

# **Біоенергетичні процеси: біологічне окиснення; окисне фосфорилювання, синтез АТФ**

*Навчально-методичний посібник  
для підготовки до практичних занять  
з біологічної хімії  
(для студентів медичних  
та стоматологічного факультетів)*

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

**Біоенергетичні процеси:  
біологічне окиснення;  
окисне фосфорилування, синтез АТФ**

*Навчально-методичний посібник  
для підготовки до практичних занять  
з біологічної хімії  
(для студентів медичних  
та стоматологічного факультетів)*

**Харків  
ХНМУ  
2021**

УДК 577.121.7(075.8)  
Б 59

Затверджено  
Вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 5 від 22.04.2021.

**Автори:**

*О. А. Наконечна, Н. В. Ярмиш, С. О. Стеценко, С. М. Мартинова*

**Рецензенти:**

*Перський С. С.* – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біологічної хімії Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна.

*Кравченко В. М.* – доктор біологічних наук, професор кафедри біологічної хімії Національного фармацевтичного університету.

Б 59 Біоенергетичні процеси: біологічне окиснення; окисне фосфорилювання, синтез АТФ : навч.-метод. посібник для підготовки до практичних занять з біологічної хімії (для студентів медичних та стоматологічного факультетів) / О. А. Наконечна, Н. В. Ярмиш, С. О. Стеценко, С. М. Мартинова. – Харків : ХНМУ, 2021. – 56 с.

У навчально-методичному посібнику підсумовані сучасні дані про поняття метаболізму і біологічного окислення, основні шляхи використання кисню в організмі людини, механізм синтезу АТФ, про дію антиоксидантної системи захисту організму. Представлено матеріали щодо молекулярних основ синтезу АТФ, перетворення енергії транспорту електронів, добутих внаслідок окислення первинних субстратів (білків, вуглеводів, ліпідів їжі), в хімічну енергію фосфатного зв'язку. Особливо охарактеризовано вільнорадикальне окислення, що призводить до утворення активних форм кисню (вільних радикалів). Особливий розділ присвячено опису захисної дії природних, антиоксидантних систем організму людини. Враховуючи потребу в конкретизації знань при відповідях на окремі питання з біоенергетики у ході підготовки студентів медичних та стоматологічного факультетів до практичних занять з відповідних тем, автори пропонують навчально-методичний посібник, який може бути доповненням при вивченні курсу біологічної хімії та клінічної біохімії, а також сприятиме більш успішній підготовці до складання єдиного державного кваліфікаційного іспиту – ЄДКІ.

УДК 577.121.7(075.8)

- © Харківський національний медичний університет, 2021
- © Наконечна О. А., Ярмиш Н. В., Стеценко С. О., Мартинова С. М., 2021

## ЗМІСТ

Список скорочень . . . . .	4
Вступ . . . . .	5
Основна частина . . . . .	5
Розділ I. Основні етапи метаболізму . . . . .	5
Біологічне окислення. Функції біологічного окислення . . . . .	7
Історія розвитку уявлень про біологічне окислення . . . . .	8
Розділ II. Основні шляхи використання кисню в організмі . . . . .	9
Загальні шляхи метаболізму . . . . .	11
Окислювальне декарбоксилювання пірувату . . . . .	11
Цикл трикарбонних кислот . . . . .	12
Розділ III. Мітохондріальне окислення . . . . .	15
Розділ IV. Мікросомальне окислення (монооксигеназна система окислення) . . . . .	25
Розділ V. Вільнорадикальне окислення . . . . .	29
Розділ VI. Антиоксидантна система . . . . .	42
Теоретичні питання . . . . .	50
Тестові завдання для самоконтролю . . . . .	51
Література . . . . .	55

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ASK-1	– Сигнал-регулююча кіназа 1 апоптозу (apoptosis signal-regulating kinase 1)
FeS-центри	– Залізо-сірчані центри
H <sub>2</sub> S	– Сірководень
HO <sup>•</sup>	– Радикал гідроксилу
LOO <sup>•</sup>	– Пероксидний радикал
LOOH	– Пероксид ліпиду
NOS	– Синтаза оксиду азоту
O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	– Супероксидний радикал
ONOOH	– Пероксинітрит
OSCN <sup>-</sup>	– Гіпотіоціанат
PGG	– Простагландин G
ROOH	– Гідропероксид ліпідів
SCN <sup>-</sup>	– Тіоціанат
UCP	– Білки-роз'єднувачі бурої адипозної тканини
ΔμH <sup>+</sup>	– Електрохімічний потенціал
АДФ	– Аденозиндифосфат
АМФ	– Аденозинмонофосфат
АФК	– Активні форми кисню
ГПО	– Глутатіонпероксидаза
ДАО	– Діаміноксидази
ЕПР	– Ендоплазматичний ретикулум
КоА	– Кофермент (коензим) А
КоQ	– Кофермент Q (або убіхінон)
ЛК	– Ліпоєва кислота
ЛПЕ	– Дихальний ланцюг (або ланцюг перенесення електронів)
МАО	– Моноаміноксидази
МДА	– Малоновий діальдегід
НАД-ДГ	– НАД-залежні дегідрогенази
НАДН	– Нікотинамідаденіндинуклеотид
НАДФН	– Нікотинамідаденіндинуклеотид фосфат
ПОЛ	– Перекисне окислення ліпідів
P/O	– Коефіцієнт фосфорилування
СК	– Сечова кислота
СОД	– Супероксиддисмутаза
ТДФ	– Тіамін дифосфат
α-Тф-О	– α-токоферол
ФАДН <sub>2</sub>	– Флавінаденіндинуклеотид
ФМН	– Флавінмононуклеотид
ХОЗЛ	– Хронічні обструктивні захворювання легенів
цГМФ	– Циклічний гуанозин монофосфат
ЦТК	– Цикл трикарбонових кислот

## ВСТУП

Життя – це хімічний процес, що включає тисячі реакцій, які впорядковано протікають: метаболічні реакції – метаболізм. Біохімічні стратегії відібрані і відшліфовані за мільйони років еволюції відповідно до проблем, з якими пов'язане саме існування життя.

Життєдіяльність шляхом самовідтворення – це властивість живого організму, що визначає межу між живою та неживою матерією. Здатність відтворювати собі подібне унікальна і універсальна саме для живої природи, починаючи від одноклітинних організмів і закінчуючи людиною.

Для підтримання життя всі клітини організму потребують енергії. Навіть під час сну нашому організму необхідна енергія для дихання, підтримання температури тіла, перекачування крові, видалення токсичних речовин і забезпечення інших процесів життєдіяльності. Енергія хімічних зв'язків вуглеводів, ліпідів, білків у процесі безлічі ферментативних реакцій (метаболізму) використовується клітинами організму людини. В основі отримання енергії лежить процес біологічного окислення.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

**Обмін речовин (метаболізм)** – сукупність усіх хімічних змін і всіх видів перетворень речовин і енергії в організмах, що забезпечують розвиток, життєдіяльність і самовідтворення організмів, їх зв'язок з навколишнім середовищем і адаптацію до змін зовнішніх умов.

Сутність цього процесу становить вся сукупність хімічних реакцій із засвоєння (асиміляції) і розщеплення (дисиміляції) речовин, що надходять ззовні або синтезуються в клітинах, до утворення кінцевих продуктів. Його швидкість залежить не від кількості «палива», а від рівня енергії, необхідної для життєдіяльності клітини.

Енергія хімічних зв'язків вуглеводів, ліпідів, білків у процесі безлічі ферментативних реакцій, сукупність яких об'єднують загальним поняттям «*метаболізм*» або «*обмін речовин*», використовується клітинами організму людини.

## РОЗДІЛ I. ОСНОВНІ ЕТАПИ МЕТАБОЛІЗМУ

**Метаболізм** – це сукупність всіх хімічних реакцій в організмі, які необхідні для забезпечення життєдіяльності.

Основні функції метаболізму:

1. Синтез макроергічних сполук, використання енергії для різного виду робіт (механічна, електрична, хімічна та ін.).
2. Перетворення харчових речовин до низькомолекулярних метаболітів.
3. Синтез білків, вуглеводів, ліпідів і нуклеїнових кислот з «будівельних» блоків, з використанням АТФ.
4. Синтез і розпад біологічно активних речовин.

Метаболізм складається з двох процесів – катаболізму і анаболізму. У процесі **анаболізму** організм синтезує власні складні органічні речовини з простих попередників. Для **ендергонічних реакцій** асиміляції необхідна хімічна енергія (рис. 1).

**Катаболізм** є процесом, в якому відбувається окислення та розщеплення складних органічних молекул поживних речовин (**нутриєнтів**) до простих кінцевих продуктів. Вуглеводи, ліпіди і білки, що надійшли з їжею або наявні в самій клітині як запасні речовини, розпадаються до таких сполук, як  $H_2O$ ,  $CO_2$  і амоніак (рис. 1). **Екзергонічні процеси** дисиміляції супроводжуються вивільненням вільної енергії, яка включена у структури складних органічних молекул. У результаті отримуємо хімічну енергію у формі АТФ, НАДН, ФАДН<sub>2</sub> і НАДФН.

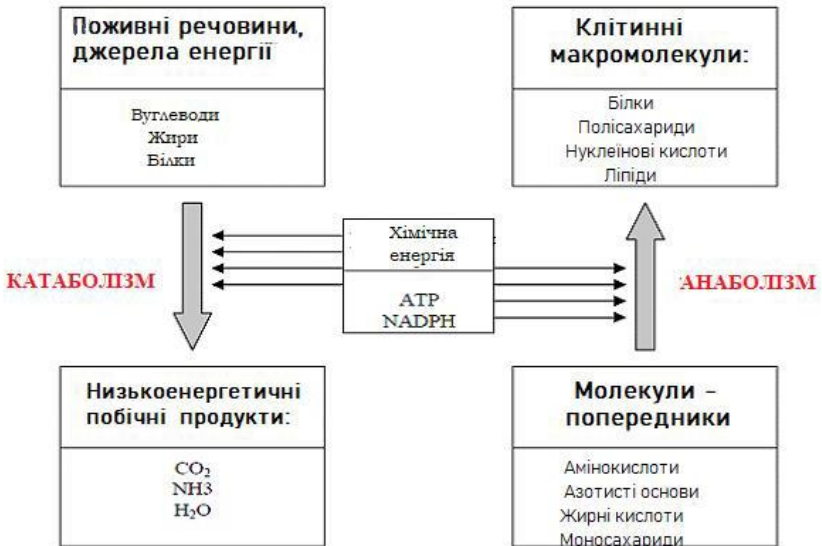


Рис.1. Взаємозв'язок ендергонічних і екзергонічних реакцій

Ферментативне розщеплення основних поживних речовин (вуглеводів, жирів і білків), які є джерелом енергії для клітин, відбувається поступово (рис. 2).

### Основні етапи метаболізму

На **першій** (ентеральній) **стадії** катаболізму (**перетравлення і всмоктування**) макромолекули розпадаються на відповідні «будівельні блоки»: полісахариди – до моносахаридів, ліпіди – до жирних кислот, гліцеролу та інших компонентів, білки – до амінокислот, що транспортуються з кишечника в кров і лімфу і далі проникають через мембрани кровоносних судин і клітин в органи і тканини.

На другій стадії (*внутрішньоклітинний метаболізм, або проміжний обмін речовин*) ці «будівельні блоки» метаболізуються (знають ряд хімічних змін) і перетворюються в один загальний продукт – **ацетил-КоА**.

Певна послідовність таких хімічних змін називається *метаболічним шляхом*, а проміжні продукти, що утворюються, – *метаболітами*.

На **третій стадії** різні катаболічні шляхи зливаються в загальний шлях (*спільні шляхи катаболізму* – цикл трикарбонових кислот і ланцюг транспорту електронів у мітохондріях), де відбувається перетворення енергії в доступну для клітин форму – **АТФ** (рис. 2).

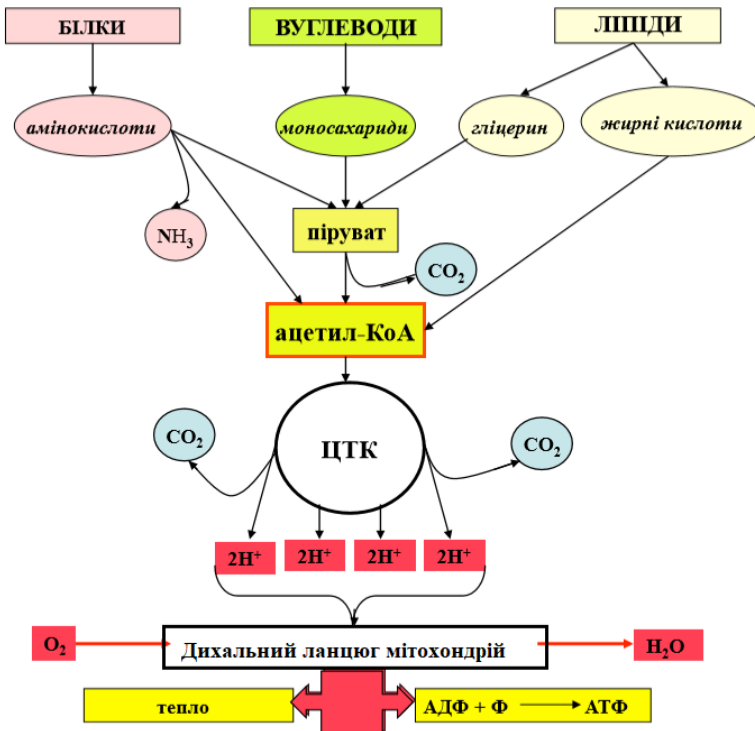


Рис. 2. Стадії катаболічних перетворень основних поживних речовин у клітині

### Біологічне окислення. Функції біологічного окислення

**Біологічне окислення** – це сукупність всіх окисно-відновних реакцій, що протікають в біологічних об'єктах з обов'язковою участю кисню та забезпечують їх енергією і метаболітами для здійснення процесів життєдіяльності.

#### Функції біологічного окислення:

1. Енергетичне забезпечення процесів життєдіяльності:
  - підтримання температури тіла;



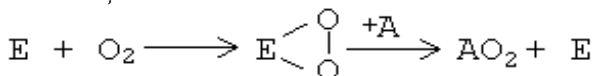
- хімічні синтези;
  - транспорт іонів;
  - електричні процеси;
  - реалізація генетичної інформації;
  - механічна робота;
  - координація рухів та ін.
2. Усунення кінцевих продуктів життєдіяльності організму.
  3. Знешкодження ксенобіотиків.
  4. Пластична функція (синтез найважливіших метаболітів).
  5. Регуляція обміну речовин шляхом зміни співвідношення окислених і відновлених форм коферментів.

### Історія розвитку уявлень про біологічне окислення

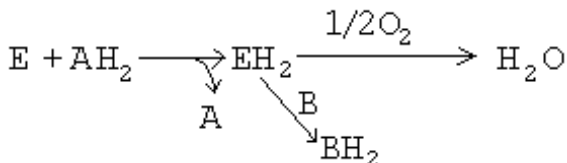
Наприкінці XVIII ст. А. Лавуазьє показав, що тваринний організм споживає з повітря кисень і виділяє вуглекислий газ. Вчений дійшов висновку, що горіння і окислення – схожі процеси, тільки біологічне окислення – це "повільне горіння", що відбувається у присутності води і за низької температури.

Наприкінці XIX ст. дослідники О. М. Бах і В. І. Палладін, працюючи незалежно один від одного, запропонували дві основні теорії для пояснення процесів, що протікають у ході біологічного окислення.

**Теорія О. М. Баха:** у живих клітинах існують особливі ферменти – "*оксигенази*", які взаємодіють з киснем, утворюючи перекис. Саме перекиси ("*активний кисень*") є дуже сильними окислювачами і здатні передавати кисень речовинам, що окислюються. Ця теорія відома як "*перекисна*" або "*теорія активації кисню*":



**Теорія В. І. Палладіна:** універсальним шляхом окислення є відщеплення від речовин (субстратів) водню за участю спеціальних ферментів – *хромогенів*. Після цього водень може передаватися або на молекулу кисню з утворенням води, або на інші молекули, відновлюючи їх:



Згодом теорія В. І. Палладіна для процесів мітохондріального окислення експериментально підтвердилася, а ферменти, що беруть безпосередню участь у відщепленні водню від субстратів, зараз називаються *дегідрогеназами*.

**Біологічне окислення**, за сучасними поняттями, є багатоступінчастим процесом перенесення електронів і протонів (атомів гідрогену) від субстратів окислення через ряд проміжних переносників на кисень для утворення води і енергії.

## РОЗДІЛ II. ОСНОВНІ ШЛЯХИ ВИКОРИСТАННЯ КИСНЮ В ОРГАНІЗМІ

### Загальні шляхи використання кисню в організмі:

1. **Оксидазний шлях:** окисне фосфорилування є основним джерелом АТФ в аеробних тканинах, що споживають 90 % кисню, який надходить в організм.

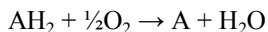
2. **Пероксидазний шлях:** кисень бере участь в утворенні перекисів і активних радикалів, які необхідні в пероксисомах для внутрішньоклітинного травлення, руйнування макрофагами бактерій, вірусів, регуляції метаболізму тощо.

3. **Оксигеназний шлях** забезпечує включення одного атома кисню (*монооксигеназний*) або двох атомів кисню (*діоксигеназний*) до молекули субстрату; використовується для синтезу нових речовин, знешкодження ксенобіотиків і токсичних продуктів обміну в мітохондріях і ендоплазматичному ретикулумі (ЕПР).

4. **Вільнорадикальний шлях:** кисень бере участь в утворенні активних радикалів.

Ферменти, що каталізують реакції біологічного окислення, відносяться до класу *оксидоредуктаз* (клас I), які підрозділяються таким чином:

1. **Оксидази** вилучають атом гідрогену ( $H^+$ ) із субстрату, використовують як акцептор  $H^+$  тільки кисень, одним з продуктів реакції є вода. Всі оксидази містять атом міді (цитохромоксидаза):



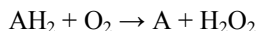
2. **Аеробні дегідрогенази**, або ФАД-залежні оксидази, відносяться до металофлавопротеїнів (Fe, Cu, Mo), які знаходяться в пероксисомах і на зовнішній мембрані мітохондрій. Вони забирають  $H^+$  від субстрату і передають його на  $O_2$  з утворенням перекису.

✓ Дегідрогеназа L-амінокислот (оксидаза L-амінокислот) у нирках здійснює окислювальне дезамінування.

✓ Ксантинооксидаза (Mo-залежний фермент) перетворює пурини в сечову кислоту.

✓ Моноаміноксидази (MAO) інактивують катехоламіни, зокрема адреналін та інші біогенні аміни.

✓ Діаміноксидази (DAO) окислюють гістамін та інші діаміни і поліаміни. Перексид водню, що утворюється в цих реакціях, має бактерицидну дію:



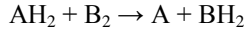
3. **Анаеробні дегідрогенази** – численна група, як коферменти використовують НАДН, НАДФН, ФАД, ФМН. Вони вилучають  $H^+$  із субстрату та **не використовують** як акцептор кисню. Анаеробні дегідрогенази виконують дві головні функції:

1) перенесення  $H^+$  з одного субстрату на інший у сполученій окислювально-відновній реакції (ОВР);

2) участь у транспорті електронів у дихальному ланцюзі.

✓ ізоцитрат дегідрогеназа (НАДН);

✓ сукцинат дегідрогеназа (ФАДН<sub>2</sub>):

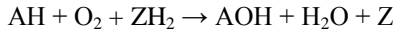


4. **Оксигенази** включають кисень до молекули субстрату, є компонентом мультиферментного комплексу, що містить ФАД-залежну дегідрогеназу, залізо-сірчані білки (FeS-білки), цитохроми P<sub>450</sub> або b<sub>5</sub>. Цей комплекс вбудований в мембрану ЕПР або внутрішню мембрану мітохондрій.

А. **Монооксигенази** забезпечують включення одного атома кисню до молекули субстрату. Беруть участь у синтезі стероїдних гормонів, холестеролу, знешкодженні ксенобіотиків:

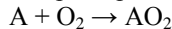
✓ Фенілаланін-4-монооксигеназа окислює фенілаланін у тирозин.

✓ Пролін-гідроксилаза гідрокслює пролін у проколагени за участю вітаміну С:



Б. **Діоксигенази** забезпечують включення двох атомів кисню до молекули субстрату, окислюють циклічні сполуки з розривом циклу:

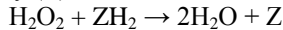
✓ Триптофан-оксигеназа перетворює триптофан до фенілкінуреніну:



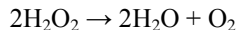
5. **Гідроксипероксидази** руйнують перекиси водню і органічні перекиси. Розрізняють:

А. **Пероксидази**, відновлюють перекис водню до води за участю хінонів, вітаміну С або цитохрому с.

✓ Глутатіонпероксидаза, яка містить селен, відновлює перекис до води за рахунок глутатіону (Z):



Б. **Каталаза** – гемопротейн, використовує одну молекулу H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> як донор електронів ( $\bar{e}$ ), а другу – як акцептор  $\bar{e}$ , у результаті реакції утворюються вода і молекулярний кисень. Каталази виявлені у великих концентраціях у крові, кістковому мозку, на слизових оболонках, в нирках і печінці:



6. **Цитохроми** – гемопротейни, що містять атоми заліза, здійснюють транспорт електронів у дихальному ланцюзі. У процесі окислення – відновлення атома заліза цитохромів змінює зворотно ступінь окислення від +3 до +2. Цитохроми виявлені в мітохондріальному дихальному ланцюзі (цит. b, c1, c, aa3) та в ЕПР (P<sub>450</sub>, b<sub>5</sub>).

## Загальні шляхи метаболізму

### Окислювальне декарбоксилювання пірувату

Деякі «будівельні блоки» органічних молекул метаболізуються в пірвіноградну кислоту. Необхідна додаткова *реакція декарбоксилювання* пірувату до ключового метаболіту розпаду вуглеводів, ліпідів і білків – **ацетил-КоА**, який надалі окислюється в циклі трикарбонних кислот.

Окислювальне декарбоксилювання пірувату каталізується мультиферментним комплексом **піруват-дегідрогеназою**. Він складається з трьох ферментів (E1, E2, E3) і п'яти коферментів: вітаміну B1 (тіамін дифосфат, ТДФ), вітаміну B2 (ФАД), B3 (HS-КоА), B5 (НАД) і ліпоєвої кислоти (ЛК) (рис. 3).

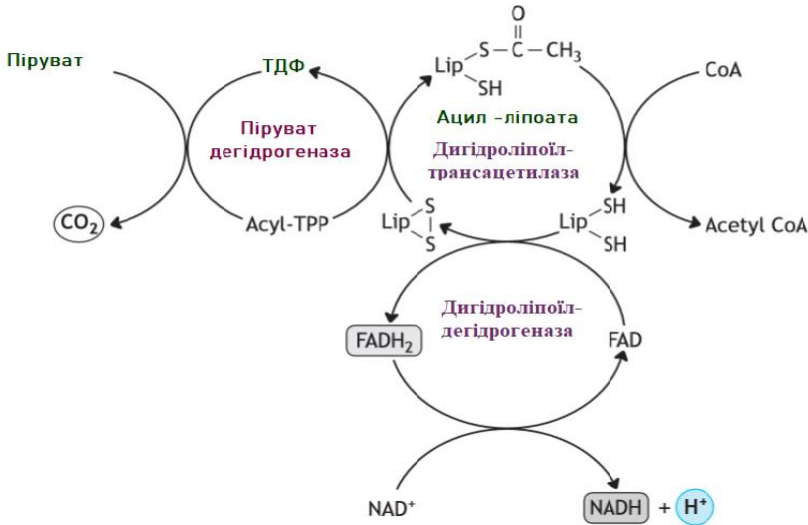


Рис. 3. Окислювальне декарбоксилювання пірувату

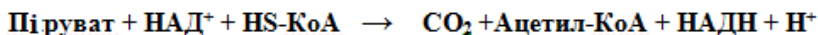
**E1-ТДФ (піруватдегідрогеназа)** каталізує декарбоксилювання пірувату з утворенням гідроксіетильного похідного, приєднаного до коферменту ТДФ. Цей проміжний продукт на другій стадії реакції взаємодіє з ліпоєвою кислотою, простетичною групою другого ферменту – E2.

**E2-АЛК (дигідроліпоїлацетилтрансфераза)** каталізує перенесення гідроксильного залишку від ТДФ на простетичну групу ЛК, що супроводжується розривом дисульфідного зв'язку та приєднанням ацетильного залишку і водню до ЛК. Далі ацетильний залишок переноситься з ЛК на HSKoA з утворенням ацетил-SKoA, а ЛК відновлюється до дигідро-ЛК.

**E3-ФАД (дигідроліпоїлдегідрогеназа)** каталізує перетворення відновленого ліпоаміду (дигідроліпоаміду) до окисленого ліпоаміду, переносить відновлені еквіваленти на ФАД<sup>+</sup>. Відновлений ФАДН<sub>2</sub> передає про-

тони й електрони на НАД<sup>+</sup> з утворенням НАДН<sup>+</sup> + Н<sup>+</sup>, донора електронів у мітохондріальному дихальному ланцюзі для утворення АТФ.

Сумарна реакція:



Ацетил-КоА є загальним кінцевим продуктом другої стадії катаболізму, який вступає в кінцевий етап, утворюючи при окисленні CO<sub>2</sub> і відновленні коферменти НАДН+ Н<sup>+</sup> і ФАДН<sub>2</sub>.

### Цикл трикарбонних кислот (цикл лимонної кислоти, цикл Кребса)

Окислення однієї молекули ацетил-КоА в циклі Кребса приводить до утворення відновлених коферментів: **3 молекул НАДН+Н<sup>+</sup>** і **1 молекули ФАДН<sub>2</sub>**. Вони окислюються в мітохондріальному дихальному ланцюзі, утворюючи 11 молекул АТФ: 3 молекули АТФ від кожної НАДН+Н<sup>+</sup> і 2 молекули – від ФАДН<sub>2</sub> [(3АТФ x 3) + 2АТФ] = 11 АТФ). Цей механізм називається **окислювальним фосфорилуванням** (рис. 4).

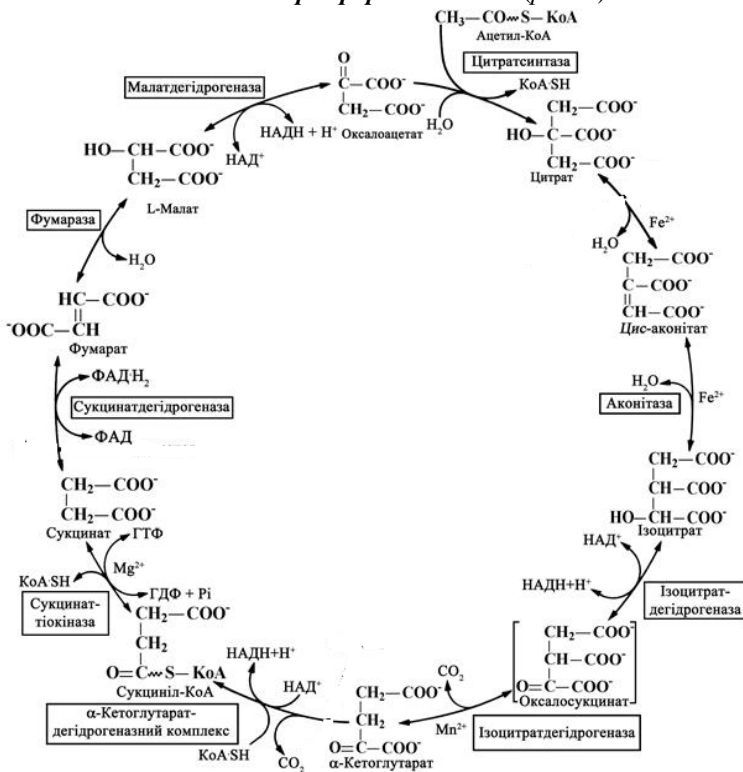


Рис. 4. Схема циклу трикарбонних кислот

Крім цього, 1 молекула ГТФ синтезується в самому циклі Кребса шляхом **субстратного фосфорилування** (реакція 5). Енергія сукциніл-КоА використовується для утворення ГТФ з ГДФ і неорганічного фосфату, з подальшим отриманням АТФ з АДФ і ГТФ.

Таким чином, за один оберт циклу Кребса утворюється **12 молекул АТФ**, з яких 11 макроергів синтезується шляхом окисного фосфорилування і один – шляхом субстратного фосфорилування (11 + 1 = 12 АТФ).

**Біологічна роль циклу Кребса:**

1. *Інтегративна* – метаболічний колектор всіх шляхів обміну речовин, на рівні циклу Кребса об'єднуються шляхи розпаду вуглеводів, ліпідів і білків.

2. *Амфіболічна*:

а) **анаболічна**: метаболіти циклу Кребса використовуються для синтезу інших речовин (оксалоацетат → для синтезу глюкози, аспарагінової кислоти; α-кетоглутарова кислота → глутамінової кислоти, сукциніл-КоА → → гему; CO<sub>2</sub> – в реакціях карбоксилування);

б) **катаболічна**: перетворення різних субстратів у метаболіти циклу: жирні кислоти – в піруват; амінокислоти лейцин, фенілаланін – в ацетил-КоА; аргінін, гістидин, глутамат – в α-кетоглутарат; ацильні залишки окислюються до кінцевих продуктів катаболізму (H<sub>2</sub>O і CO<sub>2</sub>).

3. *Воденьгенеруюча* – головна система, яка постачає водень для дихального ланцюга мітохондрій у вигляді НАДН+H<sup>+</sup> і ФАДН<sub>2</sub>.

4. *Енергетична*.

Ключові ферменти циклу Кребса та його регуляція показані на *рис. 5*.

**Ключові ферменти циклу Кребса:**

1. Цитратсинтаза.
2. Ізоцитратдегідрогеназа.
3. α-Кетоглутаратдегідрогеназа.

**Механізм регуляції ключових ферментів:** алостеричний.

**1. Цитратсинтаза:**

Активатори: оксалоацетат.  
Інгібітори: цитрат, НАДН, АТФ, сукциніл-КоА.

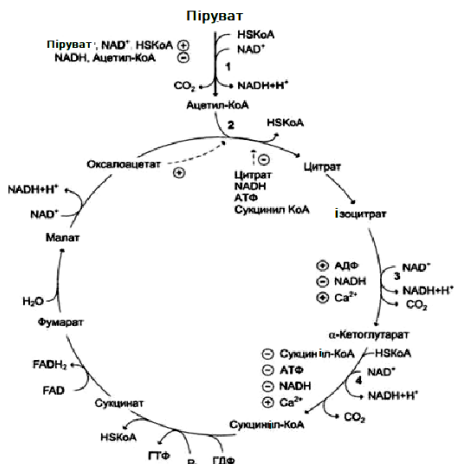
**2. Ізоцитратдегідрогеназа:**

Активатори: АДФ, Ca<sup>2+</sup>.  
Інгібітори: НАДН, АТФ.

**3. α-Кетоглутаратдегідрогеназа:**

Активатори: АТФ, Ca<sup>2+</sup>, НАДН.  
Інгібітори: сукциніл-КоА

**Регуляція циклу Кребса**



**Рис. 5.** Цикл трикарбонових кислот і його регуляція

Далі НАДН(+H<sup>+</sup>) і ФАДН<sub>2</sub> окислюються компонентами дихального ланцюга, кінцевим акцептором водню є кисень, який відновлюється до Н<sub>2</sub>О. Енергія транспорту електронів і протонів по дихальному ланцюгу використовується для синтезу АТФ, невелика частина розсіюється у вигляді тепла.

Основним макроергічним компонентом в живих організмах є аденозинтрифосфат (АТФ), який виконує роль посередника при перенесенні фосфатних груп від високоенергетичних фосфорильованих сполук на акцепторні молекули (рис. 6).

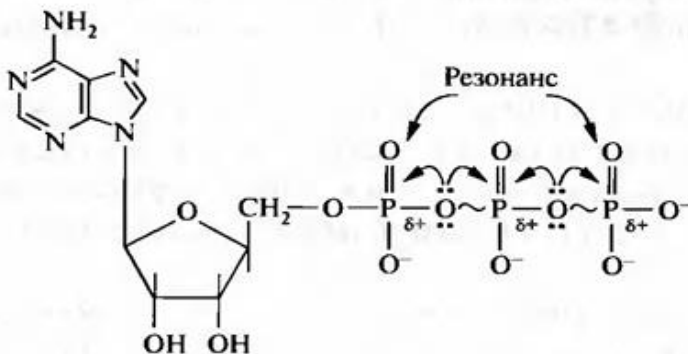


Рис. 6. Структура АТФ

Хімічні зв'язки, при гідролізі яких вивільнення вільної енергії системи складає більше 21 кДж/моль, називаються **макроергічними** і позначаються знаком ~ (тильда), а сполуки, які мають такі зв'язки, – **макроергами**.

Молекула АТФ містить два макроергічних зв'язки, при гідролізі термінального фосфатного зв'язку АТФ виділяється  $\Delta G_0 = -30,5$  кДж/моль.

До сполук, які мають макроергічні зв'язки, крім АТФ, відносяться УТФ, ЦТФ, ГТФ, ТТФ, а також креатинфосфат ( $\Delta G_0 = -43,1$  кДж/моль), фосфоенолпіруват ( $\Delta G_0 = -61,9$  кДж/моль), карбамойлфосфат ( $\Delta G_0 = -51,4$  кДж/моль), 1,3-бісфосфогліцерат ( $\Delta G_0 = -49,3$  кДж/моль).

Запас АТФ у клітині може забезпечити енергією роботу клітини лише на кілька секунд. **Цикл АТФ-АДФ** працює постійно і за добу в організмі людини утворюється і розпадається близько 60 кг АТФ.

Енергія, акумульована у формі АТФ, використовується в організмі для забезпечення різноманітних біохімічних і фізіологічних процесів:

- 1) синтезу складних хімічних речовин із простіших (реакції анаболізму);
- 2) скорочення м'язів (механічна робота);
- 3) утворення трансмембранних біопотенціалів;
- 4) активного транспорту речовин через біологічні мембрани;
- 5) підтримання температури, координації рухів тощо.

### Біохімічні механізми синтезу АТФ

1. *Окислювальне фосфорилування*: основний шлях синтезу, що здійснюється в мітохондріях клітин.
2. *Субстратне фосфорилування*: макроергічний зв'язок виникає в момент безпосереднього окислення субстрату, а потім передається на фосфатний залишок, який, у свою чергу, використовується для фосфорилування АДФ.
3. Синтез АТФ із аденозин ди- і монофосфатів під дією *аденілаткінази*.

### РОЗДІЛ III. МІТОХОНДРІАЛЬНЕ ОКИСЛЕННЯ

Система мітохондріального окислення – це мультиферментна система, яка транспортує протони й електрони від субстратів на кисень з утворенням молекули води.

Мітохондрії є внутрішньоклітинними органелами, які мають дві мембрани: зовнішню і внутрішню. *Внутрішня мітохондріальна мембрана* утворює численні складки – *кристи*. Простір, обмежений внутрішньою мітохондріальною мембраною, носить назву *матрикс*, простір, обмежений зовнішньою і внутрішньою мембранами, – *межмембранний простір* (рис. 7).

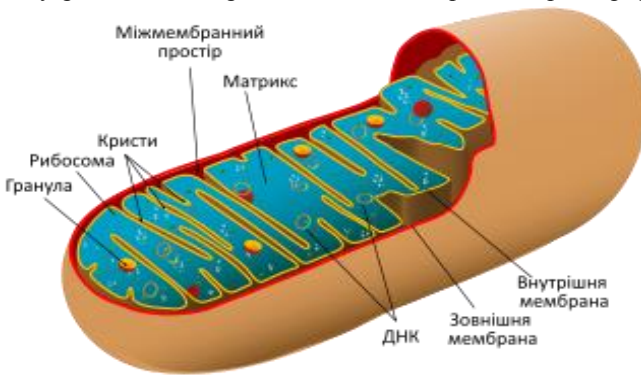


Рис. 7. Будова мітохондрій

Усі ферменти мітохондріального окислення вбудовані у внутрішню мембрану мітохондрій. Повний комплекс цих ферментів утворює *дихальний ланцюг* (або *ланцюг перенесення електронів, ЛПЕ*), у межах якого атоми гідрогену від субстратів передаються послідовно від одного ферменту (переносника) до іншого і, нарешті, транспортуються на молекулярний кисень (*кінцевий акцептор електронів*) з утворенням *метаболічної води*.

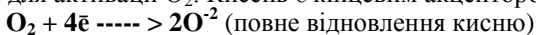
Існує суворя послідовність розташування кожної ланки в ланцюзі переносників. Ця послідовність визначається величиною *редокс-потенціалу* (окисно-відновного потенціалу) кожної ланки.



**Окислювально-відновний потенціал (ОВП)** – хімічна характеристика здатності речовини приймати і утримувати електрони (вимірюється у вольтах, *V*). Речовини з позитивним ОВП окислюють водень (віднімають від нього електрони), речовини з негативним ОВП окислюються самим воднем.

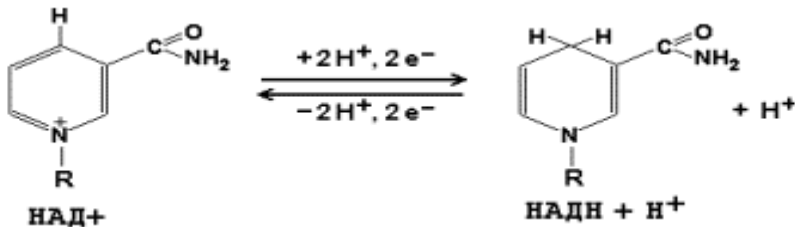
Перенесення протонів і електронів можливо тільки в одному напрямку – **в порядку зростання ОВП переносників**: від  $-0,32\text{ В}$  у нікотинамідних дегідрогеназ (першого компонента ЛПЕ) до  $+0,82\text{ В}$  у кисню, що володіє найвищим редокс-потенціалом.

На одному з етапів ЛПЕ відбувається поділ атомів водню на протони ( $\text{H}^+$ ) і електрони ( $\text{e}^-$ ). Протони залишаються тимчасово в навколишньому середовищі, а електрони йдуть далі уздовж ланцюга переносників і використовуються для активації  $\text{O}_2$ . Кисень є кінцевим акцептором електронів:



Ферменти, що каталізують біологічне окислення в мітохондріях, представлені наступними оксидоредуктазами:

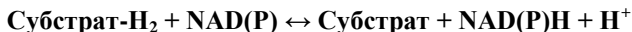
1. **Нікотинамід-залежні дегідрогенази (НАД-ДГ)** містять як кофермент  $\text{НАД}^+$  (нікотинамідаденіндинуклеотид), **неміцно** пов'язані з апоферментом.



У реакціях дегідратування два атоми гідрогену відщеплюються від молекули субстрату. Один протон і один електрон переносяться на нікотинамідне кільце з утворенням відновленої форми коферментів  $\text{НАД}^+$  (**НАДН**), а інший протон, що втратив електрон ( $\text{H}^+$ ), звільняється в навколишнє середовище. Відновлюючись, НАДН відділяється від апоферменту і служить донором гідрогену для наступного акцептора дихального ланцюга.

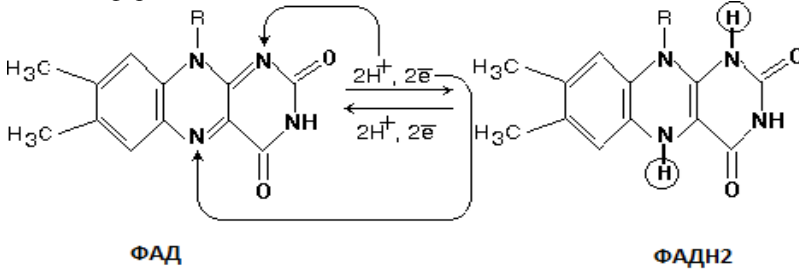
НАД-ДГ, які беруть участь у мітохондріальному окисленні, знаходяться в матриці мітохондрій, на відміну від більшості інших компонентів дихального ланцюга, які вбудовані у внутрішню мембрану. НАД-ДГ виявлені і в цитоплазмі клітин. Мембрана мітохондрій непроникна для НАД ( $\text{Ф}$ ), тому мітохондріальний і цитоплазматичний пул НАД ( $\text{Ф}$ ) ніколи не змішуються.

Дегідрогеназні реакції за участю коферментів зворотні. Коферменти  $\text{НАД}^+$  і  $\text{НАДФ}^+$  здатні акцептувати гідроген від великої кількості субстратів, окислювально-відновний потенціал яких нижче  $-0,3\text{ В}$ . До числа таких субстратів відносяться продукти розщеплення вуглеводів, жирів і різних амінокислот:

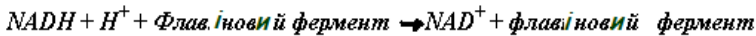


2. **Флавін-залежні дегідрогенази (флавопротеїни)** містять як протетичні групи флавінмононуклеотид (ФМН) або флавінаденіндинуклеотид (ФАД), коферментні форми **вітаміну В2**.

Активною частиною молекули ФАД або ФМН є ізоалоксазинове кільце рибофлавіну, до атомів нітрогену якого можуть приєднуватися два атоми гідрогену за рахунок внутрішньомолекулярного перегрупування подвійних зв'язків. ФМН і ФАД **міцно зв'язані** з відповідними білковими частинами ферментів.



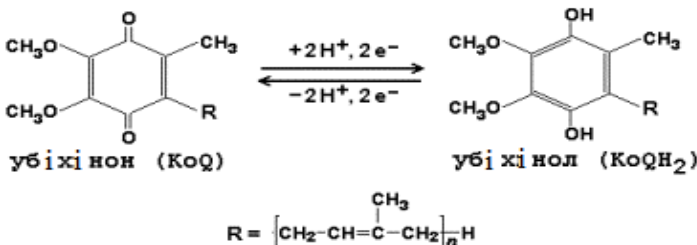
Реакції, що каталізуються флавін-залежними дегідрогеназами, важкозворотні. Флавопротеїни можуть акцептувати водень також і від НАДН. При окисленні сукцинату,  $\alpha$ -гліцерофосфату і ацилів-КоА жирних кислот флавін-залежні ферменти можуть грати роль первинних дегідрогеназ і безпосередньо брати електрони і протони від окислюваних субстратів без участі НАД<sup>+</sup> і пов'язаних з ним дегідрогеназ:



|  
**FMN**

|  
**FMN-H<sub>2</sub>**

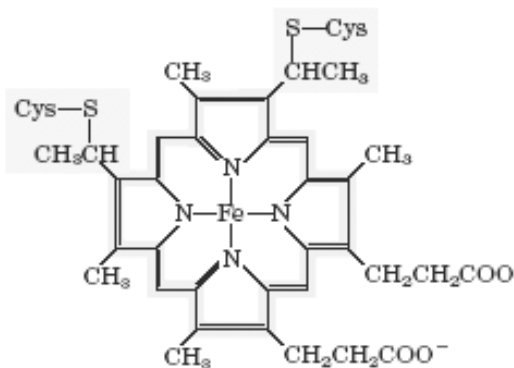
3. **Третій тип переносників** електронів та протонів у дихальному ланцюзі представлений бензохіноною сполукою, що носить назву **кофермент Q** (або убіхінон), жиророзчинна низькомолекулярна речовина з довгим ізопреновим ланцюгом, що не має білкової частини.



При відновленні він приєднує два електрони і два протона, утворюючи гідрохінол  $\text{CoQH}_2$ .

КоQ здатний приймати гідроген від різних флавопротеїнів. **Система КоQ є «колектором» гідрогену**, що надходить в дихальний ланцюг від самих різних субстратів. Тому КоQ в дихальному ланцюзі представлений у більш високих концентраціях, ніж більшість інших переносників електронів. Добра розчинність у ліпідній фазі мембранних сполук і відносно невелика молекулярна вага надають КоQ властивості *рухомого переносника*, що взаємодіє з фіксованими білками, що транспортують електрони, – комплексами ЛПЕ.

**4. Четвертий тип** переносників електронів у дихальному ланцюзі від КоQ на кисень представлений групою білків, що містять гем (*гемопро-теїни*), або **цитохроми**. Відрізняючись один від одного структурою білкового компонента, всі вони мають простетичну гемову групу, за будовою близьку до гему гемоглобіну. У центрі порфіринового кільця кожного гему знаходиться іон заліза.



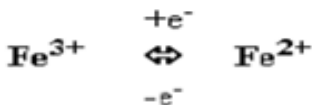
Цитохроми один від одного відрізняються:

- 1) будовою білкової частини;
- 2) значенням ОВП;
- 3) будовою радикалів, розташованих по периферії гемового ядра;
- 4) засобом приєднання гему до білкової частини.

Цитохроми транспортують *тільки електрони* послідовно від КоQ на кінцевий акцептор – кисень. Вони розташовані у відповідності зі збільшенням величини редокс-потенціалів:

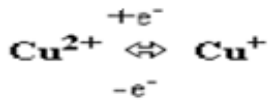


При цьому відбувається зворотне окиснення-відновлення атома заліза простетичної групи, що переходить з  $\text{Fe}^{2+}$  в  $\text{Fe}^{3+}$ :



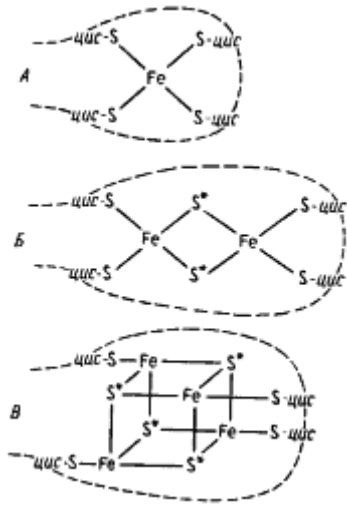
Цитохроми а і а3 працюють як один фермент – **цитохромоксидаза**, яка є кінцевим донором електронів безпосередньо на молекулярний кисень

(кінцевий акцептор електронів). Цитохромоксидази містять 6 субодиниць з гемовим залізом та іони міді, які теж транспортують електрони:



**5. Залізо-сірчані комплекси (фередоксини)** містять негемове залізо, в молекулах яких залізо зв'язується з білком-носієм через атом сірки або атом сірки, що входить до складу цистеїнових залишків пептидного ланцюга.

Найпростіший із залізо-сірчаних центрів (FeS-центри) (*рубредоксин*) містить один атом заліза, нековалентно пов'язаний з молекулою білка через чотири залишки цистеїну (*рис. 8*). Решта FeS-білків мають більш складну організацію FeS-центрів, до складу яких входить неорганічна сірка. Відомі Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-центри (містять по два атоми заліза і неорганічної сірки), Fe<sub>3</sub>S<sub>3</sub>-і Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>-центри (*рис. 8*).



**Рис. 8.** Центри залізо-сірчаних комплексів, що містять залізо:  
 А – залізо-сірчаний центр рубредоксини; Б – залізо-сірчаний центр Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-типу;  
 В – залізо-сірчаний центр Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>-типу

**Молекулярна організація ланцюга переносу електронів (ЛПЕ)**

**Комплекс I** – *НАДН-КоQ-оксидоредуктаза* (НАДН-дегідрогеназа) – каталізує окислення НАДН убіхіноном. У складі ферменту виявлено кілька редокс-компонентів, **ФМН** (простетична група), п'ять **Fe-S-білків**, що беруть участь у перенесенні електронів з НАДН на убіхінон КоQ.

Реакція супроводжується трансмембранним перенесенням **чотирьох протонів** при окисленні однієї молекули НАДН (**2 електрони**) і генерацією на внутрішній мембрані мітохондрій різниці електрохімічних потенціалів (рис. 9).

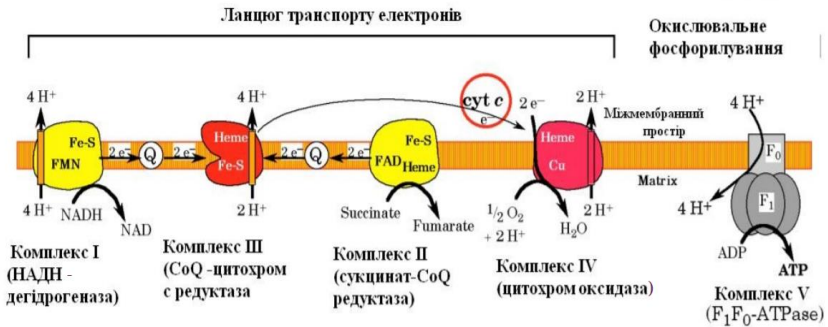


Рис. 9. Схема організації основних компонентів дихального ланцюга мітохондрій

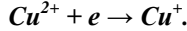
**Комплекс II – сукцинат КоQ-оксидоредуктаза** (сукцинатдегідрогеназа) – представлений **ФАД-залежними дегідрогеназами**, розташованими на внутрішній мембрані, які каталізують окислення субстрату. Комплекс складається з флавопротеїнів (ФАД) і **Fe-S-білків**. Реакція окислення супроводжується передачею електронів від ФАДН<sub>2</sub> на залізо-сірчані білки внутрішньої мембрани мітохондрій. Далі ці електрони потрапляють на коензим Q.

Таким чином, дегідрогенази комплексу I і II безпосередньо окислюють субстрати, що знаходяться в матриці мітохондрій, шляхом дегідратування, а акцептором гідрогену є коензим Q. Починаючи з коензиму Q, потік заряджених частинок розподіляється на дві частини: *електрони* рухаються за ланцюгом цитохромів до кисню, а *гідроген іони* переносяться у простір між мембранами.

**Комплекс III – КоQH<sub>2</sub> – цитохром c – оксидоредуктаза** (КоQH<sub>2</sub>-дегідрогеназа) – включає **цитохроми b (b<sub>L</sub>**, що володіє більш низьким ОВП, і **b<sub>H</sub>** з високим ОВП) і **цитохром c1**, а також 2 залізо-сірчані білки. Функцією комплексу є передача електронів від коензиму Q на цитохром c. **Чотири протони** перекидаються комплексом III із матрикса мітохондрій у міжмембранний простір. Тому комплекс III, як і комплекс I, є **протонним генератором**, і метою його роботи також є створення електрохімічного потенціалу ( $\Delta\mu\text{H}^+$ ) на внутрішній мітохондріальній мембрані.

**Комплекс IV – цитохром c – O<sub>2</sub> – оксидоредуктаза** (цитохромоксидаза) – здатний захоплювати з матриксу 2 протони. Цитохромоксидаза частково занурена в мембрану, а частково експонована в матрикс. Електрон,

прийнятий від цитохрому *c*, переноситься безпосередньо на атом  $Cu_A$ . Рухаючись від поверхні вглиб мембрани, електрон переходить від  $Cu_A$  до гему цитохрому *a* й далі до комплексу гему  $a_3$  і  $Cu_B$  – останнього компонента дихального ланцюга, який відновлює  $O_2$ :



Як найбільш сильний окислювач (має найвищу величину редокс-потенціалу), молекулярний кисень акцептує електрони, створюючи основну рушійну силу для перенесення електронів уздовж дихального ланцюга, в результаті чого всі вищерозташовані переносники підтримуються в окисленому стані і виявляються здатними приймати протони й електрони, що поступають від окислених субстратів (рис. 10).

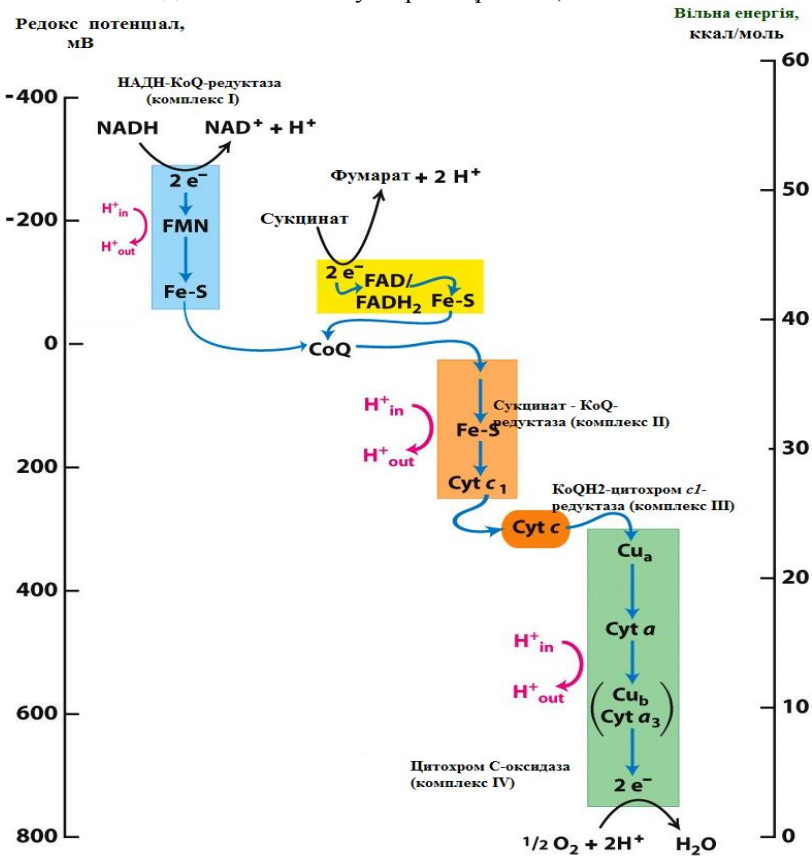
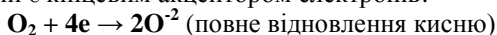


Рис. 10. Зміна редокс-потенціалів у ланцюзі перенесення електронів

Таким чином, передача водню відбувається в напрямку від нижчого до вищого ОВП: від нікотинамідних дегідрогеназ (першого компонента ЛПЕ) до  $O_2$ , який є кінцевим акцептором електронів:



Всі реакції, що відбуваються в дихальному ланцюзі, пов'язані (відбуваються одночасно і синхронно).

Між комплексами електрони переносяться за допомогою рухливих переносників: убіхінону (КоQ) і цитохрому *c*. Рухаючись дифузно через ліпідний бішар мембрани, убіхінон пов'язує комплекси I і III, а також комплекси II і III.

Цитохром *c* виконує аналогічну човникову функцію на ділянці між комплексами III і IV, дифундуючи уздовж поверхні внутрішньої мембрани.

**Комплекс V** –  $H^+$ -залежна АТФ-синтаза ( $H^+$ -залежна АТФ-аза) – інтегральний білковий комплекс внутрішньої мембрани мітохондрій, що складається з двох субодиниць:  $F_0$  і  $F_1$  (рис. 11).

**$F_0$**  (олігоміцин-чутлива субодиниця) має каналотворюючу функцію: протони з міжмембранного простіру вертаються в матрикс за градієнтом концентрацій.

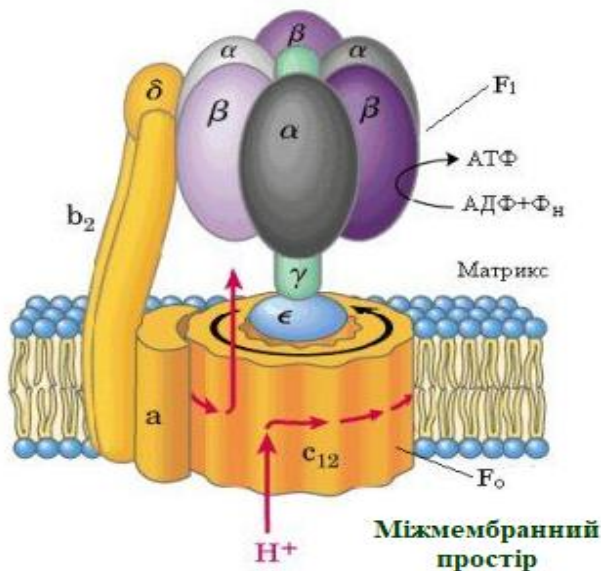


Рис. 11. Будова АТФ-синтази

**Субодиниця  $F_1$**  АТР-синтази є поліфункціональним протеїном, який має складну четвертинну структуру (**3 $\alpha$ 3 $\beta$ 7 $\delta$ \epsilon**). Основна його функція – каталітична. Саме  $F_1$ -субодиниця, використовуючи енергію протонів,

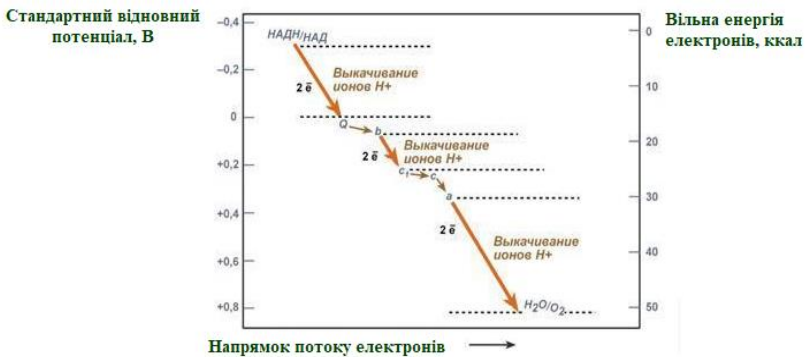
синтезує АТФ. Вважають, що для синтезу 1 молекули АТФ необхідно проходження приблизно трьох протонів  $H^+$ .

Завдяки багатоступеневій передачі енергія в дихальному ланцюзі виділяється не миттєво, а *дискретно* (маленькими порціями) при кожній реакції перенесення. Ці порції енергії не однакові за величиною. Їх величина визначається різницею між ОВП двох сусідніх переносників. Якщо ця різниця невелика, то енергії виділяється мало – вона розсіюється у вигляді тепла.

Але на трьох ділянках ЛПЕ енергії виділяється досить, щоб синтезувати макроергічні зв'язки в молекулі АТФ (рис. 12). Такими ділянками є:

- 1) комплекс I – НАДН/Ко Q: різниця потенціалів дорівнює 0,25 В;
- 2) комплекс III – цитохроми *b/c*<sub>1</sub>: різниця потенціалів 0,18 В;
- 3) комплекс IV  $a_a_3/O_2$ : різниця потенціалів 0,5 ЗВ.

Таким чином, на кожну пару атомів гідрогену, отриманих від субстратів, можливий синтез трьох молекул АТФ.



**Рис. 12.** Зменшення вільної енергії при транспорті пари електронів уздовж ЛПЕ від НАДН до молекулярного кисню

Таким чином, в дихальному ланцюзі існують три ділянки сполучення окислення і фосфорилування. Тому при транспорті двох атомів водню від НАД-залежних дегідрогеназ утворюються три молекули АТФ; окислення ФАД-залежних субстратів дає енергію для утворення двох молекул АТФ.

Ступінь сполучення окислення і фосфорилування в мітохондріях характеризує **коефіцієнт фосфорилування (P/O)**. Він дорівнює відношенню кількості молекул неорганічного фосфату ( $H_3PO_4$ ), який перейшов в АТФ, до кількості атомів спожитого кисню ( $O_2$ ).

У реакціях окисного фосфорилування частина енергії може не перетворюватися в енергію макроергічних зв'язків АТФ, а розсіюватися у вигляді тепла. Тепло, звільнене в реакціях енергетичного обміну, бере участь у підтримці температури тіла у теплокровних тварин.



Деякі ліпофільні речовини (дикумарол, 2,4-динітрофенол, ліки або метаболіти, що утворюються в організмі – тиреоїдні гормони (Т3, Т4), білірубін, довголанцюгові жирні кислоти та ін.) можуть переносити іони гідрогену через внутрішню мембрану мітохондрій, минаючи АТР-синтазу, знижуючи таким чином електрохімічний потенціал ( $\Delta\mu\text{H}^+$ ). Вони *роз'єднують* процес перенесення електронів по дихальному ланцюгу і синтез АТФ і тому називаються *роз'єднувачами окисного фосфорилування*.

При дії роз'єднувачів коефіцієнт Р/О знижується, частина енергії вивільнюється у вигляді тепла. Роз'єднувачі є слабкими кислотами, що розчиняються в жирах. У міжмембранному просторі вони зв'язують протони і потім дифундують в матрикс, тим самим знижуючи  $\Delta\mu\text{H}^+$ . Подібною дією володіють високі рівні йодовмісних гормонів щитоподібної залози – тироксин і трийодтиронін. При станах, що супроводжуються гіперфункцією щитоподібної залози (наприклад, Базедова хвороба), хворим не вистачає енергії АТФ: вони споживають багато їжі (потрібна велика кількість субстратів для окислення), але при цьому втрачають вагу, оскільки велика частина енергії виділяється у вигляді тепла (спостерігається субфебрильна температура тіла).

**Протофори** збільшують проникність мембран для одновалентних іонів  $\text{K}^+$  і  $\text{Na}^+$ , підсилюють транспорт іонів через мембрани, знижуючи електрохімічний потенціал ( $\Delta\mu\text{H}^+$ ) на мембрані.

*Валіноміцин* здійснює перенесення  $\text{K}^+$  і знижує  $\Delta\mu\text{H}^+$ .

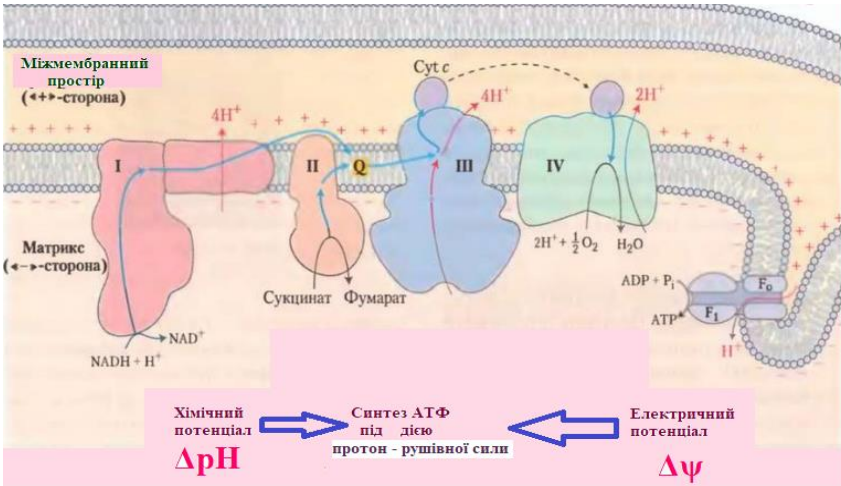
*Нігерин* також здійснює перенесення  $\text{K}^+$  в обмін на  $\text{H}^+$  і знижує рН на внутрішній мембрані мітохондрій.

Специфічні **інгібітори тканинного дихання** – це речовини, що припиняють роботу того чи іншого комплексу дихального ланцюга.

Комплекс I	Ротенон, амобарбітал, амітал
Комплекс II	Карбоксин, ТТФА (хелатоутворюючий реагент на Fe)
Комплекс III	Антиміцин А, димеркарол
Комплекс IV	Ціаніди, чадний газ (CO), сірководень ( $\text{H}_2\text{S}$ ), азиди
Комплекс V	Олігоміцин

### Хеміосмотична теорія П. Мітчелла

Згідно з хеміосмотичною теорією П. Мітчелла сполучення тканинного дихання з окислювальною фосфорилуванням забезпечується цілісністю внутрішньої мітохондріальної мембрани, непроникистістю якої для іонів гідрогену зумовлює виникнення рушійної сили синтезу АТФ-протонного потенціалу (*рис. 13*). Три комплекси дихального ланцюга – I, III і IV – функціонують як залежні від транспорту електронів протонні помпи, тобто використовують енергію електронів. Ці комплекси забезпечують перенесення  $\text{H}^+$  із матриксу в міжмембранний простір. У результаті виникає протонний електрохімічний потенціал ( $\Delta\mu\text{H}^+$ ).



**Рис. 13.** Сполучення дихання і синтезу АТФ в мітохондрії

У результаті перекачування протонів із матриксу в міжмембранний простір зменшується концентрація протонів у матриксі. Мембранний потенціал стає більш негативним, водночас потенціал мембрани з боку міжмембранного простору стає більш позитивним (у результаті підвищення концентрації протонів). Як результат виникає електричний мембранний потенціал на внутрішній мембрані мітохондрій. Коли досягається певне значення  $\Delta \mu H^+$ , активується АТФ-синтаза, що призводить до формування каналу, по якому протони повертаються в матрикс мітохондрій. Таким чином, енергія  $\Delta \mu H^+$  використовується для синтезу АТФ.

#### **РОЗДІЛ IV. МІКРОСОМАЛЬНЕ ОКИСЛЕННЯ (МОНООКСИГЕНАЗНА СИСТЕМА ОКИСЛЕННЯ)**

Ферменти мікросомального окислення:

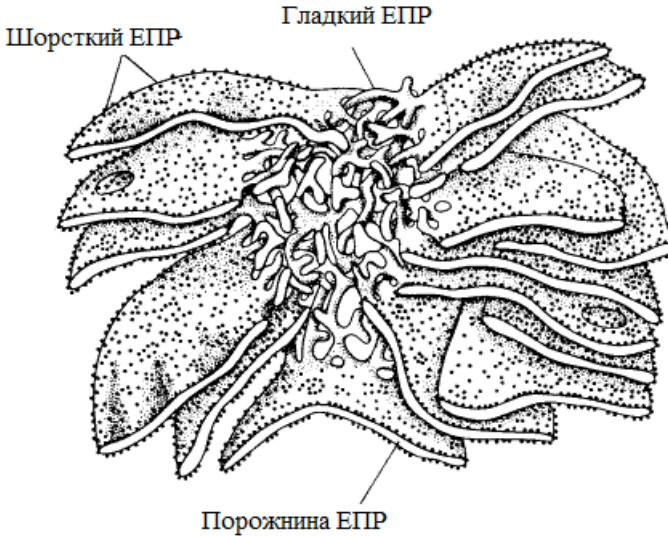
1. Монооксигенази.
2. Діоксигенази.
3. Цитохроми  $P_{450}$  і  $b_5$ .

**Біологічна роль мікросомального окислення:**

1. *Синтез різних речовин.* Розчинні ферменти за участю аскорбінової кислоти як донора гідрогену здійснюють синтез адреналіну і норадrenalіну в хромафінній тканині; пігменту меланіну з тирозину в шкірі, райдужці і сітківці ока; основного білка сполучної тканини – колагену. Ферменти мікросом беруть участь в утворенні ненасичених жирних кислот; жовчних кислот і стероїдних гормонів надниркових залоз із холестерину, лейкотрієнів з арахідонової кислоти.

2. *Знешкодження різних токсичних речовин в печінці.* Особливо це відноситься до чужорідних речовин неприродного походження (*ксенобіотики*). При мікосомальному окисленні токсичні речовини стають водорозчинними, вони не накопичуються у клітинах, а легко виводяться із сечою.

Ферментна система мікосомального окислення вбудована в мембрани ЕПР клітини (*рис. 14*).



**Рис. 14.** Будова ендоплазматичного ретикулула (ЕПР)

Основним білком є гемопротеїн **цитохром  $P_{450}$** . У природі існує до 150 ізоформ цього білка, що окислюють близько 3 000 різних субстратів. Співвідношення різних ізоформ цитохрому  $P_{450}$  різняться з огляду на *генетичні особливості*. Вважається, що одні ізоформи беруть участь в біотрансформації ксенобіотиків, інші – метаболізують ендогенні сполуки (стероїдні гормони, простагландини, жирні кислоти та ін.).

Одна з головних особливостей  $P_{450}$  – це здатність білка змінювати свою конформацію у відповідь на появу в організмі того чи іншого ксенобіотика, забезпечуючи тим самим ефективну взаємодію з ним. Завдяки такій пристосованості, цитохром  $P_{450}$  є універсальним ферментом детоксикації, здатним взаємодіяти майже із сполуками будь-якої хімічної структури. Єдиною вимогою до субстрату, що окислюється, є його *неполярна природа*, оскільки цитохром  $P_{450}$  знаходиться в ліпідному бішарі мембран.

Ланцюг мікосомального окислення включає (*рис. 15*):

- 1) цитохром  $P_{450}$  та цитохром  $b_5$ ;
- 2) НАДН-цитохром  $b_5$ -оксидоредуктаза (простетична група ФАД);

- 3) НАДФН-цитохром P<sub>450</sub>-оксидоредуктаза (простетична група ФМН і ФАД);  
 4) молекулярний кисень.

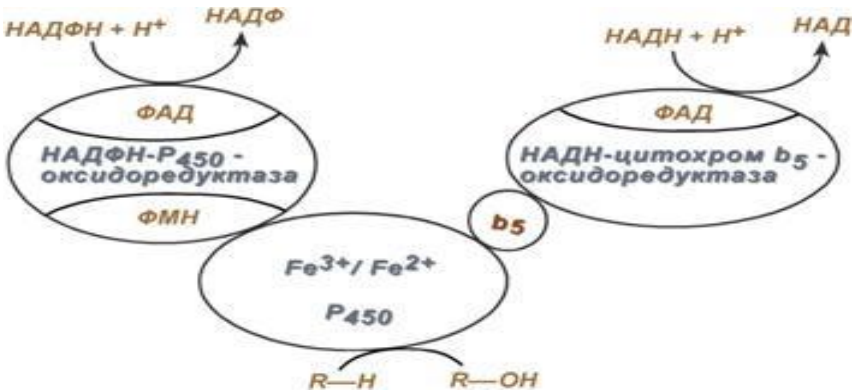


Рис. 15. Схема монооксигеназного ланцюга окислення в ЕПР

Джерелом електронів і протонів у цьому ланцюзі є відновлений кофермент **НАДФН**, який утворюється в реакціях пентозофосфатного шляху окислення глюкози. Проміжними акцепторами H<sup>+</sup> і електронів є *флавопротеїни*, що містять кофермент ФАД. Кінцева ланка в ланцюзі мікросомального окислення – це **цитохром P<sub>450</sub>**.

Цитохром P<sub>450</sub> виконує дві функції:

- зв'язує субстрат, що окислюється;
- активує молекулярний кисень, полегшуючи їх взаємодію один з одним (рис. 16).

На відміну від мітохондріального дихального ланцюга, при перенесенні електронів у монооксигеназному ланцюзі *не відбувається* акумулювання енергії у вигляді АТФ. Тому мікросомальне окислення відноситься до **вільного окислення**.

Суттєвою особливістю мікросомального окислення є здатність до індукції або пригнічення, тобто до зміни потужності процесу.

**Індукторами** є речовини, що активують синтез P<sub>450</sub> і транскрипцію відповідних мРНК. Вони бувають:

1. **Широкого спектра дії**, які мають здатність стимулювати синтез P<sub>450</sub> і НАДФН-цитохром P<sub>450</sub>-редуктаз, а також глюкуронілтрансфераз. Класичним представником є похідні барбітурової кислоти – барбітурати, а також діазепам, карбамазепін, рифампіцин та ін.

2. **Вузького спектра дії**, тобто стимулюють тільки одну з форм P<sub>450</sub> – ароматичні поліциклічні вуглеводні (метилхолантрен, спіронолактон та ін.)

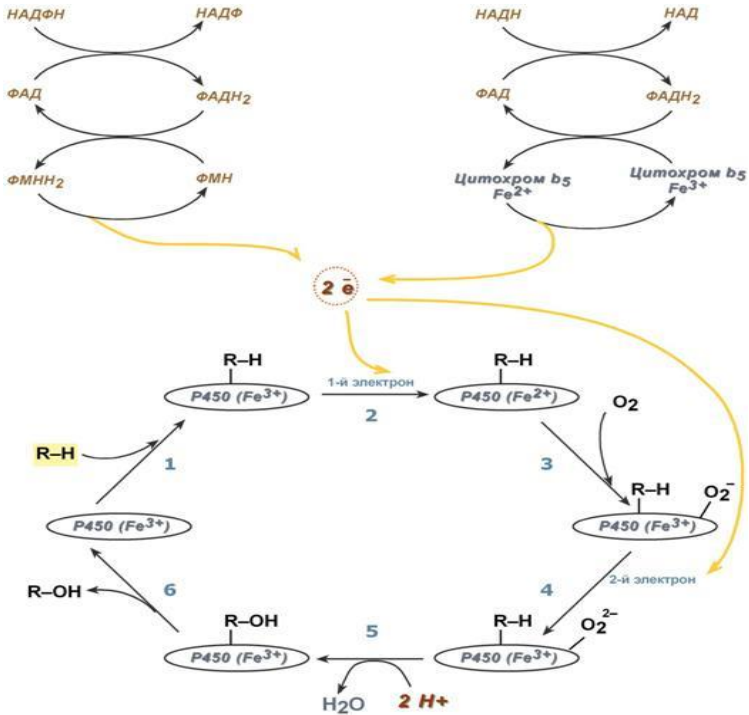


Рис. 16. Послідовність реакцій гідроксилювання субстратів за участю цитохрому P<sub>450</sub>

**Інгібітори** мікросомального окислення зв'язуються з білковою частиною цитохрому або із залізом гему. Вони поділяються на такі:

**1. Оборотні:**

- *прямої дії* (чадний газ, антиоксиданти);
- *непрямої дії* (впливають через проміжні продукти свого метаболізму, що утворюють комплекси з цитохромом P<sub>450</sub>) (еритроміцин).

**2. Необоротні:** алопуринол, аміназин, прогестерон, оральні контрацептиви, тетурам, фторурацил.

Основні фактори, що впливають на активність монооксигеназної системи печінки, які слід враховувати при виборі дозування лікарських речовин:

а) *вік*: в дитячому віці та у літніх людей активність ферментів мікросомального окислення нижче, ніж у людей середнього віку;

б) *стать*: чоловічі статеві гормони підвищують швидкість реакцій гідроксилювання субстратів у печінці, а жіночі статеві гормони, навпаки, знижують;

в) *характер харчування*: при недостатньому надходженні білків з їжею в печінці знижується синтез ферментів, які беруть участь у мікросомальному окисленні;

г) вплив *лікарських речовин і отрут*: деякі лікарські препарати (фенобарбітал та інші барбітурати, деякі антибіотики) є **індукторами мікросомального окислення** і прискорюють процеси гідроксилування субстратів; інші речовини (чадний газ, амізил, дезипраміл) знижують швидкість мікросомального окислення.

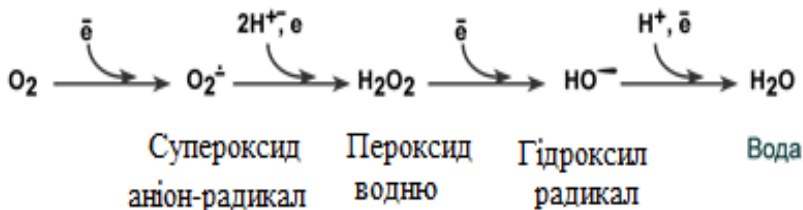
## РОЗДІЛ V. ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСЛЕННЯ

**Вільні радикали** – це високореактивні молекули або атоми, що мають неспарені електрони на зовнішній оболонці і тому прагнуть повернути цей електрон від оточуючих молекул для створення стабільної електронної пари. Молекула кисню має два неспарених електрони на зовнішній орбіталі, тому для перетворення в нейтральну молекулу їй необхідно приєднати чотири електрони.

### Кисень



Як кінцевий продукт біологічного окислення, кисень легко відновлюється до води, захоплюючи електрони:



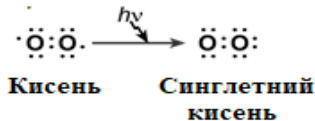
У біологічних системах часто утворюються продукти неповного відновлення кисню, так звані *активні форми кисню (АФК)*. АФК є нестабільними молекулами, що і визначає їх високі реакційні властивості.

Утворення радикалів	Видалення радикалів
<b>Первинні радикали:</b> $O_2^{\cdot -}$ , $NO^{\cdot}$ , КоQ	Відновлювачі, СОД, гемоглобін, альбумін
<b>Молекули, що утворюють радикали:</b> $H_2O_2$ , $LOOH$ , $HOCL$ , $Fe^{2+}$	Каталаза, пероксидаза, глутатіон-пероксидаза, церулоплазмін, феритин, комплекси
<b>Вторинні радикали:</b> $HO^{\cdot}$ , $L^{\cdot}$ , $LO^{\cdot}$ , $LO_2^{\cdot}$	Пастки радикалів
<b>Третинні радикали:</b> радикали антиоксидантів та ін.	Антиоксиданти і інгібітори вільнорадикальних процесів

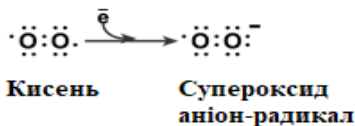
При зміні умов функціонування дихального ланцюга (наприклад, *при гіпоксії*) в ньому також можливо одноелектронне відновлення кисню, що

приводить до утворення супероксид-аніону кисню. Цей радикал може утворюватися і під впливом ультрафіолетових променів, а також шляхом взаємодії кисню з іонами металів змінної валентності (найчастіше із залізом).

**Фізична активація**



**Хімічна активація**



Нарешті, він може продукуватися у клітинах такими ферментами, як ксантинооксидаза або НАДФН-оксидаза.

Утворення *супероксид-аніону* кисню має важливе біологічне значення. Він є високо реакційною сполукою, яка внаслідок високої гідрофільності не може залишати клітину і накопичується в цитоплазмі. Його перетворення призводять до утворення ряду активних окислювачів. Він здатний активувати NO-синтазу, яка утворює в тканинах радикал, що володіє властивостями вторинного месенджера (активує розчинну гуанілатциклазу, продукт якої – *цГМФ* – проявляє вазодилататорні властивості). З іншого боку, пероксид-аніон здатний знижувати вміст NO-радикала, перетворюючи його в пероксинітрил ONOOH (рис. 17).



**Рис. 17.** Молекули, що утворюють радикали

*Пероксид водню* є нейтральною сполукою і тому легко проходить через клітинні мембрани. Ковалентний зв'язок між атомами кисню може розриватися під впливом іонізуючого або ультрафіолетового випромінювання, при спонтанній взаємодії з іоном заліза Fe<sup>2+</sup> або з супероксид-аніон радикалом (рис. 18).

*Радикал гідроксиду (HO<sup>•</sup>)* надзвичайно реакційно здатний і забирає електрон від першої молекули, що зустрілася; є основним активатором перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

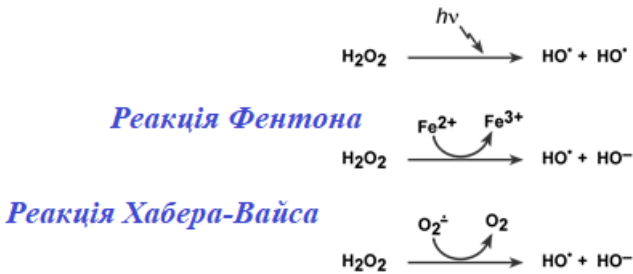


Рис. 18. Реакції, в яких утворюється пероксид водню

### Джерела активних радикалів

1. Основним джерелом АФК є *дихальний ланцюг мітохондрій*. Всі її комплекси здатні «втрачати» електрони і індукувати утворення АФК. Найбільшого масштабу цей процес досягає за участю коензиму Q.

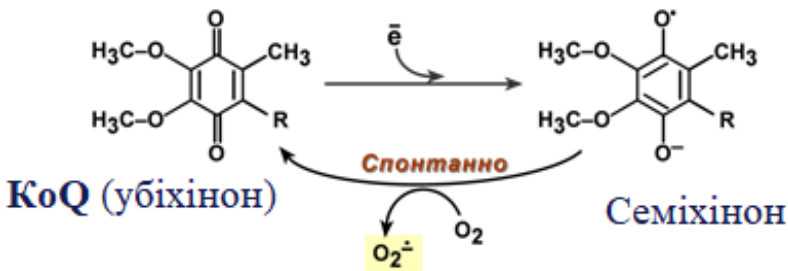


Рис. 19. Відновлення та окислення коензиму Q

Так, сімейство мітохондріальних *білків-роз'єднувачів (UCP)* відіграє важливу роль у підтриманні необхідного рівня АФК у клітині через регуляцію швидкості руху електронів уздовж дихального ланцюга. У результаті такого контролю рух електронів здійснюється тільки для поповнення енергетичних потреб клітини. І навпаки, інгібітори дихальних ферментів або АТФ-синтази є індукторами утворення АФК.

2. Деяка кількість АФК синтезується за участю цитохромів  $\text{P}_{450}$  і  $\text{b}_5$  в системі мікосомального окислення (рис. 20). Це окислення відбувається в мембранах ЕПР всіх тканин, крім м'язової, і використовується в синтезі та метаболізмі ряду речовин (жовчних кислот, ейкозаноїдів, холестеролу) або для окислення речовин при їх детоксифікації. В одній з реакцій відбувається спонтанна передача електрону на кисень і утворюється супероксид аніон-радикал.



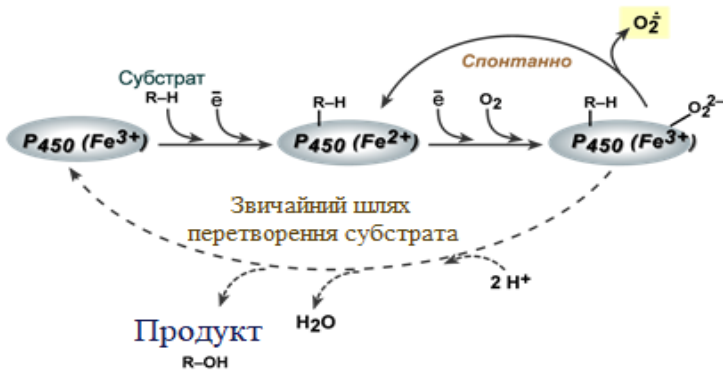
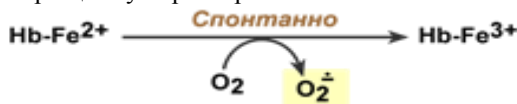


Рис. 20. Мікросомальна система окислення субстратів

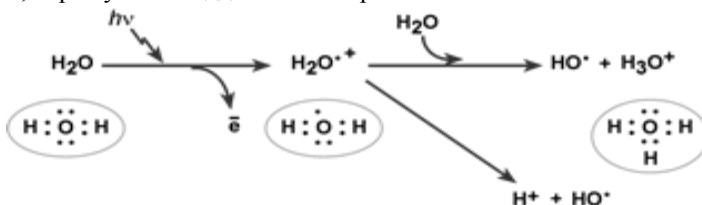
3. В еритроцитах основним неферментативним джерелом супероксид-аніон радикала є окислення гемоглобіну за участю атома заліза гему. Сам гемоглобін при цьому перетворюється в метгемоглобін:



4. При спонтанній дисмутації двох супероксид аніон-радикалів можливе утворення синглетного кисню і пероксиду водню:

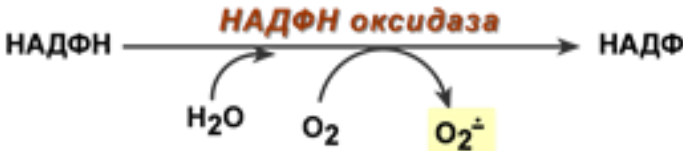


5. **Радіоліз води.** При дії іонізуючого випромінювання (наприклад, альфа-випромінювання) молекула води іонізується, втрачаючи електрон. Вивільнений електрон може приєднатися до сусідньої молекули води. Обидві іонізовані молекули води можуть розкладатися на іони  $\text{H}^+$  та  $\text{HO}^\bullet$  і на вільні радикали. Всі утворені частинки швидко рекомбінуються одна з одною, отримуючи і віддаючи електрони:



6. Деякі ферменти внаслідок каталізу виробляють активні форми кисню. При цьому АФК можуть бути як цільовими продуктами (наприклад, для НАДФ-оксидази, мілопероксидази, NO-синтази), так і побічними продуктами реакції (моноаміноксидази, лізілоксидази, ксантиноксидаза, циклоксигенази, ліпоксигенази, оксидази D- і L-амінокислот).

*НАДФН-оксидаза* локалізується на плазматичній мембрані моноцитів і гранулоцитів і відіграє важливу роль при фагоцитозі. Вона є мультикомпонентною системою, що складається з 6 гетерогенних субодиниць: двох мембранно-зв'язаних (gp91, p22) і 4 цитозольних (p47, p40, p67, Rac), які під дією стимуляторів (активація фагоцитів) об'єднуються у ферментативний комплекс, що генерує  $O_2^{\cdot -}$ . Окислюючи НАДФН, НАДФН-оксидаза одночасно пов'язує позаклітинний  $O_2$  і відновлює його до супероксид-аніон радикала, що забезпечує бактерицидний ефект при фагоцитозі:



Найважливішим компонентом НАДФН-оксидази є **цитохром  $b_{558}$** , що складається з глікопротеїну –  $\beta$ -субодиниці (gp91) і  $\alpha$ -субодиниці (p22), до складу також входить 2 геми. С-кінець  $\beta$ -субодиниці має сайти для зв'язування ФАД і НАДФН.

Порушення властивостей НАДФН-оксидази може бути причиною патогенезу деяких захворювань:

1. **Хронічний гранулематоз** («дитячий фатальний хронічний гранулематоз»; частота мутації 1 : 200–250 тис.): генетичні дефекти субодиниць НАДФН-оксидази призводять до неможливості розвитку «дихального вибуху» лейкоцитів.

2. **Лімфогранулематоз** (хвороба Ходжкіна, злоякісна гранульома): злоякісне захворювання лімфоїдної тканини, характерною ознакою якого є наявність гігантських клітин Березовського–Штернберга й інгібування НАДФН-оксидази.

*Міслопероксидази* – ферменти нейтрофілів, що мають у своєму складі гем, містяться в азурофільних гранулах і секретуються з них при фагоцитозі. Утворений в реакції **гіпохлорит-іон** є сильним окислювачем, за агресивністю порівняним з  $HO^{\cdot}$  радикалом. Він реагує з аміногрупами мембранних білків бактерій з утворенням хлорамінів. Крім цього, гіпохлорит-іони здатні генерувати гідроксил-радикали в реакції з супероксид аніоном.



Взаємодія супероксид аніону і гіпохлорної кислоти:



Як гіпохлорит-аніон, так і гідроксил-радикал є сильними окислювачами. Вони здатні модифікувати білки, нуклеїнові кислоти, індукувати ПОЛ (найбільш сильно «страждають» поліненасичені мембранні ліпіди), а ці ланцюгові реакції призводять до множинних порушень мембран і до загибелі клітин.

*NO-синтаза* – це група НАДФН-залежних ізоферментів, які каталізують складну багатоступеневу реакцію окислення аргініну з утворенням оксиду азоту (NO). Виявлені нейрональна, ендотеліальна і індукційна форми цього ферменту.

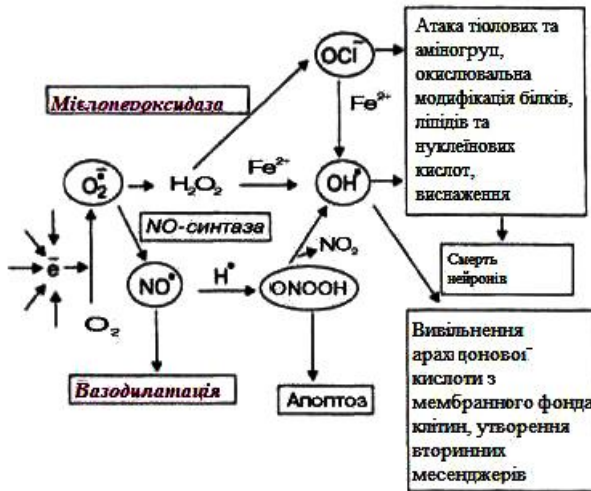
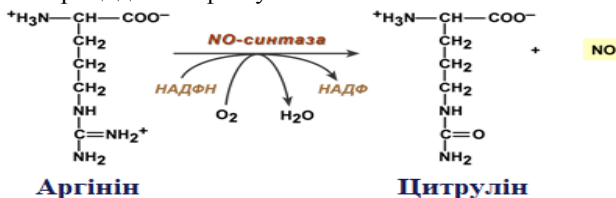
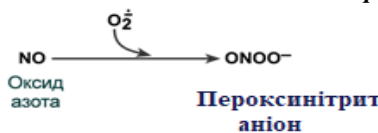


Рис. 21. Взаємоперетворення вільних радикалів і їх основні функції в тканинах

Оксид азоту в організмі виконує безліч функцій: від регуляції тонуус судин до бактеріцидного ефекту.

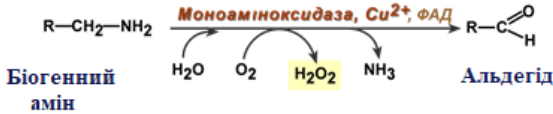


Після утворення молекула NO при взаємодії з супероксид-аніон радикалом може перетворюватися в сильний окислювач *пероксинітрит-аніон*:

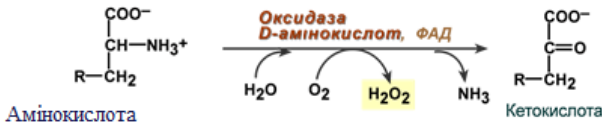


Пероксинітрит може індукувати так званий *апонтоз* (запрограмована загибель клітин), а в ході свого спонтанного розпаду перетворюватися в гідроксил-радикал.

*Моноаміноксидази*, ФАД-залежний фермент, розташований на зовнішній мембрані мітохондрій, окисляє біогенні аміни (гістамін, серотонін, дофамін) до відповідних альдегідів. На цю реакцію витрачається до 2 % кисню, який споживається і перетворюється в  $H_2O_2$ .



*Оксидази D- и L-амінокислот* локалізуються в пероксисомах печінки і нирок, містять флавінові коферменти – ФАД (оксидаза D-амінокислот) і ФМН (оксидаза L-амінокислот).



*Поліаміноксидази*, ферменти пероксисом печінки, каталізують окислювальне дезамінування поліамінів (сперміну, спермідину) з утворенням  $H_2O_2$  і відщепленням аміноальдегідів. Побічним продуктом процесу є утворення  $H_2O_2$ .

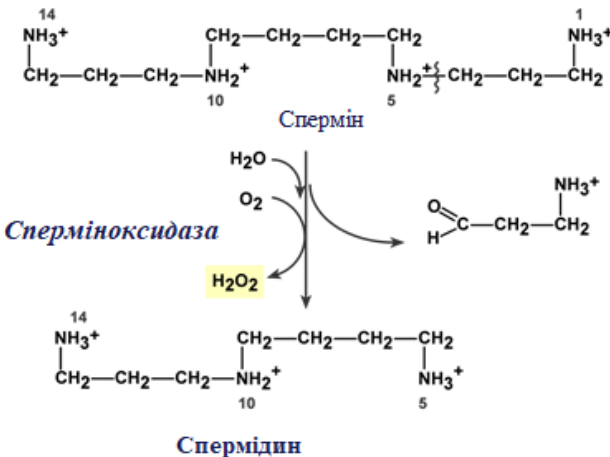


Рис. 22. Утворення поліамінів

*Ксантиноксидаза* – фермент, що містить у своєму складі ФАД, молібден і залізо, бере участь у катаболізмі пуринів і каталізує реакції перетворення гіпоксантину і ксантину в сечову кислоту. В аеробних умовах

фермент використовує як акцептор електронів НАД з утворенням НАДН. Утворений ксантиноксидазою  $H_2O_2$  становить істотну частку в загальній масі активних форм кисню клітини.

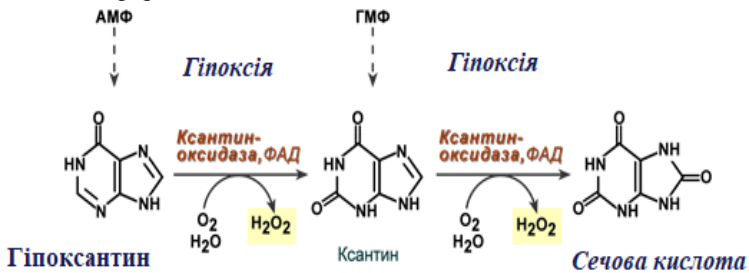
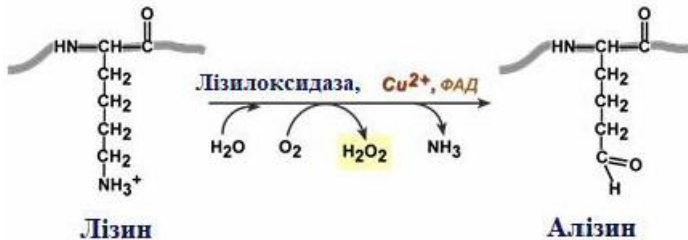


Рис. 23. Перетворення гіпоксантину і ксантину в сечову кислоту

Лізил-оксидаза є білком, що містить **мідь**, коферментом виступає **ФАД**. Фермент працює в міжклітинному середовищі і необхідний для синтезу фібрил колагену. Він окисляє залишки лізину в білковому ланцюзі колагену до альдегідних груп (**алізін**), і далі забезпечується ковалентне "зшивання" молекул колагену між собою і утворення міцних нерозчинних фібрил колагену. Для цього процесу дуже необхідний **вітамін С** (аскорбінова кислота). Пероксид водню є побічним продуктом процесу:



**Ліпоксигенази** – залізовмісні ферменти, що додають два атоми кисню до поліненасичених жирних кислот. Продуктом реакції є **гідропероксид жирної кислоти**, який у подальшому використовується для синтезу лейкотрієнів, найважливіших регуляторів активності лейкоцитів:



**Циклооксигенази** приєднують до поліненасичених жирних кислот чотири атоми кисню з утворенням простагландинів G (**PGG**), які йдуть на утворення інших простагландинів, простацикліну і тромбоксанів. Тром-

бокساني, що мають потужний вплив на властивості тромбоцитів і мікроциркуляцію, так і залишаються гідроперекисами.

Таким чином, у процесі життя клітини відбувається формування великого розмаїття АФК, що володіють як руйнівною дією, так і мають корисне функціональне навантаження (табл. 1).

Таблиця 1

### Активні форми кисню в організмі людини

Синглетний кисень	$^1O_2$	Збуджена і мутагенна форма кисню, генерується при поглинанні енергії радіації або сонячного світла
Супероксид аніон радикал	$O_2^{\cdot-}$	Формується, коли кисень відновлюється при перенесенні одного електрона на його зовнішню оболонку. Основне джерело – дихальний ланцюг електронів. Руйнівна активність невелика
Гідроксил радикал	$HO^{\cdot}$	Найбільш активний кисневий радикал, що реагує з більшістю біомолекул. Є основним агентом, який ушкоджує при радіобіологічному ураженні всі типи макромолекул: вуглеводи, нуклеїнові кислоти (виникнення мутацій), ліпіди, білки
Пероксид водню	$H_2O_2$	Стабільна активна форма кисню. Легко проникає через клітинні мембрани. Утворюється в клітині за участю ферментів оксидаз. І, навпаки, пероксидази використовують пероксид водню як один із субстратів у реакціях окислення. Є основним джерелом дуже агресивного гідроксил радикала
Ліпопероксидний радикал	$L-OO^{\cdot}$	Утворюється у процесі ПОЛ (жирних кислот) і є його проміжним метаболітом. Бере активну участь у розгалуженні і розвитку процесу ПОЛ
Ліпопероксид	$L-OOH$	Є кінцевим продуктом ПОЛ (жирних кислот). При певних впливах здатний знову перетворюватися в радикальну форму
Гіпохлорна кислота	$HOCl$	Секретується поліморфонуклеарами в фаголізосоми як головний бактерицидний агент.
Гіпохлорит аніон	$OCl^-$	Може проходити крізь мембрани і робити внесок в розвиток запальних ушкоджень
Оксинітрит аніон (оксид азоту)	$NO$	Газоподібний радикал, утворюється з аргініну. Його синтез стимулюється цитокінами, фактором некрозу пухлини, інтерлейкіну та фізичними вправами. Згідно з однією з функцій називається <i>ендотеліальним розслаблюючим фактором</i> . Зниження його продукції знижує мікробіоцидну і протипухлинну активність макрофагів
Пероксинітрит аніон	$ONOO^-$	Утворюється в реакції оксиду азоту та супероксид аніону. Здатний пошкоджувати широке коло речовин, включаючи ДНК і білки. Бере участь в процесі апоптозу.

## Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ)

ПОЛ – це вільнорадикальні ланцюгові реакції, що забезпечують відтворення вільних радикалів, які ініціюють утворення інших радикалів. Реакції ПОЛ постійно відбуваються в організмі, також як і реакції утворення АФК (рис. 24).

### Основні функції АФК:

1. Індукують апоптоз. У процесі ПОЛ окислюються як вільні жирні кислоти, так і у складі фосfolіпідів та гліколіпідів клітинних мембран залишки поліненасичених жирних кислот;
2. Регулюють структуру клітинних мембран і тим самим забезпечують функціонування іонних каналів, рецепторів, ферментних систем.
3. Забезпечують звільнення з мембрани арахідонової кислоти, з якої синтезуються біорегулятори (простагландини, тромбоксани, лейкотрієни).
4. Беруть участь у трансформації сигналів із зовнішнього і внутрішнього середовища організму, забезпечуючи їх внутрішньооклітинну передачу.
5. Беруть участь у клітинному імунітеті і фагоцитозі.

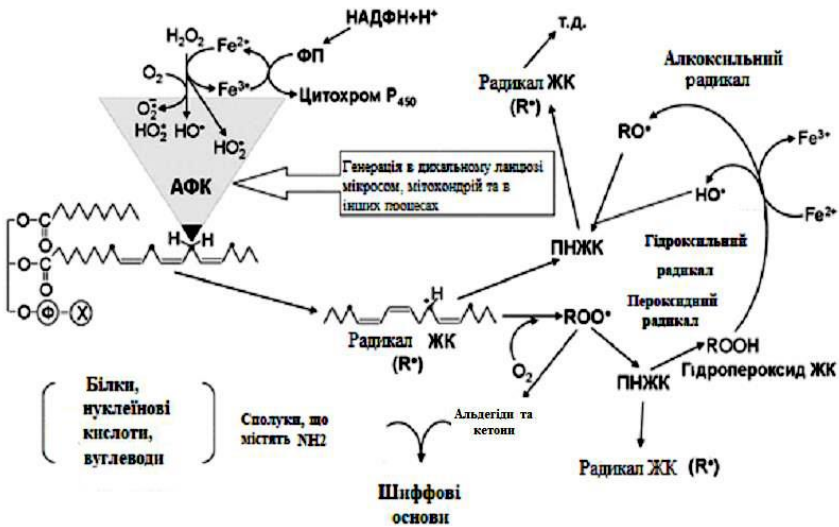


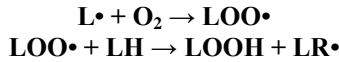
Рис. 24. Коротка схема перекисного окислення ліпідів

### Стадії перекисного окислення ліпідів

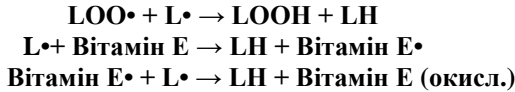
1. **Ініціація.** Ініціює реакцію найчастіше гідроксильний радикал, який забирає водень від  $\text{CH}_2$ -груп ненасиченої жирної кислоти L, що призводить до утворення ліпідного радикалу  $\text{L}^\bullet$ :



2. **Розвиток ланцюга (елонгація)** відбувається при приєднанні кисню, в результаті чого утворюється *пероксидний радикал*  $LOO\bullet$  або *пероксид ліпиду*  $LOOH$ :



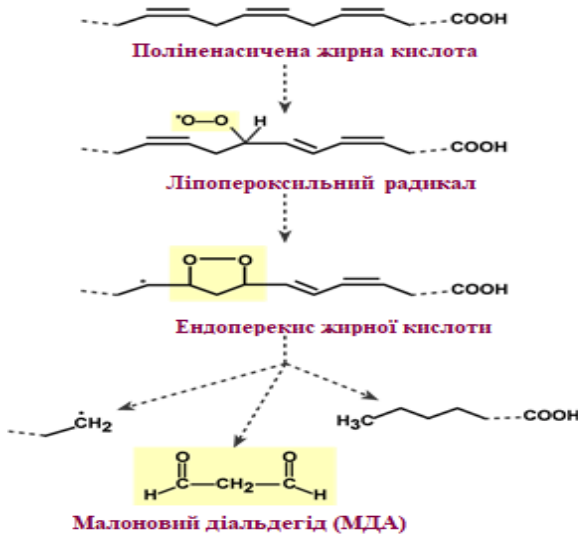
3. **Обрив ланцюга.** Розвиток ланцюга може зупинятися при взаємодії вільних радикалів між собою або з різними антиоксидантами, які віддають електрони, перетворюючись при цьому в стабільну окислену форму.



### Продукти перекисного окислення ліпідів

**Первинними продуктами ПОЛ** є *гідроперекиси жирних кислот*, які піддаються подальшому розпаду з утворенням **вторинних продуктів ПОЛ** (різні спирти, кетони, альдегіди і діальдегіди, епоксиди та інші сполуки).

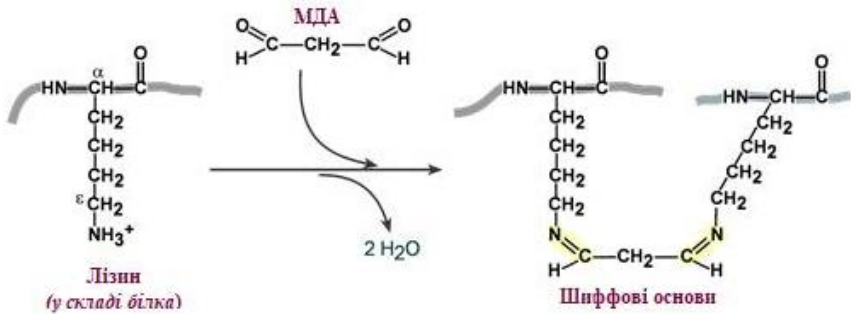
Найбільш реакційноспроможним серед вторинних продуктів ПОЛ є **малоновий діальдегід (МДА)**, який здатний утворювати ковалентні зв'язки з  $NH_2$ -групами білків та інших молекул з утворенням шиффових основ (рис. 25).



**Рис. 25.** Схема реакцій утворення малонового діальдегіду

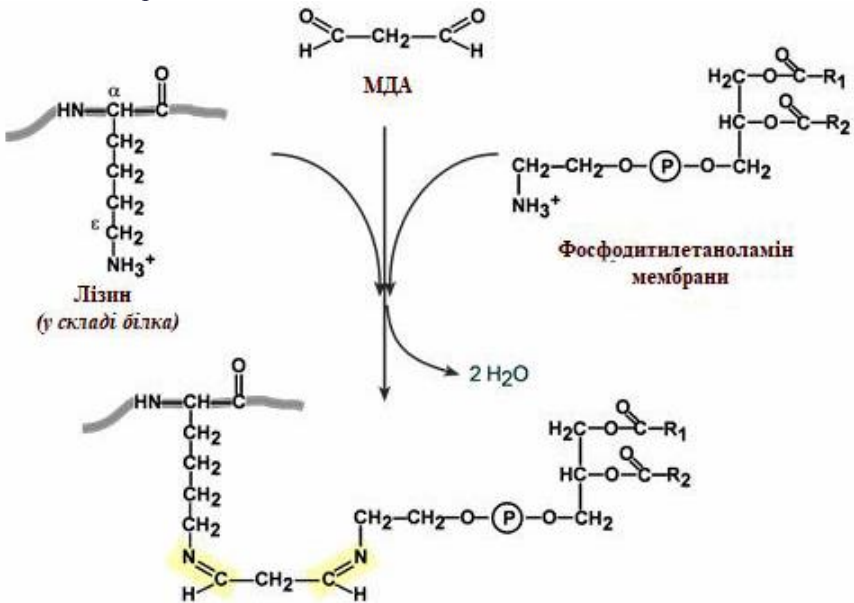
МДА, що утворюється при ПОЛ, здатний реагувати з  $\epsilon-NH_2$ -групами лізину або  $N$ -кінцевими амінокислотами білків, з  $NH_2$ -групами фосфоліпідів і глікозамінів. МДА формує містки всередині молекул і між ними з утворенням шиффової основи (рис. 26).





**Рис. 26.** Роль МДА в утворенні зшивання між білками

Після окисної атаки в білках з'являються поперечні зшивання всередині однієї молекули, між різними білками, між білками і фосфоліпідами (рис. 27). Через це активність ферментативних білків змінюється, можливості структурних і скорочувальних білків знижуються, каналотворюючі білки мембрани деформуються і проникність мембран зростає, життєздатність і функціонування клітини зменшуються. Поява в мембранах таких пошкоджених ділянок призводить до виходу назовні вмісту як самих клітин, так і їх органел.



**Рис. 27.** Роль МДА в утворенні зшивання між білками та фосфоліпідами

При взаємодії МДА з аміногрупами фосфоліпідів утворюються кінцеві продукти ПОЛ – **шиффові основи**. Прикладом цих сполук є пігмент *ліпофусцин*, що з'являється на оболонці ока, шкірі з віком. Ліпофусцин є суміш ліпідів і білків, пов'язаних між собою поперековими ковалентними зв'язками і денатурованими під дією хімічно активних речовин продуктів ПОЛ. Цей пігмент фагоцитується, але не гідролізується ферментами лізосом, тому накопичується в клітинах, порушуючи їх функцію.

### **Негативні наслідки активації ПОЛ**

1. При пошкодженні ліпідного бішару мембран в клітини проникає вода, іони натрію, кальцію, що призводить до набухання клітин, органел і їх руйнування.
2. Передчасне старіння клітин і організму в цілому.
3. Взаємодія високореактивних продуктів ПОЛ з аміногрупами білків з утворенням шиффових основ.
4. Зміна плинності мембран з порушенням транспортної функції.
5. Порушення активності мембранозв'язаних ферментів, рецепторів.

### **Вільні радикали в патогенезі різних захворювань**

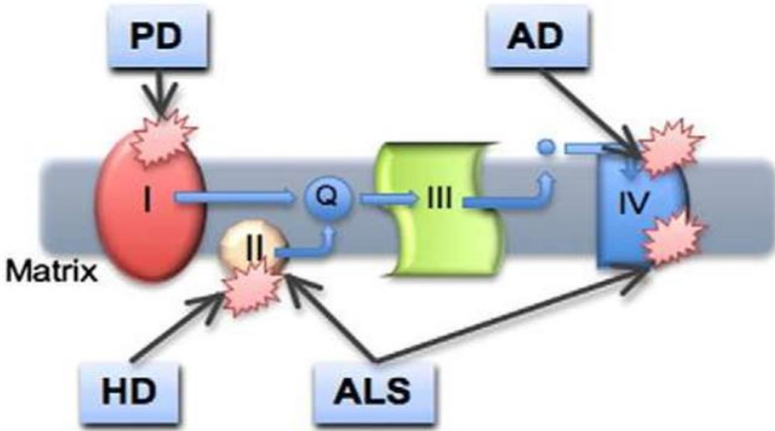
У разі дії великих концентрацій екзогенних АФК або надмірної продукції ендогенних АФК виникає стан, що має назву **окислювальний стрес**.

Різні стимули, такі як іонізуюча радіація, запалення, промислові і побутові токсини, підвищена або знижена концентрація кисню, активують процеси утворення вільних радикалів.

Головною особливістю радикальних форм кисню є їх здатність практично миттєво реагувати з молекулами, що контактують з ними. У цьому випадку вони ініціюють процеси окислення безпосередньо в місцях свого утворення – мітохондріях, цитоплазматичній мембрані, мембранах ЕПР. Під впливом вільних радикалів відбувається окислення молекул – ядерної та мітохондріальної ДНК, РНК, білків, фосфоліпідів і глікозаміногліканів, тобто відбуваються *первинні механізми окисного стресу*.

### **Захворювання, що супроводжуються активацією ПОЛ:**

1. Атеросклероз та інші серцево-судинні захворювання.
2. Нейродегенеративні захворювання центральної нервової системи (бічний аміотрофічний склероз, хвороба Гентінгтона, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, епілепсія, депресія, розсіяний склероз) (*рис. 28*).
3. Запальні процеси будь-якого генезу (артрит; флебіти).
4. Дистрофія м'язів (хвороба Дюшена).
5. Онкологічні захворювання.
6. Радіаційні ураження.
7. Діабет, метаболічний синдром.
8. Бронхолегеневі патології (ХОЗЛ, бронхіальна астма).



**Рис. 28.** Роль ЛПЕ мітохондрій у розвитку нейродегенеративних захворювань: PD – хвороба Паркінсона; ALS – хвороба бокового аміотрофічного склерозу; HD – хвороба Гентінгтона; AD – хвороба Альцгеймера

## РОЗДІЛ VI. АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА

Організм має потужний антиоксидантний захист, що складається з двох рівнів:

**А. Ферментативний** (відбувається відновлення продуктів перекисного окислення і їх ліквідація за допомогою ферментів).

1. **Супероксиддисмутаза (СОД)** (К.Ф.1.15.1.1.) – суперсімейство ферментів, що перетворюють супероксид-аніон кисню в менш реакційно-здатний і більш гідрофобний пероксид водню  $H_2O_2$ . СОД присутня у всіх аеробних організмах.

У людини знайдено дві форми ферменту:

- цитозольна і позаклітинна, які мають метали міді і цинку;
- мітохондріальний ізофермент, що потребує іони марганцю:



Всі форми СОД дисмутують  $O_2^{\cdot -}$  за допомогою «*пінг-понг*» механізму, що полягає в наступному. Метал зі змінною валентністю, що знаходиться в простетичній групі активного центру ферменту, відновлюється супероксидними радикалами ( $O_2^{\cdot -}$ ) з утворенням  $O_2$ . Далі метал простетичної групи ферменту негайно окислюється іншою молекулою  $O_2^{\cdot -}$ , утворюючи  $H_2O_2$ .

Пероксид водню потім може бути відновлений під дією каталази або глутатіонпероксидази.

2. **Каталаза**, внутрішньоклітинний фермент, що містить гем, присутній в пероксисомах всіх клітин людини і має надзвичайно високу молекулярну активність. В еритроцитах вона знаходиться в цитоплазмі і захищає гемоглобін від окислення.

3. **Глутатіонпероксидаза (ГПО)** – сімейство ферментів, що містить гем, знешкоджують  $H_2O_2$ . Володіючи в 1000 разів більшою спорідненістю до пероксиду водню, ніж каталаза, фермент ефективний навіть при низьких концентраціях. Розрізняють селенові і неселенові ГПО. Особливістю **селенових глутатіонпероксидаз** є наявність в активному центрі ферменту **селеноцистеїну**, тобто такого цистеїну, в якому сірка замінена на селен (рис. 29).

Як відновник для  $H_2O_2$  фермент використовує трипептид **глутатіон**, що складається з  $\gamma$ -глутамінової кислоти, цистеїну і гліцину. Окислений у результаті реакції глутатіон відновлюється **глутатіонредуктазою**:

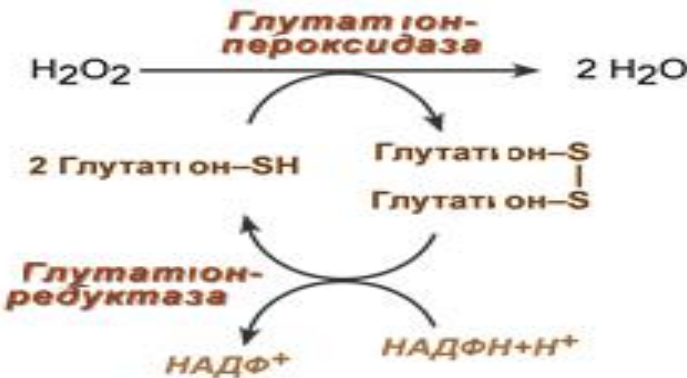


Рис. 29. Механізм дії глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази

4. **Глутатіон-S-трансфераза** забезпечує кон'югацію відновленого глутатіону за участю його SH-групи з речовинами (рис. 30). Існують три види ферменту – цитозольний, мітохондріальний і мікросомальний. У ссавців цитозольна форма становить до 10 % всіх білків цитоплазми. Мішенню ферменту є пероксиди ліпідів (але не  $H_2O_2$ ) і різні ксенобіотики.



Рис. 30. Механізм дії глутатіон-S-трансферази

### Антиоксидантні білки

5. **Тіоредоксини** – це сімейство невеликих білків, що містять розташовані поруч залишки цистеїну (-Цис-Глі-Про-Цис-). Відносно антиоксидантного захисту, їх функція подібна до глутатіону. За допомогою SH-груп тіоредоксини виконують наступні функції:

✓ **Відновлення активності деяких ферментів.** Наприклад, *пероксиредоксини* є антиоксидантними ферментами, що контролюють рівень цитокін-індукованих пероксидів, що беруть участь у передачі клітинних сигналів (рис. 31). В активному центрі ферменту знаходяться SH-групи цистеїну, які окислюються до R-SOH.

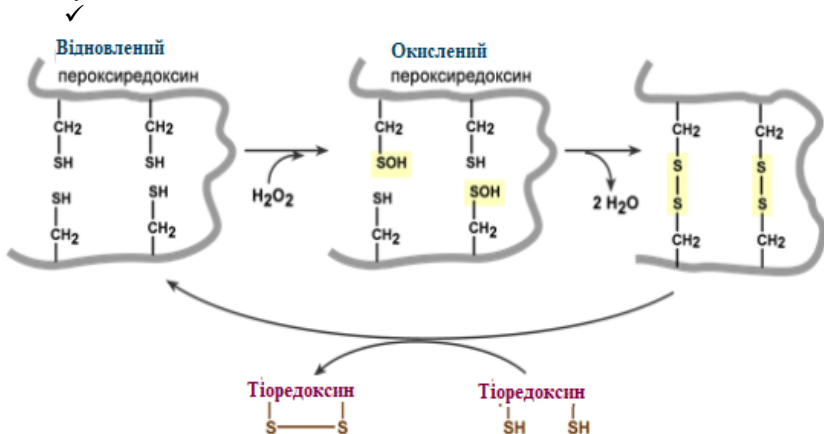
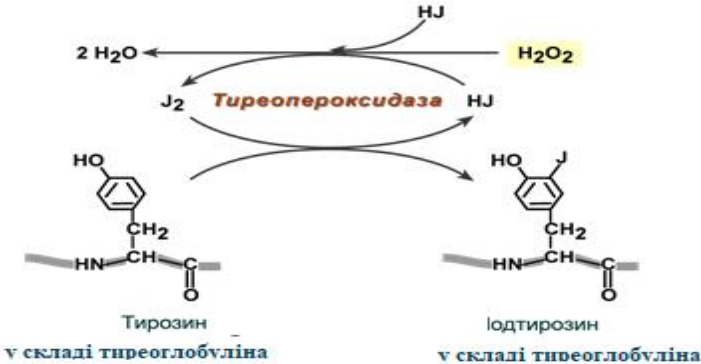


Рис. 31. Схема механізму дії пероксиредоксинів

- ✓ *Кофактор редуктаз*, які використовуються при синтезі дезоксирибонуклеотидів та при активації вітаміну К.
- ✓ *Відновлення дисульфідних зв'язків у білках.*
- ✓ *Змінює ступінь окислення сигнальних білків* клітинних процесів, як наприклад, ферменту *apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK-1)*, який пригнічує апоптоз і стимулює клітинний ріст.
- ✓ *Участь в утворенні тиреоїдних гормонів* у складі білка тиреоглобуліну під дією ферменту *тиреопероксидази* (рис. 32).



**Рис. 32.** Участь тиреоредоксину в утворенні тиреоїдних гормонів

6. **Металотіонеїни** – невеликі, багаті на цистеїн (до 30 % складу) білки, здатні зв'язувати іони металів змінної валентності, такі як залізо, цинк і мідь, важкі метали (наприклад, кадмій і ртуть). У результаті дії цих білків метали, які здатні віддавати електрони, "виходять з гри".

*Лактопероксидаза* – глікопротеїн, який містить гем, виявляється в молоці, слині, слізній рідині, на слизових оболонках дихальних шляхів. Її функцією є використання  $\text{H}_2\text{O}_2$  для утворення *гіпотіоціаната* ( $\text{OSCN}^-$ ), що володіє бактериостатичною дією. Субстрат реакції *тіоціанат* ( $\text{SCN}^-$ ) в організмі не утворюється, а надходить з рослинною їжею (ріпчаста цибуля, кабачки, гірчиця).



7. Інші білки виявляють антиоксидантну активність завдяки здатності зв'язувати іони заліза і запобігати *реакції Фентона* (рис. 33). Наприклад, *церулоплазмін* – антиоксидантний фермент плазми крові, містить 6–8 іонів міді (II) і окислює іони  $\text{Fe}^{2+}$  до  $\text{Fe}^{3+}$  без утворення гідроксил-радикала, що дозволяє залізу зв'язуватися з білком *трансферином*. Церулоплазмін забезпечує рівновагу між депонуванням і використанням заліза і перешкоджає ініціації вільнорадикальних процесів.

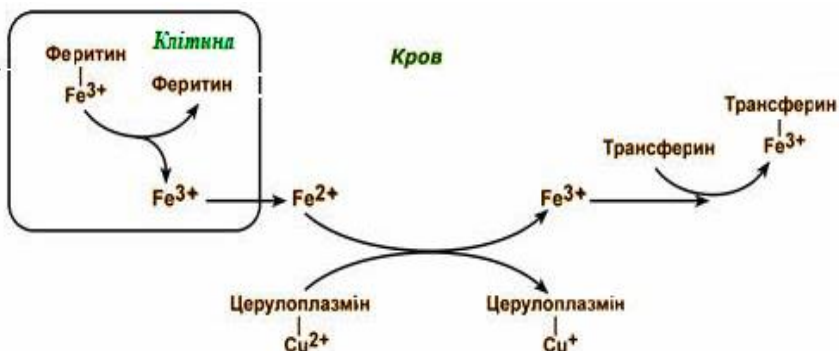


Рис. 33. Окислення іонів  $\text{Fe}^{2+}$  до  $\text{Fe}^{3+}$  під дією церулоплазміну

**В. Неферментативні антиоксиданти** – це сполуки, що мають атом водню, зв'язок якого з атомом вуглецю в їх структурі набагато слабкіший, ніж зв'язок *C-H* в молекулі, наприклад, поліненасичених жирних кислот. Оскільки розрив зв'язку в молекулі антиоксиданту вимагає менше енергії, то вони легше і швидше взаємодіють з вільними радикалами. Сам антиоксидант при цьому переходить у радикальну форму, але вона хімічно інертна, оскільки взаємодія з молекулою жирної кислоти для неї енергетично не вигідна. Ймовіріше взаємодія цього радикала з іншими вільними радикалами.

Цілий ряд речовин можуть виступати в ролі «пасток» вільних радикалів – це **бензойна і сечова кислоти, білірубін, біофлавоноїди, одно- і багатоатомні спирти, мелатонін, естрогени**. Їх хімічна структура дозволяє спонтанно відновлювати активні форми кисню і потім їх малоактивні радикальні форми або взаємодіють між собою, або метаболізуються, або нейтралізуються справжніми антиоксидантами.

Процеси, що протікають до моменту утворення гіпохлорит-аніону або гідроксил-радикала, локалізовані в цитоплазмі і контролюються цитоплазматичними ферментами або природними водорозчинними антиоксидантами. Наприклад, **таурин** здатний зв'язувати гіпохлорит-аніон у формі хлорамінового комплексу, дипептид **карнозин** і його похідні нейтралізують гідроксил-радикал, а такі сполуки, як білок крові **феритин**, зв'язують залізо.

**Природними антиоксидантами** є токоферол (вітамін Е), каротиноїди і ретинол (вітамін А), аскорбінова кислота, ліпоева кислота.

**Вітамін Е** ( $\alpha$ -токоферол) – найбільш поширений антиоксидант у природі, є ліпофільною молекулою, здатною інактивувати вільні радикали безпосередньо в гідрофобному шарі мембран і таким чином запобігати розвитку ланцюга ПОЛ. Розрізняють 8 типів токоферолів, але  $\alpha$ -токоферол найбільш активний.

Вітамін Е віддає атом водню вільному радикалу пероксиду ліпиду ( $\text{ROO}\cdot$ ), відновлюючи його до гідрпероксиду ( $\text{ROOH}$ ), і таким чином зупиняє розвиток ПОЛ. Вільний радикал вітаміну Е, що утворився в результаті реакції, стабільний і не здатний брати участь у розвитку ланцюга. Радикал вітаміну Е безпосередньо взаємодіє з радикалами ліпідних перекисів, відновлюючи їх, а сам перетворюється в стабільну окислену форму – *токоферолхінон*. В антирадикальному захисті ліпопротеїнів плазми крові та клітинних мембран  $\alpha$ -токоферолу належить провідна роль – одна його молекула захищає  $\approx 10\,000$  молекул ненасичених жирних кислот.

$\alpha$ -Токоферол здатний знешкодити не менше 60 % пероксильних радикалів, що утворюються (рис. 34). Окислення  $\alpha$ -токоферолу з вільними радикалами компенсується регенерацією молекул цього антиоксиданту в реакціях відновлення ко-антиоксидантами (*убіхінон*, *аскорбінова кислота*, *білірубін*), редокс-потенціал яких нижче, ніж у радикала  $\alpha$ -токоферолу ( $\alpha\text{-Тф}\cdot\text{O}$ ). У результаті такої реакції не тільки відновлюється вітамін Е, а й попереджається можливість ініціації  $\alpha$ -токофероксильних радикалів окислення ліпідів:



Рис. 34. Окислювально-відновні перетворення  $\alpha$ -токоферолу і пов'язаних з ним ко-антиоксидантів

**Вітамін С** (*аскорбінова кислота*) також є антиоксидантом і бере участь в інгібуванні ПОЛ за допомогою двох різних механізмів.

По-перше, вітамін С відновлює окислену форму вітаміну Е і таким чином підтримує необхідну концентрацію цього антиоксиданту безпосередньо в мембранах клітин.

По-друге, вітамін С, як водорозчинний вітамін і сильний відновник, взаємодіє з водорозчинними активними формами кисню:  $\text{O}_2\cdot^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{OH}\cdot$  та інактивує їх (рис. 35).





радикала, що утворюється в реакції Фентона або в результаті розкладання молекул води під дією іонізуючих випромінювань.

У антиоксидантних білків відзначається наявність хелатуючих іонів заліза та інших металів зі змінною валентністю. Насамперед, це трансферин, лактоферин і церулоплазмін. Основна роль трансферину і близького йому за структурою лактоферину, що міститься в молоці і виділяється фагоцитами при їх активації, полягає у зв'язуванні «вільного» заліза, що перешкоджає утворенню радикалів  $\text{HO}\cdot$  в реакціях Фентона, які каталізуються іонами  $\text{Fe}^{2+}$ . Велику роль у цьому процесі відіграє церулоплазмін, що містить  $\text{Cu}^{2+}$  та забезпечує окислення  $\text{Fe}^{2+}$  до  $\text{Fe}^{3+}$  і робить тим самим залізо доступним для зв'язування трансферином.

Найважливішим антиоксидантом позаклітинної рідини є сечова кислота (СК). Зважаючи на невисокий її вміст у плазмі крові людини деякі дослідники вважають, що на неї припадає 35–65 % захисту ліпопротеїнів від окислення, 10–15 % інгібування  $\text{HO}\cdot$  і 12 % – інгібування синглетного кисню. Крім того, СК може виступати синергістом з радикалами  $\alpha$ -токоферолу та аскорбінової кислотою, що підсилює їх антиоксидантну дію.

**Біофлавоноїди** – це клас рослинних поліфенолів, які надають забарвлення рослинним тканинам. Антиоксидантну дію вони проявляють завдяки здатності захоплювати вільні радикали та гальмувати окиснення аскорбінової кислоти та ПОЛ. Найбільш відомими є *кверцетин*, *рутин*, *ресвератрол*. Зараз біофлавоноїди відносять до незамінних чинників харчування. Значна кількість біофлавоноїдів міститься в листі чаю, квітках та листі гречки, софори японської, плодах цитрусових, шипшині, в червоному перці, чорній смородині, винограді. Біофлавоноїди виявляють протизапальну та капілярозміцнювальну дію і впливають на секреторну активність шлунка та печінки.

## ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ

1. Взаємозв'язок процесів утворення та споживання енергії в живих системах. Енергія хімічних зв'язків як основний вид енергії, що використовується клітинами для забезпечення їх життєдіяльності.
2. Реакції біологічного окиснення: типи реакцій, ферменти (де гідрогенази, оксидази, оксигенази) та їх біологічне значення. Сучасні уявлення про тканинне дихання. Стадії тканинного дихання.
3. Сучасні уявлення про структуру і функції мітохондрій.
4. Ферменти біологічного окиснення в мітохондріях: піридин- та флавінзалежні дегідрогенази, цитохроми.
5. Послідовність передавання електронів у дихальному ланцюгу. Компоненти дихального ланцюга як окисно-відновні пари кофакторів: НАД, флавопротеїни, коензим Q, цитохроми. Їх редокс-потенціали.
6. 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.
7. Окисне фосфорилування. Пункти сполучення транспорту електронів і фосфорилування. Коефіцієнт окисного фосфорилування.
8. АТФ-синтетаза мітохондрій, будова та принципи функціонування. F<sub>0</sub> та F<sub>1</sub> субодиниці АТФ-синтетази, їх функціональне значення.
9. Хеміосмотична теорія окисного фосфорилування.
10. Інгібітори транспорту електронів (ротенон, амітал, барбітурати, антиміцин А, ціаніди) та роз'єднувачі окисного фосфорилування (2,4-динітрофенол, гормони щитоподібної залози, вільні жирні кислоти), їх біомедичне значення.
11. Шляхи синтезу АТФ у клітинах: субстратне та окисне фосфорилування.
12. Регулювання тканинного дихання. Дихальний контроль.
13. Порушення синтезу АТФ за умов дії на організм людини патогенних факторів хімічного, біологічного та фізичного походження.
14. Мікросомальне окиснення, його роль в організмі.
15. Перекисне окиснення ліпідів: біологічне значення та роль у виникненні патологічних станів.

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Клітину обробили речовиною, яка блокує фосфорилування нуклеотидів у мітохондріях. Який процес життєдіяльності клітини буде порушений в першу чергу?

- A. Фрагментація великих мітохондрій на менші
- B. Синтез мітохондріальних білків
- C. Інтеграція функціональних білкових молекул
- D. Окисне фосфорилування
- E. Всі перераховані

2. Різке підвищення утворення активних форм кисню (супероксид аніон-радикала, пероксиду водню, гідроксильного радикала) спостерігається в нейтрофілах під час фагоцитозу. Крім цього, у них за участю ферменту мієлопероксидази утворюється ще одна речовина з високою бактерицидною дією. Такою речовиною є:

- A. Гіохлорит аніон.
- B. Гідропероксидний радикал.
- C. Пероксинітрит.
- D. Радикали насичених жирних кислот.
- E. Радикали ненасичених жирних кислот.

3. Роз'єднувачем дихання та фосфорилування є антикоагулянт:

- A. Менахінон.
- B. Ротенон.
- C. Барбітурати.
- D. Дикумарол.
- E. Нафтохінон.

4. Пацієнт звернувся зі скаргами на напади утрудненого дихання, запаморочення. З'ясувалося, що він працює на хімічному підприємстві з виробництва синильної кислоти. З порушенням активності якого ферменту можуть бути пов'язані дані симптоми?

- A. Каталази.
- B. Цитохромоксидази.
- C. Лактатдегідрогенази.
- D. Піруватдегідрогенази.
- E. Сукцинатдегідрогенази.

5. При тиреотоксикозі підвищується продукція тиреоїдних гормонів Т3 і Т4, спостерігається схуднення, тахікардія, психічна збудливість та ін. Як тиреоїдні гормони впливають на енергетичний обмін у мітохондріях клітин?

- A. Активують субстратне фосфорилування.
- B. Блокують субстратне фосфорилування.
- C. Блокують дихальний ланцюг.
- D. Роз'єднують окиснення та фосфорилування.
- E. Активують окисне фосфорилування.

6. Організми, які у процесі еволюції не створили систему захисту від  $H_2O_2$ , можуть існувати лише в анаеробних умовах. Які з перерахованих ферментів можуть руйнувати гідрогену пероксид?

A. Оксигенази і гідроксилази.

D. Оксигенази і каталаза.

B. Пероксидаза і каталаза.

E. Флавінзалежні оксидази.

C. Цитохромоксидаза і цитохром b5.

7. При отруєнні ціанідами настає миттєва смерть. У чому полягає механізм дії ціанідів на молекулярному рівні?

A. Інгібують цитохромоксидазу.

D. Інактивують кисень.

B. Зв'язують субстрати ЦТК.

E. Інгібують цитохром b5.

C. Блокують сукцинатдегідрогеназу.

8. Біологічне окиснення та знешкодження ксенобіотиків відбувається за рахунок гем-залежних ферментів. Іони якого металу є обов'язковою складовою цих ферментів?

A. Цинку.

C. Заліза.

E. Марганцю.

B. Кобальту.

D. Магнію.

9. Процес синтезу АТФ, що йде спряжено з реакціями окиснення за участю системи дихальних ферментів мітохондрій, називається:

A. Вільним окисненням.

B. Субстратним фосфорилуванням.

C. Фотосинтетичним фосфорилуванням.

D. Перекисним окисненням.

E. Окисним фосфорилуванням.

10. Відомо, що монооксигенази ендоплазматичного ретикулума гепатоцитів окислюють чужорідні речовини. Назвіть цей процес.

A. Мітохондріальне окиснення.

D. Мікросомальне окиснення.

B. Індукований синтез.

E. Дегідрування.

C. Репресія.

11. При роз'єднанні дихання та фосфорилування енергія окиснення розсіюється у формі тепла, тобто роз'єднувачі підвищують температуру тіла (пірогенна дія). Які з перерахованих речовин мають цю дію?

A. Всі зазначені речовини.

D. 2,4-Динітрофенол.

B. Дикумарол.

E. Жодна з вказаних речовин.

C. Тироксин.

12. Кофактором мітохондріального окиснення не є:

A. ФМН.

B. ФАД.

C. НАДФ.

D. НАД.

E. КоQ.

13. По приїзду групи експертів на місце злочину виявлено тіло без ознак життя. У ході дослідження крові загиблого виявлена велика концентрація іонів ціаністової кислоти. Інгібування якого комплексу дихального ланцюга мітохондрій стало причиною смерті?

A. III.

B. II.

C. IV.

D. V.

E. I.

14. У присутності 2,4-динітрофенолу окиснення субстратів може продовжуватися, але синтез молекул АТФ неможливий. У чому полягає механізм його дії?

- A. Активація ферменту АТФ-ази.
- B. Роз'єднання окиснення і фосфорилування в мітохондріях.
- C. Перенесення субстратів за межі мітохондрії.
- D. Стимуляція гідролізу АТФ, що утворився.
- E. Інгібування ферменту цитохромоксидази.

15. При дослідженні перетворення харчового барвника було встановлено, що знешкодження цього ксенобіотика відбувається тільки в одну фазу – мікросомального окиснення. Назвіть компонент цієї фази.

- A. Цитохром a.
- C. Цитохром c.
- E. Цитохромоксидаза.
- B. Цитохром b.
- D. Цитохром P-450.

16. Судово-медичний експерт під час розтину тіла 20-річної дівчини встановив, що смерть настала внаслідок отруєння ціанідами. Порушення якого процесу стало причиною смерті дівчини?

- A. Синтезу гемоглобіну.
- B. Синтезу сечовини.
- C. Тканинного дихання.
- D. Транспорту кисню гемоглобіном.
- E. Транспорту водню за допомогою малат-аспартатного механізму

17. У процесі метаболізму в організмі людини виникають активні форми кисню, у тому числі супероксидний аніон-радикал. Цей аніон інактивується за допомогою ферменту:

- A. Пероксидази.
- D. Глутатіонредуктази.
- B. Глутатіонпероксидази.
- E. Спероксиддисмутази.
- C. Каталази.

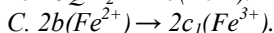
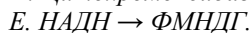
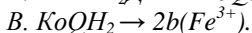
18. У лікарню доставлений хворий з отруєнням інсектицидом – ротеноном. Яка ділянка мітохондріального ланцюга перенесення електронів блокується цією речовиною?

- A. Коензим Q-цитохром C-редуктаза.
- D. Цитохром C-оксидаза.
- B. НАДН-коензим Q-редуктаза.
- E. АТФ-синтетаза.
- C. Сукцинат-коензим Q-редуктаза.

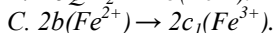
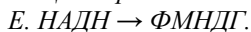
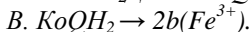
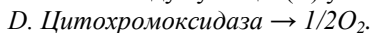
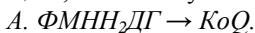
19. Укажіть пункт спряження окиснення з фосфорилуванням у дихальному ланцюзі, який блокується при накопиченні барбітурату в клітині:

- A.  $\text{FMN} \rightarrow \text{CoQ}$ .
- D. Цитохромоксидаза  $\rightarrow 1/2\text{O}_2$ .
- B.  $\text{CoQH}_2 \rightarrow 2b(\text{Fe}^{3+})$ .
- E. НАДН  $\rightarrow \text{FMN}$ .
- C.  $2b(\text{Fe}^{2+}) \rightarrow 2c_1(\text{Fe}^{3+})$ .

20. Укажіть пункт спряження окиснення з фосфорилуванням у дихальному ланцюзі, який блокується при введенні антибіотика антимицину А в клітину:



21. Укажіть пункт спряження окиснення з фосфорилуванням у дихальному ланцюзі, який блокується при накопиченні оксиду вуглецю (II) у клітині:



### Приклад завдання з бази тестів

#### United States Medical Licensing Examination (USMLE)

A patient has been exposed to a toxic compound that increases the permeability of mitochondrial membranes for protons. Which of the following events in liver cells would you expect to occur?

A. Increased ATP levels.

B. Increased  $F_1F_0$  – ATP synthase activity.

C. Increased oxygen utilization.

D. Decreased malate-aspartate shuttle activity.

E. Decreased pyruvate dehydrogenase activity.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Биохимия : учебник / под ред. Е. С. Северина. – 2 изд., испр. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.
2. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. // Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011.
3. Солвей Дж. Г. Наглядная медицинская биохимия / Дж. Г. Солвей ; пер. с нем. – 2-е изд. – Москва : Мир, 2011. – 469 с.
4. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соровский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.
5. Зборовская В. А. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме / В. А. Зборовская, М. В. Банникова // Вестник РАМН. – 2000. – № 6. – С. 53–63.
6. Зенков Н. К. Окислительный стресс / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. – Москва : Наука, 2004. – 343с.
7. Узбеков М. Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 97–103.
8. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин и др. – Москва : Фирма "Слово", 2006. – 556 с.
9. Прадедова Е. В. Редокс-процессы в биологических системах / Е. В. Прадедова, О. Д. Нимаева, Р. К. Саяев // Физиология растений. – 2017. – Т. 64, № 6. – С. 433–445.
10. Антиоксиданты: клиничко-фармакологический аспект / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н.А. Горчакова и др. // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 1 (99). – С. 22–28.
11. Роль мітохондрій у розвитку хвороби Альцгеймера / Є. В. Кравенська, В. В. Чоповська, О. М. Яворська, О. О. Лук'янець // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2 (59). – С. 147–149.
12. Крамар Ю. А. Роль мітохондріальних порушень у розвитку психічних розладів / Ю. А. Крамар // Нейронews. – 2017. – № 4 (88). – С. 30–31.
13. Lee Know. Mitochondria and the future of medicine / Lee Know. – Chelsia Green Publishing: Vermont, 2018. – 272 p.
14. Harper's illustrated biochemistry / V. W. Rodwell, D. A. Bender, K. M. Botham et al. – 30<sup>th</sup> edition. – McGraw Hill Education Lange, 2015. – 816 p.
15. Molecular cell biology / H. Lodish, A. Berk, C. A. Kaiser et al. – New York, 2016. – 816 p.



*Навчальне видання*

**Біоенергетичні процеси:  
біологічне окиснення;  
окисне фосфорилування, синтез АТФ**

***Навчально-методичний посібник  
для підготовки до практичних занять з біологічної хімії  
(для студентів медичних  
та стоматологічного факультетів)***

Упорядники    Наконечна Оксана Анатоліївна  
                      Ярмиш Наталія Василівна  
                      Стеценко Світлана Олександрівна  
                      Мартінова Світлана Миколаївна

Відповідальний за випуск    О. А. Наконечна



Редактор М. В. Тарасенко  
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 3,5. Зам. № 21-34110.

---

**Редакційно-видавничий відділ  
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022  
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.