

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ**

БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ

**Навчально-методичний посібник
для студентів стоматологічного факультету
(другий магістерський рівень)**

(частина 1)

ЛЬВІВ 2022

БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ. Навчально-методичний посібник для студентів стоматологічного факультету (другий магістерський рівень):

ас. Білецька Л.П., доц. Бондарчук Т.І., ас. Мазур О.Є., доц. Макаренко Т.М., доц. Федевич Ю.М.

Рецензенти:

Воробець З.Д. – д.б.н., професор, завідувач кафедри біології, паразитології та генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Музиченко В.О. - д.фарм.н., професор кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Посібник розроблений згідно програми дисципліни «Біологічна хімія» (2022 р) для спеціальності 221 "Стоматологія" галузі знань 22 «Охорона здоров'я» у відповідності з освітньо-кваліфікаційними характеристиками та освітньо-професійними програмами підготовки фахівців відповідно до Стандарту вищої освіти України (другий магістерський рівень).

ВСТУП

Біологічна хімія належить до фундаментальних медичних дисциплін, вона базується на вивченні студентами медичної біології, біофізики, медичної хімії, морфологічних дисциплін і закладає основи вивчення студентами молекулярної біології, генетики, фізіології, патології, загальної та молекулярної фармакології, токсикології та пропедевтики стоматологічних дисциплін, що передбачає інтеграцію викладання з цими дисциплінами та формування умінь застосовувати знання з біологічної хімії, насамперед біохімічних процесів, які мають місце в організмі здорової та хворої людини, в процесі подальшого навчання і професійної діяльності.

Посібник розроблений згідно навчальної програми дисципліни «Біологічна хімія» (2022) для спеціальності 221 "Стоматологія" галузі знань 22 «Охорона здоров'я» у відповідності з освітньо-кваліфікаційними характеристиками та освітньо-професійними програмами підготовки фахівців відповідно до Стандарту вищої освіти України (другий магістерський рівень).

Вивчення біологічної хімії здійснюється впродовж III – IV семестрів 2-ого року навчання. На вивчення біологічної хімії як навчальної дисципліни виділено 5 кредитів (150 год, з них: лекцій – 16 год, практичних занять – 59 год, самостійна робота студентів – 75 год). Видами навчальної діяльності є лекції, практичні заняття та самостійна робота студентів. Практичні заняття за методикою їх організації є лабораторними, вони передбачають контроль засвоєння визначеного програмою навчального матеріалу; дослідження з виявлення певних класів біоорганічних сполук за властивостями їх функціональних груп; проведення якісних реакцій та оцінку показників при лабораторному дослідженні розчинів; дослідження клініко-біохімічних показників проміжних інтермедіатів і кінцевих продуктів обміну в основних рідинах організму в нормі та за умов розвитку патологічних процесів; вирішення ситуаційних задач (оцінка клініко-біохімічних показників, що характеризують функції та параметри гомеостазу, встановлення механізмів регуляції метаболічних процесів тощо), що мають експериментальне або клініко-біохімічне спрямування.

Кінцеві цілі вивчення навчальної дисципліни «Біологічна хімія» полягають у тому, що студент в своїй майбутній професійній діяльності повинен вміти:

➤ Аналізувати відповідність структури біоорганічних сполук фізіологічним функціям, які вони виконують в організмі людини. Аналізувати реакційну здатність вуглеводів, ліпідів, амінокислот, що забезпечує їх функціональні властивості та метаболічні перетворення в організмі, інтерпретувати особливості будови та перетворень біоорганічних сполук в організмі як основи їх фармакологічної дії в якості лікарських засобів.

➤ Інтерпретувати особливості фізіологічного стану організму та розвитку патологічних процесів на основі лабораторних досліджень. Інтерпретувати біохімічні механізми виникнення патологічних процесів в організмі людини та принципи їх корекції.

➤ Пояснювати основні механізми біохімічної дії та принципи спрямованого застосування різних класів фармакологічних засобів.

➤ Пояснювати біохімічні та молекулярні основи фізіологічних функцій

клітин, органів і систем організму людини. Аналізувати функціонування ферментативних процесів, що відбуваються в мембранах і органелах для інтеграції обміну речовин в індивідуальних клітинах.

➤ Класифікувати результати біохімічних досліджень та зміни біохімічних показників, що застосовуються для діагностики найпоширеніших хвороб людини, зокрема стоматологічних.

➤ Інтерпретувати значення біохімічних процесів обміну речовин та його регуляції в забезпеченні функціонування окремих органів і тканин, зокрема тканин зуба.

Критерії оцінювання знань студентів на практичному занятті

Оцінку «відмінно» одержує студент, який дає правильні відповіді на 19-20 тестів з 20; логічно, грамотно, вичерпно і детально відповідає на теоретичні питання контрольної письмової роботи, наводить без помилок хімічні перетворення, висвітлює особливості метаболічних процесів в нормі та патології, характеризує регуляторні механізми метаболізму.

Оцінку «добре» одержує студент, який дає правильні відповіді на 16-18 тестів з 20; логічно, грамотно, по суті дає відповіді на теоретичні питання, не робить суттєвих помилок. Опрацьовує матеріал винесений на самостійне вивчення.

Оцінку «задовільно» одержує студент, який дає правильні відповіді на 14-15 тестів з 20; без деталізації правильно відповідає на поставлені теоретичні питання, допускає неточності, робить помилки у визначеннях, при цьому порушена логіка та послідовність викладення матеріалу. Недостатньо якісно опрацьовано матеріал, винесений на самостійне вивчення. Оформляє протокол практичної роботи згідно вимог.

Оцінку «незадовільно» одержує студент, який дає правильні відповіді менше, ніж на 14 тестів з 20; допускає суттєві помилки чи не відповідає на поставлені теоретичні питання, відсутній протокол практичної роботи, відсутня самопідготовка до заняття.

Студент допускається до заліку за умови виконання всіх вимог навчальної програми і якщо за поточне оцінювання та за контроль засвоєння розділів (16 занять) середнє арифметичне його поточних оцінок становить не менше 3,0 балів.

Історичний нарис та напрямки наукової діяльності кафедри біохімії

Біохімія як наука виникла на основі розвитку органічної хімії, фізіології та медицини. Вона вивчає хімічні процеси, що відбуваються в живому організмі та відрізняють його від неживого. Живі організми характеризуються наявністю структур, що мають складну високо впорядковану будову й здатні до розмноження та обміну речовин із зовнішнім середовищем.

В історії розвитку біохімії можна виділити 4 періоди:

1. Період практичного використання біохімічних процесів для виготовлення їжі, одягу, предметів домашнього вжитку (з давніх часів до XV ст).
2. Нагромадження біохімічних знань (XV ст. до другої половини XIX ст).
3. Виділення біохімії як самостійної науки (друга половина XIX ст. - початок XX ст).
4. Сучасний період, який характеризується вивченням життєвих процесів на молекулярному та надмолекулярному рівнях.

Понад 100 років минуло з часу створення кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Наукова робота кафедри біохімії була започаткована у 1894 році професором В. Неміловичем (1863 – 1904), який став першим завідувачем кафедри.

З 1906 по 1919 рр. кафедрою завідує професор С. Бондзінський. Основним напрямком наукового дослідження кафедри під керівництвом проф. С.Бондзінського були так звані оксипротейнові кислоти – продукти білкового обміну, які в невеликій кількості виділяються з сечею. У цей період колектив кафедри займався дослідженням жовчних пігментів і продуктів їх обміну, визначав склад фосфору в кістках зубів, досліджувався обмін холестеролу в організмі, вплив алкоголю на метаболічні процеси, вивчався склад жирів молока, обмін кофеїну та теоброміну в організмі людини. Співробітниками кафедри було синтезовано і проведено клінічні дослідження препарату „танальбіну”, а також ацетилсаліцилової кислоти та її ефірів. Професор С.Бондзінський є автором близько 30 наукових робіт.

З 1922 по 1941 рік кафедрою біохімії завідував всесвітньо відомий вчений академік АН СРСР Якуб Оскарович Парнас. Заслуги Якуба Парнаса полягають у розробці проблеми анаеробного розпаду вуглеводів, які загальноновизнані та відомі у біохімічній літературі як теорія Ембдена-Мейергофа-Парнаса або „схема гліколізу ЕМП”. Я.Парнас один з перших у світі використав радіоізотопний метод у біохімічних дослідженнях. Надзвичайне значення мало встановлення Я. Парнасом того факту, що більш високофосфорилвані похідні аденілової кислоти, у вигляді яких вона знаходиться в м'язових волокнах (і в еритроцитах), а саме АТФ і АДФ, на відміну від самої аденілової кислоти не підлягають ферментативному дезамінуванню в клітинах.

Я. Парнасом і його учнями були вивчені біологічні та хімічні властивості м'язової аденілової кислоти та її похідних, запропонований біологічний метод їх кількісного визначення. Я. Парнас був організатором і науковим керівником хіміко-фармацевтичного інституту Львівського університету, а також діючого і зараз Львівського фармацевтичного заводу, деканом медичного та хіміко-фармацевтичного факультетів, директором Львівського медичного інституту. У Львові він згуртував великий колектив молодих талановитих учнів, у результаті дослідницької роботи якого Львівський інститут медичної хімії займав одне з провідних місць серед світових центрів біохімії. Колективом було видано понад 300 наукових праць. Я. Парнас є автором близько 170 наукових робіт, в тому числі 5 підручників.

З 1944 по 1973 рр. кафедрою керував професор Богдан Антонович Собчук. Свою наукову діяльність він почав під керівництвом Я. Парнаса, досліджуючи обмін

вуглеводів в тканині м'язів і дріжджах. Колективом кафедри під керівництвом Б.А. Собчука проводилися дослідження особливостей обміну вуглеводів у раковій клітині (ефект Кребтрі), а також синтез та вивчення специфічної дії на пухлини ксантоптерину і побічних продуктів цього синтезу – йодоптерину та порфіроптерину; проводилося дослідження обміну йоду та функції щитоподібної залози. Було розроблено та впроваджено в клініку новий метод визначення йоду. Досліджувався вплив токсичної дії оксиду вуглецю (чадного газу) на гемоглобін і міоглобін. Б.А. Собчук є автором близько 70 наукових робіт.

З 1974 по 1995 рр. кафедрою завідував проф. Михайло Петрович Шлемкевич. Під його керівництвом на кафедрі біохімії вивчали проблему ендемічного зобу на біохімічному та гістологічному рівнях. У тісній співпраці з кафедрою онкології вивчався механізм та індивідуальна чутливість резистентних ракових пухлин шлунка людини при застосуванні хіміотерапії, зокрема 5-фторурацилу, ним був виявлений ефект потенціювання протипухлинної активності вище згаданої сполуки на тлі введення аскорбінової кислоти. Професор Шлемкевич є автором близько 80 наукових і навчально-методичних праць.

З 1995 по 1998 рр. кафедрою завідував академік УАННП, професор Михайло Федорович Тимочко. Основним напрямком наукових досліджень у цей період було вивчення фундаментальних основ формування адаптаційно-компенсаторних процесів за умов різних експериментальних впливів, характеру змін кисеньзалежних реакцій і метаболічних основ підтримання кисневого гомеостазу при різних функціональних станах, а також вирішення широкого кола питань практичної медицини. Досліджувалася роль енергетичного обміну в патогенезі хронічних захворювань печінки, серцево-судинної системи, проводилося визначення ступеня ризику в абдомінальній, ендокринній та серцево-судинній хірургії, рівня інтоксикації у онкологічних хворих. Професор М. Тимочко є співавтором пріоритетного відкриття, зареєстрованого Міжнародною інформаційною інтелектуальною палатою реєстрації нововведень (1997р.) “Механізм життєзабезпечення високорезистентних до гіпоксії індивідів в експериментальних умовах”. М.Ф. Тимочко є автором близько 450 наукових робіт.

З 1998 по 2021 рр. кафедрою завідував академік УАН, професор Склярів О.Я. На кафедрі проводились 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. На кафедрі вивчались механізми впливу антиоксидантних вітамінів аскорбінової кислоти, токоферолу та коротколанцюгових пептидів (мет- і лей-енкефалінів та тимогексину), похідних 4-тіазолідинонів, 1,4-нафтохінону на процеси цитопротекції та ульцерогенезу у слизових оболонках органів травлення. Професор Склярів О.Я. автор близько 500 наукових робіт, а також навчальних посібників і підручників. За багаторічну науково-педагогічну роботу та значний внесок у розвиток практичної медицини двічі нагороджений грамотою МОЗ України, подякою департаменту охорони здоров'я Львівської облдержадміністрації, подякою мера м. Львова. Соросівський доцент (1997); академік Української академії наук (2004); заслужений професор ЛНМУ (2012); член Польської академії наук, кількох Європейських наукових асоціацій. Кафедра тісно співпрацювала з кафедрою клінічної аналітики Люблінського медичного університету (Польща). У рамках співпраці проведено 8 міжнародних Львівсько - Люблінських конференцій з

експериментальної та клінічної біохімії. За успішну реалізацію україно-польських наукових проектів професор Склярів О.Я. нагороджений медаллю Люблінського медичного університету та медаллю мера міста Любліна.

З 2021 року кафедру біохімії очолює к.мед.н., д.б.н. професор Кобилінська Леся Іванівна. Предметом її досліджень є доставка протипухлинних ліків за допомогою наночастинок і полімерних нанорозмірних носіїв, їхня токсичність і метаболічний вплив. Під керівництвом проф. Кобилінської Л. І. кафедра біохімії проводить дослідження системних біохімічних змін викликаних впливом Covid-19 на організм людини у пацієнтів групи високого ризику, які мають найпоширеніші метаболічні порушення (цукровий діабет II типу), серцево-судинні захворювання, ожиріння тощо, при інфікуванні SARS-CoV-2.

Пріоритетом проф. Кобилінської Л. І. є навчальний процес. Кафедра зосереджується на медичній біохімії, ролі біохімічних процесів при різних метаболічних станах людини для пояснення складних порушень метаболізму при серцево-судинних і нейро-дегенеративних захворюваннях, які на сьогодні є глобальними проблемами громадського здоров'я. Поряд із науковою діяльністю завідувачка значну увагу приділяє науковій і виховній роботі зі студентами.

Професор Кобилінська Л. І. є автором 170 наукових праць з різних напрямів біохімії, серед яких підручник «Клінічна біохімія»; посібники «Практикум з біологічної хімії», «Біохімічний склад рідин організму та їх клініко-діагностичне значення», «Біохімічні показники в нормі і при патології», «Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі», «Практикум з клінічної біохімії»; монографії «Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних умовах», «Багатофункціональні наноматеріали для біології і медицини: молекулярний дизайн, синтез і застосування», «Протипухлинні перспективи сірковмісних гетероциклів», «Biomedical Nanomaterials. Design, Imaging, Applications, and Environmental Impacts».

**Тематичний план практичних занять з дисципліни «Біологічна хімія»
на I семестр**

Тема	Годин
Тема №1. Біологічна хімія як наука, об'єкти вивчення та завдання біохімії, методи біохімічних досліджень.	2
Тема № 2. Дослідження фізико-хімічних властивостей і будови білків-ферментів. Механізм дії та кінетика ферментативного каталізу.	2
Тема № 3. Регуляція ферментативних процесів. Медична ензимологія.	2
Тема № 4. Роль водо- та жиророзчинних вітамінів у метаболізмі живих організмів. Дослідження ролі кофакторів та коферментних вітамінів.	3
Тема №. 5 Основні закономірності обміну речовин. Дослідження функціонування, регуляції та енергетичної вартості циклу трикарбонових кислот.	2
Тема № 6. Молекулярні основи біоенергетики	2
Тема № 7. Дослідження анаеробного окиснення глюкози.	2
Тема № 8. Дослідження аеробного окиснення глюкози та альтернативних шляхів обміну моносахаридів.	2
Тема № 9. Дослідження катаболізму та біосинтезу глікогену. Регуляція обміну глікогену. Біосинтез глюкози – глюконеогенез.	2
Тема № 10. Дослідження механізмів метаболічної та гормональної регуляції обміну вуглеводів. Цукровий діабет.	2
Тема № 11. Дослідження обміну триацилгліцеролів і складних ліпідів. Ліполіз та його регуляція.	2
Тема № 12. Бета-окиснення та біосинтез жирних кислот. Обмін кетонових тіл.	2
Тема № 13. Дослідження біосинтезу та біотрансформації холестеролу. Патології ліпідного обміну.	2
Тема № 14. Загальні шляхи перетворень амінокислот у тканинах.	2
Тема № 15. Дослідження процесів детоксикації аміаку та біосинтезу сечовини. Синтез глутатіону та креатину.	2
Тема № 16. Дослідження спеціалізованих шляхів обміну амінокислот у тканинах.	2
<i>Усього годин</i>	33

Завдання для самостійної роботи студентів на I семестр

№ з/п	Тема	К-кість год
1.	Історія біохімії; розвиток біохімічних досліджень в Україні.	2
2.	Зв'язок біохімії з іншими біомедичними науками. Медична біохімія. Клінічна біохімія. Біохімічна лабораторна діагностика.	1
3.	Структурно-функціональні компоненти клітин, їх біохімічні функції. Класи біомолекул. Їх ієрархія та походження.	2
4.	Внесок вчених кафедри біохімії Львівського національного медичного університету в розвиток біологічної хімії.	1
5.	Принципи забору та збереження матеріалу для лабораторних досліджень. Помилки при проведенні досліджень.	2
6.	Ферменти слини: їх специфічність і роль.	2
7.	Рівні структурної організації ферментів. Мультиферментні комплекси, ферментативні ансамблі, поліфункціональні ферменти, їх переваги.	1
8.	Принципи та методи виявлення ферментів у біооб'єктах. Одиниці виміру активності та кількості ферментів.	2
9.	Вітаміни, як незамінні біологічно-активні компоненти, що необхідні для організму людини. Історія відкриття вітамінів. Розвиток вітамінології в Україні.	3
10.	Причини екзо- та ендогенних гіпо- та авітамінозів.	1
11.	Застосування водо- та жиророзчинних вітамінів у стоматологічній практиці.	1
12.	Провітаміни, антивітаміни. Механізм дії та застосування в практичній медицині.	2
13.	Вітаміноподібні речовини, їх структура та роль.	2
14.	Методи вивчення обміну речовин.	1
15.	Внутрішньоклітинна локалізація метаболічних шляхів, компартментизація метаболічних процесів в клітині.	2
16.	Будова НАД ⁺ і НАДФ ⁺ . Їх значення у реакціях окиснення та відновлення. Будова ФАД і ФМН. Їх роль у реакціях окиснення та відновлення.	1
17.	Спадкові ензимопатії процесів травлення (недостатність дисахаридаз, порушення мембранного транспорту гексоз, всмоктування глюкози та галактози).	1
18.	Ефект Пастера.	0,5
19.	Глюкозо-аланіновий цикл.	0,5
20.	Пентозофосфатний шлях окиснення глюкози: схема реакцій процесу.	2
21.	Роль адреналіну, глюкагону та інсуліну в гормональній регуляції обміну глікогену в м'язах	2
22.	Характеристика нормо-, гіпер-, гіпоглікемії та глюкозурії, причини їх виникнення.	1
23.	Біологічні функції простих і складних ліпідів в організмі людини (запасна, енергетична, участь в терморегуляції, біосинтетична).	1
24.	Участь ліпідів у побудові та функціонуванні біологічних мембран клітин. Рідинно-мозаїчна модель біомембран.	1
25.	Порушення перетравлення ліпідів у травному тракті (стеаторея, її види).	1
26.	Ліпосоми, їх будова та вектори використання в медицині.	1
27.	Лізосомальні хвороби: причини виникнення, клініко-біохімічна характеристика.	1
28.	Патологічні процеси обміну ліпідів, які призводять до розвитку ожиріння.	1
29.	Порушення ліпідного обміну при цукровому діабеті.	1
30.	Механізм утворення та роль хлоридної кислоти. Кислотність шлункового соку та форми її вираження. Кількісні показники в нормі та патології за методом рН-метрії. Механізми стимуляції виділення хлоридної кислоти.	2
31.	Гниття білків у товстій кишці.	1
32.	Трансамінази. Локалізація трансаміназ в органах і тканинах. Клініко-діагностичне значення визначення активності трансаміназ.	1
33.	Генетичні дефекти ферментів (ензимопатії) синтезу сечовини.	1
34.	Роль тетрагідрофолату (Н ₄ -фолату) в перенесенні одновуглецевих фрагментів, інгібітори дигідрофолатредуктази як протипухлинні засоби.	2
35.	Участь коферментних форм вітаміну В ₁₂ у метаболізмі амінокислот.	1
36.	Клініко-біохімічне значення порушень обміну креатину та креатинфосфату.	1
	<i>Кількість годин самостійної роботи</i>	49

ЗАГАЛЬНІ ПРАВИЛА ТЕХНІКИ БЕЗПЕКИ ПРИ РОБОТІ СТУДЕНТІВ У НАВЧАЛЬНІЙ ХІМІЧНІЙ ЛАБОРАТОРІЇ

1. Перебуваючи у хімічній лабораторії, необхідно суворо дотримуватися загальних правил техніки безпеки, враховуючи, що будь-яке порушення може призвести до нещасного випадку.
2. У хімічній лабораторії слід працювати лише у медичних халатах і шапочках.
3. На робочому місці залишати тільки необхідні речі (книгу, зошити, ручки), всі інші речі (портфелі, сумки) зберігати у спеціально відведеному для цього місці, одяг у гардеробі.
4. Категорично забороняється виконувати у лабораторії роботи, не пов'язані із виконанням навчального практикуму.
5. Реактиви після їх використання необхідно ставити на відведене місце.
6. Роботи з концентрованими кислотами, лугами слід проводити обережно, під витяжною шафою, щоб виключити можливість їх потрапляння в очі, а також появу опіків і пошкодження одягу.
7. Бути обережним при роботі з електроприладами. Працювати тільки із заземленим обладнанням.
8. При запалюванні газу кран пальника відкривати поступово.
9. Для уникнення нещасних випадків не працювати з леткими і легкозаймистими речовинами поблизу запаленого пальника.
10. Користуватися горючими і токсичними речовинами (галогени, концентровані кислоти, луги, сірководень тощо), а також проводити досліди, які супроводжуються виділенням шкідливих парів, газів, дозволяється тільки у витяжній шафі.
11. При нагріванні речовин у пробірці не направляти її отвір у бік студента, який працює, або до себе.
12. Не можна залишати в лабораторії без нагляду ввімкнуті електроприлади, гарячі водяні бані, газові пальники, центрифуги тощо.
13. У випадку пожежі негайно погасити найближчі пальники і гасити вогонь, використовуючи вогнегасник, покривало, пісок.
14. При опіках:
 - сильними лугами: необхідно промити уражені ділянки тіла водою і накласти компрес, змочений 1 % розчином оцтової кислоти;
 - сильними кислотами: необхідно промити уражені ділянки тіла водою і накласти компрес, змочений 1 % розчином соди;
 - фенолом: розтерти побілілу від опіку ділянку до нормального стану шкіри, а потім промити водою і накласти пов'язку із гліцерином.
15. У разі потрапляння кислоти або лугу в очі необхідно промити їх великою кількістю води, а потім 2 % розчином соди або борної кислоти.
16. Не виливати в раковину вміст пробірок з концентрованими кислотами та лугами.
17. Не кидати папір, сірники, побитий посуд у водостічну раковину, для цього користуватися смітником.

Тема №1. Біологічна хімія як наука, об'єкти вивчення та завдання біохімії, методи біохімічних досліджень

Мета заняття. Ознайомитися з предметом і завданнями біологічної хімії та її практичним використанням, методами біохімічних досліджень, які використовуються в клінічній практиці. Оволодіти деякими фізико-хімічними методами дослідження біологічно важливих речовин, а також ознайомитися з апаратурою, що використовується в біохімії. Знати фактори, дія яких призводить до похибки біохімічних досліджень.

Актуальність теми. Біохімія – це наука, яка вивчає хімічний склад живих організмів, будову, властивості, локалізацію та роль наявних у них сполук, шляхи їх синтезу та перетворення, а також притаманні живій клітині хімічні процеси, які в сукупності забезпечують обмін речовин та перетворення енергії.

Через біохімію лежить шлях до розв'язання основних питань природознавства і медицини, зокрема, проблеми синтезу білків, довголіття.

У біохімічних дослідженнях використовують сучасні фізико-хімічні, фізичні та математичні методи. Визначення біохімічних показників використовують для діагностики, моніторингу, лікування та профілактики захворювань.

Конкретні завдання.

- Знати етапи та закономірності становлення біохімії як фундаментальної медико-біологічної науки та навчальної дисципліни.
- Знати принципи методів біохімічних досліджень функціонального стану організму людини в нормі та при патології.
- Використовувати результати біохімічного аналізу для оцінки стану певних ланок обміну речовин.
- Вміти визначати оптичну густину забарвлених розчинів при різних довжинах хвиль на фотоелектроколориметрі. Правильно інтерпретувати отримані результати.

Теоретичні питання

1. Біологічна хімія як наука. Місце біохімії серед інших медико-біологічних

дисциплін.

2. Об'єкти вивчення та завдання біохімії. Провідна роль біохімії у встановленні молекулярних механізмів патогенезу хвороб людини.

3. Основні методи біохімічних досліджень:

- оптичні методи в біохімії (фотоелектроколориметрія, спектрометрія, спектрофотометрія, флюоресцентний аналіз);
- електрофорез (горизонтальний, диск-електрофорез, ізоелектричне фокусування, імуноелектрофорез);
- хроматографія (афінна, іонообмінна, тонкошарова, газова, гель-хроматографія);
- полярографія;
- манометричний та радіоізотопний методи;
- імуноферментні методи;
- полімеразна ланцюгова реакція, її застосування в наукових і практичних дослідженнях.

4. Методи таргетної доставки ліків за допомогою наночастинок. Нанотехнології.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Біологічна хімія як наука. Місце біохімії серед інших медико-біологічних дисциплін.

1.1. Дати визначення біохімії як науки.

1.2. Обґрунтувати на конкретних прикладах роль біохімії для низки медико-біологічних дисциплін.

2. Об'єкти вивчення та завдання біохімії. Провідна роль біохімії у встановленні молекулярних механізмів патогенезу хвороб людини.

2.1. Назвати об'єкти вивчення біохімії.

2.2. Перелічити завдання біохімії в цілому та її галузей зокрема (статичної, динамічної та функціональної).

2.3. На конкретних прикладах вказати роль біохімії у встановленні молекулярних механізмів патогенезу тих чи інших захворювань.

3. Основні методи біохімічних досліджень:

Заповнити таблицю:

Назва методу	Принцип методу	Застосування
Оптичні		
фотоелектроколориметрія		
спектрометрія		
флюоресцентний аналіз		
спектрофотометрія		
Електрофорез		
горизонтальний		
диск-електрофорез		
ізоелектричне фокусування		
імуноелектрофорез		
Хроматографія		
афінна		
іонообмінна		
тонкошарова		
газова		
гель-хроматографія		
Імуноферментні		
Гетерогенні ІФА / ELISA		
Гомогенні ІФА / ЕМІТ		
Електрохімічні		
полярографія		
Інші		
манометричний		
радіоізотопний		
полімеразна ланцюгова реакція		

4. Методи таргетної доставки ліків за допомогою наночастинок. Нанотехнології.

4.1. Класифікувати наночастинок за хімічною будовою та в залежності (від речовини, форми кластерів та типу зв'язку).

4.2. Дати визначення нанотехнологіям.

Приклади тестів „Крок - 1”:

1. На практичному занятті студенти | миші, у якому було виявлено вивчали забарвлений мазок крові | фагоцитовані лейкоцитами бактерії.

Які органели клітини завершують перетравлення цих бактерій?

- A. Рибосоми
- B. Лізосоми
- C. Апарат Гольджі
- D. Мітохондрії
- E. Гранулярна ендоплазматична сітка

2. У 50-річної жінки на місці видаленого зуба регенерувала нова тканина. Які органели клітин, виходячи з її функції, найбільш активні при відновленні тканини?

- A. Рибосоми
- B. Постлізосоми
- C. Гладка ЕПС
- D. Центросоми
- E. Лізосоми

3. У клітинах усіх організмів присутні без мембранні органели, що складаються з двох неоднакових за розміром частинок. Вони мають мікроскопічний розмір і беруть участь у синтезі білків. Як називаються ці органели?

- A. Мітохондрії
- B. Комплекс Гольджі
- C. Рибосоми
- D. Лізосоми
- E. Клітинний центр

4. При електронно-мікроскопічному вивченні клітини виявлені кулясті

пухирці, які обмежені мембраною і містять безліч різноманітних гідролітичних ферментів. Відомо, що ці органели забезпечують внутрішньоклітинне травлення, захисні реакції клітин. Ці елементи:

- A. Мітохондрії
- B. Рибосоми
- C. Центросоми
- D. Лізосоми
- E. Ендоплазматична сітка

5. У лабораторії група дослідників експериментально отримала без'ядерцеві мутантні клітини. Синтез яких сполук буде в них порушений в першу чергу?

- A. Полісахариди
- B. Транспортна ДНК
- C. Моносахариди
- D. Ліпіди
- E. Рибосомна РНК

6. Експериментально (дією мутагенних факторів) у клітині порушено формування субодиниць рибосом. На якому метаболічному процесі це позначиться?

- A. Фотосинтез
- B. Синтез АТФ
- C. Біологічне окиснення
- D. Біосинтез білка
- E. Біосинтез вуглеводів

7. Хворому з печінковою недостатністю проведено дослідження електрофоретичного спектру білків сироватки крові. Які фізико-хімічні властивості білкових молекул лежать в основі цього методу?

- A. Наявність заряду
- B. Гідрофільність
- C. Здатність набрякати
- D. Оптична активність
- E. Нездатність до діалізу

8. Клітина піддалась впливу іонізуючого випромінювання при дефіциті вітаміну E. Це сприяло посиленому виходу гідролітичних ферментів у цитоплазму і призвело до руйнування внутрішньоклітинних структур (аутолізу). З яких органел клітини відбувся вихід ферментів?

- A. Мітохондрії
- B. Ендоплазматична сітка
- C. Комплекс Гольджі
- D. Мікротільця
- E. Лізосоми

9. Хворому на бактеріальну пневмонію призначили курс лікування еритроміцином. Відомо, що його антибактеріальні властивості зумовлені здатністю цього середника сполучатися з вільною 50S-субодиницею рибосоми. Синтез яких речовин блокує цей антибіотик у бактеріальних клітинах?

- A. Білки
- B. РНК
- C. ДНК
- D. Полісахариди
- E. Жири

10. Тест-система для експрес-діагностики венеричних захворювань дає можливість виявити антиген збудника. Який метод дослідження найдоцільніше використати для цього?

- A. Спектрофлюориметрію
- B. Адсорбційну хроматографію
- C. Імуноелектрофорез
- D. Імуноферментний аналіз
- E. Поляриметрію

Ситуаційні задачі

1. Краплю розчину, що містить суміш гліцину, аланіну, глутамату, лізину, аргініну та гістидину, нанесли на середину електрофоретичного паперу, змочили буфером рН 6,0 і приклали електричний струм. Вкажіть, в якому напрямку (до катода, анода чи залишаться на старті) будуть рухатися окремі амінокислоти?

2. Пацієнтові, що знаходиться на обстеженні в клініці, необхідно провести кількісне визначення білка в сироватці крові та сечі. Назвіть метод, який буде використаний у лабораторії з цією метою та опишіть його.

3. У пацієнта збільшена щитоподібна залоза. При пальпації орган щільний, поверхня нерівномірно горбиста. При гістологічному дослідженні – дифузна інфільтрація тканини залози лімфоцитами, посилене розростання сполучної тканини. Для встановлення діагнозу лікар призначив визначення рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Назвіть і опишіть метод, який буде застосований у цьому випадку.

4. При обстеженні пацієнта на СНІД було отримано два позитивних результати імуноферментного аналізу. Який метод необхідно використати для виключення псевдопозитивного результату ІФА? Назвіть і опишіть цей метод.

Практична робота

Визначення оптичної густини (А) розчину, що містить різну кількість фосфору

Принцип методу. Кожна речовина має свій спектр поглинання з максимумом при певній довжині хвилі. Тому концентрації розчинів різних речовин вимірюють при довжині хвилі, що відповідає максимуму поглинання. Фосфати в розчині сульфатної кислоти утворюють з молібдатами фосфатно-молібденові комплекси, які відновлюються до молібденової сині. Кількість фосфатів визначають колориметрично (за інтенсивністю забарвлення) за реакцією утворення комплексної фосфатно-молібденової кислоти та її відновлення до молібденової синьки.

Матеріальне забезпечення: стандартний розчин фосфору 0,32 ммоль/л, молібденовий реактив, пробірки, піпетки, фотоелектроколориметр (ФЕК).

Хід роботи. У п'ять пробірок додають розчини у кількостях, наведених нижче в таблиці:

№ з/п	Назва реактивів	№ пробірок				
		1	2	3	4	5
1	Стандартний розчин фосфору, 0,32 ммоль/л	-	0,5	1,0	2,0	3,0
2	Дистильована вода, мл	5,0	4,5	4,0	3,0	2,0

3	Молібденовий реактив, мл	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4	Концентрація фосфору в пробі, моль/мл	0	0,16	0,32	0,64	0,96
5	Оптична густина	?	?	?	?	?

Розчини змішують і не раніше, ніж через 2 хв, але не пізніше, ніж через 5 хв, вимірюють величину оптичної густини на ФЕКу, використовуючи червоний світлофільтр. За результатами вимірювань будують графік залежності оптичної густини від концентрації фосфору.

Зробити висновок. Пояснити вплив концентрації речовини на величину оптичної густини.

Контроль виконання практичної роботи

1. Назвати оптичні методи дослідження, які використовують у клінічній біохімії:	А. Неорганічний фосфат з молібденовою кислотою утворює фосфорномолібденову кислоту, яка потім відновлюється до синього фосфорномолібденового комплексу
А. Фотоелектроколориметричні	В. Неорганічний фосфат з гідросульфідом натрію утворює забарвлену сполуку
В. Афінна хроматографія	С. Неорганічний фосфат в лужному середовищі утворює синьо-фіолетове забарвлення з міді сульфатом
С. Флюоресцентний аналіз	Д. Неорганічний фосфат в лужному середовищі утворює забарвлену сполуку з мурексидом
Д. Полярографія	Е. Неорганічний фосфат утворює синьо – фіолетове забарвлення з реактивом Фелінга
Е. Імуноферментний аналіз	
2. Для виявлення функціональних груп (-SH, -NH ₂ , імідазольних) у білках, ферментах використовують такі методи дослідження:	
А. Електрофорез	
В. Люмінесцентний аналіз	
С. Іонообмінну хроматографію	
Д. Полярографію	
Е. Імуноферментний аналіз	
3. Назвіть принцип фотометричного методу визначення неорганічного фосфату:	

Самостійна робота студентів

1. Історія біохімії; розвиток біохімічних досліджень в Україні.
2. Напрямки наукової діяльності кафедри біохімії Львівського національного медичного університету.
3. Зв'язок біохімії з іншими біомедичними науками. Медична біохімія. Клінічна біохімія. Біохімічна лабораторна діагностика.
4. Структурно-функціональні компоненти клітин, їх біохімічні функції. Класи біомолекул. Їх ієрархія та походження.
5. Принципи забору та збереження матеріалу для лабораторних досліджень. Помилки при проведенні досліджень.

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Склярів О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посіб./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.: ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

Додаткова:

1. Клінічна біохімія / За ред. Склярова О.Я. – Київ: Медицина, 2006. - 432 с.
2. Практикум з біологічної хімії / За ред. О.Я. Склярова. – К.: Здоров'я, 2002. – 298с.
3. Сененко Н.Б. Навчальний посібник з біохімії. – Полтава: Національний університет імені Юрія Кондратюка, 2021. – 127 с.

4. Механізми біохімічних реакцій / За ред. Сибірної Н.О. ЛНУ, 2021. – 320 с.
5. Склярів О.Я., Фартушок Н.В., Сойка Л.Д., Смачило І.С. Біологічна хімія з біохімічними методами дослідження. – К.: Медицина, 2009. – 352 с.
6. Функціональна біохімія / За ред. Сибірної Н.О. – ЛНУ, 2018. – 644 с.

Науково-фахова:

1. <http://www.polismed.com/articles-immunofermentnyjj-analiz-ifa-elisa-sut-princip-metoda-i-ehrapy-issledovanija.html>
2. Azzi L, Maurino V, Baj A, Dani M, d'Aiuto A, Fasano M, Lualdi M, Sessa F, Alberio T. Diagnostic salivary tests for SARS-CoV-2. J Dent Res. 2021;100(2):115-123. doi: 10.1177/0022034520969670.
3. https://physiology.med.sumdu.edu.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=295&lang=ru

Тема № 2. Дослідження фізико-хімічних властивостей і будови білків-ферментів. Механізм дії та кінетика ферментативного каталізу.

Мета заняття. Вивчити загальні принципи організації та властивостей ферментів, засвоїти механізм дії та кінетику ферментативної реакції. Дослідити вплив рН середовища на активність амілази слини, інтерпретувати отриманий результат.

Актуальність теми. Ферменти – це біологічні каталізатори білкової природи, які забезпечують прискорення і координацію численних метаболічних процесів в живих організмах. Вони різняться за своєю будовою, наявністю небілкових компонентів, локалізацією, різними фізико-хімічними та каталітичними властивостями. Знання механізму дії ферментів лежить в основі розуміння метаболічних процесів у клітинах, тканинах та органах організму.

Конкретні завдання.

- Аналізувати механізми регуляції основних метаболічних процесів.
- Тракувати біохімічні закономірності будови та функціонування різних класів ферментів.

- Пояснювати механізм дії ферментів на основі спорідненості ферменту до субстрату та процесів, що перебігають у фермент-субстратному комплексі.
- Аналізувати зміни активності індикаторних ферментів плазми крові при патології певних органів та тканин.

Теоретичні питання

1. Фізико-хімічні властивості білків-ферментів: поверхневий заряд молекули, розчинність, термодинамічна стабільність білкових молекул-ферментів, осадження, денатурація, взаємодія з лігандами та її функціональне значення.
2. Номенклатура та класифікація ферментів. Типи реакцій, що каталізують окремі класи ферментів.
3. Прості та складні білки-ферменти. Кофактори, коферменти і простетичні групи: визначення, приклади. Роль іонів металів (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , тощо) у функціонуванні ферментів.
4. Класифікація коферментів за хімічною природою та типом каталізованої реакції.
5. Активний, регуляторний (алостеричний) центри.
6. Специфічність дії ферментів.
7. Внутрішньоклітинна локалізація ферментів, тканинна (органна) специфічність ферментів.
8. Ізоферменти, множинні молекулярні форми ферментів.
9. Одиниці виміру активності та кількості ферментів.
10. Механізм дії та кінетика ферментативних реакцій: залежність швидкості реакції від температури, рН середовища, концентрації субстрату та фермента.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. *Фізико-хімічні властивості білків-ферментів: поверхневий заряд молекули, розчинність, термодинамічна стабільність білкових молекул-ферментів, осадження, денатурація, взаємодія з лігандами та її функціональне значення.*

1.1. Заповнити таблицю з поясненнями фізико-хімічних властивостей ферментів:

Поверхневий заряд молекули ферменту залежить від...	
Розчинність залежить від...	
Термодинамічна стабільність білкових молекул-ферментів це...	
Осадження – це ...	
Денатурація – це...	
Взаємодія з лігандами та її функціональне значення ...	

1.2. У конспекті перерахувати спільні властивості ферментів і каталізаторів небілкової природи.

1.3. Описати специфічні властивості, що обумовлюють відмінність ферментів білкової природи від інших каталізаторів.

2. Номенклатура та класифікація ферментів. Типи реакцій, що каталізують окремі класи ферментів.

2.1. Пояснити як утворюється систематична та тривіальна назви ферментів, навести приклади.

2.2. Описати, який принцип покладений в основу класифікації ферментів, написати класифікацію, навести приклади до кожного класу ферментів.

2.3. Заповнити таблицю, вказавши у відповідних полях тип каталізованої реакції та приклади ферментів, що належать до цього класу.

Номер класу	Назва класу	Тип каталізованої реакції	Приклади
1	Оксидоредуктази		
2	Трансферази		
3	Гідролази		
4	Ліази		
5	Ізомерази		
6	Лігази		

3. Прості та складні білки-ферменти, простетичні групи складних білків-ферментів (кофактори, коферменти).

3.1. Охарактеризувати ферменти-прості білки, навести приклади.

3.2. Охарактеризувати ферменти-складні білки, навести приклади.

3.3. Дати визначення ключовим словам:

апофермент – це ...

кофактор –це ...

кофермент – це ...

простетична група – це...

холофермент –це...

металофермент – це...

4. Класифікація коферментів за хімічною природою та типом каталізованої реакції.

4.1. Подати класифікацію ферментів за хімічною природою, навести приклади.

4.2. Подати класифікацію ферментів за типом каталізованої реакції, навести приклади.

5. Активний, регуляторний (алостеричний) центри.

5.1. Дати визначення:

активний центр – це ...

регуляторний (алостеричний) центр – це ...

5.2. В конспекті зобразити та описати будову активного центру.

6. Специфічність дії ферментів.

6.1. Охарактеризувати особливості субстратної та каталітичної специфічності фермента.

6.2. Дати визначення:

абсолютна субстратна специфічність – це...

абсолютна групова специфічність – це...

відносна групова субстратна специфічність – це...

відносна субстратна специфічність –

стереохімічна субстратна специфічність – це.....

каталітична специфічність – це...

6.3. Навести приклади ферментів до кожного типу специфічності.

7. Внутрішньоклітинна локалізація ферментів, тканинна (органна) специфічність ферментів.

7.1. Заповнити таблицю, вказавши локалізацію ферментів у внутрішньоклітинних ділянках (компартментах) клітини.

Органела	Фермент	Процес, у якому він бере участь
Ядро		
Мітохондрії		
Рибосоми і т.д.		

7.2. Навести приклади ферментів, специфічних для певних органів.

Орган	Ферменти

8. Ізоферменти, множинні молекулярні форми ферментів.

8.1. Дати визначення: ізоферменти – це...

8.2. Охарактеризувати будову ізоферментів, їх значення на прикладі лактатдегідрогенази та креатинфосфокінази.

8.3. В конспекті описати значення вивчення ізоферментного спектра для діагностики органічних і функціональних уражень органів і тканин.

9. Одиниці виміру активності та кількості ферментів.

9.1. Дати визначення термінам:

катал – це ..

міжнародна одиниця активності – це..

питома активність – це...

молярна активність – це...

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

10.1. У конспекті описати утворення фермент-субстратного комплексу та охарактеризувати етапи ферментативного каталізу:

Перша стадія –

Друга стадія –

Третя стадія –

10.2. Подати і описати графіки залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації ферменту та субстрату. Написати рівняння Міхаеліса-Ментен та пояснити смислове значення константи Міхаеліса.

10.3. Подати рівняння та графік Лайнуівера-Берка. Пояснити його значення.

10.4. У конспекті подати і пояснити графіки залежності швидкості ферментативної реакції від температури, рН середовища. Навести приклади.

Приклади тестів «Крок-1»

- | | |
|---|---|
| <p>1. Повне окиснення глюкози до кінцевих продуктів вуглекислого газу і води поза організмом проходить при температурі 200° С. Аналогічний процес ферментативного окиснення глюкози в організмі відбувається при 37 °С. Вкажіть причину зміни температурного режиму процесу:</p> <p>А. Пониження енергії активації реакції</p> <p>В. Підвищення енергії активації реакції</p> <p>С. Пониження вільної реакції</p> <p>Д. Порушення гідрофобних взаємодій</p> <p>Е. Підвищення кінетичної енергії субстрату</p> <p>2. При вивченні механізму ферментативної реакції були виявлені функціональні групи, що забезпечують зв'язок молекули ферменту з субстратом і приймають пряму участь в акті каталізу. Як називається ділянка ферменту, утворена цими групами?</p> <p>А. Активний центр</p> <p>В. Алостеричний центр</p> | <p>С. Кофермент</p> <p>Д. Кофактор</p> <p>Е. Протетична група</p> <p>3. Структурною особливістю регуляторних ферментів є наявність алостеричного центру. Вкажіть його роль.</p> <p>А. Зв'язує регуляторний ефектор</p> <p>В. Зв'язує субстрат</p> <p>С. Змінює структуру субстрата</p> <p>Д. Сприяє дисоціації кофермента</p> <p>Е. Зв'язує кофермент</p> <p>4. Фермент здійснює перенос функціональної групи від одного субстрата до другого. Вкажіть клас цього ферменту.</p> <p>А. Трансфераза</p> <p>В. Ізомераза</p> <p>С. Оксидоредуктаза</p> <p>Д. Лігаза</p> <p>Е. Гідролаза.</p> <p>5. За обстеження хворого виявлено підвищення в крові активності ЛДГ. Це є характерним для хвороб серця, печінки, нирок. Яке додаткове біохімічне обстеження треба зробити для диференціальної діагностики?</p> |
|---|---|

- А. Визначення ізоферментів ЛДГ
 - В. Рівень ацетонових тіл
 - С. Визначення цукру крові
 - Д. Визначення рівня холестерину
 - Е. Активність амілази крові
6. До якого класу ферментів належить глюкокіназа, яка каталізує реакцію перенесення фосфорної групи з АТФ на глюкозу?
- А. Трансферази
 - В. Ліази
 - С. Ізомерази
 - Д. Гідролази
 - Е. Оксидоредуктази
7. Відомо, що в складі біологічних мембран клітин деякі ферменти здатні утворювати поліферментні комплекси, що каталізують послідовності спряжених біохімічних реакцій. До такого комплексу належить:
- А. Піруватдегідрогеназа
 - В. Гексокіназа
 - С. Лактатдегідрогеназа
 - Д. Фосфорилаза
 - Е. Фосфофруктокіназа
8. Необхідно оцінити перетравлюючі властивості слини. З яким субстратом

для цього її треба змішати?

- А. ДНК.
 - В. РНК.
 - С. Жиром.
 - Д. Казеїном.
 - Е. Крохмалем.
9. Залежно від часу знаходження їжі в роті, розщеплюється різна кількість зв'язків і утворюється суміш декстринів, мальтози та ізомальтози. Який фермент перетравлює вуглеводи у ротовій порожнині?
- А. Амілаза
 - В. Ліпаза
 - С. Оліго-1,6-глікозидаза
 - Д. Аміло-1,6-глікозидаза
 - Е. Мальтаза
10. Речовини в травній системі зазнають певних змін. Ферменти якого класу головним чином здійснюють ентеральні перетворення?
- А. Гідролази
 - В. Оксидоредуктази
 - С. Трансферази
 - Д. Ліази
 - Е. Лігази

Ситуаційні задачі

1. У дитини загальна слабкість, блювання, помірний біль у горлі, головний біль, температура піднімається до 38,9° С, день перед тим відвідувала дитячий

захід, на якому були присутні діти з подібною симптоматикою. Лікар ставить діагноз ГРВІ (гостра вірусна інфекція), окрім суворого ліжкового режиму, систематичного вживання призначених ліків, лікар рекомендує уважно стежити за температурою тіла, в жодному випадку не допускати значного та тривалого її підняття. У чому полягає небезпека надмірного підвищення температури тіла?

2. Хворого на цукровий діабет I типу привезли у лікарню в стані кетоацидотичної коми. Лікар призначив інсулін малими дозами (0.1 - 0.3 ОД / кг) та внутрішньовенну інфузію ізотонічного розчину натрію хлориду для попередження розвитку ацидозу. Назвіть основну причину необхідності нормалізації рН крові.

3. Чоловік відчув в області грудей сильний стискаючий біль, який віддавав у ліву руку, шию, плече. Больові відчуття з'явилися три години тому, біохімічний аналіз виявив високий рівень одного з ізоферментів КК (креатинкінази) МВ. В якому органі слід прогнозувати розвиток патологічних змін і які ізоферменти варто ще дослідити для підтвердження діагнозу?

Практична робота

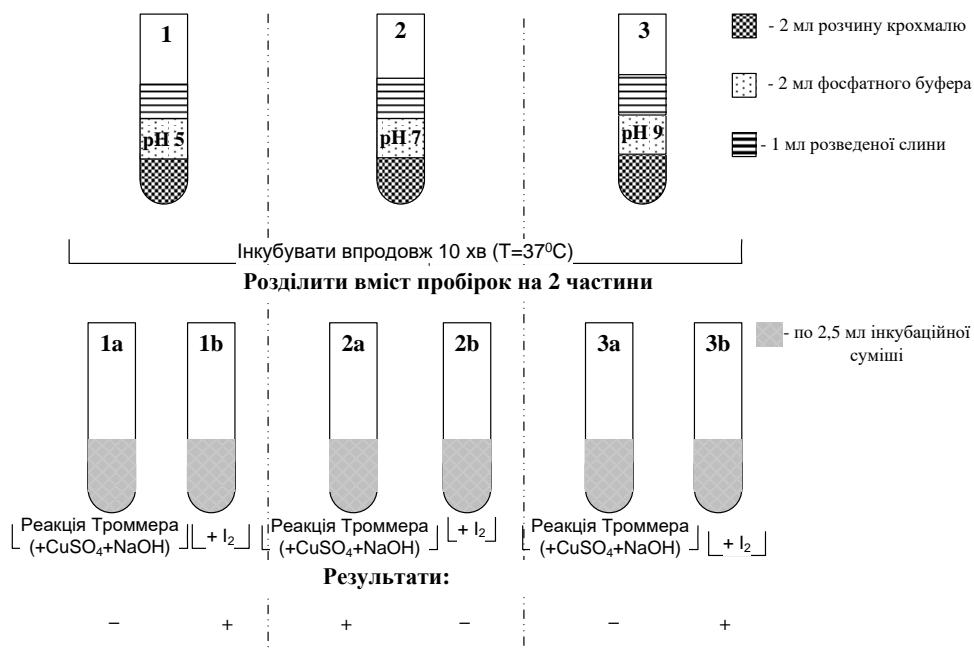
Дослідження впливу рН середовища на активність амілази слини.

Принцип методу. Метод ґрунтується на здатності крохмалю при взаємодії з йодом утворювати синє забарвлення за умов оптимального для амілази рН середовища. Продукт розщеплення крохмалю – мальтоза – з йодом забарвлення не дає і її можна виявити за допомогою проби Тромера.

Матеріальне забезпечення: 0,5 % р-н крохмалю, 0,1 % розчин I₂ в KI, 10% р-н NaOH, 5 % р-н CuSO₄, розведена слина, газовий пальник, водяна баня, штатив з пробірками, піпетки.

Хід роботи.

У три пробірки вносять по 2 мл 0,5 %-го р-ну крохмалю. У першу додають 2 мл фосфатного буферу рН 5,0, у другу – рН 7, а в третю – рН 9. В кожному з пробірок вносять по 1 мл розведеної слини і поміщають їх у водяну баню на 15 хв при температурі 37°C.



Після інкубації вміст кожної пробірки ділять порівну. До перших фракцій додають по 3-5 краплі р-ну I₂ в KI і спостерігають за зміною забарвлення. З фракціями, що залишилися проводять пробу Тромера.

Для проведення проби Тромера до вмісту пробірки з реактивною сумішшю додають рівний об'єм 10 % розчину NaOH і 5-7 крапель 5 % розчину CuSO₄. Вміст пробірки перемішують до зникнення помутніння. Верхню частину пробірки обережно нагрівають на відкритому вогні до кипіння, реакція Тромера повинна бути позитивною, що відзначають за зміною забарвлення з синього до червоного. Пояснити отриманий результат. Зробити висновок.

Контроль виконання практичної роботи

1. Пояснити основні принципи визначення активності ферментів на прикладі амілази слини (йод-крохмальна реакція та реакції Тромера).
2. Намалювати та пояснити графіки залежності активності амілази слини від рН середовища із зазначенням рН оптимуму цих ферментів.
3. Пояснити, з якою метою проводять пробу Тромера?

Самостійна робота студентів

1. Ферменти слини: їх специфічність і роль.
2. Рівні структурної організації ферментів. Мультиферментні комплекси,

ферментативні ансамблі, поліфункціональні ферменти, їх переваги.

3. Принципи та методи виявлення ферментів у біооб'єктах.

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Склярів О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посібн./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.: ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

Додаткова:

1. Біохімія ферментів. Аспекти медичної ензимології : навч.-метод. посібник для підготовки до практичних занять з біологічної хімії (для студентів медичних та стоматологічного факультетів) / О. А. Наконечна, Р. О. Бачинський. – Харків, 2020. – 48 с.
2. Біохімія ензимів. Ензимодіагностика. Ензимопатологія. Ензимотерапія: Посібник / Склярів О., Сольські Я., Великий М., Фартушок Н., Бондарчук Т., Дума Д. – Львів: Кварт. – 2008. – 335 с.
3. Клінічна біохімія / За ред. Склярова О.Я. – Київ: Медицина, 2006 – 432 с.

Науково-фахова:

1. Дмухальська Е. Б. Вплив важких металів, фосфоорганічних пестицидів і пептиду на активність ферментів глутатіонової системи / Е. Б. Дмухальська, Я. И. Гонский// Медична та клінічна хімія. - 2016. - Т. 18, № 1. – С. 70-74.

2. Mathioudakis L, Bourbouli M, Daklada E, Kargatzi S, Michaelidou K, Zaganas I. Localization of Human Glutamate Dehydrogenases Provides Insights into Their Metabolic Role and Their Involvement in Disease Processes. *Neurochem Res.* 2019 Jan;44(1):170-187. doi: 10.1007/s11064-018-2575-y. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29943084 Review.
3. Samet Kocabay, Serap Çetinkaya, Birnur Akkaya, Ali Fazil Yenidünya Characterization of thermostable β -amylase isozymes from *Lactobacillus fermentum* *Int J Biol Macromol.* 2016 Dec; 93 (Pt A) :195-202. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.08.078. Epub 2016 Aug 28.

Тема № 3. Регуляція ферментативних процесів. Медична ензимологія

Мета заняття. Засвоїти основні принципи регуляції метаболічних шляхів, порушення функціонування ферментів у клітині та використання ферментів у медицині.

Актуальність теми. Ферменти є біокаталізаторами з мінливою активністю, яка змінюється при певних регулівних впливах. У клінічній практиці ферменти застосовують як фармпрепарати, а визначення їх активності у крові та сечі необхідно для діагностики патологічних станів.

Конкретні завдання.

- Аналізувати шляхи та механізми регуляції ферментативних процесів, як основи обміну речовин в організмі в нормі та при патологіях.
- Пояснювати застосування інгібіторів та активаторів ферментів як фармпрепаратів при порушеннях обміну речовин та певних патологіях.
- Пояснювати зміни перебігу ферментативних процесів та накопичення проміжних продуктів метаболізму при природжених (спадкових) та набутих вадах метаболізму – ензимопатіях.

Теоретичні питання

1. Активатори та інгібітори ферментів: приклади та механізми їх дії.

2. Типи інгібування ферментів: зворотне (конкурентне, неконкурентне) та незворотне.
3. Регуляція ферментативних процесів. Шляхи та механізми регуляції: алостеричні ферменти, ковалентна та протеолітична активація ферментів (обмежений протеоліз).
4. Циклічні нуклеотиди (цАМФ, цГМФ) як регулятори ферментативних реакцій і біологічних функцій клітини.
5. Ензимопатії – природжені (спадкові) вади метаболізму вуглеводів, амінокислот, порфіринів, пуринів.
6. Ензимодіагностика патологічних процесів і захворювань.
7. Ензимотерапія – застосування ферментів, їх активаторів та інгібіторів у медицині.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Активатори та інгібітори ферментів: приклади та механізми їх дії.

1.1. Описати основні шляхи регуляції швидкості ферментативної реакції.

1.2. Дати визначення ключовим словам:

активатори – це...

інгібітори – це...

1.3. У конспекті навести приклади активаторів.

1.4. У конспекті навести приклади інгібіторів.

2. Типи інгібування ферментів: зворотне (конкурентне, неконкурентне) та незворотне.

2.1. В конспекті описати механізм інгібування.

2.2. Зворотне (конкурентне, неконкурентне інгібування). Представити графіки Лайнуівера–Берка для конкурентного та неконкурентного інгібування. Навести приклади.

2.3. Незворотне інгібування. Навести приклади незворотних інгібіторів.

3. Регуляція ферментативних процесів. Шляхи та механізми регуляції: алостеричні ферменти, ковалентна та протеолітична активація ферментів (обмежений протеоліз).

- 3.1. Пояснити, у чому полягає суть алостеричної регуляції ферментів. Навести схему алостеричної регуляції на прикладі гліколізу.
- 3.2. Пояснити механізм ковалентної модифікації ферментів на прикладі ліпази. Подати схему регуляції активності ліпази.
- 3.3. Охарактеризувати активацію ферментів шляхом обмеженого протеолізу, навести приклади.

4. Циклічні нуклеотиди (цАМФ, цГМФ) як регулятори ферментативних реакцій і біологічних функцій клітини.

- 4.1. У конспекті зобразити структурні формули цАМФ, цГМФ.
- 4.2. Описати каскадний механізм регуляції активності ферментів за участю цАМФ, цГМФ.

5. Ензимопатії – природжені (спадкові) вади метаболізму вуглеводів, амінокислот, порфіринів, пуринів.

- 5.1. Дати визначення: ензимопатологія – це ...
- 5.2. Описати первинні ферментопатії: альбінізм, алкаптонурія, синдром Елерса-Данлоса, синдром Марфана.
- 5.3. Описати вторинні ферментопатії. Пояснити причини виникнення. Навести приклади.

6. Ензимодіагностика патологічних процесів і захворювань.

- 6.1. Дати визначення: ензимодіагностика – це ...
- 6.2. Пояснити зміни маркерних ферментів крові при інфаркті міокарда.
- 6.3. Пояснити зміну активності маркерних ферментів при захворюваннях печінки.
- 6.4. Пояснити значення визначення ізоферментативних спектрів для діагностики різних видів патології.

7. Ензимотерапія – застосування ферментів, їх активаторів та інгібіторів у медицині.

- 7.1. Дати визначення: ензимотерапія – це ...
- 7.2. Пояснити та навести приклади використання ферментів у медицині.
- 7.3. Охарактеризувати вплив активаторів на активність ферментів. Навести приклади.

7.4. Перелічити та описати ситуації, в яких виникає необхідність у застосуванні інгібіторів активності ензимів.

7.5. Заповнити таблицю груп лікарських засобів – інгібіторів активності ензимів.

<i>Група препаратів</i>	<i>Біохімічний (фізіологічний) ефект</i>	<i>Ензим-мішень</i>	<i>Основні лікарські засоби</i>	<i>Показання для застосування</i>
Нестероїдні протизапальні				
Спазмолітики				
Гіпотензивні				
Антиагрегаційні, антитромботичні				
Антидепресанти Психостимулятори				
Антидіабетичні				
Діючі на периферійні холінергічні процеси				
Противірусні, протипухлинні				
Антиалергійні				

Приклади тестів «Крок-1»

1. У хірургічне відділення лікарні надійшла хвора з явищами гострого панкреатиту: пронос, блювання, сильний оперізуючий біль, слабкість, гіпотензія, зневоднення організму. Який препарат з антиферментною активністю показаний хворому?

- A. Контрикал
- B. Атропіну сульфат
- C. Натрію гідрокарбонат
- D. Адреналін
- E. Анальгін

2. Батьки хлопчика 3-х років звернули увагу на потемніння кольору його сечі при відстоюванні. Об'єктивно: температура у нормі, шкірні покриви чисті, рожеві, печінка не збільшена. Назвіть імовірну причину даного стану:

- A. Алкаптонурия
- B. Синдром Іценко-Кушінга
- C. Подагра
- D. Гемоліз
- E. Фенілкетонурия

3. Активність яких ферментів необхідно визначити з діагностичною і прогностичною метою, якщо в клініку поступив хворий з патологією серцевого м'язу?

- A. Креатинкінази, АЛАТ, АсАТ
- B. Аргінази, пептидази, фосфатази
- C. Лізоциму, цитратсинтази, альдолази
- D. Нейрамінідази, гексокінази, піруваткінази
- E. ПДГ, МДГ, ІДГ, КГДГ

4. Для лікування злоякісних пухлин призначають метотрексат-структурний аналог фолієвої кислоти, який є конкурентним інгібітором дигідрофолатредуктази і тому подавляє синтез:

- A. Нуклеотидів ДНК
- B. Моносахаридів
- C. Жирних кислот
- D. Гліцерофосфатидів
- E. Глікогену

5. Назвіть фермент, визначення якого в крові є найбільш інформативним в перші години після виникнення інфаркту міокарда:

- A. Креатинфосфокіназа
- B. Аспартатамінотрансфераза
- C. Аланінамінотрансфераза
- D. Лактатдегідрогеназа

E. Глутаматдегідрогеназа

6. У хворого К. в сечі підвищена амілазна активність і виявлено наявність трипсину, в крові підвищена амілазна активність. Про патологію якого органу це свідчить?

- A. Підшлункової залози
- B. Печінки
- C. Шлунку
- D. Нирок
- E. Кишки

7. При дослідженні крові хворого виявлено значне збільшення активності МВ-форм КФК (креатинфосфокінази) та ЛДГ-1. Зробіть припущення можливої патології.

- A Інфаркт міокарду
- B Гепатит
- C Ревматизм
- D Панкреатит
- E Холецистит

8. У чоловіка 53 років діагностовано сечокам'яну хворобу з утворенням уратів. Цьому пацієнту призначено алопуринол, який є конкурентним інгібітором фермента:

- A Ксантиноксидази
- B Уреази
- C Уратоксидази
- D Дигідроурацилдегідрогенази

Е Уридилілтрансфери

9. У відділення інтенсивної терапії доставлено жінку 50 років з діагнозом інфаркт міокарду. Активність якого ферменту буде найбільш підвищена на протязі перших двох діб?

- А. Аспаратамінотрансфери
- В. Аланінамінотрансфери
- С. Аланінамінопептидази
- Д. ЛДГ₄

Е. ЛДГ₅

10. Для запобігання нападів гострого панкреатиту лікар призначив трасилол (контрикал, гордокс), який є інгібітором:

- А. Трипсину
- В. Еластази
- С. Карбоксипептидази
- Д. Хімотрипсину
- Е. Гастриксину

Ситуаційні задачі

1. У хворого на туберкульоз, якому в якості лікарського засобу вводили ізоніазид, розвинувся гіповітаміноз. Який? Чому?

2. У клінічній практиці для лікування гострого і хронічного панкреатитів та інших уражень підшлункової залози використовують фармпрепарат контрикал. Який механізм його дії?

Практична робота

Дослідити вплив активаторів та інгібіторів на активність амілази слини

Принцип методу. Сполуками, що підвищують активність ферментів – активаторами – є іони багатьох металів, зокрема: Na^+ , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , а також органічні сполуки – проміжні продукти обміну речовин в організмі.

Активатором амілази є хлорид натрію (NaCl), інгібітором – сульфат міді (CuSO_4). Показником впливу цих сполук на активність амілази є ступінь гідролізу крохмалю під дією ферменту в присутності NaCl та CuSO_4 .

Матеріальне забезпечення: 1 % р-н крохмалю, 0,1 % розчин йоду в 0,2 % розчині йодиду калію, 5 % р-н CuSO_4 , 1 % розчин NaCl , розведена слина, газовий пальник, водяна баня, штатив з пробірками, піпетки.

Хід роботи. Зібрану слину розводять в 2 рази дистильованою водою. Три пробірки заповнюють реактивами згідно таблиці, після чого вміст пробірок

перемішують і ставлять в термостат чи на водяну баню при $t = 37^{\circ}\text{C}$ на 15 хв.

Вміст пробірок	№ пробірки		
	1	2	3
Вода, мл	1	0,8	0,8
NaCl, 1 % розчин, мл	---	0,2	---
CuSO ₄ , 5 % розчин, мл	---	---	0,2
Слина (розведення 1:2), мл	1	1	1
Крохмаль, 1 % розчин, мл	2	2	2
Забарвлення після додавання йоду	?	?	?

Далі у всіх пробірках проводять реакцію з йодом (0,1 % розчин йоду в 0,2 % у розчині йодиду калію). Спостерігають зміну забарвлення.

Результати роботи заносять у таблицю. За результатами проведеного експерименту зробити висновки.

Клініко-діагностичне значення. Інгібітори ферментів широко використовують у медицині в якості лікарських засобів, зокрема ацетилсаліцилову кислоту (аспірин) – інгібітор циклооксигенази (простагландинсинтази) застосовують як протизапальний препарат, трасилол (інгібітор трипсину) та контрикал (інгібітор протеїназ, зокрема калікреїнів) при лікуванні панкреатиту, алопуринол (інгібітор ксантиноксидази) – при подагрі, тощо.

Контроль виконання практичної роботи

1. Інгібітором амілази є:

A. Сукцинат

B. Купруму сульфат

C. Малонат

D. H₂O

E. Крохмаль

2. Активатором амілази слини є:

A. NaCl

B. HCl

C. CuSO₄

D. Фумарат

E. Альфа-кетоглутарат

3. У дванадцятипалій кишці під впливом ферментів підшлункової залози відбувається травлення різноманітних компонентів їжі. Які з перерахованих нижче ферментів гідролізують O-глікозидні зв'язки вуглеводів?

A. α -Амілаза

B. Карбоксипептидаза

C. Ліпаза

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Склярів О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посібн./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.:ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

Додаткова:

1. Біохімія ферментів. Аспекти медичної ензимології : навч.-метод. посібник для підготовки до практич. занять з біологічної хімії (для студентів медичних та стоматологічного факультетів) / О. А. Наконечна, Р. О. Бачинський. – Харків, 2020. – 48 с.
2. Біохімія ензимів. Ензимодіагностика. Ензимопатологія. Ензимотерапія: Посібник / Склярів О., Сольські Я., Великий М., Фартушок Н., Бондарчук Т., Дума Д. – Львів: Кварт. – 2008. – 335 с.
3. Клінічна біохімія / За ред. Склярова О.Я. – Київ: Медицина, 2006. - 432 с.

Науково-фахова:

1. Fuente M, Lombardero L, Gómez-González A, Solari C, Angulo-Barturen I, Acera A, Vecino E, Astigarraga E, Barreda-Gómez G. Enzyme Therapy: Current Challenges and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 25;22(17):9181. doi: 10.3390/ijms22179181.

2. Krishnamurthy S, Lockey RF, Kolliputi N. Soluble ACE2 as a potential therapy for COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 Mar 1;320(3):C279-C281.
3. Ferrara F, Vitiello A. The renin-angiotensin system and specifically angiotensin-converting enzyme 2 as a potential therapeutic target in SARS-CoV-2 infections. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021 Jul;394(7):1589-1593.

Тема № 4. Дослідження ролі кофакторів та коферментних вітамінів. Роль водо- та жиророзчинних вітамінів у метаболізмі живих організмів

Мета заняття: Засвоїти будову, загальні принципи класифікації та функціонування коферментних форм вітамінів, а також загальні принципи класифікації, функціональну роль вітамінів, вітаміноподібних сполук, антивітамінів. Оволодіти методами визначення водорозчинних та жиророзчинних вітамінів.

Актуальність теми. Водорозчинні та жиророзчинні вітаміни беруть участь в обміні речовин як коферменти і активатори багатьох ферментативних та неферментативних процесів. Порушення надходження, засвоєння та обміну вітамінів знижує інтенсивність енергетичного та пластичного обмінів, порушенням антиоксидантного статусу ротової рідини, нормального функціонування клітин епітелію ротової порожнини, що супроводжується порушенням функцій низки органів зокрема кісткової та зубної тканин, зниженням імунітету до вірусних та інфекційних захворювань, втратою організмом здатності адаптуватись до різних несприятливих факторів.

Конкретні завдання.

- Тракувати роль вітамінів та їх активних форм як компонентів харчування у метаболічних і структурно-функціональних процесах.
- Аргументувати добову потребу вітамінів.
- Аналізувати причини розвитку гіпо- та авітамінозів вітамінів.
- Пояснювати застосування вітамінів при різних патологічних станах, а також їх попередження та лікування у стоматологічній практиці.
- Якісно виявляти вітаміни у досліджуваних рідинах.

Теоретичні питання

1. Сучасна класифікація вітамінів.
2. Вітаміни В₁ і В₂, їх будова, коферментна роль, джерела для людини, добова потреба. Ознаки гіповітамінозу; застосування у медицині. Коферментні форми: ТМФ, ТДФ, ТТФ, ФМН і ФАД та їх роль у функціонуванні ферментів. Антивітаміни.
3. Будова, властивості вітаміну Н та пантотенової кислоти. Роль коферментів карбоксибіотину і КоASH в обмінних процесах. Основні джерела, добова потреба. Ознаки гіповітамінозу; застосування у медицині. Антивітаміни.
4. Антианемічні вітаміни (В₁₂, фолієва кислота), їх будова, участь коферментів у обміні речовин, джерела для людини, добова потреба, ознаки гіповітамінозу, застосування у медицині. Кобаламіни та ТГФК як коферментні форми. Антивітаміни.
5. Вітаміни В₆ та РР, їх будова, коферментна роль, джерела для людини, добова потреба, ознаки гіповітамінозу, застосування у медицині. Коферментні форми: ПАЛФ і ПАМФ НАД⁺/ НАДН, НАДФ⁺/ НАДФН та їх роль у функціонуванні ферментів. Антивітаміни.
6. Вітаміни С і Р, їх будова, біологічна роль, участь у обміні речовин, джерела для людини, добова потреба. Функціональний зв'язок між вітаміном Р та вітаміном С (синергічна дія вітамінів). Прояви недостатності в організмі людини, застосування у медицині, Ліпоєва кислота. Участь в хімічних реакціях ліпоєвих коферментів та аскорбінової кислоти.
7. Вітаміни групи D, будова, біологічна роль, механізм дії, добова потреба, джерела для людини, ознаки гіпо- та гіпервітамінозів, авітаміноз.
8. Вітамін А, будова, біологічна роль, механізм дії, добова потреба, джерела для людини, ознаки гіпо-, гіпервітамінозів. Провітаміни.
9. Вітаміни Е, F, будова, біологічна роль, механізм дії, джерела для людини, механізм дії, добова потреба, ознаки гіпо-, гіпервітамінозів, застосування в медицині.

10. Антигеморагічні вітаміни (K_2 , K_3) та їх водорозчинні форми, будова, біологічна роль, джерела для людини, механізм дії, добова потреба, ознаки недостатності, застосування в медицині.

11. Будова, властивості, участь в хімічних реакціях невітамінних коферментів.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Сучасна класифікація вітамінів.

1.1. Представити загальну класифікацію вітамінів, їх роль та значення у біохімічних процесах.

1.2. Представити класифікацію водорозчинних вітамінів як коферментних форм.

2. Вітаміни B_1 і B_2 , їх будова, коферментна роль, джерела для людини, добова потреба. Ознаки гіповітамінозу; застосування у медицині. Коферментні форми: ТМФ, ТДФ, ТТФ, ФМН і ФАД та їх роль у функціонуванні ферментів. Антивітаміни.

2.1. Зазначити будову вітамінів B_1 і B_2 , коферментну роль, джерела для людини, добову потребу. Ознаки гіповітамінозу.

2.2. Коферментні форми: ТМФ, ТДФ, ТТФ, ФМН і ФАД та їх роль у функціонуванні ферментів. Антивітаміни.

3. Будова, властивості вітаміну Н та пантотенової кислоти. Роль коферментів карбоксибіотину і КоASH в обмінних процесах. Основні джерела, добова потреба. Ознаки гіповітамінозу; застосування у медицині. Антивітаміни.

3.1 Зазначити будову вітамінів Н та пантотенової кислоти, коферментну роль карбоксибіотину і КоASH в обмінних процесах, джерела для людини, добову потребу. Ознаки гіповітамінозу. Антивітаміни.

4. Антианемічні вітаміни (B_{12} , фолієва кислота), їх будова, участь коферментів у обміні речовин, джерела для людини, добова потреба, ознаки гіповітамінозу, застосування у медицині. Кобаламіни та ТГФК як коферментні форми. Антивітаміни.

4.1. Зазначити будову фолієвої кислоти, коферментну роль (вітаміну B_{12} ,

фолієвої кислоти), джерела для людини, добову потребу. Ознаки гіповітамінозу. Антивітаміни.

5. Вітаміни B₆ та PP, їх будова, коферментна роль, джерела для людини, добова потреба, ознаки гіповітамінозу, застосування у медицині. Коферментні форми: ПАЛФ і ПАМФ НАД⁺/ НАДН, НАДФ⁺/ НАДФН та їх роль у функціонуванні ферментів. Антивітаміни.

5.1. Зазначити будову вітамінів B₆ та PP, коферментну роль, джерела для людини, добову потребу. Ознаки гіповітамінозу.

5.2. Написати будову коферментних форм: ПАЛФ і ПАМФ НАД⁺/ НАДН, НАДФ⁺/ НАДФН та їх роль у функціонуванні ферментів. Антивітаміни.

6. Вітаміни C і P, їх будова, біологічна роль, участь у обміні речовин, джерела для людини, добова потреба. Функціональний зв'язок між вітаміном P та вітаміном C (синергічна дія вітамінів). Прояви недостатності в організмі людини, застосування у медицині, Ліпоєва кислота. Участь в хімічних реакціях ліпоєвих коферментів та аскорбінової кислоти.

6.1. Написати структуру вітамінів C та P, біологічну роль, участь у обміні речовин, джерела для людини, добову потребу. Функціональний зв'язок між вітаміном P та вітаміном C (синергічна дія вітамінів). Прояви недостатності в організмі людини, застосування у стоматології.

6.2. Написати структуру ліпоєвої кислоти. Вказати участь в хімічних реакціях ліпоєвих коферментів та аскорбінової кислоти.

7. Вітаміни групи D, будова, біологічна роль, механізм дії, добова потреба, джерела для людини, ознаки гіпо- та гіпервітамінозів, авітаміноз.

7.1. У конспекті зазначити будову вітамінів групи D, біологічну роль, механізм дії, добову потребу, джерела для людини, ознаки гіпо- та гіпервітамінозів, авітаміноз.

8. Вітамін A, будова, біологічна роль, механізм дії, добова потреба, джерела для людини, ознаки гіпо-, гіпервітамінозів. Провітаміни.

8.1. У конспекті зазначити будову вітаміну A, біологічну роль, механізм дії, добову потребу, джерела для людини, провітаміни, ознаки гіпо- та

гіпервітамінозів, авітаміноз.

9. Вітаміни E, F, будова, біологічна роль, механізм дії, джерела для людини, механізм дії, добова потреба, ознаки гіпо-, гіпервітамінозів, застосування в медицині.

9.1. У конспекті зазначити будову вітаміну E, його біологічну роль, механізм дії, добову потребу, джерела для людини, ознаки гіповітамінозу та авітаміноз.

9.2. У конспекті зазначити будову поліненасичених жирних кислот (лінолевої ($\omega 6$), ліноленової ($\omega 3$), арахідонової), вказати їх біологічну роль, механізм дії, добову потребу, джерела для людини, ознаки гіповітамінозу та авітаміноз.

10. Антигеморагічні вітаміни (K_2 , K_3) та їх водорозчинні форми, будова, біологічна роль, джерела для людини, механізм дії, добова потреба, ознаки недостатності, застосування в медицині.

10.1. Відобразити будову вітамінів (K_2 , K_3) та їх водорозчинної форми (вікасол), біологічну роль, механізм дії, добову потребу, джерела для людини, ознаки гіповітамінозу та авітаміноз, застосування в медицині та стоматології.

10.2. Відобразити механізм утворення γ -карбоксиглутамінової кислоти за участі вітаміну K.

Приклади тестів «Крок-1»

- | | |
|---|---|
| 1. При недостатності якого вітаміну у дітей запізнюється прорізання зубів та порушуються процеси мінералізації кісток та зубів? | наявністю в них високого вмісту попередника вітаміну: |
| A. Вітамін D | A. Рибофлавіну |
| B. Вітамін E | B. Тиміну |
| C. Вітамін A | C. Триптофану |
| D. Вітамін K | D. Аденіну |
| E. Вітамін P | E. ГДФ |
| 2. У молоці та яйцях дуже низький вміст вітаміну PP, проте вони мають антипелагричну дію. Це зумовлено | 3. У пацієнта виявлено ознаки ураження шкіри (дерматит), травного тракту (діарея), порушення нервової діяльності (деменція). Причиною цих розладів є: |

- A. Гіповітаміноз РР
- B. Гіпервітаміноз А
- C. Гіпервітаміноз D
- D. Гіповітаміноз В₁
- E. Авітаміноз В₆

4. У крові хворого підвищена концентрація пірувату, високий вміст його виявлено в сечі. Який авітаміноз спостерігається у хворого?

- A. Авітаміноз В₆
- B. Авітаміноз В₂
- C. Авітаміноз В₁
- D. Авітаміноз D
- E. Авітаміноз C

5. У дитини віком 10 років часто виникають гострі респіраторні захворювання, після яких з'являються множинні геморагії у місцях тертя одягу. Нестача якого вітаміну спостерігається?

- A. В₁
- B. А
- C. C
- D. В₆
- E. В₂

6. У експериментальних тварин із раціону харчування виключили ліпоєву кислоту, при цьому у них спостерігалось інгібування піруватдегідрогеназного комплексу. Чим являється ліпоєва кислота для

цього ферменту?

- A. Коферментом
- B. Субстратом
- C. Інгібітором
- D. Аlostеричним регулятором
- E. Продуктом

7. Механізм дії поширеного протипухлинного препарату метотрексату полягає в тому, що він є структурним аналогом:

- A. Фолієвої кислоти
- B. Віт.РР (нікотинової кислоти)
- C. Пара-амінобензойної кислоти
- D. Ціанкобаламіну
- E. Ретиноєвої кислоти

8. Гідроксипролін є важливою амінокислотою у складі колагену. За участю якого вітаміну відбувається утворення цієї амінокислоти шляхом гідроксилування проліну?

- A. C
- B. D
- C. В₁
- D. В₂
- E. В₆

9. У хворого дистрофія скелетної мускулатури. При гіповітамінозі якого вітаміну це спостерігається ?

- A. Вітамін E
- B. Вітамін В₁
- C. Вітамін А

D. Вітамін D	фермента ПАБК
E. Вітамін C	C. Конкурентно заміщують ПАБК
10. У чому полягає біохімічна основа дії сульфаніламідних препаратів на бактеріальну флору ?	D. Коагулюють ферменти ПАБК
A. Активують ферменти ПАБК	E. Індукують синтез ферментів ПАБК
B. Стабілізують конформацію	

Ситуаційні задачі

1. У хворого діагностований гастрит з низькою секрецією хлоридної кислоти. Розвинувся гіповітаміноз одного з водорозчинних вітамінів. Який кофактор не буде синтезуватися у цьому випадку? Чому? Яке захворювання розвивається внаслідок цього гіповітамінозу?

2. Мати помітила у дворічної дитини відсутність апетиту, утруднене ковтання, регресію психомоторного розвитку. Огляд лікаря встановив ураження стовбурної частини головного мозку. У крові та сечі був виявлений інгібітор тимідинфосфокінази мозкової тканини. Вкажіть, на синтез якої коферментної форми це впливало і які біохімічні процеси при цьому порушувались.

3. У пілотів та водіїв, що працюють в умовах переключення уваги від освітлених приладів до темряви, збільшується добова потреба у вітаміні A. Поясніть біохімічний механізм даного явища.

4. Пацієнт звернувся до лікаря стоматолога зі скаргами на кровоточивість ясен під час ранішньої гігієни порожнини рота, розхитування кількох зубів верхньої щелепи, неприємний запах з рота. У нього діагностований пародонтит. З лікувальною метою серед іншого лікар призначив аплікації вітаміну A. Активація якого процесу під впливом цього вітаміну спостерігається?

Практична робота

Дослід 1. Феррихлоридна проба на піридоксин.

Принцип методу. При додаванні до розчину піридоксину розчину хлорного заліза утворюється комплексна сполука типу заліза феноляту, яка має характерний червоний колір.

Матеріальне забезпечення: водний розчин піридоксину, 5 % розчин FeCl_3 , пробірки.

Хід роботи: До 5 крапель водного розчину піридоксину додають 1 краплю 5 %-го розчину FeCl_3 і збовтують. Рідина забарвлюється в червоний колір.

Пояснити отриманий результат і зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. У нормі вміст даного вітаміну в крові людини становить 0,6 мкмоль/л, сироватці – 0,4 мкмоль/л. Основною метаболічно активною формою вітаміну B_6 є фосфорний ефір піридоксалу – піридоксаль-5-фосфат (ПАЛФ). Обмежену біологічну дію виявляє піридоксамін-5-фосфат (ПАМФ), який бере участь тільки в реакціях переамінування. Дані коферменти входять до ряду ферментів, які каталізують наступні реакції: транспорт амінокислот через клітинні мембрани; реакціях переамінування, декарбоксилування, десульфування, знешкодженні біогенних амінів, синтезі гемопротейнів та сфінголіпідів. При нестачі даного вітаміну розвивається неврастенічний синдром, еритема тильної частини кистей рук, шиї, грудної клітки, гіперкератоз, сухість та блідість губ, можливий біль у м'язах по ходу нервів.

Дослід 2. Відновлення $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ аскорбіновою кислотою.

Принцип методу. Аскорбінова кислота відновлює $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ до $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$. Остання, реагуючи з FeCl_3 , утворює берлінську лазур – сполуку синього кольору.

Матеріальне забезпечення: 5 % розчин $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, 1 % розчин FeCl_3 , 1 % витяжка з шипшини, дистильована вода, пробірки.

Хід роботи: У дві пробірки додають по одній краплі 5 %-го розчину $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ і 1 %-го розчину FeCl_3 . В одну з пробірок до зелено-бурої рідини, яка утворилася, додають 5 – 10 крапель 1 % витяжки з шипшини, в другу – 5 – 10 крапель дистильованої води. Рідина в першій пробірці забарвлюється в зелено-

синій колір і випадає синій осад берлінської лазури. При обережному нашаруванні дистильованої води, осад на дні пробірки стає виразнішим. В другій пробірці зелено-бура рідина забарвлення не змінює.

Пояснити отримані результати і зробити висновок.

Дослід 3. Реакція з феруму хлоридом на виявлення вітаміну E.

Принцип методу. Спиртовий розчин α -токоферолу окиснюється феруму хлоридом до токоферилхінону червоного кольору.

Матеріальне забезпечення: токоферол (0,1 % спиртовий розчин), 1 % розчин феруму хлориду, пробірки.

Хід роботи: В суху пробірку вливають 4-5 крапель 0,1 % спиртового розчину токоферолу, додають 0,5 мл 1% феруму хлориду, інтенсивно перемішують, гріють на відкритому вогні до зміни кольору. Вміст пробірки набуває червоного забарвлення.

Зробити висновок. Пояснити отриманий результат, вказати на причини появи червоного кольору.

Клініко-діагностичне значення. За сучасними уявленнями головна функція токоферолів полягає в тому, що вони служать антиоксидантами по відношенню до ненасичених ліпідів. Завдяки наявності в молекулі лабільного атому водню α -токоферол взаємодіє з пероксидними радикалами ліпідів, відновлюючи їх в гідропероксиди і перериваючи таким чином ланцюгову реакцію пероксидації.

Більшість проявів недостатності токоферолу залежить, мабуть, від припинення здійснюваної вітаміном інгібуючої дії на аутоокиснення ненасичених жирних кислот, що входять у склад клітинних і субклітинних мембран: гемолітична анемія у недоношених дітей; атрофія сім'яників і безплідність; розсмоктування плоду на ранніх стадіях вагітності; м'язова дистрофія, що супроводжується втратою внутрішньоклітинних азотистих компонентів та білків м'язів. Безпосередня причина м'язової дистрофії – вивільнення лізосомальних гідролаз внаслідок дефекту мембрани лізосом.

Добова потреба для дорослої людини 20 – 30 мг, концентрація в сироватці крові 3500 – 8000 нмоль/л.

З мембранною патологією, мабуть, пов'язані ділянки некрозу, що спостерігаються при авітамінозі Е в печінці, тканині мозку, особливо мозочка.

Найбільш багаті на вітамін Е рослинні масла: соняшникове, кукурудзяне, бавовняне, оливкове. Особливо високий його вміст у маслі, отриманому із зародків пшениці, вівса, зеленого горошку. Випускають препарат синтетичного α -токоферолу ацетату в рослинному маслі для внутрішнього прийому і для внутрішньом'язових ін'єкцій. Застосовують в якості антиоксиданту при м'язовій дистрофії, порушенні репродуктивної функції у жінок і чоловіків, гемолітичній анемії у новонароджених, в комплексній терапії серцево-судинних захворювань, очних та печінкових захворювань тощо.

Контроль виконання практичної роботи

1. За добу у людини виділяється з сечею 10 мг вітаміну С. Чи забезпечений організм цим вітаміном?
2. Яку сполуку слід додати до α -токоферолу, щоб отримати токоферилхінон?
3. Чому при проведенні феррихлоридної проби на піридоксин утворюється червоне забарвлення?
4. Приведіть у відповідність:

Реакція	Метаболіт
А. Якісна реакція на піридоксин	1. Токоферилхінон
В. Якісна реакція на токоферол	2. Розчин FeCl_3
С. Якісна реакція на вітамін С	3. Берлінська лазур
	4. Заліза фенолят
	5. Витяжка шипшини

Самостійна робота студентів

1. Вітаміни, як незамінні біологічно-активні компоненти, що необхідні для організму людини. Історія відкриття вітамінів. Розвиток вітамінології в Україні.
2. Причини екзо- та ендогенних гіпо- та авітамінозів.

3. Застосування водо-та жиророзчинних вітамінів у стоматологічній практиці.
4. Провітаміни, антивітаміни. Механізм дії та застосування в практичній медицині.
5. Вітаміноподібні речовини, їх структура та роль.

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмедкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Склярів О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посібн./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.:ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.
6. Клінічна біохімія: підручник / за ред. Склярова О. Я. Київ: Медицина, 2006. С.162 – 221.

Додаткова:

1. Біохімія ферментів. Аспекти медичної ензимології : навч.-метод. посібник для підготовки до практ. занять з біологічної хімії (для студентів медичних та стоматологічного факультетів) / О. А. Наконечна, Р. О. Бачинський. – Харків, 2020. – 48 с.
2. Девід Л. Нельсон, Майкл М. Кокс. Основи біохімії за Ленінджером. Львів: БаК, 2015. 1280 с.
3. Biochemistry, Molecular Biology, and Genetics / Swanson T. A., Kim S. I.,

Glucksman M. J., Lieberman M. A. 5-th edition. Chicago; Baitimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 380 p.

4. Harper's Biochemistry / Murray R., Bender D., Botham K. M. et al. 29th edition. London; Toronto: McGraw Hill Professional, 2012. 818 p.

5. Nelson D. L., Cox M. M. Lehninger Principles of Biochemistry. 5-th edition. New York: W. H. Freeman Comp., 2005. 1010 p.

6. Satyanarayana U., Chakrapani U. Biochemistry. 4d ed. Kolkata: Books and Allied ltd, 2014. 799 p.

Науково-фахова:

1. Гайова Л. В. Теоретично-експериментальне обґрунтування використання вітаміну В6 в умовах фармакотерапії ізоніазидом // Гігієна населених місць. 2015. № 66. С. 272 – 284.

2. Профілактика туберкульозу: навч. посібник для студентів і лікарів-інтернів ВНМЗ IV рівня акредитації та лікарів / В. І. Петренко [та ін.]. — Київ: Ріджи, 2017. 88 с.

3. Concentrations of Water-Soluble Vitamins in Blood and Urinary Excretion in Patients with Diabetes Mellitus / Iwakawa H, Nakamura Y, Fukui T та ін.]. // Nutr Metab Insights. – 2016. – №9. – P. 85 – 92.

4. Bubko I. The role of thiamine in neurodegenerative diseases / Bubko I, Gruber B.M, Anuszewska E.L. // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2015. – №69. – P. 1096 – 1106.

5. Kuroishi T. Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin / Kuroishi T. // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2015. – №93 (12). – P. 1091 – 1096.

6. Effect of supplementation of water-soluble vitamins on oxidative stress and blood pressure in prehypertensives / Talikoti P, Bobby Z, Hamide A та ін.]. // Clin. Exp. Hypertens. – 2015. – №37(1). – P. 15 – 18.

7. Dimova R. Vitamin D in the Spectrum of Prediabetes and Cardiovascular Autonomic Dysfunction / Dimova R, Tankova T, Chakarova N. // J. Nutr. – 2017. – №147 (9). – P. 1607 – 1615.

8. The interrelationship between bile acid and vitamin A homeostasis / Saeed A, Hoekstra M, Hoeke M.O та ін.] // Biochim Biophys Acta. – 2017. – №1862 (5). – P. 496 – 512.
9. Transporters for the Intestinal Absorption of Cholesterol, Vitamin E, and Vitamin K / Yamanashi Y, Takada T, Kurauchi R та ін.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2017. – №24 (4). – P. 347 – 359.
10. Complexity of vitamin E metabolism / Schmölz L, Birringer M, Lorkowski S, Wallert M. // World J. Biol. Chem. – 2016. – №7 (1). – P. 14 – 43.
11. Rhodes J.M. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID - 19 severity - plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE 2 and thrombosis/ Rhodes J.M., Subramanian S., Laird E., Griffin G., Kenny R.A.]// J. of internal med. – 2021. – №289. – P. 97 – 115.
12. Rawat D. Vitamin D supplementation and COVID - 19 treatment: Asystematic review and meta - analysis /Rawat D., Roy A., Maitra S., Shankar V., Khanna P., Baidya D.K.// Diab. & Metabolic syndr.: Clinic Res. & Reviews – 2021. – №15. – P. 1021 – 1089.

Тема №. 5. Основні закономірності обміну речовин. Дослідження функціонування, регуляції та енергетичної вартості ЦТК

Мета заняття. Засвоїти послідовність реакцій та біологічне значення циклу трикарбонових кислот як універсального кінцевого шляху окиснювального катаболізму клітини. Оволодіти методами дослідження функціонування ЦТК мітохондрій та впливу маленової кислоти на перебіг його реакцій.

Актуальність теми. Вивчення особливостей функціонування циклу трикарбонових кислот є важливим для розуміння його амфіболічної природи та визначення його ролі у енергозабезпеченні клітини. Вміння аналізувати роль ЦТК необхідні для розуміння обміну речовин та енергії у клітині.

Конкретні завдання.

- Тракувати біохімічні закономірності перебігу обміну речовин: катаболічні,

анаболічні, амфіболічні шляхи метаболізму.

- Пояснювати біохімічні механізми регуляції процесів анаболізму та катаболізму.
- Трактувати біохімічні закономірності функціонування циклу трикарбонових кислот, його анаплеротичні реакції та амфіболічну сутність.
- Пояснювати біохімічні механізми регуляції циклу трикарбонових кислот і його ключову роль в обміні речовин та енергії.

Теоретичні питання

1. Поняття про обмін речовин та енергії. Характеристика катаболічних, анаболічних та амфіболічних шляхів метаболізму, їх значення.
2. Екзергонічні та ендергонічні біохімічні реакції; роль АТФ та інших макроергічних фосфатів у їх спряженні.
3. Катаболічні шляхи обміну біомолекул: білків, вуглеводів, ліпідів, їх характеристика.
4. Цикл трикарбонових кислот (внутрішньоклітинна локалізація ферментів ЦТК; послідовність реакцій ЦТК; характеристика ферментів та коферментів ЦТК; реакції субстратного фосфорилування в ЦТК; вплив алостеричних модуляторів на регуляцію ЦТК; енергетичний баланс циклу трикарбонових кислот).
5. Анаплеротичні та амфіболічні реакції ЦТК.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. *Поняття про обмін речовин та енергії. Характеристика катаболічних, анаболічних та амфіболічних шляхів метаболізму, їх значення.*

1.1. Дати визначення ключовим термінам:

Обмін речовин (метаболізм) - це ...

Катаболізм – це...

Анаболізм – це ...

Метаболічні шляхи це...

1.2. У таблиці подати порівняльну характеристику катаболізму та анаболізму:

Катаболізм	Анаболізм
1	
2	
3	
4	

2. Екзергонічні та ендергонічні біохімічні реакції; роль АТФ та інших макроергічних фосфатів у їх спряженні.

2.1. Дати визначення ключовим термінам:

Екзергонічні біохімічні реакції – це ...

Ендергонічні біохімічні реакції – це ...

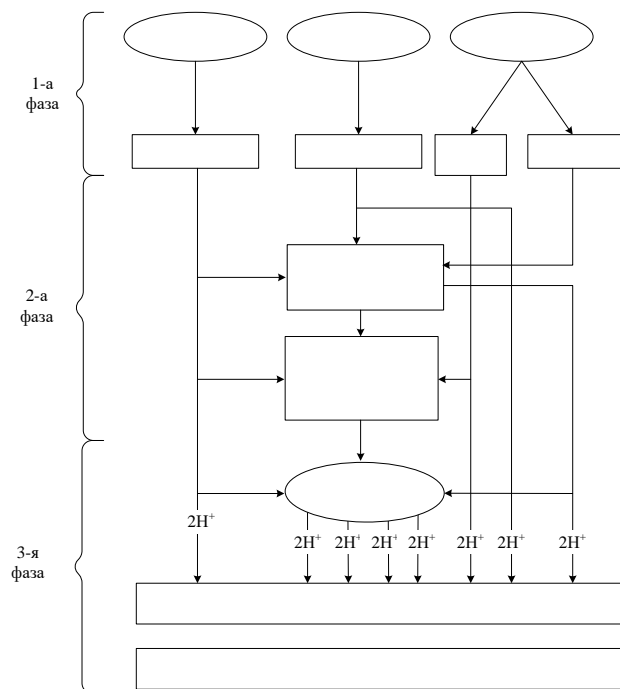
Спряження екзергонічних та ендергонічних процесів здійснюється ...

2.2. Вказати три основні принципові відмінності, які відрізняють перетворення і використання енергії у живій та неживій природі.

2.3. Написати структурні формули основних макроергічних сполук – фосфоенолпірувату, АТФ, 1,3-дифосфогліцерату, креатинфосфату та дати їх характеристику.

3. Катаболічні шляхи обміну біомолекул: білків, вуглеводів, ліпідів, їх характеристика.

3.1. Заповнити схему загальних шляхів катаболізму біомолекул:



3.2. Дати характеристику основним стадіям катаболізму.

4. Цикл трикарбонових кислот (внутрішньоклітинна локалізація)

ферментів ЦТК; послідовність реакцій ЦТК; характеристика ферментів та коферментів ЦТК; реакції субстратного фосфорилування в ЦТК; вплив алостеричних модуляторів на регуляцію ЦТК; енергетичний баланс циклу трикарбонових кислот).

4.1. Дати визначення ЦТК; вказати на локалізацію цього процесу.

4.2. Написати послідовність реакцій ЦТК із зазначенням назв метаболітів і ферментів (коферментів), модуляторів.

4.3. Вказати реакції субстратного фосфорилування в ЦТК; розрахувати енергетичний баланс ЦТК.

4.4. Вказати значення основних функцій ЦТК: *інтегративної* (метаболічний «колектор», який об'єднує шляхи катаболізму вуглеводів, ліпідів і білків), *енергетичної*, *амфіболічної* та *гідрогенгенерувальної*.

5. Анаплеротичні та амфіболічні реакції ЦТК.

5.1. Дати визначення анаплеротичних та амфіболічних реакцій та навести приклади.

Приклади тестів «Крок-1»

1. Перетворення сукцинату на фумарат каталізується сукцинатдегідрогеназою. Який конкурентний інгібітор гальмує активність ферменту?

- A. Фумарова кислота
- B. Щавлевоцтова кислота
- C. Яблучна кислота
- D. Малонова кислота
- E. Піровиноградна кислота

2. Значна частина біохімічних процесів у організмі людини пов'язана з використанням енергії. Яка речовина є унікальним акумулятором, донором і трансформатором енергії в організмі?

- A. Малат
- B. Піруват
- C. Аденозинтрифосфат
- D. Лактат
- E. Аденозинмонофосфат

3. Цикл трикарбонових кислот є кінцевим загальним шляхом окиснення енергетично багатих молекул (вуглеводи, амінокислоти, жирні кислоти). Вкажіть, із якою сполукою вступає в реакцію ацетил-КоА в цьому процесі.

- A. Ізотцитратом
- B. Малатом
- C. Цитратом

D . Оксалоацетатом

E. Фумаратом

4. При підвищенні функції щитовидної залози спостерігається втрата маси та підвищення температури тіла. Які біохімічні процеси при цьому активуються?

A. Стероїдогенез

B. Анаболізм

C. Глюконеогенез

D. Ліпогенез

E. Катаболізм

5. Для нормального метаболізму клітинам необхідні макроергічні сполуки. Що належить до макроергів?

A. Глюкозо-6-фосфат

B. Креатин

C. Креатинін

D. Креатинфосфат

E. Аденозинмонофосфат

6. Шляхи, метаболіти яких можуть включатись як в катаболічні, так і в анаболічні процеси, належать до:

A. Амфіболічних

B. Катаболічних

C. Анаболічних

D. Екзергонічних

E. Ендергонічних

7. Яка кислота, проміжний продукт циклу трикарбонних кислот, бере

участь у зв'язуванні іонів кальцію?

A. Яблучна

B. Ацетатна

C. Лимонна

D. Бурштинова

E. Альфа-кетоглутарова

8. При окисненні вуглеводів, ліпідів виділяється велика кількість енергії, основна частина якої утворюється завдяки окисненню ацетил-КоА. Скільки молекул АТФ генерується при повному окисненні однієї молекули ацетил-КоА?

A. 12

B. 36

C. 24

D. 8

E. 38

9. Клітини мозку дуже чутливі до дефіциту енергії, причиною якого може бути високий вміст аміаку, який стимулює відтік альфа-кетоглутарату з:

A. Гліколізу

B. Орнітинового циклу

C. Циклу лимонної кислоти

D. Глікогенолізу

E. Пентозо-фосфатного шляху

10. Вкажіть найшвидший механізм утворення АТФ, що необхідний для термінового включення процесу

м'язового скорочення ?

А. Генерація АТФ із креатинфосфату

В. Аеробний гліколіз

С. Анаеробний гліколіз

Д. Глікогеноліз у м'язах

Е. Окиснення тригліцеридів

Ситуаційні задачі

1. Пацієнт надійшов у стаціонар з діагнозом цукровий діабет I типу. Серед метаболічних змін має місце зниження швидкості синтезу оксалоацетату. Який метаболічний процес порушується в результаті цього? Які енергетичні втрати будуть спостерігатися при порушенні цього метаболічного процесу. Вказати, які метаболічні шляхи можуть активуватись для компенсації втрати енергії.

2. У твердих тканинах зуба знаходиться велика кількість цитрату у вигляді нерозчинних солей кальцію. Поясніть, порушення швидкості якого процесу може знизити кількість цитрату і вплинути на ремоделювання кісткової тканини і тканин зуба?

Практична робота

Дослідження функціонування ЦТК мітохондрій за швидкістю утворення атомів водню та вплив малонової кислоти на цей процес

Принцип методу. При окисненні ацетил-S-КоА в ЦТК вивільняється водень, який відновлює метиленову синьку та перетворює її на безбарвну лейкополуку. Час, впродовж якого відбувається знебарвлення розчину, є показником інтенсивності перебігу ЦТК у мітохондріях. При блокуванні ЦТК малонатом вивільнення водню не відбувається і метиленова синька не знебарвлюється.

Матеріальне забезпечення: фосфатний буфер рН = 7,4, розчин пірувату натрію, малонова кислота, фізіологічний розчин, розчин метиленової синьки, суспензія мітохондрій, термостат, штатив із пробірками, піпетки.

Хід роботи. Три пробірки – контрольну, дослідну № 1 та дослідну № 2 заповнюють реактивами за таблицею:

Вміст пробірок	Пробірки		
	Контроль	Дослід №1	Дослід №2
Фосфатний буфер, рН = 7,4, мл	2,0	2,0	2,0

Розчин пірувату натрію, мл	0,5	0,5	0,5
Малонова кислота, мл	–	–	0,5
Фізіологічний розчин, мл	0,5	0,5	–
Суспензія мітохондрій, мл	–	0,5	0,5
Суспензія мітохондрій після кип'ятіння	0,5 мл	–	–
Розчин метиленової синьки, мл	0,5	0,5	0,5
Інкубація в термостаті при температурі 37°C			
Час, впродовж якого відбувається знебарвлення розчину			

Зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. Багато речовин, у тому числі і лікарські засоби, можуть змінювати енергетику клітин, інтенсивність окиснювального фосфорилування утворення АТФ. Їх можна поділити на активатори та інгібітори енергетичного обміну. До активаторів належать кислоти циклу Кребса (цитратна, яблучна, бурштинова) та низка інших сполук (глюкоза, амінокислоти тощо), тому вони знайшли застосування у медичній практиці. Цитратну кислоту у вигляді солі (цитрат натрію) використовують в якості засобу, що запобігає згортанню крові.

Контроль виконання практичної роботи

- | | |
|--|--|
| <p>1. Мітохондрії – субклітинні органели, що містяться в цитоплазмі всіх клітин за винятком зрілих еритроцитів, бактерій, синьо-зелених водоростей. Який основний метод застосовують для їх виділення?</p> <p>А. Диференційне центрифугування
 В. Хроматографію
 С. Електрофорез
 Д. Спектрофотометрію
 Е. Гель-фільтрацію</p> <p>2. Яку з вказаних сполук використовують у якості інгібітора для дослідження функціонування</p> | <p>циклу трикарбонових кислот?</p> <p>А. АТФ
 В. НАД⁺
 С. Аконітат
 Д. Ізоцитрат
 Е. Малонат</p> <p>3. Принцип визначення активності сукцинатдегідрогенази базується на відновленні метиленового синього відновленою формою коферменту. Який кофермент входить до складу сукцинатдегідрогенази:</p> <p>А. ФАД
 В. НАД</p> |
|--|--|

Самостійна робота студентів

1. Методи вивчення обміну речовин.
2. Внутрішньоклітинна локалізація метаболічних шляхів, компартментизація метаболічних процесів в клітині.

Література

Основна:

1. Скляр О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Скляр О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посібн./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.: ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

Додаткова:

1. Біохімія. Підручник для студентів фармацевтичних спеціальностей. / Загайко А.Л., Александрова К.В., Скляр О.Я., Вороніна Л.М., Борзенко Б.Г., Макоїд О.Б., Бондарчук Т.І., Скоробогатова З.М. - Х.: “Форт”, 2014. - 728 с.

Науково-фахова:

1. О. О. Мардашко Г. Ф. Степанов. Альтернативні шляхи метаболізму вуглеводів у м'язовій тканині експериментальних тварин /Досягнення біології та медицини, 2014. - № 2 (24). – С. 4 – 7.

2. Кучерявченко М.А., Зайцева О.В., Жуков В.И., Книгавко В. Г. Состояние биоэнергетического обмена в организме белых крыс в условиях длительного воздействия субтоксических доз лапроксидов/ Проблемы екології та медицини, 2014. – Т.18, № 1-2. – С.44 – 46.

Тема № 6. Молекулярні основи біоенергетики

Мета заняття: Засвоїти основні принципи організації дихального ланцюга мітохондрій. Знати роль окисно-відновних ферментів у тканинному диханні. Засвоїти основні принципи хеміосмотичної теорії Мітчела. Оволодіти методами дослідження дії оксидоредуктаз: фенолоксидази, альдегіддегідрогенази, пероксидази, цитохрому С.

Актуальність теми. Окисно-відновні ферменти забезпечують перебіг реакцій, пов'язаних із перенесенням електронів і протонів і лежать в основі утворення макроергічних сполук. Дослідження їх функціонування важливе для глибокого розуміння механізмів тканинного дихання і його ролі при різних функціональних станах організму.

Конкретні завдання.

- Пояснювати процеси біологічного окиснення субстратів у клітинах і запасання енергії, що вивільняється, у вигляді макроергічних зв'язків АТФ.
- Аналізувати реакції біологічного окиснення та їх роль в забезпеченні фундаментальних біохімічних процесів.
- Пояснювати структурну організацію ланцюга транспорту електронів та його молекулярних комплексів.
- Трактувати роль біологічного окиснення, тканинного дихання та окисного фосфоритування.
- Аналізувати структурно-функціональні особливості функціонування дихального ланцюга, що забезпечують ефективний синтез АТФ.
- Пояснювати основні засади хеміосмотичної теорії окисного фосфорилування.
- Аналізувати дію інгібіторів і роз'єднувачів окисного фосфорилування

природного та синтетичного походження, їх фізіологічне значення.

Теоретичні питання

1. Реакції біологічного окислення; типи реакцій (дегідрогеназні, оксидазні, оксигеназні) та їх біологічне значення. Тканинне дихання.
2. Піридинзалежні та флавінзалежні дегідрогенази. Їх значення у реакціях окиснення та відновлення.
3. Убіхінон, його роль в тканинному диханні.
4. Цитохроми та їх роль у тканинному диханні. Будова їх простетичної групи.
5. Послідовність компонентів дихального ланцюга мітохондрій. Молекулярні комплекси внутрішніх мембран мітохондрій.
6. Окисне фосфорилування: пункти спряження транспорту електронів і фосфорилування, коефіцієнт окисного фосфорилування.
7. Хеміосмотична теорія окисного фосфорилування, АТФ-синтетаза мітохондрій.
8. Інгібітори транспорту електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій.
9. Роз'єднувачі транспорту електронів та окисного фосфорилування в дихальному ланцюгу мітохондрій. Вільне окиснення.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Реакції біологічного окислення; типи реакцій (дегідрогеназні, оксидазні, оксигеназні) та їх біологічне значення. Тканинне дихання.

1.1. Дати визначення ключовим термінам:

Біологічне окиснення - це ...

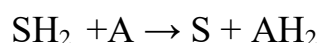
Окиснення – це..

Відновлення - це...

Відновлювальний еквівалент – це ...

1.2. Назвати типи реакцій біологічного окиснення, вказати коферменти та дати характеристику цим реакціям:

Дегідрогеназні реакції – це реакції, пов'язані з



Коферментами дегідрогеназ, що виконують функції безпосередніх акцепторів відновлювальних еквівалентів, є такі сполуки (перелічити):

Оксидазні – це реакції ...

Оксигеназні – це реакції ...

1.3. Дати визначення тканинного дихання та вказати біологічну сутність цього процесу.

2. Піридинзалежні та флавінзалежні дегідрогенази. Їх значення у реакціях окиснення та відновлення.

2.1. Вказати на зв'язок між білковою та (апоферментом) та небілковою частиною у складі дегідрогеназ.

2.2. Навести приклади метаболічних процесів, в яких вони беруть участь.

3. Убіхінон, його роль в тканинному диханні.

3.1. Написати структурні формули окисненої та відновленої форм убіхінону та пояснити механізм перенесення відновлювальних еквівалентів.

4. Цитохроми та їх роль у тканинному диханні. Будова їх простетичної групи.

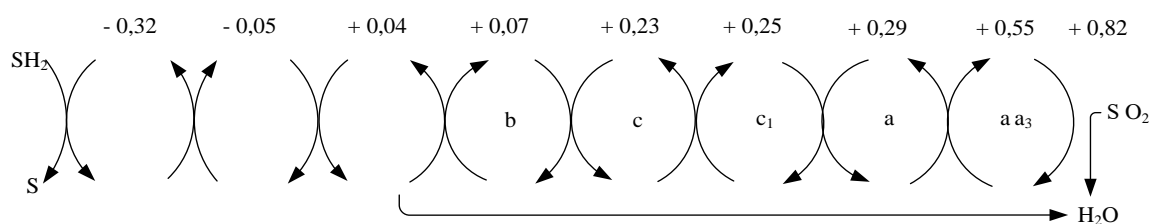
4.1. Написати структурну формулу простетичної групи цитохромів а, в, с і пояснити механізм перенесення електронів.

4.2. Вказати на зв'язок між білковою (апоферментом) та небілковою частиною у складі цитохромів, вказати класи (групи) цитохромів та охарактеризувати їх особливості.

5. Послідовність компонентів дихального ланцюга мітохондрій. Молекулярні комплекси внутрішніх мембран мітохондрій.

5.1. Дати визначення дихального ланцюга мітохондрій.

5.2. У вигляді схеми представити послідовність компонентів повного та вкороченого дихальних ланцюгів мітохондрій:



5.3. Назвати молекулярні комплекси внутрішніх мембран мітохондрій.

6. Окисне фосфорилування: пункти спряження транспорту електронів і фосфорилування, коефіцієнт окисного фосфорилування.

6.1. Представити схему локалізації трьох пунктів спряження транспорту електронів та фосфорилування.

6.2. Дати визначення:

Коефіцієнт окисного фосфорилування – це...

6.3. У таблиці вказати значення коефіцієнта окисного фосфорилування при окисненні різних субстратів у мітохондріях:

Субстрат	Коефіцієнт $\Phi_n / 0$ (АТФ/0)
Альфа-кетоглутарат	

7. Хеміосмотична теорія окисного фосфорилування, АТФ-синтаза мітохондрій.

7.1. Вказати найважливіші засади хеміосмотичної теорії П. Мітчела:

1) Функціонування дихального ланцюга у внутрішніх мембранах мітохондрій супроводжується генерацією на цих мембранах електрохімічного градієнта протонів (H^+).

2) ...

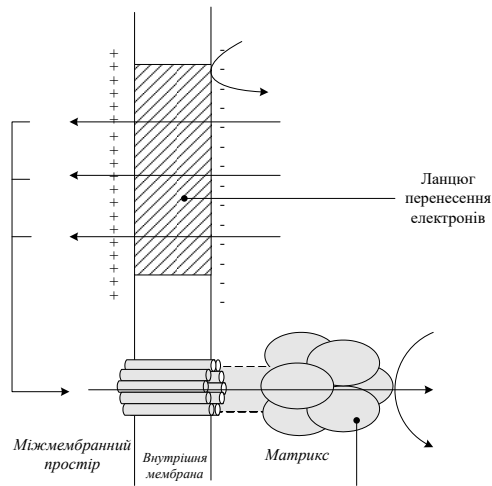
3) ...

4) ...

5) ...

7.2. Назвати основний постулат хеміосмотичної теорії окисного фосфорилування:

7.3. Представити схему утворення протонного потенціалу та пояснити механізм функціонування АТФ-синтази мітохондрій:

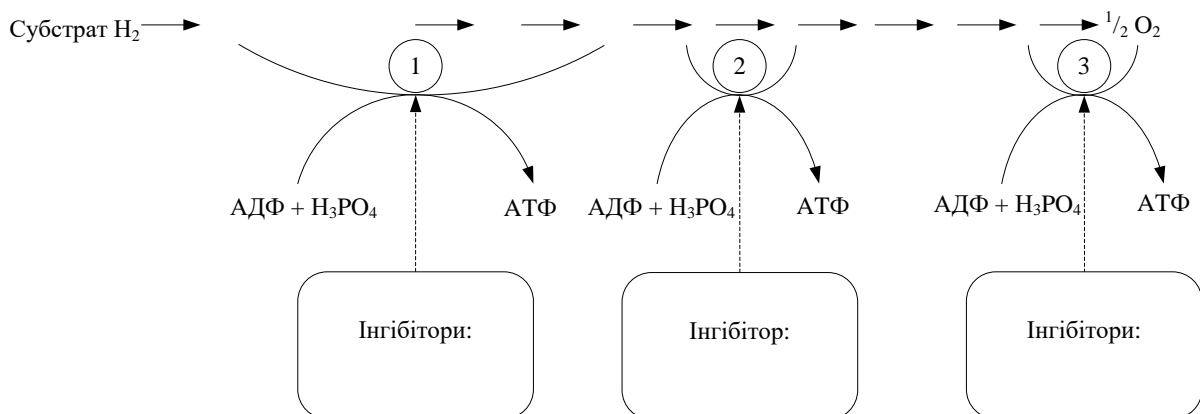


8. Інгібітори транспорту електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій.

8.1. Представити схему дихального ланцюга мітохондрій зі зазначенням пунктів дії:

а) інгібіторів транспорту електронів (вказати основні сполуки)

б) інгібіторів окисного фосфорилювання (вказати основні сполуки)



9. Роз'єднувачі транспорту електронів та окисного фосфорилювання в дихальному ланцюгу мітохондрій. Вільне окиснення.

9.1. Представити схему дихального ланцюга мітохондрій зі зазначенням пунктів дії роз'єднувачів транспорту електронів та окисного фосфорилювання (вказати основні сполуки).

9.2. Вільне окиснення це...

Приклади тестів «Крок-1»

1. Клітину обробили речовиною, яка блокує фосфорилювання нуклеотидів у мітохондріях. Який процес	життєдіяльності клітини буде порушений при цьому першою чергою?
--	---

- A. Інтеграція функціональних білкових молекул
- B. Ресинтез АТФ
- C. Окиснювальне фосфорилування
- D. Синтез мітохондріальних білків
- E. Фрагментація великих мітохондрій на менші
2. Дослідженнями останніх десятиліть встановлено, що безпосередніми “виконавцями” апоптозу в клітині є особливі ферменти - каспази. В утворенні одного з них бере участь цитохром c. Вкажіть його функцію в нормальній клітині.
- A. Компонент H^+ АТФ-азної системи
- B. Компонент піруватдегідрогеназної системи
- C. Фермент дихального ланцюга переносу електронів
- D. Фермент в-окислення жирних кислот
- E. Фермент ЦТК
3. Процес синтезу АТФ, що йде спряжено з реакціями окислення за участі системи дихальних ферментів відбувається у мітохондріях. Як він називається?
- A. Вільним окисленням
- B. Окиснювальним фосфорилуванням

- C. Перекисним окисленням
- D. Субстратним фосфорилуванням
- E. Фотосинтетичним фосфорилуванням
4. Біологічне окиснення є основним молекулярним механізмом, за рахунок якого забезпечуються енергетичні потреби живих організмів. Який клас ферментів каталізує цей процес?
- A. Оксидоредуктази
- B. Трансферази
- C. Гідролази
- D. Ліази
- E. Лігази
5. З порушенням функції якого ферменту можуть бути пов’язані такі симптоми як напади утрудненого дихання та запаморочення у пацієнта, який, як з’ясувалося, працює на хімічному підприємстві з виробництва синильної кислоти?
- A. Цитохромоксидази
- B. Лактатдегідрогенази
- C. Сукцинатдегідрогенази
- D. Каталази
- E. Піруватдегідрогенази
6. В присутності 2,4-динітрофенолу окиснення субстратів може тривати, але синтез молекул АТФ неможливий. Який механізм його дії?

- | | |
|--|---|
| <p>A. Активація ферменту АТФ-ази</p> <p>B. Інгібування ферменту цитохромоксидази</p> <p>C. Перенесення субстратів за межі мітохондрії</p> <p>D. Роз'єднання окиснення і фосфорилування в мітохондріях</p> <p>E. Стимуляція гідролізу утвореного АТФ</p> <p>7. Як тироксин впливає на процеси тканинного дихання і окиснювального фосфорилування у хворої на тиреотоксикоз?</p> <p>A. Роз'єднує процес тканинного дихання і окиснювального фосфорилування</p> <p>B. Блокує транспорт електронів по ланцюгу цитохромів</p> <p>C. Викликає гідроліз АТФ.</p> <p>D. Знижує активність ФАД-дегідрогенази</p> <p>E. Знижує активність НАД-дегідрогенази</p> <p>8. До лікарні доставлений хворий з отруєнням інсектицидом - ротеноном. Яка ділянка мітохондріального ланцюга переносу електронів блокується цією речовиною?</p> | <p>A. АТФ-синтетаза</p> <p>B. Коензим Q-цитохром C-редуктаза</p> <p>C. НАДН-коензим Q-редуктаза</p> <p>D. Сукцинат-коензим Q-редуктаза</p> <p>E. Цитохром C-оксидаза</p> <p>9. У пацієнта після введення йому великих доз тироксину підвищилася температура тіла. Гіпертермія в даному випадку зумовлена роз'єднанням процесів біологічного окиснення та:</p> <p>A. Окиснювального фосфорилування</p> <p>B. Окиснювального дезамінування амінокислот</p> <p>C. Пероксидного окиснення ліпідів</p> <p>D. Окисного декарбоксилування пірувату</p> <p>E. Бета-окиснення жирних кислот</p> <p>10. Відомо, що деякі сполуки роз'єднують тканинне дихання та окисне фосфорилування. Яка речовина має такі властивості?</p> <p>A. Ацетил-КоА</p> <p>B. Чадний газ</p> <p>C. Антиміцин А</p> <p>D. Молочна кислота</p> <p>E. 2,4-динітрофенол</p> |
|--|---|

Ситуаційні задачі

1. Підвищену стійкість «моржів» до холодної води пояснюють тим, що у них синтезуються у великій кількості певні гормони, які посилюють процеси

утворення тепла. Вкажіть ці гормони (гормон) та обґрунтуйте механізм цього процесу.

2. Лікарський препарат убіхінон використовується як антиоксидант, який проявляє антигіпоксичну дію. Застосовується для лікування ішемічної хвороби серця, при інфаркті міокарда для підвищення толерантності до фізичних навантажень. Часто його призначають спортсменам для відновлення працездатності і підтримки енергетичного стану. Поясніть механізм дії цього препарату.

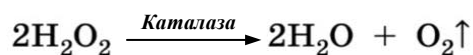
3. При проведенні короткотермінових операцій в стоматології та пластичній хірургії використовують гексеналовий (гексобарбітал натрію) наркоз. Пояснити релаксантну дію цього препарату.

4. У разі потрапляння ціанідів в організм розвивається ядуха і через кілька хвилин може настати смерть. Поясніть причини та механізми даного явища.

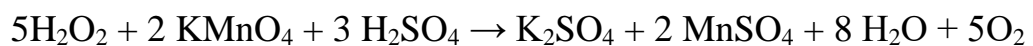
Практична робота

Дослід 1. Кількісне визначення активності каталази в крові.

Принцип методу. Каталаза – фермент класу оксидоредуктаз, що каталізує розщеплення гідрогену пероксиду на воду і кисень:



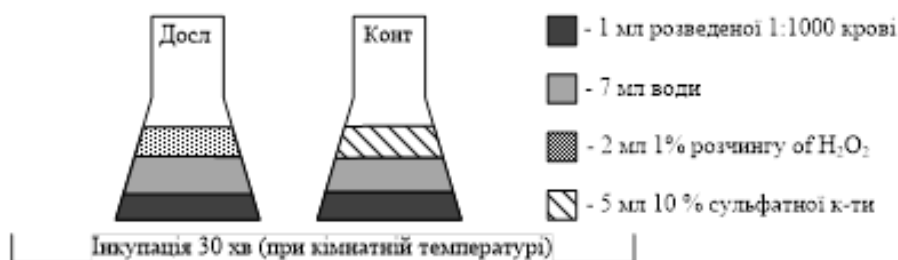
Метод кількісного визначення активності каталази базується на визначенні кількості гідрогену пероксиду, перетвореного ферментом за певний проміжок часу. Гідроген пероксиду розкладається каталазою, а його надлишок відтитровують за присутності сульфатної кислоти:



Матеріальне забезпечення: розведена кров (1:1000), дистильована вода, 1%-ний розчин H_2O_2 , 10 % розчин сульфатної кислоти, 0,1 н розчин KMnO_4 , колбочки, піпетки, бюретка.

Хід роботи. Розведену кров (1:1000) наливають по 1 мл у дві колбочки, додають по 7 мл дистильованої воли, в дослідну пробу додають 2 мл 1 % H_2O_2 , а в контрольну – 5 мл 10 % розчину сульфатної кислоти. Дія каталази в кислому

середовищі припиняється (у контрольній пробі), оскільки її рН оптимум – 7,4. Колбочки залишають на 30 хв. при кімнатній температурі.



Потім до дослідної проби додають 5 мл 10 % розчину H_2SO_4 , а до контрольної – 2 мл 1 % р-ну H_2O_2 . Вміст колбочок титрують 0,1н р-ном $KMnO_4$ до появи стійкого рожевого забарвлення.



Каталазне число (Кч) розраховують за формулою:

$$Kч = (A - B) \times 1,7$$

А – кількість мл 0,1 н р-ну $KMnO_4$, яка пішла на титрування контрольної проби;

В – кількість в мл 0,1 н р-ну $KMnO_4$, яка пішла на титрування дослідної проби.

Каталазне число – це кількість гідрогену пероксиду (мг), що розкладається в 1 мкл досліджуваної крові.

Пояснити отриманий результат. Зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. У нормі каталазне число становить 10 - 15 одиниць, а активність каталази в крові людини коливається в межах 25,5 - 52,2 мкат/л.

Біологічна роль каталази полягає у захисті організму від шкідливого впливу гідрогену пероксиду, що утворюється при внутрішньоклітинному окисненні різних сполук.

Визначення каталазного числа без одночасного визначення кількості еритроцитів є недоцільним, оскільки кількість фермента є залежною від кількості еритроцитів. Тому в клініці використовують не каталазні числа, а показник каталази, в якому чисельником є каталазне число, а знаменником – кількість еритроцитів в 1 мл крові. Цей показник становить у нормі $2-3 \times 10^{-6}$.

Підвищення активності каталази спостерігають при хронічній серцевій недостатності, перніціозній анемії та інших макроцитарних анеміях, при введенні в організм кофеїну, алкоголю, ацетонових тіл. Зниження активності цього ензиму відбувається при злякисних пухлинах, інфекційних захворюваннях, таких як черевний тиф, скарлатина, малярія, туберкульоз легень.

Контроль виконання практичної роботи

1. До якого класу ферментів належить каталаза, які функції вона виконує?
2. На чому ґрунтується метод визначення активності каталази?
3. Що таке каталазне число?
4. Від чого залежить активність каталази в організмі людини?

Самостійна робота студентів

1. Будова НАД⁺ і НАДФ⁺. Їх значення у реакціях окиснення та відновлення.
2. Будова ФАД і ФМН. Їх роль у реакціях окиснення та відновлення.

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.

3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Скляр О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посібн./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.:ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

Додаткова:

1. Девід Л. Нельсон, Майкл М. Кокс. Основи біохімії за Ленінджером. Львів: БаК, 2015. С. 512 – 523, 718 – 751.
2. Біохімія. Підручник для студентів фармацевтичних спеціальностей. / Загайко А.Л., Александрова К.В., Скляр О.Я., Вороніна Л.М., Борзенко Б.Г., Макоїд О.Б., Бондарчук Т.І., Скоробогатова З.М. - Х.: “Форт”, 2014. - 728 с.
3. Клінічна біохімія: підручник / за ред. О. Я. Склярова. Київ: Медицина, 2006. 432 с.
4. Biochemistry, Molecular Biology, and Genetics / Swanson T. A., Kim S. I., Glucksman M. J., Lieberman M. A. 5-th edition. Chicago; Baitimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 380 p.
5. Harper's Biochemistry / Murray R., Bender D., Botham K. M. et al. 29th edition. London; Toronto: McGraw Hill Professional, 2012. 818 p.
6. Nelson D. L., Cox M. M. Lehninger Principles of Biochemistry. 5-th edition. New York: W. H. Freeman Comp., 2005. 1010 p.
7. Satyanarayana U., Chakrapani U. Biochemistry. 4d ed. Kolkata: Books and Allied ltd, 2014. 799 p.

Науково-фахова:

1. Сахарова І.В., Данильченко Л.І., Рекрутюк Н.О. Стан системи мітросомального окиснення під впливом азотовмісних детергентів /Медицина сьогодні і завтра, 2015.№ 2 (67). – С.37-39.

2. Семенихіна О.М., Струтинська Н.А., Будько А.Ю., та ін. Вплив донора сірководню NaHS на функціональний стан дихального ланцюга мітохондрій серця щурів/ Фізіол. журнал, 2013. – Т.59, № 2. – С. 9 – 17.
3. Тарасова К. В., Французова С. Б. Вікові особливості енергетичного забезпечення міокарда / Пробл. старения и долголетия", 2013. Т. 22, № 3. – С. 234–248.
4. Остапів Р.Д., Манько В.В. Дихання та окисне фосфорилування мітохондрій тканин щурів за перорального введення таурину/ Фізіол.журнал, 2015. – Т.61, № 6. – с. 104 – 114.
6. Hansen S, Birkedal H, Wibrand F. Taurine and regulation of mitochondrial metabolism. // Adv Exp Med Biol. 2015. Т.883, №1. С. 397 – 405.
7. Guo H., Rubinstein J.L. Structure of ATP synthase under strain during catalysis// Nat. Commun . – 2022. – №13(1). – P.2849 - 2858.
8. Ulker P. Extracellular ATP activates eNOS and increases intracellular NO generation in Red Blood Cells/Ulker P., Özen N., Abdullayeva G., Köksoy S., Yaraş N., Basrali F.// Clin. Hemorheol Microcirc. – 2018. – № 68(1). – P.89 -101.

Тема № 7. Дослідження анаеробного окиснення глюкози

Мета заняття: Засвоїти основні принципи внутрішньоклітинного анаеробного окиснення глюкози та біохімічні шляхи їх регуляції. Знати роль коферментів та ферментів для перебігу реакцій гліколізу. Оволодіти особливостями перебігу реакцій субстратного фосфорилування та синтезу АТФ.

Актуальність теми. Обмін вуглеводів – одна з найважливіших ланок всього обміну речовин як єдиного цілого. Це поняття охоплює весь складний процес перетворення вуглеводів від поступлення їх в організм, травлення та всмоктування до утворення кінцевих продуктів – CO₂ і H₂O. Перетворення вуглеводів у процесах обміну речовин відіграє важливу роль в енергозабезпеченні організму.

Конкретні завдання.

- Пояснювати біохімічні шляхи внутрішньоклітинного анаеробного окиснення глюкози.
- Аналізувати особливості перебігу реакцій субстратного фосфорилування та синтезу АТФ.
- Пояснювати роль коферментів і ферментів у перебігу реакцій гліколізу.
- Аналізувати механізми регуляції анаеробного окиснення вуглеводів.

Теоретичні питання

1. Перетравлення вуглеводів у травному тракті: гліколітичні ензими підшлункової залози та тонкої кишки, механізм їх дії. Всмоктування продуктів гідролізу вуглеводів у тонкій кишці.
2. Глюкоза як важливий метаболіт вуглеводного обміну: загальна схема джерел і шляхів перетворення глюкози в організмі.
3. Анаеробне окиснення глюкози. Послідовність реакцій і ферменти гліколізу.
4. Гліколітична оксидоредукція: субстрати фосфорилування та човникові механізми окиснення гліколітичного НАДН.
5. Спиртове бродіння, ферментативні реакції. Реакції спільні та відмінні для гліколізу та бродіння.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Перетравлення вуглеводів у тонкій кишці: гліколітичні ферменти підшлункової залози та тонкої кишки, механізм їх дії. Всмоктування продуктів гідролізу вуглеводів у тонкій кишці.

1.1. Охарактеризувати гліколітичні ферменти (назва, рН оптимум, специфічність дії), що беруть участь у травленні вуглеводів:

- у порожнині рота,
- тонкій кишці (ферменти підшлункової залози та власні ферменти тонкої кишки).

1.2. Описати шляхи всмоктування моносахаридів у епітеліоцити тонкої кишки (полегшена дифузія та ко-транспорт) та з епітеліоцитів у кров і печінку.

2. Глюкоза, як важливий метаболіт вуглеводного обміну: загальна схема джерел і шляхів перетворення глюкози в організмі.

2.1. Відобразити загальну схему джерел (вказавши метаболічні перетворення, що призводять до утворення глюкози в організмі: глюконеогенез, глікогеноліз...) і шляхів перетворення (використання: глікогенез, гліколіз...) глюкози в організмі.

3. Анаеробне окиснення глюкози. Послідовність реакцій та ферменти гліколізу.

3.1. У конспекті дати визначення: анаеробний гліколіз - це...

3.2. Вказати біологічну роль та написати послідовність реакцій перетворення глюкози в анаеробному гліколізі, вказавши ферменти, що здійснюють ці перетворення; вказати алостеричні ферменти та їх регуляцію.

3.3. У конспекті дати визначення: аеробний гліколіз – це...

3.4 Вказати біологічну роль та написати послідовність реакцій перетворення глюкози в аеробному гліколізі; вказати ферменти, що здійснюють ці перетворення.

3.5. Назвати реакції анаеробного гліколізу, в яких утворюється та використовується АТФ.

4. Гліколітична оксидоредукція: субстрати фосфорилування та човникові механізми окиснення гліколітичного НАДН.

4.1. Вказати, написати та пояснити ферментативні реакції гліколітичної оксидоредукції. Розрахувати енергетичний баланс анаеробного окиснення глюкози. Вказати сумарну кількість АТФ утвореного під час перебігу анаеробного гліколізу.

4.2. У конспекті подати схему і пояснити механізм дії малат-аспартатного човникового механізму гліколітичного НАДН + H⁺ та вказати тканини, в яких він працює.

4.3. У конспекті подати схему і пояснити механізм дії гліцеролфосфатного човникового механізму перенесення гліколітичного НАДН + H⁺ у мітохондрії та вказати тканини, в яких він працює.

5. Спиртове бродіння, ферментативні реакції. Реакції спільні та відмінні

для гліколізу та бродіння.

5.1. Пояснити суть і місце перебігу спиртового бродіння.

5.2. Написати реакції спиртового бродіння і вказати спільне та відмінне з реакціями гліколізу..

5.3. Вказати значення спиртового бродіння.

Приклади тестів «Крок-1»

1. В еритроцитах пацієнта, хворого на гемолітичну анемію, була значно знижена активність піруваткінази. Який метаболічний процес порушений за цих умов?

А Синтез глікогену

В Глікогеноліз

С Глюконеогенез

Д Пентозофосфатний шлях

Е Гліколіз

2. При інтенсивній фізичній роботі в м'язах накопичується молочна кислота. Який фермент здійснює утворення молочної кислоти з пірувату при анаеробному гліколізі?

А Піруватдегідрогеназа

В Лактатдегідрогеназа

С Піруваткарбоксилаза

Д Альдолаза

Е Фосфофруктокіназа

3 У цитоплазмі міоцитів розчинена велика кількість метаболітів окиснення глюкози. Назвіть один з них, що безпосередньо

перетворюється на лактат:

А. Оксалоацетат

В. Піруват

С. Глюкозо-6-фосфат

Д. Гліцерофосфат

Е. Фруктозо-6-фосфат

4. Зниження співвідношення аденілових нуклеотидів АТФ/АДФ призводить до посилення гліколізу в тканинах пародонту в умовах гіпоксії. Яка реакція при цьому активується?

А. Енолазна

В. Фосфофруктокіназа

С. Альдолазна

Д. Лактатдегідрогеназа

Е. Тріозофосфатізомераза

5. Після бігу на коротку дистанцію у нетренованих людей спостерігається м'язова крепатура внаслідок накопичення лактату. З посиленням якого біохімічного процесу в організмі це може бути пов'язано?

А. Гліколіз

В. Пентозофосфатний цикл

С. Глікогенез

Д. Глюконеогенез

Е. Ліпогенез

6. Клінічне обстеження хворого дозволило встановити попередній діагноз: рак шлунка. В шлунковому соці виявлено молочну кислоту. Який тип катаболізму глюкози має місце в ракових клітинах?

А. Глюконеогенез

Б. Глюкозо-аланіловий цикл

В. Анаеробний гліколіз

Г. Пентозофосфатний цикл

Д. Аеробний гліколіз

7. У пацієнта в слині виявлено підвищений вміст лактату. Активація якого процесу є основною причиною

підвищення лактату?

А. Глюкозо-лактатний цикл

В. Гідроліз вуглеводів

С. Розпад глікогену

Д. Анаеробний розпад глюкози

Е. Аеробний розпад глюкози

8. У жінки 32-х років запалення ясен (гінгівіт), що супроводжується гіпоксією. Вкажіть, утворення якого метаболіту вуглеводного обміну значно збільшується при цьому в тканинах пародонта.

А. Глікогену

В. Рибозо-5-фосфату

С. Лактату

Д. Глюкозо-6-фосфату

Е. НАДФН

Ситуаційні задачі

1. У крові хворого виявлено підвищення активності ЛДГ 1 та ЛДГ 2 і креатинфосфокінази. В якому органі можливий розвиток патологічного процесу? Дослідження яких ферментів варто провести додатково для підтвердження діагнозу?

2. У спортсмена після змагань вміст молочної кислоти становить 4 ммоль/л. Чи можна вважати це патологією? Поясніть чому?

Практична робота

Кількісне визначення молочної кислоти в сироватці крові за методом Бюхнера

Молочна кислота в організмі є кінцевим продуктом гліколізу і глікогенолізу – анаеробних процесів окиснення глюкози та глікогену. Значна кількість молочної кислоти утворюється в м'язах, надходить у кров,

переноситься до серцевого м'яза та в печінку, де окиснюється.

Принцип методу. Молочна кислота при нагріванні з концентрованою сульфатною кислотою перетворюється на оцтовий альдегід, який при взаємодії з гідрохіноном утворює сполуку червоно-коричневого кольору. Кількість молочної кислоти визначають колориметрично на ФЕКу при синьому світлофільтрі ($\lambda = 380$ нм).

Матеріальне забезпечення: сироватка крові, 5 % розчин метафосфорної кислоти, 10 % розчин міді сульфату, кальцію гідроксид у порошок, концентрована сульфатна кислота, 20 % розчин гідрохінону, стандартний розчин молочної кислоти, дистильована вода, пробірки з притертими корками на 15 мл, скляні лійки, скляні палички, фільтри, водяна баня, газовий пальник, ФЕК.

Хід роботи. У дві сухі пробірки наливають по 6 мл дистильованої води. Потім у першу додають 1 мл стандартного розчину молочної кислоти, у другу – 1 мл сироватки крові. Для осадження білків вносять у кожен пробірку по 1 мл метафосфорної кислоти, струшують та залишають на кілька хвилин, після чого відфільтровують. До фільтратів додають по 1 мл 10 % розчину міді сульфату та по 0,5 г кальцію гідроксиду. Проби перемішують скляними паличками, через 5 хв відфільтровують. Відміряють по 1 мл фільтрату в пробірки з притертими корками, додають по 0,1 мл 10 % розчину міді сульфату та по 4 мл концентрованої сульфатної кислоти. Пробірки ставлять у киплячу водяну баню на 1,5 хв. Після охолодження додають по 0,1 мл 20 % спиртового розчину гідрохінону, добре перемішують та кип'ятять 15 хв. Пробірки охолоджують та колориметрують при синьому світлофільтрі ($\lambda = 380$ нм).

Концентрацію молочної кислоти розраховують за формулою:

$$C = \frac{C_{\text{станд}} \times A_{\text{досл}}}{A_{\text{станд}}},$$

де: C – концентрація молочної кислоти в сироватці крові, ммоль/л; $C_{\text{станд}}$ – концентрація молочної кислоти в стандартному розчині; $A_{\text{станд}}$ – оптична густина стандартного розчину молочної кислоти; $A_{\text{досл}}$ – оптична густина

дослідної проби.

Оцінити отриманий результат. Зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. За умов норми концентрація молочної кислоти в крові здорової людини– 1 – 2 ммоль/л.

Збільшення вмісту молочної кислоти може бути пов'язане з виконанням людиною інтенсивної фізичної праці за короткий проміжок часу без достатнього надходження кисню, при цьому не відбувається повною мірою окисне декарбоксілювання пірувату до ацетил-КоА. Збільшення концентрації молочної кислоти спостерігають при гострому гнійному запальному ураженні тканин, тяжкій анемії, епілепсії, тетанії, правці, гіпоксії, пов'язаній з серцевою та легеневою недостатністю, злоякісних новоутвореннях, захворюваннях печінки (гострих гепатитах, цирозі печінки), цукровому діабеті, нирковій недостатності, гострому септичному ендокардиті, поліомієліті, лейкозах.

Для більшості наведених станів (лактоацидоз) збільшується співвідношення лактат / ПВК, найчастіше воно становить 10:1.

Контроль виконання практичної роботи

1. При яких патологічних станах кількість молочної кислоти збільшується в крові?	В. Визначенні інтенсивності забарвлення сполуки, що утворилася при взаємодії глюкози з ортотолуїдином
А. Цукровому діабеті	С. Дії ферменту глюкозооксидази, яка окиснює глюкозу до глюконової кислоти киснем повітря
В. Анемії	Д. Відновленні двовалентних іонів міді в одновалентні
С. Епілепсії	Е. Фотометруванні в забарвленого комплексу, що утворився процесі взаємодії з концентрованою сульфатною кислотою та гідрохіноном
Д. Інфаркті міокарду	
Е. Гепатитах	
2. З метою встановлення концентрації молочної кислоти в крові користуються методом, принцип якого полягає у:	3. Хворий знаходиться в стані шоку.
А. Відновленні солей тяжких металів у лужному середовищі	

Вміст молочної кислоти в крові 10 ммоль/л. Оцініть цей показник. До яких наслідків це може призвести?

Самостійна робота студентів

1. Спадкові ензимопатії процесів травлення (недостатність дисахаридаз, порушення мембранного транспорту гексоз, всмоктування глюкози та галактози).

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Склярів О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посіб./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярів, Л.В.Гайової.-К.:ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

Додаткова:

1. Біохімія. Підручник для студентів фармацевтичних спеціальностей. / Загайко А.Л., Александрова К.В., Склярів О.Я., Вороніна Л.М., Борзенко Б.Г., Макоїд О.Б., Бондарчук Т.І., Скоробогатова З.М. - Х.: “Форт”, 2014. - 728 с.
2. Северин Е.С. Биохимия: учебник. – 2-е изд., испр. – М.:ГЭОТАР-МЕД, 2004. –784 с.
3. Парнас Я.О. Гликогенолиз // Успехи современной биологии. – 1940. – № 12. – С.393 – 446.

Науково-фахова:

1. Германович В.В. Корекция гипоксических состояний в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы - «Дальневосточный медицинский журнал» 2013, №4 С 66-70
2. Грош Р.М., Долгова М.И., Онищенко П.М. Роль макроэргических фосфатов эритроцитов крови в диагностике жизненно важных функций у больных с внечерепными краниобазальными опухолями, - «Український нейрохірургічний журнал», 2011, №4, С 67 – 70.
3. Patogenetic basis farmaceutical hepatitis induced by depakin in children Fodymova S.D., Sadovnikova I.V., Klin.Gastroenterol 2009 (8), С 30 – 35
4. Glucose metabolism in pediatric brain injury Prins M.I. Child.New Syst. 2017 oct; 33(10):1711 – 1718.

Тема № 8. Дослідження аеробного окиснення глюкози та альтернативних шляхів обміну моносахаридів.

Мета заняття: Знати роль мультиферментного піруватдегідрогеназного комплексу для аеробного перетворення глюкози. Засвоїти значення та послідовність ферментативних реакцій глюконеогенезу, знати його зв'язок із гліколізом.

Актуальність теми: Етапи катаболізму вуглеводів у клітині включають утворення в аеробних умовах пірувату який у вигляді ацетильної групи інтегрується в КоА з утворенням ацетил – КоА, що окиснюється до CO_2 і H_2O в циклі трикарбонних кислот (циклі Кребса). Важливе значення для організму має процес синтезу глюкози з неуглеводних сполук, якими є глікогенні амінокислоти, гліцерин, а також лактат, піруват або будь-яка речовина, яка перетворюється в процесі катаболізму на піруват або в один із проміжних продуктів циклу трикарбонних кислот. Завдяки цьому процесу підтримується концентрація глюкози в крові після того, як вичерпаються запаси глікогену при вуглеводному або повному голодуванні.

Конкретні завдання.

- Пояснювати етапи перетворення глюкози до CO_2 і H_2O .

- Аналізувати структурно-функціональні особливості мультиферментного піруватдегідрогеназного комплексу.
- Засвоїти послідовність ферментативних реакцій і значення пентозофосфатного шляху окиснення глюкози
- Тракувати біохімічні закономірності альтернативних шляхів обміну моносахаридів: пентозофосфатний шлях окиснення глюкози, шляхи перетворення фруктози та галактози.
- Пояснювати молекулярно-біологічні основи спадкових ензимопатій обміну фруктози та галактози.

Теоретичні питання

1. Етапи аеробного окиснення глюкози.
2. Окиснювальне декарбосилування пірувату. Ферменти, коферменти та послідовність реакцій.
3. Порівняльна характеристика біоенергетики аеробного та анаеробного окиснення глюкози.
4. Метаболічні шляхи перетворення фруктози та галактози; спадкові ензимопатії їх обміну.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Етапи аеробного окиснення глюкози.

Представити схему шляхів поетапного аеробного перетворення глюкози в організмі людини.

2. Окиснювальне декарбосилування пірувату. Ферменти, коферменти в мультиферментному піруватдегідрогеназному комплексі. Послідовність реакцій.

2.1. Відобразити будову мультиферментного піруватдегідрогеназного комплексу.

2.2. Подати реакції механізму окисного декарбосилування піровиноградної кислоти (із зазначенням назв метаболітів і ферментів).

2.3. Назвати вітаміни та коферменти, що беруть участь у перетворенні пірувату

на ацетил-КоА .

3. Порівняльна характеристика біоенергетики аеробного та анаеробного окиснення глюкози.

3.1. Порахувати енергетичний ефект анаеробного окиснення глюкози.

3.2. Порахувати енергетичний ефект аеробного окиснення глюкози.

3.3. Дати порівняльну характеристику обом процесам.

4. Метаболічні шляхи перетворення фруктози та галактози; спадкові ензимопатії їх обміну.

4.1. Написати метаболічні перетворення фруктози, що перебігають в організмі.

4.2. Описати ензимопатії обміну фруктози (непереносимість фруктози, есенціальна фруктозурія), вказати клінічні прояви та дефектні ферменти.

5. Ферментативні реакції перетворення галактози в організмі людини. Спадкові ензимопатії обміну галактози.

5.1. Написати метаболічні перетворення галактози, що перебігають в організмі.

5.2. Описати ензимопатії обміну галактози (галактоземія), описати клінічні прояви та вказати дефектні ферменти.

Приклади тестів «Крок-1»

- | | |
|---|--|
| 1. У хворого в крові збільшена концентрація пірувату. Значна кількість екскретується з сечею. Який авітаміноз спостерігається у хворого?
А Авітаміноз вітаміну В ₃
В Авітаміноз вітаміну Е
С Авітаміноз вітаміну В ₁
D Авітаміноз вітаміну В ₆
Е Авітаміноз вітаміну В ₂ | у крові?
А. Глікогеноліз
В. Анаеробний гліколіз
С. Аеробний гліколіз
D. Глюконеогенез
Е. Пентофосфатний шлях |
| 2. Внаслідок тривалого голодування в організмі людини швидко зникають резерви вуглеводів. Який з процесів метаболізму поновлює вміст глюкози | 3. При хронічному передозуванні глюкокортикоїдів у хворого виникає гіперглікемія. Назвіть процес за рахунок якого збільшується концентрація глюкози:
А. Глікогенез
В. Глікогеноліз |

- C. Аеробний гліколіз
- D. Пентозофосфатний цикл
- E. Глюконеогенез
4. Після відновлення кровообігу в ушкодженій тканині припиняється накопичення лактату та зменшується швидкість споживання глюкози. Активацією якого процесу зумовлені ці метаболічні здвиги?
- A. Анаеробного гліколізу
- B. Аеробного гліколізу
- C. Ліполізу
- D. Глюконеогенезу
- E. Біосинтезу глікогену
5. При лікуванні багатьох захворювань використовується фармацевтичний препарат кокарбоксілаза (тіамінпірофосфат) для забезпечення клітин енергією. Вкажіть, який метаболічний процес при цьому активується?
- A. Декарбоксілювання біогенних амінів
- B. Дезамінування глутамату
- C. Декарбоксілювання амінокислот
- D. Окисне декарбоксілювання пірувату
- E. Детоксикація шкідливих речовин у печінці
6. При недостатності тіаміну -

вітаміну B1 виникає хвороба бері-бері (поліневрит) та порушується вуглеводний обмін. Який метаболіт при цьому накопичується в крові?

- A. Цитрат
- B. Лактат
- C. Сукцинат
- D. Піруват
- E. Малат
7. Хворому поставлений діагноз бері-бері. Активність якого ферменту порушена у пацієнта?
- A. Піруватдегідрогенази
- B. Цитратсинтази
- C. Малатдегідрогенази
- D. Сукцинатдегідрогенази
- E. Фумарази
8. В експериментальних тварин з раціону харчування виключили ліпоєву кислоту, що призвело в них до інгібування піруватдегідрогеназного комплексу. Чим є ліпоєва кислота для цього ферменту?
- A. Субстратом
- B. Коферментом
- C. Інгібітором
- D. Аlostеричним регулятором
- E. Продуктом
9. Окисне декарбоксілювання пірвіноградної кислоти каталізується складним поліферментним

комплексом з участю кількох функціонально зв'язаних коферментів.

Вкажіть цей комплекс

A. ТДФ, ФАД, КоА-SH, НАД, ліпоєва кислота

B. ФАД, ТГФК, ПАЛФ, ТДФ, холін

C. НАД, ПАЛФ, ТДФ, метилкобаламін, біотин

D. КоА-SH, ФАД, ПАЛФ, ТГФК, карнітин

E. Ліпоєва кислота, ТГФК, ПАЛФ, метилкобаламін

10. У хворого, виснаженого голодуванням, в печінці та нирках посилюється процес:

A. Синтезу сечової кислоти

B. Синтезу сечовини

C. Синтезу білірубину

D. Утворення гіпурової кислоти

E. Глюконеогенезу

Ситуаційні задачі

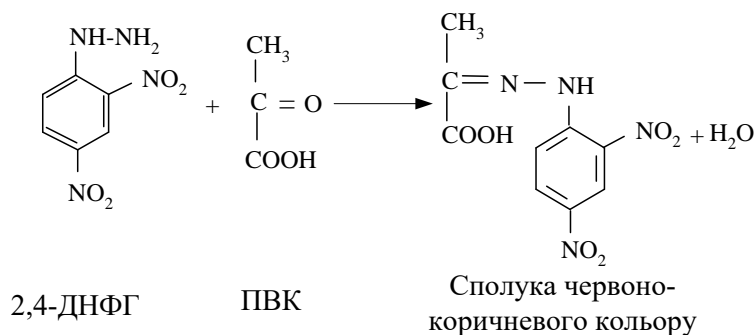
1. У нормі співвідношення концентрації молочної та піровиноградної кислот у крові людини дорівнює 10. Розрахуйте концентрацію пірувату, якщо вміст лактату в 5 разів нижчий за середню концентрацію глюкози в крові. Яке клініко-діагностичне значення має визначення вмісту лактату в крові?
2. У крові хворого виявлено 5150 мкмоль/л молочної та 250 мкмоль/л піровиноградної кислот. Чи відповідають ці показники нормі? У яких випадках підвищується їх вміст?
3. Застосування сульфаніламідних та протималярійних фармпрепаратів у пацієнтів іноді викликає гемоліз еритроцитів. Обґрунтуйте причину його виникнення.

Практична робота

Кількісне визначення піровиноградної кислоти (ПВК) у сечі

колориметричним методом

Принцип методу. ПВК з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4 ДНФГ) в лужному середовищі утворює 2,4-динітрофенілгідразони піровиноградної кислоти коричнево- червоного забарвлення, інтенсивність якого пропорційна концентрації ПВК і визначається колориметрично.



Матеріальне забезпечення: сеча, стандартний розчин пірувату (625 мг в 100 мл води), 0,1 % розчин 2,4- ДНФГ в 2 н розчині хлоридної кислоти, 12 % розчин гідроксиду натрію, дистильована вода, штатив з пробірками, піпетки, ФЕК.

Хід роботи. Беруть 2 пробірки, в одну наливають 0,1мл сечі, у другу – 0,1мл розчину ПВК, а потім в обидві пробірки додають по 0,9 мл дистильованої води. Після цього вносять по 0,5 мл 0,1 % р-ну 2,4- ДНФГ, змішують і на 20 хв ставлять в темне місце. Пізніше додають по 1 мл 12 % розчину гідроксиду натрію і через 10 хв колориметрують на ФЕКу проти контролю (води) при синьому світлофільтрі ($\lambda = 380$ нм).

Концентрацію ПВК вираховують за формулою:

$$C = \frac{C_{\text{станд}} \times A_{\text{досл}} \times V}{A_{\text{станд}} \times a},$$

де: $C_{\text{станд}}$ – концентрація стандартного розчину ПВК; $C_{\text{досл}}$ – концентрація ПВК у сечі (мг/добу);

$A_{\text{досл}}$ – оптична густина досліджуваної проби; $A_{\text{станд}}$ – оптична густина стандарту;

V – добова кількість сечі (1 500 мл); a – 0,1 мл сечі, взятої для аналізу.

Порівняти отриманий результат з нормативними величинами. Зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. У крові здорової людини міститься 45 – 115мкмоль/л ПВК, з сечею за добу виділяється 15 – 25 мг ПВК.

Вміст ПВК у крові зростає при посиленій м'язовій праці, а також при деяких патологічних станах, що супроводжуються судомою (тетанія, епілепсія, правець). Збільшується виділення ПВК з сечею при V_1 -вітамінній

недостатності, серцевій недостатності, токсикозах, захворюваннях печінки, інсулінзалежному цукровому діабеті, діабетичному кетоацидозі, дихальному алкалозі, уремії, гепатоцеребральній дистрофії, гіперфункції гіпофізарно-адреналової і симпатико-адреналової систем, а також після введення камфори, стрихніну, адреналіну. До збільшення ПВК призводить токсична дія ацетилсаліцилової кислоти, отруєння ртуттю, миш'яком, сурмою.

Вміст ПВК різко підвищується у спинномозковій рідині при травматичних захворюваннях ЦНС, запальних процесах: менінгіті, абсцесі мозку. Під впливом наркозу рівень ПВК у крові дещо знижується. Всі чинники, які зумовлюють збільшення концентрації ПВК, зазвичай, призводять до зростання рівня молочної кислоти.

Контроль виконання практичної роботи

- | | |
|--|--|
| <p>1. При яких патологічних станах кількість пірвиноградної кислоти збільшується в крові?</p> <p>A. Нецукровому діабеті</p> <p>B. Анемії</p> <p>C. Епілепсії</p> <p>D. Інфаркті міокарду</p> <p>E. Гепатитах</p> | <p>C. Дії ферменту глюкозооксидази, яка окиснює глюкозу до глюконової кислоти киснем повітря</p> <p>D. Відновленні двовалентних іонів міді в одновалентні</p> <p>E. Фотометруванні забарвленого комплексу, що утворився в процесі взаємодії з концентрованою сульфатною кислотою та гідрохіноном</p> |
| <p>2. З метою встановлення концентрації пірвиноградної кислоти в крові користуються методом, принцип якого полягає у:</p> <p>A. Відновленні солей тяжких металів у лужному середовищі</p> <p>B. Утворенні в лужному середовищі 2,4 - динітрофенілгідразонів пірвиноградної кислоти</p> | <p>3. Концентрація пірвиноградної кислоти в крові становить:</p> <p>A. 45 – 115 мкмоль/л</p> <p>B. 5 – 10 мкмоль/л</p> <p>C. 1 – 2 мкмоль/л</p> <p>D. 15 – 25 мкмоль/л</p> <p>E. 115 – 1415 мкмоль/л</p> |

Самостійна робота студентів

1. Пентозофосфатний шлях окиснення глюкози: схема реакцій процесу.
2. Ефект Пастера.

Література

Основна:

1. Скляр О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Скляр О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посіб./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.: ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

Додаткова:

1. Біохімія. Підручник для студентів фармацевтичних спеціальностей. / Загайко А.Л., Александрова К.В., Скляр О.Я., Вороніна Л.М., Борзенко Б.Г., Макоїд О.Б., Бондарчук Т.І., Скоробогатова З.М. - Х.: “Форт”, 2014. - 728 с.

Науково-фахова:

1. Comparison of the effect of the aerobic glycolysis inhibitor dichloroacetate and the Krebs cycle inhibitor ZW6 on cellular and humoral immunity Elefteriadis T, Pissas G, Mavropoulos V, Stefanidis J Biomed. Rep 2017 Nov; 7(5): 439 – 444.
3. Gao M, Huang J, Jiang X, Yuan Y, Pang H, Luo S, Wang N, Yao C, Lin Z, Pu D, Zhang S, Sun P, Liu Z, Xiao Y, Wang Q, Hu Z, Yin H. Regulation of aerobic glycolysis to decelerate tumor proliferation by small molecule inhibitors targeting

glucose transporters. Protein Cell. 2020 Jun;11(6):446-451. doi: 10.1007/s13238-020-00725-7. PMID: 32410006; PMCID: PMC7251022.

4.Henkenius K, Greene BH, Barckhausen C, Hartmann R, Märken M, Kaiser T, Rehberger M, Metzelder SK, Parak WJ, Neubauer A, Brendel C, Mack E. Maintenance of cellular respiration indicates drug resistance in acute myeloid leukemia. Leuk Res. 2017

Тема № 9. Дослідження обміну глікогену. Біосинтез глюкози – глюконеогенез

Мета заняття. Знати механізми гормональної регуляції обміну глікогену в м'язах і печінці та особливості реакцій синтезу й розпаду глікогену.

➤ **Актуальність теми.** Глікоген є основною молекулярною формою запасання вуглеводів в організмі людини і тварин, що акумулюється у вигляді внутрішньоклітинних гранул, переважно в печінці та м'язах. Пояснювати та вміти трактувати механізми регуляції глюконеогенезу.

В організмі людини існують регуляторні механізми, що контролюють координовані зміни процесів синтезу та розпаду глікогену за умов зміни режимів харчування, переходу організму від стану спокою до активної діяльності.

Конкретні завдання.

- Пояснювати особливості реакцій розпаду та біосинтезу глікогену.
- Аналізувати механізми гормональної регуляції обміну глікогену в м'язах і печінці.
- Пояснювати молекулярно-біологічні основи спадкових ензимопатій обміну глікогену.
- Аналізувати особливості перебігу реакцій глюконеогенезу.
- Пояснювати та вміти трактувати механізми регуляції глюконеогенезу.

Теоретичні питання

1. Біосинтез глікогену: ферментативні реакції, фізіологічне значення. Регуляція активності глікогенсинтетази.

2. Фосфоролітичний шлях розщеплення глікогену в печінці і м'язах. Регуляція активності глікогенфосфорилази.
3. Механізм реципрокної регуляції глікогенолізу та глікогенезу за рахунок каскадного цАМФ-залежного фосфорилування ферментних білків.
4. Генетичні порушення метаболізму глікогену (глікогенози та аглікогенози).
5. Глюконеогенез: субстрати, ферменти, реакції та фізіологічне значення пр
6. Взаємозв'язок гліколізу та глюконеогенезу (цикл Корі).

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Біосинтез глікогену: ферментативні реакції, фізіологічне значення.

Регуляція активності глікогенсинтетази.

- 1.1. Вказати місце перебігу синтезу глікогену;
- 1.2. Представити послідовність ферментативних реакцій цього процесу (лінійного і рожгалужень)
- 1.3. Вказати місця депонування глікогену та особливості його мобілізації в різних органах.

2. Фосфоролітичний шлях розщеплення глікогену в печінці і м'язах.

Регуляція активності глікогенфосфорилази.

- 2.1. У конспекті представити реакції глікогенолізу (лінійного і рожгалужень) із зазначенням назв метаболітів і ферментів).

3. Механізм реципрокної регуляції глікогенолізу та глікогенезу за рахунок каскадного цАМФ-залежного фосфорилування ферментних білків.

- 3.1. У конспекті представити схему ферментного каскаду активації синтезу глікогену та його фосфоролізу шляхом ковалентної модифікації (за участю цАМФ)

4. Генетичні порушення метаболізму глікогену (глікогенози та аглікогенози)

- 4.1. У конспекті назвати спадкові порушення синтезу та розпаду глікогену
 - 4.1.1. Аглікогенози (дати визначення, клінічну характеристику, вказати причину виникнення захворювання).
 - 4.1.2. Глікогенози (дати визначення, клінічну характеристику, вказати причини

виникнення захворювань).

5. Глюконеогенез, взаємозв'язок гліколізу та глюконеогенезу (цикл Корі).

5.1. Дати визначення: глюконеогенез – це...

5.2. Вказати субстрати, що можуть слугувати попередниками синтезу глюкози.

5.3. Написати реакції глюконеогенезу із зазначення їх клітинної локалізації.

5.4. Вказати біологічне значення глюконеогенезу.

5.5. Пояснити взаємозв'язок між гліколізом та глюконеогенезом.

5.6. Дати визначення та описати функціонування глюкозо-лактатного циклу.

Приклади тестів «Крок-1»

- | | |
|---|--|
| 1. Після введення адреналіну у пацієнта підвищився рівень глюкози в крові. Це зумовлено посиленням: | інсулін, що впливає на обмін вуглеводів. Вкажіть, як він впливає на активність глікогенфосфорилази (ГФ) і глікогенсинтетази (ГС)? |
| A. Глікогенолізу в печінці | A. Пригнічує ГФ, активує ГС |
| B. Гліколізу в печінці | B. Активує ГФ і ГС |
| C. Гліколізу в скелетних м'язах | C. Пригнічує ГФ і ГС |
| D. Синтезу глікогену | D. Активує ГФ, пригнічує ГС |
| E. Глікогенолізу в м'язах | E. Не впливає на активність ГФ і ГС |
| 2. Внаслідок реакцій пострасляційної модифікації білки набувають фізіологічної активності. Фермент глікогенфосфорилаза активується внаслідок реакції: | 4. Синтез глюкози з неуглеводних компонентів є важливим біохімічним процесом. Глюконеогенез з амінокислот найактивніше відбувається за умов білкового харчування. Яка амінокислота з наведених є найбільш глюкогенною? |
| A. Фосфорилювання | A. Аланін. |
| B. Гідроксилювання | B. Лейцин. |
| C. Метилування | C. Ізолейцин. |
| D. Дефосфорилювання | D. Валін. |
| E. Гідролізу | |
| 3. Підшлункова залоза - орган змішаної секреції, який ендокринно продукує бета-клітинами гормон | |

Е. Лізин.

5. У пацієнтки з постійною гіпоглікемією після введення адреналіну аналіз крові суттєво не змінився. Лікар запідозрив патологію печінки. Про зміну якої функції печінки може йти мова?

А. Екскреторна

В. Кетогенна

С. Гліколітична

Д. Глікогендепонуюча

Е. Холестеринутворююча

6. Дитина квола, апатична. Печінка збільшена, при її біопсії виявлено значний надлишок глікогену. Концентрація глюкози в крові нижче норми. У чому причина зниження концентрації глюкози у крові цієї хворої?

А. Знижена (відсутня) активність глюкозо-6-фосфатази у печінці

В. Знижена (відсутня) активність глікоген-6-фосфорилази у печінці

С. Дефіцит гену, що відповідає за синтез глюкозо-6-фосфатуридинтрансферази

Д. Знижена (відсутня) активність гексокінази у печінці

Е. Підвищена активність глікогенсинтетази у печінці

7. Внаслідок тривалого голодування в

організмі людини швидко зникають резерви вуглеводів. Який з процесів метаболізму поновлює вміст глюкози у крові?

А. Глюконеогенез

В. Анаеробний гліколіз

С. Аеробний гліколіз

Д. Глікогеноліз

Е. Пентоофосфатний шлях

8. Розпад глікогену в печінці стимулюється адреналіном. Який вторинний месенджер (посередник) при цьому утворюється в клітині?

А. ц-ГМФ

В. ц-АМФ

С. СО

Д. NO

Е. Тріацилгліцерол

9. У дитяче відділення швидкою допомогою доставлена двохрічна дівчинка. Дитина квола, апатична. Печінка збільшена. Біопсія вказує на значний надлишок глікогену. Концентрація глюкози в крові нижча від норми. Найімовірнішою причиною гіпоглікемії є:

А. Підвищена активність глюкокінази

В. Знижена активність глікогенфосфорилази

С. Знижена активність глюкозо-6-

фосфатази	процес вуглеводного обміну за
D. Знижена активність глюкозо-1-фосфатуридинтрансферази	рахунок якого збільшується концентрація глюкози
E. Знижена активність глікогенсинтази	A. Глюконеогенез
10. При хронічному передозуванні глюкокортикоїдів у хворого розвивається гіперглікемія. Вкажіть	B. Глікогеноліз
	C. Аеробний гліколіз
	D. Пентозофосфатний шлях
	E. Глікогенез.

Ситуаційні задачі

1. Відомо, що глікоген, який становить енергетичний запас організму, відкладається про запас у печінці та м'язах, але не створює резерву в такій важливій тканині як мозкова, яка у великій кількості використовує глюкозу. Поясніть, чому глікоген не накопичується у мозку?

2. Глікогенози – спадкові захворювання порушення обміну глікогену (зумовлені недостатністю ферментів його синтезу або розпаду). Характерною ознакою глікогенозу є біль у м'язах під час фізичної роботи та гіпоглікемія. В крові пацієнта реєструється гіпоглікемія натще. Вкажіть вроджена недостатність якого фермента обміну глікогену зумовлює цю патологію?

3. У стаціонар було доставлено пацієнтку 6 років. Дитина квола, апатична. Печінка збільшена і при її біопсії виявлено значний надлишок глікогену. Концентрація глюкози в крові нижче норми. Поясніть, у чому причина зниженої концентрації глюкози в крові цієї хворої?

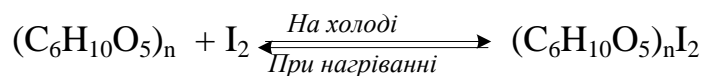
4. Субстратами для глюконеогенезу слугують: лактат, піруват, глюкогенні амінокислоти, гліцерол. Однак, лише печінка та нирки здатні синтезувати глюкозу з гліцеролу. Поясніть причину цього.

Практична робота

Реакція на полісахариди

Принцип методу. При взаємодії крохмалю з йодом утворюються комплексні адсорбційні сполуки, які забарвлюються в синій колір. Синє

забарвлення пояснюється адсорбцією йоду крохмалем і утворенням комплексних сполук крохмалю з йодом. Це можна виразити за допомогою схеми:



Матеріальне забезпечення: 1 % розчин крохмалю, розчин Люголя (розчин йоду в йодиді калію), штатив з пробірками, піпетки.

Хід роботи. У пробірку вносять 0,5 мл розчину крохмалю та додають 1 – 2 краплі розчину Люголя. Спостерігають появу синього забарвлення.

Зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. Глікоген – полісахарид, який є основним резервом вуглеводів в організмі. Головне депо для глікогену – печінка та м'язи. Норма в крові – 16,2 – 38,7 мг/л.

Підвищення концентрації глікогену в крові спостерігають при інфекційних захворюваннях, хворобах крові, що супроводжуються лейкоцитозом, новоутвореннях.

Зниження концентрації характерне для дітей з гострими гепатитами. Важливе клінічне значення має цитохімічне визначення рівня глікогену в клітинах крові, кісткового мозку та печінці.

Контроль виконання практичної роботи

- | | |
|---|---|
| 1. При додаванні до гомогенату, що містить глікоген, розчину йоду утворюється забарвлена сполука:
А. Синього кольору
В. Червоно-бурого кольору
С. Зеленого кольору
Д. Безбарвна сполука
Е. Фіолетового кольору | роботі, а поза тим почуває себе здоровим. При біопсії м'язової тканини виявлено значний надлишок глікогену. Концентрація глюкози в крові нижче норми. Про недостатність якого ферменту слід думати? |
| 2. У пацієнта виникають судоми у м'язах при напруженій фізичній | З Відомо, що глікоген, який становить енергетичний запас організму, відкладається про запас у печінці та м'язах, але не створює резерву в |

мозку, який у великій кількості використовує глюкозу. Поясніть, чому глікоген не запасається у мозку?

Самостійна робота студентів

1. Роль адреналіну, глюкагону та інсуліну в гормональній регуляції обміну глікогену в м'язах.
2. Глюкозо-аланіновий цикл.

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Склярів О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посіб./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.: ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

Додаткова:

1. Біохімія. Підручник для студентів фармацевтичних спеціальностей. / Загайко А.Л., Александрова К.В., Склярів О.Я., Вороніна Л.М., Борзенко Б.Г., Макоїд О.Б., Бондарчук Т.І., Скоробогатова З.М. - Х.: «Форт», 2014. - 728 с.
2. Склярів О.Я., Сергієнко О.О., Фартушок Н.В. та ін. Обмін вуглеводів. Біохімічні та клінічні аспекти. – Львів: Світ, 2004. – 111 с.
3. Клінічна біохімія / За ред. Склярова О.Я. - Київ: Медицина, 2006. – 432 с.

Науково-фахова:

1. Clinical and laboratory feature of patients with myophosphorylase deficienti (Mc Ardle disease) Miteff F, Potter H.C, Allen J, Teoh H, Roxbourg R, Hutchinson D.O J Clin Neurosci. 2011 Aug; 18(8):1055 – 58
2. Glucose-6-phosphatase deficiency Troissart M, Piroud M, Boudjemline A, M. Orphanet J Rare Dis. 2011 Maj 20;(6):1172 – 1186
3. Glycogen metabolism in humans Adeva - Andany M.M, Gonzales – Lucan M, Donapetry – Garcia C. BBA Clin, 2016 Feb 27;5:85 – 100

Тема № 10. Дослідження механізмів метаболічної та гормональної регуляції обміну вуглеводів. Цукровий діабет

Мета заняття. Знати роль гормонів у регуляції та підтриманні постійного рівня глюкози в крові. Засвоїти особливості порушень обміну вуглеводів, жирів, білків при цукровому діабеті.

Актуальність теми. Концентрація глюкози в крові залежить від рівноваги між надходженням її в кров і споживанням тканинами. Оскільки виведення глюкози з організму в нормі є досить незначне, то підтримання постійності її концентрації у відносно вузьких межах за значних коливань надходження з їжею забезпечується процесами обміну в тканинах. Система регуляторних механізмів включає гормони інсулін, глюкагон, адреналін, глюкокортикоїди, а також метаболічні взаємодії між печінкою, м'язами, мозком тощо.

Конкретні завдання.

- Аналізувати зміни рівня глюкози крові, механізми їх гормональної регуляції (інсулін, глюкагон, адреналін), патологічні прояви порушень обміну глюкози: цукровий діабет, голодування.
- Трактувати поняття нормоглікемія, гіпер-, гіпоглікемія, глюкозурія як нормальні та патологічні стани обміну глюкози.

Теоретичні питання

1. Біохімічні процеси, що забезпечують сталий рівень глюкози в крові. Роль різних шляхів обміну вуглеводів у регуляції рівня глюкози в крові.

2. Гормональна регуляція обміну вуглеводів (інсулін - будова, механізм дії, роль в обміні вуглеводів; адреналін та глюкагон - механізми їх регулювальної дії на обмін вуглеводів).
3. Інсулінзалежна та інсуліннезалежна форми цукрового діабету.
4. Характеристика біохімічних порушень при цукровому діабеті.
5. Біохімічні тести для оцінки цукрового діабету.
6. Порушення метаболізму вуглеводів при голодуванні.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Біохімічні процеси, що забезпечують сталий рівень глюкози в крові. Роль різних шляхів обміну вуглеводів у регуляції рівня глюкози в крові.

1.1. У конспекті вказати метаболічні шляхи, що призводять до підвищення рівня глюкози в організмі.

1.2. У конспекті вказати метаболічні шляхи, що призводять до зниження рівня глюкози в організмі.

2. Гормональна регуляція обміну вуглеводів (інсулін, будова, механізм дії, роль в обміні вуглеводів; адреналін та глюкагон, механізми їх регулювальної дії на обмін вуглеводів).

2.1. Описати будову інсуліну, дати характеристику гормональної активності; перелічити біохімічні механізми впливу на обмін вуглеводів .

2.2. Дати характеристику гормональної активності адреналіну та глюкагону і описати біохімічні механізми їх впливу на обмін вуглеводів (відповідь зобразити у вигляді схеми або таблиці)

3. Інсулінзалежна та інсуліннезалежна форми цукрового діабету.

3.1. Дати визначення інсулінзалежному цукровому діабету та вказати причину його виникнення і характерні для нього клініко-біохімічні прояви

3.2. Дати визначення інсуліннезалежному цукровому діабету та вказати причину його виникнення і характерні для нього клініко-біохімічні прояви

4. Характеристика біохімічних порушень при цукровому діабеті.

4.1. В конспекті дати характеристику порушень вуглеводного, обміну за цукрового діабету (гіперглікемія, глюкозурія)

4.2. Характеристика порушень ліпідного обміну за цукрового діабету (кетонемія, кетонурія)

4.3. Характеристика порушень білкового обміну за цукрового діабету (мікроальбумінурія, гіпопротеїнемія, азотемія, азотурія).

5. Біохімічні тести для оцінки цукрового діабету

5.1. В конспекті охарактеризувати наступні біохімічні тести, що використовуються для оцінки цукрового діабету з означенням нормативних величин:

5.1.1. цукор в крові та сечі,

5.1.2. білок в крові та сечі,

5.1.3. вміст кетонових тіл в крові та сечі,

5.1.4. вміст глікозильованого гемоглобіну,

5.1.5. вміст С-пептиду,

5.2. Глюкозо-толерантний тест.

5.2.1. Вказати підстави для проведення глюкозо-толерантного тесту.

5.2.2. Описати методику його виконання.

5.2.3. Описати цукрові криві:

а) здорової людини,

б) людини, хворої на цукровий діабет.

6. Порушення метаболізму вуглеводів при голодуванні.

6.1. Порушення активності гліколізу при голодуванні.

6.2. Зміни активності глікогенолізу при голодування.

6.3. Зміни активності регуляторних ферментів глюконеогенезу.

Приклади тестів «Крок-1»

1. У крові дитини виявлено високий вміст галактози, концентрація глюкози понижена. Спостерігаються катаракта, розумова відсталість, розвивається жирове переродження печінки. Яке	захворювання має місце? А. Фруктоземія Б. Стероїдний діабет В. Галактоземія Д. Лактоземія
---	---

Е. Нестероїдний діабет

2. У крові хворого на цукровий діабет спостерігається підвищення вмісту вільних жирних кислот. Причиною цього може бути:

А. Підвищення активності тригліцеридліпази адипоцитів

В. Зниження активності фосфатид-холін-холестеїн-ацилтрансферази плазми крові

С. Активація утилізації кетонів тіл

Д. Накопичення у цитоплазмі пальмітоїл-КоА

Е. Активація синтезу аполіпротеїнів А-1, А-2, А-4

2. У 22 річної жінки після тривалого вживання сульфаніламідів з'явилися ознаки гемолітичної анемії, що зумовлюється спадковим порушенням синтезу ферменту пентозофосфатного шляху - глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, який забезпечує в організмі утворення:

А. АТФ

В. ФАД

С. НАДФН₂

Д. НАД

Е. ФМН

4. Хворий після перенесеного епідемічного паротиту почав худнути,

постійно відчував спрагу, пив багато води, відмічалось часте сечовиділення, підвищений апетит. В даний час скаржиться на шкірний свербіж, слабкість, фурункульоз. У крові: глюкоза – 16 ммоль/л, кетонів тіла – 100 мкмоль/л; глюкозурія. Яке захворювання розвинулося у пацієнта?

А. Інсулінозалежний цукровий діабет

В. Нецукровий діабет

С. Стероїдний діабет

Д. Цукровий діабет недостатнього харчування

Е. Інсулінонезалежний цукровий діабет

5. В ендокринологічне відділення з діагнозом цукровий діабет поступила жінка 42 років зі скаргами на спрагу, підвищений апетит. Які патологічні компоненти виявлені при лабораторному обстеженні сечі пацієнтки?

А. Кров

В. Білок, амінокислоти

С. Глюкоза, кетонів тіла

Д. Білок, креатин

Е. Білірубін, уробілін

6. Відомо, що в еритроцитах активно функціонує пентозофосфатний шлях. Яка головна функція цього метаболічного шляху у еритроцитах?

- А. Активація мікросомального окиснення
- В. Протидія перекисному окисленню ліпідів
- С. Знешкодження ксенобіотиків
- Д. Окислення глюкози до лактату
- Е. Посилення перекисного окислення ліпідів
7. Транскетолаза забезпечує перебіг неокиснювальної фази пентозофосфатного шляху, який призводить до накопичення НАДФН і рибозо-5-фосфату. Останні використовуються безпосередньо для синтезу таких речовин як:
- А Ліпоротеїнів
- В Амінокислот
- С Вітамінів
- Д Жирних кислот
- Е .Нуклеотидів
8. Відомо, що фруктозурия пов'язана зі спадковою недостатністю ферменту фруктозо-1-фосфатальдолази. Який продукт обміну фруктози буде накопичуватись в організмі і викликати токсичну дію?
- А. Фруктозо-1-фосфат.
- В. Глюкозо-1-фосфат.
- С. Глюкозо-6-фосфат.
- Д. Фруктозо-1,6-дифосфат.
- Е. Фруктозо-6-фосфат.
9. Хворому на інсулінозалежний цукровий діабет було введено інсулін. Через деякий час у нього з'явилися слабкість, дратівливість, посилення потовиділення. Яка основна причина розвитку цих розладів?
- А. Посилення ліпогенезу
- В. Вуглеводне голодування головного мозку
- С. Зменшення глюконеогенезу
- Д. Посилення кетогенезу
- Е. Посилення глікогенолізу
10. У хворого 57 років, який страждає на цукровий діабет, розвинувся кетоацидоз. Біохімічною основою цього стану є зменшення ступеня утилізації ацетил-КоА. Нестачею якої сполуки в клітинах це обумовлено?
- А. Аспартат
- В. Оксалоацетат
- С. 2-оксоглутарат
- Д. Глутамат
- Е. Сукцинат

Ситуаційні задачі

1. Хвору у важкому стані доставлено каретою швидкої допомоги.

Свідомість затьмарена, адинамія, тахікардія, запах ацетону з рота. Про наявність якої патології це свідчить? Які додаткові обстеження доцільно призначити?

2. У сечі пацієнта виявлено достатньо високий рівень глюкози. Які біохімічні дослідження необхідно провести, щоб відрізнити ниркову глюкозурію від діабетичної?

3. Обчисліть вихідну концентрацію глюкози в крові людини, якщо відомо, що через 2 год після внутрішньом'язевого введення інсуліну вміст глюкози знизився до 3,3 ммоль/л і становив 40 % вихідної вмісту. Дайте оцінку отриманому показнику.

Практична робота

Визначення вмісту глюкози в крові глюкозооксидазним методом за допомогою глюкометра.

Принцип методу. Окиснення глюкози киснем повітря під дією глюкозооксидази до глюкуронової кислоти з утворенням гідрогену пероксиду, який за присутності фенолу утворює з 4-аміноантипірином сполуку червоно-фіолетового кольору, інтенсивність забарвлення якої пропорційна вмісту глюкози.

Хід роботи. На тест-смужку, яка містить тестове поле, наносять кров (1–2 мкл). Тестове поле містить ензим глюкозооксидазу, що каталізує реакцію окиснення глюкози до глюкуронової кислоти. Внаслідок хімічної реакції колір тестового поля змінюється. Прилад визначає ступінь зміни кольору і розраховує показник рівня глюкози у крові.

Клініко-діагностичне значення. За умов норми концентрація шлюкови в крові коливається в межах 3,3 – 5,5 ммоль/л.

Фізіологічну гіперглікемію спостерігають при емоційних станах, споживанні великої кількості вуглеводів з їжею. Патологічна гіперглікемія найчастіше пов'язана з захворюваннями ендокринної системи, її спостерігають при цукровому діабеті, пухлинах кори надниркових залоз і гіпофізу, тяжких

розладах функцій печінки, гіперфункції щитоподібної залози, органічних ураженнях нервової системи.

Гіпоглікемія виникає при аденомі острівцевого апарату підшлункової залози внаслідок підвищеної продукції інсуліну β -клітинами, недостатній функції щитоподібної залози, надниркових залоз, гіпофізу. Крім того, гіпоглікемія може бути викликана голодуванням, тяжкою фізичною працею, передозуванням інсуліну при лікуванні, порушенням всмоктування вуглеводів, захворюваннями нирок, які супроводжуються зниженням ниркового порогу для глюкози.

Контроль виконання практичної роботи

1. Концентрація глюкози в крові здорової людини варіює в таких межах: А. 2 - 4 ммоль/л В. 10 - 25 ммоль/л С. 3,5 - 5,5 ммоль/л D. 6 - 9,5 ммоль/л Е. 1 - 2 ммоль/л	технологічно простим у виконанні вважається метод: А. Ортолуїдиновий В. Редуктометричний С. Глюкозоксидазний D. Антроновий Е. Аніліновий
2. Під час визначення рівня цукру в крові з метою діагностики цукрового діабету та інших захворювань найбільш специфічним та	3. У де-яких людей після цукрового навантаження вміст глюкози в крові може зменшуватись нижче вихідного рівня. Поясніть чому?

Самостійна робота студентів

1. Характеристика нормо-, гіпер-, гіпоглікемії та глюкозурії, причини їх виникнення

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.:

ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.

2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Скляров О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посіб./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.: ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

Додаткова:

1. Біохімія. Підручник для студентів фармацевтичних спеціальностей. / Загайко А.Л., Александрова К.В., Скляров О.Я., Вороніна Л.М., Борзенко Б.Г., Макоїд О.Б., Бондарчук Т.І., Скоробогатова З.М. - Х.: “Форт”, 2014. - 728 с.
2. Скляров О.Я., Сергієнко О.О., Фартушок Н.В. та ін. Обмін вуглеводів. Біохімічні та клінічні аспекти. – Львів: Світ, 2004. – 111 с.
3. Клінічна біохімія / За ред. Склярова О.Я. - Київ: Медицина, 2006. – 432 с.

Науково-фахова:

1. Computational Analysis of Plant-Derived Terpenes as α -glucosidase Inhibitors for the Discovery of Therapeutic Agents against Type 2 Diabetes Mellituspanel Mohibullah Shah^{1†} SidraBashir^{1†} SamaviaJaan¹ HaqNawaz¹ UmarNishan² Sumra WajidAbbasi³ Syed BabarJamal ³AsifullahKhan⁴ Sahib GulAfridi⁴ AnwarIqbal⁵ South Afr Journal of BotanyVolume 143, December 2021, Pages 462-473
2. Гіпоглікемічний синдром (огляд літератури) П.М. Ляшук, І.В.Сходницький, Р.П.Ляшук.Н.І.Станкова, – Буковинський медичний вісник, Т18, №1 (69) 2014. – С.159 – 163.
3. Molecular mechanism cardiac pathology in diabetes Varma U, Kousifeli P, BensonV.L Biochim, Biophys/ Acta 2017, nov; 3 (17) : P. 25 – 39.
4. Evolution of Sucrose Metabolism: The Dichotomy of invertases end Beyond Wan

H,Wu L,Jang X Trend Pplant Sci 2017 nov; (25): P. 360 – 365.

5.Associations of Moderate Low-Carbohydrate Diets With Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study Zhenzhen Wan, Zhilei Shan, Tingting Geng, Qi Lu, Lin Li, Jiawei Yin, Liegang Liu, An Pan, Gang Liu The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 107, Issue 7, July 2022, Pages e2702–e2709, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac235>

Тема № 11. Дослідження обміну тріацилгліцеролів. Ліполіз та його регуляція

Мета заняття. Вивчити процеси травлення ліпідів у травному тракті в нормі та при патології. Вивчити шляхи внутрішньоклітинного метаболізму тріацилгліцеролів, фосфоліпідів, сфінголіпідів. Вміти визначати вміст фосфоліпідів та оцінювати отримані показники.

Актуальність теми. Ліпіди, як пластичний матеріал, утворюють комплекси з білками (ліпопротеїни), вуглеводами (гліколіпіди), становлять основу структури клітин і тканин. Особливо важлива роль ліпідів у структурі мембран клітин і її клітинних органел – мітохондрій, рибосом, ядра тощо. Ліпіди і продукти їх обміну утворюють велику групу біологічно активних сполук, що впливають на метаболізм, структуру клітин і організму в цілому. Ліпіди – є важливим джерелом енергії для живих організмів. Метаболізм тріацилгліцеролів, фосфоліпідів, сфінголіпідів – це складні процеси, які регулюються нейрогуморально. Порушення ліпідного обміну викликають важкі захворювання.

Конкретні завдання.

- Тракувати біохімічні функції простих і складних ліпідів в організмі: участь в побудові та функціонуванні біологічних мембран клітин, запасна, енергетична функції, використання в якості попередників у біосинтезі біологічно активних сполук ліпідної природи.
- Пояснювати особливості метаболізму ліпідів у різних відділах ШКТ в нормі та за умов патології.

- Пояснювати основні шляхи внутрішньоклітинного метаболізму ліпідів та пояснювати гормональну регуляцію обміну ліпідів.
- Пояснювати особливості метаболізму тріацилгліцеролів, фосфоліпідів та сфінголіпідів.

Теоретичні питання

1. Перетравлення ліпідів у травному тракті: ліполітичні ензими підшлункової залози та тонкої кишки, механізм їх дії. Всмоктування продуктів гідролізу ліпідів у тонкій кишці.
2. Катаболізм тріацилгліцеролів в адипоцитах жирової тканини: послідовність реакцій, механізми регуляції активності тріацилгліцеридліпази.
3. Біосинтез тріацилгліцеролів.
4. Нейрогуморальна регуляція ліполізу за участі адреналіну, норадреналіну, глюкагону та інсуліну.
5. Біосинтез фосфоліпідів, значення фосфатидної кислоти.
6. Метаболізм сфінголіпідів.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. *Перетравлення ліпідів у травному тракті: ліполітичні ензими підшлункової залози та тонкої кишки, механізм їх дії. Всмоктування продуктів гідролізу ліпідів у тонкій кишці.*
 - 1.1. Охарактеризувати процес травлення ліпідів за схемою:
 - роль лінгвальної, шлункової ліпази в процесі травлення,
 - характеристика ліполітичних ферментів підшлункової залози та тонкої кишки: назва, рН оптимум, специфічність дії.
 - 1.2. Назвати жовчні кислоти, вказати їх роль у процесі травлення ліпідів, описати механізм ентерогепатичної циркуляції.
 - 1.3. Охарактеризувати особливості всмоктування продуктів гідролізу ліпідів.
2. *Катаболізм тріацилгліцеролів в адипоцитах жирової тканини: послідовність реакцій, механізми регуляції активності тріацилгліцеридліпази.*

2.1. Написати послідовність реакцій катаболізму триацилгліцеролів, біологічна роль;

2.2. Характеристика ензимів ліполізу;

2.3. Схематично відобразити каскадний механізм регуляції активності триацилгліцеролліпази адипоцитів.

3. Біосинтез триацилгліцеролів.

3.1. Написати ферментативні реакції синтезу триацилгліцеролів;

3.2. Представити два шляхи утворення гліцерол-3-фосфату;

4. Нейрогуморальна регуляція ліполізу за участі адреналіну, норадреналіну, глюкагону та інсуліну.

4.1. Пояснити механізм впливу адреналіну, норадреналіну та глюкагону на ліпідний обмін:

Гормон	Механізм впливу на ланки ліпідного обміну

4.2. Охарактеризувати дію інсуліну на ліполіз.

5. Біосинтез фосфоліпідів, значення фосфатидної кислоти.

5.1. Написати реакції синтезу фосфоліпідів.

5.2. Вказати роль метіоніну в синтезі фосфоліпідів.

5.3. Охарактеризувати значення фосфатидної кислоти.

6. Метаболізм сфінголіпідів.

6.1. Сфінголіпіди – це ...

6.2. Написати біосинтез сфінголіпідів:

- Утворення сфінгозину
- Утворення церамідів
- Утворення сфінгомієлінів
- Утворення глікосфінголіпідів

6.3. Написати схему катаболізму сфінголіпідів.

Приклади тестів «Крок-1»

1. Потерпілий від укусу гадюки знаходиться в тяжкому стані внаслідок інтенсивного гемолізу. Аналіз крові показав незвично високий вміст

лізолецитину. Токсичний ефект був обумовлений наявністю у змінній отруті:

- A. Фосфоліпази A₁
- B. Фосфоліпази A₂
- C. Фосфоліпази C
- D. Фосфоліпази D
- E. Нейрамінідази

2. У хворих на цукровий діабет спостерігається підвищення вмісту вільних жирних кислот (НЕЖК).

Причиною цього може бути:

- A. Накопичення в цитозолі пальмітоїл-КоА
- B. Активація утилізації кетонів тіл
- C. Активація синтезу аполіпопротеїнів A₁, A₂, A₄
- D. Зниження активності фосфатидилхолінхолестеринацил-трансферази плазми крові
- E. Підвищення активності тригліцеридліпази

3. При лабораторному обстеженні крові хворого, взятої натще, виявлено, що сироватка має білуватий колір, вміст загальних ліпідів – 20 г/л, холестеролу – 9 мм/л. Після центрифугування сироватки на поверхні утворюється біла плівка, що дозволяє припустити збільшення в

крові хіломікронів. Зниження активності якого ферменту може спричинити таке явище?

- A. Ліпази підшлункової залози
- B. Панкреатичних фосфоліпаз
- C. Ліпопротеїнліпази крові
- D. Ліпази жирової тканини
- E. Лецитинхолестеринтрансферази

4. Внаслідок тривалого вживання жирної їжі у хворого розвинулася аліментарна гіперліпемія, яка,

головним чином, може бути наслідком підвищення вмісту:

- A. Фосфоліпідів
- B. Холестеролу
- C. Гліколіпідів
- D. Хіломікронів
- E. Тригліцеридів

5. Після прийому жирної їжі у хворого з'являються нудота та печія, має місце стеаторея. Причиною такого стану може бути:

- A. Недостатність амілази
- B. Підвищення виділення ліпази
- C. Порушення синтезу фосфоліпази
- D. Порушення синтезу трипсину
- E. Недостатність жовчних кислот

6. При обстеженні хворого встановлено, що причиною гіпоплазії зубів є гіповітаміноз А та D. Ці

вітаміни призначили перорально, проте лікувального ефекту не досягли. Яка можлива причина порушення засвоєння вітамінів?

A. Нестача жовчних кислот

B. Гіпохлоргідрія

C. Гіперхлоргідрія

D. Ахілія

E. Ахлоргідрія

7. Хвора 65-ти років страждає на жовчнокам'яну хворобу. Останнім часом з'явилися ознаки ахолічного синдрому внаслідок обтурації жовчних шляхів. Засвоєння яких компонентів їжі буде порушене найбільше?

A. Жири

B. Білки

C. Вуглеводи

D. Нуклеїнові кислоти

E. Електроліти

8. Який вторинний посередник бере участь в процесі активації гормончутливої тригліцеридліпази в адипоцитах при емоційному стресі?

A. АМФ

B. цАМФ

C. цГМФ

D. Диацилгліцерол

E. Іони Ca^{2+}

9. Недостатня секреція якого

ферменту зумовлює неповне перетравлювання жирів в кишково-шлунковому тракті та появу великої кількості нейтральних жирів в калових масах?

A. Амілази

B. Ентерокінази

C. Панкреатичної ліпази

D. Пепсину

E. Фосфоліпази

10. У працівника хімчистки виявлена жирова дистрофія печінки. Порушення синтезу якої речовини в печінці може призвести до такої патології?

A. Фосфатидилхоліну

B. Тристеарингліцерату

C. Фосфатидної кислоти

D. Сечовини

E. Фолієвої кислоти

11. Пацієнту з метою підтримання роботи печінки був призначений препарат, якій містить метіонін. Завдяки цьому може бути забезпечено синтез:

A. Лактату

B. Пірувату

C. Фосфатидилсерину

D. Фосфатидилхоліну

E. Цитрату

12. При лабораторному обстеженні у

<p>хворого виявили стеаторею. Вкажіть фермент, недостатність дії якого призвела до цього стану?</p> <p>А. Амілаза</p>	<p>В. Лактаза</p> <p>С. Ліпаза</p> <p>Д. Пепсин</p> <p>Е. Хімотрипсин</p>
---	---

Ситуаційні задачі

1. Жінка 50-ти років скаржиться на слабкість, запаморочення, дратівливість. Було встановлено, що вона тривалий час обмежувала вживання продуктів, що містять фосфоліпіди. До яких метаболічних порушень це може призвести?

2. Жінка 25-ти років звернулась до лікаря зі скаргами на погане самопочуття внаслідок тривалого голодування. Які наслідки для молодої людини може мати дієта, у якій відсутні рослинні олії?

3. В аналізі сироватки крові людини загальний холестерол становить 5 ммоль/л, 3,2 ммоль/л – фосфоліпіди, 1,5 ммоль/л – триацилгліцероли. Чи відповідають ці показники нормі? Як називається такий стан і коли він виникає?

4. Хворий звернувся до лікаря з приводу надмірної ваги. Значне збільшення маси тіла відбулося після лікування інсуліном. Поясніть, чому хворі, які лікуються інсуліном, повніють?

5. Пацієнта з гострим алкогольним отруєнням доставлено до лікарні. При аналізі крові встановлено, що концентрація фосфоліпідів становить 0,7 г/л. Про які метаболічні порушення це свідчить?

Практична робота

Кількісне визначення фосфоліпідів у сироватці крові

Принцип методу. Фосфоліпіди осаджуються трихлорацетатною кислотою (ТХАК) разом із білками крові. В осаді після мінералізації визначають вміст фосфору.

Матеріальне забезпечення: сироватка крові, 10 % розчин ТХАК, 56 % розчин хлорної кислоти, розчин амонію молібденовокислого, 1% розчин аскорбінової кислоти, стандартний розчин KH_2PO_4 (0,05 мг в 1 мл),

центрифужні пробірки, центрифуга, водяна баня, ФЕК, піпетки, пробірки, мікропіпетки.

Хід роботи. У центрифужну пробірку наливають 0,2 мл сироватки крові, 2 мл дистильованої води. Додають 3 мл 10 % розчину ТХАК і через 1 - 2 хв центрифугують впродовж 5 хв при 2 000 – 3 000 об/хв. Надосадову рідину зливають, не струшуючи пробірку. До осаду, що містить ліпопротеїни, додають 1 мл 56 % розчину HClO_4 і нагрівають на киплячій водяній бані впродовж 20 - 30 хв (до знебарвлення розчину).

Після закінчення мінералізації у пробірку наливають 5 мл води, 1 мл молібденовокислого амонію та 1 мл 1 % розчину аскорбінової кислоти і перемішують. Одночасно реакцію проводять зі стандартним розчином фосфору: до 1 мл стандартного розчину (0,05 мг/мл) додають 5 мл води, 1 мл амонію молібденовокислого та 1 мл 1 % розчину аскорбінової кислоти і перемішують. Через 15 – 20 хв розчини колориметрують на ФЕКу, використовуючи червоний світлофільтр і кювети на 10 мм проти води.

Розрахунок проводять за формулою:

$$\text{Загальні ліпіди сироватки} = ((A_d \times 0,05) : (A_{ст} \times 0,2)) \times 25 \text{ мг/мл або г/л,}$$

де: A_d – оптична густина дослідної проби; $A_{ст}$ – оптична густина стандартного розчину; 0,05 – вміст фосфору в стандартному розчині (мг/мл); 0,2 – об'єм взятої для дослідження сироватки; 25 – перерахунок на загальні ліпіди.

Зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. Вміст загальних фосфоліпідів у сироватці крові становить 1,5–3,6 г/л, а лецитину – 0,75–1,2 г/л. Загальну концентрацію фосфоліпідів визначають за вмістом ліпідного фосфору, частка якого 4 % відносно молярної маси фосфоліпідів (0,1 – 0,15 г/л). Важливим показником є індекс фосфоліпід/холестерол, який за фізіологічних умов становить 1–1,5. Цей індекс знижується при атеросклерозі, гіпертонічній хворобі, хворобах печінки.

Визначення вмісту ліпідів у крові має важливе діагностичне значення. Підвищення рівня фосфоліпідів у сироватці крові (гіперфосфоліпідемія) спостерігають при тяжкій формі цукрового діабету (у 2 – 2,5 разів), нефрозах,

застійній жовтяниці тощо. Зниження рівня фосфоліпідів (гіпофосфоліпідемію) спостерігають при атеросклерозі, малокрів'ї, гарячкових станах, аліментарній дистрофії, захворюваннях печінки. Недостатнє надходження з їжею ліпотропних факторів (холіну, етаноламіну, метіоніну, інозиту) або недостатнє їх утворення призводить до гальмування синтезу фосфоліпідів і до жирового гепатозу.

Контроль виконання практичної роботи

1. У чому полягає принцип методу визначення фосфоліпідів у сироватці крові?	кислотою забарвленого триметинового комплексу
А. В осадженні фосфоліпідів трихлорацетатною кислотою і визначенні вмісту фосфору	2. Вказати вміст загальних фосфоліпідів за умов норми:
В. В утворенні комплексної сполуки за присутності ацетатного ангідриду та суміші ацетатної і сульфатної кислот	А. 0,25 – 1,25 г/л
С. В утворенні забарвлених продуктів з оксиметилфурфуролом	В. 1,52 – 3,62 г/л
Д. В утворенні синього забарвлення з 2,6-дихлорфеноліндофенолом і відновленні аскорбіною кислотою	С. 3,75 – 5,40 г/л
Е. В утворенні з 2-тіобарбітуровою	Д. 10,15 – 12,30 г/л
	Е. 9,80 – 15,72 г/л
	3. При аналізі сироватки крові людини виявлено: вміст загального холестеролу – 5 ммоль/л, фосфоліпідів – 3,2 ммоль/л, тріацилгліцеролів – 1,5 ммоль/л. Чи відповідають ці показники нормі? Як називається такий стан і коли він буває?

Самостійна робота студентів

1. Біологічні функції простих і складних ліпідів в організмі людини (запасна, енергетична, участь в терморегуляції, біосинтетична).
2. Порушення перетравлення ліпідів у травному тракті (стеаторея, її види).
3. Участь ліпідів у побудові та функціонуванні біологічних мембран клітин. Рідинно-мозаїчна модель біомембран.

4. Ліпосоми, їх будова та вектори використання в медицині.
5. Лізосомальні хвороби: причини виникнення, клініко-біохімічна характеристика.

Література

Основна:

1. Скляр О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія: підручник. (ВНЗ IV р.а.)/ Ю.І.Губський, І.В.Ніженковська, М.М.Корда та ін. – Київ: Нова книга, 2021. – 648 с.
3. Біохімія людини: підручник / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук; за ред. Я.І.Гонського. – 3-тє вид., випр. і допов. -Тернопіль: Укрмедкнига, 2020.-736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Скляр О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посіб./упорядники Л.В. Яніцька, З.М. Скоробогатова, О.П. Хаврона, Т.І. Бондарчук; за ред. О.Я. Склярова, Л.В. Гайової. - К.: ВСВ «Медицина», 2019. - 360 с.

Додаткова:

1. Біохімія. Підручник для студентів фармацевтичних спеціальностей. / Загайко А.Л., Александрова К.В., Скляр О.Я., Вороніна Л.М., Борзенко Б.Г., Макоїд О.Б., Бондарчук Т.І., Скоробогатова З.М. - Х.: “Форт”, 2014. - 728 с.
2. Біохімічні показники в нормі і при патології /За ред. Склярова О.Я. – К.: Медицина, 2007. – 318 с.
3. Клінічна біохімія / За ред. Склярова О.Я. - Київ: Медицина, 2006. – 432 с.
4. Скоробогатова З.М., Сташкевич М.А., Матвієнко А.Г. Біохімія. Короткий курс. Частина 1. Навчальний посібник. – К.: Біокомполіт, 2019. – 148 с.
5. Скоробогатова З.М. Атлас метаболічних шляхів. К.:Академперіодика; 2017. - 76 с.
6. Функціональна біохімія: підручник / Н.О.Сибірня, Г.Я.Гачкова, І.В.Бродяк та ін.; за ред Н.О. Сибірної –Львів, ЛНУ ім. І.Франка, 2018. – 644 с.

Науково-фахова:

1. Гула Н.М. Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах: [монографія] / Н.М. Гула, В.М. Маргітич. - К.: Наукова думка, 2009. - 336 с.
2. Ковальчук І. М. Зміни жирнокислотного складу загальних ліпідів тканин печінки і міокарда щурів за умов попереднього застосування донора сірководню під впливом малих доз іонізуючого випромінювання [Електронний ресурс] / І. М. Ковальчук, М. Р. Гжегоцький, С. М. Ковальчук // Експериментальна і клінічна медицина. - 2018. - № 2-3. - С. 5-15. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm_2018_2-3_3
3. Пиршев К. О. Особливості структурної організації ліпідів плазматичної мембрани за апоптозу та ериптозу : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 03.00.04 / Пиршев Кирило Олександрович ; НАН України, Ін-т біохімії ім. О. В. Палладіна. - Київ, 2019. - 25 с.
4. Строй О. А. Показники ліпідного обміну у дітей та їх взаємозв'язок із забезпеченістю вітаміном D [Електронний ресурс] / О. А. Строй, Л. В. Сліпачук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2020. - № 2. - С. 178-182. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zkem_2020_2_30
5. Alkaade S. A primer on exocrine pancreatic insufficiency, fat malabsorption, and fatty acid abnormalities / S. Alkaade, A.A. Vareedayah / The American journal of managed care. – 2017. – Vol. 23, Suppl. 12. – P. S203.
6. Venuti E. Bile salt stimulated lipase: Inhibition by phospholipids and relief by phospholipase A₂ / E. Venuti, D. Shishmarev, P.W. Kuchel et al. / Journal of Cystic Fibrosis. – 2017. – P. 1-4.

Тема № 12. Бета-окиснення та біосинтез жирних кислот.

Обмін кетонових тіл

Мета заняття. Вивчити процеси біосинтезу та окиснення жирних кислот, механізми їх регуляції. Вміти розраховувати енергетичний ефект окиснення жирних кислот. Вивчити шляхи метаболізму кетонових тіл за умов норми та при патології. Вміти виявляти кетонові тіла у сечі та інтерпретувати отримані результати.

Актуальність теми. Окиснення та синтез жирних кислот є важливою складовою метаболізму, що забезпечує організм людини резервами

метаболического топлива у вигляді енергії АТФ.

Кетоніві тіла є свого роду постачальниками палива для м'язів, мозку, нирок у період голодування і діють, можливо, як частина регуляторного механізму із зворотним зв'язком, запобігаючи мобілізації жирних кислот із жирових депо; їх використовує організм при тривалому фізичному навантаженні, а при цукровому діабеті – всі інсулінзалежні тканини за виключенням печінки. Визначення вмісту кетонівих тіл у крові та сечі має важливе значення для діагностики низки патологічних процесів.

Конкретні завдання.

- Тракувати біохімічні закономірності β-окиснення вищих жирних кислот.
- Тракувати біохімічні закономірності біосинтезу вищих жирних кислот і його регуляцію на рівні ацетил-КоА-карбоксілази та синтетази жирних кислот.
- Аналізувати метаболізм кетонівих тіл.
- Пояснювати механізми надмірного зростання вмісту кетонівих тіл при цукровому діабеті та голодуванні.

Теоретичні питання

1. Реакції бета-окиснення жирних кислот: локалізація процесу; активація жирних кислот; роль карнітину в транспорті жирних кислот у мітохондрії; послідовність ферментативних реакцій та енергетична вартість β-окиснення жирних кислот.
2. Окиснення гліцеролу: ферментативні реакції, біоенергетика.
3. Біосинтез вищих жирних кислот: локалізація процесу; метаболічні джерела синтезу жирних кислот; стадії синтезу насичених жирних кислот; характеристика синтетази ВЖК, значення ацилтранспортуючого білка, біотину; джерела НАДФН; послідовність ферментативних реакцій біосинтезу вищих жирних кислот; регуляція процесу біосинтезу на рівні ацетил-КоА-карбоксілази та синтетази жирних кислот; елонгація насичених жирних кислот; біосинтез моно- та поліненасичених жирних кислот в організмі людини.
4. Метаболізм кетонівих тіл: ферментативні реакції біосинтезу кетонівих тіл; реакції утилізації кетонівих тіл, енергетичне значення; метаболізм кетонівих

тіл в умовах патології; механізми надмірного зростання вмісту кетонів тіл при цукровому діабеті та голодуванні; поняття – кетоацидоз, кетонемія, кетонурія.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Реакції β-окиснення жирних кислот:

- 1.1. Вказати локалізацію процесу;
- 1.2. Написати активацію жирних кислот;
- 1.3. Вказати роль карнітину в процесі катаболізму жирних кислот;
- 1.4. Написати послідовність ферментативних реакцій β-окиснення жирних кислот;
- 1.5. Розрахувати енергетичну цінність β-окиснення:
 - Стеаринової кислоти (C₁₇H₃₅COOH);
 - Пальмітинової кислоти (C₁₅H₃₁COOH);
 - Міристинової кислоти (C₁₃H₂₇COOH);

Ситуаційні задачі з розрахунку енергетичного ефекту бета-окиснення міристинової (C14), пальмітинової (C16), стеаринової (C18) жирних кислот

При обчисленні виходу АТФ при окисненні ненасичених кислот можна скористатися формулою для розрахунку виходу енергії при окисненні насичених жирних кислот, мінус 2 АТФ на кожний подвійний зв'язок:

$$[(n/2) - 1] \times 5 + (n/2) \times 12 - 1,$$

де n – число атомів С (карбону) у молекулі жирної кислоти; n/2-1 – число циклів β-окиснення;

5 – вихід АТФ в одному циклі β-окиснення;

n/2 – число ацетильних залишків;

12 – вихід АТФ при повному окисненні ацетил-КоА у цитратному циклі до CO₂ і H₂O.

2. Окиснення гліцеролу: ферментативні реакції, біоенергетика.

- 2.1. Написати ферментативні реакції окиснення гліцеролу в аеробних і анаеробних умовах.
- 2.2. Вказати енергетичний баланс окиснення гліцеролу.

3. Біосинтез вищих жирних кислот:

- 3.1. Вказати локалізацію процесу;
- 3.2. Вказати метаболічні джерела синтезу жирних кислот;
- 3.3. Охарактеризувати стадії синтезу насичених жирних кислот;
- 3.4. Дати характеристику синтетази ВЖК, охарактеризувати значення ацилтранспортуючого білка, біотину;
- 3.5. Вказати джерела надходження НАДФН, необхідного для синтезу жирних кислот;
- 3.6. Написати послідовність ферментативних реакцій біосинтезу вищих жирних кислот;
- 3.7. Вказати регуляцію процесу біосинтезу на рівні ацетил-КоА-карбоксилази та синтетази жирних кислот;
- 3.8. Елонгація насичених жирних кислот;
- 3.9. Біосинтез моно- та поліненасичених жирних кислот в організмі людини.

4. Метаболізм кетонових тіл.

- 4.1. Написати ферментативні реакції біосинтезу кетонових тіл.
- 4.2. Написати реакції утилізації кетонових тіл.
- 4.3. Вказати енергетичне значення метаболізму кетонових тіл.
- 4.4. Пояснити метаболізм кетонових тіл в умовах патології: механізми надмірного зростання вмісту кетонових тіл при цукровому діабеті та голодуванні;
- 4.5. Дати визначення поняттям:
 - кетоацидоз
 - кетонемія
 - кетонурія

Приклади тестів «Крок-1»

- | | |
|---|---|
| 1. При цукровому діабеті та голодуванні в крові збільшується вміст ацетонових тіл, які використовуються як енергетичний | матеріал. Назвіть речовину, з якої вони синтезуються?

А. Цитрат
В. Ацетил-КоА |
|---|---|

С. Сукциніл-КоА

Д. α -Кетоглутарат

Е. Малат

2. Після тривалого голодування у крові людини спостерігається підвищення вмісту кетонових тіл. Це зумовлено:

А. Зниженням рівня вільних жирних кислот у сироватці крові

В. Мобілізацією ліпопротеїнів високої густини

С. Утворенням ацетил-КоА

Д. Збільшенням окиснення жирних кислот у печінці

Е. Зниженням мобілізації триацилгліцеролів у жировій тканині

3. У хворого на цукровий діабет у крові виявлено ацетон. Яким чином він утворюється в організмі?

А. У процесі α -окиснення жирних кислот

В. У процесі β -окиснення жирних кислот

С. При конденсації двох молекул ацетил – КоА

Д. У процесі γ -окиснення жирних кислот

Е. У циклі Кребса

4. У хворої спостерігається кетонурія. При якому захворюванні в сечі з'являються кетонові тіла?

А. Гострий гломерулонефрит

В. Інфаркт нирки

С. Сечокам'яна хвороба

Д. Туберкульоз нирки

Е. Цукровий діабет

5. Пацієнтка з високим ступенем ожиріння у якості харчової добавки рекомендований карнітин для поліпшення "спалювання" жиру. Яку безпосередню участь бере карнітин у процесі окислення жирів?

А. Транспорт жирних кислот з цитозолу до мітохондрій

В. Транспорт жирних кислот з жирових депо до тканин

С. Бере участь в одній з реакцій бетаокислення жирних кислот

Д. Активація жирних кислот

Е. Активація внутрішньоклітинного ліполіз

6. У хворого діагностовано себорейний дерматит, пов'язаний із дефіцитом вітаміну Н (біотину). Порушення активності якого з перелічених ферментів спостерігається у хворого?

А. Ацетил-КоА-карбоксилаза

В. Піруватдекарбоксилаза

С. Алкогольдегідрогеназа

Д. Амінотрансферази

Е. Карбамоїлфосфатсинтетаза

- | | |
|---|---|
| <p>7. Спортсмену необхідно підвищити спортивні результати. Для цього йому рекомендовано вживати препарат, який містить карнітин. Який процес найбільшою мірою активується цією сполукою?</p> <p>A. Транспорт амінокислот через мембрану.</p> <p>B. Транспорт вітаміну К через мембрану.</p> <p>C. Транспорт глюкози через мембрану.</p> <p>D. Транспорт жирних кислот через мембрану.</p> <p>E. Транспорт іонів кальцію через мембрану</p> <p>8. Відомо, що частина діоксиду вуглецю використовується в організмі в біосинтезі жирних кислот, сечовини, глюконеогенезі тощо. Який вітамін</p> | <p>утворює CO₂-транспортуючу форму для цих реакцій?</p> <p>A. Біотин</p> <p>B. Тимін</p> <p>C. Рибофлавін</p> <p>D. Нікотинамід</p> <p>E. Ретинол</p> <p>9. У хворого 57 років, який страждає на цукровий діабет, розвинувся кетоацидоз. Біохімічною основою цього стану є зменшення ступеня утилізації ацетил-КоА в циклі трикарбонових кислот. Нестачею якої сполуки в клітинах це обумовлено?</p> <p>A. α-Кетоглутарату</p> <p>B. Аспартату</p> <p>C. Глутамату</p> <p>D. Оксалоацетату</p> <p>E. Сукцинату</p> |
|---|---|

Ситуаційні задачі

1. У пацієнтки, яка тривалий час голодувала, відзначено запах ацетону з рота. У добовій сечі виявлено 120 мг кетонових тіл. Чим можна пояснити появу ацетону у сечі? Які наслідки такого стану для організму?
2. Пацієнтка Н., 22 років, доставлена в клініку без свідомості. Страждає на цукровий діабет впродовж 8 років. Рівень глюкози в крові – 16,3 ммоль/л, 110 мг кетонових тіл в сечі. Поясніть причину розвитку кетоацидозу при цукровому діабеті.
3. У чоловіка 48-ми років відзначається зниження маси тіла, запах ацетону з рота, що пов'язано із тривалим стресом. Поясніть біохімічний механізм дії

катехоламінів на ліпідний обмін.

4. Студента, який знепритомнів під час іспиту, було доставлено до лікарні. За результатами досліджень було встановлено дефіцит вітамінів B₂, PP, біотину, B₆, B₁₂, B₁₀. Як це вплине на обмін жирів?

5. У печінці відбувається синтез кетонових тіл з жирних кислот. Показати утворення ацетоацетату з пальмітинової кислоти. Скільки моль АТФ виділяється при цьому перетворенні?

6. Людина з надлишковою масою повинна обмежувати споживання не тільки тригліцеридів, але й крохмалю, глюкози та інших цукрів. Що відбувається з цими речовинами, якщо їх споживати у надмірній кількості?

7. Дитина 2 років була госпіталізована зі скаргами на складність виконання рухів. Два місяці тому мати зауважила, що дитині важко підніматися по сходах, встати з крісла. З того часу спостерігалось поступове погіршення, а зараз у нього виникла проблема навіть під час ходьби. Дослідження показало дефіцит карнітину у м'язах. Поясніть роль карнітину та механізм розвитку патології.

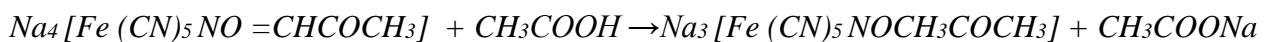
Практична робота

Якісна реакція на ацетон та ацетоацетатну кислоту (проба Ланге)

Принцип методу. Ацетон та ацетоацетатна кислота з натрію нітропрусидом в лужному середовищі утворюють продукти реакції, забарвлені в червоний колір:



Під дією концентрованої ацетатної кислоти утворюється продукт вишнево-червоного кольору:



Ацетоацетатна кислота (в енольній формі) здатна також утворювати з феруму хлоридом (III) комплексну сполуку вишнево-червоного кольору.

Матеріальне забезпечення: сеча хворого на цукровий діабет і сеча здорової людини, 10 % розчин натрію нітропрусиду (свіжоприготовлений), крижана ацетатна кислота, 10 % розчин NaOH, 50 % розчин амонію сульфату, концентрований розчин аміаку, 10 % розчин феруму хлориду (III), піпетки, пробірки, лійка, фільтрувальний папір.

Хід роботи:

1. **Реакція з натрію нітропрусидом (проба Ланге).** У пробірку наливають 0,5 мл досліджуваної сечі, додають по 0,5 мл розчину натрію гідроксиду і 5-7 крапель натрію нітропрусиду. Спостерігають за появою червоного забарвлення, що набуває вишневого відтінку після додавання декількох крапель концентрованої ацетатної кислоти.

2. **Реакція з феруму хлоридом (III) (проба Герхарда).** У 4 пробірки наливають по 2,0 мл досліджуваної сечі і додають по краплях 10 % розчин феруму хлориду (III) до припинення утворення осаду фосфатів. Осад відфільтровують, до фільтрату додають ще декілька крапель $FeCl_3$ та спостерігають за появою вишневого забарвлення.

Зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. У здорової людини в крові вміст кетонів тіл 1,3 – 185 мкмоль/л (1,5 – 20 мг/л), з сечею виділяється 20 – 40 мг на добу. Це переважно ацетоацетатна і β -оксимасляна кислоти. Різке зростання концентрації кетонів тіл супроводжується порушенням кислотного-основного стану і розвитком метаболічного кетоацидозу, що є небезпечним, в першу чергу, для нормального функціонування клітин головного мозку.

Збільшення кількості кетонів тіл у крові (кетонемія) і появу їх у сечі (кетонурія) спостерігають при цукровому діабеті, тиреотоксикозі, ураженні печінки, важких інтоксикаціях, голодуванні. Зниження кількості кетонів тіл не має клінічного значення.

Контроль виконання практичної роботи

1. У чому полягає принцип методу визначення кетонів тіл (проба Ланге)?	конденсації з оксиметилфурфуролом
A. У здатності ацетону утворювати фіолетове кільце з натрію нітропрусидом при нашаруванні аміаку	C. У здатності утворювати дрібнодисперсну емульсію
B. В утворенні забарвлених продуктів	D. В утворенні забарвленого триметинового комплексу при реакції з тіобарбітуровою кислотою
	E. У здатності за присутності ацетатного ангідриду і суміші

- | | |
|--|---|
| <p>ацетатної і сульфатної кислот утворювати сполуку зеленого кольору</p> <p>2. Вказати вміст кетонів у крові за умов норми:</p> <p>A. 2,5 – 8 мкмоль/л</p> <p>B. 0 – 2,5 мкмоль/л</p> <p>C. 180 – 250 мкмоль/л</p> <p>D. 13 – 185 мкмоль/л</p> | <p>E. 205 – 317 мкмоль/л</p> <p>3. Яку пробу використовують для виявлення в сечі ацетоацетату?</p> <p>A. Проба Герхардта</p> <p>B. Проба Барфуда</p> <p>C. Проба Богомолова</p> <p>D. Проба Петенкофера</p> <p>E. Проба Гмеліна</p> |
|--|---|

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія: підручник. (ВНЗ IV р.а.)/ Ю.І.Губський, І.В.Ніженковська, М.М.Корда та ін. – Київ: Нова книга, 2021. – 648 с.
3. Біохімія людини: підручник / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук; за ред. Я.І.Гонського. – 3-тє вид., випр. і допов. -Тернопіль: Укрмедкнига, 2020.-736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Склярів О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посіб./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярів, Л.В.Гайової.-К.:ВСВ «Медицина», 2019.-360 с.

Додаткова:

1. Біохімія. Підручник для студентів фармацевтичних спеціальностей. / Загайко А.Л., Александрова К.В., Склярів О.Я., Вороніна Л.М., Борзенко Б.Г., Макоїд О.Б., Бондарчук Т.І., Скоробогатова З.М. - Х.: «Форт», 2014. - 728 с.
2. Біохімічні показники в нормі і при патології /За ред. Склярів О.Я. – К.: Медицина, 2007. – 318 с.
3. Клінічна біохімія / За ред. Склярів О.Я. - Київ: Медицина, 2006. – 432 с.

4. Скоробагатова З.М., Сташкевич М.А., Матвієнко А.Г. Біохімія. Короткий курс. Частина 1. Навчальний посібник. – К.: Біокомполіт, 2019. – 148 с.
5. Скоробагатова З.М. Атлас метаболічних шляхів. К.:Академперіодика; 2017. - 76 с.
6. Функціональна біохімія: підручник / Н.О.Сибірня, Г.Я.Гачкова, І.В.Бродяк та ін.; за ред Н.О.Сибірної –Львів, ЛНУ ім.І.Франка, 2018. – 644 с.

Науково-фахова:

1. Гоженко А. І. Роль білкового та ліпідного обмінів в енергетичному забезпеченні організму [Електронний ресурс] / А. І. Гоженко, Ю. М. Гришко, С. М. Граматюк // Клінічна та експериментальна патологія. - 2019. - Т. 18, № 3. - С. 107-116. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ker_2019_18_3_20
2. Гула Н.М. Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах: [монографія] / Н.М. Гула, В.М. Маргітич. - К.: Наукова думка, 2009. - 336 с.
3. Курята О. В., Гречаник М. М. Вплив омега-3 поліненасичених жирних кислот на показники ліпідного спектра крові, динаміку рівня лептину та функцію ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки // Семейная медицина. 2018. № 3. С. 19-24. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2018_3_6
4. Ледяев М.Я. Роль L-карнитина в лечении постнатальной гипотрофии у недоношенных детей после выписки из неонатологического стационара / М.Я. Ледяев, Т.Е. Заячникова / Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т.12. – С. 7-12.
5. Cook G.A. Streptozotocin diabetes increases mRNA expression of ketogenic enzymes in the rat heart / G.A. Cook, E.N. Lavrentyev, K. Pham et al. / Biochim. Biophys. Acta. – 2017. – Vol. 2. – P. 307-312.
6. Lehmann D. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency: A Review of Enzymatic Controversy and Clinical Features / D. Lehmann, L. Motlagh, D. Robaa et al. / Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18. – P. 82.

Тема № 13. Дослідження біосинтезу та біотрансформації холестеролу.

Патології ліпідного обміну

Мета заняття. Вивчити шляхи біотрансформації холестеролу та основні порушення ліпідного обміну. Вміти проводити якісну реакцію на жовчні кислоти, трактувати отриманий результат.

Актуальність теми. Порушення процесів біотрансформації холестеролу зумовлює низку захворювань, серед яких атеросклероз, ожиріння тощо. Тому дослідження показників ліпідного обміну є необхідним для діагностики та лікування різних захворювань.

Конкретні завдання.

- Трактувати етапи біосинтезу холестеролу.
- Пояснювати регуляцію синтезу холестеролу в організмі людини.
- Аналізувати шляхи біотрансформації холестеролу: етерифікацію, утворення жовчних кислот, стероїдних гормонів, вітаміну D₃; екскреція холестеролу з організму.
- Аналізувати зміни в системі циркуляторних транспортних ліпідів: ХМ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ при патологіях, пояснювати їх функціональне значення.
- Пояснювати біохімічні основи виникнення та розвитку генетичних аномалій обміну ліпідів, ліпопротеїнів, холестеролу (ліпопротеїнемії), а також набуті порушення обміну ліпідів: атеросклероз, ожиріння, цукровий діабет.

Теоретичні питання

1. Біосинтез холестеролу в організмі людини: локалізація цього процесу, значення; етапи синтезу холестеролу; ферментативні реакції синтезу мевалонової кислоти; регуляція синтезу холестеролу.
2. Шляхи біотрансформації холестеролу (етерифікація, утворення жовчних кислот та стероїдних гормонів, синтез вітаміну D₃, екскреція з організму).
3. Атеросклероз: механізми розвитку, роль генетичних факторів, гіперхолестеринемії, класифікація ВООЗ.
4. Жировий гепатоз, ліпотропні фактори.
5. Ліпопротеїни плазми крові: ліпідний та білковий (апопротеїни) склад. Гіперліпопротеїнемії.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Біосинтез холестеролу в організмі людини:

- 1.1. Дати характеристику біологічної ролі холестерину в організмі людини.
- 1.2. Вказати локалізацію цього процесу та значення;
- 1.3. Охарактеризувати етапи синтезу холестеролу;
- 1.4. Написати ферментативні реакції синтезу мевалонової кислоти;
- 1.5. Регуляція синтезу холестеролу.

2. Шляхи біотрансформації холестеролу (етерифікація, утворення жовчних кислот та стероїдних гормонів, синтез вітаміну D₃, екскреція з організму).

- 2.1. Схематично зобразити шляхи біотрансформації холестеролу.
- 2.2. Написати схему синтезу жовчних кислот із холестеролу.
- 2.3. Написати схему синтезу стероїдних гормонів із холестеролу.
- 2.4. Написати схему синтезу вітаміну D₃ із холестеролу.

3. Атеросклероз: механізми розвитку, роль генетичних факторів, гіперхолестеринемії, класифікація ВООЗ.

- 3.1. Дати визначення поняттю «Атеросклероз»
- 3.2. Охарактеризувати етіологію даного захворювання.
- 3.3. Охарактеризувати порушення ліпідного обміну при атеросклерозі.
- 3.4. Біологічна роль ЛПНЩ та ЛПВЩ у розвитку атеросклерозу. Вказати рекомендовані норми концентрацій ЛПНЩ та ЛПВЩ.
- 3.5. Гіперхолестеринемія.

4. Жировий гепатоз, ліпотропні фактори.

- 4.1. Жировий гепатоз – це....
- 4.2. Дати характеристику основних причин виникнення жирового гепатозу печінки.
- 4.3. Лікування жирового гепатозу:
 - ліпотропні фактори – це
 - вказати основні ліпотропні фактори і їхню дію
 - дієта при жировому гепатозі.

5. Ліпопротеїни плазми крові: ліпідний та білковий (апопротеїни) склад.

Гіперліпопротеїнемії.

5.1. Ліпопротеїни – це ...

5.2. Будова ліпопротеїнів.

5.3. Дати характеристику класифікації ліпопротеїнів плазми крові.

5.4. Охарактеризувати причини виникнення гіперліпопротеїнемій.

5.5. Біохімічна характеристика гіперліпопротеїнемій.

Приклади тестів «Крок-1»

1. Лікар рекомендував жінці продовжити низькокалорійну дієту. Вона вирішила отримувати ту ж саму кількість калорій, але замінити вуглеводи на жири. Рівень якої з наведених ліпопротеїнових фракцій буде підвищеним внаслідок цієї дієти?

A. Хіломікрони

B. ЛПДНЩ

C. ЛПНЩ

D. ЛППЩ

E. ЛПВЩ

2. При обстеженні хворого виявлено підвищено вмісту в сироватці крові ліпопротеїнів низької щільності. Яке захворювання можна передбачити у цього хворого?

A. Атеросклероз

B. Ураження нирок

C. Гострий панкреатит

D. Гастрит

E. Запалення легень

3. Чоловік 60-ти років страждає на атеросклероз судин головного мозку.

При обстеженні виявлена гіперліпідемія. Вміст якого класу ліпопротеїдів найбільш імовірно буде підвищений при дослідженні сироватки крові?

A. Ліпопротеїди низької щільності

B. Ліпопротеїди високої щільності

C. Комплекси жирних кислот з альбумінами

D. Хіломікрони

E. Холестерин

4. При обстеженні підлітка, що страждає на ксантомадоз, виявлено сімейну гіперхолестеролемію.

Концентрація яких транспортних форм ліпідів підвищується при цьому захворюванні?

A. Ліпопротеїди низької щільності

B. Хіломікрони

C. Ліпопротеїди дуже низької

щільності

D. Ліпопротеїди високої щільності

E. Ліпопротеїди проміжної щільності

5. У хворого після курсу лікування атеросклерозу в плазмі крові лабораторно доведено збільшення рівня антиатерогенної фракції ліпопротеїнів. Збільшення рівня яких ліпопротеїнів підтверджує ефективність терапії захворювання?

A. ЛПВЩ

B. ЛПДНЩ

C. ЛППЩ

D. ЛПНЩ

E. Хіломікрони

6. Одним з механізмів розвитку стеатозу - захворювання, яке виникає внаслідок накопичення триацилгліцеролів у гепатоцитах, є зменшення утилізації нейтрального жиру ЛПДНЩ. Які ліпотропні речовини попереджують розвиток такого стану?

A. Метіонін, B₆, B₁₂

B. Аргінін, B₂, B₃

C. Аланін, B₁, PP

D. Валін, B₃, B₂

E. Ізолейцин, B₁, B₂

7. За допомогою біохімічного аналізу крові виявлено високий вміст холестерину в β-ліпопротеїновій

фракції. Які можливі наслідки цього явища для організму?

A. Атеросклероз

B. Гіпотонія

C. Жовтяниця

D. Ожиріння

E. Цукровий діабет

8. За наявності ознак загального ожиріння та жирової дистрофії печінки хворим рекомендована дієта, збагачена ліпотропними речовинами, серед яких важливе значення має:

A. Вітамін C.

B. Гліцин.

C. Глюкоза.

D. Метіонін.

E. Холестерол

9. У результаті проведених досліджень встановлено, що через 5 годин після приймання пацієнтом жирної їжі плазма крові є каламутною. Найбільш ймовірною причиною даного стану є підвищення концентрації в плазмі:

A. ЛПВЩ

B. ЛПНЩ

C. Хіломікронів

D. Холестеролів

E. Фосфоліпідів

10. При жировій інфільтрації печінки порушується синтез фосфоліпідів. Вкажіть, яка з перелічених речовин

може заважати цьому процесу?

A. Метіонін

B. Аскорбінова кислота

C. Глюкоза

D. Гліцерин

E. Цитрат

11. При різноманітних захворюваннях рівень активних форм кисню різко зростає, що призводить до руйнування клітинних мембран. Для запобігання

цьому використовують антиоксиданти.

Найпотужнішим з них є:

A. Вітамін D

B. Гліцерол

C. Глюкоза

D. Жирні кислоти

E. α -Токоферол

Ситуаційні задачі

1. У хворого 68-ти років виявлено атеросклероз судин серця та головного мозку. При обстеженні відмічено зміни ліпідного спектру крові. Збільшення яких ліпопротеїнів відіграє суттєве значення в патогенезі атеросклерозу?

2. Чоловіка з ознаками атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи доставлено до лікарні. При аналізі крові виявлено високий вміст холестеролу в β -ліпопротеїдній фракції. Дати клінічну інтерпретацію результату, вказавши можливі причини і наслідки для організму.

Практична робота

Якісна реакція на жовчні кислоти (реакція Петенкофера)

Принцип методу. Реакція базується на утворенні забарвлених продуктів конденсації у разі взаємодії жовчних кислот з оксиметилфурфуролом. Останній утворюється з фруктози, що є продуктом гідролізу внаслідок додавання до сахарози концентрованої сульфатної кислоти.

Матеріальне забезпечення: жовч, 20 % розчин сахарози, концентрована H_2SO_4 , пробірки.

Хід роботи. У пробірку наливають 5 – 6 крапель жовчі, додають 10 – 15 крапель свіжого розчину сахарози і злегка струшують. В іншу пробірку вміщують 10 – 15 крапель сульфатної кислоти. Розчин, що містить жовч, нашаровують на сульфатну кислоту. На межі розподілу рідин утворюється осад

жовчних кислот і з'являється червоно-фіолетове кільце. У разі обережного струшування рідина набуває вишнево- червоного забарвлення.

Зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. Головним емульгатором ліпідів є жовч, яка містить жовчні кислоти, що утворюються в печінці (10 – 15 г за добу). До них належать: холева, дезоксихолева, хенодезоксихолева, літохолева тощо. Вони виділяються з жовчю у вільному стані та у вигляді парних жовчних кислот, зв'язаних з гліцином або з таурином. Жовчні кислоти емульгують ліпіди, активують панкреатичну ліпазу, беруть активну участь у процесі всмоктування жирних кислот, утворюють холеїнові комплекси, стабілізують холестерол. Дефіцит жовчі в кишці може бути пов'язаний із захворюваннями печінки (механічна жовтяниця, гепатити, цироз), жовчного міхура або жовчних шляхів (жовчнокам'яна хвороба, пухлини жовчовивідних шляхів). При цьому копрологічні дослідження виявляють зменшення або відсутність у калі жовчних пігментів (ахолічний кал) та високий вміст мил, особливо кальцієвих.

Контроль виконання практичної роботи

- | | |
|--|--|
| 1. Якою якісною реакцією можна виявити жовчні кислоти в біологічних рідинах? | D. Запобігають розщепленню білків |
| A. Проба Ланге | E. Проводять виведення жирів з організму |
| B. Біуретова реакція | 3. Який процес відбувається під час емульгування жирів жовчними кислотами? |
| C. Реакція Петенкофера | A. Подрібнення ліпідної фракції зі збільшенням поверхні |
| D. Бензидинова проба | B. Фосфороліз |
| E. Реакція Фоля | C. Окиснення |
| 2. Яке значення жовчних кислот у травленні та засвоєнні ліпідів? | D. Відновлення |
| A. Проводять гідроліз ліпідів | E. Подрібнення ліпідної фракції зі зменшенням поверхні |
| B. Емульгують жири, пришвидшують їх травлення та всмоктування | |
| C. Транспортують моносахариди | |

Самостійна робота студентів

1. Патологічні процеси обміну ліпідів, які призводять до розвитку ожиріння.
2. Порушення ліпідного обміну при цукровому діабеті.

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія: підручник. (ВНЗ IV р.а.)/ Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін. – Київ: Нова книга, 2021. – 648 с.
3. Біохімія людини: підручник / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук; за ред. Я.І.Гонського. – 3-тє вид., випр. і допов. -Тернопіль: Укрмедкнига, 2020.-736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Склярів О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посіб./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярів, Л.В.Гайової.-К.:ВСВ «Медицина», 2019.-360 с.

Додаткова:

1. Біохімія. Підручник для студентів фармацевтичних спеціальностей. / Загайко А.Л., Александрова К.В., Склярів О.Я., Вороніна Л.М., Борзенко Б.Г., Макоїд О.Б., Бондарчук Т.І., Скоробогатова З.М. - Х.: “Форт”, 2014. - 728 с.
2. Біохімічні показники в нормі і при патології /За ред. Склярів О.Я. – К.: Медицина, 2007. – 318 с.
3. Клінічна біохімія / За ред. Склярів О.Я. - Київ: Медицина, 2006. – 432 с.
4. Скоробогатова З.М., Сташкевич М.А., Матвієнко А.Г. Біохімія. Короткий курс. Частина 1. Навчальний посібник. – К.: Біокомполіт, 2019. – 148 с.
5. Скоробогатова З.М. Атлас метаболічних шляхів. К.:Академперіодика; 2017. - 76 с.

6. Функціональна біохімія: підручник / Н.О. Сибірна, Г.Я. Гачкова, І.В. Бродяк та ін.; за ред Н.О. Сибірної – Львів, ЛНУ ім. І.Франка, 2018. – 644 с.

Науово-фахова література:

1. Бедзай А. О. Особливості порушення ліпідного обміну, ліпідотранспортної системи та системного запалення у практично здорових жінок залежно від звички куріння [Електронний ресурс] / А. О. Бедзай, Т. М. Соломенчук, О. М. Колінковський // Львівський клінічний вісник. - 2020. - № 3. - С. 19-24. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/lkv_2020_3_5

2. Дутка Р. Я. Діагностична цінність та кореляційна взаємозалежність показників ендокринного та ліпідного обміну при метаболічному синдромі, ускладненому хронічною ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу [Електронний ресурс] / Р. Я. Дутка, Н. В. Чмир // Буковинський медичний вісник. - 2018. - Т. 22, № 4. - С. 27-34. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2018_22_4_6

3. Ефективність метаболічного впливу S-аденозилметіоніну та мельдонію на показники ліпідного спектра крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок I–II стадій / О. С. Хухліна, А. А. Антонів, О. С. Воевідка, О. Б. Кузьмінська // Запорожский медицинский журнал. 2018. Т. 20, № 1. С. 51-57.

Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2018_20_1_11

4. Кедик А. В. Стан ліпідного обміну у пацієнтів з ожирінням та коморбідною патологією, які мешкають у різних висотних регіонах Закарпаття : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Кедик Антоніна Володимирівна ; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. - Львів, 2019. - 21 с.

5. Метаболічний синдром: механізми розвитку та перспективи антиоксидантної терапії: [монографія] / А. Л. Загайко [и др.]. - Х. : Видавництво НФаУ ; Х. : Золоті сторінки, 2007. - 216 с.

6. Серкова В. К. Ліпіди крові як критерій коронарного атеросклерозу у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень [Електронний ресурс] / В. К. Серкова, А. А. Лілевська, В. О. Романова // Вісник проблем біології і медицини. - 2019. - Вип. 2(1). - С. 196-199. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2019_2\(1\)_43](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2019_2(1)_43)

7. Сірчак Є. С. Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки [Електронний ресурс] / Є. С. Сірчак, В. І. Грига, С. С. Сірчак // Проблеми клінічної педіатрії. - 2020. - № 1-2. - С. 47-52. -

Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pkr_2020_1-2_8

8. Чернацька О. М. Особливості ліпідного обміну в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018. Т. 6, № 2. С. 238–244.

Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSU_med_2018_6_2_9

9. Binder C.J. Lipid modification and lipid peroxidation products in innate immunity and inflammation / C.J. Binder // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2017. – Vol. 1862. – P. 369-370.

10. Helgadottir A. Variants with large effects on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary disease / A. Helgadottir, S. Gretarsdottir, G. Thorleifsson et al. // *Nature genetics*. – 2016. – Vol. 48. – P. 634-639.

11. Kats D. Abstract MP37: The Triglyceride to High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio, an Estimate of Insulin Resistance, is Associated with Incident Coronary Heart Disease / D. Kats, J.W. Knowles, G.M. Reaven et al. // *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. – 2016. – Vol.133. – P. AMP37.

12. Smriti K. Role of salivary malondialdehyde in assessment of oxidative stress among diabetics / K. Smriti, K.M. Pai, V. Ravindranath et al. // *Journal of oral biology and craniofacial research*. – 2016. – Vol. 6. – P. 42-45.

13. Yang W.S. Ferroptosis: death by lipid peroxidation / W.S. Yang, B.R. Stockwell // *Trends in cell biology*. – 2016. – Vol. 26. – P. 165-176.

Тема № 14. Загальні шляхи перетворень амінокислот у тканинах.

Мета заняття. Вивчити загальні шляхи перетворення амінокислот, засвоїти біохімічні аспекти процесу травлення білків у шлунку оволодіти методами ідентифікації їх метаболітів. Вміти інтерпретувати отримані дані.

Актуальність теми. Обмін білків є центральною ланкою всіх біохімічних процесів. Знання і розуміння загальних шляхів перетворень амінокислот, їх метаболітів та визначення активності ферментів, що беруть участь у цих перетвореннях, є критеріями для оцінки обміну білків. У процесі обміну амінокислот утворюються метаболіти, визначення яких у крові та сечі може

бути використано для діагностики і контролю за лікуванням.

Конкретні завдання.

- Відтворювати типи реакцій дезамінування, трансамінування та декарбоксилування амінокислот і їх кінцеві продукти.
- Описувати механізм окиснювального дезамінування амінокислот.
- Аналізувати роль та її біологічне значення глутаматдегідрогенази.
- Порівнювати локалізацію трансаміназ (аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази) в органах і тканинах; клініко-діагностичне значення визначення активності трансаміназ кров.
- Інтерпретувати біохімічні механізми виникнення основних патологічних процесів травлення білків у шлунку та кишках.

Теоретичні питання

1. Травлення білків у травному тракті. Хімічний склад шлункового соку; біохімічні механізми стимуляції виділення та дії ензимів (пепсин, гастрин, ренін).
2. Перетравлення білків у тонкій кишці: протеолітичні ензими підшлункової залози та тонкої кишки, механізм їх дії. Всмоктування продуктів гідролізу білків у тонкій кишці.
3. Шляхи утворення та підтримання пулу вільних амінокислот в організмі людини. Загальні шляхи перетворення вільних амінокислот.
4. Типи реакцій дезамінування амінокислот і їх кінцеві продукти. Механізм окиснювального дезамінування амінокислот. Оксидази L- і D-амінокислот. Їх ферментативна активність, специфічність дії.
5. Глутаматдегідрогеназа: будова ферменту, механізм глутаматдегідрогеназної реакції, біологічне значення.
6. Трансамінування амінокислот, субстрати для реакцій трансамінування. Механізм реакції трансамінування.
7. Декарбоксилування амінокислот. Декарбоксилази. Утворення біогенних амінів (γ-аміномасляна кислота, гістамін, серотонін, дофамін).

Декарбоксилування амінокислот у процесі гниття білків у кишці. Окиснення біогенних амінів.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Травлення білків у травному тракті. Хімічний склад шлункового соку; біохімічні механізми стимуляції виділення та дії ензимів (пепсин, гастрин, ренін).

1.1. Охарактеризувати хімічний склад шлункового соку:

- кількість впродовж доби,
- склад (вода (%), твердий залишок (%), склад твердого залишку.
- густина,
- рН.

1.2. Охарактеризувати ферменти шлункового соку за схемою: назва, особливості будови, рН оптимум, особливості активації (при наявності), специфічність дії.

2. Перетравлення білків у тонкій кишці: протеолітичні ензими підшлункової залози та тонкої кишки, механізм їх дії. Всмоктування продуктів гідролізу білків у тонкій кишці.

2.1. Охарактеризувати протеолітичні ферменти підшлункового соку та тонкої кишки за схемою: назва, особливості будови, рН оптимум, особливості активації (при наявності), специфічність дії.

2.2. Охарактеризувати процес ко-транспорту амінокислот.

2.3. Схематично відобразити механізм дії гамма-глутамільного циклу, пояснити.

3. Шляхи утворення та підтримання пулу вільних амінокислот в організмі людини. Загальні шляхи перетворення вільних амінокислот.

2.1. Представити схему шляхів утворення та підтримання пулу вільних амінокислот в організмі людини.

2.2. Вказати, які амінокислоти в процесі катаболізму вступають у ЦТК у вигляді ацетил КоА, сукциніл КоА, оксалоацетату, фумарату і α -кетоглутарату.

4. Типи реакцій дезамінування амінокислот і їх кінцеві продукти. Механізм окиснювального дезамінування амінокислот. Оксидази L- і D-амінокислот. Їх ферментативна активність, специфічність дії.

4.1. Заповнити таблицю:

Тип дезамінування	Реакція

4.2. Пояснити механізм дії оксидаз L- і D-амінокислот, назвати коферменти.

5. Глутаматдегідрогеназа: будова ферменту, механізм глутаматдегідрогеназної реакції, біологічне значення.

5.1. Подати схему каталітичної дії глутаматдегідрогенази. Назвати коферменти за участю яких відбувається реакція.

6. Трансамінування амінокислот, субстрати для реакцій трансамінування. Механізм реакції трансамінування.

6.1. Дати визначення: трансамінування – це ...

6.2. Навести приклади реакцій трансамінування за участі АсАТ і АлАТ.

6.3. Охарактеризувати колекторну функцію глутамінової кислоти.

6.4. Назвати найактивніші трансамінази. Назвати та охарактеризувати механізм дії простетичної групи трансаміназ.

7. Декарбоксілування амінокислот. Декарбоксілази. Утворення біогенних амінів (γ-аміномасляна кислота, гістамін, серотонін, дофамін). Декарбоксілування амінокислот у процесі згниття білків у кишці. Окиснення біогенних амінів.

7.1. Дати визначення: декарбоксілування – це ...

7.2. Написати реакції утворення біогенних амінів (γ-аміномасляна кислота, гістамін, серотонін, дофамін).

7.3. Подати у вигляді таблиці біологічне значення біогенних амінів

Біогенний амін	Біохімічні ефекти

7.4. Охарактеризувати два типи амінооксидаз та особливості їх дії.

Приклади тестів «Крок-1»

1. Для лікування епілепсії | призначено глутамінову кислоту.

Яка сполука, що утворюється з глутамату, здатна коригувати прояви епілепсії?

- A. Гамма-аміномасляна кислота
- B. Серотонін
- C. Гістамін
- D. Аспарагін
- E. Дофамін

2. У пацієнта діагностована недостатність ензимоутворювальної функції шлунка. Дослідження активності якого ензиму не буде інформативним при захворюваннях шлунка у дорослих:

- A. Реніну
- B. Пепсину А
- C. Уропепсину
- D. Гастриксину
- E. Пепсину В

3. Пацієнт попередив, що застосування знеболювальних препаратів може викликати в нього алергійний шок. Збільшення кількості в крові якого біогенного аміну може бути причиною такого стану?

- A. Гістаміну
- B. ГАМК
- C. Кадаверину
- D. Дофаміну
- E. Путресцину

4. Фармакологічна дія деяких антидепресантів пов'язана з детоксикацією біогенних амінів у головному мозку. Який фермент інактивує біогенні аміни?

- A. Моноамінооксидаза
- B. Декарбоксилаза
- C. Лактатдегідрогеназа
- D. Дезаміназа
- E. Трансаміназа

5. Встановлено, що при декарбоксилюванні амінокислоти гістидину утворюється надзвичайно активний амін – медіатор запалення та алергії, а саме:

- A. Гістамін
- B. γ -Аміномасляна кислота
- C. Дофамін
- D. Серотонін
- E. Триптамін

6. У хворого виявлено діарею, метеоризм після вживання білкової їжі, порушення травлення білків і посилення їх гниття. Вкажіть, яка речовина є продуктом гниття білків у кишці:

- A. Індол
- B. Сечова кислота
- C. Молочна кислота
- D. Сечовина
- E. Кетоніві тіла

7. При кишкових інфекціях можливе утворення отруйних продуктів. Назвіть, яка токсична сполука утворюється з тирозину в товстій кишці під дією ферментів мікроорганізмів?

- A. Фенол
- B. Індол
- C. Путресцин
- D. Кадаверин
- E. Орнітин

8. У товстій кишці декарбоксілюються деякі амінокислоти з утворенням токсичних речовин. Вкажіть, яка сполука утворюється із орнітину?

- A. Путресцин
- B. Індол
- C. Фенол
- D. Лізин
- E. Аргінін

9. Деякі продукти обміну

амінокислот є біологічно активними сполуками. Який медіатор гальмування ЦНС утворюється шляхом декарбоксілювання глутамінової кислоти?

- A. ГАМК
- B. Путресцин
- C. Гістамін
- D. Кадаверин
- E. Аспарагін

10. При гіповітамінозі В₆ може спостерігатися підвищена збудливість нервової системи. З недостатнім утворенням якого біогенного аміну це може бути пов'язано?

- A. Гамма-аміномасляної кислоти
- B. Гістаміну
- C. Ацетилхоліну
- D. Адреналіну
- E. Триптаміну

Ситуаційні задачі

1. Шкіра пацієнта має ледь помітний жовтий відтінок. Пацієнт скаржиться на біль в області попереку. Біохімічний аналіз сироватки крові показав, що рівень АЛАТ становить 8,31 мкмоль/(год.мл), АсАТ – 0,73 мкмоль/(год.мл). Розрахуйте коефіцієнт де Рітіса і зробіть висновок.

2. У гастробіоптаті пацієнта Д. з виразковою хворобою шлунка виявлено *Helicobacter pylori*. Визначення активності якого ензиму використовується для цього?

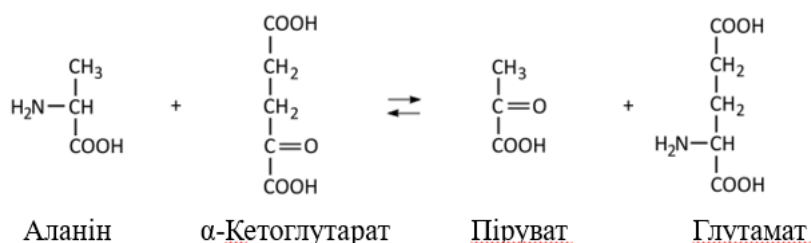
3. Під час дослідження секреторної функції шлунка виявлено гіпохлоргідрію. Активність яких ензимів шлункового соку при цьому буде знижуватися?

4. Під час комплексного обстеження у шлунковому соці пацієнта виявлена речовина, наявність якої свідчить про надмірну інтенсивність процесів молочно-кислого бродіння в шлунку (непрямий доказ відсутності чи низької концентрації хлоридної кислоти). Яка це речовина? Назвіть причини появи її у шлунковому соці.

Практична робота

Дослід 1. Визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) уніфікованим динітрофенілгідразиним методом Райтмана-Френкеля.

Принцип методу. У результаті реакції трансамінування під дією АлАТ утворюються піруват і глутамат. При додаванні 2,4-динітрофенілгідразину в лужному середовищі утворюється гідразон пірвіноградної кислоти червоно-бурого забарвлення, інтенсивність якого прямопропорційна кількості утвореної пірвіноградної кислоти і є показником активності АлАТ.



Матеріальне забезпечення: 0,1 М розчин Na_2HPO_4 ; 0,1 М розчин KH_2PO_4 ; 0,1 М фосфатний буфер рН 7,4; 0,4 М розчин NaOH ; 0,04 % розчин бромтимолового синього; субстратний розчин (29,2 мг α -кетоглутарової кислоти і 1,78 мг D,L-аланіну розчиняють в 1 М NaOH до отримання рН 7,4, розчин переливають у мірну колбу на 100 мл і доводять 0,1 М фосфатним буфером до мітки); 1 М розчин хлоридної кислоти; 1 мМ розчин 2,4-динітрофенілгідразину; натрію піруват. Визначення проводять за допомогою спектрофотометра або фотоелектроколориметра. Необхідні термостат або водяна лазня, холодильник.

Приготування калібрувального розчину: 11 мг натрію пірувату розчиняють у невеликій кількості води, переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять водою до мітки: 1 мл калібрувального розчину містить 110 мкг натрію пірувату, що відповідає 88 мкг або 1 мкмоль піровиноградної кислоти.

Хід роботи. 1) Дослідна проба: у пробірку вносять 0,5 мл субстратного розчину і 0,1 мл досліджуваної сироватки. Пробірку ставлять у термостат при 37°C на 30 хв. Додають 0,5 мл розчину 2,4-динітрофенілгідразину і витримують 20 хв. при кімнатній температурі. Потім додають 5 мл 0,4 М NaOH, перемішують і залишають на 10 хв при кімнатній температурі для розвитку забарвлення. Інтенсивність забарвлення визначають на фотоелектроколориметрі при зеленому світлофільтрі ($\lambda = 546$ нм) у кюветі з товщиною шару 10 мм проти контрольної проби.

2) Контрольна проба: у пробірку вносять 0,5 мл субстратного розчину, 0,1 мл сироватки і 0,5 мл розчину 2,4-динітрофенілгідразину і витримують 20 хв. при кімнатній температурі. Потім додають 5 мл 0,4 М NaOH і далі все виконують аналогічно дослідній пробі.

Побудова калібрувального графіка: з калібрувального розчину готують низку розведень. Калібрувальні проби проводять так само як і дослідні, але замість сироватки додають розведені калібрувальні розчини. Вимірюють проти холостої проби, в яку замість калібрувальних розчинів додають воду. Визначивши оптичну густину розчинів будують калібрувальний графік, відкладаючи на осі абсцис активність ферменту, а на осі ординат – значення оптичної густини. Калібрувальна крива лінійна до величини оптичної густини 0,3.

Отримання калібрувальних розчинів:

№ проби	Калібрувальний розчин натрію пірувату, мл	Дистильована вода, мл	Піровиноградна кислота		Активність АлАТ, нмоль/(с.л)
			МКГ	МКМОЛЬ	
1	0,05	0,55	4,4	0,05	278
2	0,10	0,50	8,8	0,10	556
3	0,15	0,45	13,2	0,15	834
4	0,20	0,40	17,6	0,20	1112

5	0,25	0,35	22,0	0,25	1390
---	------	------	------	------	------

Кількість утвореної піровиноградної кислоти (у мкг) знаходять за калібрувальним графіком, або за формулою I:

$$X = \frac{Д}{0,09} \quad (I),$$

Активність АлАТ вираховують за формулою II:

$$\text{АлАТ} = \frac{X \times 2 \times 10}{88} \quad (II),$$

де: X – кількість піровиноградної кислоти, знайденої за калібрувальним графіком або за формулою I, мкг;

2 – коефіцієнт перерахунку на 1 год інкубації;

10 – коефіцієнт перерахунку на 1 мл сироватки;

88 – маса 1 мкмоль піровиноградної кислоти.

Зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. В організмі людини процес трансамінування активний у печінці, серці, скелетних м'язах, нирках та інших органах. У сироватці крові активність амінотрансфераз дуже низька. При порушенні цілісності клітинних мембран (цитолізі) амінотрансферази проникають із клітин у кров. Тому визначення активності амінотрансфераз у сироватці крові є важливим тестом для діагностики тих захворювань, для яких характерний цитолітичний синдром (інфаркт міокарда, захворювання печінки тощо).

Нормативні величини для трансаміназ сироватки крові: АлАТ (КФ 2.6.1.2) – 0,1 – 0,68 мкмоль/(год.мл) при 37 °С, або 4 – 36 МО/л, або 28 – 190 нмоль/(с·л); АсАТ (КФ 2.6.1.1) – 0,1 – 0,45 мкмоль/(год.мл) або 8 – 33 МО/л, або 28 – 125 нмоль/(с·л).

Найвища активність АлАТ характерна для захворювань запального типу, наприклад, захворювань печінки – особливо в інкубаційному періоді інфекційного гепатиту. Активність АсАТ у сироватці крові найвища при захворюваннях некротичного типу – у крові зростає через 4-6 год після

інфаркту міокарда і звичайно повертається до норми на 3-7 день. При стенокардії АсАТ залишається в нормі. Зниження нормальних показників амінотрансфераз у плазмі може бути при недостатності вітаміну В₆, а також при нирковій недостатності.

Діагностично важливим є одночасне визначення активності АлАТ і АсАТ та розрахунок коефіцієнта де Рітіса – АсАТ/АлАТ, який в нормі дорівнює приблизно 1,3. При інфекційному гепатиті він нижчий за норму (за рахунок значного зростання АлАТ), а при інфаркті міокарда – вищий (за рахунок значного зростання АсАТ).

Контроль виконання практичної роботи

1. Яку субстратну суміш використовують при визначенні активності АлАТ уніфікованим динітрофенілгідразиновим методом Райтмана-Френкеля?
2. Гідразон піровиноградної кислоти в лужному середовищі утворює червоно-буре забарвлення. До кількості якої сполуки є прямопропорційною інтенсивність цього забарвлення?
3. Чому діагностично грамотно одночасно визначати АлАТ і АсАТ?
4. Поясніть, чому при серцевих патологіях більш важливим є визначення рівня АсАТ, ніж АлАТ в крові пацієнта.

Самостійна робота студентів

1. Механізм утворення та роль хлоридної кислоти. Кислотність шлункового соку та форми її вираження. Кількісні показники в нормі та патології за методом рН-метрії. Механізми стимуляції виділення хлоридної кислоти.
2. Гниття білків у товстій кишці.
3. Трансамінази. Локалізація трансаміназ в органах і тканинах. Клініко-діагностичне значення визначення активності трансаміназ.

Література

Основна:

1. Скляр О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжный дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Скляр О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посібн./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.: ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.
6. Скляр О. Я. Клінічна біохімія: Підручник / Скляр О.Я. – Львів, 2006. – С. 82 – 116.

Додаткова:

1. Биохимия человека. / Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. – М.: Мир; Бином. Лаборатория знаний, 2009. – С. 299 – 342.
2. Скляр О. Я. Фізіологічні та клінічні основи гастроентерології / О. Я. Скляр, Є. Р. Косий, Є. Я. Скляр. – Львів, 1997. – 335 с.

Науково-фахова:

1. Харів М. І. Динаміка активності амінотрансфераз сироватки крові щурів за оксидативного стресу та дії ліпосомального препарату/ М. І. Харів // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина – 2016. – № 1. – С. 3 - 7.
2. Zhang Z, Zhang R, McClements DJ. Control of protein digestion under simulated gastrointestinal conditions using biopolymer microgels. Food Res Int. 2017 Oct;100(Pt 2):86-94. doi: 10.1016/j.foodres.2017.08.037. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28888462
3. Egger L, Ménard O, Baumann C, Duerr D, Schlegel P, Stoll P, Vergères G, Dupont D, Portmann R. Digestion of milk proteins: Comparing static and dynamic in

vitro digestion systems with in vivo data. Food Res Int. 2019 Apr;118:32-39. doi: 10.1016/j.foodres.2017.12.049. Epub 2017 Dec 18.

Тема № 15. Дослідження процесів детоксикації аміаку та біосинтезу сечовини. Синтез глутатіону та креатину.

Мета заняття. Знати спеціалізовані шляхи перетворення амінокислот в організмі людини. Засвоїти методи визначення сечовини у сироватці крові. Вміти інтерпретувати отримані дані.

Актуальність теми. У процесі обміну амінокислот та інших азотовмісних сполук утворюється аміак, знешкодження якого є однією з головних детоксикаційних функцій організму. Проміжні метаболіти, які при цьому утворюються, можуть використовуватися для діагностики та контролю за лікуванням. Крім загальних шляхів перетворень, які притаманні всім амінокислотам існують специфічні, властиві тільки окремим із них. Їх продукти можуть відігравати важливу, іноді вирішальну, роль у певних метаболічних перетвореннях.

Конкретні завдання.

- Описувати загальні шляхи метаболізму вуглецевих скелетів амінокислот в організмі людини. Глюкогенні та кетогенні амінокислоти.
- Називати метаболічні закономірності утворення та знешкодження аміаку.
- Відтворювати циркуляторний транспорт аміаку (глутамін, аланін).
- Описувати біосинтез сечовини.
- Описувати механізм циркуляторного транспорту аміаку.
- Експериментально досліджувати кількісний вміст сечовини у сечі.
- Відтворювати формулу глутатіону.
- Відтворювати схему реакцій окиснення-відновлення глутатіону, його роль в обміні органічних пероксидів.
- Описувати біосинтез та біологічну роль креатину та креатинфосфату.

Теоретичні питання

1. Шляхи утворення аміаку. Токсичність аміаку та механізми його знешкодження. Циркуляторний транспорт аміаку (глутамін, аланін).
2. Біосинтез сечовини: локалізація орнітинового циклу; ферментні реакції; джерела аміаку; енергозабезпечення.
3. Глутатіон: будова, біосинтез, біологічні функції, роль в обміні органічних пероксидів.
4. Біосинтез та біологічна роль креатину і креатинфосфату, утворення креатиніну, клініко-біохімічне значення порушень їхнього обміну.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Шляхи утворення аміаку. Токсичність аміаку та механізми його знешкодження. Циркуляторний транспорт аміаку (глутамін, аланін).

1.1. Описати шляхи утворення та знешкодження аміаку в організмі людини у вигляді таблиці.

Шляхи утворення аміаку	Шляхи знешкодження аміаку

1.2. У вигляді схем та реакцій пояснити участь глутаміну та аланіну в циркуляторному транспорті аміаку.

2. Біосинтез сечовини: локалізація орнітинового циклу; ферментні реакції; джерела аміаку; енергозабезпечення.

2.1. Перелічити основні джерела аміаку в організмі.

2.2. Назвати механізми знешкодження аміаку у тканинах людського організму.

2.3. Написати реакції орнітинового циклу із зазначення їх клітинної локалізації.

2.4. Охарактеризувати ключові ферменти орнітинового циклу.

3. Глутатіон: будова, біосинтез, біологічні функції, роль в обміні органічних пероксидів.

3.1 У конспекті написати формулу глутатіону.

3.2. Представити схему синтезу глутатіону.

3.3. Подати у вигляді схеми процес участі глутатіону в знешкодженні

гідропероксидів.

3.4. Пояснити роль ферментів глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази в процесах знешкодження гідропероксидів.

4. Біосинтез та біологічна роль креатину і креатинфосфату, утворення креатиніну, клініко-біохімічне значення порушень їхнього обміну.

4.1. Охарактеризувати два етапи процесу синтезу креатину.

4.2. Подати у вигляді схеми перетворення глікоціаміну до креатину та креатиніну.

4.3. Описати роль креатину і креатинфосфату у метаболізмі м'язової тканини.

4.4. Дати характеристику формам патології м'язової тканини, що виникають внаслідок порушення метаболізму креатину.

Приклади тестів “Крок-1”

1. Природні пептиди можуть виконувати різноманітні функції. Який біологічно активний пептид є одним з головних антиоксидантів і виконує коферментні функції?

- A. Глутатіон
- B. Брадикінін
- C. Окситоцин
- D. Ліберин
- E. Калікреїн

2. У результаті оксидазних реакцій утворюється пероксид водню, який є токсичною речовиною для організму. Важливу роль у його відновленні відіграє глутатіон. Назвіть амінокислоти, які входять до складу глутатіону:

- A. Глутамінова кислота, цистеїн,

гліцин

- B. Аспарагінова кислота, валін, серин
- C. Лізин, метіонін, триптофан
- D. Фенілаланін, лізин, тирозин
- E. Ізолейцин, гістидин, аланін

3. У сечі немовляти визначається цитрулін і високий рівень аміаку. Вкажіть, утворення якої речовини, найімовірніше, порушене у цього малюка:

- A. Сечовина
- B. Аміак
- C. Креатинін
- D. Креатин
- E. Сечова кислота

4. Назвіть необхідний для синтезу креатину переносник

одновуглецевих фрагментів:

- A. SAM
- B. ТГФК
- C. НАДФН
- D. АТФ
- E. НАДН

5. У хлопчика 4-х років після перенесеного важкого вірусного гепатиту спостерігаються блювання, втрати свідомості, судоми. У крові – гіперамоніємія. Порушення якого біохімічного процесу викликало подібний патологічний стан хворого?

- A Порушення знешкодження аміаку в печінці
- B Порушення знешкодження біогенних амінів
- C Посилення гниття білків у кишці
- D Активація декарбоксілування амінокислот
- E Пригнічення ферментів транс амінування

6. Є декілька шляхів знешкодження аміаку в організмі, але для окремих органів є специфічні. Який шлях знешкодження цієї токсичної речовини характерний для клітин головного мозку?

- A. Утворення глутаміну.
- B. Утворення NH_4^+ .

- C. Утворення аспарагіну.
- D. Утворення креатину.
- E. Утворення сечовини.

7. Карбоаміоїлфосфатсинтетаза каталізує реакцію утворення карбоаміоїлфосфату з вільного аміаку. Цей фермент постачає карбоаміоїлфосфат для синтезу:

- A. Сечовини
- B. Пуринів
- C. Креатину
- D. Ліпідів
- E. Амінокислот

8. У новонародженої дитини з перших днів життя спостерігається блювота, наслідком якої є загальна дегідратація. Концентрація аміаку, аланіну та глутамінової кислоти в крові підвищена. Вміст азоту в сечовині дорівнює 2 % від вмісту залишкового азоту в крові. Зниження активності якого ензиму печінки може призводити до таких змін метаболізму?

- A. Карбоаміоїлфосфатсинтетази
- B. Глутаматдегідрогенази
- C. Глутамінсинтетази
- D. Аланінамінотрансферази
- E. Гамма-глутамілтрансферази

9. У дитини спостерігаються порушення функцій центральної

нервової системи. Клініко-біохімічними дослідженнями виявлено гіперамоніємію та уремію. Попередній діагноз – спадкова гіперамоніємія, зумовлена порушенням синтезу сечовини. Порушення синтезу якого ензиму може спричинити це захворювання?

- A. Орнітинкарбомойлтрансферази
- B. Сульфотрансферази
- C. Гліцинтрансферази
- D. Глюкуронілтрансферази

E. Глутатіонтрансферази

10. У хворого, 25 років, спостерігається цитрулінемія, у сечі – підвищений вміст нейтральних і кислих амінокислот, цитруліну. Про дефіцит якого ензиму це свідчить?

- A. Аргініносукцинатсинтетази
- B. Аргініносукцинатліази
- C. Аргінази
- D. Карбамоїлфосфатсинтетази
- E. Орнітинамінотрансферази

Ситуаційні задачі

1. У пацієнта із сечею впродовж доби виділяється 10 г сечовини. Оцініть отриманий показник і зробіть висновок.
2. У реанімаційне відділення госпіталізований чоловік віком 53 роки у стані печінкової коми. Коефіцієнт співвідношення азоту сечовини до залишкового азоту крові знижений до 50 %. На порушення якої функції печінки це вказує. Яку амінокислоту слід включити у комплекс інтенсивної терапії для покращення стану пацієнта?

Практична робота

Визначення вмісту сечовини в сечі

Принцип методу. Метод базується на здатності сечовини, що містить аміногрупи, утворювати з парадиметиламінобензальдегідом в кислому середовищі комплексну сполуку, забарвлену в жовтий колір. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації сечовини в досліджуваній сечі і визначається фотоколориметрично.

Матеріальне забезпечення: сеча; 2 % розчин парадиметил-амінобензальдегіду (ПДМАБА); стандартний розчин сечовини (2,5 %); ФЕК,

піпетки, мікропіпетки, сухі пробірки.

Хід роботи. У пробірку наливають 0,2 мл сечі, додають 1,2 мл розчину ПДМАБА і ретельно перемішують. Через 15 хв пробу фотометрують у сухих кюветах шириною 3 мм (синій світлофільтр, $\lambda = 450 - 480$ нм) проти води. Показник А для контролю – 0,08. Для визначення вмісту сечовини в сечі користуються готовим калібрувальним графіком (0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 г сечовини в 100 мл) і розраховують кількість сечовини в г/добу. Коефіцієнт перерахунку в одиниці СІ (ммоль/добу) дорівнює 16,65. Пояснити отримані результати. Зробити висновок.

Клініко-діагностичне значення. Синтез сечовини відбувається в печінці (цитозоль і мітохондрії), головним чином, з аміаку, який утворюється при дезамінуванні амінокислот, розпаді пуринових і піримідинових нуклеотидів. За добу з сечею здорової людини виділяється 20 – 35 г (або 333 – 583 ммоль) сечовини. У нормі вміст сечовини в сироватці крові становить 3,3 – 8,3 ммоль/л.

Збільшення вмісту сечовини в сироватці крові є однією з головних ознак порушення видільної функції нирок. Крім того, зростання рівня сечовини у сироватці крові може мати позаниркове походження: втрата організмом рідини (блювання, пронос, зневоднення), посилений розпад білків (гостра жирова дистрофія печінки). Зменшення вмісту сечовини може спостерігатися при захворюваннях печінки (паренхіматозна жовтяниця, цироз печінки) внаслідок порушення її синтезу в цьому органі.

Підвищений вміст сечовини у сечі спостерігають при дефіциті білка в їжі, злоякісній анемії, гарячці, інтенсивному розпаді білків в організмі, після прийому саліцилатів, при отруєнні фосфором. Знижений вміст сечовини спостерігається при цирозі печінки, паренхіматозній жовтяниці, нефриті, ацидозі, уремії.

Контроль виконання практичної роботи

1. Принцип визначення сечовини в сечі кольоровою реакцією з парадиметиламінобензальдегідом. Який вміст сечовини у крові та сечі здорової людини? Написати реакції утворення сечовини в організмі.
2. Доповніть речення: низький рівень сечовини в крові пацієнта вказує на функціональні порушення в, оскільки саме в цьому органі відбувається синтез сечовини з, що утворився внаслідок дезамінування
3. Як змінюється рівень сечовини в крові та сечі у людей з хронічними хворобами нирок? Обґрунтуйте відповідь.
4. У пацієнта зі сечею виділяється 10 г сечовини за добу. Оцініть отриманий показник. Які можливі причини його?

Самостійна робота студентів

1. Генетичні дефекти ферментів (ензимопатії) синтезу сечовини.

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.
2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.
4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Склярів О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.
5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посібн./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярів, Л.В.Гайової.-К.: ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

6. Скляр О. Я. Клінічна біохімія: Підручник / Скляр О.Я. – Львів, 2006. – С. 82 – 116.

Додаткова:

1. Биохимия человека. / Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. – М.: Мир; Бином. Лаборатория знаний, 2009. – С. 317 – 355.

Науково-фахова:

1. Oestreicher J, Morgan B. Glutathione: subcellular distribution and membrane transport. *Biochem Cell Biol.* 2019 Jun;97(3):270-289. doi: 10.1139/bcb-2018-0189.

2. Raffa M, Bel Hadj Youssef I, Ben Othman L, Fendri C, Mechri A. Encephale. Plasmatic glutathione levels and their relationships with clinical and therapeutic features in patients with schizophrenia. 2021 Feb;47(1):10-14. doi: 10.1016/j.encep.2020.01.010. Epub 2021 Jan 6.

Тема № 16. Дослідження спеціалізованих шляхів обміну амінокислот у тканинах.

Мета заняття. Знати спеціалізовані шляхи перетворення циклічних амінокислот в організмі людини. Засвоїти методи визначення фенілпіровиноградної кислоти у біологічних рідинах і креатиніну в сироватці крові. Вміти інтерпретувати отримані дані.

Актуальність теми. Специфічний обмін амінокислот відіграє суттєву роль у загальному обміні речовин організму. У результаті обміну амінокислот утворюються біологічно активні сполуки, які у свою чергу регулюють низку біохімічних і фізіологічних процесів в організмі людини.

Конкретні завдання.

- Визначити особливості функціонування загальних шляхів метаболізму безазотистих скелетів амінокислот. Глюкогенні та кетогенні амінокислоти.
- Описувати спадкові ензимопатії обміну циклічних амінокислот фенілаланіну та тирозину – фенілкетонурію, алкаптонурію, альбінізм.
- Експериментально виявляти фенілпіровиноградну кислоту.

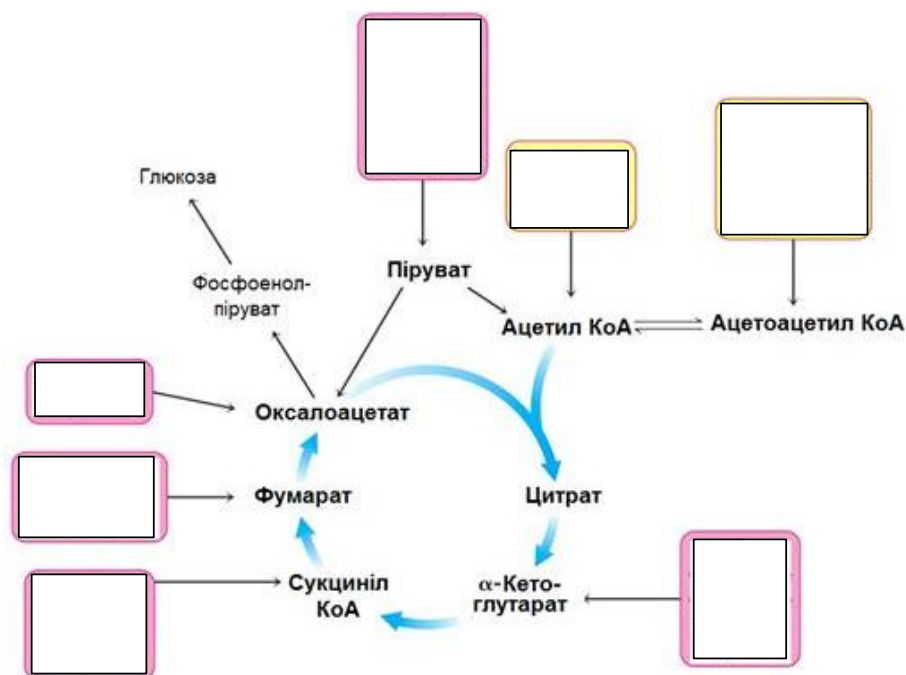
Теоретичні питання

1. Загальні шляхи метаболізму вуглецевих скелетів амінокислот в організмі людини. Глікогенні та кетогенні амінокислоти.
2. Обмін гліцину та серину; інгібітори дигідрофолатредуктази як протипухлинні засоби.
3. Особливості обміну амінокислот з розгалуженими ланцюгами. Участь коферментної форми вітаміну Н у метаболізмі амінокислот.
4. Обмін сірковмісних амінокислот; реакції метилування.
5. Обмін аргініну; біологічна роль оксиду азоту, NO-синтаз.
6. Обмін триптофану: кінуреніновий та серотоніновий шляхи. Спадкові ензимопатії.
7. Спеціалізовані шляхи метаболізму циклічних амінокислот фенілаланіну та тирозину, послідовність ферментативних реакцій. Спадкові ензимопатії.

Алгоритм самостійного вивчення навчального матеріалу:

1. Загальні шляхи метаболізму вуглецевих скелетів амінокислот в організмі людини. Глікогенні та кетогенні амінокислоти

1.1. Подати у вигляді схеми шляхи метаболізму вуглецевих скелетів амінокислот в організмі людини (у порожні клітинки вписати назви амінокислот):



1. 2. Дати визначення: глікогенні амінокислоти – це....

1.3. Дати визначення: кетогенні амінокислоти – це...

2. Обмін гліцину та серину; інгібітори дигідрофолатредуктази як протипухлинні засоби.

2.1. Написати реакції взаємоперетворень гліцину та серину. Вказати їх біологічну роль.

2.2. Представити схему утворення тетрагідрофолату.

2.3. Пояснити принцип протипухлинної дії інгібіторів дигідрофолатредуктази.

3. Особливості обміну амінокислот з розгалуженими ланцюгами.

3.1. Написати схему перетворень амінокислот із розгалуженими ланцюгами.

3.2. Охарактеризувати участь коферментної форми вітаміну Н у метаболізмі амінокислот із розгалуженими ланцюгами.

3.3. Охарактеризувати хворобу кленового сиропу (лейциноз) за схемою:

- причини виникнення,
- клінічні прояви,
- діагностичні критерії виявлення.

4. Обмін сірковмісних амінокислот; реакції метилування.

4.1. Представити схему обміну цистеїну та цистину.

4.2. Представити схему обміну метіоніну та гомоцистеїну.

4.3. Охарактеризувати роль S –аденозилметіоніну у реакціях трансметилування.

4.4. У конспекті охарактеризувати цикл активного метилу.

5. Обмін аргініну; біологічна роль оксиду азоту, NO-синтаз.

5.1. У конспекті представити схему метаболізму аргініну.

5.2. Написати реакцію утворення оксиду азоту з аргініну за участі складної Ca^{2+} -залежної NO–синтази (NOS). Біологічна роль оксиду азоту.

6. Обмін триптофану: кінуреніновий та серотоніновий шляхи. Спадкові ензимопатії.

6.1. У конспекті подати схему обміну триптофану. Охарактеризувати два основні біохімічні шляхи перетворення триптофану (серотоніновий, кінуреніновий).

6.2. Охарактеризувати спадкові ензимопатії, зумовлені порушенням обміну

триптофану.

7. Спеціалізовані шляхи метаболізму циклічних амінокислот фенілаланіну та тирозину, послідовність ферментативних реакцій. Спадкові ензимопатії.

7.1. Подати у вигляді схеми послідовність хімічних перетворень фенілаланіну та тирозину.

7.2. Описати основні шляхи метаболізму фенілаланіну.

7.3. Описати основні шляхи метаболізму тирозину.

7.4. Вказати спадкові ензимопатії, зумовлені порушенням обміну фенілаланіну та тирозину (фенілкетонурія, альбінізм, алкаптонурія), із зазначенням дефектних ферментів. Назвати метаболіти, що накопичуються при кожній із патологій.

Приклади тестів “Крок-1”

1. Похідне вітаміну фолієвої кислоти – тетрагідрофолат – бере участь у перенесенні одновуглецевих фрагментів за умов синтезу

- A. Гліцину з серину
- B. Тирозину з фенілаланіну
- C. Таурину з цистеїну
- D. Цитруліну з аргініну
- E. Серотоніну з триптофану

2. При лабораторному дослідженні дитини виявлено підвищений вміст у крові та сечі лейцину, валіну, ізолейцину та їх кетопохідних. Сеча має характерний запах кленового сиропу. Недостатність якого ферменту викликала це захворювання?

- A. Дегідрогеназа розгалужених амінокислот
- B. Амінотрансфераза
- C. Глюкозо-6-фосфатаза
- D. Фосфофруктокіназа
- E. Фосфофруктомутаза

3. У хворих з тяжкими депресіями знижується рівень серотоніну у мозку та спинно-мозковій рідині. Яка амінокислота є попередником серотоніну?

- A. Триптофан
- B. Треонін
- C. Тирозин
- D. Глутамінова кислота
- E. Аспарагінова кислота

4. Для лікування хвороби

Паркінсона використовують L-ДОФА та його похідні. З якої амінокислоти утворюється ця речовина?

- A. Тирозину
- B. Аспарагіну
- C. Глутамату
- D. Триптофану
- E. Аргініну

5. У дитини першого року життя спостерігається збудженість, відставання у фізичному та розумовому розвитку. Лікар запідозрив спадкове захворювання фенілкетонурію. Визначення в сечі якої речовини є підтвердженням цього діагнозу?

- A. Фенілпірувату
- B. Пірувату
- C. Сечової кислоти
- D. Фенілаланіну
- E. Глутамату

6. У чоловіка наявні ознаки альбінізму: біляве волосся, висока чутливість до сонячного світла, зниження зору. Порушення обміну якої амінокислоти має місце у пацієнта?

- A. Тирозину
- B. Метіоніну
- C. Проліну

D. Гістидину

E. Валіну

7. При алкаптонурії відбувається надмірне виділення з сечею гомогентизинової кислоти. З порушенням метаболізму якої амінокислоти пов'язано виникнення цього захворювання?

- A. Тирозину
- B. Триптофану
- C. Аланіну
- D. Глутаміну
- E. Треоніну

8. У пацієнта, що страждає на спадкове захворювання Хартнупа, спостерігаються пелагropодібні ураження шкіри, порушення розумового розвитку в результаті нестачі коферменту НАД. Причиною цього захворювання є порушення:

- A. Всмоктування та реабсорбції в нирках триптофану
- B. Трансамінування фенілаланіну
- C. Декарбоксилування триптофану
- D. Всмоктування і реабсорбції в нирках метіоніну
- E. Всмоктування і реабсорбції в нирках цистеїну

9. При обстеженні в клініці у чоловіка діагностували гостру променеву хворобу. Лабораторно

встановлено різке зниження серотонину в тромбоцитах. Порухення метаболізму якої речовини є можливою причиною зниження тромбоцитарного серотонину?

A. 5-Окситриптофану
B. Тирозину
C. Гістидину
D. Фенілаланіну

E. Серину

10. Синтез креатину, утворення холіну з етаноламіну, адреналіну з норадреналіну перебігає за участю:

A. SAM
B. ТГФК
C. НАДФН
D. АТФ
E. НАДН

Ситуаційні задачі

1. У лікарню привезли дворічну дитину. Після споживання їжі в неї часто виникає блювота. Дитина відстає у вазі, фізичному та розумовому розвитку. Волосся темне, але є сиве пасмо. Проба сечі після додавання FeCl_3 набула зеленого забарвлення. Результати кількісного аналізу сечі такі: вміст фенілаланіну – 7 ммоль/л за норми 0,1; вміст фенілпірувату – 4,8 ммоль/л за норми 0; вміст феніллактату – 10,3 ммоль/л за норми 0. Про яке порушення метаболізму свідчать отримані дані? Що можна порекомендувати для нормалізації метаболізму стосовно лікувального харчування у цьому випадку?
2. При використанні в процесі протиревматичної терапії метотрексату, структурного аналога фолієвої кислоти, в якості основного лікувального засобу, необхідно додатково приймати препарати фолієвої кислоти, однак перед прийомом лікарських засобів, що містять фолієву кислоту, рекомендується перевіряти вміст вітаміну B_{12} , особливо у пацієнтів старшого віку. Поясніть, в чому полягає суть застосування подібних методів корекції при лікуванні метотрексатом.

Практична робота

Проба Фелінга. Якісна реакція на фенілпіровиноградну кислоту

Принцип методу. Фенілпіровиноградна кислота утворює з іонами

тривалентного феруму комплексну сполуку, забарвлену у синьо-зелений колір.

Матеріальне забезпечення: сеча хворого на фенілкетонурію, 10 % розчин феруму хлориду, крапельниці, фільтри, піпетки.

Хід роботи. До 2 мл свіжовідфільтрованої сечі додають 8 – 10 крапель 10 % розчину FeCl_3 . За наявності у сечі фенілпіровиноградної кислоти через 30 – 60 сек з'являється синьо-зелене забарвлення, яке зникає поступово впродовж 5 – 30 хв (у залежності від концентрації фенілпіровиноградної кислоти в сечі).

Клініко-діагностичне значення. Природжена відсутність у печінці дітей ферменту фенілаланін-4-монооксигенази призводить до блокування окиснення фенілаланіну в тирозин і, відповідно, всіх подальших метаболічних перетворень тирозину. Нагромадження у крові та тканинах фенілаланіну та продуктів його розпаду, в тому числі фенілпіровиноградної кислоти, викликає інтоксикацію організму. Наслідком цього є порушення нормального розвитку мозку і тяжкі неврологічні розлади. Діагностичним критерієм цього спадкового захворювання є підвищений вміст фенілаланіну в крові, наявність фенілпіровиноградної кислоти в сечі.

У нормі концентрація фенілаланіну в крові дітей становить: до 1 місяця – 0,133 ммоль/л, 1 місяць – 1 рік – 0,095 ммоль/л, 1 рік – 14 років – 0,115 ммоль/л.

Пробу на фенілпіровиноградну кислоту можна проводити на фільтрувальному папері. Смужку фільтрувального паперу змочують сечею, висушують на повітрі і наносять краплю 10 % розчину FeCl_3 . Позитивна проба дає синьо-зелене забарвлення. Аналогічну пробу можна проводити на сухій або мокрій дитячій пелюшці.

Контроль виконання практичної роботи

1. Принцип методу проби Фелінга (якісна реакція на фенілпіровиноградну кислоту). При якому захворюванні фенілпіровиноградна кислота з'являється в сечі?
2. У лікарню привезли дворічну дитину. Після споживання їжі в неї часто виникає блювота. Дитина відстає у масі тіла, фізичному та розумовому розвитку. Волосся темне, але є сиве пасмо. Проба сечі після додавання FeCl_3

набула зеленого забарвлення. Результати кількісного аналізу сечі такі: вміст фенілаланіну – 7 ммоль/л за норми 0,01; вміст фенілпірувату – 4,8 ммоль/л за норми 0; вміст феніллактату – 10,3 ммоль/л за норми 0. Про яке порушення метаболізму свідчать отримані дані? Що можна порекомендувати для нормалізації метаболізму стосовно лікувального харчування у цьому випадку?

3. Який тип терапії необхідно рекомендувати дитині, хворій на фенілкетонурію?

4. Поясніть біохімічний механізм зростання рівня фенілаланіну в крові дітей, хворих на фенілкетонурію?

Самостійна робота студентів

2. Роль тетрагідрофолату (H₄-фолату) в перенесенні одновуглецевих фрагментів, інгібітори дигідрофолатредуктази як протипухлинні засоби.

3. Участь коферментних форм вітаміну B₁₂ у метаболізмі амінокислот.

Література

Основна:

1. Склярів О.Я., Бондарчук Т.І., Фартушок Н.В. Біологічна хімія. – Тернопіль.: ТДМУ Укрмендкнига. – 2015. – 702 с.

2. Біологічна хімія. Губський Ю.І., Ніженковська І. В., Корда М. М. та ін. Книжний дом, 2021. – 648 с.

3. Гонський Я.І. Біохімія людини. Підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – 736 с.

4. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі / Бондарчук Т., Гринчишин Н., Климишин Д., Кобилінська Л., Макаренко Т., Мазур О., Склярів О., Федевич Ю., Фоменко І., Хаврона О. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – 454 с.

5. Посібник з біологічної хімії «Крок-1. Стоматологія»: Навч. посібн./упорядники Л.В.Яніцька, З.М.Скоробогатова, О.П.Хаврона, Т.І.Бондарчук; за ред. О.Я.Склярова, Л.В.Гайової.-К.: ВСВ «Медицина», 2019.- 360 с.

6. Скляр О. Я. Клінічна біохімія: Підручник / Скляр О.Я. – Львів, 2006. – С. 203 – 266.

Додаткова:

1. Біохімія ензимів. Ензимодіагностика. Ензимопатологія. Ензимотерапія: Посібник / [Скляр О., Сольські Я., Великий М., Фартушок Н., Бондарчук Т., Дума Д.] – Львів: Кварт, 2008. – С. 51 – 95.

2. Биохимия человека. / Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. – М.: Мир; Бином. Лаборатория знаний, 2009. – С. 317 – 355.

Науково-фахова:

1. Фоменко І.С. Дослідження впливу нестероїдних протизапальних препаратів на процеси ліпопероксидації та активність NO-синтази в слизовій оболонці шлунка та тканині підшлункової залози / І.С. Фоменко, Т.І.Бондарчук, О.Я. Скляр // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – 21, №2. – С. 207-210.

2. Іваночко Р.Б., Л.П. Білецька О.Я.Скляр Зміни показників системи l-аргінін/нітрогену оксид/аргіназа та оксидативних процесів у плазмі крові хворих з хронічною нирковою недостатністю до та після гемодіалізу // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – № 1. – С. 66-71.

3. Albaugh VL, Pinzon-Guzman C, Barbul A. J Surg Oncol. Arginine-Dual roles as an onconutrient and immunonutrient. 2017 Mar;115(3):273-280. doi: 10.1002/jso.24490. Epub 2016 Nov 11.

4. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, French KM, Villalobos E, Kim SY, Luo X, Jiang N, May HI, Wang ZV, Hill TM, Mammen PPA, Huang J, Lee DI, Hahn VS, Sharma K, Kass DA, Lavandero S, Gillette TG, Hill JA. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. Nature. 2019 Apr;568(7752):351-356. doi: 10.1038/s41586-019-1100-z. Epub 2019 Apr 10.

ЗМІСТ

Тема	Стор
Тема №1. Біологічна хімія як наука, об'єкти вивчення та завдання біохімії, методи біохімічних досліджень.	11
Тема № 2. Дослідження фізико-хімічних властивостей і будови білків-ферментів. Механізм дії та кінетика ферментативного каталізу.	19
Тема № 3. Регуляція ферментативних процесів. Медична ензимологія.	29
Тема № 4. Роль водо- та жиророзчинних вітамінів у метаболізмі живих організмів. Дослідження ролі кофакторів та коферментних вітамінів.	37
Тема №. 5 Основні закономірності обміну речовин. Дослідження функціонування, регуляції та енергетичної вартості циклу трикарбонових кислот.	49
Тема № 6. Молекулярні основи біоенергетики	57
Тема № 7. Дослідження анаеробного окиснення глюкози.	68
Тема № 8. Дослідження аеробного окиснення глюкози та альтернативних шляхів обміну моносахаридів.	76
Тема № 9. Дослідження катаболізму та біосинтезу глікогену. Регуляція обміну глікогену. Біосинтез глюкози – глюконеогенез.	84
Тема № 10. Дослідження механізмів метаболічної та гормональної регуляції обміну вуглеводів. Цукровий діабет.	91
Тема № 11. Дослідження обміну триацилгліцеролів і складних ліпідів. Ліполіз та його регуляція.	99
Тема № 12. Бета-окиснення та біосинтез жирних кислот. Обмін кетонових тіл.	108
Тема № 13. Дослідження біосинтезу та біотрансформації холестеролу. Патології ліпідного обміну.	118
Тема № 14. Загальні шляхи перетворень амінокислот у тканинах.	127
Тема № 15. Дослідження процесів детоксикації аміаку та біосинтезу сечовини. Синтез глутатіону та креатину.	137
Тема № 16. Дослідження спеціалізованих шляхів обміну амінокислот у тканинах.	144