявлення про те, що незнання процесів, які лежать в основі перетравлення й всмоктування ліпідів, формування й призначення їх транспортних форм, а також особливостей обміну триацилгліцеролів, фосфоліпідів, вищих жирних кислот, кетонових тіл, гліцеролу й холестеролу не дозволять майбутнім лікарям своєчасно зрозуміти порушення саме цих сторін обміну ліпідів, ускладнять розуміння ними патологій, зумовлених останніми, а тому й призначення їх належної корекції чи профілактики.

**2. Методологічна, загальноосвітня й професійна спрямованість лекції**

Методологічна спрямованість лекції полягає у виявленні місця й значимості процесів перетравлення й всмоктування ліпідів, їх ресинтезу в епітеліальних клітинах кишечника й утворення транспортних форм, обміну триацилгліцеролів, фосфоліпідів, вищих жирних кислот, кетонових тіл, гліцеролу й холестеролу в метаболізмі, що забезпечує життєдіяльність організму.

Загальноосвітня спрямованість лекції полягає в з’ясуванні закономірностей процесів перетравлення й всмоктування ліпідів, формування їх транспортних форм, а також обміну триацилгліцеролів, фосфоліпідів, вищих жирних кислот, кетонових тіл, гліцеролу й холестеролу.

Професійна спрямованість лекції полягає в значенні матеріалу для розуміння забезпечення ліпідами клітин, органів і тканин організму в нормі.

**3. Графлогічна структура лекції**

Триацилгліцериди

Фосфоліпіди

Холестериди

Класифікація.

Холестеролестераза; жовчні кислоти

Фосфоліпази А1, А2, С, D; жовчні кислоти

Ліпаза шлунка й підшлункової залози; жовчні кислоти

Перетравлення.

Холестерол,

вищі й нижчі ЖК

Гліцерол, ЖК, фосфати, азотисті основи

Гліцерол, нижчі й вищі жирні кислоти (ЖК)

Всмоктування.

Ресинтез у

Гліцерол- і сфінгофосфоліпіди

Холестериди

Триацилгліцериди (жири, масла)

стінці кишечника.

ЛП низької й дуже низької щільності

Ліпопротеїни (ЛП) високої щільності

Хіломікрони

Транспортні

Форми.

Синтез холестеролу з ацетил-КоА; вітаміну D3, кортикостероїдів, статевих гормонів.

Інсулін – стимулює, глюкагон, мевалонова кислота й холесте-

рол – пригнічують.

Синтез гліцеролу з жирів і вуглеводів; ЖК – із ацетил-КоА; ліпотропних сполук.

Інсулін – стимулює, контрінсулярні гормони –

пригнічують.

Синтез гліцеролу з жирів і вуглеводів; КЖ і кетонових тіл – із ацетил-КоА.

Інсулін – стимулює, контрінсулярні гормони –

пригнічують.

Анаболізм.

Ргуляція.

Гідроліз до холестеро-лу й ЖК під дією холестеролестерази.

Адреналін, глюкагон, тироксин – стимулю-ють, інсулін – гальмує.

До гліцеролу, ЖК, фос-фатів і ліпотропних сполук (фосфоліпази).

Адреналін, глюкагон, тироксин – стимулю-ють, інсулін – гальмує.

Гідроліз до гліцеролу й ЖК під дією тканинних ліпаз.

Адреналін, глюкагон, тироксин – стимулю-ють, інсулін – гальмує.

Катаболізм.

Регуляція.

.

Стеаторея. Гіперліпопротеїнемія (гіперхолестеринемія). Атеросклероз.

Стеаторея.

Кетонемія, кетонурія. Жирова інфільтрація й переродження печінки.

Стеаторея. Хіломікронемія. Кетонемія, кетонурія. Жирова інфільтрація й переродження печінки. Ожиріння. Цукровий діабет.

Порушення

обміну.

**4. Характер зв’язку лектора зі студентами**

У процесі викладання навчального матеріалу лекції лектор повинен сприяти активній участі в цьому й студентів, ставлячи, при необхідності, запитання до аудиторії, або відповідаючи на запитання її слухачів.

**5. Перелік питань, винесених на підсумковий контроль:**

1. Ліпіди. Біологічна роль. Класифікація.
2. Структура й функція простих ліпідів (жирів або триацилгліцеролів і восків).
3. Структура й функція складних ліпідів (фосфоліпідів, гліколіпідів, стероїдів та ін.).
4. Норми ліпідів у харчуванні.
5. Перетравлення й всмоктування харчових ліпідів.
6. Всмоктування продуктів розщеплення харчових ліпідів.
7. Формули жовчних кислот.
8. Роль жовчних кислот у перетравленні й всмоктуванні ліпідів.
9. Ліпази шлунково-кишкового тракту.
10. Роль панкреатичної ліпази в перетравленні ліпідів.
11. Ресинтез жиру в епітеліальних клітинах кишечника, його значення, роль β-моноацилгліцеролу в цьому процесі.
12. Порушення перетравлення й всмоктування ліпідів.
13. Ліпопротеїни плазми крові – транспортні форми ліпідів. Класифікація, хімічний склад, функції, метаболізм.
14. Катаболізм триацилгліцеролів в адипоцитах жирової тканини (ліполіз), послідовність реакцій.
15. Нейрогуморальна регуляція ліполізу адреналіном, норадреналіном, глюкагоном та інсуліном.
16. Хімізм і біологічна роль синтезу триацилгліцеролів у печінці й жировій тканині.
17. Метаболізм фосфоліпідів. Синтез фосфоліпідів у печінці й інших тканинах. Фосфатидна кислота, її роль. Розпад фосфоліпідів.
18. Метаболізм сфінголіпідів. Генетичні аномалії обміну сфінголіпідів – сфінголіпідози.
19. «Лізосомальні хвороби»: хвороба Німанна-Піка, хвороба Тея-Сакса, хвороба Гоше.
20. β-Окислення жирних кислот. Локалізація й механізм процесу. Його зв’язок з циклом Кребса й тканинним диханням. Роль карнітину в транспорті жирних кислот з цитоплазми в мітохондрії.
21. Як активуються жирні кислоти ? Покажіть на прикладі стеаринової кислоти.
22. β-Окислення жирних кислот насиченого ряду. Визначте енергетичне значення повного окислення стеаринової кислоти.
23. Процес β-окислення масляної кислоти. Які вітаміни приймають участь в утворенні коферментів цього процесу ?
24. Процес β-окислення капронової кислоти. Енергетичне значення її повного окислення.
25. β-Окислення жирних кислот ненасиченого ряду. Енергетичне значення повного окислення олеїнової кислоти.
26. Особливості окислення жирних кислот з непарним числом вуглецевих атомів.
27. Біосинтез вищих жирних кислот. Особливості складу й функції ацетил-КоА-карбоксилази, пальмітатсинтетазного комплексу. Регуляція процесу.
28. Біосинтез мононенасичених вищих жирних кислот в організмі людини.
29. Кетонові тіла, реакції біосинтезу й утилізації кетонових тіл: локалізація в організмі, біологічне значення.
30. Кетонемія й кетонурія при цукровому діабеті, голодуванні.
31. Перетворення гліцеролу: оксилення до СО2 й Н2О; перетворення на вуглеводи. Реакції процесів.
32. Біосинтез холестеролу: локалізація, початкові субстрати, схема реакцій, регуляція процесу.
33. Шляхи біотрансформації холестеролу, локалізація в організмі: етерифікації, утворення жовчних кислот, стероїдних гормонів, активних форм вітаміну Д3.
34. Біохімічні механізми розвитку атеросклерозу. Коефіцієнт атерогенності. Атерогенні й антиатерогенні ліпопротеїни.
35. Регуляція ліпідного обміну.
36. Ліпопротеїни при патології.
37. Порушення ліпідного обміну: стеаторея, ожиріння, атеросклероз, гіперліпопротеїнемії.
38. Порушення обміну ліпідів при ожирінні, цукровому діабеті.

**6. План та організаційна структура лекції**

**6.1. Підготовчий етап**

**Актуальність.** Ліпіди – різноманітна група органічних речовин, що мають загальну властивість – гідрофобність, завдяки якій вони утворюють структури, ізольовані від води. Жири (триацилгліцероли) є самою компактною й енергоємною формою зберігання енергії. Вони запасаються в жирових клітинах – адипоцитах, що входять у склад жирової тканини. У нормі вміст жирів в організмі людини складає 6–10 кг, що може забезпечити організм енергією протягом 40–50 днів при повному голодуванні. Триацилгліцероли виконують також функцію термоізоляції, механічну й захисну. Фосфоліпіди відіграють важливу роль у структурі й функції клітинних мембран, активації мембранних і лізосомальних ферментів, у проведенні нервових імпульсів, згортанні крові, імунологічних реакціях, процесах клітинної проліферації й регенерації тканин, у переносі електронів у ланцюзі «дихальних» ферментів, у формуванні ліпопротеїнових комплексів. Жирні кислоти, гліцерол і холестерол є основними компонентами триацилгліцеролів, фосфо- й гліколіпідів, стероїдів. Жирні кислоти, кетонові тіла й гліцерол виконують і значну енергетичну роль. Холестерол є попередником низки біологічно активних речовин. Тому, знання особливостей перетворень вищезазначених сполук і регуляції цих процесів важливі для своєчасного виявлення порушень обміну ліпідів.

**Мотивація вивчення теми.** Необхідність вивчення матеріалу теми полягає в можливості в подальшому розуміти причини багатьох хвороб, які виникають як при надлишковому, так і при недостатньому прийомі ліпідів, дефіциті тих чи інших ферментів, при дисбалансі гормонів та ін. (ентерити, ожиріння, дисліпопротеїнемії, жовчокам’яна хвороба, панкреатити, ацетонемії, цукровий діабет, атеросклероз та ін.).

**Мета.** Ознайомити студентів з перетравленням жирів, фосфоліпідів і стероїдів, всмоктуванням останніх і продуктів їх розщеплення, з роллю жовчних кислот у засвоєнні цих простих і складних ліпідів, транспортними формами останніх та їх ресинтезом у клітинах слизової оболонки кишечника, шляхами катаболізму й синтезу різновидів жирних кислот, кетонових тіл, гліцеролу й холестеролу з зазначенням необхідних для даних процесів ферментів і вітамінів, з підрахунком енергії, що при цьому утворюється й витрачається, а також з регуляцією й порушеннями обміну ліпідів.

**6.2. Основний етап (послідовність викладу лекційного матеріалу)**

а) Перетравлення жирів, фосфоліпідів і стероїдів у шлунково-кишковому тракті, всмоктування останніх і продуктів їх розщеплення, жовчні кислоти та їх роль у засвоєнні цих простих і складних ліпідів, ресинтез триацилгліцеролів, гліцеро- й сфінгофосфоліпідів, стероїдів у клітинах слизової оболонки кишечника, порушення перетравлення й всмоктування ліпідів;

б) Ліпопротеїни плазми крові – транспортні форми триацилгліцеролів, фосфоліпідів і холестеролу, класифікація, хімічний склад, функції, метаболізм;

в) Обмін триацилгліцеролів. Синтез триацилгліцеролів у печінці й жировій тканині; катаболізм триацилгліцеролів в адипоцитах жирової тканини (ліполіз), послідовність реакцій; нейрогуморальна регуляція ліполізу;

г) Метаболізм фосфогліцеринів. Послідовність реакцій синтезу й розпаду фосфогліцеринів і сфінголіпідів у печінці й інших тканинах, характеристика ферментів, біологічне значення; генетичні аномалії обміну сфінголіпідів; «лізосомальні хвороби»;

д) Обмін вищих жирних кислот;

є) Обмін кетонових тіл;

ж) Обмін гліцеролу;

з) Обмін холестеролу;

і) Регуляція й порушення обміну ліпідів.

**6.3. Заключний етап**

а) Резюме;

б) Відповіді на запитання студентів;

в) Завдання для самопідготовки.

**7. Оснащення лекції**

Викладання лекційного матеріалу супроводжується демонстрацією слайдів і таблиць, які містять послідовності реакцій ліполізу й ліпогенезу в шлунково-кишковому тракті й епітеліальних клітинах кишечника, а також окислення й синтезу різновидів жирних кислот, метаболізму фосфоліпідів, β-оксибутирату й гліцеролу з підрахунком енергії, що при цьому виділяється, синтезу жирних кислот, кетонових тіл і холестеролу з підрахунком енергії, яка при цьому витрачається, а також регуляції й патології ліпідного обміну.

**8. Повний виклад лекції або її тез**

**8.1. Підготовчий етап**

Ліпіди є обов’язковою складовою частиною збалансованого харчового раціону людини. У середньому в організм дорослої людини з їжею щодобово надходить 60–80 г, зокрема жирів тваринного й рослинного походження. У похилому віці, а також при малому фізичному навантаженні потреба в жирах знижується, в умовах холодного клімату й при тяжкій фізичній праці – збільшується. Жири в харчуванні людини, поперед усього, мають важливе енергетичне значення. Енергетична цінність жирів вище, ніж білків і вуглеводів. Крім того, жири є розчинниками вітамінів А, D, Є й К, у зв’язку з чим забезпеченість організму цими вітамінами в значному ступені залежить від надходження жирів у складі їжі. З жирами в організм вводяться й деякі поліненасичені вищі жирні кислоти (лінолева, ліноленова, арахідонова), які відносять до категорії незамінних (есенціальних) жирних кислот, оскільки тканини людини втратили здібність синтезувати їх. Ці кислоти умовно об’єднані в групу під назвою «вітамін F». Жирні кислотив організмі в основному виконують роль будівельних блоків для більшості класів ліпідів. Роль кетонових тіл полягає в підтримці енергетичного балансу. Вони є постачальниками «палива» для м’язів, нирок і діють як частина регуляторного механізму з оборотним зв’язком, попереджуючи надзвичайну мобілізацію жирних кислот із жирових депо. Гліцерол – трьохатомний спирт, складні ефіри якого з жирними кислотами являють собою найбільш поширені класи ліпідів – триацилгліцероли й фосфоліпіди. Холестерол – джерело утворення в організмі жовчних кислот, стероїдних гормонів (статевих і кортикоїдних), вітаміну D3, у складі мембран клітин неетерифікований холестерин разом з фосфоліпідами й білками забезпечує вибіркову проникливість клітинних мембран і чинить регулюючий вплив на стан мембран і на активність зв’язаних з ними ферментів, у цитоплазмі він знаходиться переважно у вигляді ефірів з жирними кислотами, що утворюють вакуолі.

**8.2. Основний етап**

а) Перетравлення жирів, фосфоліпідів і холестеридів у шлунково-кишковому тракті, всмоктування останніх і продуктів їх розщеплення. Жовчні кислоти та їх роль у засвоєнні цих простих і складних ліпідів. Ресинтез триацилгліцеролів, гліцеро- й- сфінгофосфоліпідів, стероїдів у клітинах слизової оболонки кишечника. Порушення перетравлення й всмоктування ліпідів.

Слина не містить ферментів, які розщеплюють жири. У шлунковому соці міститься ліпаза, однак роль її в гідролізі травних триацилгліцеролів невелика, оскільки вміст ферменту вкрай низький, рН шлункового соку далекий від оптимуму й в шлунку відсутні умови для емульгування жирів. У дванадцятипалій кишці починається емульгування жирів під дією вільних жирних кислот, які утворилися ще в шлунку, та особливо – жовчних кислот (холева, дезоксихолева, хенодезоксихолева, глікохолева, таурохолева), що сприяє їх подальшому гідролізу ліпазою панкреатичного соку до моноацилгліцеролів, гліцерину й жирних кислот. Фосфоліпіди (в основному лецитини) підлягають у кишечнику дії фосфоліпази А2, яка каталізує гідроліз складноефірного зв’язку в β-положенні, у результаті чого утворюються жирна кислота й лізофосфоліпід. Із останнього під дією панкреатичної лізофосфоліпази звільнюється друга жирна кислота й утворюється гліцерофосфохолін. Ефіри холестеролу розщеплюються на холестерол і жирні кислоти особливим ферментом панкреатичного й кишкового соку – холестеролестеразою.

Всмоктування відбувається в проксимальній частині тонкої кишки. Тонкоемульговані триацилгліцероли частково можуть всмоктуватися без попереднього гідролізу. Жирні кислоти з коротким вуглецевим ланцюгом (менше 10 атомів вуглецю), гліцерол і гліцерофосфохолін, будучи добре розчинними у воді, вільно всмоктуються в кишечнику без будь-яких перетворень в його стінці. Всмоктування жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом і моноацилгліцеролів здійснюється при участі жовчних кислот, утворюючи з останніми стійкі у водному середовищі міцели, структура яких така, що їх гідрофобне ядро (жирні кислоти й моноацилгліцероли) виявляється оточеним ззовні гідрофільною оболонкою з жовчних кислот і фосфоліпідів. Холестерол всмоктується в тонкій кишці в складі змішаних жирових міцел, які складаються з жовчних кислот, жирних кислот, моноацилгліцеролів, фосфоліпідів і лізофосфоліпідів.

Ресинтез триацилгліцеролів здійснюється в епітеліальних клітинах β-моногліцеридним (коли в стінку кишки потрапляють жирні кислоти разом із β-моноацилгліцеролами) та α-гліцерофосфатним (коли потрапляють переважно жирні кислоти) шляхом. В утворенні фосфатидилхолінів і фосфатидил-етаноламінів приймає участь ресинтезований дигліцерид, а в утворенні фосфатидилінозитолів – ресинтезована фосфатидна кислота.

Порушення обміну ліпідів можливі вже в процесі перетравлення й всмоктування жирів. Одна група розладів пов’язана з недостатнім надходженням панкреатичної ліпази в кишечник, друга обумовлена порушенням надходження в кишечник жовчі. Крім того, порушення можуть бути пов’язані з захворюваннями травного тракту (при ентеритах, гіповітамінозах і деяких інших патологічних станах). Моногліцериди й жирні кислоти, що утворюються в порожнині кишечника, не можуть нормально всмоктуватися внаслідок ушкодження епітеліального покриву кишечника. У всіх цих випадках кал містить багато нерозщепленого жиру або вищих жирних кислот, які не всмокталися, і має характерний сірувато-білий колір.

**б) Ліпопротеїни плазми крові – транспортні форми триацилгліцеролів, фосфоліпідів і холестеролу, класифікація, хімічний склад, функції, метаболізм**

Ресинтезовані в епітеліальних клітинах кишечника триацилгліцероли й фосфоліпіди з’єднуються з білком та утворюють відносно стабільні комплексні частинки – хіломікрони (ХМ), що містять біля 2% білка, 7% фосфоліпідів, 8% холестеролу й більше 80% триацилгліцеролів. ХМ дифундують у лімфатичну систему кишечника, з неї – у грудний лімфатичну протоку й далі – у кров’яне русло, можуть утримуватися тут до 12 годин, а з нього – у міжклітинний простір печінки, де гідролізуються як у гепатоцитах, так і на їх поверхні. ХМ не здатні (через свої розміри) проникати в клітини жирової тканини, у зв’язку з чим триацилгліцероли ХМ підлягають гідролізу на поверхні ендотелію капілярів цієї тканини при участі ферменту ліпопротеїдліпази.

Пов’язані з альбумінами плазми крові у вигляді комплексу вільні жирні кислоти з током крові потрапляють в органи й тканини, де комплекс розпадається, а жирні кислоти піддаються або β-окисленню, або частково використовуються для синтезу триацилгліцеролів, гліцерофосфоліпідів, сфінгофосфоліпідів та інших сполук, а також на етерифікацію холестеролу.

Плазмові ліпопротеїни (ЛП) – це складні комплексні сполуки, у склад яких, окрім білка, входить ліпідний компонент. Вони мають характерну будову: всередині частинки знаходиться жирова крапля (ядро), яке містить неполярні ліпіди (тригліцериди, етерифікований холестерол). Жирова крапля оточена оболонкою, у склад якої входять фосфоліпіди, білок і вільний холестерол. Товщина цієї оболонки складає 2,0–2,5 нм, що відповідає половині товщини фосфоліпідного бішару клітинної мембрани. Більшість ЛП синтезується в печінці або в слизовій оболонці кишечника. Розділяють декілька класів ЛП: α-ЛП, або ЛП високої щільності (ЛПВЩ); β-ЛП, або ЛП низької щільності (ЛПНЩ), пре-β-ЛП, або ЛП дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Атеросклероз і пов’язані з ним захворювання протікають при значному підвищенні вмісту в плазмі крові фракції ЛПНЩ, а в багатьох випадках і фракції ЛПДНЩ. ЛПВЩ розглядаються як антиатерогенні. Вони здійснюють «зворотний» транспорт холестеролу – від периферичних тканин у печінку, де холестерол окислюється в жовчні кислоти. Крім того, ЛПВЩ володіють ще однією важливою властивістю: вони затримують перекисну модифікацію ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Тому чім вище рівень ЛПВЩ у крові, тим менше вірогідність розвитку атеросклерозу.

**в) Обмін триацилгліцеролів. Синтез триацилгліцеролів у печінці й жировій тканині; катаболізм триацилгліцеролів в адипоцитах жирової тканини (ліполіз), послідовність реакцій; нейрогуморальна регуляція ліполізу.**

Синтез триацилгліцеролів здійснюється з гліцерину й жирних кислот через утворення α-гліцерофосфату (гліцерол-3-фосфату) як проміжної сполуки.

Гліцерин + АТФ → Гліцерол-3-фосфат + АДФ

Гліцеролкіназа

Гліцерол-3-фосфат + 2(R-СО~S-КоА) → Фосфатидна кислота + 2НS-КоА

Гліцеролфосфатацилтрансфераза

Фосфатидна кислота + Н2О → 1, 2-Дігліцерид + Р1

Фосфатидатфосфогідролаза

1, 2-Дігліцерид + R-СО~S-КоА → Тригліцерид + НS-КоА

Дігліцерид-ацилтрансфераза

Загальна кількість жирової тканини в дорослої людини з середньою масою тіла дорівнює приблизно 20 кг. Жирова тканина, що складається в основному з жирових клітин, або адипоцитів, розповсюджена по всьому організму: під шкірою, у черевній порожнині, утворює жирові прошарки навколо окремих органів. Біля 65% від маси жирової тканини припадає на частку відкладених у ній триацилгліцеролів, що складає приблизно 95% від усіх триацилгліцеролів організму. Головним джерелом жирних кислот, що використовуються в якості «палива», служить резервний жир, який міститься в жировій тканині. При фізичній роботі й інших станах організму, що потребують підвищених енерговитрат, споживання триацигліцеролів жирової тканини збільшується. Триацилгліцероли гідролізуються за допомогою ліпаз до гліцеролу й вільних жирних кислот. Останні з жирових депо переходять у плазму крові (мобілізація жирних кислот), після чого вони використовуються тканинами в якості енергетичного матеріалу. Тригліцеридліпаза активується низкою гормонів (адреналіном, норадреналіном, глюкагоном та ін.), тоді як ди- й моногліцеридліпаза в 10–100 разів перевищують активність першої.

Процес активації починається з взаємодії гормону з клітинним рецептором, у результаті чого модифікується структура останнього й він активує аденілатциклазу, яка каталізує утворення циклічного аденозинмонофосфату з аденозинтрифосфату. Циклічний аденозинмоно-фосфат активує фермент протеїнкіназу, який шляхом фосфорилювання неактивної тригліцеридліпази перетворює тригліцерид на дигліцерид і жирну кислоту. Потім при дії ди- й моногліцеридліпаз утворюються кінцеві продукти ліполізу – гліцерол і вільні жирні кислоти, що надходять у кров’яне русло.

Швидкість ліполізу триацилгліцеролів не є постійною, вона схильна регулюючому впливу різних факторів, серед яких особливе значення мають нейрогормональні.

**г) Метаболізм фосфогліцеринів і сфінголіпідів, послідовність реакцій їх синтезу й розпаду в печінці й інших тканинах, характеристика ферментів, біологічне значення; генетичні аномалії обміну сфінголіпідів; «лізосомальні хвороби».**

На відміну від триацилгліцеролів і жирних кислот фосфоліпіди не є природним енергетичним матеріалом. Вони відіграють важливу роль у структурі й функції клітинних мембран, активації мембранних і лізосомальних ферментів, у проведенні нервових імпульсів, згортанні крові, імунологічних реакціях, процесах клітинної проліферації й регенерації тканин, у переносі електронів у ланцюзі «дихальних» ферментів. Особлива роль фосфоліпідам відводиться у формуванні ліпопротеїдних комплексів.

Біосинтез фосфоліпідів інтенсивно відбувається в печінці, стінці кишечника, сім’яниках, молочній залозі й інших тканинах. Найбільш важливі фосфоліпіди синтезуються головним чином в ендоплазматичній сітці клітини.

Центральну роль у біосинтезі фосфоліпідів відіграють 1, 2-дигліцериди (у складі фосфатидилхолінів і фосфатидилетаноламінів), фосфатидна кислота (у складі фосфатидилінозитів) і сфінгозин (у складі сфінгомієлінів). Цитидилтрифосфат (ЦТФ) приймає участь у синтезі практично всіх фосфоліпідів.

*Біосинтез фосфатидилетаноламіну:*

Етаноламін + АТФ → Фосфоетаноламін + АДФ

Етаноламінкіназа

Фосфоетаноламін + ЦТФ → ЦДФ-етаноламін + РРі

Етаноламінфосфат-цитіділтрансфераза

ЦДФ-етаноламін + 1, 2-дигліцерид → Фосфатидилетаноламін + ЦМФ

Етаноламінфосфотрансфераза

*Біосинтез фосфатидилхоліну (лецитину):*

а) Фосфатидилетаноламін + Метіонин + 3СН3 →

Послідовне метилювання

→ Фосфатидилхолін + S-аденозилгомоцистеїн

б) Холін + АТФ → Фосфохолін + АДФ

Холінкіназа

Фосфохолін + ЦТФ → ЦДФ-холін + РРі

ЦДФ-холін + 1, 2-дигліцерид → Фосфатидилхолін + ЦМФ

*Біосинтез фосфатидилсерину:*

а) Фосфатидилетаноламін + L-серин → Фосфатидилсерин + Етаноламін

б) Фосфатидна кислота + ЦТФ → ЦДФ-дигліцерид + РРі

ЦДФ-дигліцерид + L-серин → Фосфатидилсерин + ЦМФ

Таким же чином синтезується фосфатидилінозитол.

*Біосинтез сфінгомієліну:*

Сфінгозин + Ацил-КоА → Церамід + Ко-А

Церамід + ЦДФ-холін → Сфінгомієлін + ЦМФ

*Розпад та оновлення фосфоліпідів.*

Фосфоліпіди активно розпадаються в тканинах, але для кожної частини молекули час оновлення різний. Так, час оновлення фосфатної групи відрізняється від часу оновлення 1-ацильної групи й обумовлено це наявністю ферментів, які викликають частковий гідроліз фосфоліпідів, слідом за яким знову може відбуватися їх синтез.

Фосфоліпаза А1 атакує ефірний зв’язок фосфоліпідів у положенні 1. Фосфоліпаза А2 каталізує гідроліз ефірного зв’язку в положенні 2 гліцерофосфоліпідів, у результаті чого утворюються вільна жирна кислота й лізофосфоліпід (у випадку фосфатидилхоліну – лізолецитин), який реацилюється ацил-КоА при участі ацилтрансферази. Фосфоліпаза С атакує ефірний зв’язок у положенні 3, що завершується утворенням 1, 2-дигліцериду й фосфорильної основи. Фосфоліпаза D каталізує відщеплення від фосфоліпіду азотної основи.

д) Обмін жирних кислот

Окислення жирних кислот протікає в основному в печінці, нирках, скелетних і серцевої м’язів, у жировій тканині. Процес окислення складається з наступних етапів.

*Активація:*

R – СООН + НS-КоА + АТФ → R-СО~S-КоА + АМФ + РРі

Ацил-КоА-синтетаза

*Транспорт всередину мітохондрій:*

Ацил-КоА + Карнітин → НS-КоА + Ацилкарнітин

Карнітин-ацилтрансфераза цитоплазматична

Ацилкарнітин + НS-КоА → Ацил-КоА + Карнітин

Карнітін-ацилтрансфераза мітохондріальна

*Внутрішньомітохондріальне окислення*

*Перша стадія дегідрування:*

Ацил-КоА + ФАД → Еноїл-КоА + ФАДН2

Ацил-КоА-дегідрогеназа

*Стадія гідратації:*

Еноїл-КоА + Н2О → β-Оксіацил-КоА

Еноїл-КоА-гідратаза

*Друга стадія дегідрування:*

β-Оксіацил-КоА + НАД+  → β-Кетоацил-КоА + НАДН + Н+

3-Гідроксіацил-КоА-дегідрогеназа

*Тіолазна реакція:*

β-Кетоацил-КоА + НS-КоА → Ацил-КоА + Ацетил-КоА

β-Кетотіолаза

*Баланс енергії.* При кожному циклі β-окислення утворюється ФАДН2 і НАДН, які в процесі окислення в дихальному ланцюзі й спряженому з ним фосфорилюванні дають 2 + 3 молекули АТФ. У процесі β-окислення, наприклад пальмітинової кислоти, утворюється 8 молекул ацетил-КоА, кожна з яких у ЦТК дає 12 молекул АТФ. Усього утворюється 131 – 1 (на активацію) = 130 молекул АТФ.

*Окислення ненасичених жирних кислот:*

Δ3,4-цис-Еноїл-КоА → Δ2,3-транс-Еноїл-КоА

Δ3,4-цис→Δ2,3-транс-еноїл-КоА-ізомераза

*Окислення жирних кислот з непарним числом вуглецевих атомів:*

Протоніл-КоА + АТФ + НСО3- → Сукциніл-КоА + АМФ + РРі

Пропіоніл-КоА-карбоксілаза, метилмалонілепімераза, метилмалоніл-КоА-мутаза

*Біосинтез насичених жирних кислот:*

СО2 + АТФ + Ацетил-КоА → Малоніл-КоА + АДФ + Рі

Ацетил-КоА-карбоксілаза

Ацетил-КоА + НS-АПБ → Ацетил-АПБ + НS-КоА

Ацетил-трансацилаза

Малоніл-КоА + НS-АПБ → Малоніл-АПБ + НS-КоА

Малоніл-трансацилаза

Ацетил-АПБ + Малоніл-АПБ → Ацетоацетил-АПБ + НS-АПБ + СО2

Конденсуючий фермент

Ацетоацетил-АПБ + НАДФН + Н+ → β-Гідроксибутиріл-АПБ + НАДФ+

β-Кетоацил-АПБ-редуктаза

β-Гідроксибутиріл-АПБ → Кротоніл-АПБ + Н2О

β-Гідроксіацил-АПБ-дегідратаза

Кротоніл-АПБ + НАДФН + Н+  → Бутиріл-АПБ + НАДФ+

Еноїл-АПБ-редуктаза

Початком *наступного циклу* є:

Бутиріл-АПБ + Малоніл-АПБ → β-Кетокапроніл-АПБ + СО2

*Завершення синтезу:*

Пальмітоїл-АПБ + Н2О → Пальмітинова кислота

Діацилаза

Сумарне рівняння:

Ацетил-КоА + 7Малоніл-КоА + 14НАДФН + 14Н+ →

Пальмітинова кислота + 7СО2 + 8НS-КоА + 14НАДФ+ + 6Н2О

**є) Обмін кетонових тіл**

*Утворення кетонових тіл:*

1. 2Ацетил-КоА → Ацетоацетил-КоА + НS-КоА

Ацетил-КоА-ацетил-трансфераза

Ацетоацетил-КоА+Ацетил-КоА+Н2О → β-Окси-β-метилглутарил-КоА+НS-КоА

Гідроксіметилглутаріл-КоА-синтетаза

β-Оксі-β-метилглутарил-КоА → *Ацетоацетат* + Ацетил-КоА

Гідроксіметилглутарил-КоА-ліаза

*Ацетоацетат* → *Ацетон* + СО2

*Ацетоацетат* + НАДН + Н+ → *β-Оксибутират* + НАД+

Гідроксибутират-дегідрогеназа

1. Ацетоацетил-КоА + Н2О → *Ацетоацетат* + НS-КоА

Ацетоацетил-КоА-гідролаза

*Окислення ацетоацетату:*

1. Ацетоацетат + Сукциніл-КоА → Ацетоацетил-КоА + Сукцинат

КоА-трансфераза

Ацетоацетил-КоА + КоА → 2 Ацетил-КоА

Тіолаза

1. Ацетоацетат + АТФ + НS-КоА → Ацетоацетил-КоА + АМФ + РРі

Ацил-КоА-синтетаза

**ж) Обмін гліцеролу**

*Утворення гліцеролу:*

Триацилгліцерол + 3 Н2О → 3 Жирна кислота + *Гліцерол*

Ліпаза

*Окислення гліцеролу:*

*Гліцерол* + АТФ → L-гліцерол-3-фосфат + АДФ

Гліцеролкіназа, Мg2+

L-гліцерол-3-фосфат + НАД+ → Діоксиацетонфосфат + НАДН + Н+

Гліцеролфосфат-дегідрогеназа

Далі окислення здійснюється у вуглеводному обміні.

**з) Обмін холестеролу**

*Біосинтез холестеролу*. *І стадія:*

Ацетил-КоА + Ацетил-КоА → Ацетоацетил-КоА + НS-КоА

Ацетил-КоА-ацетилтрансфераза

Ацетоацетил-КоА+Ацетил-КоА → β-Гідроксі-β-метилглутарил-КоА+НS-КоА

Гідроксиметилглутарил-КоА-синтаза

β-Гідрокси-β-метилглутарил-КоА+2НАДФН+2Н+→Мевалонова к-та+НS-КоА

ГМГ-КоА-редуктаза

*ІІ стадія:*

Мевалонова к-та + 3АТФ → Диметилалілпірофосфат + Ізопентенілпірофосфат

Диметилалілпірофосфат + Ізопентенілпірофосфат → Геранілпірофосфат

Геранілпірофосфат + Ізопентенілпірофосфат → Фарнезилпірофосфат

2Фарнезилпірофосфат + НАДФН + Н+ → Сквален + НАДФ+ + 2РРі

*ІІІ стадія:*

Сквален + НАДФН + Н+ → Ланостерол + НАДФ+ + Н2О

Скваленоксидоциклаза

Ланостерол (С30) → Холестерол (С27)

*Розпад ефірів холестеролу* в тканинах – дивись попередню лекцію.

Сам холестерол використовується для синтезу з нього жовчних кислот, гормонів кори наднирників і статевих, вітаміну D3.

**і) Регуляція й порушення ліпідного обміну**

Обмін ліпідів регулюється ЦНС. Кора великого мозку чинить трофічний вплив на жирову тканину або через симпатичну й парасимпатичну системи, або через ендокринні залози. Так, тривалий негативний стрес, який супроводжується збільшенням викиду катехоламінів у кров’яне русло, може викликати помітне схуднення. Адреналін і норадреналін збільшують швидкість ліполізу в жировій тканині; у результаті посилюється мобілізація жирних кислот із жирових депо й підвищується вміст неетерифікованих жирних кислот у плазмі крові. Соматотропний гормон стимулює ліполіз, однак приблизно через 1 годину. Інсулін чинить протилежну адреналіну дію на ліполіз і мобілізацію жирних кислот. Видалення статевих залоз викликає в тварин надлишкове відкладення жиру.

*Порушення процесів перетравлення ліпідів*. Порушення гідролізу й всмоктування ліпідів у кишечнику супроводжуються розвитком *стеатореї* – наявності збільшеної кількості жирів у фекальних масах. Розрізнюють такі види порушень перетравлення: 1) дефіцит панкреатичної ліпази, що спричинений захворюваннями підшлункової залози – *панкреатична стеаторея*; 2) дефіцит жовчі в кишечнику, пов’язаний з захворюваннями печінки або жовчних шляхів – *гепатогенна стеаторея*; пригнічення ферментних систем лі полізу й ре синтезу триацилгліцеролів у кишечнику при його захворюваннях – *ентерогенна стеаторея.*

*Порушення процесів переходу жиру з крові в тканину*. При недостатній активності ліпопротеїнліпази крові порушується перехід жирних кислот із хіломікронів плазми крові в жирове депо (не розщеплюються триацилгліцероли).

*Кетонемія й кетонурія.* При голодуванні, а також в осіб з тяжкою формою цукрового діабету вміст кетонових тіл у крові може підніматися до 20 ммоль/л (кетонемія), що супроводжується появою кетонових тіл у сечі (кетонурія).

*Атеросклероз.* Атеросклероз перебігає при значному підвищенні вмісту в плазмі крові ліпопротеїнів низької щільності, а в багатьох випадках і ліпопротеїнів дуже низької щільності. Алергенність в останніх з’являється тоді, коли їх частки підлягають хімічній зміні й поперед усього перекисному окисленню. При цьому спочатку в їх складі утворюються такі продукти, як дієнові й триєнові кон’югати, гідроперекиси, малоновий діальдегід та ін,, а потім уже відбувається взаємодія з білковими компонентами (в основному в артеріальній стінці). Перекисно модифіковані ліпопротеїни низької щільності швидко й безконтрольно захоплюються макрофагами. Іноді зміни ліпопротеїнів заходять настільки глибоко, що вони набувають аутоантигенні властивості, до них виробляються антитіла й в кінцевому рахунку утворюються аутоімунні комплекси ліпопротеїни – антитіла. Останні також мають високу атерогенність і безконтрольно захоплюються артеріальними макрофагами, що накопичують у цитоплазмі надзвичайно високі концентрації етерифікованого й вільного холестеролу й трансформуються в так звані пінисті клітини, які в результаті цитотоксичної дії високих концентрацій холестеролу гинуть, при їх руйнуванні у внутрішню оболонку артерій виливається ними ж накопичений холестерол. Подальші проліферація гладких м’язових клітин і синтез ними колагену й еластину спрямовані на ізоляцію холестеролових відкладень шляхом утворення сполучнотканинної (фіброзної) капсули (бляшки).

У хворих ішемічною хворобою серця вміст α-ліпопротеїнового холестеролу нижче, ніж в осіб без ознак ішемічної хвороби серця. Холестерол ліпопротеїнів високої щільності як «провісник» ішемічної хвороби серця виявився у 8 разів чутливіше, ніж холестерол ліпопротеїнів низької щільності.

*Дисліпопротеїнемією* називають зміни у вмісті ліпопротеїнів у плазмі (сироватці) крові: підвищення, зниження або практично повну відсутність. Сюди ж відносять випадки появи в крові незвичайних або патологічних ліпопротеїнів.

**8.3. Заключний етап**

**Резюме лекції**

Знання перетравлення й всмоктування ліпідів у шлунково-кишковому тракті, транспортних форм ліпідів, обміну триацилгліцеролів, фосфоліпідів, жирних кислот і кетонових тіл, гліцеролу й холестеролу, а також регуляції обміну ліпідів дозволяють лікарю обґрунтовано

- трактувати біохімічні закономірності протікання обміну ліпідів;

- пояснювати біохімічні механізми регуляції процесів анаболізму й катаболізму як при фізіологічних умовах, так і при патологічних станах.

**Відповіді на запитання студентів**

**Завдання для самопідготовки студентів:**

1. Ліпіди. Біологічна роль. Класифікація.
2. Структура й функція простих ліпідів (жирів або триацилгліцеролів і восків).
3. Структура й функція складних ліпідів (фосфоліпідів, гліколіпідів, стероїдів та ін.).
4. Норми ліпідів у харчуванні.
5. Перетравлення й всмоктування харчових ліпідів.
6. Всмоктування продуктів розщеплення харчових ліпідів.
7. Формули жовчних кислот.
8. Роль жовчних кислот у перетравленні й всмоктуванні ліпідів.
9. Ліпази шлунково-кишкового тракту.
10. Роль панкреатичної ліпази в перетравленні ліпідів.
11. Ресинтез жиру в епітеліальних клітинах кишечника, його значення, роль β-моноацилгліцеролу в цьому процесі.
12. Порушення перетравлення й всмоктування ліпідів.
13. Ліпопротеїни плазми крові – транспортні форми ліпідів. Класифікація, хімічний склад, функції, метаболізм.
14. Катаболізм триацилгліцеролів в адипоцитах жирової тканини (ліполіз), послідовність реакцій.
15. Нейрогуморальна регуляція ліполізу адреналіном, норадреналіном, глюкагоном та інсуліном.
16. Хімізм і біологічна роль синтезу триацилгліцеролів у печінці й жировій тканині.
17. Метаболізм фосфоліпідів. Синтез фосфоліпідів у печінці й інших тканинах. Фосфатидна кислота, її роль. Розпад фосфоліпідів.
18. Метаболізм сфінголіпідів. Генетичні аномалії обміну сфінголіпідів – сфінголіпідози.
19. «Лізосомальні хвороби»: хвороба Німанна-Піка, хвороба Тея-Сакса, хвороба Гоше.
20. β-Окислення жирних кислот. Локалізація й механізм процесу. Його зв’язок з циклом Кребса й тканинним диханням. Роль карнітину в транспорті жирних кислот з цитоплазми в мітохондрії.
21. Як активуються жирні кислоти ? Покажіть на прикладі стеаринової кислоти.
22. β-Окислення жирних кислот насиченого ряду. Визначте енергетичне значення повного окислення стеаринової кислоти.
23. Процес β-окислення масляної кислоти. Які вітаміни приймають участь в утворенні коферментів цього процесу ?
24. Процес β-окислення капронової кислоти. Енергетичне значення її повного окислення.
25. β-Окислення жирних кислот ненасиченого ряду. Енергетичне значення повного окислення олеїнової кислоти.
26. Особливості окислення жирних кислот з непарним числом вуглецевих атомів.
27. Біосинтез вищих жирних кислот. Особливості складу й функції ацетил-КоА-карбоксилази, пальмітатсинтетазного комплексу. Регуляцію процесу.
28. Біосинтез мононенасичених вищих жирних кислот в організмі людини.
29. Кетонові тіла реакції біосинтезу й утилізації кетонових тіл: локалізація в організмі, біологічне значення.
30. Кетонемія й кетонурія при цукровому діабеті, голодуванні.
31. Перетворення гліцеролу: оксилення до СО2 й Н2О; перетворення на вуглеводи. Реакції процесів.
32. Біосинтез холестеролу: локалізація, початкові субстрати, схема реакцій, регуляція процесу.
33. Шляхи біотрансформації холестеролу, локалізація в організмі: етерифікації, утворення жовчних кислот, стероїдних гормонів, активних форм вітаміну Д3.
34. Біохімічні механізми розвитку атеросклерозу. Коефіцієнт атерогенності. Атерогенні й антиатерогенні ліпопротеїни.
35. Регуляція ліпідного обміну.
36. Ліпопротеїни при патології.
37. Порушення ліпідного обміну: стеаторея, ожиріння, атеросклероз, гіперліпопротеїнемії.
38. Порушення обміну ліпідів при ожирінні, цукровому діабеті.

**9. Література:**

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін.; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської.- К.: ВСВ ˮМедицинаˮ, 2016.- С. 77–112, 159–190, 365–370.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 72–77, 79–82, 84–85, 190–229.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Підручник / Видання 2-е. – Київ-Вінниця: НОВА КНИГА, 2009. – С. 94–100, 237–285, 465–474, 478–480.
4. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник. – 3е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина. – 1998. – С. 88–89, 188–203, 363–378, 381–389, 392–398.
5. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 228–236, 255–256, 370–417, 432–457.
6. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 215–218, 348–396.
7. Николаев А.Я. Биологическая химия. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 1998. – С. 164–165, 167, 180–185, 270–303, 374–384.

Методичну розробку лекції підготував канд. мед. наук, доцент Андросов Євген Дмитрович.

# Лекція 8

**Тема: «Травлення та всмоктування білків. Загальні шляхи перетворення амінокислот. Обмін амоніаку»**

#### **1. Мета лекції**

**а) навчальна:**

Ознайомити студентів з біохімічними закономірностями перетравлення білків, а також всмоктування останніх і продуктів їх розщеплення в шлунково-кишковому тракті, гниття білків у кишечнику, загальних шляхів перетворення амінокислот (АК) та обміну амоніаку, як продукту їх дезамінування;

**б) виховна:**

Сформувати у студентів уявлення про те, що незнання процесів, які лежать в основі перетравлення білків, а також всмоктування останніх і продуктів їх розщеплення в шлунково-кишковому тракті, гниття білків у кишечнику, загальних шляхів перетворення АК, утворення й знешкодження амоніаку, не дозволять майбутнім лікарям своєчасно зрозуміти порушення саме цих сторін обміну білків, ускладнять розуміння ними патологій, зумовлених останніми, а тому й призначення їх належної корекції чи профілактики.

**2. Методологічна, загальноосвітня й професійна спрямованість лекції**

Методологічна спрямованість лекції полягає у виявленні місця й значимості процесів перетравлення білків, а також всмоктування останніх і продуктів їх розщеплення в шлунково-кишковому тракті, гниття білків у кишечнику, перетворення АК та обміну амоніаку в метаболізмі, що забезпечує життєдіяльність організму.

Загальноосвітня спрямованість лекції полягає в з’ясуванні закономірностей процесів перетравлення білків, а також всмоктування останніх і продуктів їх розщеплення в шлунково-кишковому тракті, гниття білків у кишечнику, перетворення АК та обміну амоніаку.

Професійна спрямованість лекції полягає в значенні матеріалу для розуміння забезпечення білками й АК клітин, органів і тканин організму в нормі.

**3. Графлогічна структура лекції**

**Травлення та всмоктування білків. Загальні щляхи перетворення амінокислот. Обмін амоніаку**

Етапи обміну білків Харчові білки тваринного й рослинного походження

І. Перетравлення Протеолітичні ферменти Соляна кислота

Складні нативні білки

Прості нативні білки Небілкова частина

Прості денатуровані білки

Перетравлення

Всмоктування Пептони

Транспорт Олігопептиди

Гниття білків у кишечнику Амінокислоти

ІІ. Ентеральний

(внутрішньоклітинний,

проміжний) обмін білків

Трансамінування

Декарбоксилювання Інші АК Конденсат залишків АК

НS-КоА Таурін

Альдегіди СО2

Кетокислоти Біогенні аміни

Дезамінування Н2О2 NН3 Альдегіди

ІІІ. Знешкодження отруйних

речовин і виведення кінцевих

продуктів обміну

Моно- й діаміноксидази

Сечовина

Ферменти орнітинового циклу

Сечовиноутворення в печінці

**4. Характер зв’язку лектора зі студентами**

У процесі викладання навчального матеріалу лекції лектор повинен сприяти активній участі в цьому й студентів, ставлячи, при необхідності, запитання до аудиторії, або відповідаючи на запитання її слухачів.

**5. Перелік питань, винесених на підсумковий контроль:**

1. Роль білків у життєдіяльності організму.
2. Динамічний стан білків організму.
3. Фактори, що визначають стан білкового обміну.
4. Біологічна цінність білків (повноцінні й неповноцінні білки, замінні, незамінні, умовно або частково замінні АК).
5. Резервні білки.
6. Норми білка в харчуванні.
7. Парентеральне білкове харчування.
8. Основні етапи ентерального обміну білків.
9. Протеолітичні ферменти: специфічність дії, біологічний сенс утворення в неактивній формі, механізми активації й регуляції.
10. Тканинний протеоліз. Дія, властивості й класифікація катепсинів.
11. Механізм всмоктування АК у кишечнику.
12. Хімічні перетворення АК у товстому кишечнику.
13. Механізми знешкодження продуктів гниття білків у кишечнику.
14. Аміни, які утворюються в кишечнику при гнитті з діаміномонокарбонових кислот, їх знешкодження.
15. Токсичні речовини, які утворюються в кишечнику при гнитті з тирозину й фенілаланіну, їх знешкодження.
16. Токсичні речовини, які утворюються в кишечнику при гнитті з триптофану, їх знешкодження.
17. УДФ ГК і ФАФС: структура, роль.
18. Основні шляхи надходження й використання АК-го пулу тканин.
19. Загальні шляхи перетворення АК.
20. Дезамінування АК, характеристика дезаміназ, роль вітамінів В2 й В5.
21. Амоніак, його токсичність. Механізми знешкодження амоніаку. Утворення сечовини.
22. Трансамінування АК, характеристика амінотрансфераз (трансаміназ), роль вітаміну В6.
23. Декарбоксилювання АК, характеристика декарбоксилаз, роль вітаміну В6.
24. Біогенні аміни: реакції утворення, роль. Механізми знешкодження біогенних амінів за допомогою моноаміно- й діамінооксидаз.
25. Спеціалізовані шляхи метаболізму безазотистого скелета АК. Глюкогенні й кетогенні АК.
26. Пункти окислення АК у цитратному циклі. Жироподібні й нежироподібні АК. АК як попередники інших біомолекул.
27. Спеціалізовані шляхи обміну ациклічних і циклічних АК. Спадкові порушення обміну цих АК.
28. Метаболізм порфіринів. Спадкові порушення обміну порфіринів.

**6. План та організаційна структура лекції**

**6.1. Підготовчий етап**

**Актуальність.** Білки – це високомолекулярні азотовмісні органічні речовини, молекули яких побудовані з залишків АК. Тільки білки є тими молекулярними інструментами, за допомогою яких реалізується генетична інформація. Білки складають основу структури й функції живих організмів. Вони важливі поперед усього тому, що вони можуть виконувати найрізноманітніші функції, причому з незвичайною легкістю й витонченістю. Прості білки побудовані з 20 різних АК, які можуть поєднуватися в самій різній послідовності й тому утворювати величезну кількість різноманітних білків. Для кожного виду характерний свій специфічний набір білків, що виявляється спадковою інформацією, закодованій в молекулі ДНК живих організмів. Лінійний поліпептидний ланцюг, що утворюється, сам наділений функціональною інформацією, у відповідності до якої він мимовільно перетворюється у визначену стабільну тримірну структуру. Лабільний поліпептидний ланцюг складується, скручується в просторову структуру білкової молекули, причому не хаотично, а в строгій відповідності з інформацією, що міститься в послідовності АК-них залишків.

**Мотивація вивчення теми.** Необхідність вивчення матеріалу теми полягає в можливості в подальшому розуміти причини багатьох хвороб, які виникають як при надлишковому, так і при недостатньому прийомі білків, дефіциті тих чи інших ферментів, при дисбалансі гормонів та ін. Знання закономірностей змін обміну білків при даному конкретному патологічному процесі – необхідна передумова для правильного вибору тактики терапевтичних заходів щодо усунення порушеного процесу обміну.

**Мета.** Ознайомити студентів з перетравлюванням білків, всмоктуванням останніх і продуктів їх розщеплення, перетворенням АК під дією мікрофлори кишечника, знешкодженням продуктів гниття білків у кишечнику, АК-ним пулом тканин, загальними шляхами перетворення АК, зокрема їх дезамінуванням, з утворенням амоніаку та його знешкодженням.

**6.2. Основний етап (послідовність викладу лекційного матеріалу)**

а) Роль білків у життєдіяльності організму. Динамічний стан білків організму. Фактори, що визначають стан білкового обміну. Біологічна цінність білків (білки повноцінні й неповноцінні, замінні, незамінні, умовно або частково замінні АК). Резервні білки. Норми білка в харчуванні. Парентеральне білкове харчування;

б) Перетравлювання простих білків у шлунково-кишковому тракті. Протеолітичні ферменти: специфічність дії, біологічний сенс утворення в неактивній формі, механізми активації й регуляції. Тканинний протеоліз. Дія, властивості й класифікація катепсинів;

в) Всмоктування білків і продуктів їх розщеплення в кишечнику;

г) Перетворення АК під дією мікрофлори кишечника. Механізми знешкодження продуктів гниття білків у кишечнику;

д) Основні шляхи надходження й використання АК-ного пулу тканин. Основні класи органічних сполук, що утворюються з АК;

є) Загальні шляхи перетворення АК. Дезамінування АК, характеристика дезаміназ, роль вітамінів В2 й В5.

ж) Амоніак, його токсичність. Механізми знешкодження амоніаку. Утворення сечовини.

з) Трансамінування АК, характеристика амінотрансфераз (трансаміназ), роль вітаміну В6.

і) Декарбоксилювання АК, характеристика декарбоксилаз, роль вітаміну В6.

й) Біогенні аміни: реакції утворення, роль. Механізми знешкодження біогенних амінів за допомогою моноаміно- й діамінооксидаз.

к) Спеціалізовані шляхи метаболізму безазотистого скелета амінокислот. Глюкогенні й кетогенні АК.

л) Пункти окислення АК у цитратному циклі. Жироподібні й нежироподібні АК. АК як попередники інших біомолекул.

м) Спеціалізовані шляхи обміну ациклічних і циклічних АК. Спадкові порушення обміну цих АК.

н) Метаболізм порфіринів. Спадкові порушення обміну порфіринів.

**6.3. Заключний етап (**Резюме; Відповіді на запитання студентів; Завдання для самопідготовки).

**7. Оснащення лекції**

Викладання лекційного матеріалу супроводжується демонстрацією слайдів і таблиць, які містять механізми активації, специфічної дії й регуляції протеолітичних ферментів, всмоктування АК, знешкодження продуктів гниття білків у кишечнику, дезамінування, трансамінування й декарбоксилювання АК, знешкодження амоніаку й біогенних амінів, спеціалізовані шляхи обміну окремих АК, спадкові захворювання останніх, метаболізм порфіринів та його спадкові порушення.

**8. Повний виклад лекції або її тез**

**8.1. Підготовчий етап. Роль білків у життєдіяльності організму**

Обмін білків займає особливе місце в перетвореннях речовин, характерних для живих організмів. Виконуючи ряд унікальних функцій, білки визначають не тільки мікро- і макроструктуру окремих субклітинних утворень, специфіку організації клітин, органів і цілісного організму, але й динамічний стан між організмом та оточуючим його середовищем. В організмі постійно й з високою швидкістю здійснюються два протилежних процеси: розпад, розщеплення органічних макромолекул і надмолекулярних структур і синтез цих сполук. Ці процеси забезпечують катаболічні реакції й створення складної структурної організації живого з хаосу речовин, причому ведучу роль в останньому випадку відіграють саме білки. Білки здатні також виконувати енергетичну функцію, особливо при надлишковому їх надходженні з їжею або в екстремальних ситуаціях, коли білки тіла підлягають посиленому розпаду, заповнюючи недолік споживчих речовин.

**Динамічний стан білків організму.** Майже всі білки підлягають поступовому розпаду й синтезу. В організмі відбувається постійне змішування ендогенних білкових молекул і продуктів їх гідролізу – АК з молекулами білків та їх похідних, синтезованих із АК білків їжі. Ця суміш ендогенного й екзогенного матеріалу, яка може в принципі слугувати джерелом анаболічних і катаболічних реакцій азотистого обміну, існує в якості резервного матеріалу, що зветься *метаболічним пулом*. Приблизно 2/3 загального пулу АК приходиться на ендогенні джерела й тільки 1/3 має своїм джерелом білки їжі. Білковий обмін тісно інтегрований з обміном вуглеводів, ліпідів і нуклеїнових кислот через АК або α-кетокислоти (α-кетоглутарат, оксалоацетат і піруват).

**Фактори, що визначають стан білкового обміну.** Напрям та інтенсивність обміну білків визначаються фізіологічним станом організму й регулюються нейрогормональними факторами. Більш інтенсивно обмін білків протікає в дитячому віці, при активній м’язовій роботі, вагітності й лактації, тобто у випадках, коли різко підвищуються потреби в білках. Суттєвий вплив на білковий обмін оказує характер харчування й, зокрема, кількісний та якісний білковий склад їжі. Ступінь засвоєння білків та АК їжі залежить також від кількісного й якісного складу вуглеводів і ліпідів, які різко скорочують енергетичні потреби організму за рахунок білків. Мають місце докази зв’язку білкового обміну з забезпеченістю організму вітамінами. Обмін білків регулюється, крім того, діяльністю залоз внутрішньої секреції.

**Біологічна цінність білків.** Чим ближче АК-ний склад прийнятого харчового білка до АК-ного складу білків тіла, тим вище його біологічна цінність. В організмі людини з продуктів обміну вуглеводів і ліпідів синтезуються тільки 10 з 20 необхідних АК – так звані замінні АК. Решта 10 АК не синтезуються в організмі, тому вони були названі життєво необхідними, ессенціальними, або незамінними АК. Для дорослої людини аргінін і гістидин – частково замінні. Виключення будь-якої незамінної АК з суміші супроводжується розвитком негативного азотистого балансу, виснаженням, зупинкою росту, порушеннями функції нервової системи й ін.

**Резервні білки.** Під терміном «резервні білки» розуміють не особливі відкладення білків, а тканинні білки, що при необхідності легко мобілізуються й після гідролізу під дією специфічних протеїназ служать постачальниками АК, необхідних для синтезу ферментів, гормонів та ін. В якості резервних можуть служити білки плазми крові, печінки й м’язів.

**Норми білка в харчуванні.** Доросла людина, що займається розумовою працею або підлягає середньому фізичному навантаженню, повинна отримувати 100–120 г білка на добу при витраті загальної кількості енергії 12000 кДж. При більших витратах енергії норма білка збільшується на 10 г на кожні 2100 кДж. Потреби в білках дітей визначаються в першу чергу віком і масою тіла. Діти навіть раннього дитячого віку потребують 55–72 г білка на добу. Добові потреби в білку різко зростають при вагітності й лактації, а також при деяких патологічних станах, коли організм втрачає білок з сечею або асцитною рідиною й ексудатами.

**Парентеральне білкове харчування.** Введення білків парентерально, тобто минаючи кишковий тракт, приводить до розвитку сенсибілізації, а повторне введення білків може викликати анафілаксію – шоковий стан. Такий метод введення білків іноді змушені використовувати, зокрема, у хірургічній практиці при непрохідності стравоходу й шлунку, після операцій на шлунку й кишечнику та ін. Для попередження тяжких ускладнень, які виникають після парентерального введення білкових розчинів, використовують гідролізати білків (суміш АК).

**8.2. Основний етап**

а) Перетравлювання простих білків у шлунково-кишковому тракті.

Ферментний апарат травного тракту здійснює поетапне, строго вибіркове розщеплення пептидних зв’язків білкової молекули аж до кінцевих продуктів гідролізу білків – вільних АК. Гідроліз полягає в розриві пептидних зв’язків –СО–NН– білкової молекули. Протеолітичні ферменти (протеїнази) володіють широкою специфічністю дії, яка визначається як розміром поліпептиду, так і структурою радикалів АК, що приймають участь в утворенні пептидного зв’язку. З їжею людина отримує величезну різноманітність білків, однак усі вони підлягають дії обмеженої кількості протеїназ. Ці ферменти відносяться до класу гідролаз і часто звуться також пептидазами. Відомі дві групи пептидаз: *екзопептидази*, що каталізують розрив кінцевого пептидного зв’язку з визволенням однієї якої-небудь кінцевої АК, та *ендопептидази*, що переважно гідролізують пептидні зв’язки всередині поліпептидного ланцюга.

**Ендопептидази.** Одним із основних протеолітичних ферментів травного тракту є *пепсин*, який виробляється в головних клітинах слизової оболонки шлунку в неактивній формі – у вигляді пепсиногену. Перетворення пепсиногену в активний пепсин відбувається в шлунковому вмісті й протікає в декілька етапів у присутності соляної кислоти за механізмом аутокаталітичної дії самого пепсину. Молекулярна маса пепсиногену складає приблизно 40400, а пепсину – 32700, тому перетворення першого в другий пов’язано з відщепленням пептидних фрагментів. Пепсин відрізняється високою стійкістю в сильно кислому середовищі. Такі умови утворюються в шлунковому вмісті, куди надходить соляна кислота, що секретується парієтальними клітинами слизової оболонки. рН чистого шлункового соку коливається від 1,0 до 2,0. Це середовище є оптимальним для каталітичної дії пепсину. Пепсин, який каталізує гідроліз пептидних зв’язків, утворених залишками ароматичних АК, розщеплює практично всі природні білки. Важливою особливістю дії пепсину є його здатність гідролізувати й нативні, тобто неденатуровані білки.

У шлунку людини із пепсиногену утворюється не тільки активний пепсин, а декілька близьких за будовою пепсинів, включаючи пепсиноподібний фермент *гастриксин*, який має відмінний від пепсину оптимум рН дії, що дорівнює 3,0.

*Реннін*. Цей фермент є в шлунковому соці дітей грудного віку. За механізмом і специфічністю дії реннін сильно відрізняється від пепсину, тоді як за структурою близький до нього: також складається з одного поліпептидного ланцюга з молекулярною масою 40000. Ізоелектрична точка ренніну дорівнює 4,5. Він каталізує згортання молока (перетворення розчинного казеїногену в нерозчинний казеїн).

Слід особливо вказати на суттєву роль *соляної кислоти* в перетравленні білків: вона переводить неактивний пепсиноген в активний пепсин, створює оптимальне середовище для дії пепсину; у присутності соляної кислоти відбувається набухання білків, часткова денатурація й гідроліз складних білків. Крім того, соляна кислота стимулює вироблення секретину в дванадцятипалій кишці, прискорює всмоктування заліза й чинить бактерицидну дію.

*Трипсин*. Ця ендопептидаза синтезується в підшлунковій залозі в неактивній формі, у вигляді проферменту – трипсиногену, перетворення якого здійснюється в тонкій кишці під дією ентеропептидази й іонів Са2+. Активування трипсиногену хімічно виражається у відщепленні з N-кінця поліпептидного ланцюга 6 АК-них залишків і відповідно у вкороченні поліпептидного ланцюга. При цьому відбувається формування активного центру й утворення тримірної структури трипсину. У тому, що трипсин, як і інші протеїнази, виробляється в підшлунковій залозі в неактивній формі, також є визначений фізіологічний сенс, оскільки в іншому випадку трипсин міг би надавати руйнівну протеолітичну дію не тільки на клітини самої залози, але й на інші ферменти, що синтезуються в ній (амілаза, ліпаза й ін.). Субстратна специфічність трипсину обмежена розривом тільки тих пептидних зв’язків, в утворенні яких приймають участь карбоксильні групи лізину й аргініну. Фермент найбільш активний в слабколужному середовищі (рН 7,2–7,8).

*Хімотрипсин*. У підшлунковій залозі синтезується ряд хімоприпсинів (α-, β- і π-хімотрипсини) з двох попередників – хімотрипсиногену А й хімотрипсиногену В. Активуються проферменти в кишечнику під дією активного трипсину й хімотрипсину Активація проферменту не спряжена з відщепленням великої ділянки молекули. Розрив одного пептидного зв’язку між аргініном та ізолейцином у молекулі хімотрипсиногену А під дією трипсину призводить до формування π-хімотрипсину, що володіє найбільшою ферментативною активністю. Наступне відщеплення діпептиду Сер-Арг призводить до утворення δ-хімотрипсину. Аутокаталітичний процес активування, викликаний хімотрипсином, спочатку сприяє формуванню неактивного проміжного неохімотрипсину, який під дією активного трипсину перетворюється в α-хімотрипсин; цей же продукт утворюється з δ-хімотрипсину, але під дією активного хімотрипсину. Хімотрипсиноген володіє більш широкою субстратною специфічністю, ніж трипсин. Він каталізує гідроліз не тільки пептидів, але й ефірів, гідроксаматів, амідів та інших ацилпохідних, хоча найбільшу активність хімотрипсин проявляє по відношенню до пептидних зв’язків, в утворення яких приймають участь карбоксильні групи ароматичних АК: фенілаланіну, тирозину й триптофану. Як і трипсин, фермент найбільш активний в слабколужному середовищі (рН 7,2–7,8).

*Еластаза*. У підшлунковій залозі синтезується ще одна ендопептидаза – еластаза – у вигляді проеластази. Перетворення проферменту в активну форму каталізується трипсином у тонкій кишці. Еластаза переважно гідролізує пептидні зв’язки еластіну, утворенні АК-тами з невеликими гідрофобними радикалами, зокрема гліцином, аланіном і серином.

*Катепсини* – група внутрішньоклітинних ферментів (ендопептидаз), які розщеплюють у білках і пептидах пептидні зв’язки. Вони містяться переважно в лізосомах, але їх виявляють і в гіалоплазмі, мітохондріях, ендоплазматичному ретикулумі. Лізосомальні катепсини найактивніші в кислому середовищі.

**Екзопептидази**. Одні з них – *карбоксіпептидази* – синтезуються в підшлунковій залозі у вигляді прокарбоксіпептидаз та активуються трипсином у кишечнику. *Карбоксіпептидази А* і *В* каталізують відщеплення від поліпептиду С-кінцевих АК. Карбоксіпептидаза А розриває переважно пептидні зв’язки, утворенні кінцевими ароматичними АК-тами, а карбоксіпептидаза В – зв’язки, в утворенні яких приймають участь С-кінцеві лізин та аргінін.

Інші екзопептидази – *амінопептидази* – секретуються в клітинах слизової оболонки кишечника й також активуються трипсином. У кишковому соці відкриті два ферменти – *аланінамінопептидаза*, що каталізує переважно гідроліз пептидного зв’язку, в утворення якого приймає участь N-кінцевий аланін, і *лейцинамінопептидаза*, що володіє строгою субстратною специфічністю і гідролізує пептидні зв’язки, утворенні будь-якою N-кінцевою АК-тою. Обидва ферменти здійснюють ступінчасте відщеплення АК від N-кінця поліпептидного ланцюга.

**Діпептидази**. Процес перетравлення пептидів, їх розщеплення до вільних АК у тонкій кишці завершують діпептидази – гліцилгліцин-діпептидаза, що гідролізує відповідний діпептид до двох молекул гліцину, проліл-діпептидаза (проліназа), що каталізує гідроліз пептидного зв’язку, в утворенні якого приймає участь СООН-група проліну, і пролін-діпептидаза (пролідаза), що гідролізує діпептиди, в яких азот проліну пов’язаний кислотно-амідним зв’язком.

**б) Всмоктуванні білків, пептидів і продуктів їх гідролізу**

Продукти гідролізу білків всмоктуються в травному тракті в основному у вигляді вільних АК. Останні, подібно до глюкози, всмоктуються вільно з іонами Nа+. Для лізину, цистеїну й цистину, гліцину й проліну, очевидно існує більше однієї системи транспорту через стінку кишечника. Деякі АК володіють здатністю конкурентно гальмувати всмоктування інших АК, що свідчить про ймовірне існування загальної системи, що переносить, або одного загального механізму. Так, у присутності лізину гальмується всмоктування аргініну, але не змінюється всмоктування аланіну, лейцину й глутамату.

Існує два уявлення про те, що потрібна для активного транспорту енергія утворюється за рахунок біохімічних реакцій (це транспорт, який направляється метаболізмом) або за рахунок енергії переносу іншої транспортованих речовини, зокрема енергії руху іонів Nа+ (або інших іонів) у клітину.

Доведено всмоктування невеликих пептидів. Однак олігопептиди після всмоктування підлягають гідролізу. В окремих випадках відмічають всмоктування великих пептидів. Наприклад, деякі рослинні токсини, зокрема абрін і ріцин, а також токсини ботулізму, холери й дифтерії всмоктуються безпосередньо в кров.

**в) Перетворення АК під дією мікрофлори кишечника**

Мікроорганізми кишечника для свого росту також потребує АК. Мікрофлора кишечника має набор ферментних систем, які відрізняються від відповідних ферментів тваринних тканин, тому кінцевими продуктами перетворень харчових АК у них будуть речовини не властиві організму хазяїна, а значить токсичні. Усі ці перетворення АК, викликані діяльністю мікроорганізмів кишечника, отримали загальну назву «гниття білків у кишечнику». Так, у процесі розпаду сірковмісних АК у кишечнику утворюються сірководень і метилмеркаптан. Діамінокислоти – орнітин і лізин – підлягають процесу декарбоксилювання з утворенням амінів – путресцину й кадаверину. Із ароматичних АК: фенілаланін, тирозин і триптофан – при аналогічному бактеріальному декарбоксилюванні утворюються відповідні аміни: фенілетиламін, параоксифенілетиламін (або тирамін) та індолілетиламін (триптамін). Мікробні ферменти кишечника викликають поступове руйнування бокових ланцюгів циклічних АК, зокрема тирозину й триптофану, з утворенням отруйних продуктів обміну – відповідно крезолу й фенолу, скатолу й індолу.

Після всмоктування ці продукти через воротну вену попадають у печінку, де підлягають знешкодженню шляхом хімічного зв’язування з сірчаною або глюкуроновою кислотою з утворенням нетоксичних, так званих парних, кислот (наприклад, фенолсірчана кислота або скатоксилсірчана кислота). Останні виділяються з сечею. У печінці містяться специфічні ферменти – арилсульфотрансфераза й УДФ-глюкуронілтрансфераза, що каталізують відповідно перенос залишку сірчаної кислоти з її пов’язаної форми – 3΄-фосфоаденозин-5΄-фосфосульфату (ФАФС) і залишку глюкуронової кислоти також із її пов’язаної форми – уриділдифосфоглюкуронової кислоти (УДФГК) на будь-який з зазначених продуктів.

Індол (як і скатол) підлягає окисленню в індоксил (відповідно скатоксил), який взаємодіє у ферментативній реакції з ФАФС або з УДФГК. Так, індол зв’язується у вигляді ефіросірчаної кислоти. Калієва сіль цієї кислоти отримала назву тваринного індикану, що виводиться з сечею. За кількістю індикану в сечі людини можна судити не тільки про швидкість процесу гниття білків у кишечнику, але й про функціональний стан печінки. Про функцію печінки та її роль у знешкодженні токсичних продуктів часто також судять за швидкістю утворення й виділення гіппурової кислоти з сечею після прийому бензойної кислоти.

г) Подальша доля АК, які всмокталися

Після всмоктування в кишечнику АК надходять через воротну вену в печінку, де підлягають ряду перетворень, хоча значна частина АК розноситься кров’ю по всьому організму й використовується для фізіологічних цілей. У печінці АК приймають участь не тільки в синтезі власних білків і білків плазми крові, але також у синтезі специфічних азотовмісних сполук: пуринових і піримідинових нуклеотидів, креатину, сечової кислоти, НАД та ін. Печінка, крім того, забезпечує збалансований пул вільних АК організму шляхом синтезу замінних АК і перерозподілу азоту в результаті трансамінування. АК, що всмоктуються, використовуються в якості будівельного матеріалу для синтезу специфічних тканинних білків, ферментів, гормонів та інших біологічно активних сполук. Деяка кількість АК підлягає розпаду з утворенням кінцевих продуктів білкового обміну й вивільненням енергії. В організмі дорослої людини, що знаходиться на повноцінній дієті, утворюється приблизно 1200 кДж на добу за рахунок окислення біля 70 г АК. Ця кількість складає біля 10% від добової потреби організму людини в енергії. Навіть при повному або частковому голодуванні з сечею постійно виводиться невелика кількість азотистих речовин, що свідчить про безперервність процесу розпаду білків тіла. АК, як і білки, не накопичуються й не відкладаються в тканинах, і в дорослої людини при нормальній забезпеченості харчовим білком підтримуються досить постійна концентрація АК у крові.

**д) Транспорт АК через клітинні мембрани**

Головну роль у транспорті АК через клітинні мембрани відіграє мембрано-зв’язаний глікопротеїн – фермент γ-глутамілтрансфераза, яка каталізує перенос γ-глутамільної групи від глутатіону або іншого γ-глутамільного пептиду на АК, що транспортується. Комплекс γ-глутаміл-АК після переносу через біомембрану розпадається всередині клітини (або всередині субклітинного утворення) під дією γ-глутамілциклотрансферази на вільну АК й 5-оксопролін, утворення якого майже цілком зрушує реакцію розщеплення комплексу вправо. Завдяки можливості ресинтезу глутатіону, що потребує витрат енергії АТФ, цикл може повторюватися багатократно, транспортуючи значні кількості АК.

**є) Проміжний обмін АК у тканинах**

Проміжний метаболізм АК білкових молекул включає катаболічні й анаболічні процеси, а також ряд інших специфічних перетворень, які супроводжуються утворенням біологічно активних сполук. Умовно проміжний метаболізм АК можна розділити на загальні шляхи обміну й індивідуальні перетворення окремих АК.

**Загальні шляхи обміну АК.** Загальні шляхи перетворень АК включають реакції дезамінування, трансамінування, декарбоксилювання й біосинтезу.

**Дезамінування АК.** У клітинах людини й тварин найбільш активно дезамінується L-глутамінова кислота; процес відбувається за механізмом окислювального дезамінування, згідно з рівнянням:

L-Глутамат α-Іміноглутарат → α-Кетоглутарат + NH3.

Перший етап – утворення α-іміноглутарату – каталізується ферментом НАД-залежною *глутаматдегідрогеназою*, що локалізована в мітохондріях; другий етап – утворення α-кетоглутарату – є неферментативним. α-Кетоглутарат, що утворився, окислюється в циклі трикарбонових кислот, а амоніак поглинається ферментативною системою синтезу сечовини. Зворотний процес – відновлювальне амінування α-кетоглутарату до L-глутамату – може перебігати в цитозолі при участі цитозольної НАДФ-залежної *глутаматдегідрогенази* й бути допоміжним механізмом зв’язування амоніаку.

*Непряме дезамінування L-амінокислот.* Оскільки L-глутамат є АК, що утворюється при трансамінуванні більшості L-АК, течія L-глутамат-дегідрогеназної реакції є центральним біохімічним механізмом, завдяки якому здійснюється дезамінування більшості вільних АК та утворюється основна кількість амоніаку в тваринному організмі.

Таке дезамінування вільних L-АК за механізмом спряження реакцій трансамінування з α-кетоглутаратом та окислювального дезамінування L-глутамату отримало назву непрямого дезамінування.

Найбільш активно непряме дезамінування АК за участю глутаматдегідрогенази відбувається в печінці, де амоніак, що звільнюється, надходить у цикл сечовиноутворення.

**Обмін амоніаку**

**Шляхи утворення амоніаку в організмі людини.** 1. Головним у кількісному відношенні джерелом накопичення амоніаку в організмі є окислювальне дезамінування АК, тобто білковий катаболізм: азот сечовини – кінцевого азотовмісного продукту деградацію білків – складає близько 90% всього азоту, що екскретується. Додатковими джерелами ендогенного аміаку є реакції дезамінування біогенних амінів, азотистих основ, які утворюються при катаболізмі нуклеотидів. Значна кількість вільного амоніаку всмоктується в кров із системи ворітної вени внаслідок його утворення при катаболізмі азотовмісних біоорганічних сполук (головним чином, білків продуктів харчування) кишковими бактеріями. 2. Основним джерелом утворення аміаку в тканині головного мозку є реакція гідролітичного дезамінування АМФ до інозинмонофосфату (ІМФ), що каталізується ферментом *аденозиндезаміназою*: АМФ + Н2О → ІМФ + NH3. Амоніак, що вивільняється, знешкоджується в результаті глутамінсинтетазної реакції, утворюючи з L-глутамату глутамін, який виводиться з головного мозку.

*Токсичність амоніаку.* Амоніак є токсичною речовиною, особливо небезпечною для головного мозку; нормальна концентрація вільного амоніаку в плазмі крові (у вигляді іону амонію NH4+) незначна, складає 25-40 мкмоль/л (0,4-0,7 мг/л). Надмірне накопичення в організмі амоніаку спостерігається при порушенні сечовиноутворювальної функції печінки (вірусні й токсичні гепатити, цирози печінки), азотовидільної функції нирок (гостра або хронічна ниркова недостатність), спадкових гіперамоінієміях, що спричинені генетичними дефектами ферментів синтезу сечовини. Клінічно гіперамоніємія характеризується глибокими порушеннями функції центральної нервової системи, аж до розвитку коматозного стану. Токсичність амоніаку пов’язують із його здатністю порушувати функціонування трикарбонового циклу в мітохондріях нейронів головного мозку внаслідок виведення із ЦТК α-кетоглутарату: NH3 + α-кетоглутарат + НАДФН + Н+ → L-глутамат + НАДФ+ + Н2О. Ця реакція (відновлювальне амінування α-кетоглутарату), яка є НАДФН-залежним оберненням глутуматдегідрогеназної реакції, виводить α-кетоглутарат з пулу метаболітів трикарбонового циклу, що, в підсумковому етапі, знижує активність аеробного окислення глюкози – головного енергетичного джерела головного мозку.

**Механізми знешкодження амоніаку.** Залежно від молекулярної форми, у вигляді якої екскретуються кінцеві продукти азотистого (амінного) катаболізму, існує три типи тваринних організмів: 1) амоніотелічні організми – такі, що виводять амінний азот у вигляді розчинного іону амонію (до них належить більшість хребетних, що мешкають у воді); 2) урикотелічні організми – такі, що виводять амінний азот у вигляді сечової кислоти (птахи, наземні рептилії); 3) уреотелічні організми – основним продуктом знешкодження й екскретування амоніаку в яких є сечовина (більшість наземних хребетних, включаючи ссавців, зокрема організм людини). Біосинтез сечовини відбуваєтья виключно в печінці. Додатковим механізмом детоксикації амоніаку в місцях утворення є його зв’язування у формі глутаміну за участю *глутамінсинтетази*.

*Ферментативні реакції синтезу сечовини.* 1. Утворення з амоніаку й діоксиду вуглецю за участю АТФ карбамоїлфосфату: Реакція каталізується *карбамоїлфосфатсинтетазою*. Джерелом аміногрупи (у вигляді молекули амоніаку) є глутаматдегідрогеназна реакція.

2. Перенесення карбамоїльної групи на орнітин з утворенням цитруліну (фермент – *орнітин-карбамоїлтрансфераза*):

Карбамоїлфосфат + Орнітин → Цитрулін + Н3РО4.

3. Акцептування другої аміногрупи шляхом взаємодії цитруліну з L-аспартатом (фермент – *аргініно-сукцинатсинтетаза*):

Цитрулін + L-Аспартат + АТФ → Аргініносукцинат + АМФ + Н4Р2О7.

4. Розщеплення аргініносукцинату при дії ферменту аргініно-сукцинатліази; продуктами реакції є аргінін – безпосередній попередник сечовини й фумарат: Аргініносукцинат → Аргінін + Фумарат.

5. Гідроліз аргініну при дії ферменту аргінази з утворенням сечовини й регенерацією орнітину (завершення метаболічного циклу):

Аргінін + Н2О → Орнітин + Сечовина.

Фумарат, що утворюється в аргініно-сукцинатліазній реакції (4), є субстратом трикарбонового циклу й може перетворюватися до малату та оксалоацетату; оксалоацетат, у свою чергу, здатен у реакції трансамінування утворювати аспартат – донор другої аміногрупи в молекулі сечовини:

*Генетичні дефекти ферментів синтезу сечовини.* Існують спадкові ензимопатії, спричинені повним або частковим дефектом утворення в печінці окремих ферментів циклу сечовиноутворення. Найбільш важкими клінічними проявами характеризуються порушення синтезу *карбамоїлфосфатсинтетази* й *орнітинкарбамоїлтрансферази*. Діти з такими генетичними дефектами страждають вираженою енцефалопатією, прояви якої дещо послаблюються в умовах повного виключення споживання харчових білків.

*Транспорт амоніаку в печінку.* Молекулярними формами транспорту амоніаку з органів і тканин, де він утворюється (м’язів, головного мозку, кишечника тощо), є глутамін (амід глутамінової кислоти) та аланін. Концентрація глутаміну й аланіну в плазмі крові людини значно перевищує вміст інших АК. Глутамін – синтезується з L-глутамату в АТФ-залежній реакції, що каталізується *глутамінсинтетазою*: NH3 + L-глутамат + АТФ → глутамін + АДФ + Фн. Синтез глутаміну в найбільшій мірі відбувається в клітинах головного мозку (де глутамінсинтетазна реакція є основним механізмом знешкодження аміаку) та м’язів. Із цих та інших органів амід з током крові надходить у кишечник, печінку й нирки:

(1) клітини кишечника поглинають найбільшу кількість глутаміну крові; у цьому органі глутамін (за рахунок реакцій трансамінування) перетворюється в аланін, який, у свою чергу, виходить у кров і захоплюється гепатоцитами; в

клітинах печінки вуглецевий скелет аланіну використовується в процесі глюконеогенезу (глюкозо-аланіновий цикл), а аміногрупа – в синтезі сечовини;

(2) у печінці глутамін розщеплюється до L-глутамату та амоніаку при дії ферменту глутамінази: глутамін + Н2О → L-глутамат + NH3. Амоніак, що вивільняється, включається в реакції синтезу сечовини.

(3) у нирках – глутаміназна реакція є основним джерелом утворення іону амонію (NH4+), який екскретується з сечею в кількості близько 0,5 г на добу. Синтез глутамінази в клітинах епітелію ниркових канальців стимулюється в умовах ацидозу, становлячи механізм нейтралізації й екскреції з організму надлишкових кислих еквівалентів: NH3 + H+ → NH4+. Аланін – утворюється переважно в м’язах у реакціях трансамінування з іншими АК й відіграє основну роль у транспортуванні його в печінку; клітини печінки поглинають найбільшу кількість аланіну крові, використовуючи цю АК в реакціях глюконеогенезу й синтезу сечовини.

**Трансамінування АК.** Реакції трансамінування полягають у переносі α-аміногрупи від АК на α-вуглецевий атом α-кетокислоти – акцептора аміногрупи (здебільшого – α-кетоглутарату); у результаті утворюється α-кетоаналог вихідної АК й нова АК (у разі використання як акцептора α-кетоглутарату – L-глутамат): Ферменти, що каталізують реакції трансамінування, – амінотрансферази (трансамінази).

Найбільш поширеними є такі амінотрансферази:

1. *аланінамінотрансфераза*:

L-аланін + α-кетоглутарат → піруват + L-глутамат;

1. *аспартатамінотрансфераза*:

L-аспартат + α-кетоглутарат → оксалоацетат + L-глутамат;

1. тирозинамінотрансфераза:

L-тирозин + α-кетоглутарат → p-гідроксифенілпіруват + L-глутамат;

1. лейцинамінотрансфераза:

L-лейцин + α-кетоглутарат → α-кетоізокапроат + L-глутамат.

Реакції трансамінування, що каталізуються амінотрансферазами, активно перебігають у багатьох органах, найактивніше – у печінці, скелетних м’язах, міокарді, головному мозку, нирках. Визначення активності аланінаміно-трансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) широко застосовується в медичній практиці з метою діагностики пошкоджень внутрішніх органів. Внаслідок виходу цих ферментних білків через ушкоджені клітинні мембрани в кров при інфаркті міокарда спостерігається значне підвищення активності в сироватці крові АсАТ, при вірусних і токсичних пошкодженнях печінки – АлАТ.

Амінотрансферази є складними білками-ферментами, простетичною групою в яких є коферментні форми вітаміну В6 (піридоксолу) – піридоксальфосфат (ПАЛФ) і піридоксамінфосфат (ПАМФ), що утворюється з ПАЛФ у процесі переносу аміногрупи. Утворення коферменту з вітаміну В6 відбувається шляхом фосфорилювання піридоксолу до піридоксолфосфату (ПОЛФ) за дії АТФ-залежної *кінази* з подальшим окисленням ПОЛФ до ПАЛФ специфічним флавопротеїном.

**Декарбоксилування АК.** Процес відщеплення карбоксильної групи АК у вигляді СО2 отримав назву декарбоксилування. Продукти реакції, що при цьому утворюються, – біогенні аміни – чинять сильну фармакологічну дію на безліч фізіологічних функцій людини й тварин.

У живих організмах відкриті 4 типи декарбоксилювання АК:

1. α-Декарбоксилювання:

R-CН(NH2)-COOH → R-CН2-NH2 + CO2

1. ω-Декарбоксилювання:

НООС-СН2-CН(NH2)-COOH → CН3-СН(NH2)-СООН + CO2

1. Декарбоксилювання, пов’язане з реакцією трансамінування:

R1-CН(NH2)-COOH + R2-C(О)-COOH → R1(О)Н + R2-CН(NH2)-COOH +CO2

1. Декарбоксилювання, пов’язане з реакцією конденсації двох молекул:

R1-CН(NH2)-COOH + R2-C(О)~S-КоА → R1-CН(NH2)-CO-R2 +НS-КоА + CO2

Реакції декарбоксилювання є необоротними. Вони каталізуються декарбоксилазами АК, простетична група яких представлена піридоксальфосфатом.

Приклади:

Фенілаланін → Фенілетіламін + CO2

3,4-Діоксифенілаланін (ДОФА) → Дофамін + CO2

*Дофамін* є попередником катехоламінів.

Тирозин → Оксифенілетіламін + CO2

Гістидин → Гістамін + CO2

*Гістамін* розширює судини, прискорює приплив лейкоцитів у вогнищі запалення, сприяючи активації захисних сил організму. Крім того, гістамін приймає участь у секреції соляної кислоти в шлунку, що широко використовується в клініці при вивченні секреторної діяльності шлунку (гістамінова проба). Він має пряме відношення до явищ сенсибілізації й десенсибілізації. Гістаміну приписують також роль медіатора болі.

Триптофан → Триптамін + CO2

5-Окситриптофан → Серотонін + CO2

*Серотонін* звужує судини, регулює артеріальний тиск, температуру тіла, дихання, ниркову фільтрацію й є медіатором нервових процесів у ЦНС, причетний до розвитку алергії, домпінг-синдрому, токсикозу вагітних, карциноїдного синдрому й геморагічних діатезів.

У клінічній практиці широко використовується продукт α-декарбоксилювання глутамінової кислоти під дією глутаматдекарбоксилази – *γ-аміномасляна кислота* (ГАМК), яка чинить гальмуючу дію на діяльність ЦНС:

НООС-CН(NH2)-СН2-СН2-COOH → CН2(NH2)-СН2-СН2-COOH + CO2

При декарбоксилюванні аспартату, крім CO2, утворюється α-аланін:

НООС-СН2-CН(NH2)-COOH → CН3-СН(NH2)-СООН + CO2

У результаті декарбоксилювання двох похідних цистеїну – цистеїнсульфінової й цистеїнової кислот утворюється *гіпотаурін* і *таурін*, останній використовується в організмі для синтезу парних жовчних кислот:

НО2S-CН2-СН(NН2)-СООН → НО2S-CН2-СН(NН2) + СО2

НО3S-CН2-СН(NН2)-СООН → НО3S-CН2-СН(NН2) + СО2

У результаті декарбоксилювання орнітину й S-аденозілметіоніну під дією орнітиндекарбоксилази й аденозілметіоніндекарбоксилази утворюються *путресцин* і *S-метиладенозілгомоцистеамін*, які викостовуються для синтезу поліамінів – *спермідину* й *сперміну*. Путресцин відіграє важливу роль і в процесах клітинного росту й диференціювання, у регуляції синтезу ДНК, РНК і білка, стимулюючи транскрипцію й трансляцію.

**Розпад біогенних амінів.** Накопичення біогенних амінів може негативно позначатися на фізіологічному статусі й викликати ряд суттєвих порушень функцій в організмі. Однак органи й тканини мають специфічні механізми знешкодження біогенних амінів, які зводяться до окислювального дезамінування цих амінів з утворенням відповідних *альдегідів* і визволенням *аміаку*:

R-CН2-NH2 + Н2О + О2 → R-СНО + NH3  + Н2О2

Ферменти, що каталізують ці реакції, отримали назву моно- й *діаміноксидаз*. Окисне дезамінування моноамінів є необоротним процесом і протікає в дві стадії – анаеробну й аеробну:

R-CН2-NH2 + Е-ФАД + Н2О → R-СНО + NH3  + Е-ФАДН2 Е-ФАДН2 + О2 → Е-ФАД + Н2О2

*Моноаміноксидаза* (МАО) – фермент, який містить ФАД, переважно локалізується в мітохондріях і відіграє виключно важливу роль в організмі, регулюючи швидкість біосинтезу й розпаду біогенних амінів.

**Спеціалізовані шляхи обміну АК**

**Шляхи метаболізму безазотистого скелета АК. Глюкогенні та кетогенні АК**. Безазотисті скелети вільних АК, які утворюються в результаті трансамінування й дезамінування, – це метаболіти гліколізу, цитратного циклу, β-окислення жирних кислот, або речовини, що можуть перетворюватися в інтермедіати цих головних катаболічних шляхів організму. Пункти окислення АК у цитратному циклі. Завдяки економічності біологічного обміну речовин, специфічні біохімічні шляхи катаболізму окремих двадцяти природних АК конвергують з утворенням лише п’яти молекулярних продуктів – біомолекул, що вступають у цикл трикарбонових кислот, повністю окислюючись до діоксиду вуглецю й води. Цими продуктами є: ацетил-КоА, α-кетоглутарат, сукциніл-КоА, фумарат та оксалоацетат.

**Глюкогенні та кетогенні АК**

*Глюкогенні АК.* L-АК, що метаболізуються в ЦТК, можуть включати свої вуглецеві скелети в молекули глюкози. Ці АК, використання яких у синтезі глюкози реалізується після їх входження в ЦТК через ацетил-КоА, α-кетоглутарат, сукциніл-КоА та фумарат, отримали назву глюкогенних АК.

*Кетогенні АК.* Дві L-АК включаються в катаболізм тільки через ацетоацетил-КоА, який у клітинах печінки може перетворюватися на кетонові тіла ацетоацетат та β-гідроксибутират. Це – кетогенні АК.

Ізолейцин, тирозин, триптофан і фенілаланін віддають свої вуглецеві фрагменти на утворення як глюкози, так і кетонових тіл і тому відносяться до *глюко- й кетогенних.*

**Жироподібні та нежироподібні АК**

*Нежироподібні* – АК, що розщеплюються за шляхами катаболізму вуглеводів (гістидин і замінні АК, окрім тирозину; всі вони є глюкогенними).

*Жироподібні* – АК, перетворення яких включає інтермедіати, що є спільними зі шляхами окислення жирних кислот (тирозин і незамінні АК, крім гістидину; частина їх є глюкогенними, частина – кетогенними, деякі – глюко- та кетогенними).

**АК як попередники інших біомолекул.** Вільні АК також виступають попередниками в утворенні багатьох сполук, що виконують спеціалізовані функції: нуклеотидів, коферментів, порфіринів, вітамінів, гормонів, нейромедіаторів та інших структурних і регуляторних біомолекул.

**Спеціалізовані шляхи обміну АК.** Особливості складу окремих АК дозволяють утворюватися в процесі їх обміну в організмі оригінальним сполукам, деякі з яких виконують важливу роль у метаболізмі. У той же час, при порушеннях обміну окремих АК мають місце характерні саме для них захворювання (хвороба кленового сиропу, фенілкетонемія, алкаптонурія, альбінізм, тирозиноз).

**Метаболізм порфіринів**. Порфірини та їх комплекси з металами – металопорфірини – є простетичними групами багатьох гемопротеїнів – білків, які беруть участь в окислювальновідновлювальних реакціях у тваринних і рослинних клітинах. Представниками гемопротеїнів, що містять металопорфіринові групи, є Fe2+-вмісні гемоглобін (О2-транспортуючий білок еритроцитів) і міоглобін (О2-запасаючий білок м’язів), (Fe2+-Fe3+)- та (Cu1+-Cu2+)-вмісні цитохроми, (Fe2+-Fe3+)-вмісні ферменти каталаза, пероксидази, триптофанпіролаза.

Синтез порфіринів відбувається за схемою: (δ-амінолевулінатсинтаза) гліцину + сукциніл-КоА → α-аміно-βкетоадипінова кислота (декарбоксилю-вання) → δ-амінолевулінова кислота; 2 молекули δ-амінолевулінату → порфобіліноген; 4 молекули порфобіліногену → уропорфіриноген III (уропорфіриноген-декарбоксилаза) → копропорфіриноген ІІІ (копропорфіри-ногеноксидаза) → протопорфіриноген ІІІ, (протопорфіриногеноксидаза) → протопорфірин ІХ (гем-синтазою) + атом двовалентного заліза → гем. Сполучення гему з білком глобіном призводить до утворення гемоглобіну.

Джерелом іонів заліза гему є залізовмісний тканинний білок феритин, який отримує залізо від білка трансферину, що в плазмі крові транспортує залізо, яке надходить за рахунок розщеплення гемоглобіну еритроцитів і всмоктування іонів заліза в кишечнику.

Спадкові порушення біосинтезу порфіринів *(порфірії)* – дефекти метаболізму (ензимопатії), за яких порфірини та їх попередники в надмірних кількостях накопичуються в тканинах людського організму, зокрема в шкірі і підшкірній клітковині, та екскретуються з сечею і фекаліями. Основними клінічними проявами порфірій є підвищення чутливості до світла та неврологічні порушення.

*Еритропоетична порфірія* (хвороба Гюнтера) – патологія, зумовлена порушенням синтезу уропорфіриноген ІІІ-косинтази. У результаті цього відбувається утворення нефізіологічного ізомера уропорфіриногену – уропорфіриногену І. Для захворювання характерна забарвленість у червоний колір сечі (у деяких випадках також кісток і зубів), зумовлена накопиченням нирками уропорфіриногену І, який в сечі перетворюється на уропорфірин І. *Печінкові порфірії.* Характерними проявами є неврологічні порушення, пов’язані з надмірним накопиченням в організмі серотоніну внаслідок зниження синтезу гемвмісного ферменту триптофанпіролази. *Гостра мінлива* *порфірія* (піролопорфірія) – захворювання, зумовлене дефектом уропорфіриноген-синтази; *спадкова копропорфірія* – ензимопатія, спричинена дефектом копропорфіриногеноксидази.

**8.3. Заключний етап**

**Резюме лекції**

Знання перетравлювання білків і всмоктування продуктів їх розпаду в шлунково-кишковому тракті, гниття білків у кишечнику, АК-ного пулу тканин, загальних шляхів перетворення АК та обміну амоніаку дозволяють лікарю обґрунтовано

- трактувати біохімічні закономірності протікання обміну простих білків;

- пояснювати біохімічні механізми регуляції процесів анаболізму й катаболізму при фізіологічних умовах.

**Відповіді на питання студентів**

**Завдання для самопідготовки студентів:**

1. Роль білків у життєдіяльності організму.
2. Динамічний стан білків організму.
3. Фактори, що визначають стан білкового обміну.
4. Біологічна цінність білків (повноцінні й неповноцінні білки, замінні, незамінні, умовно або частково замінні АК).
5. Резервні білки.
6. Норми білка в харчуванні.
7. Парентеральне білкове харчування.
8. Основні етапи ентерального обміну білків.
9. Протеолітичні ферменти: специфічність дії, біологічний сенс утворення в неактивній формі, механізми активації й регуляції.
10. Тканинний протеоліз. Дія, властивості й класифікація катепсинів.
11. Механізм всмоктування АК у кишечнику.
12. Хімічні перетворення АК у товстому кишечнику.
13. Механізми знешкодження продуктів гниття білків у кишечнику.
14. Аміни, які утворюються в кишечнику при гнитті з діаміномонокарбонових кислот, їх знешкодження.
15. Токсичні речовини, які утворюються в кишечнику при гнитті з тирозину й фенілаланіну, їх знешкодження.
16. Токсичні речовини, які утворюються в кишечнику при гнитті з триптофану, їх знешкодження.

17. УДФ ГК і ФАФС: структура, роль.

18. Основні шляхи надходження й використання АК-го пулу тканин.

1. Загальні шляхи перетворення АК.
2. Дезамінування АК, характеристика дезаміназ, роль вітамінів В2 й В5.
3. Амоніак, його токсичність. Механізми знешкодження амоніаку. Утворення сечовини.
4. Трансамінування АК, характеристика амінотрансфераз (трансаміназ), роль вітаміну В6.
5. Декарбоксилювання АК, характеристика декарбоксилаз, роль вітаміну В6.
6. Біогенні аміни: реакції утворення, роль. Механізми знешкодження біогенних амінів за допомогою моноаміно- й діамінооксидаз.
7. Спеціалізовані шляхи метаболізму безазотистого скелета АК. Глюкогенні й кетогенні АК.
8. Пункти окислення АК у цитратному циклі. Жироподібні й нежироподібні АК. АК як попередники інших біомолекул.
9. Спеціалізовані шляхи обміну ациклічних і циклічних АК. Спадкові порушення обміну цих АК.
10. Метаболізм порфіринів. Спадкові порушення обміну порфіринів.

**9. Література:**

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін.; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської.- К.: ВСВ ˮМедицинаˮ, 2016.- С. 77–112.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник.- Київ-Тернопіль: Укр-медкнига, 2000.- С. 12–14, 18–20, 84–85, 234–236, 240–269, 386–387, 390–395.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Підручник / Видання 2-е.- Київ-Вінниця: НОВА КНИГА, 2009.- С. 94–100, 237–239, 274–280, 465–474, 478–480.
4. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник.- 3е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина.- 1998.- С. 19–23, 33–37, 44–52, 60–74, 409–464, 504–506.
5. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина.- 2-е изд., испр.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- С. 9, 458–469, 512–520.
6. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини: Підручник.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.- С. 15–65, 397–434.
7. Николаев А.Я. Биологическая химия.- М.: ООО Медицинское информационное агентство, 1998.- С. 164–165, 167, 180–185, 270–271, 279–283, 284–288, 291–292.

Методичну розробку лекції підготував канд. мед наук, доцент Андросов Євген Дмитрович.

**Лекція 9**

**Тема:**  ''Специфічний обмін амінокислот. Функції та обмін нуклеотидів ''

1**. Мета лекції:**

а) навчальна: дати сучасне уявлення про місце і роль специфічного обміну амінокислот в метаболічних процесах людського організму, розглянути функції та обмін нуклеотидів;

б) виховна: формувати і розвивати науково-професійне мислення студента, а також самостійну творчо-пошукову діяльність, формувати становлення професійної культури майбутнього спеціаліста.

2. **Методологічна, загальноосвітня і професійна спрямованість лекції**

Формування спрямованої основи знань для подальшого засвоєння студентами нового навчального матеріалу.

Показати, що вміння інтерпретувати значення специфічного обміну амінокислот, а також обміну та функцій нуклеотидів в метаболічних процесах, дозволить майбутньому спеціалісту застосувати ці знання для розуміння молекулярних основ різноманітних патологій і використовувати їх в своїй майбутній професії.

3. **Графологічна структура лекції (дивися додаток 1).**

4. **Характер зв'язку лектора зі студентами (активну участь їх, з точки зору проблемності викладу навчального матеріалу).**

Під час викладу лекційного матеріалу активізація студентів може бути досягнена за таких умов:

- лекція перетворюється в процес, який спрямований до кожного студента;

- бажання отримати відповіді на поставлені лектором питання посилює увагу

студентів;

- питання, в основному, повинні мати проблемний характер і сприяти створенню проблемної ситуації, що забезпечить процес творчого мислення студентів.

5. **Перелік питань, винесених на підсумковий контроль:**

1. Шляхи обміну гліцину та серину.

2. Обмін сірковмісних амінокислот.

3.Спеціалізовані шляхи обміну циклічних амінокислот.

4.Спадкові порушення обміну циклічних амінокислот.

5. Обмін амінокислот з розгалуженими ланцюгами.

6. Хвороба кленового сиропу.

7. Фенілкетонурія, алкаптонурія, альбінізм.

8. Нуклеотиди, їх структура і роль в організмі.

9. Перетравлення й всмоктування нуклеопротеїнів.

10. Синтез піримідинових нуклеотидів. Порушення.

11. Біосинтез пуринових нуклеотидів. Порушення.

12. Катаболізм піримідинових нуклеотидів.

13. Катаболізм пуринових нуклеотидів.

14. Порушення обміну пуринових нуклеотидів. Гіперурикемія.

15. Порушення обміну піримідинових нуклеотидів. Оротацидурія.

6. **План та організаційна структура лекції.**

6.1. Підготовчий етап (вступна частина):

- привітання лектора зі студентами;

-з'ясування зв'язку між пройденим навчальним матеріалом і новою інформацією, визначити її місце і роль в системі навчального курсу;

- повідомлення теми лекції;

- визначення основних питань лекції;

- привернення уваги студентів до розгляду основних питань лекції, виділення зв'язку цих питань з майбутньою спеціальністю.

6.2. Основний етап (послідовність викладу лекційного матеріалу):

- вступ;

- актуальність теми;

- обмін гліцину та серину;

- обмін цистеїну та цистину;

- глутатіон – синтез і біологічні функції;

- синтез і біологічна роль креатину;

- обмін амінокислот з розгалуженим ланцюгом;

- обмін аргініну, біологічна роль оксиду азоту;

- обмін фенілаланіну та тирозину;

- обмін триптофану;

- біосинтез пуринових та піримідинових нуклеотидів;

- катаболізм пуринових та піримідинових нуклеотидів;

- порушення нуклеотидного обміну.

6.3. Заключний етап:

- резюме (акцентування логічних висновків про основні поняття і положення, які розглядалися;

- відповіді на запитання студентів;

- завдання для самопідготовки.

7. **Оснащення лекції**

Лекція проводиться з використанням схем, таблиць, малюнків, але можна використовувати і мультимедійну техніку, тому що візуальна інформація позитивно впливає на процес сприйняття у зв'язку з наданням можливості об'єднати образ і слово. Наочний матеріал підвищує увагу і інтерес студентів.

8. **Повний виклад лекції**

**Вступ**

У даній лекції ми розглянемо сучасні уявлення про місце і роль специфічного обміну амінокислот та обміну нуклеотидів в метаболічних процесах людського організму.

**Актуальність теми**

Біологічне значення амінокислот не вичерпується їх участю в синтезі білків організму. Вільні амінокислоти виступають попередниками в утворенні багатьох сполук, що виконують спеціалізовані функції: нуклеотидів, коферментів, порфіринів, вітамінів, гормонів, нейромедіаторів та інших структурних та регуляторних біомолекул.

Нуклеотиди та їх похідні виконують в організмі різноманітні функції, приймая участь у синтезі нуклеїнових кислот та нуклеотидних коферментів, у реакціях запасання та використання енергії, в утворенні активних форм вуглеводів, у трансдукції сигналів в клітині та ін.

**Основна частина лекції**

**Спеціалізовані шляхи обміну деяких амінокислот і їх спадкові порушення**

Крім загальних шляхів обміну амінокислот, існують спеціалізовані шляхи перетворення майже всіх амінокислот, що входять до складу білків. Розглянемо обмін тих амінокислот в організмі, які мають найбільший вплив на його фізіологічний стан.

**Обмін гліцину та серину**

  В організмі людини і тварин гліцин утворюється з серину, треоніну, холіну і низки інших речовин. Гліцин використовується в організмі для біосинтезу жовчних кислот (глікохолевої, глікодезоксихолевої), екстрактивної речовини м’язів — креатину, виконує важливу роль в окиснювально-відновних процесах (рис. 1).

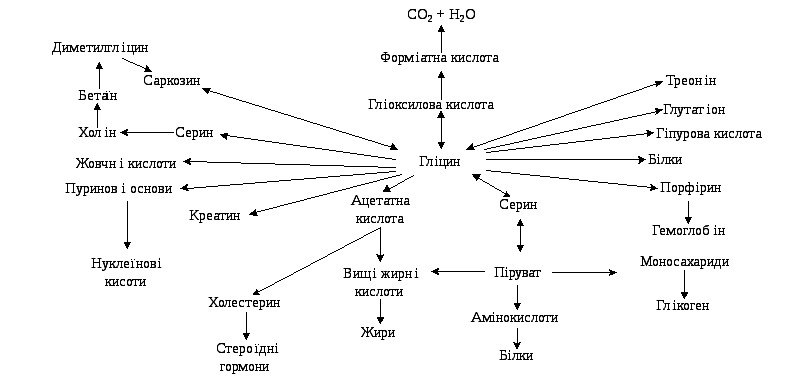
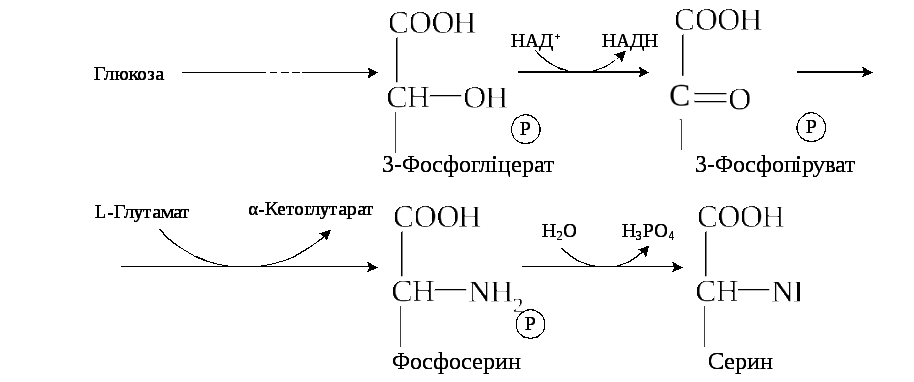


Рис. 1. Схема біохімічних перетворень гліцину

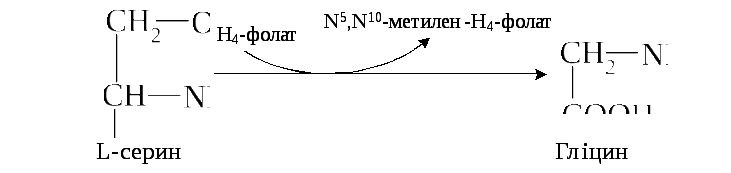
Ця амінокислота також необхідна для знешкодження в печінці продуктів гниття білків, які всмокталися з кишки.

Гліцин у тваринному організмі синтезується з амінокислоти серину, вуглецевий скелет якої утворюється з глюкози через проміжну реакцію утворення 3-фосфогліцерату, а амінну групу отримує від глутамату:

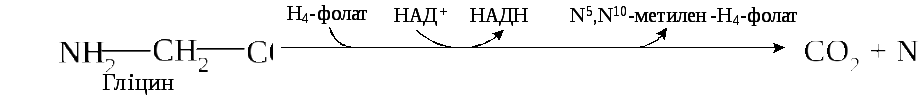


У біохімічних перетвореннях гліцину важливе значення має коферментна форма вітаміну Вс –тетрагідрофолієва килота (Н4-фолат).

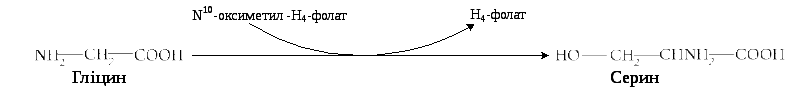
Реакція синтезу гліцину із серину каталізується ферментом сериноксиметилтрансферазою, коферментом якої є Н4-фолат:



Далі відбувається окиснення гліцину до діоксину вуглецю та аміаку.



Із гліцину може знову синтезуватися серин, а із серину шляхом дезамінування –піровиноградна кислота, яка потім вступає у низку реакцій розщеплення та біосинтезу, зокрема вуглеводів.



**Тетрагідрофолат як переносник одновуглецевих радикалів.**У біохімічних перетвореннях гліцину важливе місце займає коферментна форма вітаміну Вс – *тетрагідрофолієва кислота (Н4- фолат).*

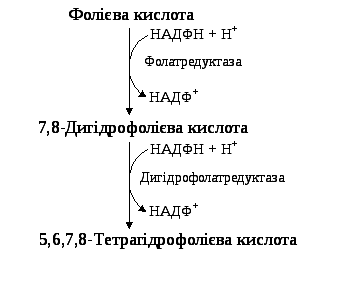


Рис. 2. Схема утворення тетрагідрофолату

Одновуглецеві радикали переносяться коферментною формою фолієвої кислоти -5, 6,7,8-тетрагідрофолієвою кислотою (Н4-фолатом), який утворюється в організмі з фолату, що надходить з продуктами харчування.

Перетворення фолієвої кислоти на тетрагідрофолієву кислоту відбувається в печінці у декілька стадій при участі НАДФН- залежних редуктаз-*фолатредуктази*, що утворює 7,8- дигідрофолієву кислоту (Н2-фолат)та*дигідрофолатредуктази,*при дії якої синтезується 5,6,7,8- тетрагідрофолат (Н4*-*фолат) (рис. 2).

Особливе значення реакцій катаболізму серину та гліцину полягає в тому, що вони супроводжуються утворенням одновуглецевого метиленового фрагменту (-СН2-), який може у молекулі Н4-фолату перетворюватися на інші одновуглецеві групи: метенільну (-СН=), формильну (-НС=О), метильну (-СН3) і форміміногрупу (-СН=NH). Всі похідні Н4-фолату відіграють роль проміжних переносників і служать донорами одновуглецевих фрагментів при синтезі деяких сполук: пуринових основ і тимідилової кислоти, необхідних для синтезу ДНК і РНК, відновлення метіоніну тощо. Фізіологічно активні сполуки, які інгібують дигідрофолатредуктазу, а, отже, і біосинтетичні реакції за участю Н4-фолату, можуть застосовуватися як протипухлинні засоби. Так, наприклад, **метотрексат** і **аміноптерин** затримують поділ клітин злоякісник пухлин, блокуючи синтез тимідилату дТМФ оскільки мають подібність до частини молекули фолієвої кислоти, діють у біохімічних реакціях як її структурні аналоги і, у зв’язку з цим, протидіють регенерації Н4-фолату.

**Обмін сірковмісних амінокислот.**

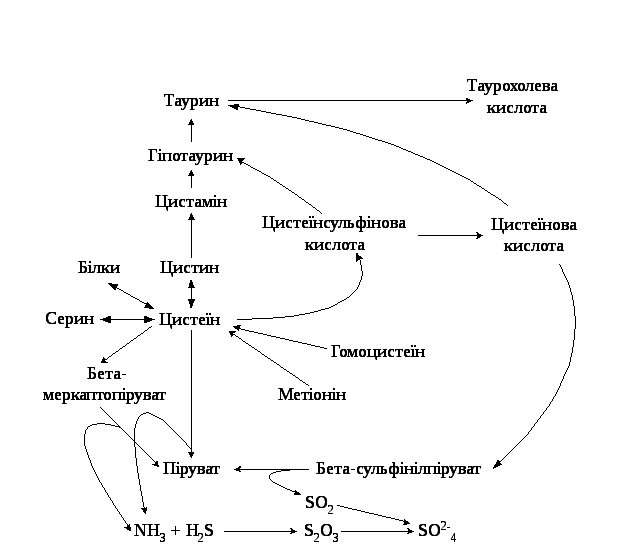
**Обмін цистеїну та цистину.**Обмін цистеїну може відбуватися кількома шляхами. Окиснюючись, цистеїн перетворюється на цистеїнову кислоту: при цьому сірка з двовалентної перетворюється на шестивалентну. Проміжними продуктами окиснення виступають цистеїнсульфенова і цистеїнсульфінова кислоти (рис.3). 

Рис. 3. Схема обміну цистеїну та цистину

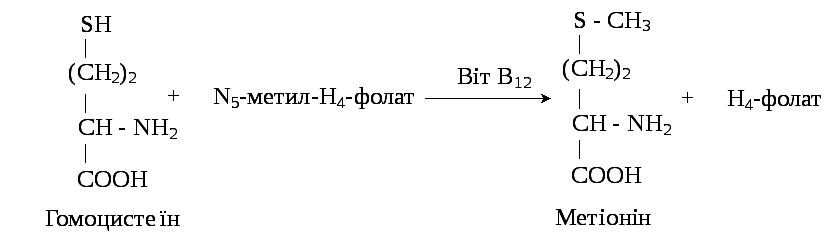
Цистеїнсульфінова кислота в реакції трансамінування з α-кетоглутаратом може перетворюватись на β-сульфінілпіруват, а потім на піруват. Остання використовується для біосинтезу глікогену або піддається окиснювальному декарбоксилуванню до ацетил-КоА, який, в свою чергу, обмінюється в циклі трикарбонових кислот до Н2О і СО2 або включається в біосинтез вищих жирних кислот, стероїдних гормонів та інших речовин.

Цистеїнова та цистеїнсульфінова кислоти в печінці декарбоксилуються, перетворюються на таурин, який, поряд із гліцином, використовується в організмі для утворення кон'югованих форм жовчних кислот — *глікохолевої* та *таурохолевої.*

Таурин знижує рівень холестерину в крові при атеросклерозі, підвищує синтез жовчних кислот в печінці. Його можна застосувати з лікувальною метою при захворюваннях серця, печінки при атеросклерозі, алкогольних інтоксикаціях і хімічних отруєннях. Він також виявляє протипроменеву лікувальну дію, сприяючи нормалізації обміну речовин.

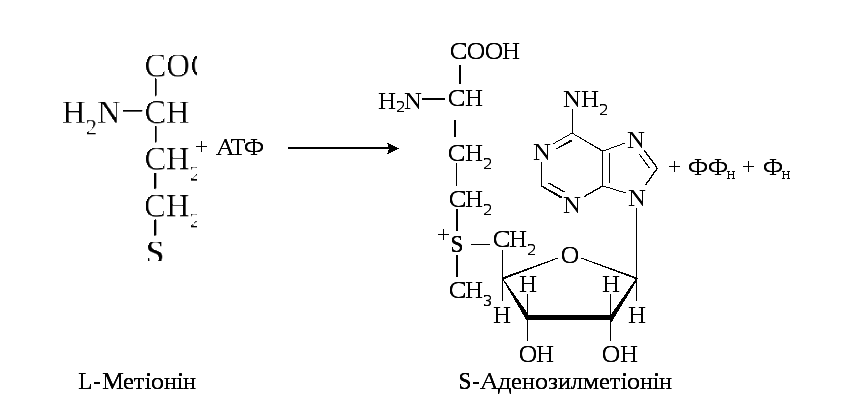
Таким чином, обмін цистеїну виступає одним із ланцюгів взаємозв’язку обміну білків з обміном вуглеводів і ліпідів.

**Обмін метіоніну**. Метіонін — незамінна амінокислота, що бере участь у внутрішньоклітинному метаболізмі і є донором метильної (–СН3) групи в численних реакціях метилування. Метіонін синтезується в організмі з амінокислоти гомоцистеїну: донором метильної групи в цій реакції є N5–метилтетрагідрофолат:



Фермент, що каталізує цю реакцію — *гомоцистеїнметилтрансфераза;* коензимом в цій реакції (проміжним переносником метильної групи) є коферментна форма вітаміну В12— *метилкобаламін.*

Біохімічно активною формою метіоніну, тобто безпосереднім донором СН3- групи в реакціях трансметилування, є S-аденозилметионін, який синтезується в організмі людини з метіоніну при дії ферменту *метіонінаденозилтрансферази*за участі АТФ:



Перенесення метильної групи метіоніну на різні субстрати обумовлює утворення багатьох біологічно активних сполук. Метіонін виступає джерелом метильних груп креатинфосфату — важливої макроергічної сполуки м’язів, гормону мозкової речовини наднирників — адреналіну, кінцевого продукту обміну нікотинової кислоти — N-метилнікотинаміду, гормону епіфізу — мелатоніну і ряду інших сполук. Метіонін є також донором метильних груп для азотистих основ деяких нуклеотидів, зокрема тиміну. Віддавши метильну групу, метіонін перетворюється в гомоцистеїн, а останній може бути донором сірки для синтезу цистеїну і цистину.

S-аденозилметіонін, що втрачає активну метильну групу в реакціях метилування біомолекул, перетворюється на S-адинозилгомоцистеїн, а далі на гомоцистеїн і знову на метіонін. Оскільки відбувається втрата метіоніну в карболітичних реакціях (через утворення сукциніл-КоА), функціонування цього циклу активного метилу (рис. 4.) залежить від постійного надходження метіоніну як незамінної амінокислоти з їжею.

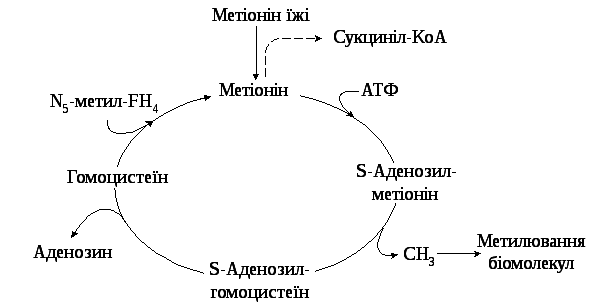


Рис.4. Цикл активного метилу

При конденсації гомоцистеїну з серином утворюється цистатіонін, який гідролізується на гомосерин і цистеїн. В організмі людини гомоцистеїн синтезуватися не може, внаслідок цього не може утворюватися і метіонін, оскільки гомоцистеїн перетворюється в метіонін за рахунок приєднання метильної групи (рис. 5.).

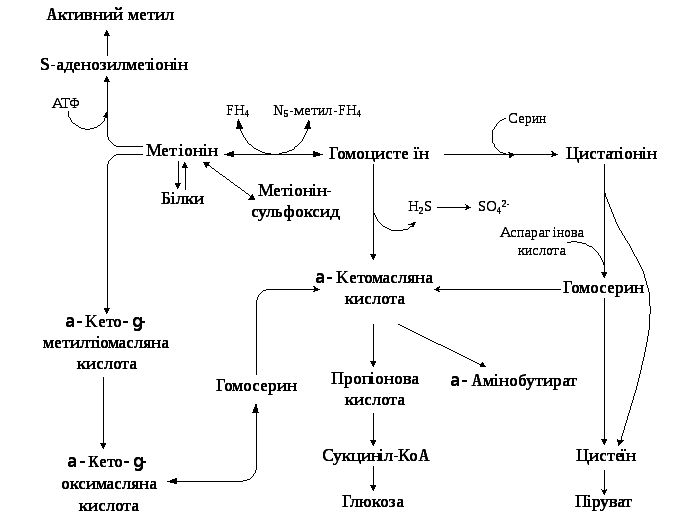
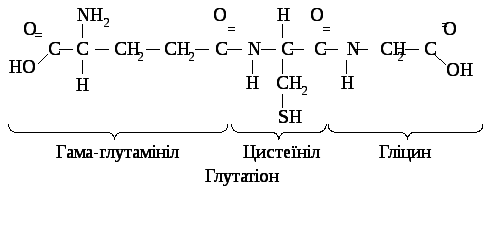


Рис. 5. Схема обміну метіоніну та гомоцистеїну

Окиснюючись, гомоцистеїн перетворюється на гомоцистин або гомоцистеїнову кислоту. Втрачаючи сірку і дезамінуючись, гомоцистин перетворюється в кетомасляну кислоту; при цьому утворюється сірководень і аміак.

**Глутатіон – синтез і біологічні функції.**

Глутатіон***—***–глутамініл–цистеїніл–гліцин, що в своєму складі містить вільну сульфгідрильну групу.



Синтез глутатіону відбувається в цитоплазмі кожної клітини, хоча головним постачальником для організму людини є печінка. Цей процес включає дві реакції і вимагає трьох амінокислот (глутамату, цистеїну і гліцину), двох ферментів, іонів магнію та калію, а також енергії у вигляді АТФ (рис. 6).

В органах, тканинах і біологічних рідинах глутатіон знаходиться у двох формах: відновленій та окисненій. Приблизно 97-99 % загального глутатіону припадає на його відновлену форму. Глутатіон може перетворюватися з відновленої (Г–SН) на окиснену (Г–S–S–Г) форму, відіграючи роль буфера SН–груп.

Його біохімічна функція в організмі пов'язана з відновленням і детоксикацією органічних пероксидів — похідних пероксиду водню, у молекулі якого один (гідропероксиди, R-O-O-H) або обидва атоми водню (алкіл пероксиди, R-O-O-R) заміщені на алкільні радикали.

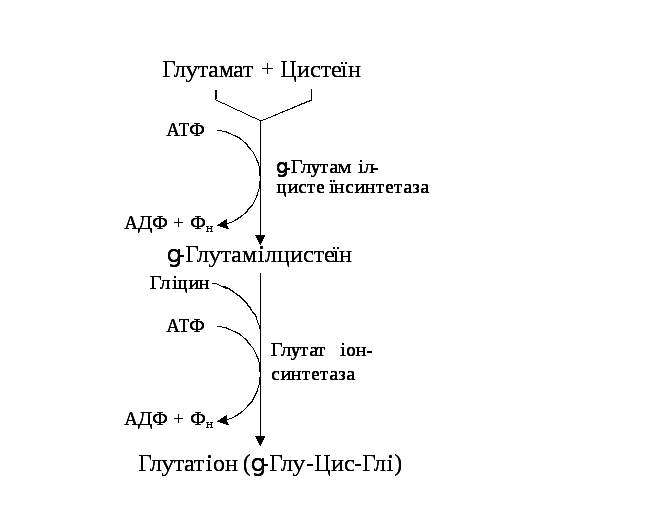


Рис. 6. Схема синтезу глутатіону

вільнорадикальних реакцій, субстратом яких є ненасичені жирні кислоти мембранних фосфоліпідів. Активація цих процесів спостерігається при дії на організм іонізуючої радіації, чужорідних сполук –*ксенобіотиків.*До сполук, що протидіють цим процесам, крім глутатіону, відносять вітамін Е, аскорбінову кислоту, урати, каротини.

При взаємодії глутатіону з гідропероксидом утворюються нешкідливі органічні спирти, які підлягають подальшому окисненню:

https://studfiles.net/html/2706/1060/html_gxzmvEdUD1.tRhu/img-Mw88kD.png

Реакція каталізується ферментом *глутатіонпероксидазою,* яка містить в активному центрі атом селену (Sе). Цей ензим присутній у всіх органах і тканинах людини.

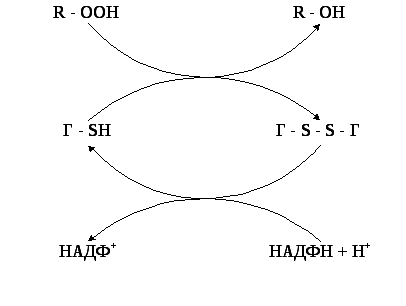


Рис. 7. Участь глутатіону в знешкодженні гідропероксидів

Зворотне відновлення Г–S–S–Г до Г–SН каталізується НАДФН–залежною*глутатіонpедуктазою.*Цей процес спряжений з окисненням глюкозо–6–фосфату та 6–фосфоглюконату в пентозофосфатному циклі, що, в свою чергу, забезпечує утворення НАДФН, необхідного для відновлення окисненого глутатіону вказаним ферментом.. Весь процес – це так званий відновлювальний цикл глутатіону (рис.7).

Наявність в організмі двох форм глутатіону відновленої та окисненої створює найважливішу редокс-систему, яка захищає його від токсичної дії різноманітних пероксидів, у тому числі і від пероксиду водню. Найактивніше цей процес відбувається в еритроцитах.

Відновлювальний цикл глутатіону відіграє роль і в інших метаболічних і фізіологічних функціях: синтезі і розпаді білків, активації та інактивації ферментів, відновленні цистину і дегідроаскорбінової кислоти, стабілізації клітинної мембрани.

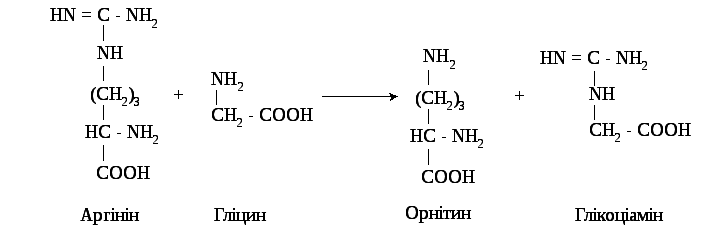
Відновлений глутатіон реагує з багатьма ксенобіотиками з утворенням глутатіонових кон'югатів. Процес відбувається в декілька етапів. Перший етап глутатіонової кон'югації відбувається в печінці, наступні – в нирках. Виявлена глутатіонова кон'югація естрадіолу, простагландинів, лейкотрієнів, білірубіну, етанолу.

Під дією радіації спостерігається окиснення тіолових груп клітин, зниження рівня внутрішноьклітинної концентрації відновленого глутатіону. Радіоактивність клітин організму залежить, в першу чергу, від рівня відновленого глутатіону. Стимулюючи біосинтез відновленого глутатіону лікарськими речовинами або використовуючи екзогенний глутатіон, можна викликати захист клітин від іонізуючого опромінення.

Еритроцитарні ензимопатії, які повязані з обміном глутатіону, утворюють загальну групу близьких за клінічною картиною захворювань, головним чином, хронічну несфероцитарну гемолітичну анемію та гостру гемолітичну медикаментозну анемію.

**Синтез і біологічна роль креатину.** Креатин *—*азотиста сполука, яка у вигляді *креатинфосфату* має важливе значення в енергозабезпеченні функції м'язів. Біосинтез креатину відбувається за участю амінокислот гліцину, аргініну та метіоніну. Процес синтезу складається з двох стадій:

*1-ша стадія*відбувається в нирках і полягає в утворенні глікоціаміну (гуанідинацетату) із аргініну та гліцину (каталізує реакцію фермент *гліцинамідинотрансфераза).*



*2-а стадія* відбувається в печінці, куди глікоціамін надходить з плином крові, і полягає в метилуванні глікоціаміну до креатину за участю S-аденозилметіоніну (каталізує реакцію фермент *гуанідинацетатметилтрансфераза)*(рис.8.):

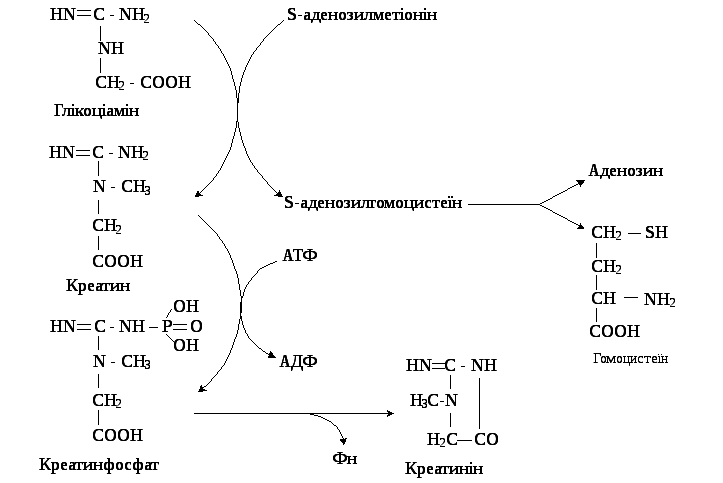
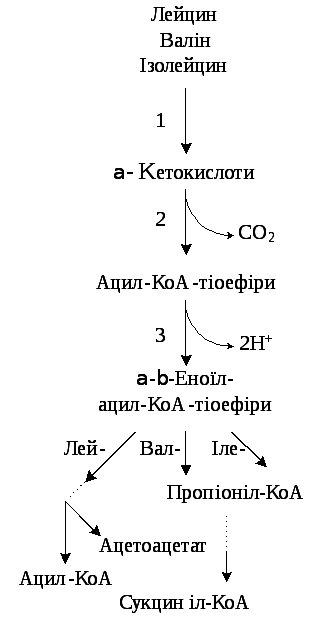


Рис. 8. Перетворення глікоціаміну до креатину та креатиніну

Фосфорилування креатину при дії *креатинфосфокінази*  генерує  *креатинфосфат —* джерело термінової регенерації АТФ при м'язовому скороченні. Незворотня неферментативна дегідратація і дефосфорилювання креатинфосфату призводить до утворення ангідриду креатину — *креатиніну.*

У формі креатиніну з організму людини виділяється із сечею значна частина азоту амінокислот; у здорової людини виділення креатиніну пропорційне масі м'язової тканини і значно збільшується за умов травматичних пошкоджень м'язів.У плазмі крові в невеликих кількостях міститься креатин і креатинін (50 – 80 мкмоль/л).З сечею виділяється креатин тільки у дітей, у дорослих екскретується з сечею креатинін (за добу біля 4,4 – 17,6 ммоль), причому існує пряма залежність між розвитком мускулатури людини і виділенням креатиніну. Виділення з сечею креатину свідчить про патологію.

Для багатьох форм патології м'язової тканини характерно порушення метаболізму креатину і його посилене виділення з сечею (креатинурія). Креатинурія у хворих з міопатією є результатом порушення у скелетних м'язах фіксації креатину та його фосфорилування.

****

**Рис. 9. Схема перетворення амінокислот із розгалуженими ланцюгами**

**Обмін амінокислот з розгалуженими ланцюгами.** Відповідно до структурної подібності амінокислот валіну, лейцину та ізолейцину, перші етапи їх катаболізму відбуваються за подібними шляхами і мають спільні механізми. Як випливає зі схеми на рис.9., загальними реакціями для перетворення амінокислот з розгалуженими ланцюгами є:

(1) трансамінування до відповідних **α**- кетокислот  *амінотрансферазою,* яка може трансамінувати будь-яку з розгалужених амінокислот;

(2) окиснювальне декарбоксилування з утворенням ацил-КоА-тіоефірів;реакція каталізується мультиферментним комплексом мітохондрій *дегідрогеназою розгалужених****α****–кетокислот;*

(3) дегідрогенування з утворенням **α,β**-ненасичених тіоефірів ацил-КоА.

**Хвороба кленового сиропу (лейциноз)***—* спадкова ензимопатія метаболізму амінокислот із розгалуженим ланцюгом. Захворювання спричинюється дефектом гена, який контролює синтез *дегідрогенази розгалужених α–кетокислот.* У зв'язку з блоком ферментної реакції окиснювального декарбоксилування лейцину, валіну та ізолейцину, ці амінокислоти та відповідні їм **α-**кетокислоти накопичуються в крові та внутрішніх органах хворих (інша назва ензимопатії - *кетоацидурія кислот із розгалуженим ланцюгом);* сеча хворих має специфічний запах *кленового сиропу* (maple syrup urine disease). Якщо хвора дитина з раннього віку не буде переведена на спеціальну дієту з низьким вмістом розгалужених амінокислот, патологія призводить до затримки загального розвитку, важких психічних порушень.

**Обмін аргініну, біологічна роль оксиду азоту, NO-синтаз.**

Аргінін належить до діаміномонокарбонових кислот і разом із лізином слугує структурним елементом ядерних білків гістонів і протамінів, тобто білків хроматину ядер клітин. Він синтезується з орнітину, але у молодому віці у недостатній кількості, тому його вважають лише частково замінною амінокислотою (рис.10). Гідроліз аргініну під дією аргінази дає орнітин і сечовину. При генетичному дефекті аргінази мають місце аргінінемія, порушення розумового розвитку. Орнітин в організмі перетворюється на глутамінову кислоту, яка може включатися в процеси трансамінування і дезамінування, перетворюватись на α-кетоглутарову кислоту з подальшим окисненням до СО2 і Н2О.

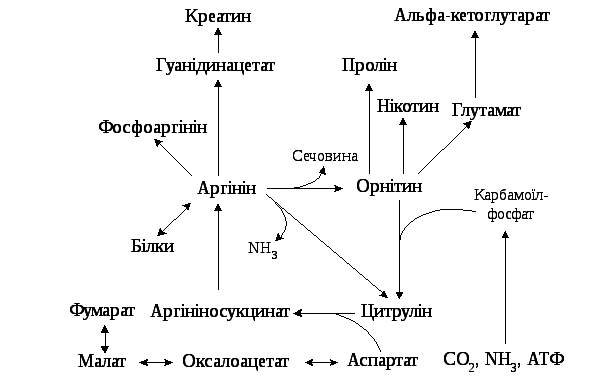
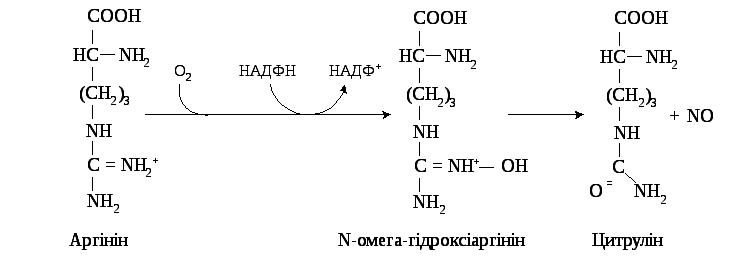


Рис.10. Схема метаболізму аргініну

Аргінін необхідний також для синтезу важливого субстрату м’язів — креатину, причому цей процес незворотний. При введенні тваринам креатину, міченого по азоту, останній в молекулі аргініну не виявляється.

В останні роки значну увагу привернула метаболічна роль аргініну як попередника в генерації оксиду азоту (NО) — короткоживучої молекули, яка виконує функцію внутрішньоклітинного месенджера сигналів фізіологічно активних сполук.

Утворення оксиду азоту відбувається у всіх клітинах і тканинах організму з аргініну за участі складної Са2+-залежної *NO–синтази* (NOS):



Ідентифіковано три ізоформи **NO**–синтази, які названі за типом клітин, де вони були вперше виявлені: **NOS-1** — нейрональна або мозкова, **NOS-2** — макрофагальна або конститутивна, **NOS-3** — ендотеліальна ізоформа.

Оксид азоту – важлива сигнальна молекула, здатна активувати гемвмісну розчинну гуанілатциклазу, що каталізує утворення цГМФ, який, в свою чергу, стимулює протеїнкінази певних ферментів та інактивується специфічною фосфодіестеразою.

Біологічна роль **NO** в організмі реалізується шляхом його участі в модуляції таких фізіологічних функцій, як регуляція тонусу гладких м'язів, зокрема вазодилятація, імунні процеси, зменшує силу серцевих скорочень, виступає внутрішньоклітинним месенджером для нейронів мозку, впливає на синтез шаперонів, гальмує агрегацію тромбоцитів, проявляє антиканцерогенну активність.

**Спеціалізовані шляхи обміну циклічних амінокислот**

**Обмін фенілаланіну та тирозину та його спадкові порушення**

Особливістю метаболізму в тваринних організмах циклічних амінокислот фенілаланіну та тирозину є утворення з них численних фізіологічно активних сполук гормональної та медіаторної дії, а саме: катехоламінів (адреналіну, норадреналіну), тиреоїдних гормонів, меланінів (рис.11).

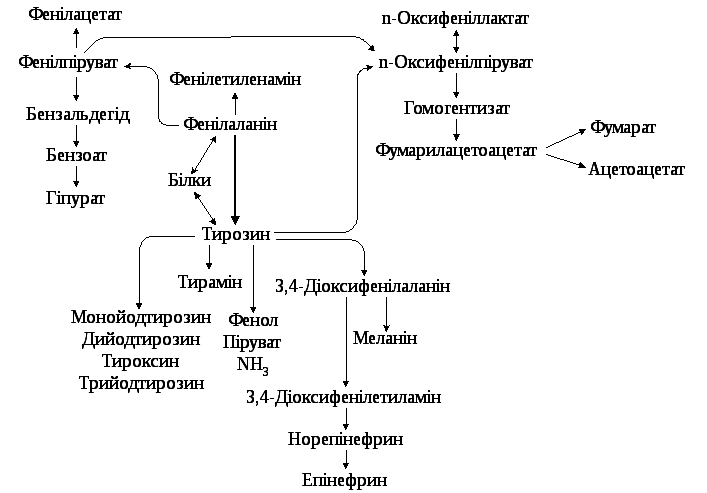


Рис.11. Схема обміну фенілаланіну та тирозину

*Шляхи метаболізму фенілаланіну*(рис. 11).

1. Катаболічний шлях обміну полягає у втраті фенілаланіном аміногрупи (у реакції трансамінування) з утворенням фенілпірувату та кінцевого метаболіту фенілацетату, що екскретується з організму.

2. Шлях синтезу фізіологічно активних сполук починається з перетворення фенілаланіну на тирозин при дії ферменту*фенілаланінгідроксилази з* подальшим перетворенням тирозину.

*Шляхи метаболізму тирозину:*

1. Катаболічний шлях обміну полягає у трансамінуванні тирозину і перетворенні на оксифенілпіруват, який окислюється до гомогентизинової кислоти.

2. Синтез катехоламінів та меланінів (пігментів шкіри) починається з окиснення тирозину за участю специфічної гідроксилази до 3,4–диоксифенілаланіну (ДОФА), на рівні якого відбувається утворення катехоламінів (через декарбоксилування до дофаміну) та меланінів (через окиснення *тирозиназою* до дофахінону).

3. Синтез тиреоїдних гормонів проходить в клітинах щитовидної залози і полягає в утворенні йодованих тиронінів.

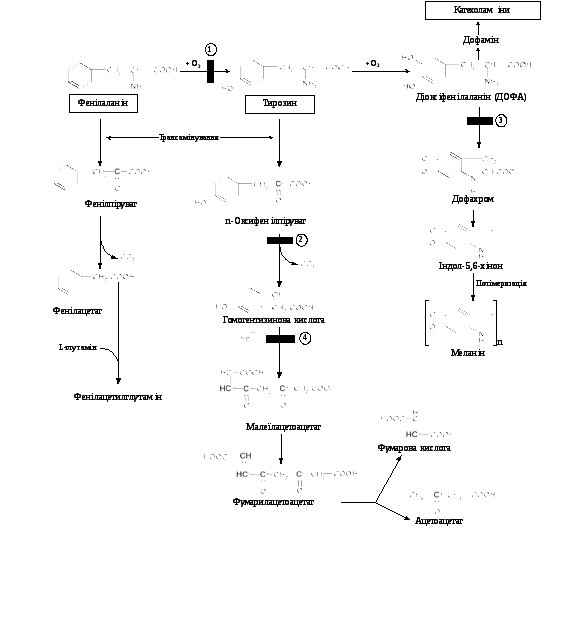


Рис.12. Основні метаболічні перетворення фенілаланіну і тирозину: цифри вказують на ділянки блокування реакцій при фенілкетонурії (1), тирозинозі (2), альбінізмі (3) і алапктонурії (4).

***Фенілкетонурія****—* ензимопатія, спричинена генетичним дефектом синтезу *фенілаланінгідроксилази.* Внаслідок блокування утворення тирозину з фенілаланіну останній в збільшеній кількості надходить на шлях утворення фенілпірувату та фенілацетату, які в надмірних концентраціях накопичуються в організмі хворих. Концентрація фенілаланіну в крові хворих зростає в десятки разів, досягаючи 100-800 мг/л (норма –10-40 мг/л). Патологія проявляє себе ранніми порушеннями психічного розвитку дитини – *фенілпіровиноградна олігофренія (oligophrenia phenylpyruvica).*

***Алкаптонурія****—* ензимопатія, яка викликана генетично детермінованою недостатністю ферменту *оксидази гомогентизинової кислоти.* Характерним проявом захворювання є надмірне виділення гомогентизинової кислоти із сечею, яка при додаванні лугів набуває темного забарвлення; акумуляція гомогентизинату в тканинах суглобів призводить до розвитку артритів.

***Альбінізм****—* ензимопатія, біохімічною основою якої є спадкова недостатність ферменту *тирозинази,* яка каталізує реакції, необхідні для утворення чорних пігментів меланінів. Відсутність меланінів у меланоцитах шкіри проявляється недостатньою (або відсутньою) пігментацією шкіри та волосся, підвищеною чутливістю шкіри до сонячного світла, порушенням зору.

**Обмін триптофану та його спадкові порушення**

 Триптофан належить до незамінних амінокислот для організму людини та вищих тварин у зв'язку з відсутністю ферментних систем синтезу його вуглецевого скелета. Разом з цим, триптофан є попередником у біосинтезі таких фізіологічно активних сполук, як речовина гормональної та медіаторної дії *серотонін* та *нікотинова кислота (вітамін РР),* який синтезується в тваринному організмі у формі НАД. Відомо, що нестача триптофану в харчовому раціоні прискорює розвиток захворювання, яке називається *пелагрою*і пов'язано з дефіцитом вітаміну РР. У цих випадках добавка триптофану в дієту покращує стан хворого і сприяє послабленню авітамінозу.

Порушення обміну триптофану – ***хвороба Хартнупа***викликається специфічними порушеннями обміну цієї амінокислоти. Метаболічний дефект пов'язаний із природженим порушенням всмоктування триптофану в кишечнику і реабсорбції триптофану та продуктів його обміну в нирках.

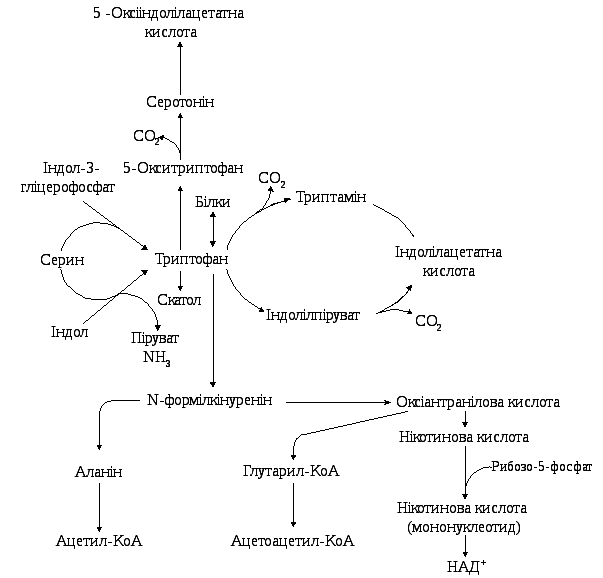


Рис.13. Схема обміну триптофану

Основним проявом захворювання, крім пелагроподібних пошкоджень шкіри (через великі втрати триптофану з сечею виникає нестача нікотинової кислоти), психічних розладів і атаксії, спотерігається гіпераміноацидурія.

**Біосинтез нуклеотидів**

Структурними компонентами інформаційних нуклеїнових кислот – ДНК та РНК є нуклеотиди пуринового та піримідинового ряду. Біосинтез мононуклеотидів є життєво важливим процесом, оскільки він забезпечує утворення біомолекул нуклеїнових кислот та нуклеотидних коферментів, необхідних для реалізації всієї сукупності генетичної інформації, що міститься в живих клітинах.

**Біосинтез пуринових нуклеотидів**

Ферментні системи організму людини і тварин здатні до синтезу нуклеотидних структур на основі біомолекул-попередників. У процесі біосинтезу пуринових нуклеотидів беруть участь молекули амінокислот (гліцину, аспартату та глютаміну) та каталітично активні одновуглецеві групи у формі похідних тетрагідрофолату і активного СО2, що приєднуються безпосередньо до пентозної частини нуклеотиду – рибозо-5-фосфату.

**Реакції біосинтезу ІМФ**

Послідовність ферментативних реакцій, що призводять до утворення ІМФ:

1. взаємодія α-D-рибозо-5-фосфату з АТФ з утворенням 5-фосфорибозил-1-пірофосфату (ФРПФ);
2. взаємодія ФРПФ із глютаміном з утворенням 5-фосфорибозиламіну;
3. взаємодія 5-фосфорибозиламіну з гліцином з утворенням гліцинамід-рибозил-5-фосфату (ГАР);
4. взаємодія ГАР з активною формою форміату з утворенням форміл-ГАР;
5. взаємодія форміл-ГАР з глютаміном ( донором аміногрупи) з утворенням формілгліцинамідино-рибозил-5-фосфату (форміл-ГАМ);
6. взаємодія форміл-ГАМ з АТФ із замиканням імідазольного кільця , тобто утворенням сполуки, що містить п’ятичленне кільце пуринового циклу – аміноімідазол-рибозил-5-фосфату (АІР);
7. карбоксилювання АІР з утворенням аміноімідазолкарбоксилат-рибозил-5-фосфату (АІКР);
8. взаємодія АІКР із аспартатом (донором аміногрупи) з утворенням проміжної сполуки – аміноімідазолсукцинілкарбоксамід-рибозил-5-фосфату (АІСКР);
9. розщеплення АІСКР з елімінацією фумарату та утворенням аміноімідазолкарбоксамід-рибозил-5-фосфату (АІКАР);
10. формілювання АІКАР з утворенням формамідоімідазолкарбоксамід-рибозил-5-фосфату (ФАІКАР);
11. дегідратація та циклізація ФАІКАР з утворенням першого пуринового нуклеотиду - інозинмонофосфорної (інозинової кислоти, ІМФ).

**Утворення АМФ та ГМФ**

Інозинмонофосфат є попередником в утворенні інших пуринових рибонуклеотидів – аденозинмонофосфату (АМФ) та гуанозинмонофосфату (ГМФ).

*Синтез АМФ* здійснюється шляхом таких реакцій:

1. заміщення кисню при С-6 пурину на аміногрупу, донором якої є аспарагінова кислота; проміжний продукт реакції – аденілосукцинат, утворення якого потребує хімічної енергії у формі макроергічного зв’язку ГТФ;
2. розщеплення аденілсукцинату з вивільненням фумарату та утворенням аденозин-5’-монофосфату.

*Синтез ГМФ* відбувається також у дві стадії:

1. окислення вуглецю (С-2) в кільці пурину з утворенням ксантилової кислоти (ксантозин-5’-монофосфату); реакція потребує наявності НАД+ як акцептора водню;
2. заміщення кисню при С-2 на аміногрупу, донором якої є амідна група глютаміну; амідування спряжене з розщепленням двох макроергічних зв’язків АТФ – в результаті реакції утворюється гуанозин-5’-монофосфат.

**Утворення АТФ та ГТФ**

Оскільки біосинтез полінуклеотидів РНК і ДНК вимагає наявності нуклеозидтрифосфатів (НТФ) та дезоксирибонуклеозидтрифосфатів (дНТФ), важливою метаболічною ланкою є фосфорилювання відповідних пуринових та піримідинових нуклеозидмонофосфатів.

Перетворення нуклеозидмонофосфатів на нуклеозиддифосфати та нуклеозидтрифосфати реалізується за рахунок макроергічних зв’язків АТФ і каталізується послідовною дією ферментів *нуклеозидмонофосфокіназ* та *нуклеозиддифосфокіназ*:

Зокрема, утворення ГТФ з ГМФ реалізується таким шляхом:

ГМФ + АТФ → ГДФ + АДФ

ГДФ + АТФ → ГТФ + АДФ

Перетворення АМФ на АДФ відбувається в результаті дії *аденілаткінази* :

АМФ + АТФ ↔ 2АДФ

АТФ, макроергичні зв’язки якої витрачаються в зазначених кіназних реакціях, регенерується в результаті окисного фосфорилювання.

**Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів**

Синтез пуринових нуклеотидів регулюється за принципом негативного зворотного зв’язку – кінцеві продукти біосинтетичного шляху (АМФ, ГМФ, АТФ, ГТФ) гальмують певні ферментативні реакції їх утворення. Враховуючи біологічну важливість для самого існування клітини координованого синтезу нуклеотидів як попередників в утворенні ДНК і РНК, контроль їх кількісного складу здійснюється на декількох регуляторних ділянках.

1. Контроль ранньої стадії синтезу пуриннуклеотидів реалізується двома механізмами:

1.1.Шляхом зменшення при дії АМФ та ГМФ активності ферменту, що перетворює α-D-рибозо-5-фосфат на 5-фосфорибозил-1-пірофосфат (ФРПФ) – 5-*фосфорибозил-1-пірофосфатсинтетази*.

1.2. Шляхом інгібірування при дії ІМФ, АМФ та ГМФ активності регуляторного алостеричного ферменту, що перетворює ФРПФ на 5-фосфорибозиламін – *глутамін-ФРПФ-амідотрансферази*; це – найважливіший пункт контролю швидкості всього біосинтетичного шляху.

2. Контроль пункту розгалуження в синтезі пуриннуклеотидів, тобто перетворення ІМФ на АМФ та ГМФ відбувається за такими механізмами:

2.1. АМФ гальмує власне утворення з ІМФ шляхом інгібірування активності ферменту *аденілосукцинатсинтетази*, який перетворює ІМФ на аденілосукцинат;

2.2. ГМФ гальмує власне утворення з ІМФ шляхом інгібірування ферменту *ІМФ-дегідрогенази*, який перетворює ІМФ на ксантозинмонофосфат.

2.3. АТФ та ГТФ є джерелами метаболічної енергії для синтезу один одного:

АТФ необхідний для перетворення ІМФ на ГМФ (та ГТФ), тоді як ГТФ необхідний для перетворення ІМФ на АМФ (та АТФ); тому збільшення (зменшення) концентрації кожного з нуклеозидтрифосфатів призводить до відповідних змін у швидкості утворення іншого нуклеозидтрифосфату, що забезпечує їх координований синтез.

**Біосинтез пуринових нуклеотидів із азотистих основ**

Розглянутий біосинтез пуринових нуклетидів із простих попередників – синтез de novo – потребує значних витрат метаболічної енергії у формі макроергічних зв’язків АТФ і ГТФ і відбувається не у всіх тканинах. Цей складний метаболічний шлях має місце переважно в печінці, тоді як в інших тканинах, зокрема в еритроцитах, лейкоцитах, клітинах головного мозку відбувається утворення нуклеотидів із “готових” вільних пуринових основ – аденіну, гуаніну та 6-оксипурину (гіпоксантину).

Джерелом пуринових основ для такого синтезу є пурини, які утворюються з нуклеотидів, синтезованих у печінці, та нуклеотидів, які постійно вивільняються в результаті катаболізму (гідролітичного розщеплення) нуклеїнових кислот і нуклеотидів власних тканин та таких, що надходять у складі харчових продуктів.

Цей механізм більш швидкого біосинтезу пуриннуклеотидів шляхом повторного включення в метаболізм вільних азотистих основ отримав назву “шляху реутилізації”.

Реакції повторного використання пуринів для синтезу нуклеотидів перебігають за участю таких ферментів:

1. *Аденінфосфорибозілтрансферази, що калізує реакцію:*

Аденін + 5-фосфорибозил-1-пірофосфат → АМФ + ФФн;

1. *Гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази*, що каталізує реакції:

а) гуанін + 5-фосфорибозил-1-пірофосфат → ГМФ + ФФн;

б) гіпоксантин + 5-фосфорибозил-1-пірофосфат → ІМФ + ФФн

**1.2.Біосинтез піримідинових нуклеотидів**

На відміну від біосинтезу пуринових нуклеотидів, синтез піримідинових нуклеотидів відбувається шляхом приєднання пентози у формі 5-фосфорибозил-1-пірофосфату вже після утворення піримідинового циклу з попередників із лінійним ланцюгом. Метаболічними попередниками атомів вуглецю та азоту в молекулах піримідинів є амінокислота L-аспартат та карбамоїлфосфат.

**Реакції біосинтезу піримідиннуклеотидів**

**Утворення УМФ**

1. Утворення уреїдоянтарної кислоти з аспартату та карбамоїлфосфату; реакція каталізується регуляторним ферментом *аспартаткарбамоїлтрансферазою*:

**Карбамоїлфосфат + Аспартат → Уреїдосукцинат + Фн**

1. Утворення дигідрооротової кислоти в результаті дегідратації уреїдосукцинату (фермент – *дигідрооротаза*):

Н2О

**Уреїдосукцинат ↑ → Дигідрооротат**

1. Утворення оротової кислоти в результаті дегідрування дигідрооротату (фермент – НАД-залежна *дигідрооротатдегідрогеназа*):

**Дигідрооротат + НАД → Оротат**

1. Сполучення оротової кислоти з 5-фосфорибозил-1-пірофосфатом з утворенням оротидилової кислоти (оротидин-5’-монофосфату, ОМФ); фермент, що каталізує реакцію,- *оротатфосфорибозилтрансфераза*:

ФПРФ → ФФн

**Оротат → ОМФ**

1. Декарбоксилювання оротидилової кислоти до уридилової кислоти (уродин-5’-монофосфату, УМФ) – фермент *ОМФ-декарбоксилаза*:

↑ СО2

**ОМФ → УМФ**

**Утворення УДФ, УТФ та ЦТФ**

Уридинмонофосфат (УМФ), що синтезувався внаслідок розглянутої послідовності реакцій, використовується для утворення інших піримідиннуклеотидів, зокрема піримідинових нуклеозидтрифосфатів (УТФ, ЦТФ) та дезоксинуклеозидтрифосфатів (дЦТФ, ТТФ), що використовуються в синтезі РНК і ДНК:

1. Утворення УДФ та УТФ відбувається в результаті послідовного фосфорилювання УМФ *нуклеозидмонофосфокіназами*  та *нуклеозиддифосфокіназами* (аналогічно розглянутому вище фосфорилюванню пуринових нуклеотидів):

**УМФ + АТФ → УДФ + АДФ,**

УДФ + АТФ → УТФ + АДФ;

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

Глутамін↓ АТФ → АДФ + Фн ↑Глутамат

**УТФ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ЦТФ**

**Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів**

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

1. *Карбамоїлфосфатсинтетази*, яка забезпечує постачання біосинтетичного шляху одним із перших субстратів – карбамоїлфосфатом (цей пункт регуляції є основним у вищих тварин, включаючи організм людини); алостеричним інгібітором ферменту є УТФ – кінцевий продукт біосинтетичного шляху; разом з тим, ФРПФ – інтермедіат пуринового синтезу – збільшує активність ферменту, що є одним з механізмів забезпечення координованого синтезу пуринів та піримідинів;
2. *Аспартаткарбамоїлтрансферази*, яка каталізує синтез уреїдоянтарної кислоти (цей механізм регуляції має місце переважно у E. Coli та інших бактерій); алостеричним інгібітором ферменту є ЦТФ, активатором - АТФ.

**Біосинтез дезоксирибонуклеотидів**

Біосинтез РНК різних класів вимагає наявності пуринових (АТФ, ГТФ) та піримідинових (ЦТФ, УТФ) рибонуклеотидів, тоді як для біосинтезу генетичних ДНК необхідні дезоксирибонуклеотиди пуринового – дАТФ, дГТФ – та піримідинового – дЦТФ, дТТФ (ТТФ) ряду.

Попередниками дезоксирибонуклеотидів у клітинах є рибонуклеотиди у формі нуклеозиддифосфатів (НДФ) (переважно) та нуклеозидтрифосфатів (НТФ).

**Механізм перетворення рибонуклеотидів на дезоксирибонуклеотиди**

Перетворення НДФ на відповідні дНДФ досягається шляхом відновлення гідроксильної групи при С-2’ рибози з утворенням 2’-дезоксирибози. Донором відновлювальних еквівалентів у цьому процесі є відновлений НАДФ (НАДФН + Н+):

НАДФН → НАДФ+

**НДФ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_дНДФ**

Процес відновлення НДФ до дНДФ за рахунок протонів та електронів (НАДФН + Н+) складається з таких реакцій:

(1)переносу водню від (НАДФН + Н+) на ФАД флавінового ферменту *тіоредоксинредуктази*;

(2) переносу водню від відновленої *тіоредоксинредуктази* на SH-групи *тіоредоксину*;

(3) переносу водню від відновленого *тіоредоксину* на SH-групи *рибонуклеотидредуктази*;

(4) переносу водню від відновлених сулфгідрільних груп *рибонуклеотидредуктази на* НДФ з утворенням дНДФ.

**Утворення дАТФ, дГТФ та дУТФ**

За розглянутим механізмом іде утворення пуринових дезоксирибонуклеотидів:

АДФ → дАДФ

ГДФ → дГДФ

Та піримідинового дезоксирибонуклеотиду дУДФ:

УДФ → дУДФ

дНДФ, які утворилися в цих реакціях, перетворюються на відповідні дНТФ (попередники в біосинтезі ДНК) в реакціях, що каталізуються *нуклеозиддифосфокіназами*:

дАДФ + АТФ → дАТФ,

дГДФ + АТФ → дГТФ,

дУДФ + АТФ → дУТФ.

**Утворення тимідилових нуклеотидів**

Быосинтез тимідилових нуклеотидів, що також містять 2’-дезоксирибозу, починається з тимідилату (тимідин-5’-монофосфату, дТМФ, ТМФ). Безпосереднім попередником дТМФ є дезоксиуридин-5’-монофосфат (дУМФ), який утворюється з дезоксиуридин-5’-дифосфату (дУДФ) внаслідок його дефосфорилювання:

фн

дУДФ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ дУМФ

Перетворення дУМФ на дТМФ – заключний крок в утворенні нуклеотиду, що потрібний для біосинтезу ДНК – відбувається шляхом метилування дУМФ у такій реакції:

N5,N10-метилен-Н4-фолат Н2­-фолат

дУМФ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_дТМФ(ТМФ)

Процес каталізується ферментом *тимідилатсинтазою*, коферментом якої є N5,N10-метилен-4-фолат, що в результаті реакції окислюється до дигідрофолату. Подальше функціонування фолату як коферменту вимагає регенерації тетрагідрофолату в реакції, що каталізується *дигідрофолатредуктазою*:

Н2-фолат + НАДФН + Н+ → Н4-фолат + НАДФ+.

Утворення тимідилових нуклеозидди- і трифосфатів – дТДФ(ТДФ), дТТФ(ТТФ) відбувається за рахунок їх фосфорилювання АТФ у кіназних реакціях:

дТМФ + АТФ → дТДФ + АДФ,

дТДФ + АТФ → дТТФ + АДФ.

**Інгібітори синтезу дТМФ як протипухлинні засоби**

Біосинтез нових молекул чотирьох дезоксирибонуклеозидтрифосфатів (дАТФ, дГТФ, дЦТФ та дТТФ), що необхідні для реплікації ДНК, практично не відбувається у фазі мітотичного (репродуктивного) спокою клітини (G0) і активується на стадіях клітинного циклу, що передують мітозу. У зв’язку з цим, хімічні сполуки, які блокують синтез de novo зазначених дНТФ, унеможливлюють подвоєння (реплікацію) геномної ДНК та поділ клітин – концепція, що покладена в основу фармакологічної дії багатьох протипухлинних лікарських засобів.

Саме за таким механізмом реалізується затримка поділу клітин злоякісних пухлин, яка відбувається під впливом препаратів, що блокують синтез тимідилату дТМФ, а саме:

1. Структурних аналогів дУМФ, що здатні до взаємодії з *тимідилат*синта*зою*, блокуючи її каталітичну дію за механізмом конкурентного інгібірування; прикладом такого механізму є ефект протипухлинних засобів антиметаболітної дії *5-Фторурацилу* (аналога урацилу) та *Фторафуру* (аналога уридину, що в організмі людини також утворює вільний 5-фторурацил). Після надходження в організм 5-фторурацил перетворюється на 5-фтордезоксиуридин-5’-монофосфат (5-фтор-дУМФ), тобто безпосередній структурний аналог дУМФ – субстрату *тимідилатсинтази*; сполучення 5-фтор-дУМФ з ферментом протидіє зв’язуванню активного центру останнього із справжнім субстратом (дУМФ), що блокує утворення дТМФ;
2. похідних птерину *Аміноптерину* та *Метотрексату*, що, маючи подібність до частини молекули фолієвої кислоти, діють у біохімічних реакціях як її структурні аналоги і, у зв’язку з цим, виступають як конкурентні інгібітори *дигідрофолатредуктази*; гальмування каталітичної дії цього ферменту протидіє регенерації Н4-фолату з Н2-фолату і, таким чином, порушує біосинтез дТМФ.

**1.3. Катаболізм нуклеотидів**

Джерелом вільних пуринових та піримідинових нуклеотидів є розщеплення власних нуклеїнових кислот гідролітичними ферментами ДНК-азами та РНК-азами та біосинтез нуклеотидів, що відбувається в тканинах. Вільні нуклеотиди, які не використовуються для синтезу нуклеїнових кислот, підлягають розщепленню з утворенням кінцевих продуктів азотистого (нуклеїнового) обміну.

**Розщеплення пуринових нуклеотидів**

Розщеплення пуринових нуклеотидів (АМФ та ГМФ) включає реакції:

* відщеплення фосфатної групи з утворенням нуклеозидів аденозину та гуанозину (фермент – *5’-нуклеотидаза*);
* дезамінування ( на рівні аденозину – фермент *аденозиндезаміназа* або на рівні гуаніну – фермент *гуаніндезаміназа*);
* відщеплення від нуклеозидів пентозного залишку D-рибози (фермент *нуклеозидаза*) або пентозофосфату в цілому (ферменти – фосфори ази);
* подальший катаболізм *гіпоксантину* (що утворився з АМФ) або *ксантину* (що утворився з ГМФ) з утворенням кінцевого продукту *сечової кислоти* (2,6,8-*триоксипурину*).

Окислення гіпоксантину до ксантину та ксантину до сечової кислоти каталізується ферментом *ксантиноксидазою*. Ксантиноксидаза – ФАД-залежний флавопротеїн, що містить у своєму складі також іони заліза та молібдену. В ксантиноксидазних реакціях як окисник використовується молекулярний кисень О2, який відновлюється до перекису водню:

гіпоксантин + О2 + Н2О → ксантин + Н2О2;

ксантин + О2 + Н2О → сечова кислота + Н2О2.

**Спадкові порушення обміну сечової кислоти**

Сечова кислота є сполукою, погано розчинною у воді. Межа розчинності урату натрию – молекулярної форми, в якій сечова кислота знаходиться в плазмі крові,- складає 7 мг/дл, що є верхньою межею нормальної концентрації цієї сполуки в крові (30 – 70 мг/л). Вважають, що біологічне значення наявності в організмі людини значної кількості уратів зумовлене їх високою *антиоксидантною* активністю як сполук, що знешкоджують цитотоксичні хімічно активні радикали кисню.

**Подагра**

Підтриманню розчинного стану уратів в організмі людини сприяє їх зв’язування з білками крові; разом з тим, щонайменше збільшення вмісту сечової кислоти в крові – *гіперурикемія* супроводжується випадінням у тканинах кристалів уратів, що клінічно проявляється розвитком *подагри*.

*Подагра* – захворювання, основним проявом якого є розвиток важкого больового синдрому внаслідок відкладення кристалів уратів у порожнинах суглобів та розвитку процесів запалення. З метою зменшення гіперурикемії при подагрі запропоновано препарат *Алопуринол*, що за механізмом дії є незворотним інгібітором *ксантиноксидази*; застосування препарату значно зменшує вміст сечової кислоти в крові, що сприяє полегшенню клінічних проявів захворювання.

**Синдром Леша-Ніхана**

Ця хвороба є зчепленою з Х-хромосомою спадковою формою гіперурикемії, що розвивається у дитячому віці ( у хлопчиків) і. крім симптомів, властивих для подагри. Проявляється також тяжкими нервово-психічними порушеннями.

Біохімічною основою ензимопатії є генетичний дефект синтезу *гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази –* ферменту, що забезпечує повторне використання в метаболічних реакціях вільних гіпоксантину та гуаніну («шлях реутилізації»). Внаслідок дефіциту ферменту в організмі відбувається аномальне накопичення гіпоксантину та гуаніну, які, перетворюючись на сечову кислоту, спричиняють розвиток гіперурикемії.

**Розщеплення піримідинових нуклеотидів**

Початкові етапи катаболізму піримідинових нуклеотидів, які і в разі пуринових нуклеотидів, полягають у відщепленні рибозо фосфату з подальшим окисленням піримідинів, що утворюються.

Катаболізм азотистих основ (урацилу, цитозину, тиміну) полягає в розриві піримідинових циклів з утворенням в якості продуктів похідних амінокислот – *В-аланіну* та *В-аміноізобутірату*. В свою чергу, *В-аланін* розщеплюється до двоокису вуглецю та аміаку. Тоді як *В-аміноізобутират* може метаболізуватися подібно до інших розгалужених амінокислот з утворенням сукциніл-КоА.

**8.1. Заключний етап**

Резюме лекції

Знання загальних закономірностей участі нуклеотидів в метаболічних процесах в нормі необхідно майбутньому лікарю для розуміння причин багатьох захворювань.

Обгрунтування біологічної функції нуклеотидів, як структурних компонентів ферментів дозволить в майбутньому пояснювати порушення метаболізму і клінічних проявів при нестачи нуклеотидів в організмі.

Вміння інтерпретирувати структуру нуклеотидів і їх коферментні форми, аналізувати роль нуклеотидів в реакціях обміну, пояснювати метаболічні порушення при їх недостатку, має велике значення для практичної підготовки лікаря, розуміння молекулярних основ патології.

**Відповіді на запитання студентів**

**Завдання для *с*амопідготовки студентів:**

* перетравлювання і всмоктування нуклеопротеїнів;
* порушення обміну пуринових нуклеотидів; гіперурикемія, її причини, біохімічні механізми корекції;
* оротацидурія, можливі причини та наслідки, методи корекції;
* роль вітамінів в забезпеченні процесів біосинтезу нуклеотидів.

9. Література:

1. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. : підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В Ніженковська, М.М. Корда та ін. ; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. — К. : ВСВ “Медицина”, 2016. — 544 с.

2. Николаев А.Я. Биологическая химия.-М:000 «Медицинское информационное агенство», 1998 -496с.

3. Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия.-М.:000 «Медицинское информационное агенство», 2008.-364с.

Методичну розробку лекції підготував доцент кафедри біологічної хімії ХНМУ Гопкалов Володимир Григорійович

**ЛЕКЦІЯ 10**

**Водно-сольовий і мінеральний обмін. Регуляція. Порушення**

*Водно-сольовий обмін розглядається як обмін води та мінеральних солей, передусім, натрію хлориду.* Вода і розчинені в ній мінеральні солі складають внутрішнє середовище організму людини, створюючи умови для протікання біохімічних реакцій. У підтриманні водно-сольового гомеостазу важлива роль відводиться гормонам, які регулюють функціонування нирок : вазопресину, альдостерону, передсердному натрийуретичному фактору, ренін-ангіотензиновій системі. Водно-сольовий баланс в організмі людини підтримується надходженням води і мінеральних речовин, виділенням їх з потом, сечею і калом. Основними параметрами рідкого середовища організму є осмотическое тиск, рН і об’єм циркулюючої рідини. Підтримання гомеостазу забезпечується постійністю осмотичного тиску, рН, об’єму міжклітинної рідини і плазми крові. До порушень водно-сольового обміну, основних параметрів рідкого середовища організму відносяться: дегідратація тканин, набряки, підвищення або зниження артеріального тиску, зміна рН середовища – ацидоз, алкалоз.

*Мінеральний обмін розглядається як обмін будь-яких минеральних компонентів організму, у тому числі і тих, які не впливають на основні параметри рідкого середовища, але виконують різноманітні функції (каталітичну, регуляторну, транспортну, депонуючу та ін.).*

Вода і розчинені в ній речовини, у тому числі і мінеральні солі, створюють внутрішнє середовище організму, властивості якої зберігаються постійними або змінюються при порушеннях функціонального стану органів і клітин.

Серед неорганічних компонентів організму важлива роль належить воді.

**Кількість води** в організмі дорослої людини складає близько 60 %. Відсотковий вміст води коливається залежно від віку і кількості жирової тканини. Найбільшою є кількість води в організмі новонародженого і складає 75 – 80 % від маси тіла, а найменшою – у людей похилого віку. У людей зі значним ожирінням кількість води становить не більше, ніж 55 % від маси тіла, і навпаки, у осіб з невеликим запасом жирової тканини, що не перевищує 10 %, вода складає близько 70 % маси тіла.

Загальна кількість води в організмі Уся вода, що є в організмі, поділяється на внутрішньоклітинну й позаклітинну, кожна з яких існує у вигляді двох фракцій:

а) фракція води, здатна до обміну;

б) фракція води, зв'язана в колоїдних системах із молекулами органічних речовин (білків, жирів, вуглеводів).

В організмі людини вагою 70 кг, вода, що знаходиться у внутрішньоклітинному просторі, становить ~28 л, а у позаклітинному просторі ~14 л, з яких плазма займає ~4 л, а мезенхімальна рідина, що заповнює міжклітинний простір, ~10 л. З цього виникає, що кількість позаклітинної рідини складає близько 20 % загальної маси тіла.

Таблиця 1

**Вміст води в різних органах і тканинах людини**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Тканина або орган* | *Вміст води, %* | *Тканина або орган* | *Вміст води, %* |
| Жирова тканина  Скелет  Печінка  Шкіра  Кишки  Мозок | 10  22  68,3  72  74,5  74,8 | М’язи  Селезінка  Легені  Серце  Нирки  Кров | 75,6  75,8  79  79,2  82,7  73,3 |

Основні функції води в організмі.

1. Незамінний чинник живлення (людина гине, втративши 12-25% води).

2. Універсальний розчинник органічних і неорганічних речовин (утворюючи нейтральне середовище, вода не змінює хімічних властивостей розчинених в ній речовин; забезпечує їх дисоціацію і тим самим активацію ряду біомолекул).

3. Основа внутрішнього середовища організму (2/3 маси тіла дорослої людини складає вода).

4. Структурний компонент тканин (найбільш функціонуючі тканини містять більше води).

5. Бере участь у структурній організації біомембран та їх основи – подвійного ліпідного шару, у якому гідрофільні поверхні кожного моношару взаємодіють з водою.

6. Виконує роль гідратної оболонки біополімерів і клітинних органел (наприклад, взаємодія води з білками забезпечує їх конформацію).

7. Транспортна роль – перенесення речовин як в межах клітини, так і в навколишньому міжклітинному просторі, між органами.

8. Участь у біохімічних реакціях (гідролізу, окислювально-відновних).

9. Регуляція осмотичного тиску.

10. Підтримка температури тіла (ізотермія); випар води шкірою є пристосуванням для збереження постійної температури тіла.

11. Підтримка іонного середовища (рН).

12. Механічна (послабляє тертя між суглобовими поверхнями, зв'язками, м'язами).

**Водний баланс**

Добове споживання води становить 0,5–2,5 л, і стільки ж води виділяється назовні головним чином з сечею. Тканини й клітини використовують два види води: екзо- та ендогенну. Потреба організму у воді залежить від віку, інтенсивності обмінних процесів, м'язової діяльності, функціонального стану нирок, температури навколишнього середовища, складу їжі. У дорослих вона складає у середньому 40 г на 1 кг маси тіла, для дітей ця величина приблизно втричі вища – від 70 до 150г на 1 кг маси тіла. За добу до організму в нормальних умовах надходить близько 2,5 л води, включаючи екзо- й ендогенну. Остання усвоюється в організмі при розпаді білків, вуглеводів і особливо жирів. При окисненні 100 г жиру утворюється 107 мл води, 100 г білка – 41 мл води, 100 г вуглеводів – 55 мл води.

Всмоктування води, що надходить з їжею, відбувається по всьому шлунково-кишковому тракту: невелика кількість води всмоктується в ротовій порожнині й стравоході, частина – у шлунку, частина – у товстому кишечнику, основна маса – у тонкому кишечнику. Вода з поживними речовинами шляхом дифузії та осмосу, а частково піноцитозу й активного транспорту, проникає всередину епітелію слизуватих оболонок кишечнику.

**Виведення води** з організму здійснюється із сечею, калом, потом та видиханням. Швидкість виділення сечі коливається від 0,5 до 15мл/хв, і залежить передусім від кількості спожитої рідини. Добовий об’єм сечі не повинен бути нижчим, ніж 400 мл. Це об'єм води, потрібний для розчинення 40 г стабільних речовин, які виділяються з добовою порцією сечі.

Видалення води з калом є віддзеркаленням процесів всмоктування і виділення електролітів у травному тракті. Порушення цих процесів призводить до надмірної втрати електролітів.

Втрата води з потом і при диханні практично не підлягає добовій регуляції, добова втрата цим шляхом становить біля 1 л, а втрата йонів натрію сягає 30 ммоль/л. При високій температурі та прискореному диханні втрата води при диханні може сягати 1500 мл протягом доби. Надмірні втрати води і електролітів, у тому числі з потом, компенсуються нирками. Нирки є основним органом виведення води й електролітів з організму.

У звичайних умовах за добу виділяється через нирки ~ 1000–1500 мл води, через легені – до 400мл, через шкіру – 300–500 мл та через кишечник – приблизно 150–200 мл води. Уся вода організму оновлюється приблизно за 4 тижні. За 1 хвилину вода крові встигає оновитися на 73 %.

**Основні параметри рідкого середовища організму:** осмотичний тиск, рН і об'єм.

***Осмотичний тиск*** забезпечується концентрацією электролітів і недисоційованих речовин, розчинених у клітинній та позаклітинній рідинах; залежить від загальної кількості іонів і молекул у розчині. У біології та медицині осмотичний стан середовищя визначають поняттями *осмолярності* та *осмоляльності* (*осмолярність* – кількість ммоль розчиненої речовини на 1 л розчину; *осмоляльність* – кількість ммоль розчиненої речовини в 1 кг розчинника). Осмотичний тиск позаклітинної рідини в значному ступені залежить від концентрації хлориду натрію. Тому основний механізм регуляції осмотичного тиску пов'язаний зі зміною швидкості видалення або води, або хлориду натрію. Осмотичний тиск та рН міжклітинної рідини і плазми крові однакові; також вони однакові в міжклітинній рідині різних органів. *Осмотичний тиск* крові у нормі становить 7,6–8,1 атм (762–788 кПа); *онкотичний тиск* – частина осмотичного тиску, яка обумовлена білками крові, переважно альбумінами у нормі дорівнює 0,03–0,04 атм (3,33–3,99 кПа); *осмоляльність* плазми становить 284–294 ммоль/л.

Значення рН усередині клітин різних тканин може бути різним, що пов'язано з особливостями метаболізму, механізмами активного транспорту, виборчою проникністю мембран та ін. Але при цьому, значення рН, характерне для певного типу клітин, підтримується на постійному рівні; підвищення або зниження рН призводить до порушення функцій клітин. *Значення рН крові у нормі* – 7,37–7,43.

Підтримка постійності внутрішньоклітинного середовища забезпечується постійністю осмотичного тиску, рН, об'єму міжклітинної рідини та плазми крові (позаклітинної рідини). Постійність параметрів позаклітинної рідини визначається функціональною здатністю нирок і гормонами, що регулюють їх функцію.

**Типи порушень водного балансу**

***Дегідратація***– це негативний водний баланс, який виникає внаслідок недостатнього надходження чи надмірного виділення води з організму.

*Гіпотонічна дегідратація* – розвивається у разі втрати солі, яка не супроводжується адекватною втратою води. Це призводить до зниження осмотичного тиску позаклітинної рідини та відповідно переміщенню води із позаклітинного простору в клітини, які набухають. Отже розвивається позаклітинна дегідратація, проявами якої є розвиток головного болю, падіння артеріального тиску (колапс), спрага не відмічається.

Це відбувається при: блюванні, діареї, введенні діуретиків, при гіпоальдостеронізмі

*Ізотонічна* *дегідратація* – втрата організмом солей пропорційна втраті води.

Причинами є: повторне блювання, інтенсивні проноси, формування великих транссудатів (асцит), крово- та плазмовтрати при опіках, перитонітах.

*Гіпертонічна дегідратація* – пов'язана із втратою води без відповідної втрати солей. Це призводить до підвищення осмотичного тиску позаклітинної рідини та відповідно переміщенню води із клітин в позаклітинний простір. Тому виникає внутрішньоклітинна дегідратація, основним проявами якої є спрага, сухість шкіри й слизових, зниження діурезу.

1. Це можна спостерігати у людей, які не мають доступу до води.

2. У хворих з цукровим та нецукровим діабетом.

3. При центральних розладах осморегуляції (пухлини мозку, черепно-мозкові травма).

4. Сольова інтоксикація

***Гіпергідратація*** – це позитивний водний баланс, який виникає внаслідок надлишкового надходження чи недостатнього виділення води з організму.

*Гіпотонічна гіпергідратація* – зумовлена надлишковим надходженням безсольових рідин або порушенням виведення рідини внаслідок ниркової недостатності або неадекватної секреції антидіуретичного гормону (синдром Шварца-Бартера).

*Ізотонічна* *гіпергідратація* – це збільшення позаклітинного об'єму рідини без порушення осмотичного тиску. Такий стан може бути результатом:

1. Серцевої недостатності (збільшується об'єм крові).

2. Гіпопротеїнемії при нефротичному синдромі.

*Гіпертонічна гіпергідратація –* виявляється збільшенням об'єму рідини в позаклітинному просторі з одночасним зростанням осмотичного тиску за рахунок гіпернатріємії та зневодненням клітин.

*Механізм:* затримання натрію не супроводжується затриманням води в адекватному об'ємі, позаклітинна рідина стає гіпертонічною і вода з клітин рухається в позаклітинні простори до досягнення стану осмотичної рівноваги.

*Причинами* можуть бути: пиття морської води, черепно-мозкова травма, тощо.

Таблиця 2

**Діагностика порушень водно-сольового обміну**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показники/Порушення** | | | **Дегідратація** | | | **Гіпергідратація** | | |
| **гіпер-** | **ізотонічна** | **гіпо-** | **гіпер-** | **ізотонічна** | **гіпо-** |
| Кількість еритроцитів | | | **↑** | **↑** | **↑** | **↓** | **↓** | **↓** |
| Гемоглобін | | | **↑** | **↑** | **↑** | **↓** | **↓** | **↓** |
| Загальний білок | | | **↑** | **↑** | **↑** | **↓** | **↓** | **↓** |
| Гематокрит | | | **N або ↑** | **↑** | **↑↑** | **↓↓** | **↓** | **N або ↓** |
| Концентрація натрію в плазмі крові | | | **↑** | **N** | **↓** | **↑** | **N** | **↓** |
| об'єм рідини | внутрішньоклітинної | | **↓** | **N** | **↑** | **↓** | **N** | **↑** |
| позаклітинної | | **↓** | **↓** | **↓** | **↑** | **↑** | **↑** |
| екскреція з сечею | | натрію | **↑** | **↓** | **↓** | **↑** | **↑** | **↓** |
| води | **↓** | **↓** | **↑** | **↑** | **↑** | **↑** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Регуляція водно-мінерального обміну**

Забезпечується вона ЦНС, ендокринною системою і нирками, однак провідну роль відіграє ЦНС. Дія гормонів полягає в тому, що вони змінюють проникність клітинних мембран для води, викликаючи її виділення чи реабсорбцію.

***Вазопресин (антидіуретичний гормон - АДГ)*** – гормон гіпоталамуса, що депонується в задній долі гіпофіза, а клітинами-мішенями цього гормону є стінки дистальних канальців нирок, де він активізує вироблення гіалуронідази, яка деполімерізує гіалуронову кислоту, підвищуючи таким чином проникненість канальців.

Вазопресин зменшує виведення води з організму завдяки реабсорбції її з первинної сечі в ниркових канальцях. Вода, затримуючись, знижує осмотичний тиск, при цьому припиняється секреція вазопресину.

Гіперпродукування гормону призводить до накопичення рідини в організмі та набряку, а гіпопродукування викликає посилене виділення рідини з організму, аж до сечовиснаження (нецукровий діабет), коли кількість сечі може досягати 20 л за добу.

***Нецукровий діабет*** – хронічне захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи, в основі якого лежить дефіцит АДГ. Характеризується виділенням значної кількості сечі з низькою питомою вагою.

*Основні симптоми:* поліурія (більше 5-6 л на добу), полідипсія, гіпостенурія (низька питома вага сечі), стомлюваність, зниження температури тіла, сухість шкіри.

Виділяють центральну (нейрогенну) і периферичну (нефрогенну) форми нецукрового діабету.

*Нейрогенна форма* – первинне порушення вироблення АДГ (інфекційні або токсичні ураження гіпоталамуса, черепно-мозкові травми, пухлини гіпофіза).

*Нефрогенна форма* – виникає у результаті зниження чутливості ниркових канальців до дії АДГ; порушується реабсорбція води, що призводить до виведення води у великих кількостях; підвищується осмотичний тиск плазми, стимулюється центр спраги.

*Діагностика нецукрового діабету:*

- поліурія;

- гіпостенурія – низька питома вага сечі (1,000-1,005);

- згущування крові : підвищення кількості еритроцитів, гематокрита;

- зниження вмісту АДГ в плазмі крові (норма 0,6–4,0 нг/л);

- підвищення осмолярності плазми крові (норма − 285 ммоль/л).

*Лікування нецукрового діабету:* замісна терапія препаратми вазопресину (адіурекрин, адіуретин).

На обмін води впливає також гормон ***альдостерон***, що секретується клубочковим шаром кори надниркових залоз. Його дія пов'язана з впливом на рівень натрію в плазмі крові.

Зниження концентрації натрію спричиняє падіння осмотичного тиску плазми й посилення втрати води з організму. Гіпонатріємія стимулює секрецію альдостерону; він посилює зворотне всмоктування натрію в нирках і, отже, сприяє утримуванню води в організмі. Гіпернатріємія гальмує виділення альдостерону.

***Гіперальдостеронізм (синдром Конна)*** − порушення водно-сольового і мінерального обмінів, пов'язане з надмірним виробленням альдостерону внаслідок пухлини клітин клубочкової зони кори наднирників (аденоми).

*Клінічні симптоми синдрому Конна:* стійке підвищення артеріального тиску (гіпертензія), полідіпсія, нейром'язовий синдром (головний біль, м'язова слабкість, судоми), зміна добового діурезу. У біохімічному аналізі крові – гіпокаліємія, гіпернатріємія, внутрішньоклітинний ацидоз, позаклітинний алкалоз. Виникаючий дефіцит калію супроводжується порушеннями в дистальних канальцях нирок, скелетній та гладкій м'язовій тканині, ЦНС, затримка натрію призводить до гіповолемії, зниження синтезу реніну і ангіотензину II.

*Діагностика синдрому Конна:* гіпертензія, гіпокаліємія, гипернатріємія, підвищення Na/K коефіцієнту, підвищення вмісту альдостерону (у 3-4 рази); МРТ (виявлення пухлини).

*Лікування:* оперативне або консервативне лікування.

Нирки беруть участь у регуляції кількості води в організмі своїми фізіологічними функціями – процесами фільтрації та реабсорбції води й мінеральних солей, синтезом і секрецією ряду речовин. У нирках продукується ***фермент ренін***. Його секреція підсилюється при зменшенні кількості внутрішньосудинної рідини та зниженні артеріального тиску. Ренін сприяє мобілізації в судинне русло тканинної рідини й нормалізації артеріального тиску, необхідного для фізіологічного проходження процесів фільтрації сечі в нефроні.

***Ренін-ангіотензинова система*** – головний механізм регуляції секреції альдостерону та АДГ. При зменшенні об'єму внутрішньосудинної рідини − гіповолемії, зниженні артеріального тиску зі зміною локальної гемодинаміки, зменшенні кровонаповнення аферентних артеріол відбувається стимуляція юкстагломерулярного апарату результатом якого є синтез реніну у кров.

Субстратом для дії реніну є глікопротеїн - ангіотензиноген, який синтезується у печінці. Ренін розщеплює пептидний зв'язок в молекулі ангіотензиногену з відщепленням неактивного ангіотензину I.

Під дією карбоксидипептидилпептидази в ендотелії кровоносних судин ангіотензин I перетворюється на ангіотензин II. Останній володіє потужною вазоконстрікторною дією, підвищує артеріальний тиск, стимулює синтез і секрецію альдостерону і вазопресину. Ренін-ангіотензинова система відіграє важливу роль у відновленні об'єму циркулюючої крові при кровотечах, профузній блювоті і діареї.

*Роль ренін-ангіотензинової системи:*

- відновлення об'єму крові (особливо після кровотечі, блювоті, проносу) шляхом: а) звуження судин; б) затримки води і хлориду натрію, що надходять з водою та їжею;

- посилення здатності клубочкового апарату нирок, що фільтрує;

- збільшення утворення сечі;

- вплив на вироблення натрійуретичного фактору.

***Передсердний натрійуретичний фактор.*** Місце вироблення – кардіоміоцити передсердя і шлуночків серця. По хімічній природі – пептид. Орган-мішень – клубочки нирок. Виробляється у відповідь на розтягування передсердя, стимуляцію β-адренорецепторів, гіпернатріємію, гіпертензію. Гормон посилює фильтруючу здатність клубочкового апарату нирок, збільшує утворення сечі; є потужним вазодилятатором; знижує об'єм води, реабсорбцію натрію в ниркових канальцях, концентрацію натрію у крові, об'єм циркулюючої крові і артеріальний тиск; підвищує тиск у клубочкових капілярах і збільшує об'єм клубочкової фільтрації; інгібує секрецію реніну, знижує секрецію альдостерону. Ефекти передсердного натрійуретичного фактора протилежні дії на організм ренін-ангіотензинової системи.

**Мінеральний обмін**

В організмі людини виявлено понад 70 елементів. По кількісному вмісту елементів в організмі їх можна розділити на 2 групи:

**1.** **Макроелементи** – вміст в організмі складає більше 0,01% маси тіла.

***Макробіогенні***, вміст іх в організмі складає більше 1% (оксиген, карбон, гідроген, нітроген, кальцій, фосфор).

***Олігобіогенні***, вміст іх в організмі складає від 0,01 до 1% (натрій, калій,

хлор, сульфур, магній).

**2. Мікроелементи –** вміст в організмі складає менше 0,01% маси тіла.

***Мікробіогенні***, вміст іх в організмі менше 0,01% (ферум, цинк, манган, купрум, фтор, бром, йод, кобальт).

***Ультрабіогенні***, вміст іх в організмі складає 10-4-10-6% від маси тіла (бор, літій, алюміній, кремній, хром та ін.)

**Біологічна роль елементів**

1. Біоелектрична – беруть участь в розвитку потенціалів спокою та дії.

2. Осмотична – регулюють осмотичний тиск.

3. Структурна – входять до складу складних білків (гемоглобіну, хлорофілу та ін.), нуклеїнових кислот та ін.

4. Регуляторна – регулюють активність ферментів, передачу гормонального

сигналу.

5. Транспортна – транспорт електронів в дихальному чи мікросомальних ланцюгах (залізо у складі цитохромів)

6. Енергетична – використовуються для синтезу макроергів (АТФ, ГТФ та ін.).

7. Синтетична – використовуються для синтезу складних молекул (йод – для синтезу гормонів щитовидної залози).

8. Механічна – входять до складу кісток та надають їм міцності (кальцій, фосфор).

**Калій.** Загальний вміст калію в організмі становить в середньому 160 г.  Калій є головним внутрішньоклітинним катіоном (до 90%). Основне депо калію – м’язова тканина.

***Біологічна роль.*** Бере участь у підтримці осмотичного тиску та кислотно-основного стану в клітинах, разом з натрієм створює різницю потенціалів по обидва боки від клітинної мембрани, залучений до біосинтезу білка, глікогену, АТФ, креатинфосфату, ацетилхоліну, передачі збудження по нервовому та м‘язовому волокнах.

Таблиця 3

**Вміст калію в біологічних субстратах**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Калій* | *Біологічний субстрат* | *Вміст, ммоль/л* |
| Метод полуменевої фотометрії | Плазма  Еритроцити  Сеча  Шлунковий вміст | 3,44 – 5,3  77,8 – 95,7  80 – 100  5,6 – 35,3 |

*Гіперкаліємія*розвивається при надлишковому надходженні калію в організм (безконтрольне введення калійвмісних розчинів), при потраплянні його з клітин у позаклітинне середовище внаслідок масивного гемолізу, ушкодження тканин, синдрому здавлювання, при порушенні екскреції калію нирками (термінальна стадія хронічної недостатності нирок, Аддісонова хвороба, зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи).

*Основні клінічні симптоми гіперкаліємії:* дратівливість, занепокоєння, спазматичні болі в животі, нудота, блювота, діарея, слабкість, парестезії, брадикардія, аритмія, до зупинки серця (при вмісті калію 7,5-10,0 ммоль/л).

*Гіпокаліємія*розвивається при недостатньому надходженні калію в організм (хронічне голодування), після введення розчинів, що не містять його (у післяопераційний період), унаслідок глюкозо- та інсулінотерапій, сімейному періодичному паралічі; втрат калію через травний тракт (тривале блювання, пронос); через нирки з сечею, вживання діуретиків і гіпотензивних препаратів.

*Основні клінічні симптоми* *гіпокаліємії:* втома, м'язова слабкість, нудота, блювота, запори, слабкий нерегулярний пульс, сухість шкіри, послаблення м'язових скорочень, сухожильних рефлексів, тахікардія, зниження артеріального тиску, аритмія.

**Натрій.** Загальний його вміст в організмі становить приблизно 105 г. Натрій – головний катіон позаклітинної рідини організму, до складу якої входить 50% від всієї кількості натрію.

***Біологічна роль*** натрію полягає в підтримці осмотичного тиску,  кислотно-основного стану організму. Бере участь у передачі збудження по нервовому волокну.

Таблиця 4

**Вміст натрію в біологічних субстратах**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Натрій* | *Біологічний субстрат* | *Вміст, ммоль/л* |
| Метод полуменевої  фотометрії | Плазма  Еритроцити  Сеча  Шлунковий вміст | 130,5 – 156,6  13,48 – 21,75  320 – 340  31,3 – 189,3 |

*Гіпернатріємія* розвивається при надлишковому вживанні натрію, вливанні сольових розчинів, втратах води, що містить мало солей (виснажливе блювання), порушенні виведення натрію нирками (гіперальдостеронізм, синдром Іценка – Кушінга).

*Основні клінічні симптоми гіпернатріємії:* гіпертонія, яка викликає вихід рідини з клітин (клітинна дегідратація), набряки, спрага, втома, занепокоєння, збудження, тахікардія, кома.

*Гіпонатріємія* – внаслідок недостатнього споживання натрію, або збільшених його втрат. Втрата натрію організмом спостерігається при захворюваннях травного тракту, що супроводжуються діареєю, при надлишковому потовиділенні через шкіру, при зловживанні діуретиками, салуретиками через нирки, при нефропатіях із втратою солей (полікістоз і кіста мозкової речовини нирок, хронічний пієлонефрит, нирковий канальцевий ацидоз), при метаболічному ацидозі, первинному та вторинному гіперкортицизмі, гіпоальдостеронізмі, гіпотиреозі, набряках, асциті (хронічна серцева недостатність, цироз печінки, печінкова недостатність, нефротичний синдром), психогенній полідипсії, гіперглікемії, посиленій продукції вазопресину.

*Основні клінічні симптоми гипонатріємії:* дратівливість, швидка стомлюваність, запаморочення, гіпотензія, сухість слизових оболонок, тремор, судоми, втома, апатія, нудота, блювота, тахікардія, втрата апетиту

*Регуляція обміну натрію.* Основними гормонами, що регулюють концентрацію натрію в крові, є альдостерон, натрійуретичний фактор, ренін-ангіотензинова система. При зниженні осмолярності позаклітинної рідини альдостерон стимулює реабсорбцію іонів натрію епітеліальними клітинами дистальних канальців нирок в обмін на іони калію або іони водню.

Мінералокортикоїди викликають затримку натрію і втрату калію в слинових і потових залозах, слизовій оболонці товстого кишечнику. Ренін-ангіотензинова система реагує на зниження об'єму циркулюючої крові, що викликає зниження ниркового кровотоку і призводить до секреції реніну, утворення ангіотензину ІІ. Останній, у свою чергу, стимулює секрецію альдостерону і викликає звуження судин.

Натрійуретичний гормон передсердя утворюється і секретується в кров у відповідь на збільшення об'єму циркулюючої крові, підвищення артеріального тиску. Гормон гальмує реабсорбцію натрію в ниркових канальцях. Внаслідок підвищеної екскреції з організму натрію і води об'єм циркулюючої крові зменшується, артеріальний тиск знижується.

**Кальцій.** У кістковій тканині, дентині, емалі зубів міститься 90-99% кальцію; катіон позаклітинного простору; концентрація в міжклітинній рідині складає приблизно 1,3∙10-3 моль/л, у цитоплазмі – 10-7 моль/л; у клітині кальцію міститься більше у мітохондріях та ендоплазматичному ретикулумі; у плазмі крові кальцій є присутнім в трьох формах: іонізованій, зв’язаній та комплексній; при нормальному рН крові приблизно половина загального кальцію плазми знаходиться в іонізованій формі; дещо менша кількість кальцію зв’язана з білками (альбуміном), решта – утворює комплекси з аніонами. Концентрація кальцію в сироватці крові складає 2,25-2,75 ммоль/л; добова потреба - 0,8-1,2 г.

***Біологічна роль.*** Кальцій бере участь: у регуляції серцевого ритму і транспортуванні поживних речовин крізь клітинну мембрану; процесах згортання крові; функціонуванні нервової та м'язової систем. Відіграє важливу роль у проведенні нервових імпульсів, забезпечує рівновагу між процесами збудження й гальмування в корі головного мозку, бере участь у скороченні м'язів. Він також знижує рівень холестеролу в крові, активізує процеси розщеплення глікогену в печінці, бере участь у процесах поділу клітин, секреції гормонів (зокрема інсуліну), модуляції електричної активності клітин та т. ін.

***Регулюється обмін кальцію*** гормонами паращитоподібних і щитоподібної залоз – кальцитоніном і паратирином. Паратирин впливає на кісткову тканину, нирки й шлунково-кишковий тракт. При цьому відбувається підвищення концентрації Са2+ у крові. Вплив гормону на кісткову тканину проявляється в збільшеному вивільненні з кісткового матриксу Са2+ (мобілізація), у нирках підсилюється канальцева реабсорбція Са2+ стимулюється синтез кальцитріолу (активна форма вітаміну D), що підсилює всмоктування Са2+ у кишечнику. Кальцитонін знижує рівень кальцію в крові через зменшення екскреції Са2+ із сечею та гальмування резорбції в кістковій тканині.

*Гіпокальціємія* – зниження вмісту кальцію в крові менше 2,25 ммоль/л. Розвивається при: недостатньому надходженні в організм вітаміну D (рахіт) або кальцію, ниркової недостатності, порушенні процесів гормональної регуляції (гіпертиреоз, гіпопаратиреоз).

*Основні клінічні симптоми гіпокальціємії:* оніміння в кінцівках, підвищення нервово-м'язової збудливості, часто до розвитку клоніко-тонічних судом.

*Гіперкальціємія* – підвищення вмісту кальцію у крові більше 3,0 ммоль/л. Головні причини гіперкальціємії: підвищена секреція паратгормону, гіпервітаміноз D, саркоїдоз, гіпотиреоз.

*Основні клінічні симптоми гіперкальціємії:* утворення конкрементів у нирках, депресивні стани, зниження нервово-м'язової збудливості, підвищення згортання крові, анорексія, нудота, блювота, свербіж, поліурія, астенія, адинамія, порушення серцевого ритму.

**Фосфор.** У організмі людини складає близько 1% від маси тіла (до 1 кг) у вигляді неорганічних фосфатів; в основному локалізується в кістковій тканині і зубах; розподіляється в організмі таким чином: 85% – кістки, зуби; 14% – м'які тканини, 1% – позаклітинна рідина; основний внутрішньоклітинний елемент. Обмін фосфору тісно пов'язаний з обміном кальцію. Концентрація фосфатів в плазмі крові складає 0,8-1,4 ммоль/л; добова потреба 1-2 г.

***Біологічна роль.*** Фосфор бере участь у побудові кісткової тканини, клітинних мембран, входить до складу ДНК і РНК, депонує і переносить енергію у вигляді макроергічних зв’язків АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ, регулює кислотно-основний стан (входить до складу буферних систем крові), активує всмоктування іонів кальцію у кишечнику, використовується під час синтезу креатинфосфату в м’язовій тканині.

*Регуляція обміну фосфору.* Здійснюється гормонами паращитоподібних і щитоподібної залоз, вітаміном D. Паратгормон стимулює функціональну активність остеокластов, вивільняє фосфати та сприяє їх вихіду у кров; у нирках знижує реабсорбцію фосфатів і призводить до фосфатурії. Кальцитонін пригноблює функціонування остеокластів, у результаті гальмується резорбція як органічної, так і неорганічної складової кісткового матриксу, що призводить до зменшення надходження фосфатів у кров. Вітамін D і його метаболіти посилюють всмоктування фосфору у кишечнику. Зміна вмісту фосфору навіть у широкому діапазоні не викликає зазвичай клінічних проявів. Дефіцит фосфору зустрічається рідко.

*Гіпофосфатемія* – зниження вмісту фосфору в крові нижче 0,8 ммоль/л. Відзначається при порушенні всмоктування в кишечнику, зловживання алкоголю, блювоті, діареї, втратах фосфатів з сечею, гіперпаратиреоідизмі, вітамін D - резистентному рахіті, остеомаляції.

*Основні клінічні симптоми гіпофосфатемії* : погіршення пам'яті, болі у кістках, судоми, м'язова слабкість, м'язові болі, оніміння у кінчиках пальців, порушення координації рухів.

*Гіперфосфатемія* – підвищення вмісту фосфору у крові вище 1,4 ммоль/л. Відзначається при надмірному надходженні в організм, деструкції клітин, ушкодженні ниркових клубочків, гіпопаратиреозі, акромегалії, цукровому діабеті.

*Основні клінічні симптоми гіперфосфатемії:* анорексія, нудота, блювота, м'язова слабкість, гіперрефлексія, тетанія, тахікардія.

**Магній.** У організмі дорослої людини міститься 20-25 г, з яких половина (50-60%) депонує в кістках, а третина – в м'язах. У шлунково-кишковому тракті всмоктується тільки 30-40% магнію, що потрапляє з їжею; близько 25% магнію зв’язано з білками плазми крові, невелика частина утворює комплексні з'єднання, а інша частина вільна, іонізована; основний внутрішньоклітинний катіон. Концентрація магнію в сироватці крові складає 0,7-1,0 ммоль/л; добова потреба - 300-500 мг.

***Біологічна роль.*** У ферментативних реакціях з участю АТФ і АДФ справжніми субстратами є комплекси Мg-АТФ або Мg-АДФ. Іони Mg2+ активізують такі ферменти: фосфотрансферази, нуклеотидилтрансферази, фосфатази та ін; необхідні для синтезу холестерину і нуклеотидів. Ці іони також допомагають у стабілізації структури нуклеїнових кислот, рибосом, хроматину. Позаклітинна фракція магнію (так само, як і кальцію) має важливе значення для підтримання нормальної нервово-м'язової збудливості.

*Регуляція обміну магнію.* Здійснюється за рахунок зміни реабсорбції в ниркових канальцях. Певної гормональної системи регуляції цього процесу не існує.

*Гіпомагніємія* – зниження вмісту магнію в крові нижче 0,7 ммоль/л. Головні причини гіпомагніємії: профузна блювота, діарея, хронічний алкоголізм, синдром мальабсорбції, інфузійна терапія з низьким вмістом магнію, серцево-судинні захворювання (ішемічна хвороба серця, атеросклероз), захворювання нирок, щитовидної залози, гіперальдостеронізм, цукровий діабет (виведення магнію з сечею за рахунок глюкозурії), застосування діуретиків, зниження надходження магнію з їжею, втрата з калом і сечею.

*Основні клінічні симптоми гіпомагніємії:* апатія, судоми м'язів ніг, безсоння, зміна настрою, галюцинації, сплутана свідомість, анорексія, нудота, парестезії, дисфагія, тахікардія.

*Гіпермагніємія* – підвищення вмісту магнію у крові більше 1,0 ммоль/л. Головні причини гіпермагніємії: гостра і хронічна ниркова недостатність, хвороба Іценко-Кушинга, застосування препаратів, що містять магній.

*Основні клінічні симптоми гіпермагніємії:* нудота, блювота, гіперемія шкірних покривів, психічні розлади, сонливість, м'язова слабкість, гіпотензія. Магній використовують в медичній практиці для лікування гіпертензії вагітних, ішемічної хвороби серця, аритмії, захворювань ЦНС.

**Залізо (Ферум).** Вміст заліза в організмі людини складає 3-4 г. Основні фонди заліза в організмі.

1. Гемове (клітинне) – входить до складу гемоглобіну, міоглобіну, ферментів (цитохромів, каталази, пероксидаз), металопротеїнів (аконітази та ін.).

2. Негемове.

3. Позаклітинне: вільне залізо плазми і залізозв’язуючі сироваткові білки (трансферин, лактоферин), що беруть участь у транспорті заліза.

4. Депо заліза знаходиться в організмі у вигляді двох білкових сполук – феритину та гемосидерину.

***Біологічна роль заліза.***

1. Структурна (входить до складу залізовмісних білків: гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів і ін.).

2. Використовується для синтезу гемопротеїнів та інших білків, які містять залізо.

3. У складі цитохромів і залізосірчаних білків бере участь в окисно-відновних реакціях (перенесення електронів по дихальному ланцюгу).

4. Транспортна (у складі гемоглобіну переносить кисень і вуглекислий газ).

Всмоктування заліза в кишечнику − активний процес. Залізо проникає через клітинні мембрани тільки у формі Fe2+. Аскорбінова кислота (вітамін С) покращує всмоктування і засвоєння заліза. У жінок всмоктування заліза підвищене, що пов'язано з втратою заліза під час менструацій. У плазмі крові залізо знаходиться в окисленій формі Fe3+ і пов'язане з трансферином.

Добова потреба в залізі залежить від віку, статі, професії та у середньому складає 10-15 мг.

*Зниження вмісту заліза* в організмі виникає при недостатньому надходженні з їжею, поганому засвоєнні в шлунково-кишковому тракті (анацидний і гіпоацидний гастрити, резекції шлунку і кишечника); посиленій утилізації органами і тканинами (вагітність, ріст організму в дитячому віці, підвищені фізичні навантаження), втратах (крововиливи), перерозподілі (системні захворювання сполучної тканини : колагенози, ревматизм, ревматоїдний поліартрит; злоякісні новоутворення: лімфогранулематоз, гострий і хронічний лейкоз; хронічний гепатит, цироз, інфаркт міокарду). Зниження вмісту заліза в організмі супроводжується гіпохромною мікроци-тарною анемією (кольоровий показник – 0,8 і менше), трофічними розладами в органах та тканинах, психічними порушеннями, зниженням імунної резистентності.

*Підвищення вмісту заліза* в організмі виникає при надмірному надходженні, недостатньому використанні в кровотворних органах; супроводжується гепатозом з цирозом, спленомегалією, розвитком дефіциту іонів міді і цинку. Надлишок заліза відкладається в паренхіматозних органах у вигляді гемосидерина; відкладення в печінці призводить до цирозу, підшлункової залози – цукрового діабету, шкіри – пігментації.

**Мідь (Купрум)** є активатором або частиною активного центру цитохрому *а* та супероксиддисмутази, бере участь у багатьох життєво важливих процесах організму: еритропоезі (бере участь в утворенні строми еритроцитів, синтезі гему (сприяє включенню феруму в протопорфірин), формуванні структури білків сполучної тканини – еластину та колагену, стимулює всмоктування феруму в травному каналі та його мобілізацію з тканин, сприяє депонуванню глюкози в печінці та зниженню рівня глюкози в крові, зменшує вміст фосфатів у крові, бере участь у формуванні та зміцненні кісток, передаванні нервових імпульсів. Цей елемент посилює дію інсуліну, гіпофізарних гормонів, бере участь в імунних процесах організму. Купрум у вільному стані справляє окисну дію, подібну до каталази та пероксидази. Йони купруму інгібують амілазу, ліпазу, АТФазу. Купрум входить до складу білка печінки гемокупреїну та білка крові церулоплазміну (містить близько 90 % усього купруму сироватки крові).

**Цинк.** Є одним з незамінних мікроелементів. Входить до складу активного центу карбоангідрази, альдолази, алкогольдегідрогенази, лужної фосфатази, ДНК- і РНК-полімераз, карбоксипептидази, супероксиддисмутази, цитохромів тощо. Цинк індукує біосинтез захисних білків клітини – металотіонеїнів, активує тіреотропний, гонадотропний і статеві гормони, утворює комплекс з інсуліном, сприяє депонуванню тіаміну і є одним з регуляторів перетворення β-каротину на вітамін А. Йони Zn2+ разом з йонами Cu2+ і Со2+ посилюють імунітет, зокрема процеси фагоцитозу. Цинк сприяє росту й регенерації клітин, бере участь у прцесах, що вдповідають за нюх і смак, запобігає випаданню волосся й облисінню, бере участь у кровотворенні. Зі збільшенням вмісту цього елемента в навколишньому середовищі пов’язують посилення акселерації людей за останні роки. Цинк у великій кількості міститься у грибах, цибулі, картоплі, коров’ячому молоці.

**Селен** надходить до організму людини з цибулею, помідорами, зародками пшениці, тунцем. Він знижує ризик судинних захворювань, підвищує опірність організму до онкологічних захворювань, поліпшує кровопостачання шкіри, чинить антимутагенний, антитератогенний, радіопротекторний ефекти, нормалізує обмін нуклеїнових кислот, білків і ейкозаноїдів, регулює функції щитоподібної та підшлункової залоз. Він входить до складу активного центру глутатіонпероксидази, може формувати комплекси з вітаміном Е і β-каротином, що робить його важливим компонентом антиоксидантної системи, у складі йодтиронін-5-дейодинази селен контролює утворення трийодтироніну. Селен бере участь у збереженні еластичності тканин, запобігає появі лупи. Майже половина його запасу в організмі міститься в яєчках і сім’яних канатиках, у значній кількості локалізується в білках м’язової тканини, особливо міокарда.

**Кобальт**. Фізіологічно активна форма кобальту – цианокобаломін (вітамін В12). У складі різних каталітичних систем він сприяє формуванню карбон-карбонових зв’язків, необхідний для процесів кровотворення, оскільки стимулює синтез гемоглобіну, регенерацію еритроцитів, посилює процеси обміну нуклеїнових кислот.

**Хром** (тривалентний). Разом з інсуліном бере участь у метаболізмі глюкози, сприяє росту, запобігає діабету та гіпертонії. У достатній кількості хром міститься в яйцях, телячій печінці, пивних дріжджах, кукурудзяному маслі. Шестивалентний хром має токсичні властивості.

**Хлор –** головний аніон позаклітинних рідин**.**

***Біологічна роль хлору*** – підтримка осмотичного тиску і кислотно-основного стану позаклітинної рідини, участь у газообмінній функції еритроцитів, в утворенні гідрохлоридної кислоти шлункового соку, активації амілази.

Таблиця 5

**Вміст хлору в біологічних субстратах**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Хлор* | *Біологічний субстрат* | *Вміст, ммоль/л* |
| Меркуриметричний  метод | Сироватка крові  Спинномозкова рідина  Сеча  Піт | 95 – 110  120 – 130   170 – 210  5 – 38 |

*Гіперхлоремію* можна спостерігати при гіпертонічній хворобі, серцево-судинній недостатності, лікуванні мінералкортикоїдами, отруєнні саліцилатами, при нефритах та інших захворюваннях нирок внаслідок зниженої екскреції іонів хлору. Абсолютну гіперхлоремію спричинюють посилене надходження NaCІ до організму, набряки, ексудати (набрякова затримка).

*Гіпохлоремія*з’являєтьсяпри недостатньому надходженні хлору, внаслідок втрат або перерозподілу і затримки тканинами його іонів. При гострих і хронічних запальних процесах, некрозах, значних травмах, у післяопераційний період (на 3–4-й день) може розвинутися відносна гіпохлоремія в результаті перерозподілу іонів хлору та затримки його в травмованих і запалених тканинах. Отруєння сулемою призводять до появи гіпохлоремії, яка характеризується переходом іонів хлору з крові в тканини. Недостатнє надходження і втрата іонів хлору зумовлюють абсолютну гіпохлоремію – втрату іонів хлору через травний тракт спостерігають при захворюваннях, що супроводжуються невгамовним блюванням (стеноз, фістули, непрохідність кишок тощо).

**Йод.** Джерелом йоду для людини є морські продукти, водорості, цибуля, йодована сіль. Чим вище над рівнем моря розміщений населений пункт, тим менший вміст йоду в грунті та воді. В організмі людини міститься приблизно 25 мг йоду, 15 мг з яких у щитоподібній залозі. Йод підвищує активність лейкоцитів, сприяє оздоровленню волосся, шкіри, зубів і нігтів, правильному росту. Щоденна норма споживання йоду – 1 мкг на 1 кг маси тіла.

**Бром** надходить до організму людини разом із рослинною їжею, а також у складі кухонної солі. Солі брому послаблюють дію адреналіну, ацетилхоліну, чинять заспокійливий вплив на нервову ситему (тому їх застосовують з лікувальною метою). Бром регулює функції статевих залоз і бере участь у біосинтезі статевих гормонів (особливо тестостерону).

**Фтор (Флуор)** надходить в організм людини переважно з водою. Оптимальний вміст флуору у воді має становити 0,5–1,2 мг/л. У багатьох органах і тканинах він міститься у вигляді органічних і неорганічних сполук. Зокрема, кальцієва сіль флуору входить до складу кісткової (0,3 % від усіх солей) і зубної тканин, зменшує їх розчинність і посилює міцність. Флуор пригнічує ріст бактерій у ротовій порожнині. У незначній кількості він міститься у сперматозоїдах, клітинах кровотворних органів.

**Патологія обміну мікроелементів**

Накопичення мікроелементів організмами – генетично обумовлений процес, але склад і якість середовища впливають на вміст мікроелементів в організмі.

Мікроелементи їжі можуть бути в дефіциті або нормі, токсичними й навіть летальними. Часто спостерігається таке явище, як антагонізм металів: Zn пригнічує поглинання Са, Мg, Nа, К; Аl – Са, К, Мg; Ni та Со – N, Р, Са, К та ін. Порушення їх співвідношень призводить до обмеженого надходження в організм конкуруючого елементу.

На токсичність елементу у ґрунті чи воді впливають рН, наявність інших елементів, особливо Са, Мn, Fе та Р. Токсична дія мікроелементів проявляється при впливі їх на проникність мембран, заміщенні природних компонентів у метаболізмі клітин, переведенні метаболітів у неактивний стан, інгібуванні активності ферментів тощо.

У місцевостях, де в ґрунті чи воді існує дисбаланс мікроелементного складу, відбувається й навіть поглиблюється передача відхилень від норми мінерального складу ланцюгами живлення. При цьому спостерігаються зміни флористики, захворювання диких рослин, зменшення врожайності сільськогосподарських культур, специфічні захворювання тварин та людини – ***мікроелементози.*** Такі захворювання ускладнюються загальним спадом активності імунних систем. На власне мікроелементози накладаються захворювання вірусної, бактеріальної та іншої етіології.

Таблиця 6

**Типові синдроми при мікроелементозах людини**

|  |  |
| --- | --- |
| **Елемент** | **Синдром** |
| Ферум | Порушення еритропоезу, імунної системи, росту, анемія, виснаження; гемохроматоз (накопичення гемосидерину в підшлунковій залозі, печінці, міокардіоцитах). |
| Йод | Базедова хвороба, сповільнення розвитку ЦНС, імунодефіцит, ризик розвитку пухлин щитоподібної залози. |
| Кадмій | Захворювання нирок із розвитком ниркової недостатності. |
| Кобальт | Сповільнення росту скелета, злоякісна анемія. |
| Силіцій | Порушення росту скелета. |
| Магній | М’зові судоми, порушення серцевого ритму, захворювання травного каналу, апатія, свербіж. |
| Манган | Безплідність, погіршення росту скелета. |
| Купрум | Порушення діяльності печінки, вторинна анемія. |
| Молібден | Порушення функцій ЦНС, карієс, сповільнення клітинного росту, порушення обміну сульфурвмісних амінокислот, «ендемічна молібденова» подагра (підвищення вмісту молібдену в організмі призводить до надлишкового утворення ксантиноксидази). |
| Арсен | Схильність до алергії, хронічна анемія. |
| Нікол | Депресія, дерматит. |
| Плюмбум | Астено-невротичний синдром, анемія, артеріальна гіпертензія, захворювання травного каналу, злоякісні утворення. |
| Селен | Анемія, кардіоміопатія, порушення росту та формування кісткової тканини, поява рожевих плям на руках і обличчі, виникнення відчуття тривоги та втоми. |
| Стронцій | Крихкість кісток (стронцієвий рахіт), Радіоактивний стронцій (90Sr) викликає рак кісткового мозку та променеву хворобу. |
| Флуор | Порушення росту, процесу мінералізації кісток і зубів; флюороз зубів, для якого характерна «крапчастість» емалі, крихкість або остеомаляція розм’якшення кісток, кальциноз сухожиль і зв’язок, утворення кісткових шпор. |
| Хром | Діабетоподібні стани, атеросклероз. |
| Цинк | Ушкодження шкіри, сповільнення статевого дозрівання, порушення загоєння ран, відсутність апетиту, порушення смаку. |

Антропогенний вплив на довкілля став причиною такого переміщення хімічних елементів, яке за масштабами можна порівняти з природними геологічними процесами. Унаслідок цього концентруються елементи-антагоністи, порушується співвідношення в їжі Zn та Pb; Ni та Со; V та Сг (у кожній парі – в бік другого елемента). При спалюванні вугілля та нафти в повітря потрапляє велика кількість мікроелементів, які входили до складу давніх організмів.

Під час виплавлення металів відбувається сублімація Pb, Аs, СО2. Навколо міст зона забруднення сягає 100 км у радіусі, особливо вздовж трас і шосе. Таким чином формується зона геохімічних аномальних ландшафтів. З 15 млрд га землі зорано 1,5 млрд га, які легше забруднюються технічними факторами, а також пестицидами й гербіцидами в результаті неправильного використання добрив і т. ін. Усе це зменшує кількість мікроорганізмів у ґрунті, збільшує кількість грибків, знижує загальну ферментативну активність ґрунту. Особливо небезпечні нітрати. Вони накопичуються в біопродуктах, змінюють склад ґрунтових, вод.

Ці та інші зміни становлять реальну загрозу для здоров'я. Тому необхідний контроль за надлишком мікроелементів в атмосфері, воді, ґрунті, кормах. Для цього введено поняття ГДК – гранично допустима концентрація елементів, на якому побудовано систему природоохоронних стандартів.

Захворювання, спричинені надлишком або настачею мікроелементів у певній місцевості, називають *ендемічними* (ендемічний зоб, флюороз).

Для усунення дисбалансу чи ліквідації дефіциту мікроелементів використовують *оліготерапію* – поповнення організму тими мікроелементами, яких бракує у харчовому раціоні і які потрібні організму.

# Лекція 11

Тема: «Біохімія крові»

#### **1. Мета лекції**

**а) навчальна:**

Ознайомити студентів з функціями крові, її фізико-хімічними властивостями, хімічним і біохімічним складом у нормі й при патології;

**б) виховна:**

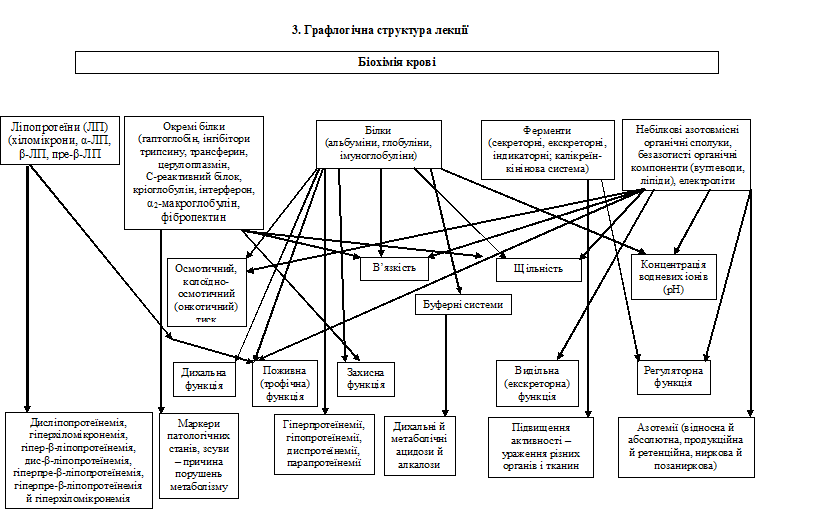
Сформувати у студентів уявлення про те, що незнання особливостей хімічного й біохімічного складу крові, які лежать в основі її властивостей та функцій, а також віддзеркалюють стан метаболізму на всіх рівнях організму, ускладнять майбутнім лікарям розуміння патологій, зумовлених порушеннями останнього, а тому й призначення його належної корекції чи профілактики.

**2. Методологічна, загальноосвітня й професійна спрямованість лекції**

Методологічна спрямованість лекції полягає у виявленні місця й значимості функцій крові, її фізико-хімічних властивостей, хімічного й біохімічного складу в метаболізмі, що забезпечує життєдіяльність організму.

Загальноосвітня спрямованість лекції полягає в з’ясуванні закономірностей хімічного й біохімічного складу, фізико-хімічних властивостей та функцій крові в нормі й при патології.

Професійна спрямованість лекції полягає в значенні матеріалу для розуміння забезпечення клітин, органів і тканин організму кров’ю в нормі й тих зсувів її компонентів, які мають місце при патології.

**4. Характер зв’язку лектора зі студентами**

У процесі викладання навчального матеріалу лекції лектор повинен сприяти активній участі в цьому й студентів, ставлячи, при необхідності, запитання до аудиторії, або відповідаючи на запитання її слухачів.

**5. Перелік питань, винесених на підсумковий контроль:**

1. Функції крові в життєдіяльності організму.

2. Фізико-хімічні властивості крові, сироватки: рН, осмотичний та онкотичний тиск, відносна щільність, в’язкість.

3. Кислотно-основний стан крові, його регуляція. Основні показники, що віддзеркалюють його порушення.

4. Буферні системи крові. Їх роль у підтримці кислотно-основного стану.

5. Ацидоз: види, причини, механізми розвитку.

6. Алкалоз: види, причини, механізми розвитку.

7. Білки крові: вміст, функції, зміни вмісту при патологічних станах.

8. Основні фракції білків плазми крові. Методи дослідження.

9. Альбуміни, фізико-хімічні властивості, роль.

10. Глобуліни, фізико-хімічні властивості, роль.

11. Імуноглобуліни крові, структура, функції.

12. Гіпер-, гіпо-, дис- і парапротеїнемії, причини виникнення.

13. Білки гострої фази. Клініко-діагностичне значення визначення.

**6. План та організаційна структура лекції**

**6.1. Підготовчий етап**

**Актуальність.** Кров – рідка тканина, що здійснює в організмі транспорт хімічних речовин (у тому числі кисню), завдяки чому відбувається інтеграція біохімічних процесів у різних клітинах і міжклітинних просторах в єдину систему. Крім того, кров виконує захисну, регуляторну, терморегуляторну й інші функції. Тісний взаємозв’язок крові зі всіма тканинами організму дозволяє виявляти (шляхом дослідження крові хворого) патологічні зміни в організмі, стежити за розвитком патологічного процесу й судити про ефективність терапевтичних заходів.

**Мотивація вивчення теми.** Необхідність вивчення матеріалу теми полягає в можливості в подальшому розуміти причини багатьох хвороб, які проявляються зсувами вмісту належних або появою незвичних компонентів крові. Знання закономірностей наявності останніх при даному конкретному патологічному процесі – необхідна передумова для правильного вибору тактики терапевтичних заходів щодо усунення порушеного процесу обміну, який викликав ці зміни.

**Мета.** Ознайомити студентів з функціями крові, її фізико-хімічними властивостями, хімічним і біохімічним складом у нормі й при патології.

**6.2. Основний етап (послідовність викладу лекційного матеріалу)**

а) Функції крові;

б) Фізико-хімічні властивості крові;

в) Хімічний та біохімічний склад крові в нормі й при патології.

**6.3. Заключний етап**

а) Резюме;

б) Відповіді на запитання студентів;

в) Завдання для самопідготовки.

**7. Оснащення лекції**

Викладання лекційного матеріалу супроводжується демонстрацією слайдів і таблиць, які містять функції крові, її фізико-хімічні властивості, хімічний та біохімічний склад у нормі й при патології.

**8. Повний виклад лекції або її тез**

**8.1. Підготовчий етап**

Кров є рідкою тканиною організму людини й вищих тварин, його внутрішнім середовищем, яке забезпечує зв’язок та інтеграцію обміну речовин різних органів і тканин. Загальна кількість крові в організмі дорослої людини складає в середньому 7% від маси тіла, тобто у людини масою 70 кг міститься близько 5 л крові (у середньому в чоловіків 5200 мл, у жінок – 3900 мл). При центрифугуванні кров поділяється на формені елементи (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити) та рідку частину – плазму. Існує певне співвідношення між об’ємом плазми й форменими елементами, що встановлюється за допомогою гематокриту. У здорової людини плазма складає 55–60% об’єму всієї крові, а формені елементи, відповідно, – 40–45%. Плазма складається з води (90%) та містить розчинені в ній органічні (білки, вуглеводи, ліпіди, різні метаболіти, біорегулятори й інші низькомолекулярні речовини) і неорганічні сполуки. Після видалення з кров’яного русла в плазмі крові відбувається згортання, тобто її розподіл на сироватку й згусток нерозчинного білка фібрину, який утворюється з розчинного фібриногену, що міститься в плазмі. При різних патологічних станах, які супроводжуються розладами системної гемодинаміки й мікроциркуляції, загальний об’єм крові та співвідношення між плазмою й форменими елементами (гематокритне число) можуть суттєво змінюватися, що призводить до глибоких порушень фізіологічних і біохімічних функцій крові.

**8.2. Основний етап**

а) Функції крові

*Дихальна функція* – гемоглобін, що входить до складу еритроцитів, разом із плазмою крові здійснюють транспорт кисню від альвеол легень до всіх органів і тканин організму й зворотний транспорт діоксиду вуглецю.

*Поживна (трофічна) функція* – плазма крові забезпечує міжорганний перенос поживних речовин (вуглеводів, ліпідів, амінокислот, нуклеотидів, продуктів їх метаболізму, вітамінів) до клітин, де вони використовуються в катаболічних та анаболічних процесах. Таким шляхом, зокрема, відбуваються: транспорт від кишечника до печінки й інших органів продуктів травлення (моносахаридів, жирних кислот, гліцерину, амінокислот); перенос глюкози й кетонових тіл із печінки до м’язів; перенос молочної кислоти із скелетних м’язів до печінки; перенос із печінки до адипоцитів жирової тканини ліпідів у формі ліпопротеїнів; перенос жирних кислот і гліцерину з жирової тканини до клітин різних органів; надходження різних поживних метаболітів до головного мозку тощо.

*Видільна (екскреторна) функція* – за допомогою плазми крові забезпечується транспортування до органів виділення (нирок, легень, кишечника, шкіри) кінцевих метаболітів обміну речовин (сечовини, сечової кислоти, амонійних солей, білірубіну) і продуктів біотрансформації чужорідних органічних сполук (лікарських токсичних речовин та інших ксенобіотиків).

*Захисна функція* – різні типи лейкоцитів і плазма крові за допомогою складної системи ферментів і специфічних білків забезпечують широкий спектр захисних реакцій, протидіючи порушенням внутрішнього гомеостазу, зокрема проникненню у внутрішнє середовище організму генетично чужорідних для нього білків та інших макромолекул. Ця імунна функція крові реалізується за рахунок Т-лімфоцитів, які є ефекторами клітинного імунітету, що руйнують чужорідні клітини й власні клітини із зміненими генетичними властивостями, і В-лімфоцитів, що виробляють специфічні антитіла – імуноглобуліни, які забезпечують гуморальну ланку імунітету. Важливе місце в системі захисту організму посідають ферменти макрофагів, що утворюються з деяких класів лейкоцитів, білки комплементу й інші фактори неспецифічної резистентності організму (α2-макроглобулін, α1-інгібітор трипсину, С-реактивний протеїн, фібронектин тощо). Особливе значення серед біохімічних компонентів, які реалізують захисну функцію крові, мають білки згортальної й фібринолітичної систем, що забезпечують як захист організму від крововтрат у разі порушення цілісності судин, так і протидіють її коагуляції, тромбоутворенню всередині кров’яного русла.

*Регуляторна функція* – здійснюється за допомогою гормонів та інших біорегуляторів, що секретуються в кров певними ендокринними залозами, і за допомогою специфічних транспортних білків плазми крові переносяться у відповідні органи-мішені. Регуляторна функція крові виявляється також у підтриманні кислотно-лужного й водно-сольового балансу, осмотичного тиску міжклітинної рідини, участі в регуляції температури тіла.

**б) Фізико-хімічні властивості крові**

Важливий фізико-хімічний показник крові – *осмотичний тиск* її плазми. Він визначається осмотичною концентрацією, тобто сумою всіх частинок, які знаходяться в одиниці об’єму. При температурі 37°С осмотичний тиск плазми крові ~ 7,6 атм. Ця величина в основному обумовлена хлоридом натрію й іншими низькомолекулярними речовинами, що знаходяться в крові; біля 0,03 атм приходиться на частку білків, головним чином альбумінів, і називається *колоїдно-осмотичним*, або *онкотичним*, тиском.

У крові здорової людини підтримується стала *концентрація водневих іонів*, що складає в артеріальній плазмі 10–7,36, або *pH* = 7,36, тобто реакція нормальної крові є слабколужною. Регуляція кислотно-основного стану або кислотно-лужного балансу в організмі здійснюється за участю буферних систем крові та функціонування легенів і нирок.

У нормі відносна *щільність* цільної крові 1,050–1,064, плазми – 1,024–1,039, клітин – 1,080–1,097.

Багатогранна фізіологічна роль *білків плазми крові*.

1. Білки підтримують колоїдно-осмотичний (онкотичний) тиск і тим самим постійний об’єм крові. Вміст білків у плазмі значно вище, ніж у тканинній рідині. Білки, будучи колоїдами, пов’язують воду й затримують її, не дозволяючи виходити з кров’яного русла. Незважаючи на те, що онкотичний тиск становить лише невелику частку (біля 0,5%) від загального осмотичного тиску, саме він обумовлює переважання осмотичного тиску крові над осмотичним тиском тканинної рідини.

2. Білки плазми приймають активну участь у згортанні крові. Ряд білків, у тому числі фібриноген, є основними компонентами системи згортання крові.

3. Білки плазми певною мірою визначають в’язкість крові, яка в 4–5 рази вище в’язкості води й відіграє важливу роль у підтриманні гемодинамічних відносин у кровоносній системі.

4. Білки плазми приймають участь у підтримці постійного рН крові, так як складають одну з найважливіших буферних систем крові.

5. Важлива також транспортна функція білків плазми крові: з’єднуючись з рядом речовин (холестерин, білірубін та інш.), а також з лікарськими засобами (пеніцилін, саліцилати й інш.), вони переносять їх до тканин.

6. Білки плазми відіграють важливу роль у процесах імунітету (особливо це стосується імуноглобулінів).

7. У результаті утворення з білками плазми недіалізуємих комплексів підтримується рівень катіонів у крові.

8. Нарешті, білки плазми крові можуть служити резервом амінокислот.

**в) Хімічний та біохімічний склад крові в нормі й при патології**

Хімічний склад крові в нормі відносно постійний. Це пояснюється наявністю в організмі потужних регулюючих механізмів (ЦНС, гормональна система й інш.), які забезпечують взаємозв’язок у роботі таких важливих для життєдіяльності органів і тканин, як печінка, нирки, легені й серцево-судинна система. Разом з тим, склад біохімічних компонентів плазми крові в певний момент віддзеркалює будь-які зміни в метаболізмі клітин окремих органів і надходження біоорганічних сполук з навколишнього середовища, зокрема поживних речовин після їжі, що відразу призводить до включення зазначених регуляторних механізмів. Усі випадкові коливання в складі крові в здоровому організмі швидко вирівнюються. Напроти, при багатьох патологічних процесах відмічаються більш або менш різкі зсуви в хімічному складі крові.

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

У крові міститься безліч різних органічних компонентів. Більшу частку сухого залишку крові складають білки.

**Білки плазми крові.** У плазмі крові міститься декілька десятків різних білків, що відрізняються за фізико-хімічними й функціональними властивостями: транспортні білки, ферменти, проферменти, інгібітори ферментів, гормони, антитіла, антитоксини, фактори коагуляції й антикоагулянти тощо. Із 9–10% сухого залишку плазми крові на частку білків припадає 6,5–8,5%. Використовуючи метод висолювання нейтральними солями, білки плазми крові можна розділити на 3 групи: альбуміни, глобуліни й фібриноген. Нормальний вміст альбумінів у плазмі крові складає 40–50 г/л, глобулінів – 20–30 г/л, фібриногену – 2,4 г/л. Плазма крові, що позбавлена фібриногену, називається сироваткою. Синтез білків плазми крові здійснюється переважно в клітинах печінки й ретикулоендотеліальної системи.

*Альбуміни*. На частку альбумінів припадає більше половини (55–60%) білків плазми крові людини. Молекулярна маса альбуміна біля 70000. Сироваткові альбуміни порівняно швидко обновлюються (період напіврозпаду альбумінів людини 7 днів). Завдяки високій гідрофільності, особливо в зв’язку з відносно невеликим розміром молекул і значною концентрацією в сироватці, альбуміни відіграють важливу роль у підтримці онкотичного тиску крові. Відомо, що концентрація альбумінів у сироватці нижче 30 г/л викликає значні зміни онкотичного тиску крові, що призводить до виникнення набряків. Альбуміни виконують важливу функцію транспорту багатьох біологічно активних речовин (зокрема, гормонів). Вони здатні зв’язуватися з холестерином, жовчними пігментами. Значна частина кальцію в сироватці крові також пов’язана з альбумінами.

*Глобуліни.* Сироваткові глобуліни при висолюванні нейтральними солями можна розділити на 2 фракції – еуглобуліни й псевдоглобуліни. Фракція еуглобулінів в основному складається з γ-глобулінів, а фракція псевдоглобулінів включає α-, β- й γ-глобуліни, які при електрофорезі, особливо в крохмальному або поліакриламідному гелі, здатні розділятися на ряд підфракцій. α- й β-Глобулінові фракції містять ліпопротеїни, а також білки, пов’язані з металами. Більша частина антитіл, що містяться в сироватці, знаходиться у фракції γ-глобулінів. При зниженні рівня білків цієї фракції різко знижуються захисні сили організму.

*Імуноглобуліни,* або антитіла, синтезуються В-лімфоцитами або плазматичними клітинами, що утворюються з них. Відомо 5 класів імуноглобулінів: IgG, IgA, IgM, IgD та IgE, при цьому IgG, IgA й IgM – основні класи; IgD та IgE – мінорні класи імуноглобулінів плазми людини. Молекула імуноглобуліна складається з двох ідентичних пар поліпептидних ланцюгів. Кожна пара в свою чергу складається з двох різних ланцюгів: легкої (L) і важкої (Н). Інакше кажучи, молекула імуноглобулінів складається з двох легких (L) ланцюгів (мол. маса 23000) і двох важких (Н) ланцюгів (мол. маса 53000–75000), які утворюють тетрамер (L2H2) за допомогою дисульфідних зв’язків. Кожний ланцюг розділений (може бути, декілька умовно) на специфічні домени, або ділянки, що мають певне структурне й функціональне значення. Половину легкого ланцюга, що включає карбоксильний кінець, називають константною областю (CL), a N-кінцеву половину легкого ланцюга – варіабельною областю (VL). Приблизно четверту частину важкого ланцюга, що включає N-кінець, відносять до варіабельної області Н-ланцюга (VH), інша частина його – це константні області (СН1, СН2, СН3). Ділянка імуноглобуліну, що зв’язується зі специфічним антигеном, формується N-кінцевими варіабельними областями легких і важких ланцюгів, тобто VH- та VL-доменами. Кожний з 5 класів антитіл має свій клас Н-ланцюгів: α, δ, ε, γ й μ відповідно. Молекули IgA містять α-ланцюги, молекули IgG – γ-ланцюги й т.д. Крім того, є ряд підкласів імуноглобулінів IgG та IgA. Наприклад, у людини існує 4 підкласа IgG: IgG1, IgG2, IgG3 й IgG4, що містять важкі ланцюги γ1, γ2, γ3 й γ4 відповідно. Різні Н-ланцюги придають шарнірним ділянкам і «хвостовим» областям антитіл різну конформацію й визначають характерні властивості кожного класу й підкласу. У клінічній практиці зустрічаються стани, що характеризуються зміною як загальної кількості білків плазми крові, так і процентного співвідношення окремих білкових фракцій.

*Гіперпротеїнемія* – збільшення загального вмісту білків плазми. Діарея в дітей, блювота при непрохідності верхнього відділу тонкої кишки, великі опіки можуть сприяти підвищенню концентрації білків у плазмі крові. Інакше кажучи, втрата води організмом, а отже, і плазмою призводить до підвищення концентрації білка в крові (відносна гіперпротеїнемія). При ряді патологічних станів може спостерігатися абсолютна гіперпротеїнемія, обумовлена збільшенням рівня γ-глобулінів: наприклад, гіперпротеїнемія в результаті інфекційного або токсичного роздратування системи макрофагів; гіперпротеїнемія при мієломній хворобі.

У сироватці крові хворих мієломною хворобою виявляються специфічні «мієломні» білки. Поява в плазмі крові білків, які не існують в нормальних умовах, прийнято називати *парапротеїнемією*. Нерідко при цьому захворюванні вміст білків у плазмі досягає 100–160 г/л. Иноді при мієломній хворобі аномальні білки плазми долають нирковий бар’єр і з’являються в сечі. Ці білки, що являють собою легкі ланцюги імуноглобулінів, отримали назву білків Бенс-Джонса. Явища парапротеїнемії можна спостерігати й при макроглобулінемії Вальденстрема. Для цієї хвороби характерна поява в плазмі крові білків з великою молекулярною масою (1000000–1600000); вміст макроглобулінів може досягати 80% від загальної кількості білка, яка становить у цьому випадку 150–160 г/л.

*Гіпопротеїнемія*, або зменшення загальної кількості білка в плазмі крові, спостерігається головним чином при зниженні рівня альбумінів. Виражена гіпопротеїнемія – постійний та патогенетично важливий симптом нефротичного синдрому. Вміст загального білка знижується до 30–40 г/л. Гіпопротеїнемія спостерігається також при ураженні печінкових клітин (гостра атрофія печінки, токсичний гепатит та інш.). Крім того, гіпопротеїнемія може виникнути при різко збільшеній проникливості стінок капілярів, при білковій недостатності (ураження травного тракту, карцинома й інш.), у людей старечого віку й при патологічних станах, що супроводжуються пригніченням білкового синтезу й активацією розпаду тканинних білків (голодування; виснажливі інфекційні хвороби; стан після тяжких травм, оперативних втручань; кахексія при злоякісних новоутвореннях). Отже, можна вважати, що гіперпротеїнемія, як правило, пов’язана з гіперглобулінемією, а гіпопротеїнемія – з гіпоальбумінемією.

При багатьох захворюваннях дуже часто змінюється процентне співвідношення окремих білкових фракцій, хоча загальний вміст білка в сироватці крові залишається в межах норми. Такий стан несе назву «*диспротеїнемія*». Протягом багатьох хвороб, пов’язаних загальним запаленням (інфекційні захворювання, ревматизм та інш.), відмічається декілька стадій, що, безсумнівно позначається й на білковому спектрі крові. α- й β-Глобулінові фракції білків сироватки крові містять ліпопротеїни й глікопротеїни. Підвищений вміст глікопротеїнів у плазмі або сироватці крові спостерігається при туберкульозі, плеврітах, пневмоніях, гострому ревматизмі, гломерулонефрітах, нефротичному синдромі, діабеті, інфаркті міокарда (ІМ), подагрі, а також при гострому й хронічному лейкозах, мієломі, лімфосаркомі й деяких інших хворобах. У хворого ревматизмом збільшення вмісту глікопротеїнів у сироватці відповідає тяжкості захворювання. Це пояснюється, на думку ряда дослідників, деполімерізацією основної речовини сполучної тканини, що призводить до надходження глікопротеїнів у кров.

*Ліпопротеїни* (ЛП) плазми крові. ЛП – це високомолекулярні водорозчинні частинки, що являють собою комплекс білків і ліпідів. У цьому комплексі білки разом з полярними ліпідами формують поверхневий гідрофільний шар, який оточує й захищає внутрішню гідрофобну ліпідну сферу від водного середовища й забезпечує транспорт ліпідів у кров’яному руслі й їх доставку в органи й тканини. Плазмові ЛП – це складні комплексні сполуки, що мають характерну будову: усередині ліпопротеїнової частинки знаходиться жирова крапля (ядро), яка містить неполярні ліпіди (тригліцериди, етерифікований холестерин); жирова крапля оточена оболонкою, у склад якої входять фосфоліпіди, білок і вільний холестерин. Товщина зовнішньої оболонки ліпопротеиїової частинки складає 2,1–2,2 нм, що відповідає половині товщини ліпідного бішару клітинних мембран. Це дозволило зробити висновок, що в плазмових ЛП зовнішня оболонка, на відміну від клітинних мембран, містить ліпідний моношар. Фосфоліпіди, а також неетерифікований холестерин розташовані в зовнішній оболонці таким чином, що полярні групи фіксовані назовні, а гідрофобні жирно-кислотні «хвісти» – усередину частинки, причому якась частина цих «хвостів» навіть занурена в ліпідне ядро. Отже, плазмові ЛП являють собою складні надмолекулярні комплекси, в яких хімічні зв’язки між компонентами комплексу носять нековалентний характер. Тому стосоно до них замість слова «молекула» вживають вираз «частинка».

Розрізняють такі транспортні форми ЛП плазми: хіломікрони (ХМ) (1–2,5 г/л) – основна транспортна форма триацилгліцеролів екзогенного походження; ЛП дуже низької щільності (ЛПДНЩ), або пре-β-ЛП (1,3–2,0 г/л) – містять значну кількість триацилгліцеролів, а також фосфоліпіди й холестерин; ЛП низької щільності (ЛПНЩ), або β-ЛП (2,1–4,0 г/л) – основна транспортна форма холестерину; зростання концентрації в крові ЛПНЩ сприяє проникненню холестерину в ендотелій і утворенню атеросклеротичної бляшки, що є фактором ризику розвитку атеросклерозу; ЛП високої щільності (ЛПВЩ), або α-ЛП (0,2–0,25 г/л) – містять значну кількість фосфоліпідів, а також холестерин і триацилгліцероли; ЛПВЩ розглядаються як “антиатерогенні” ЛП, що сприяють виходу холестерину із судинної стінки.

*Дисліпопротеїнемією* (ДЛП) називають зміни у вмісті ЛП у плазмі (сироватці) крові: підвищення, зниження або практично повна відсутність. Сюда ж відносять випадки появи в крові незвичайних або патологічних ЛП. Таким чином, поняття «ДЛП» охоплює всі різновиди зміни рівня ЛП у крові. Більш вузьким є термін «гіперліпопротеїнемія» (ГЛП), який віддзеркалює збільшення якогось класу або класів ЛП у крові й свідчить про серйозні зміни ліпідного обміну, найчастіше пов’язані з певними генетичними порушеннями.

Згідно Всесвітньої організації охорони здоров’я, розрізняють наступні типи ГЛП. Тип I – *гіперхіломікронемія.* Основні зміни в ліпопротеїнограмі такі: високий вміст ХМ, нормальний або трохи підвищений вміст ЛПДНЩ; різко підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові. Клінічно цей стан проявляється ксантоматозом.

Тип II ділять на два підтипа: *тип IIа – гіпер-β-ліпопротеїнемія* з характерним високим вмістом у крові ЛПНЩ і *тип IIб – гіпер-β-ліпопротеїнемія* з високим вмістом одночасно двох класів ЛП (ЛПНЩ, ЛПДНЩ). При типі II відмічається високий, а в деяких випадках дуже високий вміст холестерину в плазмі крові. Рівень тригліцеридів у крові може бути або нормальним (тип IIа), або підвищеним (тип IIб). Клінічно проявляється атеросклеротичними порушенниями, нерідко розвивається ішемічна хвороба серця (ІХС).

*Тип III – дис-β-ліпопротеїнемія.* У сироватці крові з’вляються ЛП з незвичайно високим вмістом холестерину й високою електрофоретичною рухливістю («флотуючі» β-ЛП). Вони накопичуються в крові внаслідок порушення перетворення ЛПДНЩ у ЛПНЩ. Цей тип ГЛП часто поєднується з різними проявами атеросклерозу, у тому числі з ІХС та ураженням судин ніг.

*Тип IV – гіперпре-β-ліпопротеїнемія*. Характерні підвищення рівня ЛПДНЩ, нормальний вміст ЛПНЩ, відсутність ХМ; збільшення рівня тригліцеридів при нормальному або злегка підвищеному рівні холестерину. Клінічно цей тип поєднується з діабетом, ожирінням, ІХС.

*Тип V – гіперпре-β-ліпопротеїнемія й гіперхіломікронемія.* Спостерігаються підвищення рівня ЛПДНЩ, наявність ХМ. Клінічно проявляється ксантоматозом, іноді поєднується з прихованим діабетом. ІХС при даному типі ГЛП не спостерігається.

Встановлено, що у хворих ІХС вміст α-ліпопротеїнового холестерину нижче, ніж в осіб без ознак ІХС. Холестерин ЛПВЩ як «провісник» ІХС виявився в 8 разів чутливіше, ніж холестерин ЛПНЩ. Запропоновано в якості «провісника» розраховувати так званий холестериновий коефіцієнт атерогенності, що представляє собою відношення рівня холестерину ЛПНЩ і ЛПДНЩ до вмісту холестерину ЛПВЩ. У клініці дуже зручно розраховувати цей коефіцієнт на підставі визначення рівня загального холестерину й холестерину ЛПВЩ. Чим вище цей коефіцієнт (у здорових осіб він не перевищує 3), тим вище небезпека розвитку (і наявності) ІХС.

**Окремі найбільше вивчені й цікаві в клінічному відношенні білки плазми.** *Гаптоглобін* входить у склад глобулінової фракції. Цей білок володіє здатністю з’єднуватися з гемоглобіном. Гаптоглобін, що утворився, – гемоглобіновий комплекс може поглинатися системою макрофагів, при цьому попереджається втрата заліза, що входить до складу гемоглобіну як при фізіологічному, так і при патологічному його звільненні з еритроцитів. Методом електрофорезу виявлені 3 групи гаптоглобінів: Нр 1–1, Нр 2–1 і Нр 2–2. Встановлено, що є зв’язок між спадкуванням типів гаптоглобінів і резус-антитілами.

*Інгібітори трипсину* виявляються при електрофорезі білків плазми крові в зоні α1- та α2-глобулінів; вони здатні інгібувати трипсин та інші протеолітичні ферменти. У нормі вміст цих білків складає 2,0–2,5 г/л, але при запальних процесах в організмі, вагітності й ряді інших станів вміст білків-інгібіторів протеолітичних ферментів збільшується.

*Трансферин* відноситься до β-глобулінів і володіє здатністю з’єднуватися з залізом. Комплекс трансферину з залізом пофарбований в оранжевий колір. У цьому комплексі залізо знаходиться в трьохвалентній формі. Концентрація трансферину в сироватці крові складає біля 200–400 мг% (23–45 мкмоль/л). У нормі тільки 1/3 трансферину насичена залізом. Отож, є певний резерв трансферину, здатного зв’язувати залізо. Трансферин у різних людей може належати до різних типів. Виявлено 19 типів трансферинів, що розрізняються за величиною заряду білкової молекули, її амінокислотним складом і числом молекул сіалових кислот, пов’язаних з білком. Виявлення різних типів трансферинів пов’язують зі спадковими особливостями.

*Церулоплазмін* має голубуватий колір, обумовлений наявністю в його складі 0,32% міді; володіє слабкою каталітичною активністю, окислюючи аскорбінову кислоту, адреналін, діоксифенілаланін і деякі інші сполуки. Концентрація церулоплазміну в сировватці крові в нормі 25–43 мг% (1,7–2,9 мкмоль/л). При гепатоцеребральній дистрофії (хвороба Вільсона–Коновалова) вміст церулоплазміну в сироватці крові значно знижено, а концентрація міді в сечі висока. Зниження рівня церулоплазміну відмічається також при мальабсорбції, нефрозі, дефіциті міді, що виникає при парентеральному харчуванні. Вміст церулоплазміну підвищено при вагітності, гіпертиреозі, інфекції, апластичній анемії, гострому лейкозі, лімфогранулематозі, цирозі печінки.

*С-реактивний білок* отримав свою назву в результаті здібності вступати в реакцію преципітації з С-полісахаридом пневмококів. У сироватці крові здорового організму С-реактивний білок відсутній, але виявляється при багатьох патологічних станах, що супроводжуються запаленням і некрозом тканин. З’являється С-реактивний білок у гострий період хвороби, тому його інколи називають білком «гострої фази». З переходом у хронічну фазу захворювання С-реактивний білок зникає з крові й знов з’являється при загостренні процесу. При електрофорезі білок переміщується разом з α2глобулінами.

*Кріоглобулін* у сироватці крові здорових людей також відсутній та з’являється в ній при патологічних станах. Відмітна властивість цього білка – здатність випадати в осад або желатинізуватися при температурі нижче 37°С. При електрофорезі кріоглобулін найчастіше переміщується разом з γ-глобулінами. Кріоглобулін можна виявити в сироватці крові при мієломі, нефрозі, цирозі печінки, ревматизмі, лімфосаркомі, лейкозах та інших хворобах. У даний час установлено, що один із кріоглобулінів ідентичний білку фібронектину, пов’язаному з поверхнею фібробластів. Останній був виділений як в мономерній (мол. маса 220000), так і в дімерній формах. Даний білок широко поширений в сполучній тканині.

*Інтерферон* – специфічний білок, який синтезується в клітинах організму у відповідь на вплив вірусів. Цей білок володіє здатністю гнітити розмноження вірусів у клітинах, але не руйнує вже наявні вірусні частинки. Інтерферон, що утворився в клітинах, легко виходить у кров’яне русло й звідти проникає в тканини й клітини. Інтерферон володіє специфічністю, хоча й не абсолютною. Наприклад, інтерферон мавп гнітить розмноження віруса в культурі клітин людини. Захисна дія інтерферону в значному ступені залежить від співвідношення між швидкостями поширення віруса й інтерферону в крові й тканинах.

*α2-Макроглобулін* – білок α2-глобулінової фракції, універсальний сироватковий інгібітор протеїназ, вміст якого в крові найвищий, порівняно з іншими протеїназними інгібіторами, складаючи в середньому 2,5 г/л. α2-Макроглобулін є глікопротеїном з молекулярною масою 725 кД. Інгібіторна активність α2-макроглобуліну виявляється відносно більшості природних протеїназ усіх чотирьох каталітичних класів: серинових, тіолових, карбокси- та металопротеїназ. У комплексі з цим інгібітором протеїнази втрачають каталітичну активність щодо високомолекулярних білків, але зберігають здатність гідролізувати низькомолекулярні пептиди. Біологічна роль α2-макроглобуліну полягає в регуляції систем тканинного протеолізу, які мають важливе значення в таких фізіологічних та патологічних процесах, як згортання крові, фібриноліз, процеси імунітету, функціонування системи комплементу, реакції запалення, регуляція судинного тонусу (кінінова та ренін-ангіотензинова системи).

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

**Ферменти плазми (сироватки) крові.** Ферменти, які виявляються в нормі в плазмі або сироватці крові, умовно ділять на 3 групи: секреторні, індикаторні й екскреторні. *Секреторні* *ферменти*, синтезуючись у печінці, у нормі виділяються в плазму крові, де грають певну фізіологічну роль. Типовими представниками даної групи є ферменти, що прймають участь у процесі згортання крові, і сироваткова холінестераза. *Індикаторні (клітинні) ферменти* потрапляють у кров із тканин, де вони виконують певні внутрішньоклітинні функції. Одні з них знаходяться головним чином у цитозолі клітини (лактатдегідрогеназа (ЛДГ), альдолаза), інші – у мітохондріях (глутаматдегідрогеназа), треті – у лізосомах (β-глюкуронідаза, кисла фосфатаза) та інш. Більша частина індикаторних ферментів у сироватці крові виявляється в нормі лише в слідових кількостях. При ураженні тих чи інших тканин ферменти з клітин «вимиваються» в кров; їх активність у сироватці різко зростає, будучи індикатором ступеню й глибини пошкодження цих тканин. *Екскреторні ферменти* синтезуються головним чином у печінці (лейцинамінопептидаза, лужна фосфатаза й інш.). У фізіологічних умовах ці ферменти в основному виділяються з жовчю. При багатьох патологічних процесах виділення екскреторних ферментів з жовчю порушується, а активність у плазмі крові підвищується. Особливий інтерес для клініки представляє дослідження активності індикаторних ферментів у сироватці крові, так як за появи в плазмі або сироватці крові ряда тканинних ферментів у підвищених кількостях можна судити про функціональний стан та ураження різних органів (наприклад, печінки, серцевої й скелетної мускулатури). При гострому ІМ особливо важливо досліджувати активність креатинкінази, аспартатамінотрансферази, ЛДГ та оксибутіратдегідрогенази. При захворюваннях печінки, зокрема при вірусному гепатиті (хвороба Боткіна), у сироватці крові значно збільшується активність аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази, сорбітолдегідрогенази, глутаматдегідрогенази й деяких інших ферментів. Більшість ферментів, що містяться в печінці, присутні й в інших органах тканин. Однак відомі ферменти, які більш або менш специфічні для печінкової тканини. До таких ферментів, зокрема, відноситься γ-глутамілтранспептидаза, або γ-глутамілтрансфераза (ГГТ). Даний фермент – високочутливий індикатор при захворюваннях печінки. Підвищення активності ГГТ відмічається при гострому інфекційному або токсичному гепатиті, цирозі печінки, внутрішньопечінковій або позапечінковій закупорці жовчних шляхів, первинному або метастатичному пухлинному ураженні печінки, алкогольному ураженні печінки. Іноді підвищення активності ГГТ спостерігається при застійній серцевій недостатності, рідко – після ІМ, при панкреатитах, пухлинах підшлункової залози. Органоспецифічними ферментами для печінки вважається також гістидаза, сорбітолдегідрогеназа, аргіназа й орнітинкарбамоїлтрансфераза. Зміна активності цих ферментів у сироватці крові свідчить про ураження печінкової тканини. У даний час особливо важливим лабораторним тестом стало дослідження активності ізоферментів у сироватці крові, зокрема ізоферментів ЛДГ. Відомо, що в серцевому м’язі найбільшою активністю володіють ізоферменти ЛДГ1 і ЛДГ2, а в тканині печінки – ЛДГ4 и ЛДГ5. Встановлено, що у хворих з гострим ІМ у сироватці крові різко підвищується активність ізоферментів ЛДГ1 і почасти ЛДГ2. Ізоферментний спектр ЛДГ у сироватці крові при ІМ нагадує ізоферментний спектр серцевого м’яза. Напроти, при паренхіматозному гепатиті в сироватці крові значно зростає активність ізоферментів ЛДГ4 й ЛДГ5. Діагностичне значення має також дослідження активності ізоферментів креатинкінази в сироватці крові. Існує принаймні 3 ізофермента креатинкінази: ВВ, ММ і MB. У мозковій тканині в основному присутній ізофермент ВВ (від англ. brain – мозок), у скелетній мускулатурі – ММ-форма (від англ. muscle – м’яз). Серце містить гібридну МВ-форму, а також ММ-форму. Ізоферменти креатинкінази особливо важливо досліджувати при гострому ІМ, так як МВ-форма в значній кількості міститься практично тільки в серцевому м’язі. Підвищення активності МВ-форми в сироватці крові свідчить про ураження саме серцевого м’яза. Зростання активності ферментів сироватки крові при багатьох патологічних процесах пояснюється перш за все двома причинами: 1) виходом у кров’яне русло ферментів із ушкоджених ділянок органів або тканин на тлі триваючого їх біосинтезу в ушкоджених тканинах; 2) одночасним підвищенням каталітичної активності деяких ферментів, що переходять у кров. Можливо, що підвищення активності ферментів при «поломці» механізмів внутрішньоклітинної регуляції обміну речовин пов’язано з припиненням дії відповідних регуляторів та інгібіторів ферментів, зміною під впливом різних факторів будови й структури макромолекул ферментів.

*Калікреїн-кінінова система.* Кініни – низькомолекулярні пептиди, що містяться в крові та інших біологічних рідинах і тканинах, беручи участь у регуляції судинного тонусу (розширення судин), процесів мікроциркуляції, запаленні, алергічних реакціях. Основними кінінами крові є нонапептид брадикінін (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) і калідин (лізилбрадикінін) (Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg). Кініни синтезуються з білків кініногенів за участю протеїназ калікреїнів, що вирізають у молекулах кініногенів специфічні нона- або декапептидні фрагменти. У свою чергу, калікреїн плазми крові знаходиться в неактивному стані у формі прекалікреїну, який перетворюється в активний фермент за участю серинової протеїнази – фактора ХII згортальної системи крові. Період напівжиття кінінів плазми крові незначний (20–30 с). Руйнування кінінів здійснюється за рахунок дії ферментів кініназ, що розщеплюють пептидні зв’язки в молекулах кінінів, спричиняючи втрату їх біологічної активності. Кініни розслаблюють гладенькі м’язи кровоносних судин, спричиняючи зниження кров’яного тиску, а також розширення судин мікроциркуляторного русла в ділянках запалення. Брадикінін є найбільш потужною судинодилятуючою речовиною в організмі. Крім того, внутрішньотканинне утворення кінінів у зоні запалення спричиняє підвищення проникності судинних стінок, почуття болю. У зв’язку із значною роллю кінінів у патогенезі запальних процесів, у клінічній практиці широко застосовуються лікарські засоби, що є інгібіторами кініноутворення (Контрикал, Гордокс тощо).

**Небілкові органічні сполуки плазми крові.** *Азотовмісні сполуки*. Органічний азот біохімічних сполук, що його можна визначити в надосадовій рідині після осадження білків плазми або сироватки крові, отримав у клінічній біохімії назву *залишкового*, або *небілкового*, або *рест-азоту*. Цей небілковий азот складається з азоту таких кінцевих продуктів білкового й нуклеїнового катаболізму, як сечовина, амінокислоти, вільні нуклеотиди, сечова кислота, креатин, креатинін і деякі інші сполуки. Загальна концентрація залишкового азоту в цільній крові й в плазмі крові здорових людей майже однакова й становить у крові 20–40 мг% (0,2–0,4 г/л; 15–25 ммоль/л). Небілковий азот крові включає азот сечовини (50% від загальної кількості небілкового азоту), амінокислот (25%), ерготіонеїна (8%), сечової кислоти (4%), креатину (5%), креатиніну (2,5%), аміаку й індикану (0,5%) та інших небілкових речовин, що містять азот (поліпептиди, нуклеотиди, нуклеозиди, глутатіон, білірубін, холін, гістамін та інш.). Таким чином, до складу небілкового азоту входить головним чином азот кінцевих продуктів обміну простих і складних білків. У здорової людини коливання у вмісті небілкового (залишкового) азоту крові незначні й в основному залежать від кількості білків, що надходять з їжею. При ряді патологічних станів рівень небілкового азоту в крові підвищуєься, зокрема за рахунок зростання азоту сечовини, спостерігається найбільш часто за умови порушення азотовидільної функції нирок, що має місце при гострій або хронічній нирковій недостатності. Цей стан носить назву *азотемії*. Азотемії в залежності від причин, що їх викликають, підрозділяються на ретенційну й продукційну.

*Ретенційна* *азотемія* розвивається в результаті недостатнього виділення з сечою азотовмісних продуктів при нормальному надходженні їх у кров’яне русло. Вона в свою чергу може бути нирковою й позанирковою. При нирковій ретенційній азотемії концентрація залишкового азоту в крові збільшується внаслідок ослаблення очисної (екскреторної) функції нирок. Різке підвищення вмісту залишкового азоту відбувається в основному за рахунок сечовини. У цих випадках на частку азоту сечовини припадає 90% небілкового азоту крові замість 50% у нормі. Позаниркова ретенційна азотемія може винукнити в результаті тяжкої недостатності кровообігу, зниження артеріального тиску й зменшення ниркового кровотоку. Нерідко позаниркова ретенційна азотемія є результатом наявності перешкоди відтоку сечі після її утворення в нирках.

*Продукциійна азотемія* розвивається при надлишковому надходженні азотовмісних продуктів у кров, як наслідок посиленого розпаду тканинних білків при великих запаленнях, пораненнях, опіках, кахексії й інш. Нерідко спостерігаються азотемії змішаного типу.

У кількісному відношенні головним кінцевим продуктом обміну білків в організмі є сечовина. Прийнято вважати, що сечовина в 18 разів менш токсична, ніж інші азотисті речовини. При гострій нирковій недостатності концентрація сечовини в крові досягає 50–83 ммоль/л (норма 3,3–6,6 ммоль/л). Зростання вмісту сечовини в крові до 16–20 ммоль/л (у розрахунку на азот сечовини) є ознакою порушення функції нирок середньої тяжкості, до 35 ммоль/л – тяжким і понад 50 ммоль/л – дуже тяжким порушенням з несприятливим прогнозом. Іноді визначають відношення азоту сечовини крові до залишкового азоту крові (у процентах): Азот сечовини / Залишковий азот · 100. У нормі це відношення менше 48%. При нирковій недостатності воно підвищується й може досягати 90%, а при порушенні сечовиноутворюючої функції печінки знижується (нижче 45%).

До важливих небілкових азотистых речовин крові відноситься також сечова кислота. У людини сечова кислота є кінцевим продуктом обміну пуринових основ. У нормі концентрація сечової кислоти в цільній крові становить 0,18–0,24 ммоль/л (у сироватці крові – біля 0,29 ммоль/л). Підвищення вмісту сечової кислоти в крові (гіперурікемія) – головний симптом подагри. При подагрі рівень сечової кислоти в сироватці крові зростає до 0,5–0,9 ммоль/л і навіть до 1,1 ммоль/л. У склад залишкового азоту входить також азот амінокислот і поліпептидів. У крові постійно міститься деяка кількість вільних амінокислот. Частина з них екзогенного походження, тобто попадає в кров із травного тракту, інша частина амінокислот утворюється в результаті розпаду білків тканин. Майже п’яту частину амінокислот, що містяться в плазмі, складають глутамінова кислота й глутамін. Вміст вільних амінокислот у сироватці й плазмі крові практично однаковий, але відрізняється від рівня їх в еритроцитах. У нормі відношення концентрації азоту амінокислот в еритроцитах до вмісту азоту амінокислот у плазмі коливається від 1,52 до 1,82. Це відношення відрізняється великою постійністю, і тільки при деяких захворюваннях спостерігається його відхилення від норми.

Сумарне визначення рівня пептидів у крові проводять порівняно рідко. Слід пам’ятати, що багато пептидів крові є біологічно активними сполуками й їх визначенняе представляє значний клінічний інтерес. До таких сполук відносяться кінини.

**Безазотисті органічні компоненти крові.** У групу безазотистих органічних речовин крові входять вуглеводи, жири, ліпіди, органічні кислоти, що є метаболітами обміну речовин (молочна, піровиноградна, ацетооцтова кислоти, метаболіти трикарбонового циклу). Усі ці сполуки є або продуктами проміжного обміну вуглеводів і жирів, або грають роль поживних речовин. У клініці велике значення придають кількісному визначенню різних безазотистих органічних речовин у крові.

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

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

Найбільшу кількість серед ліпідів плазми крові становлять сполуки таких класів: тригліцериди – 0,5–1,9 г/л; фосфоліпіди – 1,1–2,75 г/л; холестерин загальний – 1,5–2,6 г/л; холестерин етерифікований – 1,0–2,1 г/л; жирні кислоти (неетерифіковані) – 0,08–0,2 г/л. Ліпіди, як гідрофобні сполуки, не здатні знаходитися у вільному (розчинному) стані в плазмі крові, яка з фізико-хімічної точки зору є водно-сольовим розчином. Стабілізаторами ліпідів плазми є спеціальні білки (апопротеїни, або аполіпопротеїни), що сприяють утворенню ліпопротеїнових міцел, у складі яких різні класи ліпідів можуть транспортуватися кров’ю (див. раніше).

*Електролітний склад плазми крові.* Відомо, що загальний вміст води в організмі людини складає 60–65% від маси тіла, тобто приблизно 40–45 л (якщо маса тіла 70 кг); 2/3 загальної кількості води приходиться на внутрішньоклітинну рідину, 1/3 – нa позаклітинну. Частина позаклітинної води знаходиться в судинному руслі (5% від маси тіла), більша частина – позасудинного русла – це проміжна (інтерстиціальна), або тканинна, рідина (15% від маси тіла). Крім того, розрізняють «вільну воду», що складає основу внутрішньо- й позаклітинної рідини, й воду, пов’язану з різними сполуками («зв’язана вода»).

Розподіл електролітів у рідких середовищах організму дуже специфічний за своїм кількісним та якісним складом. Із катіонів плазми натрій займає ведуче місто й складає 93% від усієї їх кількості. Серед аніонів слід виділити поперед усього хлор і бікарбонат. Сума аніонів і катіонів практично однакова, тобто вся система електронейтральна.

*Натрій.* Це основний осмотично активний іон позаклітинного простору. У плазмі крові концентрація іонів Na+ приблизно у 8 разів вище (132–150 ммоль/л), ніж в еритроцитах. При гіпернатріємії, як правило, розвивається синдром, обумовлений гіпергідратацією організму. Накопичення натрію в плазмі крові спострігається при особливому захворюванні нирок, так званому паренхіматозному нефриті, у хворих з вродженою серцевою недостатністю, при первинному й вторинному гіперальдостеронізмі. Гіпонатріємія супроводжується дегідратацією організму. Корекція натрієвого обміну досягається введенням розчинів хлориду натрію з розрахунком дефіциту його в позаклітиннному просторі й клітині.

*Калій.* Концентрація іонів К+ в плазмі коливається від 3,8 до 5,4 ммоль/л; в еритроцитах його приблизно в 20 разів більше. Рівень калію в клітинах значно вище, ніж у позаклітинному просторі, тому при захворюваннях, які супроводжуються посиленим клітинним розпадом або гемолізом, вміст калію в сироватці крові збільшується. Гіперкаліємія спостерігається при гострій нирковій недостатності й гіпофункції коркової речовини наднирників. Недолік альдостерону призводить до посилення виділення з сечею натрію й води й затримці в організмі калію. При посиленій продукції альдостерону корковою речовиною наднирників виникає гіпокаліємія, при цьому збільшується виділення калію з сечею, яке поєднується з затримкою натрію в тканинах. Гіпокаліємія, що розвивається, викликає тяжкі порушення в роботі серця, про що свідчать дані електрокардіограми. Зниження вмісту калію в сироватці відмічається іноді при введенні великих доз гормонів коркової речовини наднирників з лікувальною метою.

*Кальцій.* В еритроцитах виявляються сліди кальцію, у той час як у плазмі вміст його складає 2,25–2,80 ммоль/л. Розрізняють декілька фракцій кальцію: іонізований кальцій, кальцій неіонізований, але здатний до діалізу, і що не діалізується (не діфундується), пов’язаний з білками кальцій. Кальцій приймає активну участь у процесах нервово-м’язової збудливості (як антагоніст іонів К+), м’язового скорочення, згортання крові, утворює структурну основу кісткового скелету, впливає на проникність клітинних мембран і т.д. Виразне підвищення рівня кальцію в плазмі крові спостерігається при розвитку пухлин у кістках, гіперплазії або аденомі паращитовидних залоз. У таких випадках кальцій надходить до плазми з кісток, які стають ламкими. Важливе діагностичне значення має визначення рівня кальцію при гіпокалъціємії. Стан гіпокальціємії спостерігається при гіпопаратиреозі. Порушення функції паращитовидних залоз призводить до різкого зниження вмісту іонізованого кальцію в крові, що може супроводжуватися судомними нападами (тетанія). Зниження концентрації кальцію в плазмі відмічають також при рахіті, спру, обтураційній жовтяниці, нефрозах і гломерулонефритах.

*Магній.* В організмі магній локалізується в основному всередині клітини – 15 ммоль / на 1 кг маси тіла; концентрація магнію в плазмі 0,8–1,5 ммоль/л, в еритроцитах – 2,4–2,8 ммоль/л. М’язова тканина містить магнію в 10 разів більше, ніж плазма крові. Рівень магнію в плазмі навіть при значних його втратах тривалий час може залишатися стабільним, поповнюючись з м’язового депо.

*Фосфор.* У клініці при дослідженні крові розрізняють наступні фракції фосфору: загальний фосфат, кислоторозчинний фосфат, ліпоїдний фосфат і неорганічний фосфат. Для клінічних цілей частіше визначають вміст неорганічного фосфату в плазмі (сироватці) крові. Рівень неорганічного фосфату в плазмі крові підвищується при гіпопаратиреозі, гіпервітамінозі D, прийомі тироксину, УФ-випромінюванні організму, жовтій дистрофії печінки, мієломі, лейкозах і т.д. Гіпофосфатемія (зниження вмісту фосфору в плазмі) особливо характерна для рахіту. Дуже важливо, що зниження рівня неорганічного фосфату в плазмі крові відмічається на ранніх стадіях розвитку рахіту, коли клінічні симптоми недостатньо виражені. Гіпофосфатемія спостерігається також при введенні інсуліну, гіперпаратиреозі, остеомаляції, спру й деяких інших захворюваннях.

*Залізо.* У цільній крові залізо міститься в основному в еритроцитах (біля 18,5 ммоль/л), у плазмі концентрація його складає в середньому 0,02 ммоль/л. Щоденно в процесі розпаду гемоглобіну еритроцитів у селезінці й печінці звільнюється біля 25 мг заліза й стільки ж використовується при синтезі гемоглобіну в клітинах кровотворних тканин. У кістковому мозку (основна еритропоетична тканина людини) є лабільний запас заліза, що перевищує в 5 разів добову потребу в залізі. Значно більший запас заліза в печінці й селезінці (біля 1000 мг, тобто 40-добовий запас). Підвищення вмісту заліза в плазмі крові спостерігається при ослабленні синтезу гемоглобіну або посиленому розпаді еритроцитів. При анемії різного походження потреба в залізі й всмоктування його в кишечнику різко зростають. Відомо, що в дванадцятипалій кишці залізо всмоктується у формі двовалентного заліза. У клітинах слизової оболонки кишечника залізо поєднується з білком апоферитином та утворюється феритин. Припускають, що кількість заліза, що надходить із кишечника в кров, залежить від вмісту апоферитину в стінках кишечника. Подальший транспорт заліза з кишечника в кровотворні органи здійснюється у формі комплекса з білком плазми крові трансферрином. Залізо в цьому комплексі трьохвалентне. У кістковому мозку, печінці й селезінці залізо депонується у формі феритину – своєрідного резерву легкомобілізуємого заліза. Крім того, надлишок заліза може відкладатися в тканинах у вигляді добре відомого морфологам метаболічно інертного гемосидерину. Нестача заліза в організмі може викликати порушення останнього етапу синтезу гема – перетворення протопорфирину IX у гем. Як результат цього розвивається анемія, що супроводжується збільшенням вмісту порфиринів, зокрема протопорфирину IX, в еритроцитах.

*Мікроелементи.* Мінеральні речовини, що виявляються в тканинах, у тому числі в крові, у дуже невеликих кількостях (10–6–10–12%), отримали назву мікроелементів. До них відносять йод, мідь, цинк, кобальт, селен та інш. Більшість мікроелементів у крові знаходиться в пов’язаному з білками стані. Так, мідь плазми входить до складу церулоплазміну, цинк еритроцитів цілком пов’язаний з карбоангідразою (карбонат-дегідратаза), 65–70% йоду крові знаходиться в органічно пов’язаній формі – у вигляді тироксину. У крові тироксин міститься головним чином у пов’язаній з білками формі. Він складає комплекс переважно зі специфічним глобуліном, котрий зв’язує його й розташовується при електрофорезі сироваткових білків між двома фракціями α-глобуліну. Тому білок, що зв’язує тироксин, носить назву інтеральфаглобуліну.

*Кобальт,* що виявляється в крові, також знаходиться в білково-пов’язаній формі й лише частково як структурний компонент вітаміну В12.

Значна частина *селену* в крові входить у склад активного центру ферменту глутатіонпероксидази, а також пов’язана з іншими білками.

До основних неорганічних компонентів плазми відносяться також аніони бікарбонатів, хлоридів, фосфатів, сульфатів та йодидів.

**Клітини крові.** У людини в 1 мкл крові міститься 5•106 *еритроцитів* (червоні кров’яні клітини), які утворюються в кістковому мозку. Зрілі еритроцити людини й інших ссавців позбавлені ядра й майже цілком заповнені гемоглобіном. Середня тривалість життя цих клітин 125 днів. Руйнуються еритроцити в селезінці й печінці. Концентрація гемоглобіну в крові залежить від загальної кількості еритроцитів і вмісту в кожному з них гемоглобіну. Тому виділяють гіпо-, нормо- й гіперхромну анемію в залежності від того, чи спряжене падіння рівня гемоглобіну крові зі зменшенням або збільшенням його вмісту в одному еритроциті. Більшу частину гемоглобіну дорослої людини складає HbA1 (96–98% від загального вмісту гемоглобіну), у невеликій кількості присутні НbА2 (2–3%), а також HbF (менше 1%), якого багато в крові новонароджених. У деяких людей в крові виявляються генетично обумовлені аномальні гемоглобіни, всього описано більше 100 типів таких гемоглобінів. Поява в крові аномальних типів гемоглобіну нерідко призводить до виникнення характерних анемій, які отримали назву «гемоглобінопатії», або «гемоглобінози». Слід зауважити, що в еритроцитах інтенсивно протікають гліколіз і пентозофосфатний шлях. Вміст лейкоцитів в 1 мкл крові складає близько 7•103, тобто майже в 1000 разів менше, ніж еритроцитів.

*Лейкоцити* на відміну від еритроцитів є повноцінними клітинами з великим ядром і мітохондріями й високим вмістом нуклеїнових кислот. У них зосереджений весь глікоген крові, який служить джерелом енергії при нестачі кисню, наприклад, у вогнищах запалення. Лейкоцити представлені клітинами 3 типів: лімфоцитами (26% від загального числа лейкоцитів), моноцитами (7%) і поліморфно-ядерними лейкоцитами, або гранулоцитами (70%). При фарбуванні різними барвниками виявляються 3 типи гранулоцитів: нейтрофіли, еозинофіли й базофіли.

*Лімфоцити* продукуються в лімфатичній тканині, основна їх функція – утворення антитіл, зокрема імуноглобулінів. Моноцити вдвічі крупніше лімфоцитів; вони здатні перетравлювати клітини бактерій.

*Гранулоцити* утворюються в червоному кістковому мозку й виконують різні функції: наприклад, основна функція нейтрофилів – фагоцитоз.

Нарешті, у крові є кров’яні пластинки, або *тромбоцити*, які утворюються з цитоплазми мегакаріоцитів кісткового мозку. Тромбоцити не можуть вважатися повноцінними клітинами, оскільки не містять ядра, однак у них протікають усі основні біохімічні процеси: синтезується білок, здійснюється обмін вуглеводів і ліпідів, біологічне окислення, спряжене з фосфорилюванням, і т.д. Основна фізіологічна функція кров’яних пластинок – участь у процесі згортання крові.

**Буферні системи крові й кислотно-основна рівновага**

Постійність рН внутрішнього середовища організму обумовлена спільною дією буферних систем і низки фізіологічних механізмов. До останніх відносяться дихальна діяльність легенів і видільна функція нирок. Кислотно-основна рівновага (КОР) – відносна постійність реакції внутрішнього середовища організму, що кількісно характеризується або концентрацією водневих іонів (протонів), вираженої в молях на 1 л, або водневим показником – негативним десятичним логарифмом цієї концентрації – рН (power hydrogen – сила водню). «Перша лінія захисту» живих організмів, що перешкоджає змінам рН їх внутрішнього середовища, забезпечується буферними системами крові.

*Буферна система* являє собою спряжену кислотно-основну пару, що складається з акцептора й донора водневих іонів (протонів).

*Буферні системи крові.* Встановлено, що стану норми відповідає визначений діапазон коливань рН крові – від 7,37 до 7,44 з середньою величиною 7,40. Кров являє собою завись клітин у рідкому середовищу, тому її КОР підтрмується сумісною участю буферних систем плазми й клітин крові. Найважливішими буферними системами крові є бікарбонатна, фосфатна, білкова й найбільш потужна гемоглобінова.

*Бікарбонатна буферна система* – потужна й, мабуть, найбільш керована система позаклітинної рідини й крові. На частку бікарбонатного буфера припадає близько 10% всієї буферної ємності крові. Бікарбонатна система являє собою спряжену кислотно-основну пару, що складається з молекули вугільної кислоти Н2СО3, що виконує роль донора протона, і бікарбонат-іона НСО3–, що виконує роль акцептора протона: Н2СО3 <=> Н+ + НСО3–.

Для даної буферної системи величину рН у розчині можна виразити через константу дисоціації вугільної кислоти (рКН2СО3) і логарифм концентрації недисоційованих молекул Н2СО3 й іонів HCO3– : рН = рКН2СО3 + lg = [HCO3–] / [ Н2СО3].

Справжня концентрація недисоційованих молекул Н2СО3 в крові незначна й знаходиться в прямій залежності від концентрації розчинного вуглекислого газу (СО2 + Н2О <=> Н2СО3). Тому зручніше користуватися тим варіантом рівняння, в якому рКH2СО3 замінена «уявною» константою дисоціації Н2СО3, що враховує загальну концентрацію розчинного СО2 в крові: рН = рКН2СО3 + lg = [HCO3–] / [ СО2(р)], де K1 – «уявна» константа дисоціації Н2СО3; [СО2(р)] – концентрація розчинного СО2.

При нормальному значенні рН крові (7,4) концентрація іонів бікарбонату НСО3- в плазмі крові перевищує концентрацію СО2 приблизно в 20 разів. Бікарбонатна буферна система функціонує як ефективний регулятор в області рН 7,4.

Механізм дії даної системи полягає в тому, що при виділенні в кров відносно великих кількостей кислих продуктів водневі іони Н+ взаємодіють з іонами бікарбонату НСО3–, що призводить до утворення слабодисоціюючої вугільної кислоти Н2СО3. Наступне зниження концентрації Н2СО3 досягається в результаті прискореного виділення СО2 через легені в результаті їх гіпервентиляції (слід нагадати, що концентрація Н2СО3 в плазмі крові виначається тиском СО2 в альвеолярній газовій суміші).

Якщо в крові збільшується кількість основ, то вони, взаємодіють зі слабкою вугільною кислотою, утворюють іони бікарбонату й воду. При цьому не відбувається скільки-небудь помітних зсувів у величині рН. Крім того, для збереження нормального співвідношення між компонентами буферної системи в цьому випадку підключаються фізіологічні механізми регуляції КОР: відбувається затримка в плазмі крові деякої кількості СО2 в результаті гіповентиляції легень. Дана буферна система тісно пов’язана з гемоглобіновою системою.

*Фосфатна буферна система* являє собою спряжену кислотно-основну пару, що складається з іона Н2РО4– (донор протонів) та іона НРО42– (акцептор протонів): Н2РО4–  <=> Н+ + НРО42–

Роль кислоти в цій системі виконує однозаміщений фосфат NaH2PO4, а роль солі двозаміщений фосфат – Na2HPO4. Фосфатна буферна система складає всього лише 1% від буферної ємності крові. В інших тканинах ця система є однією з основних. Для фосфатної буферної системи справедливо наступне рівняння: рН = рКН2РО4 + lg = [НРО42–] / [Н2РО4–].

У позаклітинній рідині, у тому числі в крові, співвідношення [НРО42–]:[Н2РО4–] складає 4:1. Величина рКН2РО4– дорівнює 6,86. Буферна дія фосфатної системи заснована на можливості зв’язування водневих іонів іонами НРО42– з утворенням Н2РО4– (Н+ + НРО42– —> Н2РО4–), а також іонів ОН– з іонами Н2РО4– (ОН– + Н2РО4– —> HPO42– + H2O). Буферна пара (Н2РО4––НРО42–) здатна чинити вплив при змінах рН в інтервалеі від 6,1 до 7,7 і може забезпечувати певну буферну ємність внутрішньоклітинної рідини, величина рН якої в межах 6,9–7,4. У крові максимальна ємність фосфатного буферу проявляється поблизу значення рН 7,2. Фосфатний буфер у крові знаходиться в тісній взаємодії з бікарбонатною буферною системою. Органичні фосфати також володіють буферними властивостями, але потужність їх слабкіша, ніж неорганічного фосфатного буфера.

*Білкова буферна система* має менше значення для підтримання КОР у плазмі крові, ніж інші буферні системи. Білки утворюють буферну систему завдяки наявності кислотно-основних груп у молекулі білків: білок–Н+ (кислота, донор протонів) і білок (спряженя основа, акцептор протонів). Білкова буферна система плазми крові ефективна в області значень рН 7,2–7,4.

*Гемоглобінова буферна система* – найбільш потужна буферна система крові. Вона в 9 разів потужніше бікарбонатного буфера; на її частку припадає 75% від всієї буферної ємності крові. Участь гемоглобіну в регуляції рН крові пов’язана з його роллю в транспорті кисню й вуглекислого газу. Константа дисоціації кислотних груп гемоглобіну змінюється в залежності від його насичення киснем. При насиченні киснем гемоглобін стає більш сильною кислотою (ННbО2). Гемоглобін, віддаючи кисень, перетворюється в дуже слабку органічну кислоту (ННb). Отже, гемоглобінова буферна система складається з неіонізованого гемоглобіну ННb (слабка органічна кислота, донор протонів) і калієвої солі гемоглобіну КНb (спряжена основа, акцептор протонів). Точно так само може бути розглянута оксигемоглобінова буферна система. Система гемоглобіну й система оксигемоглобіну є системами, що взаємно перетворюються, й існують як єдине ціле. Буферні властивості гемоглобіну перш за все обумовлені можливістю взаємодії кислореагуючих сполук з калієвою сіллю гемоглобіну з утворенням еквівалентної кількості відповідної калійної солі кислоти й вільного гемоглобіну:

КНb + Н2СO3 —> КНСO3 + ННb.

Саме таким чином перетворення калійної солі гемоглобіну еритроцитів у вільний ННb з утворенням еквівалентної кількості бікарбонату забеспечує підтримання рН кровів у межах фізіологічно допустимих величин, неглядачи на надходження в венозну кров величезної кількості вуглекислого газу й інших кислореагуючих продуктів обміну. Гемоглобін (ННb), потрапляючи в капіляри легень, перетворюється в оксигемоглобін (ННbО2), що призводить до деякого підкислення крові, витіснення частини Н2СО3 з бікарбонатів і зниженню основного резерву крові. Перелічені буферні системи крові грають важливу роль у регуляції КОР. У цьому процесі, крім буферних систем крові, активну участь приймають також система дихання й сечовидільна система.

*Порушення КОР.* Якщо компенсаторні механізми організму не здатні запобігти зсувам концентрації водневих іонів, то порушується КОР. При цьому спостерігаються два протилежнх стани – *ацидоз* та *алкалоз*. При ацидозі концентрація водневих іонів у крові вище нормальних величин. Природно, при цьому рН зменшується. Зниження величини рН нижче 6,8 викликає смерть. У тих вирадках, коли концентрація водневих іонів у крові зменшується (відповідно значення рН зростає), настає стан алкалозу. Межа сумісності з життям – рН 8,0. У клініці практично такі величини рН, як 6,8 і 8,0, не зустрічаються. У залежності від механізмів розвитку порушень КОР виділяють дихальний та метаболічний ацидоз (або алкалоз).

*Дихальний ацидоз* виникає в результаті зменшення хвилинного об’єму дихання (наприклад, при бронхіальній астмі, набряку, емфіземі, ателектазі легень, асфіксії механічного порядку й т.д.). Усі ці захворювання ведуть до гіповентиляції й гіперкапнії, тобто підвищенню РCO2 артеріальної крові. Як наслідок збільшується вміст Н2СО3 в плазмі крові. Збільшення РCO2 призводить також до підвищення концентрації іонів НСО3– у плазмі за рахунок гемоглобінового буферного механізму. У хворих з гіповентиляцією легень може досить швидко розвинутися стан, що характеризується низьким значенням рН плазми, підвищенням концентрацій Н2СО3 й НСО3–. Це й є дихальний ацидоз. Одночасно зі зниженням рН крові підвищується виведення з сечею вільних і зв’язаних у формі амонійних солей кислот.

*Метаболічний ацидоз* – найбільш часта й тяжка форма порушень КОР. Він обумовлений накопиченням у тканинах і крові органічних кислот. Цей вид ацидозу пов’язаний з порушенням обміну речовин. Метаболічний ацидоз можливий при діабеті, голодуванні, лихоманці, захворюваннях травного тракту, шоці (кардіогенному, травматичному, опіковому й інш.). Особливо явно метаболічний ацидоз проявляється у хворих тяжкою формою діабету й не отримуючих інсулін. Збільшення кислотності обумовлено надходженням у кров великих кількостей кетонових тіл. У відповідь на постійне вироблення кетонових тіл (β-оксимасляної й ацетооцтової кислот) в організмі компенсаторно знижується концентрація Н2СО3 – донора протонів у бікарбонатній буферній системі. Зниження концентрації Н2СО3 досягається в результаті прискореного виділення СО2 легенями (нагадаємо, що Н2СО3 оборотно дисоціює на СО2 й Н2О). Однак при тяжкому діабеті для компенсації ацидозу легекі повинні виділяти настільки великі кількості СО2, що концентрація Н2СО3 й НСО3– стає вкрай низькою й буферна ємність крові значно зменшується. Усе це призводить до несприятливих для організму наслідків. При метаболічному ацидозі кислотність сечі й концентрація аміаку в сечі збільшені.

*Дихальний алкалоз* виникає при різко посиленій вентиляції легень, що супроводжується швидким виділенням із організму СО2 й розвитком гіпокапнії (зниження РCO2 в артеріальній крові). Даний вид алкалозу може спостерігатися, наприклад, при вдиханні чистого кисню, компенсованій задишці, що супроводжує ряд захворювань, перебуванні в розріженій атмосфері й при інших станах. Внаслідок зниження вмісту вугільної кислоти в артеріальній крові відбувається зсув у бікарбонатній буферній системі: частина бікарбонатів перетворюється у вугільну кислоту. Зниження концентрації НСО3 відбувається при участі гемоглобінового буферного механізму. Однак цей механізм не може повністю компенсувати зменшення концентрації Н2СО3 й гіпервентиляція здатна за декілька хвилин підняти позаклітиний рН до 7,65. При дихальному алкалозі снижується основний резерв крові.

*Метаболічний алкалоз* розвивається при втраті великої кількості кислотних еквівалентів (наприклад, неприборкована блювота й інш.) і всмоктуванні основних еквівалентів кишечного соку, які не піддавалися нейтралізації кислим шлунковим соком, а також при накопиченні основних еквівалентів у тканинах (наприклад, при тетанії) та у випадку неправильної корекції метаболічного ацидозу. При метаболічному алкалозі підвищена концентрація НСО3– у плазмі, збільшений лужний резерв крові. Компенсація метаболічного алкалозу перш за все здійснюється за рахунок зниження збудливості дихального центру при підвищенні рН, що призводить до зменшення частоти дихання й виникнення компенсаторної гіперкапнії. Кислотність сечі й вміст аміаку в ній знижені.

У клінічній практиці изольовані форми дихальних або метаболічних порушень зустрічаються вкрай рідко. Уточнити характер цих порушень і ступінь компенсації допомагає визначення комплексу показників КОР. В останні десятиліття для вивчення показників КОР широко використовуються чутливі електроди для прямого вимірювання рН і РCO2 крові. У клінічних умовах зручно користуватися приладами типу «Аструп» або вітчизняними апаратами АЗІВ, АКОР. За допомогою цих приладів і відповідних номограм можна визначити наступні основні показники КОР: 1) актуальний рН крові – негативний десятковий логарифм концентрації водневих іонов крові в фізіологічних умовах; 2) актуальний РCO2 цільної крові – парциальний тиск вуглекислого газу (Н2СО3 + СО2) у крові в фізіологічних умовах; 3) актуальний бікарбонат (АВ) – концентрація бікарбонату в плазмі крові в фізіологічних умовах; 4) стандартний бікарбонат плазми крові (SB) – концентрація бікарбонату в плазмі крові, урівноважений альвеолярним повітрям і при полному насиченні киснем; 5) буферні основи цільної крові або плазми (ВВ) – показник потужності всієї буферної системи крові або плазми; 6) нормальні буферні основи цільної крові (NBB) – буферні основи цільної крові при фізіологічних значеннях рН і РCO2 альвеолярного повітря; 7) надлишок основ (BE) – показник надлишку або нестачі буферних потужностей (BB–NBB).

**8.3. Заключний етап**

**Резюме лекції**

Знання функцій крові, її фізико-хімічних властивостей, хімічного й біохімічного складу в нормі й при патології дозволяють лікарю обґрунтовано

- трактувати стан метаболізму на молекулярному, субклітинному, клітинному, органному, тканинному й організменному рівнях при обстеженнях пацієнтів;

- пояснювати біохімічні механізми виникнення й наявності патологічних станів, їх динаміки й прогнозу, ефективності лікування й профілактики, що проводяться.

**Відповіді на питання студентів**

**Завдання для самопідготовки студентів:**

1. Функції крові в життєдіяльності організму.

2. Фізико-хімічні властивості крові й сироватки: рН, осмотичний та онкотичний тиск, відносна щільність, в’язкість.

3. Кислотно-основний стан крові, його регуляція. Основні показники, що віддзеркалюють його порушення.

4. Буферні системи крові. Їх роль у підтримці кислотно-основного стану.

5. Ацидоз: види, причини, механізми розвитку.

6. Алкалоз: види, причини, механізми розвитку.

7. Білки крові: вміст, функції, зміни вмісту при патологічних станах.

8. Основні фракції білків плазми крові. Методи дослідження.

9. Альбуміни, фізико-хімічні властивості, роль.

10. Глобуліни, фізико-хімічні властивості, роль.

11. Імуноглобуліни крові, структура, функції.

12. Гіпер-, гіпо-, дис- і парапротеїнемії, причини виникнення.

13. Білки гострої фази. Клініко-діагностичне значення визначення.

**9. Література:**

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін.; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської.- К.: ВСВ ˮМедицинаˮ, 2016.- С. 385–422.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник.- Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000.- С. 418–419, 423, 425–431.
3. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник.- 3е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина.- 1998.- С. 567–585.
4. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина.- 2-е изд., испр.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- С. 656–657, 682–686.
5. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини: Підручник.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.- С. 546–553, 566, 568–574.
6. Николаев А.Я. Биологическая химия.- М.: ООО Медицинское информационное агентство, 1998.- С. 488–517.

Методичну розробку лекції підготував канд. мед. наук, доцент Андросов

Євген Дмитрович.

**Лекція 12**

**Тема: « Біохімія нирок і сечі. Фізико-хімічні властивості та хімічний склад сечі. Біохімічні дослідження сечі ».**

**1. Мета лекції:**

**а) навчальна**

Ознайомити студентів з етапами сечоутворення і закономірностями нейро-гуморальної регуляції водно-мінерального обміну в організмі. Розкрити механізми взаємодії нирок з іншими тканинами та органами, їх здатність впливати на стан внутрішнього середовища всього організму. Розглянути особливості будови нефронів з точки зору їх функціонування.

Роз'яснити студентам екскреторну, гомеостатичну та метаболічну функції нирок. Розкрити участь нирок в регуляції кислотно-лужної рівноваги в організмі людини. Ознайомити з поняттями водно-сольовий гомеостаз, ультрафільтрація, реабсорбція, секреція.

Сформувати поняття про фільтраційний кліренс, нирковий поріг реабсорбції.

Пояснити студентам механізм дії ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка працює в тісному контакті з іншою системою регуляції судинного тонусу: калікреїн-кінінової системи, дія останньої призводить до зниження артеріального тиску.

Ознайомити студентів з особливостями метаболізму ниркової тканини. Пояснити студентам механізми гормональної регуляції сечоутворення.

Ознайомити студентів з загальними властивостями сечі, хімічним складом сечі та з патологічними компонентами сечі.

Пояснити принципи і основи методів біохімічних досліджень сечі.

Досягнення кінцевих цілей полягає у формуванні предметно-практичних знань, перелік яких визначено освітно-кваліфікаційною характеристикою.

**б) виховна**

Послідовне формування системного підходу до клінічної діагностики найпоширеніших захворювань нирок в рамках трактування біохімічних механізмів регуляції водно-сольового обміну та ролі нирок в утворенні сечі. Виховувати професійно-орієнтований лікарський підхід в межах аналізу біохімічного складу сечі в нормі та за умов розвитку патологічних процесів.

**2. Методологічна, загальноосвітня і професійна спрямованість лекції.**

Методологічно тема даної лекції передбачає інтеграцію викладання з фізіологією та патологічною фізіологією та формування умінь застосовувати знання з біологічної хімії в процесі подальшого навчання і професійної діяльності. Протягом лекції формується підґрунтя професійних навичок майбутнього лікаря аналізувати біохімічний склад сечі в нормі та при патологічних станах: оцінювати функціональне значення кінцевих продуктів азотистого обміну (сечовина, сечова кислота, креатинін) та продуктів детоксикації (тваринний індикан, гіпурова кислота).

**4.** **Характер зв´язку лектора зі студентами.**

Під час викладання матеріалу лекції - активна участь студентів у засвоєнні знань у формі відповіді на питання лектора. Наприкінці лекції зворотний зв'язок – лектор відповідає на запитання студентів.

**5.** **Перелік питань, винесених на підсумковий контроль**.

1. Мінеральні речовини: класифікація та біологічна роль макро- та мікроелементів.

2. Вода: види, біологічне значення, вміст в організмі, обмін.

3. Нейро-гуморальна регуляція водно-мінерального обміну

4. Біохімія нирок та сечі. Етапи та механізми сечоутворення.

5. Фізико-хімічні властивості та хімічний склад нормальної та патологічної сечі

**Граф логічна структура лекції**

Біохімія нирок і сечі. Фізико-хімічні властивості та хімічний склад сечі. Біохімічні дослідження сечі

Гомеостатична функція нирок

Метаболічна функція нирок

Екскреторна функція нирок

Морфологія нефронів

Водно-сольовий гомеостаз.

1) Утворення активного віт. D3.

2) Регуляція еритропоезу.

3) Біосинтез білка.

4) Катаболізм бідка.

5) Особливості метаболізму ниркової тк.

Етапи сечоутворенні:

1) ультрафільтрація

2) реабсорбція

3) секреція

Участь нирок в регуляції кислотно-лужної рівноваги:

1) секреція Н+

2) амоніогенез

3) глюконеогенез

Загальні властивості сечі.

Хімічний склад сечі.

Характеристика нормальних компонентів сечі.

Функціональне значення кінцевих продуктів азотистого обміну та продуктів детоксикації

Гормональна регуляція сечоутворення:

Альдостерон

Вазопресин

Паратгормон

Естрадіол

Na-УФ

Регуляція судинного тиску:

1) ренін-ангіотензин-альдостеронова система

2) калікреїн-кінінова система

Патологічні компоненти сечі.

Біохімічні тести функції нирок

**6. План і організаційна структура лекції.**

**6.1. Підготовчий етап (актуальність теми, мотивація її вивчення, мета).**

**Актуальність.** Кінцеві продукти метаболізму шкідливі для клітин організму. В процесі розщеплення білків, нуклеїнових кислот та інших азотистих сполук утворюються особливо токсичні речовини: аміак, сечовина, сечова кислота, креатин. Аміак пригнічує активність ферментів, в результаті чого порушуються структура і функція клітин. Велика концентрація вуглекислого газу призводить до порушення лужнокислотної рівноваги. В кінцевих продуктах дисиміляції знаходиться більша кількість молекул, ніж у початковому субстраті, а це призводить до суттєвого збільшення осмотичного тиску. Для підтримання хімічного гомеостазу необхідно постійно виводити із організму кінцеві продукти дисиміляції. Цю функцію виконують органи виділення. До органів виділення відносять нирки, легені, травний канал шкіру. Нирки не тільки виводять кінцеві продукти облишу, а й регулюють вміст води і солей в організмі. Через шкіру виводиться багато продуктів обміну, але значно менше, ніж через нирки. Через легені виділяються вуглекислий газ, деякі летючі речовини і незначна кількість води. Травний канал виводить продукти розпаду гемоглобіну, хлориди, частково кальцій.

Нирки є одними з основних органів, що беруть участь у видаленні з організму кінцевих продуктів обміну речовин. Це зв'язано з тим, що в нирках утворюється сеча, котра й виводиться з організму.

Сеча являє собою водний розчин, у якому містяться різні речовини органічного та неорганічного походження. За добу в середньому утворюється 1,5 л сечі. Дослідження сечі має велике значення, тому що зміна хімічних процесів в організмі при різних захворюваннях призводить не тільки до зміни кількісного та якісного складу сечі, а також до появи в деяких випадках речовин, які у сечі здорової людини не визначаються. Крім того, актуальним є і дослідження в сечі змісту лікарських препаратів і їхніх метаболітів. Це дозволяє оцінити фармакологічну дію ліків і прогнозувати їхній терапевтичний ефект. Біохімічний аналіз сечі дає можливість судити про функціональний стан нирок, про обмін речовин в різних органах і організмі в цілому, допомагає вияснити причини, характер і прогноз патологічного процесу, дозволяє оцінити ефективність лікування.

**Мета:** Розглянути етапи сечоутворення і закономірності нейро-гуморальної регуляції водно-мінерального обміну в організмі. Розкрити механізми взаємодії нирок з іншими тканинами та органами, їх здатність впливати на стан внутрішнього середовища всього організму. особливості будови нефронів з точки зору їх функціонування.

Роз'яснити студентам екскреторну, гомеостатичну та метаболічну функції нирок. Розкрити участь нирок в регуляції кислотно-лужної рівноваги в організмі людини. Ознайомити з поняттями водно-сольовий гомеостаз, ультрафільтрація, реабсорбція, секреція.

Пояснити студентам особливості метаболізму ниркової тканини та механізми гормональної регуляції сечоутворення.

Ознайомити студентів з загальними властивостями сечі, хімічним складом сечі та з патологічними компонентами сечі.

**6.2. Основний етап (послідовність викладу лекційного матеріалу)**

а) Функції нирок: екскреторна, гомеостатична, метаболічна функція нирок.

б) Будова нефронів.

в) Етапи сечоутворення: ультрафільтрація, реабсорбція, секреція.

г) Водно-сольовий гомеостаз. Участь нирок в регуляції кислотно-лужної рівноваги: секреція Н+, амоніогенез, глюконеогенез.

д) Метаболічна функція нирок 1) Утворення активного вітаміну D3.

2) Регуляція еритропоезу. 3) Біосинтез білка; 4) Катаболізм бідка.

5) Особливості метаболізму ниркової тканини.

е) Регуляція судинного тиску: 1) ренін-ангіотензин-альдостеронова система

2) калікреїн-кінінова система.

ж) Загальні властивості сечі. Хімічний склад сечі. Характеристика нормальних компонентів сечі. Патологічні компоненти сечі.

з) Гормональна регуляція сечоутворення - дія альдостерону, вазопресину, паратгормону, естрадіолу, Na-урітичного фактору.

і) Біохімічні тести функції нирок.

**6.3. Заключний етап (Резюме. Відповіді на запитання студентів. Завдання для самопідготовки).**

**7. Оснащення лекції**: схеми, таблиці, малюнки, мультимедійна техніка.

**8. Повний виклад лекції або її тези.**

**8.1. Підготовчий етап.**

Викладаються основні положення, що розкривають актуальність теми, необхідність знання кожним лікарем будови і функціонування нирок, механізмів сечоутворення, участі нирок в регуляції кислотно-лужної рівноваги, особливості метаболізму ниркової тканини, загальних властивостей сечі, хімічного складу сечі, характеристик нормальних та патологічні компоненти сечі, гормональної регуляції сечоутворення**.**

**Актуальність.**

Для підтримання хімічного гомеостазу необхідно постійно виводити із організму кінцеві продукти дисиміляції. Цю функцію виконують органи виділення. Нирки не тільки виводять кінцеві продукти облишу, а й регулюють вміст води і солей в організмі. Це пов'язано з утворенням сечі в нирках, котра й виводиться з організму.

Сеча являє собою водний розчин, у якому містяться різні речовини органічного та неорганічного походження. Дослідження сечі має велике значення, тому що зміна хімічних процесів в організмі при різних захворюваннях призводить не тільки до зміни кількісного та якісного складу сечі, а також до появи патологічних компонентів. Крім того, актуальним є і дослідження в сечі змісту лікарських препаратів і їхніх метаболітів. Це дозволяє оцінити фармакологічну дію ліків і прогнозувати терапевтичний ефект. Біохімічний аналіз сечі дає можливість судити про функціональний стан нирок, про обмін речовин в різних органах і організмі в цілому, допомагає вияснити причини, характер і прогноз патологічного процесу, дозволяє оцінити ефективність лікування.

**Зміст лекції.**

а) Нирки - парний орган, основною структурною одиницею яких є нефрон. За 1 хвилину в нирках фільтрується 1000 - 1300 мл крові. Завдяки гарному кровопостачанню, нирки знаходяться в постійній взаємодії з іншими тканинами і органами і здатні впливати на стан внутрішнього середовища всього організму.

Функції нирок: 1. Екскреторна. Нирками виводяться з організму: а) кінцеві продукти катаболізму (наприклад, такі продукти азотистого обміну, як сечовина, сечова кислота, креатинін, а також продукти знешкодження токсичних речовин); б) надлишок речовин, що всмоктались в кишечнику або утворилися в процесі катаболізму: вода, органічні кислоти, вітаміни, гормони та інші; в) ксенобіотики - чужорідні речовини (лікарські препарати, нікотин).

2. Гомеостатична. Нирками регулюються: а) водний гомеостаз; б) сольовий гомеостаз; в) кислотно-лужний стан

3.Метаболчнв. а) участь в вуглеводному, білковому, жировому обмінах; б) синтез в нирках деяких біологічно активних речовин: реніну, активної форми вітаміну D3, еритропоетину, простагландинів, кінінів. Ці речовини впливають на процеси регуляції артеріального тиску, згортання крові, на фосфорно-кальцієвий обмін, на дозрівання еритроцитів і на інші процеси.

б) Будова нефронів. У нирці ссавців розрізняють два типи нефронів: коркові нефрони (85%), ниркове тільце яких локалізується в кірковій речовині, і юкстамедуллярні нефрони (15%), клубочки яких розташовані на кордоні коркової і мозкової речовини, а петля з спадною і висхідною частинами - до мозкової речовини.

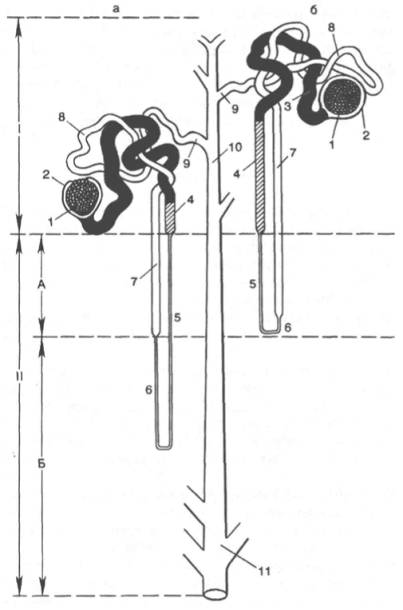


Рис. 1. Будова юкстамедуллярного (а) і коркового (б) нефронів: I - кіркова речовина; II - мозкову речовину; А - зовнішня зона мозкової речовини; Б - внутрішня зона мозкової речовини; 1 - судинний клубочок; 2 - капсула ниркового клубочка; 3 - проксимальний каналець (звита частина); 4 - проксимальний каналець (пряма частина); 5 - спадний тонке коліно петлі нефрона; 6 - висхідний тонке коліно петлі нефрона; 7 - висхідний товсте коліно петлі нефрона; 8 - дистальний звивистий каналець; 9 - сполучний каналець; 10 - збірна трубка; 11 - збірна ниркова трубочка.

в) ЕТАПИ сечоутворення: З компонентів плазми крові нирки утворюють сечу і ефективно можуть регулювати її складу.

1. Ультрафільтрація. У процесі ультрафільтрації відбувається утворення первинної сечі. Кров, рухаючись по судинах нирки, фільтрується в порожнині клубочка через пори сполучнотканинною капсули - особливого фільтра, який складається з 3-х шарів. 1-й шар - ендотелій кровоносних капілярів, який має пори великого розміру. Через ці великі пори проходять всі компоненти крові, крім формених елементів і високомолекулярних білків. 2-й шар - базальна мембрана, яка побудована з колагенових ниток (фібрил), що утворюють молекулярне "сито". Діаметр пор – 4 нм. Базальна мембрана не пропускає білки з молекулярною масою вище, ніж 50кДа. 3-й шар - епітеліальні клітини капсули, мембрани яких заряджені негативно, що не дає можливості негативнозарядженому альбуміну плазми крові проникати до первинної сечi. Форма тришарових пор складна і не відповідає формі білкових молекул плазми крові. Ця невідповідність запобігає проникненню нормальних білкових молекул в первинну сечу. Якщо ж структура, форма, заряд молекули білка змінені в порівнянні з нормальною білкової молекулою, то такий аномальний білок може пройти через фільтр і потрапити в сечу. Це один з механізмів очищення плазми крові від дефектних білків і відновлення її нормального складу. Таким чином, ультрафільтрат (первинна сеча) в нормі майже не містить білків і пептидів (всього 3-4 г / л). Натомість склад низькомолекулярних небілкових компонентів, зміст різних іонів в первинній сечі такі ж, як і в плазмі крові. Тому первинну сечу іноді називають "безбілкових фільтратом плазми крові". Кількість утворення ультрафильтрата залежить від величини рушійної сили ультрафільтрації - гідростатичного тиску крові в судинах клубочка (в нормі вона становить приблизно 70 мм.рт.ст.).

Рушійній силі ультрафільтрації протидіє онкотичний тиск білків плазми крові (близько 25 мм.рт.ст.) і гідростатичний тиск ультрафільтрату в порожнині капсули (близько 15 мм.рт.ст.).

Таким чином, рушійна сила ультрафільтрації становить:

70 - (25+15) = 30 (мм рт.ст.) і називається ефективним фільтраційним тиском.

Енергія АТФ в процесі ультрафільтрації не витрачається. Зрозуміло, що зниження артеріального тиску і / або збільшення гідростатичного тиску в порожнині капсули може призводити до уповільнення, а при значних змінах і до повного припинення утворення первинної сечі (анурія). В результаті процесу ультрафільтрації утворюється первинна сеча. За добу через нирки людини проходить приблизно 1500л крові, при цьому утворюється близько 180 літрів первинної сечі (125мл за 1 хвилину). Фільтраційну здатність нирок оцінюють шляхом обчислення фільтраційного кліренсу (коефіцієнта очищення) - для цього в кров вводять певні речовини, які тільки фільтруються, але не реабсорбуються і не секретуються (полісахарид інулін, манітол, креатинін). Фільтраційний кліренс - це такий обсяг плазми крові, який повністю очищається від нереабсорбованої речовини за 1 хвилину. Фільтраційний кліренс (ФК) розраховують за формулою:



де [A] сечі - концентрація речовини в сечі,

[A] крові - концентрація речовини в крові,

V - швидкість утворення сечі (мл / хв).

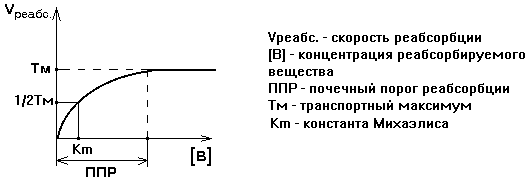
Одиниці виміру кліренсу - мл (плазми крові) / хв. У здорової людини ФК становить близько 125 мл / хв або 180 літрів на добу, тобто це кількість первинної сечі, що утворюється в добу.

Первинна сеча, що містить всі низькомолекулярні компоненти крові і невелика кількість низькомолекулярних білків, піддається реабсорбції в проксимальному канальці.

2. Реабсорбція - це рух речовин з просвіту канальця в кров. Реабсорбції піддаються майже всі білки, що потрапили в ультрафильтрат, і інші необхідні організму речовини. Тому добові витрати білково-пептидного компонента сечі не перевищують 100-150 мг / добу, хоча в первинну сечу може фільтруватися до 8-10 грамів білка в добу. 85% ультрафільтрату реабсорбується в проксимальному відділі канальця. Тут реабсорбуються близько 99% води, необхідні організму поживні речовини (глюкоза, амінокислоти), багато мінеральні компоненти, і частково - кінцеві продукти азотистого обміну (сечовина, сечова кислота).Є два механізми реабсорбції:

1) проста дифузія (по градієнту концентрацій);

2) активний транспорт - відбувається проти градієнта концентрацій і вимагає витрат енергії (АТФ). Іони Na ​​+ реабсорбуються за участі натрієвого насоса - мембранного ферменту Na, К-залежною АТФази. Цей фермент має 2 центри зв'язування: для натрію і для калію. Після зв'язування з натрієм і калієм АТФаза змінює свою конформацію, в результаті відбувається перенесення обох іонів через мембрану епітелію ниркових канальців. При цьому використовується енергія гідролізу АТФ. Багато речовин, наприклад глюкоза і амінокислоти, реабсорбуються в комплексі з іонами Na, тобто енергія для перенесення цих сполук виділяється в результаті дії АТФ-ази. Аналогічно протікає реабсорбція іонів Ca2+ і Mg2+ - в цьому процесі бере участь Ca2+, Mg2+ -залежна АТФаза. Крім АТФаз в процесах активного транспорту беруть участь особливі транспортні білки-переносники, які називаються транслоказ - вони схожі за своїми властивостями на ферменти: - мають здатність до вибіркового зв'язування з речовиною, яка реабсорбується (абсолютна і відносна вибірковість);- мають межу працездатності - рівень насичуваності білка (подібно Vmax у ферментів). Він визначається не швидкістю реабсорбції, а граничною концентрацією реабсорбуємої з первинної сечі речовини. Ця величина називається нирковим порогом реабсорбції. Крива, яка відображає процес реабсорбції, схожа на криву залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату:



Нирковий поріг реабсорбції дорівнює найменшій концентрації речовини, що ре абсорбується, при якій досягається транспортний максимум реабсорбції (ТМ). Транспортний максимум характеризує стан ниркових канальців. ТМ дорівнює швидкості транспорту речовини білком-переносником в умовах насичення його речовиною, що транспортується. Для глюкози, наприклад, нирковий поріг реабсорбції (ППР) дорівнює 10-12 ммоль / л. При нормальній концентрації глюкози в крові транспортні системи ще не повністю насичуються глюкозою, тому глюкоза в сечі не з'являється, тобто вона повністю реабсорбується. Існують ізотранслокази, які також, як ізоферменти, відрізняються один від одного величиною константи Міхаеліса. Наприклад, на початку проксимального відділу канальця, де ще велика концентрація глюкози в фільтраті, знаходяться транслокази з Км = 6 ммоль/л. В кінці проксимального відділу, де велика частина глюкози вже реабсорбована, Км транслоказ дорівнює 0.35 ммоль/л. Завдяки цим транслоказам, які мають різну спорідненість до глюкози, практично вся глюкоза реабсорбується з первинної сечі.

За добу реабсорбується:

- близько 179 л води;

- приблизно 1 кг NaCl;

- близько 340 г NaHCO3;

- близько 170 г глюкози

3. Секреція. Канальцева виборча секреція схожа на реабсорбцію, але відбувається в протилежному напрямку - з крові в просвіт канальців. В основному секреція протікає в дистальній частині канальця. Процес секреції також, як і процес реабсорбції, протікає з витратою АТФ (активний транспорт) і характеризується величиною транспортного максимуму. Ця величина може служити характеристикою білків-переносників, що забезпечують транспорт речовин. Часто реабсорбція і секреція протікають одночасно - наприклад, секреція іонів K+ відбувається під дією Na, K-залежною АТФази. Тільки K+ секретується, а Na+ реабсорбується. Також секретуються Н+, NH4+. Швидкість секреції можна визначити по виділенню з організму з сечею різних барвників, які виводяться нирками тільки шляхом секреції. Для цього барвники повинні бути попередньо введені в кров. В результаті у вторинній сечі протягом доби залишається від 1000 до 2000 мл рідини, в якій розчинені:- від 12 до 36 г сечовини; - близько 1 г креатиніну; - приблизно 1 г амонійних солей; - приблизно 0,5-1 г інших продуктів азотистого обміну (зокрема, в нормі в сечі можуть бути присутніми креатин, гипурова кислота, індикан і пігменти), - приблизно 5-7 г мінеральних солей, - продукти знешкодження токсичних сполук (в незначних кількостях)В процесі виконання нирками екскреторної функції забезпечується їх участь у підтримці водно-сольового балансу організму і кислотно-лужної рівноваги.

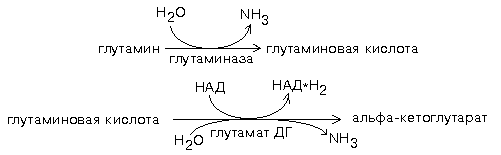
г) Гомеостатична функція нирок

1. Водно-сольовий гомеостакз. Вода в організмі розподілена між двома основними просторами: внутрішньоклітинним і позаклітинним. Розподіл води залежить від загальної кількості розчинених речовин, тому що вода рухається в напрямку осмотичного градієнта. Нирки беруть участь у підтримці постійної кількості води шляхом впливу на іонний склад внутрішньо- і позаклітинних рідин. Близько 75% іонів натрію, хлору і води реабсорбується з клубочкового фільтрату в проксимальному канальці завдяки згаданому АТФазной механізму. При цьому активно реабсорбуються тільки іони натрію, аніони переміщаються завдяки електрохімічному градієнту, а вода реабсорбується пасивно та ізоосмотічно.

2. Участь нирок в регуляції кислотно-лужної рівноваги. Підтримка постійного значення рН крові забезпечується завдяки участі в цьому процесі нирок і буферних систем крові. Буферні системи крові не усувають порушень кислотно-лужної рівноваги в організмі, хоча і регулюють рН крові в значному діапазоні. Нирки здатні забезпечувати видалення кислотних або лужних компонентів і тим самим нормалізують співвідношення компонентів буферних систем. Зміна рН крові і сечі може бути пов'язано з особливостями харчування людини. Їжа тваринного походження, багата аніонами сильних кислот (сульфатами, фосфатами), призводить до утворення кисло-реагуючих компонентів плазми крові. Це призводить до виділення з організму більш кислої сечі. Їжа рослинного походження містить сильні катіони (Na+, K+) і може призводити до утворення сечі лужного характеру. Оскільки для організму особливу небезпеку становить ацидоз, в нирках є спеціальні механізми боротьби з ним:

1) Секреція Н+. Цей механізм включає в себе процес утворення СО2 в метаболічних реакціях, що протікають в клітинах дистального канальця; потім утворення Н2СО3 під дією карбоангідрази; подальшу дисоціацію її на Н+ і НСО3- і обмін іонів Н+ на іони Na+. Далі натрій і бікарбонатні іони дифундують в кров, забезпечуючи зміну середовища в бік лужного. Цей механізм перевірений в експерименті - введення інгібіторів карбоангідрази призводить до посилення втрат натрію з вторинної сечею і припиняється підкислення сечі.

2) Амоніогенез. Активність ферментів амоніогенезу в нирках особливо висока в умовах ацидозу. До ферментів амоніогенезу відносяться глутамінази і глутаматдегідрогеназа:



3) Глюконеогенез. Протікає в печінці і в нирках. Ключовий фермент процесу - ниркова піруваткарбоксілаза. Фермент найбільш активний у кислому середовищі - цим він відрізняється від такого ж печінкового ферменту. Тому при ацидозі в нирках відбувається активація карбоксілази і речовини, що мають кислий характер (лактат, піруват) більш інтенсивно починають перетворюватися на глюкозу, яка не володіє кислими властивостями. Цей механізм важливий при ацидозі, пов'язаному з голодуванням (при нестачі вуглеводів або харчування в цілому). Накопичення кетонових тіл, які за своїми властивостями є кислотами - стимулює глюконеогенез. А це сприяє поліпшенню кислотно-лужного стану та одночасно забезпечує організм глюкозою. При повному голодуванні до 50% глюкози крові утворюються в нирках. При алкалозі - гальмується глюконеогенез (в результаті зміни рН пригнічується ПВК-карбоксилаза), гальмується секреція протонів, але одночасно посилюється гліколіз і збільшується утворення пірувату і лактату.

д) Метаболічна функція нирок.

1) Утворення активної форми вітаміну D3. В нирках, в результаті реакції мікросомального окислення відбувається заключний етап дозрівання активної форми вітаміну D3 - 1,25-діоксіхолекальціферола. Попередник цього вітаміну - вітамін D3, синтезується в шкірі, під дією ультрафіолету з холестерину, і потім гідроксилюється: спочатку в печінці (в положенні 25), а потім в нирках (в положенні 1). Таким чином, беручи участь в утворенні активної форми вітаміну D3, нирки впливають на фосфорно-кальцієвий обмін в організмі. Тому при захворюваннях нирок, коли порушуються процеси гідроксилювання вітаміну D3, може розвинутися остеодистрофія.

.2) Регуляція еритропоезу. У нирках виробляється глікопротеїн, названий нирковим ерітропоетичним фактором (ПЕФ або ЕРИТРОПОЕТИН). Він є гормоном, який здатний впливати на стовбурові клітини червоного кісткового мозку, які є клітинами-мішенями для ПЕФ. ПЕФ направляє розвиток цих клітин шляхом ерітропоеза, тобто стимулює утворення еритроцитів. Швидкість виділення ПЕФ залежить від забезпечення нирок киснем. Якщо кількість кисню, знижується, то збільшується вироблення ПЕФ - це веде до збільшення кількості еритроцитів в крові і поліпшенню постачання кисню. Тому при захворюваннях нирок іноді спостерігається ниркова анемія.

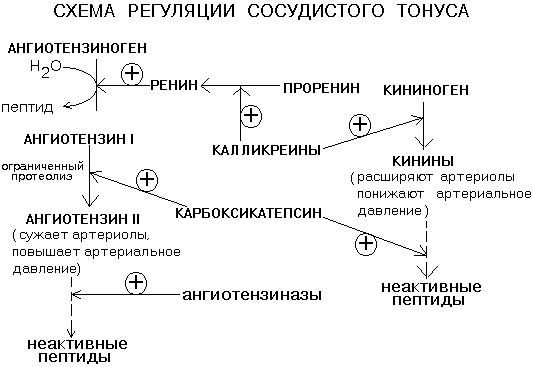
3) Біосинтез білків. У нирках активно йдуть процеси біосинтезу білків, які необхідні іншим тканинам. Тут синтезуються деякі компоненти:

- системи згортання крові;

- системи комплементу;

- системи фібринолізу.

- в нирках в клітинах юкстагломерулярного апарату (ЮГА) синтезується РЕНІН - протеолітичний фермент, який бере участь в регуляції судинного тонусу, перетворюючи ангиотензиноген в декапептид ангіотензин-I шляхом обмеженого протеолізу. З ангіотензину-I під дією ферменту карбоксікатепсіна утворюється (теж шляхом обмеженого протеолізу) октапептид ангіотензин-II.



Він має судинозвужувальну дію, а також стимулює вироблення гормону кори надниркових залоз - альдостерону. Альдостерон посилює реабсорбцію натрію і води в ниркових канальцях - це призводить до збільшення об'єму крові, що циркулює в судинах. В результаті підвищується артеріальний тиск. Коли молекула ангіотензину-II виконає свою функцію, вона піддається тотальному протеолізу під дією групи спеціальних протеїназ - ангіотензіназ. Так працює ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Вироблення реніну залежить від кровопостачання нирок. Тому при зниженні артеріального тиску вироблення реніну збільшується, а при підвищенні - знижується. При патології нирок іноді спостерігається підвищене вироблення реніну і може розвиватися стійка гіпертензія (підвищення артеріального тиску). Ренін-ангіотензин-альдостеронова система працює в тісному контакті з іншою системою регуляції судинного тонусу: Калікреїн-кінінової системою, дія якої призводить до зниження артеріального тиску. У нирках синтезується білок кініноген. Потрапляючи в кров, кініноген під дією серинових протеїназ - калікреїнів перетворюється в вазоактивні пептиди - кініни: брадикінин і калідин. Брадикінин і калідин мають судинорозширювальний ефект - знижують артеріальний тиск. Інактивація кінінів відбувається за участю карбоксікатепсіна - цей фермент одночасно впливає на обидві системи регуляції судинного тонусу, що призводить до підвищення артеріального тиску. Інгібітори карбоксікатепсіна застосовуються в лікувальних цілях при лікуванні деяких форм артеріальної гіпертензії (наприклад, препарат Клофелін). Участь нирок у регуляції артеріального тиску пов'язане також з виробленням простагландинів, які мають гіпотензивний ефект, а утворюються в нирках з арахідонової кислоти в результаті реакцій перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

4) Катаболізм білків. Нирки беруть участь в катаболізмі деяких білків, що мають низьку молекулярну масу (5-6 кДа) і пептидів, які фільтруються в первинну сечу. Серед них гормони і деякі інші БАР. У клітинах канальців, під дією лізосомальних протеолітичних ферментів ці білки і пептиди гідролізуються до амінокислот, які надходять в кров і реутілізуються клітинами інших тканин.

**Особливості метаболізму ниркової тканини.**

Великі витрати АТФ. Основна витрата АТФ пов'язана з процесами активного транспорту при реабсорбції, секреції, а також з біосинтезом білків. Основний шлях отримання АТФ - це окислювальне фосфорилювання. Тому тканина нирки потребує кисень в значних кількостях. Маса нирок становить всього 0,5% від загальної маси тіла, а споживання кисню нирками становить 10% від усього кисню, що надійшов до організму. Субстратами для реакцій біоокислення в ниркових клітинах є:

- жирні кислоти;

- кетонові тіла;

- глюкоза та ін.

2. Висока швидкість біосинтезу білків.

3. Висока активність протеолітичних ферментів.

4. Здатність до амоніогенезу і глюконеогенезу.

е) Гормональна регуляція сечоутворення.

Обсяг сечі і вміст іонів в ній регулюється завдяки сумісному дії гормонів і особливостям будови нирки. На обсяг добової сечі впливають гормони альдостерон і вазопресин.

Альдостерон - це стероїдний гормон кори надниркових залоз з групи мінералкортикоїдів, який забезпечує посилення реабсорбції натрію з дистальної частини ниркового канальця завдяки активному транспорту. Особливістю дії цього гормону є те, що він починає активно секретуватися при значному зниженні концентрації натрію в плазмі крові. У разі дуже низьких концентрацій натрію в плазмі крові під дією альдостерону може відбуватися практично повне видалення натрію з сечі. Посилення реабсорбції натрію тягне за собою і затримку води в організмі. Гіперсекреція альдостерону (первинний альдостеронізм) призводить до затримки натрію і води - потім розвивається набряк і гіпертонія, аж до серцевої недостатності. Недостатність альдостерону призводить до стану, який характеризується значною втратою натрію, хлоридів і води і зменшенням обсягу плазми крові. Крім того, в нирках одночасно порушуються процеси секреції Н+ і NH4+ і це може призводити до ацидозу.

Вазопресин - пептидний гормон, який синтезується в гіпоталамусі і секретується з нейрогипофиза, має мембранний механізм дії. Цей механізм в клітинах - мішенях реалізується через аденилатциклазную систему. Вазопресин викликає звуження периферичних судин (артеріол). В результаті підвищується артеріальний тиск. Але в нирках вазопресин підвищує швидкість реабсорбції води з початкової частини дистальних звивистих канальців і збірних трубочок. В результаті збільшується відносна концентрація іонів Na, Cl, Pi і загального N. Секреція вазопресину збільшується при підвищенні осмотичного тиску плазми крові. Наприклад, при збільшенні споживання солі або при зневодненні організму. Вважається, що дія вазопресину пов'язано з фосфорилюванням білків апікальної мембрани нирки, в результаті чого збільшується її проникність. При ураженні гіпофіза, в разі порушення секреції вазопресину спостерігається нецукровий діабет - різке збільшення об'єму сечі (до 4-5 л) з низькою питомою вагою.

Паратгормон - гормон паращитовидної залози білково-пептидної природи, (мембранний механізм дії, через цАМФ) також впливає на видалення солей з організму. У нирках він підсилює канальцеву реабсорбцію Са+2 і Mg+2, збільшує екскрецію К+, фосфату, HCO3- і зменшує екскрецію H+ і NH4+. В основному це відбувається завдяки зниженню канальцевої реабсорбції фосфатів. Одночасно в плазмі крові збільшується концентрація кальцію. Гіпосекреція паратгормону призводить до зворотних явищ - збільшення вмісту фосфатів в плазмі крові і до зниження вмісту Ca+2 в плазмі.

Естрадіол - жіночий статевий гормон. Стимулює синтез 1,25-діоксівітаміна D3, підсилює реабсорбцію кальцію і фосфору в ниркових канальцях.

Натрійуретичного фактора (НУФ) - це пептид, який утворюється в клітинах передсердя і в гіпоталамусі. Це гормоноподібна речовина. Клітини-мішені - клітини дистального відділу ниркових канальців. Діє через гуанілатціклазную систему - тобто внутрішньоклітинний посередник - цГМФ. Результатом впливу НУФ на клітини канальців є зниження реабсорбції Na+, тобто розвивається натріурія.

ж) Загальні властивості сечі. Кількість виділеної за добу сечі (діурез) в нормі у дорослих людей коливається від 1000 до 2000 мл і становить в середньому 50-80% від обсягу прийнятої рідини. Добова кількість сечі нижче 500 мл і вище 2000 мл у дорослих вважається патологічним. Збільшення обсягу сечі (поліурія) спостерігається при прийомі великої кількості рідини, вживанні харчових речовин, що підвищують діурез (кавун, гарбуз і ін.). При патології поліурія відзначається при захворюваннях нирок (хронічні нефрити і пієлонефрити), цукровому діабеті та інших патологічних станах. Велика кількість сечі виділяється при нецукровому діабеті (diabetes insipidus) - 15 л на добу і більше.

**Зменшення добової кількості сечі** - олігурія - спостерігається при недостатньому прийомі рідини, гарячкових станах (значна кількість води видаляється з організму через шкіру), блювота, пронос, токсикозах, гострому нефриті і т.д. У разі важких поразок ниркової паренхіми (при гострих дифузних нефритах), сечокам'яної хвороби (закупорка сечоводів), отруєннях свинцем, ртуттю, миш'яком, при сильних нервових потрясіннях можливо майже повне припинення виділення сечі (анурія). Тривала анурія веде до уремії.

У нормі днем ​​виділяється більше сечі, ніж вночі. При деяких патологічних станах (початкові форми серцевої декомпенсації, цістопіеліті і т.д.) сеча в більшій кількості виділяється вночі, ніж вдень. Цей стан називається ніктурією.

**Колір сечі** в нормі коливається від солом'яно-жовтого до насиченого жовтого. Забарвлення сечі залежить від вмісту в ній пігментів: урохрома, уробилина, уроерітріна, урозеіна та ін. Сеча насиченого жовтого кольору зазвичай концентрована, має високу щільність і виділяється у відносно невеликій кількості. Бліда (солом'яного кольору) сеча частіше має низьку відносну щільність і виділяється у великій кількості.

При патології колір сечі може бути червоним, зеленим, коричневим і т.д. в залежності від наявності в ній не зустрічаються в нормі фарбувальних речовин. Наприклад, червоний або рожево-червоний колір сечі спостерігається при гематурії і гемоглобинурии, а також після прийому антипирина, амидопирина, сантонина і інших лікарських засобів. Коричневий або червоно-бурий колір зустрічається при високій концентрації в сечі уробіліну і білірубіну.

**Відносна щільність сечі** у дорослої людини протягом доби коливається в досить широких межах (від 1,002 до 1,035), що пов'язано з періодичним прийомом їжі, води і втратою рідини організмом (потовиділення і ін.). Найчастіше вона дорівнює 1,012-1,020. Щільність сечі дає певне уявлення про кількість розчинених у ній речовин. В добу з сечею виділяється від 50 до 75 г щільних речовин. Наближений розрахунок вмісту щільного залишку в сечі (в грамах на 1 л) можна зробити, помноживши дві останні цифри відносної щільності на коефіцієнт 2,6. При важкій недостатності нирок весь час виділяється сеча з однаковою відносною щільністю, рівною щільності первинної сечі, або ультрафільтрата (~ 1,010). Цей стан носить назву **ізостенурія**.

Постійно низьке значення щільності сечі вказує на порушення концентраційної функції нирок при хронічному нефриті, первинно або вторинно зморщеній нирці. При нецукровому діабеті також виділяється сеча низької щільності (1,001-1,004), що пов'язано з порушенням зворотного реабсорбції води в канальцях. При олігурії (зниження добової кількості сечі), наприклад, при гострому нефриті, сеча має високу щільність. Висока щільність характерна для цукрового діабету при поліурії, в цьому випадку вона обумовлена ​вмістом в сечі великої кількості глюкози.

**Реакція сечі (рН)** в нормі при змішаній їжі кисла або слабокисла (рН 5,3-6,5). Зазвичай за добу з сечею виводиться від 40 до 75 мекв кислот. На величину рН сечі впливає характер їжі. При вживанні переважно м'ясної їжі сеча має більш кислу реакцію, при овочевій дієті реакція сечі лужна. Кисла реакція сечі у людини залежить від присутності в ній головним чином однозаміщених фосфатів (наприклад, КН2РО4 або NaH2PO4). У лужній сечі переважають двузаміщенні фосфати або бікарбонати калію або натрію. Різко кисла реакція сечі спостерігається при гарячкових станах, цукровому діабеті (особливо при наявності кетонових тіл в сечі), голодуванні і т.д. Лужна реакція сечі відзначається при циститах і пієлітах (мікроорганізми здатні розкладати сечовину з утворенням аміаку вже в порожнині сечового міхура), після сильної блювоти, прийомі деяких лікарських засобів (наприклад, бікарбонату натрію), вживанні лужних мінеральних вод і т.д.

**Хімічний склад сечі.**

Щільні речовини сечі (близько 60 г в добовій кількості) представлені як органічними, так і неорганічними речовинами. Всього в сечі в даний час виявлено понад 150 хімічних інгредієнтів.

Органічні речовини сечі.

**Сечовина** становить більшу частину органічних речовин, що входять до складу сечі. В середньому за добу з сечею дорослої людини виводиться близько 30 г сечовини (від 12 до 36 г). Загальна кількість азоту, що виділяється з сечею за добу, коливається від 10 до 18 г, причому при змішаній їжі на частку азоту сечовини доводиться 80-90%. Кількість сечовини в сечі зазвичай підвищується при вживанні їжі, багатої білками, при всіх захворюваннях, що супроводжуються посиленим розпадом білків тканин (гарячкові стану, пухлини, гіпертиреоз, діабет і т.д.), а також при прийомі деяких лікарських засобів (наприклад, ряду гормонів). Вміст виділення з сечею сечовини зменшується при важких ураженнях печінки (печінка є основним місцем синтезу сечовини в організмі), захворюваннях нирок (особливо при порушеній фільтраційної здатності нирок), а також при прийомі інсуліну та ін.

**Креатинін** також є кінцевим продуктом азотистого обміну. Він утворюється в м'язовій тканині з фосфокреатину. Добове виділення креатиніну для кожної людини - величина досить постійна і відображає в основному його м'язову масу. У чоловіків на кожен 1 кг маси тіла за добу виділяється з сечею від 18 до 32 мг креатиніну, а у жінок - від 10 до 25 мг. Ці цифри мало залежать від білкового харчування. У зв'язку з цим визначення добової екскреції креатиніну з сечею у багатьох випадках може бути використано для контролю повноти збору добової сечі.

**Креатин** в сечі дорослих людей в нормі практично відсутня. Він з'являється або при вживанні значних кількостей креатину з їжею, або при патологічних станах. Як тільки рівень креатину в сироватці крові досягає 0,12 ммоль / л, він з'являється в сечі. У перші роки життя дитини можлива «фізіологічна креатинурія». Мабуть, поява креатину в сечі дітей раннього віку обумовлено посиленим синтезом креатину, випереджаючим розвиток мускулатури. Деякі дослідники до фізіологічних явищ відносять і креатинурію людей похилого віку, яка виникає як наслідок атрофії м'язів і неповного використання креатину, що утворюється в печінці. Найбільший вміст креатину в сечі спостерігається при патологічних станах м'язової системи і перш за все при міопатії, або прогресуючої м'язової дистрофії.

Прийнято вважати, що креатин в сечі (креатинурія) хворих міопатією може з'являтися в результаті порушення в скелетних м'язах процесів його фіксації (утримання) і фосфорилювання. Якщо порушений процес синтезу фосфокреатіна, то не утворюється і креатинін; вміст останнього в сечі різко знижується. В результаті креатинурія і порушення синтезу креатиніну різко підвищується креатиновий показник сечі: (кількість креатину + кількість креатиніну) / (кількість креатиніну). У нормі цей показник близький до 1,1. Відомо також, що креатинурію можна спостерігати при ураженнях печінки, цукровому діабеті, ендокринних розладах (гіпертиреоз, Аддисонова хвороба, акромегалія та ін.), Інфекційних захворюваннях.

**Амінокислоти** в добовій кількості сечі становлять близько 1,1 г Співвідношення між вмістом окремих амінокислот в крові і сечі неоднаково. Концентрація тієї чи іншої амінокислоти, що виділяється з сечею, залежить від її вмісту в плазмі крові і ступеня її реабсорбції в канальцях, тобто від її кліренсу. У сечі вище за все концентрація гліцину і гістидину, потім глутаміну, аланіну, серину.

**Гіпераміноацідурія** зустрічається при захворюваннях паренхіми печінки. Це пояснюється порушенням в печінці процесів дезамінування і трансамінування. Спостерігається гіпераміноацідурія також при важких інфекційних захворюваннях, злоякісних новоутвореннях, великих травмах, міопатії, коматозних станах, гіпертиреозі, лікуванні кортизоном і АКТГ і при інших станах.

Відомі також порушення обміну окремих амінокислот. Багато з цих порушень мають вроджений або спадковий характер. Прикладом може служити **фенілкетонурія**. Причина захворювання - спадково обумовлений недолік фенілаланін-4-монооксигенази в печінці, внаслідок чого метаболічну перетворення амінокислоти фенілаланіну в тирозин блоковано. Результат такого блокування - накопичення в організмі фенілаланіну і його кетопроізводних і поява їх у великій кількості в сечі. Виявити фенілкетонурію дуже просто за допомогою хлориду заліза: через 2-3 хв після додавання в сечу декількох крапель розчину хлориду заліза з'являється оливково-зелене забарвлення.

Іншим прикладом може служити алкаптонурія (гомогентізінурія). При алкаптонуріі в сечі різко збільшується концентрація гомогентизиновой кислоти - одного з метаболітів обміну тирозину. В результаті сеча, залишена на повітрі, різко темніє. Причина порушень метаболізму при алкаптонуріі полягає в нестачі оксидази гомогентизиновой кислоти.

Відомі також вроджені хвороби: гіперпролінемії (виникає в результаті нестачі ферменту проліноксідази, наслідок - пролінурія); гіпервалінемія (вроджене порушення обміну валина, що супроводжується різким підвищенням концентрації валіну в сечі) та інші.

**Сечова кислота** є кінцевим продуктом обміну пуринових підстав. За добу з сечею виділяється близько 0,7 г сечової кислоти. Рясне споживання їжі, що містить нуклеопротеїнами, викликає через деякий час збільшене виділення з сечею сечової кислоти екзогенного походження. І, навпаки, при харчуванні, бідному пуринами, виділення сечової кислоти знижується до 0,2 г на добу.

Підвищене виділення сечової кислоти спостерігається при лейкемії, поліцитемії, гепатитах і подагрі. Вміст сечової кислоти в сечі підвищується також при прийомі ацетилсаліцилової кислоти і ряду стероїдних гормонів.

Поряд з сечовою кислотою в сечі завжди міститься невелика кількість **пуринів** як ендо-, так і екзогенного походження.

**Гипурова кислота** в невеликій кількості завжди визначається в сечі людини (близько 0,7 г в добовому обсязі). Вона являє собою з'єднання гліцину і бензойної кислоти. Підвищене виділення гипурової кислоти відзначається при вживанні переважно рослинної їжі, багатої ароматичними сполуками, з яких утворюється бензойна кислота.

У 1940 р А. Квік і А.Я. Питель ввели в клінічну практику гипурову пробу (проба Квік-Пителя). При нормальних умовах клітини печінки знешкоджують введену бензойну кислоту (хворий приймає після легкого сніданку 3-4 г бензоату натрію), поєднуючи її з гліцином. Новоутворена гипурова кислота виводиться з сечею. У нормі при проведенні проби Квік-Пителя з сечею виводиться 65-85% прийнятого бензоату натрію. При ураженні печінки утворення гипурової кислоти порушується, тому кількість останньої в сечі різко знижується.

**Безазотисті органічні компоненти** сечі - це щавлева, молочна та лимонна (цитрат), а також масляна, валеріанова, бурштинова (сукцинат), β-оксимасляна, ацетооцтова і інші кислоти. Загальний вміст органічних кислот в добовій кількості сечі зазвичай не перевищує 1 г.

У нормі вміст кожної з цих кислот в добовому об'ємі сечі обчислюється міліграмами, тому кількісно визначати їх дуже складно. При тих чи інших станах виведення багатьох з них збільшується і їх простіше виявити в сечі. Наприклад, при посиленій м'язовій роботі підвищується рівень молочної кислоти, кількість цитрату і сукцинату збільшується при алкалозі.

**Неорганічні (мінеральні) компоненти сечі.**

У сечі містяться практично всі мінеральні речовини, які входять до складу крові і інших тканин організму. З 50-65 г сухого залишку, що утворюється при випаровуванні добової кількості сечі, на частку неорганічних компонентів доводиться 15-25 г.

**Іони натрію і хлору.** У нормі близько 90% прийнятих з їжею хлоридів виділяється з сечею (8-15 г NaCl на добу). При ряді патологічних станів (хронічний нефрит, діарея, гострий суглобовий ревматизм та ін.) виведення хлоридів з сечею може бути знижено. Максимальна концентрація іонів Na+ і Сl- (в сечі по 340 ммоль / л) може спостерігатися після введення в організм великих кількостей гіпертонічного розчину.

**Іони калію, кальцію і магнію**. Багато дослідників вважають, що практично вся кількість іонів калію, яка є в клубочковому фільтраті, всмоктується назад з первинної сечі в проксимальному сегменті нефрона. У дистальному сегменті відбувається секреція іонів калію, яка в основному пов'язана з обміном між іонами калію і водню. Отже, збіднення організму калієм супроводжується виділенням кислої сечі. Іони Са2+ і Mg2+ виводяться через нирки в невеликій кількості. Прийнято вважати, що з сечею виділяється лише близько 30% усієї кількості іонів Са2+ і Mg2+, що підлягає видаленню з організму. Основна маса лужноземельних металів виводиться з калом.

**Бікарбонати, фосфати і сульфати.** Кількість бікарбонатів в сечі значною мірою корелює з величиною рН сечі. При рН 5,6 з сечею виділяється 0,5 ммоль / л, при рН 6,6 - 6 ммоль / л, при рН 7,8 - 9,3 ммоль / л бікарбонату. Рівень бікарбонатів підвищується при алкалозі і знижується при ацидозі. Зазвичай з сечею виводиться менше 50% усієї кількості виділяються організмом фосфатів. При ацидозі виведення фосфатів з сечею зростає. Підвищується вміст фосфатів в сечі при гіперфункції паращитоподібних залоз. Введення в організм вітаміну D знижує виділення фосфатів з сечею.

**Сульфуровмісні амінокислоти:** цистеїн, цистин і метіонін - є джерелами сульфатів сечі. Ці амінокислоти окислюються в тканинах організму з утворенням іонів сульфатної кислоти. Загальний вміст сульфатів в добовій кількості сечі зазвичай не перевищує 1,8 г (в розрахунку на сірку).

**Аміак.** Існує спеціальний механізм утворення аміаку з глутаміну за участю ферменту глутамінази, яка у великій кількості міститься в нирках. Аміак виводиться з сечею у вигляді амонійних солей. Вміст останніх в сечі людини, в певній мірі, відображає кислотно-лужну рівновагу. При ацидозі їх кількість в сечі збільшується, а при алкалозі знижується. Зміст амонійних солей в сечі може бути знижено при порушенні в нирках процесів утворення аміаку з глутаміну.

**Патологічні компоненти сечі.**

Поняття «патологічні компоненти сечі» є, певною мірою, умовним, тому що більшість сполук, що розглядаються як патологічні компоненти сечі, хоча і в невеликій кількості, але завжди присутні в нормальній сечі. Іншими словами, мова йде про речовини, які в нормальній сечі не зустрічаються в аналітично визначених кількостях. Це, насамперед білки, глюкоза, ацетонові (кетонові) тіла, жовчні і кров'яні пігменти.

**Білок.** У нормальній сечі людини міститься мінімальна кількість білка, присутність якого не може бути доведено звичайними якісними пробами на наявність білка. При ряді захворювань, особливо при хворобах нирок, вміст білка в сечі може різко зрости (протеїнурія). Джерелом білка сечі є білки сироватки крові, а також в якійсь мірі білки ниркової тканини.

**Протеїнурії діляться на дві великі групи**: ниркові і позанирков. При ниркових протеїнуріях білки (в основному білки плазми крові) потрапляють в сечу внаслідок органічного ушкодження нефрону, збільшення розмірів пор ниркового фільтра, а також в результаті уповільнення струму крові в клубочках. Позаниркові протеїнурії обумовлені поразкою сечових шляхів або передміхурової залози.

Часто вживане в клінічній практиці назву «альбумінурія» (при виявленні в сечі білка) неправильно, тому що з сечею виділяються не тільки альбуміни, а й глобуліни. Наприклад, при нефрозах загальний вміст білка в сечі може досягати 26 г / л, при цьому концентрація альбумінів 12 г / л, а глобулінів - 14 г / л.

У сечі людини можна виявити активність ряду ферментів: ліпази, рибонуклеази, ЛДГ, амінотрансфераз, урокінази, фосфатаз, α-амілази, лейцінамінопептідази та ін. Основні труднощі при визначенні активності ферментів сечі, крім α-амілази і деяких інших, полягають в необхідності згущення (концентрування) сечі і запобігання пригнічення ферментів в процесі цього згущення.

**Кров.** У сечі кров може бути виявлена ​​або у формі червоних кров'яних клітин (гематурія), або у вигляді розчиненого кров'яного пігменту (гемоглобінурія). Гематурії бувають ниркові і позаниркові. Ниркова гематурія - основний симптом гострого нефриту. Позаниркова гематурія спостерігається при запальних процесах або травмах сечових шляхів. Гемоглобінурії зазвичай пов'язані з гемолізом і гемоглобінемією. Прийнято вважати, що гемоглобін з'являється в сечі після того, як вміст його в плазмі перевищить 1 г на 1 л. Гематурію діагностують, як правило, за допомогою цитологічного дослідження (дослідження осаду сечі під мікроскопом), а гемоглобинурию - хімічним шляхом.

**Глюкоза.** Нормальна сеча людини містить мінімальні кількості глюкози, які не виявляються звичайними якісними пробами. При патологічних станах вміст глюкози в сечі збільшується (глюкозурія). Наприклад, при цукровому діабеті кількість глюкози, що виділяється з сечею, може досягати декількох десятків грамів на добу.

Іноді в сечі виявляють і інші вуглеводи, зокрема фруктозу, галактозу, пентозу. Фруктозурія спостерігається при вродженій недостатності ферментів, що перетворюють фруктозу в глюкозу; зустрічаються також і вроджена пентозурія, і вроджена галактозурія.

**Кетонові (ацетонові) тіла.** У нормальній сечі ці сполуки зустрічаються лише в самих незначних кількостях (не більше 0,01 г на добу). Вони не виявляються звичайними якісними пробами (нітропрусидні проби Легаля, Ланге та ін.). При виділенні великої кількості кетонових тіл якісні проби стають позитивними. Це явище патологічне і називається кетонурія. Наприклад, при цукровому діабеті щодня може виділятися до 150 г кетонових тел.

Із сечею ніколи не виділяється ацетон без ацетооцтової кислоти, і навпаки. Звичайні нітропрусидні проби дозволяють визначити не тільки наявність ацетону, але також і ацетооцтової кислоти; β-оксімасяна кислота з'являється в сечі лише при сильному збільшенні кількості кетонових тіл (цукровий діабет та ін.).

Кетонові тіла виділяються з сечею не тільки при цукровому діабеті, а й при голодуванні, виключенні вуглеводів з їжі. Кетонурія спостерігається при захворюваннях, пов'язаних з посиленим витратою вуглеводів: наприклад, при тиреотоксикозі, крововиливах в підпавутинного простору, черепно-мозкових травмах. У ранньому дитячому віці (тривалі захворювання травного тракту (дизентерія, токсикози) можуть викликати кетонемії і кетонурія в результаті голоду і виснаження. Кетонурія нерідко спостерігається при інфекційних захворюваннях: скарлатині, грипі, туберкульозі, менінгіті. У цих випадках кетонурия не має діагностичного значення і є вторинної.Білірубін. У нормі сеча містить мінімальну кількість білірубіну, яке не може бути виявлено звичайними якісними пробами. Підвищене виділення білірубіну, при якому звичайні якісні проби на наявність білірубіну в сечі стають позитивними, називається білірубінурія. Вона зустрічається при закупорці жовчної протоки і захворюванні паренхіми печінки.

Виділення білірубіну в сечу особливо сильно виражено при обтураційних желтухах. При застої жовчі переповнені жовчю канальці травмуються і пропускають білірубін в кров'яні капіляри. Якщо вражена паренхіма печінки, білірубін проникає в кров через зруйновані печінкові клітини. Білірубінурія проявляється при рівні прямого білірубіну в крові вище 3,4 мкмоль / л. Непрямий білірубін не може пройти через нирковий фільтр. Це стає можливим при значних ураженнях нирок.

**Уробілин.** У сечі уробілін, точніше стеркобілин, присутній завжди в незначній кількості. Концентрація його різко зростає при гемолітичній і печінковй жовтяниці. Це пов'язано з втратою печінкою здатності затримувати і руйнувати мезобіліноген (уробіліноген), всосавшийся з кишечника. Навпаки, відсутність в сечі уробіліногену при наявності жовчних пігментів (білірубіну) вказує на припинення надходження жовчі в кишечник внаслідок закупорки жовчної протоки.

**Порфірини**. У нормі сеча містить лише дуже малі кількості порфіринів I типу (до 300 мкг в добовій кількості). Однак виділення порфіринів може різко зрости (в 10-12 разів) при захворюваннях печінки і перницозній анемії. При вродженій порфірії має місце сверхпродукціі порфиринов I типу (уропорфіріна I і копропорфіріна I). У цих випадках в добовій кількості сечі виявляється до 10 мг суміші цих порфіринів. При гострій порфірії відзначається екскреція з сечею підвищених кількостей уропорфіріна III, копропорфіріна III, а також порфобилиногена.

**Сечові камені.**

Сечові камені - це щільні утворення, що зустрічаються в сечовивідних шляхах. Сечові камені можуть розташовуватися в паренхімі нирок, в чашечках, лоханках, сечоводах, сечовому міхурі та сечівнику. Дрібні сечові камені мають вигляд піщинок, велика кількість яких утворює так званий сечовий пісок. Більші сечові камені зазвичай мають округлу, овальну або, рідше, корраловідную форму. Загальним в структурі сечових каменів є наявність так званого ядра, навколо якого розташована різної товщини оболонка, або тіло каменю. Приблизно третина або більше таких каменів складається з Са3(РО4)2, MgNH4PO4, CaC2O4 або їх сумішей, тобто це щавлевокислі (оксалатні), фосфорнокислі (фосфатні) або змішані сечові камені. Часто утворення каменів відбувається в результаті хронічного залуговувания сечі в сечовому міхурі і нирках, яке є наслідком бактеріальної інфекції. Утворенню каменів сприяють надлишкове виділення іонів Са2+, наприклад, при гіперпаратіреоїдозі, остеопорозі (зокрема, викликаному нерухомістю) і надзвичайно високий вміст Са2+ в їжі. У хворих на подагру, як правило, зустрічаються камені, що складаються в основному з сечової кислоти (C5H4N4O3), рідше - з її аммонієвої або натрієвої солі. Ці камені отримали назву сечокислих, або уратних. Відкладення цистину (цистинові камені) майже постійно спостерігається у хворих на цистинуриію.

Слід зазначити, що вивчення етіологічних факторів, визначення хімічного складу сечових каменів мають важливе значення для профілактики і лікування сечокам'яної хвороби.

з) **Біохімічні тести функції нирок.** Захворювання, які позначаються на стані нирок, можуть селективно ушкоджувати функцію клубочків або канальців, але ізольовані порушення канальцевої функції порівняно рідкісні. При гострій і хронічній нирковій недостатності відбувається ослаблення функції нефрона в цілому, і оскільки процес фільтрації дуже важливий для утворення сечі, при обстеженні і лікуванні пацієнтів із захворюваннями нирок незмінно потрібно тестування гломерулярної функції. Головною функцією клубочків є фільтрація води, низькомолекулярних компонентів крові з одночасним утриманням клітин і високомолекулярних компонентів. Тести клубочкової функції ділять на ті, які визначають швидкість клубочкової фільтрації і ті, які оцінюють проникність. Слід зазначити, що швидкість клубочкової фільтрації знижується з віком (в більшій мірі у чоловіків, ніж у жінок) і це необхідно враховувати при інтерпретації результатів аналізів.

**Вимірювання швидкості клубочкової фільтрації.**

**Кліренс.** Швидкість клубочкової фільтрації (СКФ) можна оцінити за допомогою вимірювання речовини, що екскретується з сечею, яке повністю фільтрується з крові в ниркових клубочках і при цьому не секретується, що не реабсорбується і не метаболізується в ниркових канальцях.

За величиною клубочкової фільтрації судять про фільтраційні здатності нирок. Якщо у кров'яне русло ввести речовину, яка фільтрується в клубочках, але не реабсорбується і не секретується канальцями нефронів, то його кліренс чисельно дорівнює об'ємній швидкості фільтрації. Кліренс (очищення) будь-якого з'єднання прийнято виражати кількістю мілілітрів плазми, яке в 1 хв повністю звільняється від певної речовини при проходженні її через нирки. Речовинами, за якими найчастіше визначають клубочкову фільтрацію, є інулін і манітол. Для розрахунку кліренсу (наприклад, інуліну) необхідно величину хвилинного діурезу помножити на Kм / Kкp (відношення концентрацій даної речовини в сечі і плазмі крові):

ref-2_1015721421-1078

де С - кліренс; Км - концентрація даної сполуки в сечі; ККР - концентрація в плазмі крові; V - кількість сечі в 1 хв, мл.

Речовини, які не тільки фільтруються через клубочки, а й реабсорбуються або секретуються в канальцях, мають кліренс, який показує цілісну роботу нирок (змішаний кліренс). Залежно від того, комбінується чи фільтрація з реабсорбцією або з секрецією, виділяють два види змішаного кліренсу: фільтраційно-реабсорбційний і фільтраційно-секреційний. Величина змішаного фільтраційно-реабсорбційного кліренсу менше величини клубочкового кліренсу, так як частина речовини реабсорбується з первинної сечі в канальцях. Значення цього показника тим менше, чим ефективніше реабсорбція в канальцях. Так, для глюкози в нормі воно дорівнює 0. Максимальне всмоктування глюкози в канальцях становить 350 мг / хв. Максимальну здатність канальців до зворотного всмоктуванню прийнято позначати Тм (максимальний транспорт). Іноді зустрічаються пацієнти з захворюваннями нирок, які, незважаючи на високий вміст глюкози в плазмі крові, не виділяють глюкозу з сечею, тому що кількість глюкози, що фільтрується нижче значення Тм. Навпаки, при вродженому захворюванні ниркова глюкозурія може бути заснована на зниженні значення Тм.

Для сечовини величина змішаного фільтраційно-реабсорбційного кліренсу становить 70. Це означає, що з кожних 125 мл ультрафільтрату або плазми крові за хвилину від сечовини повністю звільняються 70 мл. Іншими словами, певна кількість сечовини, а саме та, яка міститься в 55 мл ультрафільтрату або плазми, всмоктується обернено.

Величина змішаного фільтраційно-секреційного кліренсу може бути більше клубочкового кліренсу, тому що до первинної сечі додається додаткова кількість речовини, що секретується в канальцях. Цей кліренс тим більше, чим сильніше секреція канальців. Кліренс деяких речовин, які секретуються канальцями (наприклад, діодраст, пара-аміногіпурова кислота), настільки високий, що практично наближається до величини ниркового кровотоку (кількість крові, яка за хвилину проходить через нирки). Таким чином, за кліренсом цих речовин можна визначити величину кровотоку.

**β-микроглобулін плазми.** β2-мікроглобуліну - це невеличкий пептид (молекулярна маса 11800Д), який входить до складу антигенів головного комплексу гістосумісності класу I. Він присутній на поверхні більшості клітин і в низьких концентраціях в плазмі. Цей білок повністю фільтрується в клубочках, реабсорбується і катаболізується клітинами проксимальних ниркових канальців. Концентрація β2-мікроглобуліну в плазмі є хорошим показником ШКФ у здорових людей, оскільки вона не залежить від дієти і м'язової маси. Однак ця концентрація зростає при деяких ракових і запальних захворюваннях. Оскільки в нормі β2-микроглобулин реабсорбується і піддається розкладанню в ниркових канальцях, вимір його екскреції радіоімунними методами є чутливим способом оцінки цілісності ниркових канальців.

**Оцінка стану гломерулярного апарату.**

Порушення цілісності клубочків призводить до фільтрації нирками великих молекул, які зазвичай затримуються і до протеїнурії. Однак протеїнурія може мати й інші причини. При сильних пошкодженнях клубочків в сечі з’являються еритроцити (**гематурія**). Гематурія може бути результатом пошкодження будь-яких ділянок сечовивідних шляхів, але при гломерулярних порушеннях еритроцити нерідко мають аномальну форму.

**Тести функції ниркових канальців.**

Тестування функції ниркових канальців виконується рідше, ніж визначення величини клубочкової функції. Глюкозурія у пацієнта з нормальною концентрацією глюкози в крові вказує на порушення функції проксимальних ниркових канальців, яке може бути або ізольованим (ниркова глюкозурія), або частиною генералізованого дефекту канальців (синдром Фанконі). Проявом деяких дефектів ниркових канальців може бути підвищена концентрація амінокислот в сечі, яка виявляється хроматографією амінокислот. Для виявлення ацидозу проксимальних ниркових канальців може знадобитися проведення тестів на реабсорбцію в цих канальцях бікарбонатів.

Для оцінки функції дистальних ниркових канальців широко використовуються тест з водної депривації, застосовуваний для перевірки концентрує здатності нирок, і тести з закислением сечі, використовувані для діагностики ацидозу дистальних ниркових канальців.

**8.3 Заключний етап.**

*Резюме лекції.* Базуючись на викладанні лекційного матеріалу підкреслюється необхідність вивчення біохімії нирок в системі професійної підготовки лікаря. Знання структури та механізмів дії нирок, регуляції активності, методів оцінки стану гломерулярного апарату та біохімічних тестів функції нирок мають велике значення в майбутній професійній діяльності лікаря.

Студенти як майбутні лікарі повинні знати і уміти:

- Враховувати особливості метаболізму ниркової тканини при вивченні функційної активності.

- Аналізувати гормональну регуляцію сечоутворення - дії альдостерону, вазопресину, паратгормону, естрадіолу, Na-урітичного фактору;

- Пояснювати участь нирок в регуляції кислотно-лужної рівноваги в організмі людини;

- Пояснювати етапи та основні механізми сечоутворення: ультрафільтрація, реабсорбція, секреція.

- Використовувати результати біохімічного аналізу для оцінки функціонального стану нирок;

- Трактувати загальні властивості сечі. Знати хімічний склад сечі;

- Характеризувати нормальні та патологічні компонентів сечі;

- Розуміти регуляцію судинного тиску за участі ренін-ангіотензин-альдостеронової та калікреїн-кінінової систем.

*Відповіді на запитання студентів.*

**Завдання для самопідготовки.**

1. Мінеральні речовини: класифікація та біологічна роль макро- та мікроелементів.

2. Вода: види, біологічне значення, вміст в організмі, обмін.

3. Нейро-гуморальна регуляція водно-мінерального обміну.

4. Будова нефронів.

5. Екскреторна функція нирок.

6. Гомеостатична функція нирок.

7. Метаболічна функція нирок.

8. Етапи та механізми сечоутворення.

9. Фізико-хімічні властивості та хімічний склад нормальної сечі.

10. Участь нирок в регуляції кислотно-лужної рівноваги: секреція Н+, амоніогенез, глюконеогенез.

11. Регуляція судинного тиску: 1) ренін-ангіотензин-альдостеронова система

2) калікреїн-кінінова система.

12. Характеристика патологічних компонентів сечі.

13. Гормональна регуляція сечоутворення - дія альдостерону, вазопресину, паратгормону, естрадіолу, Na-урітичного фактору.

14. Біохімічні тести функції нирок.

**9. Література.**

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін.: за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. – К.: ВСВ «Медицина», 2016.

2.Губський Ю.І. Біологічна хімія / Ю.І. Губський. - Київ-Винниця.: «Нова книга», 2009. - 663 с.

3.Солвей Дж.Г. Наглядная медицинская биохимия / Дж.Г. Солвей. – Москва.: Гэотар Медиа, 2014. - 166 с.

4. Біохімія / за ред. проф. Загайка А.А., проф Александрової К.В. // Харків: вид Форд, 2014.-734 с.

**ЛЕКЦІЯ 13**

**Тема :Біохімія м’язової тканини. Енергетика м’язової діяльності.**

**1. Мета лекції**

а) навчальна

Ознайомити студентів з будовою м'язового волокна, типами м'язів, хімічним складом м'язів, біохімією м'язових білків. Роз'яснити молекулярні основи м'язового скорочення і розслаблення. Розглянути біохімічні процеси, що протікають при м'язовій роботі, енергетику м'язового скорочення. Пояснити студентам можливі механізми ресинтезу АТФ при м'язовій роботі: креатинфосфокіназна реакція ресинтезу АТФ, ресинтез АТФ в гліколітичному процесі, ресинтез АТФ в аеробному процесі, ресинтез АТФ в міокіназній реакції. Обґрунтувати співвідношення процесів аеробного і анаеробного ресинтезу АТФ у вправах різної потужності і тривалості

б) виховна

 Навчити майбутніх бакалаврів застосовувати при вивченні подальших дисциплін і в професійній діяльності знання про будову мꞌязов, механізми мꞌязового скорочення та енергетику мꞌязової діяльності.

**2. Методологічна, загальноосвітня і професійна спрямованість лекції.**

Відповідно навчальній програмі та освітньо-кваліфакційній характеристиці, підкреслюється необхідність знання кожним бакалавром будови та хімічного складу мꞌязової тканини, біохімії мꞌязових білків, механізмів мꞌязового скорочення та розслаблення, енергетики мꞌязовій діяльності із метою використання цих знань у процесі фізичної реабілітації спортсменів та хворих після перенесеного інсульту.

**4. Характер зв’язку лектора зі студентами.**

Під час викладання матеріалу лекції лектор сприяє активній участі студентів у процесі засвоєння знань, ставлячи, при необхідності, запитання до аудиторії, або відповідаючи на запитання слухачів.

**5. Перелік питань, винесених на підсумковий контроль.**

1. Типи м’язів, їх характеристика.

2. Будова м’язового волокна.

3.Хімічний склад м’язів.

4. Білки м’язів, їх функціональна роль.

5. Механізм скорочення та розслаблення м’язів.

6. Послідовність хімічних реакцій при м’язовому скороченні та розслабленні.

7. Енергетика м’язової діяльності.

8. Чому при м’язовій діяльності необхідний постійний ресинтез АТФ?

9. Анаеробні шляхи ресинтезу АТФ при м’язовій діяльності.

10. Значення креатинфосфокіназної реакції ресинтезу АТФ.

11. Ресинтез АТФ у міокиназный реакції.

12. Співвідношення процесів аеробного та анаеробного шляхів ресинтезу АТФ при фізичних вправах різної потужності.

**6. План і організаційна структура лекції.**

**6.1 Підготовчий етап (актуальність теми, мотивація ії вивчення, мета).**

**Актуальність.**

Професійна діяльність фахівців в галузі фізичної реабілітації спрямована (в основному) на відновлення рухової активності за рахунок нормалізації обміну речовин в м'язовій та сполучній тканині. У зв'язку з цим бакалаврам спеціальності "фізична реабілітація" необхідно знати основи біомеханіки, будову м'язів, особливості метаболізму в м'язовій тканині. При реабілітації спортсменів необхідно знати особливості механізмів енергетичного забезпечення м'язов, пов'язані з адаптацією організму до роботи різної тривалості і напруженості для цілеспрямованого відновлення енергетичного обміну в м'язовій тканині. Тому питання що розглядаються в лекції є актуальними.

**Мета:**

Ознайомити студентів з будовою та хімічним складом м’язової тканини, молекулярними механізмами м’язового скорочення та розслаблення Сформувати поняття про енергетичне забезпечення м’язової діяльності. Ознайомити студентів з особливостями енергетичного забезпечення м’язової діяльності різної потужності та тривалості.

**6.2. Основний етап (послідовність викладу лекційного матеріалу).**

- вступ;

- типи м’язів, їх характеристика;

- будова м’язового волокна;

- хімічний склад м’язів;

- хімічний склад м’язів;

- біохімія м’язових білків;

- біохімія м’язового скорочення та розслаблення;

- енергетика м’язової діяльності;

- біохімічні процеси, які мають місце при м’язовій діяльності;

- співвідношення аеробних та анаеробних процесів ресинтезу АТФ при фізичних вправах різної тривалості та потужності.

.

**6.3 Заключний етап (резюме, відповіді на запитання студентів. Завдання для самопідготовки)**

**7. Оснащення лекції** – мультимедійне обладнання.

**8**. **Тези лекції.**

**8.1. Підготовчий етап.**

Викладаються основні положення, що розкривають актуальність теми, необхідність знання кожним бакалавром будови, хімічного складу м’язів та механізмів м’язової діяльності для майбутньої професійної діяльності

**Зміст навчання.**

**-** будова м’язів;

- хімічний склад м’язів;

- біохімія м’язових білків;

- молекулярні механізми мꞌязового скорочення та розслаблення;

- енергетика м’язової діяльності.

**8.2 Основний етап – виклад лекційного матеріалу.**

**Структура м'язового волокна і його скорочення.**

М'язове скорочення в живій системі – це механохімічний процес. Сучасна наука вважає його найдосконалішою формою біологічної рухливості. Скорочення м'язового волокна біологічні об'єкти «розробили» як спосіб переміщення в просторі (що значно розширило їх життєві можливості). М’язовому скороченню передує фаза напруги, яка є результатом роботи, що здійснюється шляхом перетворення енергії хімічної в механічну напряму з хорошим ККД (30-50% ). Накопичення потенційної енергії в фазі напруги приводить м'яз в стан можливого, але ще не реалізованого скорочення.

У тварин і людини є **два основних типи м'язів**: поперечносмугасті і гладкі. **Поперечносмугасті м'язи** (або скелетні) прикріплені до кісток (крім поперечносмугастих волокон серцевого м'яза, що відрізняються від скелетних м'язів за складом). **Гладкі м’язи** підтримують тканини внутрішніх органів і шкіру та утворюють мускулатуру стінок кровоносних судин, а також кишечника. У біохімії спорту вивчають **скелетні м'язи**, «конкретно відповідаючі» за спортивний результат.

М'яз складається з окремих **м'язових волокон**. У м'язі їх тисячі, відповідно, м'язове зусилля - величина інтегральна, підсумовує скорочення безлічі окремих волокон. Розрізняють м'язові волокна трьох типів: **білі**, що швидко скорочуються, **проміжні** і **червоні**, що скорочуються повільно. Типи волокон розрізняються механізмом їх енергетичного забезпечення і управляються різними мотонейронами. Типи м'язів розрізняються співвідношенням типів волокон.

Окреме м'язове волокно - ниткоподібне безклітинне утворення - **симпласт**. На клітину симпласт «не схожий»: має сильно витягнуту форму в довжину від 0,1 до 2-3 см, в кравецькому м'язі до 12 см, і товщину - від 0,01 до 0,2 мм. Симпласт оточений оболонкою - **сарколемою**, до поверхні якої підходять закінчення декількох рухових нервів. Сарколема - це двошарова ліпопротеїдна мембрана (товщиною 10 нм), укріплена мережею колагенових волокон. При розслабленні після скорочення вони повертають симпласт в вихідну форму (рис.1).

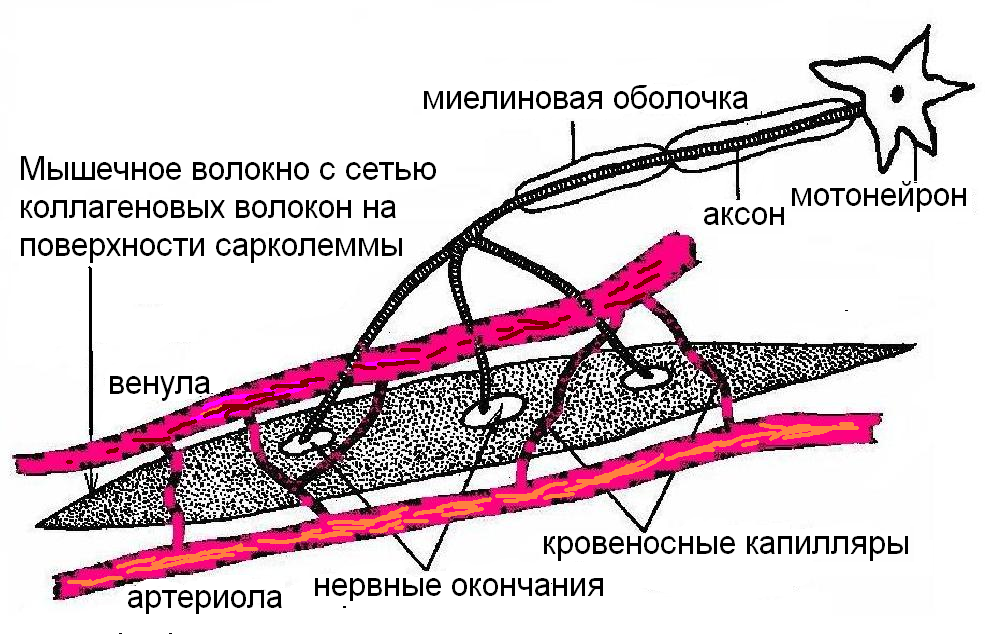


Рис.1. Окреме м'язове волокно.

На зовнішній поверхні сарколеми-мембрани завжди підтримується електричний мембранний потенціал, навіть в стані спокою він дорівнює 90-100 мВ. Наявність потенціалу є необхідною умовою для управління м'язовим волокном (як акумулятор для авто). Потенціал створюється за рахунок активного (значить з витратами енергії - АТФ) перенесення речовин через мембрану і її вибіркової проникності. Тому всередині симпласта деякі іони і молекули накопичуються в більшій концентрації, ніж зовні.

Сарколема добре проникна для іонів К + - вони накопичуються всередині, а назовні виводяться іони Nа +. Відповідно, концентрація іонів Nа + в міжклітинній рідині більше, ніж концентрація іонів К + всередині симпласта. Зсув pH в кислу сторону (при утворенні молочної кислоти, наприклад) збільшує проникність сарколеми для високомолекулярних речовин (жирних кислот, білків, полісахаридів), які в звичайному стані через неї не проходять. Легко проходять (дифундують) через мембрану низькомолекулярні речовини (глюкоза, молочна і піровиноградна кислоти, кетонові тіла, амінокислоти, короткі пептиди).

Внутрішній вміст симпласта - **саркоплазма** - це колоїдна білкова структура. У підвішеному стані в ній знаходяться включення глікогену, жирові краплі, в неї «вмонтовані» різні субклітинні частки: ядра, мітохондрії, міофібрили, рибосоми та інші.

Скорочувальний «механізм» всередині симпласта - **міофібрили**. Це тонкі (Ø 1 - 2 мкм) м'язові нитки, довгі - майже рівні довжині м'язового волокна. Встановлено, що в симпластах нетренованих м'язів міофібрили розташовуються не впорядковано, уздовж симпласта, але з розкидом і відхиленнями, а в тренованих - міофібрили орієнтовані по поздовжній осі і згруповані в пучки як в канатах.

В світловий мікроскоп можна спостерігати, що міофібрили дійсно «поперечно смугасті». У них чергуються світлі і темні ділянки - диски. Темні диски **А** (анізотропні) білка містять більше, ніж світлі диски **I** (ізотропні). Світлі диски пересічені мембранами **Z** (телофрагма) і ділянка міофібрили між двома **Z**-мембранами називається **саркомером**. Міофібрила складається з 1000 - 1200 саркомерів (рис. 2).

Скорочення м'язового волокна в цілому складається з скорочень одиничних саркомерів. Скорочуючи кожен окремо, саркомери всі разом створюють інтегральне зусилля і виконують механічну роботу по скороченню м'яза.

Довжина саркомеру змінюється від 1,8 мкм в спокої до 1,5 мкм при помірному і до 1 мкм при повному скороченні. Диски саркомерів, темних і світлих, містять в собі протофібрили (міофіламенти) - білкові ниткоподібні структури. Вони зустрічаються двох типів: товсті (Ø - 11 - 14 нм, довжиною - 1500 нм) і тонкі (Ø - 4 - 6 нм, довжиною - 1000 нм).

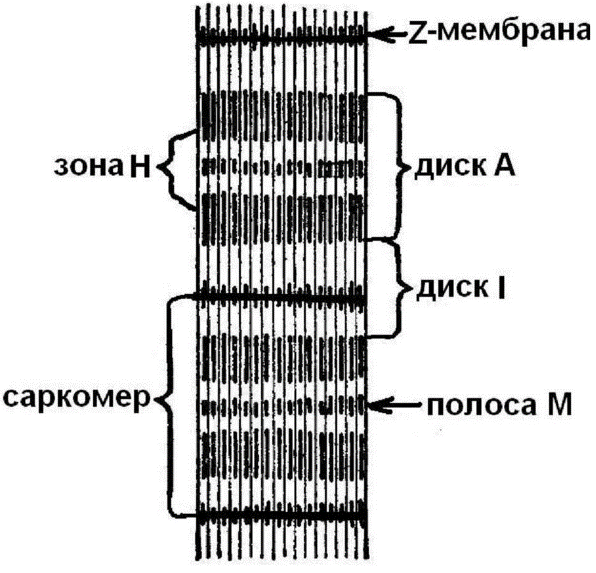


Рис.2. Ділянка міофібрили.

Світлі диски (**I**) складаються тільки з тонких протофібрил, а темні диски (**А**) - з протофібрили двох видів: тонких, скріплених між собою мембраною, і товстих, зосереджених в окремій зоні (**H**).

При скороченні саркомера довжина темного диска (А) не змінюється, а довжина світлого диска (I) зменшується, оскільки тонкі протофібрили (світлих дисків) вдвигаются в проміжки між товстими (темних дисків). На поверхні протофібрил розташовані особливі вирости - спайки (товщиною близько 3 нм). В «робочому стані» вони утворюють зачеплення (поперечними містками) між товстими і тонкими нитками протофібрил (рис.3). При скороченні Z-мембрани впираються в кінці товстих протофібрил, а тонкі протофібрили можуть навіть накручуватися навколо товстих. При надмірному скороченні кінці тонких ниток в центрі саркомера загортаються, а кінці товстих протофібрил - зминаються.

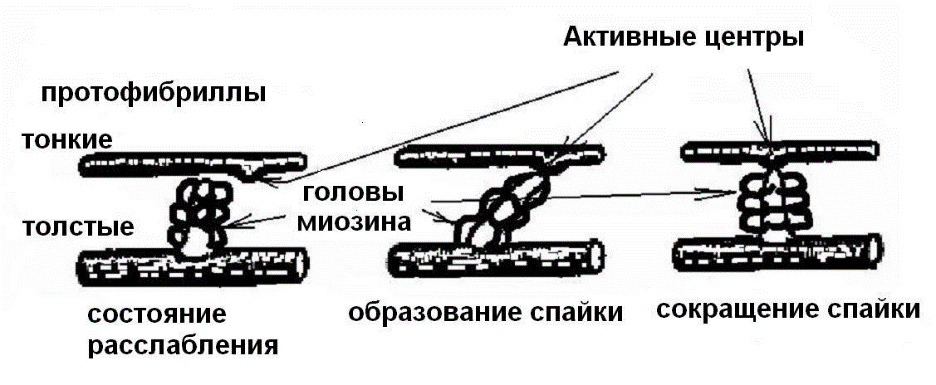


Рис. 3. Формування спайки між актином і міозином.

Енергозабезпечення м'язових волокон здійснюється за допомогою саркоплазматичної мережі (саркоплазматичний ретикулум) - системи поздовжніх і поперечних трубочок, мембран, пухирців, відсіків. В саркоплазматичному ретикулумі організовано і керовано протікають різні біохімічні процеси. Ретикулум включає рибосоми, вони здійснюють синтез білків, і мітохондрії. Фактично мітохондрії вбудовані між міофібрилами, що створює оптимальні умови для енергетичного забезпечення процесу скорочення м’яза. *Встановлено, що в тренованих м'язах число мітохондрій більше, ніж в тих же нетренованих*.

**Хімічний склад м'язів.**

**Вода** становить 70 - 80% ваги м'яза.

**Білки.** На частку білків припадає від 17 до 21% ваги м'яза: приблизно 40% всіх м'язових білків зосереджені в міофібрилах, 30% - в саркоплазмі, 14% - в мітохондріях, 15% - в сарколемі, решта в ядрах та інших клітинних органелах.

У м'язової тканини містяться ферментативні білки міогенової групи; Міоальбумін - запасний білок (його вміст з віком поступово знижується), червоний білок міоглобін - хромопротеїд (його називають м'язовим гемоглобіном, він зв'язує кисню більше, ніж гемоглобін крові), а також глобуліни, міофібрилярні білки**.**Більше половини міофібрилярних білків припадає на міозин, близько чверті - актин, решта - тропоміозин, тропонін, α- і β-актиніни, ферменти креатинфосфокіназа, дезамінази і інші. У м'язової тканини є ядерні білки - нуклеопротеїни, мітохондріальні білки. У білках строми, що обплітають м'язову тканину, - основна частина - колаген та еластин сарколеми, а також міостроміни (пов'язані з Z-мембранами).

**Водорозчинні азотисті сполуки**. У скелетних м'язах людини містяться різні водорозчинні азотисті сполуки: АТФ, від 0,25 до 0,4%, креатинфосфат (КрФ) - від 0,4 до 1% (при тренуванні його кількість збільшується), продукти їх розпаду - АДФ, АМФ, креатин. Крім того, в м'язах містяться дипептид карнозин, близько 0,1 - 0,3%, який бере участь у відновленні працездатності м'язів при втомі; карнітин, який відповідає за перенесення жирних кислот через клітинні мембрани; амінокислоти, і серед них переважає глютамінова; пуринові основи, сечовина і аміак. Скелетні м'язи містять також близько 1,5% фосфатидів, які беруть участь в тканинному диханні.

**Безазотисті з'єднання**. У м'язах містяться вуглеводи, глікоген і продукти його обміну, а також жири, холестерин, кетонові тіла, мінеральні солі. У залежності від харчового раціону і ступеня тренованості кількість глікогену варіює від 0,2 до 3%, при цьому тренування збільшують масу вільного глікогену. Запасні жири в м'язах накопичуються в ході тренувань на витривалість. Пов'язаний з білками жир становить приблизно 1%, а в мембранах м'язового волокна може знаходитись до 0,2% холестерину.

**Мінеральні речовини**. Мінеральні речовини м'язової тканини складають приблизно 1 - 1,5% від ваги м'яза, це, в основному, солі калію, натрію, кальцію, магнію. Мінеральні іони, такі як К +, Nа +, Мg2 +, Са2 +, Сl-, НР04 ~ грають найважливішу роль в біохімічних процесах при скороченні м'язів (їх включають до складу «спортивних» добавок і мінеральної води).

**Біохімія м'язових білків**.

Основний скоротливий білок м'язів - міозин відноситься до фібрилярних білків (Молекулярна маса близько 470000). Важлива особливість міозину - здатність утворювати комплекси з молекулами АТФ і АДФ (що дозволяє «відбирати» енергію у АТФ), і з білком - актином (що дає можливість утримувати скорочення). Молекула міозину має негативний заряд і специфічно взаємодіє з іонами Са ++ і Мg ++. Міозин в присутності іонів Са ++ прискорює гідроліз АТФ, і, таким чином, виявляє ферментативну **аденозинтрифосфатну активність**:

**міозин-АТФ** + H2O → **міозин + АДФ** + H3PO4 + **робота** (енергія 40 кДж / моль)

Білок міозин утворений двома однаковими, довгими поліпептидними α-ланцюгами, закрученими як подвійна спіраль, (рис.4.) Під дією протеолітичних ферментів молекула міозину розпадається на дві частини. Одна з її частин здатна зв'язуватися за допомогою спайок з актином, утворюючи актоміозин. Ця частина відповідає за аденозинтрифосфатазну активність, яка залежить від рН середовища, оптимум - рН 6,0 - 9,5, а також концентрації КСl. Комплекс - актоміозин розпадається в присутності АТФ, але за відсутності вільної АТФ він стабільний. Друга частина молекули міозину теж складається з двох перекручених спіралей, за рахунок електростатичного заряду вони зв'язують молекули міозину в протофібрили.

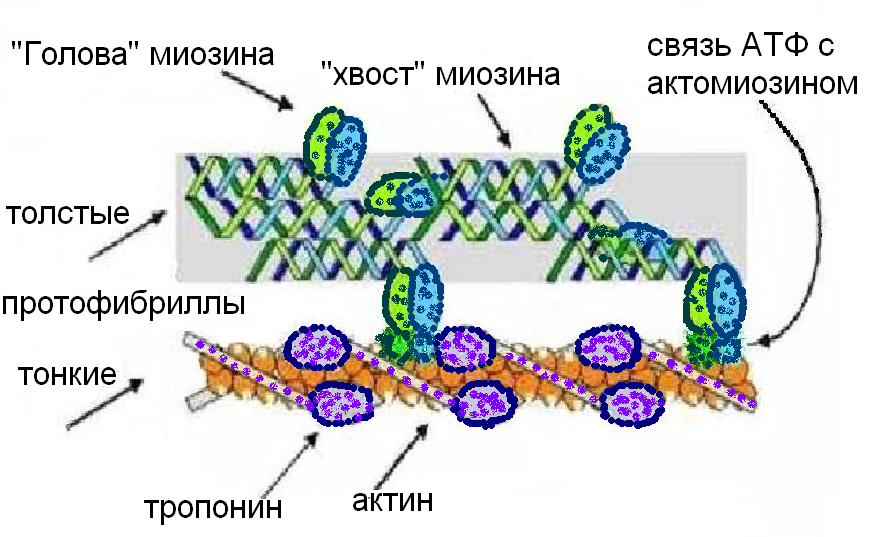


Рис. 4. Структура актоміозину.

Другий найважливіший скоротливий білок - актин (рис. 4). Він може існувати в трьох формах: мономерній (глобулярній), димерній (глобулярній) і полімерній (фібрилярній). Мономерний глобулярний актин, коли його поліпептидні ланцюги щільно укладені в компактну сферичну структуру, зв'язаний з АТФ. Розщеплюючи АТФ, мономери актину - А, утворюють димери, що включають АДФ: A - АДФ - A. Полімерний фібрилярний актин - подвійна спіраль, що складається з димарів, рис. 4.

Актин глобулярний переходить в фібрилярний в присутності іонів К +, Мg ++ і в живих м'язах переважає фібрилярний актин.

У міофібрилах міститься значна кількість білка тропоміозина, який складаеться з двох - α-спіральних поліпептидних ланцюгів. У м'язах в стані спокою він утворює комплекс з актином і блокує його активні центри, оскільки актин здатний зв'язуватися з іонами Са ++ вони і знімають цю блокаду.

На молекулярному рівні товсті і тонкі протофібрили саркомера взаємодіють електростатично, так як мають особливі ділянки - вирости і виступи, де формується заряд. На ділянці А-диска товсті протофібрили побудовані з пучка поздовжньо орієнтованих молекул міозину, тонкі протофібрили розташовуються радіально навколо товстих, утворюючи структуру, схожу на багатожильний кабель. У центральній М-смузі товстих протофібрил міозинові молекули з’єднані своїми «хвостами», а їх виступаючі «голови» - вирости спрямовані в різні боки і розташовані по правильним спіральним лініям. Фактично навпроти них в спіралях фібрилярного актину на певній відстані один від одного вбудовані мономерні глобули актину, що теж виступають. У кожному виступі є **активний центр**, за рахунок якого є можливість утворення спайок з міозином. Z-мембрани саркомерів (як постаменти, що чергуються) скріплюють між собою тонкі протофібрили.

**Біохімія скорочення і розслаблення.**

Циклічні біохімічні реакції, що відбуваються в м'язі при скороченні, забезпечують повторюване утворення та руйнування зв'язків між «головками» - виростами міозинових молекул товстих протофібрил і виступами - активними центрами тонких протофібрил. Робота за утворенням зв'язків і просуванню актинової нитки уздовж міозинової вимагає як чіткого управління, так і значних витрат енергії. Реально в момент скорочення волокна утворюється близько 300 зв'язків в хвилину в кожному активному центрі - виступі.

Енергія АТФ може бути безпосередньо перетворена в механічну роботу м'язового скорочення. Гідролізований ферментативним центром міозину АТФ утворює з усім білком міозином комплекс. У комплексі АТФ-міозин, насичений енергією міозин, змінює свою структуру, а з нею і зовнішні «габарити» і робить, таким чином, механічну роботу по вкороченню виросту міозинової нитки.

У м'язі, що знаходится в стані спокою, міозин все одно зв'язаний з АТФ, але через іони Мg ++ без гідролітичного розщеплення АТФ. Утворенню зв'язків міозину з актином в спокої перешкоджає комплекс тропоміозина з тропоніном, блокуючи активні центри актину. Блокада утримується і АТФ не розщеплюється поки зв'язані іони Са ++. Коли до м'язового волокна приходить нервовий імпульс, виділяється **передавач імпульсів** - нейрогормон **ацетилхолін.**Іонами Nа + негативний заряд на внутрішній поверхні сарколеми нейтралізується і відбувається її деполяризація. При цьому іони Са ++ звільняються і зв'язуються з тропоніном. У свою чергу тропонін втрачає заряд, через що активні центри - виступи актинових ниток деблокуються і виникає зв'язок між актином і міозином (оскільки електростатичне відштовхування тонких і товстих протофібрил вже знято). Тепер в присутності Са ++ АТФ взаємодіє з центром ферментативної активності міозину і розщеплюється, а енергія перетвореного комплексу використовується для скорочення спайки. Ланцюг описаних вище молекулярних подій схожий на електричний струм, що заряджає мікроконденсатор, його електрична енергія відразу на місці перетворюється в механічну роботу і потрібно знову робити підзарядку (якщо хочеш рухатися далі).

Після розриву зв'язку АТФ не розщеплюється, а знову утворює фермент-субстратний комплекс з міозином:

**М–А + АТФ -----> М – АТФ + А**або

**М–АДФ–А + АТФ ----> М–АТФ + А + АДФ**

Якщо в цей момент надходить новий нервовий імпульс, то реакція «підзарядки» повторюються, якщо наступний імпульс не надходить, відбувається розслаблення м'яза. Повернення скороченого м'яза при розслабленні в вихідний стан забезпечується пружними силами білків м'язової строми. Висуваючи сучасні гіпотези м'язового скорочення, вчені припускають, що в момент скорочення відбувається ковзання акти нових ниток вздовж міозинових, а також можливе їх скорочення за рахунок зміни просторової структури скоротливих білків (зміни форми спіралі).

У стані спокою АТФ надає пластифікуючий ефект: з'єднуючись з міозином вона перешкоджає утворенню його спайок з актином. Розщеплюючись при скороченні м'яза, АТФ забезпечує енергією процес укорочення спайки, а також роботу «кальцієвого насоса» - подачу іонів Са ++. Розщеплення АТФ в м'язі відбувається з дуже великою швидкістю: до 10 мікромолей на 1 г м'яза в хвилину. Так як загальні запаси АТФ в м'язі невеликі (їх може вистачити тільки на 0,5-1 сек роботи з максимальною потужністю), для забезпечення нормальної діяльності м'язів АТФ повинна відновлюватися з такою ж швидкістю, з якою вона розщеплюється.

**Енергія для м'язового скорочення, біохімічні процеси, що протікають при м'язовій роботі.**

***Ресинтез АТФ.***

Безпосередньо, перетворити хімічну енергію (її вільну частину, яка - в фосфатних зв'язках) в механічну - енергію руху (польоту, бігу і ковзання) може тільки АТФ. Вона забезпечує енергією процес укорочення зв'язку, відповідно, скорочення м'яза в цілому (і ще постачає енергію на збільшення концентрації іонів Са ++, які беруть участь в скороченні). Жива клітина постійно підтримує робочу концентрацію АТФ на рівні приблизно 0,25%, в тому числі і при інтенсивній м'язовій роботі. Якщо (в разі порушень в обміні) відбудеться збільшення концентрації АТФ, то скорочувальна здатність м'язи порушиться (вона буде схожа на «ганчірку»), якщо зменшення - настане рігор - стан стійкого, що не проходить, скорочення («скам'яніння»). Робочої концентрації АТФ вистачає на секунду потужної роботи (3 - 4 одиночних скорочення). Під час тривалої м'язової діяльності, робоча концентрація АТФ підтримується за рахунок реакцій по її відновленню. З метою забезпечення нормальної (тривалої) роботи м'язів в процесі обміну речовин АТФ відновлюється з такою ж швидкістю, з якою вона розщеплюється.

Розщеплення АТФ це реакція гідролізу, і її можна виразити рівнянням:

**АТФ-аза + АТФ + Н2О ———> АДФ + Н3РО4**

Енергію на ресинтез АТФ (вона ж потім виділиться при розщепленні - близько 40 кДж на 1 моль) необхідно отримати за рахунок реакцій, що протікають з вивільненням енергії (катаболічних). Тому на клітинному рівні реакція гідролізу АТФ пов'язана з реакціями, що забезпечують ресинтез АТФ. В ході таких реакцій утворюються проміжні макроергічні сполуки, що мають в своєму складі фосфатну групу, яку разом з запасом вільної енергії передають на АДФ. Такі реакції перенесення (передачі «естафетної палички»), що каталізуються ферментами фосфотрансферазами, називають реакціями трансфосфорилювання або перефосфорилювання. Макроергічні зв’язки, необхідні для ресинтезу АТФ, або постійно присутні, наприклад, креатинфосфат (накопичується в симпластах), або утворюються (дифосфогліцеринова кислота, фосфопіровіноградная кислота) в окислювальних процесах (катаболічних).

Ресинтез АТФ при м'язовій діяльності може здійснюватись двома шляхами: за рахунок реакцій без участі кисню - анаеробних (коли доставка кисню до м'язів не встигає або утруднена) і за рахунок окислювальних процесів в клітинах (за участю кисню, яким ми дихаємо, і який спортсмен прискорено вдихає при навантаженнях, і в початковій фазі відпочинку).

У скелетних м'язах людини виявлено три види анаеробних процесів, в ході яких здійснюється ресинтез АТФ:

**- *креатинфосфокіназна реакц***ія (фосфогенний або алактатний анаеробний процес), де ресинтез АТФ відбувається за рахунок перефосфорилювання між креатинфосфатом і АДФ;

**- *гліколіз***(лактацидний анаеробний процес), де ресинтез АТФ здійснюється по ходу ферментативного анаеробного розщеплення вуглеводів, що закінчується утворенням молочної кислоти.

**- *міокіназна реакція***, при якій ресинтез АТФ здійснюється за рахунок дефосфорилювання певної частини АДФ;

Для порівняння і кількісної оцінки процесів різних видів перетворення енергії при м'язовій діяльності використовують три основних критерії:

**- критерій потужності** - вказує швидкість перетворення енергії в даному процесі (вправі);

**- критерій ємності** - відображає загальні запаси енергетичних речовин (вимірюється кількістю звільняється енергії та виконаної роботи);

**- критерій ефективності** - характеризує співвідношення між енергією, витраченої на ресинтез АТФ, і загальною кількістю енергії, виділеної в ході даного процесу (вправи).

Процеси перетворення енергії, анаеробні і аеробний, розрізняються по потужності, ємності й ефективності. Анаеробні процеси переважають при виконанні короткочасних вправ високої інтенсивності, аеробні - при тривалій роботі помірної інтенсивності.

***Креатинфосфокіназна реакція ресинтезу АТФ. (Режим «гепард»).***

Креатинфосфат (КрФ) в м'язах прикріплений до скоротливих білків міофібрил або зв'язаний з мембранами ендоплазматичного ретикулума. А з скорочувальним білком актином пов'язаний фермент креатинфосфокиназа (КФК), який каталізує реакцію ресинтезу АТФ шляхом перефосфорилювання між КрФ і АДФ:

**КрФ + АДФ ↔ АТФ + Креатин**

Ця реакція ресинтезу АТФ включається в момент початку м'язової роботи і досягає максимуму швидкості вже до 2-й секунді роботи, оскільки реагенти, АДФ і КрФ, локалізовані в міофібрилах близько один від одного. З максимальною швидкістю КрФ-реакція протікає до тих пір, поки істотно не знизиться концентрація КрФ. АТФ і запаси КрФ (його в 3 рази більше, ніж АТФ) забезпечують в ході КрФ-реакції підтримку зусиль максимальної потужності протягом 10 - 15 сек. (як раз, щоб гепард встиг наздогнати антилопу). Максимальну активність фермент КФК має в слаболужному середовищі, при значному зниженні внутрішньоклітинного рН (закислення середовища) - інгібується. Активують креатинфосфокіназу іони Са ++, які вивільняються при утворенні спайки в процесі м'язового скорочення.

Встановлено, що максимальна креатинфосфокіназна потужність вправи, становить близько 3,80 кДж / кг ваги тіла в хвилину. Інтенсивність і (або) величина м'язової напруги прямо пропорційно впливають на швидкість розщеплення КРФ в працюючих м'язах. При потужному зусиллі швидкість КФК- реакції в перші секунди дуже висока. Коли запаси КРФ в м'язах знижуються приблизно на 1/3 (через 5 - 6 сек), швидкість креатинфосфокіназної реакції зменшується, і ресинтез АТФ починають забезпечувати інші процеси - гліколіз і дихання. Зі збільшенням тривалості вправи (работи) приблизно до 30-ї секунди швидкість КрФ-реакції зменшується вдвічі, через 3 хвилини вона «падає» до 1,5% від початкового значення. (І, якщо гепард не спіймав антилопу за свої спринтерські 10 - 15 секунд, то припиняє безнадійну погоню за жертвою, більш витривалою: гліколітично і аеробно, і зупиняється віддихатися - відновитися).

Креатинфосфокіназна реакція легко оборотна і відновлення запасів КрФ відбувається швидко (звичайно, якщо неушкодженими залишилися вихідні компоненти). Коли потужне навантаження припиняється надлишок АТФ посилює реакцію ресинтезу запасів КрФ до вихідного рівня. В ході тривалого помірного навантаження в аеробних умовах (довгі дистанції) КрФ також частково відновлюється (так що і на фінішний ривок може вистачити).

Креатинфосфокіназна реакція переважає в енергетичному забезпеченні працюючих м'язів при виконанні короткочасних вправ максимальної потужності: біг на короткі дистанції, стрибки, метання, кидки, важкоатлетичні вправи і т. п. КрФ-реакція створює можливість швидкого переходу від спокою до роботи, «рятує» при раптових змінах темпу, забезпечує можливість фінішного прискорення (і, в разі необхідності, дає можливість швидко втекти або наздогнати - в режимі «гепард»). Звідси висновок: креатинфосфокіназна реакція забезпечує локальну м'язову витривалість.

***Ресинтез АТФ в гліколітичному процесі. Режим «антилопа».***

В ході креатинфосфокіназної реакції збільшується концентрація вільної АДФ в міофібрилах при роботі м'язів. Цей фактор відіграє роль ініціатора ресинтезу АТФ за рахунок анаеробного гліколізу, бо свідчить про зниження запасів креатинфосфату. У процесі гліколізу внутрішньом’язові запаси глікогену і глюкоза, що надходить в клітини з крові, ферментативно розщеплюються до молочної кислоти. При цьому активація ферментів фосфорилази і гексокінази, які каталізують реакції гліколізу, здійснюється при підвищенні концентрації АДФ і неорганічного фосфату в саркоплазмі. Іони Са2 ++ звільняються в ході м'язової роботи, також сприяють швидкому включенню гліколізу в процес ресинтезу АТФ.

Максимальна потужність гліколізу менше, ніж потужність креатинфосфокіназної реакції, але в 2 - 3 рази вище потужності аеробного процесу. До кінця 1-ї хвилини фізичного навантаження гліколіз - це вже основне джерело ресинтезу АТФ. Максимальна швидкість гліколізу відзначається на 20 - 30-й секунді після початку роботи. Зі збільшенням часу виконання роботи запаси м'язового глікогену відносно швидко витрачаються, до того ж знижується активність гліколітичних ферментів. Збільшення концентрації молочної кислоти (гліколітичного метаболіту) уповільнює гліколіз, на 15-й хвилині після початку роботи його швидкість зменшується вдвічі.

**Гліколітичний режим вправи** знаходиться в інтервалі від 30 секунд до 2,5 хвилин і забезпечується запасами вуглеводів (глікогену), можливостями буферних систем. Пов'язаний з цим потенціалом параметр називають - метаболічна ємність гліколізу. Ємність гліколізу більш ніж в 10 разів (тобто на порядок) більше ємності КрФ-реакції. При цьому процес гліколізу не є високоефективним, так як при анаеробному розщепленні глюкози (до молочної кислоти) вивільняється тільки десята частина енергії, решта може бути залучена шляхом аеробного доокисленя. З цієї енергії, що виділилась в доступну для використання форму - в макроергічні фосфатні зв'язки АТФ, перетворюється тільки частина, звідси метаболічна ефективність гліколізу має к.к.д. від 0,35 - 0,52. В процесі анаеробного гліколізу приблизно половина всієї енергії, що виділяється перетворюється в тепло. Температура в працюючих м'язах (а не в усьому тілі) підвищується до 41 – 42°С.

Утворення 1 молю молочної кислоти при гліколізі відповідає ресинтезу від 1,0 до 1,5 молю АТФ. «Вихід» молочної кислоти при анаеробній роботі знаходиться в прямій залежності від потужності і загальної тривалості вправи, але накопичення молочної кислоти викликає зміну концентрації водневих іонів у внутрішньоклітинної середовищі організму. Помірне зрушення рН в кислу сторону активує роботу ферментів дихального циклу в мітохондріях, а значний зсув навпаки - веде до інактивації (пригнічення) ферментів, регулюючих скорочення м'язів і швидкість анаеробного ресинтезу АТФ.

Збільшення кількості молочної кислоти в саркоплазматичмому просторі м'язів викликає зміну осмотичного тиску: вода з міжклітинного середовища надходить всередину м'язових волокон, викликаючи їх набухання і ригідність. Значні зміни осмотичного тиску в м'язах - причина больових відчуттів. Молочна кислота легко дифундує через клітинні мембрани по градієнту концентрації. Поступаючи з працюючих м'язів в кров, вона вступає у взаємодію з бікарбонатною буферною системою, що призводить до виділення «неметаболічного» надлишку СО2. Зменшення рН (збільшення концентрації водневих іонів) і підвищення виходу СО2 метаболічним шляхом активують дихальний центр: вихід молочної кислоти в кров різко посилює легеневу вентиляцію і, відповідно, постачання кисню до працюючих м'язів. Накопичення молочної кислоти, поява надлишкового СО2, зміна рН і гіпервентиляція легень відображають посилення гліколізу в м'язах і, звичайно, виявляються вже при інтенсивності виконуваного вправи близько 50% від максимальної аеробної потужності. Цей рівень навантаження позначається як «поріг анаеробного обміну».

Гліколітичне енергозабезпечення м'язів - гліколіз грає важливу роль при напруженій м'язовій діяльності в умовах неадекватного (не у відповідності з потребами) постачання тканин киснем. Гліколіз служить основою біохімічної швидкісної витривалості: він є переважаючим джерелом енергії у вправах, гранична тривалість яких становить від 30 секунд до 2,5 хв (біг на середні дистанції, плавання на 100 і 200 м, велосипедні гонки на треку і т . п.); за рахунок гліколізу відбуваються тривалі прискорення по ходу вправи і на фініші дистанції. (Антилопі швидкісна витривалість рятує життя).

***Ресинтез АТФ в аеробному процесі. Режим «кінь».***

Аеробний механізм ресинтезу АТФ відрізняється найбільшою продуктивністю: в звичайних умовах на його частку припадає близько 90% від загальної кількості АТФ, що ре синтезується в організмі. Ферментні системи аеробного обміну розташовані в основному в мітохондріях клітин. Окислення може протікати по субстратному циклу (водень від метаболітів від’єднується і акцептується НАД або ФАД) - первинне окислення і інтермедіаторному циклу (водень, що акцептував НАД і ФАД в реакціях його відщеплення – дегідрогенування, через систему дихальних ферментів передається на кисень), в якому утворюється вода - це термінальне окислення.

Інтенсивне дихання триває до тих пір, поки організм відчуває потребу в енергії для виконання роботи (можете перевірити дослідним шляхом). Коли ця потреба задоволена, і велика частина АДФ перетворена в АТФ, встановлюється дихальний контроль. Співвідношення АТФ і АДФ чітко регулює функціонування ланцюга перенесення електронів (і протонів) відповідно до енергетичних потреб клітини.

Ефективність процесу окисного фосфорилювання оцінюється по величині відношення неорганічного фосфату (пов'язаного при синтезі АТФ) до поглиненого кисню (коефіцієнт Р/0). Загалом, при перенесенні двох атомів водню по дихальному ланцюгу від субстратів, які віддають свої електрони НАД, утворюється 3 моля АТФ, а при окисленні інших субстратів, які віддають свої електрони в дихальний ланцюг за участю флавопротеїдів, - тільки 2. Наприклад, при окисленні аскорбінової кислоти, яке відбувається за участю цитохрому С в обхід двох перших етапів сполучення, синтезується 1 моль АТФ.

Стан мітохондріальної мембрани і активність ферментів дихального ланцюга піддаються дії факторів, що роз’єднують, і які можуть блокувати утворення АТФ при перенесенні електронів на кисень. Роз’єднуючу дію на процес окисного фосфорилювання в мітохондріях скелетних м'язів надають гормон щитовидної залози тироксин, ненасичені жирні кислоти, молочна кислота (при високій концентрації) і деякі специфічні отрути (динітрофенол, пентахлорфенол, саліциланіліди, олівоміцин і т.п.). Під дією цих агентів прискорюється перенесення електронів, але АТФ при цьому не утворюється, а енергія, що звільняється при окисленні розсіюється у вигляді тепла (так і спалахнути можна «факелом»).

Поряд зі звичайним шляхом окислення субстратів на внутрішній мембрані існує також шлях окислення, локалізований на зовнішній мембрані, в якому беруть участь цитохром С і цитохромоксидаза. Активація цього шляху призводить до швидкого окислення позамітохондріального НАД-Н, але він не пов'язаний з синтезом АТФ і веде до розсіювання енергії у вигляді тепла. Цей шлях використовується в якості буферної системи, яка підтримує необхідну концентрацію окисленої форми НАД в саркоплазмі та усуває надлишок молочної кислоти, що утворюється при гліколізі.

Через вказані причини теоретично можлива величина Р / 0 практично ніколи не досягається в напружено функціонуючій клітині, де використовуються різні шляхи окислення і присутні фактори, що володіють роз'єднувальною дією.

При якісній оцінці ефективності окисного фосфорилювання враховують, що в процесі окислення 1 моля НАД-Н вивільняється близько 222 кДж енергії, тоді як на утворення 3 молей АТФ витрачається близько 125 кДж. Отже, ефективність використання хімічної енергії окислення для синтезу АТФ становить 125/222 = 56%. Оскільки в реальних умовах значення коефіцієнта Р / 0 рідко перевищує 2,5, ефективність аеробного перетворення енергії можливо прийняти рівною 50%.

Загальний вихід енергії при аеробному процесі більш ніж в 10 разів перевищує зміна вільної енергії при гліколітичному розпаді вуглеводів в анаеробних умовах. Ефективність перетворення енергії в аеробних умовах становить 55-60%.

В якості субстратів аеробних перетворень в працюючих м'язах можуть бути використані не тільки внутрішньом'язові запаси глікогену, а й поза м'язові резерви вуглеводів (наприклад, глікоген печінки), жирів, а в окремих випадках і білків. Тому сумарна ємність аеробного процесу дуже велика і важко піддається точній оцінці. На відміну від гліколізу, метаболічна ємність якого в значній мірі обмежується змінами гомеостазу внаслідок накопичення надлишку молочної кислоти в організмі, кінцеві продукти аеробних перетворень - СО2 і Н2О - не викликають яких-небудь значних змін внутрішнього середовища і легко видаляються з організму.

Утворення 1 моля АТФ в процесі окисного фосфорилювання еквівалентно споживанню 3,45 л О2. Стільки ж кисню в спокої споживається протягом 10 - 15 хв., а при напруженій м'язовій діяльності (наприклад, під час бігу на марафонську дистанцію) за 1 хв. Однак в самих працюючих м'язах запаси кисню вкрай невеликі. Невелика його кількість знаходиться в розчиненому стані у внутрішньоклітинній плазмі і в зв'язаному стані з міоглобіном м'язів. Основна ж кількість кисню, що споживається м'язами для ресинтезу АТФ, доставляється в тканини через систему легеневого дихання і кровообігу.

Кисень надходить в клітини шляхом дифузії. Підтримка критичної напруги О2 на зовнішній клітинній мембрані незалежно від змін швидкості витрати кисню в тканинах здійснює складна система регуляції, в яку поряд з внутрішньоклітинними механізмами метаболічного контролю входять також нервова і гормональна регуляція зовнішнього дихання, центрального і периферичного кровообігу.

Максимальна потужність аеробного процесу в рівній мірі залежить як від швидкості утилізації О2 в клітинах (а вона, в свою чергу, від загального числа мітохондрій в клітині, кількості і активності ферментів аеробного окислення), так і від швидкості поставки О2 в тканини. Потужність аеробного енергоутворення оцінюється за величиною максимального споживання кисню (МСК), доступного при виконанні м'язової роботи. У спортсменів ця величина складає 5,5 - 6 л / хв, вона відображає швидкість споживання О2 в працюючих м'язах. На скелетні м'язи припадає велика частина активної маси тіла, і, з метою порівняння аеробних здібностей, величину МСК зазвичай висловлюють в відносних одиницях - в розрахунку на 1 кг ваги тіла. У молодих людей, які не займаються спортом, величина МСК становить 40 - 45 мл / кг-хв (800 - 1000 Дж / кг-хв), у спортсменів міжнародного класу - 80 - 90 мл / кг-хв (1600 - 1800 Дж / кг -хв).

Найбільша кількість мітохондрій, кількість і активність ферментів дихального циклу відзначені в червоних, що скорочуються повільно, м'язових волокнах. Чим вище відсоток вмісту таких волокон в м'язах, що несуть навантаження при виконанні вправи, тим більше максимальна аеробна потужність у спортсменів і тим вище рівень їх досягнень у тривалих вправах.

***Ресинтез АТФ в міокіназній реакції. Режим «загнаний кінь»****.*

Міокіназна (або аденілаткіназна) реакція відбувається в м'язах при значному збільшенні концентрації АДФ в саркоплазмі:

**аденілаткіназа АДФ + АДФ →> АТФ + АМФ**

Така ситуація виникає при вираженому м'язовому стомленні, коли швидкість процесів, які беруть участь в ресинтезі АТФ не врівноважують швидкості розщеплення АТФ. З цієї точка зору міокіназну реакцію можна розглядають як аварійний механізм, що забезпечує ресинтез АТФ в умовах, коли його неможливо здійснити іншими способами.

При посиленні міокіназної реакції частина утвореного АМФ необоротно дезамінується, переходячи в інозинову кислоту, і таким чином виводиться зі сфери енергетичного обміну. Це вкрай невигідно для організму, так як дезамінування АМФ веде до зменшення загальних запасів АТФ в м'язах. (Можна так дезамінувати, що відновлювати буде нічого і ні з чого, як «загнаного» коня). Однак, виявлено, деяке збільшення концентрації АМФ в саркоплазмі при міокіназній реакції надає активуючий вплив на ферменти гліколізу (зокрема, на фосфофруктокіназу) і цим сприяє підвищенню швидкості анаеробного ресинтезу АТФ. З цих позицій міокіназну реакцію розглядають як своєрідний метаболічний підсилювач, що сприяє передачі сигналу від АТФ-ази міофібрил на АТФ-синтезуючі системи клітини.

Міокіназна реакція, як і креатинфосфокіназна, легко оборотна і може бути використана для буферування різких перепадів в швидкості утворення і використання АТФ. У разі появи в клітині надлишків АТФ вони швидко усуваються через міокіназну реакцію (це відноситься і до штучно введеної АТФ).

**Співвідношення процесів аеробного і анаеробного ресинтезу АТФ у вправах різної потужності і тривалості.**

Як випливає з наведених характеристик процесів аеробного і анаеробного ресинтезу АТФ, в динаміці енергоутворення при м'язовій роботі простежується чітка закономірність. З початком роботи і в перші секунди її виконання переважне значення в енергетиці вправи має ресинтез АТФ в креатинфосфокіназній реакції. У міру вичерпання ємності алактатного резерву в працюючих м'язах все більшу роль починає грати гліколіз. Найбільшою потужності він досягає в інтервалі часу роботи від 20 с до 2,5 хв. Але при значному накопиченні молочної кислоти і посилення доставки О2 до працюючих м'язів швидкість його поступово зменшується, і на 2 - 3-й хвилині роботи роль основного постачальника енергії приймає на себе аеробний процес, який наразі триває в мітохондріях клітин.

Найбільша потужність алактатного анаеробного процесу, що становить суму реакцій розщеплення АТФ і креатинфосфату, досягається в вправах максимальної інтенсивності, тривалістю 5 - 10 сек. У більш тривалих вправах ця потужність швидко знижується, і у вправах, що займають часу більше 3 хв, алактатний анаеробний процес вже не відіграє суттєвої ролі.

Найбільша потужність енергоутворення в процесі анаеробного гліколізу досягається у вправах з граничною тривалістю від 20 до 40 сек, потім також знижується, і в вправах, що тривають більше 6 - 7 хв, становить близько 1/10 від максимальної потужності цього анаеробного процесу.

Швидкість процесів аеробного утворення енергії швидко зростає зі збільшенням тривалості вправ до 5 - 6 хв і мало змінюється при більшій тривалості. Відповідно до цього швидкість загальної енергопродукції непропорційно висока при короткочасних вправах, але різко знижується зі збільшенням тривалості роботи. При виконанні вправи більше 10 хв зміни загальної енергопродукції цілком визначаються швидкістю аеробного утворення енергії. Відносна частка участі процесів аеробного і анаеробного ресинтезу АТФ в енергетиці різних вправ: біг 4000 - 5000 м - аеробна робота; біг 3000 - 1000 м - змішана робота; біг 800 - 100 м - анаеробна. У спортивній практиці вправи, в яких загальна частка участі алактатного і гліколітичного анаеробних процесів становить понад 60% від енергетичного запиту, зазвичай позначають як вправи анаеробного характеру. Тривалі вправи, де відносна частка участі аеробного процесу в витратах енергії перевищує 70%, називають вправами аеробного характеру. До проміжних відносяться вправи змішаного типу енергозабезпечення, де аеробні і анаеробні процеси мають приблизно рівне значення. До цих вправ належить біг на дистанції від 1000 до 3000 м.

Таблиця

Співвідношення по потужності і ємності енергозабезпечення різних режимів ресинтезу АТФ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Крф-реакція  режим «гепард» | гліколіз  режим «антилопа» | аеробний ресинтез  режим «кінь» |
| Потужність | 3 | 2 | 1 |
| Ємність | 1 | 10 | 100 |

**8.3 Заключний етап.**

Резюме лекції. На основі конкретних даних лекції підкреслюється необхідність вивчення курсу «біохімія» в системі професійної підготовки бакалаврів, необхідність знань будови та хімічного складу мꞌязов, молекулярних механізмів їх скорочення та розслаблення, енергетики мꞌязової діяльності в професійній діяльності.

Відповіді на запитання студентів.

Завдання для самопідготовки.

1.Наведить приклад фізичних вправ, в енергетичному забезпечені яких основну роль має кретинфосфокіназна реакція.

2. Роль міокіназної реакції у підтриманні постійної концентрації АТФ при м'язовій діяльності.

3.Взаємозв'язок між аеробними та анаеробними процесами у м'язах.

**9. Література.**

1.Губський Ю.І. Біологічна хімія// Київ-Винниця.-Ізд-во: «Нова книга».-2009.-

663 с.

2.Солвей Дж.Г. Наглядная медицинская биохимия // Москва-Изд-во:Гэотар Медиа.-2014.-166 с.

3. Владимиров Г.Е., Пантелеева И.С. Функциональная биохимия. Избранные главы // Изд-во ЛГУ, 1995.-241 с.

4. Иванов Н.И., Коровкин Б.Ф., Линаев Г.П. Биохимия мышц / Москва: Медицина.-1998.-344 с.

Методичну розробку лекції підготував

Горбач Тєтяна Вікторівна

Методична розробка переглянута і затверджена на засіданні кафедри:

З доповненням (змінами)--------------------------------------------------------------------------

Завідувач кафедри Наконечна О.А.

**ЛЕКЦІЯ 14**

**Тема :** « Динаміка біохімічних процесів при мꞌязовій діяльності**»**

**1. Мета лекції**

а) навчальна

Ознайомити студентів із процесом використання енергетичних ресурсів і споживанням кисню при м'язовій роботі. Роз'яснити механізм впливу м'язової роботи на обмін речовин у м'язах, в організмі у цілому й в окремих органах. Розглянути особливості метаболічних процесів в органах й можливість використання показників біохімічних змін в органах при м'язовій роботі для оцінки рівня адаптації до м'язовій діяльності й ефективності лікувальних заходів. Пояснити студентам можливість систематизації вправ за характером біохімічних змін при м'язовій роботі. Обґрунтувати необхідність вибору співвідношення між глобальною й регіональною роботою в процесі фізичної терапії та ерготерапії пацієнтів.

б) виховна

Навчити майбутніх бакалаврів застосовувати при вивченні подальших дисциплін і в професійній діяльності знання про механізм впливу мꞌязової діяльності на обмін речовин у м'язах та інших тканинах організму, а також про зміни показників метаболізму при м'язовій роботі різної потужності та інтенсивності.

**2. Методологічна, загальноосвітня і професійна спрямованість лекції.**

Відповідно навчальній програмі та освітньо-кваліфікаційній характеристиці, підкреслюється необхідність знання кожним бакалавром механізму впливу м'язової діяльності на обмін речовин у м'язах та інших тканинах організму, про зміни показників метаболізму у сироватці крові та тканинах при м'язовій діяльності з метою використання цих знань у процесі фізичної терапії спортсменів та хворих після перенесеного інсульту.

**4. Характер зв´язку лектора зі студентами.**

Під час викладання матеріалу лекції лектор сприяє активній участі студентів у процесі засвоєння знань, ставлячи, при необхідності, запитання до аудиторії, або відповідаючи на запитання слухачів.

**5. Перелік питань, винесених на підсумковий контроль.**

1. Кисневе забезпечення роботи м'язів.

2. Використання енергетичних ресурсів та кисню при м'язовій роботі.

3. Зміни біохімічних показників метаболічних процесів у сироватці крові та тканинах при м'язовій роботі.

4. Систематизація фізичних вправ за характером біохімічних змін при м'язовій роботі.

5. Регіональна та глобальна робота.

6. Зміни метаболізму при статичному режимі м'язового скорочення.

7. Особливості метаболізму при динамічному режимі м'язової роботи.

8. Потужність роботи.

9. Біохімічні показники при роботі у зоні максимальної потужності.

10. Біохімічні показники при роботі у зоні субмаксимальної потужності.

11. Біохімічні показники у зоні великої потужності.

12. Біохімічні показники у зоні помірної потужності.

**6. План і організаційна структура лекції.**

**6.1 Підготовчий етап (актуальність теми, мотивація її вивчення, мета).**

**Актуальність.**

У професійній підготовці фахівців з фізичної терапії та ерготерапії предмет “Біохімія” повинен зайняти чільне місце, що дозволить значно розширити і поглибити їх загальнобіологічний і методичний рівень, озброїти знаннями закономірностей явищ і процесів життєдіяльності організму людини. Творче використання спеціалістами фундаментальних біохімічних знань дає змогу значно підвищити якість лікування пацієнтів.

Професійна діяльність фахівців з фізичної терапії та ерготерапії спрямована на відновлення рухової активності за рахунок нормалізації порушеного обміну речовин у мꞌязовій та сполучній тканинах. Тому успішність діяльності бакалаврів залежить від уявлення студента про клітинні, субклітинні і молекулярні механізми, які пояснюють причини реакції і адаптації організму до тимчасових і постійних фізичних навантажень; від знання того, як впливають фізичні вправи на метаболізм у м’язових волокнах, як залежить стан м’язів від забезпечення їх енергетичними субстратами та киснем, як змінюється обмін речовин у мꞌязовій тканині при різних типах навантаження, як змінюється обмін речовин та його показники у тканинах організму під впливом м'язової діяльності Тому вивчення питань, які обговорюються у лекції, є актуальним.

**Мета:**

Ознайомити студентів із впливом м'язової діяльності на обмін речовин та його показники у м'язах та інших органах. Сформувати поняття про глобальну та регіональну роботу. Обгрунтувати необхідність вибору співвідношення між глобальною та регіональною роботою у процесі фізичної терапії та ерготерапії пацієнтів. Ознайомити студентів з систематизацією фізичних вправ за характером біохімічних змін при м'язовій діяльності.

**6.2. Основний этап (послідовність викладу лекційного матеріалу).**

-Вступ;

- Використання енергетичних ресурсів та кисню при м'язовій роботі;

-. Зміни біохімічних показників метаболічних процесів у сироватці крові та тканинах при м'язовій роботі;

- Систематизація фізичних вправ по характеру біохімічних змін при м'язовій роботі;

- Регіональна та глобальна робота;

- Зміни метаболізму при статичному режимі м'язового скорочення;

- Особливості метаболізму при динамічному режимі м'язової роботи;

- Потужність роботи;

- Біохімічні показники при роботі у зоні максимальної потужності;

- Біохімічні показники при роботі у зоні субмаксимальної потужності;

- Біохімічні показники у зоні великої потужності;

- . Біохімічні показники у зоні помірної потужності.

**6.3 Заключний етап (резюме, відповіді на запитання студентів. Завдання для самопідготовки)**

**7. Оснащення лекції** – мультимедійне обладнання.

**8**. **Тези лекції.**

**8.1. Підготовчий етап.**

Викладаються основні положення, що розкривають актуальність теми, обґрунтовується необхідність знання кожним бакалавром механізму впливу м'язової роботи на обмін речовин у м'язах, в організмі в цілому й у окремих органах; особливостей біохімічних показників метаболічних процесів в органах при м'язовій роботі.

**Зміст навчання.**

- Кисневе забезпечення роботи м'язів;

- Використання енергетичних ресурсів та кисню при м'язовій роботі;

- Зміни біохімічних показників метаболічних процесів у сироватці крові та тканинах при м'язовій роботі;

- Систематизація фізичних вправ за характером біохімічних змін при м'язовій роботі;

- Регіональна та глобальна робота;

- Зміни метаболізму при статичному режимі м'язового скорочення;

- Особливості метаболізму при динамічному режимі м'язової роботи;

- Потужність роботи;

- Біохімічні показники при роботі у зоні максимальної потужності;

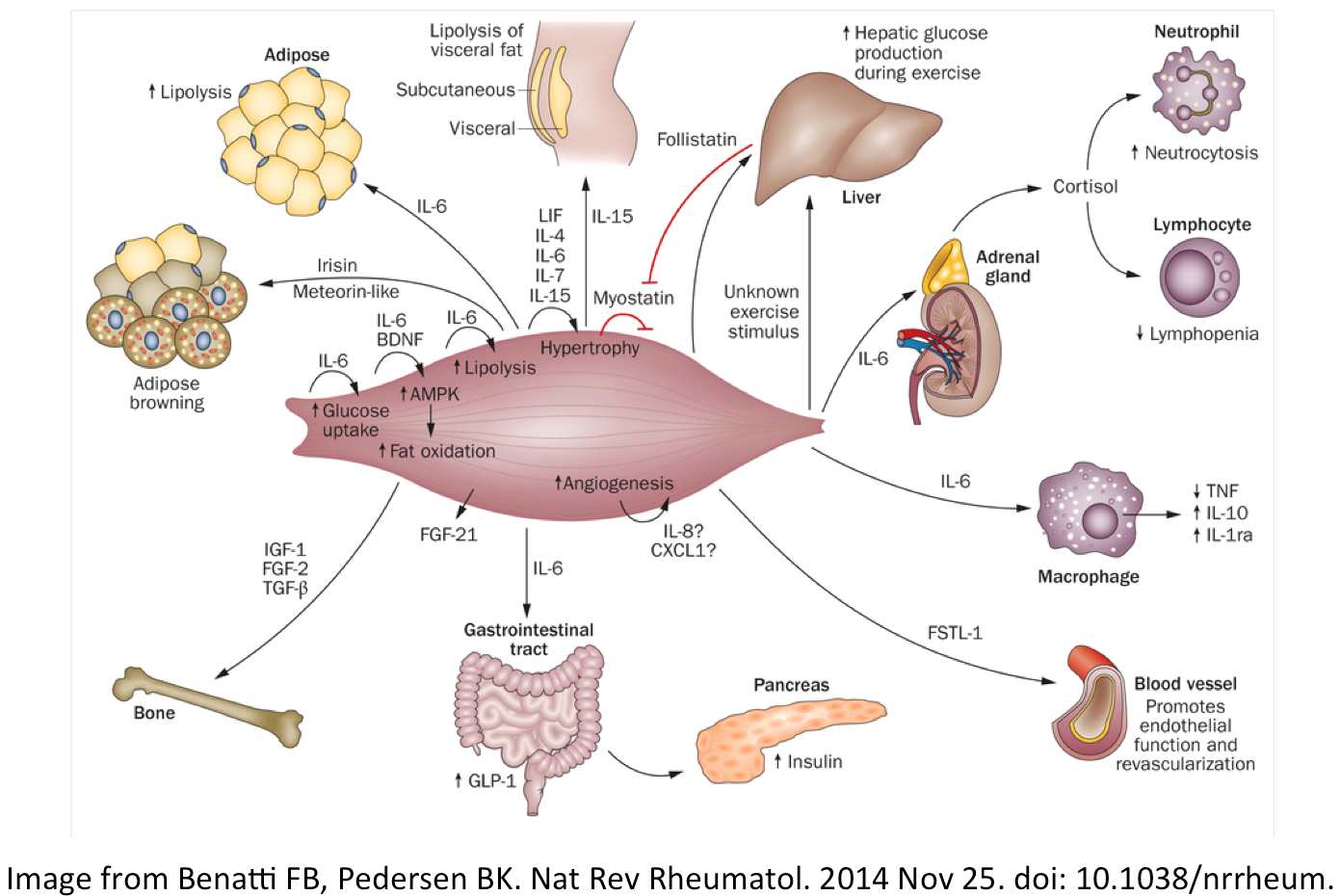
- . Біохімічні показники при роботі у зоні субмаксимальної потужності;

- Біохімічні показники у зоні великої потужності;

- Біохімічні показники у зоні помірної потужності.

**8.2 Основний етап – виклад лекційного матеріалу.**

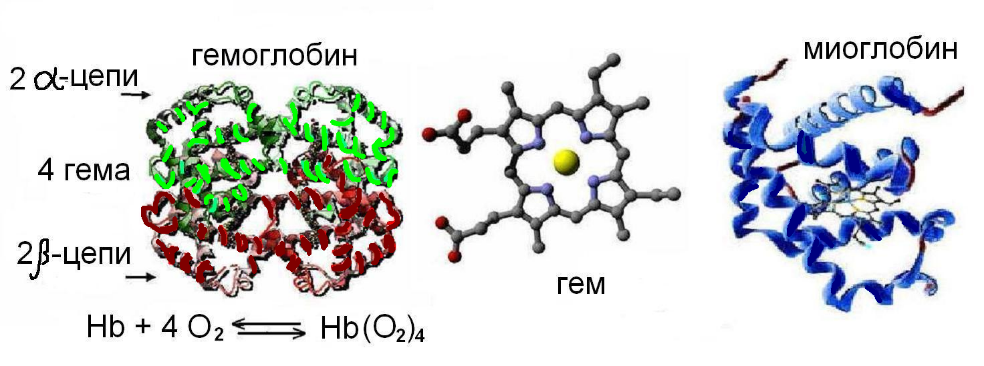
М'язова діяльність впливає на обмін речовин не тільки в найбільш працюючих м'язах, але й в інших органах і тканинах організму. Збільшення нервової й гормональної активності (залоз внутрішньої секреції: гіпофіза й кори наднирників) при м'язовій діяльності підсилює утворення й секрецію у кров адреналіну, що викликає збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) і обсягу кровотоку. Проміжні продукти енергетичного обміну (АТФ, молочна кислота, вуглекислота), іони калію й ацетилхоліну, що виділяються, розширюють стінки капілярів у м'язах, адреналін викликає звуження судин внутрішніх органів, але розслабляє гладкі м'язи бронхів, полегшуючи газообмін у легенях. З початком роботи (і вже частково до початку) відбувається перерозподіл кровотоку в організмі, кровопостачання в працюючих м'язах помітно підсилюється, що підтримує й підвищує їх працездатність. Зміна метаболізму під впливом м'язової роботи спостерігається не тільки при її виконанні, але й відразу після її закінчення. Багаторазове повторення м'язового зусилля та циклічність роботи веде до формування системних змін в обміні речовин, які забезпечують надалі більш швидке узгодження й проходження нервових імпульсів, прискорену координацію рухів і зміну режимів діяльності. Працюючі м'язи є самою потужною ендокринною залозою. У ній синтезуються й потім секретуються в кров регуляторні пептиди - міокіни (аналоги інтерлейкинів). Міокіни - медіатори, що впливають практично на всі органи, їхній синтез активують АДФ, підвищена концентрація калію й кальцію в м'язі (мал..1). Синтез міокінів - міокінез. Фізичне навантаження циклічного характеру приводить до збільшення вмісту інтерлейкінів ІЛ-6 і ІЛ-8 у плазмі крові спортсменів; навантаження статичного характеру -до збільшення ІЛ-15 й LIF. Регулярні фізичні навантаження впливають на експресію генів міокінів.

Мал.1 Ендокринна функція м'язів 

**Кисневе забезпечення працюючих м'язів.**

На кисневе забезпечення м'язів (і відповідно «якість» роботи в аеробному режимі) безпосередньо впливає концентрація продуктів метаболізму (молочної кислоти, вуглекислоти). Продукти обміну, які виділяються клітинами, змінюють рН крові й діють на розташовані в стінках кровоносних судин хеморецептори - структури, що реагують на хімічний склад крові й пов'язані із центральною нервовою системою (ЦНС). Збільшення концентрації молочної кислоти в крові (а значить зниження її рН, або закиснення) сприяє посиленню активності дихального центру.

**Швидкість доставки кисню до м'язових волокон вважається одним з головних факторів працездатності.** Кисень із повітря, що видихається, дифундує в кров через стінки легеневих альвеол і кровоносних капілярів, основна його частина зв'язується з гемоглобіном (**Hb**) еритроцитів і він перетворюється в оксигемоглобін (**Hb(O2)4**), мал. 1.



Мал.. 1. Структура гемоглобіну й міоглобіну.

При температурі 0° і тиску 760 мм рт. ст.**100** грамів гемоглобіну, у середньому, можуть зв'язати **134** молекули **О2**. У крові дорослої людини близько**14 – 16** грамів гемоглобіну. При повному насиченні гемоглобіну киснем **киснева ємність крові** (загальна кількість зв'язаного нею кисню) досягає **21**–**22**молекули **О2** на**100** мл крові. Чим нижче температура й вище рН (– зміщена у лужну сторону), тим більше кисню зв'язується з гемоглобіном. Насиченню гемоглобіну крові киснем сприяє відщіплення вуглекислого газу від гемоглобіну. Усього в молекулі гемоглобіну 4 гема,( мал. 1) відповідно, максимально може бути зв'язано **4** молекули **О2**, і від першої до четвертої кожне наступне приєднання відбувається легше.

Збагачена киснем кров надходить у велике коло кровообігу. Під час м'язової роботи обсяг кровотоку зростає до 30 - 40 літрів у хвилину, відповідно, кількість кисню, що постачається кров'ю, збільшується (5 - 6 л/хв).

З ростом концентрації СО**2** і кислотних продуктів обміну, із місцевим підвищенням температури (у мікрокапілярах працюючої м'язової тканини) розпад оксигемоглобіну прискорюється й вільний кисень дифундує (із тканинних капілярів) за градієнтом концентрації у клітини. У м'язовій тканині, на клітинному рівні, кисневий обмін здійснюється при участі **міоглобіну (**мал. 1). Він доставляє кисень до мітохондрій, крім транспортної функції міоглобін ще виконує функцію кисневого «депо». Він має більшу, ніж гемоглобін, спорідненість до кисню, що забезпечує ефективне кисневе постачання працюючих м'язів.

**Використання енергетичних ресурсів і споживання кисню при м'язовій роботі. Кисневий борг,**–**запит,** -прихід**,** –**дефіцит.**

М'язова діяльність веде до витрати, і, одночасно з початком, до посилення мобілізації енергетичних ресурсів організму. За перші секунди роботи *(режим креатинфосфокіназної реакції)* запаси креатин фосфату (Крф) швидко зменшуються, утворюється АМФ, що активує анаеробний розпад м'язового глікогену *(глікогеноліз)*. При вичерпанні запасу глікогену м'язів починається використання глікогену печінки, розщеплення якого стимулюється гормонами: адреналіном і глюкагоном. Звичайно, вуглеводні запаси організму на роботу м'язів повністю не витрачаються.

При тривалій роботі (а це вже *аеробний режим*) м'язи забезпечуються енергією в основному за рахунок розпаду жирів – ліполізу (під дією ліпаз). Ліполіз в організмі активується адреналіном і гормоном гіпофіза соматотропіном, у результаті утворюються й виділяються в кров такі продукти обміну як жирні кислоти й кетонові тіла. Із крові в м'язи переноситься й там окислюється в процесі роботи велика кількість кетонових тіл і вільних жирних кислот. При тривалій роботі, у печінці, в основному, протікає глюконеогенез, який стимулюється гормоном наднирників- кортизолом. Потреба м'язів у кисні з початком інтенсивної роботи зростає в багато разів, і, зрозуміло, не може бути задоволена відразу або «у найкоротший строк». На активізацію роботи вегетативної системи й системи енергозабезпечення (особливо інерційної макро системи кисневого постачання) потрібен час. При рівномірному фізичному навантаженні (зі ЧСС, яка не перевищує 150 уд/хв) швидкість споживання О2 зростає доти, поки не наступить **стійкий стан, при якому споживання О2 у кожен даний момент часу точно відповідає потребі організму в ньому. Такий стан має щирий.**

При інтенсивній роботі (зі ЧСС 150 – 180 ск/хв) стійкий стан не встановлюється й споживання О2 може зростати до кінця роботи. Коли вичерпуються можливості серцево-судинної системи по доставці кисню до тканин, спостерігається «помилковий стійкий стан» - просто підтримується деякий максимальний рівень споживання кисню. Такий «помилково стійкий» максимальний рівень споживання О2 при тривалій роботі знижується зі зростанням стомлення.

Кількість кисню, який необхідно організму, щоб за рахунок аеробних процесів повністю задовольнити енергетичні потреби, має назву ***кисневий запит роботи.*** Реальне споживання кисню при інтенсивній (потужній) роботі це ***кисневий прихід***. Він становить тільки частину кисневого запиту. Різниця між кисневим запитом роботи й реально споживаним киснем –***кисневий дефіцит*** організму. (Припустимо, на виконання вправи штангістові потрібно кількість кисню **К***запит*, а за пару секунд «жиму» він встиг вдихнути кисню – майже нічого – **К***прихід*, звідси великий **К***дефіцит* = **К***запит-* К*прихід*. На відміну від штангіста, хокеїст за кілька хвилин на льоді встигає подихати, хоч і прискорено, що дає йому **К***прихід*. Він частково забезпечує собі **К***запит*, але різниця **К,** *дефіцит* однаково залишається.

В ході інтенсивної роботи кисневий дефіцит викликає в організмі накопичення метаболітів – продуктів анаеробного розпаду. У випадку встановлення щирого стійкого стану частина цих метаболітів утилізується в процесах аеробного окислювання, друга частина окислюється до кінцевих продуктів після закінчення м'язової роботи. У випадку нестійкого або помилкового стійкого стану продукти, які не повністю окисленні, накопичуються у процесі роботи (звичайно, вони не сприяють спортивному успіху, а викликають втому, або чого гірше). Повністю ці продукти розпаду можуть бути усунуті вже тільки у відбудовному періоді. При цьому усунення може йти за двома напрямками: повне окиснення до кінцевих продуктів або ресинтез у вихідні речовини. В обох випадках для реакцій по утилізації необхідна додаткова кількість кисню, тому після закінчення роботи реальне споживання кисню протягом деякого часу залишається підвищеним, у порівнянні з рівнем спокою. Такий надлишок кисневого споживання має назву ***кисневий борг –*К***борг*. **Кисневий борг завжди більше кисневого дефіциту, різниця між ними залежить (майже прямо пропорційно) від інтенсивності й тривалості роботи**. (Тоді для штангіста *Кборг>***>>К***дефіцит*, а для хокеїста **К** *борг*>**К***дефіцит*).

Під час відпочинку за рахунок кисневого боргу окислюються продукти енергетичного обміну й відновлюються запаси міоглобінового й гемоглобінового депо. Підвищене споживання кисню зберігається протягом деякого часу відпочинку у зв'язку з роз'єднанням під час стомлення процесів окиснення й синтезу АТФ. Це роз'єднання спостерігається навіть якийсь час після закінчення інтенсивної роботи.

Формування кисневого боргу залежить від режиму м'язової діяльності. У випадку короткочасних вправ більша частина кисневого боргу, що накопичується, обумовлена необхідністю ресинтезу Крф й АТФ (приклад штангіста). При роботі в гліколітичному режимі накопичений О2-борг витрачається на ресинтез глікогену (приклад хокеїста). Відновлення рівноваги внутрішнього середовища (іонний баланс й інші процеси) також вимагає додаткової кількості кисню, що, відповідно, вносить вклад у кисневий борг.

Після роботи, у якій досягався стійкий стан, зниження споживання кисню відбувається досить швидко: О2-борг наполовину "оплачується" за 27 – 30 секунд, повністю – за 3 – 5 хвилин (вистачає й штангістові до наступної спроби, і хокеїстові до наступної зміни складу). При інтенсивній роботі (особливо, у випадку «помилкової рівноваги») на графіку споживання О2 (у період відновлення) відзначаються дві фази. Спочатку спостерігається швидкий спад – перша фаза, потім – більш повільний затяжний процес повернення до рівня спокою – друга фаза. Перша фаза – швидкий компонент О2-борг (алактатний) відображає частку креатинфосфокіназної реакції в енергетичному забезпеченні роботи; друга фаза – повільний компонент кисневого боргу (лактатний), при нетривалій роботі показує ступінь розвитку гліколітичного процесу, але при тривалій роботі (в аеробному режимі, переважно) у кисневому боргу велика частка інших процесів (у живій системі її важко виміряти). Повільний компонент кисневого боргу зменшується наполовину за 15 - 25 хв, а повністю ліквідується за 1,5 - 2 години.

**Зміни й показники біохімічних змін в організмі при м'язовій діяльності.**

***Серце.*** М'язова робота викликає посилення й прискорення серцевих скорочень, відповідно, відбувається прискорення енергетичного обміну в серцевому м'язі. Характер «серцевого» енергообміну інший, чим у скелетних м'язах. Серцевий м'яз пронизаний густою мережею кровоносних капілярів. По «серцевим» капілярам протікає кров, збагачена киснем, що містить активні ферменти аеробного обміну, тому в серці переважають аеробні енергетичні реакції. У стані відносного спокою основними джерелами енергії для міокарда є жирні кислоти, кетонові тіла й глюкоза, а при напруженій м'язовій діяльності він починає посилено поглинати із крові й окисляти молочну кислоту, а запас «серцевого» глікогену майже не витрачається.

***Мозок***. Мозок, як і серце, забезпечується енергією за рахунок аеробних процесів. Під час м'язової діяльності енергетичний обмін у головному мозку підсилюється: мозок збільшує споживання глюкози й кисню із крові, підвищує швидкість відновлення глікогену й фосфоліпідів. М'язова діяльність супроводжується несприятливими для мозку ефектами: посиленням розпаду білків і нагромадженням аміаку (Знайомо, «командування» своїм організмом, а не чужим, при виконанні й, особливо, повторенні навіть найпростіших вправ вимагає як розумових «зусиль», так й «сили» волі мозку, а останньої не всім вистачає).

***Нервова система.*** При роботі дуже великої потужності або дуже тривалій роботі може знижуватися запас макроергічних фосфатів у нервових клітинах.

***Біохімічні показники.*** Кінцеві продукти біохімічних реакцій, що протікають у працюючих м'язах, визначають біохімічні порушення внутрішнього середовища організму й відображаються в змінах складу крові, сечі, повітря, що видихається Тому виявленні при аналізах показники складу крові, сечі, повітря, що видихається, дозволяють оцінити інтенсивність енергетичних реакцій у м'язах, здатність організму протистояти порушенням внутрішнього середовища організму, швидкість мобілізації енергетичних запасів і т.п.

Головний показник інтенсивності аеробних механізмів енергозабезпечення – споживання **О2**. Збільшення вмісту в крові вільних жирних кислот і кетонових тіл свідчить про включення жирів в енергозабезпечення. Ступінь розвитку гліколітичного процесу оцінюють по вмісту молочної кислоти в крові. (Вимір проводять під час роботи й у перші хвилини відновлення). Частку креатинфосфокіназної реакції в енергетичному забезпеченні м'язів визначають по концентрації в крові продуктів розпаду креатинфосфату- креатиніну.

Зміст продуктів енергетичного обміну в крові залежить від швидкості їхнього утворення в клітинах, дифузії через клітинні мембрани, споживання із крові різними органами й тканинами, у цілому, від виду й умов м'язової діяльності. Наприклад, за зміною концентрації глюкози в крові говорять про швидкість мобілізації вуглеводних запасів печінки. На початку м'язової роботи, особливо короткочасної і потужної, концентрація глюкози в крові підвищується, тому що швидкість розпаду глікогену висока й глюкози утворюється більше, ніж використовується м'язами. Коли швидкість надходження в кров і швидкість використання глюкози м'язами приблизно однакові, спостерігається стійкий стан. При тривалій роботі, коли потреба в глюкозі висока, її концентрація в крові знижується (навіть нижче рівня спокою), тому що знижується запас глікогену печінки й швидкість вивільнення глюкози відповідно.

Зміна концентрації молочної кислоти в крові пов'язана з інтенсивністю гліколітичного процесу в м'язовій тканині. У спокої концентрація молочної кислоти в крові становить 0,1 – 0,2 г/л, при виконанні легкої й помірно важкої роботи – зростає до 0,4 – 0,5 г/л, при виконанні тривалих вправ – до 1 – 1,5 г/л. Швидкість утворення в м'язах і виведення в кров молочної кислоти різко зростає протягом перших 2 – 10 хвилин після початку м'язової роботи, потім або залишається на тому же рівні, або знижується. Максимальна концентрація молочної кислоти в крові спостерігається на початку роботи, поки не набрали швидкість аеробні процеси, у ході яких вона окислюється. Однак, при виконанні вправ з високим кисневим запитом концентрація молочної кислоти в крові збільшується постійно так, що максимальне значення відзначається не під час роботи, а на 2 – 10-й хвилині відбудовного періоду – відставлений максимум. Частково це обумовлено гальмуванням її дифузії в кров у ході м'язової роботи, з іншої сторони енергія гліколізу у відбудовному періоді використовується для ресинтезу креатинфосфату.

Для організму добре тренованої людини нешкідливий максимум молочної кислоти становить 2 - 2,5 г/л у крові й трохи більше в м'язах. Більші значення концентрації молочної кислоти не спостерігаються (у нормі). Частина молочної кислоти при напруженій м'язовій роботі зв'язується буферними системами: у крові - бікарбонатний буфер, у клітинах - білковий. Коли ємності буферних систем не вистачає, відбувається зсув реакції середовища в кислу сторону - закиснення. У процес закиснення вносять вклад всі кислоти, що утворюються під час роботи: вугільна, фосфорна, піровиноградна й інші, однак частка молочної кислоти більше, тому між концентрацією молочної кислоти й рН крові спостерігається зворотно пропорційна залежність.

У спокої рН артеріальної крові дорівнює 7,4, а венозної – 7,35, при м'язовій діяльності цей показник може знижуватися до 7,0. **При зниженні рН більш ніж на 0,2 (у порівнянні з рівнем спокою) зменшується активність важливих ферментів гліколізу, у першу чергу фосфофруктокінази, тому загальна швидкість гліколізу знижується.** Зменшення рН веде до порушення діяльності нервових клітин і розвитку охоронного гальмування, погіршенню передачі збудження з нерва на м'яз, зниженню АТФ-азної активності міозину й падінню швидкості розщеплення АТФ. Висока концентрація молочної кислоти викликає підвищення осмотичного тиску в м'язових клітинах й їхнє набрякання. Набряклі клітини здавлюють нервові закінчення, що викликає біль у м'язах. Добре треновані спортсмени витримують зниження рН до 6,8, але при цьому іноді спостерігається нудота, запаморочення й сильні болі в м'язах.

Зміни й коливання значень рН у м'язових клітинах завжди трохи більше, ніж у крові. Показниками величини лужних буферних резервів крові служать «надлишок буферних систем» й «стандартний бікарбонат», причому перша величина відбиває зміни при роботі сумарної буферної ємності, а друга - тільки запас бікарбонатів.

Ступінь посилення гліколітичного процесу в працюючих м'язах досить точно оцінюється по «не метаболічному» надлишку СО2 у повітрі, що видихається. Тому, що надлишок молочної кислоти викликає розкладання бікарбонатних буферів, підвищується рівень вуглекислоти, утворення якої не пов'язане із процесами біологічного окислення.

Для живого організму (у стані спокою) характерні суворо певні співвідношення між кількістю виділеної вуглекислоти й спожитого кисню – **дихальний коефіцієнт** (**CO2/O2**). При окисненні вуглеводів дихальний коефіцієнт дорівнює 1, при окисненні жирів - 0,7 - 0,75, при окислюванні білків - 0,8, при збалансованій білково-вуглеводно-жировий дієті - близько 0,75. при напруженій м'язовій роботі дихальний коефіцієнт перевищує 1 за рахунок появи надлишку молочної кислоти. У стані спокою за величиною дихального коефіцієнта можна судити про характер речовин, що окислюються, й умови протікання окисного процесу. Наприклад, концентрація у крові жирних кислот і кетонових тіл змінюється, як правило, в зворотно пропорційній залежності від змісту цукру й молочної кислоти, при тривалій роботі також значно знижується кількість фосфатидів у крові, вони інтенсивно розщеплюються в різних органах, а синтез їх у печінці протікає з малою швидкістю.

М'язова робота викликає зміни білкового складу крові: збільшується концентрація ферментативних білків у плазмі (за рахунок їхнього виходу із працюючих клітин), змінюється також співвідношення між різними білками крові. У цілому, кількість білків і продуктів білкового розпаду ( амінокислот, аміаку, сечовини) збільшується й пов'язана із тривалістю роботи. При короткочасній роботі вихід білків у кров незначний, а при тривалій, коли проникність мембран сильно змінюється, він збільшується так, що білок може з'явитися навіть у сечі. Рівень аміаку особливо зростає, коли не встановлюється стійкий стан метаболічних процесів, а також при тривалому стомлюючому м'язовому навантаженні. Тривала робота приводить до збільшення концентрації в крові сечовини в 4 - 5 разів. Розпад білків помітно підсилюється при виконанні роботи в анаеробному режимі.

**Систематизація вправ за характером біохімічних змін при м'язовій роботі.**

Установлено, що зміни швидкості метаболічних процесів при м'язовій діяльності залежать від загальної кількості м'язів, що беруть участь у роботі, режиму роботи м'язів (статичного або динамічного), її інтенсивності, тривалості, числа повторень вправ і пауз відпочинку між ними.

Залежно від кількості м'язів, що беруть участь у роботі, її ділять на **локальну** (якщо в ній бере участь менш ніж 1/4 всіх м'язів тіла), **регіональну** й **глобальну** (якщо в ній бере участь більш ніж 1/4 всіх м'язів тіла).

Глобальна робота (ходьба, біг, плавання, лижні перегони, біг на ковзанах і т.п.) викликає більші біохімічні зміни у всіх органах і тканинах організму. Локальна робота (спуск курка при стрілянині, перестановка шахових фігур і т.п.) викликає зміну в працюючому м'язі, але в організмі в цілому біохімічні зміни невеликі. Регіональна робота (елементи різних гімнастичних вправ, удар по м'ячі й т.п.) викликає більші біохімічні зміни, ніж локальна робота. Спостерігається наступна закономірність: чим м'язова робота більш локалізована, при однаковому обсязі роботи в цілому, тим більша частка анаеробних реакцій у ресинтезі АТФ відбувається. Глобальна робота викликає найбільше посилення діяльності дихальної й серцево-судинної систем, при її виконанні м'язи краще забезпечуються киснем, відповідно, у її енергетичному забезпеченні більша частка аеробних реакцій.

Режим м'язової діяльності визначає характер метаболічних порушень при роботі. **Статичний (ізометричний) режим м'язового скорочення** приводить до здавлення капілярів (якщо сила скорочення досить велика й перевищує тиск крові в артеріолах) і, отже, до погіршення постачання м'язів киснем і живильними речовинами. Робота м'язів у статичному режимі забезпечується анаеробними реакціями.

**Динамічний (ізотонічний) режим роботи** забезпечує набагато краще постачання тканин киснем, тому що переривчасто м'язи, що скорочуються, діють як своєрідний насос, що проштовхує кров через капіляри. Для відпочинку після статичної роботи потрібний не спокій, а динамічна робота (наприклад, штангіст після підйому великої ваги повинен походити, щоб швидше відпочити).

Установлено залежність біохімічних процесів від потужності виконуваної м'язової роботи і її тривалості: **чим вище потужність, а, отже, більше швидкість розщеплення АТФ, тим менше можливість задовольнити енергетичний запит за рахунок дихальних процесів і тим у більшій мірі виражені процеси анаеробного ресинтезу АТФ**. Зі збільшенням потужності виконуваної роботи рівень споживання О2 і швидкість аеробного енергозабезпечення зростають до максимальних значень, а з подальшим зростанням потужності в деякому її інтервалі залишаються постійними. При наближенні потужності роботи до максимальної частка аеробного процесу в енергозабезпеченні роботи знижується, хоча потреба в енергії залишається високою, тому що аеробні процеси не встигають розвитися повністю при роботі порівняно з короткочасною.

**Потужність, при якій досягається максимум споживання кисню (**МСК**), називається критичної.** До досягнення критичної потужності всяке збільшення роботи супроводжується пропорційним посиленням аеробних процесів ресинтезу АТФ; при перевищенні критичної потужності робота може збільшуватися тільки за рахунок анаеробних процесів, розвиток яких починається ще до досягнення критичної потужності. Ця, ще докритична потужність вправи, має назву **поріг анаеробного обміну – це потужність, при якій уперше виявляється посилення анаеробних реакцій**. У людей, що не займаються спортом, поріг становить 45 – 50 % від критичної потужності, у спортсменів – 60 – 75 %. Після перевищення порога анаеробного обміну частка анаеробних реакцій в енергетичному забезпеченні роботи різко зростає: вихід енергії за рахунок гліколізу значно збільшується. Гліколіз стає головним енергетичним джерелом при потужності, що становить 60 – 85 % від максимальної. **Потужність, при якій досягається найвищий розвиток гліколітичного процесу, має назву потужність виснаження.** Максимально можливу для людини потужність позначають терміном **максимальна анаеробна потужність**. При максимальній анаеробній потужності швидкість утворення енергії в креатинфосфокіназній реакції максимальна. (Від максимуму споживання кисню до його мінімуму - фактично зміна режимів енергозабезпечення)

**Потужність роботи пов'язана з її граничною тривалістю зворотно пропорційною залежністю: чим більше потужність, тим швидше відбуваються біохімічні зміни, що ведуть до стомлення, і тем менше час роботи**. Якщо цю залежність представити графічно, відклавши по вертикалі логарифми потужності (або швидкості), а по горизонталі – логарифми граничного часу роботи із цією потужністю, то крива буде мати вигляд ламаної лінії, розділеної на чотири відрізки, що відповідають чотирьом зонам відносної потужності (по класифікації В. С. Фарфеля):**максимальної (I), субмаксимальної (II), великої (III) і помірної (IV)**. Гранична тривалість роботи в зоні максимальної потужності становить 15 - 20 сек, у зоні субмаксимальної потужності - від 20 секунд до 2 - 3 хвилин, у зоні великої потужності - до 30 хв, у зоні помірної потужності - до 4 - 5 годин. Наявність декількох компонентів у логарифмічному графіку залежності «потужність - граничний час» вказує на те, що фактори, які визначають працездатність організму в різних зонах відносної потужності, різні.

**Робота в зоні максимальної потужності** забезпечується енергією (в основному) за рахунок **АТФ** і Крф, частково – за рахунок гліколізу. Однак швидкість гліколізу в цій зоні не досягає своїх найвищих значень, тому концентрація молочної кислоти в крові звичайно не перевищує 1 - 1,5 г/л, мобілізації глікогену печінки майже не відбувається, і зміст глюкози в крові майже не змінюється, в порівнянні з рівнем спокою (збільшення спостерігається тільки за рахунок передстартової реакції). Кисневий запит може становити 7 - 14 л, а кисневий борг - 6 - 12 л, тобто 90 - 95% від кисневого запиту.

Енергетичне забезпечення роботи **в зоні субмаксимальної потужності** йде, в основному, за рахунок **анаеробного гліколізу**. У крові у великій кількості з'являється молочна кислота (концентрація досягає 2,5 г/л і більше). Кисневий запит при роботі в зоні II може досягати 20 - 40 л, а рівень енергетичних витрат в 4 - 5 разів перевищувати максимум аеробного створення енергії. До кінця роботи в енергозабезпеченні зростає частка аеробних реакцій. Кисневий борг у цій зоні потужності найвищий (за абсолютним значенням - до 20 л) і становить 50 - 90 % від кисневого запиту. Підсилюється мобілізація глікогену печінки, рівень глюкози в крові досягає 2 г/л. Під впливом продуктів анаеробного розпаду змінюється проникність клітинних мембран для білків, збільшується їхній вміст у крові, вони можуть виходити в сечу, де їхня концентрація досягає 1,5 %.

У зоні **великої потужності** при ще досить високому рівні розвитку гліколізу основними стають **аеробні джерела енергії**. Зі збільшенням тривалості роботи частка анаеробних процесів в енергозабезпеченні швидко знижується. Кисневий запит при роботі в зоні великої потужності може досягає значень 50 - 150 л, а рівень енергетичних витрат в 1,5 - 2 рази перевищує максимум аеробного створення енергії. Біохімічні показники: концентрація молочної кислоти в крові - 1,8 - 1,5 г/л, глюкози - близько 1,5 г/л, концентрація білка в сечі - близько 0,6 %.

Найбільш інтенсивні вправи в зоні **помірної потужності** відбуваються при **максимумі аеробного створення енергії**. Кисневий запит може досягати 500 - 1500 л, кисневий борг не перевищує 5 л. Концентрація молочної кислоти в крові становить 0,6 - 0,8 г/л і по ходу роботи вона може усуватися. Внаслідок посиленої витрати запасів глікогену в печінці концентрація глюкози в крові падає нижче 0,8 г/л. У сечі в значній кількості з'являються продукти розпаду білків. Відзначається більш значна втрата організмом води й мінеральних солей.

**8.3 Заключний етап.**

Резюме лекції. На основі конкретних даних лекції підкреслюється необхідність вивчення курсу «біохімія» в системі професійної підготовки бакалаврів; необхідність знань про зміни метаболізму у м'язах при фізичних вправах та про вплив м'язової діяльності на обмін речовин (та його біохімічні показники у тканинах і сироватці крові) у професійній діяльності.

Відповіді на запитання студентів.

Завдання для самопідготовки.

1.Розробити схему енергетичного забезпечення м'язів при тривалий роботі.

2. Навести приклади використання регіональної роботи у процесі фізичної терапії спортсменів.

3. Значення локальної роботи в ерготерапії.

**9. Література.**

1.Губський Ю.І. Біологічна хімія // Київ-Винниця.-Ізд-во: «Нова книга».-2009.-

663 с.

2. Волков Н.И. Биохимия мышечной деятельности. Учебник для специалистов по физической реабилитации и рекреации. /Н.И. Волков, Э.Н. Несен, А.А. Осипенко , С.Н. Корсун // М.꞉ изд-во "Олимпийская литература"-2013ю- 503 с.

3. Осипенко Г.А. Основи біохімії мꞌязової діяльності / Київ꞉ "Олімпійська література".- 2007.- 199 с.

4. Кулиненков О.С., Лапшин И.А. Биохимия в практике спорта. // Изд-во "Спорт".- 2018.- ё84 с.

Методичну розробку лекції підготувала

Горбач Тетяна Вікторівна

Методична розробка переглянута і затверджена на засіданні кафедри:

З доповненням (змінами

Завідувач кафедри Наконечна О.А.