

Історія розвитку біохімії. Досягнення кафедри біохімії ЛНМУ імені Данила Галицького

Біологічна хімія, або біохімія — фундаментальна біомедична наука та навчальна дисципліна, що вивчає хімічний склад живих організмів та хімічні перетворення, яким підлягають молекули, що входять до їх складу.

Термін «біохімія» був вперше запропонований у 1882 році, проте, широкого використання він набув після робіт німецького хіміка Карла Нойберга у 1903 році. Вивчення проблем, що складають сучасну біохімію почалось кінці XVIII століття, а як самостійна наука біохімія виділилась в кінці XIX століття.

Історія формування біохімії як науки умовно поділена на чотири періоди.

I період - з давніх часів до епохи Відродження людство емпірично використовувало окремі біохімічні процеси (технології виготовлення вина, пива, сиру, хліба, тютюну).

II період – середньовіччя характеризувався накопиченням знань про елементи життя і мислення, який потрібен усім живим істотам.

Алхімік і лікар *Парацельс* (XVI ст.) уперше заклав основи ятрохімії (медичної хімії). Назва науки походить від грецького слова "ятрос", що означає лікар. Він вважав, що хімія має служити здоров'ю. Парацельс уперше почав лікувати мінеральними водами, запропонував компреси, препарати Меркурію (ртуті) і Сульфур (сірки) для лікування венеричних захворювань, які в середні віки були дуже поширеними.

Інший ятрохімік *Ван-Гельмонт* (XVII ст.) уперше висловив думку, що в "соках" живого тіла є особливі речовини - "ферменти", які беруть участь у різних хімічних перетвореннях.

У Київській Русі онучка Володимира Мономаха *Євпраксія Мстиславівна* видала трактат "Мазі" - своєрідну енциклопедію лікарських знань про хімічні речовини, лікарські трави та процедури для лікування хворих.

III період характеризувався бурхливим накопиченням знань по хімії взагалі і хімії живої матерії. Цей період був періодом боротьби між поглядів, ідеалістичного і матеріалістичного.

Основи матеріалістичних поглядів на існування живої матерії були закладені *М.В. Ломоносовим*, що відкрив закон зберігання маси речовин. Цим законом було завдано удар по ідеалізму.

Значний поступ у розвитку природничих наук, зокрема біохімії, спостерігався у XVIII ст. *Дж. Прістлі* відкрив кисень, довів, що він поглинається тваринами і виділяється

рослинами; *К. В. Шеєле* вивчав хімічний склад рослинних і тваринних тканин, виділив молочну, винну, яблучну, лимонну і сечову кислоти, гліцерин і білок казеїн; *Інгенгауздів*, що для виділення кисню зеленими рослинами необхідне світло (початок вивчення фотосинтезу); *А. Лавуазьє* довів, що тваринам потрібен кисень, а дихання - це окиснення, відкрив перший принцип термодинаміки та вперше виміряв поглинання кисню в організмі людини. Заслужують на увагу дослідни італійського вченого *Спалланцані*, який досліджував вплив шлункового соку на травлення м'яса у хижих птахів і показав, що травлення їжі в шлунку - хімічний процес; *Ю.Лібіх* вивчав методи кількісного хімічного аналізу і застосував їх для дослідження біологічних об'єктів; *К.Бернар*, виділивши з печінки глікоген, довів, що він є джерелом глюкози в організмі, яка переноситься кров'ю.

Клод Бернар (1813- 1878) - французький медик, дослідник процесів внутрішньої секреції, основоположник ендокринології. Член-кореспондент Санкт-Петербурзької академії наук (з 2 грудня 1860 року). Перш за все Бернар відомий завдяки розробленій ним концепції гомеостазу. Його формулювання «Сталість внутрішнього середовища - запорука вільної та незалежної життя» залишається актуальною і в даний час. Багато уваги приділяв дослідженню фізіологічної дії отрут, особливо кураре і чадного газу.

Детально вивчив фізіологічні механізми соковиділення і значення переварюючих властивостей слини, шлункового соку та секрету підшлункової залози для здорового і хворого організму, заклавши, таким чином, основи експериментальної патології. Він створив теорію цукрового сечовиснаження (вища премія Французької академії наук, 1853), займався дослідженням нервової регуляції кровообігу, висунув концепцію про значення сталості внутрішнього середовища організму (основи вчення про гомеостазі).

III період в історії біохімії почався з другої половини XIX століття. В цей період біохімія виділилась як окрема наука, поглибилися біохімічні дослідження на основі революційних відкриттів у фізиці та органічній хімії. До кінця XIX століття було зареєстровано і вивчено більше ніж 1000 природних і синтезованих органічних сполук.

Берцеліус створив основи вчення про каталіз, а наш співвітчизник і основоположник вітчизняної біохімії *О.Я.Данилевський*, досліджуючи будову білків, сформулював ряд положень про первинну структуру білка, йому належить ідея про зворотність ферментативного каталізу. Він вперше здійснив ферментативний синтез білковоподібних речовин, розробив ряд методів очищення ферментів.

Завдяки праці дослідників наприкінці XIX ст. біохімія сформувалася як окрема наука. Розвиток методів органічної хімії у XIX ст. істотно прискорив її розвиток. У 1828 р. німецький хімік *Ф. Велер* синтезував сечовину, завдавши цим значного удару віталізму, і цей рік можна вважати роком заснування біохімії як науки.

Фрідріх Велер (1800, Ешерсгайм сьогодні Франкфурт-на-Майні — 1882, Геттінген) — німецький хімік, за освітою лікар. Вивчав хімію у Л.Гмеліна у Гайдельберзі та Й. Берцеліуса у Стокгольмі. З 1831 професор технічної школи у Касселі; з 1836 до кінця життя професор університету в Геттінгені. У 1824 Велер відкрив щавелеву кислоту. Далі у 1824 році бажаючи приготувати ціаново-кислий амоній NH_4CNO , Велер отримав безбарвну кристалічну речовину, яка не давала жодної реакції на амоній і ціанову кислоту. У 1828 він встановив, що речовина по складу і властивостям тотожна з сечовиною. Таким чином, Велер вперше синтезував

з неорганічної речовини органічну сполуку і тим самим завдав удару поширеному віталістичному вченню про так звану «життєву силу». Однак синтез сечовини довгий час залишався поодиноким фактом і не міг похитнути віру в життєву силу. Остаточне падіння вчення про життєву силу в хімії відбулося тільки в 1860-хррр. завдяки синтезам французького хіміка П. Бертло. У 1832 Фрідріх Велер і Юстус Лібіх, вивчаючи похідні «гіркого мигдального» масла, показали, що радикал бензоїл C_7H_5O без змін переходить з одної сполуки в іншу, чим сильно зміцнили теорію радикалів. Велерові належать і інші роботи в галузі органічної хімії: дослідження сечової кислоти та її похідних (спільно з Лібіхом, 1838), отримання діетилтеллура (1840) і гідрохінону (1844), дослідження алкалоїдів опію (1844).

У боротьбі з віталізмом важливу роль відіграли дослідження природи бродіння. Вивчаючи бродіння, *Л. Пастер* дійшов помилкового висновку, що бродіння - це біологічний процес, у якому обов'язково беруть участь живі клітини. Російський лікар *М.М. Манассеїса* (1871) і німецький вчений *Е. Бухнер* (1897) довели здатність безклітинного дріжджового соку зумовлювати спиртове бродіння.

Наш співвітчизник *О. Я. Данилевський*, досліджуючи будову білків, сформулював положення про їх структуру. Ще один український учений – академік *І. Я. Горбачевський* - уперше виділив амінокислоти з білків і висловив думку про те, що вони є будівельним матеріалом для останніх, синтезував сечову кислоту, відкрив фермент ксантиноксидазу.

Данилевський Олександр Якович (10 грудня 1838, Харків — 8 червня 1923, Петроград) — основоположник біохімії як науки, член-кореспондент Петербурзької АН, професор Харківського університету та Військово-медичної академії міста Санкт-Петербург.

Навчався за власний кошт за кордоном. 1863 року у Харківському університеті захистив докторську дисертацію «Про специфічно впливаючі тіла натурального та штучного соків підшлункової залози». З 1863 року професор Казанського університету, завідував кафедрою медичної хімії і фізики, нормальної фізіології, фармакології. О. Данилевський поруч з педагогічною діяльністю займався науковими розвідками. Основні праці присвячено ферментам, хімії білків і питанням харчування. Ще у 1886 р. експериментально дослідив можливість синтезу білковоподібних речовин із пептинів за участю ферментів, довів наявність у клітинах агентів, стимулюючих дію ферментів, а згодом (у 1901) й навів докази вмісту в тканинах т. зв. антиферментів — антипепсину і антитрепсину. Вивчав білки м'язової та мозкової тканин, на підставі досліджень запропонував оригінальну теорію будови білкової молекули, «теорію елементарних рядів». Ініціював і разом із братом В. Данилевським у 1888 р. організував видання першого спеціального журналу з питань фізіології — «Физиологический сборник».

Реферував в різноманітних виданнях досягнення біохімії.

Іван (Ян) Якович Горбачевський (1854 — 1942) — український хімік, біохімік, гігієніст та епідеміолог, громадсько-політичний діяч. Академік АН УРСР. Народився 5 травня 1854 року у селі Зарубинці нинішньої Тернопільської області. Закінчив Тернопільську Українську гімназію ім. І Франка. Ян Горбачевський автор понад сорока ґрунтовних наукових праць переважно експериментального характеру з біологічної хімії. Він першим у світі здійснив синтез сечової кислоти з гліцину. Одним з перших вказав, що амінокислоти є складовими білків. Встановив шляхи утворення сечової кислоти в

організмі. Його заслугою стало також те, що він запропонував нову методику визначення місткості азоту в усіх інших речовинах. За значні наукові заслуги вченого пошановано званням дійсного члена Академії наук (з 1925 р.) в Радянській Україні, член НТШ.

Російський учений *І. М. Сеченов* вивчав фізіологію і біохімію дихання. *І. П. Павлов* досліджував склад травних соків і процеси ферментативного травлення їжі в шлунку й кишках.

Офіційне визнання біологічна, або медична, хімія як самостійна дисципліна дістала пізніше. У навчальних закладах Росії в 1863 р. було введено викладання медичної хімії. Перші кафедри було створено на медичних факультетах Московського (завідувач кафедри *О. Д. Булигінський*), Казанського (*О. Я. Данилевський*), Харківського (*Ф. І. Тихонович*) і Київського (*О. А. Шефер*) університетів. За кордоном подібну кафедру було організовано в Німеччині (1866), її очолив відомий біохімік *Хоппе-Зейлер*. Перші підручники та посібники з біологічної хімії було створено *Зимоном* у Німеччині (1842) і професором Харківського університету *А. І. Ходневим* в Україні (1847).

У ХІХ ст. було започатковано головні напрями розвитку біохімії, відкрито основні класи сполук, які є в живому організмі. Вивчення продуктів гідролізу білків сприяло відкриттю амінокислот. У проведенні цих досліджень значну роль відіграли вчені *М. Е. Ляковський*, *О. Я. Данилевський*, *С. С. Салазкін*, *П. М. Любавін*, *М. В. Ненцький*.

У 1869 р. швейцарський вчений *Ф. Мішер* відкрив ДНК. Молекулярна біологія як новітній етап розвитку біологічної хімії народилася майже через 100 років після відкриття *Ф. Мішером* нуклеїнових кислот, у результаті фундаментального відкриття *Дж. Уотсона* та *Ф. Кріка* (1953), які встановили структуру молекули ДНК на зразок "подвійної спіралі", що дало змогу пояснити причину збереження і передавання генетичної інформації. Було проведено перші дослідження, які підтверджували взаємоперетворення білків, жирів і вуглеводів (*Лібих*, *Петтенкофер*, *Фойт*, *Гофман*).

Роботи російського вченого *М. І. Луїна* (1880) поклали початок вченню про незамінні компоненти їжі - вітаміни. Пізніше його продовжили *К. Сосін* та зарубіжні вчені - *Хейкман*, *К. Функ*, *Гопкінс*.

Зусиллями французьких учених - *Бернара*, *Бертольда*, *Броун-Секара* зароджується новий напрям - біохімія гормонів, що дало можливість застосовувати їх як лікарські засоби.

Намагання проникнути в таємницю хімічних перетворень у живому організмі сприяло розвитку дослідження ферментів. *Берцеліус* і *Шенбейн* довели подібність дії ферментів та неорганічних каталізаторів. Подальші дослідження російських учених *О. Я. Данилевського*, *М. М. Манассеїної*, *І. П. Павлова* та німецьких - *Е. Бухнера* і *Г. Бухнера*, *Ю. Лібиха* сприяли становленню нового напрямку в біохімії - ензимології, що дало розуміння механізмів хімічних перетворень.

Однак найбільшого розвитку біохімія досягла у ХХ ст., коли вчені відкрили ряд нових речовин, біохімічних процесів та механізми їх регуляції. Зокрема, було запропоновано теорію будови білків, розроблено методи синтезу пептидів. У 1902

р. *Е. Фішер* здійснив штучний синтез пептидів; одержано білок у кристалічному стані (*Дж. Самнер і Дж. Нортроп*), у 1861 р. *О. Бутлеров* синтезував (поза організмом) вуглеводи з формальдегіду; було вивчено основні шляхи перетворення в організмі білків, вуглеводів, ліпідів, окиснення і синтезу жирних кислот та інших ліпідів (*Кнооп, Лінен, Ф. Ліпман, Кеннеді, А.л. Ленінджер*). У цей час було розкрито шляхи перетворення вуглеводів і утворення при цьому носія енергії - АТФ (*Ембден, О.Ф. Мейєргоф, Діккенс, Х.А. Кребс, О.Г. Варбург*). Важливу роль в обґрунтуванні механізмів перетворення вуглеводів відіграли роботи біохіміків *В. Енгельгардта, Я. Парнаса, Л. Іванова*.

Було виділено значну кількість ферментів у кристалічному стані, встановлено механізми ферментативних реакцій та їх регуляції (*О. Браунштейн, С. Северин, В. Орехович, С. Дебов, Б. Коровкін, Самнер, Л. Міхаеліс, Кошленд, Лінен*). Завдяки застосуванню рентгеноструктурного аналізу і створенню амінокислотного аналізатора було розшифровано первинну структуру інсуліну (*Ф. Сенгер, 1953*), гормонів вазопресину та окситоцину (*Віньо, 1953*), тривимірну структуру міоглобіну (*Дж. Кендрю, 1960*), гемоглобіну (*Перутц*). Значний внесок у сучасне уявлення про місце, фактори та механізм синтезу білка внесли дослідження *Т. Касперсона, М. Хогланда, П. Берга, О. Басва, О. Білозерського, О. Спіріна* та інших.

Д. Кошленд - була розроблена теорія «індукованої відповідності», що допускає високу конформаційну лабільність молекули білка-ферменту і гнучкість і рухливість активного центру. Ця теорія була заснована на вельми переконливих експериментах, які свідчать про те, що субстрат індукує конформаційні зміни молекули ферменту таким чином, що активний центр приймає необхідну для зв'язування субстрату просторову орієнтацію.

Вінсент Дю Віньо (1901 - 1978) – американський біохімік. В доповнення до своїх наукових досягнень, Вінсент дю Віньо був прекрасним вчителем і лектором. Один із його співробітників, Клаус Хофман, пізніше згадував, що лекції Дю Віньо студентам були цікаві і добре підготованими. Він підкреслював важливість викладання і казав, що викладання важливіше за дослідження. Було справжнім задоволенням слухати його презентації, котрі були також кропітливо підготовлені і відрепетировані, як і його наукові статті. Його лабораторія була навдивовижно добре організована.

К.А. Тимірязєв і його співробітники вивчали реакції фотосинтезу і мінерального обміну у рослин. *І. Берліус і Є. Старлінг* відкрили гормони. *Функ* виділив вітамін B_1 , *Самнер* одержав перший фермент з бобів сої - уреазу.

Таким чином третій період є періодом становлення і розвитку біохімії як науки.

IV період в історії розвитку біохімії бере свій початок з 40-50-х років і характеризується активним використанням фізико-хімічних методів в біохімічних дослідженнях. Насамперед, це вивчення процесів молекулярних основ зберігання і передачі спадкової інформації, механізмів біосинтезу білку, розшифровки структури окремих білків та нуклеїнових кислот. До числа найважливіших досягнень цього періоду слід віднести встановлення моделі подвійної спіралі ДНК і спіралі РНК, розшифровку послідовності амінокислот в молекулі інсуліну *А.Сенгером*.

На початку ХХ ст. формується новий напрям у біохімії: - біоенергетика. Ще в 1897 р. вчений *О. Бах* висунув теорію переокисного окиснення речовин молекулярним киснем, що дало поштовх вивченню біологічного окиснення. Академік *В. Палладін* обґрунтував значення дегідрування субстратів у тканинному диханні. У

1961 р. англійський біохімік *П. Мітчелл* висунув гіпотезу хеміосмотичного спряження в біоенергетиці, за що був удостоєний Нобелівської премії 1978 р.

Розвиток біохімії у ХХ ст. ознаменувався подальшими відкриттями та розробками. *Ф. Кнооп* (1904) запропонував теорію окиснення жирних кислот, *О. Варбург* - теорію біологічного окиснення, відкрив дихальний фермент цитохромоксидазу; *Сведберг* сконструював ультрацентрифугу і запропонував застосовувати її для седиментації білків; *А. Сент-Дьордь* виділив аскорбінову кислоту; *Кребс* відкрив цикли сечовини та трикарбонових кислот (Нобелівська премія 1953 р.); *Ембден, О. Ф. Мейєргоф, Я. О. Парнас* виявили найважливіші проміжні продукти процесів гліколізу та бродіння; *Парнас, Корі* дослідили шляхи дії глікогенфосфорилази; *В. Енгельгардт і М. Любимова* відкрили АТФазну активність міозину; *Е. Чаргафф* (народився в м. Чернівці) виявив, що в ДНК сума пуринових основ дорівнює сумі піримідинових (1949); *Дж. Уотсон і Ф.Крік* (1953) запропонували модель подвійної спіралі ДНК; *В. Беліцер* вперше вивчив окисне фосфорилування; *М Ніренберг і Маттеї* (1961) відкрили генетичний код, *аЖакоб і Ж Моно* - механізм регуляції синтезу білків у бактерій; *А. Корнберг* вперше здійснив синтез ДНК вірусу; *Х. Корана* (1970) синтезував штучний ген, що дало початок розвитку генної інженерії.

Ряд учених-біохіміків за визначні досягнення в науковій діяльності стали лауреатами Нобелівської премії: *О. Мейєргоф* (1922) за дослідження процесів гліколізу; *А. Сент-Дьордь* (1937) за значний внесок у теорію біологічного окиснення, біохімії м'язів, встановлення будови вітаміну С, відкриття вітаміну Р; *Л. Полінг* (1954) за дослідження природи хімічного зв'язку, вторинної структури білків; *Ф. Сенгер* за відкриття методу визначення первинної структури білків, розшифрування первинної структури інсуліну (двічі лауреат - у 1958 і 1980 рр.); *К.Б. Анфісен* (1972) за дослідження рибонуклеази, особливостей взаємозв'язку між амінокислотою послідовністю та її біологічно активними коферментами; *М. Сміт* (1993) за фундаментальний внесок у вивчення впливу мутагенезу на функціонування білків; *Й Скоу* (1997) за відкриття Na^+, K^+ -АТФази; *П. Егр і Р. Маккінон* (2003) за вивчення структури і механізму функціонування йонних каналів; *Р. Корнберг* (2006) за дослідження механізму копіювання клітинами генетичної інформації.

Отто Фріц Мейєргоф (1884 - 1951) - німецький біохімік і лікар

Лайнус Карл Полінг (1901 - 1994) - американський квантовий хімік і біохімік, також відомий своїми дослідженнями в кристалографії, молекулярній біології та медицині. Лайнус Полінг, видання якого отримали всесвітнє визнання хіміків, почав користуватися фінансовою підтримкою Фонда Рокфеллера. Це надало можливість перейти до досліджень вбіохімії (Полінг почав вивчати комплексні молекули в живих істотах). Так він наблизився до вивчення проблем здоров'я людини, нормальної фізіології і навіть профілактики деяких захворювань. В поле зору науковця прийшли молекули білків та їх структура. Полінг отримав Нобелівську премію миру 1962 року за свою кампанію проти наземних ядерних випробувань, і був єдиною людиною, яка отримала дві неподілені Нобелівські премії.

Фредерік Сенгер (1918 - ...) - британський біохімік, двічі лауреат Нобелівської премії з хімії — в 1958 і 1980 роках (спільно з Волтером Гілбертом і Полом Бергом). Основні роботи присвячені хімії білків і нуклеїнових кислот. З 1945 року Сенгер вивчав структуру інсуліну. Ним був розроблений динітрофторбензолний метод ідентифікації кінцевих аміногруп в пептидах, за допомогою якого йому вдалося

встановити природу і послідовність чергування аміногруп в інсуліні і розшифрувати його будову (1944—1954). Сенгер встановив, що інсулін має загальну формулу $C_{337}N_{65}O_{75}S_6$, три сульфідні містки і складається з двох ланцюгів: ланцюгу А, що містить 21 амінокислотних залишок, і ланцюгу В, що містить 30 амінокислотних залишків. Ці роботи послужили основою для синтетичного отримання інсуліну та інших гормонів.

Крістіан Бемер Анфінсен (1916 - 1995) - американський біохімік, член Національної АН США, іноземний член Данського королівського товариства (1964). Щоб відволіктися від професійних і наукових справ, Анфінсен грав на віолончелі і фортепіано. Він також був завзятим мореплавцем, і регулярно плавав на своєму човні навколо затоки Чесапек і вздовж східного узбережжя від Бостона до Маямі. До 1962 року Анфінсен розвинув ідею, яку він назвав "термодинамічної гіпотезою" згортання білка, яка була покликана пояснити нативну конформацію амінокислотних структур. Він припустив, що вихідні або природні конформації виходять тому, що ця форма є термодинамічно найбільш стабільною у внутрішньоклітинній середовищі. Тобто, молекула білка приймає цю форму в результаті обмеження пептидних зв'язків і змін форми іншими хімічними і фізичними властивостями амінокислот. Щоб перевірити цю гіпотезу, Анфінсен денатурованого ферменту рибонуклеази в екстремальних хімічних умовах і зазначив, що амінокислотна структура ферменту спонтанно згортається назад у свою початкову форму, коли він помістив ензим в початкові умови.

Родерік Маккінон (1956 -) - американський біохімік і кристалограф. Всі роки він досліджував проблеми, пов'язані з функціонуванням калієвого іонного каналу. Маккінон зрозумів, що для вирішення питання про механізм дії калієвого каналу йому потрібно вивчити способи кристалізації білків і метод їх рентгеноструктурного аналізу, і тільки тоді можна отримати інформацію про просторову будову протеїну калієвого каналу. У 1998 зміг закристалізованими протеїн, який є калієвим іонним каналом (KcsA K⁺ канал) бактерії *Streptomyces lividans*, що дало йому можливість встановити (методом рентгеноструктурного аналізу) його детальну тривимірну структуру. Цей білок складається з 4 субодиниць, що мають альфа-спіральну будову, з порожниною в центрі, через яку і переноситься катіон калію.

Пітер Егер (1949 - ...) - американський біолог, медик, професор.

Роджер Девід Корнберг (1947 - ...) – американський біохімік.

Значний внесок у розвиток біологічної науки зробили українські вчені. Зокрема, академік АН УРСР *В.О. Беліцер*, якому належать наукові розробки в галузі біохімії окисних реакцій, хімії білків, один із фундаторів учення про окиснення фосфорилування; академік НАН України *М. Ф. Гулий*, який вивчав проблеми збалансованого харчування й вуглеводного обміну в м'язах, досліджував зв'язок між обміном пуринів і злоякісним ростом, питання регуляції біосинтезу білків і ліпідів, зробив фундаментальний внесок до сучасного розуміння метаболічних перетворень одновуглецевих сполук у гетеротрофних організмів; він безпосередньо причетний до зародження вітзняної молекулярної біології та імунохімії.

І.Я. Горбачевський вперше синтезував сечову кислоту, відкрив фермент ксантиноксидазу. Член-кореспондент *Г.В. Донченко* відомий своїми досягненнями у галузі біохімії вітамінів і коферментів, у пошуку шляхів регуляції низькомолекулярними біологічно активними сполуками внутрішньоклітинного

метаболізму в організмі людини і тварин у нормі та при різних патологіях, вперше виділив і схарактеризував специфічні білки, що акцептують ретинол, токоферол, тіамін і нікотинамідні коферменти у спеціалізованих клітинних структурах, Академік НАН та АМН України *С.В. Комісаренко* розробляє механізми молекулярної імунології; члену-кореспонденту АМН України *Ю.І. Губському* належать наукові розробки в галузі ксенобіохімії - напрямі досліджень перетворення та молекулярних механізмів фізіологічних ефектів чужорідних речовин, молекулярної фармакології.

Сучасна біохімія приділяє особливу увагу вивченню білків, які є матеріальною основою життя (гормонів, антитіл та інших), вивченню обміну азотистих сполук, вуглеводів, жирів та ліпідів, вітамінів, мінеральних речовин (зокрема, мікроелементів); дослідженню впливу на процеси обміну деяких речовин, що стимулюють ріст, антибіотиків тощо. Докладно вивчаються біохімічні особливості нервової тканини, м'язів, печінки та інших органів та систем організму. Узагальнення біохімії допомагають висвітлити еволюцію органічного світу й питання про виникнення життя на Землі. Досягнення біохімії використовуються у медицині (клінічна біохімія), сільському господарстві (зоотехнічна біохімія і агрбіохімія) та в харчовій і хіміко-фармацевтичній промисловості (технічна біохімія).

До початку 19 століття існувала загальна впевненість, що життя не підлягає фізичним і хімічним законам, притаманним неживій природі. Вважалося, що лише живі організми здатні виробляти молекули, характерні для них. Лише в 1828 році Фрідріх Велер опублікував роботу про синтез сечовини, здійснений в лабораторних умовах, довівши, що органічні сполуки можуть бути створені штучно^{[1][2]}. Це відкриття завдало серйозної поразки вченим-віталістам, що заперечували таку можливість.

На той час вже існував фактичний матеріал для первинних біохімічних узагальнень, котрий нагромаджувався в зв'язку з практичною діяльністю людей, спрямованою на виготовлення їжі та вина, одержання пряжі з рослин, очистку шкіри від шерсті за допомогою мікробів, на вивчення складу і властивостей сечі та інших виділень здорової і хворої людини. Після робіт Велера поступово почали встановлюватися такі наукові поняття, як дихання, бродиння, ферментація, фотосинтез. Вивчення хімічного складу і властивостей сполук, виділених з тварин і рослин, стає предметом органічної хімії (хімії органічних сполук).

Початок біохімії також ознаменувався відкриттям першого ферменту, діастази (зараз відомого як амілаза) в 1833 році Ансельмом Паєном. Труднощі, пов'язані з одержанням ферментів з тканин і клітин, використовувались прихильниками віталізму для твердження про неможливість вивчення клітинних ферментів поза живими істотами. Це твердження було спростоване російською лікаркою М. Манассеїною (1871 — 1872), яка запропонувала можливість спостерігати спиртове бродиння в екстрактах розтертих (тобто позбавлених структурної цілісності) дріжджів. У 1896 році ця можливість була підтверджена німецьким вченим Едуардом Бухнером, який зумів експериментально спостерігати цей процес^[3].

До того часу ця галузь досліджень була відома як фізіологічна хімія. Після цього часу біохімія швидко розвивалася, особливо починаючи з середини 20 століття, перш за все завдяки розробці нових методів, таких як хроматографія, рентгеноструктурний аналіз, ЯМР-спектроскопія, радіоізотопне мічення, електронна та оптична мікроскопія та, нарешті, молекулярна динаміка й інші методи обчислювальної біології. Ці методи дозволили відкриття і детальний аналіз багатьох молекул і метаболічних шляхів клітини, таких як гліколіз і цикл Кребса.

Іншою важливою історичною подією в розвитку біохімії стало відкриття генів та їх роль в передачі інформації в клітині. Це відкриття заклало можливість виникнення не тільки генетики, але й її міждисциплінарної галузі з біохімією, молекулярної біології. В 1950-х роках Джеймс Ватсон, Френсіс Крік, Розалінда Франклін і Моріс Вілкінс зуміли розшифрувати структуру ДНК та запропонували її зв'язок із генетичною передачею інформації в клітині. Також в 1950-х роках Джордж Відль і Едвард Татум довели, що один ген відповідає за синтез одного білка. Із розробкою методів аналізу ДНК, таких як генетичний фінгерпринтінг, в 1988 році Колін Пітчфорд став першою людиною, звинуваченою у вбивстві за допомогою свідoctва на основі ДНК, що стало першим великим успіхом біохімічної судмедекспертизи. В 200-х роках Андрю Файр і Крег Мелло показали роль РНК-інтерференції (RNAi), в придушенні експресії генів.

медична біохімія фокусується переважно на біохімії людини та відхиленнях біохімічних процесів від норми, зокрема в результаті хвороб.

З давніх часів людство використовувало біохімічні процеси у таких виробництвах як сироваріння, випікання хліба, винарство, обробка шкіри і т. д. Авиценна (980-1037) - розробив першу хімічну класифікацію речовин, вживаних в медицині, і виклав її в труді «Канон лікарської науки».

Середні віки, період «алхімії»- це спроби створення хімічним шляхом «панацеї» від всіх хвороб.

16-17 вв. - з'явився особливий напрям «ятрохимия» від греч. «ятрос» - лікар). Німецький врач-ятрохімік Парацельс видвинув прогресивне на ті часи припущення про тісний зв'язок хімії і медицини.

Ван-Гель-Монт висказався про наявність в живих організмах чинників, що беруть участь в різних хімічних процесах.

17-18 вв. - німецький хімік і врач Шталь сформулював теорію горючого початку - теорію «флогистона»: ніби в процесі горіння з горючої речовини виділяється особлива невагома речовина - флогистон. Ці метафізичні переконання були спростовані роботами Ломоносова і Лавуазьє, які відкрили закони збереження маси. Лавуазьє показав, що при горінні, також як і при диханні поглинається O_2 і виділяється CO_2 .

До кінця 18 в. бил накопичений великий практичний матеріал і виділено безліч органічних сполук рослинного і тваринного походження. Роботи Реомюра і Спалланцоні поклали почало вивченню ферментів травних соків.

1814 р. - російський учений Кирхгофф описав осахаривание крохмалю під дією ферменту амилази. Либих (1839) з'ясував, що головні компоненти тварин і рослин - це білки, жири, вуглеводи.

Бертло (1854) - провів синтез жирів; Бутлеров (1861) - синтез вуглеводів.

Накопичення великого числа відомостей про хімічний склад тварин і рослин, хімічні перетворення, які в них відбуваються, привело до систематизації даних, що вже є в учбовому керівництві Лібиха - в Європі, Ходнева - в Росії. Повсюдно в медичних інститутах відкривалися відповідні кафедри.

Таким чином, в кінці 19 в., з'явилася нова галузь хімії - біологічна хімія, т. е. хімія життя, хімія життєвих процесів. При цьому: були закладені головні напрями біохімії; відкриті основні класи з'єднань, що містяться в живих організмах; були виділені білки з багатьох тварин і рослинних організмів; вивчення продуктів гідролізу білків привело до відкриття амінокислот (АК).

Відкриття швейцарським ученим Мишером в 1869 р. ДНК привело до вивчення нуклеїнових кислот (НК). Були поставлені перші дослідження по взаємопревращенню жирів, білків, вуглеводів. Виникло вчення про вітаміни (Лунин, Ейкман, Функ і інші), про ферменти (Манасейна, Павле), гормони (Бернар).

У 20 в. біохімія досягла справжнього розквіту: Фишером була обгрунтована пептидна теорія будови білків; Кнопом, Ленінджером - окислення і біосинтез жирних кислот; Кребсом, Мейергофом - створені схеми біохімічних перетворень вуглеводів і освіти АТФ. До середини 20-го сторіччя були закладені серйозні основи до розвитку таких напрямів як біоенергетика, генна інженерія, молекулярна біологія і інш. Досягнення біохімії широко застосовуються в медицині, фармації, народному господарстві.

сучасна біохімія та її

відгалуження

— молекулярна біологія та біотехнологія

—

всєвбільшій мірі стають основою

теоретичної медицини, впливаючи на напрямки розвитку й інших медико-біологічних наук,

зокрема фізіології, морфології, імунології, мікробіології, вірусології, екології тощ

Кафедра біохімії ЛНМУ заснована у 1894 р. при медичному факультеті Львівського Університету професором Владиславом Неміловичем (1863-1904), який у 1891 році на запрошення Львівського університету приїхав з Відня працювати доцентом з фармакогнозії і одночасно читав лекції з хімії. З 1906 по 1919 рр. кафедрою завідував професор Станіслав Людвіг Філіп Бондзінський (1862-1929), який розгорнув велику педагогічну і наукову діяльність. Темою наукової роботи кафедри були так звані оксипротейнові кислоти – продукти білкового характеру, які в невеликій кількості виділяються з сечею, а також дослідження жовчних пігментів і продуктів їх обміну.

З 1922 року кафедрою завідував професор Яків Парнас (1884-1949). Під його керівництвом було вивчено ряд актуальних питань біохімії, а саме, особливості метаболізму глікогену, взаємозв'язок процесів гліколізу і спиртового

бродіння, зв'язки між реакціями гліколізу та іншими ферментативними перетвореннями в м'язах. Були досліджені процеси анаеробного обміну вуглеводів, який у сучасній біохімічній літературі названо теорією Ембдена-Мейєргофа-Парнаса. Під його керівництвом кафедра активно включилась у вивчення процесів обміну аденолової кислоти в м'язах та її роль в утворенні аміаку, проводились дослідження обміну похідних пурину та особливостей їх метаболізму при діабеті, особливостей метаболізму стереоізомерних молочних кислот в організмі та інше. Я. Парнас вперше у світі застосував радіоактивні ізотопи в біохімічних дослідженнях. На кафедрі були створені біохімічна лабораторія і бібліотека. „Школа професора Парнаса” стала всесвітньо відомою, а Львівський інститут медичної хімії займав одне з перших місць серед ведучих світових центрів біохімії.

У 1944 році завідувачем кафедри став професор Богдан Собчук (1909-1974). Основні напрями наукової роботи кафедри під його керівництвом – обмін вуглеводів у злоякісних пухлинах та дія оксиду вуглецю (II) на гемові білки, а також вивчення біохімічних процесів при різних патологіях організму людини.

З 1974 року кафедрою керував професор Михайло Шлемкевич (1928-1998). Під його керівництвом на кафедрі біохімії у тісній співпраці з кафедрою онкології вивчали індивідуальну чутливість ракових пухлин шлунка людини при застосуванні хіміотерапії; досліджували механізми розвитку їх резистентності при цьому; вивчали особливості нуклеїнового і вуглеводного обмінів у злоякісних клітинах. У дослідженнях були використані фармацевтичні препарати, мічені радіоактивними ізотопами. На кафедрі проводились також експерименти з метою вивчення змін у вуглеводному та нуклеїновому обміні при отруєнні чадним газом, були запропоновані нові методи вивчення монооксиду вуглецю в повітрі, карбоксигемоглобіну в крові.

З 1995 по 1998 роки кафедрою очолював професор Михайло Тимочко (1935-1998). Основними напрямами робіт, що здійснювались під його керівництвом, були вивчення впливу шкідливих екологічних факторів на функції органів травної системи, дослідження ролі енергетичного обміну в патогенезі хронічних захворювань печінки, серцево-судинної системи, визначення ступеня ризику в абдомінальній та ендокринній хірургії, визначення рівня інтоксикації у онкологічних хворих, вивчення процесів пер оксидного окиснення ліпідів та стану антиоксидантної системи в експерименті та клініці.

З 1998 року кафедрою завідує професор Олександр Склярів. На кафедрі проводяться дослідження по вивченню впливу стресу на цитопротективні та ульцерогенні механізми слизової оболонки органів травної системи, метаболічні та іонно-транспортні процеси, вплив екзоєкологічних факторів на ендоекологічний стан внутрішнього середовища, дослідження ролі прозапальних систем організму (ЦОГ-2/ПГ, 5-ЛОГ/ЛТ, iNOS/NO) у патогенезі захворювань травного тракту (виразкова хвороба шлунка, ульцерогенний коліт, гострий панкреатит, тощо) та їх взаємозв'язок із процесами ліпопероксидації у клітинах. Особливим напрямом досліджень є вивчення молекулярних механізмів розвитку метаболічних змін у травній системі за умов експериментального діабету та пошук шляхів їх корекції. На кафедрі продовжується вивчення

впливу антиоксидантних вітамінів аскорбінової кислоти, токоферолу та коротколанцюгових пептидів, зокрема мет- і лей-енкефалінів та тимогексину на процеси цитопротекції та ульцерогенезу у слизовій оболонці шлунка та товстої кишки.

. Ферменти: визначення; властивості ферментів як білків та біологічних каталізаторів.

Окислювальне декарбоксілювання пірувату. Ферменти, коферменти та послідовність реакцій в мультиферментному комплексі.

Окислювальне декарбоксілювання пірувату є одним із етапів аеробного окислення глюкози

У результаті *окислювального декарбоксілювання піровиноградної кислоти* утворюється ацетилкоензим А — основний субстрат окислення в циклі трикарбонових кислот — та відновлена форма НАД⁺.

Сумарне рівняння окислювального декарбоксілювання пірувату:



Окислювальне декарбоксілювання пірувату каталізується *піруватдегідрогеназним*

комплексом — мультиферментною системою, яка в клітинах еукаріотів міститься в

мембранах мітохондрій, а у прокариотів — у цитоплазмі. До складу цього комплексу

входять три ферменти, що каталізують три послідовні стадії перетворення пірувату

на ацетил-КоА: *піруватдегідрогеназа*, *дигідроліпоїлацетилтрансфераза*, *дигідро-*

ліпоїлдегідрогеназа та п'ять коферментів і простетичних груп: тіаміндифосфат (ТДФ), коензим А (КоА), ліпоєва кислота (ЛК), НАД⁺, ФАД.

піруватдегідрогеназний комплекс, виділений із мітохондрій та *E. Coli*. Зокрема, *піруватдегідрогеназний комплекс E. Coli*, що має м.м. 4,0 10⁶, складається з 24 молекул ферментного білка *піруватдегідрогенази* (м.м. — 90 кД; із кожною молекулою білка зв'язаний

тіаміндифосфат — ТДФ), молекули *дигідроліпоїлтрансферази* (яка складається з 24 протомерів — окремих поліпептидних ланцюгів із м.м. 36 кД; кожен ланцюг містить залишок ліпоєвої кислоти) та 12 молекул *дигідроліпоїлдегідрогенази* (м.м. — 55 кД; кожна молекула сполучена з ФАД).

Ферментативні стадії утворення ацетил-КоА з пірувату.

Стадія I — каталізується *піруватдегідрогеназою* (E1), коферментом якої є ТДФ.

На цій стадії відбувається взаємодія пірувату з C-2 тіазольного кільця молекули тіаміну;

в результаті реакції утворюється зв'язаний із ферментом гідроксиетильний похідний

тіаміндифосфату

:

Стадія II — каталізується центральним ферментом комплексу *дигідроліпоїлацетилтрансферазою* (E2), яка переносить гідроксиетильну групу від ТДФ(E1) на простетичну групу ферменту E2, що є окисленою формою ліпоєвої кислоти (ЛК); в результаті реакції утворюється ацетилтіоефір відновлених ліпоїльних груп ферменту E2, що містить макроергічний зв'язок:

Стадія III — *дигідроліпоїлацетилтрансфераза* переносить ацетильну групу від відновленої ліпоєвої кислоти на коензим А:

Стадія IV — окислення відновленої форми ферменту E2 ФАД-залежною *дигідроліпоїлдегідрогеназою* (E3):

Стадія V — перенесення атомів водню від відновленої ФАД-групи *дигідроліпоїлдегідрогенази* на НАД⁺ з утворенням НАДН:

Відновлений НАДН, що утворюється в результаті окислювального декарбоксілювання пірувату, в аеробних умовах окислюється в мітохондріальному окислюється в мітохондріальному в електротранспортному ланцюзі з генерацією шести (2×3) молекул АТФ.

Активність піруватдегідрогеназного комплексу регулюється двома способами. По-перше, продукти реакції – ацетил-КоА і НАДН⁺ – є алостеричними інгібіторами комплексу. Коли окиснення ацетил-КоА в циклі лимонної кислоти відстає від утворення його з пірувату чи жирних кислот, активність піруватдегідрогеназного комплексу гальмується. Такий самий ефект має місце при накопиченні НАДН⁺ внаслідок перевантаження дихального ланцюга. Активує комплекс фруктозо-1,6-дифосфат – проміжний продукт гліколізу. Алостеричні ефекти проявляються дуже швидко. Другий механізм регуляції (повільніший) – це перехід від активної до неактивної форми ензиму внаслідок фосфорилювання та дефосфорилювання.

Фосфорильована форма піруватдегідрогенази неактивна, а нефосфорильована – активна. Реакцію фосфорилювання ензиму під дією АТФ каталізує *кіназа піруватдегідрогенази*, яка активується при високому рівні НАДН⁺ і АТФ. Отже, за таких умов піруватдегідрогеназний комплекс виключається. Протилежний процес активації піруватдегідрогенази шляхом дефосфорилювання каталізує *фосфатаза*, яку активують іони Ca²⁺. Рівень їх у

клітині завжди зростає при збільшенні потреби в АТФ. Кіназа та фосфатаза входять до складу піруватдегідрогеназного мультиензимного комплексу

Гормони задньої частки гіпофіза. Вазопресин та окситоцин: будова, біологічні функції. Причини розвитку та прояви нецукрового діабету. Гормони епіфізу. Роль печінки в обміні жовчних пігментів. Патобіохімія жовтяниць; типи жовтяниць; спадкові (ферментні) жовтяниці. Біохімічна діагностика жовтяниць.

Якісна реакція на фенілпіровиноградну кислоту (проба Фелінга). Описати принцип методу. Пояснити клініко-діагностичне значення визначення фенілпірувату в сечі?